(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6893177号
(P6893177)
(45)発行日　令和3年6月23日(2021.6.23)　(24)登録日　令和3年6月2日(2021.6.2)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 39/00	(2006.01)	A61K	39/00	ZNAH
A61K 48/00	(2006.01)	A61K	48/00	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12	

請求項の数 19　(全 154 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-555786(P2017-555786)
(86)(22)出願日　平成28年5月13日(2016.5.13)
(65)公表番号　特表2018-518457(P2018-518457A)
(43)公表日　平成30年7月12日(2018.7.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/060928
(87)国際公開番号　WO2016/184822
(87)国際公開日　平成28年11月24日(2016.11.24)
審査請求日　平成31年2月8日(2019.2.8)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2015/000999
(32)優先日　平成27年5月15日(2015.5.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者　509014386
キュアバック　アーゲー
ドイツ連邦共和国　７２０７６　テュービンゲン　フリードリッヒ－ミエッシャー－シュトラーセ　１５
Ｆｒｉｅｄｒｉｃｈ－Ｍｉｅｓｃｈｅｒ－Ｓｔｒａｓｓｅ　１５，７２０７６　Ｔｕｅｂｉｎｇｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100107515
弁理士　廣田　浩一
(74)代理人　100107733
弁理士　流　良広
(74)代理人　100115347
弁理士　松田　奈緒子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトの投与を含むプライムブーストレジメン（ＰＲＩＭＥ－ＢＯＯＳＴ　ＲＥＧＩＭＥＮＳ）

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ワクチンとして使用するための、
少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む第１の抗原性組成物、並びに
少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクト
を含む第２の抗原性組成物であって、
前記第１の抗原性組成物に含まれている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと同一であり、
前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体と結合又は複合体化しており、
前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域のＧ／Ｃ含量が、前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープをコードしている野生型ｍＲＮＡの領域のＧ／Ｃ含量と比べて多く、
前記ｍＲＮＡコンストラクトが、３’－ＵＴＲエレメントを更に含み、
前記ｍＲＮＡコンストラクトが、２５個～４００個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列を更に含み、

有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の前記第２の抗原性組成物が前記被験体に少なくとも１回投与されることを特徴とする第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項２】

前記第１の抗原性組成物及び前記第２の抗原性組成物が、それぞれ、プライムブースト免疫レジメンにおいて前記それを必要としている被験体に投与される請求項１に従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項３】

前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、皮下、筋肉内、及び／又は皮内注射、好ましくはジェット注射によって投与される請求項１から２のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項４】

Ｇ／ＣリッチなｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配列が、前記野生型ｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配列と比べて改変されていない請求項１から３のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項５】

前記ｍＲＮＡコンストラクトが、少なくとも１つのヒストンステムループを更に含み、好ましくは配列番号１に係る核酸配列又はその断片、若しくは変異体に対応するＲＮＡ配列を含む請求項１から４のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項６】

前記３’－ＵＴＲエレメントが、アルブミン遺伝子、アルファ－グロビン遺伝子、ベーター－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子からなる群から選択される安定なｍＲＮＡを提供する遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はその断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる請求項１から５のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項７】

前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは、５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、

（ｂ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、

（ｃ）　アルファ－グロビン遺伝子に由来する核酸配列を含むか若しくはからなり、好ましくは配列番号４に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列、又はその断片、若しくは変異体を含む３’－ＵＴＲエレメント、

（ｄ）　好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、

（ｅ）　任意で、好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び

（ｆ）　任意で、好ましくは配列番号１に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列、又はその断片、若しくは変異体を含むヒストンステムループ

を含む請求項１から６のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項８】

前記ｍＲＮＡコンストラクトが、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’ＴＯＰモチーフを有しない５’－ＵＴＲエレメントを更に含む請求項１から７のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項９】

前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、
（ｂ）　ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号５に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列、又はその断片、若しくは変異体を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメント、
（ｃ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、
（ｄ）　安定なｍＲＮＡを提供する遺伝子に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号３に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列、又はその断片、若しくは変異体を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメント、
（ｅ）　好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、
（ｆ）　好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び
（ｇ）　好ましくは配列番号１に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列、又はその断片、若しくは変異体を含むヒストンステムループ
を含む請求項１から８のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項１０】

ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する重量比が、好ましくは約６：１（ｗ／ｗ）～約０．２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約５：１（ｗ／ｗ）～約０．５：１（ｗ／ｗ）、更により好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ：ｗ）若しくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、最も好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約２：１（ｗ／ｗ）から選択されるか、又は任意で、ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する窒素／リン酸比が、約０．１～約１０、好ましくは約０．３～約４若しくは約０．３～約１、より好ましくは約０．５～約１若しくは約０．７～約１、最も好ましくは約０．３～約０．９若しくは約０．５～約０．９である請求項１から９のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項１１】

前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含む少なくとも１つの製剤を含み、好ましくは、前記製剤が、ウイルス製剤、細胞製剤、及び細菌製剤からなる一覧から選択される請求項１から１０のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項１２】

前記第１の抗原性組成物に含まれている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列が、前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列と同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％同一である請求項１から１１のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項１３】

少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、病原体に由来するか、又はその断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、ウイルス、細菌、真菌、及び原生動物からなる一覧から選択される病原体に由来するか、又はその断片、若しくは変異体である請求項１から１２のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【請求項１４】

少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、腫瘍又は癌細胞に由来するか、又はその断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍ

ＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、腫瘍に由来するか、又はその断片、若しくは変異体である請求項１から１３のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。
【請求項１５】
前記腫瘍、又は病原体の感染の治療又は予防における請求項１３から１４のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。
【請求項１６】
前記第１及び／又は第２の抗原性組成物が、アジュバントを更に含み、任意で、薬学的に許容し得る担体を更に含む請求項１から１５のいずれかに従って使用するための第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。
【請求項１７】
請求項１から１６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物と、
請求項１から１６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物と
を含むことを特徴とするワクチンの組合せ物。
【請求項１８】
好ましくは被験体における免疫応答を誘導するためのキットであって、複数の別々の容器を含み、少なくとも２つの容器の内容物が、全体的に又は部分的に互いに異なり、
かかる容器の第１が、
請求項１から１６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物
を含有し、
かかる容器の第２が、
請求項１から１６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物
を含有することを特徴とするキット。
【請求項１９】
請求項１から１６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物、及び
請求項１から１６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物
を含む包装ワクチンであって、
前記包装が、
（ａ）有効量の前記第１の抗原性組成物を少なくとも１回被験体、好ましくはそれを必要としている被験体に投与し、
（ｂ）その後、有効量の前記第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与するため
の説明書を更に含むことを特徴とする包装ワクチン。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを投与することを含む新規プライムブーストレジメン、例えば、特定の他の抗原性組成物の「プライム」投与後の「ブースト」投与におけるかかるコンストラクトの使用に関する。かかる本発明のレジメンは、特に、被験体における免疫応答の誘導、及び／又は１以上の病原体の感染に対するかかる被験体へのワクチン接種、及び／又は１以上の疾患若しくは状態（腫瘍若しくは癌、アレルギー若しくは自己免疫状態、及び／又は病原体の感染に関連する疾患若しくは状態を含む）の治療若しくは予防に有用であり得る。本発明は、更に、かかるレジメンのうちの１以上に関連するか又は有用である方法、使用、ワクチン接種組成物、キット、及び包装ワクチン成分について記載する。
【背景技術】
【０００２】
病原体の感染に対する、又は特定の疾患若しくは状態（腫瘍若しくは癌、アレルギー若しくは自己免疫状態等）を治療若しくは予防するためのワクチンの開発における大きなボトルネックは、強力且つ有効な免疫応答を誘導する能力である。単独の免疫原性成分とし

て投与する場合、研究及び開発中の多くのワクチン候補は、若干の免疫応答を誘導するが、十分に強力且つ有効なものではない。したがって、かかる候補ワクチン（インフルエンザ若しくは狂犬病等の社会的、医学的、若しくは経済的に重要な感染症、又は前立腺若しくは肺の癌に対処しようとしているものを含む）は、恐らく別のワクチン又は治療法と比較して低い毒性又は副作用を示すが、更なる研究又は臨床開発を是認するのに十分な程度有効ではない。更により問題なのは、ワクチン候補が、現在有効なワクチン接種が承認されておらず、市販されてもいないエボラ又はＨＩＶ等の感染症に対処しようとしている状況である。実際に、前臨床試験から得られた平均的なワクチンは、その後１０．７１年間の開発期間を必要とし、市場に参入できる可能性は僅か６％である（非特許文献１）。更に一部の承認されたワクチン製品は、開発中にこのような問題に悩まされていたかも知れず、その最終的且つ承認可能な効率を得るには、十分に強力、有効、及び／又は持続性である免疫応答を誘導するための従来の非最適なアプローチを用いるしかなかった。

【０００３】

ワクチン候補又は製品の免疫応答を改善するための１つの従来のアプローチは、アジュバント、即ち、ワクチン中の抗原の免疫原性を増大させる、ワクチン製剤に添加される追加成分をワクチン組成物で使用することによる。承認されているアジュバントとしては、アルム、リン酸アルミニウム、及び水酸化アルミニウムが挙げられ（非特許文献２）、特に動物のワクチン接種において使用する場合、水中スクアレン等の特定の水中油型アジュバントが挙げられる（非特許文献３）。しかし、アルム等の従来のアジュバントは、アレルギー反応の可能性がある及び／又はマラリア及び結核等の全ての抗原に機能する訳ではない等の多数の問題点を有する（非特許文献４）。

【０００４】

十分に強力、有効、及び／又は持続性の免疫応答及び／又は保護を生じさせるワクチン接種を提供するための別の従来のアプローチは、（ｉ）より多い投与量でワクチン組成物を投与するか、又は（ｉｉ）最初の（所謂「プライム」）ワクチン接種後に更に１回以上後続ワクチン接種（所謂「ブースト」ワクチン接種）を行うことであり、この後続ワクチン接種は、同じワクチン製品（例えば、ＲＡＢＩＰＵＲ（登録商標）不活化狂犬病ウイルス（非特許文献５））を用いて行ってもよく、異なる抗原を含有するが同じ感染症、疾患、又は状態（例えば、インフルエンザワクチン）に対処する他のワクチン製品と組み合わせてもよい（非特許文献６）。しかし、かかる従来のアプローチは、より多量のワクチン組成物が必要である等の多数の理由から問題である。例えば、従来の季節性インフルエンザワクチンを作製するための典型的な期間は、３ヶ月間～６ヶ月間であり、培養及び鶏卵からの抗原単離を含む非常に特異的な生産方法及び設備を必要とする（非特許文献７）。

【０００５】

１人当たりのコストは、かかる典型的な生産期間に関連し、多くの場合、従来のワクチン用の非常に特殊な生産プロセスがかなりの額である。実際に、ＲＡＢＩＰＵＲ（登録商標）ワクチン（精製ニワトリ胚細胞培養においてウイルスを増殖させることによって生産）の狂犬病に対する曝露前ワクチン接種の一過程にかかるコストは、１人当たり数百ユーロのオーダーである。半分の用量のワクチンを投与することによって同じワクチン接種効率を得ることが可能である場合、かなりのコスト削減が可能になるだけでなく、同じ特殊な生産プロセスを用いて（その結果、限られた数の特殊設備でかかるワクチンを生産することができる）、２倍の数の被験体に十分なワクチンを同時に生産することができ、かかる要因は、特に第三世界におけるエピデミック又はパンデミックワクチン接種キャンペーンにおいて大きな社会的及び公衆衛生的利益を有する。

【０００６】

ワクチン組成物（又は別のもの）を「プライム」組成物の後に、恐らく繰り返し投与することが必要な場合、ある特定の問題が浮上する。このような後続ブースト投与は、プライム投与後のいつか、例えば、数日間後、数週間後、又は数ヶ月間後に行う必要があり得るが、後続条件が任意のワクチン接種にとって最適ではない場合がある。例えば、感染症の流行又は生物戦／バイオテロ等の緊急時には、高度な医療環境で緊急作業員に初回（プ

ライム）投与を行うことはできるが、かかるプライム投与は、一時的又は限られた保護しか提供することができない。上記緊急作業員に後続ブースト投与を行った場合にのみ、十分な及び／又は持続性の保護が得られる。しかし、その時までに、上記緊急作業員は従来のワクチンの保存、輸送、又は投与に適さない「現場状態」に既にいる場合もあり、例えば、従来のタンパク質ベースのワクチンに必要なコールドチェーン保存及び輸送が存在しない場合もある。更に、上の段落を参照すると、かかる緊急時には、従来の（例えば、タンパク質）ワクチンの在庫を可能な限り多くの被験体に用いて、持続性ではないが初回の保護を提供することが有益である。これは、かかる従来のワクチンの在庫をプライムワクチン接種に用い、次いで、かかる初回保護をブースト又は延長するための新規方法を用いることによって、例えば、可能性のある感染症／病原体のリスクのいずれについても広範囲に亘る備蓄又は特殊なワクチン生産設備の制限なしに、様々な感染症／病原体リスクに対して迅速且つフレキシブルに生産することができる第２の組成物を用いるレジメンを用いることによって行われる。

【０００７】

別の具体的な問題点は、ウイルスベクターワクチンの免疫原性を制限する抗ベクター免疫の出現であり得る。例えば、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルスベクター）を「プライム」組成物として用いる場合、ワクチン接種された個体は、ウイルスベクターに対する中和抗体を産生することがあり（非特許文献８）、したがって、後続の「ブースト」ワクチン接種に同じ（又は類似の）ウイルスベクターを使用することは、有効性が低下するか、又は更には副作用を生じさせる場合もある。

【０００８】

特許文献１には、複数のエピトープのうちの少なくとも１つに対するプライム又は曝露が既に行われている個体に、複数の個々の核酸コンストラクト（それぞれが前記複数のエピトープのうちの１つをコードしている）を投与することによって免疫応答をブーストすることを含む、改善されたポリペプチドワクチン接種ストラテジに関する方法が記載されている。

【０００９】

特許文献２は、対象ヌクレオチド（ＮＯＩ）の１回目の投与及びＮＯＩの２回目の投与を使用し、これら投与間の期間が２１日間～３６５日間である方法を含む、宿主哺乳類被験体におけるＴ細胞エピトープに対するＴ細胞応答を誘発する方法に関する。

【００１０】

特許文献３には、プライムブーストレジメンを用いてＣＴＬ応答を誘導する方法及びキットであって、少なくとも２つのＣＴＬエピトープを含むポリペプチドコンストラクトを１回目のプライム組成物として用い、次いで、１以上のＣＴＬエピトープをコードしているベクターを含む２回目のブースト組成物を用いる方法及びキットが記載されている。

【００１１】

特許文献４は、一般的に、ｍＲＮＡ成分及びポリペプチド成分を含む免疫原性組成物に関し、他の態様では、感染性疾患を治療又は予防するためのキット及び方法であって、（ｉ）病原体由来のエピトープをコードしている自己複製ＲＮＡ分子を含むプライム組成物と、（ｉｉ）ポリペプチド形態の同じ病原体由来の第２のエピトープを含むブースト組成物とを含む方法が記載されている。特許文献５には、同時投与するためのポリペプチド抗原と核酸成分とを含む免疫原性組合せ物が記載されている。

【００１２】

特許文献６及び７は、ポリペプチドによってコードされている免疫原性ポリペプチドを含む新規プライムブーストレジメン、特に、（ｉ）免疫原性ポリペプチドをコードしている核酸を含む第１のベクターを含むプライム組成物と（ｉｉ）免疫原性ポリペプチドをコードしている核酸を含む第２のベクターを含む少なくとも１つのブースト組成物とを含み、各ポリペプチド中の少なくとも１つのエピトープが免疫学的同一であり、各組成物が鼻腔内又は筋肉内に投与されるワクチン組成物が記載されている。

【００１３】

特許文献８及び９には、改善されたポックスウイルスワクチンであって、免疫応答をプライムするため、及び抗原タンパク質、第２の抗原タンパク質、又はウイルス様粒子をコードしている核酸を含むベクターを用いて免疫応答をブーストするためのポックスウイルスベクターを使用することを含むワクチンについて記載されている。

【００１４】

したがって、上記考え方のうちの１以上から、被験体における免疫応答を誘導するため、例えば、１以上の病原体の感染に対するワクチン接種を被験体に行うため、及び／又はかかる被験体における疾患若しくは状態を治療又は予防するための改善された方法及び／又は組成物が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１５】

【特許文献１】国際公開第２００３／０１１３３２号パンフレット（Ｉｓｉｓ　Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ　Ｌｔｄ）

【特許文献２】国際公開第２００５／０３５７７９号パンフレット（Ｐｏｗｄｅｒｊｅｃｔ　Ｖａｃｃｉｎｅｓ　Ｉｎｃ）

【特許文献３】国際公開第２００９／０５６５３５号パンフレット（Ｇｅｎｉｍｍｕｎｅ　ＮＶ）

【特許文献４】国際公開第２０１３／００６８４２号パンフレット（Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧ）

【特許文献５】国際公開第２０１５／１８９４２５号パンフレット（Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ　ＳＡ）

【特許文献６】国際公開第２０１４／００５６４３号パンフレット（Ｏｋａｉｒｏｓ　ＡＧ）

【特許文献７】国際公開第２０１４／００６１９１号パンフレット（Ｏｋａｉｒｏｓ　ＡＧ）

【特許文献８】国際公開第２０１４／１３９５８７号パンフレット（Ｏｋａｉｒｏｓ　ＡＧ）

【特許文献９】国際公開第２０１４／１４１１７６号パンフレット（Ｏｋａｉｒｏｓ　ＡＧ）

【非特許文献】

【００１６】

【非特許文献１】Ｐｒｏｎｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ，２０１３；ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　８（３）：ｅ５７７５５

【非特許文献２】Ｌｉｎｄｂｌａｄ，２００４；Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ　８２：４９７

【非特許文献３】Ｂｒｉｔｏ　ｅｔ　ａｌ，２０１１；Ｖａｃｃｉｎｅ　２９：６２６２

【非特許文献４】Ｌｅｓｌｉｅ，２０１３；Ｓｃｉｅｎｃｅ　３４１：２６

【非特許文献５】Ｖｏｄｏｐｉｊａ，１９９９；Ｖａｃｃｉｎｅ　１７：１３

【非特許文献６】Ｓｔｅｐｈｅｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ，２００８；Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３５９：１６３１

【非特許文献７】Ｍａｔｔｈｅｗｓ，２００６；Ｔｈｅ　Ｂｒｉｄｇｅ　３６（３）：１７

【非特許文献８】Ｚａｉｓｓ　ｅｔ　ａｌ．２００９；Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　１０８（４）：７７８－７９０

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１７】

したがって、本発明の目的は、これら又は他の問題点のうちの１以上に対処する、別の、改善された、より単純な、より早い、よりフレキシブルな、より安価な、及び／又は統

合された手段、方法、及び／又は組成物を提供することにある。本発明の根底にあるかかる目的は、本明細書のいずこかに開示又は定義する発明主題、例えば、添付の特許請求の範囲の発明主題によって解決される。

【課題を解決するための手段】

【００１８】

一般的に、簡単な説明として、本明細書に記載する（ｘ）は以下の通りである；及び／又は（ｙ）本発明の主な態様は、以下の通り記載することができる：

被験体における免疫応答を誘導する方法であって、

（ａ）少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する工程と、

（ｂ）その後、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回前記被験体に投与する工程と

を含み、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である方法。

【００１９】

特に、本発明の根底にある目的は、以下による１つの主な態様に従って解決される：

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である第２の抗原性組成物。

【００２０】

１つの態様では、本発明は、好ましくは、以下に関する：

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与する、前記被験体への投与においてワクチンとして使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物であって、

前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、

前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％同一である第２の抗原性組成物。

【００２１】

特に、本発明の根底にある目的は、また、以下による関連する主な態様に従って解決される：

少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する前に、有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である第１の抗原性組成物。

【００２２】

更なる態様では、本発明は、好ましくは、以下に関する：

それを必要としている被験体への投与においてワクチンとして使用するための

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、及び／又は

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクト

を含む第１の抗原性組成物であって、

少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する前に、有効量の前記第１の抗原性組成物が少なくとも１回前記被験体に投与され、

前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％同一である第１の抗原性組成物。

【００２３】

別の態様では、本発明は、以下を提供する：

ワクチンとして使用するための

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、及び／又は

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクト

を含む第１の抗原性組成物、並びに
少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクト
を含む第２の抗原性組成物であって、
前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ
前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価であり、
有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の前記第２の抗原性組成物が前記被験体に少なくとも１回投与される第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【００２４】

より好ましくは、本発明の態様は、以下に関する：
ワクチンとして使用するための
少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、及び／又は
少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクト
を含む第１の抗原性組成物、並びに
少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクト
を含む第２の抗原性組成物であって、
前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ
前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％同一であり、
有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の前記第２の抗原性組成物が前記被験体に少なくとも１回投与される第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物。

【００２５】

別の主な態様では、本発明は、また、以下に関する：
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第１の抗原性組成物若しくは第１のワクチン組成物と、
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第２の抗原性組成物若しくは第２のワクチン組成物と
を含むワクチン組合せ物。

【００２６】

更なる主な態様では、本発明は、また、以下に関する：
好ましくは被験体における免疫応答を誘導するためのキットであって、複数の別々の容器を含み、少なくとも２つの容器の内容物が、全体的に又は部分的に互いに異なり、
かかる容器の第１が、
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第１の抗原性組成物若しくは第１のワクチン組成物

を含有し、
かかる容器の第２が、
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第２の抗原性組成物若しくは第２のワクチン組成物
を含有するキット。
【００２７】
更なる主な態様では、本発明は、また、以下に関する：
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第１の抗原性組成物若しくは第１のワクチン組成物、及び／又は
・　本明細書に記載、定義、若しくは請求する第２の抗原性組成物若しくは第２のワクチン組成物
を含む包装ワクチンであって、
前記包装が、
（ａ）有効量の前記第１の抗原性組成物を少なくとも１回被験体、好ましくはそれを必要としている被験体に投与し、
（ｂ）その後、有効量の前記第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与するための
の説明書を更に含む包装ワクチン。
【００２８】
他の態様では、本発明は、また、本明細書に記載、定義、若しくは請求する第１の抗原性組成物を含む第１のワクチン組成物、及び本明細書に記載、定義、若しくは請求する第２の抗原性組成物を含む第２のワクチン組成物に関する。
【００２９】
本発明並びにその特定の非限定的な態様及び／又は実施形態を、以下により詳細に記載することができる。更に本発明について以下により詳細に説明するが、本明細書に記載する特定の方法、プロトコル、及び試薬は変化し得るので、本発明はこれらに限定されないことを理解されたい。本明細書において使用する用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲及び本明細書における他の開示によってのみ限定されることも理解されたい。
【００３０】
以下に、本発明の要素をより詳細に説明する。これら要素は、特定の実施形態と共に列挙されるが、これらを任意の方法で任意の数組み合わせて更なる実施形態を作製できることを理解すべきである。様々に記載される実施例及び好ましい実施形態は、明示的に記載されている実施形態のみに本発明を限定すると解釈すべきではない。この記載は、明示的に記載されている実施形態を任意の数の開示されている及び／又は好ましい要素と組み合わせた実施形態をサポート及び包含すると理解すべきである。更に、特に指示しない限り、本願に記載されている全ての要素のあらゆる並び替え及び組合せが、本願の記載によって開示されていると考えるべきである。
【００３１】
本発明の実施は、特に指示しない限り、当技術分野の文献（例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ，ｅｄｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ；１９８９を参照）において説明されている化学、生化学、及び組み換えＤＮＡ技術の従来の方法を使用する。
【００３２】
特に規定しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。例えば、本明細書で使用する用語は、「Ａ ｍｕｌｔｉｌｉｎｇｕａｌ ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ

ｏｇｉｃａｌ ｔｅｒｍｓ：（ＩＵＰＡＣ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ）」，Ｌｅｕｅｎｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｅｄｓ，Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，ＣＨ－４０１０ Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ（１９９５）に記載の通り定義される。

