

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7374893号
(P7374893)

(45)発行日 令和5年11月7日(2023.11.7)

(24)登録日 令和5年10月27日(2023.10.27)

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 39/12	Z N A	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	G	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16		
A 6 1 K 31/7105(2006.01)	A 6 1 K 31/7105		
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00		

請求項の数 7 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-524368(P2020-524368)	(73)特許権者	510000976
(86)(22)出願日	平成30年11月5日(2018.11.5)		インターベット インターナショナル ベー. フェー.
(65)公表番号	特表2021-505529(P2021-505529 A)		オランダ国、5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメル、ウイム・ドウ・コルベル
(43)公表日	令和3年2月18日(2021.2.18)	(74)代理人	100114188
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/080096		弁理士 小野 誠
(87)国際公開番号	WO2019/110213	(74)代理人	100119253
(87)国際公開日	令和1年6月13日(2019.6.13)		弁理士 金山 賢教
審査請求日	令和3年10月11日(2021.10.11)	(74)代理人	100124855
(31)優先権主張番号	62/596,508		弁理士 坪倉 道明
(32)優先日	平成29年12月8日(2017.12.8)	(74)代理人	100129713
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 重森 一輝
前置審査		(74)代理人	100137213

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ネコカリシウイルスワクチン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下をコードするベネズエラウマ脳炎(V E E)アルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む、ネコカリシウイルス(F C V)に起因する疾患の予防を補助するためのワクチンであって；

(a) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、F C V F 9 様キャプシドタンパク質、または

(b) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、F C V F 9 様キャプシドタンパク質、および、

配列番号 2 のアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含む、強毒全身性 F C V (V S - F C V) キャプシドタンパク質；

そして、ここで、該ワクチンは、薬学的に許容される担体を更に含む、
ワクチン。

【請求項 2】

第 2 の F C V 抗原をコードする追加の V E E アルファウイルス RNA レプリコン粒子を含み、ここで、前記第 2 の F C V 抗原が、前記 F C V キャプシドタンパク質が由来するものとは異なる F C V 株に由来する、請求項 1 に記載のワクチン。

【請求項 3】

非 F C V ネコ病原体に対する防御免疫を誘発するための少なくとも 1 つの非 F C V 抗原をさらに含む、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 4】

非 F C V 抗原に由来する少なくとも 1 つのタンパク質抗原をコードするヌクレオチド配列を含む V E E アルファウイルス RNA レプリコン粒子をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 5】

非アジュバントワクチンである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 6】

病原性 F C V に対してネコを免疫する方法であって、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のワクチンの免疫学的有効量を前記ネコに投与することを含む方法。

【請求項 7】

ネコ被験者に対して免疫学的有効量のワクチンを投与することからなる方法に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のワクチン。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 (e) の下で、2 0 1 7 年 1 2 月 8 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 5 9 6 , 5 0 8 号、2 0 1 7 年 1 1 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 5 8 2 , 0 5 0 号、2 0 1 7 年 1 1 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 5 8 1 , 9 5 5 号および 2 0 1 7 年 1 2 月 1 5 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 5 9 9 , 4 0 1 号の優先権を主張し、その内容全体を参照により本明細書に組み入れる。

20

【0002】

本発明は、ネコカリシウイルスのための新しいワクチンに関する。ワクチンを単独でまたは他の保護剤と組み合わせる製造および使用方法も提供される。

【背景技術】

【0003】

ネコカリシウイルス (F C V) は通常、ネコの上気道疾患を引き起こす。F C V は、ネコヘルペスウイルスとともに、あらゆるネコ呼吸器疾患のうち約 8 0 % の原因であると考えられている。F C V 感染の最も一般的な特徴および臨床徴候は、舌および口腔粘膜上の小胞 (潰瘍) の発現である。これらの小胞は小さな個々の潰瘍として始まり、舌の大部分に広がり、影響を及ぼすことがある。小胞は通常、飲食を妨げず、一般的には問題なく治癒する。感染したネコには発熱も観察されることが多い。

30

【0004】

F C V の特定の株はまた、跛行症候群 (l i m p i n g s y n d r o m e) として知られている疾患をネコに引き起こす。跛行症候群は、発熱、関節および筋肉の痛み (跛行) 、ならびに時に舌 / 口腔潰瘍を特徴とする。さらに、F C V のいくつかの株は、感染したネコに慢性口内炎を引き起こす。その他のあまり一般的でない臨床徴候は、結膜炎、鼻炎および時に肺炎である。F C V に感染したネコは持続的に感染する可能性があり、長期間にわたって感染性ウイルスを排出する可能性がある。

【0005】

F C V は、3 つのオープンリーディングフレーム (O R F) からなる一本鎖のポジティブセンス RNA ゲノムを含む。ゲノムは 3 ' 末端でポリアデニル化され、ウイルスにコードされたタンパク質によって 5 ' 末端で結合されている。第 1 のオープンリーディングフレームは、単一のポリペプチドに発現するウイルスプロテアーゼと RNA 依存性 RNA ポリメラーゼとをコードする。次いで、このポリペプチドはウイルスプロテアーゼによって翻訳後切断される。第 2 のオープンリーディングフレームは、A ~ F と呼ばれる 6 つの領域を有する主要なキャプシドタンパク質 (すなわち、F C V キャプシドタンパク質) をコードする [S c o t t ら、6 0 A m J V e t R e s . : 6 5 2 - 6 5 8 (1 9 9 9)] 。領域 A は切断されて、成熟キャプシドタンパク質を生成する。O R F 2 の領域 B、D および F は F C V 分離株間で比較的保存されているが、領域 C および E は可変であり、O R

40

50

F2の領域Eは、主要なB細胞エピトープを含む [Radfordら、38(2) Vet Res.: 319-335(2007)] を参照]。ORF3は、マイナーな構造タンパク質をコードする [Sosnovtsev and Green, 277 Virology: 193-203(2000)]。

【0006】

ある種の病原体から保護するために、いくつかのベクター戦略が長年にわたってワクチンに採用されてきた。そのようなベクター戦略の1つには、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEE) [Pushkoら、Virology 239: 389-401(1997)]、シンドビス(SIN) [Bredenbeekら、Journal of Virology 67: 6439-6446(1993)] およびセムリキ森林ウイルス(SFV) [Liljestrom and Garoff, Biotechnology (NY) 9: 1356-1361(1991)] を含むいくつかの異なるアルファウイルスから開発されたアルファウイルス由来レプリコンRNA粒子(RP) [Vander Veenら、Anim Health Res Rev. 13(1): 1-9(2012) doi: 10.1017/S1466252312000011; Kamrudら、J Gen Virol 91(Pt 7): 1723-1727(2010)] の使用が含まれる。RPワクチンは、増殖欠損アルファウイルスRNAレプリコンを宿主細胞に送達し、インピボで所望の(1または複数の)抗原導入遺伝子の発現をもたらす [Pushkoら、Virology 239(2): 389-401(1997)]。RPは、いくつかの従来のワクチン製剤と比較した場合、魅力的な安全性および有効性プロファイルを有する [Vander Veenら、Anim Health Res Rev. 13(1): 1-9(2012)]。RPプラットフォームは、病原抗原をコードするために使用されており、ブタおよび家禽用のいくつかの米国農務省認可ワクチンの基礎となっている。

【0007】

FCV分離株は、単一の血清型に属すると長い間特徴付けられてきたが、抗原的に非常に多様であり、FCV F9のようなFCVの比較的古いワクチン株を用いてワクチン接種されたネコ由来の抗体は、現在のあらゆる野外分離株を効率的に中和しない。さらに、全身性疾患および高い死亡率を引き起こす新しいFCV株が同定されている [例えば、米国特許第7,449,323号を参照]。これらの「強毒全身性」(VS FCV)分離株は局地的なアウトブレイクの原因であり、現在のワクチンもこれらの株によって引き起こされる疾患からネコを保護しないものと思われる。このことは、現行のワクチン株を用いてワクチン接種されたネコが、そのような「抗原的に異種の」FCV株によって引き起こされる疾患から完全には保護されておらず、ワクチン接種されたネコであっても、これらの異種株が疾患のアウトブレイクの原因になり得るとの懸念につながっている。したがって、さらに広範囲に反応するウイルス中和(VN)抗体を刺激し、それにより新しい野外分離株に対する優れた保護を提供する新しいワクチンを開発することが望ましい。

【0008】

本明細書におけるいかなる参考文献の引用も、そのような参考文献が本出願に対する「先行技術」として利用可能であることの承認として解釈されないものとする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】米国特許第7,449,323号

【非特許文献】

【0010】

【文献】Scottら、60 Am J Vet Res.: 652-658(1999)

【文献】Radfordら、38(2) Vet Res.: 319-335(2007)

【文献】Sosnovtsev and Green, 277 Virology: 193-203(2000)

【文献】Pushkoら、Virology 239: 389-401(1997)

10

20

30

40

50

【文献】Bredenbeekら、Journal of Virology 67:6439-6446 (1993)

【文献】Liljestrom and Garoff, Biotechnology (NY) 9:1356-1361 (1991)

【文献】Vander Veenら、Anim Health Res Rev. 13(1):1-9 (2012) doi:10.1017/S1466252312000011

【文献】Kamrudら、J Gen Virol 91(Pt 7):1723-1727 (2010)

【文献】Pushkoら、Virology 239(2):389-401 (1997)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、本発明は、1つ以上のネコカリシウイルス(FCV)抗原をコードするベクターを提供する。そのようなベクターは、これらのベクターを含む免疫原性組成物に使用することができる。本発明の免疫原性組成物は、ワクチンに使用され得る。本発明の一態様では、ワクチンは、ワクチン接種された対象(例えば、哺乳動物)をFCVから保護する。この種の特定の実施形態では、ワクチン接種された対象はネコである。さらに特定の実施形態では、ワクチン接種された対象はイエネコである。本発明はさらに、FCVおよび他の疾患、例えばネコの他の感染性疾患に対する防御免疫を誘発するための混合ワクチンを提供する。本発明の免疫原性組成物およびワクチンを製造および使用方法も提供される。

【0012】

具体的な実施形態では、ベクターは、ネコ病原体に由来する1つ以上の抗原をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子である。特定の実施形態では、ネコ病原体はネコカリシウイルス(FCV)である。この種の具体的な実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCVキャプシドタンパク質をコードする。関連する実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードする。特定の実施形態では、FCVキャプシドタンパク質は、FCV F9様キャプシドタンパク質である。他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCV F9様キャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードする。さらに他の実施形態では、FCVキャプシドタンパク質は、強毒全身性FCV(VS-FCV)キャプシドタンパク質である。なお他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、VS-FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードする。さらに他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよびVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントの両方をコードする。

【0013】

なお一層特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、ベネズエラウマ脳炎(VEE)アルファウイルスRNAレプリコン粒子である。さらに一層具体的な実施形態では、VEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、TC-83 VEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子である。他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、シンドビス(SIN)アルファウイルスRNAレプリコン粒子である。なお他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、セムリキ森林ウイルス(SFV)アルファウイルスRNAレプリコン粒子である。代替の実施形態では、裸のDNAベクターは、ネコ病原体に由来する1つ以上の抗原をコードする核酸構築物を含む。この種の特定の実施形態では、裸のDNAベクターは、FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードする核酸構築物を含む。

【0014】

特定の実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、1つ以上のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の特定の実施形態では、

アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、2～4個のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。関連する実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、1つ以上のFCV抗原またはその抗原性フラグメントおよび1つ以上の非FCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の具体的な実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、1つ以上のFCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび1～3個の非FCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。さらに具体的な実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、VS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよびFCV-F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび1～3個の非FCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。

10

【0015】

別の態様では、本発明は、1つ以上のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む免疫原性組成物を提供する。関連する実施形態では、免疫原性組成物は、2～4個のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。この種の特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCVキャプシドタンパク質をコードする。他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードする。特定の実施形態では、免疫原性組成物は、FCV-F9様キャプシドタンパク質をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。他の実施形態では、免疫原性組成物は、FCV-F9様キャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、強毒全身性FCV(VS-FCV)キャプシドタンパク質をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、VS-FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、FCV-F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよびVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントの両方をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。さらに特定の実施形態では、免疫原性組成物は、ベネズエラウマ脳炎(VEE)アルファウイルスRNAレプリコン粒子であるアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。さらに一層具体的な実施形態では、免疫原性組成物は、TC-83 VEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子であるVEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。

20

30

【0016】

なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の2つ以上のセットを含む。この種の特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の一方のセットは第1の抗原をコードし、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の他方のセットは第2の抗原をコードする。この種の特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第1のセットは、1つ以上のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードし、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第2のセットは、1つ以上のFeLV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。特定の実施形態では、FCV抗原は、強毒全身性ネコカリシウイルス(VS-FCV)分離株に由来する。他の実施形態では、FCV抗原は、古典的(F9様)ネコカリシウイルス分離株に由来する。さらに他の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第2のセットは、一方は強毒全身性FCV分離株に由来し、他方はF9様FCVに由来する2つのFCV抗原またはその抗原をコードする。なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、FCV-F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の第1のセットと、VS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の第2のセットとを含む。関連する実施形態では、免疫原性組成物は、VS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の

40

50

第1のセットと、F e L V糖タンパク質（例えば、g p 8 5）またはその抗原性フラグメント（例えば、F e L V糖タンパク質 g p 7 0および/またはg p 4 5）をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の第2のセットとを含む。

【0017】

さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、第1の抗原をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の1つのセットと、第2の抗原をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の別のセットと、第3の抗原をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子の第3のセットとを含む。この種の特定的実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第1のセットは、古典的（F 9様）ネコカリシウイルスに由来するF C V抗原（例えば、キャプシドタンパク質）またはその抗原性フラグメントをコードし、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第2のセットは、強毒全身性ネコカリシウイルスに由来するF C V抗原（例えば、キャプシドタンパク質）またはその抗原性フラグメントをコードし、そして、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第3のセットは、F e L V抗原（例えば、F e L V g p 8 5）またはその抗原性フラグメントをコードする。

