(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6836400号
(P6836400)

(45)発行日　令和3年3月3日(2021.3.3)　(24)登録日　令和3年2月9日(2021.2.9)

(51)Int.Cl.		F I		
C12N 15/62	(2006.01)	C12N	15/62	ZNAZ
A61K 39/00	(2006.01)	A61K	39/00	H
A61K 39/39	(2006.01)	A61K	39/39	
A61K 48/00	(2006.01)	A61K	48/00	
A61K 31/7088	(2006.01)	A61K	31/7088	

請求項の数 18　(全 200 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-559329 (P2016-559329)
(86)(22)出願日　平成27年3月27日(2015.3.27)
(65)公表番号　特表2017-516462 (P2017-516462A)
(43)公表日　平成29年6月22日(2017.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/023161
(87)国際公開番号　WO2015/149016
(87)国際公開日　平成27年10月1日(2015.10.1)
審査請求日　平成30年3月26日(2018.3.26)
(31)優先権主張番号　61/972,176
(32)優先日　平成26年3月28日(2014.3.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者　512205245
ユニバーシティ　オブ　ワシントン　スルー　イッツ　センター　フォー　コマーシャリゼーション
アメリカ合衆国　ワシントン　９８１０５，　シアトル，　１１番　アヴェニュー　ノースイースト　４３１１，　スイート　５００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】乳がんおよび卵巣がんワクチン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

融合ペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、該融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号３９のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有する、ヌクレオチド配列を含む組成物であって、該組成物が、対象における乳がんを予防する、対象における乳がんに関連する細胞の成長を予防する、対象における乳がんを処置する、または対象における乳がんに関連する多数の細胞を排除するためのものであり、該融合ペプチドが、該対象における免疫応答の誘発に有効であり、該融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号１、１６、２０、２６および３２のアミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項２】

前記融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号３９のアミノ酸配列に対し少なくとも９５％配列同一性を有する、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号３９のアミノ酸配列に対し少なくとも９９％配列同一性を有する、請求項１に記載の組成物。

【請求項４】

前記融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号３９のアミノ酸配列である、請求項１に記載の組成物。

【請求項５】

前記ヌクレオチド配列が、ｐＵＭＶＣ３プラスミド骨格内に位置する、請求項１～４の

いずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物が、医薬担体、アジュバントまたはこれらの組合せをさらに含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記アジュバントが、ＧＭ－ＣＳＦである、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
対象における乳がんを予防するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
対象における乳がんに関連する細胞の成長を予防するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
対象における乳がんを処置するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
対象における乳がんに関連する多数の細胞を排除するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記組成物が、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、静脈内注射、外用適用または吸入により前記対象に投与される、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記対象が、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスおよび乳がんを有するラットからなる群から選択される、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記免疫応答が、１型免疫応答である、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記免疫応答が、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１６】
前記免疫応答が、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７】
前記免疫応答が、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記免疫応答が、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる、請求項８～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１４年３月２８日に出願された米国仮特許出願第６１／９７２，１７６号の利益を請求し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。
【０００２】
連邦政府支援による研究についての声明
国防総省による授与番号Ｗ８１ＸＷＨ－１１－１－０７６０、国立がん研究所による授与番号Ｐ５０ＣＡ０８３６３６、および国立がん研究所による授与番号Ｒ０１ＣＡ０９８７６１の下で、本発明は米国政府の支援によりなされた
【背景技術】
【０００３】

がん治療法は、従来、腫瘍量の外科的低下ならびにその後の化学および／または放射線療法によって達成されてきた。この戦略は、腫瘍を低下させることができ、まだ進行していないステージでは、多くの場合、完全寛解をもたらす。残念ながら、より進行した腫瘍の予後は、過去５０年間にわたってほとんど変化せず、相当な割合のがん関連死は、その後の転移によって引き起こされる。新たな予防的および治療的処置が、増加するがん発生と戦うために必要とされる。

【０００４】

世界中で毎年百万名を超える人々が、乳がんと診断され、毎年４００，０００名を超える人々が、乳がんが原因で死亡する。８名に１名の女性が、その生涯のある時点で乳がんと診断されることが推定される。乳がん発症の予防は、あらゆる個体にとって有意な健康上および経済上の利点を有することができるであろう。高価ながん関連の調査監視および治療介入を受ける必要がなくなれば、数十億ドルを節約できるであろう。乳がんの予防および処置のための新たなアプローチが必要とされる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書に記載されている組成物は、一部の態様では、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列が１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

ａ）ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドであって、前記ポリペプチドが複数のエピトープを含むプラスミドと、

ｂ）賦形剤と

を含む組成物。

（項目２）

前記複数のエピトープが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５または８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む、項目１に記載の組成物。

（項目３）

前記複数のエピトープが、配列番号８２～８４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む、項目１または２に記載の組成物。

（項目４）

前記複数のエピトープが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８または３２～３４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む、項目１または２に記載の組成物。

（項目５）

前記複数のエピトープが、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む、項目１または２に記載の組成物。

（項目６）

前記複数のエピトープが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む、項目１または２に記載の組成物。

（項目７）

前記複数のエピトープが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５または８７から選択される１種または複数のエピトープを含む、項目１に記載の組成物。

（項目８）

前記複数のエピトープが、複数の連続したエピトープである、項目１～７のいずれか一項に記載の組成物。

（項目９）

前記連続したエピトープが、エピトープ配列のうち１種または複数の間にリンカーをさらに含む、項目８に記載の組成物。

（項目１０）

追加的なポリペプチドをコードする追加的なヌクレオチド配列を含む追加的な単離および精製されたプラスミドをさらに含み、前記追加的なポリペプチドが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５または８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む複数のエピトープを含む、項目１～７のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１１）

追加的なポリペプチドをコードする追加的なヌクレオチド配列を含む追加的な単離および精製されたプラスミドをさらに含み、前記追加的なポリペプチドが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５または８７から選択される複数のエピトープを含む、項目１～７のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１２）

前記ポリペプチドおよび前記追加的なポリペプチドの配列が異なる、項目１、１０または１１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１３）

前記単離および精製されたプラスミドが、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列をさらに含む、項目１に記載の組成物。

（項目１４）

乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列をさらに含む、項目１または１３に記載の組成物。

（項目１５）

前記第１のヌクレオチド配列および前記第２のヌクレオチド配列が、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置する、項目１、１３または１４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１６）

前記第１のエピトープおよび前記第２のエピトープが、配列番号８２～８４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むＨＩＦ－１αペプチドの部分から独立に選択される、項目１または１３～１５のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１７）

前記第１および前記第２のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択され、前記第１のヌクレオチド配列および前記第２のヌクレオチド配列が、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置する、項目１または１３～１５のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１８）

前記ペプチドＣＤ１０５のエピトープをコードする核酸配列が、

ａ）配列番号２～５から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および

ｂ）配列番号１、６または８～１０から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％

配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１９）
前記ペプチドＹｂ－１のエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号１１～１２から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号１４～１６から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２０）
前記ペプチドＳＯＸ－２のエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号１７～１８から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号２０に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２１）
前記ペプチドＣＤＨ３のエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号２１～２４から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号２５～２８から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２２）
前記ペプチドＭＤＭ２のエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号２９～３１から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号３２～３４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２３）
５種のエピトープの融合ペプチドをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号３５～３８から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号３９～４２から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２４）
前記第１および前記第２のエピトープが、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、前記第１のヌクレオチド配列および前記第２のヌクレオチド配列が、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置する、項目１または１３～１５のいずれか一項に記載の組成物。
（項目２５）
前記ペプチドＩＧＦＢＰ－２のエピトープをコードする核酸配列が、

ａ）配列番号４３～４５から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号４６～５６から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または２４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２６）
前記ペプチドＨＥＲ－２のエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号５７～５９から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号６０～６２から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または２４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２７）
前記ペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピトープをコードする核酸配列が、
ａ）配列番号６３～６５から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号６６～７５から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または２４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２８）
３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列が、
ａ）配列番号７６～７８から選択されるヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列および
ｂ）配列番号７９～８１から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列
からなる群から選択される、項目１、１３～１５または２４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２９）
ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含む、項目１、１３～１５または１７～２３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３０）
前記組成物が、第３のエピトープをさらに含み、前記第１、第２および第３のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目１、１３～１５または１７～２３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３１）
前記組成物が、第３および第４のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３および第４のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目１、１３～１５または１７～２３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３２）
前記組成物が、第３、第４および第５のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３、第４および第５のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目１、１３～１５または１７～２３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３３）
ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２の

エピトープを含む、項目１、１３～１５または２４～２８のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３４）

前記組成物が、第３のエピトープをさらに含み、前記第１、第２および第３のエピトープが、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される、項目１、１３～１５または２４～２８のいずれか一項に記載の組成物。

（項目３５）

前記組成物が、第３のエピトープ、第４のエピトープまたは第５のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３、第４または第５のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３、ＭＤＭ２、ＨＩＦ－１α、サバイビン、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目３６）

前記第１および前記第２の核酸配列が、第１の単離および精製されたプラスミドに位置する、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目３７）

前記第２の核酸配列が、第２の単離および精製されたプラスミドに位置する、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目３８）

前記第１および前記第２の核酸配列が、少なくとも７０％の純度まで精製される、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目３９）

少なくとも前記第１の単離および精製されたプラスミドが、医薬組成物内に含有されている、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目４０）

前記医薬組成物が、医薬担体、アジュバントまたはこれらの組合せをさらに含む、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目４１）

アジュバントおよび薬学的に許容される担体をさらに含む、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目４２）

前記第１および前記第２の核酸配列が、前記第１の単離および精製されたプラスミドに位置し、リンカー核酸の配列によって離されている、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目４３）

前記第１の核酸配列が、前記第１の単離および精製されたプラスミドにおいて前記第２の核酸配列に隣接する、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

（項目４４）

ａ）乳がんまたは卵巣がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープと、

ｂ）乳がんまたは卵巣がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープと

を含む組成物であって、

前記第１および前記第２のエピトープが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５または８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を独立に含む組成物。

（項目４５）

前記第１および前記第２のエピトープが、ＨＩＦ－１αに由来する、項目４４に記載の組成物。

（項目４６）

前記ペプチドＨＩＦ－１αの少なくとも第１のエピトープが、配列番号８２～８４から

選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４５に記載の組成物。
（項目４７）
前記第１および前記第２のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目４４に記載の組成物。
（項目４８）
前記ペプチドＣＤ１０５の少なくとも第１のエピトープが、配列番号１、６または８～１０から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目４９）
前記ペプチドＹｂ－１の少なくとも第１のエピトープが、配列番号１４～１６から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目５０）
前記ペプチドＳＯＸ－２の少なくとも第１のエピトープが、配列番号２０に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目５１）
前記ペプチドＣＤＨ３の少なくとも第１のエピトープが、配列番号２５～２８から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目５２）
前記ペプチドＭＤＭ－２の少なくとも第１のエピトープが、配列番号３２～３４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目５３）
５種のエピトープの融合ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号３９～４２から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または４７に記載の組成物。
（項目５４）
前記第１および前記第２のエピトープが、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、前記第１のヌクレオチド配列および前記第２のヌクレオチド配列が、１種または複数のプラスミドに位置する、項目４４に記載の組成物。
（項目５５）
前記ペプチドＩＧＦＢＰ－２の少なくとも第１のエピトープが、配列番号４６～５６から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または５４に記載の組成物。
（項目５６）
前記ペプチドＨＥＲ－２の少なくとも第１のエピトープが、配列番号６０～６２から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択される、項目４４または５４に記載の組成物。
（項目５７）
前記ペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピトープをコードする核酸配列が、配列番号６６～７５から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または５４に記載の組成物。
（項目５８）
３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列が、配列番号７９～８１から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される、項目４４または５４に記載の組成物。
（項目５９）

ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含む、項目４４または４７～５３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６０）

前記組成物が、第３のエピトープをさらに含み、前記第１、第２および第３のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目４４、４７～５３または５９のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６１）

前記組成物が、第３および第４のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３および第４のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目４４、４７～５３、５９または６０のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６２）

前記組成物が、第３、第４および第５のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３、第４および第５のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される、項目４４、４７～５３または５９～６１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６３）

ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２のエピトープを含む、項目４４または４７～５３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６４）

前記組成物が、第３のエピトープをさらに含み、前記第１、第２および第３のエピトープが、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される、項目４４、４７～５３または６３のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６５）

前記組成物が、第３のエピトープ、第４のエピトープまたは第５のエピトープをさらに含み、前記第１、第２、第３、第４または第５のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３、ＭＤＭ２、ＨＩＦ－１α、サバイビン、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される、項目４４～６４のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６６）

少なくとも前記第１のエピトープが、医薬組成物内に含有されている、項目４４～６５のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６７）

前記医薬組成物が、医薬担体、アジュバントまたはこれらの組合せをさらに含む、項目４４～６６のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６８）

アジュバントおよび医薬担体をさらに含む、項目４４～６７のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６９）

前記第１および前記第２のエピトープのアミノ酸配列が、リンカーアミノ酸の配列によって離されている、項目４４～６８のいずれか一項に記載の組成物。

（項目７０）

前記第１のエピトープのアミノ酸配列が、前記第２のエピトープのアミノ酸配列に隣接する、項目４４～６９のいずれか一項に記載の組成物。

（項目７１）

前記がんが、乳がんである、項目４４～７０のいずれか一項に記載の組成物。

（項目７２）

対象への投与のために製剤化されている、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目７３）
前記乳がんに関連する細胞が、異型特徴を発現する乳房細胞、前腫瘍性乳房細胞、乳がん細胞、前浸潤性乳がん細胞、乳がん幹細胞、上皮細胞、間葉系細胞、間質細胞またはこれらの組合せから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目７４）
対象における免疫応答の誘発に有効である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目７５）
対象における乳がんに関連する多数の細胞の排除に有効である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目７６）
対象における乳がんに関連する細胞の成長の予防に使用することができる、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目７７）
前記免疫応答が、１型免疫応答である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目７８）
前記免疫応答が、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、先行する項目のいずれかに記載の組成物。
（項目７９）
前記免疫応答が、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、先行する項目のいずれかに記載の組成物。
（項目８０）
前記免疫応答が、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる、先行する項目のいずれかに記載の組成物。
（項目８１）
前記免疫応答が、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる、先行する項目のいずれかに記載の組成物。
（項目８２）
前記アジュバントが、ＧＭ－ＣＳＦである、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。
（項目８３）
先行する項目のいずれかに記載の組成物を対象に投与する方法。
（項目８４）
前記対象が、それを必要とする、項目８３に記載の方法。
（項目８５）
対象における乳がんを予防する方法であって、項目１～８２のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。
（項目８６）
対象における乳がんを処置する方法であって、項目１～８２に記載の組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。
（項目８７）
前記投与するステップが、前記対象への項目１～８２に記載の組成物の少なくとも１用量の送達をさらに含む、項目８５または８６に記載の方法。
（項目８８）
前記投与するステップが、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、血管内注射、外用適用または吸入による、前記対象への項目１～８２に記載の組成物の送達をさらに含む、項目８５または８６に記載の方法。
（項目８９）
前記対象が、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスおよび乳がんを有するラットからなる群から選択される、項目８５または８６に記載の方法。

（項目９０）
前記対象が、乳がんがないヒト、乳がんがないマウスおよび乳がんがないラットからなる群から選択される、項目８５または８６に記載の方法。
（項目９１）
配列番号８２～８４から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、単離および精製されたプラスミド。
（項目９２）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号８２～８４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目９１に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目９３）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号８２～８４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、前記ヌクレオチドのそれぞれが、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセット内で同一ではない、項目９１に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目９４）
配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８または３２～３４から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、単離および精製されたプラスミド。
（項目９５）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８または３２～３４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目９４に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目９６）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８または３２～３４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、前記ヌクレオチドのそれぞれが、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセット内で同一ではない、項目９４に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目９７）
配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、単離および精製されたプラスミド。
（項目９８）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目９７に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目９９）
前記単離および精製されたプラスミドが、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含み、前記２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、前記ヌクレオチドのそれぞれが、前記２種またはそれを超え

るヌクレオチド配列のセット内で同一ではない、項目９７に記載の単離および精製されたプラスミド。
（項目１００）
項目１～８２のいずれか一項に記載の組成物を調製するためのキットであって、前記組成物を調製するための説明書を含むキット。
（項目１０１）
項目１～８２のいずれか一項に記載の組成物を対象に投与するためのキットであって、前記組成物を投与するための説明書を含むキット。
（項目１０２）
ａ）配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドと、
ｂ）賦形剤と
を含む組成物。
（項目１０３）
前記プラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２に記載の組成物。
（項目１０４）
前記プラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２に記載の組成物。
（項目１０５）
前記プラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２に記載の組成物。
（項目１０６）
前記プラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２に記載の組成物。
（項目１０７）
前記プラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列の全長に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２に記載の組成物。
（項目１０８）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１０９）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１０）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１１）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１１２）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１３）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目ｖのいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１４）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１５）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１６）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１７）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１０２～１０７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１８）
前記プラスミドが、少なくとも４種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２～１１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１１９）
前記少なくとも４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１１８に記載の組成物。
（項目１２０）
前記プラスミドが、４種のヌクレオチド配列を含む、項目１０２～１１９のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１２１）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１２０に記載の組成物。
（項目１２２）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、異なるポリペプチドをコードする、項目１２０に記載の組成物。
（項目１２３）
前記異なるポリペプチドのそれぞれが、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含む、項目１２２に記載の組成物。
（項目１２４）
少なくとも１個の追加的なプラスミドをさらに含む、項目１０２～１１７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１２５）
前記少なくとも１個の追加的なプラスミドが、配列番号５４、７３、８５または８７か

ら選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、項目１２４に記載の組成物。
（項目１２６）
前記プラスミドが、単離および精製されたプラスミドである、項目１０２～１２５のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１２７）
前記プラスミドが、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％または約１００％純粋である、項目１０２～１２６のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１２８）
前記プラスミドが、発現ベクターである、項目１０２～１２７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１２９）
前記発現ベクターが、ｐＵＭＶＣ３を含む、項目１２８に記載の組成物。
（項目１３０）
アジュバントをさらに含む、項目１０２～１２９のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１３１）
前記アジュバントが、ＧＭ－ＣＳＦである、項目１３０に記載の組成物。
（項目１３２）
前記賦形剤が、薬学的に許容される担体である、項目１０２～１３１のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１３３）
皮下、筋肉内または皮内投与のために製剤化されている、項目１０２～１３２のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１３４）
ａ）４種のヌクレオチド配列を含むプラスミドであって、前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードするプラスミドと、
ｂ）賦形剤と
を含む組成物。
（項目１３５）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１３４に記載の組成物。
（項目１３６）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１３４に記載の組成物。
（項目１３７）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１３４に記載の組成物。
（項目１３８）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目１３４に記載の組成物。
（項目１３９）
前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列の全長に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドを独立にコードする、項目１３４に記載の組成物。
（項目１４０）

前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、異なるポリペプチドをコードする、項目１３４に記載の組成物。

（項目１４１）

前記異なるポリペプチドのそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含む、項目１３４または１４０に記載の組成物。

（項目１４２）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４３）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４４）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４５）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４６）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４７）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４８）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４９）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１５０）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１５１）

前記４種のヌクレオチド配列のうち１種が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１３４～１４１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１５２）

前記４種のヌクレオチド配列が、前記プラスミド内にタンデムに配置されている、項目１３４～１５１のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１５３）

前記４種のヌクレオチド配列が、リンカー核酸の配列によって離されている、項目１３４～１５２のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１５４）
前記プラスミドが、単離されたプラスミドである、項目１３４～１５３のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１５５）
前記プラスミドが、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％または約１００％純粋である、項目１３４～１５４のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１５６）
前記プラスミドが、発現ベクターである、項目１３４～１５５のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１５７）
前記発現ベクターが、ｐＵＭＶＣ３を含む、項目１５６に記載の組成物。
（項目１５８）
アジュバントをさらに含む、項目１３４～１５７のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１５９）
前記アジュバントが、ＧＭ－ＣＳＦである、項目１５８に記載の組成物。
（項目１６０）
前記賦形剤が、薬学的に許容される担体である、項目１３４～１５９のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６１）
皮下投与、筋肉内投与または皮内投与のために製剤化されている、項目１３４～１６０のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６２）
対象における乳がんの処置のための、項目１０２～１３３のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６３）
対象における卵巣がんの処置のための、項目１０２～１３３のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６４）
対象における乳がんの処置のための、項目１３４～１６１のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６５）
対象における卵巣がんの処置のための、項目１３４～１６１のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６６）
前記乳がんが、再発したまたは難治性の乳がんである、項目１６２～１６５のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６７）
前記乳がんが、転移した乳がんである、項目１６２～１６６のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６８）
前記卵巣がんが、再発したまたは難治性の卵巣がんである、項目１６２～１６５のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１６９）
前記卵巣がんが、転移した卵巣がんである、項目１６２～１６５または１６８のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１７０）
免疫応答を誘発する、項目１６２～１６９のいずれか一項に記載の組成物。
（項目１７１）

前記免疫応答が、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１７０に記載の組成物。
（項目１７２）
前記免疫応答が、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１７０に記載の組成物。
（項目１７３）
前記免疫応答が、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１７０に記載の組成物。
（項目１７４）
前記免疫応答が、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１７０に記載の組成物。
（項目１７５）
乳がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、項目１０２～１３３に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１７６）
卵巣がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、項目１０２～１３３に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１７７）
乳がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、項目１３４～１６１に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１７８）
卵巣がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、項目１３４～１６１に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１７９）
前記乳がんが、再発したまたは難治性のがんである、項目１７５～１７８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８０）
前記乳がんが、転移したがんである、項目１７５～１７９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８１）
前記卵巣がんが、再発したまたは難治性の卵巣がんである、項目１７５～１７８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８２）
前記卵巣がんが、転移した卵巣がんである、項目１７５～１７８または１８１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８３）
前記組成物が、免疫応答を誘発する、項目１７５～１８２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８４）
前記免疫応答が、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１８３に記載の方法。
（項目１８５）
前記免疫応答が、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１８３に記載の方法。
（項目１８６）
前記免疫応答が、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１８３に記載の方法。
（項目１８７）
前記免疫応答が、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１８３に記載の方法。

（項目１８８）
追加的な治療剤を投与するステップをさらに含む、項目１７５～１８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８９）
乳がんまたは卵巣がんを有する対象において免疫応答を生じさせる方法であって、前記対象に、項目１０２～１３３に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１９０）
乳がんまたは卵巣がんを有する対象において免疫応答を生じさせる方法であって、前記対象に、項目１３４～１６１に記載の組成物を投与するステップを含む方法。
（項目１９１）
前記免疫応答が、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１８９または１９０に記載の方法。
（項目１９２）
前記免疫応答が、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる、項目１８９または１９１に記載の方法。
（項目１９３）
前記免疫応答が、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１８９または１９０に記載の方法。
（項目１９４）
前記免疫応答が、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮ－γ産生の比によって特徴付けられる、項目１８９または１９０に記載の方法。
（項目１９５）
配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む、単離および精製されたプラスミド。
（項目１９６）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５に記載のプラスミド。
（項目１９７）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５に記載のプラスミド。
（項目１９８）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５に記載のプラスミド。
（項目１９９）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５に記載のプラスミド。
（項目２００）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列の全長に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする、項目１９５に記載のプラスミド。
（項目２０１）
前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５～２００のいずれか一項に記載のプラスミド。
（項目２０２）

前記少なくとも１種のヌクレオチド配列が、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする、項目１９５～２０１のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２０３）

前記単離されたプラスミドが、少なくとも４種のヌクレオチド配列を含む、項目１９５～２０２のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２０４）

前記少なくとも４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目２０３に記載のプラスミド。

（項目２０５）

前記単離されたプラスミドが、４種のヌクレオチド配列を含む、項目１９５～２０４のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２０６）

前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする、項目２０５に記載のプラスミド。

（項目２０７）

前記４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、異なるポリペプチドをコードする、項目２０５に記載のプラスミド。

（項目２０８）

前記異なるポリペプチドのそれぞれが、配列番号５４、７３、８５または８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含む、項目２０７に記載のプラスミド。

（項目２０９）

前記４種のヌクレオチド配列が、前記プラスミド内にタンデムに配置されている、項目２０７～２０８のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２１０）

前記４種のヌクレオチド配列が、リンカー核酸の配列によって離されている、項目２０７～２０９のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２１１）

約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％または約１００％純粋である、項目１９５～２１０のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２１２）

発現ベクターである、項目１９５～２１１のいずれか一項に記載のプラスミド。

（項目２１３）

前記発現ベクターが、ｐＵＭＶＣ３を含む、項目２１２に記載のプラスミド。

（項目２１４）

ａ）配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドと、

ｂ）賦形剤と

を含む組成物。

（項目２１５）

前記プラスミドが、配列番号８９に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、項目２１４に記載の組成物。

（項目２１６）

前記プラスミドが、配列番号８９に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、項目２１４に記載の組成物。

（項目２１７）

前記プラスミドが、配列番号８９に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコー

ドするヌクレオチド配列を含む、項目２１４に記載の組成物。
（項目２１８）
前記プラスミドが、配列番号８９に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、項目２１４に記載の組成物。
（項目２１９）
配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドを含む組成物。
（項目２２０）
前記ポリペプチドが、配列番号８９に対し少なくとも９０％配列同一性を含む、項目２１９に記載の組成物。
（項目２２１）
前記ポリペプチドが、配列番号８９に対し少なくとも９５％配列同一性を含む、項目２１９に記載の組成物。
（項目２２２）
前記ポリペプチドが、配列番号８９に対し１００％配列同一性を含む、項目２１９に記載の組成物。
（項目２２３）
前記ポリペプチドが、配列番号８９に対し１００％配列同一性からなる、項目２１９に記載の組成物。
【０００６】
他の態様では、本開示は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープがＨＩＦ－１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列がプラスミドに位置する組成物を含む。さらに他の態様では、本開示は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープがＨＩＦ－１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列が１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。
【０００７】
本明細書に記載されている組成物は、一部の態様では、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列が、プラスミドに位置する組成物を含む。他の態様では、本開示は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列が、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。
【０００８】
本明細書に記載されている組成物は、一部の態様では、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープが、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦ－１Ｒから選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列がプラスミドに位置する組成物を含む。さらに一部の他の態様では、本開示は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープが、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列が１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。
【０００９】
本明細書に記載されている組成物は、一部の態様では、乳がんに関連する細胞によって

発現される第１の抗原の第１のエピトープと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープとを含む組成物を含む。

【００１０】

他の態様では、本開示は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含む組成物であって、第１のエピトープがＨＩＦ－１α由来のペプチドの部分である組成物を含む。さらに他の態様では、本開示は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含む組成物であって、第１および第２のエピトープがＨＩＦ－１αに由来する組成物を含む。

【００１１】

他の態様では、本開示は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含む組成物であって、第１のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分である組成物を含む。さらに他の態様では、本開示は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含む組成物であって、第１および第２のエピトープが、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される組成物を含む。

【００１２】

一部の事例では、本開示は、複数のエピトープを含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドと、賦形剤とを含む組成物を含む。場合により、複数のエピトープは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。

【００１３】

場合により、単離および精製されたプラスミドは、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列をさらに含むことができる。一部の例では、組成物は、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列をさらに含む。第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置することができる。第１のエピトープおよび第２のエピトープは、配列番号８２～８４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むＨＩＦ－１αペプチドの部分から独立に選択することができる。第１および第２のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択することができ、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置する。第１および第２のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択することができ、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数の単離および精製されたプラスミドに位置する。第１および第２の核酸配列は、第１の単離および精製されたプラスミドに位置することができる。第２の核酸配列は、第２の単離および精製されたプラスミドに位置することができる。

【００１４】

一部の例では、本開示は、乳がんまたは卵巣がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープと、乳がんまたは卵巣がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープを含む組成物であって、第１および第２のエピトープが、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を独立に含む組成物を含む。

【００１５】

一部の事例では、本開示は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドと、賦形剤とを含む組成物を含む。

【００１６】
一部の例では、本開示は、４種のヌクレオチド配列を含むプラスミドと、賦形剤とを含む組成物であって、４種のヌクレオチド配列のそれぞれが、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする組成物を含む。
【００１７】
場合により、本開示は、配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドと、賦形剤とを含む組成物を含む。
【００１８】
場合により、本開示は、配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドを含む組成物を含む。
【００１９】
一部の事例では、本明細書に記載されている組成物のうち１種または複数を対象に投与する方法が、本明細書に開示されている。場合により、対象は、組成物のうち１種または複数を必要とし得る。
【００２０】
場合により、対象における乳がんまたは卵巣がんを予防する方法であって、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含む方法が本明細書に記載されている。場合により、がんは、卵巣がんであり得る。がんは、乳がんであり得る。対象における乳がんを予防する方法であって、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含む方法が本明細書に記載されている。
【００２１】
場合により、対象における乳がんまたは卵巣がんを処置する方法であって、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含む方法が本明細書に記載されている。場合により、がんは、卵巣がんであり得る。がんは、乳がんであり得る。対象における乳がんを処置する方法であって、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含む方法が本明細書に記載されている。
【００２２】
場合により、投与するステップは、対象への本明細書に記載されている組成物の少なくとも１用量の送達をさらに含む。場合により、投与するステップは、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、血管内注射、外用適用（ｔｏｐｉｃａｌ　ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ）または吸入による、対象への本明細書に記載されている組成物の送達をさらに含む。
【００２３】
一部の事例では、乳がんまたは卵巣がんを有する対象において免疫応答を生じさせる方法であって、対象に本明細書に記載されている組成物を投与するステップを含む方法が本明細書に記載されている。
【００２４】
本開示は、配列番号８２～８４から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドをさらに含む。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号８２～８４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号８２～８４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、ヌクレオチドのそれぞれは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセット内で同一ではない。
【００２５】
本開示は、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８および３２～３

４から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドを含むこともできる。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８および３２～３４から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８および３２～３４から選択される配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、ヌクレオチドのそれぞれは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセット内で同一ではない。

【００２６】

本開示は、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドを含むことができる。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする。単離および精製されたプラスミドは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセットを含むことができ、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択される少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードし、ヌクレオチドのそれぞれは、２種またはそれを超えるヌクレオチド配列のセット内で同一ではない。

【００２７】

場合により、本開示は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドをさらに含むことができる。

参照による援用

【００２８】

本明細書に言及されているあらゆる刊行物、特許および特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許または特許出願のそれぞれが、参照により援用されるために特にかつ個々に示されているのと同じ程度まで、参照により本明細書に援用される。

【００２９】

本開示の新規特徴は、添付の特許請求の範囲に特に表記されている。本開示の原理が利用されている説明的な実施形態を表記する次の詳細な説明と、添付の図面を参照することにより、本開示の特徴および利点のより良い理解が得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１】図１は、ＴＨ１およびＴＨ２エピトープが、機能的アビディティーにおいて変動することを実証する。

【００３１】

【図２】図２は、ＴＨ２が、ＴＨ１の抗腫瘍有効性を抑止することを示す。

【００３２】

【図３】図３は、抗原特異的ＩｇＧ免疫を描写する。

【００３３】

【図４】図４は、集団に基づくエピトープスクリーニングを示す。

【００３４】

【図５】図５は、乳がん対象の特徴を実証する。

【００３５】

【図６】図６は、幹細胞／ＥＭＴタンパク質に対する抗原特異的ＩＦＮγ応答を描写する。
【００３６】
【図７】図７は、幹細胞／ＥＭＴタンパク質に対する抗原特異的ＩＬ－１０応答を描写する。
【００３７】
【図８】図８は、伸長された配列におけるペプチドが、ＣＤ１０５伸長されたエピトープ（５２ａａ）ＱＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳ　ＳＶＦＬＨＬ　ＱＡＬＧＩ　ＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号１）を有するネイティブエピトープとして検証することを示す。
【００３８】
【図９】図９は、ＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比に基づくＹｂ－１の伸長されたエピトープを示す。
【００３９】
【図１０】図１０は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。ＣＤＨ３抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。
【００４０】
【図１１】図１１は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。ＨＩＦ１α抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。
【００４１】
【図１２】図１２は、マウスにおける同時ｉｎ　ｖｉｖｏ評価のチャートを描写する。
【００４２】
【図１３】図１３は、マウスにおける例示的なＹｂ－１プラスミドに基づくワクチンの免疫原性および有効性を示す。
【００４３】
【図１４】図１４は、本明細書に記載されている組成物のマップ、免疫原性および例示的な配列を描写する。配列番号３９が図１４に図解されている。
【００４４】
【図１５Ａ】図１５Ａは、ネイティブエピトープとしてのペプチド特異的Ｔ細胞の例示的な検証を示す。
【００４５】
【図１５Ｂ】図１５Ｂは、本明細書に記載されている組成物を使用した臨床治験のタイムラインを描写する。
【００４６】
【図１５Ｃ】図１５Ｃは、本明細書に記載されている組成物を使用した臨床治験の第Ｉ相の試験スキーマを描写する。
【００４７】
【図１６】図１６は、単一のプラスミドｐＨＩＦ１αおよび５種の抗原をコードするプラスミドＢＣＭＡ５におけるＨＩＦ１α発現のウエスタンブロット解析を示す。
【００４８】
【図１７】図１７は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。ＣＤ１０５抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。
【００４９】
【図１８】図１８は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。ＭＤＭ－２抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。
【００５０】
【図１９】図１９は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。ＳＯＸ－２抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。
【００５１】
【図２０】図２０は、ＩＦＮγ優勢の規模および発生率を示す。Ｙｂ－１抗原のＩＦＮγ

／ＩＬ－１０活性比。
【００５２】
【図２１】図２１は、マウスにおけるＨＩＦ１αペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性を描写する。
【００５３】
【図２２】図２２は、マウスにおけるＣＤ１０５ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性を描写する。
【００５４】
【図２３】図２３は、マウスにおけるＣＤＨ３ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性を描写する。
【００５５】
【図２４】図２４は、マウスにおけるＳＯＸ２ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性を描写する。
【００５６】
【図２５】図２５は、マウスにおけるＭＤＭ２ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性を描写する。
【００５７】
【図２６】図２６は、最後のワクチンから３ヶ月後のマウスの質量を示す。
【００５８】
【図２７】図２７は、最後のワクチンから１０日後のマウスの質量を示す。
【００５９】
【図２８】図２８は、ＩＧＦＢＰ－２　Ｃ末端が、Ｎ末端と比較して、ＩＬ－１０分泌Ｔ細胞を誘導するエピトープのために富化されることを実証する。
【００６０】
【図２９】図２９は、Ｃ末端ではなくＮ末端ＩＧＦＢＰ－２ワクチンが、Ｉ型免疫を刺激すると共に、腫瘍成長を阻害することを示す。
【００６１】
【図３０】図３０は、ＩＧＦＢＰ－２ワクチン誘導Ｔｈ２が、ＩＧＦＢＰ－２特異的Ｔｈ１の抗腫瘍効果を抑止することを示す。
【００６２】
【図３１】図３１は、ＨＥＲ２　Ｔｈ１エピトープに基づくワクチンが、進行期ＨＥＲ２＋乳がん患者において伝播するエピトープに関連する生存を増加させ得ることを実証する。
【００６３】
【図３２】図３２は、伸長されたＴｈプラスミドに基づくワクチンが、腫瘍抗原特異的Ｔｈ１免疫の生成においてペプチドに基づくワクチンよりも有効であることを実証する。
【００６４】
【図３３】図３３は、プラスミドＤＮＡに基づくワクチン接種の＞１年後の持続性ＨＥＲ２　ＩＣＤ特異的免疫が終了したことを示す。
【００６５】
【図３４】図３４は、ＥＬＩＳＰＯＴによりＩＦＮγおよびＩＬ－１０　Ｔ細胞分泌に関してスクリーニングされたＩＧＦ－１Ｒエピトープを示す。
【００６６】
【図３５】図３５は、複数エピトープＩＧＦ－１Ｒワクチンが、植え込まれた乳がんの成長を阻害することを実証する。
【００６７】
【図３６】図３６は、複数抗原ポリエピトープ（ployepitope）ワクチンが、マウスにおける乳がん発症を予防することを示す。
【００６８】
【図３７】図３７は、ＨＥＲ２ワクチン接種によって誘導される例示的なサイトカイン分

泌パターンを示す。
【００６９】
【図３８】図３８は、幹細胞／ＥＭＴ抗原のＲＯＣ解析を描写する。
【００７０】
【図３９】図３９は、幹細胞および／またはＥＭＴにおいて過剰発現される候補タンパク質を描写する。
【００７１】
【図４０】図４０は、本明細書に記載されている構築物の漫画表現を図解する。
【００７２】
【図４１】図４１は、ＩＧＦＢＰ－２、サバイビン、ＨＩＦ－１ＡおよびＩＧＦ－ＩＲ発現のウエスタンブロット画像を示す。
【００７３】
【図４２－１】図４２Ａ～図４２Ｄは、ＩＤ８卵巣がん植え込みモデルにおける複数抗原ワクチンの抗腫瘍効果を示す。ＩＤ８－Ｌｕｃ植え込みの３週間後に、ＩＶＩＳ　Ｂｉｏｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｉｍａｇｅｒにおいてマウスを画像化した。原発性植え込み（図４２Ａ）および転移性部位（図４２Ｂ）において全光束（光子／秒）を測定した。アジュバント単独（図４２Ｃ）およびＴｒｉ－抗原ワクチン接種（図４２Ｄ）として代表的な動物を示す。
【図４２－２】図４２Ａ～図４２Ｄは、ＩＤ８卵巣がん植え込みモデルにおける複数抗原ワクチンの抗腫瘍効果を示す。ＩＤ８－Ｌｕｃ植え込みの３週間後に、ＩＶＩＳ　Ｂｉｏｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｉｍａｇｅｒにおいてマウスを画像化した。原発性植え込み（図４２Ａ）および転移性部位（図４２Ｂ）において全光束（光子／秒）を測定した。アジュバント単独（図４２Ｃ）およびＴｒｉ－抗原ワクチン接種（図４２Ｄ）として代表的な動物を示す。
【００７４】
【図４３Ａ】図４３Ａおよび図４３Ｂは、タンパク質配列の関数としてＴＨ１応答を図解する。ＨＩＦ１ａのＮ末端およびサバイビンのＣ末端における選択的ＴＨ１誘導配列を同定した。ペプチド当たりの平均ｃＳＰＷ×発生率をドナー型によって示す。ボランティアドナー（ｎ＝２０）（白色）およびがんドナー（ｎ＝２０）（灰色）のＩＦＮ－ｇ　ｃＳＰＷ×発生率を正のｙ軸に示す。ボランティアドナー（黒塗り）およびがんドナー（ドット付き黒色）のＩＬ－１０　ｃＳＰＷ×発生率を負のｙ軸に示す。図４３Ａは、ＨＩＦ－１Ａペプチドに関するＴＨ１応答を示す。図４３Ｂは、サバイビンペプチドに関するＴＨ１応答を示す。垂線は、選択された配列を示す。
【図４３Ｂ】図４３Ａおよび図４３Ｂは、タンパク質配列の関数としてＴＨ１応答を図解する。ＨＩＦ１ａのＮ末端およびサバイビンのＣ末端における選択的ＴＨ１誘導配列を同定した。ペプチド当たりの平均ｃＳＰＷ×発生率をドナー型によって示す。ボランティアドナー（ｎ＝２０）（白色）およびがんドナー（ｎ＝２０）（灰色）のＩＦＮ－ｇ　ｃＳＰＷ×発生率を正のｙ軸に示す。ボランティアドナー（黒塗り）およびがんドナー（ドット付き黒色）のＩＬ－１０　ｃＳＰＷ×発生率を負のｙ軸に示す。図４３Ａは、ＨＩＦ－１Ａペプチドに関するＴＨ１応答を示す。図４３Ｂは、サバイビンペプチドに関するＴＨ１応答を示す。垂線は、選択された配列を示す。
【００７５】
【図４４】図４４Ａ～図４４Ｄは、卵巣がん患者およびボランティアにおけるＩｇＧ抗体発現レベルの比較を示す。候補抗原に特異的なＩｇＧ抗体は、ボランティア対照と比較して卵巣がん患者において有意に上昇する。ＩＧＦ－ＩＲ（図４４Ａ）、ＩＧＦＢＰ－２（図４４Ｂ）、ＨＩＦ－１Ａ（図４４Ｃ）およびサバイビン（図４４Ｄ）に関して、ｕｇ／ｍｌ単位のＩｇＧ（ｙ軸）および実験集団（Ｘ軸）を示す。ボランティア対照の平均および２標準偏差（点線）、＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１。
【発明を実施するための形態】
【００７６】

本開示は、多くの場合乳がんまたは卵巣がんの予防または処置のための、乳がんワクチンおよび卵巣がんワクチンの組成物を提供する。本開示は、対象に乳がんワクチンまたは卵巣がんワクチンを投与する方法をさらに提供する。本明細書に提供されている組成物は、乳がんまたは卵巣がんの予防または処置のための本明細書に提供されている方法と組み合わせて使用することができる。

【００７７】

一部の例では、組成物は、乳がんまたは卵巣がん抗原のエピトープであって、対象における免疫原性応答を誘発することができるエピトープをコードする核酸の配列、本明細書に記載されている配列を含有するプラスミド、アジュバント、医薬担体および医薬組成物との使用に適した不活性化学物質を含むことができる。乳がんまたは卵巣がん抗原は、乳がんまたは卵巣がんを有し得るまたはこれを発症し得る対象において発現される任意の抗原のうち少なくとも１種であり得る。多くの場合、乳がんまたは卵巣がん抗原は、乳がん細胞、卵巣がん細胞および／または乳がんもしくは卵巣がん幹細胞（ＣＳＣ）等の組織によって発現される。ＣＳＣは、自己再生、制御されない成長および薬物抵抗性の可能性を示すことができる。一部の例では、ＣＳＣは、タンパク質（例えば、抗原）を発現することができ、例えば、ＣＳＣによるタンパク質（例えば、抗原）の発現のレベルは、上方調節（例えば、所定の量と比べて増加された発現）または下方調節（例えば、所定の量と比べて減少された発現）することができる。一部の例では、正常組織または細胞と比較してＣＳＣによって上方調節されるタンパク質は、乳がんまたは卵巣がんの発症および／または進行に関与し得る。例えば、本明細書に記載されている組成物および方法を使用して、タンパク質を同定し、抗原のエピトープを標的化することができる。

【００７８】

一部の例では、乳がんまたは卵巣がん抗原の１種のエピトープを組成物において使用することができる。他の例では、乳がんまたは卵巣がん抗原の１種を超えるエピトープを組成物において使用することができる。他の例では、２種を超える抗原、３種を超える、４種を超える、５種を超える、６種を超える、７種を超える、８種を超える、９種を超える、１０種を超える、１５種を超える、２０種を超える、２５種を超えるまたは３０種を超える乳がんまたは卵巣がん抗原を組成物において使用することができる。一部の例では、抗原は、同じであり得る。他の例では、抗原は、異なり得る。本明細書に記載されている乳がんまたは卵巣がんワクチンの組成物は、乳がんまたは卵巣がんの予防のために製剤化することができる。例えば、予防組成物は、タンパク質の異常（例えば、上方調節された）発現を有する細胞（例えば、乳房ＣＳＣまたは卵巣ＣＳＣ等のＣＳＣ）を排除して、乳がんまたは卵巣がんを予防することができる。

【００７９】

一部の例では、エピトープ（単数および／または複数）は、同じ乳がんまたは卵巣がん抗原に存在することができる、あるいはエピトープ（単数および／または複数）は、異なる乳がんまたは卵巣がん抗原に存在することができる。一部の例では、乳がんまたは卵巣がん抗原における１種のエピトープを組成物において使用することができる。他の例では、乳がんまたは卵巣がん抗原における１種を超えるエピトープ、乳がんまたは卵巣がん抗原における２種を超える抗原、３種を超える、４種を超える、５種を超える、６種を超える、７種を超える、８種を超える、９種を超える、１０種を超える、１５種を超える、２０種を超える、２５種を超えるまたは３０種を超えるエピトープを組成物において使用することができる。

【００８０】

本明細書に記載されている組成物および方法は、対象における免疫応答を誘発することができる。免疫応答は、組成物（例えば、ワクチン）における抗原のエピトープに対する免疫応答であり得る。免疫系が、対象におけるワクチンの抗原を含有するものを検出および破壊できるように、ワクチンは、対象の免疫系を武装させる。本明細書に記載されている組成物および方法は、対象における１型（Ｔｈ１）免疫応答を誘発することができる。Ｔｈ１免疫応答は、免疫細胞のサブセット（例えば、抗原特異的Ｔ細胞）による炎症性サ

イトカイン（例えば、ＩＦＮγ、ＴＮＦα）の分泌を含むことができる。一部の例では、炎症性サイトカインは、対象における抗原を含有するものを破壊することができる免疫細胞の別のサブタイプ（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞）を活性化する。

【００８１】

腫瘍抗原からエピトープおよび結合ペプチドを同定するための本明細書に記載されているスクリーニング方法を使用して、Ｔｈ１免疫応答の誘導に関して複数の抗原のエピトープをスクリーニングすることができる。例えば、スクリーニング方法は、本明細書に記載されているＣＳＣ（例えば、乳房ＣＳＣまたは卵巣ＣＳＣ）抗原を含む、乳がんまたは卵巣がん抗原に対しＴｈ１応答を誘発する（例えば、Ｔｈ１サイトカインの分泌を優先的に引き起こす）少なくとも１種の腫瘍抗原からエピトープを同定することができる。

【００８２】

一部の例では、本明細書に記載されている組成物および方法において使用されるエピトープおよび／または抗原は、対象の免疫系によって認識されて、Ｔｈ１免疫応答を誘発し、Ｉ型サイトカインを放出することができる。Ｔｈ１応答は、エピトープおよびＴ細胞、より詳細には、Ｔ細胞によって発現される主要組織適合複合体（ＭＨＣ）の間の相互作用によって惹起され得る。例えば、ＭＨＣ受容体へのエピトープの高親和性結合は、Ｔｈ１応答を刺激することができる。ＭＨＣ受容体は、複数の種類のＭＨＣ受容体のうち少なくとも１種であり得る。Ｔ細胞において会合されたＭＨＣ受容体は、集団における個体にわたって変動し得る。

【００８３】

本明細書に記載されている組成物は、抗原のエピトープをコードする核酸に加えて追加的な構成成分を含むことができる。一部の例では、組成物は、少なくとも１種のアジュバントを含むことができる。一部の例では、組成物は、少なくとも１種の医薬担体を含むことができる。一部の例では、組成物は、医薬組成物との使用に適した少なくとも１種の不活性化学物質を含むことができる。一部の例では、組成物は、少なくとも１種のアジュバントおよび少なくとも１種の医薬担体を含むことができる。一部の例では、組成物は、少なくとも１種のアジュバントおよび医薬組成物との使用に適した少なくとも１種の不活性化学物質を含むことができる。一部の例では、組成物は、医薬組成物との使用に適した少なくとも１種の不活性化学物質および医薬担体を含むことができる。一部の例では、組成物は、複数のアジュバント、複数の医薬担体および医薬組成物との使用に適した複数の不活性化学物質を含有することができる。

【００８４】

一部の例では、１種のアジュバントを組成物において使用することができる。他の例では、１種を超えるアジュバント、２種を超えるアジュバント、３種を超えるアジュバント、４種を超えるアジュバント、５種を超えるアジュバント、６種を超えるアジュバント、７種を超えるアジュバント、８種を超えるアジュバント、９種を超えるアジュバントまたは１０種を超えるアジュバントを組成物において使用することができる。一部の例では、１種の医薬担体を組成物において使用することができる。他の例では、１種を超える医薬担体、２種を超える医薬担体、３種を超える医薬担体、４種を超えるアジュバント、５種を超える医薬担体、６種を超える医薬担体、７種を超える医薬担体、８種を超える医薬担体、９種を超える医薬担体または１０種を超える医薬担体を組成物において使用することができる。一部の例では、１種の化学物質を組成物において使用することができる。他の例では、１種を超える化学物質、２種を超える化学物質、３種を超える化学物質、４種を超える化学物質、５種を超える化学物質、６種を超える化学物質、７種を超える化学物質、８種を超える化学物質、９種を超える化学物質または１０種を超える化学物質を組成物において使用することができる。

【００８５】

本開示は、対象に乳がんまたは卵巣がんワクチンを投与する方法についてさらに記載する。一部の例では、方法は、これらの抗原を標的とするプラスミドに基づくワクチンを構築するステップと、ワクチンの投与が、安全、免疫原性および乳がん発症の予防に有効で

あるか決定するステップとを含むことができる。例えば、組成物は、複数抗原Ｔｈ１ポリエピトーププラスミドに基づくワクチンであり得る。一部の例では、方法は、少なくとも１種の臨床治験を行って、乳がんまたは卵巣がんを有する対象におけるプラスミドに基づくワクチンの安全性および免疫原性を決定するステップを含むことができる。例えば、抗原は、ＣＳＣ（例えば、乳房ＣＳＣまたは卵巣ＣＳＣ）によって発現され得るもしくはこれに関連し得る、および／または上皮細胞から間葉系細胞（ＥＭＴ）への細胞の移行に関連し得る。一部の例では、組成物のエピトープは、抗原に由来することができ、エピトープは、対象におけるＴｈ１免疫応答を誘発することができる。例えば、Ｔｈ１免疫応答は、免疫細胞、多くの場合、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含むことができる。一部の例では、組成物は、１種を超える抗原または抗原の１種を超えるエピトープをコードする核酸を含み得る核酸（例えば、プラスミドに基づくワクチン）であり得る。一部の例では、方法を使用して、本明細書に記載されている組成物が、複数の生物、例えば、遺伝的に類似の齧歯類（例えば、マウス）を使用した、遺伝的に多様な齧歯類（例えば、マウス）を使用したがん（例えば、乳がんまたは卵巣がん）のモデル、および乳がんまたは卵巣がんを有しても有さなくてもよい対象における乳がんまたは卵巣がんの発症を予防するか決定することができる。一部の事例では、がんは、乳がんであり得る。一部の例では、乳がんは、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）であり得る。

抗原の同定

【００８６】

本明細書に記載されている組成物および方法は、医薬組成物（例えば、ワクチン）における乳がんまたは卵巣がん抗原の同定および遺伝子操作を含む。当業者に公知のいかなる技法を使用して、乳がんまたは卵巣がんを有する対象によって発現される抗原を同定してもよいが、例示的な例では、本明細書に記載されている方法を使用して、適した抗原を同定することができる。一部の例では、方法は、対象由来の血清をスクリーニングするステップを含むことができる。一部の例では、スクリーニングは、抗体スクリーニングであり得る。例えば、スクリーニングされる抗体は、ＩｇＧ抗体であり得る。一部の例では、血清は、乳がんまたは卵巣がんを有する対象に由来し得る。他の例では、血清は、乳がんまたは卵巣がんを有さない対象に由来し得る。

【００８７】

例えば、乳がん抗原または卵巣がん抗原等のがん抗原は、タンパク質の部分、ペプチドの部分またはポリアミノ酸の部分であり得る。一部の例では、部分は、タンパク質のパーセンテージ、ペプチドのパーセンテージまたはポリアミノ酸のパーセンテージであり得る。一部の例では、パーセンテージは、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％未満であり得る。一部の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸のＣ末端に位置することができる。他の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸のＣ末端付近に位置することができる。例えば、Ｃ末端付近は、中央点から総タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の長さの１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％以内であり得る。一部の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸のＮ末端に位置することができる。他の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸のＮ末端付近に位置することができる。例えば、Ｎ末端付近は、中央点から総タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の長さの１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％以内であり得る。一部の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の中央付近に位置することができる。他の例では、部分は、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の中央付近に位置することができる。例えば、中央付近は、末端から総タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の長さの１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％以内であり得る。

【００８８】

本明細書に記載されている組成物（例えば、ワクチン）における抗原としての適合性に関して、少なくとも１種の抗原を同定およびスクリーニングすることができる。一部の例では、１種の抗原を同定およびスクリーニングすることができる。他の例では、ワクチンにおける適合性に関して、１種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、２種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、３種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、４種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、５種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、６種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、７種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、８種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、９種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１０種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１１種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１２種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１３種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１４種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、１５種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、２０種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、２５種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、３０種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、３５種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、４０種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、４５種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる、または５０種を超える抗原を同定およびスクリーニングすることができる。例示的な例では、ワクチンにおける適合性に関して、５種の抗原を同定およびスクリーニングすることができる。

【００８９】

ワクチンにおける適合性に関してスクリーニングされる抗原は、当業者に公知のスクリーニング技法を使用して、乳がんまたは卵巣がんを有する対象由来の血清において検出される任意のタンパク質に由来することができる。一部の例では、スクリーニングは多くの場合、抗体スクリーニングであり得る。タンパク質は、乳がんまたは卵巣がんを有する対象由来の血清において検出されるいかなるタンパク質であってもよいが、例示的な例では、抗原が由来し得るタンパク質は、幹細胞タンパク質および／またはＥＭＴタンパク質として分類することができる。例えば、乳がん幹細胞／ＥＭＴタンパク質は、ＳＯＸ２、ＹＢ１、ＣＤ１０５、ＭＤＭ２、ＣＤＨ３＋／－およびＨＩＦ１αを含むことができる。多くの場合、抗原は、乳がん対象および乳がんがない対象の両方において免疫原性であり得る。

抗原エピトープのマッピング

【００９０】

本明細書に提供されている組成物および方法は、エピトープが対象に投与されるとＴｈ１免疫応答をもたらすような、抗原内の少なくとも１種のエピトープのマッピングを含む。一部の例では、エピトープは、乳がんワクチンまたは卵巣がんワクチンとして投与することができる。当業者に公知の任意の技法を使用して、対象によりＴｈ１免疫応答を誘発し得るエピトープを同定してもよいが、本明細書に記載されている方法を好ましくは使用することができる。一部の例では、エピトープは、抗原の部分であり得る（例えば、上に同定されている）。例えば、エピトープは、抗原性タンパク質および／または抗原性タンパク質の部分のペプチドであり得る。

【００９１】

一部の例では、エピトープは、乳がんまたは卵巣がん抗原に由来するヒト白血球抗原（ＨＬＡ）クラスＩエピトープであり得る。例えば、ＨＬＡクラスＩエピトープは、ＨＬＡ－Ａ、－Ｂおよび－Ｃ分子に結合するエピトープを含むことができる。一部の例では、エピトープは、がんワクチン（例えば、乳がんまたは卵巣がん）開発のための乳がんまたは卵巣がん抗原に由来するクラスＩＩエピトープであり得る。例えば、ＨＬＡクラスＩＩエピトープは、ＨＬＡ－ＤＰ、－ＤＭ、－ＤＯＡ、－ＤＯＢ、－ＤＱおよび－ＤＲ分子に結

合するエピトープを含むことができる。一部の例では、本明細書に記載されている方法に加えて、（１）エピトープが、少なくとも１種のＨＬＡアレル（例えば、ＨＬＡ－ＤＲ、すなわち、ユニバーサルエピトープ）によってＭＨＣに結合するか（例えば、高親和性で）決定するステップ、（２）エピトープが、ＩＬ－１０分泌ではなくＩＦＮγを刺激するか（例えば、抗原特異的Ｔ細胞からの）決定するステップ、および（３）Ｔ細胞が、抗原提示細胞（ＡＰＣ）によってプロセシングされたペプチド（例えば、エピトープ）を認識できるか、すなわち、ネイティブエピトープであるか決定するステップを使用して、エピトープをマッピングすることができる。一部の例では、Ｔ細胞系を使用することができる。例えば、Ｔ細胞系は、エピトープ由来Ｔ細胞系であり得る。一部の例では、Ｔ細胞は、高い選択性およびアビディティーでエピトープに結合するキメラ抗原受容体構築物を発現するように遺伝子操作された外因的Ｔ細胞であり得る。一部の例では、エピトープは、タンパク質（例えば、組換えタンパク質）に由来することができる。他の例では、タンパク質は、ネイティブタンパク質であり得る。一部の例では、タンパク質は、内因的にプロセシングされ得る。他の例では、タンパク質は、外因的にプロセシングされ得る。一部の例では、タンパク質は、自家ＡＰＣによって内因的にプロセシングされ得る。他の例では、タンパク質は、自家ＡＰＣによって外因的にプロセシングされ得る。

【００９２】

あらゆる例では、ペプチドは、抗原からマッピングされるエピトープであり、ペプチドエピトープの選択のための本明細書に記載されている方法を使用して同定することができる。一部の例では、エピトープは、ペプチドに基づくワクチンにおいて直接的に使用することができるヒトタンパク質に由来することができる。他の例では、エピトープは、ヒトタンパク質に由来することができ、コードする核酸配列は、投与後に対象におけるエピトープの発現を誘導するように設計された核酸構築物に取り込むことができる。例えば、核酸構築物は、少なくとも１種のエピトープに対する免疫応答が、自己タンパク質の特異的セットに対し同調、増幅、減弱、抑制または排除されることを可能にすることができる。一部の例では、ペプチドまたは核酸構築物は、Ｔｈ１免疫応答を誘導、増幅または同調するためのタンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種へと最適化することができる。一部の例では、エピトープは、伸長されたＴｈ１エピトープであり得る。他の例では、ペプチドまたは核酸構築物は、それを必要とする対象（例えば、ヒトまたは動物）における病理学的応答を抑制、減弱または排除するためのタンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種へと最適化することができる。

【００９３】

一部の例では、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸が、ＩＦＮγの分泌を刺激するように、ペプチドは、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の部分内に位置する。一部の例では、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸が、ＩＦＮγの分泌を阻害するように、ペプチドは、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の部分内に位置する。一部の例では、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸が、ＩＬ－１０の分泌を刺激するように、ペプチドは、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の部分内に位置する。一部の例では、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸が、ＩＬ－１０の分泌を阻害するように、ペプチドは、タンパク質、ペプチドまたはポリアミノ酸の部分内に位置する。一部の例では、ペプチドは、ＩＦＮγの分泌を刺激し、ＩＬ－１０の分泌を阻害することができる。他の例では、ペプチドは、ＩＬ－１０の分泌を刺激し、ＩＦＮγの分泌を阻害することができる。一部の例では、ペプチドは、ＩＦＮγの分泌を刺激し、ＩＬ－１０の分泌を刺激することができる。他の例では、ペプチドは、ＩＬ－１０の分泌を阻害し、ＩＦＮγの分泌を阻害することができる。

【００９４】

一部の例では、ＩＦＮγ分泌におけるペプチドの所望の効果および／またはＩＬ－１０分泌におけるペプチドの所望の効果が達成できるように、ペプチドを構成するアミノ酸を調整することができる。例えば、ペプチドが、ＩＦＮγの分泌のみを刺激するように、ペプチドの長さが短縮されて、ＩＬ－１０分泌を刺激するアミノ酸を排除するように、ＩＦ

ＮγおよびＩＬ－１０の両方の分泌を刺激するペプチドを調整することができる。

【００９５】

一部の例では、同定されたエピトープは、伸長されたエピトープワクチンのワクチン組成物に含まれ得る。一部の例では、伸長されたエピトープは、４０～８０ｍｅｒペプチドであり得る。例示的な例では、核酸配列またはペプチド配列のいずれかが、伸長されたエピトープ配列の構築のために並置される。親タンパク質内における選択されたペプチドの並置（例えば、互いの１０アミノ酸以内）は、寛容化および／または抑制性エピトープを含有し得るタンデム型（in-tandem）の伸長されたエピトープの構築を可能にすることができる。例えば、タンデム型の伸長されたエピトープは、短い介在する＜１０アミノ酸配列を含有することができる。これらのペプチドおよび／または伸長されたエピトープ（ペプチドそれ自体または相当する核酸構築物のいずれかとして具体化）のいずれかは、単独でまたは任意の組合せで、それを必要とする対象（ヒトまたは動物）における防御的免疫応答を特異的に誘導、増幅または同調する、あるいは病理学的応答を抑制、減弱または排除する、タンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種へと最適化することができる。

【００９６】

一部の例では、エピトープは、アミノ酸の長さであり得る。一部の例では、エピトープは、５未満のアミノ酸、１０未満のアミノ酸、１５未満のアミノ酸、２０未満のアミノ酸、２５未満のアミノ酸、３０未満のアミノ酸、３５未満のアミノ酸、４０未満のアミノ酸、４５未満のアミノ酸、５０未満のアミノ酸、５５未満のアミノ酸、６０未満のアミノ酸、７０未満のアミノ酸、７５未満のアミノ酸、８０未満のアミノ酸、８５未満のアミノ酸、９０未満のアミノ酸、９５未満のアミノ酸、１００未満のアミノ酸、１１０未満のアミノ酸、１２０未満のアミノ酸、１３０未満のアミノ酸、１４０未満のアミノ酸、１５０未満のアミノ酸、１６０未満のアミノ酸、１７０未満のアミノ酸、１８０未満のアミノ酸、１９０未満のアミノ酸、２００未満のアミノ酸、２１０未満のアミノ酸、２２０未満のアミノ酸、２３０未満のアミノ酸、２４０未満のアミノ酸、２５０未満のアミノ酸、２６０未満のアミノ酸、２７０未満のアミノ酸、２８０未満のアミノ酸、２９０未満のアミノ酸、３００未満のアミノ酸、３５０未満のアミノ酸、４００未満のアミノ酸、４５０未満のアミノ酸または５００未満のアミノ酸であり得る。

【００９７】

一部の事例では、本開示は、複数のエピトープを含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離および精製されたプラスミドと、賦形剤とを含む組成物を提供する。一部の事例では、複数のエピトープは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。一部の例では、複数のエピトープは、配列番号８２～８４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。一部の例では、複数のエピトープは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８または３２～３４から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。一部の例では、複数のエピトープは、配列番号４６～５６、６０～６２または６６～７５から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。一部の例では、複数のエピトープは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む。一部の例では、複数のエピトープは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択される１種または複数のエピトープを含む。

【００９８】

一部の例では、複数のエピトープは、複数の連続したエピトープである。一部の例では、連続したエピトープは、エピトープ配列のうち１種または複数の間にリンカーをさらに

含む。一部の例では、第１および第２のエピトープのアミノ酸配列は、リンカーアミノ酸の配列によって離される。一部の例では、第１のエピトープのアミノ酸配列は、第２のエピトープのアミノ酸配列に隣接する。

【００９９】

一部の例では、組成物は、追加的なポリペプチドをコードする追加的なヌクレオチド配列を含む追加的な単離および精製されたプラスミドをさらに含み、追加的なポリペプチドは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択されるアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含む１種または複数のエピトープを含む複数のエピトープを含む。場合により、組成物は、追加的なポリペプチドをコードする追加的なヌクレオチド配列を含む追加的な単離および精製されたプラスミドをさらに含み、追加的なポリペプチドは、配列番号１、６、８～１０、１４～１６、２０、２５～２８、３２～３４、４６～５６、６０～６２、６６～７５、８２～８５および８７から選択される複数のエピトープを含む。一部の例では、ポリペプチドおよび追加的なポリペプチドの配列は異なる。

【０１００】

一部の例では、免疫応答は、１型免疫応答である。一部の例では、免疫応答は、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる。

【０１０１】

一部の例では、組成物は、対象に投与される。一部の例では、対象は、組成物の投与を必要としている。一部の例では、組成物は、対象における免疫応答の誘発に有効である。一部の例では、組成物は、対象における乳がんまたは卵巣がんに関連する多数の細胞の排除に有効である。一部の例では、組成物を使用して、対象における乳がんまたは卵巣がんに関連する細胞の成長を予防することができる。

【０１０２】

一部の例では、がんは、乳がんである。一部の事例では、乳がんは、再発したまたは難治性のまたは転移した乳がんである。一部の事例では、がんは、卵巣がんである。一部の例では、卵巣がんは、再発したまたは難治性のまたは転移した卵巣がんである。

【０１０３】

一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬担体をさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬担体およびアジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、アジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、組成物は、アジュバントおよび医薬担体をさらに含む。一部の例では、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。

【０１０４】

本開示は、本明細書に記載されている組成物を調製するためのキットであって、組成物を調製するための説明書を含むキットも提供する。本開示は、本明細書に記載されている組成物を投与するためのキットであって、組成物を投与するための説明書を含むキットも提供する。

乳がんワクチンのためのエピトープを含む組成物

【０１０５】

本明細書に記載されている組成物は、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。一部の例で

は、組成物は、次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＨＩＦ１α、ＭＤＭ２、Ｙｂ１、ＳＯＸ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦ－１Ｒ、ＣＤＨ３およびサバイビン由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。

【０１０６】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含むことができる。他の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含むことができる。

【０１０７】

一部の例では、組成物は、次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＭＤＭ２、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２およびＣＤＨ３由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。一部の例では、組成物は、CAGAACGGCACCTGGCCCCGCGAGGTGCTGCTGGTGCTGTCCGTGAACTCCTCCGTGTTCCTGCACCTACAGGCCCTGGGCATCCCCCTGCACCTGGCCTACAACTCCTCCCTGGTGACCTTCCAGGAGCCCCCCGGCGTGAACACCACCGAGCTG（配列番号２）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTTCATGCGCCTGAACATCATCTCCCCCGACCTGTCCGGCTGCACCTCCAAGGGCCTGGTGCTGCCCGCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCTCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCC（配列番号３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGGCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCC（配列番号４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCC（配列番号５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＥＡＲＭＬＮＡＳＩＶＡＳＦＶＥＬＰＬ（配列番号６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＱＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳＳＶＦＬＨＬＱＡＬＧＩＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＴＶＦＭＲＬＮＩＩＳＰＤＬＳＧＣＴＳＫＧＬＶＬＰＡＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＳＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＧＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＡＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号１０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＣＤ１０５のエピトープをコード