【００３３】

用語「含む」を本明細書で使用する場合、他の要素を除外するものではない。本発明の目的のために、用語「からなる」は、用語「含む」の特定の実施形態であると考えられる。以後、ある群が少なくとも特定の数の実施形態を含むと定義される場合、これも、これら実施形態の全て及び／又はこれら実施形態のみからなる群を開示すると理解されたい。本明細書で使用する場合、「及び／又は」は、他の特徴又は成分を含むか又は含まない、２つの特定の特徴又は成分のそれぞれの特定の開示であると解釈すべきである。例えば、「Ａ及び／又はＢ」は、それぞれが本明細書に個々に提示されているかのように、（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、並びに（ｉｉｉ）Ａ及びＢのそれぞれの特定の開示であると解釈すべきである。用語「含む」は、用語「から本質的になる」を包含し、次に、これは用語「からなる」を包含する。したがって、本願における各出現時において、用語「含む」は、用語「から本質的になる」又は「からなる」で置換することができる。同様に、本願における各出現時において、用語「から本質的になる」は、用語「からなる」で置換することができる。

【００３４】

用語「任意の」又は「任意に」とは、本明細書で使用するとき、続いて記載される事象、状況、又は条件が生じても生じなくてもよく、その記載が、前記事象、状況、又は条件が生じる場合の例及び生じない場合を含むことを意味する。

【００３５】

本発明の状況では、用語「約」及び「略」とは、当業者が対象となる特徴の技術効果を保証すると理解する精度の幅を意味する。典型的にはという用語は、指定の数値から±２０％、±１５％、±１０％、例えば、±５％の逸脱を示す。当業者に理解される通り、所与の技術効果に関する数値についての具体的なかかる逸脱は、技術効果の性質に依存する。例えば、天然の又は生物学的な技術効果は、一般的に、人工の又は工業的な技術効果よりも大きなかかる逸脱を有し得る。単数形の名詞に言及するときに不定冠詞又は定冠詞、例えば、「ａ」、「ａｎ」、又は「ｔｈｅ」を用いる場合、これは、他に具体的に記載しない限り、複数のその名詞を含む。

【００３６】

本明細書全体を通して幾つかの文書が引用される。本明細書に引用する文書（全ての特許、特許出願、科学文献、製造業者の仕様書、説明書等を含む）はそれぞれ、上掲であろうと下掲であろうと、全体が参照によって本明細書に援用される。本明細書におけるいずれも、先行発明によるかかる開示に先行する権利を本発明が有しないことを認めると解釈すべきではない。

【００３７】

主な態様では、本発明は、被験体における免疫応答を誘導する方法であって、

（ａ）少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する工程と、

（ｂ）その後、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回前記被験体に投与する工程と

を含み、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれて

いる前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である方法に関する。

【００３８】

本発明の特定の実施形態（例えば、上記態様等の本発明の方法）は、被験体にワクチン接種するため及び／又は被験体における状態、障害、若しくは疾患を治療若しくは予防するために用いることができる。

【００３９】

別の（関連する）主な態様では、本発明は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である組成物に関する。

【００４０】

別の態様では、本発明は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与する、前記被験体への投与においてワクチンとして使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物であって、

前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、

前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％同一である組成物に関する。

【００４１】

（対応する）主な態様では、本発明は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する前に、有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である組成物に関する。

【００４２】

更なる態様では、本発明は、好ましくは、それを必要としている被験体への投与においてワクチンとして使用するための

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、及び／又は

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクト

を含む第１の抗原性組成物であって、

少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する前に、有効量の前記第１の抗原性組成物が少なくとも１回前記被験体に投与され、

前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％同一である組成物に関する。

【００４３】

更なる態様では、本発明は、ワクチンとして使用するための

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、及び／又は

少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクト

を含む第１の抗原性組成物、並びに

少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクト

を含む第２の抗原性組成物であって、

前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと同一であるか、又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％同一であり、

有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の前記第２の抗原性組成物が前記被験体に少なくとも１回投与される組成物に関する。

【００４４】

特に、本発明は、本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物と本明細書に記載する第２の抗原性組成物との組合せの、好ましくは本明細書に記載する通りの医学的使用を含む。本

明細書に記載する医学的使用は、好ましくは、本明細書に記載する順序に従って第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物を投与することを含む。より好ましくは、本明細書に記載する医学的使用は、本明細書に定義する第１の抗原性組成物を（少なくとも１回）投与した後に、本明細書に定義する第２の抗原性組成物を投与することを含む。より好ましくは、第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物は、「プライム」及び「ブースト」として投与され、前記第１の抗原性組成物は、好ましくは「プライム」投与量であり、前記第２の抗原性組成物は、好ましくは「ブースト」投与量である。

【００４５】

好ましい実施形態では、本発明は、医薬として使用するための、好ましくは免疫応答を誘導するための医薬として使用するための本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物及び本明細書に記載する第２の抗原性組成物の組合せを提供する。

【００４６】

更なる好ましい実施形態では、本発明は、ワクチンとして使用するための、本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物と本明細書に記載する第２の抗原性組成物との組合せを提供する。より好ましくは、本発明は、免疫応答を誘導するための医薬として使用されるワクチンとして使用するための、本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物と本明細書に記載する第２の抗原性組成物との組合せを提供する。

【００４７】

別の好ましい実施形態によれば、本発明は、好ましくは本明細書に定義する状態、障害、又は疾患の治療又は予防において使用するための、本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物及び本明細書に記載する第２の抗原性組成物の組合せに関する。好ましくは、好ましくは本明細書に定義する状態、障害、又は疾患の治療又は予防においてワクチンとして使用するための本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物と本明細書に記載する第２の抗原性組成物との組合せが提供される。

【００４８】

特に好ましい実施形態によれば、本発明は、状態、障害、又は疾患の治療又は予防において好ましくはワクチンとして使用するための本明細書に記載する第１の抗原性組成物、本明細書に記載する第２の抗原性組成物、又は本明細書に記載する第１の抗原性組成物と本明細書に記載する第２の抗原性組成物との組合せを提供し、前記状態、障害、又は疾患は、好ましくは、

好ましくは本明細書に定義する１以上の病原体の感染症（感染性疾患）、

好ましくは本明細書に定義する癌又は腫瘍疾患、

好ましくは本明細書に定義するアレルギー又はアレルギー性疾患、及び

好ましくは本明細書に定義する自己免疫疾患

からなる群から選択される。

【００４９】

以下に示す図面は、単なる例示であり、本発明を更に説明するものとする。これら図面は、本発明を限定すると解釈すべきではない。

【図面の簡単な説明】

【００５０】

【図１】実施例１に記載の通り、様々な処理群のマウスのＩＦＮガンマスポットの箱髭図を示す。本発明の特定の順序のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）から生じたマウスにおける免疫応答（実施例１に記載の通り測定したＴＦＮガンマスポット数）は、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブーストワクチン接種の逆ワクチン接種レジメン（処理群Ｃ）及びタンパク質プライム：タンパク質ブーストの同種ワ

クチン接種（処理群Ｂ）と比較して有意に増加した。処理群Ａ及びＥは、それぞれ、乳酸加リンゲルバッファ（コントロールとして）及びｍＲＮＡを用いる同種プライム：ブーストレジメンを表す。

【図２ａ】実施例２に記載の通り、様々な処理群のマウスの腫瘍接種の１４日間後の腫瘍体積の箱髭図を示す。本発明の特定の順序のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）から生じた腫瘍保護（以下に簡潔に記載する通り測定した、接種の１４日間の腫瘍体積）は、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブーストによって表される逆ワクチン接種レジメン（処理群Ｃ）及びタンパク質プライム：タンパク質ブーストの同種ワクチン接種レジメン（処理群Ｂ）と比較して有意に増加した。処理群Ａ１、Ａ２、及びＥは、それぞれ、乳酸加リンゲルバッファ、ＣｐＧ－ＤＮＡアジュバント（コントロールとして）及びｍＲＮＡを用いる同種プライム：ブーストレジメンを表す。

【図２ｂ】処理群Ｂ、Ｃ、及びＤ（それぞれ、タンパク質プライム：タンパク質ブースト、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブースト、及びタンパク質プライム：ｍＲＮＡブースト）について図１に示したデータと同じであるが、本発明のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストの特定の順序の異種ワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）によって得られる腫瘍保護に対する有意な改善をより容易に観察できるようにｌｏｇスケールを用いてプロットした箱髭図を示す。

【発明を実施するための形態】

【００５１】

明確さ及び読みやすさのために、以下の通り記載するものを含む特定の科学的背景情報及び定義を本明細書に提供する。それによって開示される任意の技術的特徴は、本開示の他の箇所に提供され得る任意の追加の背景情報、定義、又は説明内に開示される任意の技術的特徴と同様、本発明のいずれの実施形態の一部でもあり得る。

【００５２】

エピトープ／抗原／ポリペプチドの免疫学的等価性：２以上のエピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、同じ抗体、Ｔ細胞、又はＢ細胞によって認識される場合、「免疫学的に等価」である。同じ抗体、Ｔ細胞、又はＢ細胞による２以上のエピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドの認識は、前記抗体、Ｔ細胞、又はＢ細胞の「交差反応性」としても知られている。好ましくは、同じ抗体、Ｔ細胞、又はＢ細胞による２以上の免疫学的に等価なエピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドの認識は、それぞれの抗原又はポリペプチドに同一、実質的に同一、又は類似のエピトープが存在することに起因する。類似のエピトープは、同じ抗体若しくはＢ細胞受容体のＦａｂ領域又は同じＴ細胞受容体のＶ領域に結合するのに十分な程度、構造及び／又は帯電特性を共有している。抗体、Ｔ細胞受容体、又はＢ細胞受容体の結合特性は、好ましくは、対象となるエピトープに対する受容体の結合親和性によって規定される。２つのエピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、典型的には、より低い親和定数を有するエピトープ、抗原、又はポリペプチドの親和定数が、より高い親和定数を有するエピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドの親和定数の少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％である場合、本願において理解される「免疫学的に等価」である。エピトープ、抗原、及び／又は免疫原性ポリペプチドの抗体又は受容体に対する結合親和性を測定するための方法、例えば、平衡透析又は酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）は、当技術分野において周知である。より好ましくは、「免疫学的に等価」という表現は、レファレンスペプチド又はタンパク質と同一であるか又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、若しくは少なくとも９８％同一であるペプチド又はタンパク質（例えば、抗原又はエピトープ）に関して本明細書で用いられる。同一性は、典型的には、ペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列を比較することによって決定される。最も好ましくは、「免疫学的に等価」という表現は、ペプチド又はタンパク質に関して本明細書で使用するとき、レファレンスペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列と同一であ

るか又は少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、若しくは少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を有するペプチド又はタンパク質を指す。

【００５３】

免疫系：免疫系は、生物を感染から保護することができる。病原体が生物の物理的障壁を突破して生物に侵入した場合、自然免疫系は、即時ではあるが非特異的な応答を提供する。病原体がこの自然応答をくぐり抜けた場合、脊椎動物は、保護の第２段階である適応免疫系を有する。ここで、免疫系は、病原体の認識を改善するために感染中にその応答を適合させる。この改善された応答は、次いで、病原体が排除された後も免疫記憶の形態で保持され、それによって、この病原体に遭遇する度に適応免疫系はより速やか且つ強力な攻撃を開始することができるようになる。これによれば、免疫系は、自然免疫系及び適応免疫系を含む。これら２つの部分は、それぞれ所謂液性成分及び細胞成分を含有する。

【００５４】

免疫応答：免疫応答は、典型的には、特定の抗原に対する適応免疫系の特異的反応（所謂、特異的又は適応免疫応答）又は自然免疫系の非特異的反応（所謂、非特異的又は自然免疫応答）のいずれかであり得る。本発明の１つの基礎は、適応免疫系の特異的反応（適応免疫応答）、特に抗原（免疫原性ポリペプチド等）に曝露された後の適応免疫応答に関する。しかし、この特異的応答は、更なる非特異的反応（自然免疫応答）によってサポートされ得る。したがって、本発明の１つの基礎は、また、効率的な適応免疫応答を惹起するために自然免疫系及び適応免疫系を同時に刺激するための化合物に関する。本発明において、「抗原性組成物」とは、被験体に投与されるか又は他の方法で曝露されたとき、免疫応答（好ましくは、効率的な適応免疫応答）を惹起、増大、発生、又は誘発することができる、するために用いられる、又はするのに有用である、する能力を有する、又は実際にする化合物又は化合物の混合物（例えば、溶液又は医薬製剤中）を指す。

【００５５】

適応免疫系：適応免疫系は、病原体又は腫瘍成長を排除又は防止する、高度に特殊化した全身の細胞及びプロセスで構成される。適応免疫系は、特定の病原体を認識及び記憶し（免疫を生じさせ）、前記病原体に遭遇する度により強力な攻撃を開始する能力を脊椎動物の免疫系に付与する。前記系は、体細胞超変異（体細胞の突然変異頻度が増大するプロセス）及びＶ（Ｄ）Ｊ組み換え（抗原受容体遺伝子セグメントの不可逆的な遺伝子組み替え）により、高度に適応可能である。この機序により、少数の遺伝子が膨大な数の異なる抗原受容体を生成することができ、前記抗原受容体は、後に、個々のリンパ球で一意的に発現する。遺伝子の再配置により各細胞のＤＮＡは不可逆的に変化するので、かかる細胞の後代（子孫）は全て、長命特異的免疫にとって重要なメモリーＢ細胞及びメモリーＴ細胞を含む、同じ受容体特異性をコードしている遺伝子を受け継ぐ。免疫ネットワーク理論は、適応免疫系が如何にして機能するかについての理論であり、Ｔ細胞、Ｂ細胞の受容体の可変領域と、可変領域を有するＴ細胞及びＢ細胞によって作製される分子との間の相互作用に基づいている。

【００５６】

適応免疫応答：適応免疫応答は、典型的には、抗原特異的であると理解される。抗原特異性によって、特定の抗原、病原体、腫瘍、又は病原体に感染した細胞若しくは癌細胞に合わせて応答することができるようになる。これらに合わせた応答を開始させる能力は、通常、「記憶細胞」によって体内に維持されている。１回超身体にある病原体が感染するか又はある抗原が提示された場合、これら特異的記憶細胞を用いて前記病原体又は前記抗原を速やかに排除する。これに関連して、適応免疫応答の第１の工程は、抗原提示細胞による抗原特異的免疫応答を誘導することができる抗原特異的なナイーブＴ細胞又は様々な免疫細胞を活性化することである。これは、ナイーブＴ細胞が常に通過しているリンパ組織及び器官で生じる。抗原提示細胞として機能し得る細胞型は、特に、樹状細胞、マクロファージ、及びＢ細胞である。これら細胞は、それぞれ、免疫応答の誘発において異なる機能を有する。樹状細胞は、食作用及びマクロピノサイトーシスによって抗原を取り込み

、また、例えば外来抗原と接触することによって刺激されて局所リンパ組織に遊走し、そこで樹状細胞は成熟樹状細胞に分化する。マクロファージは、細菌等の粒子状抗原を摂取し、また、感染因子又は他の適切な刺激によって誘導されてＭＨＣ分子を発現する。また、受容体を介して可溶性タンパク質抗原に結合し、内部に取り込むＢ細胞の独自の能力は、Ｔ細胞の誘導にとって重要であり得る。ＭＨＣ分子における抗原の提示によってＴ細胞が活性化されて、前記Ｔ細胞の増殖及びアームドエフェクターＴ細胞への分化が誘導される。エフェクターＴ細胞の最も重要な機能は、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞によって感染細胞又は抗原提示細胞を殺傷し、共に細胞媒介免疫を構成するＴｈ１細胞によってマクロファージを活性化させ、Ｔｈ２細胞及びＴｈ１細胞の両方によってＢ細胞を活性化させて様々なクラスの抗体を産生させ、それによって体液性免疫応答を駆動することである。抗原を直接認識したり結合したりはしないが、その代わり、例えば、他の細胞の表面上のＭＨＣ分子に結合している病原体由来のタンパク質抗原の短いペプチド断片を認識するＴ細胞受容体によって、Ｔ細胞は抗原を認識する。

【００５７】

細胞免疫／細胞免疫応答：細胞免疫は、典型的には、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ）、抗原特異的細胞傷害性Ｔリンパ球の活性化、及び抗原に応答する様々なサイトカインの放出に関連する。より一般的には、細胞免疫は、抗体ではなく、免疫系の細胞の活性化に関連する。例えば、細胞免疫応答は、その表面上に抗原のエピトープを提示している身体細胞、例えば、ウイルスに感染した細胞、細胞内細菌を有する細胞、及び腫瘍抗原を提示している癌細胞においてアポトーシスを誘導することができる抗原特異的細胞傷害性Ｔリンパ球を活性化し；マクロファージ及びナチュラルキラー細胞を活性化して、これらに病原体を破壊させ；細胞を刺激して、適応免疫応答及び自然免疫応答に関与する他の細胞の機能に影響を与える様々なサイトカインを分泌させることを特徴とする。

【００５８】

体液性免疫／体液性免疫応答：体液性免疫は、典型的に、抗体産生と、抗体産生に付随し得る付属プロセスとを指す。体液性免疫応答は、典型的には、例えば、Ｔｈ２活性化及びサイトカイン産生、胚中心の形成及びアイソタイプの切り換え、親和性成熟及び記憶細胞の産生を特徴とし得る。また、体液性免疫は、典型的には、病原体及び毒素の中和、古典的補体活性化、並びに食作用及び病原体排除のオプソニンによる促進を含む抗体のエフェクター機能を指す場合もある。

【００５９】

自然免疫系：非特異的免疫系としても知られている自然免疫系は、非特異的に他の生物による感染から宿主を守る細胞及び機構を含む。これは、自然免疫系の細胞は、包括的に病原体及び他の抗原を認識し、応答するが、適応免疫系とは異なり、宿主に対して長期間免疫を付与することも、防御免疫を付与することもないことを意味する。自然免疫系は、病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）受容体（例えば、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ））のリガンド、又はリポ多糖類等の他の補助物質、ＴＮＦ－アルファ、ＣＤ４０リガンド、又はサイトカイン、モノカイン、リンホカイン、インターロイキン又はケモカイン、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－２５、ＩＬ－２６、ＩＬ－２７、ＩＬ－２８、ＩＬ－２９、ＩＬ－３０、ＩＬ－３１、ＩＬ－３２、ＩＬ－３３、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－ガンマ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＬＴ－ベータ、ＴＮＦ－アルファ、成長因子及びｈＧＨ、ヒトＴｏｌｌ様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０のリガンド、マウスＴｏｌｌ様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２、又はＴＬＲ１３のリガンド、ＮＯＤ様受容体のリガンド、ＲＩＧ－Ｉ様受容体のリガンド、免疫賦活核酸、免疫賦活ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）、ＣｐＧ－ＤＮＡ、抗菌剤、又は抗ウイルス剤によって活性化

され得る。典型的に、自然免疫系の応答は、サイトカインと呼ばれる特殊な化学メディエーターを含む化学因子の産生を介して感染部位に免疫細胞を動員し；補体カスケードを活性化し；特殊な白血球によって器官、組織、血液、及びリンパ中に存在する外来物質を同定及び除去し；抗原提示として知られているプロセスを介して適応免疫系を活性化し；及び／又は感染因子に対する物理的及び化学的な障壁として作用することを含む。

【００６０】

アジュバント／アジュバント成分：アジュバント又はアジュバント成分は、最も広い意味では、典型的に、薬物又はワクチン等の他の剤の効果を変化させ得る、例えば、増強し得る（例えば、薬理学的及び／又は免疫学的）剤又は組成物である。従来、この用語は、本発明では、免疫原及び／又は他の薬学的活性化合物のための担体又は補助物質として機能する化合物又は組成物を指す。アジュバント又はアジュバント成分は、広義で解釈すべきであり、対象となるアジュバントに組み込まれるか又は同時に投与される抗原の免疫原性を高めることができる広範囲に亘る物質を指す。本発明において、アジュバントは、好ましくは、本発明の活性剤の特異的な免疫学的効果を増強する。典型的には、「アジュバント」又は「アジュバント成分」は、同じ意味を有し、互換的に用いることができる。アジュバントは、例えば、免疫賦活物質、抗原性送達系、又は更にはこれらの組合せに分類することができる。

【００６１】

用語「アジュバント」は、典型的には、単独では免疫を付与する剤を含まないと理解される。アジュバントは、例えば、免疫系への抗原提示を促進するか又は非特異的自然免疫応答を誘導することによって、免疫系が抗原特異的免疫応答を非特異的に増強するのを支援する。更に、アジュバントは、好ましくは、例えば、優勢なＴｈ２に基づく抗原特異的応答をＴｈ１に基づく抗原特異的応答にシフトさせることによって、又はその逆によって抗原特異的免疫応答を調節することができる。したがって、アジュバントは、好ましくは、サイトカインの発現／分泌、抗原提示、免疫応答の種類等を調節することができる。

【００６２】

免疫賦活性ＲＮＡ：本発明における免疫賦活性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）は、典型的には、自然免疫応答自体を誘導することができるＲＮＡであり得る。それは、通常、オープンリーディングフレームを有しないので、ペプチド－抗原も免疫原も提供しないが、例えば、特定の種類のＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）又は他の好適な受容体に結合することによって自然免疫応答を誘発する。しかし、無論、オープンリーディングフレームを有し且つペプチド／タンパク質（例えば、抗原機能）をコードしているｍＲＮＡも自然免疫応答を誘導することができる。

【００６３】

抗原：本発明によれば、用語「抗原」は、典型的には、免疫系によって認識され得、且つ例えば、適応免疫応答の一部として抗体又は抗原特異的Ｔ細胞を形成することによって抗原特異的免疫応答を誘発することができる物質を指す。抗原は、タンパク質又はペプチドであってよい。これに関連して、適応免疫応答の第１の工程は、抗原提示細胞によって抗原特異的なナイーブＴ細胞を活性化することである。これは、ナイーブＴ細胞が常に通過しているリンパ組織及び器官で生じる。抗原提示細胞として機能し得る３つの細胞型は、樹状細胞、マクロファージ、及びＢ細胞である。これら細胞は、それぞれ、免疫応答の誘発において異なる機能を有する。樹状細胞は、食作用及びマクロピノサイトーシスによって抗原を取り込み、また、感染によって刺激されて局所リンパ組織に遊走し、そこで成熟樹状細胞に分化する。マクロファージは、細菌等の粒子状抗原を摂取し、また、感染因子によって誘導されてＭＨＣクラスＩＩ分子を発現する。また、受容体を介して可溶性タンパク質抗原に結合し、内部に取り込むＢ細胞の独自の能力は、Ｔ細胞の誘導にとって重要であり得る。ＭＨＣ分子における抗原の提示によってＴ細胞が活性化されて、前記Ｔ細胞の増殖及びアームドエフェクターＴ細胞への分化が誘導される。エフェクターＴ細胞の最も重要な機能は、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞によって感染細胞を殺傷し、共に細胞媒介免疫を構成するＴｈ１細胞によってマクロファージを活性化させ、Ｔｈ２細胞及びＴｈ１

細胞の両方によってＢ細胞を活性化させて様々なクラスの抗体を産生させ、それによって体液性免疫応答を駆動することである。抗原を直接認識したり結合したりはしないが、その代わり、例えば、他の細胞の表面上のＭＨＣ分子に結合している病原体のタンパク質抗原の短いペプチド断片を認識するＴ細胞受容体によって、Ｔ細胞は抗原を認識する。