10

【0018】

したがって、免疫原性組成物がアルファウイルスRNAレプリコン粒子の複数のセット（例えば、2～10個）を含む特定的実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の第1のセットは、F C V F 9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび/またはV S - F C Vキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードし、アルファウイルスRNAレプリコン粒子の1つ以上の他のセットは、1つ以上の非F C V抗原をコードする。

20

【0019】

この種の特定的実施形態では、非F C V抗原またはその抗原性フラグメントは、ネコヘルペスウイルス（F H V）に由来するタンパク質抗原である。他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコ白血病ウイルス（F e L V）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコニューモウイルス（F P N）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコパルボウイルス（F P V）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、狂犬病ウイルスに由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス（F I P V）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコ免疫不全ウイルスに由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非F C V抗原は、ボルナ病ウイルス（B D V）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコインフルエンザウイルスに由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコ汎血球減少症ウイルス（F P L V）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、ネココロナウイルス（F C o V）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非F C V抗原は、ネコ鼻腔気管炎ウイルス（F V R）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非F C V抗原は、クラミドフィルラ・フェリス（C h l a m y d o p h i l a f e l i s）に由来するタンパク質抗原である。

30

40

【0020】

本発明はまた、本発明のすべてのアルファウイルスRNAレプリコン粒子、裸のDNAベクター、合成メッセンジャーRNAおよびRNAレプリコンを含む本発明の核酸構築物を、ならびに、本発明のすべての核酸構築物（例えば、合成メッセンジャーRNA、RNAレプリコン）、アルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターを含む免疫原性組成物および/またはワクチンを含む。

【0021】

特定的実施形態では、本発明の核酸構築物は、1つ以上のF C V抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の関連する実施形態では、核酸構築物は、2～4個のF C V抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。他の実施形態では、アルファウ

50

イルスRNAレプリコン粒子は、1つ以上のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする核酸構築物を含む。特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、2～4個のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする核酸構築物を含む。

【0022】

なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、2～4個のFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードする核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターを含む。この種の特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび/またはVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよびFeLV糖タンパク質(gp85)またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の特定の実施形態では、gp85の抗原性フラグメントは、FeLV糖タンパク質gp70である。他の関連する実施形態では、gp85の抗原性フラグメントは、FeLV糖タンパク質gp45である。さらに特定の実施形態では、免疫原性組成物は、ベネズエラウマ脳炎(VEE)アルファウイルスRNAレプリコン粒子であるアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。さらに一層具体的な実施形態では、VEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、TC-83 VEEアルファウイルスRNAレプリコン粒子である。

10

【0023】

さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、アルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの2つ以上のセットを含む。この種の特定の実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの一方のセットは第1の核酸構築物を含み、アルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの他方のセットは第2の核酸構築物を含む。この種の具体的な実施形態では、第1の核酸構築物はFCV抗原またはその抗原性フラグメントをコードし、第2の核酸構築物はネコカリシウイルス(FCV)抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の特定の実施形態では、FCV抗原は、強毒全身性ネコカリシウイルス(VS-FCV)分離株に由来する。他の実施形態では、FCV抗原は、古典的(F9様)ネコカリシウイルス分離株に由来する。さらに他の実施形態では、第2の核酸構築物は、一方が強毒全身性ネコカリシウイルス分離株に由来し、他方が古典的(F9様)ネコカリシウイルス分離株に由来する2つのFCV抗原をコードする。

20

30

【0024】

なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、第1の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの1つのセットと、第2の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの別のセットと、第3の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第3のセットとを含む。この種の特定の実施形態では、第1の核酸構築物はFeLV抗原またはその抗原性フラグメントをコードし、第2の核酸構築物は、強毒全身性ネコカリシウイルスに由来するネコカリシウイルス(FCV)抗原またはその抗原性フラグメントをコードし、第3の核酸構築物は、古典的(F9様)ネコカリシウイルスに由来するネコカリシウイルス(FCV)抗原またはその抗原性フラグメントをコードする。

40

【0025】

さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、第1の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの1つのセットと、第2の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの別のセットと、第3の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第3のセットと、第4の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第4のセットとを含む。この種の特定の実施形態では、第1の核酸構築物は、強毒全身性ネコカリシウイルスに由

50

来するネコカリシウイルス（FCV）抗原またはその抗原性フラグメント、および古典的（F9様）ネコカリシウイルスに由来するネコカリシウイルス（FCV）抗原またはその抗原性フラグメントの両方をコードする。

【0026】

なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、第1の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターのセットと、第2の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの別のセットと、第3の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第3のセットと、第4の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第4のセットと、第5の核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターの第5のセットとを含む。そのような実施形態では、第1の核酸構築物、第2の核酸構築物、第3の核酸構築物、第4の核酸構築物および第5の核酸構築物のヌクレオチド配列はいずれも異なる。この種の特定の実施形態では、第1の核酸構築物は、強毒全身性ネコカリシウイルスに由来するネコカリシウイルス（FCV）抗原またはその抗原性フラグメント、および古典的（F9様）ネコカリシウイルスに由来するネコカリシウイルス（FCV）抗原またはその抗原性フラグメントの両方をコードする。

【0027】

したがって、本発明の免疫原性組成物は、非FCV病原体に対する防御免疫を誘発するための少なくとも1つの非FCV抗原をコードする核酸構築物を含むアルファウイルスRNAレプリコン粒子および/または裸のDNAベクターを含有することができる。この種の特定の実施形態では、非FCV抗原は、ネコヘルペスウイルス（FHV）に由来するタンパク質抗原である。他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコ白血病ウイルス（FeLV）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコニューモウイルス（FPN）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコパルポウイルス（FPV）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス（FIPV）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコ免疫不全ウイルスに由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非FCV抗原は、狂犬病ウイルスに由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、ボルナ病ウイルス（BDV）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコインフルエンザウイルスに由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコ汎血球減少症ウイルス（FPLV）に由来するタンパク質抗原である。さらに他の実施形態では、非FCV抗原は、ネココロナウイルス（FCoV）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、ネコ鼻腔気管炎ウイルス（FVR）に由来するタンパク質抗原である。なお他の実施形態では、非FCV抗原は、クラミドフィラ・フェリスに由来するタンパク質抗原である。

【0028】

本発明はさらに、ともにFCV（例えば、FCVキャプシドタンパク質）に由来する1つ以上の抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含み、更に、1つ以上の改変された生/弱毒化または死滅ネコ病原体を含む組合せ免疫原性組成物および/またはワクチン（多価ワクチン）を提供する。特定の実施形態では、免疫原性組成物は、FeLVに由来する抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子と組み合わされた改変された生または死滅クラミドフィラ・フェリスをさらに含む。他の実施形態では、免疫原性組成物は、FeLVに由来する抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子と組み合わされた改変された生または死滅ネコ鼻腔気管炎ウイルス（FVR）をさらに含む。さらに他の実施形態では、免疫原性組成物は、FeLVに由来する抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子と組み合わされた改変された生または死滅ネコ汎血球減少症ウイルス（FPL）をさらに含

10

20

30

40

50

む。特定の実施形態では、ワクチンは、これらの免疫原性組成物のうちの1つ以上の免疫学的有効量を含む。

【0029】

さらに具体的な実施形態では、免疫原性組成物は、V S - F C Vに由来するキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含み、そして更に、改変された生または死滅F9様F C Vをさらに含む。なお他の実施形態では、免疫原性組成物は、V S - F C Vに由来するキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含み、そして更に、改変された生または死滅F9様F C V、改変された生または死滅クラミドフィラ・フェリス、改変された生または死滅F V R、および改変された生または死滅F P Lをさらに含む。関連する実施形態では、免疫原性組成物はまた、F e L Vに由来する抗原またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含む。この種の特定の実施形態では、F e L Vのネコ抗原は、F e L Vウイルス糖タンパク質(g p 85)である。特定の実施形態では、本発明は、これらの免疫原性組成物のうちの1つ以上の免疫学的有効量を含むワクチンを提供する。

10

【0030】

特定の実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、V S - F C Vキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の具体的な実施形態では、V S - F C Vキャプシドタンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列と95%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらに具体的な実施形態では、V S - F C Vキャプシドタンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列と98%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらになお具体的な実施形態では、V S - F C Vキャプシドタンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列を含む。この種の具体的な実施形態では、V S - F C Vキャプシドタンパク質は、配列番号1または配列番号12のヌクレオチド配列によってコードされる。

20

【0031】

関連する実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、F C V F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードする。この種の具体的な実施形態では、F C V F9様キャプシドタンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列と95%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらに具体的な実施形態では、F C V F9様キャプシドタンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列と98%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらになお具体的な実施形態では、F C V F9様キャプシドタンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列を含む。この種の具体的な実施形態では、F C V F9様キャプシドタンパク質は、配列番号3または配列番号13のヌクレオチド配列によってコードされる。

30

【0032】

特定の実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、F e L V糖タンパク質(g p 85)をコードする。この種の具体的な実施形態では、F e L V糖タンパク質g p 85は、配列番号6のアミノ酸配列と95%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらに具体的な実施形態では、F e L V糖タンパク質(g p 85)は、配列番号6のアミノ酸配列を含む。この種のさらになお具体的な実施形態では、F e L V糖タンパク質(g p 85)は、配列番号5または配列番号14のヌクレオチド配列によってコードされる。

40

【0033】

関連する実施形態では、F e L V糖タンパク質g p 70は、配列番号8のアミノ酸配列と95%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらに具体的な実施形態では、F e L V糖タンパク質(g p 85)は、配列番号8のアミノ酸配列を含む。この種のさらになお具体的な実施形態では、F e L V糖タンパク質(g p 70)は、配列番号7または配列番号15のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0034】

50

さらに他の実施形態では、本発明のアルファウイルスRNAレプリコン粒子は、狂犬病ウイルス糖タンパク質(G)をコードする。この種の具体的な実施形態では、狂犬病ウイルス糖タンパク質は、配列番号10のアミノ酸配列と95%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含む。この種のさらに具体的な実施形態では、狂犬病ウイルス糖タンパク質(G)は、配列番号10のアミノ酸配列を含む。この種のさらになお具体的な実施形態では、狂犬病ウイルス糖タンパク質(G)は、配列番号9または配列番号16のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0035】

本発明はさらに、本発明の免疫原性組成物を含む多価ワクチンを含むワクチンを含む。特定の実施形態では、ワクチンは非アジュバントワクチンである。特定の実施形態では、ワクチンは、FCVに起因する疾患の予防を補助する。関連する実施形態では、ネコがワクチンにより免疫されると、ネコ対象に抗体が誘導される。

10

【0036】

本発明はまた、ネコ病原体、例えばFCVに対してネコを免疫する方法であって、本発明のワクチンまたは多価の免疫学的有効量をネコに投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、ワクチンは筋肉内注射を介して投与される。代替の実施形態では、ワクチンは皮下注射を介して投与される。他の実施形態では、ワクチンは静脈内注射を介して投与される。なお他の実施形態では、ワクチンは皮内注射を介して投与される。さらに他の実施形態では、ワクチンは経口投与を介して投与される。なお他の実施形態では、ワクチンは鼻腔内投与を介して投与される。具体的な実施形態では、ネコはイエネコである。

20

【0037】

本発明のワクチンおよび多価ワクチンは、プライマーワクチンおよび/またはブースターワクチンとして投与することができる。具体的な実施形態では、本発明のワクチンは、その後の投与を必要とせずに、単回接種ワクチン(1回用量)として投与される。特定の実施形態では、プライマーワクチンおよびブースターワクチンの両方の投与の場合、プライマーワクチンおよびブースターワクチンは、同一の経路によって投与することができる。この種の特定の実施形態では、プライマーワクチンおよびブースターワクチンはともに皮下注射によって投与される。代替の実施形態では、プライマーワクチンおよびブースターワクチンの両方の投与の場合、プライマーワクチンの投与は1つの経路によって行い、ブースターワクチンの投与は別の経路によって行うことができる。この種の特定の実施形態では、プライマーワクチンは皮下注射によって投与することができ、ブースターワクチンは経口投与することができる。

30

【0038】

本発明はさらに、FCVに対してネコを免疫する方法であって、上記のワクチンの免疫学的有効量をネコに注射することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、ワクチンは、例えば、約 1×10^4 ~ 約 1×10^{10} 又はそれ以上のRPを含むことができる。さらに特定の実施形態では、ワクチンは、約 1×10^5 ~ 約 1×10^9 のRPを含むことができる。さらになお特定の実施形態では、ワクチンは、約 1×10^6 ~ 約 1×10^8 のRPを含むことができる。特定の実施形態では、ネコはイエネコである。

40

【0039】

特定の実施形態では、本発明のワクチンは、0.05 mL ~ 3 mLの用量で投与される。さらに特定の実施形態では、投与される用量は、0.1 mL ~ 2 mLである。なお一層特定の実施形態では、投与される用量は、0.2 mL ~ 1.5 mLである。さらに他の実施形態では、投与される用量は、0.5 mL ~ 2.0 mLである。なお他の実施形態では、投与される用量は、0.3 ~ 1.0 mLである。さらに一層特定の実施形態では、投与される用量は、0.4 mL ~ 0.8 mLである。

【0040】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明を参照することによってさらによく理解されるであろう。

50

【発明を実施するための形態】

【0041】

本発明は、効果的で安全なFCVワクチンを提供する。特定の実施形態では、ワクチンはアジュバント化されていない。一態様では、本発明のワクチンは、ネコ注射部位肉腫を誘発しないが、それでもなお、FCV感染によって引き起こされる上気道疾患および/または跛行症候群からのワクチン接種対象の保護に役立つ。特定の実施形態では、FCVキャプシドタンパク質は、強毒全身性FCV(VS-FCV)に由来する。関連する実施形態では、FCVキャプシドタンパク質は、FCV F9株(F9様FCV)のようなさらに古い株に由来する。

【0042】

したがって、本発明のワクチン組成物は、レシピエントワクチン接種動物の防御免疫の誘発を補助する、ネコカリシウイルスの1つ以上の株由来の抗原をコードする免疫学的有効量のベクターを含む。さらに、本発明は、ワクチン接種の信頼性を改善して、FCVに感染したネコのネコの上気道疾患の減少を補助し、それにより、疾患を比較的一過性または軽度なものとし、および/または感染の減少をもたらす新しい免疫原性組成物を提供する。本発明の特定の態様では、ワクチンは、例えば、VS-FCV、または代わりに、FCV F9様株のような古典的株に由来するFCVキャプシドをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)を含む。