する核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、GGAGTGCCAGTGCAGGGCTCCAAG
TACGCTGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCAACTACCAGCAGAAC（配列番
号１１）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配
列；GGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCC
CCCGCAACTACCAGCAGAAC（配列番号１２）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列
同一性を有するヌクレオチド配列；GGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTAC
CGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCAGAAC（配列番号１３）のヌクレオチド配
列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＥＤＶＦＶＨＱＴＡＩ
ＫＫＮＮＰＲＫ（配列番号１４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有
するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＹＲＲＮＦＮＹＲＲＲＲＰＥＮ（配列
番号１５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコ
ードするヌクレオチド配列；またはＧＶＰＶＱＧＳＫＹＡＡＤＲＮＨＹＲＲＹＰＲＲＲＧ
ＰＰＲＮＹＱＱＮ（配列番号１６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を
有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＹ
ｂ－１のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は
、GGCCTCAATGCGCACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTACAACTCCATG
ACCAGCTCGCAGACCTACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGGCATGGCTCT
TGGCTCCATGGGTTCGGTG（配列番号１７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列
同一性を有するヌクレオチド配列；GGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTAC
GACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTA
CTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTG（配列番号１８）のヌクレオチド
配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GGCCTGAACGCCCACGGC
GCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACAT
GAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTG
（配列番号１９）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレ
オチド配列；またはＧＬＮＡＨＧＡＡＱＭＱＰＭＨＲＹＤＶＳＡＬＱＹＮＳＭＴＳＳＱＴ
ＹＭＮＧＳＰＴＹＳＭＳＹＳＱＱＧＴＰＧＭＡＬＧＳＭＧＳＶ（配列番号２０）のアミノ
酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチ
ド配列からなる群から選択されるペプチドＳＯＸ－２のエピトープをコードする核酸配列
を含むことができる。一部の例では、組成物は、AGGTCACTGAAGGAAAGGAATCCATTGAAAATCTTC
CCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCC
CTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTG
CAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACA（配列番号２１）のヌクレオチド配列に
対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TTGAAAATCTTCCCATCCAAACGT
ATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAG
ACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCAC
CTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACA（配列番号２２）のヌクレオチド配列に対し少なくと
も９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GCCATGCACTCCCCCCCCACCCGCATCCTGCGCCGC
CGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTTCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCT
GAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGATCTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGT
TCACCATCGAGAAGGAGTCC（配列番号２３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列
同一性を有するヌクレオチド配列；GTGATGAACTCCCCCCCCTCCCGCATCCTGCGCCGCCGCAAGCGCGAG
TGGGTGATGCCCCCCATCTCCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGTCCAACAA
GGACCGCGGCACCAAGCTGTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACCATCGAGA
AGGAGACC（配列番号２４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有す
るヌクレオチド配列；ＲＳＬＫＥＲＮＰＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩ
ＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰ
ＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一
性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫ
ＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴ

ＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＡＭＨＳＰＰＴＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＦＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＳ（配列番号２７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはＶＭＮＳＰＰＳＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＬＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＴ（配列番号２８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＣＤＨ３のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、ACCTACACCATGAAGGAGGT
GCTGTTCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACG
ACCTGCTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAaATCTACACCATGATCTACCGCAAC
CTGGTGGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCC（配列番号２９）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCTACACCATGAAGG
AGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCC
AACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCG
CAACCTGGTGGCCGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCTCCCTGTCC（配列番号３０）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATCTACACCATGAAGGAGATCA
TCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGAC
CTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCT
GGTGGTGGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCTCCCCCTCC（配列番号３１）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＴＹＴＭＫＥＶＬＦＹＬＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＬＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＴＭＩＹＲＮＬＶＶＶＮＱＱＥＳＳＤＳＧＴＳＶ（配列番号３２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＴＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＡＶＳＱＱＤＳＧＴＳＬＳ（配列番号３３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはＩＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＶＶＳＱＱＤＳＧＴＳＰＳ（配列番号３４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＭＤＭ２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。

【０１０８】

例示的な例では、組成物は、ATGGCGGTACCCATGCAACTGTCCTGCTCTAGACAGAACGGCACCTGGCCCC
GCGAGGTGCTGCTGGTGCTGTCCGTGAACTCCTCCGTGTTCCTGCACCTACAGGCCCTGGGCATCCCCCTGCACCTGGCC
TACAACTCCTCCCTGGTGACCTTCCAGGAGCCCCCCGGCGTGAACACCACCGAGCTGAGATCCACCGGTGGAGTGCCAGT
GCAGGGCTCCAAGTACGCTGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCAACTACCAGC
AGAACACGCGTGGCCTCAATGCGCACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTAC
AACTCCATGACCAGCTCGCAGACCTACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGG
CATGGCTCTTGGCTCCATGGGTTCGGTGAGATCCCAATTGAGGTCACTGAAGGAAAGGAATCCATTGAAAATCTTCCCAT
CCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTC
CCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGA
CAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACAAGATCCGCCGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGGTGCTGT
TCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTG
CTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAAATCTACACCATGATCTACCGCAACCTGGT
GGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCCAGATCTTAG（配列番号３５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCC
ATGACCGTGTTCATGCGCCTGAACATCATCTCCCCCGACCTGTCCGGCTGCACCTCCAAGGGCCTGGTGCTGCCCGCCGT
GCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCT

CCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGC
TCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCGGTGGAGTGCCAGTGCAGGGCTCCAAGTACGCTGCCGA
CCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTCAATGCGC
ACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCAGCTCGCAGACC
TACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGGCATGGCTCTTGGCTCCATGGGTTC
GGTGAGATCCCAATTGTTGAAAATCTTCCCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAA
TATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAG
ATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACAAGATCCGC
CGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGGTGCTGTTCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGC
AGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGC
AAAATCTACACCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCCAG
ATCTTAG（配列番号３６）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有す
るヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCCATGACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGC
AAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTG
GTACATCTACTCCCACACCCGCGGCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCT
CCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCGGTGGCGTGCCCGTG
CAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCA
GAACACGCGTGGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACA
ACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGC
ATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTGAGATCCCAATTGGCCATGCACTCCCCCCCCCACCCGCATCCTGCGCCGCCGCAA
GCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTTCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGT
CCAACAAGGACCGCGGCACCAAGATCTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACC
ATCGAGAAGGAGTCCAGATCCGCCGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGAC
CAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCT
CCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGCCGTGTCCCAGCAGGACTCCGGC
ACCTCCCTGTCCAGATCTTAG（配列番号３７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配
列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCCATGACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCC
CCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTG
ACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGC
CTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCG
GTGGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCC
CGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTC
CGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGC
AGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTGAGATCCCAATTGGTGATGAACTCCCCCCCCTCCCGCATC
CTGCGCCGCCGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTCCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCT
GAACCAGCTGAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGCTGTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCG
AGGGCGTGTTCACCATCGAGAAGGAGACCAGATCCGCCGGCGAAATCTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGC
CAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGT
GTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGTCCC
AGCAGGACTCCGGCACCTCCCCCTCCAGATCTTAG（配列番号３８）のヌクレオチド配列に対し少な
くとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；MAVPMQLSCSRQNGTWPREVLLVLSVNSSVFL
HLQALGIPLHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELRSTGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQ
PMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLRSLKERNPLKIFPSKRILRRHKRDWVVA
PISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDE
KQQHIVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号３９）のアミノ
酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチ
ド配列；MAVPMTVFMRLNIISPDLSGCTSKGLVLPAVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRSPSKREPVVAVAAPA
SSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVS
ALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISVPENGKGPFPQRL
NQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDL

FGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号４０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；MAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRGPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLAMHSPPTRILRRRKREWVMPPIFVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRGTKIFYSITGPGADSPPEGVFTIEKESRSAGETYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVAVSQQDSGTSLSRS（配列番号４１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはMAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRAPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLVMNSPPSRILRRRKREWVMPPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRGTKLFYSITGPGADSPPEGVFTIEKETRSAGEIYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVVVSQQDSGTSPSRS（配列番号４２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択される５種のエピトープの融合ペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０１０９】

一部の例では、組成物は、次のタンパク質、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２およびＩＧＦ－１Ｒ由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含むことができ、第１のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦ－１Ｒから選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する。一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する。一部の例では、組成物は、ATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGCGCGCGCGGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCGGCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCTGCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTGCAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGAGTATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACCACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAG（配列番号４３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGACGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAG（配列番号４４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGAGGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAG（配列番号４５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＮＨＶＤＳＴＭＮＭＬＧＧＧＧＳ（配列番号４６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＥＬＡＶＦＲＥＫＶＴＥＱＨＲＱ（配列番号４７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、ＬＧＬＥＥＰ

ＫＫＬＲＰＰＰＡＲ（配列番号４８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＤＱＶＬＥＲＩＳＴＭＲＬＰＤＥ（配列番号４９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＧＰＬＥＨＬＹＳＬＨＩＰＮＣＤ（配列番号５０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＫＨＧＬＹＮＬＫＱＣＫＭＳＬＮ（配列番号５１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＰＮＴＧＫＬＩＱＧＡＰＴＩＲＧ（配列番号５２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＰＥＣＨＬＦＹＮＥＱＱＥＡＲＧ（配列番号５３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＭＬＰＲＶＧＣＰＡＬＰＬＰＰＰＰＬＬＰＬＬＰＬＬＬＬＬＬＬＧＡＳＧＧＧＧＧＧＡＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＶＡＰＰＡＡＶＡＡＶＡＧＧＡＲＭＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＬＥＧＥＡＣＧＶＹＴＰＲＣＧＱＧＬＲＣＹＰＨＰＧＳＥＬＰＬＱＡＬＶＭＧＥＧＴＣＥＫＲＲＤＡＥＹＧＡＳＰＥＱＶＡＤＮＧＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＴＴＰＱＱＶＡＤＳＤＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＡＴＰＱＱＶＡＤＳＥＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＩＧＦＢＰ－２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、ACGATGCGGAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATCCTGAAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGGAGAATGTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCTTAGACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTGCAGCTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAGACAGAGTACCATGCAGATGGGGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCACCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGCTGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCGGGAGATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAAATGTTGGATGATTGACTCTGAATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGGACTTGGCTCCCGGAGCTGGCGGCATGGTGCACCACAGGCACCGCAGCTCATCTCCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGCTGGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGGGTCGTCAAAGACGTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAGTACTTG（配列番号５７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCATGCGCCGCCTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCCGTGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGACCGAGCTGCGCAAGCTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGAGGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGC

CCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGA
CCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAG
CCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCG
CGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGGCCCTGG
GCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCCCCCCCCCATCCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAG
CGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGA
GTACCTG（配列番号５８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有す
るヌクレオチド配列；ACCATGCGCCGCCTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCC
ATGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGACCGAGCTGCGCAAGGTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGG
CACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACA
CCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTG
CTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGA
GCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGACG
TGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGC
CTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGGA
GTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTCG
GCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCCC
ATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGCT
GGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGACCCCCGGCACCG
GCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCTGCCCCCCGTGCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCCC
AAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACCT
G（配列番号５９）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌク
レオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVA
IKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAK
GMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVT
VWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQN
EDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６０）の
アミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌク
レオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVA
IKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAK
GMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVT
VWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQN
EDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６１）の
アミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌク
レオチド配列；およびTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGEN
VKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNW
CVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDV
WSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQR
FVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６
２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードす
るヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＨＥＲ－２のエピトープをコード
する核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGG
GAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCT
GCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCC
CCTCCTTCCT

GGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCC
ACATGAACGGAGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６３）のヌクレオチド配列に対し少
なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATC

GCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGA
CAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCT
TCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTAC
GCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６４）のヌクレオチド配列に対
し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGA
GATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGC
TGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCC
TCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGC
CCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６５）のヌクレオチド配列に対し
少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＤＹＲＳＹＲＦＰＫＬＴＶＩＴ
Ｅ（配列番号６６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸
配列をコードするヌクレオチド配列；ＩＲＧＷＫＬＦＹＮＹＡＬＶＩＦ（配列番号６７）
のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌ
クレオチド配列；ＶＶＴＧＹＶＫＩＲＨＳＨＡＬＶ（配列番号６８）のアミノ酸配列に対
し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；Ｆ
ＦＹＶＱＡＫＴＧＹＥＮＦＩＨ（配列番号６９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％
配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＩＩＡＬＰＶＡＶＬ
ＬＩＶＧＧ（配列番号７０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有する
アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＶＩＭＬＹＶＦＨＲＫＲＮＮＳ（配列番
号７１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコー
ドするヌクレオチド配列；ＮＣＨＨＶＶＲＬＬＧＶＶＳＱＧ（配列番号７２）のアミノ酸
配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド
配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤ
ＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶ
ＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＫＮＥＲＡＬＰ（配列番号７３）のアミノ酸
配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド
配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤ
ＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶ
ＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７４）のアミノ酸
配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド
配列；およびＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧ
ＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧ
ＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７５）のアミノ
酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチ
ド配列からなる群から選択されるペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピトープをコードする核酸配
列を含むことができる。一部の例では、組成物は、ATGGCGGTACCAATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCC
CCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGC
GGCGGGGCGCGCGCGGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGT
TGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCG
GCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCGGCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCTGCGCTGC
TATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTGCAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGA
GTATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACCACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAGCAATTGACGATGC
GGAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATC
CTGAAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCC
TGATGGGGAGAATGTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCT
TAGACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTG
CAGCTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGA
CCTGCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCG
CTCGGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAG
ACAGAGTACCATGCAGATGGGGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCA

CCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGCTGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAG
CCCGGGAGATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATC
ATGGTCAAATGTTGGATGATTGACTCTGAATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAG
GGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGGACTTGGCTCCCGGAGCTGGCGGCATGGTGCACCACAGGCACCGCA
GCTCATCTCCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGCTGGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGG
GTCGTCAAAGACGTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAGTACTTGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGG
CGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGA
TGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAAC
CCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTT
CGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGAGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG（配列番号７６）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCAATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCT
GCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCC
TGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGC
GCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTC
CGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACCACCCCCCAGCAGGTGG
CCGACTCCGACGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAGCAATTGACCATGCGCCGCCTGCTGCAGGAGACCGAGCTG
GTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCCGTGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGACCGAGCTGCGCAAGCT
GAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAGAACGTGAAGATCCCCG
TGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGCCTACGTGATGGCCGGC
GTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGACCCAGCTGATGCCCTA
CGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGCGTGCAGATCG
CCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGAGGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGTGCTGGTGAAGTCCCCC
AACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACCACGCCGACGGCGGCAA
GGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGACGTGTGGTCCTACGGCG
TGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGACCTGCTGGAG
AAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGATGATCGACTC
CGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTCGTGGTGATCC
AGAACGAGGACCTGGCCCTGGGCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCCCCCCCCCATCCGC
CCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGTTCGCCTTCGG
CGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACCTGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCC
TGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCC
GACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGA
GCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACA
TGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG（配列番号７７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCAATGCTGCC
CCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCC
CCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGAC
GCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGG
CGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGA
CCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCGCCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGAGGACGACCACTCCGAG
GGCGGCCTGGTGGAGCAATTGACCATGCGCCGCCTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGC
CATGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGACCGAGCTGCGCAAGGTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCG
GCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAAC
ACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCT
GCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCG
AGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGAC
GTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGG
CCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGG
AGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTC

GGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCC
CATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGC
TGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGACCCCCGGCACC
GGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCTGCCCCCCGTGCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCC
CAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACC
TGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTG
TCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGA
GCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCG
TGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTG
CCCGCGGCCGCATAG（配列番号７８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；MAVPMLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPC
TPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALV
MGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGS
GAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLD
HVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKW
MALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPR
FRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVEN
PEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAEN
GPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPAAA（配列番号７９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；MAVPMLPRLGGP
ALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPR
CAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGTTPQQVADSDDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQA
QMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICL
TSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLL
DIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTID
VYMI

MVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNG
VVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYN
PKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびMAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGC
GCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGATPQQVADSEDDHSEGGLVEQLTMRRL
LQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDE
AYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARN
VLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPARE
IPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSS
PLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEG
GLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択される３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列を含むことができる。

【０１１０】

一部の例では、組成物は、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含むことができる。一部の例では、組成物は、第３のエピトープを含むことができ、第１、第２および第３のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３および第４のエピトープを含むことができ、第１、第２、第３および第４のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭ

ＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３、第４および第５のエピトープを含むことができ、第１、第２、第３、第４および第５のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。

【０１１１】

一部の例では、組成物は、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２のエピトープを含むことができる。一部の例では、組成物は、第３のエピトープを含むことができ、第１、第２および第３のエピトープは、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される。

【０１１２】

一部の例では、組成物は、対象に投与することができ得る。一部の例では、対象は、組成物の投与を必要としている。一部の例では、組成物は、対象における免疫応答の誘発に有効である。一部の例では、組成物は、対象における乳がんに関連する多数の細胞の排除に有効である。一部の例では、組成物を使用して、対象における乳がんに関連する細胞の成長を予防することができる。

【０１１３】

一部の例では、第１および第２の核酸配列は、第１のプラスミドに位置する。一部の例では、第２の核酸配列は、第２のプラスミドに位置する。

【０１１４】

一部の例では、乳がんに関連する細胞は、異型特徴を発現する乳房細胞、前腫瘍性乳房細胞、乳がん細胞、前浸潤性乳がん細胞、乳がん幹細胞、上皮細胞、間葉系細胞、間質細胞またはこれらの組合せから選択される。

【０１１５】

一部の例では、第１および第２の核酸配列は、少なくとも７０％の純度まで精製される。一部の例では、第１および第２の核酸配列は、第１のプラスミドに位置し、リンカー核酸の配列によって離される。一部の例では、第１の核酸配列は、第１のプラスミドにおいて第２の核酸配列に隣接する。

【０１１６】

一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬担体をさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬担体およびアジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、アジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、組成物は、アジュバントおよび薬学的に許容される担体をさらに含む。一部の例では、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。

【０１１７】

一部の例では、対象は、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスまたは乳がんを有するラットから選択される。一部の例では、対象は、乳がんがないヒト、乳がんがないマウスまたは乳がんがないラットから選択される。

【０１１８】

一部の例では、免疫応答は、１型免疫応答である。一部の例では、第１の核酸配列は、ヒト、マウスまたはラットから選択される種である。一部の例では、第２の核酸配列は、ヒト、マウスまたはラットから選択される種である。一部の例では、免疫応答は、Ｉ型サイトカイン産生と１を超えるＩＩ型サイトカイン産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、Ｉ型サイトカイン産生と１未満のＩＩ型サイトカイン産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、ＩＦＮγ産生と１を超えるＩＬ－１０産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、ＩＦＮγ産生と１未満のＩＬ－１０産生との比によって特徴付けられる。

【０１１９】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＨＩＦ－

１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含む。他の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープは、ＨＩＦ－１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。

【０１２０】

次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＨＩＦ１α、ＭＤＭ２、Ｙｂ１、ＳＯＸ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦ－１ＲおよびＣＤＨ３由来のエピトープをコードする核酸配列は、本明細書に収載されているものとは異なることができる。一部の例では、本明細書に開示されている核酸配列に対し９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％を超えてまたは５０％を超えて相同な核酸配列を本明細書に記載されている組成物において使用することができる。

【０１２１】

本明細書に記載されている組成物は、一部の例では、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープとを含む組成物を含むことができる。

【０１２２】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含むことができ、第１のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分である。一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、ペプチドＣＤ１０５の少なくとも第１のエピトープは、ＥＡＲＭＬＮＡＳＩＶＡＳＦＶＥＬＰＬ（配列番号６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＱＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳＳＶＦＬＨＬＱＡＬＧＩＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＶＦＭＲＬＮＩＩＳＰＤＬＳＧＣＴＳＫＧＬＶＬＰＡＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＳＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＧＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＡＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号１０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＹｂ－１の少なくとも第１のエピトープは、ＥＤＶＦＶＨＱＴＡＩＫＫＮＮＰＲＫ（配列番号１４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＹＲＲＮＦＮＹＲＲＲＲＰＥＮ（配列番号１５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＧＶＰＶＱＧＳＫＹＡＡＤＲＮＨＹＲＲＹＰＲＲＲＧＰＰＲＮＹＱＱＮ（配列番号１６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＳＯＸ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＧＬＮＡＨＧＡＡＱＭＱＰＭＨＲＹＤＶＳＡＬＱＹＮＳＭＴＳＳＱＴＹＭＮＧＳＰＴＹＳＭＳＹＳＱＱＧＴＰＧＭＡＬＧＳＭＧＳＶ（配列番号２０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＣＤＨ３の少なくとも第１のエピトープは、ＲＳＬＫＥＲＮＰＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧ

ＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＡＭＨＳＰＰＴＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＦＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＳ（配列番号２７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＶＭＮＳＰＰＳＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＬＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＴ（配列番号２８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＭＤＭ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＴＹＴＭＫＥＶＬＦＹＬＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＬＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＴＭＩＹＲＮＬＶＶＶＮＱＱＥＳＳＤＳＧＴＳＶ（配列番号３２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＡＶＳＱＱＤＳＧＴＳＬＳ（配列番号３３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＩＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＶＶＳＱＱＤＳＧＴＳＰＳ（配列番号３４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。

【０１２３】

一部の例では、本明細書に記載されている組成物は、MAVPMQLSCSRQNGTWPREVLLVLSVNSSVFLHLQALGIPLHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELRSTGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLRSLKERNPLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号３９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；MAVPMTVFMRLNIISPDLSGCTSKGLVLPAVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRSPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号４０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；MAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRGPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLAMHSPPTRILRRRKREWVMPPIFVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRGTKIFYSITGPGADSPPEGVFTIEKESRSAGETYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVAVSQQDSGTSLSRS（配列番号４１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはMAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRAPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLVMNSPPSRILRRRKREWVMPPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRGTKLFYSITGPGADSPPEGVFTIEKETRSAGEIYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVVVSQQDSGTSPSRS（配列番号４２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される５種のエピトープの融合ペプチドのアミノ酸配列を含む。

【０１２４】

本明細書に記載されている組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含むことができる。一部の

例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する。一部の例では、ペプチドＩＧＦＢＰ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＮＨＶＤＳＴＭＮＭＬＧＧＧＧＳ（配列番号４６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＥＬＡＶＦＲＥＫＶＴＥＱＨＲＱ（配列番号４７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＧＬＥＥＰＫＫＬＲＰＰＰＡＲ（配列番号４８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＤＱＶＬＥＲＩＳＴＭＲＬＰＤＥ（配列番号４９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＧＰＬＥＨＬＹＳＬＨＩＰＮＣＤ（配列番号５０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＫＨＧＬＹＮＬＫＱＣＫＭＳＬＮ（配列番号５１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＰＥＣＨＬＦＹＮＥＱＱＥＡＲＧ（配列番号５３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＭＬＰＲＶＧＣＰＡＬＰＬＰＰＰＰＬＬＰＬＬＰＬＬＬＬＬＬＧＡＳＧＧＧＧＧＧＡＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＶＡＰＰＡＡＶＡＡＶＡＧＧＡＲＭＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＬＥＧＥＡＣＧＶＹＴＰＲＣＧＱＧＬＲＣＹＰＨＰＧＳＥＬＰＬＱＡＬＶＭＧＥＧＴＣＥＫＲＲＤＡＥＹＧＡＳＰＥＱＶＡＤＮＧＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＴＴＰＱＱＶＡＤＳＤＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＡＴＰＱＱＶＡＤＳＥＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＨＥＲ－２の少なくとも第１のエピトープは、TMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピトープをコード

する核酸配列は、ＤＹＲＳＹＲＦＰＫＬＴＶＩＴＥ（配列番号６６）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＩＲＧＷＫＬＦＹＮＹＡＬＶＩＦ（配列番号６７）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＶＶＴＧＹＶＫＩＲＨＳＨＡＬＶ（配列番号６８）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＦＦＹＶＱＡＫＴＧＹＥＮＦＩＨ（配列番号６９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＩＩＡＬＰＶＡＶＬＬＩＶＧＧ（配列番号７０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＶＩＭＬＹＶＦＨＲＫＲＮＮＳ（配列番号７１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＮＣＨＨＶＶＲＬＬＧＶＶＳＱＧ（配列番号７２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＫＮＥＲＡＬＰ（配列番号７３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７５）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。

【０１２５】

本明細書に記載されている組成物は、MAVPMLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALVMGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPAAA（配列番号７９）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；MAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGTTPQQVADSDDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８０）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはMAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGATPQQVADSEDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８１）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％

配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列をさらに含むことができる。

【０１２６】

一部の例では、組成物は、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含む。一部の例では、組成物は、第３のエピトープをさらに含み、第１、第２および第３のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３および第４のエピトープをさらに含み、第１、第２、第３および第４のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３、第４および第５のエピトープをさらに含み、第１、第２、第３、第４および第５のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。

【０１２７】

一部の例では、組成物は、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２のエピトープを含む。一部の例では、組成物は、第３のエピトープをさらに含み、第１、第２および第３のエピトープは、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される。

【０１２８】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含むことができ、第１のエピトープは、ＨＩＦ－１α由来のペプチドの部分である。一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＨＩＦ－１αに由来する。

【０１２９】

一部の例では、組成物は、ＤＳＫＴＦＬＳＲＨＳＬＤＭＫＦＳＹＣＤＥＲＩＴＥＬＭＧＹＥＰＥＥＬＬＧＲＳＩＹＥＹＹＨＡＬＤＳＤＨＬＴＫＴＨＨＤＭＦＴＫＧＱＶＴＴＧＱＹＲＭＬＡＫＲＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＳＤＮＶＮＫＹＭＧＬＴＱＦＥＬＴＧＨＳＶＦＤＦＴＨＰ（配列番号８３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮＴＫＮＳＱ（配列番号８４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＨＩＦ－１αのエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。

【０１３０】

一部の例では、組成物は、ＤＳＫＴＦＬＳＲＨＳＬＤＭＫＦＳＹＣＤＥＲＩＴＥＬＭＧＹＥＰＥＥＬＬＧＲＳＩＹＥＹＹＨＡＬＤＳＤＨＬＴＫＴＨＨＤＭＦＴＫＧＱＶＴＴＧＱＹＲＭＬＡＫＲＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＳＤＮＶＮＫＹＭＧＬＴＱＦＥＬＴＧＨＳＶＦＤＦＴＨＰ（配列番号８３）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列；およびＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮＴＫＮＳＱ（配列番号８４）のアミノ酸配列に対し少なくとも９０％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択されるペプチドＨＩＦ－１αの少なくとも第１のエピトープを含むことができる。

【０１３１】

次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＨＩＦ１α、ＭＤＭ２、Ｙｂ１、ＳＯＸ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦ－１ＲおよびＣＤＨ３由来のエピトープのアミノ酸配列は、本明細書に収載されているものとは異なることができる。一部の例では、本明細書に開示されているアミノ酸配列に対し９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％を超えてまたは５０％を超えて相同なアミノ酸配列を本明細書に記載されている組成物において使用することができる。

【０１３２】
一部の例では、第１のアミノ酸配列は、ヒト、マウスおよびラットからなる種の群から選択される。一部の例では、第２のアミノ酸配列は、ヒト、マウスおよびラットからなる種の群から選択される。
【０１３３】
一部の例では、第１および第２の核酸配列は、第１のプラスミドに位置する。一部の例では、第２の核酸配列は、第２のプラスミドに位置する。一部の例では、第１および第２のエピトープのアミノ酸配列は、リンカーアミノ酸の配列によって離される。一部の例では、第１のエピトープのアミノ酸配列は、第２のエピトープのアミノ酸配列に隣接する。
【０１３４】
一部の例では、免疫応答は、１型免疫応答である。一部の例では、免疫応答は、Ｉ型サイトカイン産生と１を超えるＩＩ型サイトカイン産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、Ｉ型サイトカイン産生と１未満のＩＩ型サイトカイン産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、ＩＦＮγ産生と１を超えるＩＬ－１０産生との比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、ＩＦＮγ産生と１未満のＩＬ－１０産生との比によって特徴付けられる。
【０１３５】
一部の例では、組成物は、対象に投与される。一部の例では、対象は、組成物の投与を必要としている。一部の例では、組成物は、対象における免疫応答の誘発に有効である。一部の例では、組成物は、対象における乳がんに関連する多数の細胞の排除に有効である。一部の例では、組成物を使用して、対象における乳がんに関連する細胞の成長を予防することができる。
【０１３６】
一部の例では、対象は、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスおよび乳がんを有するラットからなる群から選択される。一部の例では、対象は、乳がんがないヒト、乳がんがないマウスおよび乳がんがないラットからなる群から選択される。
【０１３７】
一部の例では、乳がんに関連する細胞は、異型特徴を発現する乳房細胞、前腫瘍性乳房細胞、乳がん細胞、前浸潤性乳がん細胞、乳がん幹細胞、上皮細胞、間葉系細胞、間質細胞またはこれらの組合せから選択される。
【０１３８】
一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬担体をさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、医薬担体およびアジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のエピトープは、アジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、組成物は、アジュバントおよび医薬担体をさらに含む。一部の例では、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。
【０１３９】
一部の例では、組成物は、対象に投与することができる。一部の例では、対象は、それを必要としている。一部の例では、対象における乳がんを予防するための方法は、方法が、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含むように本明細書に提供されている。一部の例では、対象における乳がんを処置するための方法は、方法が、本明細書に記載されている組成物を対象に投与するステップを含むように本明細書に提供されている。一部の例では、投与するステップは、対象への本明細書に記載されている組成物の少なくとも１用量の送達をさらに含む。一部の例では、投与するステップは、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、血管内注射、外用適用または吸入による、対象への本明細書に記載されている組成物の送達をさらに含む。一部の例では、対象は、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスおよび乳がんを有するラットからなる群から選択される。一部の例では、対象は、乳がんがないヒト、乳がんがないマウスおよび乳がんがないラットからなる群から選択される。

【０１４０】
本開示は、本明細書に記載されている組成物を調製するためのキットであって、組成物を調製するための説明書を含むキットも提供する。本開示は、本明細書に記載されている組成物を投与するためのキットであって、組成物を投与するための説明書を含むキットも提供する。
サバイビン、ＨＩＦ－１α、ＩＧＦＢＰ－２およびＩＧＦ－１Ｒから選択されるエピトープを含む組成物
【０１４１】
本明細書に記載されている組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドと、賦形剤とを含む。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列の全長に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする少なくとも１種のヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。
【０１４２】
場合により、少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。
【０１４３】
場合により、少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なくとも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。少なく

とも１種のヌクレオチド配列は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。

【０１４４】

一部の事例では、組成物は、少なくとも４種のヌクレオチド配列を含む単離されたプラスミドを含む。場合により、少なくとも４種のヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードする。場合により、単離されたプラスミドは、４種のヌクレオチド配列を含むことができる。場合により、４種のヌクレオチド配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドを独立にコードすることができる。他の場合、４種のヌクレオチド配列のそれぞれは、異なるポリペプチドをコードすることができる。場合により、異なるポリペプチドのそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または１００％配列同一性を含むことができる。

【０１４５】

場合により、４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８５の少なくとも２０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。

【０１４６】

場合により、４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。４種のヌクレオチド配列のうち１種は、配列番号８７の少なくとも６０個の連続アミノ酸に対し少なくとも１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードすることができる。

【０１４７】

一部の例では、４種のヌクレオチド配列は、プラスミド内にタンデムに配置される。４種のヌクレオチド配列は、リンカー核酸の配列によって離すことができる。リンカー核酸の配列は、約１～約１５０、約５～約１００または約１０～約５０核酸の長さであり得る。一部の事例では、核酸は、１個または複数のアミノ酸残基をコードすることができる。場合により、リンカーのアミノ酸配列は、約１～約５０または約５～約２５アミノ酸残基の長さであり得る。場合により、リンカーは、図１４における下線部として示すリンカー（配列番号１４）を含むことができる。

【０１４８】

場合により、組成物は、少なくとも１種の追加的な単離されたプラスミドをさらに含むことができる。場合により、組成物は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３

、２４、２５、３０、３５、４０、４５、５０個またはそれを超える追加的な単離されたプラスミドをさらに含むことができる。

【０１４９】

一部の例では、少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。少なくとも１個の追加的な単離されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むことができる。

【０１５０】

本明細書に記載されている組成物は、配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドと、賦形剤とを含む組成物を含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むプラスミドを含むことができる。

【０１５１】

本明細書に記載されている組成物は、配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドを含む組成物を含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドを含むことができる。組成物は、配列番号８９に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドを含むことができる。

【０１５２】

組成物は、対象における乳がんまたは卵巣がんの処置のために製剤化することができる。乳がんは、再発したまたは難治性の乳がんであり得る。卵巣がんは、再発したまたは難治性の卵巣がんであり得る。乳がんは、転移した乳がんであり得る。卵巣がんは、転移した卵巣がんであり得る。

【０１５３】

組成物は、免疫応答を誘発することができる。免疫応答は、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けることができる。免疫応答は、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けることができる。免疫応答は、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けることができる。免疫応答は、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けることができる。

【０１５４】

場合により、組成物は、アジュバントをさらに含むことができる。場合により、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。

【０１５５】

本組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。賦形剤は、薬学的に許容される担体であり得る。

【０１５６】

しばしば、組成物は、皮下、筋肉内または皮内投与のために製剤化することができる。

【０１５７】

本開示は、本明細書に記載されている組成物を調製するためのキットであって、組成物を調製するための説明書を含むキットも提供する。本開示は、本明細書に記載されている組成物を投与するためのキットであって、組成物を投与するための説明書を含むキットも提供する。

医薬組成物のためのプラスミド

【０１５８】

一部の例では、エピトープは、ペプチドに基づくワクチンにおいて直接的に使用することができるヒトタンパク質に由来することができる。他の例では、エピトープは、ヒトタンパク質に由来することができ、エピトープをコードするコードする核酸配列は、投与後に対象におけるエピトープの発現を誘導するように設計された核酸構築物に取り込むことができる。例えば、核酸構築物由来のコードされたエピトープは、少なくとも１種のエピトープに対する免疫応答が、タンパク質の特異的なセット（例えば、自己タンパク質）に同調、増幅、減弱、抑制または排除されることを可能にし得る。一部の例では、ペプチドまたは核酸構築物をタンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種に最適化して、Ｔｈ１免疫応答を誘導、増幅または同調することができる。一部の例では、エピトープは、伸長されたＴｈ１エピトープであり得る。他の例では、ペプチドまたは核酸構築物をタンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種に最適化して、それを必要とする対象（例えば、ヒトまたは動物）における病理学的応答を抑制、減弱または排除することができる。

【０１５９】

本明細書に記載されている組成物は、組成物（例えば、ワクチン）の投与後に対象における少なくとも１種のエピトープを発現するための核酸配列を含有するプラスミドを含むことができる。核酸（nucleic）配列の発現のための医薬品使用に適した当業者に公知の任意のプラスミド骨格（例えば、ベクター）を、本明細書に記載されている組成物において使用してもよい。一部の例では、市販のプラスミド骨格を使用することができる。例えば、プラスミドｐＵＭＶＣ３を使用することができる。一部の例では、市販のプラスミド骨格は、使用前に修飾、突然変異、遺伝子操作またはクローニングすることができる。他の例では、市販されていないプラスミド骨格を使用することができる。

【０１６０】

少なくとも１種のエピトープの核酸配列を挿入する前に、プラスミド骨格は、約５００ｂｐ、約１．０ｋＢ、約１．２ｋＢ、約１．４ｋＢ、約１．６ｋＢ、約１．８ｋＢ、約２．０ｋＢ、約２．２ｋＢ、約２．４ｋＢ、約２．６ｋＢ、約２．８ｋＢ、約３．０ｋＢ、約３．２ｋＢ、約３．４ｋＢ、約３．６ｋＢ、約３．８ｋＢ、約４．０ｋＢ、約４．２ｋＢ、約４．４ｋＢ、約４．６ｋＢ、約４．８ｋＢ、約５．０ｋＢ、約５．２ｋＢ、約５．４ｋＢ、約５．６ｋＢ、約５．８ｋＢ、約６．０ｋＢ、約６．２ｋＢ、約６．４ｋＢ、約６．６ｋＢ、約６．８ｋＢ、約７．０ｋＢ、約７．２ｋＢ、約７．４ｋＢ、約７．６ｋＢ、約７．８ｋＢ、約８．０ｋＢ、約８．２ｋＢ、約８．４ｋＢ、約８．６ｋＢ、約８．８ｋＢ、約９．０ｋＢ、約９．２ｋＢ、約９．４ｋＢ、約９．６ｋＢ、約９．８ｋＢ、約１０．０ｋＢ、約１０．２ｋＢ、約１０．４ｋＢ、約１０．６ｋＢ、約１０．８ｋＢ、約１１．０ｋＢ、約１１．２ｋＢ、約１１．４ｋＢ、約１１．６ｋＢ、約１１．８ｋＢ、約１２．０ｋＢ、約１２．２ｋＢ、約１２．４ｋＢ、約１２．６ｋＢ、約１２．８ｋＢ、約１３．０ｋＢ、約１３．２ｋＢ、約１３．４ｋＢ、約１３．６ｋＢ、約１３．８ｋＢ、約１

４ｋＢ、約１４．５ｋＢ、約１５ｋＢ、約１５．５ｋＢ、約１６ｋＢ、約１６．５ｋＢ、約１７ｋＢ、約１７．５ｋＢ、約１８ｋＢ、約１８．５ｋＢ、約１９ｋＢ、約１９．５ｋＢ、約２０ｋＢ、約３０ｋＢ、約４０ｋＢ、約５０ｋＢ、約６０ｋＢ、約７０ｋＢ、約８０ｋＢ、約９０ｋＢ、約１００ｋＢ、約１１０ｋＢ、約１２０ｋＢ、約１３０ｋＢ、約１４０ｋＢ、約１５０ｋＢ、約１６０ｋＢ、約１７０ｋＢ、約１８０ｋＢ、約１９０ｋＢまたは約２００ｋＢ未満の長さであり得る。例示的な例では、少なくとも１種のエピトープをコードする核酸配列の付加前に、プラスミドは、約４ｋＢの長さである。

【０１６１】

一部の例では、本明細書に記載されている組成物は、１種のプラスミドを含むことができる。他の例では、本明細書に記載されている組成物は、１種を超えるプラスミドを含むことができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、２種のプラスミド、３種のプラスミド、４種のプラスミド、５種のプラスミド、６種のプラスミド、７種のプラスミド、８種のプラスミド、９種のプラスミド、１０種のプラスミド、１１種のプラスミド、１２種のプラスミド、１３種のプラスミド、１４種のプラスミド、１５種のプラスミド、１６種のプラスミド、１７種のプラスミド、１８種のプラスミド、１９種のプラスミド、２０種のプラスミドまたは２０種を超えるプラスミドを含むことができる。

【０１６２】

一部の例では、プラスミドの少なくとも１種のエピトープをコードする核酸は、デオキシリボ核酸であり得る。例えば、デオキシリボ核酸は、一本鎖、二本鎖または相補的であり得る。デオキシリボ核酸は、ゲノム、ミトコンドリアまたはプラスミドデオキシリボ核酸に由来することができる。他の例では、プラスミドの核酸は、リボ核酸であり得る。例えば、リボ核酸は、一本鎖または二本鎖であり得る。一部の例では、リボ核酸は、マイクロ、アンチセンス、低分子ヘアピン型、低分子干渉、メッセンジャー、トランスファー、リボソームその他であり得る。一部の例では、プラスミドの核酸は、デオキシリボ核酸の部分およびリボ核酸の部分であり得る。

【０１６３】

プラスミドの少なくとも１種のエピトープをコードする核酸は、核酸から発現されるエピトープが、対象における免疫応答をもたらすような、任意の種に由来することができる。一部の例では、対象は、齧歯類、非ヒト霊長類またはヒトであり得る。プラスミドのエピトープをコードする核酸は、当業者に公知の方法および技法を使用して、任意の核酸供給源から単離することができる。プラスミドのエピトープをコードする核酸は、当業者に公知の方法および技法を使用して、プラスミド骨格にクローニングすることができる。

【０１６４】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＣＤ１０５の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤ１０５を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＣＤ１０５の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤ１０５を発現させることができる。

【０１６５】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤ１０５の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＣＤ１０５を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤ１０５の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＣＤ１０５の発現に使用することができる。

【０１６６】

一部の例において、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＣＤ１０５の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤ１０５を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＣＤ１０５の核酸配列を使用して

、ヒトにおいてＣＤ１０５を発現させることができる。
【０１６７】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤ１０５の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＣＤ１０５を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤ１０５の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＣＤ１０５の発現に使用することができる。
【０１６８】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。
【０１６９】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＨＩＦ－１Ａの発現に使用することができる。
【０１７０】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。
【０１７１】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＨＩＦ－１Ａの発現に使用することができる。
【０１７２】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＭＤＭ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＭＤＭ２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＭＤＭ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＭＤＭ２を発現させることができる。
【０１７３】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＭＤＭ２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＭＤＭ２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＭＤＭ２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＭＤＭ２の発現に使用することができる。
【０１７４】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＭＤＭ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＭＤＭ２を発

現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＭＤＭ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＭＤＭ２を発現させることができる。

【０１７５】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＭＤＭ２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＭＤＭ２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＭＤＭ２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＭＤＭ－２の発現に使用することができる。

【０１７６】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＹｂ－１の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＹｂ－１を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＹｂ－１の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＹｂ－１を発現させることができる。

【０１７７】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＹｂ－１の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＹｂ－１を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＹｂ－１の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＹｂ－１の発現に使用することができる。

【０１７８】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＹｂ－１の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＹｂ－１を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＹｂ－１の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＹｂ－１を発現させることができる。

【０１７９】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＹｂ－１の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＹｂ－１を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＹｂ－１の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＹｂ－１の発現に使用することができる。

【０１８０】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＳＯＸ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＳＯＸ－２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＳＯＸ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＳＯＸ－２を発現させることができる。

【０１８１】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＳＯＸ－２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＳＯＸ－２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＳＯＸ－２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＳＯＸ－２の発現に使用することができる。

【０１８２】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＳＯＸ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＳＯＸ－２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＳＯＸ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＳＯＸ－２を発現させることができる。

【０１８３】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＳＯＸ－２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＳＯＸ－２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＳＯＸ－２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＳＯＸ－２の発現に使用することができる。

【０１８４】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＨＥＲ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＥＲ－２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＨＥＲ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＥＲ－２を発現させることができる。

【０１８５】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＥＲ－２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＨＥＲ－２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＥＲ－２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＨＥＲ－２の発現に使用することができる。

【０１８６】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＨＥＲ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＥＲ－２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＨＥＲ－２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＥＲ－２を発現させることができる。

【０１８７】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＥＲ－２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＨＥＲ－２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＥＲ－２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＨＥＲ－２の発現に使用することができる。

【０１８８】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。

【０１８９】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、

対象におけるＩＧＦＢＰ２の発現に使用することができる。
【０１９０】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。
【０１９１】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＩＧＦＢＰ２の発現に使用することができる。
【０１９２】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。
【０１９３】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＩＧＦ－１Ｒの発現に使用することができる。
【０１９４】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。
【０１９５】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＩＧＦ－１Ｒの発現に使用することができる。
【０１９６】
一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＣＤＨ３の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤＨ３を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＣＤＨ３の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤＨ３を発現させることができる。
【０１９７】
一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤＨ３の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＣＤＨ３を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核

酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤＨ３の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＣＤＨ３の発現に使用することができる。

【０１９８】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＣＤＨ３の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤＨ３を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＣＤＨ３の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＣＤＨ３を発現させることができる。

【０１９９】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤＨ３の天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＣＤＨ３を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＣＤＨ３の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＣＤＨ３の発現に使用することができる。

【０２００】

本明細書に記載されている組成物は、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。一部の例では、組成物は、次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＨＩＦ１α、ＭＤＭ２、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦ－１ＲおよびＣＤＨ３由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。

【０２０１】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含むことができる。他の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含むことができる。

【０２０２】

一部の例では、組成物は、次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＭＤＭ２、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２およびＣＤＨ３由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。一部の例では、組成物は、CAGAACGGCACCTGGCCCCGCGAGGTGCTGCTGGTGCTGTCCGTGAACTCCTCCGTGTTCCTGCACCTACAGGCCCTGGGCATCCCCCTGCACCTGGCCTACAACTCCTCCCTGGTGACCTTCCAGGAGCCCCCCGGCGTGAACACCACCGAGCTG（配列番号２）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTTCATGCGCCTGAACATCATCTCCCCCGACCTGTCCGGCTGCACCTCCAAGGGCCTGGTGCTGCCCGCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCTCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCC（配列番号３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTCCATGCGCCTG

AACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGAT
CGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGGCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCG
TGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCC
TCCATGGCC（配列番号４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％
、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％
、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCGTGTCCATGCGCCTGAACA
TCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGC
GCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGC
CGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCA
TGGCC（配列番号５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８
０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＥＡＲＭＬＮＡＳＩＶＡＳＦ
ＶＥＬＰＬ（配列番号６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８
０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；Ｑ
ＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳＳＶＦＬＨＬＱＡＬＧＩＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦ
ＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％
、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％
、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオ
チド配列；ＴＶＦＭＲＬＮＩＩＳＰＤＬＳＧＣＴＳＫＧＬＶＬＰＡＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬ
ＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＳＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮ
ＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５
０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９
６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコード
するヌクレオチド配列；ＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧ
ＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＧＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳ
ＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号９）のアミノ酸配列に対し少なく
とも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５
％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列を
コードするヌクレオチド配列；またはＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶ
ＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＡＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰ
ＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号１０）のアミノ酸配
列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％
、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有する
アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＣＤ１０
５のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、GG
AGTGCCAGTGCAGGGCTCCAAGTACGCTGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCA
ACTACCAGCAGAAC（配列番号１１）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、
７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、
９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GGCGTGCCCGTGCAGG
GCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCAGAAC
（配列番号１２）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％
、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％
または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCC
GCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCAGAAC（配列番号１２
）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１
％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％
配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＥＤＶＦＶＨＱＴＡＩＫＫＮＮＰＲＫ（配列番号
１４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１
％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％

配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＹＲＲＮＦＮＹＲＲＲＲＰＥＮ（配列番号１５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはＧＶＰＶＱＧＳＫＹＡＡＤＲＮＨＹＲＲＹＰＲＲＲＧＰＰＲＮＹＱＱＮ（配列番号１６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＹｂ－１のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、GGCCTCAATGCGCACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCAGCTCGCAGACCTACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGGCATGGCTCTTGGCTCCATGGGTTCGGTG（配列番号１７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTG（配列番号１８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTG（配列番号１８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；またはＧＬＮＡＨＧＡＡＱＭＱＰＭＨＲＹＤＶＳＡＬＱＹＮＳＭＴＳＳＱＴＹＭＮＧＳＰＴＹＳＭＳＹＳＱＱＧＴＰＧＭＡＬＧＳＭＧＳＶ（配列番号２０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＳＯＸ－２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、AGGTCACTGAAGGAAAGGAATCCATTGAAAATCTTCCCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACA（配列番号２１）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TTGAAAATCTTCCCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACA（配列番号２２）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GCCATGCACTCCCCCCCCACCCGCATCCTGCGCCGCCGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTTCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGATCTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACCATCGAGAAGGAGTCC（配列番号２３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；GTGATGAACTCCCCCCCTCCCGCATCCTGCGCCGCCGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTCCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGCTGTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACCATCGAGAAGGAGACC（配列番号２４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＲＳＬＫＥＲＮＰＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＡＭＨＳＰＰＴＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＦＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＳ（配列番号２７）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコ

ードするヌクレオチド配列；またはＶＭＮＳＰＰＳＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＬＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＴ（配列番号２８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＣＤＨ３のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、ACCTACACCATGAAGGAGGTGCTGTTCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAaATCTACACCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCC（配列番号２９）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGCCGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCTCCCTGTCC（配列番号３０）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATCTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCTCCCCCTCC（配列番号３１）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＴＹＴＭＫＥＶＬＦＹＬＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＬＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＴＭＩＹＲＮＬＶＶＶＮＱＱＥＳＳＤＳＧＴＳＶ（配列番号３２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＴＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＡＶＳＱＱＤＳＧＴＳＬＳ（配列番号３３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコ

ードするヌクレオチド配列；またはＩＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＶＶＳＱＱＤＳＧＴＳＰＳ（配列番号３４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＭＤＭ２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２０３】

例示的な例では、組成物は、ATGGCGGTACCCATGCAACTGTCCTGCTCTAGACAGAACGGCACCTGGCCCCGCGAGGTGCTGCTGGTGCTGTCCGTGAACTCCTCCGTGTTCCTGCACCTACAGGCCCTGGGCATCCCCCTGCACCTGGCCTACAACTCCTCCCTGGTGACCTTCCAGGAGCCCCCCGGCGTGAACACCACCGAGCTGAGATCCACCGGTGGAGTGCCAGTGCAGGGCTCCAAGTACGCTGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTCAATGCGCACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCAGCTCGCAGACCTACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGGCATGGCTCTTGGCTCCATGGGTTCGGTGAGATCCCAATTGAGGTCACTGAAGGAAAGGAATCCATTGAAAATCTTCCCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACAAGATCCGCCGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGGTGCTGTTCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAAATCTACACCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCCAGATCTTAG（配列番号３５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCCATGACCGTGTTCATGCGCCTGAACATCATCTCCCCCGACCTGTCCGGCTGCACCTCCAAGGGCCTGGTGCTGCCCGCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCTCCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCGGTGGAGTGCCAGTGCAGGGCTCCAAGTACGCTGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCACGCCGTCGCGGCCCACCCCGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTCAATGCGCACGGCGCAGCGCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGAGCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCAGCTCGCAGACCTACATGAACGGCTCGCCCACCTACAGCATGTCCTACTCGCAGCAGGGCACCCCTGGCATGGCTCTTGGCTCCATGGGTTCGGTGAGATCCCAATTGTTGAAAATCTTCCCATCCAAACGTATCTTACGAAGACACAAGAGAGATTGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAATGGCAAGGGTCCCTTCCCACAGAGACTGAATCAGCTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCTACAGCATCACGGGGCCGGGTGCAGACAGCCCACCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACAAGATCCGCCGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGGTGCTGTTCTACCTGGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACCTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAAATCTACACCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGAACCAGCAGGAGTCCTCCGACTCCGGCACCTCCGTGTCCAGATCTTAG（配列番号３６）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCCATGACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCATCACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGGCCCCTCCAAGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAGTCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCGGTGGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCACTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTGAACGCCCACGGCGCCGCCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAACGGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTGAGATCCCAATTGGCCATGCACTCCCCCCCCACCCGCATCCTGCGCCGCCGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTTCGTGCCCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGATCTTCTACTCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACCATCGAGAAGGAGTCCAGATCCGCCGGCGAAACCTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAG

CGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACATCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTT
CTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTACGCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGCCGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCT
CCCTGTCCAGATCTTAG（配列番号３７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０
％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７
％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCC
ATGACCGTGTCCATGCGCCTGAACATCGTGTCCCCCGACCTGTCCGGCAAGGGCCTGGTGCTGCCCTCCGTGCTGGGCAT
CACCTTCGGCGCCTTCCTGATCGGCGCCCTGCTGACCGCCGCCCTGTGGTACATCTACTCCCACACCCGCGCCCCCTCCA
AGCGCGAGCCCGTGGTGGCCGTGGCCGCCCCCGCCTCCTCCGAGTCCTCCTCCACCAACCACTCCATCGGCTCCACCCAG
TCCACCCCCTGCTCCACCTCCTCCATGGCCACCGGTGGCGTGCCCGTGCAGGGCTCCAAGTACGCCGCCGACCGCAACCA
CTACCGCCGCTACCCCCGCCGCCGCGGCCCCCCCCGCAACTACCAGCAGAACACGCGTGGCCTGAACGCCCACGGCGCCG
CCCAGATGCAGCCCATGCACCGCTACGACGTGTCCGCCCTGCAGTACAACTCCATGACCTCCTCCCAGACCTACATGAAC
GGCTCCCCCACCTACTCCATGTCCTACTCCCAGCAGGGCACCCCCGGCATGGCCCTGGGCTCCATGGGCTCCGTGAGATC
CCAATTGGTGATGAACTCCCCCCCCTCCCGCATCCTGCGCCGCCGCAAGCGCGAGTGGGTGATGCCCCCCATCTCCGTGC
CCGAGAACGGCAAGGGCCCCTTCCCCCAGCGCCTGAACCAGCTGAAGTCCAACAAGGACCGCGGCACCAAGCTGTTCTAC
TCCATCACCGGCCCCGGCGCCGACTCCCCCCCCGAGGGCGTGTTCACCATCGAGAAGGAGACCAGATCCGCCGGCGAAAT
CTACACCATGAAGGAGATCATCTTCTACATCGGCCAGTACATCATGACCAAGCGCCTGTACGACGAGAAGCAGCAGCACA
TCGTGTACTGCTCCAACGACCTGCTGGGCGACGTGTTCGGCGTGCCCTCCTTCTCCGTGAAGGAGCACCGCAAGATCTAC
GCCATGATCTACCGCAACCTGGTGGTGGTGTCCCAGCAGGACTCCGGCACCTCCCCCTCCAGATCTTAG（配列番号
３８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、
９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１０
０％配列同一性を有するヌクレオチド配列；MAVPMQLSCSRQNGTWPREVLLVLSVNSSVFLHLQALGIP
LHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELRSTGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVS
ALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLRSLKERNPLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISVPENG
KGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYC
SNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号３９）のアミノ酸配列に
対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９
４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミ
ノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；MAVPMTVFMRLNIISPDLSGCTSKGLVLPAVLGITFGAFLIG
ALLTAALWYIYSHTRSPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRR
GPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLLKIFPS
KRILRRHKRDWVVAPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLF
YLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号
４０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１
％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％
配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；MAVPMTVSMRLNIVSPDLSG
KGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRGPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPV
QGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPG
MALGSMGSVRSQLAMHSPPTRILRRRKREWVMPPIFVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRGTKIFYSITGPGADSPPEGVFT
IEKESRSAGETYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVAVSQQDSG
TSLSRS（配列番号４１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０
％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９
％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；また
はMAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRAPSKREPVVAVAAPASSESSSTNH
SIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTS
SQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLVMNSPPSRILRRRKREWVMPPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDR
GTKLFYSITGPGADSPPEGVFTIEKETRSAGEIYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGVPSFSVK
EHRKIYAMIYRNLVVVSQQDSGTSPSRS（配列番号４２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％
、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％
、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする
ヌクレオチド配列からなる群から選択される５種のエピトープの融合ペプチドをコードす

る核酸配列を含むことができる。

【０２０４】

一部の例では、組成物は、次のタンパク質、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２およびＩＧＦ－１Ｒ由来のエピトープをコードする核酸を含むことができる。一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含むことができ、第１のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦ－１Ｒから選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する。一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する。一部の例では、組成物は、ATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGCGCGCGCGGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCGGCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCTGCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTGCAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGAGTATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACCACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAG（配列番号４３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGACGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAG（配列番号４４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGAGGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAG（配列番号４５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＮＨＶＤＳＴＭＮＭＬＧＧＧＧＳ（配列番号４６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＥＬＡＶＦＲＥＫＶＴＥＱＨＲＱ（配列番号４７）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、ＬＧＬＥＥＰＫＫＬＲＰＰＡＲ（配列番号４８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＤＱＶＬＥＲＩＳＴＭＲＬＰＤＥ（配列番号４９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＧＰＬＥＨＬＹＳＬＨＩ

ＰＮＣＤ（配列番号５０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＫＨＧＬＹＮＬＫＱＣＫＭＳＬＮ（配列番号５１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＰＮＴＧＫＬＩＱＧＡＰＴＩＲＧ（配列番号５２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＰＥＣＨＬＦＹＮＥＱＱＥＡＲＧ（配列番号５３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＭＬＰＲＶＧＣＰＡＬＰＬＰＰＰＰＬＬＰＬＬＰＬＬＬＬＬＬＧＡＳＧＧＧＧＧＡＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＶＡＰＰＡＡＶＡＡＶＡＧＧＡＲＭＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＬＥＧＥＡＣＧＶＹＴＰＲＣＧＱＧＬＲＣＹＰＨＰＧＳＥＬＰＬＱＡＬＶＭＧＥＧＴＣＥＫＲＲＤＡＥＹＧＡＳＰＥＱＶＡＤＮＧＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＴＴＰＱＱＶＡＤＳＤＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＡＴＰＱＱＶＡＤＳＥＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番号５６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＩＧＦＢＰ－２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、ACGATGCGGAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATCCTGAAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGGAGAATGTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCTTAGACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTGCAGCTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAGACAGAGTACCATGCAGATGGGGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCACCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGCTGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCGGGAGATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAAATGTTGGATGATTGACTCTGAATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGGACTTGGCTCCCGGAGCTGGCGGCATGGTGCACCACAGGCACCGCAGCTCATCTCCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGCTGGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGGGTCGTCAAAGACGTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAGTACTTG（配列番号５７）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％

配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCATGCGCCGCCTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCT
GACCCCCTCCGGCGCCGTGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGACCGAGCTGCGCAAGCTGAAGGTGCTGG
GCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAG
GTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCC
CTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGC
TGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATG
TCCTACCTGGAGGAGGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAA
GATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCA
AGTGGATGGCCCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGG
GAGCTGATGACCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCG
CCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCC
CCCGCTTCCGCGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGAC
CTGGCCCTGGGCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCCCCCCCCCCATCCGCCCCGCCGGCGC
CACCCTGGAGCGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGG
AGAACCCCGAGTACCTG（配列番号５８）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０
％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７
％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ACCATGCGCCGC
CTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCCATGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAA
GGAGACCGAGCTGCGCAAGGTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACG
GCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGAC
GAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCT
GGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGC
TGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGACGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGC
AACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGA
GTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGT
CCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGC
GAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGT
GAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACC
CCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGACCCCCGGCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCC
TCCCCCCTGCCCCCCGTGCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGT
GAAGGA

CGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACCTG（配列番号５９）のヌクレオチド配列に
対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９
４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌク
レオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVA
IKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAK
GMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVT
VWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQN
EDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６０）の
アミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２
％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一
性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMR
ILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTST
VQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDID
ETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYM
IMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKN
GVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％
、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％

、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＨＥＲ－２のエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、組成物は、TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGAGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６３）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６４）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCC（配列番号６５）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ＤＹＲＳＹＲＦＰＫＬＴＶＩＴＥ（配列番号６６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＩＲＧＷＫＬＦＹＮＹＡＬＶＩＦ（配列番号６７）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＶＶＴＧＹＶＫＩＲＨＳＨＡＬＶ（配列番号６８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＦＦＹＶＱＡＫＴＧＹＥＮＦＩＨ（配列番号６９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＩＩＡＬＰＶＡＶＬＬＩＶＧＧ（配列番号７０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＬＶＩＭＬＹＶＦＨＲＫＲＮＮＳ（配列番号７１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＮＣＨＨＶＶＲＬＬＧＶＶＳＱＧ（配列番号７２）のアミノ酸配列に対し少な

くとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＫＮＥＲＡＬＰ（配列番号７３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。

一部の例では、組成物は、ATGGCGGTACCAATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCC
GCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGCGCGCGCGGAGGTGC
TGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCC
GCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCG
GCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCTGCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGC
TGCCCCTGCAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGAGTATGGCGCCAGCCCGGAGCAG
GTTGCAGACAATGGCGATGACCACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAGCAATTGACGATGCGGAGACTGCTGCAGGAAACGGA
GCTGGTGGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATCCTGAAAGAGACGGAGCTGAGGA
AGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGGAGAATGTGAAAATT
CCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCTTAGACGAAGCATACGTGATGGC
TGGTGTGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTGCAGCTGGTGACACAGCTTATGC
CCTATGGCTGCCTCTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGTATGCAG
ATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAGAG
TCCCAACCATGTCAAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAGACAGAGTACCATGCAGATGGGG
GCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCACCAGAGTGATGTGTGGAGTTAT
GGTGTGACTGTGTGGGAGCTGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCGGGAGATCCCTGACCTGCT
GGAAAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAAATGTTGGATGATTG
ACTCTGAATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTC
ATCCAGAATGAGGACTTGGCTCCCGGAGCTGGCGGCATGGTGCACCACAGGCACCGCAGCTCATCTCCTCTGCCTGCTGC
CCGACCTGCTGGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGGGTCGTCAAAGACGTTTTTGCCT
TTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAGTACTTGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCC
ACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAA
GCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCC
TGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCC
CACATGAACGGAGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG（配列番号７６）のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCAATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGCTGCCCT
CCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCCCCC
TGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGGCTGCGG

CTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGCGCTGCT
ACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTGGGCACC
ACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGACGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAGCAATTGACCATGCGCCGCCTGCT
GCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCCGTGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGAAGGAGA
CCGAGCTGCGCAAGCTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGACGGCGAG
AACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGACGAGGC
CTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGCTGGTGA
CCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAAC
TGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGAGGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCGCAACGT
GCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCGAGTACC
ACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAGTCCGAC
GTGTGG

TCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCGCGAGATCCCCGA
CCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGGTGAAGTGCTGGA
TGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGACCCCCAGCGCTTC
GTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGGCCCTGGGCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTCCTCCCCCCCCCC
CCCCATCCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGGTGAAGGACGTGT
TCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACCTGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAG
ATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCT
GGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCT
CCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCC
TACGCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG（配列番号７７）のヌク
レオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２
％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一
性を有するヌクレオチド配列；ATGGCGGTACCAATGCTGCCCCGCCTGGGCGGCCCCGCCCTGCCCCTGCTGC
TGCCCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGGGCGCCGGCGGCTGCGGCCCCGGCGTGCGCGCCGAGGTGCTGTTCCGCTGC
CCCCCCTGCACCCCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGCCCCCCCCCCCGACGCCCCCTGCGCCGAGCTGGTGCGCGAGCCCGG
CTGCGGCTGCTGCTCCGTGTGCGCCCGCCAGGAGGGCGAGGCCTGCGGCGTGTACATCCCCCGCTGCGCCCAGACCCTGC
GCTGCTACCCCAACCCCGGCTCCGAGCTGCCCCTGAAGGCCCTGGTGACCGGCGCCGGCACCTGCGAGAAGCGCCGCGTG
GGCGCCACCCCCCAGCAGGTGGCCGACTCCGAGGACGACCACTCCGAGGGCGGCCTGGTGGAGCAATTGACCATGCGCCG
CCTGCTGCAGGAGACCGAGCTGGTGGAGCCCCTGACCCCCTCCGGCGCCATGCCCAACCAGGCCCAGATGCGCATCCTGA
AGGAGACCGAGCTGCGCAAGGTGAAGGTGCTGGGCTCCGGCGCCTTCGGCACCGTGTACAAGGGCATCTGGATCCCCGAC
GGCGAGAACGTGAAGATCCCCGTGGCCATCAAGGTGCTGCGCGAGAACACCTCCCCCAAGGCCAACAAGGAGATCCTGGA
CGAGGCCTACGTGATGGCCGGCGTGGGCTCCCCCTACGTGTCCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTGACCTCCACCGTGCAGC
TGGTGACCCAGCTGATGCCCTACGGCTGCCTGCTGGACCACGTGCGCGAGCACCGCGGCCGCCTGGGCTCCCAGGACCTG
CTGAACTGGTGCGTGCAGATCGCCAAGGGCATGTCCTACCTGGAGGACGTGCGCCTGGTGCACCGCGACCTGGCCGCCCG
CAACGTGCTGGTGAAGTCCCCCAACCACGTGAAGATCACCGACTTCGGCCTGGCCCGCCTGCTGGACATCGACGAGACCG
AGTACCACGCCGACGGCGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCCCTGGAGTCCATCCTGCGCCGCCGCTTCACCCACCAG
TCCGACGTGTGGTCCTACGGCGTGACCGTGTGGGAGCTGATGACCTTCGGCGCCAAGCCCTACGACGGCATCCCCGCCCG
CGAGATCCCCGACCTGCTGGAGAAGGGCGAGCGCCTGCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATCGACGTGTACATGATCATGG
TGAAGTGCTGGATGATCGACTCCGAGTGCCGCCCCCGCTTCCGCGAGCTGGTGTCCGAGTTCTCCCGCATGGCCCGCGAC
CCCCAGCGCTTCGTGGTGATCCAGAACGAGGACCTGACCCCCGGCACCGGCTCCACCGCCCACCGCCGCCACCGCTCCTC
CTCCCCCCTGCCCCCCGTGCGCCCCGCCGGCGCCACCCTGGAGCGCCCCAAGACCCTGTCCCCCGGCAAGAACGGCGTGG
TGAAGGACGTGTTCGCCTTCGGCGGCGCCGTGGAGAACCCCGAGTACCTGGGCCGGCCGGTACCTTGGTCCTTCGGCGTG
GTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGA
GGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCA
AGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGC
CAGCCCTACGCCCACATGAACGGCGGCCGCGCCAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG（配列番号７８）