【００６４】

Ｔ細胞は、異なるエフェクター機能を有する２つの主なクラスに分けられる。この２つのクラスは、細胞表面タンパク質ＣＤ４及びＣＤ８の発現によって区別される。これら２種類のＴ細胞は、認識するＭＨＣ分子のクラスが異なる。構造及び身体組織における発現パターンが異なる２つのクラスのＭＨＣ分子、ＭＨＣクラスＩ分子及びＭＨＣクラスＩＩ分子が存在する。ＣＤ４＋Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスＩＩ分子に結合し、ＣＤ８＋Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスＩ分子に結合する。ＭＨＣクラスＩ分子及びＭＨＣクラスＩＩ分子は、細胞の中で異なる分布を有し、この分布は、それを認識するＴ細胞の異なるエフェクター機能を反映している。ＭＨＣクラスＩ分子は、例えば、病原体、一般的にはウイルスに由来する細胞質又は核起源のペプチドをＣＤ８＋Ｔ細胞に提示する。前記ＣＤ８＋Ｔ細胞は、細胞傷害性Ｔ細胞に分化し、前記細胞傷害性Ｔ細胞は、特異的に認識する任意の細胞を殺傷するように特殊化している。殆ど全ての細胞はＭＨＣクラスＩ分子を発現するが、構成的発現のレベルは細胞型によって変動する。しかし、ウイルス由来の病原性ペプチドがＭＨＣクラスＩ分子によって提示されるだけでなく、腫瘍抗原等の自己抗原もＭＨＣクラスＩ分子によって提示される。ＭＨＣクラスＩ分子は、サイトゾルで分解され、小胞体に輸送されるタンパク質由来のペプチドに結合する。感染細胞の表面におけるＭＨＣクラスＩ：ペプチド複合体を認識するＣＤ８＋Ｔ細胞は、外来ペプチドを提示する任意の細胞を殺傷して、ウイルス及び他のサイトゾル病原体に感染した細胞を身体から排除するように特殊化している。ＭＨＣクラスＩＩ分子を認識するＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４＋ヘルパーＴ細胞）の主な機能は、免疫系の他のエフェクター細胞を活性化することである。したがって、ＭＨＣクラスＩＩ分子は、通常、Ｂリンパ球、樹状細胞、及びマクロファージ、免疫応答に関与する細胞においてみられるが、他の組織の細胞ではみられない。マクロファージは、例えば、活性化されて、保有している小胞内病原体を殺傷し、Ｂ細胞は、外来分子に対する免疫グロブリンを分泌する。ＭＨＣクラスＩＩ分子は、小胞体においてペプチドに結合するのが阻止されるので、ＭＨＣクラスＩＩ分子は、エンドソームで分解されるタンパク質由来のペプチドに結合する。ＭＨＣクラスＩＩ分子は、マクロファージの小胞系に侵入した病原体由来のペプチド、又は未成熟樹状細胞若しくはＢ細胞の免疫グロブリン受容体によって内部に移行した抗原由来のペプチドを捕捉することができる。マクロファージ及び樹状細胞の小胞内部に多数蓄積する病原体は、Ｔｈ１細胞の分化を刺激する傾向があるが、一方、細胞外抗原は、Ｔｈ２細胞の産生を刺激する傾向がある。Ｔｈ１細胞は、マクロファージの殺菌特性を活性化し、Ｂ細胞を誘導して、食細胞による摂取のための細胞外病原体のオプソニン化に非常に有効なＩｇＧ抗体を作製させる。一方、Ｔｈ２細胞は、ナイーブＢ細胞を活性化してＩｇＭを分泌させることによって体液性応答を開始させ、ＩｇＧ１及びＩｇＧ３（マウス）並びにＩｇＧ２及びＩｇＧ４（ヒト）に加えて、ＩｇＡ及びＩｇＥ（マウス及びヒト）等の弱オプソニン化抗体の産生を誘導する。

【００６５】

エピトープ（「抗原決定基」とも呼ばれる）：本発明におけるタンパク質のＴ細胞エピトープ又は部分は、好ましくは約６アミノ酸長～約２０アミノ酸長又は更にはそれ以上のアミノ酸長を有する断片、例えば、好ましくは約８アミノ酸長～約１０アミノ酸長、例えば、８アミノ酸長、９アミノ酸長、又は１０アミノ酸長（又は更には１１アミノ酸長若しくは１２アミノ酸長）を有するＭＨＣクラスＩ分子によってプロセシング及び提示される断片、或いは好ましくは約１３アミノ酸長又はそれ以上、例えば、１３アミノ酸長、１４アミノ酸長、１５アミノ酸長、１６アミノ酸長、１７アミノ酸長、１８アミノ酸長、１９アミノ酸長、２０アミノ酸長、又は更にはそれ以上のアミノ酸長を有するＭＨＣクラスＩＩ分子によってプロセシング及び提示される断片を含み得る。これら断片は、アミノ酸配列の任意の部分から選択してよい。タンパク質又は断片のこれら部分は、本発明において

、ペプチド断片とＭＨＣ分子とからなる複合体の形態で免疫系によって、典型的にはＴ細胞によって認識される。好ましくは、この認識は、抗体、Ｂ細胞、又はＴ細胞が対象となるエピトープに結合することによって媒介される。この状況では、用語「結合」は、好ましくは、特異的結合に関する。好ましくは、抗体のエピトープに対する特異的結合は、抗体のＦａｂ（断片、抗原結合）領域によって媒介され、Ｂ細胞の特異的結合は、Ｂ細胞受容体に含まれる抗体のＦａｂ領域によって媒介され、Ｔ細胞の特異的結合は、Ｔ細胞受容体の可変（Ｖ）領域によって媒介される。

【００６６】

Ｂ細胞のエピトープは、典型的には、好ましくは５個～１５個のアミノ酸、より好ましくは５個～１２個のアミノ酸、更により好ましくは６個～９個のアミノ酸を有する本明細書に定義する（ネイティブな）タンパク質又はペプチド抗原の外面に位置する断片であり、これは、即ち、ネイティブな形態で抗体によって認識される。

【００６７】

タンパク質又はペプチドのかかるエピトープは、更に、かかるタンパク質又はペプチドの本明細書に言及する変異体のいずれかから選択してよい。この状況では、抗原決定基は、本明細書に定義するタンパク質又はペプチドのアミノ酸配列において不連続である本明細書に定義するタンパク質又はペプチドのセグメントで構成されるが、まとまって１本のポリペプチド鎖で構成される三次元構造又は連続又は線状エピトープになる高次構造又は不連続エピトープであってよい。

【００６８】

エピトープは、通常、アミノ酸又は糖側鎖等の分子の表面群からなり、通常、特定の三次元構造特性に加えて特定の帯電特性を有する。用語「エピトープ」は、高次構造エピトープ及び非高次構造エピトープを指す。高次構造エピトープ及び非高次構造エピトープは、変性溶媒の存在下で前者に対する結合は失われるが、後者に対する結合は失われない点で区別される。

【００６９】

免疫原性ポリペプチド／ペプチド：本願において言及するとき「免疫原性ポリペプチド」（又は適用可能な場合「免疫原性ペプチド」）は、少なくとも１つのエピトープを含有するポリペプチド（又は適用可能な場合ペプチド）である。したがって、かかる「免疫原性ポリペプチド」（又は適用可能な場合「免疫原性ペプチド」）は、被験体における免疫応答を誘発することができる。好ましい免疫原性ポリペプチドは、Ｂ細胞応答、又はＴ細胞応答、又はＢ細胞応答及びＴ細胞応答を含む。本発明における免疫原性ポリペプチドは、ウイルス、細菌、及び原生動物からなる群から選択される病原体に由来していてよい。特定の実施形態では、ウイルスに由来する。しかし、本発明の別の特定の実施形態では、免疫原性ポリペプチドは、腫瘍若しくは癌が発現するか又はアレルギー若しくは自己免疫疾患に関連するポリペプチド又はポリペプチドの断片である。

【００７０】

ワクチン：ワクチンは、典型的には、少なくとも１つの抗原又は抗原機能を提供する予防又は治療用物質であると理解される。抗原又は抗原機能は、身体の適応免疫系を刺激して適応免疫応答を提供することができる。

【００７１】

抗原提供ｍＲＮＡ：本発明における抗原提供ｍＲＮＡは、典型的には、そのｍＲＮＡが提供された細胞又は生物によって翻訳され得る少なくとも１つのオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡであってよい。この翻訳産物は、抗原として、好ましくは免疫原として作用し得るペプチド又はタンパク質である。また、前記産物は、１超の免疫原で構成される融合タンパク質、例えば、同じ又は異なるウイルスタンパク質に由来する２以上のエピトープ、ペプチド、又はタンパク質からなる融合タンパク質であって、前記エピトープ、ペプチド、又はタンパク質がリンカー配列によって連結されていてもよい融合タンパク質であってもよい。

【００７２】

２／多シストロン性ｍＲＮＡ：典型的に２つ（２シストロン性）又はそれ以上（多シストロン性）のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を有し得るＲＮＡ。この状況におけるオープンリーディングフレームは、ペプチド又はタンパク質に翻訳され得る幾つかのヌクレオチドトリプレット（コドン）の配列である。かかるｍＲＮＡを翻訳することによって、２つ（２シストロン性）又はそれ以上（多シストロン性）の異なる翻訳産物が得られる（但し、ＯＲＦは同一ではない）。真核生物において発現する場合、かかるｍＲＮＡは、例えば、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）配列を含んでいてよい。

【００７３】

５’－キャップ構造：５’－キャップは、典型的には、ｍＲＮＡ分子の５’末端に付加される修飾ヌクレオチド、特にグアニンヌクレオチドである。好ましくは、５’－キャップは、５’－５’－三リン酸結合を用いて付加される（ｍ７ＧｐｐｐＮとも呼ばれる）。５’－キャップ構造の更なる例としては、グリセリル、逆転デオキシ非塩基残基（部分）、４’，５’メチレンヌクレオチド、１－（ベーター－Ｄ－エリトロフラノシル）ヌクレオチド、４’－チオヌクレオチド、炭素環式ヌクレオチド、１，５－アンヒドロヘキシトールヌクレオチド、Ｌ－ヌクレオチド、アルファ－ヌクレオチド、修飾塩基ヌクレオチド、トレオ－ペントフラノシルヌクレオチド、非環式３’，４’－セコヌクレオチド、非環式３，４－ジヒドロキシブチルヌクレオチド、非環式３，５ジヒドロキシペンチルヌクレオチド、３’－３’－逆転ヌクレオチド部分、３’－３’－逆転非塩基部分、３’－２’－逆転ヌクレオチド部分、３’－２’－逆転非塩基部分、１，４－ブタンジオールホスフェート、３’－ホスホロアミデート、ヘキシルホスフェート、アミノヘキシルホスフェート、３’－ホスフェート、３’ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、又は架橋若しくは非架橋メチルホスホネート部分が挙げられる。これら修飾５’－キャップ構造は、本発明では、本発明のｍＲＮＡ配列を修飾するために用いられ得る。本発明において用いることができる更なる修飾５’－キャップ構造は、ＣＡＰ１（ｍ７ＧｐｐｐＮに隣接するヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ２（ｍ７ＧｐｐｐＮの下流の２番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ３（ｍ７ＧｐｐｐＮの下流の３番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ４（ｍ７ＧｐｐｐＮの下流の４番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＡＲＣＡ（抗リバースＣＡＰアナログ、修飾ＡＲＣＡ（例えば、ホスホチオエート修飾ＡＲＣＡ）、イノシン、Ｎ１－メチル－グアノシン、２’－フルオロ－グアノシン、７－デアザ－グアノシン、８－オキソ－グアノシン、２－アミノ－グアノシン、ＬＮＡ－グアノシン、及び２－アジド－グアノシンである。

【００７４】

タンパク質の断片：本発明におけるタンパク質又はペプチドの「断片」は、典型的には、本明細書に定義するタンパク質又はペプチドの配列であって、そのアミノ酸配列（又はそのコードされている核酸分子）に関して、オリジナル（ネイティブ）タンパク質のアミノ酸配列（又はそのコードされている核酸分子）と比較してＮ末端及び／又はＣ末端が切断されている配列を含んでいてよい。したがって、かかる切断は、アミノ酸レベル又は対応する核酸レベルのいずれかで生じ得る。したがって、本明細書に定義するかかる断片に関する配列同一性は、好ましくは、本明細書に定義するタンパク質若しくはペプチド全体又はかかるタンパク質若しくはペプチドの（コード）核酸分子全体に言及し得る。本発明におけるタンパク質又はペプチドの断片は、完全長アミノ酸配列の少なくとも２０％、好ましくは少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、更により好ましくは少なくとも６０％、更により好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％を表す、本明細書に定義するタンパク質又はペプチドの配列を含み得る。

【００７５】

本発明におけるタンパク質又はペプチドの断片は、更に、本明細書に定義するタンパク質又はペプチドの配列であって、例えば、少なくとも５アミノ酸長、好ましくは少なくとも６アミノ酸長、好ましくは少なくとも７アミノ酸長、より好ましくは少なくとも８アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも９アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１

０アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１１アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１２アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１３アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１４アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１５アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１６アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１７アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１８アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも１９アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも２０アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも２５アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも３０アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも３５アミノ酸長、更により好ましくは少なくとも５０アミノ酸長、又は最も好ましくは少なくとも１００アミノ酸長を有する配列を含み得る。例えば、かかる断片は、約６アミノ酸長～約２０アミノ酸長、又は更にはそれ以上のアミノ酸長を有し得る。例えば、好ましくは約８アミノ酸長～約１０アミノ酸長、例えば、８アミノ酸長、９アミノ酸長、若しくは１０アミノ酸長（又は更には６アミノ酸長、７アミノ酸長、１１アミノ酸長、若しくは１２アミノ酸長）を有するＭＨＣクラスＩ分子によってプロセシング及び提示される断片、又は好ましくは約１３アミノ酸長以上、例えば、１３アミノ酸長、１４アミノ酸長、１５アミノ酸長、１６アミノ酸長、１７アミノ酸長、１８アミノ酸長、１９アミノ酸長、２０アミノ酸長、若しくは更にはそれ以上のアミノ酸長を有するＭＨＣクラスＩＩ分子によってプロセシング及び提示される断片であり、これら断片は、アミノ酸配列の任意の部分から選択され得る。これら断片は、典型的には、ペプチド断片とＭＨＣ分子とからなる複合体の形態でＴ細胞によって認識される。即ち、前記断片は、典型的には、そのネイティブな形態では認識されない。タンパク質又はペプチドの断片は、これらタンパク質又はペプチドの少なくとも１つのエピトープを含み得る。更に、細胞外ドメイン、細胞内ドメイン、又は膜貫通ドメイン等のタンパク質のドメイン、及びタンパク質の短縮型又は切断型も、タンパク質の断片を含むと理解してよい。

【００７６】

タンパク質の変異体：１以上の突然変異、例えば、１以上の置換、挿入、及び／又は欠失されたアミノ酸においてオリジナル配列とは異なるアミノ酸配列を有する、本発明において定義するタンパク質又はペプチドの「変異体」を作製することができる。好ましくは、これら断片及び／又は変異体は、完全長ネイティブタンパク質と同じ生物学的機能又は特異的活性、例えば、特異的抗原特性を有する。本発明において定義するタンパク質又はペプチドの「変異体」は、そのネイティブな、即ち、突然変異していない生理学的配列と比べて保存的アミノ酸置換を含んでいてよい。これらアミノ酸配列及びそれをコードしているヌクレオチド配列は、特に、本明細書に定義する変異体という用語の範囲内である。同じクラスに由来するアミノ酸を互いに交換する置換を保存的置換と呼ぶ。特に、これらは、脂肪族側鎖を有するアミノ酸、正又は負に帯電している側鎖を有するアミノ酸、側鎖又はアミノ酸に芳香族基を有するアミノ酸、水素結合し得る側鎖、例えば、ヒドロキシル官能基を有する側鎖を有するアミノ酸である。これは、例えば、極性側鎖を有するアミノ酸を、同様に極性側鎖を有する別のアミノ酸で置換する、又は例えば、疎水性側鎖を特徴とするアミノ酸を、同様に疎水性側鎖を有する別のアミノ酸で置換する（例えば、セリン（スレオニン）をスレオニン（セリン）で、又はロイシン（イソロイシン）をイソロイシン（ロイシン）で置換する）ことを意味する。特に、三次元構造を変化させることもなく、結合領域に影響を及ぼすこともない配列位置における挿入及び置換が可能である。挿入又は置換による三次元構造の変化は、例えば、ＣＤスペクトル（円二色性スペクトル）によって容易に決定することができる（Ｕｒｒｙ，１９８５，Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ，Ｃｉｒｃｕｌａｒ Ｄｉｃｈｒｏｉｓｍ ａｎｄ ＯＲＤ ｏｆ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）．

【００７７】

タンパク質又はペプチドの「変異体」は、かかるタンパク質又はペプチドの１０個、２０個、３０個、５０個、７５個、又は１００個の一続きのアミノ酸に亘って少なくとも７

０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％のアミノ酸同一性を有し得る。

【００７８】

更に、核酸分子によってコードされ得る本明細書に定義するタンパク質又はペプチドの変異体は、タンパク質又はペプチドのそれぞれのアミノ酸配列を変化させることなしに遺伝子コードの縮重に従ってコード核酸配列のヌクレオチドが交換されている配列を含んでいてもよい、即ち、アミノ酸配列又はその少なくとも一部は、上記意味の範囲内で１以上の突然変異においてオリジナル配列とは異なっていなくてもよい。

【００７９】

配列の同一性：２つの配列、例えば、本明細書に定義する核酸配列又はアミノ酸配列、好ましくは、本明細書に定義するポリマー担体の核酸配列によってコードされているアミノ酸配列、又はアミノ酸配列自体が同一である割合を求めるために、後で互いに比較するために配列をアラインメントしてよい。したがって、例えば、第１の配列の位置を第２の配列の対応する位置と比較することができる。第１の配列における位置が第２の配列における位置と同じ成分（残基）によって占有されている場合、２つの配列はこの位置において同一である。これに当てはまらない場合、配列は、この位置で異なっている。第１の配列と比較して第２の配列に挿入が生じている場合、第１の配列にギャップを挿入して更にアラインメントしてもよい。第１の配列と比較して第２の配列に欠失が生じている場合、第２の配列にギャップを挿入して更にアラインメントしてもよい。次いで、２つの配列が同一である割合は、１つの配列のみにおいて占有されている位置を含む位置の総数で除した同一の位置の数の関数である。２つの配列が同一である割合は、数学的アルゴリズムを用いて求めることができる。用いることができる数学的アルゴリズムの好ましいが非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９３），ＰＮＡＳ　ＵＳＡ，９０：５８７３－５８７７又はＡｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９９７），Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，２５：３３８９－３４０２のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、ＢＬＡＳＴプログラムに統合されている。本発明の配列とある程度同一である配列をこのプログラムによって同定することができる。

【００８０】

タンパク質又はペプチドの誘導体：ペプチド又はタンパク質の誘導体は、典型的には、前記ペプチド又はタンパク質等の別の分子に由来する分子であると理解される。ペプチド又はタンパク質の「誘導体」は、本発明において用いられるペプチド又はタンパク質を含む融合体も包含する。例えば、融合体は、例えばエピトープ（例えば、ＦＬＡＧエピトープ又はＶ５エピトープ）等の標識を含む。例えば、エピトープは、ＦＬＡＧエピトープである。かかるタグは、例えば、融合タンパク質を精製するために有用である。

【００８１】

単シストロン性ｍＲＮＡ：単シストロン性ｍＲＮＡは、典型的には、オープンリーディングフレームを１つだけコードしているｍＲＮＡであり得る。この状況におけるオープンリーディングフレームは、ペプチド又はタンパク質に翻訳することができる幾つかのヌクレオチドトリプレット（コドン）の配列である。

【００８２】

核酸：用語「核酸」は、ヌクレオチドモノマーで作製される任意のポリマー巨大分子を意味し、「ポリヌクレオチド」と同義である。ヌクレオチドモノマーは、ヌクレオ塩基と、五炭糖（リボース又は２’－デオキシリボース等であるが、これらに限定されない）と、１個～３個のリン酸基とで構成されている。典型的には、ポリヌクレオチドは、個々のヌクレオチドモノマー間のホスホジエステル結合を介して形成される。本発明において、好ましい核酸分子としては、ＤＮＡ分子又はＲＮＡ分子が挙げられるが、これらに限定されず、特にメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である。更に、用語「核酸」は、ＤＮＡ又はＲＮＡの人工アナログ、例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）も含み、また、国際公開第２０１３／０５２５２３号に開示されているもの等の非天然ヌクレオチド又はヌクレオチド

アナログを含むＲＮＡ等のポリヌクレオチドも含む。本明細書において特定のタンパク質及び／又はペプチドをコードしている核酸又は核酸配列に言及するときは常に、前記核酸又は核酸配列はそれぞれ、好ましくは、好適な宿主、例えば、ヒトにおけるその発現及び／又は安定性、即ち、特定のタンパク質又はペプチドをコードしている核酸配列の転写及び／又は発現を可能にする制御配列及び／又は他の配列も含み、（タンパク質及び／又はペプチドをコードしている配列と、１以上のかかる制御配列及び／又は他の配列とを含む）かかる核酸又は核酸配列を「核酸コンストラクト」と記載する場合もある。

【００８３】

薬学的に有効な量：本発明において薬学的に有効な量は、典型的に、免疫応答を誘導するのに十分な量であると理解される。

【００８４】

ポリ（Ｃ）配列：ポリ（Ｃ）配列は、典型的には、シトシンヌクレオチドの長鎖配列、典型的には約１０個～約２００個のシトシンヌクレオチド、好ましくは約１０個～約１００個のシトシンヌクレオチド、より好ましくは約１０個～約７０個のシトシンヌクレオチド、又は更により好ましくは約２０個～約５０個、又は更には約２０個～約３０個のシトシンヌクレオチドの長鎖配列である。ポリ（Ｃ）配列は、好ましくは、核酸に含まれているコード領域の３’側に位置し得る。

【００８５】

ポリＡテール／ポリ（Ａ）配列：「３’－ポリ（Ａ）テール」又は「ポリ（Ａ）配列」とも呼ばれるポリＡテールは、典型的には、ＲＮＡの３’末端に付加される約４００個以下のアデノシンヌクレオチド、例えば、約２５個～約４００個のアデノシンヌクレオチド、好ましくは約５０個～約４００個のアデノシンヌクレオチド、より好ましくは約５０個～約３００個のアデノシンヌクレオチド、更により好ましくは約５０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチド、最も好ましくは約６０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチドの（長鎖）配列である。

【００８６】

安定化核酸：安定化核酸は、典型的には、インビボ分解（例えば、エキソヌクレアーゼ又はエンドヌクレアーゼによる分解）及び／又はエキソビボ分解（ワクチン投与前の製造プロセスによる、例えば、投与されるワクチン溶液の調製の過程における）に対する耐性を増大させる修飾を有する。ＲＮＡは、例えば、５’－キャップ構造、ポリＡテール、又は任意の他のＵＴＲ修飾を提供することによって安定化され得る。核酸の骨格修飾又はＧ／Ｃ含量の改変によって安定化することもできる。様々な他の方法が当技術分野において公知であり、本発明において考えられ得る。

【００８７】

担体／ポリマー担体：本発明における担体は、典型的には、別の化合物の輸送及び／又は複合体化を促進する化合物であってよい。前記担体は、前記他の化合物と複合体を形成することができる。ポリマー担体は、ポリマーで形成される担体である。

【００８８】

カチオン性成分：用語「カチオン性成分」は、典型的には、典型的には１～９のｐＨ値、好ましくは９以下（例えば、５～９）、８以下（例えば、５～８）、７以下（例えば、５～７）のｐＨ値、最も好ましくは生理学的ｐＨ値（例えば、７．３～７．４）を有する正に帯電している帯電分子（カチオン）を指す。したがって、本発明に係るカチオン性のペプチド、タンパク質、又はポリマーは、生理学的条件下で、特にインビボにおける細胞の生理学的塩条件下で正に帯電している。カチオン性のペプチド又はタンパク質は、好ましくは、他のアミノ酸残基よりも多数のカチオン性アミノ酸（例えば、多数のＡｒｇ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、又はＯｒｎ）（特に、Ａｓｐ又はＧｌｕ等のアニオン性アミノ酸残基よりも多くのカチオン性アミノ酸）を含有するか、又はカチオン性アミノ酸残基によって主に形成されるブロックを含有する。定義「カチオン性」は、「ポリカチオン性」成分にも当てはまり得る。

【００８９】

ワクチン：医薬組成物又はワクチンの成分の個体への投与を容易にするために前記医薬組成物又はワクチンにおいて典型的に用いられ得る剤、例えば、担体である。

【００９０】

３’－非翻訳領域（３’－ＵＴＲ）：３’－ＵＴＲは、典型的に、ｍＲＮＡのタンパク質コード領域（即ち、オープンリーディングフレーム）とポリ（Ａ）配列との間に位置するｍＲＮＡの部分である。ｍＲＮＡの３’－ＵＴＲは、アミノ酸配列に翻訳されない。３’－ＵＴＲ配列は、一般的に、遺伝子発現プロセス中にそれぞれのｍＲＮＡに翻訳される遺伝子によってコードされている。ゲノム配列は、先ず、任意のイントロンを含む未成熟ｍＲＮＡに転写される。次いで、前記未成熟ｍＲＮＡは、成熟プロセスにおいて成熟ｍＲＮＡに更にプロセシングされる。この成熟プロセスは、５’キャッピング工程、未成熟ｍＲＮＡをスプライシングして、任意のイントロン及び３’末端の修飾（例えば、未成熟ｍＲＮＡの３’末端のポリアデニル化）を除去する工程、及び任意のエンドヌクレアーゼ又はエキソヌクレアーゼによる切断工程等を含む。本発明において、３’－ＵＴＲは、タンパク質コード領域の終止コドンの３’側、好ましくはタンパク質コード領域の終止コドンの直ぐ３’側に位置し、且つポリ（Ａ）配列の５’側、好ましくはポリ（Ａ）配列の直ぐ５’側のヌクレオチドに及ぶ成熟ｍＲＮＡの配列に対応する。用語「対応する」とは、３’－ＵＴＲ配列が、３’－ＵＴＲ配列を定義するために用いられるｍＲＮＡ配列等のＲＮＡ配列であってもよく、かかるＲＮＡ配列に対応するＤＮＡ配列であってもよいことを意味する。本発明において、用語「遺伝子の３’－ＵＴＲ」、例えば、「アルブミン遺伝子の３’－ＵＴＲ」は、この遺伝子に由来する成熟ｍＲＮＡの３’－ＵＴＲに対応する配列、即ち、遺伝子の転写及び未成熟ｍＲＮＡの成熟によって得られるｍＲＮＡである。用語「遺伝子の３’－ＵＴＲ」は、３’－ＵＴＲのＤＮＡ配列及びＲＮＡ配列を含む。