【0043】

さらに具体的な実施形態では、ワクチンは、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEE)のキャプシドタンパク質および糖タンパク質を含み、そして、FCVキャプシドタンパク質および/またはその抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)を含む。さらになお具体的な実施形態では、ワクチンは、VEEの無毒性TC-83株のキャプシドタンパク質および糖タンパク質を含み、そして、1つ以上のFCVキャプシドタンパク質および/またはその1つ以上の抗原性フラグメントをコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)を含む。

【0044】

本発明の別の態様では、ワクチンは、1つ以上のFCVキャプシドタンパク質および/またはその1つ以上の抗原性フラグメントをコードする裸のDNAベクターを含む。本発明のワクチンは、アジュバントの非存在下でネコに投与し、ワクチン接種されたネコをFCVに対して保護することを依然として効果的に補助することができる。

【0045】

本発明をさらに完全に理解するために、以下の定義が提供される。

【0046】

説明の便宜のための単数形の用語の使用は、決してそのように限定することを意図するものではない。したがって、例えば、「ポリペプチド」を含む組成物への言及は、そのようなポリペプチドのうち1つ以上への言及を含む。さらに、「アルファウイルスRNAレプリコン粒子」への言及は、特に指示しない限り、複数のそのようなアルファウイルスRNAレプリコン粒子への言及を含む。

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「およそ」は、用語「約」と区別なく使用され、ある値が示された値の50%以内であること、すなわち、1ミリリットル当たり「およそ」 1×10^8 のアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含有する組成物が、1ミリリットル当たり $0.5 \times 10^8 \sim 1.5 \times 10^8$ のアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含有することを意味する。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「ネコ」は、ネコ科の任意の一員を指す。イエネコ、純血種および/または雑種のペット用ネコ、および野生又は野良ネコはいずれもネコである。

【0049】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、用語「レプリコン」は、それらが存在するならば、細胞培養物または動物宿主に対して親ウイルスの増殖を成功させることができるであろう1つ以上の要素（例えば、構造タンパク質のコード配列）を欠く改変されたRNAウイルスゲノムを指す。好適な細胞の状況では、レプリコンはそれ自体を増幅し、1つ以上のサブゲノムRNA種を生成し得る。

【0050】

本明細書で使用される場合、「RP」と略される用語「アルファウイルスRNAレプリコン粒子」は、例えば、Pushkoら[Virology 239(2):389-401(1997)]によって記載されるように、構造タンパク質、例えば、同じくアルファウイルスに由来するキャプシドおよび糖タンパク質に包み込まれたアルファウイルス由来RNAレプリコンである。レプリコンはアルファウイルスの構成成分（例えば、キャプシドおよび糖タンパク質）をコードしないため、RPは細胞培養物または動物宿主では（ヘルパープラスミドまたは類似の成分を用いることなく）増殖することができない。

10

【0051】

用語「FCV F9様」および「F9様FCV」は、相互に、および用語「古典的FCV」と区別なく使用され、本明細書で使用される場合、FCV F9株が典型的な代表であると考えられる、FCVの比較的早く、以前の万能なワクチン株として特徴付けられ得るFCVである。これとは対照的に、強毒全身性「VS-FCV」または本明細書で区別なく使用される「(VS)FCV」と称されるFCVは、比較的新しいクラスのFCVであり、非常に強毒性であり、FCV F9様株に対して生じた抗体によって中和することができない[米国特許第7,449,323号;Radfordら,38(2)Vet Res 319-335(2007)を参照]。

20

【0052】

用語「非FCV」は、それぞれの病原体および/または抗原（または免疫原）がFCV病原体およびFCV抗原（または免疫原）のいずれでもなく、非FCVタンパク質抗原（または免疫原）がFCVに由来しないことを意味するように、病原体および/または抗原（または免疫原）のような用語を修飾するために使用される。

【0053】

用語「由来する(originate from)」、「由来する(originates from)」および「由来する(originating from)」は、所与のタンパク質抗原およびそれを天然にコードする病原体またはその病原体の株に関して区別なく使用され、本明細書で使用される場合、その所与のタンパク質抗原の未改変および/または切断アミノ酸配列が、その病原体またはその病原体の株によってコードされていることを意味する。本発明の核酸構築物内では、病原体に由来するタンパク質抗原のコード配列は、それが由来する病原体または病原体の株（自然弱毒株を含む）におけるそのタンパク質抗原の対応する配列に対して、発現されたタンパク質抗原のアミノ酸配列の改変および/または切断をもたらすように遺伝的に操作され得る。

30

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「保護する」、または「保護を提供する」、または「防御免疫を誘発する」、「疾患の予防を補助する」、および「保護を補助する」は、感染の何らかの兆候からの完全な保護を必要としない。例えば、「保護に役立つ」は、惹起後に、根底にある感染の症状が少なくとも減少し、および/または症状を引き起こす、根底にある細胞性、生理学的または生化学的な原因または機構のうちの1つ以上が減少および/または排除されるように、保護が十分であることを意味し得る。これに関連して使用される場合、「減少した」は、感染の生理学的状態だけでなく、感染の分子状態を含め、感染の症状に関連することを意味すると理解されたい。

40

【0055】

本明細書で使用される場合、「ワクチン」は、動物、例えばネコ（特定の実施形態ではヒトを含むが、他の実施形態ではヒトに特異的ではない）に適用するのに適した、水を含む液体などの薬学的に許容される担体と典型的に組み合わせられた1つ以上の抗原を含

50

む組成物であり、動物に投与すると、野生型微生物による感染から生じる疾患からの保護を最小限に補助するのに十分に強力な、すなわち、疾患の予防、および/または疾患の予防、改善または治癒を補助するのに十分な強力な免疫応答を誘導する。

【0056】

本明細書で使用される場合、多価ワクチンとは、2つ以上の異なる抗原を含むワクチンである。この種の特定の実施形態では、多価ワクチンは、2つ以上の異なる病原体に対してレシピエントの免疫系を刺激する。

【0057】

用語「アジュバント」および「免疫刺激剤」は、本明細書では区別なく使用され、免疫系の刺激を引き起こす1つ以上の物質として定義される。これに関連して、アジュバントは、1つ以上のワクチン抗原/分離株に対する免疫応答を増強するために使用される。したがって、「アジュバント」は、特定の抗原に対する免疫応答を非特異的に増加させ、ひいては、任意の所与のワクチンに必要な抗原の量、および/または目的の抗原に対する適切な免疫応答をもたらすために必要な注射の頻度を減少させる薬剤である。これに関連して、アジュバントは、1つ以上のワクチン抗原/分離株に対する免疫応答を増強するために使用される。例えば、American Association of Feline Practitioners Feline Vaccination Guidelinesは、非アジュバントFeLVワクチンの使用を提案している[AAFP Feline Advisory Panel, 15:785-808(2013)]。

10

【0058】

本明細書で使用される場合、「非アジュバントワクチン」は、アジュバントを含有しないワクチンまたは多価ワクチンである。

20

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、その修飾された名詞が医薬品に使用するのに適切であることを意味するように形容詞的に使用される。用語「薬学的に許容される」は、例えば、医薬品ワクチン中の賦形剤を説明するために使用される場合、組成物の他の成分と適合し、意図されるレシピエント動物、例えばネコに不都合なほど有害ではないとして賦形剤を特徴付ける。

【0060】

非経口投与」には、皮下注射、粘膜下注射、静脈内注射、筋肉内注射、皮内注射および注入が含まれる。

30

【0061】

本明細書で使用される場合、特定のタンパク質（例えば、タンパク質抗原）に関する用語「抗原性フラグメント」は、抗原性の、すなわち免疫系の抗原認識分子、例えば、免疫グロブリン（抗体）またはT細胞抗原受容体と特異的に相互作用することができる、そのタンパク質のフラグメントである。例えば、FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントは、抗原性であるキャプシドタンパク質のフラグメントである。具体的な実施形態では、FCVキャプシドタンパク質の抗原性フラグメントは、主要なB細胞エピトープを含む、ORF2の領域Eを含む。好ましくは、本発明の抗原性フラグメントは、抗体および/またはT細胞受容体認識に対して免疫優性である。特定の実施形態では、所与のタンパク質抗原に関する抗原性フラグメントは、全長タンパク質の抗原性の少なくとも25%を保持する、そのタンパク質のフラグメントである。好ましい実施形態では、抗原性フラグメントは、全長タンパク質の抗原性の少なくとも50%を保持する。さらに好ましい実施形態では、抗原性フラグメントは、全長タンパク質の抗原性の少なくとも75%を保持する。抗原性フラグメントは、20アミノ酸程度の小さなものである場合もあれば、極端な場合、全長タンパク質から1つのアミノ酸だけが失われている大きなフラグメントである場合もある。特定の実施形態では、抗原性フラグメントは、25~150のアミノ酸残基を含む。他の実施形態では、抗原性フラグメントは、50~250のアミノ酸残基を含む。例えば、FeLVの場合、FeLV gp45糖タンパク質およびFeLV gp70糖タンパク質は、FeLV gp85糖タンパク質の抗原性フラグメントである。

40

50

【0062】

本明細書で使用される場合、2つの配列のアミノ酸残基が同一である場合、1つのアミノ酸配列は、第2のアミノ酸配列に対して100%「同一」であるか、100%の「同一性」を有する。したがって、2つのアミノ酸配列のアミノ酸残基の50%が同一である場合、アミノ酸配列は、第2のアミノ酸配列と50%「同一」である。配列比較は、所与のタンパク質、例えば、比較されるタンパク質、またはポリペプチドの一部に含まれるアミノ酸残基の連続したブロックに対して行われる。特定の実施形態では、普通なら2つのアミノ酸配列間の対応を変更する可能性がある選択された欠失または挿入が考慮に入れられる。

【0063】

本明細書で使用される場合、ヌクレオチドおよびアミノ酸配列のパーセント同一性は、アライメントのデフォルトパラメーター、および同一性のためのデフォルトパラメーターとともに、C, MacVector (MacVector, Inc. Cary, NC 27519), Vector NTI (Informax, Inc MD), Oxford Molecular Group PLC (1996) および Clustal W アルゴリズムを使用して決定することができる。これらの市販のプログラムは、同じまたは類似のデフォルトパラメーターを使用して配列類似性を決定するために使用することもできる。あるいは、例えば、デフォルトパラメーターを使用する GCG (Genetics Computer Group, Program Manual for the GCG Package, Version 7, Madison, Wisconsin) のパイルアッププログラムを使用して、デフォルトのフィルター条件下で Advanced Blast 検索を使用することができる。

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「不活化」微生物は、用語「死滅」微生物と区別なく使用される。本発明の目的では、「不活化」微生物とは、動物に免疫応答を誘導することができるが、動物に感染することができない生物である。本発明の抗原（例えば、不活化ネコカリシウイルス）は、バイナリーエチレンイミン、ホルマリン、ベータプロピオラクトン、チメロサルからなる群から選択される薬剤、または熱によって不活化されてもよい。特定の実施形態では、本発明の RP と組み合わせられた不活化ネコカリシウイルス分離株は、バイナリーエチレンイミンによって不活化される。

【0065】

本発明のアルファウイルス RNA レプリコン粒子は、凍結乾燥され、滅菌水希釈剤によって再水和されてもよい。一方、アルファウイルス RNA レプリコン粒子を別個に保存するが、投与前に他のワクチン成分と混合することを意図する場合、アルファウイルス RNA レプリコン粒子は、これらの成分の安定化溶液、例えば高スクロース溶液中で保存することができる。

【0066】

本発明のワクチンは、静脈内、筋肉内、皮下、経口、鼻腔内、皮内および/または腹腔内ワクチン接種を含む任意の標準的な経路によって容易に投与することができる。当業者であれば、ワクチン組成物が好ましくは各種のレシピエント動物および投与経路に対して適切に製剤化されることを理解するであろう。

【0067】

したがって、本発明はまた、FCV および/または他のネコ病原体に対してネコを免疫する方法を提供する。そのような方法の1つは、本発明のワクチンの免疫学的有効量をネコに注射することを含み、その結果、ネコは適切な FCV 抗体を産生する。

【0068】

多価ワクチン

本発明はまた、多価ワクチンを提供する。例えば、ネコ用ワクチンに有用なタンパク質抗原もしくはその抗原性フラグメントのコード配列、またはタンパク質抗原のそのようなコード配列の組合せは、ワクチン中の FCV [例えば、FCV キャプシドタンパク質] の

10

20

30

40

50

ネコ抗原をコードするものとして、アルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)に付加するか、同じRP中で組み合わせることができる。具体的な実施形態では、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよびVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントの両方をコードし、非FCV抗原をコードする。したがって、そのような多価ワクチンは本発明に含まれる。

【0069】

そのようなタンパク質抗原のうちの1つ以上が由来し得る病原体の例には、ネコ鼻腔気管炎ウイルス(FVR)、ネコ白血病ウイルス(FELV)、ネコ汎血球減少症ウイルス(FPL)ネコヘルペスウイルス(FHV)、他のFCV株、ネコパルボウイルス(FPV) 10
 (FPL)、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス(FIPV)、ネコ免疫不全ウイルス、ボルナ病ウイルス(BDV)、狂犬病ウイルス、ネコインフルエンザウイルス、イヌインフルエンザウイルス、トリインフルエンザ、イヌニューモウイルス、ネコニューモウイルス、クラミドフィラ・フェリス(FKAクラミジア・シタッシ(FKA Chlamydia psittaci))、ボルデテラ・ブロンキセプチカ(Bordetella bronchiseptica)およびバルトネラ(Bartonella)属(例えば、B.ヘンセラ(B. henselae))を含み得る。特定の実施形態では、これらのネコ病原体またはイヌ病原体のうちの1つ以上に由来するキャプシドタンパク質または類似タンパク質のコード配列をFCV抗原と同じRPに挿入することができる。あるいは、またはそれと組み合わせ、これらのネコ病原体またはイヌ病原体のうちの1つ以上に由来するキャプシドタンパク質または類似タンパク質のコード配列を1つ以上の他のRPに挿入することができ、これをワクチン中で、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび/またはVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントをコードするRPと組み合わせることができる。 20