のヌクレオチド配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するヌクレオチド配列；MAVPMLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALVMGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPAAA（配列番号７９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；MAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGTTPQQVADSDDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびMAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGATPQQVADSEDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択される３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列を含むことができる。

【０２０５】

一部の例では、組成物は、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含むことができる。一部の例では、組成物は、第３のエピトープを含むことができ、第１、第２および第３のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３および第４のエピトープを含むことができ、第１、第２、第３および第４のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３、第４および第５のエピトープを含むことができ、第１、第２、第３、第４および第５のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。

【０２０６】

一部の例では、組成物は、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２のエピトープを含むことができる。一部の例では、組成物は、第

３のエピトープを含むことができ、第１、第２および第３のエピトープは、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される。

【０２０７】

一部の例では、組成物は、対象に投与することができ得る。一部の例では、対象は、組成物の投与を必要としている。一部の例では、組成物は、対象における免疫応答の誘発に有効である。一部の例では、組成物は、対象における乳がんに関連する多数の細胞の排除に有効である。一部の例では、組成物を使用して、対象における乳がんに関連する細胞の成長を予防することができる。

【０２０８】

一部の例では、第１および第２の核酸配列は、第１のプラスミドに位置する。一部の例では、第２の核酸配列は、第２のプラスミドに位置する。

【０２０９】

一部の例では、乳がんに関連する細胞は、異型特徴を発現する乳房細胞、前腫瘍性乳房細胞、乳がん細胞、前浸潤性乳がん細胞、乳がん幹細胞、上皮細胞、間葉系細胞、間質細胞またはこれらの組合せから選択される。

【０２１０】

一部の例では、第１および第２の核酸配列は、少なくとも７０％の純度まで精製される。一部の例では、第１および第２の核酸配列は、第１のプラスミドに位置し、リンカー核酸の配列によって離される。一部の例では、第１の核酸配列は、第１のプラスミドにおいて第２の核酸配列に隣接する。

【０２１１】

一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬担体をさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、医薬担体およびアジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、少なくとも第１のプラスミドは、アジュバントをさらに含む医薬組成物内に含有される。一部の例では、組成物は、アジュバントおよび薬学的に許容される担体をさらに含む。一部の例では、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。

【０２１２】

一部の例では、対象は、乳がんを有するヒト、乳がんを有するマウスまたは乳がんを有するラットから選択される。一部の例では、対象は、乳がんがないヒト、乳がんがないマウスまたは乳がんがないラットから選択される。

【０２１３】

一部の例では、免疫応答は、１型免疫応答である。一部の例では、第１の核酸配列は、ヒト、マウスまたはラットから選択される種である。一部の例では、第２の核酸配列は、ヒト、マウスまたはラットから選択される種である。一部の例では、免疫応答は、１を超えるＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１未満のＩＩ型サイトカイン産生に対するＩ型サイトカイン産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１を超えるＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる。一部の例では、免疫応答は、１未満のＩＬ－１０産生に対するＩＦＮγ産生の比によって特徴付けられる。

【０２１４】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＨＩＦ－１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含む。他の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含む組成物であって、第１および第２のエピトープは、ＨＩＦ－１αペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する組成物を含む。

【０２１５】
次のタンパク質、ＣＤ１０５、ＨＩＦ１α、ＭＤＭ２、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＨＥＲ－２、ＩＧＦＢＰ２、ＩＧＦ－１ＲおよびＣＤＨ３由来のエピトープをコードする核酸配列は、本明細書に収載されているものとは異なることができる。一部の例では、本明細書に開示されている核酸配列に対し５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％を超えて、または５０％を超えて相同な核酸配列を本明細書に記載されている組成物において使用することができる。
【０２１６】
本明細書に記載されている組成物は、一部の例では、乳がんに関連する細胞によって発現される第１の抗原の第１のエピトープと、乳がんに関連する細胞によって発現される第２の抗原の第２のエピトープとを含む組成物を含むことができる。
【０２１７】
一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含むことができ、第１のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から選択されるペプチドの部分である。一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、ペプチドＣＤ１０５の少なくとも第１のエピトープは、ＥＡＲＭＬＮＡＳＩＶＡＳＦＶＥＬＰＬ（配列番号６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＱＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳＳＶＦＬＨＬＱＡＬＧＩＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＶＦＭＲＬＮＩＩＳＰＤＬＳＧＣＴＳＫＧＬＶＬＰＡＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＳＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＧＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＴＶＳＭＲＬＮＩＶＳＰＤＬＳＧＫＧＬＶＬＰＳＶＬＧＩＴＦＧＡＦＬＩＧＡＬＬＴＡＡＬＷＹＩＹＳＨＴＲＡＰＳＫＲＥＰＶＶＡＶＡＡＰＡＳＳＥＳＳＳＴＮＨＳＩＧＳＴＱＳＴＰＣＳＴＳＳＭＡ（配列番号１０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＹｂ－１の少なくとも第１のエピトープは、ＥＤＶＦＶＨＱＴＡＩＫＫＮＮＰＲＫ（配列番号１４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＹＲＲＮＦＮＹＲＲＲＲＰＥＮ（配列番号１５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＧＶＰＶＱＧＳＫＹＡＡＤＲＮＨＹＲＲＹＰＲＲＲＧＰＰＲＮＹＱＱＮ（配列番号１６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１

００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＳＯＸ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＧＬＮＡＨＧＡＡＱＭＱＰＭＨＲＹＤＶＳＡＬＱＹＮＳＭＴＳＳＱＴＹＭＮＧＳＰＴＹＳＭＳＹＳＱＱＧＴＰＧＭＡＬＧＳＭＧＳＶ（配列番号２０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＣＤＨ３の少なくとも第１のエピトープは、ＲＳＬＫＥＲＮＰＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＫＩＦＰＳＫＲＩＬＲＲＨＫＲＤＷＶＶＡＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＤＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＡＶＥＫＥＴ（配列番号２６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＡＭＨＳＰＰＴＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＦＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＩＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＳ（配列番号２７）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＶＭＮＳＰＰＳＲＩＬＲＲＲＫＲＥＷＶＭＰＰＩＳＶＰＥＮＧＫＧＰＦＰＱＲＬＮＱＬＫＳＮＫＤＲＧＴＫＬＦＹＳＩＴＧＰＧＡＤＳＰＰＥＧＶＦＴＩＥＫＥＴ（配列番号２８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＭＤＭ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＴＹＴＭＫＥＶＬＦＹＬＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＬＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＴＭＩＹＲＮＬＶＶＶＮＱＱＥＳＳＤＳＧＴＳＶ（配列番号３２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＴＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＡＶＳＱＱＤＳＧＴＳＬＳ（配列番号３３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＩＹＴＭＫＥＩＩＦＹＩＧＱＹＩＭＴＫＲＬＹＤＥＫＱＱＨＩＶＹＣＳＮＤＬＬＧＤＶＦＧＶＰＳＦＳＶＫＥＨＲＫＩＹＡＭＩＹＲＮＬＶＶＶＳＱＱＤＳＧＴＳＰＳ（配列番号３４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。

【０２１８】

一部の例では、本明細書に記載されている組成物は、MAVPMQLSCSRQNGTWPREVLLVLSVNSSVFLHLQALGIPLHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELRSTGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLRSLKERNPLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISVPENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号３９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；MAVPMTVFMRLNIISPDLSGCTSKGLVLPAVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRSPSKREPVVAVAAPASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLLKIFPSKRILRRHKRDWVVAPISV

PENGKGPFPQRLNQLKSNKDRDTKIFYSITGPGADSPPEGVFAVEKETRSAGETYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQH
IVYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIYRNLVVVNQQESSDSGTSVSRS（配列番号４０）のアミノ酸配
列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％
、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有する
アミノ酸配列；MAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRGPSKREPVVAVA
APASSESSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRY
DVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLAMHSPPTRILRRRKREWVMPPIFVPENGKGPFP
QRLNQLKSNKDRGTKIFYSITGPGADSPPEGVFTIEKESRSAGETYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLL
GDVFGVPSFSVKEHRKIYAMIYRNLVAVSQQDSGTSLSRS（配列番号４１）のアミノ酸配列に対し少な
くとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９
５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列
；またはMAVPMTVSMRLNIVSPDLSGKGLVLPSVLGITFGAFLIGALLTAALWYIYSHTRAPSKREPVVAVAAPASSE
SSSTNHSIGSTQSTPCSTSSMATGGVPVQGSKYAADRNHYRRYPRRRGPPRNYQQNTRGLNAHGAAQMQPMHRYDVSALQ
YNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSMGSVRSQLVMNSPPSRILRRRKREWVMPPISVPENGKGPFPQRLNQL
KSNKDRGTKLFYSITGPGADSPPEGVFTIEKETRSAGEIYTMKEIIFYIGQYIMTKRLYDEKQQHIVYCSNDLLGDVFGV
PSFSVKEHRKIYAMIYRNLVVVSQQDSGTSPSRS（配列番号４２）のアミノ酸配列に対し少なくとも
５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、
９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からな
る群から選択される５種のエピトープの融合ペプチドのアミノ酸配列を含む。

【０２１９】

本明細書に記載されている組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドを含む組成物であって、第１のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから選択されるペプチドの部分であり、第１のヌクレオチド配列は、プラスミドに位置する組成物を含むことができる。一部の例では、組成物は、第１の抗原の第１のエピトープをコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１のプラスミドと、第２の抗原の第２のエピトープをコードする第２のヌクレオチド配列とを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＩＧＦＢＰ－２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択され、第１のヌクレオチド配列および第２のヌクレオチド配列は、１種または複数のプラスミドに位置する。一部の例では、ペプチドＩＧＦＢＰ－２の少なくとも第１のエピトープは、ＮＨＶＤＳＴＭＮＭＬＧＧＧＧＳ（配列番号４６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＥＬＡＶＦＲＥＫＶＴＥＱＨＲＱ（配列番号４７）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＧＬＥＥＰＫＫＬＲＰＰＡＲ（配列番号４８）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＤＱＶＬＥＲＩＳＴＭＲＬＰＤＥ（配列番号４９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＧＰＬＥＨＬＹＳＬＨＩＰＮＣＤ（配列番号５０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＫＨＧＬＹＮＬＫＱＣＫＭＳＬＮ（配列番号５１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＰＥＣＨＬＦＹＮＥＱＱＥＡＲＧ（配列番号５３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＭＬＰＲＶＧＣ

ＰＡＬＰＬＰＰＰＰＬＬＰＬＬＰＬＬＬＬＬＬＬＧＡＳＧＧＧＧＧＧＡＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰ
ＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＶＡＰＰＡＡＶＡＡＶＡＧＧＡＲＭＰＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣ
ＧＣＣＳＶＣＡＲＬＥＧＥＡＣＧＶＹＴＰＲＣＧＱＧＬＲＣＹＰＨＰＧＳＥＬＰＬＱＡＬ
ＶＭＧＥＧＴＣＥＫＲＲＤＡＥＹＧＡＳＰＥＱＶＡＤＮＧＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配列番
号５４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９
１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００
％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬＬＬＬＬＬ
ＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＤＡＰＣＡＥＬＶ
ＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮＰＧＳＥＬ
ＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＴＴＰＱＱＶＡＤＳＤＤＤＨＳＥＧＧＬＶＥ（配
列番号５５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％
、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１
００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＭＬＰＲＬＧＧＰＡＬＰＬＬＬＰＳＬＬ
ＬＬＬＬＬＧＡＧＧＣＧＰＧＶＲＡＥＶＬＦＲＣＰＰＣＴＰＥＲＬＡＡＣＧＰＰＰＰＤＡＰ
ＣＡＥＬＶＲＥＰＧＣＧＣＣＳＶＣＡＲＱＥＧＥＡＣＧＶＹＩＰＲＣＡＱＴＬＲＣＹＰＮ
ＰＧＳＥＬＰＬＫＡＬＶＴＧＡＧＴＣＥＫＲＲＶＧＡＴＰＱＱＶＡＤＳＥＤＤＨＳＥＧＧ
ＬＶＥ（配列番号５６）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０
％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９
％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。一部の例
では、ペプチドＨＥＲ－２の少なくとも第１のエピトープは、TMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQ
AQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGIC
LTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARL
LDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTI
DVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLS
PGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６
０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９
７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌク
レオチド配列；TMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVA
IKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAK
GMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVT
VWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQN
EDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６１）の
アミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２
％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一
性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；またはTMRRLLQETELVEPLTPSGAMP
NQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLG
ICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLA
RLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPIC
TIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKT
LSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYL（配列番号６２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、
６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、
９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌ
クレオチド配列からなる群から選択される。一部の例では、ペプチドＩＧＦ－１Ｒのエピ
トープをコードする核酸配列は、ＤＹＲＳＹＲＦＰＫＬＴＶＩＴＥ（配列番号６６）のア
ミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％
、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性
を有するアミノ酸配列；ＩＲＧＷＫＬＦＹＮＹＡＬＶＩＦ（配列番号６７）のアミノ酸配
列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％
、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有する
アミノ酸配列；ＶＶＴＧＹＶＫＩＲＨＳＨＡＬＶ（配列番号６８）のアミノ酸配列に対し

少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＦＦＹＶＱＡＫＴＧＹＥＮＦＩＨ（配列番号６９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＩＩＡＬＰＶＡＶＬＬＩＶＧＧ（配列番号７０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＬＶＩＭＬＹＶＦＨＲＫＲＮＮＳ（配列番号７１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＮＣＨＨＶＶＲＬＬＧＶＶＳＱＧ（配列番号７２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＫＮＥＲＡＬＰ（配列番号７３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはＷＳＦＧＶＶＬＷＥＩＡＴＬＡＥＱＰＹＱＧＬＳＮＥＱＶＬＲＦＶＭＥＧＧＬＬＤＫＰＤＮＣＰＤＭＬＦＥＬＭＲＭＣＷＱＹＮＰＫＭＲＰＳＦＬＥＨＫＡＥＮＧＰＧＶＬＶＬＲＡＳＦＤＥＲＱＰＹＡＨＭＮＧＧＲＡＮＥＲＡＬＰ（配列番号７５）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される。

【０２２０】

本明細書に記載されている組成物は、MAVPMLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALVMGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLAPGAGGMVHHRHRSSSPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPAAA（配列番号７９）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；MAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGTTPQQVADSDDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAVPNQAQMRILKETELRKLKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEEVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLALGTGSTAHRRHRSSSPPPPIRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番

号８０）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；またはMAVPMLPRLGGPALPLLLPSLLLLLLLGAGGCGPGVRAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPDAPCAELVREPGCGCCSVCARQEGEACGVYIPRCAQTLRCYPNPGSELPLKALVTGAGTCEKRRVGATPQQVADSEDDHSEGGLVEQLTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREHRGRLGSQDLLNWCVQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLTPGTGSTAHRRHRSSSPLPPVRPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPAAA（配列番号８１）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択される３種のエピトープの融合タンパク質をコードする核酸配列をさらに含むことができる。

【０２２１】

一部の例では、組成物は、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される第１および第２のエピトープを含む。一部の例では、組成物は、第３のエピトープをさらに含み、第１、第２および第３のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３および第４のエピトープをさらに含み、第１、第２、第３および第４のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。一部の例では、組成物は、第３、第４および第５のエピトープをさらに含み、第１、第２、第３、第４および第５のエピトープは、ＣＤ１０５、Ｙｂ－１、ＳＯＸ－２、ＣＤＨ３またはＭＤＭ２から独立に選択される。

【０２２２】

一部の例では、組成物は、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される第１および第２のエピトープを含む。一部の例では、組成物は、第３のエピトープをさらに含み、第１、第２および第３のエピトープは、ＩＧＦＢＰ２、ＨＥＲ－２またはＩＧＦ－１Ｒから独立に選択される。

【０２２３】

一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープを含むことができ、第１のエピトープは、ＨＩＦ－１α由来のペプチドの部分である。一部の例では、組成物は、第１の抗原の少なくとも第１のエピトープ、第２の抗原の少なくとも第２のエピトープを含むことができ、第１および第２のエピトープは、ＨＩＦ－１αに由来する。

【０２２４】

一部の例では、組成物は、ＤＳＫＴＦＬＳＲＨＳＬＤＭＫＦＳＹＣＤＥＲＩＴＥＬＭＧＹＥＰＥＥＬＬＧＲＳＩＹＥＹＹＨＡＬＤＳＤＨＬＴＫＴＨＨＤＭＦＴＫＧＱＶＴＴＧＱＹＲＭＬＡＫＲＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；ＳＤＮＶＮＫＹＭＧＬＴＱＦＥＬＴＧＨＳＶＦＤＦＴＨＰ（配列番号８３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；およびＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮＴＫＮＳＱ（配列番号８４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなる群から選択されるペプチドＨＩＦ－１αのエピトープをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２２５】
一部の例では、組成物は、ＤＳＫＴＦＬＳＲＨＳＬＤＭＫＦＳＹＣＤＥＲＩＴＥＬＭＧＹＥＰＥＥＬＬＧＲＳＩＹＥＹＹＨＡＬＤＳＤＨＬＴＫＴＨＨＤＭＦＴＫＧＱＶＴＴＧＱＹＲＭＬＡＫＲＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮ（配列番号８２）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；ＳＤＮＶＮＫＹＭＧＬＴＱＦＥＬＴＧＨＳＶＦＤＦＴＨＰ（配列番号８３）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列；およびＧＧＹＶＷＶＥＴＱＡＴＶＩＹＮＴＫＮＳＱ（配列番号８４）のアミノ酸配列に対し少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択されるペプチドＨＩＦ－１αの少なくとも第１のエピトープを含むことができる。

【０２２６】
本明細書に記載されている組成物は、単一のプラスミド骨格においてコードされた短いエピトープを含有することができる。一部の例では、プラスミド骨格は、１種の短いエピトープをコードすることができる。他の例では、本明細書に記載されているプラスミドは、１種を超える短いエピトープをコードすることができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、２種の短いエピトープ、３種の短いエピトープ、４種の短いエピトープ、５種の短いエピトープ、６種の短いエピトープ、７種の短いエピトープ、８種の短いエピトープ、９種の短いエピトープ、１０種の短いエピトープ、１１種の短いエピトープ、１２種の短いエピトープ、１３種の短いエピトープ、１４種の短いエピトープ、１５種の短いエピトープ、１６種の短いエピトープ、１７種の短いエピトープ、１８種の短いエピトープ　１９種の短いエピトープ、２０種の短いエピトープまたは２０種を超える短いエピトープをコードすることができる。例示的な例では、プラスミドは、６種以下の短いエピトープをコードする。

【０２２７】
本明細書に記載されている組成物は、単一のプラスミド骨格においてコードされた伸長されたエピトープを含有することができる。一部の例では、プラスミドは、１種の伸長されたエピトープをコードすることができる。他の例では、組成物は、１種を超える伸長されたエピトープをコードすることができる。例えば、プラスミドは、２種の伸長されたエピトープ、３種の伸長されたエピトープ、４種の伸長されたエピトープ、５種の伸長されたエピトープ、６種の伸長されたエピトープ、７種の伸長されたエピトープ、８種の伸長されたエピトープ、９種の伸長されたエピトープ、１０種の伸長されたエピトープ、１１種の伸長されたエピトープ、１２種の伸長されたエピトープ、１３種の伸長されたエピトープ、１４種の伸長されたエピトープ、１５種の伸長されたエピトープ、１６種の伸長されたエピトープ、１７種の伸長されたエピトープ、１８種の伸長されたエピトープ　１９種の伸長されたエピトープ、２０種の伸長されたエピトープまたは２０種を超える伸長されたエピトープをコードすることができる。例示的な例では、プラスミドは、４種以下の伸長されたエピトープをコードする。

【０２２８】
本明細書に記載されている乳がんワクチンの組成物は、単一のプラスミド骨格において短いエピトープおよび伸長されたエピトープを含有することができる。一部の例では、プラスミドは、１種の短いエピトープを含むことができる。他の例では、本明細書に記載されているプラスミドの組成物は、１種を超える短いエピトープを含むことができる。例えば、本明細書に記載されているプラスミドの組成物は、２種の短いエピトープ、３種の短いエピトープ、４種の短いエピトープ、５種の短いエピトープ、６種の短いエピトープ、７種の短いエピトープ、８種の短いエピトープ、９種の短いエピトープ、１０種の短いエピトープ、１１種の短いエピトープ、１２種の短いエピトープ、１３種の短いエピトープ

、１４種の短いエピトープ、１５種の短いエピトープ、１６種の短いエピトープ、１７種の短いエピトープ、１８種の短いエピトープ　１９種の短いエピトープ、２０種の短いエピトープまたは２０種を超える短いエピトープを含むことができる。

【０２２９】

一部の例では、プラスミドは、１種の伸長されたエピトープをコードすることができる。他の例では、本明細書に記載されている組成物は、１種を超える伸長されたエピトープをコードすることができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、２種の伸長されたエピトープ、３種の伸長されたエピトープ、４種の伸長されたエピトープ、５種の伸長されたエピトープ、６種の伸長されたエピトープ、７種の伸長されたエピトープ、８種の伸長されたエピトープ、９種の伸長されたエピトープ、１０種の伸長されたエピトープ、１１種の伸長されたエピトープ、１２種の伸長されたエピトープ、１３種の伸長されたエピトープ、１４種の伸長されたエピトープ、１５種の伸長されたエピトープ、１６種の伸長されたエピトープ、１７種の伸長されたエピトープ、１８種の伸長されたエピトープ　１９種の伸長されたエピトープ、２０種の伸長されたエピトープまたは２０種を超える伸長されたエピトープをコードすることができる。

【０２３０】

エピトープをコードする１種を超える配列を含有する組成物のためのプラスミドは、各エピトープ配列の間にスペーサーを含有することができる。一部の例では、短いエピトープの配列は、スペーサーを使用することなくタンデムにコードされ得る。一部の例では、伸長されたエピトープの配列は、スペーサーを使用することなくタンデムにコードされ得る。一部の例では、短いエピトープの配列は、スペーサーを使用してタンデムにコードされ得る。一部の例では、伸長されたエピトープの配列は、スペーサーを使用してタンデムにコードされ得る。

【０２３１】

例示的な例では、組成物は、短いおよび伸長された抗原性エピトープを含有するプラスミドに基づくワクチンであり得る。ワクチンのプラスミド（単数または複数）は、４ｋＢプラスミド骨格（例えば、ｐＵＭＶＣ３またはｐＮＧＶＬ３）を使用して構築することができる。多くの場合、プラスミドは、抗生物質抵抗性遺伝子を含有することができる。例えば、ｐＵＭＶＣ３は、細菌における選択および繁殖のために、複製起点に加えてカナマイシン抵抗性遺伝子を含有する。一部の例では、ｐＵＭＶＣ３における多重クローニング部位は、真核細胞における挿入された配列（例えば、遺伝子カセット）の発現を促進するための真核生物転写制御エレメントが隣接することができる。例えば、挿入された配列は、エピトープであり得る。

【０２３２】

例示的な例では、抗原性エピトープペプチドの核酸コード配列は、コザックコンセンサス翻訳開始配列、終結コドンおよびプラスミド骨格におけるクローニング部位と共にアセンブルすることができる。合成オリゴヌクレオチド、ポリメラーゼ連鎖反応増幅、制限エンドヌクレアーゼおよび核酸リガーゼ（例えば、ＤＮＡリガーゼ）を含む当業者に公知の標準分子技法を使用して、核酸（例えば、ＤＮＡ断片）を作製し、プラスミドベクター骨格へと核酸断片を挿入することができる。

【０２３３】

一部の例では、プラスミドは、少なくとも１種のタグをコードする核酸配列を含有することができる。一部の例では、タグは、ペプチドへと翻訳することができる。当業者に公知のタグのための任意の核酸配列を、本明細書に記載されているプラスミドと共に使用することができる。例えば、タグは、３ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグ、４ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグ、５ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグまたは６ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグその他であり得る。対象におけるタグの発現は、当業者に公知の任意の適した技法を使用して決定することができる。

【０２３４】

一部の例では、プラスミドは、配列決定技法の結果が、プラスミド全体のヌクレオチド

レベルの分解能をもたらすように、当業者に公知の任意の配列決定技法を使用して配列決定することができる。

【０２３５】

一部の態様では、組成物は、複数抗原乳がんワクチンであり得る。例えば、複数抗原乳がんワクチンは、複数の抗原を含有することができる。一部の例では、１種の抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種を超える抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種の抗原の発現は、１種を超える異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種の抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響しないことがある。一部の例では、１種を超える抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響しないことがある。一部の例では、１種の抗原の発現は、１種を超える異なる抗原の発現に影響しないことがある。例えば、抗原性競合は、複数抗原ワクチンの免疫原性を限定し得る。当業者に公知の任意の技法を使用して、複数の抗原ワクチンの投与後に誘発された免疫応答が、単一の抗原ワクチンとしての各抗原に匹敵する規模のものであるか決定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴ（例えば、ＩＦＮγの分泌のための）は、免疫応答の規模を決定することができる。一部の例では、ＥＬＩＳＰＯＴは、齧歯類、非ヒト霊長類またはヒトペプチドを検出することができる。

プラスミド　－－　サバイビン、ＨＩＦ－１Ａ、ＩＧＦ－１Ｒおよび／またはＩＧＦＢＰ２

【０２３６】

本明細書に記載されている組成物は、サバイビン、ＨＩＦ－１Ａ、ＩＧＦ－１ＲまたはＩＧＦＢＰ２から選択される１種または複数のエピトープをコードするプラスミドを含む核酸に基づくワクチンを含むことができる。場合により、エピトープは、ヒトタンパク質に由来することができ、エピトープをコードするコードする核酸配列は、投与後に対象におけるエピトープの発現を誘導するように設計された核酸構築物に取り込むことができる。例えば、核酸構築物由来のコードされるエピトープは、少なくとも１種のエピトープに対する免疫応答が、タンパク質の特異的なセット（例えば、自己タンパク質）に同調、増幅、減弱、抑制または排除されることを可能にし得る。

【０２３７】

一部の事例では、本明細書に記載されているワクチンは、ペプチドに基づくワクチンである。ペプチドに基づくワクチンは、サバイビン、ＨＩＦ－１Ａ、ＩＧＦ－１ＲまたはＩＧＦＢＰ２から選択される１種または複数のエピトープをコードするプラスミドを含むことができる。エピトープは、ペプチドに基づくワクチンにおいて直接的に使用することができるヒトタンパク質に由来することができる。

【０２３８】

一部の例では、ペプチドまたは核酸構築物は、タンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種へと最適化して、ＴＨ１免疫応答を誘導、増幅または同調することができる。一部の例では、エピトープは、伸長されたＴＨ１エピトープであり得る。他の例では、ペプチドまたは核酸構築物は、タンパク質またはプラスミドに基づくワクチン接種へと最適化して、それを必要とする対象（例えば、ヒトまたは動物）における病理学的応答を抑制、減弱または排除することができる。

【０２３９】

本明細書に記載されている組成物は、組成物（例えば、ワクチン）の投与後に対象において少なくとも１種のエピトープを発現するための核酸配列を含有するプラスミドを含むことができる。

【０２４０】

核酸（nucleic）配列の発現のための医薬品使用に適した当業者に公知の任意のプラスミド骨格（例えば、ベクター）を、本明細書に記載されている組成物において使用することができる。

【０２４１】

ベクターは、環状プラスミドまたは直鎖状核酸であり得る。環状プラスミドまたは直鎖

状核酸は、適切な対象細胞における特定のヌクレオチド配列の発現を方向づけることができ得る。ベクターは、終結シグナルに作動可能に連結し得るポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結したプロモーターを有することができる。ベクターは、ヌクレオチド配列の適した翻訳に必要とされる配列を含有することもできる。目的のヌクレオチド配列を含むベクターは、キメラであることができ、これは、その構成成分のうち少なくとも１種が、その他の構成成分の少なくとも１種に対して異種性であることを意味する。発現カセットにおけるヌクレオチド配列の発現は、構成的プロモーター、または宿主細胞がある特定の外部刺激に曝露されたときのみ転写を開始することができる誘導性プロモーターの制御下にあることができる。

【０２４２】

ベクターは、プラスミドであり得る。プラスミドは、ポリペプチドをコードする核酸による細胞のトランスフェクトに有用であることができ、形質転換された宿主細胞は、ポリペプチドの発現が行われる条件下で培養および維持することができる。

【０２４３】

プラスミドは、本明細書に開示されている様々なポリペプチドのうち１種または複数をコードする核酸配列を含むことができる。単一のプラスミドは、単一のポリペプチドのコード配列または１種を超えるポリペプチドのコード配列を含有することができる。場合により、プラスミドは、サイトカイン等の免疫刺激分子等のアジュバントをコードするコード配列をさらに含むことができる。

【０２４４】

プラスミドは、コード配列の上流であることができる開始コドンと、コード配列の下流であることができる終止コドンとをさらに含むことができる。開始および終結コドンは、コード配列とインフレームにあることができる。プラスミドは、コード配列に作動可能に連結したプロモーターと、コード配列上流のエンハンサーとを含むこともできる。エンハンサーは、ヒトアクチン、ヒトミオシン、ヒトヘモグロビン、ヒト筋肉クレアチンまたはＣＭＶ、ＦＭＤＶ、ＲＳＶもしくはＥＢＶ由来等のウイルスエンハンサーであり得る。ポリヌクレオチド機能増強は、米国特許第５，５９３，９７２号、同第５，９６２，４２８号およびＷ０９４／０１６７３７に記載されている。

【０２４５】

プラスミドを染色体外に維持し、細胞においてプラスミドの複数コピーを産生するために、プラスミドは、哺乳動物複製起点を含むこともできる。プラスミドは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）製のｐＶＡＸＩ、ｐＣＥＰ４またはｐＲＥＰ４であり得る。

【０２４６】

プラスミドは、プラスミドが投与された細胞における遺伝子発現によく適することができる調節配列を含むことができる。コード配列は、宿主細胞におけるコード配列のより効率的な転写を可能にし得るコドンを含むことができる。

【０２４７】

一部の例では、市販のプラスミド骨格を使用することができる。例えば、プラスミドｐＵＭＶＣ３を使用することができる。一部の例では、市販のプラスミド骨格は、使用前に修飾、突然変異、遺伝子操作またはクローニングすることができる。他の例では、市販されていないプラスミド骨格を使用することができる。

【０２４８】

追加的なプラスミドは、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ（Ｅ．ｃｏｌｉ）におけるタンパク質産生に使用することができるｐＳＥ４２０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ）を含むことができる。プラスミドは、酵母のＳａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ株におけるタンパク質産生に使用することができるｐＹＥＳ２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ）であることもできる。プラスミドは、昆虫細胞におけるタンパク質産生に使用することができるＭＡＸＢＡＣ（商標）完全バキュロウイルス発現系（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、

Ｃａｌｉｆ）のものであることもできる。プラスミドは、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞等の哺乳動物細胞におけるタンパク質産生に使用することができるｐｃＤＮＡ　ＩまたはｐｃＤＮＡ３（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ）であることもできる。

【０２４９】

ベクターは、細胞ゲノムへの組み込みにより標的細胞を形質転換することができるまたは染色体外に存在することができる（例えば、複製起点を有する自律的に複製するプラスミド）、環状プラスミドであることができる。例示的なベクターは、ｐＶＡＸ、ｐｃＤＮＡ３．０もしくはｐｒｏｖａｘ、または抗原をコードするＤＮＡを発現することができ、細胞に、配列を免疫系によって認識される抗原へ翻訳させることができる他の任意の発現ベクターを含む。

【０２５０】

核酸に基づくワクチンは、エレクトロポレーションにより対象に効率的に送達されて、本明細書に開示されている１種または複数のポリペプチドを発現することができる、直鎖状核酸ワクチンまたは直鎖状発現カセット（「ＬＥＣ」）であることもできる。ＬＥＣは、いかなるリン酸骨格も欠く任意の直鎖状ＤＮＡであり得る。ＤＮＡは、本明細書に開示されている１種または複数のポリペプチドをコードすることができる。ＬＥＣは、プロモーター、イントロン、終止コドンおよび／またはポリアデニル化シグナルを含有することができる。ポリペプチドの発現は、プロモーターによって制御することができる。ＬＥＣは、いかなる抗生物質抵抗性遺伝子および／またはリン酸骨格も含有することができない。ＬＥＣは、ポリペプチド発現とは無関係の他の核酸配列を含有することができない。

【０２５１】

ＬＥＣは、直線化され得る任意のプラスミドに由来することができる。プラスミドは、ポリペプチドを発現することができる。例示的なプラスミドは、ｐＮＰ（プエルトリコ／３４）、ｐＭ２（ニューカレドニア／９９）、ＷＬＶ００９、ｐＶＡＸ、ｐｃＤＮＡ３．０、ｐｒｏｖａｘ、または抗原をコードするＤＮＡを発現することができ、細胞に、配列を免疫系によって認識される抗原へ翻訳させることができる他の任意の発現ベクターを含む。

【０２５２】

少なくとも１種のエピトープの核酸配列を挿入する前に、プラスミド骨格は、約５００ｂｐ、約１．０ｋＢ、約１．２ｋＢ、約１．４ｋＢ、約１．６ｋＢ、約１．８ｋＢ、約２．０ｋＢ、約２．２ｋＢ、約２．４ｋＢ、約２．６ｋＢ、約２．８ｋＢ、約３．０ｋＢ、約３．２ｋＢ、約３．４ｋＢ、約３．６ｋＢ、約３．８ｋＢ、約４．０ｋＢ、約４．２ｋＢ、約４．４ｋＢ、約４．６ｋＢ、約４．８ｋＢ、約５．０ｋＢ、約５．２ｋＢ、約５．４ｋＢ、約５．６ｋＢ、約５．８ｋＢ、約６．０ｋＢ、約６．２ｋＢ、約６．４ｋＢ、約６．６ｋＢ、約６．８ｋＢ、約７．０ｋＢ、約７．２ｋＢ、約７．４ｋＢ、約７．６ｋＢ、約７．８ｋＢ、約８．０ｋＢ、約８．２ｋＢ、約８．４ｋＢ、約８．６ｋＢ、約８．８ｋＢ、約９．０ｋＢ、約９．２ｋＢ、約９．４ｋＢ、約９．６ｋＢ、約９．８ｋＢ、約１０．０ｋＢ、約１０．２ｋＢ、約１０．４ｋＢ、約１０．６ｋＢ、約１０．８ｋＢ、約１１．０ｋＢ、約１１．２ｋＢ、約１１．４ｋＢ、約１１．６ｋＢ、約１１．８ｋＢ、約１２．０ｋＢ、約１２．２ｋＢ、約１２．４ｋＢ、約１２．６ｋＢ、約１２．８ｋＢ、約１３．０ｋＢ、約１３．２ｋＢ、約１３．４ｋＢ、約１３．６ｋＢ、約１３．８ｋＢ、約１４ｋＢ、約１４．５ｋＢ、約１５ｋＢ、約１５．５ｋＢ、約１６ｋＢ、約１６．５ｋＢ、約１７ｋＢ、約１７．５ｋＢ、約１８ｋＢ、約１８．５ｋＢ、約１９ｋＢ、約１９．５ｋＢ、約２０ｋＢ、約３０ｋＢ、約４０ｋＢ、約５０ｋＢ、約６０ｋＢ、約７０ｋＢ、約８０ｋＢ、約９０ｋＢ、約１００ｋＢ、約１１０ｋＢ、約１２０ｋＢ、約１３０ｋＢ、約１４０ｋＢ、約１５０ｋＢ、約１６０ｋＢ、約１７０ｋＢ、約１８０ｋＢ、約１９０ｋＢまたは約２００ｋＢ未満の長さであり得る。例示的な例では、少なくとも１種のエピトープをコードする核酸配列の付加前に、プラスミドは、約４ｋＢの長さである。

【０２５３】

一部の例では、本明細書に記載されている組成物は、１種のプラスミドを含むことができる。他の例では、本明細書に記載されている組成物は、１種を超えるプラスミドを含むことができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、２種のプラスミド、３種のプラスミド、４種のプラスミド、５種のプラスミド、６種のプラスミド、７種のプラスミド、８種のプラスミド、９種のプラスミド、１０種のプラスミド、１１種のプラスミド、１２種のプラスミド、１３種のプラスミド、１４種のプラスミド、１５種のプラスミド、１６種のプラスミド、１７種のプラスミド、１８種のプラスミド、１９種のプラスミド、２０種のプラスミドまたは２０種を超えるプラスミドを含むことができる。

【０２５４】

プラスミドの少なくとも１種のエピトープをコードする核酸は、核酸から発現されるエピトープが、対象における免疫応答をもたらすような、任意の種に由来することができる。一部の例では、対象は、齧歯類、非ヒト霊長類またはヒトであり得る。プラスミドのエピトープをコードする核酸は、当業者に公知の方法および技法を使用して、任意の核酸供給源から単離することができる。プラスミドのエピトープをコードする核酸は、当業者に公知の方法および技法を使用して、プラスミド骨格にクローニングすることができる。

【０２５５】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のサバイビンの核酸配列を使用して、ヒトにおいてサバイビンを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のサバイビンの核酸配列を使用して、ヒトにおいてサバイビンを発現させることができる。

【０２５６】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるサバイビンの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてサバイビンを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるサバイビンの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるサバイビンの発現に使用することができる。

【０２５７】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＨＩＦ－１Ａの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。

【０２５８】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＨＩＦ－１Ａを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＨＩＦ－１Ａの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＨＩＦ－１Ａの発現に使用することができる。

【０２５９】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦＢＰ２の核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。

【０２６０】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列を使用して

、対象においてＩＧＦＢＰ２を発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦＢＰ２の天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＩＧＦＢＰ２の発現に使用することができる。

【０２６１】

一部の例では、エピトープをコードする核酸配列は、対象に対し内因的な核酸配列であり得る。例えば、ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、抗原性エピトープの核酸配列は、対象に対し外因的な核酸配列であり得る。例えば、非ヒト由来のＩＧＦ－１Ｒの核酸配列を使用して、ヒトにおいてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。

【０２６２】

一部の例では、抗原性エピトープを発現させるための核酸配列は、野生型核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列を使用して、対象においてＩＧＦ－１Ｒを発現させることができる。他の例では、エピトープをコードする核酸配列は、合成核酸配列であり得る。例えば、ある種のゲノムにおけるＩＧＦ－１Ｒの天然起源の核酸配列は、当業者に公知の分子技法を使用して修飾することができ、対象におけるＩＧＦ－１Ｒの発現に使用することができる。

【０２６３】

一部の例では、組成物は、タンパク質、サバイビン、ＨＩＦ－１Ａ、ＩＧＦＢＰ２およびＩＧＦ－１Ｒ由来の１種または複数のエピトープをコードする核酸を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２６４】

一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２６５】

一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し少なく

とも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２６６】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２６７】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２６８】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２６９】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１００～少なくとも１６３個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号５４）の少なくとも１０５～少なくとも１６０、少なくとも１１０～少なくとも１５５または少なくとも１２０～少なくとも１４５個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２７０】
一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも５０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦＢＰ－２（配列番号４３）に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。
【０２７１】
一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも７５％、８０％、８５

％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７２】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７３】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７４】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７５】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番

号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７６】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７７】

一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１０～少なくとも３８個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１２～少なくとも３５、少なくとも１５～少なくとも３０または少なくとも２０～少なくとも２５個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８５）の少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４または３６個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２７８】

一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも５０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、サバイビン（配列番号８６）に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。

【０２７９】

一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、

９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８０】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８９個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８１】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８９個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８２】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８９個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８３】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少な

くとも８９個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８４】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８９個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８５】

一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８９個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも４０～少なくとも８５、少なくとも５０～少なくとも８０、少なくとも５５～少なくとも７５または少なくとも６０～少なくとも７０個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８７）の少なくとも６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７または８８個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８６】

一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも５０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＨＩＦ－１Ａ（配列番号８８）に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。

【０２８７】
一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号７３）に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８８】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２８９】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２９０】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２９１】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２９２】
一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少

なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２９３】

一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５０～少なくとも１０４個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－１Ｒ（配列番号７３）の少なくとも５５～少なくとも１００、少なくとも６０～少なくとも９０または少なくとも７０～少なくとも８０個の連続アミノ酸に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。

【０２９４】

一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも５０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。場合により、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の事例では、プラスミドは、ＩＧＦ－ＩＲ（配列番号６３）に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。

【０２９５】

場合により、単離および精製されたプラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする少なくとも１種の核酸配列を含むことができる。

【０２９６】

場合により、単離および精製されたプラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードす

る。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、少なくとも４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする。一部の事例では、少なくとも４種の核酸配列は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対するポリペプチドを独立にコードする。他の事例では、少なくとも４種の核酸配列は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対する異なるポリペプチドをコードする。

【０２９７】

場合により、プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする。プラスミドは、４種の核酸配列を含むことができ、４種の核酸配列のそれぞれは、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする。一部の事例では、４種の核酸配列は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対するポリペプチドを独立にコードする。他の事例では、４種の核酸配列は、配列番号５４、７３、８５および８７から選択されるエピトープ配列に対する異なるポリペプチドをコードする。

【０２９８】
一部の事例では、プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも７０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも８０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも９０％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも９５％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し少なくとも９９％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し１００％配列同一性を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号８９に対し１００％配列同一性からなるポリペプチドをコードする核酸配列を含むことができる。
【０２９９】
一部の事例では、プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９０に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。
【０３００】
一部の事例では、プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも７０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。一部の例では、プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも８０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも９０％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも９５％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し少なくとも９９％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し１００％配列同一性を含む核酸配列を含むことができる。プラスミドは、配列番号９１に対し１００％配列同一性からなる核酸配列を含むことができる。
【０３０１】
場合により、１種を超えるエピトープ配列を含むプラスミドは、各エピトープ配列の間にスペーサーを含むことができる。一部の例では、エピトープの配列は、スペーサーを使用することなくタンデムにコードされ得る。一部の例では、エピトープの配列は、スペーサーを使用してタンデムにコードされ得る。一部の例では、スペーサーは、約１～約５０、約３～約４０、約５～約３５または約１０～約３０アミノ酸残基をコードする配列を含むことができる。一部の事例では、スペーサーは、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５または３０アミノ酸残基をコードする配列を含むことができる。
【０３０２】
一部の例では、プラスミドは、少なくとも１種のタグをコードする核酸配列を含有する

ことができる。一部の例では、タグは、ペプチドへと翻訳することができる。当業者に公知のタグのための任意の核酸配列を、本明細書に記載されているプラスミドと共に使用することができる。例えば、タグは、３ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグ、４ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグ、５ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグまたは６ヒスチジン残基を有するヒスチジンタグその他であり得る。対象におけるタグの発現は、当業者に公知の任意の適した技法を使用して決定することができる。

【０３０３】

一部の例では、プラスミドは、配列決定技法の結果が、プラスミド全体のヌクレオチドレベルの分解能をもたらすように、当業者に公知の任意の配列決定技法を使用して配列決定することができる。

【０３０４】

一部の態様では、組成物は、複数抗原乳がんワクチンまたは複数抗原卵巣がんワクチンであり得る。例えば、複数抗原乳がんワクチンまたは複数抗原卵巣がんワクチンは、複数の抗原を含有することができる。一部の例では、１種の抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種を超える抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種の抗原の発現は、１種を超える異なる抗原の発現に影響し得る。一部の例では、１種の抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響しないことがある。一部の例では、１種を超える抗原の発現は、異なる抗原の発現に影響しないことがある。一部の例では、１種の抗原の発現は、１種を超える異なる抗原の発現に影響しないことがある。例えば、抗原性競合は、複数抗原ワクチンの免疫原性を限定し得る。当業者に公知の任意の技法を使用して、複数の抗原ワクチンの投与後に誘発された免疫応答が、単一の抗原ワクチンとしての各抗原に匹敵する規模のものであるか決定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴ（例えば、ＩＦＮγの分泌のための）は、免疫応答の規模を決定することができる。一部の例では、ＥＬＩＳＰＯＴは、齧歯類、非ヒト霊長類またはヒトペプチドを検出することができる。一部の事例では、複数抗原乳がんまたは卵巣がんワクチンは、サバイビン、ＨＩＦ－１α、ＩＧＦ－１Ｒおよび／またはＩＧＦＢＰ－２から選択される複数の抗原に由来する複数のエピトープを含むことができる。

核酸

【０３０５】

単離された核酸分子は、その自然環境から除去された（すなわち、人為操作に付された）核酸分子であり、その自然環境とは、核酸分子が自然に見出されるゲノムまたは染色体である。そのようなものとして、「単離された」は、核酸分子が精製された程度を必ずしも反映しないが、分子が、核酸分子が自然に見出されるゲノム全体または染色体全体を含まないことを示す。単離された核酸分子は、遺伝子を含むことができる。遺伝子を含む単離された核酸分子は、斯かる遺伝子を含む染色体の断片ではないが、むしろ、遺伝子に関連するコード領域および調節領域を含むが、同じ染色体上に自然に見出される追加的な遺伝子を含まない。単離された核酸分子は、自然状態では指定の核酸配列に正常であれば隣接しない追加的な核酸が隣接する（すなわち、配列の５’および／または３’末端における）指定の核酸配列を含むこともできる（すなわち、異種性配列）。

【０３０６】

単離された核酸分子は、ゲノムおよびｃＤＮＡの両方のＤＮＡ、ＲＮＡまたは核酸がデオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドの組合せを含有することができるハイブリッド、ならびにウラシル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、イノシン、キサンチン　ヒポキサンチン、イソシトシンおよびイソグアニンを含む塩基の組合せを含むことができる。核酸は、化学合成方法または組換え方法によって得ることができる。語句「核酸分子」は、物理的な核酸分子を主に指し、語句「核酸配列」は、核酸分子におけるヌクレオチドの配列を主に指すが、２つの語句は、特に、タンパク質またはタンパク質のドメインをコードすることができる核酸分子または核酸配列に関して、互換的に使用することができる。

【０３０７】

核酸分子は、共有結合により一体に連結された少なくとも２個のヌクレオチドを指すことができる。本明細書に記載されている核酸は、ホスホジエステル結合を含有することができるが、一部の例では、下に概要を述べる通り（例えば、プライマーおよび標識プローブ等のプローブの構築において）、例えば、ホスホラミド（Beaucageら、Tetrahedron ４９巻（１０号）：１９２５頁（１９９３年）およびこれに記載されている参考文献；Letsinger、J. Org. Chem.３５巻：３８００頁（１９７０年）；Sprinzlら、Eur. J. Biochem.８１巻：５７９頁（１９７７年）；Letsingerら、Nucl. Acids Res.１４巻：３４８７頁（１９８６年）；Sawaiら、Chem. Lett.８０５巻（１９８４年）、Letsingerら、J. Am. Chem. Soc.１１０巻：４４７０頁（１９８８年）；ならびにPauwelsら、Chemica Scripta ２６巻：１４１頁（１９８６年））、ホスホロチオエート（Magら、Nucleic Acids Res.１９巻：１４３７頁（１９９１年）；および米国特許第５，６４４，０４８号）、ホスホロジチオエート（Briuら、J. Am. Chem. Soc.１１１巻：２３２１頁（１９８９年））、Ｏ－メチルフォスフォラミダイト（methylphosphoroamidite）結合（Eckstein、Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach、Oxford University Pressを参照）ならびにペプチド核酸（本明細書において、「ＰＮＡ」とも称される）骨格および結合（これら全てが参照により援用される、Egholm、J. Am. Chem. Soc.１１４巻：１８９５頁（１９９２年）；Meierら、Chem. Int. Ed. Engl.３１巻：１００８頁（１９９２年）；Nielsen、Nature、３６５巻：５６６頁（１９９３年）；Carlssonら、Nature ３８０巻：２０７頁（１９９６年）を参照）を含む代替骨格を有することができる核酸アナログが含まれる。他のアナログ核酸は、ロックト核酸（本明細書において、「ＬＮＡ」とも称される）、Koshkinら、J. Am. Chem. Soc.１２０巻：１３２５２～３頁（１９９８年）；正の骨格（Denpcyら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA ９２巻：６０９７頁（１９９５年））；非イオン性骨格（米国特許第５，３８６，０２３号、同第５，６３７，６８４号、同第５，６０２，２４０号、同第５，２１６，１４１号および同第４，４６９，８６３号；Kiedrowshiら、Angew. Chem. Intl. Ed. English ３０巻：４２３頁（１９９１年）；Letsingerら、J. Am. Chem. Soc.１１０巻：４４７０頁（１９８８年）；Letsingerら、Nucleotide & Nucleotide １３巻：１５９７頁（１９９４年）；第２および３章、ASC Symposium Series ５８０巻「Carbohydrate Modifications in Antisense Research」、Y. S. SanghuiおよびP. Dan Cook編；Mesmaekerら、Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.４巻：３９５頁（１９９４年）；Jeffsら、J. Biomolecular NMR ３４巻：１７頁（１９９４年）；Tetrahedron Lett.３７巻：７４３頁（１９９６年））、ならびに米国特許第５，２３５，０３３号および同第５，０３４，５０６号ならびに第６および７章、ASC Symposium Series ５８０巻「Carbohydrate Modifications in Antisense Research」、Y. S. SanghuiおよびP. Dan Cook編に記載されているものを含む非リボース骨格を含む、二環式構造を有するアナログ核酸を含む。１個または複数の炭素環糖を含有する核酸も、核酸の定義内に含まれる（Jenkinsら、Chem. Soc. Rev.（１９９５年）１６９～１７６頁を参照）。数種類の核酸アナログが、Rawls、C & E News １９９７年６月２日、３５頁に記載されている。「ロックト核酸」も、核酸アナログの定義内に含まれる。ＬＮＡは、リボース環が、２’－Ｏ原子と４’－Ｃ原子を接続するメチレン架橋によって「ロックされている」核酸アナログのクラスである。これらの参考文献は全て、参照により明確に本明細書に援用される。リボース－リン酸骨格のこれらの修飾は、生理的環境における斯かる分子の安定性および半減期を増加させるために行うことができる。例えば、ＰＮＡ：ＤＮＡおよびＬＮＡ－ＤＮＡハイブリッドは、より高い安定性を示すことができるため、一部の実施形態において使用することができる。標的核酸は、指定の通り一本鎖または二本鎖であることができる、あるいは二本鎖または一本鎖配列の両方の部分を含有することができる。適用に応じて、核酸は、ＤＮＡ（例えば、ゲノムＤＮＡ、ミトコンドリアＤＮＡおよびｃＤＮＡを含む）、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡおよびｒＲＮＡを含む）または核酸がデオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドの任意の組合せを含有するハイブリッド、ならびにウラシル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、イノシン、キサンチン（xa

thanine）　ヒポキサンチン（hypoxathanine）、イソシトシン、イソグアニン等を含む塩基の任意の組合せであることができる。

【０３０８】

組換え核酸分子は、トランスフェクトしようとする細胞における核酸分子（複数可）の発現を有効に調節することができる任意の転写制御配列のうち少なくとも１種に作動可能に連結した、本明細書に記載されている任意の１種または複数のタンパク質をコードする任意の核酸配列のうち少なくとも１種を含むことができる分子である。語句「核酸分子」は、物理的な核酸分子を主に指し、語句「核酸配列」は、核酸分子におけるヌクレオチドの配列を主に指すが、２つの語句は、特に、タンパク質をコードすることができる核酸分子または核酸配列に関して、互換的に使用することができる。加えて、語句「組換え分子」は、転写制御配列に作動可能に連結した核酸分子を主に指すが、動物に投与される語句「核酸分子」と互換的に使用することができる。

【０３０９】

組換え核酸分子は、融合タンパク質の組換え産生を可能にし、本発明に従って宿主細胞へと核酸分子を送達することができる、本発明の融合タンパク質をコードする単離された核酸分子に作動可能に連結した任意の核酸配列、典型的には異種性配列である組換えベクターを含む。斯かるベクターは、ベクターに挿入しようとする単離された核酸分子に隣接して自然には見出されない核酸配列を含有することができる。ベクターは、ＲＮＡまたはＤＮＡのいずれか、原核生物または真核生物のいずれかであることができ、本発明において好ましくは、ウイルスまたはプラスミドである。組換えベクターは、核酸分子のクローニング、配列決定および／または他の仕方の操作において使用することができ、斯かる分子の送達において使用することができる（例えば、ＤＮＡ組成物またはウイルスベクターに基づく組成物において）。組換えベクターは、好ましくは、核酸分子の発現において使用され、発現ベクターと称することもできる。好ましい組換えベクターは、トランスフェクトされた宿主細胞において発現させることができる。

【０３１０】

本発明の組換え分子において、核酸分子は、宿主細胞と適合性であり、本発明の核酸分子の発現を制御する転写制御配列、翻訳制御配列、複製起点および他の調節配列等の調節配列を含有する発現ベクターに作動可能に連結する。特に、本発明の組換え分子は、１種または複数の発現制御配列に作動可能に連結した核酸分子を含む。語句「作動可能に連結した」は、宿主細胞にトランスフェクト（すなわち、形質転換、形質導入またはトランスフェクト）されると分子が発現されるような様式での、発現制御配列への核酸分子の連結を指す。

医薬組成物

【０３１１】

本開示の免疫原性組成物は、好ましくは、対象の許容されるパーセンテージの各抗原性構成成分の抗体保有率の判断基準を上回る抗体価を付与するような、対象へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与のためのワクチンとして製剤化されている。それを上回ると対象が抗原に対し血清転換されたと考慮される関連する抗体価を有する抗原が周知であり、斯かる力価は、ＷＨＯ等の組織によって公表されている。好ましくは、対象の統計的に有意な試料の８０％超が血清転換され、より好ましくは、９０％超、さらにより好ましくは９３％超、最も好ましくは９６～１００％が血清転換される。

アジュバント

【０３１２】

本開示の免疫原性組成物は、好ましくはアジュバント化される。アジュバントを使用して、ワクチンを受けた患者において誘発される免疫応答（体液性および／または細胞性）を増強することができる。場合により、アジュバントは、ＴＨ１型応答を誘発することができる。他の場合、アジュバントは、ＴＨ２型応答を誘発することができる。ＩＬ－４、ＩＬ－５およびＩＬ－１０等のサイトカインの産生によって特徴付けることができるＴＨ２型応答とは対照的に、ＴＨ１型応答は、ＩＦＮ－γ等のサイトカインの産生によって特

徴付けることができる。

【０３１３】

アジュバントは、サイトカイン等の刺激性分子を含むことができる。サイトカインの非限定的な例として、ＣＣＬ２０、ａ－インターフェロン（ＩＦＮ－ａ）、β－インターフェロン（ＩＦＮ－β）、γ－インターフェロン、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、ＴＮＦａ、ＴＮＦｐ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、皮膚Ｔ細胞誘引性ケモカイン（ＣＴＡＣＫ）、上皮胸腺発現ケモカイン（ＴＥＣＫ）、粘膜関連上皮ケモカイン（ＭＥＣ）、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－２８、ＭＨＣ、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１８、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－ｌａ、ＭＩＰ－１－、ＩＬ－８、Ｌ－セレクチン、Ｐ－セレクチン、Ｅ－セレクチン、ＣＤ３４、ＧｌｙＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１、ＶＬＡ－１、Ｍａｃ－１、ｐｌ５０．９５、ＰＥＣＡＭ、ＩＣＡＭ－１、ＩＣＡＭ－２、ＩＣＡＭ－３、ＣＤ２、ＬＦＡ－３、Ｍ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－１８の突然変異体型、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、血管増殖因子、線維芽細胞増殖因子、ＩＬ－７、神経増殖因子、血管内皮増殖因子、Ｆａｓ、ＴＮＦ受容体、Ｆｉｔ、Ａｐｏ－１、ｐ５５、ＷＳＬ－１、ＤＲ３、ＴＲＡＭＰ、Ａｐｏ－３、ＡＩＲ、ＬＡＲＤ、ＮＧＲＦ、ＤＲ４、ＤＲＳ、ＫＩＬＬＥＲ、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＩＣＫ２、ＤＲ６、カスパーゼＩＣＥ、Ｆｏｓ、ｃ－ｊｕｎ、Ｓｐ－１、Ａｐ－１、Ａｐ－２、ｐ３８、ｐ６５Ｒｅｌ、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ、ＴＲＡＦ６、ＩｋＢ、不活性ＮＩＫ、ＳＡＰ　Ｋ、ＳＡＰ－Ｉ、ＪＮＫ、インターフェロン応答遺伝子、ＮＦｋＢ、Ｂａｘ、ＴＲＡＩＬ、ＴＲＡＩＬｒｅｃ、ＴＲＡＩＬｒｅｃＤＲＣ５、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ４、ＲＡＮＫ、ＲＡＮＫ　ＬＩＧＡＮＤ、Ｏｘ４０、Ｏｘ４０　ＬＩＧＡＮＤ、ＮＫＧ２Ｄ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＮＫＧ２Ａ、ＮＫＧ２Ｂ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｅ、ＮＫＧ２Ｆ、ＴＡＰＩおよびＴＡＰ２が挙げられる。一部の事例では、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦである。

【０３１４】

追加的なアジュバントは、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－ｌａ、ＭＩＰ－ｌｐ、ＩＬ－８、ＲＡＮＴＥＳ、Ｌ－セレクチン、Ｐ－セレクチン、Ｅ－セレクチン、ＣＤ３４、ＧｌｙＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１、ＶＬＡ－１、Ｍａｃ－１、ｐｌ５０．９５、ＰＥＣＡＭ、ＩＣＡＭ－１、ＩＣＡＭ－２、ＩＣＡＭ－３、ＣＤ２、ＬＦＡ－３、Ｍ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－４、ＩＬ－１８の突然変異体型、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、血管増殖因子、線維芽細胞増殖因子、ＩＬ－７、ＩＬ－２２、神経増殖因子、血管内皮増殖因子、Ｆａｓ、ＴＮＦ受容体、Ｆｉｔ、Ａｐｏ－１、ｐ５５、ＷＳＬ－１、ＤＲ３、ＴＲＡＭＰ、Ａｐｏ－３、ＡＩＲ、ＬＡＲＤ、ＮＧＲＦ、ＤＲ４、ＤＲ５、ＫＩＬＬＥＲ、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＩＣＫ２、ＤＲ６、カスパーゼＩＣＥ、Ｆｏｓ、ｃ－ｊｕｎ、Ｓｐ－１、Ａｐ－１、Ａｐ－２、ｐ３８、ｐ６５Ｒｅｌ、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ、ＴＲＡＦ６、ＩｋＢ、不活性ＮＩＫ、ＳＡＰ　Ｋ、ＳＡＰ－１、ＪＮＫ、インターフェロン応答遺伝子、ＮＦｋＢ、Ｂａｘ、ＴＲＡＩＬ、ＴＲＡＩＬｒｅｃ、ＴＲＡＩＬｒｅｃＤＲＣ５、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ４、ＲＡＮＫ、ＲＡＮＫ　ＬＩＧＡＮＤ、Ｏｘ４０、Ｏｘ４０　ＬＩＧＡＮＤ、ＮＫＧ２Ｄ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＮＫＧ２Ａ、ＮＫＧ２Ｂ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｅ、ＮＫＧ２Ｆ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２およびこれらの機能断片を含む。

【０３１５】

一部の態様では、アジュバントは、ｔｏｌｌ様受容体のモジュレーターであり得る。ｔｏｌｌ様受容体のモジュレーターの例として、ＴＬＲ－９アゴニストが挙げられ、イミキモド等のｔｏｌｌ様受容体の小分子モジュレーターに限定されるものではない。本明細書に記載されているワクチンと組み合わせて使用されるアジュバントの他の例として、サポニン、ＣｐＧ　ＯＤＮその他を挙げることができ、これらに限定されない。

【０３１６】

場合により、アジュバントは、水酸化アルミニウムゲル（ミョウバン）、リン酸アルミニウム等のアルミニウム塩、カルシウム、鉄または亜鉛の塩を含むことができる、あるいはアシル化チロシンまたはアシル化糖、カチオン性もしくはアニオン性に誘導体化された

多糖またはポリホスファゼンの不溶性懸濁液であり得る。

【０３１７】

場合により、優勢にＴｈ１応答を促進する適したアジュバント系は、モノホスホリルリピドＡまたはその誘導体、特に、３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルリピドＡおよびモノホスホリルリピドＡの組合せ、好ましくは、３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルリピドＡ（３Ｄ－ＭＰＬ）と共にアルミニウム塩を含む。増強された系は、モノホスホリルリピドＡおよびサポニン誘導体の組合せ、特に、ＷＯ９４／００１５３に開示されているＱＳ２１および３Ｄ－ＭＰＬの組合せ、またはＷＯ９６／３３７３９に開示されているＱＳ２１がコレステロールによりクエンチされた反応源性の低い組成物に関与する。水中油型エマルションにおけるＱＳ２１、３Ｄ－ＭＰＬおよびトコフェロールに関与する特に強力なアジュバント製剤が、ＷＯ９５／１７２１０に記載されている。ワクチンは、サポニン、より好ましくはＱＳ２１を追加的に含むことができる。製剤は、水中油型エマルションおよびトコフェロールを含むこともできる（ＷＯ９５／１７２１０）。非メチル化ＣｐＧ含有オリゴヌクレオチド（ＷＯ９６／０２５５５）も、Ｔｈ１応答の優先的誘導因子であり、本開示における使用に適している。

【０３１８】

一部の事例では、アルミニウム塩が使用される。場合により、本開示の組成物におけるアジュバント（特に、アルミニウム塩）のレベルを最小化するために、多糖コンジュゲートはアジュバント化されなくてよい。

【０３１９】

場合により、適したアジュバント系は、任意の供給源由来の解毒されたリピドＡおよびリピドＡの無毒性誘導体、サポニン、ならびにＴＨ１型応答を刺激することができる他の試薬等が挙げられるがこれらに限定されない、アジュバントまたは免疫賦活薬を含むことができる。アジュバントにおけるその使用は、その毒性効果によって削減されているが、腸内細菌性リポ多糖（ＬＰＳ）が、免疫系の強力な刺激因子であることが公知である。還元末端グルコサミンからのコア炭水化物基およびリン酸塩の除去によって産生されるＬＰＳの無毒性誘導体、モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ）は、Ribiら（１９８６年、Immunology and hnmunopharmacology of bacterial endotoxins、Plenum Publ. Corp.、NY、４０７～４１９頁）に記載されている。

【０３２０】

さらなる解毒バージョンのＭＰＬは、二糖骨格の３位からのアシル鎖の除去に由来し、３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルリピド（Upid）Ａ（３Ｄ－ＭＰＬ）と呼ばれる。これは、ＧＢ２１２２２０４Ｂに教示される方法によって精製および調製することができ、この参考文献は、ジホスホリルリピドＡおよびその３－Ｏ－脱アシル化バリアントの調製も開示する。

【０３２１】

一部の事例では、３Ｄ－ＭＰＬは、直径０．２μｍ未満の小粒子径を有するエマルションの形態であり、その製造方法は、ＷＯ９４／２１２９２に開示されている。モノホスホリルリピドＡおよび界面活性剤を含む水性製剤は、ＷＯ９８４３６７０Ａ２に記載されている。本開示の組成物において製剤化するべき細菌性リポ多糖由来のアジュバントは、細菌性供給源から精製および加工することができる、あるいは合成することができる。例えば、精製されたモノホスホリルリピドＡは、Ribiら、１９８６年（上記参照）に記載されており、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｓｐ．に由来する３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルまたはジホスホリルリピドＡは、ＧＢ２２２０２１１およびＵＳ４９１２０９４に記載されている。他の精製および合成リポ多糖が記載されている（Hilgersら、１９８６年、Int. ArchAllergy. Immunol、７９巻（４号）：３９２～６頁；Hilgersら、１９８７年、Immunology、６０巻（１号）：１４１～６頁；およびＥＰ０５４９０７４Ｂ１）。特に好ましい細菌性リポ多糖アジュバントは、３Ｄ－ＭＰＬである。

【０３２２】

したがって、本開示において使用することができるＬＰＳ誘導体は、ＬＰＳまたはＭＰ

ＬまたはＭＰＬと構造が同様の免疫賦活薬である。本開示の別の態様では、ＬＰＳ誘導体は、ＭＰＬの上述の構造に対する小部分であるアシル化単糖であり得る。

【０３２３】

サポニンは、Lacaille-Dubois, MおよびWagner H.（１９９６年、A review of the biological and pharmacological activities of saponins.、Phytomedicine、２巻、３６３～３８６頁）に教示されている。サポニンは、植物および海洋動物界において広く分布したステロイドまたはトリテルペングリコシドである。サポニンは、水において振盪すると発泡するコロイド溶液を形成し、コレステロールを沈殿することが著名である。サポニンは、細胞膜付近にあると、膜にポア様構造を生じ、これにより膜を破裂させる。赤血球の溶血は、この現象の一例であり、全てではないがある特定のサポニンの特性である。