【００９１】

５’－非翻訳領域（５’－ＵＴＲ）：５’－ＵＴＲは、典型的に、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）の特定の部分であると理解される。これは、ｍＲＮＡのオープンリーディングフレームの５’側に位置する。典型的に、５’－ＵＴＲは、転写開始点から始まり、オープンリーディングフレームの開始コドンの１つ前のヌクレオチドで終わる。５’－ＵＴＲは、制御エレメントとも呼ばれる遺伝子発現を制御するエレメントを含んでいてよい。かかる制御エレメントは、例えば、リボソーム結合部位又は５’末端オリゴピリミジン領域であってよい。５’－ＵＴＲは、例えば、５’－キャップの付加によって転写後修飾されてよい。本発明において、５’－ＵＴＲは、５’キャップと開始コドンとの間に位置する成熟ｍＲＮＡの配列に対応する。好ましくは、５’－ＵＴＲは、５’－キャップの３’側に位置するヌクレオチド、好ましくは５’キャップの直ぐ３’側に位置するヌクレオチドから、タンパク質コード領域の開始コドンの５’側に位置するヌクレオチド、好ましくはタンパク質コード領域の開始コドンの直ぐ５’側に位置するヌクレオチドに及ぶ配列に対応する。成熟ｍＲＮＡの５’キャップの直ぐ３’側に位置するヌクレオチドは、典型的に、転写開始点に対応する。用語「対応する」とは、５’－ＵＴＲ配列が、５’－ＵＴＲ配列を定義するために用いられるｍＲＮＡ配列等のＲＮＡ配列であってもよく、かかるＲＮＡ配列に対応するＤＮＡ配列であってもよいことを意味する。本発明において、用語「遺伝子の５’－ＵＴＲ」、例えば、「ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ」は、この遺伝子に由来する成熟ｍＲＮＡの５’－ＵＴＲに対応する配列、即ち、遺伝子の転写及び未成熟ｍＲＮＡの成熟によって得られるｍＲＮＡである。用語「遺伝子の５’－ＵＴＲ」は、５’－ＵＴＲのＤＮＡ配列及びＲＮＡ配列を含む。

【００９２】

５’末端オリゴピリミジン領域（ＴＯＰ）：５’末端オリゴピリミジン領域（ＴＯＰ）は、典型的に、特定の遺伝子の核酸分子の５’末端領域（例えば、特定のｍＲＮＡ分子の５’末端領域又は機能的実体、例えば、転写領域の５’末端領域）に位置する一続きのピリミジンヌクレオチドである。この配列は、シチジン（通常、転写開始点に対応する）で始まり、その後に、通常約３個～約３０個の一続きのピリミジンヌクレオチドが続く。例えば、ＴＯＰは、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個

、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、２６個、２７個、２８個、２９個、３０個、又は更により多くのヌクレオチドを含んでいてよい。一続きのピリミジン、延いては５’ＴＯＰは、ＴＯＰの下流に位置する最初のプリンヌクレオチドの１ヌクレオチド５’側で終わる。５’末端オリゴピリミジン領域を含有するメッセンジャーＲＮＡは、多くの場合、ＴＯＰｍＲＮＡと呼ばれる。したがって、かかるメッセンジャーＲＮＡを提供する遺伝子は、ＴＯＰ遺伝子と呼ばれる。ＴＯＰ配列は、例えば、ペプチド伸長因子及びリボソームタンパク質をコードしている遺伝子及びｍＲＮＡにおいて見出されている。

【００９３】

ＴＯＰモチーフ：本発明において、ＴＯＰモチーフは、上に定義した５’ＴＯＰに対応する核酸配列である。したがって、本発明におけるＴＯＰモチーフは、好ましくは、３ヌクレオチド長～３０ヌクレオチド長を有する一続きのピリミジンヌクレオチドである。好ましくは、ＴＯＰモチーフは、少なくとも３個のピリミジンヌクレオチド、好ましくは少なくとも４個のピリミジンヌクレオチド、好ましくは少なくとも５個のピリミジンヌクレオチド、より好ましくは少なくとも６個のピリミジンヌクレオチド、より好ましくは少なくとも７個のピリミジンヌクレオチド、最も好ましくは少なくとも８個のピリミジンヌクレオチドからなり、前記一続きのピリミジンヌクレオチドは、好ましくは、その５’末端におけるシトシンヌクレオチドで始まる。ＴＯＰ遺伝子及びＴＯＰｍＲＮＡでは、ＴＯＰモチーフは、好ましくは、その５’末端における転写開始点で始まり、前記遺伝子又はｍＲＮＡにおける最初のプリン残基の１ヌクレオチド５’側で終わる。本発明におけるＴＯＰモチーフは、好ましくは、５’－ＵＴＲを表す配列の５’末端、又は５’－ＵＴＲをコードしている配列の５’末端に位置する。したがって、好ましくは、３個以上の一続きのピリミジンヌクレオチドは、この一続きのピリミジンヌクレオチドが、本発明のｍＲＮＡ、本発明のｍＲＮＡの５’－ＵＴＲエレメント、又は本明細書に記載するＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列等のそれぞれの配列の５’末端に位置している場合、本発明の意味において「ＴＯＰモチーフ」と呼ばれる。言い換えれば、５’－ＵＴＲ又は５’－ＵＴＲエレメントの５’末端ではなく５’－ＵＴＲ又は５’－ＵＴＲエレメント内のいずれかに位置する３個以上の一続きのピリミジンヌクレオチドは、好ましくは、「ＴＯＰモチーフ」とは呼ばない。

【００９４】

ＴＯＰ遺伝子：ＴＯＰ遺伝子は、典型的に、５’末端オリゴピリミジン領域の存在を特徴とする。更に、殆どのＴＯＰ遺伝子は、成長に関連する翻訳制御を特徴とする。しかし、組織特異的に翻訳制御するＴＯＰ遺伝子も知られている。上に定義した通り、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲは、ＴＯＰ遺伝子に由来する成熟ｍＲＮＡの５’－ＵＴＲの配列に相当し、好ましくは、５’キャップの３’側に位置するヌクレオチドから開始コドンの５’側に位置するヌクレオチドに及ぶ。ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲは、典型的に、開始コドンを含まず、好ましくは上流ＡＵＧ（ｕＡＵＧ）も上流オープンリーディングフレーム（ｕＯＲＦ）も含まない。本明細書では、上流ＡＵＧ及び上流オープンリーディングフレームは、典型的に、翻訳されるべきオープンリーディングフレームの開始コドン（ＡＵＧ）の５’側に存在するＡＵＧ及びオープンリーディングフレームであると理解される。ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲは、一般的に、やや短い。ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲの長さは、２０ヌクレオチド～５００ヌクレオチドで変動してよく、典型的には、約２００ヌクレオチド未満、好ましくは約１５０ヌクレオチド未満、より好ましくは約１００ヌクレオチド未満である。本発明の意味における例示的なＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲは、その開示が参照によって本明細書に援用される国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１，３６３、１，３９５、１，４２１、及び１，４２２に係る配列における５番目の位置のヌクレオチドから開始コドン（例えば、ＡＴＧ）の直ぐ５’側に位置するヌクレオチドに及ぶ核酸配列、又はそのホモログ若しくは変異体である。この状況において、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲの特に好ましい断片は、５’ＴＯＰモチーフを有しないＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲである。用語「ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ」は、好ましくは、自然界

に存在するＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲを指す。

【００９５】

核酸配列、特にｍＲＮＡの断片：核酸配列の断片は、断片の核酸配列に基づいて完全長核酸配列における一続きの連続ヌクレオチドに対応する一続きの連続ヌクレオチドからなり、これは、前記完全長核酸配列の少なくとも２０％、好ましくは少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、更により好ましくは少なくとも６０％、更により好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％を表す。かかる断片は、本発明の意味において、好ましくは完全長核酸配列の機能的断片である。本発明における核酸配列の断片は、更に、少なくとも１５ヌクレオチド長、好ましくは少なくとも１８ヌクレオチド長、好ましくは少なくとも２１ヌクレオチド長、より好ましくは少なくとも２４ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも２７ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも３０ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも３３ヌクレオチド酸長、更により好ましくは少なくとも３６ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも３９ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも４２ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも４５ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも４８ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも５１ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも５４ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも５７ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも６０ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも７５ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも９０ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも１０５ヌクレオチド長、更により好ましくは少なくとも１５０ヌクレオチド長、又は最も好ましくは少なくとも３００ヌクレオチド長、又はそれ以上のヌクレオチド長、例えば、約３００ヌクレオチド長～約５００ヌクレオチド長又は約５００ヌクレオチド長～約１，０００ヌクレオチド長を有する本明細書に定義するヌクレオチドの配列を含み得る。

【００９６】

核酸配列、特にｍＲＮＡの変異体：核酸配列の変異体は、核酸配列の基礎となる核酸配列の変異体を指す。例えば、変異体核酸配列は、その変異体が由来する核酸配列と比べて１以上のヌクレオチドの欠失、挿入、付加、及び／又は置換を有し得る。好ましくは、核酸配列の変異体は、その変異体が由来する核酸配列と少なくとも４０％、好ましくは少なくとも５０％、より好ましくは少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、更により好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５％同一である。好ましくは、変異体は、機能的変異体である。核酸配列の「変異体」は、かかる核酸配列の１０個、２０個、３０個、５０個、７５個、又は１００個の一続きのヌクレオチドに亘って少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％のヌクレオチド同一性を有し得る。

【００９７】

核酸配列のホモログ：核酸配列の「ホモログ」という用語は、特定の配列以外の種の配列を指す。核酸配列はヒト起源であることが特に好ましく、したがって、ホモログは、ヒト核酸配列のホモログであることが好ましい。好ましくは、核酸配列のホモログは、レファレンス核酸と少なくとも４０％、好ましくは少なくとも５０％、より好ましくは少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、更により好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５％同一である。核酸配列の「ホモログ」は、かかる核酸配列の１０個、２０個、３０個、５０個、７５個、又は１００個の一続きのヌクレオチドに亘って少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％のヌクレオチド同一性を有し得る。

【００９８】

ジェット注射：用語「ジェット注射」とは、本明細書で使用するとき、少なくとも１つの本発明のｍＲＮＡ配列と任意で更に好適な賦形剤とを含有する流体をオリフィスを通し

て押し出して、哺乳類の皮膚、及び注射設定に依存して皮下組織又は筋肉組織に浸透することができる高圧の超微細液流を発生させる無針注射方法を指す。原則として、液流は、皮膚に穴を形成し、それを通じて液流が標的組織に押し出される。好ましくは、ジェット注射は、本発明に係るｍＲＮＡ配列の皮内、皮下、又は筋肉内注射のために用いられる。好ましい実施形態では、ジェット注射は、本発明に係るｍＲＮＡ配列の筋肉内注射のために用いられる。更に好ましい実施形態では、ジェット注射は、本発明に係るｍＲＮＡ配列の皮内注射のために用いられる。

【００９９】

タンパク質、ポリペプチド、及びペプチド：用語「タンパク質」、「ポリペプチド」、及び「ペプチド」は、本明細書では互換的に用いられ、長さ又は翻訳同時修飾であるか翻訳後修飾であるかには関係なく、アミノ酸の任意のペプチド結合鎖を指す。具体的には且つ更には、１以上の非天然アミノ酸又はアミノ酸様構成単位を含むかかる鎖も、核酸コンストラクトにはコードされていないタンパク質ポリペプチド又はタンパク質についてのかかる定義に含まれる。特に、かかるコードされていないペプチドは、ペプトイド、Ｎメチル化ペプチド、ペプチド模倣剤、及び非天然アミノ酸又は別のキラリティを有するものが組み込まれたペプチド様分子を包含することができる。特定の実施形態では、タンパク質又はポリペプチドは、約２０個、約３０個、約５０個、約６０個、約８０個、約１００個、約１５０個、約２００個、約２５０個、約３００個のアミノ酸（又はアミノ酸様構成単位を含む等価物）からなり得、ペプチドは、約１００個未満、約８０個未満、約６０個未満、約３０個未満、約２０個未満、又は約１５個未満のアミノ酸（又はアミノ酸様構成単位を含む等価物）、例えば、約１４個～約１０個、約１２個～約８個、又は約１１個～約６個、特定の実施形態では、５個未満のアミノ酸（又はアミノ酸様構成単位を含む等価物）からなり得る。本明細書で使用する用語「翻訳同時」とは、ヌクレオチドトリプレットのアミノ酸鎖への翻訳プロセス中に生じる事象を指す。これら事象は、典型的には、得られるアミノ酸鎖の化学的又は構造的特性を変化させるか又は改変する。翻訳同時事象の例としては、翻訳プロセスを完全に停止させ得るか又はペプチド結合形成を妨害して２つの別個の翻訳産物を生じさせ得る事象が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する用語「翻訳後」は、ヌクレオチドトリプレットのアミノ酸への翻訳及び配列中の直ぐ前のアミノ酸とのペプチド結合の形成後に生じる事象を指す。かかる翻訳後事象は、ポリペプチド全体が形成された後に生じてもよく、既に翻訳されているポリペプチドの部分において翻訳プロセス中に既に生じていてもよい。翻訳後事象は、典型的には、得られるポリペプチドの化学的又は構造的特性を変化させるか又は改変する。翻訳後事象の例としては、アミノ酸のグリコシル化若しくはリン酸化、又は例えばエンドペプチターゼによるペプチド鎖の切断等の事象が挙げられるが、これらに限定されない。本発明において用いることができるタンパク質、ポリタンパク質、又はペプチド、特に、核酸コンストラクトによってコードされていないもの（タンパク質誘導体、タンパク質変異体、タンパク質断片、タンパク質セグメント、タンパク質エピトープ、及びタンパク質ドメインを含む）は、化学修飾によって更に修飾してもよい。したがって、かかる実施形態では、化学修飾されたポリペプチドは、２０種の天然アミノ酸においてみられる残基以外の化学基を含み得る。かかる他の化学基の例としては、限定するものではないが、グリコシル化アミノ酸及びリン酸化アミノ酸が挙げられる。ポリペプチドの化学修飾は、親ポリペプチドと比べて有利な特性、例えば、安定性の増強、生物学的半減期の延長、又は水溶性の増大のうちの１以上をもたらし得る。本発明において用いることができる変異体に適用可能な化学修飾としては、限定するものではないが、ＰＥＧ化、非グリコシル化親ポリペプチドのグリコシル化、又は親ポリペプチドに存在するグリコシル化パターンの修飾が挙げられる。本発明において用いることができる変異体に適用可能なかかる化学修飾は、翻訳と同時に生じてもよく、翻訳後に生じてもよい。特定の実施形態では、ペプチドは、アミノ酸モノマーのポリマーの意味を含み得、この場合、通常、モノマーは、ペプチド結合によって連結しており、かかる用語「ペプチド」は、アミノ酸のポリマー鎖の長さを限定しない。しかし、かかる特定の実施形態では、ペプチドは、例えば、５０個未満のモノマー単位を含有

し得る。典型的には５０個～６００個のモノマー単位、より具体的には５０個～３００個のモノマー単位を有するかかるペプチドのより長いものは、特定の実施形態では、ポリペプチドと呼ばれる場合もあり、タンパク質である場合もある。別の実施形態では、タンパク質は、例えば生物学的機能を促進するため、典型的には三次元形態に折り畳まれる１以上のペプチド及び／又はポリペプチドからなる分子を含むことを意味し得る。

【０１００】

本発明、特に、本発明の方法、組成物、（包装）ワクチン（組成物）、又はキットは、被験体と共に用いてもよく、被験体において用いてもよく、被験体に投与してもよく、又は他の方法で被験体と関連して用いてよい。特に、用語「被験体」は、多細胞動物、例えば、脊椎動物に関連しているとき、「患者」、「個体」、又は「動物」等の用語を含む。例えば、本発明における脊椎動物は、哺乳類、鳥類（例えば、家禽）、爬虫類、両生類、硬骨魚、及び軟骨魚であり、特に、前述のいずれかの飼育動物及び動物園の動物（特に、脊椎動物）等の捕獲飼育されている動物（特に、脊椎動物）である。本発明における哺乳類としては、ヒト、非ヒト霊長類、飼育哺乳類（例えば、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、ブタ、ウマ等）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット等）、及び捕獲飼育されている動物（例えば、動物園の哺乳類）が挙げられるが、これらに限定されない。用語「動物」は、本明細書で使用するとき、ヒトも含む。鳥類の非限定的な具体例としては、飼育されている家禽が挙げられ、ニワトリ、七面鳥、アヒル、ガチョウ、ホロホロ鳥、ハト、キジ等の鳥類が挙げられる。一方、硬骨魚又は軟骨魚の非限定的な具体例としては、養殖に好適なものが挙げられ、サケ、マス、パーチ、鯉、ナマズ等の硬骨魚が挙げられる。本発明の全ての適用可能な態様の特定の実施形態では、被験体は、ヒト被験体、例えば、状態、障害、若しくは疾患を治療若しくは予防する；及び／又は免疫応答を誘導する；及び／又は本発明のキット若しくは包装ワクチンの（ワクチン）組成物若しくは成分を投与する；及び／又は本発明の方法等の本明細書に開示する治療レジメンのうちの１以上に付すか若しくは使用する必要のあるヒト個体であってよい。

【０１０１】

本発明の様々な態様は、一般的に、所謂「プライムブースト」免疫及び／又はワクチンレジメンのための方法、組成物、ワクチン、キット、パッケージ、及びこれらの構成要素の様々な実施形態に関する。

【０１０２】

本発明は、本明細書に記載するプライムブースト投与レジメン、例えば、上記主な態様に一般的に記載されているものによって、別の又は関連技術の免疫又はワクチン接種レジメンと比べて免疫応答が増強又は改善されるという本発明者らによる驚くべき知見に基づいている。

【０１０３】

プライムブースト：多くの場合、ワクチンの単回投与では、状態、障害、若しくは疾患（腫瘍、癌、アレルギー、又は自己免疫状態、障害、若しくは疾患を含む）に対する有効な治療及び／又は予防（例えば、対象となる病原体に将来的に感染する場合の保護）、或いは状態、障害、又は疾患（腫瘍、癌、又は自己免疫状態、障害、若しくは疾患等）の治療的処置に必要な免疫応答（例えば、十分な数又は種類の永続性免疫細胞）を生じさせるのに十分ではない。したがって、特定の病原体、又は状態、障害、若しくは疾患に対する持続性且つ保護的な免疫応答及び／又は免疫を確立するか、所与の状態、障害、又は疾患を治療又は治癒するためには、前記病原体、又は状態、障害、若しくは疾患に関連する抗原性組成物で繰り返し刺激することが必要である。同じ病原体、又は状態、障害、若しくは疾患に対するか又は関連する１以上の抗原性組成物（例えば、ワクチン）を繰り返し投与することを含む投与レジメンを、本願では「プライムブースト」免疫又はワクチン接種レジメンと称する。好ましくは、かかるプライムブースト免疫又はワクチン接種レジメンは、特定の病原体、病原体群、又は特定の状態、障害、若しくは疾患、又は状態、障害、若しくは疾患の群に対するか又は関連する１以上の抗原性組成物（例えば、ワクチン又はワクチン組成物）を少なくとも２回投与することを含む。かかる抗原性組成物の１回目の

投与を「プライミング」又は「プライム投与」と呼び、かかる第１の抗原性組成物を「プライミング」又は「プライム」組成物と呼ぶことがある。それに対応して、第１の抗原性組成物と同じ特定の状態、障害、若しくは疾患、又は状態、障害、若しくは疾患の群に対する同じ（又は異なる）抗原性組成物の任意の後続投与を「ブースティング」又は「ブースト投与」と呼び、かかる後続投与される抗原性組成物を「ブースティング」又は「ブースト」組成物と呼ぶことがある。

【０１０４】

したがって、本発明の様々な態様の特定の実施形態としては、プライムブースト免疫レジメン及び／又はプライムブーストワクチン接種レジメンにおいて、それぞれ、第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物を被験体に投与する実施形態が挙げられる。かかる特定の実施形態では、第２の抗原性組成物は、第１の抗原性組成物の投与後約４８週間以内、約２４週間以内、約１２週間以内、約８週間以内、約６週間以内、約５週間以内、約４週間以内、約３週間以内、又は約２８日間以内、約１４日間以内、若しくは約７日間以内に投与される。かかる具体的な実施形態では、第２の抗原性組成物は、第１の抗原性組成物の投与後約２７日間以内、約２４日間以内、約２１日間以内、約１８日間以内、約１５日間以内、約１２日間以内、約１０日間以内、約９日間以内、約８日間以内、約７日間以内、約６日間以内、約５日間以内、約４日間以内、約３日間以内、約２日間以内、又は約１日間以内に投与される。

【０１０５】

本発明の特定の実施形態は、第１の（プライム／プライミング）抗原性組成物及び／又は第２の（ブースト／ブースティング）抗原性組成物を１回投与するものを含む。しかし、第１の（プライム／プライミング）抗原性組成物及び／又は第２の（ブースト／ブースティング）抗原性組成物を１回超、例えば、２回以上又は２用量以上被験体に投与する（又は投与すべき）本発明の別の実施形態も考えられる。

【０１０６】

したがって、本発明は、第２の抗原性組成物の投与前に第１の抗原性組成物を２回以上投与する、及び／又は第１の抗原性組成物の投与後に第２の抗原性組成物を２回以上（例えば、２回～７回、２回～５回、又は３回～５回（例えば、約４回））投与する実施形態も含む。特にかかる実施形態では、第１及び／又は第２の抗原性組成物を連続３回被験体に投与する。別のかかる実施形態では、第１及び／又は第２の抗原性組成物を連続２回被験体に投与する。特定の実施形態では、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物を、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、及び１０回からなる一覧から選択される回数、又は特定の他の実施形態では、１０回超、例えば、１０回～２０回投与する。

【０１０７】

特に、本発明で使用するとき、ｍＲＮＡを含む第２の抗原性組成物は、或いは、本明細書に開示する状態、障害、又は疾患を予防又は治療するために、それぞれ同じｍＲＮＡ配列（或いは、より早期に投与されるｍＲＮＡコンストラクトによってコードされているものと免疫学的に等価なエピトープ若しくは抗原を少なくともコードしているか、又は異なるエピトープ若しくは抗原であるが、同じ状態、障害、若しくは疾患に対する若しくは関連するエピトープ若しくは抗原をコードしている１つの異なるｍＲＮＡコンストラクト（例えば、その断片、変異体、又は誘導体））を含有するものを２回以上投与するように提供されてもよい。かかる特定の実施形態では、２回以上連続して投与され、例えば、かかる実施形態の１つでは、１回投与（例えば、両ｍＲＮＡコンストラクトを含有する組成物）と同一又は類似の免疫学的効果を得るために、短時間に交互に、例えば、１０分間未満以内、好ましくは２分間未満以内に及び／又は身体の同じ（又は異なる）部位に投与される。かかる他の実施形態では、互いに約１５分間以内、約３０分間以内、約１時間以内、約３時間以内、約６時間以内、約１２時間以内に２回投与される。

【０１０８】

本発明の他の実施形態では、第１の抗原性組成物の連続投与（及び／又は第２の抗原性

組成物の連続投与）の１以上の対の投与間間隔は、約１日間～約１８０日間、例えば、約５日間～約１２０日間であり、約７日間～約１５日間、又は約１５日間～約３０日間、約７日間～約１４日間、約１４日間～約２１日間、約２１日間～約２８日間、約２８日間～約３５日間、約３５日間～約４５日間、約４５日間～約６０日間、約６０日間～約７５日間、約７５日間～約９０日間、又は約９０日間～約１２０日間の実施形態を含む。また、本発明は、第１の抗原性組成物（及び／又は第２の抗原性組成物）の２回以上の投与間間隔が少なくとも約７日間、例えば、約２８日間である実施形態も含む。例えば、（ｍＲＮＡを含む）第２の抗原性組成物を少なくとも５回投与するブースト投与については、約２０日間～約３０日間以内に投与してよい。