【0070】

さらに、1つ以上の他の生弱毒ウイルス分離株、例えば、生弱毒FCV F9様ウイルス(例えば、改変された生FCV F9)および/または生弱毒ネコヘルペスウイルスおよび/または生弱毒ネコパルボウイルスおよび/または生弱毒ネコ白血病ウイルスおよび/または生弱毒ネコ伝染性腹膜炎ウイルスおよび/または生弱毒ネコ免疫不全ウイルスおよび/または生弱毒ボルナ病ウイルスおよび/または生弱毒狂犬病ウイルスおよび/または生弱毒ネコインフルエンザウイルスおよび/または生弱毒イヌインフルエンザウイルスおよび/または生弱毒トリインフルエンザおよび/または生弱毒イヌニューモウイルスおよび/または生弱毒ネコニューモウイルスとともに、FCVの1つ以上の抗原[例えば、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび/またはVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメント]をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)を加えることができる。さらに、生弱毒クラミドフィラ・フェリスおよび/または生弱毒ボルデテラ・ブロンキセプチカおよび/または生弱毒バルトネラ属(例えば、B.ヘンセラ)も、そのような多価ワクチンに含めることができる。 30

【0071】

さらに、1つ以上の他の死滅ウイルス分離株、例えば、死滅FCV株および/または死滅ネコヘルペスウイルスおよび/または死滅ネコパルボウイルスおよび/または死滅ネコ白血病ウイルスおよび/または死滅ネコ伝染性腹膜炎ウイルスおよび/または死滅ネコ免疫不全ウイルスおよび/または死滅ボルナ病ウイルスおよび/または死滅狂犬病ウイルスおよび/または死滅ネコインフルエンザウイルスおよび/または死滅イヌインフルエンザウイルスおよび/または死滅トリインフルエンザウイルスおよび/または死滅イヌニューモウイルスおよび/または死滅ネコニューモウイルスとともに、FCVの1つ以上の抗原[例えば、FCV F9様キャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメントおよび/またはVS-FCVキャプシドタンパク質またはその抗原性フラグメント]をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子(RP)を加えることができる。さらに、クラミ 40

10

20

30

40

50

ドフィラ・フェリスおよび/またはボルデテラ・ブロンキセプチカおよび/またはバルトネラ属(例えば、B.ヘンセラ)のバクテリン(またはバクテリンの亜分画、例えば線毛亜分画)もそのような多価ワクチンに含めることができる。

【0072】

また、本発明は、本明細書に開示される特定の構成、プロセス工程および材料に限定されず、したがって、構成、プロセス工程および材料はいくらか変動し得ることを理解されたい。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲およびその均等物によってのみ限定されるため、本明細書で使用される用語は特定の実施形態を説明する目的のみのために使用され、限定することを意図しないことをさらに理解されたい。

【表1】

配列表

配列番号	概要	種類
1	ネコカリシウイルス(VS-FCV)	核酸 DNA
2	ネコカリシウイルス(VS-FCV)	アミノ酸
3	ネコカリシウイルス(F9様)	核酸 DNA
4	ネコカリシウイルス(F9様)	アミノ酸
5	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp85)	核酸 DNA
6	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp85)	アミノ酸
7	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp70)	核酸 DNA
8	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp70)	アミノ酸
9	狂犬病ウイルス糖タンパク質	核酸 DNA
10	狂犬病ウイルス糖タンパク質	アミノ酸
11	GGCGCGCCGCACC	核酸
12	ネコカリシウイルス(VS-FCV)	核酸 RNA
13	ネコカリシウイルス(F9様)	核酸 RNA
14	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp85)	核酸 RNA
15	FeLV ウイルス糖タンパク質(gp70)	核酸 RNA
16	狂犬病ウイルス糖タンパク質	核酸 RNA
	TTAATTAA	核酸

【0073】

配列

ネコカリシウイルスキャプシド(VS-FCV)配列番号1

```

a t g g c t g a c g a c g g a t c t g t g a c c a c c c c a g a a c a a g g a
a c a a t g g t c g g a g g a g t g a t t
g c c g a a c c c a g c g c t c a g a t g t c a a c t g c g g c g g a c a t g
g c c t c c g g a a a g t c g g t g g a c
t c c g a g t g g g a a g c c t t c t t c t c g t t c c a c a c g t c c g t g
a a c t g g a g c a c c t c c g a a a c c

```

10

20

30

40

50

c a a g g a a a g a t c c t c t t c a a g c a g t c c c t g g g t c c c c t g
c t g a a c c c g t a c c t g g a g c a c
a t c a g c a a g c t g t a c g t c g c t t g g a g c g g g t c g a t c g a a
g t g c g a t t t t c c a t c t c g g g a
a g c g g c g t g t t c g g t g g t a a a c t g g c c g c c a t c g t c g t g
c c g c c t g g t g t c g a c c c t g t c
c a g t c a a c c t c c a t g c t g c a g t a c c c g c a c g t c c t g t t c
g a c g c a a g a c a a g t g g a g c c a
g t g a t c t t c t c c a t c c c g g a c c t c c g c a a c a g c c t g t a t
c a c t t g a t g t c c g a t a c c g a t
a c c a c t t c c c t c g t g a t c a t g g t g t a c a a c g a t c t g a t c
a a c c c g t a c g c c a a t g a c t c c
a a c a g c t c g g g t t g c a t c g t g a c c g t c g a a a c g a a g c c t
g g c a t c g a t t t c a a g t t t c a t
c t g c t g a a a c c g c c c g g a t c c a t g c t t a c t c a c g g g t c c
a t c c c t t c c g a t c t g a t c c c c
a a g a g c t c c t c c c t g t g g a t t g g g a a c c g c c a c t g g a c c
g a t a t t a c c g a t t t c g t g a t t
c g g c c t t t c g t g t t c c a a g c c a a c c g g c a c t t c g a c t t c
a a c c a g g a g a c t g c c g g c t g g
t c a a c t c c a c g g t t c c g c c c a t t g g c c g t g a c t g t g t c g
c a g t c a a a g g g a g c c a a g c t c
g g g a a c g g c a t c g c c a c c g a c t a c a t t g t g c c t g g a a t c
c c c g a c g g a t g g c c t g a t a c t
a c c a t c c c c a c c a a g c t g a c c c c t a c c g g a g a t t a c g c c
a t c a c c t c c t c c g a c g g c a a t
g a t a t t g a a a c c a a g c t g g a a t a c g a g a a c g c g g a c g t g
a t t a a g a a c a a c a c c a a c t t c
c g c t c c a t g t a t a t c t g c g g a a g c c t c c a g a g g g c t t g g
g g c g a c a a g a a g a t c a g c a a c
a c c g g g t t c a t c a c t a c c g g a g t g a t t t c t g a c a a c t c c
a t c a g c c c t t c g a a c a c a a t t
g a c c a g t c c a a g a t c g t g g t g t a c c a g g a c a a c c a t g t c
a a t t c g g a g g t c c a g a c t a g c
g a c a t c a c t c t t g c c a t c c t g g g c t a c a c c g g a a t t g g a
g a a g a g g c c a t a g g c g c c a a c
c g g g a c t c c g t c g t g a g a a t t t c c g t g c t t c c g g a a a c t
g g a g c a a g g g g c g g a a a t c a c
c c c a t c t t c t a c a a a a a t t c c a t g a a g c t g g g c t a c g t g
a t c t c c t c c a t t g a c g t g t t c
a a c t c c c a a a t c c t c c a c a c c t c g c g c c a g c t g t c a c t g
a a c a a c t a c t t g t t g c c c c c t
g a c t c c t t c g c g g t g t a c c g g a t t a t t g a c a g c a a c g g a
t c a t g g t t c g a c a t t g g g a t t
g a c a g c g a t g g g t t t t c a t t c g t g g g c g t g t c g t c a t t t
c c a a a g c t g g a g t t t c c g c t g
t c c g c c t c a t a c a t g g g c a t c c a g c t c g c a a a g a t c c g g
c t g g c g t c c a a c a t c c g g t c a
t c c a t g a c t a a g c t g t g a

10

20

30

40

【 0 0 7 4 】

50

ネコカリシウイルスキャプシド (VS - FCV) 配列番号 2

MADDGSVTTPEQGT MVGGVIAEPSAQMSTAA DMASGKSV
DSEWEAFFSFHTSVNWSTRSET
QGKILFKQSLGPLLNPLYLEHISKLYVAWSGSIEVRFSSIS
GSGVFGGKLAAIVVPPGVD PV
QSTSM LQYPHVLF DARQVEPVI FSI PDLRNSLYHLMSDT
DTTSLVIMVYNDLINPYANDS
NSSGCIVTVETKPGIDFKFHL LKPPG SMLTHGSIPSDLI
PKSSSLWIGNRHWT DITDFVI
RPFV FQANRHFDFNQETAGWSTPRFRPLAVTVSQSKGAK
LGNGIATDYIVPGIPDGWPD T
TIPTKLTPTGDYAITSSDGNDIETKLEYENADV IKNNTN
FRSMYICGSLQRAWGDKKISN
TGFIT TGVISDNSISPSNTIDQSKIVVYQDNHVNSEVQT
SDITLAILGYTGIGEEAIGAN
RDSVVRISVLPETGARGGNHPIFYKNSMKLG YVISSIDV
FNSQILHTSRQLSLNNYLLPP
DSFAVYRIIDSNGSWFDIGIDSDGF SFVGVSSFPKLEFP
LSASYMGIQLAKIRLASNIRS
SMTKL

10

20

【0075】

ネコカリシウイルス (VS - FCV) キャプシド (配列番号 12)

auggcugacgaggaucugugacccacc cca gaa caa gga
aca augguccgga gga g u g a u u
gccgaacc cagcgcucagaugucaacugcggcggacaug
gccuccgga a agucggugga c
uccgaguggga agccuucuuucucguuccacacguccgug
aacuggagcaccuccga a acc
caaggga a agaucucuuca agcagucccugggguccccug
cugaacc cguaccuggagcac
aucagca agcugua c g u c g c u u g g a g c g g g u c g a u c g a a
gugcgauuuuccaucucggga
agcggcguuguucgguggu a a a c u g g c c g c c a u c g u c g u g
ccgccugguugucgaccucguc
caguc a accuc caugcugcagua acccgcacguccuguu c
gacgca agac a aguggagcca
gugaucuuuc caucccgga cccuccgcaacagccugua u
cacuu g a u g u c c g a u a c c g a u
accacuucccucgugauc auggu gu a c a a c g a u c u g a u c
aacccguacgccc a augacucc
aacagcucggguugcaucgugaccgucgaaacgaagccu
ggcaucgauuuuca aguuucau
cugcuga a accgccccggauccaugcuua cucacgggucc
aucccuu ccgaucugauccc
aagagcuccucuccuguggauugggaaaccgccacuggacc
gauauuaccga uuu c g u g a u u
cggccuuucguguucc a agcc a a c c g g c a c u u c g a c u u c
aacca g g a g a c u g c c g g c u g g
ucaacucccacgguu ccgccca u u g g c c g u g a c u g u g u c g
caguc a a a g g g a g c c a a g c u c

30

40

50

g g g a a c g g c a u c g c c a c c g a c u a c a u u g u g c c u g g a a u c
c c c g a c g g a u g g c c u g a u a c u
a c c a u c c c c a c c a a g c u g a c c c c u a c c g g a g a u u a c g c c
a u c a c c u c c u c c g a c g g c a a u
g a u a u u g a a a c c a a g c u g g a a u a c g a g a a c g c g g a c g u g
a u u a a g a a c a a c a c c a a c u u c
c g c u c c a u g u a u a u c u g c g g a a g c c u c c a g a g g g c u u g g
g g c g a c a a g a a g a u c a g c a a c
a c c g g g u u c a u c a c u a c c g g a g u g a u u u c u g a c a a c u c c
a u c a g c c c u u c g a a c a c a a u u
g a c c a g u c c a a g a u c g u g g u g u a c c a g g a c a a c c a u g u c
a a u u c g g a g g u c c a g a c u a g c
g a c a u c a c u c u u g c c a u c c u g g g c u a c a c c g g a a u u g g a
g a a g a g g c c a u a g g c g c c a a c
c g g g a c u c c g u c g u g a g a a u u u c c g u g c u u c c g g a a a c u
g g a g c a a g g g g c g g a a a u c a c
c c c a u c u u c u a c a a a a a u u c c a u g a a g c u g g g c u a c g u g
a u c u c c u c c a u u g a c g u g u u c
a a c u c c c a a a u c c u c c a c a c c u c g c g c c a g c u g u c a c u g
a a c a a c u a c u u g u u g c c c c c u
g a c u c c u u c g c g g u g u a c c g g a u u a u u g a c a g c a a c g g a
u c a u g g u u c g a c a u u g g g a u u
g a c a g c g a u g g g u u u u c a u u c g u g g g c g u g u c g u c a u u u
c c a a a g c u g g a g u u u c c g c u g
u c c g c c u c a u a c a u g g g c a u c c a g c u c g c a a a g a u c c g g
c u g g c g u c c a a c a u c c g g u c a
u c c a u g a c u a a g c u g u g a