【０３２４】

サポニンは、全身性投与のためのワクチンにおけるアジュバントとして公知である。個々のサポニンのアジュバントおよび溶血性活性は、本技術分野において広範に研究されている（Lacaille-DuboisおよびWagner、上記参照）。例えば、Ｑｕｉｌ Ａ（南米の樹木Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの樹皮に由来する）およびその画分は、ＵＳ５，０５７，５４０および「Saponins as vaccine adjuvants」、Kensil, C. R.、CritRev TherDrug Carrier Syst、１９９６年、１２巻（１～２号）：１～５５頁；およびＥＰ０３６２２７９Ｂ１に記載されている。

【０３２５】

Ｑｕｉｌ Ａの画分を含む、免疫刺激複合体（ＩＳＣＯＭＳ）と命名された粒子状構造は、溶血性であり、ワクチンの製造において使用されている（Morein, B.、ＥＰ０１０９９４２Ｂ１；ＷＯ９６／１１７１１；ＷＯ９６／３３７３９）。溶血性サポニンＱＳ２１およびＱＳ１７（ＨＰＬＣ精製されたＱｕｉｌ Ａの画分）は、強力な全身性アジュバントとして記載されており、その産生方法は、米国特許第５，０５７，５４０号およびＥＰ０３６２２７９Ｂ１に開示されている。全身性ワクチン接種試験において使用されてきた他のサポニンは、ＧｙｐｓｏｐｈｉｌａおよびＳａｐｏｎａｒｉａ等の他の植物種に由来するサポニンを含む（Bomfordら、Vaccine、１０巻（９号）：５７２～５７７頁、１９９２年）。

【０３２６】

増強された系は、無毒性リピドＡ誘導体およびサポニン誘導体の組合せ、特に、ＷＯ９４／００１５３に開示されているＱＳ２１および３Ｄ－ＭＰＬの組合せ、またはＷＯ９６／３３７３９に開示されているコレステロールによりＱＳ２１がクエンチされた反応源性の低い組成物に関与する。

【０３２７】

場合により、アジュバントは、細菌トキソイド、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロックポリマー、アルミニウム塩、リポソーム、ＣｐＧポリマー、水中油型エマルションまたはこれらの組合せから選択される。

【０３２８】

場合により、アジュバントは、水中油型エマルションである。水中油型エマルションは、少なくとも１種の油および少なくとも１種の界面活性剤を含むことができ、油（複数可）および界面活性剤（複数可）は、生分解性（代謝可能）かつ生体適合性である。エマルションにおける油滴は一般に、５μｍ未満の直径であり、さらにはサブミクロン直径を有してもよく、これらの小さいサイズは、マイクロ流体化装置（microfluidiser）により達成されて、安定的なエマルションをもたらす。濾過滅菌に付すことができるため、２２０ｎｍ未満のサイズを有する液滴が好ましい。

【０３２９】

使用される油は、動物（魚類等）または植物性供給源由来の油等を含むことができる。植物性油の供給源は、木の実、種子および穀物を含むことができる。最も一般的に利用できるものとして、ピーナッツ油、ダイズ油、ココナツ油およびオリーブ油は、木の実油を

例証する。例えば、ホホバ豆から得られるホホバ油を使用することができる。種子油は、ベニバナ油、綿実油、ヒマワリ種子油、ゴマ種子油等を含む。穀物群は、コーン油、およびコムギ、カラスムギ、ライムギ、イネ、テフ、ライコムギその他等の他の穀粒の油を含むことができる。グリセロールおよび１，２－プロパンジオールの６～１０炭素の脂肪酸エステルは、種子油に天然に発生しないが、木の実および種子油から出発して、適切な材料の加水分解、分離およびエステル化によって調製することができる。哺乳動物のミルク由来の脂肪および油は、代謝可能であり得、したがって、本明細書に記載されているワクチンと共に使用することができる。分離、精製、けん化および動物供給源から純粋な油を得るために必要な他の手段のための手順は、本技術分野で周知である。魚類は、容易に回収することができる代謝可能な油を含有することができる。例えば、タラ肝油、サメ肝油および鯨ろう等の鯨油は、本明細書で使用することができる魚油のいくつかを例証することができる。多数の分枝鎖油が、５炭素イソプレン単位において生化学的に合成することができ、テルペノイドと一般に称することができる。サメ肝油は、スクアレン、２，６，１０，１５，１９，２３－ヘキサメチル－２，６，１０，１４，１８，２２－テトラコサヘキサエンとして公知の分枝した不飽和テルペノイドを含有する。スクアレンに対する飽和アナログのスクアランを使用することもできる。スクアレンおよびスクアランを含む魚油は、商業的供給源から容易に入手することができる、あるいは本技術分野で公知の方法によって得ることができる。

【０３３０】

他の有用な油は、トコフェロールを含み、高齢患者（例えば、年齢６０歳またはそれを超える）における使用のためのワクチンに含まれることができ、その理由として、この患者群における免疫応答にプラスの効果を有することが報告されたビタミンＥが挙げられる。さらに、トコフェロールは、エマルションの安定化に役立ち得る抗酸化特性を有する。様々なトコフェロールが存在するが（α、β、γ、δ、εまたはξ）、αが通常使用される。α－トコフェロールの例は、ＤＬ－α－トコフェロールである。α－トコフェロールサクシネートは、がんワクチンと適合性であることができ、水銀化合物の代替として有用な保存剤であることができる。

【０３３１】

油の混合物、例えば、スクアレンおよびα－トコフェロールを使用することができる。２～２０％（容量で）の範囲の油含量を使用することができる。

【０３３２】

界面活性剤は、その「ＨＬＢ」（親水性／親油性バランス）によって分類することができる。一部の例では、界面活性剤は、少なくとも１０、少なくとも１５および／または少なくとも１６のＨＬＢを有する。界面活性剤として、ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤（一般的に、Ｔｗｅｅｎと称される）、特に、ポリソルベート２０およびポリソルベート８０；直鎖状ＥＯ／ＰＯブロックコポリマー等のＤＯＷＦＡＸ（商標）商標で販売されているエチレンオキシド（ＥＯ）、プロピレンオキシド（ＰＯ）および／またはブチレンオキシド（ＢＯ）のコポリマー；反復するエトキシ（オキシ－１，２－エタンジイル）基の数が変動し得るオクトキシノール、中でもオクトキシノール－９（Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００またはｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール）が特に興味深い；（オクチルフェノキシ）ポリエトキシエタノール（ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ－６３０／ＮＰ－４０）；ホスファチジルコリン（レシチン）等のリン脂質；Ｔｅｒｇｉｔｏｌ（商標）ＮＰシリーズ等のノニルフェノールエトキシレート；トリエチレングリコールモノラウリルエーテル（Ｂｒｉｊ　３０）等のラウリル、セチル、ステアリルおよびオレイルアルコールに由来するポリオキシエチレン脂肪エーテル（Ｂｒｉｊ界面活性剤として公知）；ならびにソルビタントリオレエート（Ｓｐａｎ　８５）およびソルビタンモノラウレート等のソルビタンエステル（一般的に、ＳＰＡＮとして公知）を挙げることができるがこれらに限定されない。非イオン性界面活性剤を本明細書において使用することができる。

【０３３３】

界面活性剤の混合物、例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０／Ｓｐａｎ　８５混合物を使用するこ

とができる。ポリオキシエチレンソルビタンエステルおよびオクトキシノールの組合せも適する場合がある。別の組合せは、ラウレス９に加えて、ポリオキシエチレンソルビタンエステルおよび／またはオクトキシノールを含むことができる。

【０３３４】

界面活性剤の量（％重量）は、ポリオキシエチレンソルビタンエステル（Ｔｗｅｅｎ８０等）０．０１～１％、特に、約０．１％；オクチル－またはノニルフェノキシポリオキシエタノール（Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００またはＴｒｉｔｏｎシリーズの他の洗剤等）０．００１～０．１％、特に、０．００５～０．０２％；ポリオキシエチレンエーテル（ラウレス９等）０．１～２０％、好ましくは、０．１～１０％、特に、０．１～１％または約０．５％であり得る。

【０３３５】

特異的水中油型エマルションアジュバントとして、次のものが挙げられるがこれらに限定されない：

【０３３６】

スクアレン、ポリソルベート８０およびソルビタントリオレエートのサブミクロンエマルション。容量によるエマルションの組成は、約５％スクアレン、約０．５％ポリソルベート８０および約０．５％Ｓｐａｎ　８５であり得る。重量の観点から、これらの比は、４．３％スクアレン、０．５％ポリソルベート８０および０．４８％Ｓｐａｎ　８５となる。このアジュバントは、「ＭＦ５９」として公知である。ＭＦ５９エマルションは、クエン酸イオン、例えば、１０ｍＭクエン酸ナトリウムバッファーを有利に含む。

【０３３７】

スクアレン、トコフェロールおよびポリソルベート８０のサブミクロンエマルション。これらのエマルションは、２～１０％スクアレン、２～１０％トコフェロールおよび０．３～３％ポリソルベート８０を有することができ、スクアレン：トコフェロールの重量比は、より安定的なエマルションをもたらすことができるため、好ましくは≦１（例えば、０．９０）である。スクアレンおよびポリソルベート８０は、約５：２の容量比で、または約１１：５の重量比で存在することができる。斯かるエマルションの１種は、ＰＢＳにＴｗｅｅｎ　８０を溶解して２％溶液を得て、次にこの溶液９０ｍｌを（５ｇのＤＬ－α－トコフェロールおよび５ｍｌスクアレン）の混合物と混合し、次に混合物をマイクロ流体化することにより作製することができる。得られたエマルションは、サブミクロンの、例えば、１００～２５０ｎｍの間、好ましくは約１８０ｎｍの平均直径を有する油滴を有する。エマルションは、３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリルリピドＡ（３ｄ－ＭＰＬ）を含むこともできる。この種の別の有用なエマルションは、ヒト用量当たり、０．５～１０ｍｇスクアレン、０．５～１１ｍｇトコフェロールおよび０．１～４ｍｇポリソルベート８０を含むことができる。

【０３３８】

スクアレン、トコフェロールおよびＴｒｉｔｏｎ洗剤（例えば、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）のエマルション。エマルションは、３ｄ－ＭＰＬ（後述を参照）を含むこともできる。エマルションは、リン酸塩バッファーを含有することができる。

【０３３９】

ポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０）、Ｔｒｉｔｏｎ洗剤（例えば、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）およびトコフェロール（例えば、α－トコフェロールサクシネート）を含むエマルション。エマルションは、これら３種の構成成分を約７５：１１：１０（例えば、７５０μ／ｍｌポリソルベート８０、１１０μ／ｍｌ　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００および１００μ／ｍｌ　α－トコフェロールサクシネート）の質量比で含むことができ、これらの濃度は、抗原由来のこれらの構成成分の何らかの寄与を含むべきである。エマルションは、スクアレンを含むこともできる。エマルションは、３ｄ－ＭＰＬを含むこともできる。水相は、リン酸塩バッファーを含有することができる。

【０３４０】

スクアラン、ポリソルベート８０およびポロクサマー４０１（「Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商

標）Ｌ１２１」）のエマルション。エマルションは、リン酸緩衝食塩水、ｐＨ７．４において製剤化することができる。このエマルションは、ムラミルジペプチドに有用な送達媒体であることができ、「ＳＡＦ－１」アジュバントにおけるスレオニル－ＭＤＰに使用することができる（０．０５～１％Ｔｈｒ－ＭＤＰ、５％スクアラン、２．５％プルロニックＬ１２１および０．２％ポリソルベート８０）。これは、「ＡＦ」アジュバント（５％スクアラン、１．２５％プルロニックＬ１２１および０．２％ポリソルベート８０）においてのようにＴｈｒ－ＭＤＰなしで使用することもできる。

【０３４１】

スクアレン、水性溶媒、ポリオキシエチレンアルキルエーテル親水性非イオン性界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレン（１２）セトステアリルエーテル）および疎水性非イオン性界面活性剤（例えば、ソルビタンモノオレエート（monoleate）または「Ｓｐａｎ８０」等、ソルビタンエステルまたはマンニド（mannide）エステル）を含むエマルション。エマルションは、熱可逆性であることができる、および／または２００ｎｍ未満のサイズを有する油滴の少なくとも９０％（容量で）を有する。エマルションは、アルジトール；凍結保護剤（例えば、ドデシルマルトシドおよび／またはスクロース等の糖）；および／またはアルキルポリグリコシドのうち１種または複数を含むこともできる。エマルションは、ＴＬＲ４アゴニストを含むことができる。斯かるエマルションは、凍結乾燥することができる。

【０３４２】

スクアレン、ポロクサマー１０５およびＡｂｉｌ－Ｃａｒｅのエマルション。アジュバント化ワクチンにおけるこれらの構成成分の最終濃度（重量）は、５％スクアレン、４％ポロクサマー１０５（プルロニックポリオール）および２％Ａｂｉｌ－Ｃａｒｅ　８５（ビス－ＰＥＧ／ＰＰＧ－１６／１６ＰＥＧ／ＰＰＧ－１６／１６ジメチコン；トリカプリル／トリカプリン酸グリセリル）であり得る。

【０３４３】

０．５～５０％の油、０．１～１０％のリン脂質および０．０５～５％の非イオン性界面活性剤を有するエマルション。リン脂質構成成分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、スフィンゴミエリンおよびカルジオリピンを含むことができる。サブミクロンの液滴サイズが有利である。

【０３４４】

代謝不能油（軽油等）および少なくとも１種の界面活性剤（レシチン、Ｔｗｅｅｎ　８０またはＳｐａｎ　８０等）のサブミクロン水中油型エマルション。添加物は、ＱｕｉｌＡサポニン、コレステロール、サポニン－親油性コンジュゲート（ＧＰＩ－０１００等、グルクロン酸のカルボキシル基を介したデスアシルサポニンへの脂肪族アミンの付加により産生）、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロマイドおよび／またはＮ，Ｎ－ジオクタデシル－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）プロパンジアミンを含むことができる。

担体および賦形剤

【０３４５】

一部の事例では、本明細書に記載されている組成物は、担体および賦形剤（バッファー、炭水化物、マンニトール、タンパク質、ポリペプチドまたはグリシン等のアミノ酸、抗酸化剤、静菌薬、キレート剤、懸濁化剤、増粘剤および／または保存剤が挙げられるがこれらに限定されない）；水；ピーナッツ油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油その他等の石油、動物、植物性または合成起源のものを含む油；生理食塩水溶液；水性デキストロースおよびグリセロール溶液；香味剤；着色剤；粘着除去剤（detackifier）および他の許容される添加物；アジュバントまたはバインダー；ｐＨ緩衝剤、等張化剤、乳化剤、湿潤剤その他等の生理的条件に近似させるために必要な他の薬学的に許容される補助的物質をさらに含むことができる。賦形剤の例として、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリ

セロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールその他が挙げられる。別の事例では、医薬品調製物は、保存剤を実質的に含まない。他の事例では、医薬品調製物は、少なくとも１種の保存剤を含有することができる。医薬品剤形に関する一般方法論は、Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems（Lippencott Williams & Wilkins、Baltimore Md.（１９９９年））に見出される。当業者に公知の任意の適した担体を用いて、本明細書に記載されている医薬組成物を投与してもよいが、担体の種類は、投与モードに応じて変動するであろうことが認識されよう。

【０３４６】

一部の事例では、組成物は、界面活性剤を含むことができる。例示的な界面活性剤は、「Surfactant Systems」AttwoodおよびFlorence編（１９８３年、Chapman and Hall）に記載されている通りオクチルフェノキシポリオキシエタノールおよびポリオキシエチレンソルビタンエステルを含むことができる。ｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール（Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００（商標））を含むオクチルフェノキシポリオキシエタノール（オクトキシノール）も、Merck Index Entry 6858（１１６２頁、第１２版、Merck & Co. Inc.、Whitehouse Station、N.J.、USA；ＩＳＢＮ０９１１９１０－１２－３）に記載されている。ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ ８０（商標））を含むポリオキシエチレンソルビタンエステルは、Merck Index Entry 7742（１３０８頁、第１２版、Merck & Co. Inc.、Whitehouse Station、N.J.、USA；ＩＳＢＮ０９１１９１０－１２－３）に記載されている。両者は、当該参考文献に記載されている方法を使用して製造することができる、またはＳｉｇｍａ Ｉｎｃ．等の商業的供給源から購入することができる。

【０３４７】

例示的な非イオン性界面活性剤は、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－４５、ｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール（Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１０２、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１１４、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１６５、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－２０５、Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－３０５、Ｔｒｉｔｏ－５７、Ｔｒｉｔｏｎ－１０１、Ｔｒｉｔｏ－１２８、Ｂｒｅｉｊ ３５、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル（ラウレス９）およびポリオキシエチレン－９－ステアリルエーテル（ステアレス９）を含むことができる。ポリオキシエチレンエーテルは、ポリオキシエチレン－８－ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン－４－ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン－３５－ラウリルエーテルおよびポリオキシエチレン－２３－ラウリルエーテルを含むことができる。

【０３４８】

ポリオキシエチレンラウリルエーテルの代替用語または名称は、ＣＡＳ登録に開示されている。ポリオキシエチレン－９ラウリルエーテルのＣＡＳ登録番号：９００２－９２－０。ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンエーテルは、Merck index（第１２版：entry 7717、Merck & Co. Inc.、Whitehouse Station、N.J.、USA；ＩＳＢＮ０９１１９１０－１２－３）に記載されている。ラウレス９は、エチレンオキシドをドデシルアルコールと反応させることにより形成され、平均９個のエチレンオキシド単位を有する。

【０３４９】

界面活性剤におけるアルキル鎖の長さに対するポリオキシエチレンセクションの長さの比（すなわち、ｎ：アルキル鎖長の比）は、水性培地におけるこのクラスの界面活性剤の溶解性に影響する。よって、本開示の界面活性剤は、溶液中に存在することができる、またはミセルもしくは小胞等の粒子状構造を形成することができる。溶液として、本開示の界面活性剤は、安全であり、容易に滅菌可能であり、投与が単純であり、おそらく均一な粒子状構造の形成に伴うＧＭＰおよびＱＣ問題がない単純な様式で製造される。ラウレス９等の一部のポリオキシエチレンエーテルは、非小胞性溶液を形成することができる。しかし、ポリオキシエチレン－８パルミトイルエーテル（Ｃ１８Ｅ８）は、小胞を形成することができる。したがって、少なくとも１種の追加的な非イオン性界面活性剤と組み合わ

せたポリオキシエチレン－８パルミトイルエーテルの小胞は、本開示の製剤において用いることができる。

【０３５０】

斯かる生物学的アッセイの固有の実験的な可変性の範囲内で、本開示の、ポリオキシエチレンエーテルまたは一般式（Ｉ）の界面活性剤は、好ましくは、およそ０．５～０．０００１％の間、より好ましくは０．０５～０．０００１％の間、さらにより好ましくは０．００５～０．０００１％の間、最も好ましくは０．００３～０．０００４％の間の溶血性活性を有する。理想的には、前記ポリオキシエチレンエーテルまたはエステルは、ポリオキシエチレン－９ラウリルエーテルまたはポリオキシエチレン－８ステアリルエーテルのいずれかと同様の（すなわち、１０倍差以内の）溶血性活性を有するべきである。

【０３５１】

記載されている界面活性剤の異なる群由来の２種またはそれを超える非イオン性界面活性剤が、本明細書に記載されているワクチン製剤に存在し得る。特に、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ　８０（商標））等のポリオキシエチレンソルビタンエステルおよびｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール（Ｔｒｉｔｏｎ）Ｘ－１００（商標）等のオクトキシノールの組合せが好ましい。非イオン性界面活性剤の別の特に好ましい組合せは、ラウレス９に加えて、ポリオキシエチレンソルビタンエステルもしくはオクトキシノールまたはその両方を含む。

【０３５２】

好ましくは、各非イオン性界面活性剤は、最終ワクチン製剤において、０．００１～２０％の間、より好ましくは０．０１～１０％、最も好ましくは最大約２％（ｗ／ｖ）の濃度で存在する。１種または２種の界面活性剤が存在する場合、これらは一般に、最終製剤において、それぞれ最大約２％の濃度で、典型的には、それぞれ最大約０．６％の濃度で存在する。一般に、最大でそれぞれ約１％の濃度で、典型的には、それぞれ最大約０．２％または０．１％の微量で、１種または複数の追加的な界面活性剤が存在してよい。界面活性剤の任意の混合物が、本開示に係るワクチン製剤に存在してもよい。上述等の非イオン性界面活性剤は、次の通り、最終ワクチン組成物において好ましい濃度を有する：Ｔｗｅｅｎ　８０（商標）等のポリオキシエチレンソルビタンエステル：０．０１～１％、最も好ましくは約０．１％（ｗ／ｖ）；Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（商標）またはＴｒｉｔｏｎシリーズの他の洗剤等のオクチル－またはノニルフェノキシポリオキシエタノール：０．００１～０．１％、最も好ましくは０．００５～０．０２％（ｗ／ｖ）；ラウレス９等の一般式（Ｉ）のポリオキシエチレンエーテル：０．１～２０％、好ましくは０．１～１０％、最も好ましくは０．１～１％または約０．５％（ｗ／ｖ）。

【０３５３】

組成物は、周知の技術を使用して、リポソーム内に被包することができる。生分解性マイクロスフェアは、本発明の医薬組成物のための担体として用いることもできる。適した生分解性マイクロスフェアは、例えば、米国特許第４，８９７，２６８号；同第５，０７５，１０９号；同第５，９２８，６４７号；同第５，８１１，１２８号；同第５，８２０，８８３号；同第５，８５３，７６３号；同第５，８１４，３４４号および同第５，９４２，２５２号に開示されている。

【０３５４】

組成物は、リポソームまたはマイクロスフェア（または微粒子）において投与することができる。患者への投与のためのリポソームおよびマイクロスフェアを調製するための方法は、当業者に周知である。その内容が参照により本明細書に援用される米国特許第４，７８９，７３４号は、リポソームに生物学的材料を被包するための方法について記載する。基本的に、材料が水溶液に溶解され、必要に応じて界面活性剤と共に適切なリン脂質および脂質が添加され、適宜材料を透析または超音波処理する。公知の方法の総説は、G. Gregoriadis、第１４章、「Liposomes」、Drug Carriers in Biology and Medicine、２．ｓｕｐ．８７～３４１頁（Academic Press、１９７９年）によって提供される。

【０３５５】

ポリマーまたはタンパク質から形成されたマイクロスフェアは、当業者に周知であり、胃腸管を通って直接的に血流へと通過する目的に合わせることができる。あるいは、化合物を取り込み、数日間から数ヶ月間に及ぶ期間にわたる遅延放出のためにマイクロスフェアまたはマイクロスフェアの複合材料を植え込むことができる。例えば、その内容が参照により本明細書に援用される米国特許第４，９０６，４７４号、同第４，９２５，６７３号および同第３，６２５，２１４号ならびにJein、TIPS　１９巻：１５５～１５７頁（１９９８年）を参照されたい。

【０３５６】

組成物は、チオメルサールまたは２－フェノキシエタノール等の保存剤を含むことができる。一部の事例では、ワクチンは、水銀材料を実質的に含まない（例えば、＜１０μｇ／ｍｌ）、例えば、チオメルサール不含である。α－トコフェロールサクシネートは、水銀化合物の代替として使用することができる。

【０３５７】

浸透圧を制御するために、ナトリウム塩等の生理的な塩がワクチンに含まれてよい。他の塩は、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二ナトリウムおよび／または塩化マグネシウムその他を含むことができる。

【０３５８】

組成物は、２００ｍＯｓｍ／ｋｇ～４００ｍＯｓｍ／ｋｇの間、２４０～３６０ｍＯｓｍ／ｋｇの間、または２９０～３１０ｍＯｓｍ／ｋｇの範囲内の重量モル浸透圧濃度を有することができる。

【０３５９】

組成物は、Ｔｒｉｓバッファー；ホウ酸塩バッファー；サクシネートバッファー；ヒスチジンバッファー（特に、水酸化アルミニウムアジュバントによる）；またはクエン酸塩バッファー等の１種または複数のバッファーを含むことができる。バッファーは、一部の例では、５～２０ｍＭ範囲で含まれる。

【０３６０】

組成物のｐＨは、約５．０～約８．５の間、約６．０～約８．０の間、約６．５～約７．５の間または約７．０～約７．８の間であり得る。

【０３６１】

組成物は、無菌であり得る。ワクチンは、非発熱性であり得る、例えば、用量当たり＜１ＥＵ（エンドトキシン単位、標準尺度）を含有し、用量当たり＜０．１ＥＵであることができる。組成物は、グルテン不含であり得る。

【０３６２】

組成物は、特にスプリットまたは表面抗原ワクチンのために、洗剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤（「Ｔｗｅｅｎ」として公知）、オクトキシノール（オクトキシノール－９（Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）またはｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール等）、セチルトリメチルアンモニウム臭化物（「ＣＴＡＢ」）またはデオキシコール酸ナトリウムを含むことができる。洗剤は、ごく微量で存在することができる。よって、ワクチンは、１ｍｇ／ｍｌ未満のそれぞれオクトキシノール－１０およびポリソルベート８０を含むことができる。微量の他の残渣構成成分は、抗生物質（例えば、ネオマイシン、カナマイシン、ポリミキシンＢ）であり得る。

【０３６３】

組成物は、本技術分野で周知の適した媒体における無菌溶液または懸濁液として製剤化することができる。医薬組成物は、従来の周知の滅菌技法により滅菌することができる、または滅菌濾過することができる。得られた水溶液は、そのまま使用するためにパッケージすることができる、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥された調製物は、投与前に無菌溶液と組み合わされる。適した製剤および追加的な担体は、その教示全体が参照により本明細書に援用される、Remington「The Science and Practice of Pharmacy」（第２０版、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore Md.）に記載されている。

【０３６４】

組成物は、１種または複数の薬学的に許容される塩と共に製剤化することができる。薬学的に許容される塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムイオンその他等の無機イオンの塩を含むことができる。斯かる塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸等の無機または有機酸による塩を含むことができる。加えて、薬剤（複数可）が、カルボキシ基または他の酸性の基を含有する場合、無機または有機塩基により薬学的に許容される付加塩へと変換することができる。適した塩基の例として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシル－アミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンその他が挙げられる。

【０３６５】

追加的な塩は、胆汁酸またはその誘導体を含むことができる。これらは、コール酸の誘導体およびその塩、特に、コール酸のナトリウム塩またはコール酸誘導体を含む。胆汁酸およびその誘導体の例として、コール酸、デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸、および上述の胆汁酸のグリコ－、タウロ－、アミドプロピル－１－プロパンスルホン酸－、アミドプロピル－２－ヒドロキシ－ｌ－プロパンスルホン酸誘導体等の誘導体、またはＮ，Ｎ－ビス（３Ｄグルコノアミドプロピル）デオキシコールアミドが挙げられる。特に好ましい例は、最終ワクチン用量に存在することができるデオキシコール酸ナトリウム（ＮａＤＯＣ）である。

【０３６６】

１種または複数のアジュバントと組み合わせた、本明細書に記載されているペプチドまたは核酸等の活性薬剤を含む組成物は、例えば、投与することができる調製物への活性薬剤の加工を容易にする、賦形剤、希釈剤および／または補助剤を含む１種または複数の生理的に許容される担体を使用した従来の様式で製剤化することができる。適した製剤は、少なくとも一部には、選択された投与の経路に依存することができる。本明細書に記載されている薬剤（複数可）は、経口、頬側、外用、直腸、経皮、経粘膜的、皮下、静脈内および筋肉内適用ならびに吸入を含む多数の投与の経路またはモードを使用して、患者に送達することができる。

【０３６７】

活性薬剤は、非経口的投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または持続注入による）のために製剤化することができ、添加された保存剤と共にアンプル、予め充填したシリンジ、小容量注入または複数用量容器において単位用量形態で提示することができる。組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液またはエマルション、例えば、水性ポリエチレングリコールにおける溶液等の形態を採ることができる。

【０３６８】

注射用製剤のため、媒体は、ゴマ油、コーン油、綿実油またはピーナッツ油による水溶液もしくは油懸濁液またはエマルションならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースまたは無菌水溶液および同様の医薬品媒体を含む、適していることが本技術分野で公知の媒体から選択することができる。製剤は、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール）酸等の生体適合性、生分解性のポリマー組成物を含むこともできる。これらの材料は、薬物をロードし、さらに、優れた徐放性能をもたらすためにコーティングまたは誘導体化したマイクロまたはナノスフェアへと作製することができる。眼周囲または眼内注射に適した媒体は、例えば、注射グレードの水に懸濁した治療剤の懸濁液、リポソームおよび親油性物質に適した媒体を含む。眼周囲または眼内注射のための他の媒体は、本技術分野で周知である。

【０３６９】

一部の事例では、組成物は、人間への静脈内投与に適応された医薬組成物としてルーチン手順に従って製剤化されている。典型的には、静脈内投与のための組成物は、無菌等張性水性バッファーに溶解した溶液である。必要に応じて、組成物は、可溶化剤およびリドカイン等の局所麻酔を含んで、注射部位における疼痛を和らげることもできる。一般に、

成分は、別々に、または単位剤形において一体に混合して、例えば、活性薬剤の分量を示すアンプルまたは小袋（sachette）等の密封された容器における乾いた凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として供給される。組成物は、注入により投与すべき場合、無菌医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する注入ボトルにより分注することができる。組成物が、注射により投与される場合、投与に先立ち成分を混合することができるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

【０３７０】

投与が注射による場合、活性薬剤は、水溶液、特に、ハンクス溶液、リンゲル溶液または生理食塩水バッファー等の生理的に適合性のバッファーにおいて製剤化することができる。溶液は、懸濁、安定化および／または分散剤等の製剤用（formulatory）薬剤を含有することができる。あるいは、活性化合物は、使用前に適した媒体、例えば、無菌発熱物質不含水による構成のための粉末形態であることができる。別の実施形態では、医薬組成物は、ペプチドによって刺激される免疫応答を増強するために添加されるアジュバントまたは他の任意の物質を含まない。別の実施形態では、医薬組成物は、ペプチドに対する免疫応答を阻害する物質を含む。製剤化方法は、本技術分野で公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、最新版、Mack Publishing Co.、Easton P.に開示されている。

【０３７１】

上述の製剤に加えて、活性薬剤は、デポ調製物として製剤化することもできる。斯かる長時間作用性製剤は、植え込みまたは経皮的送達（例えば、皮下または筋肉内）、筋肉内注射または経皮パッチの使用により投与することができる。よって、例えば、薬剤は、適したポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油におけるエマルションとして）もしくはイオン交換樹脂と共に、または難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として製剤化することができる。

【０３７２】

一部の例では、１種または複数の薬剤を含む組成物は、外用で投与されると、または特定の感染部位にもしくはその付近に注射されると、局所および局部効果を発揮する。例えば、粘稠性液体、溶液剤、懸濁液剤、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に基づく溶液剤、リポソーム製剤、ゲル剤、ゼリー剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、坐剤、フォーム剤またはエアロゾルスプレー剤の直接的外用適用を局所投与（ｌｏｃａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）のために使用して、例えば局所および／または局部効果を産生することができる。斯かる製剤のための薬学的に適切な媒体は、例えば、低級脂肪族アルコール、ポリグリコール（例えば、グリセロールまたはポリエチレングリコール）、脂肪酸のエステル、油、脂肪、シリコーンその他を含む。斯かる調製物は、保存剤（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル）および／または抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸およびトコフェロール）を含むこともできる。Dermatological Formulations: Percutaneous absorption、Barry（編）、Marcel Dekker Incl、１９８３年も参照されたい。別の実施形態では、トランスポーター、担体またはイオンチャネル阻害剤を含む局所／外用製剤を使用して、上皮または粘膜ウイルス感染を処置する。

【０３７３】

組成物は、美容的または皮膚科学的に許容される担体を含有することができる。斯かる担体は、皮膚、爪、粘膜、組織および／または毛髪と適合性であり、これらの要件を満たす任意の従来使用されてきた美容的または皮膚科学的担体を含むことができる。斯かる担体は、当業者によって容易に選択することができる。皮膚軟膏剤の製剤化において、薬剤または薬剤の組合せは、油性炭化水素基剤、無水吸収基剤、油中水型吸収基剤、水中油型水分除去用基剤および／または水溶性基剤において製剤化することができる。斯かる担体および賦形剤の例として、保水剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、ア

ミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコール等のポリマーが挙げられるがこれらに限定されない。

【０３７４】

軟膏剤およびクリーム剤は、例えば、適した増粘および／またはゲル化剤の添加により、水性または油性基剤と共に製剤化することができる。ローション剤は、水性または油性基剤と共に製剤化することができ、一般に、１種または複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤または着色剤も含有する。医薬品剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、本技術分野で周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、同第４，９９２，４４５号および同第５，００１，１３９号を参照されたい。斯かるパッチは、医薬品剤の持続的、パルス状またはオンデマンド送達のために構築することができる。

【０３７５】

医薬組成物および剤形の形成に使用することができる滑沢剤として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素付加した植物性油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル（ethyl　laureate）、寒天またはこれらの混合物を挙げることができるがこれらに限定されない。追加的な滑沢剤は、例えば、シロイド（syloid）シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾルまたはこれらの混合物を含む。医薬組成物の約１重量パーセント未満の量の滑沢剤を任意選択で添加することができる。

【０３７６】

組成物は、水性、水性－アルコール性もしくは油性溶液、ローションまたは血清分散、水性、無水もしくは油性ゲル、水相における脂肪相の分散によって得られる（Ｏ／Ｗまたは水中油型）もしくは逆に（Ｗ／Ｏまたは油中水型）エマルション、マイクロエマルション、あるいはイオン性および／もしくは非イオン性型のマイクロカプセル、微粒子または脂質小胞分散を含む、外用適用に適した任意の形態であり得る。これらの組成物は、従来の方法に従って調製することができる。本発明の薬剤以外に、本発明に係る組成物の様々な構成物の量は、本技術分野において従来から使用されている量である。これらの組成物は、特に、顔、手、身体および／または粘膜のための、または皮膚のクレンジングのための保護、処置またはケアのクリーム剤、ミルク剤、ローション剤、ゲル剤またはフォーム剤を構成する。組成物は、石鹸またはクレンジングバーを構成する固体調製物からなることもできる。

【０３７７】

組成物は、親水性または親油性ゲル化剤、親水性または親油性活性薬剤、保存剤、抗酸化剤、溶媒、香料、フィラー、日焼け止め剤、消臭剤（odor-absorber）および染料等のアジュバントを含有することができる。これらの様々なアジュバントの量は、考慮されている分野において従来から使用されている量であり、例えば、組成物の総重量の約０．０１％～約２０％である。その性質に応じて、これらのアジュバントは、脂肪相、水相および／または脂質小胞へと導入することができる。

【０３７８】

経口投与のため、活性薬剤（複数可）は、活性薬剤（複数可）を本技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることにより容易に製剤化することができる。斯かる担体は、本発明の薬剤が、処置しようとする患者による経口摂取のために、咀嚼錠を含む錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、ロゼンジ剤、ハードキャンディー、液体剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、散剤、懸濁液剤、エリキシル剤、ウェハ剤その他として製剤化されることを可能にする。斯かる製剤は、固体希釈剤またはフィラー、無菌水性培地および様々な無毒性有機溶媒を含む、薬学的に許容される担体を含むことができる。固体担体は、希釈剤、香味剤、溶解剤、滑沢剤、懸濁化剤、バインダー、保存剤、錠剤崩壊剤また

はカプセル被包材料として作用することもできる１種または複数の物質であり得る。散剤において、担体は一般に、微粉化活性構成成分との混合物である微粉化固体である。錠剤において、活性構成成分は一般に、必要な結合能を有する担体と適した割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。散剤および錠剤は、約１～約７０パーセントの活性化合物を含有する。適した担体として、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターその他が挙げられるがこれらに限定されない。一般に、活性薬剤は、所望の投薬量単位をもたらすのに十分な量で、経口剤形の全組成の重量で約０．５％、約５％、約１０％、約２０％または約３０％～約５０％、約６０％、約７０％、約８０％または約９０％に及ぶ濃度レベルで含まれ得る。

【０３７９】

経口使用のための水性懸濁液剤は、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース）、湿潤剤（例えば、レシチン、リゾレシチンおよび／または長鎖脂肪アルコール）等の薬学的に許容される賦形剤ならびに着色剤、保存剤、香味剤その他と共に活性薬剤（複数可）を含有することができる。

【０３８０】

例えば、大型の親油性部分の存在のせいで、活性薬剤を溶液にするために、油または非水性溶媒が必要となる場合もある。あるいは、エマルション、懸濁液または他の調製物、例えば、リポソーム調製物を使用することができる。リポソーム調製物に関して、状態の処置のためにリポソームを調製するための任意の公知の方法を使用することができる。例えば、参照により本明細書に援用されるBanghamら、Ｊ．Ｍol．Ｂiol.２３巻：２３８～２５２頁（１９６５年）およびSzokaら、Ｐroc．Ｎatl．Ａcad．Ｓci．ＵSA　７５巻：４１９４～４１９８頁（１９７８年）を参照されたい。リガンドをリポソームに取り付けて、これらの組成物を特定の作用部位へと方向づけることもできる。

【０３８１】

任意選択で、得られた混合物を粉砕し、必要に応じて適した補助剤を添加した後に顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、経口使用のための医薬品調製物は、固体賦形剤として得ることができる。適した賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；香味要素、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）等のセルロース調製物等のフィラーである。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム等のその塩等の崩壊剤を添加することができる。薬剤は、徐放調製物として製剤化することもできる。

【０３８２】

糖衣錠コアは、適したコーティングを備えることができる。この目的のため、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、塗料溶液ならびに適した有機溶媒または溶媒混合物を任意選択で含有していてよい濃縮された糖溶液を使用することができる。活性薬剤の異なる組合せの同定または特徴付けのために、錠剤または糖衣錠コーティングに染料または色素を添加することができる。

【０３８３】

経口的に使用することができる医薬品調製物は、ゼラチンで作製された押し込み式（push-fit）カプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトール等の可塑剤で作製された軟性の封着されたカプセル剤を含む。押し込み式カプセル剤は、ラクトース等のフィラー、デンプン等のバインダーおよび／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤ならびに任意選択で安定剤との混合物において活性成分を含有することができる。軟カプセル剤において、活性薬剤は、脂肪性油、液体パラフィンまたは液

体ポリエチレングリコール等の適した液体に溶解または懸濁することができる。加えて、安定剤を添加することができる。経口投与のためのあらゆる製剤は、投与に適した投薬量であることができる。

【０３８４】

経口投与に適した他の形態は、エマルション、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液剤、水性懸濁液剤を含む液状調製物、または使用直前に液状調製物へと変換されることを目的とする固形調製物を含む。エマルションは、溶液、例えば、水性プロピレングリコール溶液において調製することができる、あるいは例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアカシア等の乳化剤を含有することができる。水溶液剤は、水に活性構成成分を溶解し、適した着色料、香料、安定剤および増粘剤を添加することにより調製することができる。水性懸濁液剤は、天然または合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁化剤等の粘稠性材料と共に水において微粉化活性構成成分を分散させることにより調製することができる。それと共に組成物を投与することができる適したフィラーまたは担体は、適した量で使用される寒天、アルコール、脂肪、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、多糖、ポリビニルピロリドン、シリカ、無菌生理食塩水その他またはこれらの混合物を含む。固形調製物は、溶液剤、懸濁液剤およびエマルションを含み、活性構成成分に加えて、着色料、香料、安定剤、バッファー、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤その他を含有することができる。

【０３８５】

シロップ剤または懸濁液剤は、任意の付属的な成分が添加されていてもよい糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液に活性化合物を添加することにより作製することができる。斯かる付属的な成分は、香味料、糖の結晶化を遅延させる薬剤、または任意の他の成分の溶解性を増加させる薬剤を、例えば、多価アルコール、例えば、グリセロールまたはソルビトールとしてを含むことができる。

【０３８６】

経口投与のために化合物を製剤化する場合、胃腸（ＧＩ）管からの吸収を増強するために胃保持性（gastroretentive）製剤を利用することが望ましくあり得る。胃の中で数時間保持される製剤は、本発明の化合物をゆっくりと放出することができ、本明細書において使用することができる徐放をもたらす。斯かる胃保持性製剤の開示は、Klausner, E. A.; Lavy, E.; Barta, M.; Cserepes, E.; Friedman, M.; Hoffman, A. ２００３年「Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa in humans.」Pharm. Res.２０巻、１４６６～７３頁、Hoffman, A.; Stepensky, D.; Lavy, E.; Eyal, S. Klausner, E.; Friedman, M.２００４年「Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms」Int. J. Pharm.１１巻、１４１～５３頁、Streubel, A.; Siepmann, J; Bodmeier, R.；２００６年「Gastroretentive drug delivery systems」Expert Opin. Drug Deliver.３巻、２１７～３頁およびChavanpatil, M. D.; Jain, P.; Chaudhari, S.; Shear, R.; Vavia, P. R.「Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for olfoxacin」Int. J. Pharm.２００６年ｅｐｕｂ３月２４日に見出される。拡張可能な浮遊（floating）および生体接着技法を利用して、本発明の化合物の吸収を最大化することができる。

【０３８７】

組成物の構成成分の溶解性は、組成物における界面活性剤または他の適切な共溶媒によって増強することができる。斯かる共溶媒は、ポリソルベート２０、６０および８０、プルロニックＦ６８、Ｆ－８４およびＰ－１０３、シクロデキストリンまたは当業者に公知の他の薬剤を含む。斯かる共溶媒は、重量で約０．０１％～２％のレベルで用いることができる。

【０３８８】

組成物は、複数用量形態でパッケージすることができる。保存剤は、使用の際の微生物混入を予防することが好まれ得る。適した保存剤は、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Ｏｎａｍｅｒ　Ｍまたは当業者に公知の他の薬剤を含む。先行技術の眼用製品において、斯かる保存剤は、０．００４％～０．０２％のレベルで用いることができる。本願の組成物において、保存剤、好ましくは、塩化ベンザルコニウムは、重量で０．００１％～０．０１％未満、例えば、０．００１％～０．００８％、好ましくは約０．００５％のレベルで用いることができる。０．００５％の塩化ベンザルコニウムの濃度が、微生物の攻撃から本発明の組成物を保存するのに十分であり得ることが判明した。

【０３８９】

外用／局所適用に関する事例では、組成物は、１種または複数の浸透エンハンサーを含むことができる。例えば、製剤は、透過性障壁、例えば、皮膚を越えた本発明の薬剤または薬剤の組合せの浸透を増加させるまたは送達を助ける、適した固相もしくはゲル相担体または賦形剤を含むことができる。これらの浸透増強性化合物の多くは、外用製剤の技術分野で公知であり、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノールのようなテルペン）、スルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、テトラデシルメチルスルホキシド）、ピロリドン（例えば、２－ピロリドン、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピロリドン）、ラウロカプラム、アセトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフルフリルアルコール、Ｌ－α－アミノ酸、アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、脂肪酸、脂肪アルコール（例えば、オレイン酸）、アミン、アミド、クロフィブリン酸アミド、ヘキサメチレンラウラミド、タンパク質分解酵素、α－ビサボロール、ｄ－リモネン、尿素およびＮ，Ｎ－ジエチル－ｍ－トルアミドその他を含む。追加的な例として、保水剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール）、グリセロールモノラウレート、アルカン、アルカノール、ＯＲＧＥＬＡＳＥ、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよび／または他のポリマーが挙げられる。別の実施形態では、組成物は、１種または複数の斯かる浸透エンハンサーを含むことができる。

【０３９０】

局所／外用適用のための組成物は、四級アンモニウム化合物、有機水銀、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、芳香族アルコール、クロロブタノールその他等の１種または複数の抗菌保存剤を含むことができる。

【０３９１】

組成物は、エアロゾル溶液剤、懸濁液剤または乾燥散剤へと製剤化することができる。エアロゾル剤は、呼吸器系または鼻道を介して投与することができる。例えば、当業者は、本発明の組成物を適切な担体、例えば、薬学的に許容される噴霧剤に懸濁または溶解し、点鼻薬または吸入薬を使用して肺に直接的に投与することができることを認識する。例えば、トランスポーター、担体またはイオンチャネル阻害剤を含むエアロゾル製剤は、例えば、点鼻薬または吸入薬としての投与のために、噴霧剤または溶媒および噴霧剤の混合物に溶解、懸濁または乳化することができる。エアロゾル製剤は、本技術分野で従来から使用されている通り、美容的または皮膚科学的または薬学的に許容される噴霧剤等の圧力下の任意の許容される噴霧剤を含有することができる。

【０３９２】

経鼻投与のためのエアロゾル製剤は、一般に、液滴またはスプレーにおける、鼻道に投与されるように設計された水溶液である。経鼻溶液は、一般に等張性および僅かに緩衝されて約５．５～約６．５のｐＨを維持するという点が鼻汁と同様であることができるが、この範囲の外側のｐＨ値をさらに使用してよい。抗菌剤または保存剤が、製剤に含まれていてもよい。

【０３９３】
吸入のためのエアロゾル製剤および吸入薬は、薬剤または薬剤の組合せが、経鼻または経口呼吸経路により投与されると、対象の呼吸樹へと運ばれるように設計することができる。吸入溶液は、例えば、ネブライザーにより投与することができる。微細に粉末化されたまたは液体の薬物を含む吸入または吹送は、例えば、分配に役立つように噴霧剤における薬剤もしくは薬剤の組合せの溶液または懸濁液の医薬品エアロゾルとして呼吸器系へと送達することができる。噴霧剤は、ハロカーボン、例えば、フッ素化塩素化炭化水素等のフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボンおよびヒドロクロロカーボン、ならびに炭化水素および炭化水素エーテルを含む液化ガスであり得る。
【０３９４】
ハロカーボン噴霧剤は、全水素がフッ素に置き換えられたフルオロカーボン噴霧剤、全水素が塩素に置き換えられたクロロフルオロカーボン噴霧剤および少なくとも１個のフッ素、水素含有フルオロカーボン噴霧剤および水素含有クロロフルオロカーボン噴霧剤を含むことができる。ハロカーボン噴霧剤は、Johnson、米国特許第５，３７６，３５９号、１９９４年１２月２７日発行；Byronら、米国特許第５，１９０，０２９号、１９９３年３月２日発行；およびPurewalら、米国特許第５，７７６，４３４号、１９９８年７月７日発行に記載されている。本発明に有用な炭化水素噴霧剤は、例えば、プロパン、イソブタン、ｎ－ブタン、ペンタン、イソペンタンおよびネオペンタンを含む。炭化水素のブレンドは、噴霧剤として使用することもできる。エーテル噴霧剤は、例えば、ジメチルエーテルと共にエーテルを含む。本発明のエアロゾル製剤は、１種を超える噴霧剤を含むこともできる。例えば、エアロゾル製剤は、２種またはそれを超えるフルオロカーボン等の同じクラス由来の１種を超える噴霧剤；またはフッ化炭化水素および炭化水素等の異なるクラス由来の１種を超える、２種を超える、３種を超える噴霧剤を含むことができる。本発明の医薬組成物は、圧縮ガス、例えば、二酸化炭素、亜酸化窒素または窒素等の不活性ガスと共に分注することもできる。
【０３９５】
エアロゾル製剤は、他の構成成分、例えば、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ならびに油および洗剤等の界面活性剤または他の構成成分を含むこともできる。これらの構成成分は、製剤を安定化し、および／またはバルブ構成成分を潤滑にするように働くことができる。
【０３９６】
エアロゾル製剤は、圧力下でパッケージすることができ、溶液、懸濁液、エマルション、粉末および半固体調製物を使用してエアロゾル剤として製剤化することができる。例えば、溶液エアロゾル製剤は、（実質的に）純粋な噴霧剤においてまたは噴霧剤および溶媒の混合物として、トランスポーター、担体またはイオンチャネル阻害剤等の本発明の薬剤の溶液を含むことができる。溶媒を使用して、薬剤を溶解および／または噴霧剤の蒸発を遅延させることができる。溶媒は、例えば、水、エタノールおよびグリコールを含むことができる。適した溶媒の任意の組合せは、保存剤、抗酸化剤および／または他のエアロゾル構成成分と任意選択で組み合わせて使用することができる。
【０３９７】
エアロゾル製剤は、分散液または懸濁液であり得る。懸濁液エアロゾル製剤は、本発明の薬剤または薬剤の組合せ、例えば、トランスポーター、担体またはイオンチャネル阻害剤および分散剤の懸濁液を含むことができる。分散剤は、例えば、ソルビタントリオレエート、オレイルアルコール、オレイン酸、レシチンおよびコーン油を含むことができる。懸濁液エアロゾル製剤は、滑沢剤、保存剤、抗酸化剤および／または他のエアロゾル構成成分を含むこともできる。
【０３９８】
エアロゾル製剤は、エマルションとして同様に製剤化することができる。エマルションエアロゾル製剤は、例えば、エタノール等のアルコール、界面活性剤、水および噴霧剤、ならびに本発明の薬剤または薬剤の組合せ、例えば、トランスポーター、担体またはイオ

ンチャネルを含むことができる。使用される界面活性剤は、非イオン性、アニオン性またはカチオン性であり得る。エマルションエアロゾル製剤の一例は、例えば、エタノール、界面活性剤、水および噴霧剤を含む。エマルションエアロゾル製剤の別の例は、例えば、植物性油、モノステアリン酸グリセリンおよびプロパンを含む。

【０３９９】

化合物は、坐剤としての投与のために製剤化することができる。トリグリセリド、脂肪酸グリセリド、Ｗｉｔｅｐｓｏｌ　Ｓ５５（Ｄｙｎａｍｉｔｅ　Ｎｏｂｅｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、Ｇｅｒｍａｎｙの登録商標）またはカカオバターの混合物等の低融点ワックスが先ず融解され、例えば、撹拌により活性構成成分が均質に分散される。次に、融解した均質な混合物を簡便なサイズの型に注ぎ入れ、冷却して固化する。

【０４００】

化合物は、腟投与のために製剤化することができる。活性成分に加えて斯かる担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー剤は、適切であることが本技術分野で公知である。

【０４０１】

化合物は、外用、眼内、眼周囲または全身性投与のための挿入物上の、その中の、またはそれに取り付けられた徐放製剤における使用のための生体適合性ポリマーへと放出可能に取り付けることができる。生体適合性ポリマーからの放出制御は、水溶性ポリマーと共に利用して、同様に、滴下注入可能な（instillable）製剤を形成することができる。例えば、ＰＬＧＡマイクロスフェアまたはナノスフェア等の生体適合性ポリマーからの放出制御は、同様に、徐放投与のための眼内植え込みまたは注射に適した製剤において利用することができる。任意の適した生分解性および生体適合性ポリマーを使用することができる。

投薬量、投与経路および治療レジメン

【０４０２】

本明細書に記載されている組成物および方法は、対象における抗原性ペプチドのエピトープに対する免疫応答を誘発することができる。一部の例では、組成物は、乳がんワクチンまたは卵巣がんワクチンであり得る。一部の例では、乳がんワクチンは、複数抗原乳がんワクチンであり得る。一部の例では、卵巣がんワクチンは、複数抗原卵巣がんワクチンであり得る。

【０４０３】

一部の例では、対象は、ワクチンの投与前に腫瘍を有していることができる。他の例では、対象は、ワクチンの投与前に腫瘍を有していなくてよい。他の例では、対象は、ワクチンの投与前に腫瘍を有していないが、ワクチンの投与後に腫瘍を有するようになることができる。他の例では、対象は、ワクチンの投与前に腫瘍を有していなくてよく、ワクチンの投与後に腫瘍を有するようになることができない。一部の事例では、腫瘍は、乳がん腫瘍であり得る。一部の例では、齧歯類における乳がん腫瘍は、ＤＭＢＡ誘導性腫瘍である。例えば、齧歯類における乳がん腫瘍は、Ｍ６またはＭＭＣ細胞に由来することができる。多くの場合、ヒトにおける乳がん腫瘍は、ヒトにおけるトリプルネガティブ腫瘍である。

【０４０４】

本明細書に記載されている組成物は、ワクチンとしてそれを必要とする対象に投与することができる。一部の例では、対象は、複数抗原乳がんワクチンまたは複数抗原卵巣がんワクチンで免疫化することができる。例えば、ワクチンは、乳がんワクチン（例えば、複数抗原ワクチン）または卵巣がんワクチン（例えば、複数抗原ワクチン）であり得る。

【０４０５】

本明細書に記載されているワクチンは、種々の経路により送達することができる。送達経路は、経口（頬側および舌下を含む）、直腸、経鼻、外用、経皮パッチ、肺、腟、坐剤もしくは非経口的（筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、皮内、腹腔内、皮下および静脈内を含む）投与を含む、またはエアロゾル化、吸入もしくは吹送による投与に適した形態であ

ることができる。薬物送達系に関する一般情報は、Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems（Lippencott Williams & Wilkins、Baltimore Md.（１９９９年））に見出すことができる。本明細書に記載されているワクチンは、筋肉に投与することができる、あるいは皮内もしくは皮下注射によりまたはイオン泳動によって等の経皮で投与することができる。ワクチンの上皮投与を用いることができる。

【０４０６】

一部の事例では、ワクチンは、鼻道を介した投与のために製剤化することもできる。担体が固体である経鼻投与に適した製剤は、鼻から吸い込む様式で、すなわち、鼻の近くに保持した粉末の容器からの鼻道を通した急速吸入により投与される、例えば、約１０～約５００ミクロンの範囲の粒子径を有する粗粉末を含むことができる。製剤は、点鼻薬、点鼻液である、またはネブライザーによるエアロゾル投与によることができる。製剤は、ワクチンの水性または油性溶液を含むことができる。

【０４０７】

ワクチンは、懸濁液剤、シロップ剤またはエリキシル剤等の液体調製物であることができる。ワクチンは、無菌懸濁液剤またはエマルション等、非経口的、皮下、皮内、筋肉内または静脈内投与（例えば、注射用投与）のための調製物であることもできる。

【０４０８】

ワクチンは、単一免疫化のための材料を含むことができる、または複数免疫化のための材料を含むことができる（すなわち、「複数用量」キット）。複数用量構成において保存剤の包含が好ましい。複数用量組成物における保存剤の包含の代替として（これに加えて）、組成物は、材料の除去のための無菌的アダプタを有する容器内に含有されていてよい。

【０４０９】

ワクチンは、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９または１．０ｍＬの投薬容量で投与することができる。場合により、ワクチンは、より多い、例えば、１ｍｌを超える用量で投与することができる。

【０４１０】

一部の例では、対象は、１用量のワクチンで免疫化することができる。他の例では、対象は、１を超える用量のワクチンで免疫化することができる。例えば、対象は、１を超える、２を超える、３を超える、４を超える、５を超える、６を超える、７を超える、８を超える、９を超える、１０を超える、１１を超える、１２を超える、１３を超える、１４を超える、１５を超える、１６を超える、１７を超える、１８を超える、１９を超えるまたは２０を超える用量のワクチンで免疫化することができる。例示的な例では、対象は、３用量のワクチンで免疫化される。

【０４１１】

対象が、１を超える用量のワクチンを受ける場合、ワクチンの第１の用量およびその後の用量のそれぞれの間に時間が経過していてよい。一部の例では、ワクチンの第１の用量およびその後の用量のそれぞれの間で経過する時間は、数秒間、数分間、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間または数年間であり得る。例えば、１を超える用量は、間隔を空けて対象に投与することができる。一部の例では、間隔は、数秒間、数分間、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間または数年間にわたり生じ得る。一部の例では、対象は、ブースター用量を受けることができる。例えば、ブースターは、１を超える、２を超える、３を超える、４を超える、５を超える、６を超える、７を超える、８を超える、９を超える、１０を超える、１１を超える、１２を超える、１３を超える、１４を超える、１５を超える、１６を超える、１７を超える、１８を超える、１９を超えるまたは２０を超えるブースター用量のワクチンを対象に投与することができる。例示的な例では、対象は、最大３ブースターのワクチンを受けることができる。

【０４１２】

一部の例では、間隔は、ワクチンの各用量間で同じであることができる。一部の例では、間隔は、ワクチンの各ブースターの間で同じであることができる。一部の例では、間隔

は、ワクチンの各用量間で異なることができる。一部の例では、間隔は、ワクチンの各ブースター間で異なることができる。

【０４１３】

例示的な例では、１を超える用量が、少なくとも１日間の間隔にわたり対象に投与される。一部の例では、間隔は、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間または３０日間間隔であり得る。他の例では、間隔は、数日間の範囲であることができ、例えば、数日間の範囲は、１～５日間、１～７日間、１～１０日間、３～１５日間、５～１０日間、５～１５日間、５～２０日間、７～１０日間、７～１５日間、７～２０日間、７～２５日間、１０～１５日間、１０～２０日間、１０～２５日間、１５～２０日間、１５～２５日間、１５～３０日間、２０～３０日間、２０～３５日間、２０～４０日間、２０～５０日間、２５～５０日間、３０～５０日間、３５～５０日間または４０～５０日間であることができる。

【０４１４】

対象は、ワクチンの投与後に評価することができる。一部の例では、対象は、ワクチンの最終投与の１ヶ月間以内に（例えば、短期）評価することができる。例えば、短期は、ワクチンの最終投与後の１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、３０日間または３１日間であることができる。一部の例では、対象は、ワクチンの最終投与の４ヶ月間以内に（例えば、長期）評価することができる。例えば、短期は、ワクチンの最終投与後の１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間または３１週間であることができる。

【０４１５】

一部の例では、対象は、ワクチン用量の最終投与後に少なくとも１ブースター用量のワクチンを受けることができる。例えば、少なくとも１ブースター用量は、ワクチン用量の最終投与の１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間または３１週間後に対象に投与することができる。一部の例では、対象は、１ブースター、２ブースター、３ブースター、４ブースター、５ブースター、６ブースター、７ブースター、８ブースター、９ブースター、１０ブースター、１１ブースター、１２ブースター、１３ブースター、１４ブースター、１５ブースター、１６ブースター、１７ブースター、１８ブースター、１９ブースター、２０ブースター、２１ブースター、２２ブースター、２３ブースター、２４ブースター、２５ブースター、２６ブースター、２７ブースター、２８ブースター、２９ブースターまたは３０ブースター用量を受けることができる。

【０４１６】

本開示は、さらなる態様では、皮内投与装置および本明細書に記載されているワクチン製剤を含む医薬品キットを提供する。装置は、好ましくは、ワクチンが既に充填された状態で供給される。好ましくは、ワクチンは、本明細書に記載されている従来の筋肉内ワクチンよりも少ない液体容量、特に、約０．０５ｍｌ～０．２ｍｌの間の容量である。好ましくは、装置は、ワクチンを真皮に投与するための短針送達装置である。

【０４１７】

本明細書に記載されている皮内ワクチンによる使用に適した装置は、ＵＳ４，８８６，４９９、ＵＳ５，１９０，５２１、ＵＳ５，３２８，４８３、ＵＳ５，５２７，２８８、

ＵＳ４，２７０，５３７、ＵＳ５，０１５，２３５、ＵＳ５，１４１，４９６、ＵＳ５，４１７，６６２に記載されている装置等の短針装置を含む。皮内ワクチンは、参照により本明細書に援用されるＷＯ９９／３４８５０に記載されている装置等の皮膚への針の有効な浸透の長さを限定する装置およびその機能的均等物によって投与することもできる。液体ジェット注射器により、または角質層を貫通し真皮に達するジェットを生じる針により液体ワクチンを真皮に送達するジェット注射装置も適している。ジェット注射装置は、例えば、ＵＳ５，４８０，３８１、ＵＳ５，５９９，３０２、ＵＳ５，３３４，１４４、ＵＳ５，９９３，４１２、ＵＳ５，６４９，９１２、ＵＳ５，５６９，１８９、ＵＳ５，７０４，９１１、ＵＳ５，３８３，８５１、ＵＳ５，８９３，３９７、ＵＳ５，４６６，２２０、ＵＳ５，３３９，１６３、ＵＳ５，３１２，３３５、ＵＳ５，５０３，６２７、ＵＳ５，０６４，４１３、ＵＳ５，５２０，６３９、ＵＳ４，５９６，５５６　ＵＳ４，７９０，８２４、ＵＳ４，９４１，８８０、ＵＳ４，９４０，４６０、ＷＯ９７／３７７０５およびＷＯ９７／１３５３７に記載されている。圧縮ガスを使用して、皮膚の外層を通って真皮まで粉末形態のワクチンを加速させる弾道的粉末／粒子送達装置も適している。その上、皮内投与の古典的マントー方法において従来のシリンジを使用することができる。しかし、従来のシリンジの使用は、高度な技能の操作者を必要とするため、高度な技能の使用者なしでも正確な送達が可能な装置が好ましい。

【０４１８】

本開示の別の例は、対象または対象の集団における疾患を予防および／または疾患の重症度を低下させるために、疾患に対し対象または対象の集団を免疫化する方法に関する。方法は、疾患に感染していない（または疾患に感染していないと考えられる）対象または対象の集団に、本開示の組成物を投与するステップを含む。

【０４１９】

本開示の一例の組成物は、当業者に周知の技法を使用して投与することができる。好ましくは、化合物は、遺伝的免疫化により製剤化および投与される。製剤化および投与のための技法は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第１８版、１９９０年、Mack Publishing Co.、Easton、Pa.に見出すことができる。適した経路は、ほんの数例を挙げると、筋肉内、皮内、皮下、髄内注射およびくも膜下腔内、直接的脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内または眼内注射等の非経口的送達を含むことができる。他の経路は、経口または経皮送達を含む。注射のため、本開示の一例の組成物は、水溶液、好ましくは、ハンクス溶液、リンゲル溶液または生理食塩水バッファー等の生理的に適合性のバッファーにおいて製剤化することができる。

【０４２０】

筋肉内、皮内、皮下、鼻腔内、嚢内、脊髄内、胸骨内（intrasternal）および静脈内注射を含む非経口的適用のため、注射用、無菌溶液、好ましくは、油性または水性溶液と共に懸濁液、エマルションまたは坐剤を含む植え込み剤が特に適している。製剤固定注射は、単位剤形で、例えば、保存剤が添加されたアンプルまたは複数用量容器において提示することができる。組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液またはエマルション等の形態を採ることができ、懸濁化、安定化および／または分散剤等の製剤用（formulator）薬剤を含有することができる。あるいは、活性成分は、使用前の適した媒体、例えば、無菌発熱物質不含水による構成のための粉末形態であることができる。

【０４２１】

経腸適用のため、錠剤、糖衣錠、液体剤、液滴剤、坐剤またはカプセル剤が特に適している。医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファ化（pregelatinised）トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）等の薬学的に許容される賦形剤と共に従来の手段によって調製することができる。錠剤は、本技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。経口投

与のための液体調製物は、例えば、溶液剤、シロップ剤または懸濁液剤の形態を採ることができる、あるいは使用前に水または他の適した媒体による構成のための乾燥産物として提示することができる。斯かる液体調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素付加された食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画された植物性油）；および保存剤（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）等の薬学的に許容される添加物と共に従来の手段によって調製することができる。調製物は、適宜バッファー塩、香味剤、着色剤および甘味剤を含有することもできる。甘くした媒体が用いられたシロップ剤、エリキシル剤その他を使用することができる。

【０４２２】

持続したまたは方向づけられた放出組成物を製剤化することができる、例えば、リポソームまたは差次的に分解性のコーティングで、例えば、マイクロカプセル化、複数のコーティング等により活性化合物が保護された組成物。新たな化合物をフリーズドライし、例えば、注射のための産物の調製のために、得られた凍結乾燥物を使用することも可能である。

【０４２３】

吸入による投与のため、本開示の一例に係る使用のための化合物は、適した噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適したガスの使用により、加圧されたパックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で簡便に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するためのバルブを配置することにより決定することができる。例えば、インヘラーまたは吸入器における使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物およびラクトースまたはデンプン等の適した粉末基剤の粉末ミックスを含有して製剤化することができる。外用または経皮適用のため、外用適用と適合性で、好ましくは水を超える動的粘度を有する担体を含む粘稠性から半固体または固体形態がスプレー不能形態として用いられる。適した製剤として、必要に応じて、滅菌された、または補助的薬剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、バッファーもしくは浸透圧に影響するための塩等と混合された、溶液剤、懸濁液剤、エマルション、クリーム剤、軟膏剤、散剤、リニメント剤、塗布剤、エアロゾル剤等が挙げられるがこれらに限定されない。外用適用のため、好ましくは、固体もしくは液体不活性担体材料と組み合わせた活性成分がスクイーズボトルにおいてパッケージされた、または加圧された揮発性、正常で気体の噴霧剤、例えば、フロンと混和して、スプレー可能なエアロゾル調製物も適している。組成物は、必要に応じて、活性成分を含有する１つまたは複数の単位剤形を含有し得るパックまたはディスペンサー装置において提示することができる。パックは、例えば、ブリスターパック等の金属またはプラスチックホイルを含むことができる。パックまたはディスペンサー装置は、投与のための説明書を伴うことができる。

【０４２４】

本開示の一例に従って、組成物は、薬学的に許容される賦形剤、担体、バッファー、安定剤または当業者に周知の他の材料を含むことができる。斯かる材料は、無毒性であるべきであり、活性成分の有効性と干渉するべきではない。担体または他の材料の正確な性質は、投与経路、例えば、静脈内、皮膚または皮下、粘膜内（例えば、腸）、鼻腔内、筋肉内または腹腔内経路に依存し得る。