【０１０９】

本発明の様々な態様は、ｍＲＮＡを含む第２の抗原性（又はワクチン組成物）の単回用量が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの有効量、及び／又は特定の量のかかるＲＮＡコンストラクトを含む実施形態も含む。好ましくは、かかるｍＲＮＡコンストラクトは、少なくとも４０μｇ／回、好ましくは４０μｇ／回～７００μｇ／回の量、より好ましくは８０μｇ／回～４００μｇ／回の量で提供される。より具体的には、好ましくは従来の針を用いることによって実施される皮内注射の場合、単回用量に含まれるかかるｍＲＮＡコンストラクトの量は、典型的には、少なくとも２００μｇ、好ましくは２００μｇ～１．０００μｇ、より好ましくは３００μｇ～８５０μｇ、更により好ましくは３００μｇ～７００μｇである。好ましくはジェット注射を介して（例えば、Ｔｒｏｐｉｓ ｄｅｖｉｃｅ；ＰｈａｒｍａＪｅｔ Ｉｎｃ，Ｂｏｕｌｄｅｒ ＣＯ，ＵＳを用いて）実施される皮内注射の場合、単回用量に含まれるかかるｍＲＮＡコンストラクトの量は、典型的には、少なくとも８０μｇ、好ましくは８０μｇ～７００μｇ、より好ましくは８０μｇ～４００μｇである。更に、好ましくは従来の針を用いて又はジェット注射を介して実施される筋肉内注射の場合、単回用量に含まれるかかるｍＲＮＡコンストラクトの量は、典型的には、少なくとも８０μｇ、好ましくは８０μｇ～１．０００μｇ、より好ましくは８０μｇ～８５０μｇ、更により好ましくは８０μｇ～７００μｇである。

【０１１０】

好ましい実施形態によれば、本明細書に記載する第１の抗原性組成物及び第２の抗原性組成物は、典型的には、同時には投与されない。この状況において、用語「同時に」は、好ましくは、３０分間以内、より好ましくは、１時間以内、又は更により好ましくは２時間以内、３時間以内、４時間以内、５時間以内、６時間以内、７時間以内、８時間以内、９時間以内、１０時間以内、１１時間以内、１２時間以内、又は２４時間以内に生じる事象を指す。第２の抗原性組成物は、第１の抗原性組成物の投与後約２７日間以内、約２４日間以内、約２１日間以内、約１８日間以内、約１５日間以内、約１２日間以内、約１０日間以内、約９日間以内、約８日間以内、約７日間以内、約６日間以内、約５日間以内、約４日間以内、約３日間以内、約２日間以内、又は約１日間以内に投与されることが更に好ましい。

【０１１１】

第１及び／又は第２の抗原性組成物は、本発明の任意の態様では、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸内に、鼻腔内に、口腔内に、膣内に、又は移植されたリザーバを介して投与してよい。非経口という用語は、本明細書で使用するとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、経皮、皮内、肺内、腹腔内、心臓内、動脈内、節内、及び舌下注射、又は点滴技術を含む。また、第１及び／又は第２の抗原性組成物を節内又は腫瘍内に投与する実施形態も考えられる。

【０１１２】

特定の実施形態では、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物は、皮下、筋肉内、及び／又は皮内注射によって投与される。本発明の医薬組成物の滅菌注射用形態は、水性又は油性の懸濁液であってよい。これら懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤、及び

懸濁剤を用いて当技術分野において公知の技術に従って製剤化してよい。
【０１１３】
皮内及び筋肉内注射が特に好ましい。本発明の組成物又はワクチンの滅菌注射用形態は、水性又は油性の懸濁液であってよい。これら懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤、及び懸濁剤を用いて当技術分野において公知の技術に従って製剤化してよい。
【０１１４】
より具体的なかかる実施形態では、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物（好ましくは、少なくとも１用量のｍＲＮＡ含有第２の抗原性組成物）は、従来の針注射及び／又は無針ジェット注射によって投与してよく、特に、本発明の態様のいずれかにおいて本明細書に定義するジェット注射によって、好ましくは、筋肉内又は皮内、より好ましくは皮内に抗原性組成物を投与する実施形態である。本発明の特定の更なる実施形態として組み込まれ得る、ｍＲＮＡを含む組成物の投与の具体的なアプローチ、方法、及び特徴は、国際公開第２０１５／０２４６６７号に開示されており、それは参照によって本明細書に援用される。
【０１１５】
更に、本発明者は、驚くべきことに、本明細書に記載する抗原性組成物に含まれるｍＲＮＡコンストラクト、特に、本明細書に記載する１以上の特定の特徴を有するｍＲＮＡを投与することによって、かかるｍＲＮＡ含有抗原性組成物をプライムブースト投与レジメンにおける「ブースト」として用いたときに免疫応答が増強又は改善されることを見出した。
【０１１６】
免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの１つのかかる特徴は、前記エピトープをコードしている野生型ｍＲＮＡと比較して、修飾又は改変、例えば、化学的に修飾されている及び／又は配列が改変されている点である。
【０１１７】
化学修飾：
本明細書で使用するとき、用語「ＲＮＡ修飾」とは、骨格修飾に加えて、糖修飾又は塩基修飾を含む化学修飾を指し得る。
【０１１８】
この状況では、本明細書に定義する修飾ＲＮＡ分子は、ヌクレオチドアナログ／修飾、例えば、骨格修飾、糖修飾、又は塩基修飾を含有し得る。本発明に関連する骨格修飾は、本明細書に定義するＲＮＡ分子に含有されているヌクレオチドの骨格のリン酸が化学的に修飾されている修飾である。本発明に関連する糖修飾は、本明細書に定義するＲＮＡ分子のヌクレオチドの糖の化学修飾である。更に、本発明に関連する塩基修飾は、ＲＮＡ分子のヌクレオチドの塩基部分の化学修飾である。この状況では、ヌクレオチドアナログ又は修飾は、好ましくは、転写及び／又は翻訳に適用可能なヌクレオチドアナログから選択される。
【０１１９】
糖修飾：
修飾されたヌクレオシド及びヌクレオチド（本明細書に記載する通り、修飾されたＲＮＡ分子に組み込まれ得る）は、糖部分が修飾されていてよい。例えば、２’ヒドロキシル基（ＯＨ）は、多数の異なる「オキシ」又は「デオキシ」置換基で修飾又は置換され得る。「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾の例としては、アルコキシ又はアリールオキシ（－ＯＲ、例えば、Ｒ＝Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又は糖）；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、－Ｏ（$CH_2CH_2O)_n$$CH_2CH_2OR$；２’ヒドロキシルが、例えばメチレン架橋によって、同じリボース糖の４’炭素に結合している「ロックド」核酸（ＬＮＡ）；及びアミノ基（－Ｏ－アミノ、式中、アミノ基、例えば、ＮＲＲは、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミ

ノ、エチレンジアミン、ポリアミノであり得る）又はアミノアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２０】

「デオキシ」修飾は、水素、アミノ（例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、又はアミノ酸）を含み；又はアミノ基は、リンカーを介して糖に結合してもよく、前記リンカーは、原子Ｃ、Ｎ、及びＯのうちの１以上を含む。

【０１２１】

また、糖基は、リボースにおける対応する炭素とは逆の立体化学的配置を有する１以上の炭素を含有し得る。したがって、修飾されたＲＮＡ分子は、例えば、糖としてアラビノースを含有するヌクレオチドを含み得る。

【０１２２】

骨格修飾：

修飾されたヌクレオシド及びヌクレオチド（本明細書に記載する通り、修飾されたＲＮＡ分子に組み込まれ得る）では、リン酸骨格が更に修飾されていてもよい。骨格のリン酸基は、酸素原子のうちの１以上を異なる置換基で置換することによって修飾することができる。更に、修飾されたヌクレオシド及びヌクレオチドは、本明細書に記載する通り、修飾されていないリン酸部分を修飾されたリン酸で完全に置換することを含み得る。修飾されたリン酸基の例としては、ホスホロチオエート、ホスホロセレネート、ボラノホスフェート、ボラノホスフェートエステル、ホスホン酸水素、ホスホロアミデート、アルキル又はアリールホスホネート、及びホスホトリエステルが挙げられるが、これらに限定されない。ホスホロジチオエートは、非結合酸素が両方とも硫黄によって置換されている。また、リン酸リンカーは、窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、及び炭素（架橋メチレン－ホスホネート）で結合酸素を置換することによって修飾してもよい。

【０１２３】

塩基修飾：

修飾されたヌクレオシド及びヌクレオチド（本明細書に記載する通り、修飾されたＲＮＡ分子に組み込まれ得る）は、ヌクレオ塩基部分が更に修飾されていてもよい。ＲＮＡにみられるヌクレオ塩基の例としては、アデニン、グアニン、シトシン、及びウラシルが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本明細書に記載するヌクレオシド及びヌクレオチドは、主溝面において化学修飾され得る。幾つかの実施形態では、主溝化学修飾は、アミノ基、チオール基、アルキル基、又はハロ基を含み得る。

【０１２４】

本発明の特に好ましい実施形態では、ヌクレオチドアナログ／修飾は、塩基修飾から選択され、前記塩基修飾は、好ましくは、２－アミノ－６－クロロプリンリボシド－５’－トリホスフェート、２－アミノプリン－リボシド－５’－トリホスフェート；２－アミノアデノシン－５’－トリホスフェート、２’－アミノ－２’－デオキシシチジン－トリホスフェート、２－チオシチジン－５’－トリホスフェート、２－チオウリジン－５’－トリホスフェート、２’－フルオロチミジン－５’－トリホスフェート、２’－Ｏ－メチルイノシン－５’－トリホスフェート　４－チオウリジン－５’－トリホスフェート、５－アミノアリルシチジン－５’－トリホスフェート、５－アミノアリルウリジン－５’－トリホスフェート、５－ブロモシチジン－５’－トリホスフェート、５－ブロモウリジン－５’－トリホスフェート、５－ブロモ－２’－デオキシシチジン－５’－トリホスフェート、５－ブロモ－２’－デオキシウリジン－５’－トリホスフェート、５－ヨードシチジン－５’－トリホスフェート、５－ヨード－２’－デオキシシチジン－５’－トリホスフェート、５－ヨードウリジン－５’－トリホスフェート、５－ヨード－２’－デオキシウリジン－５’－トリホスフェート、５－メチルシチジン－５’－トリホスフェート、５－メチルウリジン－５’－トリホスフェート、５－プロピニル－２’－デオキシシチジン－５’－トリホスフェート、５－プロピニル－２’－デオキシウリジン－５’－トリホスフ

ェート、６－アザシチジン－５’－トリホスフェート、６－アザウリジン－５’－トリホスフェート、６－クロロプリンリボシド－５’－トリホスフェート、７－デアザアデノシン－５’－トリホスフェート、７－デアザグアノシン－５’－トリホスフェート、８－アザアデノシン－５’－トリホスフェート、８－アジドアデノシン－５’－トリホスフェート、ベンズイミダゾール－リボシド－５’－トリホスフェート、Ｎ１－メチルアデノシン－５’－トリホスフェート、Ｎ１－メチルグアノシン－５’－トリホスフェート、Ｎ６－メチルアデノシン－５’－トリホスフェート、Ｏ６－メチルグアノシン－５’－トリホスフェート、シュードウリジン－５’－トリホスフェート、又はピューロマイシン－５’－トリホスフェート、キサントシン－５’－トリホスフェートから選択される。５－メチルシチジン－５’－トリホスフェート、７－デアザグアノシン－５’－トリホスフェート、５－ブロモシチジン－５’－トリホスフェート、及びシュードウリジン－５’－トリホスフェートからなる塩基修飾されたヌクレオチドの群から選択されるヌクレオチドが塩基修飾に特に好ましい。

【０１２５】

幾つかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドとしては、ピリジン－４－オンリボヌクレオシド、５－アザ－ウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオウリジン、４－チオ－シュードウリジン、２－チオ－シュードウリジン、５－ヒドロキシウリジン、３－メチルウリジン、５－カルボキシメチル－ウリジン、１－カルボキシメチル－シュードウリジン、５－プロピニル－ウリジン、１－プロピニル－シュードウリジン、５－タウリノメチルウリジン、１－タウリノメチル－シュードウリジン、５－タウリノメチル－２－チオ－ウリジン、１－タウリノメチル－４－チオ－ウリジン、５－メチル－ウリジン、１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、１－メチル－１－デアザ－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－シュードウリジン、ジヒドロウリジン、ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－メトキシウリジン、２－メトキシ－４－チオ－ウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、及び４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジンが挙げられる。

【０１２６】

幾つかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドとしては、５－アザ－シチジン、シュードイソシチジン、３－メチル－シチジン、Ｎ４－アセチルシチジン、５－ホルミルシチジン、Ｎ４－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、１－メチル－シュードイソシチジン、ピロロ－シチジン、ピロロ－シュードイソシチジン、２－チオ－シチジン、２－チオ－５－メチル－シチジン、４－チオ－シュードイソシチジン、４－チオ－１－メチル－シュードイソシチジン、４－チオ－１－メチル－１－デアザ－シュードイソシチジン、１－メチル－１－デアザ－シュードイソシチジン、ゼブラリン、５－アザ－ゼブラリン、５－メチル－ゼブラリン、５－アザ－２－チオ－ゼブラリン、２－チオ－ゼブラリン、２－メトキシ－シチジン、２－メトキシ－５－メチル－シチジン、４－メトキシ－シュードイソシチジン、及び４－メトキシ－１－メチル－シュードイソシチジンが挙げられる。

【０１２７】

他の実施形態では、修飾されたヌクレオシドとしては、２－アミノプリン、２，６－ジアミノプリン、７－デアザ－アデニン、７－デアザ－８－アザ－アデニン、７－デアザ－２－アミノプリン、７－デアザ－８－アザ－２－アミノプリン、７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、７－デアザ－８－アザ－２，６－ジアミノプリン、１－メチルアデノシン、Ｎ６－メチルアデノシン、Ｎ６－イソペンテニルアデノシン、Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、Ｎ６－グリシニルカルバモイルアデノシン、Ｎ６－トレオニルカルバモイルアデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイルアデノシン、Ｎ６，Ｎ６－ジメチルアデノシン、７－メチルアデニン、２－メチルチオ－アデニン、及び２－メトキシ－アデニンが挙げられる。

【０１２８】
他の実施形態では、修飾されたヌクレオシドとしては、イノシン、１－メチル－イノシン、ワイオシン、ワイブトシン、７－デアザ－グアノシン、７－デアザ－８－アザ－グアノシン、６－チオ－グアノシン、６－チオ－７－デアザ－グアノシン、６－チオ－７－デアザ－８－アザ－グアノシン、７－メチル－グアノシン、６－チオ－７－メチル－グアノシン、７－メチルイノシン、６－メトキシ－グアノシン、１－メチルグアノシン、Ｎ２－メチルグアノシン、Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグアノシン、８－オキソ－グアノシン、７－メチル－８－オキソ－グアノシン、１－メチル－６－チオ－グアノシン、Ｎ２－メチル－６－チオ－グアノシン、及びＮ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオ－グアノシンが挙げられる。
【０１２９】
幾つかの実施形態では、ヌクレオチドは、主溝面で修飾されてよく、ウラシルのＣ－５における水素をメチル基又はハロ基で置換することを含んでよい。
特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、５’－Ｏ－（１－チオホスフェート）－アデノシン、５’－Ｏ－（１－チオホスフェート）－シチジン、５’－Ｏ－（１－チオホスフェート）－グアノシン、５’－Ｏ－（１－チオホスフェート）－ウリジン、又は５’－Ｏ－（１－チオホスフェート）－シュードウリジンである。
【０１３０】
更に特定の実施形態では、修飾されたＲＮＡは、６－アザ－シチジン、２－チオ－シチジン、α－チオ－シチジン、シュード－イソ－シチジン、５－アミノアリル－ウリジン、５－ヨード－ウリジン、Ｎ１－メチル－シュードウリジン、５，６－ジヒドロウリジン、α－チオ－ウリジン、４－チオ－ウリジン、６－アザ－ウリジン、５－ヒドロキシ－ウリジン、デオキシ－チミジン、５－メチル－ウリジン、ピロロ－シチジン、イノシン、α－チオ－グアノシン、６－メチル－グアノシン、５－メチル－シチジン、８－オキソ－グアノシン、７－デアザ－グアノシン、Ｎ１－メチル－アデノシン、２－アミノ－６－クロロ－プリン、Ｎ６－メチル－２－アミノ－プリン、シュード－イソ－シチジン、６－クロロ－プリン、Ｎ６－メチル－アデノシン、α－チオ－アデノシン、８－アジド－アデノシン、７－デアザ－アデノシンから選択されるヌクレオシド修飾を含んでいてよい。
【０１３１】
脂質修飾：
更なる実施形態によれば、本明細書に定義する修飾されたＲＮＡ分子は、脂質修飾を含有していてよい。かかる脂質修飾されたＲＮＡ分子は、典型的には、本明細書に定義するＲＮＡを含む。本明細書に定義するかかる脂質修飾されたＲＮＡ分子は、典型的には、そのＲＮＡ分子と共有結合している少なくとも１つのリンカーと、それぞれのリンカーと共有結合している少なくとも１つの脂質とを更に含む。或いは、脂質修飾されたＲＮＡ分子は、本明細書に定義する少なくとも１つのＲＮＡ分子と、そのＲＮＡ分子と（リンカー無しで）共有結合している少なくとも１つの（二官能性）脂質とを含む。第３の代替例によれば、脂質修飾されたＲＮＡ分子は、本明細書に定義するＲＮＡ分子と、そのＲＮＡ分子と共有結合している少なくとも１つのリンカーと、それぞれのリンカーと共有結合している少なくとも１つの脂質とを含み、また、そのＲＮＡ分子と（リンカー無しで）共有結合している少なくとも１つの（二官能性）脂質も含む。この状況では、脂質修飾は、直鎖状ＲＮＡ配列の末端に存在することが特に好ましい。
【０１３２】
修飾されたＲＮＡ分子の５’末端の修飾：
本発明の別の好ましい実施形態によれば、本明細書に定義する修飾されたＲＮＡ分子を、所謂「５’キャップ」構造の付加によって修飾してよい。
５’－キャップは、一般的に、成熟ｍＲＮＡの５’末端に「蓋をする」実体、典型的には、修飾されたヌクレオチド実体である。５’－キャップは、典型的には、修飾されたヌクレオチド、特に、グアニンヌクレオチドの誘導体によって形成され得る。好ましくは、５’－キャップは、５’－５’－三リン酸結合を介して５’末端に結合する。５’－キャップは、メチル化されていてもよく、例えば、ｍ７ＧｐｐｐＮ（式中、Ｎは、５’－キャ

ップを有する核酸の５’末端のヌクレオチド、典型的には、ＲＮＡの５’末端である）である。ｍ７ＧｐｐｐＮは、自然界においてポリメラーゼＩＩによって転写されたｍＲＮＡ中に存在する５’－キャップ構造であるので、この状況における修飾されたＲＮＡに含まれる修飾とはみなされない。したがって、本発明の修飾されたＲＮＡは、５’－キャップとしてｍ７ＧｐｐｐＮを含んでいてもよいが、修飾されたＲＮＡは、更に、本明細書に定義する少なくとも１つの更なる修飾を含む。

【０１３３】

５’－キャップ構造の更なる例としては、グリセリル、逆転デオキシ非塩基残基（部分）、４’，５’メチレンヌクレオチド、１－（ベータ－Ｄ－エリトロフラノシル）ヌクレオチド、４’－チオヌクレオチド、炭素環式ヌクレオチド、１，５－アンヒドロヘキシトールヌクレオチド、Ｌ－ヌクレオチド、アルファ－ヌクレオチド、修飾塩基ヌクレオチド、トレオ－ペントフラノシルヌクレオチド、非環式３’，４’－セコヌクレオチド、非環式３，４－ジヒドロキシブチルヌクレオチド、非環式３，５ジヒドロキシペンチルヌクレオチド、３’－３’－逆転ヌクレオチド部分、３’－３’－逆転非塩基部分、３’－２’－逆転ヌクレオチド部分、３’－２’－逆転非塩基部分、１，４－ブタンジオールホスフェート、３’－ホスホロアミデート、ヘキシルホスフェート、アミノヘキシルホスフェート、３’－ホスフェート、３’ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、又は架橋若しくは非架橋メチルホスホネート部分が挙げられる。これら修飾された５’－キャップ構造は、この状況において少なくとも１つの修飾としてみなされる。

【０１３４】

特に好ましい修飾された５’－キャップ構造は、ＣＡＰ１（ｍ７Ｇに隣接するヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ２（ｍ７Ｇの下流の２番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ３（ｍ７Ｇの下流の３番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＣＡＰ４（ｍ７Ｇの下流の４番目のヌクレオチドのリボースのメチル化）、ＡＲＣＡ（抗リバースＣＡＰアナログ、修飾ＡＲＣＡ（例えば、ホスホチオエート修飾ＡＲＣＡ）、イノシン、Ｎ１－メチル－グアノシン、２’－フルオロ－グアノシン、７－デアザ－グアノシン、８－オキソ－グアノシン、２－アミノ－グアノシン、ＬＮＡ－グアノシン、及び２－アジド－グアノシンである。

【０１３５】

本発明の他の実施形態では、（例えば、ｍＲＮＡコンストラクトの安定性を増大させるために）エピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域は、そのコード領域の少なくとも前記領域のｍＲＮＡのＧ（グアノシン）／Ｃ（シトシン）含量を増加させることによって改変されている。かかる特定の実施形態では、ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量が増加している。この場合、コード領域のｍＲＮＡのかかる（コード）領域のＧ／Ｃ含量は、その特定の野生型（コード）配列の（コード）領域、即ち、非改変ｍＲＮＡのＧ／Ｃ含量と比較して増加している。しかし、ｍＲＮＡのかかる領域にコードされているアミノ酸は、好ましくは、特定の野生型／非改変ｍＲＮＡの対応するアミノ酸配列と比較して改変されない。

【０１３６】

したがって、本発明の様々な態様では、免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域のＧ／Ｃ含量は、免疫原性ペプチド又はポリペプチドのエピトープをコードしている野生型ｍＲＮＡの領域のＧ／Ｃ含量と比較して増加している。特定のかかる実施形態では、Ｇ／Ｃリッチなｍ ＲＮＡによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列は、野生型ｍＲＮＡによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドのエピトープのアミノ酸配列と比較して改変されない。他の特定の実施形態では、免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域のＧ／Ｃ含量は、免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている野生型ｍＲＮＡの領域のＧ／Ｃ含量と比較して増加している。

【０１３７】

理論に縛られるものではないが、ｍＲＮＡのかかる（コード）領域のＧ／Ｃ含量の改変によって、Ａ（アデノシン）／Ｕ（ウラシル）含量の多いＲＮＡ配列よりも安定な、Ｇ（グアノシン）／Ｃ（シトシン）含量の多いＲＮＡコンストラクトが得られる。したがって、翻訳されるアミノ酸配列を保持しながら含まれるＧ／Ｃヌクレオチドの量が増加するように、野生型コード配列又はｍＲＮＡと比べてコード配列又はＲＮＡ全体のコドンを変化させてよい。幾つかのコドンが１つの同じアミノ酸をコードしている（所謂、遺伝子コードの縮重）という事実に関連して、安定性について最も好ましいコドンを決定することができる（所謂、代替コドンの利用）。好ましくは、本発明の全ての態様に記載の通り、ｍＲＮＡコンストラクトの（コード）領域のＧ／Ｃ含量は、野生型ｍＲＮＡの（コード）領域のＧ／Ｃ含量と比較して少なくとも７％、より好ましくは少なくとも１５％、特に好ましくは少なくとも２０％増加する。特定の実施形態によれば、本明細書に定義するタンパク質又はペプチドをコードしている領域又はその断片若しくは変異体における置換可能なコドンの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は更には１００％、或いは野生型ｍＲＮＡ配列又はコード配列の全配列が置換され、それによって、前記配列のＧ／Ｃ含量が増加する。この状況では、ｍＲＮＡコンストラクトの（コード）領域のＧ／Ｃ含量を、野生型配列と比較して、特に（コード）領域において最大（即ち、置換可能なコドンの１００％）まで増大させることが特に好ましい。