10

20

【0076】

ネコカリシウイルス (F 9 様) キャプシド (配列番号 3)

a t g a c t g c c c c g g a a c a a g g a a c g a t g g t c g g a g g a g t g
a t t g c a g a a c c g t c a g c a c a g
a t g t c c a c c g c t g c c g a c a t g g c c a c t g g a a a g a g c g t g
g a c t c c g a a t g g g a a g c c t t c
t t c t c c t t c c a c a c t t c g g t c a a c t g g t c g a c t a g c g a a
a c c c a g g g g a a g a t t t t g t t c
a a g c a a t c c c t c g g c c c t c t g c t g a a c c c c t a c c t g g a g
c a t c t g g c c a a g c t g t a c g t g
g c a t g g t c g g g c a g c a t c g a a g t g c g c t t t a g c a t t t c c
g g c t c c g g a g t g t t c g g g g g a
a a g c t t g c t g c c a t t g t c g t g c c g c c a g g a g t g g a c c c g
g t g c a g t c c a c t t c t a t g c t c
c a a t a c c c g c a t g t c c t g t t c g a c g c c a g a c a g g t g g a g
c c t g t g a t c t t t t g c c t g c c g
g a t c t c a g g t c c a c c c t g t a t c a c c t c a t g t c c g a c a c c
g a c a c c a c c t c g c t c g t g a t c
a t g g t g t a c a a c g a c c t g a t c a a c c c c t a c g c t a a c g a c
g c c a a c a g c t c a g g t t g c a t t
g t g a c t g t c g a a a c c a a g c c a g g c c c t g a c t t c a a g t t t
c a t t t g c t g a a g c c g c c c g g t
t c c a t g c t g a c c c a c g g c t c g a t c c c a t c c g a c c t g a t c

30

40

50

c c c a a g a c g a g c t c c c t g t g g
 a t c g g a a a c c g c t a c t g g t c c g a t a t t a c c g a c t t c g t g
 a t c a g a c c a t t c g t g t t c c a a
 g c c a a c c g c c a t t t c g a c t t c a a c c a g g a a a c c g c a g g a
 t g g t c g a c c c c t c g a t t c c g c
 c c g a t t t c a g t g a c c a t c a c c g a a c a g a a c g g c g c g a a g
 c t g g g a a t t g g c g t g g c g a c c
 g a c t a c a t c g t g c c g g g a a t c c c g g a t g g a t g g c c t g a t
 a c g a c c a t t c c c g g g g a g c t g
 a t c c c t g c c g g g g a c t a c g c c a t c a c c a a c g g t a c t g g a
 a a c g a c a t c a c c a c t g c c a c c
 g g t t a c g a c a c c g c c g a c a t c a t a a a g a a c a a c a c c a a c
 t t c a g a g g a a t g t a c a t t t g c
 g g c t c c c t g c a a c g c g c t t g g g g t g a c a a a a g a t c t c g
 a a c a c t g c c t t c a t c a c a a c a
 g c g a c t c t g g a c g g c g a t a a c a a c a a c a a g a t c a a t c c t
 t g t a a t a c c a t c g a c c a g t c c
 a a a a t c g t g g t g t t c c a g g a t a a c c a c g t g g g a a a g a a g
 g c g c a g a c c t c c g a c g a c a c t
 c t g g c g c t g c t t g g c t a c a c c g g g a t c g g c g a g c a g g c c
 a t t g g a a g c g a t c g g g a t c g g
 g t c g t g c g g a t c t c c a c c c t c c c c g a g a c t g g a g c a a g g
 g g a g g c a a c c a c c c c a t c t t t
 t a c a a a a a c a g c a t t a a g c t c g g a t a c g t c a t c c g c t c c
 a t c g a t g t g t t c a a c t c t c a a
 a t c c t g c a c a c t t c g c g g c a g c t g t c c c t g a a c c a c t a c
 c t c t t g c c g c c c g a c t c c t t c
 g c c g t c t a c c g g a t c a t t g a t t c g a a c g g g a g c t g g t t c
 g a c a t c g g c a t t g a t a g c g a t
 g g c t t c t c g t t t g t g g g c g t g t c g g g c t t c g g g a a g c t g
 g a g t t c c c a c t g a g c g c c t c a
 t a c a t g g g t a t c c a g c t g g c c a a g a t c a g g c t g g c c t c c
 a a c a t c c g c t c a c c t a t g a c t
 a a g c t g t g a

10

20

30

【0077】

ネコカリシウイルス（F9様）キャプシド（配列番号4）

M T A P E Q G T M V G G V I A E P S A Q M S T A A D M A T G K S V D S E W E A
 F F S F H T S V N W S T S E T Q G K I L F
 K Q S L G P L L N P Y L E H L A K L Y V A W S G S I E V R F S I S G S G V F G
 G K L A A I V V P P G V D P V Q S T S M L
 Q Y P H V L F D A R Q V E P V I F C L P D L R S T L Y H L M S D T D T T S L V
 I M V Y N D L I N P Y A N D A N S S G C I
 V T V E T K P G P D F K F H L L K P P G S M L T H G S I P S D L I P K T S S L
 W I G N R Y W S D I T D F V I R P F V F Q
 A N R H F D F N Q E T A G W S T P R F R P I S V T I T E Q N G A K L G I G V A
 T D Y I V P G I P D G W P D T T I P G E L
 I P A G D Y A I T N G T G N D I T T A T G Y D T A D I I K N N T N F R G M Y I
 C G S L Q R A W G D K K I S N T A F I T T
 A T L D G D N N N K I N P C N T I D Q S K I V V F Q D N H V G K K A Q T S D D
 T L A L L G Y T G I G E Q A I G S D R D R

40

50

V V R I S T L P E T G A R G G N H P I F Y K N S I K L G Y V I R S I D V F N S
 Q I L H T S R Q L S L N H Y L L P P D S F
 A V Y R I I D S N G S W F D I G I D S D G F S F V G V S G F G K L E F P L S A
 S Y M G I Q L A K I R L A S N I R S P M T
 K L

【 0 0 7 8 】

ネコカリシウイルス (F 9 様) キャプシド (配列番号 1 3)

a u g a c u g c c c c g g a a c a a g g a a c g a u g g u c g g a g g a g u g
 a u u g c a g a a c c g u c a g c a c a g

10

a u g u c c a c c g c u g c c g a c a u g g c c a c u g g a a a g a g c g u g
 g a c u c c g a a u g g g a a g c c u u c

u u c u c c u u c c a c a c u u c g g u c a a c u g g u c g a c u a g c g a a
 a c c c a g g g g a a g a u u u g u u c

a a g c a a u c c c u c g g c c c u c u g c u g a a c c c c u a c c u g g a g
 c a u c u g g c c a a g c u g u a c g u g

g c a u g g u c g g g c a g c a u c g a a g u g c g c u u u a g c a u u u c c
 g g c u c c g g a g u g u u c g g g g g a

a a g c u u g c u g c c a u u g u c g u g c c g c c a g g a g u g g a c c c g
 g u g c a g u c c a c u u c u a u g c u c

20

c a a u a c c c g c a u g u c c u g u u c g a c g c c a g a c a g g u g g a g
 c c u g u g a u c u u u u g c c u g c c g

g a u c u c a g g u c c a c c c u g u a u c a c c u c a u g u c c g a c a c c
 g a c a c c a c c u c g c u c g u g a u c

a u g g u g u a c a a c g a c c u g a u c a a c c c c u a c g c u a a c g a c
 g c c a a c a g c u c a g g u u g c a u u

g u g a c u g u c g a a a c c a a g c c a g g c c c u g a c u u c a a g u u u
 c a u u u g c u g a a g c c g c c c g g u

u c c a u g c u g a c c c a c g g c u c g a u c c c a u c c g a c c u g a u c
 c c c a a g a c g a g c u c c c u g u g g

30

a u c g g a a a c c g c u a c u g g u c c g a u a u u a c c g a c u u c g u g
 a u c a g a c c a u u c g u g u u c c a a

g c c a a c c g c c a u u u c g a c u u c a a c c a g g a a a c c g c a g g a
 u g g u c g a c c c c u c g a u u c c g c

c c g a u u u c a g u g a c c a u c a c c g a a c a g a a c g g c g c g a a g
 c u g g g a a u u g g c g u g g c g a c c

g a c u a c a u c g u g c c g g g a a u c c c g g a u g g a u g g c c u g a u
 a c g a c c a u u c c c g g g g a g c u g

a u c c c u g c c g g g g a c u a c g c c a u c a c c a a c g g u a c u g g a
 a a c g a c a u c a c c a c u g c c a c c

40

g g u u a c g a c a c c g c c g a c a u c a u a a a g a a c a a c a c c a a c
 u u c a g a g g a a u g u a c a u u u g c

g g c u c c c u g c a a c g c g c u u g g g u g a c a a a a g a u c u c g
 a a c a c u g c c u u c a u c a c a a c a

g c g a c u c u g g a c g g c g a u a a c a a c a a c a a g a u c a a u c c u
 u g u a a u a c c a u c g a c c a g u c c

a a a a u c g u g g u g u u c c a g g a u a a c c a c g u g g g a a a g a a g
 g c g c a g a c c u c c g a c g a c a c u

c u g g c g c u g c u u g g c u a c a c c g g g a u c g g c g a g c a g g c c
 a u u g g a a g c g a u c g g g a u c g g

50

g u c g u g c g g a u c u c c a c c c u c c c c g a g a c u g g a g c a a g g

g g a g g c a a c c a c c c c a u c u u u
 u a c a a a a a c a g c a u u a a g c u c g g a u a c g u c a u c c g c u c c
 a u c g a u g u g u u c a a c u c u c a a
 a u c c u g c a c a c u u c g c g g c a g c u g u c c c u g a a c c a c u a c
 c u c u u g c c g c c c g a c u c c u u c
 g c c g u c u a c c g g a u c a u u g a u u c g a a c g g g a g c u g g u u c
 g a c a u c g g c a u u g a u a g c g a u
 g g c u u c u c g u u u g u g g g c g u g u c g g g c u u c g g g a a g c u g
 g a g u u c c c a c u g a g c g c c u c a
 u a c a u g g g u a u c c a g c u g g c c a a g a u c a g g c u g g c c u c c
 a a c a u c c g c u c a c c u a u g a c u
 a a g c u g u g a

10

【0079】

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (gp85) 配列番号5

a t g g a g t c a c c a a c a c a c c c t a a a c c t t c t a a a g a c a a a
 a c c c t c t c g t g g a a t c t c g c c t t c c t t g t
 g g g c a t c c t g t t c a c a a t c g a c a t c g g c a t g g c c a a c c c
 t t c g c c g c a t c a g a t c t a c a a t g t g a c a t
 g g g t c a t t a c t a a t g t g c a g a c a a a c a c c c a g g c a a a t g
 c t a c t t c t a t g c t t g g t a c t c t g a c t g a t
 g c t t a t c c a a c c c t g c a c g t c g a c c t t t g c g a t c t c g t c
 g g t g a c a c a t g g g a g c c c a t c g t g c t g a a
 t c c a a c t a a t g t c a a a c a t g g t g c c a g g t a t t c t t c t a g
 c a a a t a c g g g t g t a a g a c c a c t g a t c g g a
 a g a a a c a g c a a c a a a c c t a c c c a t t c t a c g t g t g c c c g g
 g t c a c g c a c c g t c c c t g g g t c c g a a g g g a
 a c a c a t t g t g g g g g a g c c c a a g a c g g t t t t t g c g c t g c t
 t g g g g t t g t g a a a c a a c c g g a g a a g c c t g
 g t g g a a g c c t a c c t c a t c t t g g g a c t a c a t t a c t g t g a a
 a a g a g g c t c t a g c c a g g a t a a c a g c t g c g
 a a g g a a a g t g t a a t c c c c t g g t g c t t c a a t t c a c c c a g a
 a a g g c c g g c a g g c a t c a t g g g a t g g a c c g
 a a a a t g t g g g g a c t t a g a c t c t a t c g c a c c g g a t a c g a c
 c c c a t c g c t c t g t t t a c t g t g t c a c g c c a
 a g t c t c c a c c a t t a c t c c g c c a c a g g c c a t g g g g c c g a a
 t c t g g t c c t c c c g a t c a g a a g c c a c c c t
 c a c g g c a a a g t c a a a c c g g c t c a a a a g t g g c c a c c c a a c
 g g c c c c a g a c a a a t g a g t c c g c a c c t a g g
 t c a g t g g c a c c t a c a a c a a t g g g t c c a a a g c g g a t c g g a
 a c c g g a g a c a g g c t c a t t a a c c t c g t g c a
 a g g g a c t t a t c t g g c c c t t a a c g c t a c t g a c c c c a a c a a
 g a c c a a g g a t t g c t g g c t c t g c c t t g t g a
 g c a g a c c t c c t t a c t a t g a g g g g a t c g c c a t t c t c g g a a
 a c t a c t c a a a t c a g a c c a a c c c c c t c c g
 t c g t g t c t g a g c a c c c c c a g c a c a a g c t t a c t a t t t c a
 g a a g t c a g t g g a c a g g g a a t g t g c a t c g g
 a a c c g t g c c a a a g a c t c a t c a a g c c c t t t g c a a c a a a c
 t c a a c a a g g g c a c a c t g g a g c t c a t t a t c
 t c g c c g c a c c t a a c g g g a c c t a c t g g g c t t g c a a t a c t g
 g a t t g a c c c c g t g t a t c t c t a t g g c c g t g

20

30

40

50

c t g a a t t g g a c t t c c g a c t t c t g c g t g c t t a t t g a g c t t
 t g g c c t a g a g t g a c a t a c c a t c a g c c t g a
 g t a c g t c t a t a c c c a t t t c g c c a a g g c a g t c a g a t t c c g
 g c g g g a g c c t a t c t c c c t g a c t g t g g c c t
 t g a t g c t c g g t g g a c t g a c a g t g g g a g g a a t t g c a g c t g
 g a g t c g g a a c t g g a a c c a a g g c c c t g c t c
 g a a a c t g c t c a g t t c c g g c a g c t g c a g a t g g c c a t g c a c
 a c t g a c a t c c a g g c t c t g g a g g a a t c a a t
 t t c a g c c c t t g a g a a a a g c t t g a c c t c g c t g t c t g a a g t
 g g t c c t c c a a a a c a g g c g c g g t t t g g a c a
 t c c t g t t c c t t c a a g a g g g t g g t c t g t g c g c c g c t c t c a
 a g g a g g a a t g c t g t t t c t a c g c t g a c c a t
 a c c g g g c t g g t g c g c g a t a a c a t g g c a a a g c t g c g g g a a
 c g c t t g a a a c a g a g g c a g c a a c t g t t c g a
 c t c t c a g c a g g g a t g g t t c g a g g g c t g g t t t a a c a a g a g
 c c c a t g g t t t a c c a c t c t g a t c t c t t c a a
 t c a t g g g t c c a c t g c t c a t c c t g c t t c t g a t t c t t c t c t
 t c g g a c c g t g t a t t c t c a a c a g g c t g g t g
 c a g t t t g t c a a g g a c a g a a t c t c g g t g g t c c a g g c c c t g
 a t t c t t a c t c a g c a g t a t c a g c a g a t t a a
 g c a g t a c g a c c c c g a t c g g c c t t g a