【０４２５】

一般に、用語「生物学的に活性」は、化合物（タンパク質またはペプチドを含む）が、ｉｎ　ｖｉｖｏ（すなわち、天然の生理的環境）またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ（すなわち、実験室の条件下）で測定または観察される、細胞または生物の代謝または他の過程に効果を有する少なくとも１種の検出可能な活性を有することを示す。

組成物の免疫原性

【０４２６】

本明細書に記載されている組成物の免疫原性は、対象において評価することができる。一部の例では、組成物（例えば、プラスミドに基づくワクチン）にコードされるエピトープは、レシピエント対象において評価することができる。例えば、レシピエント対象は、齧歯類、非ヒト霊長類またはヒトであり得る。一部の例では、齧歯類は、マウスである。例えば、マウスは、ｎｅｕ－ＴＧマウス、Ｃ３マウスまたはＦＶＢマウスであり得る。

【０４２７】

本明細書に記載されている組成物および方法は、対象における抗原性ペプチドのエピトープに対する免疫応答を誘発することができる。一部の事例では、組成物は、乳がんワクチンまたは卵巣がんワクチンであり得る。一部の例では、乳がんワクチンは、複数抗原乳がんワクチンであり得る。一部の例では、卵巣がんワクチンは、複数抗原卵巣がんワクチンであり得る。

【０４２８】

免疫応答は、Ｉ型免疫応答、ＩＩ型免疫応答またはＩ型およびＩＩ型両方の免疫応答であり得る。一部の例では、Ｉ型免疫応答は、抗原特異的Ｔ細胞による炎症性サイトカイン（例えば、ＩＦＮγ、ＴＮＦα）の分泌をもたらすことができる。炎症性サイトカイン（例えば、Ｉ型サイトカイン）は、例えば、ワクチンにコードされる（例えば、核酸、プラスミド）またはこれに送達される（例えば、ペプチド、タンパク質）少なくとも１種のエピトープを発現する細胞を殺傷し得る細胞傷害性Ｔ細胞を活性化することができる。一部の例では、Ｔｈ１サイトカインは、追加的な免疫細胞を活性化することができる。一部の例では、ＩＩ型免疫応答は、調節性Ｔ細胞による免疫抑制性サイトカイン（例えば、ＩＬ－１０、ＩＬ－４およびＩＬ－５）の分泌をもたらすことができる。免疫抑制性サイトカイン（例えば、ＩＩ型サイトカイン）は、例えば、ワクチンにコードされる（例えば、核酸、プラスミド）またはこれに送達される（例えば、ペプチド、タンパク質）少なくとも１種の抗原性エピトープを発現する細胞を殺傷しないが、むしろＴｈ１免疫応答を抑制し得る調節性Ｔ細胞を活性化することができる。

【０４２９】

対象においてＴｈ１もしくはＴｈ２免疫応答またはその両方が発生し得るかは、エピトープおよびＭＨＣ－Ｔ細胞受容体の間の相互作用親和性の結果であり得る。一部の例では、ＭＨＣ分子に対する結合ペプチドの親和性は、高い場合がある。他の例では、ＭＨＣ分子に対する結合ペプチドの親和性は、低い場合がある。一部の例では、低親和性結合ペプチドは、Ｔｈ２応答を誘導することができる。他の例では、高親和性結合ペプチドは、Ｔｈ１応答を誘導することができる。ＭＨＣ分子に対する候補結合ペプチドの親和性をスクリーニングすることができる。例えば、候補結合ペプチドによって誘導されるＩＦＮγおよびＩＬ－１０分泌は、本明細書に記載されている通りにまたは当業者に公知の技法を使用して決定することができる。

【０４３０】

ワクチンの免疫原性は、当業者に公知の複数の方法のいずれかを使用して、対象において解析することができる。一部の例では、免疫原性は、対象に投与されたワクチンにコードされる、対象におけるペプチドの発現を検出することにより解析することができる。例えば、検出方法は、ＥＬＩＳＰＯＴ、ＥＬＩＳＡ、ウエスタンブロッティング、フローサイトメトリー、組織学的検査、クロマトグラフィー、質量分析その他を含むことができる。多くの場合、ワクチンに応答して対象において産生される単離されたペプチドに対する免疫原性を解析することができる。一部の例では、対象から採取された腫瘍細胞、がん細胞、脾臓細胞または正常細胞の試料を解析することができる。

【０４３１】

一部の例では、リンパ球は、免疫原性の解析のために対象から単離することができる。例えば、リンパ球は、脾臓、リンパ節および／または流入領域リンパ節から単離することができる。一部の例では、リンパ球は、ワクチンの単一用量の投与後に単離することができる。他の例では、リンパ球は、ワクチンの複数用量の最後の用量の投与後に単離することができる。例えば、リンパ球は、ワクチンの単一用量のいずれかの投与の１日、２日、

３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日または３０日後に単離することができる。

【０４３２】

一部の例では、リンパ球は、ワクチンの複数用量の最後の用量の投与後に単離することができる。他の例では、リンパ球は、ワクチンの複数用量の最後の用量の投与後に単離することができる。例えば、リンパ球は、ワクチンの複数用量の最後の用量の投与の１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日または３０日後に単離することができる。

【０４３３】

一部の例では、タンパク質検出方法を使用して、対象によって産生される、組成物の（例えば、プラスミドに基づくワクチン）核酸にコードされる各ペプチドの量を決定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴを行うことができ、ＥＬＩＳＰＯＴは、ＩＦＮγを検出することができる。別の例を挙げると、異なるＥＬＩＳＰＯＴを行うことができ、ＥＬＩＳＰＯＴは、グランザイムＢを検出することができる。一部の例では、タンパク質検出方法を使用して、対象によって産生される、組成物（例えば、プラスミドに基づくワクチン）に応答したタンパク質特異的Ｔ細胞の存在を決定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴを行うことができ、ＥＬＩＳＰＯＴは、ＩＦＮγを検出することができる。別の例を挙げると、異なるＥＬＩＳＰＯＴを行うことができ、ＥＬＩＳＰＯＴは、グランザイムＢを検出することができる。

【０４３４】

ワクチンにコードされるペプチドの免疫原性は、組成物（例えば、ワクチン）の投与後の対象の結果を、対照組成物（例えば、プラスミドによって何もコードされないまたはペプチドなし）の投与後の対象の本明細書に記載されている方法の結果と比較することにより決定することができる。一部の例では、対照は、アジュバント単独であり得る。他の例では、対照は、陰性対照（例えば、抗原性ペプチドエピトープを欠くブランクプラスミド）であり得る。免疫原性は、産生されたＩＦＮγの量（例えば、ＥＬＩＳＰＯＴにおけるＩＦＮγ陽性スポット）の増加または産生された腫瘍特異的グランザイムＢの量（ＥＬＩＳＰＯＴにおけるグランザイムＢ陽性スポット）の増加によって決定することができる。増加は、対照組成物を投与された対象と比較して、組成物（例えば、ワクチン）の投与後の対象において観察することができる。一部の例では、増加は、Ｐ値（例えば、ｐ＜０．０５）によって示される通り、対照とは統計的に異なることができる。多くの場合、ｐ＜０．０５で統計的に異なるとは、統計的に有意である。

【０４３５】

例えば、免疫原性の統計的有意性は、少なくとも両側レベルが０．０５であることができ、真のエフェクトサイズが２．０であることができる、９８％検出力のために２群（１群当たりｎ＝１０名の対象）を比較することにより決定することができる。一部の例では、エフェクトサイズは、共通標準偏差で割った平均特異的Ｔ細胞応答レベルにおける差として定義することができる。約１．５またはそれに満たない真のエフェクトサイズは、有意とはならない。

【０４３６】

ワクチンの少なくとも１用量の投与後に追加的なパラメータを解析することができる。一部の例では、対象から血液を単離することができ、当業者に公知の複数の検査が血液において行われる。例えば、基礎代謝パネルおよび／または全血球計算が行われる。一部の例では、追加的な組織を試験することができる。例えば、ワクチンの少なくとも１用量の投与後に、脾臓、皮膚、骨格筋、リンパ節、骨、骨髄、卵巣、輸卵管、子宮、末梢神経、脳、心臓、胸腺、肺、腎臓、肝臓および／または膵臓を試験することができる。

モデル系を使用した組成物の有効性

【０４３７】
本明細書に記載されている組成物は、複数のマウスモデル系と共に利用することができる。一部の例では、マウスモデルは、遺伝的に多様なマウスモデルを含むことができる。一部の例では、マウスモデルは、腫瘍植え込みモデルであり得る。例えば、マウスは、ＴｇＭＭＴＶ－ｎｅｕ（ｎｅｕ－ＴＧ）およびＴｇＣ３（Ｉ）－タグ（Ｃ３）を含むことができる。一部の例では、遺伝的に類似のマウスモデルを使用することができる。例えば、ｎｅｕ－ＴＧマウスモデル系は、異なる２種のヒトがんと同様の遺伝子型を有することができる；（１）ヒト管腔がん、エストロゲン受容体陰性（ＥＲ－）および（２）ＨＥＲ２＋ヒト乳がん、ｎｅｕ癌遺伝子を過剰発現。他の例では、Ｃ３マウスは、基底乳がんおよび／またはトリプルネガティブ乳がんと同様となり得る遺伝子型を有することができる。ＦＶＢマウスにおけるＤＭＢＡ誘導乳がんのマウスモデルは、異種遺伝子型であることができ、ヒト乳がんの複数サブタイプに匹敵する腫瘍を有することができる。例えば、遺伝的に類似のマウスモデルは、ＦＶＢマウスにおけるメドロキシプロゲステロン－ＤＭＢＡ誘導腫瘍であり得る（ＤＭＢＡ）。

【０４３８】
一部の例では、マウスモデルは、腫瘍植え込みモデルであり得る。例えば、図３５に示す腫瘍植え込みモデルを使用して、本明細書に記載されている組成物の治療有効性を解析することができる。例えば、組成物は、乳がんワクチンであり得る。一部の例では、腫瘍細胞は、マウスの皮下に植え込むことができる。例えば、少なくとも１，０００、２，５００、５，０００、７，５００、１０，０００、１２，５００、１５，０００、１７，５００、２０，０００、２２，５００、２５，０００、２７，５００、３０，０００、３５，０００、４０，０００、４５，０００、５０，０００、７５，０００、１００，０００、１２５，０００、１５０，０００、１７５，０００、２００，０００、２２５，０００、２５０，０００、２７５，０００、３００，０００、３５０，０００、４００，０００、４５０，０００、５００，０００、７５０，０００、１，０００，０００、１，２５０，０００、１，５００，０００、１，７５０，０００、２，０００，０００、２，５００，０００、３，０００，０００、３，５００，０００、４，０００，０００、４，５００，０００、５，０００，０００、５，５００，０００、６，０００，０００、６，５００，０００、７，０００，０００、７，５００，０００、８，０００，０００、８，５００，０００、９，０００，０００、９，５００，０００または少なくとも１，０００，０００，０００個の腫瘍細胞をマウスの皮下に植え込むことができる。一部の例では、腫瘍細胞は、ＭＭＡ細胞であり得る。

【０４３９】
腫瘍成長は、当業者に公知の方法を使用して測定することができる。例えば、測定方法は、腫瘍直径、腫瘍体積、腫瘍量その他を含むことができる。一部の例では、イメージング、抽出または組織学的技法を使用することができる。例えば、技法のいずれも、造影剤の使用を含むことができる。

【０４４０】
一部の例では、ワクチンの有効性は、対照（例えば、ワクチン接種をしていないマウスまたは対照ワクチンで処置したマウス）と比べた腫瘍成長のサイズによって決定することができる。例えば、ワクチン接種の非存在下では、マウスの９０％超が腫瘍を発症することができ、ワクチン接種の存在下では、腫瘍成長の６０％阻害を観察することができる。一部の例では、ワクチン接種は、腫瘍成長の少なくとも２％、５％、７％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または少なくとも９９％を阻害することができる。

【０４４１】
ワクチンの投与後に、対象は、１００％腫瘍なしであり得る。他の例では、対象は、ワクチンの投与後に１００％未満の腫瘍なしであり得る。例えば、対象は、ワクチンの投与後に９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５

％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％未満または１０％未満の腫瘍なしであり得る。一部の例では、対象は、ワクチン投与の数時間後に腫瘍なしとなることができる。例えば、対象は、ワクチン投与の１時間，２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、２４時間、２５時間、２６時間、２７時間、２８時間、２９時間、３０時間、３１時間、３２時間、３３時間、３４時間、３５時間、３６時間、３７時間、３８時間、３９時間、４０時間、４１時間、４２時間、４３時間、４４時間、４５時間、４６時間、４７時間、４８時間、４９時間、５０時間またはそれを超えた後に腫瘍なしとなることができる。他の例では、対象は、ワクチン投与の数日後に腫瘍なしとなることができる。例えば、対象は、ワクチン投与の１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、３０日間、３１日間、３２日間、３３日間、３４日間、３５日間、３６日間、３７日間、３８日間、３９日間、４０日間、４１日間、４２日間、４３日間、４４日間、４５日間、４６日間、４７日間、４８日間、４９日間、５０日間またはそれを超えた後に腫瘍なしとなることができる。他の例では、対象は、ワクチン投与の数週間後に腫瘍なしとなることができる。例えば、対象は、ワクチン投与の１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間、４９週間、５０週間またはそれを超えた後に腫瘍なしとなることができる。他の例では、対象は、ワクチン投与の数ヶ月後に腫瘍なしとなることができる。例えば、対象は、ワクチン投与の１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、２５ヶ月間、２６ヶ月間、２７ヶ月間、２８ヶ月間、２９ヶ月間、３０ヶ月間、３１ヶ月間、３２ヶ月間、３３ヶ月間、３４ヶ月間、３５ヶ月間、３６ヶ月間、３７ヶ月間、３８ヶ月間、３９ヶ月間、４０ヶ月間、４１ヶ月間、４２ヶ月間、４３ヶ月間、４４ヶ月間、４５ヶ月間、４６ヶ月間、４７ヶ月間、４８ヶ月間、４９ヶ月間、５０ヶ月間またはそれを超えた後に腫瘍なしとなることができる。他の例では、対象は、ワクチン投与の数年後に腫瘍なしとなることができる。例えば、対象は、ワクチン投与の１年間、２年間、３年間、４年間、５年間、６年間、７年間、８年間、９年間、１０年間、１１年間、１２年間、１３年間、１４年間、１５年間、１６年間、１７年間、１８年間、１９年間、２０年間、２１年間、２２年間、２３年間、２４年間、２５年間、２６年間、２７年間、２８年間、２９年間、３０年間、３１年間、３２年間、３３年間、３４年間、３５年間、３６年間、３７年間、３８年間、３９年間、４０年間、４１年間、４２年間、４３年間、４４年間、４５年間、４６年間、４７年間、４８年間、４９年間、５０年間またはそれを超えた後に腫瘍なしとなることができる。

【０４４２】

一部の例では、ワクチンの有効性は、対照（例えば、ワクチン接種をしていないマウス）と比べたワクチン接種した対象（例えば、マウス）において産生されるＩＦＮγの量によって決定することができる。一部の例では、ワクチンの有効性は、対照（例えば、ワクチン接種をしていないマウス）と比べたワクチン接種した対象（例えば、マウス）において産生されるＩＬ－１０の量によって決定することができる。

【０４４３】

一部の態様では、エピトープ特異的免疫応答のポリクローナル性を評価することができる。一部の例では、ポリクローナル性の評価は、投与されたワクチンのエピトープに応答したＩｇＧ抗体の産生を判定することにより行うことができる。一部の例では、ＩｇＧは、１種の抗原に対し誘発され得る。他の例では、ＩｇＧは、複数の抗原に対し誘発され得る。一部の例では、対象から採取された試料からライセートを調製し、対象の免疫化前および免疫化後血清から評価することができる。例えば、対象は、ｎｅｕ－ＴＧマウスモデルのマウスであり、ＥＬＩＳＡまたはＥＬＩＳＰＯＴ等のペプチド検出の方法を使用してＩｇＧを検出することができる。

【０４４４】

一部の例では、ワクチン接種前対象（例えば、マウス）およびワクチン接種後対象（例えば、マウス）の間の各抗原に対する応答は、統計的方法を使用して解析することができる。例えば、統計的方法は、単一因子ＡＮＯＶＡを使用した解析を含むことができる。一部の例では、ワクチン接種の経過において対象（例えば、マウス）がそれに対する免疫を発生した抗原の数の解析を行うことができる。

組成物の毒性および安全性プロファイル

【０４４５】

本明細書に記載されている組成物は、毒性および安全性に関して判定することができる。当業者に公知の毒性および安全性を判定する方法は、本明細書に記載されている組成物と共に使用することができる。一部の例では、用量漸増試験を行うことができる。一部の例では、毒性および安全性試験は、対象における疾患の発症、対象における臓器への損傷、対象における組織への損傷、対象における細胞への損傷、血液障害その他をスクリーニングすることができる。例えば、疾患は、自己免疫疾患を含むことができる。

組成物の製造および品質管理

【０４４６】

本明細書に記載されている組成物（例えば、プラスミドに基づくワクチン）の製造および検査は、ｃＧＭＰ生物製剤生産施設（Biologics Production Facilities）（ＢＰＦ）の現在の標準を順守して行うことができる。プロセス開発は、カナマイシン選択マーカーを有する適切なプラスミド構築物をそれぞれ含有する候補細胞（例えば、細胞系（複数可））の、ｃＧＭＰ　ＢＰＦへの移行を含むことができる。一部の例では、研究バンクは、細菌ストックから作製することができる。例えば、後のｃＧＭＰ製造にマッチし得るスケール調整したパイロット生産を利用して、プラスミド収率および純度を判定（asses）することができる。一部の例では、予備的製造バッチ記録および品質管理検査スケジュールを確立することができる。例えば、マスター細胞バンク（複数可）は、各細菌ストックから作製することができる。一部の例では、品質管理検査は、プラスミドおよび宿主細胞同一性、プラスミドコピー数、純度、生存率および抗生物質抵抗性の保持（プラスミド保持）を包括的に行うことができる。

【０４４７】

一部の例では、ワクチンプラスミド（複数可）のｃＧＭＰ生産および精製のため、仕上げられ承認された製造バッチ記録および標準操作手順に従うことができ、ロット発売判断基準を開発することができる。一部の例では、最終原体／プールされ精製された製品は、現在の規制ガイドラインに従って品質管理検査し、次に検証された充填および完了標準操作手順に従って単一用量単位として瓶詰（vialed）することができる。ｃＧＭＰ規制を順守して、最終製品発売に先立ち、瓶詰された製品を品質管理検査に付すことができる。

卵巣がんのための臨床治験

【０４４８】

本明細書に記載されている組成物および方法は、それを必要とするヒト対象に投与することができる。標準実務は、農務省（Federal Department of Agriculture）（ＦＤＡ）および他の任意の関連する管理機関に指示されている規則および規制に従って為されるが、ヒト対象への本明細書に記載されている組成物および方法の投与は、確立されたガイドラインに従うことができる。一部の例では、治験前（pre-investigational）新薬（Ｉ

ＮＤ）パケットを用意することができる。一部の例では、本明細書に記載されているプラスミドの産生のための標準操作手順（ＳＯＰ）を製造目的で使用することができる。例えば、製造は、医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理規則（good manufacturing practice）（ＧＭＰ）施設において行うことができる。一部の例では、ＧＭＰ施設は、マスター細胞バンクを含むことができる。

【０４４９】

臨床治験を行って、安全性を評価し、複数抗原ＤＮＡプラスミドに基づくワクチンの最も免疫原性のある用量を決定することができる。一部の事例では、臨床治験を行って、卵巣がんを有する可能性がある対象（例えば、患者）における複数抗原ワクチン（例えば、３用量）の投与（例えば、皮内）の安全性を決定し、対象における組成物（例えば、複数抗原ワクチン）の免疫原性用量を決定することができる。一部の例では、臨床治験を行って、卵巣がんを有する可能性がある対象（例えば、患者）における複数抗原ワクチン（例えば、３用量）の投与（例えば、皮内）の安全性を決定し、対象における組成物（例えば、複数抗原ワクチン）の免疫原性用量を決定することができる。

【０４５０】

臨床治験は、本明細書に記載されている組成物（例えば、ワクチン）の安全性および免疫原性の第Ｉ相治験であることができる。一部の例では、非転移性卵巣がんを有する対象を登録することができる。一部の例では、患者は、完全寛解するよう処置されていてよい。一部の例では、患者は、一次または救援療法で処置されていてよい。一部の例では、患者は、臨床治験における登録に先立ち、化学療法、放射線療法および／または全身性ステロイドの使用を完了していてよい。例えば、患者は、最後の細胞傷害性化学療法および／または放射線療法ならびに全身性ステロイドの任意の使用から少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、３０日間、３１日間、３２日間、３３日間、３４日間、３５日間、３６日間、３７日間、３８日間、３９日間、４０日間、４１日間、４２日間、４３日間、４４日間、４５日間、４６日間、４７日間、４８日間、４９日間、５０日間またはそれを超えていてよい。例示的な例では、患者は、最後の細胞傷害性化学療法および／または放射線療法ならびに全身性ステロイドの任意の使用から２８日間であることができる。

【０４５１】

一部の例では、第Ｉ相は、組成物（例えば、ワクチン）の３種の用量レベルを評価することができる。例えば、対象は、３種の用量のうち１種に割り当てることができる：アーム（Arm）１（１５０ｍｃｇ）、アーム２（３００ｍｃｇ）およびアーム３（６００ｍｃｇ）。一部の例では、各アームにおいて１０名以下の対象を登録することができる。例えば、各用量の間に１ヶ月間が経過するように、３用量のワクチンを各対象に投与することができる。一部の例では、ワクチンの第３の用量の後に、ブースター用量を対象に投与することができる。例えば、ワクチンの第３の用量の２ヶ月後に１ブースターが投与され、ブースターの４ヶ月後に１ブースターが投与されるように、ブースターを投与することができる。

【０４５２】

一部の例では、アーム１における用量が安全である場合、治験の第Ｉ相において１０名の対象のアーム２コホートを登録することができる。一部の例では、アーム２用量が安全である場合、アーム１およびアーム２両方の免疫学的な有効性を試験することができる。例えば、アーム１用量が、より有効である場合、治験を終了することができる。一部の例では、アーム１用量（does）と比較してアーム２用量において有効性がより高い場合、対象は、アーム３用量スキーマに登録することができる。一部の例では、アーム３用量が安全と思われる場合、アーム２および３の間の免疫学的な有効性が試験される。例えば、ＣＴＥＰ　ＣＴＣＡＥ　ｖ．４．０により安全性を判定することができる。一部の例では、次のアームへと移動するための安全性のためのベンチマークは、≦１５％のグレード３毒

性率および≦１５％のグレード４毒性率であり得る。

【０４５３】

Ｔ細胞の生成の判定により、３用量の免疫学的な有効性を評価することができる。一部の例では、免疫学的な有効性は、ワクチンにおける抗原に対する増大されたＩＦＮ－ｇＴ細胞免疫の達成として定義することができる。

【０４５４】

設計およびリクルートメント計画。第Ｉ相臨床治験の２種のエンドポイントは、（１）アジュバントとしてのＧＭ－ＣＳＦと共に与えたワクチンの皮内投与の安全性を決定するため、（２）ワクチンの免疫原性を決定するためのものであり得る。一部の例では、対象は、プラスミドに基づくワクチン（例えば、対象当たり１００ｕｇの合計プラスミド）で免疫化することができる。一部の例では、対象は、間隔（３０日間）を置いて投与される３ワクチンを受けることができる。例えば、ワクチンは、流入領域リンパ節部位の三角筋部（deltoid　region）において対象に投与することができる（図５）。

【０４５５】

完全寛解するよう処置されたステージＩＩｂ、ＩＩＩおよびＩＶ卵巣がんを有する対象を治験に登録することができる。一部の例では、治験は、対象の標的数を増やす（accrue）ことができる（例えば、２２名の対象）。対象は、試験の初めに白血球アフェレーシス（例えば、ベースライン免疫学的な判定のため）および採血（例えば、ベースライン毒性判定のため）を受けることができ、最終ワクチン接種の１、６および１２ヶ月後に１８０ｃｃ採血が為される。一部の例では、血液は、潜在的毒性の判定としての血清化学の変化に関して解析することができる。これらの時点において採取された末梢血単核細胞および血清は、本明細書に記載されている通り、腫瘍特異的免疫の発生に関して評価することができる。白血球アフェレーシス産物は、追加的な試験のために最終ワクチン接種（例えば、３ヶ月）後に得ることができる。

【０４５６】

安全性。一部の例では、ワクチンは、即時アレルギー反応を誘発する場合がある。一部の例では、ワクチンは、他の無関係組織を標的とするワクチン接種の免疫学的な結果のために、副作用を引き起こす場合がある。一部の例では、これらの毒性の評価後に、処置の停止または試験からの対象の除去のための判断基準を確立することができる。

【０４５７】

第Ｉ相の間に、２００名を超える対象が、卵巣がんワクチンを受けることができる。一部の例では、組成物は、卵巣がんワクチンと混和したＧＭ－ＣＳＦ（１００～１５０ｕｇ）を含むことができる。一部の例では、組成物は、毎月の皮内注射方法を３～６ヶ月間使用して投与することができる。例えば、皮内投与は、皮膚にアレルギー反応をもたらすことができる。一部の例では、対象は、免疫化後に（例えば、１時間）モニターすることができる。

【０４５８】

対象は、ワクチンの投与後に、ルーチンの来診において試験することができる。一部の例では、対象は、修正された国立がん研究所毒性判断基準に基づき、各来診において評価することができる。一部の例では、対象は、人間ドックを受けることができる。加えて、各対象の腎機能検査、尿酸、血球数、血清グルコースおよび肝機能検査を含む血清化学を評価することができる。一部の例では、結合組織障害および実験室自己抗体応答の発生は、ＤＮＡワクチン接種の使用に伴う潜在的な免疫学的な毒性として判定することができる。一部の例では、抗ＤＮＡ抗体の発生を判定することができる、例えば、抗ＡＮＡ、抗Ｃ３、抗甲状腺およびｄｓ－ＤＮＡ抗体。一部の例では、判定は、ワクチン接種レジメンの終わりおよび経過観察１２ヶ月目に行うことができる。

【０４５９】

２２名の対象の試料サイズを各治験アームへと登録することができる。一部の例では、毒性が生じない場合、真の毒性率、すなわち、グレード３または４毒性が、１０％またはそれに満たなければ、毒性発生の確率は、少なくとも９０％であることができる。例えば

、毒性発生は、毒性率が１０％未満であることを示すことができる。一部の例では、治験を続けることができ、観察される毒性率が、１５％またはそれに満たない真のグレード３率および５％またはそれに満たない真のグレード４率と一貫している限り、十分に安全であると考えることができる。一部の例では、十分な証拠が、真の毒性率がこれらの閾値を超えることを示唆する場合、試験を停止することができるように、停止規則を利用することができる。例えば、十分な証拠は、適切な閾値を超える下限の片側信頼限界であると解釈することができる。グレード３のため、この毒性レベルが、登録された対象の最初の３名もしくはそれ未満のうち２名、最初の７名もしくはそれ未満のうち３名、最初の１２名もしくはそれ未満のうち４名、最初の１７名もしくはそれ未満のうち５名、または最初の２２名またはそれ未満のうち６名に生じる場合、斯かる限界に達することができる。グレード４のため、次のうち１種が、治験停止をもたらすことができる：登録された対象の最初の１０名またはそれ未満のうち２名、最初の２２名またはそれ未満のうち３名が、グレード４毒性を経験する。例えば、グレード３毒性の真の確率が、１０％または３０％である場合、試験停止の確率は、それぞれおよそ．０６および．７６であることができる。グレード４毒性の真の確率が、３％または２３％である場合、停止の確率は、それぞれ大まかに．０５および．９３であることができる（５，０００シミュレーションから推定された確率）。

【０４６０】

免疫原性。ワクチンは、対象における免疫原性応答を誘発することができる。一部の例では、免疫化後に誘発される免疫応答の型を決定することができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、対象に投与されると、Ｔｈ１免疫応答を誘発することができる。一部の例では、Ｔｈ１免疫応答は、ワクチンの少なくとも１種のペプチドを認識する抗原特異的Ｔ細胞の形成および持続を含むことができる。例えば、ペプチドは、幹細胞および／またはＥＭＴ抗原であり得る。

【０４６１】

免疫応答の型は、抗原特異的Ｔ細胞によって分泌されるサイトカインの型の判定により決定することができる。一部の例では、サイトカインの型は、ＥＬＩＳＰＯＴアッセイを使用して同定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴ方法は、抗原刺激（例えば、７２時間）後の試料上清の解析を含むことができる。一部の例では、試料上清は、サイトカインのパネルに関して評価することができる。一部の例では、評価は、マルチプレックス解析であり得る。例えば、サイトカインのマルチプレックス解析は、Ｔｈ１（例えば、ＩＦＮ－ｇ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－ａ、ＩＬ－１ｂ、ＧＭ－ＣＳＦ）、Ｔｈ１７（ＩＬ－１７）およびＴｈ２（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３）のためのサイトカインを含むことができる。例示的なデータセットは、図３７に描写されている。一部の例では、試料上清におけるＴＧＦ－βの存在を解析することもできる。例えば、ＴＧＦ－βは、ＥＬＩＳＡ方法を使用して解析することができる。一部の例では、分泌の規模またはパターンは、ワクチン接種後の臨床成績のバイオマーカーとして機能することができる。

【０４６２】

マルチプレックス化されたサイトカインデータからヒートマップを作成することができる。一部の例では、ヒートマップは、ワクチン接種に伴う抗原特異的サイトカイン増加または減少の規模に応じて色分けされる。一部の例では、ヒートマップは、少なくとも１種の免疫化抗原に対する免疫応答の型および規模の特異的なパターンを描写することができる。

【０４６３】

一部の例では、対象は、免疫化抗原の大部分に対する１：２０，０００ＰＢＭＣよりも頑強なタンパク質特異的前駆体頻度の発生によって免疫化されたと分類することができる。一部の例では、対象が、抗原のいずれかに対する先在の免疫を有する場合、応答は、ベースライン応答を２倍超増大することができる。

【０４６４】

一部の例では、免疫原性の解析は、Ｔｈ１抗原特異的免疫応答の規模を決定することができる。例えば、Ｔｈ１応答は、ＩＦＮ－ｇ　ＥＬＩＳＰＯＴを行うことにより決定することができ、これは、２．０～３．５×１０^{5}ＰＢＭＣ／ウェルの間で線形かつ正確であり、１：６０，０００の検出限界を有し、９３％の検出効率を有する。一部の例では、ワクチン前およびワクチン後の試料を同時に解析して、可変性を補正することができる。例えば、新鮮に単離されたＰＢＭＣと比較して、凍結した細胞における抗原特異的Ｔ細胞応答を保存する凍結保存方法を使用することができる。一部の例では、試料は、１ｕｇ／ｍｌタンパク質抗原（例えば、あらゆる提案された候補抗原、ヒトミオグロビン（陰性対照）において組換えタンパク質が利用できる）または１ｕｇ／ｍｌ　ＣＭＶライセートおよび０．５Ｕ／ｍｌ　ｔｔ（陽性対照）および１０ｕｇ／ｍｌのワクチン内に包含されるペプチド抗原を含むことができる。

【０４６５】

卵巣がんワクチンは、統計的方法を使用して解析することができる免疫学的な成功（immunologic　success）を示すことができる。多くの場合、ワクチンの免疫学的な成功は、ワクチン内のプラスミドによって発現される抗原の５０％超に対する免疫応答（例えば、Ｔｈ１）の発生であることができる。一部の例では、真の成功率が４０％である場合、５０％を超える観察される成功率の確率が０．１未満であることができるように、ワクチンを対象（例えば、２２名の対象）の群に投与することができる。例えば、観察される成功率は、．０６であることができる。一部の例では、真の成功率が７０％である場合、５０％を超える観察される成功率の確率が０．７超であることができるように、ワクチンを対象（例えば、２２名の対象）の群に投与することができる。

【０４６６】

例えば、２２名の患者の群の使用は、少なくとも８０％信頼で、推定される免疫学的な応答率が、真の応答率の少なくとも．１４以内であり得ることを実証することができる。一部の例では、真のエフェクトサイズが１．５である場合、対象の半数が、免疫原性応答を誘発する場合、検出力は、統計的有意性（．０５の両側レベルで）が少なくとも９１％および持続的尺度における差であることができる。例えば、スピアマンの相関係数を使用して、２種の持続的尺度の間の相関を推定することができる。一部の例では、データは、より大規模な集団における予想される応答率を推定することができる。

【０４６７】

別の例を挙げると、対象の２５％は、ワクチンに対し良好な応答を誘発することができる。一部の例では、良好な応答を有する対象の２５％は、ワクチンの有効性を評価するためのベースラインであることができる。一部の例では、真の応答率は、６０％であることができ、２２名の対象の群の使用は、２５％の定率と比較して、統計的に有意な応答率のために９７％の検出力をもたらすことができる（．０５の有意性の片側レベル）。

乳がんのための臨床治験

【０４６８】

一部の事例では、臨床治験は、非転移性乳がんを有する対象のための、本明細書に記載されている組成物（例えば、ワクチン）の安全性および免疫原性の第Ｉ相治験であることができる。一部の例では、乳がんは、リンパ節陽性トリプルネガティブ（ＥＲ（－）ＰＲ（－）ＨＥＲ２／ｎｅｕ（－））乳がん（ＴＮＢＣ）であり得る。一部の例では、患者は、完全寛解するよう処置されていてよい。一部の例では、患者は、一次または救援療法で処置されていてよい。一部の例では、患者は、臨床治験における登録に先立ち、化学療法、放射線療法および／または全身性ステロイドの使用を完了していてよい。例えば、患者は、最後の細胞傷害性化学療法および／または放射線療法ならびに全身性ステロイドの任意の使用から少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、３０日間、３１日間、３２日間、３３日間、３４日間、３５日間、３６日間、３７日間、３８日間、３９日間、４０日

間、４１日間、４２日間、４３日間、４４日間、４５日間、４６日間、４７日間、４８日間、４９日間、５０日間またはそれを超えていてよい。例示的な例では、患者は、最後の細胞傷害性化学療法および／または放射線療法ならびに全身性ステロイドの任意の使用から２８日間であることができる。

【０４６９】

一部の例では、上述の通り、第Ｉ相は、例えば、アーム１（１５０ｍｃｇ）、アーム２（３００ｍｃｇ）およびアーム３（６００ｍｃｇ）等の組成物（例えば、ワクチン）の３種の用量レベルを評価することができる。一部の例では、各アームにおいて１０名以下の対象を登録することができる。例えば、各用量の間に１ヶ月間が経過するように、３用量のワクチンを各対象に投与することができる。一部の例では、ワクチンの第３の用量の後に、ブースター用量を対象に投与することができる。例えば、ワクチンの第３の用量の２ヶ月後に１ブースターが投与され、ブースターの４ヶ月後に１ブースターが投与されるように、ブースターを投与することができる。

【０４７０】

一部の例では、アーム１における用量が安全である場合、治験の第Ｉ相において１０名の対象のアーム２コホートを登録することができる。一部の例では、アーム２用量が安全である場合、アーム１およびアーム２両方の免疫学的な有効性を試験することができる。例えば、アーム１用量が、より有効である場合、治験を終了することができる。一部の例では、アーム１用量と比較してアーム２用量において有効性がより高い場合、対象は、アーム３用量スキーマに登録することができる。一部の例では、アーム３用量が安全と思われる場合、アーム２および３の間の免疫学的な有効性が試験される。例えば、ＣＴＥＰ　ＣＴＣＡＥ　ｖ．４．０により安全性を判定することができる。一部の例では、次のアームへと移動するための安全性のためのベンチマークは、≦１５％のグレード３毒性率および≦１５％のグレード４毒性率であり得る。

【０４７１】

Ｔ細胞の生成の判定により、３用量の免疫学的な有効性を評価することができる。一部の例では、免疫学的な有効性は、ワクチンにおける抗原に対する増大されたＩＦＮγ　Ｔ細胞免疫の達成として定義することができる。

【０４７２】

設計およびリクルートメント計画。第Ｉ相臨床治験の２種のエンドポイントは、（１）アジュバントとしてのＧＭ－ＣＳＦと共に与えたワクチンの皮内投与の安全性を決定するため、（２）ワクチンの免疫原性を決定するためのものであり得る。一部の例では、対象は、プラスミドに基づくワクチン（例えば、対象当たり１００μｇの合計プラスミド）で免疫化することができる。一部の例では、対象は、間隔（３０日間）を置いて投与される３ワクチンを受けることができる。例えば、ワクチンは、流入領域リンパ節部位の三角筋部において対象に投与することができる（図５）。

【０４７３】

完全寛解するよう処置されたステージＩＩｂ、ＩＩＩおよびＩＶ乳がん（例えば、トリプルネガティブ）を有する対象を治験に登録することができる。一部の例では、治験は、対象の標的数を増やすことができる（例えば、２２名の対象）。対象は、試験の初めに白血球アフェレーシス（例えば、ベースライン免疫学的な判定のため）および採血（例えば、ベースライン毒性判定のため）を受けることができ、最終ワクチン接種の１、６および１２ヶ月後に１８０ｃｃ採血が為される。一部の例では、血液は、潜在的毒性の判定としての血清化学の変化に関して解析することができる。これらの時点において採取された末梢血単核細胞および血清は、本明細書に記載されている通り、腫瘍特異的免疫の発生に関して評価することができる。白血球アフェレーシス産物は、追加的な試験のために最終ワクチン接種（例えば、３ヶ月）後に得ることができる。

【０４７４】

安全性。一部の例では、ワクチンは、即時アレルギー反応を誘発する場合がある。一部の例では、ワクチンは、他の無関係組織を標的とするワクチン接種の免疫学的な結果のた

めに、副作用を引き起こす場合がある。一部の例では、これらの毒性の評価後に、処置の停止または試験からの対象の除去のための判断基準を確立することができる。

【０４７５】

第Ｉ相の間に、２００名を超える対象が、乳がんワクチンを受けることができる。一部の例では、組成物は、ＨＥＲ２ペプチド／タンパク質／またはＤＮＡに基づくワクチンと混和されたＧＭ－ＣＳＦ（１００～１５０ｕｇ）を含むことができる。一部の例では、組成物は、毎月の皮内注射方法を３～６ヶ月間使用して投与することができる。例えば、皮内投与は、皮膚にアレルギー反応をもたらすことができる。一部の例では、対象は、免疫化後に（例えば、１時間）モニターすることができる。

【０４７６】

対象は、ワクチンの投与後に、ルーチンの来診において試験することができる。一部の例では、対象は、修正された国立がん研究所毒性判断基準に基づき、各来診において評価することができる。一部の例では、対象は、人間ドックを受けることができる。加えて、各対象の腎機能検査、尿酸、血球数、血清グルコースおよび肝機能検査を含む血清化学を評価することができる。一部の例では、結合組織障害および実験室自己抗体応答の発生は、ＤＮＡワクチン接種の使用に伴う潜在的な免疫学的な毒性として判定することができる。一部の例では、抗ＤＮＡ抗体の発生を判定することができる、例えば、抗ＡＮＡ、抗Ｃ３、抗甲状腺およびｄｓ－ＤＮＡ抗体。一部の例では、判定は、ワクチン接種レジメンの終わりおよび経過観察１２ヶ月目に行うことができる。

【０４７７】

２２名の対象の試料サイズを各治験アームへと登録することができる。一部の例では、毒性が生じない場合、真の毒性率、すなわち、グレード３または４毒性が、１０％またはそれに満たなければ、毒性発生の確率は、少なくとも９０％であることができる。例えば、毒性発生は、毒性率が１０％未満であることを示すことができる。一部の例では、治験を続けることができ、観察される毒性率が、１５％またはそれに満たない真のグレード３率および５％またはそれに満たない真のグレード４率と一貫している限り、十分に安全であると考えることができる。一部の例では、十分な証拠が、真の毒性率がこれらの閾値を超えることを示唆する場合、試験を停止することができるように、停止規則を利用することができる。例えば、十分な証拠は、適切な閾値を超える下限の片側信頼限界であると解釈することができる。グレード３のため、この毒性レベルが、登録された対象の最初の３名もしくはそれ未満のうち２名、最初の７名もしくはそれ未満のうち３名、最初の１２名もしくはそれ未満のうち４名、最初の１７名もしくはそれ未満のうち５名、または最初の２２名またはそれ未満のうち６名に生じる場合、斯かる限界に達することができる。グレード４のため、次のうち１種が、治験停止をもたらすことができる：登録された対象の最初の１０名またはそれ未満のうち２名、最初の２２名またはそれ未満のうち３名が、グレード４毒性を経験する。例えば、グレード３毒性の真の確率が、１０％または３０％である場合、試験停止の確率は、それぞれおよそ．０６および．７６であることができる。グレード４毒性の真の確率が、３％または２３％である場合、停止の確率は、それぞれ大まかに．０５および．９３であることができる（５，０００シミュレーションから推定された確率）。

【０４７８】

免疫原性。ワクチンは、対象における免疫原性応答を誘発することができる。一部の例では、免疫化後に誘発される免疫応答の型を決定することができる。例えば、本明細書に記載されている組成物は、対象に投与されると、Ｔｈ１免疫応答を誘発することができる。一部の例では、Ｔｈ１免疫応答は、ワクチンの少なくとも１種のペプチドを認識する抗原特異的Ｔ細胞の形成および持続を含むことができる。例えば、ペプチドは、幹細胞および／またはＥＭＴ抗原であり得る。

【０４７９】

免疫応答の型は、抗原特異的Ｔ細胞によって分泌されるサイトカインの型の判定により決定することができる。一部の例では、サイトカインの型は、ＥＬＩＳＰＯＴアッセイを

使用して同定することができる。例えば、ＥＬＩＳＰＯＴ方法は、抗原刺激（例えば、７２時間）後の試料上清の解析を含むことができる。一部の例では、試料上清は、サイトカインのパネルに関して評価することができる。一部の例では、評価は、マルチプレックス解析であり得る。例えば、サイトカインのマルチプレックス解析は、Ｔｈ１（例えば、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＴＮＦα、ＩＬ－１ｂ、ＧＭ－ＣＳＦ）、Ｔｈ１７（ＩＬ－１７）およびＴｈ２（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３）のためのサイトカインを含むことができる。例示的なデータセットは、図３７に描写されている。一部の例では、試料上清におけるＴＧＦ－βの存在を解析することもできる。例えば、ＴＧＦ－βは、ＥＬＩＳＡ方法を使用して解析することができる。一部の例では、分泌の規模またはパターンは、ワクチン接種後の臨床成績のバイオマーカーとして機能することができる。

【０４８０】

マルチプレックス化されたサイトカインデータからヒートマップを作成することができる。一部の例では、ヒートマップは、ワクチン接種に伴う抗原特異的サイトカイン増加（例えば、赤色、図３７を参照）または減少（例えば、青色、図３７を参照）の規模に応じて色分けされる。例えば、色の強度は、応答の最低（例えば、淡い、図３７を参照）から最高（例えば、鮮明、図３７を参照）四分位（quartile）を象徴化することができる。一部の例では、ヒートマップは、少なくとも１種の免疫化抗原に対する免疫応答の型および規模の特異的パターンを描写することができる。例えば、サイトカイン分泌の規模。

【０４８１】

一部の例では、対象は、免疫化抗原の大部分に対する１：２０，０００ＰＢＭＣよりも頑強なタンパク質特異的前駆体頻度の発生によって免疫化されたと分類することができる。一部の例では、対象が、抗原のいずれかに対する先在の免疫を有する場合、応答は、ベースライン応答を２倍超増大することができる。

【０４８２】

一部の例では、免疫原性の解析は、Ｔｈ１抗原特異的免疫応答の規模を決定することができる。例えば、Ｔｈ１応答は、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴを行うことにより決定することができ、これは、２．０～３．５×10^5ＰＢＭＣ／ウェルの間で線形かつ正確であり、１：６０，０００の検出限界を有し、９３％の検出効率を有する。一部の例では、ワクチン前およびワクチン後の試料を同時に解析して、可変性を補正することができる。例えば、新鮮に単離されたＰＢＭＣと比較して、凍結した細胞における抗原特異的Ｔ細胞応答を保存する凍結保存方法を使用することができる。一部の例では、試料は、１ｕｇ／ｍｌタンパク質抗原（例えば、あらゆる提案された候補抗原、ヒトミオグロビン（陰性対照）において組換えタンパク質が利用できる）または１ｕｇ／ｍｌ　ＣＭＶライセートおよび０．５Ｕ／ｍｌ　ｔｔ（陽性対照）および１０ｕｇ／ｍｌのワクチン内に包含されるペプチド抗原を含むことができる。

【０４８３】

乳がんワクチンは、統計的方法を使用して解析することができる免疫学的な成功を示すことができる。多くの場合、ワクチンの免疫学的な成功は、ワクチン内のプラスミドによって発現される抗原の５０％超に対する免疫応答（例えば、Ｔｈ１）の発生であることができる。一部の例では、真の成功率が４０％である場合、５０％を超える観察される成功率の確率が０．１未満であることができるように、ワクチンを２２名の対象の群に投与することができる。例えば、観察される成功率は、．０６であることができる。一部の例では、真の成功率が７０％である場合、５０％を超える観察される成功率の確率が０．７超であることができるように、ワクチンを２２名の対象の群に投与することができる。

【０４８４】

例えば、２２名の患者の群の使用は、少なくとも８０％信頼で、推定される免疫学的な応答率が、真の応答率の少なくとも．１４以内であり得ることを実証することができる。一部の例では、真のエフェクトサイズが１．５である場合、対象の半数が、免疫原性応答を誘発する場合、検出力は、統計的有意性（０．０５の両側レベルで）が少なくとも９１％および持続的尺度における差であることができる。例えば、スピアマンの相関係数を使

用して、２種の持続的尺度の間の相関を推定することができる。一部の例では、データは、より大規模な集団における予想される応答率を推定することができる。

【０４８５】

別の例を挙げると、対象の２５％は、ワクチンに対し良好な応答を誘発することができる。一部の例では、良好な応答を有する対象の２５％は、ワクチンの有効性を評価するためのベースラインであることができる。一部の例では、真の応答率は、６０％であることができ、２２名の対象の群の使用は、２５％の定率と比較して、統計的に有意な応答率のために９７％の検出力をもたらすことができる（０．０５の有意性の片側レベル）。

適用

【０４８６】

本明細書に記載されている組成物は、乳がんまたは卵巣がんを予防するためのワクチンを必要とする対象に投与することができる。一部の事例では、がんは乳がんである。一部の例では、がんは卵巣がんである。本明細書に記載されている方法は、乳がんまたは卵巣がんを予防するためのワクチンを必要とする対象への投与のための本明細書に記載されている組成物と組み合わせることができる。一部の例では、細胞は、ワクチンの構成成分である増加レベルのタンパク質を発現し始めるため、ワクチンの投与は、細胞の排除を惹起することができる。一部の例では、タンパク質は、幹細胞／ＥＭＴ関連であり得る。例えば、増加レベルのタンパク質は、正常細胞から例えば乳がん細胞または卵巣がん細胞等のがん細胞への悪性形質転換の際に発現され得る。一部の事例では、疾患が臨床的に明らかになる前の乳がんまたは卵巣がん細胞の排除は、対象におけるがんの発生を予防することができる。一部の例では、疾患が臨床的に明らかになる前の乳または卵巣がん細胞の排除は、対象における乳または卵巣がんの発生を予防することができる。

【０４８７】

乳がんまたは卵巣がんを予防するためのワクチンは、対象に投与される単一用量で投与することができ、用量は、少なくとも１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、８６μｇ、８７μｇ、８８μｇ、８９μｇ、９０μｇ、９１μｇ、９２μｇ、９３μｇ、４μｇ、９５μｇ、９６μｇ、９７μｇ、９８μｇ、９９μｇ、１００μｇ、１０１μｇ、１０２μｇ、１０３μｇ、１０４μｇ、１０５μｇ、１０６μｇ、１０７μｇ、１０８μｇ、１０９μｇ、１１０μｇ、１１１μｇ、１１２μｇ、１１３μｇ、１１４μｇ、１１５μｇ、１１６μｇ、１１７μｇ、１１８μｇ、１１９μｇ、１２０μｇ、１２５μｇ、１３０μｇ、１３５μｇ、１４０μｇ、１４５μｇ、１５０μｇ、１５５μｇ、１６０μｇ、１６５μｇ、１７０μｇ、１７５μｇ、１８０μｇ、１８５μｇ、１９０μｇ、１９５μｇまたは少なくとも２００μｇ／プラスミドである。例示的な例では、対象に投与される単一用量は、１００μｇ／プラスミドである。

【０４８８】

乳がんまたは卵巣がんを予防するためのワクチンは、対象に投与される１を超える用量で投与することができ、各用量は、少なくとも１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、８６μｇ、８７μｇ、８８μｇ、８９μｇ、９０μｇ、９１μｇ、９２μｇ、９３μｇ、４μｇ、９５μｇ、９６μｇ、９７μｇ、９８μｇ、９９μｇ、１００μｇ、１０１μｇ、１０２μｇ、１０３μｇ、１０４μｇ、１０５μｇ、１０６μｇ、１０７μｇ、１０８μｇ、１０９μｇ、１１０μｇ、１１１μｇ、１１２μｇ、１１３μｇ、１１４μｇ、１１５μｇ、１１６μｇ、１１７μｇ、１１８μｇ、１１９μｇ、１２０μｇ、１２５μｇ、１３０μｇ、１３５μｇ、１４０μｇ、１４５μｇ、１５０μｇ、１５５μｇ、１６０μｇ、１６５μｇ、１７０μｇ、１７５μｇ、１８０μｇ、１８５μｇ、１９０μｇ、１９５μｇまたは少なくとも２００μｇ／プラスミドである。一部の例では、対象に投与される各用量は、対象に投与された以前の用量を超えるまたはそれ未満でよい。

【０４８９】
本明細書に記載されている組成物は、乳がんまたは卵巣がんを処置するためのワクチンを必要とする対象に投与することができる。本明細書に記載されている方法は、乳がんまたは卵巣がんを処置するためのワクチンを必要とする対象への投与のための本明細書に記載されている組成物と組み合わせることができる。一部の例では、ワクチンの投与は、ワクチンの構成成分である増加レベルのタンパク質を発現する細胞の排除を惹起することができる。一部の例では、タンパク質は、幹細胞／ＥＭＴ関連であり得る。例えば、増加レベルのタンパク質は、例えば、乳がん細胞または卵巣がん細胞等のがん細胞によって発現され得る。一部の例では、疾患が臨床的に明らかになった後のがん細胞の排除は、対象における乳がんまたは卵巣がんの持続および繁殖を予防することができる。一部の例では、疾患が臨床的に明らかになった後の乳または卵巣がん細胞の排除は、対象における乳または卵巣がんの持続および繁殖を予防することができる。

対象

【０４９０】
本明細書に記載されている組成物は、乳がんまたは卵巣がんのためのワクチンを必要とする対象に投与することができる。本明細書に記載されている方法は、乳がんまたは卵巣がんのためのワクチンを必要とする対象への投与のための本明細書に記載されている組成物と組み合わせることができる。一部の例では、ワクチンは、乳がんまたは卵巣がんを有さない対象に投与することができる。他の例では、ワクチンは、乳がんまたは卵巣がんを有していた対象に投与することができる。さらに他の例では、ワクチンは、乳がんまたは卵巣がんを有する対象に投与することができる。

【０４９１】
一部の例では、対象は、健康な個体であり得る。一部の例では、対象は、乳がんまたは卵巣がんを有する個体であり得る。例えば、個体は、患者であり得る。一部の例では、対象は、ヒト個体である。他の例では、対象は、非ヒト個体である。例えば、非ヒト個体は、チンパンジーならびに他の類人猿およびサル種等を含む非ヒト霊長類；ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギおよびウマ等の家畜；イヌおよびネコ等の飼育哺乳動物；マウス、ラットおよびモルモット等の齧歯類を含む実験動物；ニワトリ、シチメンチョウおよび他の家禽鳥類、アヒル、ガチョウ等の飼育、野生および狩猟鳥類を含む鳥類その他であり得る。用語「対象」は、特定の年齢を意味するものではない。よって、成体および新生個体の両方が網羅されることを意図とする。

乳がんおよび卵巣がん

【０４９２】
ある特定の実施形態では、乳がんまたは卵巣がんを処置するためのワクチンが本明細書に開示されている。一部の事例では、乳がんは、再発したまたは難治性の乳がんである。一部の例では、卵巣がんは、再発したまたは難治性の卵巣がんである。一部の事例では、乳がんは、転移した乳がんである。一部の事例では、卵巣がんは、転移した卵巣がんである。

乳がんの種類

【０４９３】
本明細書に記載されている組成物は、がんのためのワクチンを必要とする対象に投与することができ、多くの場合、がんは乳がんである。本明細書に記載されている方法は、がんのためのワクチンを必要とする対象への投与のための本明細書に記載されている組成物と組み合わせることができる。多くの場合、乳がんは、任意の種類の乳がんであることができ、例えば、乳がんは、腺管上皮内癌、非浸潤性小葉癌、浸潤腺管癌、浸潤性腺管癌、炎症性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫、腺様嚢胞（adenoid　cystic）癌、腺様嚢胞（adenocystic）癌、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性癌、コロイド癌、乳頭癌、管状癌、化生性癌、紡錘細胞癌、扁平上皮癌、微小乳頭癌および混合型の癌であることができる。

【０４９４】

一部の例では、対象は、乳がんの特定のグレードにより分類することができる。例えば、乳がんのグレードは、グレードＸ、グレード１、グレード２、グレード３またはグレード４であることができる。別の例を挙げると、乳がんは、尿細管形成、核グレードおよび／または有糸分裂速度のカテゴリーによって示すことができる。各カテゴリーは、１～３の間の特異的スコアを割り当てることもできる。一部の例では、対象は、特定のステージの乳がんを有することができる。一部の例では、ステージは、腫瘍、局部リンパ節および／または遠隔転移に基づき割り当てることができる。例えば、腫瘍に割り当てられたステージは、ＴＸ、Ｔ０、Ｔｉｓ、Ｔ１、Ｔ２、Ｔ３またはＴ４であり得る。例えば、局部リンパ節に割り当てられたステージは、ＮＸ、Ｎ０、Ｎ１、Ｎ２またはＮ３であり得る。例えば、遠隔転移に割り当てられたステージは、ＭＸ、Ｍ０またはＭ１であり得る。一部の例では、ステージは、ステージ０、ステージＩ、ステージＩＩ、ステージＩＩＩまたはステージＩＶであり得る。多くの場合、乳がんは、１種を超えるグレードまたはステージのがんとして分類される。

追加的な治療剤

【０４９５】

一部の事例では、本明細書に記載されている乳または卵巣がんワクチンは、追加的な治療剤と組み合わせて患者に投与される。一部の事例では、追加的な治療剤は、化学療法剤、ステロイド、免疫療法剤、標的化療法またはこれらの組合せである。

【０４９６】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロン（ametantrone）酢酸塩；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシル酸塩；ビセレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナルナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；クリスナトールメシル酸塩；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシル酸塩；ジアジコン；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；ドロモスタノロンプロピオン酸塩；デュアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルブロゾール；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸エステルナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イイモフォシン（iimofosine）；インターロイキンＩｌ（組換えインターロイキンＩＩまたはｒｌＬ２を含む）、インターフェロンアルファ－２ａ；インターフェロンアルファ－２ｂ；インターフェロンアルファ－ｎ１；インターフェロンアルファ－ｎ３；インターフェロンベーター－ｌａ；インターフェロンガンマ－ｌｂ；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；リュープロリド酢酸塩；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロール酢酸塩；メレンゲストロール酢酸塩；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール（nocodazoie）

；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガラン（tecogalan）ナトリウム；テガフール；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンクエン酸塩；トレストロン酢酸塩；トリシリビンリン酸塩；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロン酸塩；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；ビンブラスチン硫酸塩；ビンクリスチン硫酸塩；ビンデシン；ビンデシン硫酸塩；ビネピジン硫酸塩；ビングリシネート硫酸塩；ビンロイロシン硫酸塩；ビノレルビン酒石酸塩；ビンロシジン硫酸塩；ビンゾリジン硫酸塩；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルビシン塩酸塩から選択される。

【０４９７】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、２０－エピ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３；５－エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドクス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストＤ；アンタゴニストＧ；アンタレリクス；抗背側化形態形成タンパク質－１；抗アンドロゲン剤、前立腺癌；抗エストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィディコリングリシン酸塩；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；アプリン酸；ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンＩＩＩ誘導体；バラノール；バチマスタット；ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベーターアレチン；ベタクラマイシン（Ｂ；ベツリン酸；ｂＦＧＦ阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビスアジリジニルスペルミン（bisaziridinylspermine）；ビスナフィド；ビストラテンＡ；ビゼレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンＣ；カンプトテシン誘導体；カナリアポックスＩＬ－２；カペシタビン；カルボキサミド－アミノ－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３；ＣＡＲＮ　７００；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）；カスタノスペルミン；セクロピンＢ；セトロレリクス；クロルルン（chlorln）；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；ｃｉｓ－ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンＡ；コリスマイシンＢ；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン８１６；クリスナトール；クリプトフィシン８；クリプトフィシンＡ誘導体；クラシン）Ａ；シクロペンタントラキノン（cyclopentanthraquinone）；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスフェート；細胞溶解性因子；シトスタチン；ダクリキシマブ（dacliximab）；デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド（dexifosfamide）；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンＢ；ジドクス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ－５－アザシチジン；９－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマ

ブ；エフロルニチン；エレメネ；エミテフル；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；エトポシドリン酸塩；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；フォルフェニメクス；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン（imidazoacridone）；イミキモド；免疫賦活薬ペプチド；インスリン　－　例えば、増殖因子－１受容体阻害剤等；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール，４－；イロプラクト（iroplact）；イルソグラジン；イソベンガゾール（isobengazole）；イソホモハリコンドリン（isohomohalicondrin）Ｂ；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドＦ；ラメラリン－Ｎトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナン硫酸塩；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；リュープロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖状ポリアミンアナログ；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド７；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテクサフィリン；リソフィリン（lysofylline）；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチした二本鎖ＲＮＡ；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；ミトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞増殖因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドＡ＋ミオバクテリウム細胞壁ｓｋ；モピダモール；複数薬物抵抗性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子１に基づく治療法；マスタード抗がん剤；ミカペルオキシドＢ；マイコバクテリアの細胞壁抽出物；ミリアポロン；Ｎ－アセチルジナリン；Ｎ－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチプ（nagrestip）；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン（napavin）；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；窒素酸化物抗酸化剤；ニトルリン（nitrullyn）；Ｏ６－ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導因子；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペグアスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール（pentrozole）；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニル酢酸塩；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；ピロカルピン塩酸塩；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチン（placetin）Ａ；プラセチンＢ；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金－トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリドン；プロスタグランジンＪ２；プロテアソーム阻害剤；プロテインＡに基づく免疫モジュレーター；プロテインキナーゼＣ阻害剤；プロテインキナーゼＣ阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン（ethylerie）コンジュゲート；ｒａｆアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラー

ゼ阻害剤；ｒａｓ阻害剤；ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤；レテリプチン脱メチル化；レニウムＲｅ　１８６エチドロネート；リゾキシン；リボザイム；ＲＩＩレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンＢ１；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；ＳａｒＣＮＵ；サルコフィトールＡ；サルグラモスチム；Ｓｄｉ１ミメティック；セムスチン；老化由来阻害剤１；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（solverol）；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン１；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフール；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチンミメティック；サイマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；サイモトリナン（thymotrinan）；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン（titanocene　bichloride）；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリビン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チロホスチン；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンＢ；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン（veramine）；ベルジン（verdin）；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン（vinxaltine）；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラマーから選択される。

【０４９８】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、安定化された微小管により細胞をＧ２－Ｍ期に静止させることによって作用する薬剤、例えば、エルブロゾール（Ｒ－５５１０４としても公知）、ドラスタチン１０（ＤＬＳ－１０およびＮＳＣ－３７６１２８としても公知）、ミボブリンイセチオン酸塩（ＣＩ－９８０としても公知）、ビンクリスチン、ＮＳＣ－６３９８２９、ディスコデルモリド（ＮＶＰ－ＸＸ－Ａ－２９６としても公知）、ＡＢＴ－７５１（Ａｂｂｏｔｔ、Ｅ－７０１０としても公知）、アルトルヒルチン（Altorhyrtin）類（アルトルヒルチンＡおよびアルトルヒルチンＣ等）、スポンジスタチン類（スポンジスタチン１、スポンジスタチン２、スポンジスタチン３、スポンジスタチン４、スポンジスタチン５、スポンジスタチン６、スポンジスタチン７、スポンジスタチン８およびスポンジスタチン９等）、セマドチン塩酸塩（ＬＵ－１０３７９３およびＮＳＣ－Ｄ－６６９３５６としても公知）、エポチロン類（エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ（デスオキシエポチロンＡまたはｄＥｐｏＡとしても公知）、エポチロンＤ（ＫＯＳ－８６２、ｄＥｐｏＢおよびデスオキシエポチロンＢとも称される）、エポチロンＥ、エポチロンＦ、エポチロンＢ　Ｎ－オキシド、エポチロンＡ　Ｎ－オキシド、１６－アザ－エポチロンＢ、２１－アミノエポチロンＢ（ＢＭＳ－３１０７０５としても公知）、２１－ヒドロキシエポチロンＤ（デスオキシエポチロンＦおよびｄＥｐｏＦとしても公知）、２６－フルオロエポチロン等）、オーリスタチンＰＥ（ＮＳＣ－６５４６６３としても公知）、ソブリドチン（ＴＺＴ－１０２７としても公知）、ＬＳ－４５５９－Ｐ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、ＬＳ－４５７７としても公知）、ＬＳ－４５７８（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、ＬＳ－４７７－Ｐとしても公知）、ＬＳ－４４７７（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、ＬＳ－４５５９（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、ＲＰＲ－１１２３７８（Ａｖｅｎｔｉｓ）、ビンクリスチン硫酸塩、ＤＺ－３３５８（Ｄａｉｉｃｈｉ）、ＦＲ－１８２８７７（Ｆｕｊｉｓａｗａ、ＷＳ－９８８５Ｂとしても公知）、ＧＳ－１６４（Ｔａｋｅｄａ）、ＧＳ－１９８（Ｔａｋｅｄａ）、ＫＡＲ－２（Ｈｕｎｇａｒｉａｎ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ

）、ＢＳＦ－２２３６５１（ＢＡＳＦ、ＩＬＸ－６５１およびＬＵ－２２３６５１としても公知）、ＳＡＨ－４９９６０（Ｌｉｌｌｙ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＳＤＺ－２６８９７０（Ｌｉｌｌｙ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＡＭ－９７（Ａｒｍａｄ／Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ）、ＡＭ－１３２（Ａｒｍａｄ）、ＡＭ－１３８（Ａｒｍａｄ／Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ）、ＩＤＮ－５００５（Ｉｎｄｅｎａ）、クリプトフィシン５２（ＬＹ－３５５７０３としても公知）、ＡＣ－７７３９（Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ、ＡＶＥ－８０６３ＡおよびＣＳ－３９．ＨＣＩとしても公知）、ＡＣ－７７００（Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ、ＡＶＥ－８０６２、ＡＶＥ－８０６２Ａ、ＣＳ－３９－Ｌ－Ｓｅｒ．ＨＣＩおよびＲＰＲ－２５８０６２Ａとしても公知）、ビチレブアミド（Vitilevuamide）、ツブリシンＡ、カナデンソール、センタウレイジン（ＮＳＣ－１０６９６９としても公知）、Ｔ－１３８０６７（Ｔｕｌａｒｉｋ、Ｔ－６７、ＴＬ－１３８０６７およびＴＩ－１３８０６７としても公知）、ＣＯＢＲＡ－１（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、ＤＤＥ－２６１およびＷＨＩ－２６１としても公知）、Ｈ１０（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、Ｈ１６（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、オンコシジンＡ１（ＢＴＯ－９５６およびＤＩＭＥとしても公知）、ＤＤＥ－３１３（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、フィジアノリド（Fijianolide）Ｂ、ラウリマライド、ＳＰＡ－２（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、ＳＰＡ－１（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、ＳＰＩＫＥＴ－Ｐとしても公知）、３－ＩＡＡＢＵ（細胞骨格／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、ＭＦ－５６９としても公知）、ナルコシン（Narcosine）（ＮＳＣ－５３６６としても公知）、ナスカピン（Nascapine）、Ｄ－２４８５１（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、Ａ－１０５９７２（Ａｂｂｏｔｔ）、ヘミアステリン、３－ＢＡＡＢＵ（細胞骨格／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、ＭＦ－１９１としても公知）、ＴＭＰＮ（Ａｒｉｚｏｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、バナドセンアセチルアセトネート、Ｔ－１３８０２６（Ｔｕｌａｒｉｋ）、モンサトロール（Monsatrol）、イナノシン（lnanocine）（ＮＳＣ－６９８６６６としても公知）、３－ｌＡＡＢＥ（細胞骨格／Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、Ａ－２０４１９７（Ａｂｂｏｔｔ）、Ｔ－６０７（Ｔｕｉａｒｉｋ、Ｔ－９００６０７としても公知）、ＲＰＲ－１１５７８１（Ａｖｅｎｔｉｓ）、エリュテロビン類（デスメチルエリュテロビン、デスアセチル（desaetyl）エリュテロビン、イソエリュテロビンＡおよびＺ－エリュテロビン等）、カリバエオシド（Caribaeoside）、カリバエオリン（Caribaeolin）、ハリコンドリンＢ、Ｄ－６４１３１（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、Ｄ－６８１４４（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、ジアゾナミドＡ、Ａ－２９３６２０（Ａｂｂｏｔｔ）、ＮＰＩ－２３５０（Ｎｅｒｅｕｓ）、タッカロノリドＡ、ＴＵＢ－２４５（Ａｖｅｎｔｉｓ）、Ａ－２５９７５４（Ａｂｂｏｔｔ）、ジオゾスタチン（Diozostatin）、（－）－フェニラヒスチン（ＮＳＣＬ－９６Ｆ０３７としても公知）、Ｄ－６８８３８（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、Ｄ－６８８３６（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、ミオセベリンＢ、Ｄ－４３４１１（Ｚｅｎｔａｒｉｓ、Ｄ－８１８６２としても公知）、Ａ－２８９０９９（Ａｂｂｏｔｔ）、Ａ－３１８３１５（Ａｂｂｏｔｔ）、ＨＴＩ－２８６（ＳＰＡ－１１０、トリフルオロ酢酸塩としても公知）（Ｗｙｅｔｈ）、Ｄ－８２３１７（Ｚｅｎｔａｒｉｓ）、Ｄ－８２３１８（Ｚｅｎｔａｒｉｓ）、ＳＣ－１２９８３（ＮＣＩ）、レスベラスタチン（Resveratatin）リン酸ナトリウム、ＢＰＲ－ＯＹ－００７（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ）およびＳＳＲ－２５０４１１（Ｓａｎｏｆｉ）から選択される。