【０１３８】

Ｇ／Ｃ含量の改変：

別の実施形態によれば、ｍＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡのコード配列のグアノシン／シトシン（Ｇ／Ｃ）含量を改変することによって、本明細書に記載するｍＲＮＡを改変して、安定化することができる。

【０１３９】

本発明の特に好ましい実施形態では、本明細書に記載するｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量は、それぞれの野生型ＲＮＡ、即ち、非改変ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量と比較して改変されている、特に、増加している。ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸配列は、好ましくは、それぞれの野生型ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸配列と比較して改変されていない。ｍＲＮＡのこの改変は、翻訳される任意のｍＲＮＡ領域の配列がそのｍＲＮＡの効率的な翻訳にとって重要であるという事実に基づいている。したがって、ｍＲＮＡの組成及び様々なヌクレオチドの配列が重要である。特に、Ｇ（グアノシン）／Ｃ（シトシン）含量の多い配列は、Ａ（アデノシン）／Ｕ（ウラシル）含量の多い配列よりも安定である。本発明によれば、含まれるＧ／Ｃヌクレオチドの量が増加するように、翻訳されるアミノ酸配列を維持しながら、それぞれの野生型ｍＲＮＡと比べてｍＲＮＡのコドンを変化させてよい。幾つかのコドンが１つの同じアミノ酸をコードしている（所謂、遺伝子コードの縮重）という事実に関連して、安定性について最も好ましいコドンを決定することができる（所謂、代替コドンの利用）。ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸によっては、その野生型コード領域と比較してｍＲＮＡ配列を様々に改変できる可能性がある。Ｇ又はＣヌクレオチドのみを含有するコドンによってコードされているアミノ酸の場合、コドンを改変する必要はない。したがって、Ｐｒｏ（ＣＣＣ又はＣＣＧ）、Ａｒｇ（ＣＧＣ又はＣＧＧ）、Ａｌａ（ＧＣＣ又はＧＣＧ）、及びＧｌｙ（ＧＧＣ又はＧＧＧ）のコドンは、ＡもＵ／Ｔも存在しないので、改変する必要がない。対照的に、Ａ及び／又はＵヌクレオチドを含有するコドンは、同じアミノ酸をコードしているがＡ及び／又はＵを含有していない他のコドンで置換することによって改変してよい。これらの例は、以下の通りである：Ｐｒｏのコドンは、ＣＣＵ又はＣＣＡからＣＣＣ又はＣＣＧに改変してよい；Ａｒｇのコドンは、ＣＧＵ又はＣＧＡ又はＡＧＡ又はＡＧＧからＣＧＣ又はＣＧＧに改変してよい；Ａｌａのコドンは、ＧＣＵ又はＧＣＡからＧＣＣ又はＧＣＧに改変してよい；Ｇｌｙのコドンは、ＧＧＵ又はＧＧＡからＧＧＣ又はＧＧＧに改

変してよい。他の場合、Ａ又はＵヌクレオチドをコドンからなくすことはできないが、Ａ及び／又はＵヌクレオチドの含量が低いコドンを使用することによってＡ及びＵ含量を減少させることができる。これらの例は、以下の通りである：Ｐｈｅのコドンは、ＵＵＵからＵＵＣに改変してよい；Ｌｅｕのコドンは、ＵＵＡ、ＵＵＧ、ＣＵＵ又はＣＵＡからＣＵＣ又はＣＵＧに改変してよい；Ｓｅｒのコドンは、ＵＣＵ又はＵＣＡ又はＡＧＵからＵＣＣ、ＵＣＧ又はＡＧＣに改変してよい；Ｔｙｒのコドンは、ＵＡＵからＵＡＣに改変してよい；Ｃｙｓのコドンは、ＵＧＵからＵＧＣに改変してよい；Ｈｉｓのコドンは、ＣＡＵからＣＡＣに改変してよい；Ｇｌｎのコドンは、ＣＡＡからＣＡＧに改変してよい；Ｉｌｅのコドンは、ＡＵＵ又はＡＵＡからＡＵＣに改変してよい；Ｔｈｒのコドンは、ＡＣＵ又はＡＣＡからＡＣＣ又はＡＣＧに改変してよい；Ａｓｎのコドンは、ＡＡＵからＡＡＣに改変してよい；Ｌｙｓのコドンは、ＡＡＡからＡＡＧに改変してよい；Ｖａｌのコドンは、ＧＵＵ又はＧＵＡからＧＵＣ又はＧＵＧに改変してよい；Ａｓｐのコドンは、ＧＡＵからＧＡＣに改変してよい；Ｇｌｕのコドンは、ＧＡＡからＧＡＧに改変してよい；終止コドンＵＡＡは、ＵＡＧ又はＵＧＡに改変してよい。他方、Ｍｅｔ（ＡＵＧ）及びＴｒｐ（ＵＧＧ）のコドンの場合、配列改変の余地がない。上記置換は、その特定の野生型ｍＲＮＡ（即ち、オリジナル配列）と比べて本発明の組成物の少なくとも１つのｍＲＮＡのＧ／Ｃ含量を増加させるために、個々に又は全ての可能な組合せで用いることができる。したがって、例えば、野生型配列に存在するＴｈｒの全てのコドンをＡＣＣ（又はＡＣＧ）に改変してもよい。しかし、好ましくは、例えば、上記置換可能性の組合せが用いられる：

オリジナル配列（野生型ｍＲＮＡ）におけるＴｈｒをコードしている全てのコドンをＡＣＣ（又はＡＣＧ）に置換し、且つ

元々Ｓｅｒをコードしている全てのコドンをＵＣＣ（又はＵＣＧ若しくはＡＧＣ）に置換する；オリジナル配列におけるＩｌｅコードしている全てのコドンをＡＵＣに置換し、且つ

元々Ｌｙｓコードしている全てのコドンをＡＡＧに置換し、且つ

元々Ｔｙｒをコードしている全てのコドンをＵＡＣに置換する；オリジナル配列におけるＶａｌをコードしている全てのコドンをＧＵＣ（又はＧＵＧ）に置換し、元々Ｇｌｕをコードしている全てのコドンをＧＡＧに置換し、且つ

元々Ａｌａをコードしている全てのコドンをＧＣＣ（又はＧＣＧ）に置換し、且つ

元々Ａｒｇをコードしている全てのコドンをＣＧＣ（又はＣＧＧ）に置換する；オリジナル配列におけるＶａｌコードしている全てのコドンをＧＵＣ（又はＧＵＧ）に置換し、且つ

元々Ｇｌｕをコードしている全てのコドンをＧＡＧに置換し、且つ

元々Ａｌａをコードしている全てのコドンをＧＣＣ（又はＧＣＧ）に置換し、且つ

元々Ｇｌｙをコードしている全てのコドンをＧＧＣ（又はＧＧＧ）に置換し、且つ

元々Ａｓｎをコードしている全てのコドンをＡＡＣに置換する；オリジナル配列におけるＶａｌコードしている全てのコドンをＧＵＣ（又はＧＵＧ）に置換し、且つ

元々Ｐｈｅをコードしている全てのコドンをＵＵＣに置換し、且つ

元々Ｃｙｓをコードしている全てのコドンをＵＧＣに置換し、且つ

元々Ｌｅｕをコードしている全てのコドンをＣＵＧ（又はＣＵＣ）に置換し、且つ

元々Ｇｌｎをコードしている全てのコドンをＣＡＧに置換し、且つ

元々Ｐｒｏをコードしている全てのコドンをＣＣＣ（又はＣＣＧ）に置換する等。

【０１４０】

好ましくは、本明細書に記載するｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量を、本明細書に定義する抗原又はその断片若しくは変異体をコードしている野生型ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量と比べて少なくとも７％、より好ましくは少なくとも１５％、特に好ましくは少なくとも２０％増加させる。特定の実施形態によれば、本明細書に定義する抗原又はその断片若しくは変異体をコードしている領域における置換可能なコドンのうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、

少なくとも５０％、少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％、少なくとも９５％、若しくは更には１００％、又は野生型ｍＲＮＡ配列の全配列を置換して、前記配列のＧ／Ｃ含量を増加させる。これに関連して、本発明のｍＲＮＡ、好ましくは前記ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量を、野生型配列と比べて最大限（即ち、置換可能なコドンの１００％）増加させることが特に好ましい。本発明によれば、ｍＲＮＡの更に好ましい改変は、細胞内のｔＲＮＡの発生頻度が異なることによって翻訳効率も決定されるという知見に基づいている。したがって、ｍＲＮＡ中に所謂「レアコドン」が多く存在している場合、対応する改変ｍＲＮＡ配列は、比較的「高頻度の」ｔＲＮＡをコードしているコドンが存在する場合よりも翻訳効率が著しく低くなる。本発明によれば、改変ｍＲＮＡでは、細胞内で比較的レアなｔＲＮＡをコードしている野生型配列のうちの少なくとも１つのコドンが、細胞内で比較的高頻度で存在するｔＲＮＡをコードしており且つ前記比較的レアなｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するコドンに交換されるように、本明細書に定義する抗原又はその断片若しくは変異体をコードしている領域を野生型ｍＲＮＡの対応する領域と比較して改変する。この改変により、本発明のＲＮＡの配列は、高頻度で存在するｔＲＮＡを利用可能なコドンが挿入されるように改変される。言い換えれば、本発明によれば、この改変により、細胞内において比較的レアなｔＲＮＡをコードしている野生型配列の全てのコドンを、如何なる場合も、細胞内において比較的高頻度で存在し且つ前記比較的レアなｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するｔＲＮＡをコードしているコドンに交換してよい。どのｔＲＮＡが細胞内で比較的高頻度で存在するか、そして、対照的にどのｔＲＮＡが比較的低頻度で存在するかは当業者に公知である。例えば、Ａｋａｓｈｉ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｇｅｎｅｔ．Ｄｅｖ．２００１，１１（６）：６６０－６６６を参照されたい。（ヒト）細胞において最も高頻度で存在するｔＲＮＡを使用する、最も高頻度で存在するｔＲＮＡの特定のアミノ酸のために用いられるコドン（例えば、Ｇｌｙコドン）が特に好ましい。本発明によれば、ｍＲＮＡにおいて増加、特に最大化されている配列Ｇ／Ｃ含量を、ｍＲＮＡのコード領域によってコードされているタンパク質のアミノ酸配列を改変することなしに「高頻度」コドンと関連づけることが特に好ましい。この好ましい実施形態によって、特に効率的に翻訳及び安定化（改変）されたｍＲＮＡを提供することができるようになる。上記改変ｍＲＮＡの決定（Ｇ／Ｃ含量の増加；ｔＲＮＡの交換）は、その開示内容全体が本発明に含まれる国際公開第０２／０９８４４３号に説明されているコンピュータプログラムを用いて実施することができる。このコンピュータプログラムを用いて、細胞内で可能な限り高頻度で存在するｔＲＮＡをコードしているコドンの使用と組み合わせて、最大Ｇ／Ｃ含量の、好ましくは非改変配列と比較して改変されていない改変ＲＮＡによってコードされているアミノ酸配列が得られるように、任意の所望のＲＮＡのヌクレオチド配列を、その遺伝子コード又は変性特性を用いて改変することができる。或いは、オリジナル配列と比較してＧ／Ｃ含量しか又はコドン使用頻度しか改変しないことも可能である。Ｖｉｓｕａｌ Ｂａｓｉｃ ６．０（使用した開発環境：Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｖｉｓｕａｌ Ｓｔｕｄｉｏ Ｅｎｔｅｒｐｒｉｓｅ ６．０のサービスパック３）のソースコードも国際公開第０２／０９８４４３号に記載されている。本発明の更に好ましい実施形態では、ｍＲＮＡのリボソーム結合部位の環境におけるＡ／Ｕ含量は、そのそれぞれの野生型ｍＲＮＡのリボソーム結合部位の環境におけるＡ／Ｕ含量と比較して増加している。この改変（リボソーム結合部位の周囲のＡ／Ｕ含量の増加）によって、ｍＲＮＡへのリボソーム結合効率が増大する。次に、リボソーム結合部位（Ｋｏｚａｋ配列）に対してリボソームが有効に結合すると、ｍＲＮＡが効率的に翻訳されるという効果が得られる。本発明の更なる実施形態によれば、ｍＲＮＡは、潜在的不安定化配列エレメントに対して改変してもよい。特に、このｍＲＮＡのコード領域及び／又は５’及び／又は３’非翻訳領域は、不安定化配列エレメントを含有しないようにそれぞれの野生型ｍＲＮＡと比較して改変されていてもよく、改変ｍＲＮＡにコードされているアミノ酸配列は、好ましくはそのそれぞれの野生型ｍＲＮＡと比較して改変されていない。例えば、真核生物ｍＲＮＡの配列には不安定化配列エレメント（ＤＥＳ）が存在することが知られており、それにシグナルタ

ンパク質が結合して、インビボにおけるＲＮＡの酵素的分解を制御する。任意で本明細書に定義する抗原又はその断片若しくは変異体をコードしている領域において、改変ｍＲＮＡを更に安定化させるために、不安定化配列エレメントが含まれないか又は実質的に含まれないように、野生型ｍＲＮＡの対応する領域と比較して１以上のかかる改変を実行してよい。本発明によれば、かかる改変によって、非翻訳領域（３’－及び／又は５’－ＵＴＲ）に存在するＤＳＥをｍＲＮＡから排除することもできる。かかる不安定化配列は、例えば、多数の不安定ＲＮＡの３’－ＵＴＲに存在するＡＵリッチな配列（ＡＵＲＥＳ）である（Ｃａｐｕｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１９８６，８３：１６７０－１６７４）。したがって、本明細書に記載するｍＲＮＡがかかる不安定化配列を含まないように、それぞれの野生型ｍＲＮＡと比較してｍＲＮＡを改変することが好ましい。これは、トランスフェリン受容体をコードしている遺伝子の３’－ＵＴＲセグメントに含まれている、可能なエンドヌクレアーゼ、例えば、配列ＧＡＡＣＡＡＧによって認識される配列モチーフにも当てはまる（Ｂｉｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ．１９９４，１３：１９６９－１９８０）。これら配列モチーフは、好ましくは、本明細書に記載するｍＲＮＡにおいても除去される。

【０１４１】

ヒトコドン使用頻度に適合した配列：

本発明によれば、本明細書に記載するｍＲＮＡの更に好ましい改変は、同じアミノ酸をコードしているコドンが典型的には異なる頻度で存在するという知見に基づいている。本発明によれば、本明細書に記載する改変ｍＲＮＡでは、好ましくは、同じアミノ酸をコードしているコドンの頻度が、例えば、表１に示すヒトコドン使用頻度に従って前記コドンの自然界における頻度に対応するように、本明細書に定義するコード配列（コード領域）がそれぞれの野生型ｍＲＮＡの対応する領域と比較して改変されている。

【０１４２】

例えば、本明細書に記載するｍＲＮＡのコード配列によってコードされているアミノ酸配列中にアミノ酸アラニン（Ａｌａ）が存在する場合、野生型コード配列は、好ましくは、コドン「ＧＣＣ」が０．４０の頻度で使用され、コドン「ＧＣＴ」が０．２８の頻度で使用され、コドン「ＧＣＡ」が０．２２の頻度で使用され、コドン「ＧＣＧ」が０．１０の頻度で使用される等のように適合させる（表２を参照）。

【表１－１】

表１：ヒトコドン使用頻度の表

アミノ酸	コドン		割合	/1000
Ala	GCG		0.10	7.4
Ala	GCA		0.22	15.8
Ala	GCT		0.28	18.5
Ala	GCC*		0.40	27.7
Cys	TGT		0.42	10.6
Cys	TGC*		0.58	12.6
Asp	GAT		0.44	21.8
Asp	GAC*		0.56	25.1
Glu	GAG*		0.59	39.6
Glu	GAA		0.41	29.0
Phe	TTT		0.43	17.6
Phe	TTC*		0.57	20.3
Gly	GGG		0.23	16.5
Gly	GGA		0.26	16.5
Gly	GGT		0.18	10.8
Gly	GGC*		0.33	22.2
His	CAT		0.41	10.9
His	CAC*		0.59	15.1
Ile	ATA		0.14	7.5
Ile	ATT		0.35	16.0
Ile	ATC*		0.52	20.8
Lys	AAG*		0.60	31.9
Lys	AAA		0.40	24.4
Leu	TTG		0.12	12.9
Leu	TTA		0.06	7.7
Leu	CTG*		0.43	39.6
Leu	CTA		0.07	7.2
Leu	CTT		0.12	13.2
Leu	CTC		0.20	19.6
Met	ATG*		1	22.0
Asn	AAT		0.44	17.0
Asn	AAC*		0.56	19.1
Pro	CCG		0.11	6.9
Pro	CCA		0.27	16.9
Pro	CCT		0.29	17.5

【表１－２】

Pro	CCC*		0.33	19.8
Gln	CAG*		0.73	34.2
Gln	CAA		0.27	12.3
Arg	AGG		0.22	12.0
Arg	AGA*		0.21	12.1
Arg	CGG		0.19	11.4
Arg	CGA		0.10	6.2
Arg	CGT		0.09	4.5
Arg	CGC		0.19	10.4
Ser	AGT		0.14	12.1
Ser	AGC*		0.25	19.5
Ser	TCG		0.06	4.4
Ser	TCA		0.15	12.2
Ser	TCT		0.18	15.2
Ser	TCC		0.23	17.7
Thr	ACG		0.12	6.1
Thr	ACA		0.27	15.1
Thr	ACT		0.23	13.1
Thr	ACC*		0.38	18.9
Val	GTG*		0.48	28.1
Val	GTA		0.10	7.1
Val	GTT		0.17	11.0
Val	GTC		0.25	14.5
Trp	TGG*		1	13.2
Tyr	TAT		0.42	12.2
Tyr	TAC*		0.58	15.3
Stop	TGA*		0.61	1.6
Stop	TAG		0.17	0.8
Stop	TAA		0.22	1.0

*：最も高頻度のコドン

【０１４３】

コドン最適化配列：

上記の通り、本発明によれば、細胞内において比較的レアなｔＲＮＡをコードしている野生型配列の全てのコドンを、細胞内において比較的高頻度であり且ついずれの場合も前記比較的レアなｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するｔＲＮＡをコードしているコドンに交換することが好ましい。したがって、それぞれのコードされているアミノ酸について最も高頻度のコドンを使用することが特に好ましい（表１を参照、最も高頻度のコドンにアスタリスクで印をつけている）。かかる最適化手順によって、コドン適合指数（ＣＡＩ）が増大し、最終的にはＣＡＩが最大化される。本発明において、ＣＡＩが増大又は最大化している配列は、典型的には、「コドン最適化」配列、及び／又はＣＡＩ増大及び／又は最大化配列と称される。好ましい実施形態によれば、本明細書に記載するｍＲＮＡは、少なくとも１つのコード配列を含み、前記コード配列は、本明細書に記載する通りコドン最適化されている。より好ましくは、少なくとも１つのコード配列のコドン適合指数（ＣＡＩ）は、少なくとも０．５、少なくとも０．８、少なくとも０．９、又は少なくとも０．９５である。最も好ましくは、少なくとも１つのコード配列のコドン適合指数（ＣＡＩ）は、１である。

【０１４４】

例えば、本明細書に記載するｍＲＮＡの少なくとも１つのコード配列によってコードされているアミノ酸配列中にアミノ酸アラニン（Ａｌａ）が存在する場合、野生型コード配列は、前記アミノ酸について最も高頻度のヒトコドン「ＧＣＣ」が常に用いられるように野生型コード配列を適合させるか、又はアミノ酸システイン（Ｃｙｓ）の場合、前記アミノ酸について最も高頻度のヒトコドン「ＴＧＣ」が常に用いられるように野生型コード配列を適合させる。

【０１４５】
Ｃ最適化配列：
別の実施形態によれば、本明細書に記載するｍＲＮＡは、ｍＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡのコード領域のシトシン（Ｃ）含量を改変、好ましくは増加させることによって改変してよい。
【０１４６】
本発明の特に好ましい実施形態では、ｍＲＮＡのコード領域のＣ含量は、それぞれの野生型ｍＲＮＡ、即ち、非改変ＲＮＡのコード領域のＣ含量と比較して改変されている、好ましくは増加している。本明細書に記載するｍＲＮＡのコード配列によってコードされているアミノ酸配列は、好ましくは、それぞれの野生型ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸と比較して改変されていない。
【０１４７】
本発明の好ましい実施形態では、改変ｍＲＮＡは、理論的に可能な最大シトシン含量の少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、若しくは少なくとも８０％、若しくは少なくとも９０％、又は更には最大シトシン含量が得られるように改変される。
【０１４８】
更に好ましい実施形態では、「シトシン含量最適化可能な」ｍＲＮＡ野生型配列のコドンの少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は更には１００％が、野生型配列中に存在するものよりも高いシトシン含量を有するコドンによって置換される。
【０１４９】
更に好ましい実施形態では、細胞内において比較的レアなｔＲＮＡのコドンが細胞内において比較的高頻度のｔＲＮＡのコドンによって交換されるが、但し、置換された比較的高頻度のｔＲＮＡのコドンが、オリジナルの野生型コドンの前記比較的レアなｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するように、野生型コード配列のコドンの一部を更に改変してもよい。好ましくは、シトシンを全く含有しないコドンによってのみコードされているアミノ酸をコードしているコドン、又はそれぞれ同じ数のシトシンを含有する２つのコドンによってコードされているグルタミン（Ｇｌｎ）を除いて、比較的レアなｔＲＮＡのコドンの全てを、細胞内において比較的高頻度のｔＲＮＡのコドンによって置換する。
【０１５０】
本発明の更に好ましい実施形態では、細胞内において比較的高頻度のｔＲＮＡをコードしているコドンを用いて、理論的に可能な最大シトシン含量の少なくとも８０％若しくは少なくとも９０％、又は更には最大シトシン含量が得られるが、アミノ酸配列は変化しないままであるように、本明細書に記載するｍＲＮＡを改変する。
【０１５１】
自然界に存在する遺伝子コードの縮重に起因して、１超のコドンが特定のアミノ酸をコードしている場合がある。したがって、２０種の天然アミノ酸のうちの１８種が、１超のコドン（Ｔｒｙｐ及びＭｅｔを除く）、例えば、２種のコドン（例えば、Ｃｙｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ）、３種のコドン（例えば、Ｉｌｅ）、４種のコドン（例えば、Ａｌ、Ｇｌｙ、Ｐｒｏ）、又は６種のコドン（例えば、Ｌｅｕ、Ａｒｇ、Ｓｅｒ）によってコードされている。しかし、インビボ条件において同じアミノ酸をコードしている全てのコドンが同じ頻度で利用される訳ではない。各単独生物に依存して、典型的なコドン使用頻度プロファイルが確立されている。
【０１５２】
用語「シトシン含量最適化可能なコドン」とは、本明細書で使用するとき、同じアミノ酸をコードしている他のコドンよりも低いシトシン含量を有するコドンを指す。したがって、同じアミノ酸をコードしており且つそのコドン内のシトシン数が多い別のコドンによって置換し得る任意の野生型コドンは、シトシン最適化可能（Ｃ最適化可能）であると考

えられる。野生型コード領域内の特定のＣ最適化コドンによるＣ最適化可能な野生型コドンの任意のかかる置換によってＣ含量全体が増加し、Ｃリッチな改変ｍＲＮＡ配列に反映される。好ましい実施形態によれば、本明細書に記載するｍＲＮＡ、好ましくは、ｍＲＮＡのコード配列は、全ての潜在的にＣ最適化可能なコドンについてＣ最適化コドンを含有するＣ最大化ＲＮＡ配列を含むか又はからなる。したがって、理論的に置換可能なＣ最適化可能なコドンの１００％、即ち全てが、好ましくは、コード領域の全長に亘ってＣ最適化コドンによって置換される。

【０１５３】

この状況において、シトシン含量最適化可能なコドンは、同じアミノ酸をコードしている他のコドンよりも少ない数のシトシンを含有するコドンである。

アミノ酸Ａｌａをコードしているコドン ＧＣＧ、ＧＣＡ、ＧＣＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＧＣＣによって交換することができる、及び／又は

ＣｙｓをコードしているコドンＵＧＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＵＧＣによって交換することができる、及び／又は

ＡｓｐをコードしているコドンＧＡＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＧＡＣによって交換することができる、及び／又は

ＰｈｅをコードしているコドンＵＵＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＵＵＣによって交換することができる、及び／又は

アミノ酸Ｇｌｙをコードしているコドン ＧＧＧ、ＧＧＡ、ＧＧＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＧＧＣによって交換することができる、及び／又は

ＨｉｓをコードしているコドンＣＡＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＣＡＣによって交換することができる、及び／又は

ＩｌｅをコードしているコドンＡＵＡ、ＡＵＵのいずれかは、コドンＡＵＣによって交換することができる、及び／又は

ＬｅｕをコードしているコドンＵＵＧ、ＵＵＡ、ＣＵＧ、ＣＵＡ、ＣＵＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＣＵＣによって交換することができる、及び／又は

ＡｓｎをコードしているコドンＡＡＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＡＡＣによって交換することができる、及び／又は

ＰｒｏをコードしているコドンＣＣＧ、ＣＣＡ、ＣＣＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＣＣＣによって交換することができる、及び／又は

ＡｒｇをコードしているコドンＡＧＧ、ＡＧＡ、ＣＧＧ、ＣＧＡ、ＣＧＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＣＧＣによって交換することができる、及び／又は

ＳｅｒをコードしているコドンＡＧＵ、ＡＧＣ、ＵＣＧ、ＵＣＡ、ＵＣＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＵＣＣによって交換することができる、及び／又は

ＴｈｒをコードしているコドンＡＣＧ、ＡＣＡ、ＡＣＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＡＣＣによって交換することができる、及び／又は

ＶａｌをコードしているコドンＧＵＧ、ＧＵＡ、ＧＵＵのいずれかは、同じアミノ酸をコードしているコドンＧＵＣによって交換することができる、及び／又は

ＴｙｒをコードしているコドンＵＡＵは、同じアミノ酸をコードしているコドンＵＡＣによって交換することができる。

【０１５４】

上記例のいずれにおいても、シトシンの数は、交換されるコドン当たり１個増加する。コード領域の全てのＣ最適化されていないコドン（Ｃ最適化可能なコドンに対応）を交換することによって、Ｃ最大化コード配列が得られる。本発明にでは、本明細書に記載するｍＲＮＡの少なくとも１つのコード領域内のＣ最適化されていないコドンの少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％を、Ｃ最適化コドンによって置換する。

【０１５５】
コード領域の全てのＣ最適化可能な野生型コドンの少なくとも７０％という全Ｃ最適化率を満たすために、一部のアミノ酸については、Ｃ最適化コドンによって置換されるＣ最適化可能なコドンの百分率は７０％未満であるが、他のアミノ酸については、置換されるコドンの百分率が７０％よりも高いことが好ましい場合がある。
【０１５６】
好ましくは、本明細書に記載するＣ最適化ｍＲＮＡでは、任意の所与のアミノ酸についてＣ最適化可能な野生型コドンの少なくとも５０％がＣ最適化コドンによって置換され、例えば、任意の改変されたＣリッチなＲＮＡは、好ましくは、上述のアミノ酸Ａｌａ、Ｃｙｓ、Ａｓｐ、Ｐｈｅ、Ｇｌｙ、Ｈｉｓ、Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ａｓｎ、Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｖａｌ、及びＴｙｒのいずれか１つをコードしているＣ最適化野生型コドン位置において少なくとも５０％、好ましくは少なくとも６０％のＣ最適化コドンを含有する。
【０１５７】
この状況では、シトシン含量最適化可能ではないが、少なくとも２種のコドンによってコードされているアミノ酸をコードしているコドンを、更なる選択プロセスなしに使用することができる。しかし、細胞、例えば、ヒト細胞において比較的レアなｔＲＮＡをコードしている野生型配列のコドンを、同じアミノ酸をコードしている、細胞内において比較的高頻度のｔＲＮＡをコードしているコドンに交換してもよい。したがって、Ｇｌｕをコードしている比較的レアなコドンＧＡＡを、同じアミノ酸をコードしている比較的高頻度のコドンＧＡＧによって交換することができる、及び／又は
Ｌｙｓをコードしている比較的レアなコドンＡＡＡを、同じアミノ酸をコードしている比較的高頻度のコドンＡＡＧによって交換することができる、及び／又は
Ｇｌｎをコードしている比較的レアなコドンＣＡＡを、同じアミノ酸をコードしている比較的高頻度のコドンＣＡＧによって交換することができる。
【０１５８】
この状況では、１種のコドンのみによってコードされているアミノ酸Ｍｅｔ（ＡＵＧ）及びＴｒｐ（ＵＧＧ）は変化しない。終止コドンは、シトシン含量が最適化されてはいないが、比較的レアな終止コドンであるアンバー、オーカー（ＵＡＡ、ＵＡＧ）を比較的高頻度の終止コドンであるオパール（ＵＧＡ）に交換してもよい。
【０１５９】
上記単一置換は、野生型ｍＲＮＡ配列と比較して改変ｍＲＮＡのシトシン含量を最適化するために、個々に用いてもよく、更に、全ての可能な組合せで用いてもよい。
【０１６０】
したがって、少なくとも２以上のコドン（そのうちの１つがもう１つ追加のシトシンを含む）によってコードされているアミノ酸、かかるコドンをもう１つの追加のシトシンを含むＣ最適化コドンによって交換し得るが、前記アミノ酸が、好ましくは、野生型配列と比較して変化しないように、それぞれの野生型ＲＮＡのコード領域と比較して本明細書に定義するコード配列を変化させてもよい。
【０１６１】
特に好ましい実施形態によれば、本発明は、本明細書に定義する少なくとも１つのコード配列を含むｍＲＮＡであって、ＲＮＡの少なくとも１つのコード配列のＧ／Ｃ含量が対応する野生型ｍＲＮＡの対応するコード配列のＧ／Ｃ含量と比較して増加している、及び／又はｍＲＮＡの少なくとも１つのコード配列のＣ含量が対応する野生型ｍＲＮＡの対応するコード配列のＣ含量と比較して増加している、及び／又は
ｍＲＮＡの少なくとも１つのコード配列におけるコドンが、ヒトコドン使用頻度に適合しており、コドン適合指数（ＣＡＩ）が、好ましくは、ｍＲＮＡの少なくとも１つのコード配列において増加又は最大化しており、且つ
ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸配列が、好ましくは、対応する野生型ｍＲＮＡによってコードされているアミノ酸配列と比較して改変されていないｍＲＮＡを提供

する。

【０１６２】

免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの別のかかる特徴は、例えば更に、５’－キャップ構造（例えば、ｍ７ＧｐｐｐＮ）、ポリ（Ａ）配列、及び／又はポリ（Ｃ）配列のうちの１以上を包含する及び／又は含むように改変できることである。このような特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、（更に）５’－キャップ構造及びポリ（Ａ）配列と、任意でポリ（Ｃ）配列とを含む。特定の５’－キャップ構造、ポリ（Ｃ）配列、及びポリ（Ａ）配列の非限定的な具体例は、本明細書の他の箇所に記載される。しかし、ポリ（Ａ）配列がｍＲＮＡコンストラクトに含まれている場合、ポリ（Ａ）配列が約２５アデノシンヌクレオチド～約４００アデノシンヌクレオチドの配列、例えば、約５０アデノシンヌクレオチド～約４００アデノシンヌクレオチドのポリ（Ａ）配列、約５０アデノシンヌクレオチド～約３００アデノシンヌクレオチドのポリ（Ａ）配列、約５０アデノシンヌクレオチド～約２５０アデノシンヌクレオチドのポリ（Ａ）配列、又は約６０アデノシンヌクレオチド～約２５０アデノシンヌクレオチドのポリ（Ａ）配列を含む、かかるポリ（Ａ）配列の実施形態が考えられる。ポリ（Ｃ）配列がｍＲＮＡコンストラクトに含まれている場合、ポリ（Ｃ）配列が約１０シトシンヌクレオチド～約２００シトシンヌクレオチド、好ましくは、約１０シトシンヌクレオチド～約１００シトシンヌクレオチド、より好ましくは、約１０シトシンヌクレオチド～約７０シトシンヌクレオチド、又は更により好ましくは約２０シトシンヌクレオチド～約５０シトシンヌクレオチド、又は更には約２０シトシンヌクレオチド～約３０シトシンヌクレオチドを含む、かかるポリ（Ｃ）配列の実施形態が考えられる。ポリ（Ｃ）配列は、好ましくは、核酸によって含まれるコード領域の３’側に位置し得る。

【０１６３】

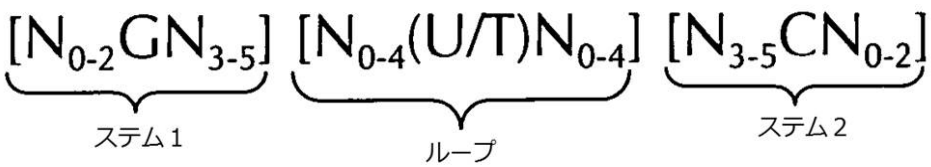
免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの別のかかる特徴は、少なくとも１つのヒストンステムループ、例えば、ヒストンステムループ配列及び／又はヒストンステムループ構造を（更に）含み得る点である。かかるヒストンステムループ配列は、好ましくは、その開示が参照によって本明細書に援用される国際公開第２０１２／０１９７８０号に開示されているヒストンステムループ配列から選択される。ヒストンステムループ構造は、生理学的条件（例えば、細胞内及び／又は医薬製剤に含まれる場合）においてＲＮＡのヒストンステムループ配列によって形成可能な又は形成されるｍＲＮＡの構造である。

【０１６４】

本発明において用いるのに好適なヒストンステムループ配列は、以下の式（Ｉ）又は（ＩＩ）のうちの少なくとも１つから選択することが好ましい：

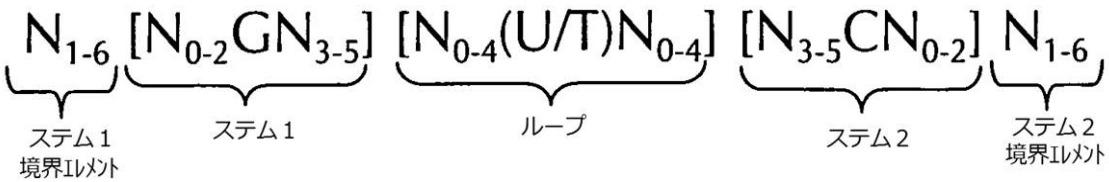
式（Ｉ）（ステム境界エレメントを含まないステムループ配列）：

【化１】



式（ＩＩ）（ステム境界エレメントを含むステムループ配列）：

【化２】



（式中、

ステム１又はステム２の境界エレメントN_{1-6}は、１個～６個、好ましくは２個～６個、より好ましくは２個～５個、更により好ましくは３個～５個、最も好ましくは４個～５個、又は５個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、及びＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

ステム１［$N_{0-2}GN_{3-5}$］は、エレメントステム２に対して逆相補的であるか又は部分的に逆相補的であり、且つ５個～７個のヌクレオチドの連続配列であり、

N_{0-2}は、０個～２個、好ましくは０個～１個、より好ましくは１個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、及びＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

N_{3-5}は、３個～５個、好ましくは４個～５個、より好ましくは４個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、及びＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

Ｇは、グアノシン又はそのアナログであり、任意でシチジン又はそのアナログによって置換されてもよいが、但し、その場合、ステム２におけるその相補的ヌクレオチドであるシチジンも、グアノシンによって置換され、

ループ配列［N_{0-4}（Ｕ／Ｔ）N_{0-4}］は、エレメントステム１とステム２との間に位置し、且つ３個～５個のヌクレオチド、より好ましくは４個のヌクレオチドの連続配列であり、

各N_{0-4}は、互いに独立して、０個～４個、好ましくは１個～３個、より好ましくは１個～２個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、及びＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

Ｕ／Ｔは、ウリジン又は任意でチミジンを表し、

ステム２［$N_{3-5}CN_{0-2}$］は、エレメントステム１に対して逆相補的であるか又は部分的に逆相補的であり、且つ５個～７個のヌクレオチドの連続配列であり、

N_{3-5}は、３個～５個、好ましくは４個～５個、より好ましくは４個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、及びＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

N_{0-2}は、０個～２個、好ましくは０個～１個、より好ましくは１個のＮの連続配列であり、各Ｎは、互いに独立して、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｇ、若しくはＣから選択されるヌクレオチド、又はこれらのヌクレオチドアナログから選択され、

Ｃは、シチジン又はそのアナログであり、任意でグアノシン又はそのアナログによって置換されてもよいが、但し、その場合、ステム１におけるその相補的ヌクレオチドであるグアノシンも、シチジンによって置換され、

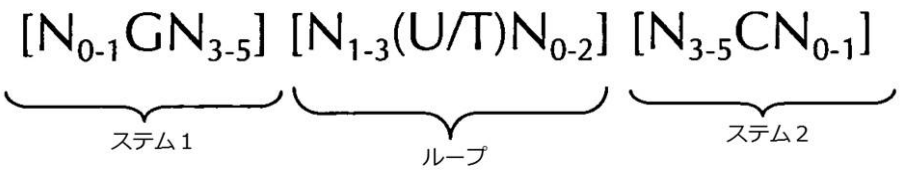
ステム１及びステム２は、互いに塩基対合して逆相補的配列を形成することができる（前記塩基対合は、例えば、ヌクレオチドＡとＵ／Ｔ若しくはＧとＣとのワトソン－クリック塩基対合、又は非ワトソン－クリック塩基対合（例えば、ゆらぎ塩基対合、逆ワトソン－クリック塩基対合、フーグスティーン塩基対合、逆フーグスティーン塩基対合）によってステム１とステム２との間で生じ得る）か、或いは、互いに塩基対合して部分的に逆相補的な配列を形成することができる（一方のステムにおける１以上の塩基が、他方のステムの逆相補的な配列において相補的塩基を有しないことに基づいて、ステム１とステム２との間で不完全な塩基対合が生じ得る）。

【０１６５】

本発明の更に好ましい実施形態によれば、少なくとも１つのヒストンステムループ配列は、ｍＲＮＡコンストラクトに含まれる場合、以下の特定の式（Ｉａ）又は（ＩＩａ）のうちの少なくとも１つを含み得る：

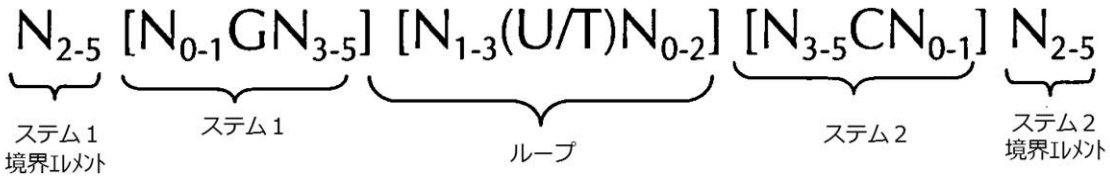
式（Ｉａ）（ステム境界エレメントを含まないステムループ配列）：

【化３】



式（ＩＩａ）（ステム境界エレメントを含むステムループ配列）：

【化４】



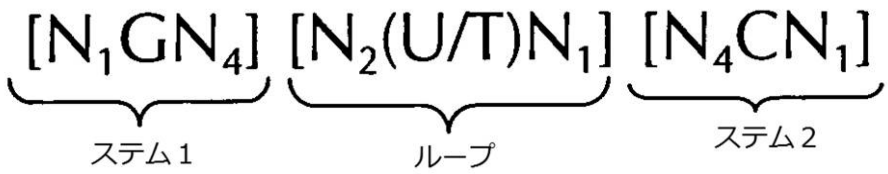
（式中、Ｎ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、及びＵは、上に定義した通りである）。

【０１６６】

本発明の態様の更により特に好ましい実施形態によれば、少なくとも１つのヒストンステムループ配列は、ｍＲＮＡコンストラクトに含まれる場合、以下の特定の式（Ｉｂ）又は（ＩＩｂ）のうちの少なくとも１つを含み得る：

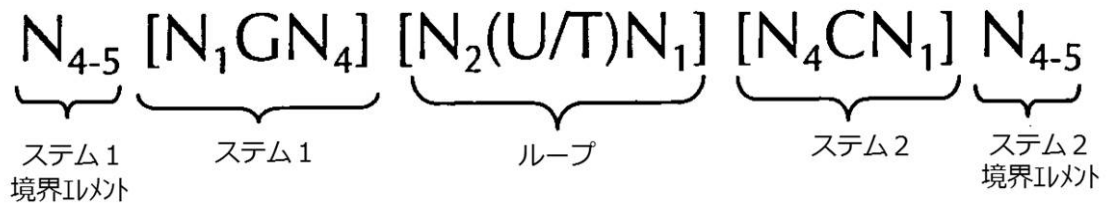
式（Ｉｂ）（ステム境界エレメントを含まないステムループ配列）：

【化５】



式（ＩＩｂ）（ステム境界エレメントを含むステムループ配列）：

【化６】



（式中、Ｎ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、及びＵは、上に定義した通りである）。

【０１６７】

特定の好ましいヒストンステムループ配列は、配列番号１に係る核酸配列（又はそのホモログ、断片、又は変異体）である。

【表２】

ヒストンステムループヌクレオチド配列（配列番号１）

CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA

【０１６８】

より好ましくは、ステムループ配列は、配列番号２に係る核酸配列（又はそのホモログ、断片、又は変異体）に対応するＲＮＡ配列である。

【表３】

ヒストンステムループＲＮＡ配列（配列番号２）

CAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCA

【０１６９】
免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの２つの更なるかかる特徴は、以下の構造エレメント：５’－及び／又は３’－非翻訳エレメント（ＵＴＲエレメント）、特に、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ又はその断片、ホモログ、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメント、或いは安定なｍＲＮＡを提供する遺伝子に由来し得る５’－及び／又は３’－ＵＴＲエレメント又はそのホモログ、断片、若しくは変異体；ヒストンステムループ構造、好ましくは、その３’非翻訳領域におけるヒストンステムループ；５’－キャップ構造；ポリＡテール；又はポリ（Ｃ）配列のうちの少なくとも１つを（更に）含み得る点である。

【０１７０】
したがって、本発明の様々な態様の１つのかかる実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、少なくとも１つの５’－又は３’－ＵＴＲエレメントを含む。この状況では、ＵＴＲエレメントは、任意の天然遺伝子の５’－若しくは３’－ＵＴＲに由来するか又は遺伝子の５’－若しくは３’－ＵＴＲの断片、ホモログ、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる。好ましくは、本発明に従って使用される５’－又は３’－ＵＴＲエレメントは、ｍＲＮＡコンストラクトのコード領域とは異種である。天然遺伝子に由来する５’－又は３’－ＵＴＲエレメントが好ましい場合でさえも、合成的に操作されたＵＴＲエレメントを本発明において用いてよい。

【０１７１】
３’－ＵＴＲエレメントに関して、本発明は、また、脊索動物遺伝子、好ましくは脊椎動物遺伝子、より好ましくは哺乳類遺伝子、最も好ましくはヒト遺伝子の３’－ＵＴＲに由来するか、又は脊索動物遺伝子、好ましくは脊椎動物遺伝子、より好ましくは哺乳類遺伝子、最も好ましくはヒト遺伝子の３’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメントを含むｍＲＮＡコンストラクトも含む。

【０１７２】
用語「３’－ＵＴＲエレメント」は、３’－ＵＴＲ又は３’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる核酸配列を指す。３’－ＵＴＲエレメントは、本発明の意味において、ｍＲＮＡの３’－ＵＴＲを表し得る。したがって、本発明の意味において、好ましくは、３’－ＵＴＲエレメントは、ｍＲＮＡ（好ましくは、人工ｍＲＮＡ）の３’－ＵＴＲを含んでいてもよく、ｍＲＮＡの３’－ＵＴＲの転写テンプレートであってもよい。したがって、３’－ＵＴＲエレメントは、好ましくは、ｍＲＮＡの３’－ＵＴＲ、好ましくは人工ｍＲＮＡ（例えば、遺伝的に改変されているベクターコンストラクトの転写によって得られるｍＲＮＡ）の３’－ＵＴＲに対応する核酸配列である。好ましくは、３’－ＵＴＲエレメントは、３’－ＵＴＲとして機能するか、又は３’－ＵＴＲの機能を発揮する配列をコードしている。

【０１７３】
本発明の１つの実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、３’－ＵＴＲを含む場合、３’－ＵＴＲは、安定なｍＲＮＡを提供する遺伝子の３’－ＵＴＲ若しくはそのホモログに由来する核酸配列を含み得るか若しくはからなり得る、又はかかる遺伝子の断片若しくは変異体であり得る。特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、半減期の長いｍＲＮＡに関する（安定なｍＲＮＡを提供する）遺伝子に由来し得る３’－ＵＴＲエレメント、例えば、以下に定義及び記載する３’－ＵＴＲエレメントを含む。

【０１７４】
例えば、特定の実施形態では、３’－ＵＴＲエレメントは、アルブミン遺伝子、α－グロビン遺伝子、β－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子、例えば、コラーゲンアルファ１（Ｉ）遺伝子からなる群から選択される遺伝子の３’－ＵＴＲに由来するか、又はその開示が参照によって本明細書に援用される国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６９～１３９０に係るアルブミン遺伝子、α－グロビン遺伝子、β－グロビン遺伝子、チロシンヒ

ドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子、例えば、コラーゲンアルファ１（Ｉ）遺伝子からなる群から選択される遺伝子の３’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる。特に好ましい実施形態では、３’－ＵＴＲエレメントは、アルブミン遺伝子、好ましくは脊椎動物のアルブミン遺伝子、より好ましくは哺乳類のアルブミン遺伝子、最も好ましくは国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６９に係るヒトのアルブミン遺伝子の３’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなる。ｍＲＮＡ配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０００４７７．５に係るヒトのアルブミン遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はその断片若しくは変異体に由来する核酸配列を含み得るか又はなり得る。

【０１７５】

したがって、本発明の特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、アルブミン遺伝子、アルファ－グロビン遺伝子、ベーター－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子からなる群から選択される遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はこれらのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメントを含む。

【０１７６】

最も好ましくは、３’－ＵＴＲエレメントは、以下で配列番号３と称する国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３７６に係るヒトアルブミン遺伝子の断片に由来する核酸配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含む。

【表４】

ヒトアルブミン遺伝子の3’－ＵＴＲエレメントのヌクレオチド配列（配列番号３）

CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTT
ATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTT
AATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCT

【０１７７】

別の特に好ましい実施形態では、３’－ＵＴＲエレメントは、アルファグロビン遺伝子、好ましくは脊椎動物のアルファ又はベータグロビン遺伝子、より好ましくは哺乳類のアルファ又はベータグロビン遺伝子、最も好ましくは国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３７０（ヒトヘモグロビン、アルファ１（ＨＢＡ１）の３’－ＵＴＲ）又は国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３７１（ヒトヘモグロビン、アルファ２（ＨＢＡ２）の３’－ＵＴＲ）、又は国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３７２（ヒトヘモグロビン、ベータ（ＨＢＢ）の３’－ＵＴＲ）に係るヒトのアルファ又はベータグロビン遺伝子の３’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなる。

【０１７８】

例えば、３’－ＵＴＲエレメントは、アルファグロビン遺伝子、例えば、好ましくは配列番号４（国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３９３に対応）に係るヒトアルファグロビン遺伝子の３’－ＵＴＲの中央のアルファ複合体結合部分、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含み得るか又はからなり得る。

【表５】

アルファグロビン遺伝子の3’ＵＴＲエレメントのヌクレオチド配列（配列番号４）

GCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCG

【０１７９】

したがって、特定の実施形態では、３’－ＵＴＲエレメントは、配列番号３若しくは配列番号４に係る核酸配列、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体を含むか若しくはからなる、及び／又は由来するか若しくは由来し得る。

【０１８０】

用語「［．．．］遺伝子の３’－ＵＴＲに由来する核酸配列」とは、好ましくは、［．．．］遺伝子の３’－ＵＴＲ配列又はその一部、例えば、アルブミン遺伝子、α－グロビン遺伝子、β－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺

伝子、若しくはコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、コラーゲンアルファ１（Ｉ）遺伝子）、好ましくは、アルブミン遺伝子の３’－ＵＴＲ又はこれらの一部に基づく核酸配列を指す。この用語は、例えば、アルブミン遺伝子、α－グロビン遺伝子、β－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、又はコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、コラーゲンアルファ１（Ｉ）遺伝子）等の遺伝子、好ましくはアルブミン遺伝子の全３’－ＵＴＲ配列に対応する配列（即ち、完全長３’－ＵＴＲ配列）、及び３’－ＵＴＲ配列の断片に対応する配列を含む。