10

20

【0080】

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (g p 8 5) 配列番号 6

M E S P T H P K P S K D K T L S W N L A F L V G I L F T I D I G M A N P S P H
 Q I Y N V T W V I T N V Q T N T Q A N A T
 S M L G T L T D A Y P T L H V D L C D L V G D T W E P I V L N P T N V K H G A
 R Y S S S K Y G C K T T D R K K Q Q Q T Y
 P F Y V C P G H A P S L G P K G T H C G G A Q D G F C A A W G C E T T G E A W
 W K P T S S W D Y I T V K R G S S Q D N S
 C E G K C N P L V L Q F T Q K G R Q A S W D G P K M W G L R L Y R T G Y D P I
 A L F T V S R Q V S T I T P P Q A M G P N
 L V L P D Q K P P S R Q S Q T G S K V A T Q R P Q T N E S A P R S V A P T T M
 G P K R I G T G D R L I N L V Q G T Y L A
 L N A T D P N K T K D C W L C L V S R P P Y Y E G I A I L G N Y S N Q T N P P
 P S C L S T P Q H K L T I S E V S G Q G M
 C I G T V P K T H Q A L C N K T Q Q G H T G A H Y L A A P N G T Y W A C N T G
 L T P C I S M A V L N W T S D F C V L I E
 L W P R V T Y H Q P E Y V Y T H F A K A V R F R R E P I S L T V A L M L G G L
 T V G G I A A G V G T G T K A L L E T A Q
 F R Q L Q M A M H T D I Q A L E E S I S A L E K S L T S L S E V V L Q N R R G
 L D I L F L Q E G G L C A A L K E E C C F
 Y A D H T G L V R D N M A K L R E R L K Q R Q Q L F D S Q Q G W F E G W F N K
 S P W F T T L I S S I M G P L L I L L L I
 L L F G P C I L N R L V Q F V K D R I S V V Q A L I L T Q Q Y Q Q I K Q Y D P
 D R P *

30

40

【0081】

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (g p 8 5) 配列番号 1 4

a u g g a g u c a c c a a c a c a c c c u a a a c c u u c u a a a g a c a a a
 a c c c u c u c g u g g a a u c u c g c c u u c c u u g u
 g g g c a u c c u g u u c a c a a u c g a c a u c g g c a u g g c c a a c c c

50

u u c g c c g c a u c a g a u c u a c a a u g u g a c a u
 g g g u c a u u a c u a a u g u g c a g a c a a a c a c c c a g g c a a a u g
 c u a c u u c u a u g c u u g g u a c u c u g a c u g a u
 g c u u a u c c a a c c c u g c a c g u c g a c c u u u g c g a u c u c g u c
 g g u g a c a c a u g g g a g c c c a u c g u g c u g a a
 u c c a a c u a a u g u c a a a c a u g g u g c c a g g u a u u c u u c u a g
 c a a a u a c g g g u g u a a g a c c a c u g a u c g g a
 a g a a a c a g c a a c a a a c c u a c c c a u u c u a c g u g u g c c c g g
 g u c a c g c a c c g u c c c u g g g u c c g a a g g g a
 a c a c a u u g u g g g g a g c c c a a g a c g g u u u u g c g c u g c u 10
 u g g g g u u g u g a a a c a a c c g g a g a a g c c u g
 g u g g a a g c c u a c c u c a u c u u g g g a c u a c a u u a c u g u g a a
 a a g a g g c u c u a g c c a g g a u a a c a g c u g c g
 a a g g a a a g u g u a a u c c c c u g g u g c u u c a a u u c a c c c a g a
 a a g g c c g g c a g g c a u c a u g g g a u g g a c c g
 a a a a u g u g g g g a c u u a g a c u c u a u c g c a c c g g a u a c g a c
 c c c a u c g c u c u g u u u a c u g u g u c a c g c c a
 a g u c u c c a c c a u u a c u c c g c c a c a g g c c a u g g g g c c g a a
 u c u g g u c c u c c c c g a u c a g a a g c c a c c c u
 c a c g g c a a a g u c a a a c c g g c u c a a a a g u g g c c a c c c a a c 20
 g g c c c c a g a c a a a u g a g u c c g c a c c u a g g
 u c a g u g g c a c c u a c a a c a a u g g g u c c a a a g c g g a u c g g a
 a c c g g a g a c a g g c u c a u u a a c c u c g u g c a
 a g g g a c u u a u c u g g c c c u u a a c g c u a c u g a c c c c a a c a a
 g a c c a a g g a u u g c u g g c u c u g c c u u g u g a
 g c a g a c c u c c u u a c u a u g a g g g a u c g c c a u u c u c g g a a
 a c u a c u c a a a u c a g a c c a a c c c c c u c c g
 u c g u g u c u g a g c a c c c c c a g c a c a a g c u u a c u a u u u c a
 g a a g u c a g u g g a c a g g g a a u g u g c a u c g g
 a a c c g u g c c a a a g a c u c a u c a a g c c c u u u g c a a c a a a a c 30
 u c a a c a a g g g c a c a c u g g a g c u c a u u a u c
 u c g c c g c a c c u a a c g g g a c c u a c u g g g c u u g c a a u a c u g
 g a u u g a c c c c g u g u a u c u c u a u g g c c g u g
 c u g a a u u g g a c u u c c g a c u u c u g c g u g c u u a u u g a g c u u
 u g g c c u a g a g u g a c a u a c c a u c a g c c u g a
 g u a c g u c u a u a c c c a u u u c g c c a a g g c a g u c a g a u u c c g
 g c g g g a g c c u a u c u c c c u g a c u g u g g c c u
 u g a u g c u c g g u g g a c u g a c a g u g g g a g g a a u u g c a g c u g
 g a g u c g g a a c u g g a a c c a a g g c c c u g c u c
 g a a a c u g c u c a g u u c c g g c a g c u g c a g a u g g c c a u g c a c 40
 a c u g a c a u c c a g g c u c u g g a g g a a u c a a u
 u u c a g c c c u u g a g a a a a g c u u g a c c u c g c u g u c u g a a g u
 g g u c c u c c a a a a c a g g c g c g g u u u g g a c a
 u c c u g u u c c u u c a a g a g g g u g g u c u g u g c g c c g c u c u c a
 a g g a g g a a u g c u g u u u c u a c g c u g a c c a u
 a c c g g g c u g g u g c g c g a u a a c a u g g c a a a g c u g c g g g a a
 c g c u u g a a a c a g a g g c a g c a a c u g u u c g a
 c u c u c a g c a g g g a u g g u u c g a g g g c u g g u u u a a c a a g a g
 c c c a u g g u u u a c c a c u c u g a u c u c u u c a a
 u c a u g g g u c c a c u g c u c a u c c u g c u u c u g a u u c u u c u c u 50

u c g g a c c g u g u a u u c u c a a c a g g c u g g u g
 c a g u u u g u c a a g g a c a g a a u c u c g g u g g u c c a g g c c c u g
 a u u c u u a c u c a g c a g u a u c a g c a g a u u a a
 g c a g u a c g a c c c c g a u c g g c c u u g a

【0082】

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (g p 7 0) 配列番号 7

a a t c c t a g t c c a c a c c a a a t a t a t a a t g t a a c t t g g g t a
 a t a a c c a a t g t a c a a a c t a a c a c c
 c a a g c t a a c g c c a c c t c t a t g t t a g g a a c c t t a a c c g a t
 g c c t a c c c t a c c c t a c a t g t t g a c
 t t a t g t g a c c t a g t g g g a g a c a c c t g g g a a c c t a t a g t c
 c t a a a c c c a a c c a a t g t a a a a c a c
 g g g g c a c g t t a c t c c t c c t c a a a a t a t g g a t g t a a a a c t
 a c a g a t a g a a a a a a a c a g c a a c a g
 a c a t a c c c c t t t t a c g t c t g c c c c g g a c a t g c c c c c t c g
 t t g g g g c c a a a g g g a a c a c a t t g t
 g g a g g g g c a c a a g a t g g g t t t t g t g c c g c a t g g g g a t g t
 g a g a c c a c c g g a g a a g c t t g g t g g
 a a g c c c a c c t c c t c a t g g g a c t a t a t c a c a g t a a a a g a
 g g g a g t a g t c a g g a c a a t a g c t g t
 g a g g g a a a a t g c a a c c c c c t g g t t t t g c a g t t c a c c c a g
 a a g g g a a g a c a a g c c t c t t g g g a c
 g g a c c t a a g a t g t g g g g a t t g c g a c t a t a c c g t a c a g g a
 t a t g a c c c t a t c g c t t t a t t c a c g
 g t g t c c c g g c a g g t a t c a a c c a t t a c g c c g c c t c a g g c a
 a t g g g a c c a a a c c t a g t c t t a c c t
 g a t c a a a a a c c c c c a t c c c g a c a a t c t c a a a c a g g g t c c
 a a a g t g g c g a c c c a g a g g c c c c a a
 a c g a a t g a a a g c g c c c c a a g g t c t g t t g c c c c c a c c a c c
 a t g g g t c c c a a a c g g a t t g g g a c c
 g g a g a t a g g t t a a t a a a t t t a g t a c a a g g g a c a t a c c t a
 g c c t t a a a t g c c a c c g a c c c c a a c
 a a a a c t a a a g a c t g t t g g c t c t g c c t g g t t t c t c g a c c a
 c c c t a t t a c g a a g g g a t t g c a a t c
 t t a g g t a a c t a c a g c a a c c a a a c a a a c c c c c c c c a t c c
 t g c c t a t c t a c t c c g c a a c a c a a a
 c t a a c t a t a t c t g a a g t a t c a g g g c a a g g a a t g t g c a t a
 g g g a c t g t t c c t a a a a c c c a c c a g
 g c t t t g t g c a a t a a g a c a c a a c a g g g a c a t a c a g g g g c g
 c a c t a t c t a g c c g c c c c c a a c g g c
 a c c t a t t g g g c c t g t a a c a c t g g a c t c a c c c c a t g c a t t
 t c c a t g g c g g t g c t c a a t t g g a c c
 t c t g a t t t t t g t g t c t t a a t c g a a t t a t g g c c c a g a g t g
 a c t t a c c a t c a a c c c g a a t a t g t g
 t a c a c a c a t t t t g c c a a a g c t g t c a g g t t c c g a a g a

10

20

30

40

【0083】

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (g p 7 0) 配列番号 8

N P S P H Q I Y N V T W V I T N V Q T N T Q A N A T S M L G T L T D A Y P T L
 H V D L C D L V G D T W E P I V L N P T N V K H G A R Y S S S
 K Y G C K T T D R K K Q Q Q T Y P F Y V C P G H A P S L G P K G T H C G G A Q

50

D G F C A A W G C E T T G E A W W K P T S S W D Y I T V K R G
 S S Q D N S C E G K C N P L V L Q F T Q K G R Q A S W D G P K M W G L R L Y R
 T G Y D P I A L F T V S R Q V S T I T P P Q A M G P N L V L P
 D Q K P P S R Q S Q T G S K V A T Q R P Q T N E S A P R S V A P T T M G P K R
 I G T G D R L I N L V Q G T Y L A L N A T D P N K T K D C W L
 C L V S R P P Y Y E G I A I L G N Y S N Q T N P P P S C L S T P Q H K L T I S
 E V S G Q G M C I G T V P K T H Q A L C N K T Q Q G H T G A H
 Y L A A P N G T Y W A C N T G L T P C I S M A V L N W T S D F C V L I E L W P
 R V T Y H Q P E Y V Y T H F A K A V R F R R

【0084】

10

ネコ白血病ウイルスエンベロープ糖タンパク質 (gp70) 配列番号15

a a u c c u a g u c c a c a c c a a a u a u a u a a u g u a a c u u g g g u a
 a u a a c c a a u g u a c a a a c u a a c a c c
 c a a g c u a a a c g c c a c c u c u a u g u u a g g a a c c u u a a c c g a u
 g c c u a c c c u a c c c u a c a u g u u g a c
 u u a u g u g a c c u a g u g g g a g a c a c c u g g g a a c c u a u a g u c
 c u a a a c c c a a c c a a u g u a a a a c a c
 g g g g c a c g u u a c u c c u c c u c a a a a u a u g g a u g u a a a a c u
 a c a g a u a g a a a a a a a c a g c a a c a g
 a c a u a c c c c u u u a c g u c u g c c c c g g a c a u g c c c c c u c g
 u u g g g g c c a a a g g g a a c a c a u u g u
 g g a g g g g c a c a a g a u g g g u u u u g u g c c g c a u g g g g a u g u
 g a g a c c a c c g g a g a a g c u u g g u g g
 a a g c c c a c c u c c u c a u g g g a c u a u a u c a c a g u a a a a a g a
 g g g a g u a g u c a g g a c a a u a g c u g u
 g a g g g a a a a u g c a a c c c c u g g u u u u g c a g u u c a c c c a g
 a a g g g a a g a c a a g c c u c u u g g g a c
 g g a c c u a a g a u g u g g g g a u u g c g a c u a u a c c g u a c a g g a
 u a u g a c c c u a u c g c u u u a u u c a c g
 g u g u c c c g g c a g g u a u c a a c c a u u a c g c c g c c u c a g g c a
 a u g g g a c c a a a c c u a g u c u u a c c u
 g a u c a a a a a c c c c c a u c c c g a c a a u c u c a a a c a g g g u c c
 a a a g u g g c g a c c c a g a g g c c c c a a
 a c g a a u g a a a g c g c c c c a a g g u c u g u u g c c c c c a c c a c c
 a u g g g u c c c a a a c g g a u u g g g a c c
 g g a g a u a g g u u a a u a a a u u u a g u a c a a g g g a c a u a c c u a
 g c c u u a a a u g c c a c c g a c c c c a a c
 a a a a c u a a a a g a c u g u u g g c u c u g c c u g g u u u c u c g a c c a
 c c c u a u u a c g a a g g g a u u g c a a u c
 u u a g g u a a c u a c a g c a a c c a a a c a a a c c c c c c c c a u c c
 u g c c u a u c u a c u c c g c a a c a c a a a
 c u a a c u a u a u c u g a a g u a u c a g g g c a a g g a a u g u g c a u a
 g g g a c u g u u c c u a a a a c c c a c c a g
 g c u u u g u g c a a u a a g a c a c a a c a g g g a c a u a c a g g g g c g
 c a c u a u c u a g c c g c c c c c a a c g g c
 a c c u a u u g g g c c u g u a a c a c u g g a c u c a c c c c a u g c a u u
 u c c a u g g c g g u g c u c a a u u g g a c c
 u c u g a u u u u u g u g u c u u a a u c g a a u u a u g g c c c a g a g u g
 a c u u a c c a u c a a c c c g a a u a u g u g
 u a c a c a c a u u u g c c a a a g c u g u c a g g u u c c g a a g a