【０４９９】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、細胞シグナリングネットワーク（例えば、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）シグナリング経路、Ｂ細胞受容体およびＩｇＥ受容体由来のシグナリング）等の腫瘍微小環境に影響を与える薬剤から選択される。腫瘍微小環境に影響を与える薬剤の例として、ＰＩ３Ｋシグナリング阻害剤、ｓｙｃキナーゼ阻害剤、例えば、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、

イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾナニブ（pazonanib）、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス等のプロテインキナーゼ阻害剤；例えば、ＧＴ－１１１、ＪＩ－１０１、Ｒ１５３０等の他の血管新生阻害剤；例えば、ＡＣ２２０、ＡＣ４８０、ＡＣＥ－０４１、ＡＭＧ　９００、ＡＰ２４５３４、Ａｒｒｙ－６１４、ＡＴ７５１９、ＡＴ９２８３、ＡＶ－９５１、アキシチニブ、ＡＺＤ１１５２、ＡＺＤ７７６２、ＡＺＤ８０５５、ＡＺＤ８９３１、バフェチニブ、ＢＡＹ　７３－４５０６、ＢＧＪ３９８、ＢＧＴ２２６、ＢＩ　８１１２８３、ＢＩ６７２７、ＢＩＢＦ　１１２０、ＢＩＢＷ　２９９２、ＢＭＳ－６９０１５４、ＢＭＳ－７７７６０７、ＢＭＳ－８６３２３３、ＢＳＫ－４６１３６４、ＣＡＬ－１０１、ＣＥＰ－１１９８１、ＣＹＣ１１６、ＤＣＣ－２０３６、ジナシクリブ、ドビチニブ乳酸塩、Ｅ７０５０、ＥＭＤ　１２１４０６３、ＥＮＭＤ－２０７６、フォスタマチニブ二ナトリウム、ＧＳＫ２２５６０９８、ＧＳＫ６９０６９３、ＩＮＣＢ１８４２４、ＩＮＮＯ－４０６、ＪＮＪ－２６４８３３２７、ＪＸ－５９４、ＫＸ２－３９１、リニファニブ、ＬＹ２６０３６１８、ＭＧＣＤ２６５、ＭＫ－０４５７、ＭＫ１４９６、ＭＬＮ８０５４、ＭＬＮ８２３７、ＭＰ４７０、ＮＭＳ－１１１６３５４、ＮＭＳ－１２８６９３７、ＯＮ　０１９１９．Ｎａ、ＯＳＩ－０２７、ＯＳＩ－９３０、Ｂｔｋ阻害剤、ＰＦ－００５６２２７１、ＰＦ－０２３４１０６６、ＰＦ－０３８１４７３５、ＰＦ－０４２１７９０３、ＰＦ－０４５５４８７８、ＰＦ－０４６９１５０２、ＰＦ－３７５８３０９、ＰＨＡ－７３９３５８、ＰＬＣ３３９７、プロジェニポエチン（progenipoietin）、Ｒ５４７、Ｒ７６３、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、ＲＯ５１８５４２６、ＳＡＲ１０３１６８、ＳＣＨ　７２７９６５、ＳＧＩ－１１７６、ＳＧＸ５２３、ＳＮＳ－３１４、ＴＡＫ－５９３、ＴＡＫ－９０１、ＴＫＩ２５８、ＴＬＮ－２３２、ＴＴＰ６０７、ＸＬ１４７、ＸＬ２２８、ＸＬ２８１ＲＯ５１２６７６６、ＸＬ４１８、ＸＬ７６５等の他のキナーゼ阻害剤が挙げられる。

【０５００】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナリングの阻害剤、例えば、Ｕ０１２６、ＰＤ９８０５９、ＰＤ１８４３５２、ＰＤ０３２５９０１、ＡＲＲＹ－１４２８８６、ＳＢ２３９０６３、ＳＰ６００１２５、ＢＡＹ４３－９００６、ワートマニンまたはＬＹ２９４００２；Ｓｙｋ阻害剤；ｍＴＯＲ阻害剤；および抗体（例えば、リツキサン）から選択される。

【０５０１】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、増殖因子その他から選択される。

【０５０２】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、アンセスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、モルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム；例えば、インターフェロンアルファ天然、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファコン－１、インターフェロンアルファ－ｎ１、インターフェロンベータ天然、インターフェロンベータ－１ａ、インターフェロンベータ－１ｂ、インターフェロンガンマ、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ等のインターフェロン；例えば、アルデスロイキン、オプレルベキン等のインターロイキン；例えば、ＢＣＧワクチン、グラチラマー酢酸塩、ヒスタミン二塩酸塩、イムノシアニン、レンチナン、メラノーマワクチン、ミファムルチド、ペガデマーゼ、ピドチモド、プレリキサホル、ポリＩ：Ｃ、ポリＩＣＬＣ、ロキニメックス、タソネルミン、チモペンチン等の他の免疫賦活薬；例えば、アバタセプト、アベチムス、アレファセプト、抗リンパ球免疫グロブリン（ウマ）、抗胸腺細胞免疫グロブリン（ウサギ）、エクリズマブ、エファリズマブ、エベロリムス、グスペリムス、レフルノミド、ムロマブ（muromab）－ＣＤ３、ミコフェノール酸、ナタリズマブ、シロリムス等の免疫抑制剤；例えば、アダリムマブ、アフェリモマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ等のＴＮＦアルファ阻害剤；例えば、アナキンラ、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メポリズマブ、リロナセプト、トシリズマブ、ウステ

キヌマブ等のインターロイキン阻害剤；例えば、シクロスポリン、タクロリムス等のカルシニューリン阻害剤；例えば、アザチオプリン、レナリドマイド、メトトレキセート、サリドマイド等の他の免疫抑制剤から選択される。

【０５０３】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、アダリムマブ、アレムツズマブ、バシリキシマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、ムロモナブ－ＣＤ３、ナタリズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブその他またはこれらの組合せから選択される。

【０５０４】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、例えば、アレムツズマブ、ベバシズマブ、カツマキソマブ、セツキシマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ等のモノクローナル抗体；免疫抑制剤、エクリズマブ、エファリズマブ、ムロマブ－ＣＤ３、ナタリズマブ；例えば、アダリムマブ、アフェリモマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、インフリキシマブ等のＴＮＦアルファ阻害剤；インターロイキン阻害剤、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メポリズマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ；放射性医薬品、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ；例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アレムツズマブ、抗ＣＤ３０モノクローナル抗体Ｘｍａｂ２５１３、抗ＭＥＴモノクローナル抗体ＭｅｔＭａｂ、アポリズマブ、アポマブ、アルシツモマブ、バシリキシマブ、二重特異的抗体２Ｂ１、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カプロマブペンデチド、シクスツムマブ、クラウジキシマブ（claudiximab）、コナツムマブ、ダセツズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エプラツズマブ、エプラツズマブ、エルツマクソマブ（ertumaxomab）、エタラシズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ、ガリキシマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、グレムバツムマブ、イブリツモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、マパツズマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、モノクローナル抗体ＣＣ４９、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オレゴボマブ、ペルツズマブ、ラマクリマブ（ramacurimab）、ラニビズマブ、シプリズマブ、ソネプシズマブ（sonepcizumab）、タネズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ（tucotuzumab）セルモロイキン、ベルツズマブ、ビジリズマブ、ボロシキシマブ、ザルツムマブ等の他のモノクローナル抗体から選択される。

【０５０５】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、例えば、ベンダムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、プレドニムスチン、トロホスファミド等のナイトロジェンマスタード；ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファンのようなアルキルスルホン酸塩；カルボコン、チオテパ、トリアジコンのようなエチレンイミン；カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンのようなニトロソウレア；例えば、エトグルシド等のエポキシド；例えば、ダカルバジン、ミトブロニトール、ピポブロマン、テモゾロミド等の他のアルキル化剤；例えば、メトトレキセート、ペメトレキセド（permetrexed）、プララトレキセート、ラルチトレキセド等の葉酸アナログ；例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ネララビン、チオグアニン等のプリンアナログ；例えば、アザシチジン、カペシタビン、カルモフール、シタラビン、デシタビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフール等のピリミジンアナログ；例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン等のビンカアルカロイド；例えば、エトポシド、テニポシド等のポドフィロトキシン誘導体；例えば、デメコルチン等のコルヒチン誘導体；例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメクス等のタキサン；例えば、トラベクテジン等の他の植物アルカロイドおよび天然物；例えば、ダクチノマイシン等のアクチノマイシン；例えば、アクラルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロ

ン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン（zorubincin）等のアントラサイクリン；例えば、ブレオマイシン、イクサベピロン、マイトマイシン、プリカマイシン等の他の細胞傷害性抗生物質；例えば、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン等の白金化合物；例えば、プロカルバジン等のメチルヒドラジン；例えば、アミノレブリン酸、エファプロキシラル、アミノレブリン酸メチル、ポルフィマーナトリウム、テモポルフィン等の増感剤；例えば、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾナニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス等のプロテインキナーゼ阻害剤；例えば、アリトレチノイン、アルトレタミン、アムザクリン（amzacrine）、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、セレコキシブ、デニロイキンジフチトクス、エストラムスチン、ヒドロキシカルバミド、イリノテカン、ロニダミン、マソプロコール、ミルテホシン（miltefosein）、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ロミデプシン、シチマジーンセラデノベック、チアゾフリン、トポテカン、トレチノイン、ボリノスタット等の他の抗悪性腫瘍剤；例えば、ジエチルスチルベノール（diethylstilbenol）、エチニルエストラジオール、ホスフェストロール、リン酸ポリエストラジオール等のエストロゲン；例えば、ゲストノロン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール等のプロゲストーゲン；例えば、ブセレリン、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン等のゴナドトロピン放出ホルモンアナログ；例えば、フルベストラント、タモキシフェン、トレミフェン等の抗エストロゲン剤；例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド等の抗アンドロゲン剤、酵素阻害剤、アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、ボロゾール；例えば、アバレリックス、デガレリクス等の他のホルモンアンタゴニスト；例えば、ヒスタミン二塩酸塩、ミファムルチド、ピドチモド、プレリキサホル、ロキニメックス、チモペンチン等の免疫賦活薬；例えば、エベロリムス、グスペリムス、レフルノミド、ミコフェノール酸、シロリムス等の免疫抑制剤；例えば、シクロスポリン、タクロリムス等のカルシニューリン阻害剤；例えば、アザチオプリン、レナリドマイド、メトトレキセート、サリドマイド等の他の免疫抑制剤；ならびに例えば、イオベングアン等の放射性医薬品から選択される。

【０５０６】

一部の実施形態では、追加的な治療剤は、チェックポイント阻害剤から選択される。例示的なチェックポイント阻害剤は、次のものを含む：

【０５０７】

ＧｅｎｅｎｔｅｃｈのＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＲＧ７４４６）、ＢｉｏＸｃｅｌｌ製の抗マウスＰＤ－Ｌ１抗体クローン１０Ｆ．９Ｇ２（Ｃａｔ＃ＢＥ０１０１）、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体ＭＤＸ－１１０５（ＢＭＳ－９３６５５９）およびＢｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒ’ｓ　Ｓｑｕｉｂｂ製のＢＭＳ－９３５５５９、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、マウス抗ＰＤ－Ｌ１クローン２９Ｅ．２Ａ３ならびにＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａのＭＥＤＩ４７３６等のＰＤ－Ｌ１阻害剤；

【０５０８】

ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅのＡＭＰ－２２４（Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ）およびｒＨＩｇＭ１２Ｂ７等のＰＤ－Ｌ２阻害剤；

【０５０９】

ＢｉｏＸｃｅｌｌ製の抗マウスＰＤ－１抗体クローンＪ４３（Ｃａｔ＃ＢＥ００３３－２）、ＢｉｏＸｃｅｌｌ製の抗マウスＰＤ－１抗体クローンＲＭＰ１－１４（Ｃａｔ＃ＢＥ０１４６）、マウス抗ＰＤ－１抗体クローンＥＨ１２、ＭｅｒｃｋのＭＫ－３４７５抗マウスＰＤ－１抗体（Ｋｅｙｔｒｕｄａ、ペンブロリズマブ、ランブロリズマブ）、ＡＮＢ０１１として公知のＡｎａｐｔｙｓＢｉｏの抗ＰＤ－１抗体、抗体ＭＤＸ－１　１０６（ＯＮＯ－４５３８）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　ＳｑｕｉｂｂのヒトｌｇＧ４モノクローナル抗体ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）、ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ１１０６）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａのＡＭＰ－５１４およびＡＭＰ－２２４ならびにＣ

ｕｒｅＴｅｃｈ　Ｌｔｄ製のピディリズマブ（ＣＴ－０１１）等のＰＤ－１阻害剤；
【０５１０】
Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂの抗ＣＴＬＡ－４抗体イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標、ＭＤＸ－０１０、ＢＭＳ－７３４０１６およびＭＤＸ－１０１としても公知）、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ製の抗ＣＴＬＡ４抗体クローン９Ｈ１０、Ｐｆｉｚｅｒのトレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６、チシリムマブ）およびＡｂｃａｍ製の抗ＣＴＬＡ４抗体クローンＢＮＩ３等のＣＴＬＡ－４阻害剤；
【０５１１】
ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ製の抗Ｌａｇ－３抗体クローンｅＢｉｏＣ９Ｂ７Ｗ（Ｃ９Ｂ７Ｗ）、ＬｉｆｅＳｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ製の抗Ｌａｇ３抗体ＬＳ－Ｂ２２３７、Ｉｍｍｕｔｅｐ製のＩＭＰ３２１（ＩｍｍｕＦａｃｔ）、抗Ｌａｇ３抗体ＢＭＳ－９８６０１６およびＬＡＧ－３キメラ抗体Ａ９Ｈ１２等のＬＡＧ３阻害剤；
【０５１２】
ＭＧＡ２７１等のＢ７－Ｈ３阻害剤；
【０５１３】
リリルマブ（ＩＰＨ２１０１）等のＫＩＲ阻害剤；
【０５１４】
ウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ＰＦ－０５０８２５６６（抗４－１ＢＢ、ＰＦ－２５６６、Ｐｆｉｚｅｒ）またはＸｍＡｂ－５５９２（Ｘｅｎｃｏｒ）等のＣＤ１３７阻害剤；
【０５１５】
バビツキシマブ等のＰＳ阻害剤；
【０５１６】
ならびにＴＩＭ３、ＣＤ５２、ＣＤ３０、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ２７、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ（ＣＤ２７２）、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＬＡＩＲ１、ＴＩＧＨＴ、ＬＩＧＨＴ、ＤＲ３、ＣＤ２２６、ＣＤ２またはＳＬＡＭに対する抗体もしくはその断片（例えば、モノクローナル抗体、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体）、ＲＮＡｉ分子または小分子等の阻害剤。

試料

【０５１７】
免疫原性、安全性および／または毒性の解析のための試料は、個体から単離することができる。一部の例では、試料は、全血、分画された血液、血清、血漿、汗、涙、耳内流動（ear　flow）、痰、リンパ液、骨髄懸濁液、リンパ液、尿、唾液、精液、膣内流動、糞便、大腿骨頸部洗浄、脳脊髄液、脳液、腹水、母乳、硝子体液、眼房水、皮脂、内リンパ、腹腔液、胸水、耳垢、心外膜液ならびに呼吸、腸および泌尿生殖器の分泌物からなる群から選択することができる。一部の例では、試料は、組織、多くの場合は、生検試料であり得る。例えば、生検は、皮膚組織、乳房組織、腺組織、骨格筋組織および／または脂肪組織を含有することができる。

キット

【０５１８】
本明細書に記載されている１種または複数の方法による使用のための、キットおよび製造品も本明細書に提供されている。キットは、配列番号１～９１として同定されるポリペプチドおよび核酸分子、または配列番号１～９１からなる群から選択されるポリペプチドもしくは核酸分子と少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％もしくはそれを超える配列相同性の配列を有するポリペプチドおよび／もしくは核酸分子等の、本明細書に記載されているポリペプチドのうち１種もしくは複数および／または核酸分子のうち１種もしくは複数を含有することができる。キットは、本明細書に記載されているポリペプチドのうち１種または複数をコードする核酸を含有することもできる。キットは、ワクチンの構成および送達に必要なアジュバント、試薬およびバッファーをさらに含有することができる。

【０５１９】
キットは、担体、パッケージ、またはバイアル、チューブその他等の１個もしくは複数の容器を収容するために区画化された容器を含むこともでき、容器（複数可）のそれぞれは、本明細書に記載されている方法において使用するべきポリペプチドおよびアジュバント等の別々のエレメントのうち１種を含む。適した容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジおよび試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチック等の種々の材料で形成することができる。
【０５２０】
本明細書に提供されている製造品は、パッケージング材料を含有する。医薬品パッケージング材料の例として、ブリスターパック、ボトル、チューブ、バッグ、容器、ボトルと、選択された製剤ならびに企図される投与モードおよび処置に適した任意のパッケージング材料が挙げられるがこれらに限定されない。
【０５２１】
キットは典型的に、内容物を収載したラベルおよび／または使用説明書、ならびに使用説明書と添付文書を含む。説明書のセットも典型的に含まれる。
【実施例】
【０５２２】
本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し記載してきたが、当業者には、斯かる実施形態が単なる一例として提示されていることが明らかであろう。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、多数の変種、変化および置換を思い付くであろう。本明細書に記載されている本発明の実施形態の様々な代替を本発明の実施において用いてよいことを理解されたい。次の特許請求の範囲が、本発明の範囲を定義し、特許請求の範囲内の方法および構造ならびにこれらの均等物が、これにより網羅されることが企図される。
（実施例１）
乳がん抗原の同定およびＴｈ１　ＣＤ４＋Ｔ細胞応答を誘発するエピトープの決定
【０５２３】
２２４個体の血清を使用して抗体解析を行った。１２４名のステージＩ／ＩＩ乳がん（ＢｒＣＡ）患者；７８名のＥＲ＋（６３％）、３１名のＨＥＲ２＋（２５％）および１５名のＴＮＢＣ（１２％）を、各候補タンパク質に対する抗体応答に関して評価した。対照集団は、１００名の同齢女性からなった。マウスモデルを使用して、後述する図面に例証される通り、免疫原性に関して候補タンパク質を解析した。その上、免疫原性を解析した候補タンパク質を図１９および２３に収載する。
【０５２４】
組換えタンパク質を使用した間接的ＥＬＩＳＡアッセイ。組換えタンパク質は、あらゆる提案された候補抗原に利用できた。２回複製または３回複製して、１：１００および１：２００のタイトレーションで対象血清を解析した。ウエスタンブロット解析は、ウエスタンブロットによって検証できなかったＣＤ１０５を除いて、ＥＬＩＳＡアッセイの感度および特異性が、７０％またはそれ超であったことを実証した。
【０５２５】
乳がん症例および対照のスクリーニング。検査した全タンパク質は、免疫原性であった、すなわち、適切な特異性対照（図３におけるＣＤＨ３の例）によるウエスタンブロットによって実証することができる、特異的抗原に対する検出可能なＩｇＧ抗体免疫を実証した少なくとも１名の解析個体が存在した。抗体応答は、ボランティア対照とがん患者の両方において同定することができた。特定の抗原に対する免疫の発生率について説明するために、対照集団の平均ｕｇ／ｍｌおよび２標準偏差を使用して、それを上回ると、応答が９５％信頼で陽性であると考慮されるカットオフ値を決定した。被験抗原に対する抗体免疫の発生率は、２％（Ｙｂ－１に対するＢｒＣＡ患者）～１３％（ＣＤＣ２５ｂに対するＢｒＣＡ患者）陽性に及んだ。６種の抗原は、ＢｒＣＡ患者およびドナーの間で応答の発生率における２倍を超える差を実証した；ＣＤＣ２５ｂ、ＣＤＨ３、サバイビン、ＭＤＭ２、ＳＡＴＢ１およびＩＤ１。注目すべきことに、ＳＡＴＢ１およびＩＤ１応答は、がん

患者と比較して、より多数のボランティアドナーにおいて見出された。図４、パネルＢは、ＢｒＣＡ患者およびドナーの間で発生率における２倍またはそれに満たない差があった９種の抗原の結果を示す。

【０５２６】

免疫応答のがん特異性のための統計解析。抗原のうち４種は、ウエルチ補正による独立Ｔ検定を使用して、がん患者および対照の間で免疫における統計的有意差を実証した。ＢｒＣＡ患者は、ＣＤＣ２５Ｂ（ｐ＝０．０２）、ＣＤＨ３（ｐ＝０．０００２）、サバイビン（ｐ＝０．０９）に対し、ボランティア対照よりも高レベルの抗体免疫を有した。

【０５２７】

エピトープマッピングのための候補抗原の同定。幹細胞／ＥＭＴに関連する１５種の免疫原性タンパク質を同定して、エピトープマッピングに向けて進んだ。

【０５２８】

例えば、ＩＧＦＢＰ－２のＣ末端由来のエピトープに応答したＴ細胞によるＩＦＮγおよびＩＬ－１０分泌を描写する図２８を参照されたい。特に、図２８のパート（Ａ）は、チューキーの箱髭（Tukey　whisker）による四分位間ボックスプロットとして示す、ＩＧＦＢＰ－２ペプチドに対する乳がん患者ＰＢＭＣにおけるＩＦＮγ（白色）およびＩＬ－１０（黒色）のためのＥＬＩＳＰＯＴを示す（ｎ＝２０）。ウェル当たりの中位補正されたスポット（ＣＳＰＷ）は、水平バーによって示される。パート（Ｂ）において、ＩＧＦＢＰ－２ペプチドで刺激したＰＢＭＣのパーセントは、ＥＬＩＳＰＯＴにおいてＩＦＮγ（白色バー）応答、ＩＬ－１０（黒色バー）応答またはその両方（灰色バー）を誘導した。

【０５２９】

別の例では、ＩＧＦＢＰ－２のＣ末端ではなくＮ末端に対するＴｈ１免疫応答および腫瘍成長の阻害を描写する図２９を参照されたい。（Ａ）表示のワクチンで免疫化したマウス由来の脾細胞におけるＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴ。データは、ウェル当たりの補正されたスポット（ＣＳＰＷ）として示す。水平バーは、平均ＣＳＰＷ±ＳＥＭを示す。ｎ＝１０マウス／群；＊ｐ＜０．０１。（Ｂ）ｐＵＭＶＣ３単独（黒丸）、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１～３２８）（四角）、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１６４～３２８）（上三角）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１～１６３）（白丸）を注射したマウスの平均腫瘍体積（mm^3±ＳＥＭ）。ｎ＝５マウス／群；＊＊ｐ＜０．００１。

【０５３０】

さらに別の例では、ＩＧＦＢＰ－２ワクチン誘導Ｔｈ２が、ＩＧＦＢＰ－２特異的Ｔｈ１の抗腫瘍効果を抑止したことを描写する図３０を参照されたい。Ｔ細胞系からのＩＩ型サイトカインＩＬ－４およびＩＬ－１０（Ａ）ならびにＩ型サイトカインＴＮＦαおよびＩＦＮγ（Ｂ）分泌は、ＩＧＦＢＰ２（１～１６３）またはＩＧＦＢＰ２（１６４～３２８）におけるペプチドにより拡大した（平均ｎｇ／ｍＩ±ＳＤ）；＊＊ｐ＜０．００１、＊ｐ＜０．０１および＃ｐ＜０．０５。（Ｃ）ＣＤ３＋Ｔ細胞を注入したマウスの平均腫瘍体積（mm^3±ＳＥＭ）は、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１～１６３）（白丸）、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１６４～３２８）（上三角）またはナイーブＴ細胞（黒丸）をワクチン接種したマウスから拡大した。ｎ＝４マウス／群；＊ｐ＜０．０１。（Ｄ）ｐＵＭＶＣ３単独（黒丸）、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１６４～３２８）（上三角）、ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１～１６３）（白丸）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１～１６３）＋ｐＵＭＶＣ３－ｈＩＧＦＢＰ２（１６４～３２８）（下三角）を注射したマウスの平均腫瘍体積（mm^3±ＳＥＭ）。ｎ＝５マウス／群；＊ｐ＜０．０１。図１：Ｔｈ１およびＴｈ２エピトープは、機能的アビディティーが変動する。

【０５３１】

別の例を挙げると、単一のプラスミドｐＨＩＦ１αおよび５種の抗原をコードするプラスミドＢＣＭＡ５におけるＨＩＦ１α発現のウエスタンブロット解析を描写する図１６を参照されたい。抗ＨＩＦαの１０倍希釈（０．１～１０μｇ／μＬ）を使用して、表示の破線に沿って切り出した後にブロットのプローブとした。抗体タイトレーションにつき１

本のみのライセートをロードしたレーンを使用した。
（実施例２）
幹細胞／ＥＭＴ抗原に由来する雑多な高親和性結合クラスＩＩエピトープの同定
【０５３２】
２０名のＢｒＣＡ患者および２０名の対照ドナー由来の保存記録された白血球アフェレーシスを使用した。ＢＲＣＡ患者の平均年齢は６３（範囲４９～８７）歳であり、対照の平均年齢は３８（範囲２９～６５）歳であった。ＢｒＣＡ患者のうち、診断時に８１％がステージＩまたはＩＩであり、１０％が不明ステージであり、残りがステージＩＩＩであった。
【０５３３】
ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏマッピング毎の構築されたペプチド。アルゴリズム方法を使用して、最初の６種の免疫原性ＢＣＳ／ＥＭＴタンパク質のためのクラスＩＩエピトープを予測した。簡潔に説明すると、３種の一般公開されているウェブに基づくアルゴリズムを使用して、候補抗原のタンパク質配列を潜在的ＭＨＣ　ＩＩエピトープに関してスクリーニングした。最も一般的な１４種のＨＬＡ－ＤＲアレルにわたって各タンパク質をスクリーニングした。推定される結合親和性に基づき、最大２０種のエピトープを選択／アレルした。各予測エピトープにおける各アミノ酸（ａａ）に、予測される高結合エピトープにａａが出現した回数に依存したスコア（合計スコア）を与えた。合計スコアに、特異的アミノ酸を含んだエピトープを有するアレルの数を乗じ、これにより、増加した結合親和性の頻度および幅広い集団範囲にわたる予測される応答の乱雑性の積であるマルチスコアを各アミノ酸に割り当てた。各エピトープのマルチスコアに基づき選択された、全６種の候補タンパク質に由来する４９種のペプチドをスクリーニングのために構築した。全長タンパク質の少なくとも２５％被覆度を可能にしたペプチドを選択した。候補タンパク質の中央値ペプチド被覆度は、総配列の２８％であった（範囲２６～４５％）。
【０５３４】
ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴによってスクリーニングされた試料。図６は、代表的抗原の全ペプチド／抗原に対するＩＦＮγ応答の全ドナーに関する累積データを示す。一般に、ＩＦＮγ応答は、ＢｒＣＡ患者と比較して、ボランティアドナーにおいてより高く、サバイビン（ＢＩＲＣ５）に対し統計的により高かった；ｐ＜０．００１、ＭＤＭ２；ｐ＜０．００１、ＳＯＸ－２；ｐ＝０．０１およびＹｂ－１；ｐ＜０．００１。
【０５３５】
陽性応答は、抗原なしウェルの平均複製よりも統計的に高い（ｐ＜０．０５）実験的複製の平均値として定義された。パーセント発生率は、ドナー型にわたって同様であり、対象の２４～３８％が、応答の中央値を上回って特定の抗原に応答した。実験群またはペプチドの間の差を検出するための二元配置ＡＮＯＶＡは、ＩＦＮγ応答に関して、応答における変動の２．８２％をドナー型に（ｐ＝０．０２６５）、変動の７１．３３％を検査した特異的ペプチドに（ｐ＝０．００３）帰する。ドナー型は、弱く有意であったが、起因し得る変動は小さい。
【０５３６】
候補抗原のそれぞれに由来するペプチドの同定およびスクリーニング。ＩＦＮγ応答のための候補抗原のそれぞれから４種のエピトープを同定した。
（実施例３）
ＩＦＮγまたはＩＬ－１０を分泌するＴ細胞を優先的に誘発する幹細胞／ＥＭＴ抗原由来エピトープの評価およびＩＬ－１０　ＥＬＩＳＰＯＴによってスクリーニングされる低い免疫抑制能試料を有する候補ワクチンエピトープとしてのペプチドの選択。
【０５３７】
図７は、代表的抗原の全ペプチド／抗原に対するＩＬ－１０応答の全ドナーに関する累積データを示す。一般に、ＩＬ－１０応答は、ＩＦＮγ応答よりも小さい規模であり、ボランティアドナーは、大部分の抗原に対する統計的に有意なより高い中央値応答を実証した　－　サバイビン（ｂｉｒｃ５）；ｐ＜０．０００１、ＣＤＣ２５ｂ；ｐ＝０．０４４

、ＣＤＨ３；ｐ＝０．０３７、ＦＯＸＱ１；ｐ＝０．００１４、ＨＩＦ１α；ｐ＝０．０１７、ＭＤＭ２；ｐ＝０．００３９、ＳＯＸ－２；ｐ＝０．０４４およびＹｂ－１；ｐ＝０．０００７。

【０５３８】

ＩＦＮγデータと同様に、ＩＬ－１０に関して、ドナー型は、抗原間の変動の０．０１％未満を占める（ｐ＝０．９１１）が、個々のペプチドは、９０．５１％を占める（ｐ＜０．０００１）。

【０５３９】

ＩＬ－１０分泌Ｔ細胞と比較して抗原特異的ＩＦＮγ分泌Ｔ細胞を誘導したペプチドの同定。集団にわたりＩＬ－１０活性の非存在下でＩＦＮγ特異的活性を実証した伸長されたエピトープのｉｎ　ｖｉｖｏ評価のために抗原を優先順位付けするマトリックススコアリングシステムを使用した。より長いエピトープが、ＴおよびＢ細胞の両方からなる多様な免疫応答を誘発し、抗腫瘍応答が、ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔ細胞の両方に依存したという点において、伸長されたエピトープは、より短いクラスＩＩエピトープを上回った。より大きい規模および発生率のＩＦＮγ応答を優先的に誘導し、ＩＬ－１０誘導活性をほとんどまたは全く誘導しなかった複数エピトープを含有した候補抗原における領域を同定した。抗原特異的ＩＦＮγ誘導の発生率×規模／抗原特異的ＩＬ－１０誘導の発生率×規模の比（ＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比）を評価した（図１０および１１を参照）。

【０５４０】

例えば、図１０は、より大きい規模および発生率のＩＦＮγ優勢を描写する。選択された抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。ドナー型によって示されるペプチド毎の平均ｃＳＰＷ×発生率として定義されるＩＦＮγ／ＩＬ－１０比。ボランティアドナーは白色バーで示し、がんドナーは黒色パターンの白色バーで示して、ＩＦＮγ　ｃＳＰＷ×発生率を正のｙ軸に示す。ボランティアドナーは黒色バーで示し、がんドナーは白色パターンの黒色バーで示して、ＩＬ－１０　ｃＳＰＷ×発生率を負のｙ軸に示す。（Ａ）ＣＤＨ３、（Ｂ）ＨＩＦ１α、（Ｃ）サバイビンおよび（Ｄ）ＦＯＸＱ１。

【０５４１】

例えば、図１１は、より小さい規模および発生率のＩＦＮγ優勢を示す。選択された抗原のＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比。ドナー型によって示すペプチド毎の平均ｃＳＰＷ×発生率として定義されるＩＦＮγ／ＩＬ－１０比。ボランティアドナーは白色バーで示し、がんドナーは黒色パターンの白色バーで示して、ＩＦＮγ　ｃＳＰＷ×発生率を正のｙ軸に示す。ボランティアドナーは黒色バーで示し、がんドナーは白色パターンの黒色バーで示して、ＩＬ－１０　ｃＳＰＷ×発生率を負のｙ軸に示す。（Ａ）ＣＤＨ３、（Ｂ）ＨＩＦ１α、（Ｃ）サバイビンおよび（Ｄ）ＦＯＸＱ１。

【０５４２】

評価された抗原は、ＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比に基づき、４種の主要な群へとカテゴリー化した。ＣＤＨ３によって例証される第１の群（図１０）は、非常に僅かなＩＬ－１０活性で、高い発生率／規模のＩＦＮγ応答を表示した。このパターンは、上段（tier）の抗原を示し、ＣＤＨ３、ＳＯＸ２、ＭＤＭ２およびＹｂ－１を含んだ。第２の段の抗原は、選択された伸長されたエピトープの領域においてＩＬ－１０誘導が最小から全くなく、同様の優勢ＩＦＮγ応答を実証したが、免疫応答の規模は、対数を超えて上段の候補よりも小さかった。図１１の、ＨＩＦ１αは、ＣＤ１０５、ＣＤＣ２５ＢおよびＳＡＴＢ１も含むこのカテゴリーを例証する。ワクチン候補は、これらのカテゴリーに由来した（図１０および１１を参照）。

【０５４３】

他の２群は、ワクチン免疫原によりもっと望ましくない特徴を有した。大きい規模および発生率のＩＦＮγ応答を刺激するエピトープが存在するが、これらの配列は、被験個体において等しい発生率で大きい規模のＩＬ－１０免疫を等しく誘導する。ｃ－ｍｅｔ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＰＲＬ３およびＳＩＸ１等の抗原を、このカテゴリーへと群分けする。最後に、ＦＯＸＱ１に関して図１９に示す通り、一部の候補抗原は、いずれかの免疫応答の低

い発生率と小さい規模の両方によって実証される通り、免疫原性ではなかった。ＩＤ１およびＳＮＡＩＬも、免疫応答の非常に低い発生率および規模に関連した。免疫原性ならびに大きい規模および発生率のＩＬ－１０応答の誘導または弱く免疫原性である、これら後者の２つのカテゴリーの抗原は、最終ワクチン製剤のさらなる検討から除外される。図９において、ＩＦＮγ／ＩＬ－１０活性比に基づく伸長されたエピトープのリストを示す。図１７～２０も参照されたい。

（実施例４）

内因的ＡＰＣに提示されるタンパク質に対するペプチド特異的Ｔｈ１細胞の応答の同定

【０５４４】

候補エピトープに対し作製されたＴ細胞系。ＥＬＩＳＰＯＴアッセイにおいて陽性応答を実証した３名のドナーに由来するＰＢＭＣを、１０ｕｇ／ｍｌの抗原性ペプチドで刺激した。ＩＬ－１２（１０ｎｇ／ｍｌ）およびＩＬ－２（１０ｕ／ｍｌ）を５日目の培養物に添加した。ペプチド刺激およびサイトカイン添加を７～１０日間間隔で２回反復した。培養物をその後、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズにより拡大した。ＩＬ－２（３０ｕ／ｍｌ）を２～３日毎に１０～１１日間培養物に添加した。次に、３日間ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴアッセイを使用して、確立されたペプチド特異的Ｔ細胞系を評価した。培養されたＴ細胞を、自家ＡＰＣにロードされた異なる濃度のペプチドおよび市販の組換えタンパク質で刺激した。無関係ペプチドおよびタンパク質を陰性対照として使用した。少なくとも１名のドナーにおいて、抗原なし対照と比較して有意に（ｐ＜０．０５）増加したペプチドおよびタンパク質抗原に対する応答を陽性応答として定義した。ＭＨＣ　ＩＩおよびＭＨＣ　Ｉ遮断抗体（１０μｇ／ｍｌ）を抗原刺激ウェルの一部に添加して、エピトープがＭＨＣ制限されているか検証した。加えて、Ｔ細胞の一部をＣＤ３　ＦＩＴＣ、ＣＤ４　ＰＥ－Ｃｙ７、ＣＤ４５ＲＯ　ＡＰＣおよびＣＤ６２Ｌ　ＰＥまたはＣＣＲ７　ＰＥで染色して、抗原刺激前の細胞（ＰＢＭＣ）と比較して、Ｔ細胞系におけるセントラルメモリー細胞集団を評価した。

【０５４５】

ペプチドおよび組換えタンパク質の両方に対する特異性に関して陽性および陰性対照に対しスクリーニングしたＴ細胞系。図２９は、代表例としてＨＩＦ１αペプチドｐ６０－８２のための検証データを示す。ＨＩＦ１α　ｐ６０－８２特異的Ｔ細胞系は、内因的ＡＰＣに提示されたペプチドおよび組換えＨＩＦ１αタンパク質に応答した。ペプチド（１０ｕｇ／ｍｌおよび５０ｕｇ／ｍｌ）およびタンパク質（１ｕｇ／ｍｌ）の両方が、ペプチド特異的Ｔ細胞系からのＩＦＮγ応答を有意に刺激した。無関係ペプチド（ＨＩＶ　ｐ５２－６８）およびタンパク質（ＣＤ１０５）は刺激しなかった（図１５Ａ）。ＭＨＣ　ＩＩ抗体は、ペプチドおよびタンパク質誘導ＩＦＮγ応答の両方を有意に阻害したが、ＭＨＣ　Ｉ抗体は阻害しなかった（図１５Ａ）。ＣＤ４５ＲＯ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＤ４＋セントラルメモリー細胞は、培養前のＰＢＭＣにおける基底レベル（９％）と比較して、培養されたＴ細胞系において増殖した（７３％）。

【０５４６】

例えば、伸長された配列におけるペプチドが、ネイティブエピトープとして検証することを示す図８を参照されたい。ＣＤ１０５伸長されたエピトープ（５２ａａ）ＱＮＧＴＷＰＲＥＶＬＬＶＬＳＶＮＳＳＶＦＬＨＬＱＡＬＧＩＰＬＨＬＡＹＮＳＳＬＶＴＦＱＥＰＰＧＶＮＴＴＥＬ（配列番号１）（配列における２種のエピトープのうち１種）。

【０５４７】

同様に、検証されたペプチドを同定し、ＣＤ１０５、ＳＡＴＢ１、ＣＤＨ３、ＳＯＸ２、ＹＢ１およびＭＤＭ２に由来した。検証したペプチドのうち、全ペプチド特異的Ｔ細胞系は、統計的に陽性のペプチド応答を実証した。ＭＨＣ　ＩＩ抗体は、評価したペプチド特異的系の７５％におけるペプチド特異的応答の７０％超を阻害し、ＭＨＣ　Ｉ抗体は、系の２０％におけるペプチド応答の７０％超を阻害した。ＭＨＣ　ＩＩ抗体は、全陽性タンパク質応答者（９０％）の中でタンパク質特異的応答の＞７０％を阻害した。セントラルメモリーＴ細胞集団は、培養後に有意に増加した。

【０５４８】
上および第２の段の群における６種の抗原、ＣＤＨ３、ＳＯＸ２、ＭＤＭ２、ＹＢ１、ＨＩＦ１αおよびＣＤ１０５に関して、高い～中程度に高いＩＦＮγ比および低い～最小のＩＬ－１０比によるワクチン接種に適した伸長されたエピトープの区域を同定した。各配列は、２種またはそれを超えるより短い（１５～２２－ａａ）検証されたクラスＩＩエピトープを包含した。伸長された配列は、３２－ａａ～９０－ａａの長さに及んだ（表６を参照）。
【０５４９】
まとめると、ＣＤＨ３、Ｙｂ－１、ＭＤＭ２、ＳＯＸ２およびＣＤ１０５に由来する配列は、「ＳＴＥＭＶＡＣ」と命名された特有の融合タンパク質をコードする（補足表５を参照）。
【０５５０】
候補抗原のそれぞれに由来する複数抗原ワクチンにおける包含のための候補エピトープの同定。Ｔｈ２（ＩＬ－１０）を殆ど誘導することなくＩＦＮγ分泌を優先的に誘導したワクチンに適した１５種の候補抗原のうち５種に由来する、５種の伸長されたエピトープを同定した。これらの配列を組み合わせて、乳がんワクチンの基盤である特有の融合タンパク質、ＳＴＥＭＶＡＣとした。
（実施例５）
幹細胞／ＥＭＴ抗原を標的とする複数抗原Ｔｈ１ポリエピトーププラスミドに基づくワクチンの構築ならびに安全性および免疫原性の決定
【０５５１】
ＩＧＦ－１Ｒ抗原によるＴｇＭＭＴＶｎｅｕマウスモデルを使用した、短いＴｈエピトープまたは伸長されたＴｈエピトープのいずれか一方または両方を含有するプラスミドに基づくワクチン構築物の免疫原性および有効性の決定。腫瘍成長を制御する、短いおよび伸長されたエピトーププラスミドワクチンの能力を直接的に比較するために、同一遺伝子腫瘍植え込みモデルを用いた。マウス（ＴｇＭＭＴＶｎｅｕ）を４種のワクチン接種群（ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐ、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐ、ベクターおよびＩＧＦ－ＩＲペプチド）に分け、３回目のワクチン接種の７日後に同一遺伝子乳がん細胞（ＭＭＣ）を植え込んだ。投薬量は、上述の通りであった。腫瘍を形成するＭＭＣ細胞の能力および腫瘍成長速度を測定した。ＩＧＦ－ＩＲペプチドワクチン、短いエピトーププラスミドワクチンおよび伸長されたエピトーププラスミドワクチンは全て、ベクター単独をワクチン接種した群と比較して、腫瘍成長を有意に制御した（ｐ＜０．０００１、１４～３１日間）。ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐをワクチン接種したマウスは、最も遅く成長する腫瘍を有したが、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐをワクチン接種した動物における腫瘍成長とは有意に異ならなかった、ｐ＞０．０５。
【０５５２】
例えば、図２のＴｈ２免疫応答は、Ｔｈ１免疫応答の抗腫瘍有効性を抑止する。
【０５５３】
例えば、図２１のＨＩＦ１αペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性をマウスにおいて決定した。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＨＩＦ１αペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（アジュバントのみおよびベクター群の両方、方法を参照）、ＨＩＦ１α　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）およびｐＨｉｆ１ａ（プラスミドワクチン）由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０mm変化を表す。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＨＩＦ１αペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＭＭＴＶ－Ｃ３（１）－タグトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＭＭＴＶ－Ｃ３（１）－タグトランスジェニックマウスにおける植え込み後時間（日）にわたり腫瘍体積（ｍｍ３）を測定することにより、Ｍ６腫瘍成長を制

御するためのワクチンの有効性を判定した。ワクチン接種群は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＨＩＦ１αペプチド（上三角）またはｐＨＩＦ１α（黒四角）であった。エラーバーは、各群のＳＥＭを示す。ＨＩＦ１αペプチドワクチン接種マウスおよびＨＩＦ１α　ＤＮＡワクチン接種マウスは、早くも植え込み２４日後に、ｖｓ．対照マウスで有意により小さい腫瘍負荷を有した。＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ｖｓ．アジュバントのみ群。（Ｄ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＨＩＦ１αペプチド（上三角）またはｐＨｉｆ１ａ（黒四角）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。＊＊＊ｐ＜０．００１　ＨＩＦ１αペプチドｖｓ．Ａｇなし応答。ＨＩＦ１αプラスミドは、ＤＴＨ応答を生じたが、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは低レベルである。

【０５５４】

別の例を挙げると、図２２のＣＤ１０５ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性をマウスにおいて決定した。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＣＤ１０５ペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（アジュバントのみおよびベクター群の両方、方法を参照）、ＣＤ１０５　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）およびｐＣＤ１０５（プラスミドワクチン）由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０ｍｍ変化を表す。＊ｐ＜０．０５、＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＣＤ１０５ペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＭＭＴＶ－Ｃ３（１）－タグトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＭＭＴＶ－Ｃ３（１）－タグトランスジェニックマウスにおける植え込み後時間（日）にわたり腫瘍体積（ｍｍ３）を測定することにより、Ｍ６腫瘍成長を制御するためのワクチンの有効性を判定した。ワクチン接種群は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＣＤ１０５ペプチド（上三角）またはｐＣＤ１０５（黒四角）であった。エラーバーは、各群のＳＥＭを示す。ＣＤ１０５ペプチドワクチン接種マウスおよびＣＤ１０５　ＤＮＡワクチン接種マウスは、早くも植え込み２４日後に、ｖｓ．対照マウスで有意により小さい腫瘍負荷を有した。＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ｖｓ．アジュバントのみ群。（Ｄ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＣＤ１０５ペプチド（上三角）またはｐＣＤ１０５（黒四角）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。いずれの群においてもＣＤ１０５ペプチド応答に対する有意性は見出されなかった。

【０５５５】

別の例を挙げると、図２３のＣＤＨ３ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性をマウスにおいて決定した。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＣＤＨ３ペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（方法を参照）、ＣＤＨ３　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）、ｐＣＤＨ３（プラスミドワクチン）およびｐＵｂＶＶ－ＣＤＨ３由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０ｍｍ変化を表す。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１　ｖｓ．対照。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＣＤＨ３ペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスにおける植え込み後時間（日）にわたり腫瘍体積（ｍｍ３）を測定することにより、ＭＭＣ腫瘍成長を制御するためのワクチンの有効性を判定した。ワクチン接種群は、アジュバントのみ（

白丸）、ベクター（白四角）、ＣＤＨ３ペプチド（上三角）、ｐＣＤＨ３（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＣＤＨ３（菱形）であった。エラーバーは、各群のＳＥＭを示す。ＣＤＨ３ペプチドまたはＤＮＡワクチン接種マウスのいずれも、ｖｓ．対照マウスで有意により小さい腫瘍負荷を有さなかった。（Ｄ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ＣＤＨ３ペプチド（上三角）、ｐＣＤＨ３（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＣＤＨ３（菱形）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ＣＤＨ３ペプチドｖｓ．Ａｇなし応答。

【０５５６】

別の例を挙げると、図２４の、ＳＯＸ２ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性をマウスにおいて決定した。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＳＯＸ２ペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（方法を参照）、ＳＯＸ２　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）、ｐＳＯＸ２（プラスミドワクチン）およびｐＵｂＶＶ－ＳＯＸ２由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０ｍｍ変化を表す。対照に対する有意性は見出されなかった。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＳＯＸ２ペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊ｐ＜０．０５　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスにおいて植え込み後時間（日）にわたり腫瘍体積（ｍｍ３）を測定することにより、ＭＭＣ腫瘍成長を制御するためのワクチンの有効性を判定した。ワクチン接種群は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＳＯＸ２ペプチド（上三角）、ｐＳＯＸ２（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＳＯＸ２（菱形）であった。エラーバーは、各群のＳＥＭを示す。＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ｖｓ．アジュバントのみ群。（Ｄ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ＳＯＸ２ペプチド（上三角）、ｐＳＯＸ２（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＳＯＸ２（菱形）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。＊＊＊ｐ＜０．００１　ＳＯＸ２ペプチド、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ｐＳＯＸ２、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１　ｐＵｂＶＶ－ＳＯＸ２　ｖｓ．Ａｇなし応答。ＳＯＸ２ペプチドおよびプラスミドは、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴ応答を生じたが、ＤＴＨ応答は、プラスミドおよびペプチドにおいて低レベルである、または有意ではない。

【０５５７】

別の例を挙げると、図２５のＭＤＭ２ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性をマウスにおいて決定した。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＭＤＭ２ペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（方法を参照）、ＭＤＭ２　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）、ｐＭＤＭ２（プラスミドワクチン）およびｐＵｂＶＶ－ＭＤＭ２由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０ｍｍ変化を表す。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＭＤＭ２ペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＭＤＭ２ペプチド（上三角）、ｐＭＤＭ２（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＭＤＭ２（菱形）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。＊＊＊ｐ＜０．００１　ｐＭＤＭ２　ｖｓ．Ａｇなし応答

。
【０５５８】
ワクチン接種後に、マウスの質量を決定した。例えば、図２６での、最後のワクチンの３ヶ月後のマウスの質量。マウス（ｎ＝５）は、アジュバントとしてＣＦＡ／ＩＦＡを用いて、処置せずに置き、ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆ１ａ（３０－１１９）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）で免疫化した、ｘ軸。各マウスの質量、ｙ軸（平均±ＳＥＭ）を最後のワクチンの３ヶ月後に記録した。マウスの質量は、最後のワクチンの１０日後にも決定した。図２７を参照されたい。マウス（ｎ＝５）は、アジュバントとしてＣＦＡ／ＩＦＡを用いて、処置せずに置き、ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆ１ａ（３０－１１９）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）で免疫化した、ｘ軸。各マウスの質量、ｙ軸（平均±ＳＥＭ）を最後のワクチンの１０日後に記録した。
【０５５９】
ＩＧＦ－１Ｒ由来の短いおよび伸長されたエピトープの配列の決定および構築。２個のプラスミドを構築し、ＤＮＡ配列を検証し、ワクチン接種実験に使用した。短いエピトーププラスミド、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐは、ヒトＩＧＦ－ＩＲに相当するタンデムに連結したＭＨＣ　ＩＩエピトープを有するタンパク質を発現した。その上、ＩＧＦ－ＩＲ配列に関係しない、Ｎ末端に４アミノ酸（ＭＡＶＰ）およびＣ末端に３アミノ酸（ＡＡＡ）が存在する。伸長されたエピトーププラスミド、ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐは、２個の１３６０を有するタンパク質を発現する。その上、ＩＧＦ－ＩＲ配列に関係しない、Ｎ末端に４アミノ酸（ＭＡＶＰ）およびＣ末端に３アミノ酸（ＡＡＡ）が存在する。各プラスミドのベクター骨格は、哺乳動物細胞における遺伝子の構成的発現を方向づけるＣＭＶプロモーターを含有するｐＵＭＶＣ３である。このベクターは、臨床使用に認定されている。ＩＧＦ－ＩＲのＣ末端領域における選択されたエピトープを合成ペプチドによりアッセイし、ヒトＰＢＭＣ試料のＥＬＩＳＰＯＴアッセイにおいて、Ｔｈ２（ＩＬ－１０）細胞と比較してＴｈ１（ＩＦＮγ）のより大きな刺激を誘導する傾向を実証した（原案に記載）。
【０５６０】
ＴｇＭＭＴＶｎｅｕマウスにおけるＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴによる短いおよび伸長されたＩＧＦ－１Ｒエピトープの免疫原性の評価。ワクチン接種実験を設計して、ＴｇＭＭＴＶｎｅｕマウスにおける養子細胞移入アッセイにおいて短いおよび伸長されたＩＧＦ－ＩＲエピトーププラスミドの免疫原性を検査した。１群当たり８匹のマウスに、ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐ、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐ、ＩＧＦ－ＩＲペプチド（ｐ１１９６－１２１０、ｐ１２４２－１２５６、ｐ１３３２－１３５１およびｐ１３４１－１３５５）またはｐＵＭＶＣ３（ベクターのみ）のいずれかを２週間間隔で５回ワクチン接種した。プラスミドおよびペプチドは、ＣＦＡ／ＩＦＡアジュバントにより５０ｕｇ／注射で投薬した。最後のワクチン接種から２週間後に、各ワクチン接種群の脾細胞を単離し、マウスＴ細胞を負に選択する磁気ビーズ（ＭＡＣＳ）を使用して、ＣＤ３＋Ｔ細胞およびＣＤ３－陰性画分に分けた。フローサイトメトリーにより各細胞画分をモニターして、各画分におけるＴおよびＢ細胞のパーセントを確認した。ＣＤ３＋画分は、全群で＞９６％Ｔ細胞および＜３．３％Ｂ細胞を含有した。ＣＤ３－陰性画分は、全群で７１～７５％Ｂ細胞および２．４～６％Ｔ細胞を含有した。次に、５日前にＭＭＣ腫瘍細胞を植え込まれた（２×10^5ＭＭＣ／マウス）ワクチン接種をしていないＴｇＭＭＴＶｎｅｕマウスの尾静脈に、脾細胞画分を注射した（10^6細胞／マウス）。腫瘍体積を測定した。ペプチドワクチン接種マウス由来のＣＤ３＋Ｔ細胞は、ベクター対照と比較して、腫瘍成長を有意に阻害した（ｐ＜０．００１）が、ＩＧＦ－ＩＲプラスミドワクチン群のいずれかに由来するＣＤ３＋Ｔ細胞は、有意な腫瘍防御を促進しなかった。ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐワクチン接種動物由来のＣＤ３－陰性脾細胞（大部分がＢ細胞）は、ベクター対照と比較して、有意に腫瘍成長を阻害した（ｐ＜０．００１）。ｐＩＦＧ－ＩＲｓｈｅｐまたはペプチドワクチン接種マウス由来のＣＤ３－陰性細胞のどちらも、腫瘍成長を制御しなかった。
【０５６１】

Ｔ細胞免疫は、抗腫瘍抗体の生成に必要とされるため、抗原特異的反応性Ｔ細胞が、ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐワクチン接種によって生成されたことを示すための遅延型過敏症（ＤＴＨ）アッセイを行った。ＦＶＢマウスに、２週間間隔で３回、ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐ、ｐＵＭＶＣ３ベクター、ＩＧＦ－ＩＲペプチドまたはアジュバント単独（プラスミドおよびペプチドは、ＣＦＡ／ＩＦＡアジュバントにより５０ｕｇ／注射で投薬した）のいずれかの注射を与えた。３回目のワクチン接種から２週間後に、マウス耳にＰＢＳまたはＩＧＦ－ＩＲペプチドミックスのいずれかを激しく擦り付け、耳の膨張を３日間モニターすることにより、ＤＴＨアッセイを行った。結果は、ＩＧＦ－ＩＲペプチドに対する有意なＤＴＨ応答が、ＰＢＳで処置した耳と比較したベクターおよびアジュバント対照と比較して（ｐ＜０．０５、４～４８時間、一元配置ＡＮＯＶＡによる）、ペプチドワクチン接種およびｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐワクチン接種マウスにおいて発生したことを実証する。ベクターおよびアジュバント対照はどちらも、ＰＢＳ処置と比較して有意なＤＴＨ反応がなかった。

【０５６２】

ＴｇＭＭＴＶｎｅｕマウスにおける短いｖｓ．伸長されたＩＧＦ－１Ｒエピトープの臨床有効性の評価。腫瘍成長を制御する短いおよび伸長されたエピトーププラスミドワクチンの能力を直接的に比較するために、同一遺伝子腫瘍植え込みモデルを用いた。マウス（ＴｇＭＭＴＶｎｅｕ）を４種のワクチン接種群（ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐ、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐ、ベクターおよびＩＧＦ－ＩＲペプチド）に分け、３回目のワクチン接種から７日後に同一遺伝子乳がん細胞（ＭＭＣ）を植え込んだ。投薬量は、上述の通りであった。腫瘍を形成するＭＭＣ細胞の能力および腫瘍成長速度を測定した。ＩＧＦ－ＩＲペプチドワクチン、短いエピトーププラスミドワクチンおよび伸長されたエピトーププラスミドワクチンは全て、ベクター単独をワクチン接種した群と比較して腫瘍成長を有意に制御した（ｐ＜０．０００１、１４～３１日間）。ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐをワクチン接種したマウスは、最も遅く成長する腫瘍を有したが、ｐＩＧＦ－ＩＲｓｈｅｐをワクチン接種した動物における腫瘍成長と有意に異ならなかった、ｐ＞０．０５。

【０５６３】

遮断試験による治療有効性の作用機序の決定。ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐおよびＩＧＦ－ＩＲペプチドワクチンによって媒介される腫瘍防御におけるＢおよびＴ細胞の役割をさらに描写するために、ＴおよびＢ細胞に特異的な枯渇用抗体を使用して、決定的なエフェクターを遮断した。ワクチン接種後に特異的抗体によりマウスからリンパ球クラスを枯渇させた。ＴまたはＢ細胞を枯渇させた動物においてワクチン接種後にＭＭＣ腫瘍成長を測定した。ｐＩＧＦ－ＩＲｅｘｅｐワクチンは、ＢまたはＴ細胞が枯渇された群を除いて、ベクターワクチン接種動物と比較して腫瘍防御的であった（ｐ＜０．０１）。この結果は、防御的免疫応答における両方のリンパ球クラスの役割を示す。ＩＧＦ－ＩＲペプチドワクチンは、Ｔ細胞が枯渇された群を除いて、ベクターワクチン接種動物と比較して腫瘍防御的であった（ｐ＜０．０１）。Ｂ細胞の枯渇は、ペプチドワクチンによる腫瘍防御に有意な効果がなかった。伸長されたエピトーププラスミドワクチンは、ＢおよびＴ細胞の両方により腫瘍防御的免疫を誘導することができるが、短いエピトープペプチドは、腫瘍防御的Ｔ細胞免疫のみを誘導する。

（実施例６）

個々の抗原ワクチンの安全性および免疫原性の決定

【０５６４】

幹細胞／ＥＭＴ関連タンパク質は、ｌｇＧ抗体免疫を誘発する。図４は、ＢｒＣＡ患者およびボランティアドナーにおける抗体免疫幹細胞／ＥＭＴ抗原の発生率を示す。ボランティアドナー陽性の％を白色バーとして、ＢｒＣＡ患者陽性を黒色バーとして示す。（Ａ）２つの集団の間で発生率において２倍を超える差を有する抗原、（Ｂ）２つの集団の間で陽性度において２倍またはそれに満たない発生率。Ｙ軸、％陽性、Ｘ軸、抗原。

【０５６５】

図５において、集団に基づくエピトープスクリーニング実験の結果を示す。より詳細に

は、図６において、幹細胞／ＥＭＴタンパク質に対する抗原特異的ＩＦＮγ応答。幹細胞／ＥＭＴ抗原に対するＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴ応答。Ｙ軸は、補正されたスポット／ウェル（バックグラウンドに対し補正）を示し、Ｘ軸は、ボランティアドナー（白色バー）およびＢｒＣＡ患者（灰色バー）の両方に対して検査した抗原を示す。データは、チューキーの箱髭による四分位間ボックスプロットとして示す。中央値ＣＳＰＷは、水平バーによって示す。

【０５６６】

さらに、図７において、幹細胞／ＥＭＴタンパク質に対する抗原特異的ＩＬ－１０応答。幹細胞／ＥＭＴ抗原に対するＩＬ－１０　ＥＬＩＳＰＯＴ応答。Ｙ軸は、補正されたスポット／ウェル（バックグラウンドに対し補正）を示し、Ｘ軸は、ボランティアドナー（白色バー）およびＢｒＣＡ患者（灰色バー）の両方に対して検査した抗原を示す。データは、チューキーの箱髭による四分位間ボックスプロットとして示す。中央値ＣＳＰＷは、水平バーによって示す。

【０５６７】

あらゆる齧歯類実験は、ＦＤＡによる新薬治験（ＩＮＤ）開始申請の提出に要求されるものと一貫した同じ標準操作手順（ＳＯＰ）により行われた。免疫学試験のため、ＦＶＢ／ＮＪマウス（ｎ＝７／群）に、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋ＰＢＳ（対照）、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇ　ｐＵＭＶＣ３（ベクター対照）、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇのミックスにおける個々の抗原に由来する検証されたペプチドのそれぞれ、またはＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇの個々の抗原由来の伸長されたエピトープをコードするｐＵＭＶＣ３のいずれかを、７～１０日毎に耳の中の皮内に４回ワクチン接種した。４回目のワクチン接種から３日後に、遅延型過敏症検査（ＤＴＨ）を行った。ペプチドおよびＤＮＡワクチン接種マウスに、そのワクチン接種をしていない耳に擦り付けて、等容量ＤＭＳＯにおける５０μｇの各抗原性ペプチドを与えた。ＣＦＡ／ＩＦＡおよびＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇ　ｐＵＭＶＣ３対照マウスは、ワクチン接種をしていない耳に擦り付けて、ワクチン接種ペプチド（ｎ＝４）、対照ペプチド（ｎ＝４）またはＤＭＳＯ＋ＰＢＳ（ｎ＝６）のいずれかで処置した。ＤＳＭＯにおける抗原特異的ペプチドのミックスにより実験群を検査した。処置前（０時間）および２４時間目に耳を測定し、２時点間の耳の厚さの全体的変化を比較した。チューキーの事後検定による一元配置ＡＮＯＶＡによりｐ＝０．０５レベルで有意性を測定して、処置群の各ペア間の差を決定した。ＤＴＨの１０日後に、マウスを屠殺し、抗原性刺激物質または対照による２日間培養において、３００，０００細胞／ウェルによるＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴアッセイにおける使用のために脾臓を加工した。ボンフェローニの事後検定による二元配置ＡＮＯＶＡによりｐ＝０．０５レベルでＩＦＮγ応答の有意差を測定して、抗原なし刺激（Ａｇなし）を他の刺激のそれぞれと比較して、各処置群内の差を決定した。

【０５６８】

臨床有効性試験のため、ＭＭＴＶ－ｎｅｕＴＧ（ｎｅｕＴＧ）またはＭＭＴＶ－Ｃ３（１）Ｔｇ（Ｃ３Ｔ）トランスジェニックマウス（ｎ＝６／群）に、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋ＰＢＳ、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇ　ｐＵＭＶＣ３、ＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇのミックスとしての同定された短いペプチドエピトープのそれぞれ、または選択された伸長されたエピトープ配列をコードするＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇ　ＰＵＭＶＣ３のいずれかを、７～１０日毎に耳の中の皮内に４回ワクチン接種した。４回目のワクチン接種から７～１０日後に、特定のモデルのための５×１０^{5}個の同一遺伝子腫瘍細胞を皮下に植え込んだ。腫瘍が発達した後に、２～３回／週で測定した。腫瘍体積における有意差は、ボンフェローニの事後検定による二元配置ＡＮＯＶＡによりｐ＝０．０５レベルで考慮して、測定時点における処置群の各ペア間の差を決定した。腫瘍植え込み２８日後に、ＤＴＨを行った。ペプチドおよびＤＮＡワクチン接種マウスに、そのワクチン接種をしていない耳に擦り付けて、５０μｇの各免疫化ペプチド＋等容量ＤＭＳＯを与えた。ＣＦＡ／ＩＦＡおよびＣＦＡ／ＩＦＡ＋５０μｇ　ｐＵＭＶＣ３対照マウスは、ワクチン接種をしていない耳に擦り付けて、免疫化ペプチド（ｎ＝３）、対照ペプチド（ｎ＝３）またはＤＭＳＯ＋ＰＢＳ（

ｎ＝５）のいずれかで処置した。処置前（０時間）および２４時間目に耳を測定し、２時点間の耳の厚さの全体的変化を比較した。チューキーの事後検定による一元配置ＡＮＯＶＡによりｐ＝０．０５レベルにおいて有意性を測定して、処置群の各ペア間の差を決定した。

【０５６９】

マウス凍結保存細胞においてＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴを行ったところ、検証されたＤＴＨ応答は、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴと相関した。ＤＴＨおよびＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴのマッチド解析、７種の異なる抗原の９７種のマッチドアッセイおよび解析において、２種の検査の間に統計的に有意な相関があった、ｐ＜０．０００１。

【０５７０】

マウスにおいて安全性試験を行った。図３５は、複数エピトープＩＧＦ－１Ｒワクチンが、植え込まれた乳がんの成長を阻害することを示す。マウスに、ＩＧＦ－１Ｒペプチドを１週間置いて２回ワクチン接種し、次に、1×10^{6}個のＭＭＣ細胞をｓｑ注射した。データは、８匹のマウス±ＳＥＭの平均の植え込まれた腫瘍測定値を示す（ＰＢＳ単独（黒丸）；ＩＧＦ－１Ｒワクチン（白丸））。

【０５７１】

その上、図１３は、Ｙｂ－１プラスミドに基づくワクチンの免疫原性および有効性を示す。マウスにおけるＹｂ－１ペプチドおよびプラスミドワクチン免疫原性および有効性。（Ａ）ＤＴＨ応答は、５０％ＤＭＳＯにおけるＹｂ１ペプチドミックスの適用２４時間後に、耳の厚さ（ｍｍ）の変化によって測定した。異なるワクチン接種コホート：対照（方法を参照）、ＹＢ１　Ｐｅｐｓ（ペプチドワクチン）、ｐＹＢ１（プラスミドワクチン）およびｐＵｂＶＶ－ＹＢ１由来の個々のＦＶＢ／ＮＪマウスの応答がプロットされている。点線は、ベースラインからの耳の厚さの０．０ｍｍ変化を表す。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１　ｖｓ．対照。（Ｂ）５０％ＤＭＳＯにおけるＹＢ１ペプチドミックスの適用２４時間後に測定されたＤＴＨ応答。上に示されている異なるワクチン接種コホート由来の個々のＦＶＢ／Ｎ／Ｔｇ－ｎｅｕトランスジェニックマウスの応答がプロットされている。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１　ｖｓ．対照。（Ｃ）ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴは、ペプチドまたは対照刺激に対するＴ細胞応答を判定した。プロットされた各点は、アジュバントのみ（白丸）、ベクター（白四角）、ＹＢ１ペプチド（上三角）、ｐＹＢ１（黒四角）またはｐＵＢＶＶ－ＹＢ１（菱形）で処置したワクチン接種群における個々のＦＶＢ／ＮＪマウスのウェル当たりのスポットを表す。線は、応答の平均＆ＳＥＭを示す。いずれの群においてもＹＢ１ペプチド応答に有意性は見出されなかった。

【０５７２】

ＴｇＭＭＴＮｎｅｕマウスにおいて同時ｉｎ　ｖｉｖｏ評価も行った（図１２を参照）。

【０５７３】

ワクチンの構築。現在までに作製されたプラスミド構築物を、補足表２５に示す。各伸長されたエピトープは、ｐＵＭＶＣ３においてコードされた。単一抗原毒性試験が完了したら、検査のための調製において、複数の抗原を有する数種類の構築物を作製した。

【０５７４】

ＨＥＫ２９３細胞へのトランスフェクションによる発現に関して全構築物を検査し、プロテアソーム（proteosome）阻害剤ＭＧ１３２の存在または非存在下で、抗原発現に関して得られた細胞ライセートを評価した。作製された全構築物におけるトランスフェクトされた伸長されたエピトープの発現されたタンパク質が検出された。伸長されたエピトープに対する一次抗体は、長いペプチドとしての伸長されたエピトープを接種したウサギから得られたウサギ抗血清から親和性精製された、あるいは市販の抗体である。ＨＥＫ２９３細胞における個々の抗原の発現されたタンパク質は、単一のプラスミドにおいて複数のエピトープがコードされる場合、単一抗原構築物と比較して、有意に増加した（図１６を参照）。ＨＩＦ１α伸長されたエピトープ発現のウエスタンブロット解析は、プラスミドト

ランスフェクトされたＨＥＫ２９３細胞ライセートにおいて実証した。各プラスミドは、予想されるサイズのタンパク質の発現を方向づけ、これは、ベクタートランスフェクション対照には欠けていた。ＨＩＦ１αペプチド（１０．４ｋＤａ）およびＢＣＭＡ５融合タンパク質のＨＩＦ１α断片（４３．２ｋＤａ）の発現は、それぞれｐＨＩＦ１α（単一抗原ワクチン）およびｐＢＣＭＡ５（５抗原ワクチン）トランスフェクトされたＨＥＫ２９３ライセートにおいて検証された。

【０５７５】

１種のベクターまたは３種の個々の抗原をコードするプラスミドにおいてコードされる数種類の抗原の治療有効性の問題に取り組むために、ｎｅｕＴＧマウスを、ｎｅｕ、ＩＧＦ－ＩＲおよびＩＧＦＢＰ－２に対するワクチンで１８週間目に免疫化した。アジュバント対照のみ群、抗原に由来するペプチドによる群、各単一抗原（５０ｕｇ／各）由来のエピトープをコードする３種のプラスミドによる群、および３種の抗原由来の一体に連結されたエピトープをコードする単一のプラスミドによる群を処置した。ワクチンは全て、対照と比較して、トランスジェニック動物における乳房腫瘍の発達を有意に遅延させた、ペプチド；ｐ＝０．０００４、３種のプラスミド；ｐ，０．０００１および３種の抗原による単一のプラスミド；ｐ＝０．０００３。３種のワクチンアプローチ間のそれぞれの間の有効性に統計的な差はなかった。

【０５７６】

現在までに検査した全抗原は、ＤＴＨおよびＥＬＩＰＯＳＴのいずれかによって、齧歯類モデルにおける免疫原性を示し、ＣＤＨ３を除いて、抗腫瘍効果を示した。例えば、図３は、抗原特異的ｌｇＧ免疫を実証する。ＣＤＨ３に対するｌｇＧ抗体応答のウエスタンブロット検証。組換えヒトＣＤＨ３と（Ｉ）ポリクローナル抗ＣＤＨ３　Ａｂ、代表的ＥＬＩＳＡ陽性ＢｒＣＡ患者試料（ＩＩ）およびＥＬＩＳＡ陰性対象試料（ＩＩＩ）をプローブとするウエスタンブロット。分子量マーカー（左端）。ＣＤＨ３のサイズを１７５ｋＤａにマークする。

【０５７７】

血液化学および組織学的試験によるワクチン接種の毒性の決定。抗原のいずれかで免疫化したマウスのいずれかにおいて観察された、ワクチン接種に対する有害効果はなかった。マウスは、最終解析に先立ち質量減または毛づくろい減少を経験しなかった。個々の抗原ワクチンに関する急性および慢性毒性試験では、毒性が見られなかった；血液学的、化学的または組織学的に。急性および慢性毒性報告（ＳＡＴＢ１およびＣＤＣ２５Ｂに関する）。４回目のワクチン接種の１週間後に急性毒性試験、４回目のワクチン接種の３ヶ月後に慢性毒性試験。

【０５７８】

図３６に示す通り、複数抗原ポリエピトープワクチンは、ｎｅｕ－ＴＧマウスにおける乳がんの発症を予防する。（Ａ）無病生存、（Ｂ）全生存（ｎ＝１５／群）。

ＳＡＴＢ１およびＣＤＣ２５Ｂ毒性結果

【０５７９】

慢性毒性試験。マウスに、ＣＦＡ／ＩＦＡを使用して、１００ｍｃｇ　ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＳＡＴＢ１（３８７－４５０）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤＣ２５Ｂ（１２４－１６４）を７～１０日間置いて４回注射した。対照マウスは処置しなかった（表１および３を参照）。

【表１】

表 1:ワクチン接種および組織/血液採取のタイムライン

慢性毒性試験設計		-30 日目	-20 日目	-10 日目	0 日目	3 ヶ月目
		CFA Vac#1	IFA Vac#2	IFA Vac#3	IFA Vac#4	
対照	n=5	N/A	N/A	N/A	N/A	臓器および血清を採取し、マウスを秤量する
pUMVC3	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hSATB1 (387-450)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hCDC25B (124-164)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	

【０５８０】

血清化学およびＣＢＣ。全群の全血清化学および全血球計算値は、ＣＤＣ２５Ｂ群におけるＨＣＴ、ＳＡＴＢ１群におけるＭＣＨならびにｐＵＭＶＣ３およびＳＡＴＢ１群の両方におけるＰｏｌｙｓを除いて、対照（未処置）マウスと有意に異ならなかった（表５および６を参照）。注目すべきことに、全群のＨＣＴ値は、確立された範囲の限度内である。その上、ＳＡＴＢ１群のＭＣＨ値は、有意に異なるが、これは、対照群よりもＪａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（１５．２～１５．６ｐｇ）から利用できる値の確立された範囲に近い。ｐＵＭＶＣ３媒体も、％Ｐｏｌｙｓにおける有意性を達成し、これは、差が媒体効果であり、ＳＡＴＢ１挿入物の直接的な結果ではない可能性があることを示す（表５～１６を参照）。

【０５８１】

病理学。処置関連の病変は存在せず、これは、ある群を別の群から区別した毒性応答と一貫したと考慮することができる（表１３～１６を参照）。

【０５８２】

質量。ワクチン接種３ヶ月後に、ｐＵＭＶＣ３－ｈＳＡＴＢ１（３８７－４５０）を与えた動物の質量は、２３．４±２．３グラム（ｇ）であり、ｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤＣ２５Ｂ（１２４－１６４）を与えた動物の質量は、２３．４±１．３ｇであり、ｐＵＭＶＣ３を与えた動物の質量は、２３．６±１．４ｇであり、健康な未処置対照は、２１．５±１．１であった。群のいずれの間にも統計的有意差はなかった（表１７～２４を参照）。

【０５８３】

急性毒性試験。マウスに、ＣＦＡ／ＩＦＡを使用して、１００ｍｃｇ　ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＳＡＴＢ１（３８７－４５０）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤＣ２５Ｂ（１２４－１６４）を７～１０日間置いて４回注射した。対照マウスは処置しなかった（表２を参照）。

【表２】

表 2:ワクチン接種および組織/血液採取のタイムライン

急性毒性試験設計		-30 日目	-20 日目	-10 日目	0 日目	10 日目
		CFA Vac#1	IFA Vac#2	IFA Vac#3	IFA Vac#4	
対照	n=5	N/A	N/A	N/A	N/A	臓器および血清を採取し、マウスを秤量する
pUMVC3	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hSATB1 (387-450)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hCDC25B (124-164)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	

【０５８４】

血清化学およびＣＢＣ。全群の全血清化学および全血球計算値は、ＳＡＴＢ１およびＣ

ＤＣ２５Ｂ群におけるクロライド、ＣＤＣ２５Ｂ群におけるカルシウム、Ｏｓｍ、ＡＬＴ、ＰｏｌｙｓならびにｐＵＭＶＣ３群におけるＬｙｍｐｈを除いて、対照（未処置）マウスと有意に異ならなかった（表７および８）。注目すべきことに、ＳＡＴＢ１およびＣＤＣ２５Ｂ群におけるクロライドは、対照群よりも確立された範囲（１１０～２０４ｍｅｑ／ｌ）に近い。同様に、ＣＤＣ２５Ｂ群におけるＯｓｍは、対照群よりも確立された範囲（３２１～３３０任意単位）に近い。全群のＡＬＴは、確立された範囲の限度内である（表５～１６を参照）。

【０５８５】

病理学。処置関連の病変は存在せず、これは、ある群を別の群から区別した毒性応答と一貫したと考慮することができる（表１７～２４）。

【０５８６】

質量。ワクチン接種１０日後に、ｐＵＭＶＣ３－ｈＳＡＴＢ１（３８７－４５０）を与えた動物の質量は、２０．９±０．７グラム（ｇ）であり、ｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤＣ２５Ｂ（１２４－１６４）を与えた動物の質量は、２１±１．２ｇであり、ｐＵＭＶＣ３を与えた動物の質量は、２１．３±１．０ｇであり、健康な未処置対照は、２１．４±１．５ｇであった。群のいずれの間にも統計的有意差はなかった。

ＨｉｆｌａおよびＣＤ１０５毒性結果

【０５８７】

慢性毒性試験。マウスに、ＣＦＡ／ＩＦＡを使用して、１００ｍｃｇ　ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆｌａ（３０－１１９）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）を７～１０日間置いて４回注射した。対照マウスは処置しなかった（表３を参照）。

【表３】

表 3:ワクチン接種および組織/血液採取のタイムライン

慢性毒性試験設計		-30 日目	-20 日目	-10 日目	0 日目	3 ヶ月目
		CFA Vac#1	IFA Vac#2	IFA Vac#3	IFA Vac#4	
対照	n=5	N/A	N/A	N/A	N/A	臓器および血清を採取し、マウスを秤量する
pUMVC3	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hHif1a (30-119)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hCD105 (87-138)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	

【０５８８】

血清化学およびＣＢＣ。全群の全血清化学および全血球計算値は、ｐＵＭＶＣ３およびＨｉｆｌａ群におけるＢＵＮ、全群におけるアニオンギャップ、ｐＵＭＶＣ３群における重量モル浸透圧濃度ならびにＨｉｆｌａおよびＣＤ１０５群におけるコレステロールを除いて、対照（未処置）マウスと有意に異ならなかった（表９および１０）。注目すべきことに、有意に異なる群におけるＢＵＮおよびアニオンギャップは、対照群よりも確立された範囲（それぞれ１８～２８ｍｇ／ｄｌおよび２３．３～２７任意単位）に近い。重量モル浸透圧濃度の確立された範囲は、３２１～３３０であるが、いずれの群もこの範囲内ではなく、処置群は、未処置マウスと有意に異ならなかった。コレステロールは、対照群と比較して処置群において有意に異なるが、全群の値は、５０～１３８の確立された範囲の限度内である（表５～１６を参照）。

【０５８９】

病理学。この試験のために臓器を採取したが、病理学者によって未だ解析されていない（表１７～２４を参照）。

【０５９０】

質量。ワクチン接種３ヶ月後に、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆｌａ（３０－１１９）を与え

た動物の質量は、２３．４±２．４グラム（ｇ）であり、ｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）を与えた動物の質量は、２２．３±１．６ｇであり、ｐＵＭＶＣ３を与えた動物の質量は、２１．５±１．４ｇであり、健康な未処置対照は、２３．１±１．７ｇであった。群のいずれの間にも統計的有意差はなかった。

【０５９１】

急性毒性試験。マウスに、ＣＦＡ／ＩＦＡを使用して、１００ｍｃｇ　ｐＵＭＶＣ３単独、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆ１ａ（３０－１１９）またはｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）を７～１０日間置いて４回注射した。対照マウスは処置しなかった（表４を参照）。

【表４】

表 4:ワクチン接種および組織/血液採取のタイムライン

急性毒性試験設計		-30 日目	-20 日目	-10 日目	0 日目	10 日目
		CFA Vac#1	IFA Vac#2	IFA Vac#3	IFA Vac#4	
対照	n=5	N/A	N/A	N/A	N/A	臓器および血清を採取し、マウスを秤量する
pUMVC3	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hHif1a (30-119)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	
pUMVC3-hCD105 (87-138)	n=5	100μg	100μg	100μg	100μg	

【０５９２】

血清化学およびＣＢＣ。全群の全血清化学および全血球計算値は、Ｈｉｆ１ａ群におけるコレステロール＆グロブリン、全群の亜リン酸（Phosphorous）、ｐＵＭＶＣ３群におけるカルシウム、ＣＤ１０５群におけるクロライドならびにｐＵＭＶＣ３およびＨｉｆ１ａ群におけるＬｙｍｐｈ＆白血球細胞を除いて、対照（未処置）マウスと有意に異ならなかった（表５～１６を参照）。コレステロール、白血球細胞およびカルシウムは、対照群と比較してＨｉｆ１ａ群において有意に異なるが、全群の値は、それぞれ５０～１３８ｍｇ／ｄｌ、２～１５Ｋ／μＬ＆８～１４ｍｅｑ／ｌの確立された範囲の限度内である。注目すべきことに、処置群におけるグロブリン、クロライドおよび亜リン酸は、対照群よりも確立された範囲（それぞれ１．９～２．４ｇ／ｄＬ、１１０～２０４ｍｅｑ／ｌ＆４．６～１０．８ｍｇ／ｄｌ）に近い（表５～１６を参照）。

【０５９３】

病理学。処置関連の病変は存在せず、これは、ある群を別の群から区別した毒性応答と一貫したと考慮することができる（表１７～２４）。

【０５９４】

質量。ワクチン接種１０日後に、ｐＵＭＶＣ３－ｈＨｉｆ１ａ（３０－１１９）を与えた動物の質量は、２０．８±１．６グラム（ｇ）であり、ｐＵＭＶＣ３－ｈＣＤ１０５（８７－１３８）を与えた動物の質量は、２０．５±１．４ｇであり、ｐＵＭＶＣ３を与えた動物の質量は、２１．５±２．２ｇであり、健康な未処置対照は、２１．１±１．１ｇであった。群のいずれの間にも統計的有意差はなかった（表５～１６を参照）。

【表５】

表 5:全群の(慢性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hSATB1 (387-450)		pUMVC3-hCDC25B(124-164)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
グルコース血清(mg/dl)	123.5	52-159	128	52-162	135	46-208	67	47-102
BUN (mg/dl)	27	22-33	25	21-33	31	27-36	26.5	25-30
クレアチニン(mg/dl)	0.25	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3	0.2	0.2-0.2
ナトリウム(meq/l)	151.5	150-155	151	149-153	150	147-152	152.5	152-153
カリウム(meq/l)	9.55	9-10.2	8.1	7.8-9.3	8.7	6.5-9.7	8.7	8.1-8.8
Na/K 比	15.5	15-17	19	16-19	17	16-23	17.5	17-19
クロライド(meq/l)	107	105-110	108	107-108	106	105-108	110	105-113
二酸化炭素(meq/l)	18.5	15-23	19	16-25	19	16-29	23	17-31
アニオンギャップ	35.5	32-39	32	26-37	30	24-37	28	25-32
カルシウム(meq/l)	10.05	9.6-10.6	9.7	9.3-10.4	9.7	9.1-10	9.8	9.3-9.8
リン(meq/l)	18.9	17-22.3	18	14.9-19.7	18	15.7-21	15.45	13.9-18.9
Osm	314.5	312-326	313	310-316	313	307-316	313	311-316
総タンパク質(g/dl)	5.25	4.6-5.4	5.2	4.8-5.6	5.2	4.7-5.9	5.45	4.9-5.5
アルブミン(g/dl)	3.1	2.8-3.2	3	2.8-3.1	2.9	2.6-3.3	3.1	2.7-3.2
グロブリン(g/dl)	2.15	1.8-2.2	2.1	2-2.5	2.3	2.1-2.6	2.3	2.2-2.4
Alb/Glob 比	1.5	1.4-1.6	1.4	1.2-1.5	1.3	1.2-1.3	1.3	1.2-1.4
総ビリルビン(mg/dl)	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.1	0.1	0.1-0.1
ALP (U/L)	99.5	90-108	107	75-148	100	82-149	101	88-114
GGT (U/L)	1	0-2	1	0-1	1	0-1	1	1-1
ALT (U/L)	56	32-61	48	41-59	43	39-57	58	51-65
AST (U/L)	140	73-207	172	104-210	98	78-181	139	126-145
コレステロール(mg/dl)	125	98-133	138	131-150	129	118-150	129	119-133

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表６】

表 6:全群の(慢性)CBC の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hSATB1 (387-450)		pUMVC3-hCDC25B(124-164)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
WBC(K/μL)	2.65	2.4-3.7	1.7	0.6-3.9	1.7	1.4-2.5	1.2	1.1-2.7
RBC(M/μL)	9.66	8.56-11.2	9.28	8.78-9.54	9.52	9.06-10.84	8.95	7.32-9.2
HGB (g/dl)	13.2	11-13.6	12.8	12-14.6	14	13.6-15.6	12.3	10-13.2
HCT (%)	50	46-56.4	46.8	44.6-48.8	48.4	46.2-55.6	44.6 *	37.6-44.8
MCV (fL)	51.65	50.5-53.9	51.1	49.7-51.2	50.9	49.6-51.7	50	48.9-51.3
MCH (pg)	13.3	12.2-13.9	14	13.3-15.4	14.5 *	14.2-15.1	13.95	13.5-14.4
MCHC (%)	25.35	24-26.9	28.1	25.9-30	28.1	19-29.7	27.75	26.8-29.3
血小板数(K/μL)	860	540-1072	734	672-952	768	568-1104	478	320-1006
Polys(/μL)	475	180-540	130 *	0-340	90 *	10-280	115	50-380
Lymph(/μL)	2140	1750-2960	1260	0-3550	1460	1260-2330	1050	990-2240
Monos(/μL)	125	80-260	70	0-200	30	30-120	50	20-80
Eos(/μL)	35	0-80	0	0-40	30	0-60	0	0-10
Baso(/μL)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0	0-0

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表７】

表 7:全群の(急性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hSATB1 (387-450)		pUMVC3-hCDC25B(124-164)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
グルコース血清(mg/dl)	226	111-267	198	93-266	259	67-356	258	57-343
BUN (mg/dl)	26	25-28	30	24-33	26	23-28	25	24-32
クレアチニン(mg/dl)	0.2	0.2-0.2	0.2	0.2-0.2	0.3	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3
ナトリウム(meq/l)	147	145-150	148	146-149	148	147-150	149	146-151
カリウム(meq/l)	7.2	6.9-8.4	8	6.6-9	8.2	7.4-9	8.2	7.6-9
Na/K 比	21	18-21	19	17-22	18	17-20	18	17-20
クロライド(meq/l)	105	102-108	109	105-110	109 *	107-113	109 *	108-111
二酸化炭素(meq/l)	19	16-22	17	14-22	20	14-24	22	17-23
アニオンギャップ	29	28-35	30	27-34	25	23-32	26	25-29
カルシウム(meq/l)	9.2	9-9.7	9.1	8.6-9.7	9.5	9.3-10.3	10.2 *	9.6-10.9
リン(meq/l)	18.6	12.9-21	13.9	12-19.3	19.6	17.9-21.6	18	15.8-19.7
Osm	308	306-312	310	307-312	314	308-317	316 *	310-317
総タンパク質(g/dl)	4.9	4.3-5.4	4.8	4.5-5.4	4.6	4.3-5.6	4.6	4.4-5.4
アルブミン(g/dl)	3	2.7-3.3	3	2.7-3.1	2.7	2.5-3.2	2.7	2.6-3.2
グロブリン(g/dl)	1.8	1.6-2.1	2	1.8-2.3	1.9	1.7-2.4	1.9	1.8-2.2
Alb/Glob 比	1.6	1.6-1.7	1.4	1.3-1.7	1.4	1.2-1.5	1.4	1.4-1.5
総ビリルビン(mg/dl)	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2
ALP (U/L)	95	92-107	103	83-118	97	81-109	97	89-107
GGT (U/L)	0	0-1	0	0-1	0	0-1	0	0-1
ALT (U/L)	36	28-38	70	45-77	69	46-71	62 *	56-143
AST (U/L)	100	65-235	133	104-196	108	90-174	124	117-130
コレステロール(mg/dl)	136	113-155	121	108-134	104	89-121	97	86-124

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表８】

表 8:全群の(急性)CBC の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hSATB1 (387-450)		pUMVC3-hCDC25B(124-164)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
WBC(K/μL)	4	3.2-4.6	2.8	1.6-3.8	2.5	1.9-4.2	3.6	3.1-4.4
RBC(M/μL)	9.2	8.12-9.58	9.2	8.16-9.34	8.64	7.92-9.6	8.36	7.96-9.16
HGB (g/dl)	13.6	12.4-14	13.2	12-14	12.4	11.6-14	12	11.2-14
HCT (%)	44.8	41-46.8	44	38.8-45.8	41.6	39.2-47	40.4	38.8-45.4
MCV (fL)	48.7	48.3-50.5	48.2	47.3-49.1	49.4	48.1-50	49	48.1-49.7
MCH (pg)	14.5	13.6-15.3	14.7	14.3-14.9	14.6	13.8-14.9	14.5	14.3-15.3
MCHC (%)	29.9	27.8-30.9	30.4	29.7-31.5	29.9	28.7-30	29.8	29.3-30.9
血小板数(K/μL)	816	598-968	844	528-896	978	728-1130	1080	508-1100
Polys(/μL)	310	70-340	230	120-340	270	190-460	510 *	310-640
Lymph(/μL)	3800	3070-4190	2600 *	1310-3380	2230	1500-3600	2810	2530-3960
Monos(/μL)	60	0-140	80	0-190	100	80-150	160	120-180
Eos(/μL)	0	0-50	30	0-30	0	0-40	0	0-40
Baso(/μL)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0	0-0

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表９】

表 9:全群の(慢性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hHif1a(30-119)		pUMVC3-hCD105(87-138)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
グルコース(mg/dl)	211	58-242	177	89-341	227	75-333	239	86-301
BUN (mg/dl)	32	25-34	26	25-29	26 **	21-27	24 **	20-28
クレアチニン(mg/dl)	0.3	0.3-0.3	0.3	0.2-0.3	0.3	0.3-0.4	0.3	0.2-0.3
ナトリウム(meq/l)	152	151-153	150	149-151	152	149-153	150	148-154
カリウム(meq/l)	9	7.8-9.4	7.4	7.3-9	8.5	7.7-9.4	7.3	7-9.7
Na/K 比	17	16-20	20	17-20	18	16-19	21	16-21
クロライド(meq/l)	110	106-112	109	106-111	111	110-114	111	110-112
二酸化炭素(meq/l)	17	15-24	22	20-22	21	19-22	19	19-22
アニオンギャップ	34	29-36	27 *	27-29	27 *	26-30	25 **	24-33
カルシウム(meq/l)	9.8	9.4-10	9.2	9.1-10.1	9.7	9.5-9.8	9.4	8.9-9.8
リン(meq/l)	19.3	14.8-21	17.2	11.6-17.3	18.5	16.2-19.5	15.5	13.4-16.8
Osm	321	315-321	314 *	308-320	318	314-322	315	312-316
総タンパク質(g/dl)	4.7	4.7-5.1	4.7	4.5-6.6	4.5	4.3-5.5	4.5	4.3-5.4
アルブミン(g/dl)	2.8	2.8-3	2.6	2.5-3.5	2.5	2.4-3.2	2.5	2.5-3.1
グロブリン(g/dl)	1.9	1.9-2.1	2.1	2-3.1	2	1.9-2.3	1.9	1.8-2.3
Alb/Glob 比	1.5	1.4-1.5	1.3	1.1-1.3	1.3	1.2-1.4	1.3	1.3-1.4
総ビリルビン(mg/dl)	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2	0.1	0.1-0.2
ALP (U/L)	90	79-103	88	50-96	92	80-97	87	81-96
GGT (U/L)	0	0-1	0	0-0	0	0-1	0	0-1
ALT (U/L)	44	43-60	55	41-59	50	45-56	51	39-60
AST (U/L)	100	75-102	111	110-228	98	83-142	107	79-184
コレステロール(mg/dl)	135	106-144	106	88-124	99 *	88-117	94 **	83-118

**p<0.01、対照(未処置)と比較

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表１０】

表 10:全群の(慢性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hHif1a(30-119)		pUMVC3-hCD105(87-138)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
WBC(K/μL)	3.8	2.3-5.6	3.8	2.2-5	3.4	3-5.2	4.4	2.8-6.4
RBC(M/μL)	9.96	7.2-10.32	9.24	8.62-9.68	8.8	8.2-10.02	8.9	8.14-9.72
HGB (g/dl)	14.8	10.4-15.4	13.4	12.6-14	13.2	11.6-15	13	12.2-14.2
HCT (%)	47.2	34.4-50.8	43.2	41.2-49.2	42.4	39.2-47.4	41.4	38-45.8
MCV (fL)	48.9	47.3-49.3	47.4	46.3-50.9	48	47.2-48.6	46.7	45.8-47.4
MCH (pg)	15	14.4-15.1	14.5	14.3-14.7	15	14.2-15	14.7	14.6-15.1
MCHC (%)	30.7	30.2-31.3	30.7	28.1-31	30.9	29.5-31.7	31.8	31.1-32.5
血小板数(K/μL)	908	598-1080	950	630-1112	908	842-1210	910	722-972
Polys(/μL)	230	50-340	390	180-2600	410	170-680	490	260-560
Lymph(/μL)	3570	2160-5260	2390	1740-3910	2960	2400-4470	4000	2210-5890
Monos(/μL)	0	0-0	0	0-150	0	0-40	30	0-40
Eos(/μL)	0	0-40	0	0-30	30	0-80	0	0-90
Baso(/μL)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0	0-0

【表１１】

表 11:全群の(急性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hHif1a(30-119)		pUMVC3-hCD105(87-138)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
WBC(K/μL)	4.3	3.6-5.1	2.6	2-2.8	2.9	1.5-3.9	3.4	2.3-4.6
RBC(M/μL)	9.2	8.5-9.9	9.2	8.2-9.5	9.1	7.4-9.78	9.66	9.18-10.77
HGB (g/dl)	12.9	12.3-14.4	13.2	11.4-13.8	12.9	9.6-14.1	13.8	13.5-15.6
HCT (%)	44.4	42-50.4	43.8	38.4-45.9	43.8	36.3-46.5	46.8	44.4-51.9
MCV (fL)	48.5	19.6-51	48.3	46.9-48.8	47.7	47.4-48.9	48.3	48-49.1
MCH (pg)	14.6	13.4-15	14.4	13.9-14.5	14.3	12.8-14.5	14.5	14.2-14.8
MCHC (%)	29.8	27.7-30.3	29.7	29-30.1	29.8	26.1-30.5	30.1	29.4-30.2
血小板数(K/μL)	687	414-894	843	450-1227	825	474-1032	825	597-1011
Polys(/μL)	140	40-330	200	20-350	480	100-630	360	90-480
Lymph(/μL)	4130	3460-4540	2160	1580-2460	2470	1200-3240	2750	2120-4050
Monos(/μL)	130	40-150	140	80-140	70	0-120	140	90-210
Eos(/μL)	40	0-150	30	0-80	0	0-30	40	0-60
Baso(/μL)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0	0-0

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表１２】

表 12:全群の(急性)血清化学の概要(中央値および範囲)

パラメータ(単位)	対照/未処置		pUMVC3		pUMVC3-hHif1a(30-119)		pUMVC3-hCD105(87-138)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
グルコース血清(mg/dl)	122	60-192	66	54-162	83	70-84	85	75-113
BUN (mg/dl)	27	24-30	26	20-28	25	23-28	25	19-25
クレアチニン(mg/dl)	0.3	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3	0.3	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3
ナトリウム(meq/l)	150	148-153	151	149-152	150	149-153	152	151-153
カリウム(meq/l)	8.9	8.1-9.5	9.3	8.4-9.8	8.9	8.1-9.5	9.2	8.9-9.4
Na/K 比	17	16-19	16	15-18	17	16-19	17	16-17
クロライド(meq/l)	105	102-108	108	107-108	109	104-109	108	107-111
二酸化炭素(meq/l)	17	12-22	19	16-23	20	19-22	20	19-22
アニオンギャップ	36	33-43	34	26-37	31	30-34	32	30-34
カルシウム(meq/l)	9.7	9.4-10.4	9.4	9-9.6	9.5	9.4-9.8	9.6	9.5-9.7
リン(meq/l)	18.8	17.6-21.1	14.9	14.1-15.7	15	11.2-15.8	13.3	12.3-14.7
Osm	312	310-315	311	309-314	309	307-317	311	311-317
総タンパク質(g/dl)	4.8	4.4-5	4.9	4.4-5.1	5	4.7-5.2	5	4.9-5.1
アルブミン(g/dl)	3	2.8-3.2	3.1	2.7-3.3	3	2.9-3.2	3	3-3.2
グロブリン(g/dl)	1.8	1.6-1.8	1.8	1.7-2	1.9	1.8-2.2	1.9	1.9-2
Alb/Glob 比	1.8	1.7-1.8	1.7	1.6-1.8	1.6	1.4-1.8	1.6	1.5-1.7
総ビリルビン(mg/dl)	0.2	0.2-0.3	0.2	0.2-0.3	0.2	0.2-0.2	0.2	0.2-0.2
ALP (U/L)	124	106-140	108	88-120	114	97-119	115	106-117
GGT (U/L)	0	0-0	0	0-1	0	0-0	0	0-0
ALT (U/L)	44	41-46	42	34-51	54	47-105	41	38-52
AST (U/L)	122	88-135	95	76-149	109	89-161	113	87-147
コレステロール(mg/dl)	129	111-143	114	94-126	105	101-107	113	106-128

*p<0.05、対照(未処置)と比較

【表１３】

表 13:対照(未処置)マウスの組織学的検査(慢性)

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
心臓	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
腎臓	NSL	NSL	軽度尿細管拡張症	N/A	NSL
肺	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
肝臓	軽度 MF ランダム MG、限局性軽度急性肝壊死	軽度 MF ランダム MG、限局性軽度急性肝壊死	軽度 MF MG	N/A	軽度 MF MG
胸腺	NSL	NSL	NSL	N/A	N/A
脾臓	NSL	NSL	軽度ヘモジデリン沈着症	N/A	NSL
膵臓	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
耳	NSL	限局性軽度好中球性皮膚炎&毛包炎(偶発的)	NSL	N/A	N/A
卵巣	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
リンパ節	小断片	NSL	NSL	N/A	NSL
褐色脂肪	NSL	N/A	NSL	N/A	N/A
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	N/A	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

NSL:有意な病変なし
MF:多巣性
MG:小肉芽腫
NA:組織利用できず

【表１４】

表 14:pUMVC3 免疫化マウスの組織学的検査(慢性)

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
心臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肺	NSL	軽度 PV PB LA	軽度 PV LA	NSL	NSL
副腎	軽度 x ゾーンリピドーシス	NSL	軽度 x ゾーンリピドーシス	NSL	軽度 x ゾーンリピドーシス
肝臓	MF ランダム MG	軽度 MF ランダム MG	軽度 MF ランダム MG	軽度 MF ランダム MG	中等度ランダム MG&EMH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	N/A
脾臓	NSL	NSL	軽度ヘモジデリン沈着症&MZ 拡大	軽度ヘモジデリン沈着症&MZ 拡大	軽度ヘモジデリン沈着症&MZ 拡大
膵臓	軽度膵島拡張	軽度膵島拡張	軽度膵島拡張	NSL	軽度膵島拡張
耳	FE 中等度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性(pyogranulomatous)耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 重度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う
卵巣	N/A	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	N/A	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	N/A	NSL	NSL	NSL	NSL
リンパ節	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	軽度細胞外脂質	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死;小さい	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死
褐色脂肪	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

FE:限局的に大規模
LH:リンパ系肥厚
MZ:辺縁帯
EMH:髄外造血
PV:傍血管(Paravascular)
PB:傍気管支(Parabronchial)
LA:リンパ系凝集

【表１５】

表 15:pUMVC3-hSATB1(387-450)免疫化マウスの組織学的検査(慢性)

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	顆粒球性肥厚	顆粒球性肥厚	顆粒球性肥厚	顆粒球性肥厚	顆粒球性(granluocytic)肥厚
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肺	NSL	NSL	軽度 PV PB LA	最小 PV PB LA	中等度 PV PB LA
副腎	軽度 x ゾーンリピドーシス	軽度 x ゾーンリピドーシス	NSL	軽度 x ゾーンリポフスチン沈着症	NSL
肝臓	軽度ランダム MG&EMH	軽度ランダム MG&EMH	軽度ランダム MG	軽度 mf ランダム MG	軽度ランダム MG
胸腺	NSL	NSL	小さい	N/A	NSL
脾臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 重度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う
卵巣	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
骨格筋	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
リンパ節	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死; 中等度類洞(sinuoisald)ヘモジデリン沈着症&急性出血	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死
褐色脂肪	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

【表１６】

表 16:pUMVC3-hCDC25B(124-164)免疫化マウスの組織学的検査(慢性)

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	顆粒球性(granluocytic)肥厚	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肺	中等度 PV PB LA	NSL	軽度 PV PB LA	中等度 PV PB LA	軽度 PV PB LA
副腎	軽度 x ゾーンリポフスチン沈着症	NSL	軽度 x ゾーンリポフスチン沈着症	NSL	NSL
肝臓	軽度ランダム MG	軽度ランダム MG	軽度ランダム MG	中等度 PV PB LA&軽度 MF 急性壊死	軽度ランダム MG
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う	FE 中等度&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性を伴う
卵巣	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
骨格筋	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
リンパ節	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、顕著な胚中心、嚢下洞における限局性急性壊死
褐色脂肪	N/A	NSL	N/A	N/A	N/A
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

【表１７】

表 17:対照(未処置)マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	NSL	NSL	NSL	NSL	軽度ランダム EMH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心
膵臓	軽度膵島拡張	N/A	軽度膵島拡張	NSL	NSL
耳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
卵巣	NSL	NSL	NSL	小試料 - CL のみ	小試料 - CL のみ
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
流入領域および/または遠位 LN	NSL	NSL	中等度類洞増加したマスト細胞	僅かな胚中心	N/A
褐色脂肪	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

【表１８】

表 18:pUMVC3 免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	間質における軽度 MF リンパ球	NSL	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	軽度多巣性紡錘細胞肥厚
肝臓	軽度ランダム EMH&小肉芽腫	限局性軽度線維症&好中球	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH&ランダム MG	軽度 MF EMH&ランダム MG
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	軽度辺縁帯細胞過形成	軽度辺縁帯細胞過形成&胚中心	軽度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	FE 中等度～重度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性(注射部位)を伴う	FE 軽度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性(注射部位)を伴う	FE 中等度～重度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性(注射部位)を伴う	FE 中等度肉芽腫性&限局性膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、表皮過形成慢性活動性(注射部位)を伴う	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、上皮&軟骨性肥厚&出血&嚢胞性(cytic)変性(degenertaion)、慢性活動性(注射部位)を伴う
卵巣	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
骨格筋	NSL	多巣性軽度～中等度肉芽腫性から線維症筋炎&蜂巣炎	多巣性軽度～中等度肉芽腫性から線維症筋炎&蜂巣炎	多巣性軽度～中等度肉芽腫性から線維症筋炎&蜂巣炎	NSL
流入領域および/または遠位 LN	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs:洞内に軽度赤血球細胞
褐色脂肪	N/A	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

【表１９】

表 19:pUMVC3-hSATB1(387-450)免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	軽度 MF EMH&ランダム MG	中等度 MF EMH&ランダム MG:限局性線維症&好中球	軽度 EMH	中等度 EMH&ランダム MG	中等度 EMH&ランダム MG:限局性軽度急性凝固性壊死
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性肥厚、慢性活動性(注射部位)を伴う	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性肥厚、慢性活動性(注射部位)を伴う	中等度肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性肥厚、慢性活動性(注射部位)を伴う	中等度～重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性肥厚、慢性活動性(注射部位)を伴う	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性&拡張された&顕著な神経、慢性活動性(注射部位)を伴う
卵巣	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	N/A	NSL	NSL
骨格筋	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
流入領域および/または遠位 LN	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs、膿肉芽腫性リンパ節炎(lymphadentitis)が顕著	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs	洞における細胞外脂質&泡沫状 macs:類洞における赤血球細胞、組織球&ヘモジデリン	類洞における脂質&脂質を持った mac、軽度の結節周囲(pernodal)肉芽腫性蜂巣炎(cellultis)を伴う;類洞における最小脂質&脂質を持った macs	類洞における脂質&脂質を持った macs:類洞における組織球
褐色脂肪	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	乳腺脂肪体 - 管軽度肥厚。試験したいずれの組織にもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

【表２０】

表 20:pUMVC3-hCDC25B(124-164)免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症	軽度 MF 尿細管拡張症、多巣性軽度尿細管肥厚&嚢胞
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	軽度 EMH	軽度限局性線維症&好中球、軽度 EMH	軽度 EMH	軽度 EMH	軽度 EMH&MG と ISCH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心	中等度辺縁帯細胞過形成&胚中心
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性&慢性活動性を伴う	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性&扁平上皮保持嚢胞、慢性活動性を伴う	重度組織球性から肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、上皮&軟骨性肥厚、慢性活動性を伴う	中等度肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、表皮過形成、慢性活動性を伴う	重度肉芽腫性&膿肉芽腫性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎/筋炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し MF、表皮過形成、慢性活動性を伴う
卵巣	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
子宮	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
唾液腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
骨格筋	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
流入領域および/または遠位 LN	類洞における顕著な脂質&脂質を持った macs;多巣性軽度肉芽腫性リンパ節炎;類洞における組織球	類洞における顕著な脂質&脂質を持った macs;多巣性軽度肉芽腫性リンパ節炎;類洞における組織球	類洞における顕著な脂質&脂質を持った macs;多巣性軽度肉芽腫性リンパ節炎;類洞における組織球	類洞における顕著な脂質&脂質を持った macs;多巣性軽度肉芽腫性リンパ節炎;類洞における組織球	類洞における顕著な脂質&脂質を持った macs;多巣性軽度肉芽腫性リンパ節炎;類洞における組織球
褐色脂肪	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない

ISCH:類洞内細胞細胞過形成

【表２１】

表 21:未処置(対照)マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
腎臓	NSL	軽度多巣性尿細管拡張症	軽度多巣性尿細管拡張症	N/A	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
肝臓	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	N/A	最小 EMH
胸腺	NSL	NSL	軽度髄様細胞過形成	N/A	NSL
脾臓	NSL	NSL	NSL	N/A	軽度辺縁帯細胞過形成
膵臓	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
耳	最小リンパ球性限局性皮膚炎	NSL	NSL	N/A	NSL
卵巣	NSL	NSL	N/A	N/A	NSL
輸卵管	NSL	NSL	NSL	N/A	NSL
DLN	最小胚中心	N/A	NSL	N/A	NSL
遠位 LN	NSL	N/A	NSL	N/A	NSL
コメント	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の組織学的証拠もない。	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の組織学的証拠もない。	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の組織学的証拠もない。	N/A	試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の組織学的証拠もない。

【表２２】

表 22:pUMVC3 免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	軽度尿細管拡張症&多巣性軽度尿細管肥厚	軽度尿細管拡張症&多巣性軽度尿細管肥厚	軽度尿細管拡張症&多巣性軽度尿細管肥厚	NSL	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	軽度辺縁帯肥厚	軽度辺縁帯肥厚、軽度遊離脂質	軽度辺縁帯細胞過形成	中等度辺縁帯肥厚	中等度辺縁帯肥厚
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性
卵巣	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
輸卵管	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
DLN	LH 中等度と MF リピドーシス	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。
遠位 LN	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	注射部位以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない&これはアジュバントに関係する可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない&これはアジュバントに関係する可能性が高い。	注射部位以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない&これはアジュバントに関係する可能性が高い。	注射部位以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない&これはアジュバントに関係する可能性が高い。

【表２３】

表 23:pUMVC3-hHif1a(30-119)免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	NSL	NSL	NSL	NSL	
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	
腎臓	限局性軽度尿細管肥厚	NSL	中等度片側性水腎症	NSL	最小尿細管拡張症
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH	中等度 MF EMH	中等度 EMH	軽度 MF EMH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	中等度辺縁帯肥厚	中等度辺縁帯肥厚	中等度辺縁帯肥厚	中等度辺縁帯肥厚	軽度辺縁帯肥厚
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	
耳	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性
卵巣	N/A	N/A	NSL	NSL	NSL
輸卵管	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
DLN	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。
遠位 LN	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。

【表２４】

表 24:pUMVC3-hHif1a(87-138)免疫化マウスの組織学的検査

臓器	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	マウス 5
骨髄	顆粒球性肥厚	NSL	NSL	NSL	NSL
脳	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
腎臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
副腎	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
肝臓	軽度 MF EMH	軽度限局性急性凝固性壊死	軽度限局性急性凝固性壊死と好中球,軽度 EMH	軽度 MF EMH	軽度 MF EMH
胸腺	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
脾臓	NSL	中等度辺縁帯細胞過形成	中等度辺縁帯細胞過形成	NSL	中等度辺縁帯細胞過形成
膵臓	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
耳	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性	FE 中等度肉芽腫性&リンパ球性耳介軟骨炎&皮膚炎/蜂巣炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴い、癒着に対し多巣性、慢性活動性
卵巣	N/A	NSL	NSL	NSL	NSL
輸卵管	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
DLN	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性最小肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性中等度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。	多巣性軽度肉芽腫性&リンパ球性腺炎、脂質を持ったマクロファージ&遊離脂質を伴う。中等度 LH。
遠位 LN	NSL	NSL	NSL	NSL	NSL
コメント	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。	注射部位&DLN 以外には、試験した組織のいずれにもいかなる被験物質関連病変の証拠もない、これはアジュバントによるものである可能性が高い。

DLN:流入領域リンパ節

【０５９５】

その一部を本明細書に記載されている通りに対象に投与した、プラスミドに基づくワクチンの例示的なリストを表２５に示す。

【表２５－１】

表 25:現在までに構築されたプラスミドに基づくワクチン

プラスミド名	サイズ (bp)	発現される抗原(複数可)	エピトープ領域 (a.a.番号)	プラスミド型
pCD105(87-138)	4210	CD105/エンドグリン	87-138	単一 Ag
pCDC25B(124-164)	4177	CDC25B	124-164	単一 Ag
pCDH3(85-164)	4294	CDH3/P-カドヘリン	85-164	単一 Ag
pHIF1α(30-119)	4324	HIF1α	30-119	単一 Ag
pMDM2(53-129)	4288	MDM2/HDM2	53-129	単一 Ag
pSATB1(387-450)	4246	SATB1	387-450	単一 Ag
pSOX2(185-243)	4231	SOX2	185-243	単一 Ag
pYB1(130-161)	4153	Yb-1	130-161	単一 Ag
pUbGM-CD105	4424	CD105/エンドグリン	87-138	ユビキチン-融合 1
pUbGM-CDC25B	4391	CDC25B	124-164	ユビキチン-融合 1
pUbGM-CDH3	4508	CDH3/P-カドヘリン	85-164	ユビキチン-融合 1
pUbGM-HIF1α	4538	HIF1α	30-119	ユビキチン-融合 1
pUbGM-MDM2	4502	MDM2/HDM2	53-129	ユビキチン-融合 1
pUbGM-SATB1	4460	SATB1	387-450	ユビキチン-融合 1
pUbGM-SOX2	4445	SOX2	185-243	ユビキチン-融合 1
pUbGM-YB1	4367	Yb-1	130-161	ユビキチン-融合 1
pUbVV-CD105	4421	CD105/エンドグリン	87-138	ユビキチン-融合 2
pUbVV-CDC25B	4388	CDC25B	124-164	ユビキチン-融合 2
pUbVV-CDH3	4505	CDH3/P-カドヘリン	85-164	ユビキチン-融合 2
pUbVV-HIF1α	4535	HIF1α	30-119	ユビキチン-融合 2
pUbVV-MDM2	4499	MDM2/HDM2	53-129	ユビキチン-融合 2
pUbVV-SATB1	4457	SATB1	387-450	ユビキチン-融合 2
pUbVV-SOX2	4442	SOX2	185-243	ユビキチン-融合 2
pUbVV-YB1	4364	Yb-1	130-161	ユビキチン-融合 2
pBCMA2-IC	4507	IGF-IR、CDC25B	単一 Ag に収載されている通り	2 種の Ag
pBCMA3-ICH	4789	IGF-IR、CDC25B、HIF1α	単一 Ag に収載されている通り	3 種の Ag
pBCMA4-ICHC	4957	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105	単一 Ag に収載されている通り	4 種の Ag
pBCMA5-ICHCS	5161	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1	単一 Ag に収載されている通り	5 種の Ag

【表２５－２】

プラスミド名	サイズ(bp)	発現される抗原(複数可)	エピトープ領域(a.a.番号)	プラスミド型
pBCMA6-ICHCSS	5350	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1、SOX2	単一Agに収載されている通り	6種のAg
pBCMA7-ICHCSSC	5602	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1、SOX2、CDH3	単一Agに収載されている通り	7種のAg
pBCMA8-ICHCSSCM	5848	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1、SOX2、CDH3、MDM2	単一Agに収載されている通り	8種のAg
pSTEMVAC-6(HCYSCM)	5290	HIF1α、CD105、Yb-1、SOX2、CDH3、MDM2	単一Agに収載されている通り	6種のAg
pSTEMVAC-5(CYSCM)	5008	CD105、Yb-1、SOX2、CDH3、MDM2	単一Agに収載されている通り	5種のAg
pSTEMVAC-4(CSCM)	4927	CD105、SOX2、CDH3、MDM2	単一Agに収載されている通り	4種のAg
pUbGM-BCMA5	5375	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1	単一Agに収載されている通り	ユビキチン-融合1、5種のAg
pUbVV-BCMA5	5372	IGF-IR、CDC25B、HIF1α、CD105、SATB1	単一Agに収載されている通り	ユビキチン-融合2、5種のAg
pIGF1Rexep-ss	4372	IGF-IR	1196-1261、1323-1360	単一Ag

（実施例７）

ヒトにおける複数エピトープ抗原ワクチンの安全性および免疫原性を決定する

【０５９６】

例示的な組成物を図１４に示し、組成物はワクチンであり、ＳＴＥＭＶＡＣと命名される。

【０５９７】

図１５Ａは、ＨＩＦ１αのネイティブエピトープとしてのペプチド特異的Ｔ細胞の検証を示す。ペプチド（Ａ）およびＨＩＦ１αタンパク質（Ｂ）は、ＩＦＮγ応答を誘導した。＊は、ｐ＜０．０５　ｖｓ．Ａｇなし（白色カラム）を示す。Ｃ～Ｄ、ペプチド（１０ｕｇ／ｍｌ；Ｃ）およびタンパク質（１ｕｇ／ｍｌ；Ｄ）（黒色カラム）は、ＭＨＣ　ＩＩ　Ａｂによって阻害されるが、ＭＨＣ　ｌ　Ａｂによって阻害されない応答を誘導した（暗灰色）。＊＊は、ｐ＜０．０５　ｖｓ．ペプチドまたはタンパク質を示す。薄灰色、ＭＨＣ　ＩＩおよびＭＨＣ　Ｉ　Ａｂのみ。

【０５９８】

別の例示的な組成物は、ＨＥＲ２エピトープを含むワクチンである。図３１は、ＨＥＲ２　Ｔｈ１エピトープに基づくワクチンが、進行期ＨＥＲ２＋乳がん患者におけるエピトープ伝播に関連する生存を増加させることができることを示す。（Ａ）ＨＥＲ２　Ｔｈ１ワクチン接種後の３７名のステージＩＶ乳がん患者の全生存は、８．５年間の経過観察中

央値において３８％である。０時点は、ワクチン接種の開始を示す。（Ｂ）ワクチン接種患者におけるカプラン・マイヤー曲線；エピトープ伝播陽性（ＥＳ＋、実線）（中央値８４ヶ月間）および陰性（ＥＳ－、点線）患者（中央値２４ヶ月間）の間の全生存。

【０５９９】

図３２において、プラスミドおよびペプチドに基づくワクチンを比較する結果を示す。伸長されたＴｈプラスミドに基づくワクチンは、腫瘍抗原特異的Ｔｈ１免疫の発生において、ペプチドに基づくワクチンよりも有効である。アーム１（白丸）およびアーム２（黒丸）に関するワクチン接種後ＥＬＩＳＰＯＴ応答を示す。ＨＥＲ２　ＩＣＤ　Ｔｈペプチド７７６およびＨＥＲ２　ＩＣＤまたはＥＣＤタンパク質ドメインに対するＥＬＩＳＰＯＴ応答は、抗原特異的Ｔ細胞／１０^{6}ＰＢＭＣとして報告され、各丸は、個々の患者応答を表す；肉太のバーは、全パネルにおける中央値を示す。

【０６００】

プラスミドＤＮＡに基づくワクチン接種の＞１年後の持続性ＨＥＲ２　ＩＣＤ特異的免疫が終了した。ＨＥＲ２　ＩＣＤに対するＨＥＲ２　ＩＣＤ特異的ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＰＯＴ応答を１０名の患者に関して示す。図３３を参照されたい。各対象にプロットされた値は、免疫化前（ｐｒｅ）、ワクチン接種時における最大応答（ｍａｘ）および１年後の応答（ＬＴＦＵ）である。

【０６０１】

ワクチン接種を受けている８名の進行期ＨＥＲ２＋乳がん患者由来のＨＥＲ２ペプチドワクチンの第ＩＩ相試験の実施の際に、ＥＬＩＳＰＯＴアッセイ由来の上清を使用。図３７において、サイトカインマルチプレックス化により採取した値を、ワクチン接種に伴う抗原特異的サイトカイン増加（赤色）または減少（青色）の規模に応じて色分けする（サイトカイン「ヒートマップ」として表示）。色の強度は、応答の最低（淡い）～最高（鮮明）四分位を象徴化する。データは、ＨＥＲ２　ＩＣＤタンパク質（免疫化抗原）に対するＴｈ応答の特異的パターンを示唆する；Ｔｈ１／１７、Ｔｈ２および「混合型」。患者１２および１７は、ワクチン接種に伴いＨＥＲ２特異的１型サイトカインおよびＩＬ－１７分泌を増加させた。Ｔｈ１ｓ型の応答は、Ｔｈ１免疫を誘発するように設計されたワクチンによる免疫化後に予想されるものと同様である。患者１６は、ＨＥＲ２特異的Ｔｈ１およびＴｈ１７サイトカイン産生の両方を減少させた。この表現型は、腫瘍抗原特異的免疫の発達または保持を限定することができる。データは、ワクチン後マイナスワクチン前サイトカインレベルとして表現される（最後のワクチンから１ヶ月後）。暗赤色：サイトカインレベルの第４の（最高）四分位増加であり、褪せていく赤色は、それぞれ第３、第２および第１の四分位増加を反映する。暗青色：サイトカインレベルの第４の（最高）四分位減少であり、褪せていく青色は、それぞれ第３、第２および第１の四分位減少を反映する。

（実施例８）

【０６０２】

【表２６－１】

表 26.エピトープおよび構築物配列

名称	配列	配列番号
IGFBP-2	MLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALVMGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVE	54
	ATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGGCGCGCGCGGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCGGCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCTGCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTGCAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGAGTATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACCACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAG	43
サバイビン	GCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDRERAKNKIAKETNNK	85
	GGCTGCGCCTTCCTGTCCGTGAAGAAGCAGTTCGAGGAGCTGACCCTGGGCGAGTTCCTGAAGCTGGACCGCGAGCGCGCCAAGAACAAGATCGCCAAGGAGACCAACAACAAG	86
HIF-1A	RSKESEVFYELAHQLPLPHNVSSHLDKASVMRLTISYLRVRKLLDAGDLDIEDDMKAQMNCFYLKALDGFVMVLTDDGDMIYISDNVNK	87
	CGCTCCAAGGAGTCCGAGGTGTTCTACGAGCTGGCCCACCAGCTGCCCCTGCCCCACAACGTGTCCTCCCACCTGGACAAGGCCTCCGTGATGCGCCTGACCATCTCCTACCTGCGCGTGCGCAAGCTGCTGGACGCtGGCGACCTGGACATCGAGGACGACATGAAGGCCCAGATGAACTGCTTCTACCTGAAGGCCCTGGACGGCTTCGTGATGGTGCTGACCGACGACGGCGACATGATCTACATCTCCGACAACGTGAACAAG	88
IGF-1R	WSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALP	73
	TGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAACGGaGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCC	63
IGFBP2-サバイビン-HIF1A-IGF1R	MAVPMLPRVGCPALPLPPPPLLPLLPLLLLLLGASGGGGGARAEVLFRCPPCTPERLAACGPPPVAPPAAVAAVAGGARMPCAELVREPGCGCCSVCARLEGEACGVYTPRCGQGLRCYPHPGSELPLQALVMGEGTCEKRRDAEYGASPEQVADNGDDHSEGGLVEQLGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDRERAKNKIAKETNNKGSEFRSKESEVFYELAHQLPLPHNVSSHLDKASVMRLTISYLRVRKLLDAGDLDIEDDMKAQMNCFYLKALDGFVMVLTDDGDMIYISDNVNKYRSGRPVPWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPAAA	89
	ATGGCGGTACCaATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCCGCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGGCGCGCGCGGAGGTGCTGTTCCGC	90

【表２６－２】

	TGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCTGGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCG GTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGGCCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATG CCATGCGCGGAGCTCGTCCGGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTG TGCGCCCGGCTGGAGGGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGC GGCCAGGGGCTGCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTG CAGGCGCTGGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGC CGAGTATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACC ACTCAGAAGGAGGCCTGGTGGAGCaattgGGCTGCGCCTTCCTGTCCGTG AAGAAGCAGTTCGAGGAGCTGACCCTGGGCGAGTTCCTGAAGCTGGA CCGCGAGCGCGCCAAGAACAAGATCGCCAAGGAGACCAACAACAAGg GATCCGAATTCCGCTCCAAGGAGTCCGAGGTGTTCTACGAGCTGGCCC ACCAGCTGCCCCTGCCCCACAACGTGTCCTCCCACCTGGACAAGGCCT CCGTGATGCGCCTGACCATCTCCTACCTGCGCGTGCGCAAGCTGCTGG ACGCtGGCGACCTGGACATCGAGGACGACATGAAGGCCCAGATGAACT GCTTCTACCTGAAGGCCCTGGACGGCTTCGTGATGGTGCTGACCGACG ACGGCGACATGATCTACATCTCCGACAACGTGAACAAGTACagatccggccg gCCGGTACCtTGGTCCTTCGGCGTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTG GCCGAGCAGCCCTACCAGGGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTC GTGATGGAGGGCGGCCTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACAT GCTGTTCGAGCTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCG CCCCTCCTTCCTGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGT GCTGGTGCTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACAT GAACGGaGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAG	
pUMCV3-IGFBP2-サバイビン-HIF1A-IGF1R	TGGCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATT GGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTA GTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT ATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCT GACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGT TCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTG GAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACT TGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCG GTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACG GGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTT TGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCG CCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCT ATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACG CCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCC AGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGT GCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCC CTTTGGCTCTTATGCATGCTATACTGTTTTTGGCTTGGGGCCTATAC ACCCCCGCTTCCTTATGCTATAGGTGATGGTATAGCTTAGCCTATAG GTGTGGGTTATTGACCATTATTGACCACTCCAACGGTGGAGGGCA GTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGAC ATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTT CTGCAGTCACCGTCGTCGACGGTATCGATAAGCTTGATATCGAATT GCCGCCACCATGGCGGTACCaATGCTGCCGAGAGTGGGCTGCCCC GCGCTGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCCGCTG CTGCTGCTGCTACTGGGCGCGAGTGGCGGCGGCGGCGGGGCGCG CGCGGAGGTGCTGTTCCGCTGCCCGCCCTGCACACCCGAGCGCCT GGCCGCCTGCGGGCCCCCGCCGGTTGCGCCGCCCGCCGCGGTGG CCGCAGTGGCCGGAGGCGCCCGCATGCCATGCGCGGAGCTCGTCC GGGAGCCGGGCTGCGGCTGCTGCTCGGTGTGCGCCCGGCTGGAG GGCGAGGCGTGCGGCGTCTACACCCCGCGCTGCGGCCAGGGGCT GCGCTGCTATCCCCACCCGGGCTCCGAGCTGCCCCTGCAGGCGCT GGTCATGGGCGAGGGCACTTGTGAGAAGCGCCGGGACGCCGAGT ATGGCGCCAGCCCGGAGCAGGTTGCAGACAATGGCGATGACCACT	91

【表２６－３】

	CAGAAGGAGGCCTGGTGGAGCaattgGGCTGCGCCTTCCTGTCCGT GAAGAAGCAGTTCGAGGAGCTGACCCTGGGCGAGTTCCTGAAGCT GGACCGCGAGCGCGCCAAGAACAAGATCGCCAAGGAGACCAACA ACAAGgGATCCGAATTCCGCTCCAAGGAGTCCGAGGTGTTCTACGA GCTGGCCCACCAGCTGCCCCTGCCCCACAACGTGTCCTCCCACCT GGACAAGGCCTCCGTGATGCGCCTGACCATCTCCTACCTGCGCGT GCGCAAGCTGCTGGACGCtGGCGACCTGGACATCGAGGACGACAT GAAGGCCCAGATGAACTGCTTCTACCTGAAGGCCCTGGACGGCTT CGTGATGGTGCTGACCGACGACGGCGACATGATCTACATCTCCGA CAACGTGAACAAGTACagatccggccggCCGGTACCtTGGTCCTTCGGC GTGGTGCTGTGGGAGATCGCCACCCTGGCCGAGCAGCCCTACCAG GGCCTGTCCAACGAGCAGGTGCTGCGCTTCGTGATGGAGGGCGGC CTGCTGGACAAGCCCGACAACTGCCCCGACATGCTGTTCGAGCTG ATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGCGCCCCTCCTTCC TGGAGCACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCCGGCGTGCTGGTG CTGCGCGCCTCCTTCGACGAGCGCCAGCCCTACGCCCACATGAAC GGaGGCCGCAAGAACGAGCGCGCCCTGCCCGCGGCCGCATAGTGA TAGATCTTTTTCCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAAGCC CCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTG CAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATA TGGGAGGGCAAATCATTTAAAACATCAGAATGAGTATTTGGTTTAG AGTTTGGCAACATATGCCCATTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACT CGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACT CAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAG GAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTA AAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTG ACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACC CGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCT CGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCC GCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCT GTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCG GTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCC ACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGT AGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTA CACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTT ACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACC ACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGC GCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGG GTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGT CATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAA AATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCT GACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT GTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCGGGGGGGGGGGGC GCTGAGGTCTGCCTCGTGAAGAAGGTGTTGCTGACTCATACCAGG CCTGAATCGCCCCATCATCCAGCCAGAAAGTGAGGGAGCCACGGT TGATGAGAGCTTTGTTGTAGGTGGACCAGTTGGTGATTTTGAACTT TTGCTTTGCCACGGAACGGTCTGCGTTGTCGGGAAGATGCGTGAT CTGATCCTTCAACTCAGCAAAAGTTCGATTTATTCAACAAAGCCGC CGTCCCGTCAAGTCAGCGTAATGCTCTGCCAGTGTTACAACCAATT AACCAATTCTGATTAGAAAAACTCATCGAGCATCAAATGAAACTGC AATTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCG TTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATG GCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAA TACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAAAAATAAGGTTATCAAGTGAG AAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGC TTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCT	

10 20 30 40

【表２６－４】

	CGTCATCAAAATCACTCGCATCAACCAAACCGTTATTCATTCGTGA TTGCGCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACA ATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGGCGCAGGAACACTGCCAG CGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTAATACCT GGAATGCTGTTTTCCCGGGGATCGCAGTGGTGAGTAACCATGCAT CATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTCGGAAGAGGCATAAA TTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATTG GCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGG GCTTCCCATACAATCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATT ATCGCGAGCCCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAAT TTAATCGCGGCCTCGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCAT AACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTC ATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGA GACACAACGTGGCTTTCCCCCCCCCCCCATTATTGAAGCATTTATC AGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAA AATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC CTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAT AGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGAC GGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCT TGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCG TCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCA TCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATAC CGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGATTGGCTAT	

（実施例９）

複数抗原構築物設計および発現

【０６０３】

ｐＵＭＶＣ３－ＩＧＦＢＰ２－サバイビン－ＨＩＦ１ａ－ＩＧＦ１Ｒ融合構築物は、図４０および表２７に従う。ＨＥＫ－２９３細胞において融合タンパク質を発現させ、ウエスタンブロット解析によりタンパク質発現をチェックした。ＮＩＨ　Ｉｍａｇｅ　Ｊソフトウェアを使用して、タンパク質発現バンドをさらに定量化した。図４１は、ＩＧＦＢＰ－２、サバイビン、ＨＩＦ－１ＡおよびＩＧＦ－１Ｒのタンパク質発現を図解する。

【表２７】

表 27

腫瘍抗原	RefSeq 番号	アミノ酸	マウス相同性
IGFBP-2	NP_000588	1-163	72%
サバイビン	NP_001159	83-120	87%
HIF1a	NP_001521	30-119	94%
IGF-IR	NP_000866	1196-1261	100%
		1323-1360	97%

（実施例１０）

ルシフェラーゼベクターによるＩＤ８のレンチウイルス感染および細胞系選択。

【０６０４】

Ｃ５７Ｂ６マウスに由来する卵巣表面上皮細胞であるＩＤ８細胞に、８μｇ／ｍｌポリブレン（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）の存在下で、２ｍＬ／ウェルｐＬｅｎｔｉＩＩＩ－Ｌｕｃ２ウイルスベクター上清（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍａｔｅｒｉａｌｓ　Ｉｎｃ．）を感染させた。３７℃／５％CO_2における一晩インキュベーション後に、ポリブレンを有するウイルス上清および培地を除去し、加温した培地を添加する前に、プレートをＰＢＳで洗浄した。成長培地において７２時間細胞を培養し、次に、毎日添加した１μｇ／ｍＬピューロマイシンによる薬物選択下に置いた（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）。白色９６ウェルプレート（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）におけるウェル当たり１００μｌの細胞を添加し、読み取り直前に等容量の３０００μｇ／ｍｌ　ｄ－ルシフェリンを添加した。機能的ルシフェラ