20

30

40

50

【0085】

狂犬病ウイルスG (配列番号9)

```

a t g g t g c c g c a g g c t c t c c t g t t t g t c c c c c t t c t g g t c
t t t c c a t t g t g t t t t g g g a a a t t c c c t a t c t a c a c a a t t c
c g g a c a a g t t g g g a c c c t g g a g c c c a a t t g a c a t t c a t c
a t c t c a g c t g c c c g a a c a a t t t g g t c g t g g a g g a c g a a g g
a t g c a c c a a c c t g t c g g g g t t c t c c t a c a t g g a a t t g a a
a g t c g g a t a c a t c a g t g c c a t t a a g a t g a a c g g g t t c a c t
t g c a c a g g c g t c g t g a c t g a a g c t g a g a c a t a c a c t a a c
t t c g t g g g a t a t g t c a c t a c c a c t t t c a a a a g a a a g c a t t
t c c g c c c t a c t c c t g a t g c t t g t a g g g c c g c a t a c a a c t
g g a a g a t g g c c g g t g a c c c c a g a t a t g a g g a a t c a c t t c a
c a a t c c g t a c c c t g a c t a c c a c t g g c t t c g g a c t g t c a a
a a c c a c c a a g g a g t c a c t c g t g a t c a t t a g t c c a a g t g t g
g c t g a t c t t g a c c c a t a c g a c c g g t c a c t t c a c t c a c g g
g t g t t c c c g g g g g g a a t t g c t c t g g t g t c g c a g t g t c g t
c a a c c t a c t g c t c c a c a a a c c a c g a t t a c a c c a t t t g g a
t g c c a g a a a a t c c t c g g c t t g g t a t g t c a t g t g a c a t t t t
c a c c a a t t c t c g g g g g a a g a g g g c t t c c a a a g g g t c t g a
a a c t t g c g g c t t t g t c g a t g a g c g g g g c t t g t a t a a g t c a
c t t a a a g g t g c t t g c a a a c t c a a g c t t t g t g g t g t c t t g
g g a t t g a g a t t g a t g g a t g g a a c t t g g g t c g c a a t g c a g a
c t t c t a a c g a a a c c a a a t g g t g c c c t c c c g g a c a g c t t g
t g a a t t t g c a t g a c t t t c g c t c t g a c g a a a t t g a g c a t c t
t g t c g t c g a g g a g t t g g t c a a g a a g c g g g a a g a g t g t c t
g g a t g c t t t g g a a t c a a t c a t g a c c a c c a a g t c a g t g t c t
t t c a g a c g g c t c t c a c a t c t t a g g a a a t t g g t g c c a g g t
t t t g g a a a a g c a t a t a c c a t t t t c a a c a a g a c c c t t a t g g
a a g c c g a t g c t c a c t a c a a g t c t g t c a g g a c t t g g a a t g
a g a t c a t c c c g t c t a a a g g g t g t c t t a g g g t c g g a g g g a g
a t g t c a t c c t c a t g t c a a c g g a g t c t t t t c a a t g g t a t
c a t t c t t g g a c c t g a c g g a a a t g t c c t t a t c c c t g a g a t g
c a a t c t t c c c t c c t c c a g c a a c a c a t g g a a c t t c t t g t c
t c a t c g g t c a t c c c c c t t a t g c a c c c c c t g g c t g a c c c a t
c a a c c g t g t t c a a g a a c g g t g a c g a g g c a g a g g a t t t t g
t c g a g g t c c a c c t t c c c g a t g t g c a t g a a c g g a t c t c t g g
t g t c g a c c t t g g a c t c c c t a a c t g g g g a a a g t a t g t c c t
t c t g t c g g c a g g a g c c c t g a c t g c c t t g a t g t t g a t t a t c
t t c c t g a t g a c t t g t t g g a g g a g a g t c a a t c g g t c g g a g
c c a a c a c a a c a t a a t c t c a g a g g a a c a g g a a g g g a g g t g t
c a g t c a c a c c c c a a a g c g g g a a g a t c a t t t c g t c t t g g g
a g t c a t a c a a g a g c g g a g g t g a a a c c g g a c t g t g a

```

10

20

30

40

【0086】

狂犬病ウイルスG (配列番号10)

```

M V P Q A L L F V P L L V F P L C F G K F P I Y T I P D K L G P W S P I D I H
H L S C P N N L V V E D E G C T N L S G F
S Y M E L K V G Y I S A I K M N G F T C T G V V T E A E T Y T N F V G Y V T T
T F K R K H F R P T P D A C R A A Y N W K
M A G D P R Y E E S L H N P Y P D Y H W L R T V K T T K E S L V I I S P S V A
D L D P Y D R S L H S R V F P G G N C S G

```

50

VAVSSTYCSSTNHDTIWMPE NPR LGMSCDIFTNSRGKRA
 SKGSETCGFVDERGLYKSLKG
 ACKLKL CGVLGLRLMDGTWVAMQTSNETKWCPPGQLVNL
 HDFRSD EIEHLVVEELVKKRE
 ECLDALESIMTTKSVSFRRLSHLRKLVPGFGKAYTIFNK
 TLMEADAHYKSVRTWNEIIPS
 KGCLR VGGRCHPHVNGVFFNGIILGPDGNVLIPEMQSSL
 LQQHMELLVSSVIPLMHPLAD
 PSTVFKNGDEAEDFVEVHLPDVHERISGVDLGLPNWGKY
 VLLSAGAL TALMLIIFLMT CW
 RRVNRSEPTQHNL RGTGREVSVTPQSGKI ISSWESYKSG
 GETGL*

10

【0087】

狂犬病ウイルスG (配列番号16)

auggugccgcaggcucucucuguuugucccccuucugguc
 uuuccauuguguuugggaaaaucccuaucaacacaauuc
 cggacaaguuaggaccucggagcccaauugacauucauc
 aucucagcugcccgaacaauuuggucguggaggacgaagg
 augcaccacaucugucgggguuucuccuacauuggaauuga
 agucggauaacauagugccauuaagauagaacggguucauc
 ugcacaggcugucgugacugaaagcugagacauaacuaac
 uucgugggaauaugucacuaaccacuuucaaaaagaaagcauu
 uccgcccuacucucugaugcuuguaaggccgcacuaacauc
 ggaagauggccggugaccccagaauaugaggaaucacuuca
 caauccguaacccugacuaaccacuggcuucggacuguca
 aaccaccaaaggagucacucgugaucuuaguccaaagugug
 gcugaucuuagaccacaucgaccggucacuucaucacgg
 guguucccgggggggaaauugcuucuggugucgcagugucg
 caaccuacugcuccacaaaaccacgaauaacaccuuugga
 ugcagaaaauccucggcuuugguauugucauugacauuuu
 caccaaaucucggggggaagaggccuuccaaaaggguucuga
 aacuugcggcuuuugucgaugagcggggcuuguaauaguca
 cuuaaaggugcuugcaaaaucuaagcuuuuguggugucuu
 ggaauugagauugauuggaauuggaaccuugggucgcaaugcaga
 cuucuaaacgaaaaccaaauggugcccccggacagcug
 ugaauuuugcaugacuucucgcuucugaagaaaauugagcauc
 ugucgucgaggaguuuggucaagaaagcggggaagaguguc
 ggaugcuuuuggaaucacaucaugaccaccaaagucaguguc
 uucagaccggcucucacaucuuaaggaaaauuggugccagg
 uuuggaaaagcauaaaccauuuucaaacaaagaccuuaugg
 aagccgaugcucacuaacaagucugucaggacuuuggaaug
 agaucaucccgucuaaaaggguucuuaggguccggagggaag
 augucauccucaugucacaacggagucuuuuucaaaugguau
 cauuucuuaggaccugacggaaaauuguccuuaucccugagaug
 caauccuucccuccuccagcaaacacauggaaccuuucuuuc
 ucaucggucauccccuuauugcacccccuggcugacccau
 caaccguguucaagaacggugacgaggcagaggauuuug
 ucgaggucacccuucggauugcuaugaacggauucucug
 ugucgaccuuuggacucccuuaacuggggaaaaguauugc
 ucugucggcaggagcccuugacucuuugauguuauuc

20

30

40

50

u u c c u g a u g a c u u g u u g g a g g a g a g u c a a u c g g u c g g a g
 c c a a c a c a a c a u a a u c u c a g a g g a a c a g g a a g g g a g g u g u
 c a g u c a c a c c c c a a a g c g g g a a g a u c a u u u c g u c u u g g g
 a g u c a u a c a a g a g c g g a g g u g a a a c c g g a c u g u g a
 【 0 0 8 8 】

以下の実施例は、本発明のさらなる認識を提供するのに役立つが、本発明の有効な範囲を制限することを決して意味するものではない。

【 0 0 8 9 】

[実施例]

[実施例 1]

アルファウイルスRNAレプリコン粒子へのFCVキャプシドタンパク質のコード配列の組み込み

緒言

RNAウイルスは、ゲノムに遺伝子操作されたワクチン抗原を導入するためのベクタービヒクルとして使用されてきた。しかし、現在までのそれらの使用は、RNAウイルスにウイルス抗原を組み込み、次いでレシピエント宿主にウイルスを導入することに主に限定されてきた。その結果、組み込まれたウイルス抗原に対する防御抗体が誘導される。アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、病原抗原をコードするために使用されている。そのようなアルファウイルスレプリコンプラットフォームは、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEE) [Pushkoら、Virology 239:389-401(1997)]、シンドビス(SIN) [これによりその内容全体が本明細書に組み込まれるBredenbeekら、Journal of Virology 67:6439-6446(1993)]およびセムリキ森林ウイルス(SFV) [これによりその内容全体が本明細書に組み込まれるLiljestrom and Garoff, Biotechnology (NY) 9:1356-1361(1991)]を含むいくつかの異なるアルファウイルスから開発されている。さらに、アルファウイルスRNAレプリコン粒子は、ブタおよび家禽用のいくつかの米国農務省認可ワクチンの基礎となっている。これらには、ブタ流行性下痢ワクチン(RNA粒子)(製品コード19U5.P1)、ブタインフルエンザワクチン(RNA)(製品コード19A5.D0)、トリインフルエンザワクチン(RNA)(製品コード19O5.D0)および処方品(RNA粒子)(製品コード9PP0.00)が含まれる。

【 0 0 9 0 】

アルファウイルスRNAレプリコン粒子の構築

FCVキャプシドタンパク質のアミノ酸配列を使用して、インシリコでコドン最適化(ネココドン使用)ヌクレオチド配列を生成した。最適化された配列は、商用業者(ATUM, Newark, CA)によって合成DNAとして調製された。したがって、VS-FCVキャプシドタンパク質およびFCV F9様キャプシドタンパク質のアミノ酸配列に基づいて、合成遺伝子をそれぞれ設計した。VS-FCVキャプシドタンパク質[配列番号2]またはFCV F9様キャプシドタンパク質[配列番号4]のアミノ酸配列をコードする構築物を、アルファウイルスレプリコンプラスミドへのクローニングに適切なフランキンク配列を有するようにネコ用にコドン最適化した。

【 0 0 9 1 】

以前に記載されたように[米国特許第9,441,247号を参照;その内容は参照により本明細書に組み込まれる]、以下の改変を加えて、FCVキャプシドタンパク質を発現するように設計されたVEEレプリコンベクターを構築した。制限酵素AscIおよびPacIを用いて、TC-83由来レプリコンベクター「pVEK」[米国特許第9,441,247号に開示され記載されている]を消化した。制限酵素AscIおよびPacIを用いて、FCVキャプシドタンパク質遺伝子のうちの1つ(FCV F9様またはVS-FCVのいずれか)のコドン最適化オープンリーディングフレームヌクレオチド配列を含み、5'フランキンク配列(5'-GGCGCGCCGCACC-3') [配列番号11

10

20

30

40

50

〕および3'フランキンク配列(5'-TTAATTAA-3')を有するDNAプラスミドを同様に消化した。次いで、同様に消化されたpVEKベクターに合成遺伝子カセットをライゲーションし、それぞれFCV F9様およびVS-FCVキャプシドタンパク質をコードする得られたクローンを、「pVHV-F9」および「pVHV-Kalem」と再命名した。「pVHV」ベクターの命名は、pVEKの多重クローニング部位中のAscI部位およびPacI部位を介してクローニングされた導入遺伝子カセットを含むpVEK由来レプリコンベクターを指すように選択された。

【0092】

二重構築物を作製するために、VEEサブゲノムプロモーターおよびFCV Kalem (VS-FCV)キャプシド配列をコードするpVHVベクター領域をPCRによって除去し、F9 FCVキャプシド配列の3'末端とVEE 3'UTR配列との間のpVHV-F9ベクターにライゲーションした。サブゲノムプロモーター配列の重複、およびFCV Kalemキャプシド配列の確認は、「pVHV-F9-Kalem」と呼ばれる最終ベクタークローンの配列決定によって達成した。

【0093】

TC-83 RNAレプリコン粒子(RP)の作製は、以前に記載された方法[米国特許第9,441,247号および米国特許第8,460,913号;その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる]に従って行った。要約すると、pVHVレプリコンベクターDNAおよびヘルパーDNAプラスミドを、NotI制限酵素を用いて線形化した後、MegaScript T7 RNAポリメラーゼおよびキャップ類似体(Promega, Madison, WI)を使用してインビトロ転写を行った。重要なことに、この作製に使用されるヘルパーRNAは、以前に記載されているように、VEEサブゲノムプロモーター配列を欠いている[Kamrudら、J Gen Virol 91(Pt 7):1723-1727(2010)]。レプリコンおよびヘルパー成分の精製RNAを組み合わせ、Verob細胞の懸濁液と混合し、4mmキュベットで電気穿孔し、OptiPro(登録商標)SFM細胞培養培地(Thermo Fisher, Waltham MA)に戻した。一晩インキュベーションした後、ZetaPlus BioCapデプスフィルター(3M, Maplewood, MN)に懸濁液を通し、5%スクロース(w/v)を含有するリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、最後に400mM NaCl緩衝液を用いて、保持されたRPを溶出することによって、細胞および培地からアルファウイルスRNAレプリコン粒子を精製した。溶出したRPを、最終的な5%スクロース(w/v)に配合し、0.22ミクロンのメンブレンフィルターに通し、保存のためにアリコートに分注した。感染Verob細胞単層に対する免疫蛍光アッセイにより機能性RPの力価を決定した。

【0094】

[実施例2]

ネコを対象とした二重構築物FCVワクチンの有効性および安全性の評価

ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEE)の無毒性TC-83株のキャプシドタンパク質および糖タンパク質とともに、2つの異なるFCV株、強毒全身性株(VS-FCV)および古典的ワクチン株(FCV F9様)由来のキャプシドタンパク質をコードする増殖欠損RNA粒子(RP)を含む二重構築物ワクチンを5%スクロースに配合し、凍結保存した。以下の表1に示すように、この二重構築物ワクチンを使用して、2つのFCV株による惹起に対する有効性を評価した。各ネコ10匹の2群に、13~14週齢の時点で、次いで21日後に、プライム/ブーストレジメンで二重構築物FCVワクチンを接種した。対照ネコの2群に、同じレジメンにより、細胞培養培地(Earle塩を含む最小必須培地、EMEM)からなるプラセボワクチンを接種した。

【表 2】

表 1

ワクチン接種プロトコル

治療群	動物の数	試験製品	ワクチン 用量	惹起株
1	9	二重構築物 RP-FCV	6.1×10^7	古典的 FCV(株 255)
2	7	プラセボ	適用せず	古典的 FCV(株 255)
3	9	二重構築物 RP-FCV	6.1×10^7	強毒全身性 FCV(Kalem#株)
4	7	プラセボ	適用せず	強毒全身性 FCV(Kalem 株)

#内部参照

【0095】

ワクチン接種後、ワクチンに対するあらゆる局所的または全身的反応、およびFCV感染の臨床徴候についてネコを観察することにより、ワクチンに対する有害反応についてネコを観察した。ワクチン接種したネコのいずれにも有害反応は観察されなかった。

【0096】

ブースターワクチン接種の3週間後、第1群および第2群のネコに、FCV株255（古典的FCV惹起株）の強毒培養物を鼻腔内投与して惹起した。ブースターワクチン接種の3週間後、第3群および第4群のネコに、強毒全身性FCV惹起株（FCV株Kalem）の強毒培養物を鼻腔内投与して惹起した。

【0097】

以下のように惹起後14日間にわたり、FCV感染の臨床徴候についてネコを観察した。ネコを観察し、死亡、抑鬱/嗜眠、体温、鼻および口腔の潰瘍、鼻および眼の分泌物、跛行、脱水ならびにくしゃみを含む臨床徴候を連日スコア化した。惹起後14日間の間隔をあけて4日間にわたり体重を測定した。観察された各臨床徴候に、重症度と、臨床徴候が観察された日数とに基づいて加重数値スコアを付与した。次いで、各ネコに、毎日の加重スコアの合計に基づいて合計の加重スコアを付与した。次いで、各治療群の平均および中央値加重スコアを計算した。惹起が有効であると考えられるためには、対照ネコの80%にFCV感染の臨床徴候（発熱以外）が認められなければならない。惹起の結果を以下の表2に要約する。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2
惹起の結果

治療群	試験製品	惹起株	中央値加重臨床スコア	平均加重臨床スコア
1	二重構築物 RP-FCV	古典的 FCV(株 255)	5	6.3
2	プラセボ	古典的 FCV(株 255)	16	14.3
3	二重構築物 RP-FCV	強毒全身性 FCV(Kalem 株)	10	8.8
4	プラセボ	強毒全身性 FCV(Kalem 株)	38	36.9

【0098】

プラセボワクチンを接種した対照ネコの100%がFCV感染の臨床徴候（発熱以外）を示したため、両株に対する惹起は有効であると考えられた。

【0099】

FCVの強毒全身性および古典的ワクチン株をコードする二重構築物 RP-FCV ワクチンは、2つの異なるFCV株、すなわち、古典的FCV株および強毒全身性FCV株に対してネコを保護した。この実験用ワクチンはネコに対して安全であることが分かった。

【0100】

[実施例 3]

2つの異なるRNA粒子ワクチンの投与による阻害の評価

血清学的応答、惹起に対する有効性および阻害を含む、アルファウイルスRNAレプリコン粒子FCVワクチンの複数の態様を評価するために試験を実施した。古典的FCVワクチン株（F9）のキャプシドタンパク質をコードするRP-FCV構築物ワクチンを、ゼラチン、NZアミンおよびスクロースからなる安定剤に配合し、凍結乾燥した。ネコ5匹の2群に、17週齢の時点でRP-FCVワクチンを接種した。21日後、第1群のネコにはRP-FCVワクチンのブースター用量のみを投与し、第2群のネコにはRP-FCVワクチンのブースター用量と、表3に示す一定用量のRP-狂犬病ワクチンを同時に投与した。RP-狂犬病ウイルスワクチンは、同じTC-83 VEEアルファウイルスプラットフォームにおいて狂犬病ウイルス糖タンパク質（G）をコードする構築物である。

【表 4】

表 3

ワクチン接種プロトコル

治療群	試験製品-初回ワクチン接種 (0日目)	(1または複数の)試験製品-ブースターワクチン接種 (21日目)
1	RP-FCV(F9)	RP-FCV(F9)
2	RP-FCV(F9)	RP-FCV(F9)
		RP-狂犬病ウイルス

【0101】

各ワクチン接種後、ワクチンに対するあらゆる局所的または全身的反応についてネコを

観察することにより、ワクチンに対する有害反応についてネコを観察した。ワクチン接種したネコのいずれにも有害反応は観察されなかった。

【0102】

初回ワクチン接種日（試験0日目）、ブースターワクチン接種日（試験21日目）、および初回ワクチン接種の6週間後（試験42日目）にネコを採血し、血清を採取した。血清中和アッセイによって、FCV F9に対する抗体価について血清を試験した。また、迅速蛍光焦点抑制試験（RFFIT）によって、狂犬病ウイルスに対する抗体価についても血清を試験した。RFFITの結果は、国際単位/mL（IU/mL）として報告する。以下の表4および表5に血清学的結果を要約する。

【表5】

10

表4

FCV F9 血清学的結果

治療群	ワクチン接種レジメン (0日目/21日目)	FCV(F9)抗体価(幾何平均)		
		0日目	21日目	42日目
1	RP-FCV(F9)/ RP-FCV(F9)	<2	3	34
2	RP-FCV(F9)/RP- FCV(F9)+RP-狂犬病ウイルス	<2	3	38

20

【0103】

FCV(F9)抗体価（ブースター後に採取した血清試料に対する）の比較に基づくと、RP-狂犬病ウイルスワクチンとの同時接種は、RP-FCV(F9)ワクチンに対する抗体反応を阻害しない。

【表6】

表5

狂犬病ウイルスの血清学的結果

治療群	ワクチン接種レジメン (0日目/21日目)	狂犬病抗体価(幾何平均 IU/mL)		
		0日目	21日目	42日目
1	RP-FCV(F9)/ RP-FCV(F9)	2	1	試験せず
2	RP-FCV(F9)/RP- FCV(F9)+RP-狂犬病ウイルス	1	<1	39

30

【0104】

この試験には、RP-狂犬病ウイルスワクチンのみを接種した対照群は含めなかったが、第2群のブースター後狂犬病力価を比較するために、他の試験から過去に得られたデータを以下の表6に示す。

40

50

【表 7】

表 6

狂犬病ウイルスの血清学的結果(複数の試験)

治療群	ワクチン接種レジメン	RP-狂犬病ウイルスの効力	狂犬病抗体価(幾何平均 IU/mL)	
			ワクチン接種前	ワクチン接種後約 1 カ月*
2	RP-FCV(F9)/ RP-FCV(F9)+ RP-狂犬病ウイルス	1.3×10^7	1	39
試験 RUS-006	RP-狂犬病ウイルス単回ワクチン接種	2.7×10^7	<0.1	42.7
試験 RUS-006	RP-狂犬病ウイルス単回ワクチン接種	2.6×10^6	<0.1	17.6

*試験 RUS-006 に用いたネコから、ワクチン接種の 30 日後に血清用に採血した

【0105】

RP-狂犬病ウイルスワクチンの効力、およびワクチン接種後の狂犬病抗体価に基づく、RP-FCVワクチンの事前接種は、RP-狂犬病ウイルスワクチンに対する抗体反応を阻害しない。ベクター免疫は、プラットフォームに基づくワクチンの懸念事項であるが、この試験結果は、有効性を損なうことなく、複数の RP に基づくワクチンを動物に使用することができることを示唆している。

【0106】

RP-狂犬病ウイルスとの同時ワクチン接種が RP-FCV(F9) の有効性を阻害しないことを確認するために、試験を修正し、継続した。ワクチン接種されていない対照として役立つように、同年齢のネコ 5 匹の群を試験に追加した。第 1 群および第 2 群の初回ワクチン接種の 79 日後、全ネコに強毒の古典的 FCV 株 (FCV 255) を鼻腔内投与して惹起した。

【0107】

惹起後 14 日間にわたり、FCV 感染の以下の臨床徴候、すなわち、死亡、抑鬱/嗜眠、体温、鼻および口腔の潰瘍、鼻および眼の分泌物、跛行、脱水ならびにくしゃみについてネコを観察し、連日スコア化した。惹起後 14 日間の間隔をあけて 4 日間にわたり体重を測定した。観察された各臨床徴候に、重症度と、臨床徴候が観察された日数とに基づいて加重数値スコアを付与した。次いで、各ネコに、毎日の加重スコアの合計に基づいて合計の加重スコアを付与した。次いで、各治療群の平均および中央値加重スコアを計算した。惹起が有効であると考えられるためには、対照ネコの 80% に FCV 感染の臨床徴候 (発熱以外) が認められなければならない。惹起の結果を以下の表に要約する。

【表 8】

表 7

阻害試験の惹起の結果

治療群	ワクチン接種レジメン (0 日目/21 日目)	平均加重臨床スコア	中央値加重臨床スコア
1	RP-FCV(F9)/ RP-FCV(F9)	3	4.0
2	RP-FCV(F9)/RP-FCV(F9)+RP- 狂犬病ウイルス	2	4.4
3	ワクチン接種せず	20	19.6

【 0 1 0 8 】

ワクチン接種しなかった対照ネコの100%がFCV感染の臨床徴候（発熱以外）を示したため、惹起は有効であると考えられた。両ワクチン接種群（第1群および第2群）は、強毒のFCV惹起から有意に保護された（両群についてp値0.012）。

【 0 1 0 9 】

臨床スコアの比較に基づくと、RP-狂犬病ウイルスワクチンとの同時ワクチン接種は、RP-FCV（F9）ワクチンの有効性を阻害しない。この実験用ワクチンはネコに対して安全であることが分かった。

【 0 1 1 0 】

[実施例 4]

単一のFCV F9様キャプシドタンパク質をコードするRP構築物のネコに対するワクチン有効性の評価

単一のFCV F9様キャプシドタンパク質（RP-FCV F9）をコードするアルファウイルスRNAレプリコン粒子を含むネコ用ワクチンの有効性をさらに評価するために本試験を実施した。古典的FCV惹起に対して、ワクチンとプラセボ対照群とを比較した。この一価ワクチンまたはプラセボのいずれかをネコに接種し、その後、古典的FCVを用いて惹起した。臨床スコアは、FCV感染の典型的な徴候、主に口腔および外部の潰瘍ならびに鼻炎に基づき、これをFCV惹起後14日間にわたりスコア化した。スコアリングシステムは、上記の実施例2および3で説明したものと同一である。一方、プラセボ対照の平均臨床スコアは92であったが、RP-FCV F9ワクチンの平均臨床スコアはわずか2であった。また、驚いたことに、RP-FCV F9ワクチンのスコアは、単一の弱毒化生FCV F9様ウイルスを個別に含めた2つのワクチンにより得られたスコアよりも顕著に低かった。この実験はさらに、FCVの古典的ワクチン株をコードするRP-FCVワクチンが、FCV F9様ウイルスからネコを保護することを示している。

【 0 1 1 1 】

本発明は、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲が限定されるべきではない。実際、本明細書に記載されているものに加えて、本発明の様々な変更が、前述の説明から当業者には明らかになるであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。

【 0 1 1 2 】

さらに、核酸またはポリペプチドに与えられるすべての塩基サイズまたはアミノ酸サイズ、およびすべての分子量または分子量値は近似値であり、説明のために提供されていることを理解されたい。

【 配列表 】

[0007374893000001.app](#)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 1 2 N 7/01 (2006.01)
 A 0 1 K 67/027(2006.01)
 C 1 2 N 15/33 (2006.01)
 C 1 2 N 15/86 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/12 1 7 1
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 1 2 N 7/01
 A 0 1 K 67/027
 C 1 2 N 15/33
 C 1 2 N 15/86 Z

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ターピー, イアン

イギリス国、バッキンガムシャー・エムケー7・7エージェー、ミルトン・ケインズ、ウォルトン・マナー・ウォルトン

審査官 平井 裕彰

(56)参考文献 国際公開第2017/109045(WO, A1)

特表2007-537761(JP, A)

Expert Reviews in Molecular Medicine, 2008年, 10, e33

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)