ーゼ発現の尺度として、基質添加後の最大相対光単位に基づき系を選択した。
ＩＤ８－ｌｕｃ２腫瘍のｉｎ　ｖｉｖｏ繁殖。
【０６０５】
Ａｌｂｉｎｏ　Ｃ５７／ＢＬ／６／ＢｒｄＣｓＨｓｄ－Ｔｙｒ^{c}（Ｈａｒｌａｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）に、５×１０^{6}個のＩＤ８細胞の２００μＬ腹腔内注射を与えた。仰臥位のマウスに、２５ゲージ針を使用して、左下四分円に用量の半量を注射し、残りの半量を右下四分円に注射した。腫瘍植え込み後に指定の間隔で、マウスを秤量し、出血させ、画像化して、腫瘍進行をモニターした。
バイオルミネセンス／イメージング。
【０６０６】
Ｄ－ルシフェリンを使用して、Ｘｅｎｏｇｅｎ　ＩＶＩＳによりバイオルミネセンス画像を撮像した（Ｉｎ　Ｖｉｖｏ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ）（図４２Ａ～図４２Ｂ）。Ｌｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅソフトウェア（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して、画像を正規化した。各マウスの上腹部（転移）または下腹部（原発性）領域に対し、最大ルミネセンス強度および毎秒光子単位の全光束を計算し、報告した。
【０６０７】
図４２Ａは、原発性植え込みにおける全光束（光子／秒）を示し、図３Ｂは、転移性部位における全光束を示す。加えて、アジュバント単独（図４２Ｃ）およびＴｒｉ－抗原ワクチン接種（図４２Ｄ）として代表的な動物を示す。
（実施例１１）
ヒトワクチンの開発のために雑多なＭＨＣクラスＩＩエピトープを同定する方法。
【０６０８】
３種の異なる一般公開アルゴリズムのコンパイルされた結果を使用して、高頻度ＨＬＡ－ＤＲタンパク質のうち１４種に対する予測されるＭＨＣＩＩエピトープを同定した。アルゴリズムが作成したエピトープ結合スコアを使用して、「雑多なエピトープ」と称される複数のＨＬＡ－ＤＲタンパク質と相互作用するエピトープを含有することが予測されるタンパク質配列内のエピトープをマッピングした。アルゴリズムによってスクリーニングされる１４種のＨＬＡ－ＤＲタンパク質は：ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０１０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０３０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０４０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０４０４、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０４０５、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０７０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０８０２、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊０９０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊１１０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊１２０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊１３０２、ＨＬＡ－ＤＲＢ１＊１５０１、ＨＬＡ－ＤＲＢ４＊０１０１およびＨＬＡ－ＤＲＢ５＊０１０１である。用いたウェブに基づくアルゴリズムは、ＳＹＦＰＥＩＴＨＩ（http://www.syfpeithi.de/Scripts/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm）、ＰＲＯＰＲＥＤ（http://www.imtech.res.in/raghava/propred/）およびＲＡＮＫＰＥＰ（http://imed.med.ucm.es/Tools/rankpep.html）であった。スクリーニングに利用できるＨＬＡ－ＤＲタンパク質の数は、各ウェブサイトに対して変動した（上に示す１４種のうち６、１１または１３種）。ＮＣＢＩデータベースから問い合わせタンパク質配列を得て、アルゴリズム検索エンジンへのエントリーのためにＦＡＳＴＡフォーマットでコピーし、各ＨＬＡ－ＤＲタンパク質に上位２０種のスコアリングエピトープを使用して、問い合わせタンパク質の「ＭＨＣＩＩヒートマップ」を作成した。エピトープ予測データのコンパイルおよび解析のため、「ＭＨＣＩＩヒートマップ鋳型」と称されるＭＳＥｘｃｅｌに基づくワークブックを開発した。３種のアルゴリズムのそれぞれは、同定されたエピトープのために異なる数的スコアリングシステムを有するため、異なる検索方法由来の結果をコンパイルする前に、エピトープスコアを先ず正規化した。エピトープスコアを正規化するために、最高予測親和性を有するエピトープが、１．０の正規化スコアを有するように、全スコアを各アルゴリズムによって得られた上位スコアで割った。次に、正規化スコアをＭＨＣＩＩヒートマップ鋳型へとペーストし、これは、数種類の埋め込まれた方程式および関数により、次のタスクを実行した：（ｉ）特定のエピトープの各アミノ酸に、エピトープの正規化スコアを割り当てた、（ｉｉ）各アミノ酸位置にエピトープ

を有した異なるＨＬＡ－ＤＲタンパク質／アレルの数を計算およびグラフ化した、（ｉｉ）全アミノ酸位置において、全エピトープ由来の正規化スコアの和を計算およびグラフ化した、（ｉｖ）正規化スコア和およびＨＬＡ－ＤＲアレルの数の積である、「複数スコア」を計算およびグラフ化した。複数スコアは、エピトープ結合強度およびエピトープ乱雑性の両方を表し、この値を使用して、問い合わせタンパク質のＭＨＣＩＩヒートマップを作成した。アミノ酸位置（ｘ軸）対複数スコア（ｙ軸）のグラフは、雑多なエピトープを含有することが予測されるタンパク質領域の容易な可視化を可能にする。その上、ＭＳ　Ａｃｃｅｓｓアプリケーションを作成して、ＭＨＣＩＩヒートマップ鋳型の垂直カラムへのＦＡＳＴＡタンパク質配列の入力を単純化した。タンパク質配列を入力したら、複数スコア値に基づきアミノ酸を色分けすることにより、ＭＨＣＩＩヒートマップ図を作成して、免疫学的アッセイのためのペプチド選択に役立てることができる。一般に、色分けは、７５～１００％、５０～７５％、２５～５０％および１０～２５％の複数スコアを示す。

【０６０９】

複合スコアに基づきペプチドを構築した。ＥＬＩＳＰＯＴによって４０名のヒトドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、タンパク質の最小２５％をカバーする予測されるエピトープによって誘導される抗原特異的ＩＦＮ－ガンマ（ｇ）およびＩＬ－１０産生に関して評価した。ＩＦＮ－ｇ　ＥＬＩＳＰＯＴのため、１０ｕｇ／ｍＬの様々なペプチドもしくはＨＩＶｐ１７、ＰＨＡ（１ｕｇ／ｍｌ）、ＣＥＦ（２．５ｕｇ／ｍＬ）を有する培地または培地単独において、７日間３７℃で５％ＣＯ２において、ウェル（９６ウェルプレート）当たり２×１０５個で細胞を蒔いた。５日目に、組換えヒトＩＬ－２（１０Ｕ／ｍｌ）を添加した。２×１０５個のペプチドロードされた（上で示したものと同じ濃度）自家放射線照射された（３０００ｒａｄ）ヒトＰＢＭＣを本来の培養物に添加し、２４時間インキュベートすることにより、８日目に第２のｉｎ　ｖｉｔｒｏ刺激（ＩＶＳ）を行った。９６ウェルニトロセルロースプレートを１０ｕｇ／ｍｌ抗ヒトＩＦＮ－ｇでコーティングした。洗浄したニトロセルロースプレートを、ＤＰＢＳに溶解した２％ウシ血清アルブミンで遮断し、続いてＰＢＭＣ培養物と共に２４時間インキュベーションした。大規模な洗浄後に、ビオチン化抗ヒトＩＦＮ－ｇを２時間添加した。ＩＬ－１０　ＥＬＩＳＰＯＴのため、抗ヒトＩＬ－１０コーティングされた（２ｕｇ／ｍｌ）ニトロセルロース９６ウェルプレートを上述の通りに遮断した。ＰＢＭＣ濃度およびペプチド刺激は、２０ｕｇ／ｍｌのＰＨＡを使用したことを除いて上述の通りである。大規模な洗浄後に、ビオチン化抗ヒトＩＬ－１０を２時間添加した。大規模な洗浄後に、１ｕｇ／ｍＬストレプトアビジン－ＡＰを４５分間添加した。ＢＣＩＰおよびＮＢＴ溶液と共にプレートをインキュベートすることによりスポットを可視化し、Ｃ．Ｔ．Ｌ．　ＥＬＩＳＰＯＴプレートリーダーにおいてスポットをカウントした。生データをＴＶＧデータベースＥＬＩＳＰＯＴツールにインポートし、実験ウェルにおける５回の複製由来のスポットの平均数と、抗原なし対照ウェル由来の平均数との間の統計的有意差（ｐ＜０．０５）により陽性応答を定義した。次のアルゴリズムを使用して、予測されるクラスＩＩ特異的ペプチドのそれぞれに対するＥＬＩＳＰＯＴ応答の規模および頻度の両方を解析するＴＨ１／ＴＨ２比を作成した：（ウェル当たりの補正された平均スポット）×（応答するドナーのパーセント）。ＴＨ１／ＴＨ２活性比は、抗原特異的Ｔ細胞刺激培地を使用したＩおよびＩＩ型サイトカインのためのＥＬＩＳＡアッセイ、ならびに複雑なＴＨ１／ＴＨ２表現型のためのマルチプレックスアッセイにも由来する。発生率および規模は、同様の様式でこれらの解析に取り込まれる。

【０６１０】

図４３Ａおよび図４３Ｂは、タンパク質配列の関数としてＴＨ１応答を図解する。ＨＩＦ１ａのＮ末端およびサバイビンのＣ末端において、選択的ＴＨ１誘導配列を同定した。ペプチド当たりの平均ｃＳＰＷ×発生率をドナー型によって示す。ボランティアドナー（ｎ＝２０）（白色）およびがんドナー（ｎ＝２０）（灰色）について、ＩＦＮ－ｇ　ｃＳＰＷ×発生率を正のｙ軸に示す。ボランティアドナー（黒塗り）およびがんドナー（ドッ

ト付き黒色）について、ＩＬ－１０　ｃＳＰＷ×発生率を負のｙ軸に示す。図４３Ａは、ＨＩＦ－１Ａペプチドに関するＴＨ１応答を示す。図４３Ｂは、サバイビンペプチドに関するＴＨ１応答を示す。垂線は、選択された配列を示す。

（実施例１２）

【０６１１】

抗体免疫の試験は、ＩＧＦ－ＩＲ、ＨＩＦ１ａおよびサバイビンも卵巣がん抗原であることを示す（図４４）。ＩＧＦＢＰ－２が、卵巣がん患者において免疫原性であることが以前に実証された。１２０名の卵巣がんを有する患者から最初の外科手術の時点で血清試料を採取し、市販の組換えタンパク質を使用した間接的ＥＬＩＳＡによって解析した。１００名の同齢ボランティア対照血清を同様の様式で解析した。同族ＣＤ４＋Ｔ細胞が、ＩｇＭからＩｇＧへの免疫グロブリンクラススイッチングに必要とされるため、細胞性免疫の指標としてＩｇＧ抗体を判定した。ウエスタンブロットによって結果を確認した。卵巣がん患者は、対照よりも有意に高いレベルの抗原性タンパク質に対する抗体を有した（図４４）。患者は、対照（範囲１～６％）と比較して、８～２５％陽性度（中央値１５％）に及ぶ有意により高い抗体発生率も実証した。

【図１】

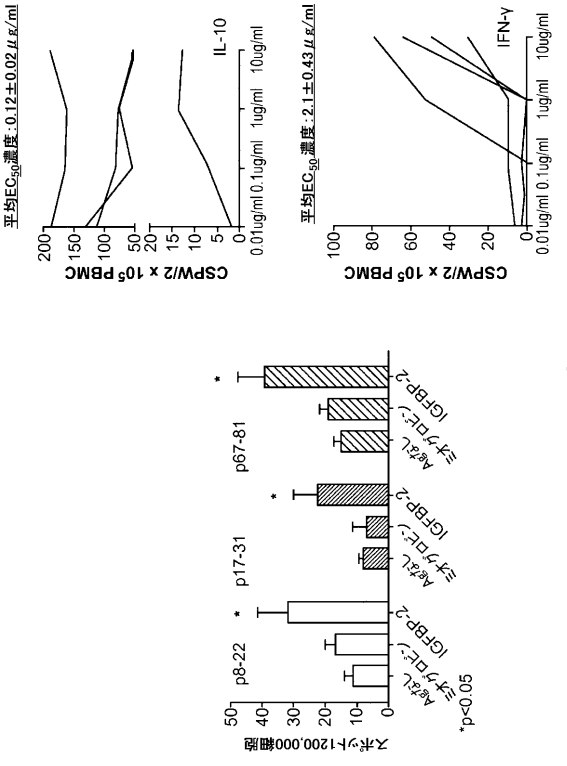

FIG. 1

【図２】

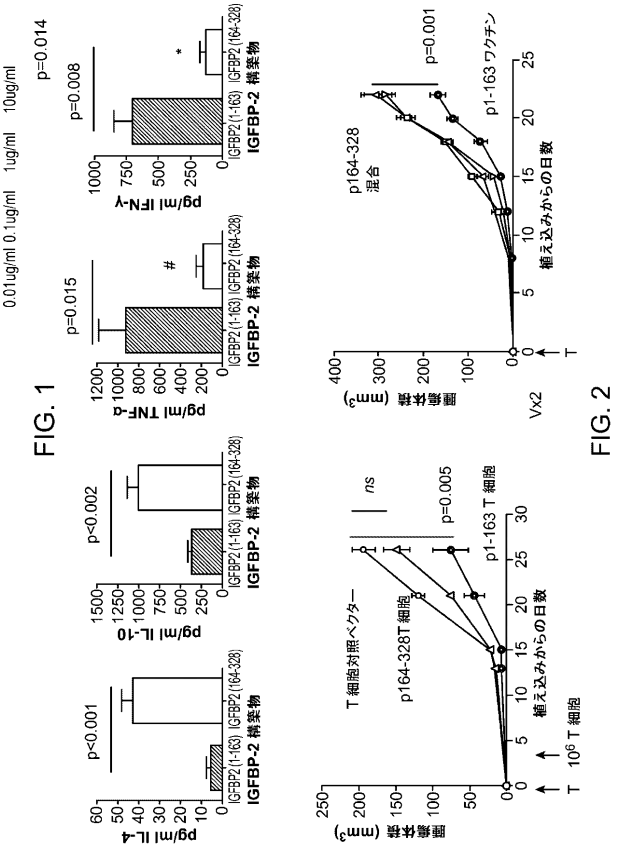

FIG. 2

【図３】

対象の特徴				
最初の外科手術前のステージI／II乳がん		乳がん (n=124)		対照 (n=100)
特徴		患者数	%	患者数 %
年齢、歳				
中央値（範囲）		52 (33-89)		51.5 (26-82)
性別				
女性		121	98	99 99
男性		3	2	1 1
疾患状態				
ER 陽性		78	63	
HER2 陽性		31	25	
TNBC		15	12	

FIG. 3

【図４】

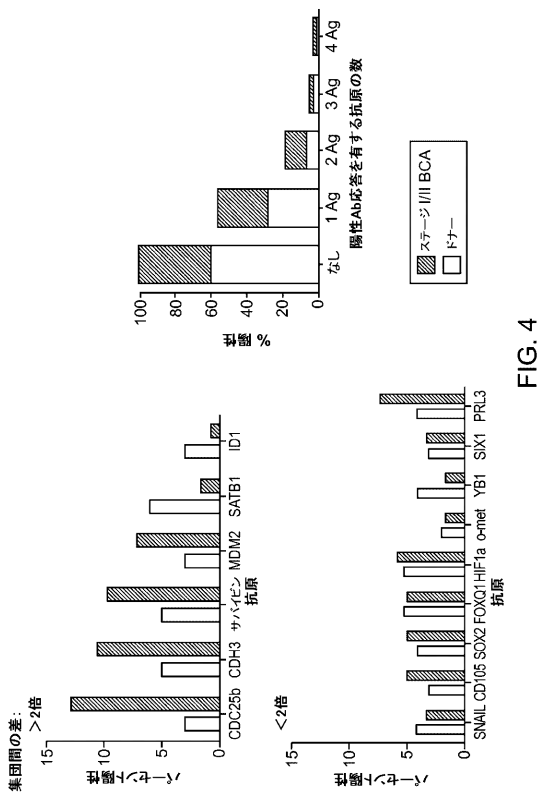

FIG. 4

【図５】

対照の特徴					
		乳がん (n=21)		対照 (n=20)	
特徴		患者数	%	患者数	%
年齢、歳					
中央値（範囲）		63 (49-87)		38(29-65)	
登録時の乳がんのステージ					
DCIS		1	4		
ステージ I		9	43		
ステージ II		3	14		
ステージ IIa		2	10		
ステージ IIb		2	10		
ステージ I-II 未決定		1	4		
ステージ IIIa		1	4		
不明ステージ		2	10		
HLA A2					
陽性		3	14	10	50
陰性		9	43	8	40
不明		9	43	2	10
性別					
女性		21	100	13	65
男性		0	0	6	30
不明		0	0	1	5

FIG. 5

【図６】

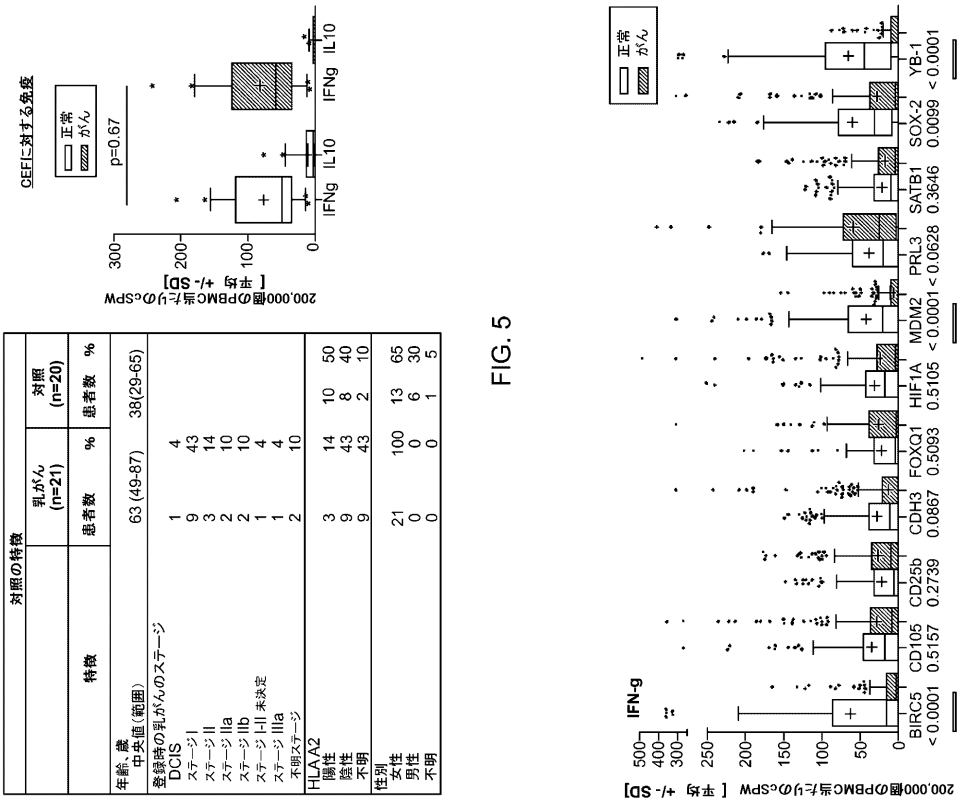

FIG. 6

【図７】

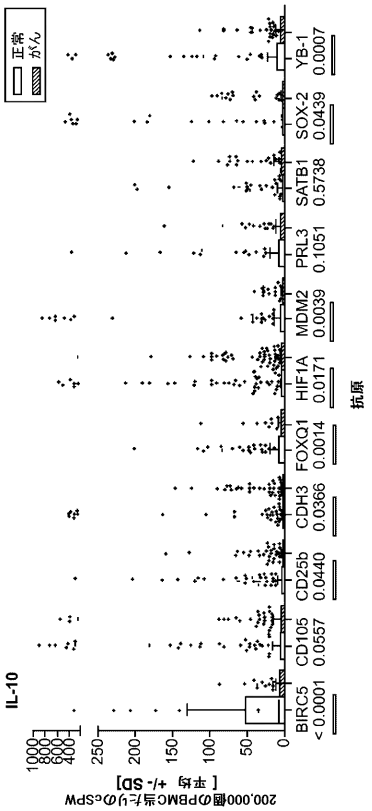

FIG. 7

【図８】

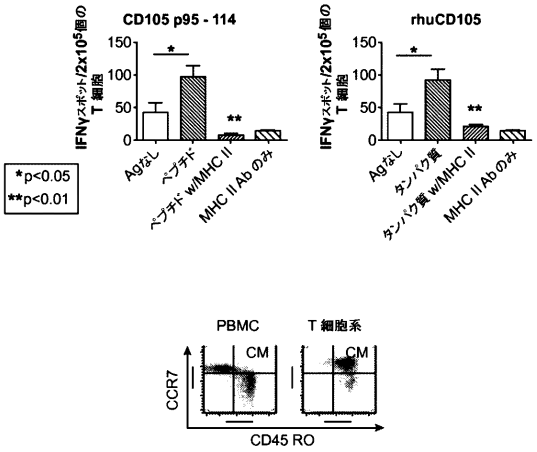

FIG. 8

【図９】

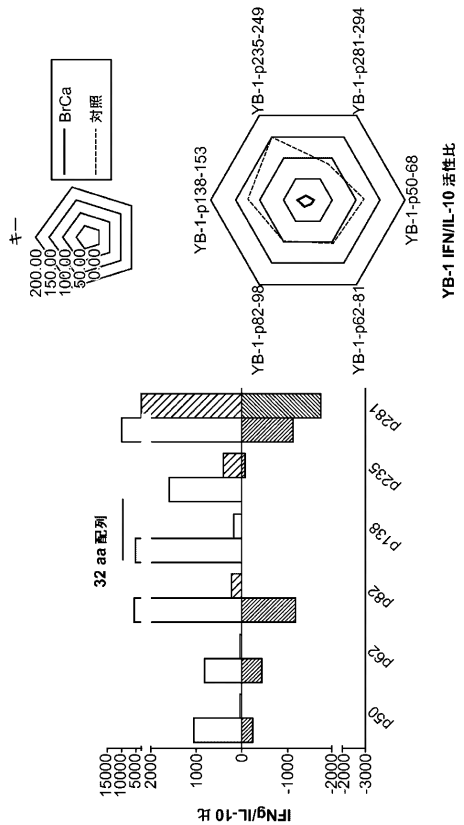

FIG. 9

【図１０】

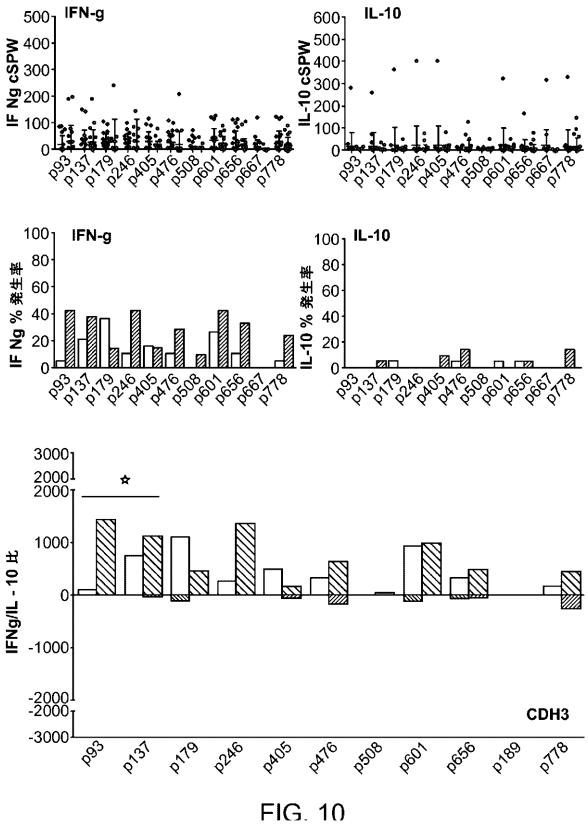

FIG. 10

【図１１】

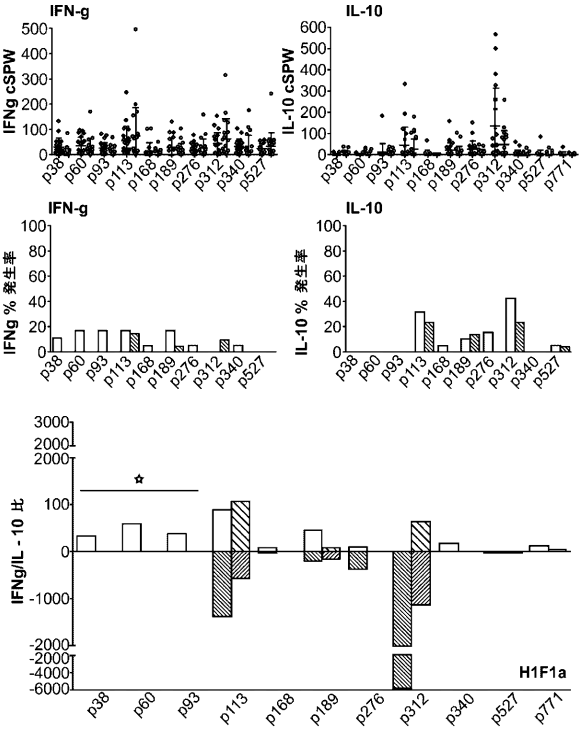

FIG. 11

【図１２】

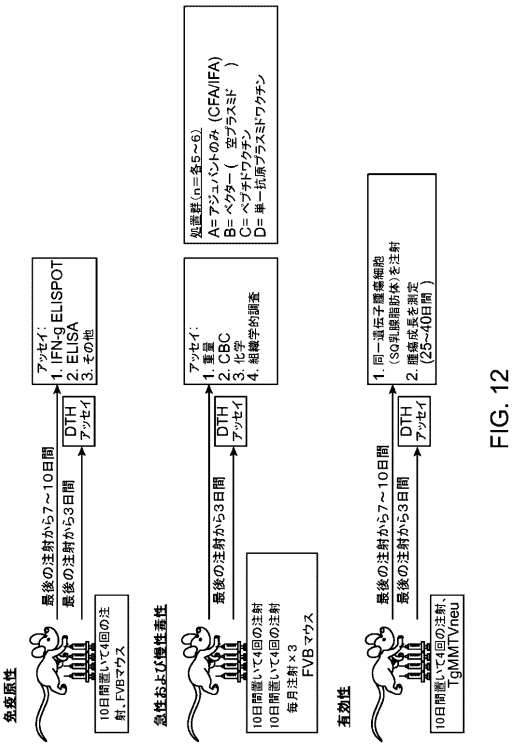

FIG. 12

【図１３】

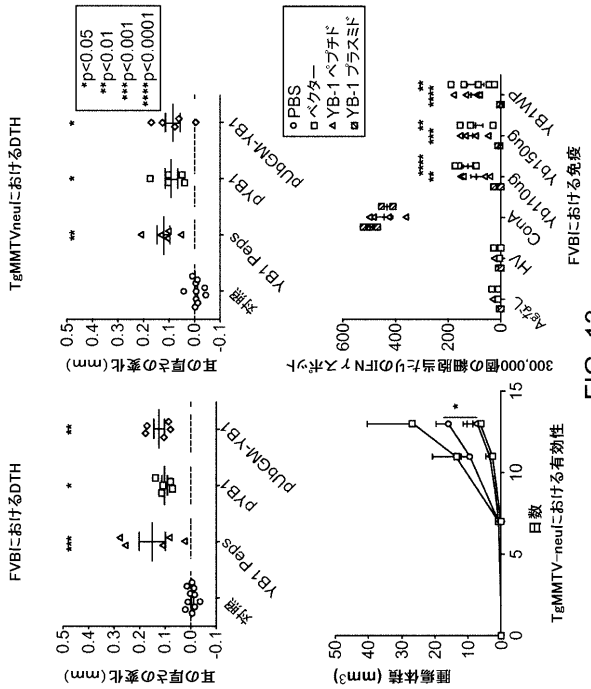

FIG. 13

【図１４】

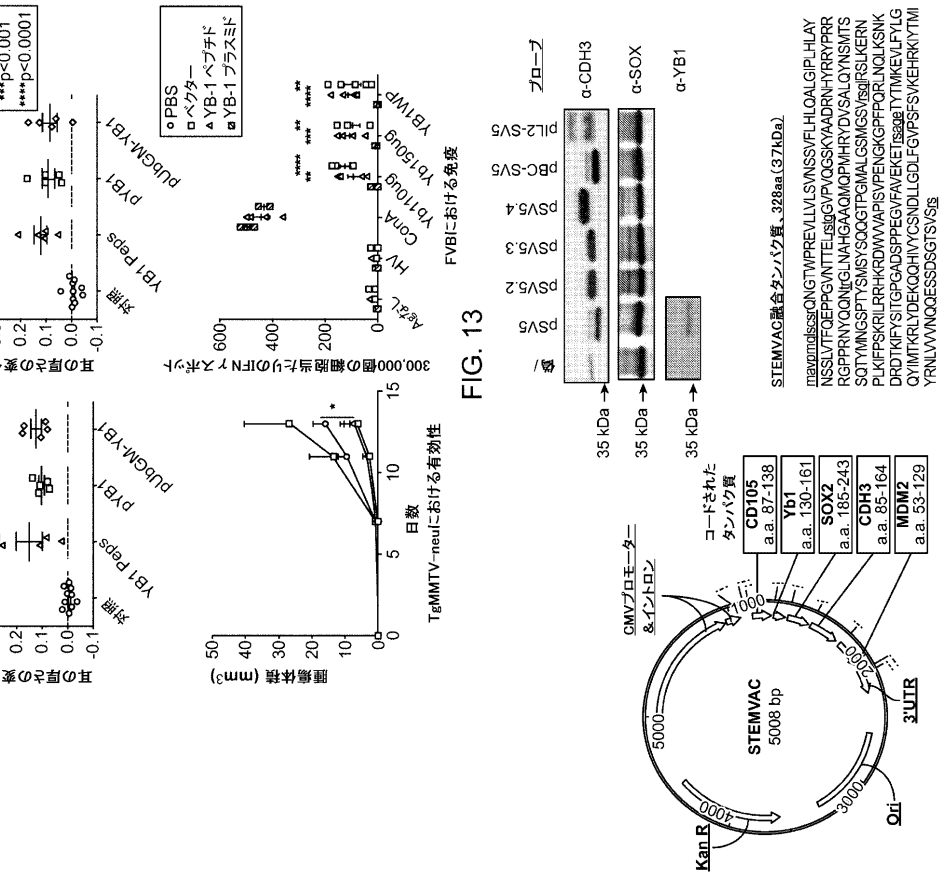

FIG. 14

【図１５Ａ】

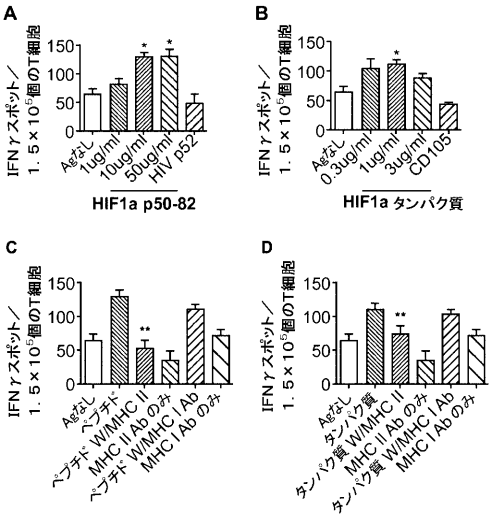

FIG. 15A

【図１５Ｂ】

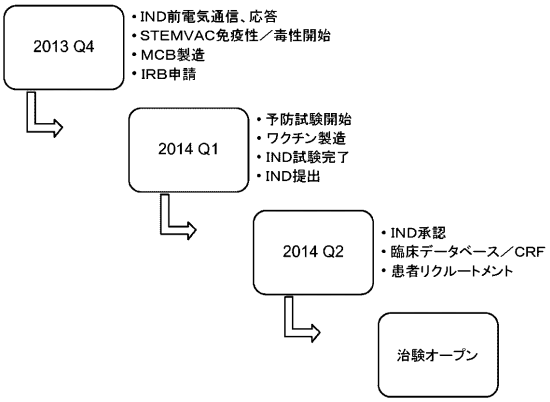

FIG. 15B

【図１５Ｃ】

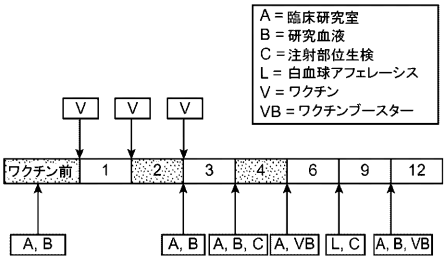

FIG. 15C

【図１６】

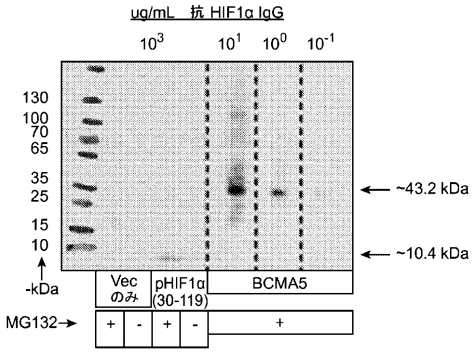

FIG. 16

【図１７】

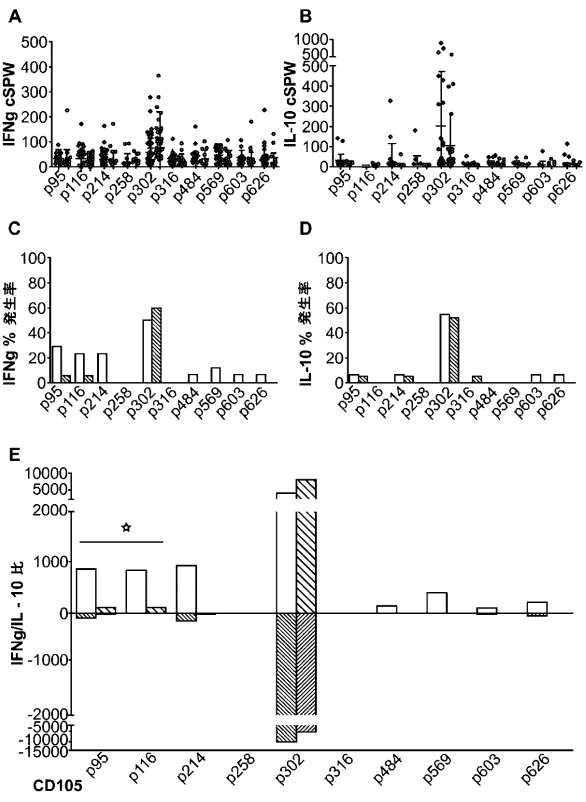

FIG. 17

【図１８】

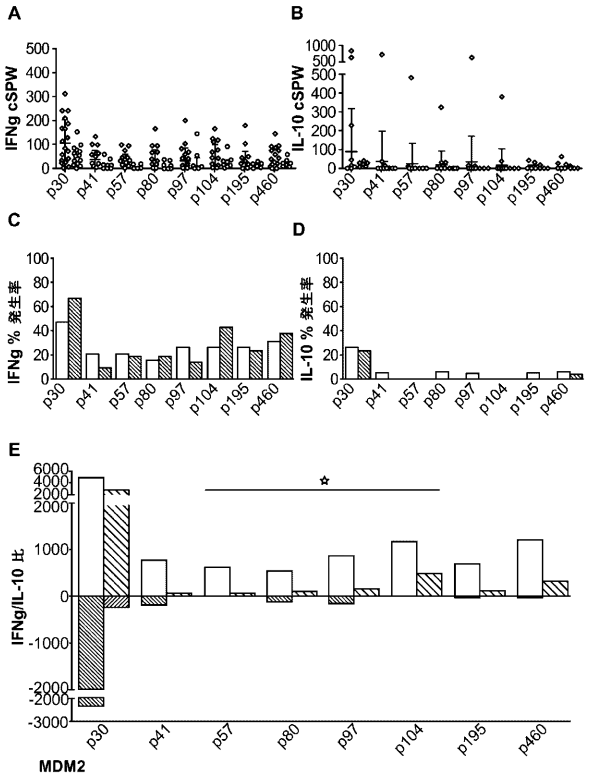

FIG. 18

【図１９】

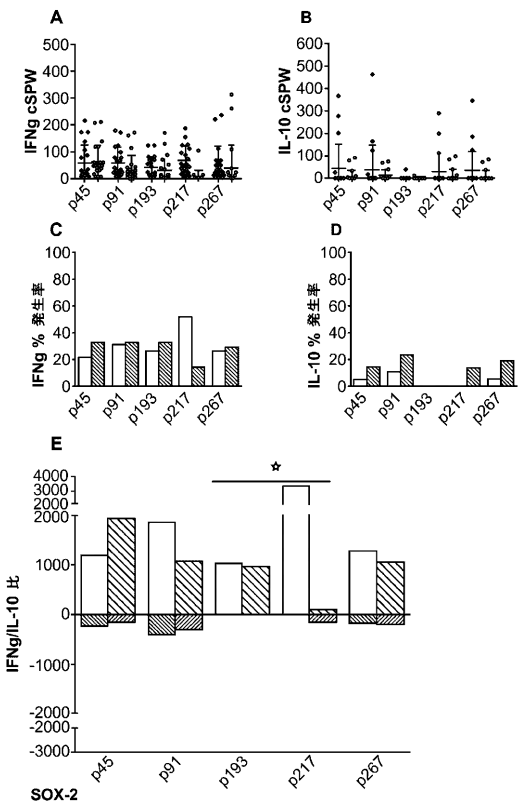

FIG. 19

【図２０】

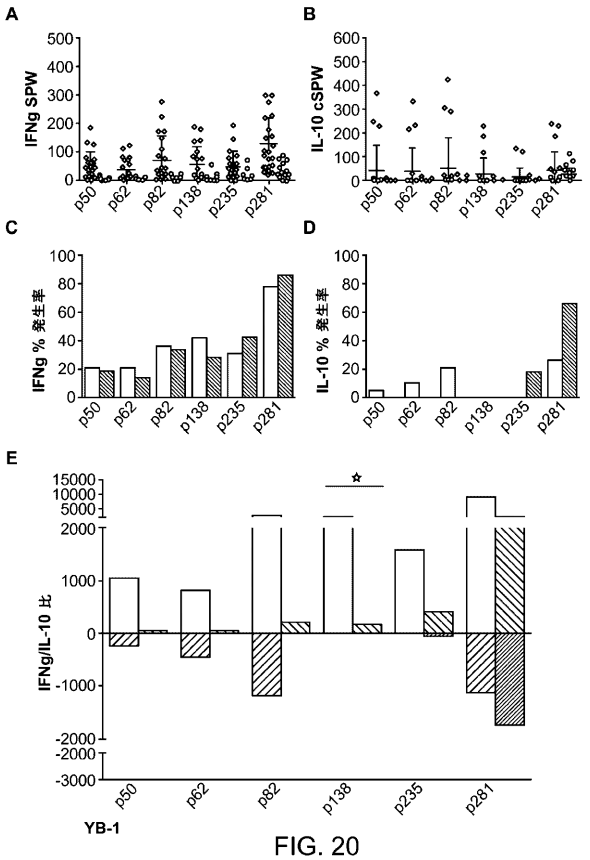

FIG. 20

【図２１】

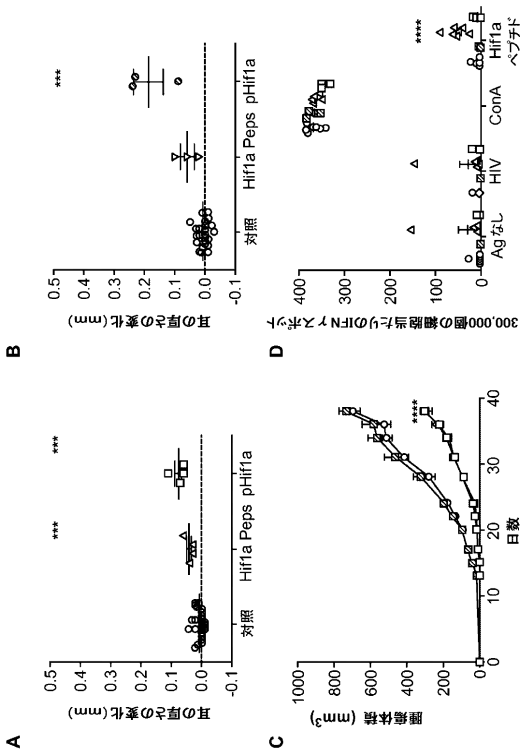

FIG. 21

【図２２】

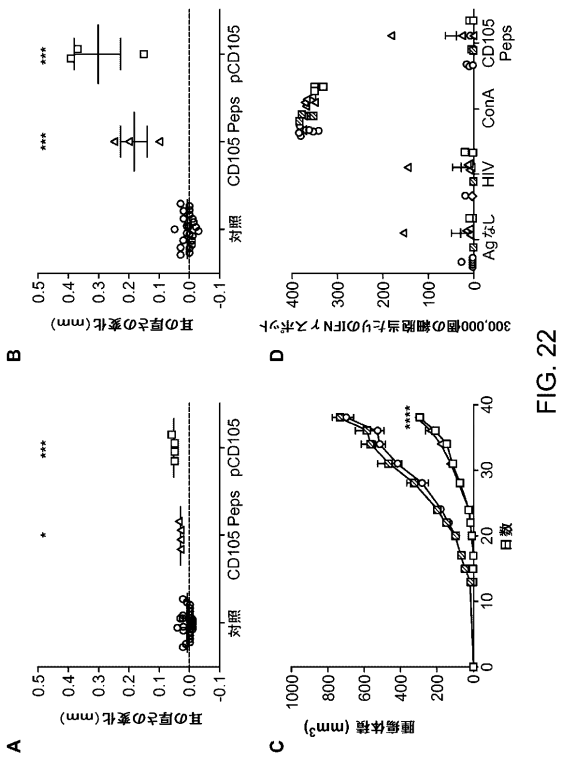

FIG. 22

【図２３】

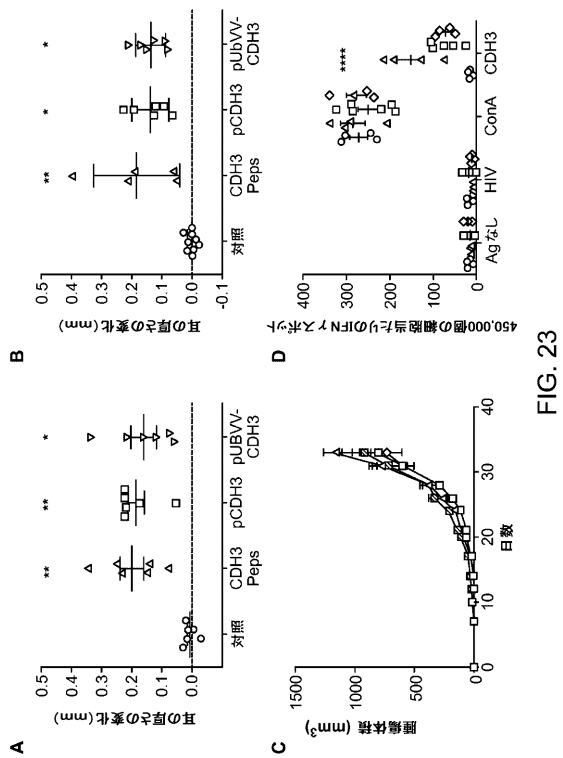

FIG. 23

【図２４】

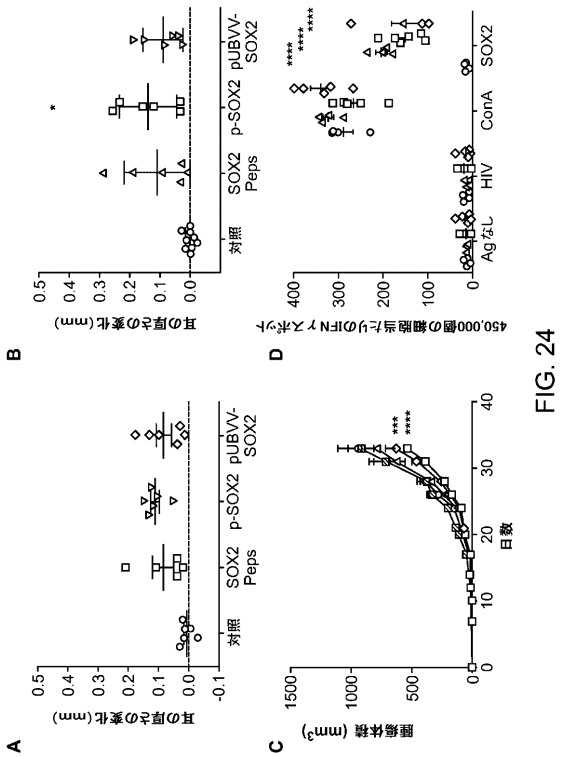

FIG. 24

【図２５】

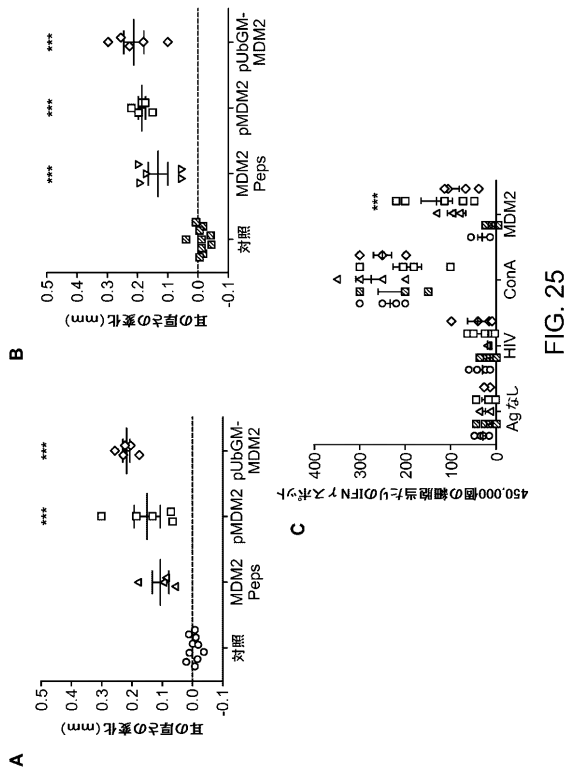

FIG. 25

【図２６】

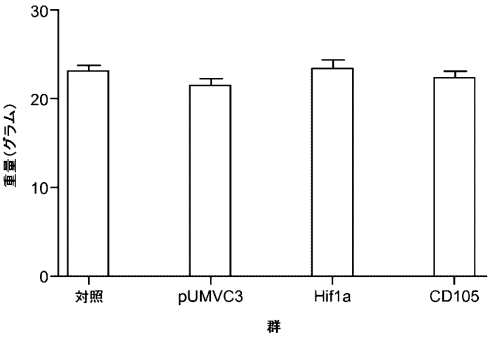

FIG. 26

【図２７】

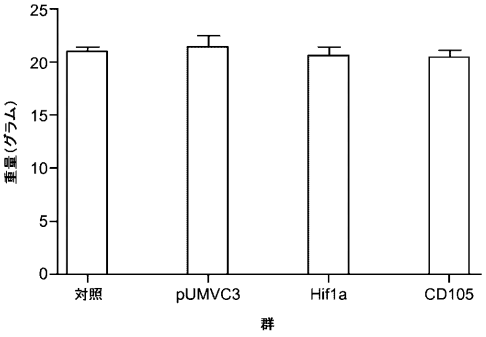

FIG. 27

【図２８】

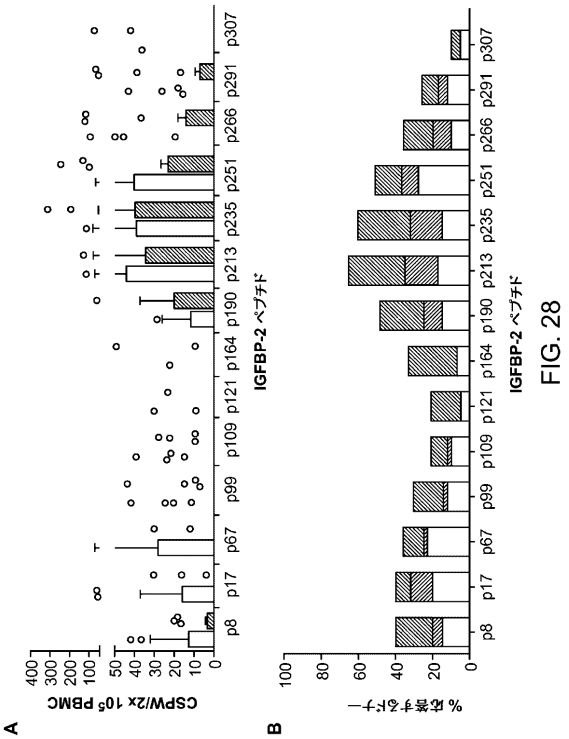

FIG. 28

【図２９】

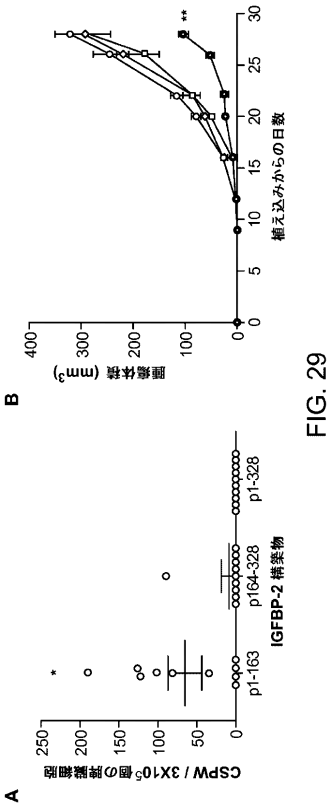

FIG. 29

【図３０】

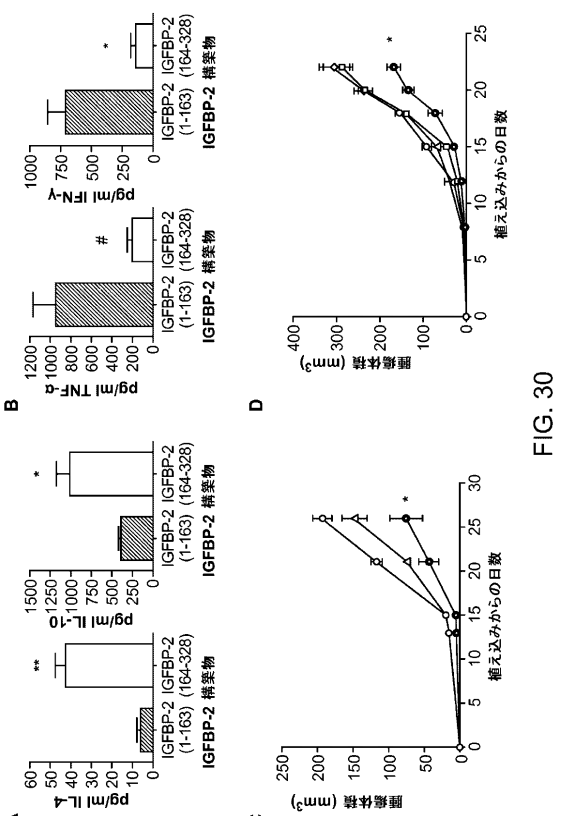

FIG. 30

【図３１】

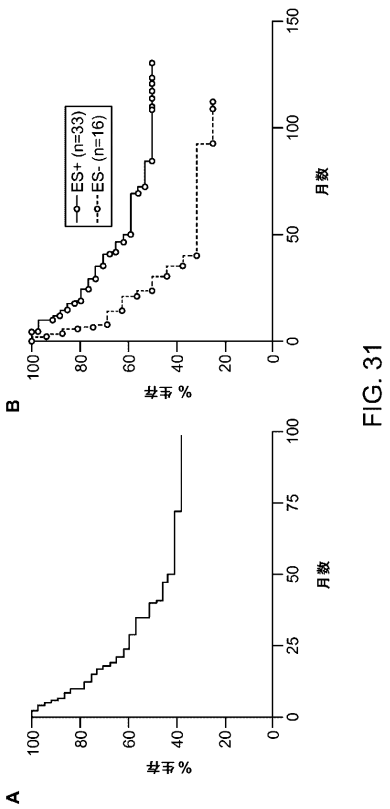

FIG. 31

【図３２】

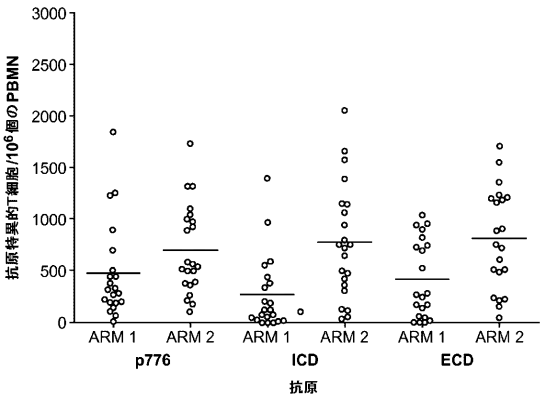

FIG. 32

【図３３】

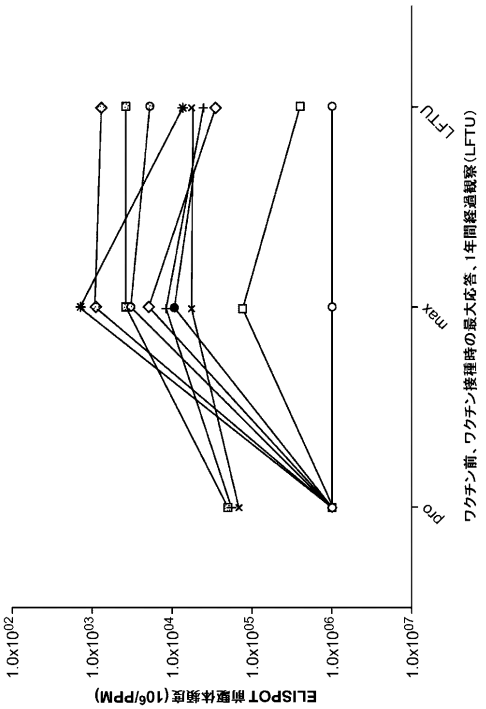

FIG. 33

【図３４】

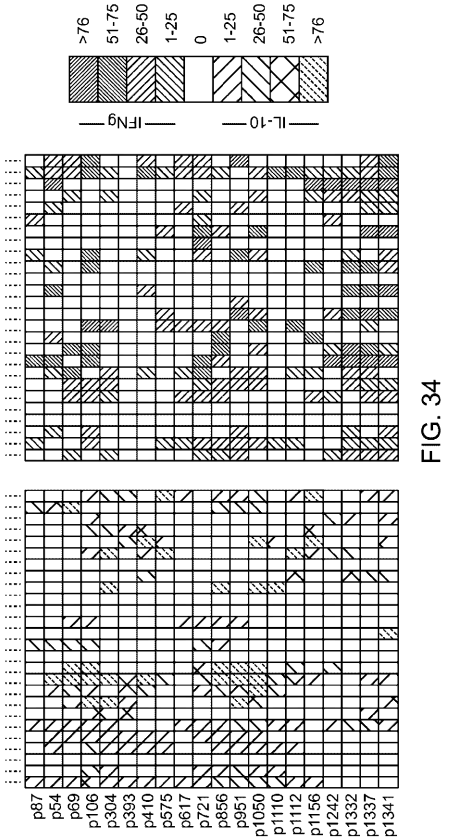

FIG. 34

【図３５】

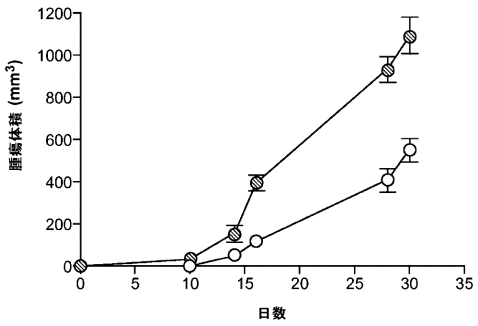

FIG. 35

【図３６】

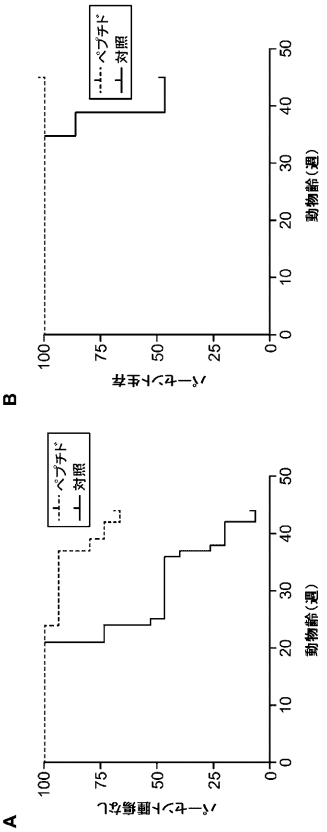

FIG. 36

【図３７】

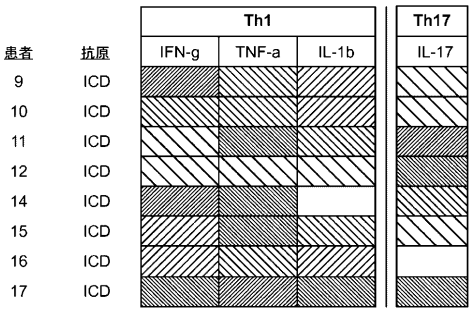

FIG. 37

【図３８】

抗原組合せ	全BrCA (n=124)	ER+BrCA (n=78)
HIF1a, サバイビン	AUC: 0.580 CI: 0.505-0.655 p=0.04	ND
HIF1a, CDC25b	ND	AUC: 0.611 CI: 0.527-0.695 p=0.011
HIF1a, サバイビン CDC25b	AUC: 0.584 CI: 0.509-0.659 p=0.03	AUC: 0.621 CI: 0.538-0.705 p=0.005
HIF1a, サバイビン CDC25b, c-met	AUC: 0.575 CI: 0.499-0.650 p=0.054	AUC: 0.607 CI: 0.523-0.691 p=0.014
HIF1a, サバイビン CDC25b, c-met, MDM2	AUC: 0.572 CI: 0.496-0.647 p=0.085	AUC: 0.610 CI: 0.526-0.693 p=0.012

FIG. 38

【図３９】

タンパク質	幹細胞	EMT	予後不良	マウスに対する相同性
CD105				72%
Cripto				67%
サイクリンB1				82%
GLI1				85%
HIF-1α				87%
JAG-1				96%
c-met				88%
NRP2				94%
PRAME				50%
PRL3				96%
SATB1				97%
IGF-1R				95%

FIG. 39

【図４０】

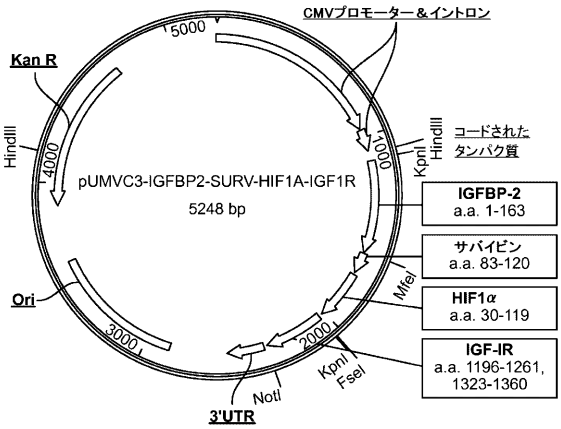

FIG. 40

【図４１】

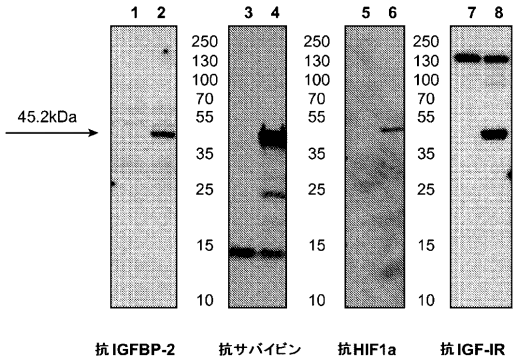

FIG. 41

【図４２－１】

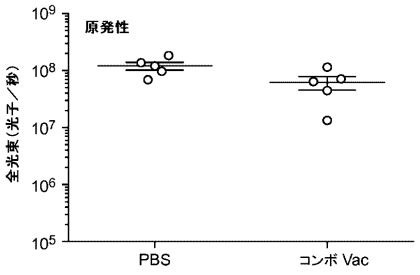

FIG. 42A

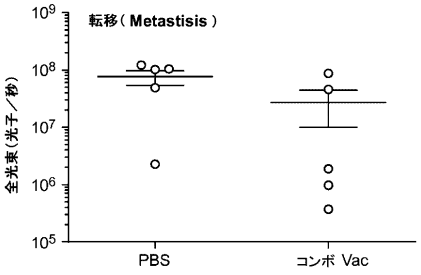

FIG. 42B

【図４２－２】

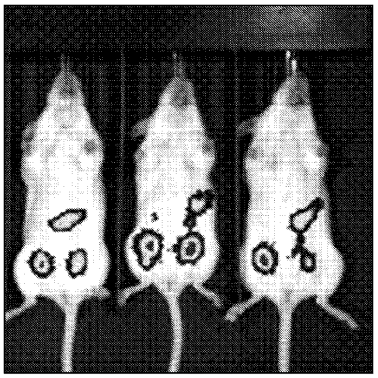

FIG. 42C

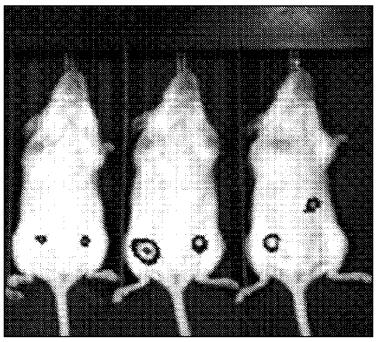

FIG. 42D

【図４３Ａ】

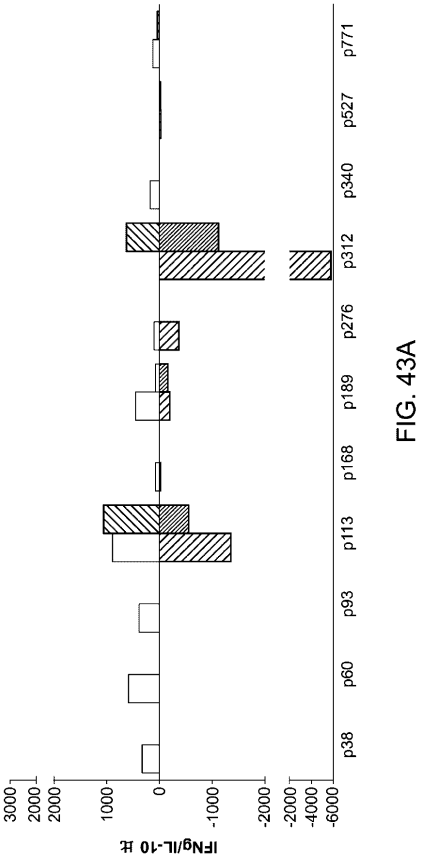

FIG. 43A

【図４３Ｂ】

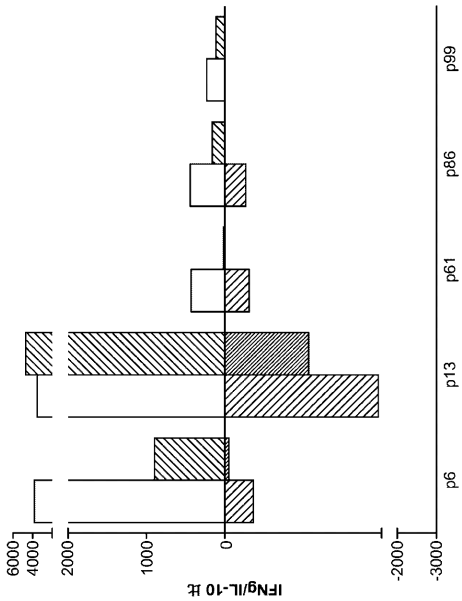

FIG. 43B

【図４４】

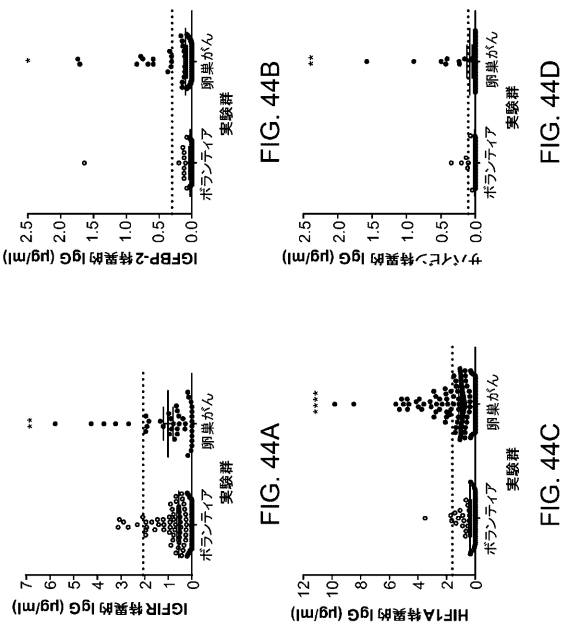

FIG. 44A

FIG. 44B

FIG. 44C

FIG. 44D

【配列表】
0006836400000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***35/00***	***(2006.01)***	A61P	35/00
A61P	***37/04***	***(2006.01)***	A61P	37/04
C07K	*14/82*	*(2006.01)*	C07K	14/82

(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ディシス, メリー エル.
アメリカ合衆国 ワシントン ９８０５８, レントン, エスイー １９２エヌディー ドライブ １７８５０
(72)発明者 セシル, デニス
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１７７, ショアライン, １５ティーエイチ アベニュー エヌダブリュー １９２２４
(72)発明者 スロタ, メレディス
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１２２, シアトル, ２５ティーエイチ アベニュー １７１１, アパートメント １

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 国際公開第２００８／０７３６６０（WO, A1）
特開２０１１－２００２３１（JP, A）
特表２００３－５３００７４（JP, A）
米国特許出願公開第２００９／０１７０７６７（US, A1）
特表２０１１－５２６５８３（JP, A）
Current Drug Delivery, 2011, Vol.8, pp.135-143

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12N １５／００－１５／９０
C07K １４／００－１４／８２５
A61K ３９／００－３９／４４
A61K ３１／３３－３３／４４
A61K ４８／００
CAplus／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS／WPIDS（STN）
UniProt／GeneSeq