【０１８１】

用語「［．．．］遺伝子の３’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列」は、好ましくは、遺伝子の３’－ＵＴＲ配列の変異体、例えば、アルブミン遺伝子、α－グロビン遺伝子、β－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、若しくはコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、コラーゲンアルファ１（Ｉ）遺伝子）の３’－ＵＴＲの変異体、又は上記これらの一部に基づく核酸配列を指す。この用語は、遺伝子の３’－ＵＴＲの変異体の全配列（即ち、遺伝子の完全長変異体３’－ＵＴＲ配列）に対応する配列、及び遺伝子の変異体３’－ＵＴＲ配列の断片に対応する配列を含む。これに関連して、断片は、好ましくは、完全長変異体３’－ＵＴＲの少なくとも２０％、好ましくは少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、更により好ましくは少なくとも６０％、更により好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％を表す、完全長変異体３’－ＵＴＲにおける一続きの連続ヌクレオチドに対応する一続きの連続ヌクレオチドからなる。かかる変異体の断片は、本発明の意味において、好ましくは、本明細書に記載する変異体の機能的断片である。

【０１８２】

本発明の様々な態様の特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、（例えば、５’→３’方向に）：（ａ）５’－キャップ構造（例えば、ｍ７ＧｐｐｐＮ）と、（ｂ）少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域と、（ｃ）アルファグロビン遺伝子に由来する核酸配列を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメント（例えば、配列番号４に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列を含むもの、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体）とを含み、この場合、かかるｍＲＮＡコンストラクトのいずれかは、以下の通り１以上の機構（ｄ）～（ｆ）を更に含む：（ｄ）ポリ（Ａ）配列（例えば、約６４個のアデノシンを含むもの）、（ｅ）ポリ（Ｃ）配列（例えば、約３０個のシトシンを含むもの）、及び／又は（ｆ）ヒストンステムループ（例えば、配列番号１に係る核酸配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に対応するＲＮＡ配列を含むもの）。

【０１８３】

３’－ＵＴＲエレメントに関して、本発明は、また、少なくとも１つの５’－非翻訳領域エレメントを含むｍＲＮＡコンストラクトであって、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる少なくとも１つの５’－ＵＴＲエレメントを更に含むｍＲＮＡコンストラクトの実施形態も含む。かかる特定の実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、好ましくは、５’ＴＯＰモチーフも５’ＴＯＰ（上に定義した通り）も含まない（例えば、欠損している）。

【０１８４】

更なる実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来するか、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメントを（更に）含む。かかる特定の実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、好ましくは、５’ＴＯＰモチーフも５’ＴＯＰ（上に定義した通り）も含まない（例えば、欠損している）。

【０１８５】

更なる実施形態では、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する５’－ＵＴＲエレメント

の核酸配列は、その３’末端において、それが由来する遺伝子又はｍＲＮＡの開始コドン（例えば、Ａ（Ｕ／Ｔ）Ｇ）の１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、３ヌクレオチド、４ヌクレオチド、５ヌクレオチド、６ヌクレオチド、７ヌクレオチド、８ヌクレオチド、９ヌクレオチド、又は１０ヌクレオチド上流に位置するヌクレオチドで終結する。したがって、５’－ＵＴＲエレメントは、タンパク質コード領域を全く含まない。したがって、好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトの唯一のタンパク質コード領域が、コード領域によって提供される。

【０１８６】

ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列は、真核生物のＴＯＰ遺伝子、好ましくは植物又は動物のＴＯＰ遺伝子、より好ましくは脊索動物のＴＯＰ遺伝子、更により好ましくは脊椎動物のＴＯＰ遺伝子、最も好ましくは哺乳類のＴＯＰ遺伝子、例えば、ヒトのＴＯＰ遺伝子に由来することが好ましい。

【０１８７】

例えば、５’－ＵＴＲエレメントは、好ましくは、その開示が参照によって本明細書に援用される国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２からなる群から選択される核酸配列、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２のホモログ、その変異体、又は好ましくは対応するＲＮＡ配列に由来する核酸配列を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメントから選択される。用語「国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２のホモログ」とは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２に係る配列に相同なヒト以外の種の配列を指す。

【０１８８】

好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２から選択される核酸配列、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２のホモログ、その変異体、又は対応するＲＮＡ配列の、ヌクレオチド位置５（即ち、前記配列における５位に位置するヌクレオチド）から（前記配列の３’末端に位置する）開始コドンの直ぐ５’側のヌクレオチド位置（例えば、ＡＴＧ配列の直ぐ５’側のヌクレオチド位置）に及ぶ核酸配列に由来する核酸配列を含むか又はからなる。５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２から選択される核酸配列、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１～１３６３、配列番号１３９５、配列番号１４２１、及び配列番号１４２２のホモログ、その変異体、又は対応するＲＮＡ配列の、５’－ＴＯＰの直ぐ３’側のヌクレオチド位置から（前記配列の３’末端に位置する）開始コドンの直ぐ５’側のヌクレオチド位置（例えば、ＡＴＧ配列の直ぐ５’側のヌクレオチド位置）に及ぶ核酸配列に由来することが特に好ましい。

【０１８９】

特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、リボソームタンパク質をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はリボソームタンパク質をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる。例えば、５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号６７、１７０、１９３、２４４、２５９、５５４、６５０、６７５、７００、７２１、９１３、１０１６、１０６３、１１２０、１１３８、及び１２８４～１３６０のいずれかに係る核酸配列、対応するＲＮＡ配列、そのホモログ、又は本明細書に記載するその変異体の５’－ＵＴＲに由来し、好ましくは、５’ＴＯＰモチーフを有しない核酸配列を含むか又はからなる。上記の通り、５位から（前記配列の３’末端に位置する）ＡＴＧの直ぐ５’側のヌクレオチド位置に及ぶ配列は、前記配列の５’－ＵＴＲに対応する。

【０１９０】
好ましくは、５’－ＵＴＲエレメントは、リボソームラージタンパク質（ＲＰＬ）をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はリボソームラージタンパク質（ＲＰＬ）をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲのホモログ若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる。例えば、５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号６７、２５９、１２８４～１３１８、１３４４、１３４６、１３４８～１３５４、１３５７、１３５８、１４２１、及び１４２２のいずれかに係る核酸配列の５’－ＵＴＲ、対応するＲＮＡ配列、そのホモログ、又は本明細書に記載するその変異体に由来し、好ましくは、５’ＴＯＰモチーフを有しない核酸配列を含むか又はからなる。

【０１９１】
特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、リボソームタンパク質ラージ３２遺伝子、好ましくは脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子、より好ましくは哺乳類のリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子、最も好ましくはヒトのリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はリボソームタンパク質ラージ３２遺伝子、好ましくは脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子、より好ましくは哺乳類のリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子、最も好ましくはヒトのリボソームタンパク質ラージ３２（Ｌ３２）遺伝子の５’－ＵＴＲの変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは、５’－ＵＴＲエレメントは、前記遺伝子の５’ＴＯＰを含まない。

【０１９２】
５’－ＵＴＲエレメントに好ましい配列は、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６８（又はそのホモログ、断片、若しくは変異体）に対応し、以下の通り解読される。

【表６】

5′－ＵＴＲエレメントのヌクレオチド配列（配列番号５）
GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATC

【０１９３】
したがって、特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６８に係る核酸配列（５’末端オリゴピリミジン領域が欠損しているヒトリボソームタンパク質ラージ３２の５’－ＵＴＲ、配列番号５）、若しくは好ましくは対応するＲＮＡ配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列を含むか又はからなる、又は少なくとも１つの５’－ＵＴＲエレメントは、配列番号９に係る核酸配列、若しくはより好ましくは対応するＲＮＡ配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列の断片を含むか又はからなり、好ましくは、前記断片は、上記の通りである、即ち、完全長５’－ＵＴＲの少なくとも２０％等を表す一続きの連続ヌクレオチドである。好ましくは、前記断片は、少なくとも約２０ヌクレオチド長以上、好ましくは少なくとも約３０ヌクレオチド長以上、より好ましくは少なくとも約４０ヌクレオチド長以上を有する。好ましくは、前記断片は、本明細書に記載する機能的断片である。

【０１９４】
幾つかの実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、ＲＰＳＡ、ＲＰＳ２、ＲＰＳ３、ＲＰＳ３Ａ、ＲＰＳ４、ＲＰＳ５、ＲＰＳ６、ＲＰＳ７、ＲＰＳ８、ＲＰＳ９、ＲＰＳ１

０、ＲＰＳ１１、ＲＰＳ１２、ＲＰＳ１３、ＲＰＳ１４、ＲＰＳ１５、ＲＰＳ１５Ａ、ＲＰＳ１６、ＲＰＳ１７、ＲＰＳ１８、ＲＰＳ１９、ＲＰＳ２０、ＲＰＳ２１、ＲＰＳ２３、ＲＰＳ２４、ＲＰＳ２５、ＲＰＳ２６、ＲＰＳ２７、ＲＰＳ２７Ａ、ＲＰＳ２８、ＲＰＳ２９、ＲＰＳ３０、ＲＰＬ３、ＲＰＬ４、ＲＰＬ５、ＲＰＬ６、ＲＰＬ７、ＲＰＬ７Ａ、ＲＰＬ８、ＲＰＬ９、ＲＰＬ１０、ＲＰＬ１０Ａ、ＲＰＬ１１、ＲＰＬ１２、ＲＰＬ１３、ＲＰＬ１３Ａ、ＲＰＬ１４、ＲＰＬ１５、ＲＰＬ１７、ＲＰＬ１８、ＲＰＬ１８Ａ、ＲＰＬ１９、ＲＰＬ２１、ＲＰＬ２２、ＲＰＬ２３、ＲＰＬ２３Ａ、ＲＰＬ２４、ＲＰＬ２６、ＲＰＬ２７、ＲＰＬ２７Ａ、ＲＰＬ２８、ＲＰＬ２９、ＲＰＬ３０、ＲＰＬ３１、ＲＰＬ３２、ＲＰＬ３４、ＲＰＬ３５、ＲＰＬ３５Ａ、ＲＰＬ３６、ＲＰＬ３６Ａ、ＲＰＬ３７、ＲＰＬ３７Ａ、ＲＰＬ３８、ＲＰＬ３９、ＲＰＬ４０、ＲＰＬ４１、ＲＰＬＰ０、ＲＰＬＰ１、ＲＰＬＰ２、ＲＰＬＰ３、ＲＰＬＰ０、ＲＰＬＰ１、ＲＰＬＰ２、ＥＥＦ１Ａ１、ＥＥＦ１Ｂ２、ＥＥＦ１Ｄ、ＥＥＦ１Ｇ、ＥＥＦ２、ＥＩＦ３Ｅ、ＥＩＦ３Ｆ、ＥＩＦ３Ｈ、ＥＩＦ２Ｓ３、ＥＩＦ３Ｃ、ＥＩＦ３Ｋ、ＥＩＦ３ＥＩＰ、ＥＩＦ４Ａ２、ＰＡＢＰＣ１、ＨＮＲＮＰＡ１、ＴＰＴ１、ＴＵＢＢ１、ＵＢＡ５２、ＮＰＭ１、ＡＴＰ５Ｇ２、ＧＮＢ２Ｌ１、ＮＭＥ２、ＵＱＣＲＢ又はこれらのホモログ若しくは変異体から選択される脊椎動物のＴＯＰ遺伝子（例えば、ヒト等の哺乳類のＴＯＰ遺伝子）の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメントを含み、好ましくは、前記５’－ＵＴＲエレメントは、前記遺伝子のＴＯＰモチーフも５’ＴＯＰも含まず、任意で、前記５’－ＵＴＲエレメントは、その５’末端において、５’末端オリゴピリミジン領域（ＴＯＰ）の１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、３ヌクレオチド、４ヌクレオチド、５ヌクレオチド、６ヌクレオチド、７ヌクレオチド、８ヌクレオチド、９ヌクレオチド又は１０ヌクレオチド下流に位置するヌクレオチドで始まり、更に任意で、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する前記５’－ＵＴＲエレメントは、その３’末端において、それが由来する遺伝子の開始コドン（Ａ（Ｕ／Ｔ）Ｇ）の１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、３ヌクレオチド、４ヌクレオチド、５ヌクレオチド、６ヌクレオチド、７ヌクレオチド、８ヌクレオチド、９ヌクレオチド又は１０ヌクレオチド上流に位置するヌクレオチドで終結する。

【０１９５】

更に特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、リボソームタンパク質ラージ３２遺伝子（ＲＰＬ３２）、リボソームタンパク質ラージ３５遺伝子（ＲＰＬ３５）、リボソームタンパク質ラージ２１遺伝子（ＲＰＬ２１）、ＡＴＰシンターゼ、Ｈ＋輸送、ミトコンドリアＦ１複合体アルファサブユニット１、心筋（ＡＴＰ５Ａ１）遺伝子、ヒドロキシステロイド（１７－ベータ）デヒドロゲナーゼ４遺伝子（ＨＳＤ１７Ｂ４）、アンドロゲン誘導１遺伝子（ＡＩＧ１）、シトクロームｃオキシダーゼサブユニットＶＩｃ遺伝子（ＣＯＸ６Ｃ）、若しくはＮ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ（酸性セラミダーゼ）１遺伝子（ＡＳＡＨ１）、又はこれらの変異体、好ましくは、脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ３２遺伝子（ＲＰＬ３２）、脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ３５遺伝子（ＲＰＬ３５）、脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ２１遺伝子（ＲＰＬ２１）、脊椎動物のＡＴＰシンターゼ、Ｈ＋輸送、ミトコンドリアＦ１複合体アルファサブユニット１、心筋（ＡＴＰ５Ａ１）遺伝子、脊椎動物のヒドロキシステロイド（１７－ベータ）デヒドロゲナーゼ４遺伝子（ＨＳＤ１７Ｂ４）、脊椎動物のアンドロゲン誘導１遺伝子（ＡＩＧ１）、脊椎動物のシトクロームｃオキシダーゼサブユニットＶＩｃ遺伝子（ＣＯＸ６Ｃ）、若しくは脊椎動物のＮ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ（酸性セラミダーゼ）１遺伝子（ＡＳＡＨ１）、又はこれらの変異体、より好ましくは、哺乳類のリボソームタンパク質ラージ３２遺伝子（ＲＰＬ３２）、リボソームタンパク質ラージ３５遺伝子（ＲＰＬ３５）、リボソームタンパク質ラージ２１遺伝子（ＲＰＬ２１）、哺乳類のＡＴＰシンターゼ、Ｈ＋輸送、ミトコンドリアＦ１複合体アルファサブユニット１、心筋（ＡＴＰ５Ａ１）遺伝子、哺乳類のヒドロキシステロイド（１７－ベータ）デヒドロゲナーゼ４遺伝子（ＨＳＤ１７Ｂ４）、哺乳類のアンドロゲン誘導１遺伝子（ＡＩＧ１）、哺乳類のシトクロームｃオキシダーゼサブユニットＶＩｃ遺伝子（ＣＯＸ６

Ｃ）、若しくは哺乳類のＮ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ（酸性セラミダーゼ）１遺伝子（ＡＳＡＨ１）、又はこれらの変異体、最も好ましくは、ヒトのリボソームタンパク質ラージ３２遺伝子（ＲＰＬ３２）、ヒトのリボソームタンパク質ラージ３５遺伝子（ＲＰＬ３５）、ヒトのリボソームタンパク質ラージ２１遺伝子（ＲＰＬ２１）、ヒトのＡＴＰシンターゼ、Ｈ＋輸送、ミトコンドリアＦ１複合体アルファサブユニット１、心筋（ＡＴＰ５Ａ１）遺伝子、ヒトのヒドロキシステロイド（１７－ベータ）デヒドロゲナーゼ４遺伝子（ＨＳＤ１７Ｂ４）、ヒトのアンドロゲン誘導１遺伝子（ＡＩＧ１）、ヒトのシトクロームｃオキシダーゼサブユニットＶＩｃ遺伝子（ＣＯＸ６Ｃ）、若しくはヒトのＮ－アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ（酸性セラミダーゼ）１遺伝子（ＡＳＡＨ１）、又はこれらの変異体の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは、前記５’－ＵＴＲエレメントは、前記遺伝子の５’ＴＯＰを含まない。

【０１９６】

したがって、特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６８又は配列番号１４１２～１４２０に係る核酸配列、又は対応するＲＮＡ配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列を含むか又はからなる、或いは少なくとも１つの５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１３６８又は配列番号１４１２～１４２０に係る核酸配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列の断片を含むか又はからなり、好ましくは、前記断片は、上記の通りである、即ち、完全長５’－ＵＴＲの少なくとも２０％等を表す一続きの連続ヌクレオチドである。好ましくは、断片は、少なくとも約２０ヌクレオチド以上、好ましくは少なくとも約３０ヌクレオチド以上、より好ましくは少なくとも約４０ヌクレオチド以上の長さを有する。好ましくは、断片は、本明細書に記載する機能的断片である。

【０１９７】

したがって、特に好ましい実施形態では、５’－ＵＴＲエレメントは、公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１４１４に係る核酸配列（５’末端オリゴピリミジン領域を有しないＡＴＰ５Ａ１の５’－ＵＴＲ）又は好ましくは対応するＲＮＡ配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列を含むか又はからなり、或いは、少なくとも１つの５’－ＵＴＲエレメントは、国際公開第２０１３／１４３７００号の配列番号１４１４に係る核酸配列又はより好ましくは対応するＲＮＡ配列に対して少なくとも約４０％、好ましくは少なくとも約５０％、好ましくは少なくとも約６０％、好ましくは少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、更により好ましくは少なくとも約９５％、更により好ましくは少なくとも約９９％の同一性を有する核酸配列の断片を含むか又はからなり、好ましくは、前記断片は、上記の通りである、即ち、完全長５’－ＵＴＲの少なくとも２０％等を表す一続きの連続ヌクレオチドである。好ましくは、前記断片は、少なくとも約２０ヌクレオチド以上、好ましくは少なくとも約３０ヌクレオチド以上、より好ましくは少なくとも約４０ヌクレオチド以上の長さを有する。好ましくは、前記断片は、本明細書に記載する機能的断片である。

【０１９８】

好ましくは、少なくとも１つの５’－ＵＴＲエレメント及び少なくとも１つの３’－ＵＴＲエレメントは、相乗的に作用して、上記の通り本発明のｍＲＮＡ配列からのタンパク

質産生を増加させる。

【０１９９】

本発明の特に好ましい実施形態において上に概説した通り、免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域（例えば、免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている（コード）領域）は、本発明の目的のために最適化され、前記コード領域のＧ／Ｃ含量は、野生型ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含量と比較して増加している。この状況では、それぞれ最適化の基礎として、上に定義した一続きの８個のアデノシンヌクレオチドの改変エディティング部位を含む改変野生型ヌクレオチド配列は、野生型ｍＲＮＡとして理解すべきである。

【０２００】

（例えば、エキソヌクレアーゼ又はエンドヌクレアーゼによる）インビボ分解に対する耐性を更に改善するために、本発明において用いられるｍＲＮＡコンストラクトは、例えば、修飾核酸の形態の安定化された核酸として提供される。この状況では、Ｇ／Ｃ含量は、好ましくは、上に概説した通り増加している。したがって、本発明の更なる実施形態によれば、ｍＲＮＡコンストラクトは、好ましくは、骨格修飾、糖修飾、及び／又は塩基修飾によって更に安定化されることが好ましい。これら修飾は全て、コードされているペプチド又はポリペプチドに由来する抗原機能に翻訳されるｍＲＮＡの機能を損なうことなしにｍＲＮＡコンストラクトに導入され得る。

【０２０１】

本発明における骨格修飾は、好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトに含まれているヌクレオチドの骨格のリン酸が化学的に修飾される修飾であり、例えば、アニオン性ヌクレオシド間結合、Ｎ３’→Ｐ５’修飾、ボランによる非架橋酸素原子の置換、中性ヌクレオシド間結合、ヌクレオシドのアミド結合、メチレン（メチルイミノ）結合、ホルムアセタール及びチオホルムアセタール結合、スルホニル基の導入等である。

【０２０２】

本発明における糖修飾は、好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトのヌクレオチドの糖の化学修飾、例えば、リボース残基のメチル化等である。

【０２０３】

本発明の更に好ましい実施形態によれば、ｍＲＮＡコンストラクトは、翻訳に最適化される、好ましくは、所与のアミノ酸の低頻度のｔＲＮＡのコドンをそれぞれのアミノ酸のより高頻度で存在するｔＲＮＡのコドンに置換することによって翻訳に最適化される。理論に縛られるものではないが、翻訳効率は、細胞内におけるｔＲＮＡの存在頻度が異なることによって決定されるとも考えられる。したがって、所謂「低頻度のコドン」がｍＲＮＡコンストラクト中により多く存在する場合、対応する改変ＲＮＡ配列は、より高頻度のｔＲＮＡをコードしているコドンが存在する場合よりも翻訳される程度が著しく低い。したがって、本発明の特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトのコード領域は、細胞内における比較的レア又は低頻度のｔＲＮＡをコードしている野生型配列の少なくとも１つのコドンが、細胞内においてより又は最も高頻度のｔＲＮＡをコードしており且つ前記比較的レア又は低頻度のｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するコドンに交換されるように、野生型ｍＲＮＡ配列又はコード配列の対応する領域と比較して改変されている。この改変によって、ｍＲＮＡコンストラクトの配列は、より高頻度で存在するｔＲＮＡを利用可能なコドンが挿入されるように改変することができる。言い換えれば、本発明では、この改変によって、細胞内において比較的レアなｔＲＮＡをコードしている野生型配列の全てのコドンを、いずれの場合も、細胞内において比較的高頻度で存在し、いずれの場合も、前記比較的レアなｔＲＮＡと同じアミノ酸を運搬するそれぞれのｔＲＮＡをコードしているコドンに交換することができる。更に、ｍＲＮＡコンストラクトにおいて増加、特に最大化している配列のＧ／Ｃ含量を、ｍＲＮＡコンストラクトのコード領域によってコードされているペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列を改変することなしに「高頻度」コドンと関連づけることが特に好ましい。この好ましい実施形態は、特に効率的に翻訳及び安定化（改変）されたｍＲＮＡを提供することを可能にする。

【０２０４】
塩基の置換、付加又は削除は、好ましくは、周知の部位特異的な突然変異誘発又はオリゴヌクレオチドライゲーションの技術によって核酸分子を調製するためのＤＮＡマトリクスを用いて行われる。このようなプロセスでは、本明細書で定義するｍＲＮＡコンストラクトを調製するために、対応するＤＮＡ分子をインビトロで転写させてよい。このＤＮＡマトリックスは、好ましくは、インビトロ転写用の好適なプロモータ、例えばＴ７プロモータ又はＳＰ６プロモータを含み、その後に、調製されるｍＲＮＡコンストラクトの所望の核酸配列及びインビトロ転写用の終結シグナルが続く。対象となるｍＲＮＡのマトリックスを形成するＤＮＡ分子は、発酵増殖させ、次いで、細菌内で複製可能なプラスミドの一部として単離することによって調製してよい。本発明に好適であると言及され得るプラスミドは、例えば、プラスミドｐＴ７Ｔｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢ２５５０３７．１；Ｌａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １９９５，１２１：２３４９～２３６０）、ｐＧＥＭ（商標登録）シリーズ、例えばｐＧＥＭ（商標登録）－１（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｘ６５３００．１；Ｐｒｏｍｅｇａ製）及びｐＳＰ６４（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｘ６５３２７．１）である。Ｇｒｉｆｆｉｎ ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ（ｅｄ．），ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００１のＭｅｚｅｉ ａｎｄ Ｓｔｏｒｔｓ，Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＣＲ Ｐｒｏｄｕｃｔｓも参照。

【０２０５】
本発明の様々な態様の特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、（例えば、５’→３’方向に）かかる機構の特定の組合せを含む：（ａ）５’－キャップ構造（例えば、ｍ７ＧｐｐｐＮ）、及び（ｂ）ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなる（例えば、配列番号５に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列を含むか又はからなる）５’－ＵＴＲエレメント、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体、及び（ｃ）少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、及び（ｄ）安定なｍＲＮＡを提供する遺伝子に由来する核酸配列を含むか又はからなる（例えば、配列番号３に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列を含むか又はからなる）３’－ＵＴＲエレメント、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体、及び（ｅ）ポリ（Ａ）配列（例えば、約６４個のアデノシンを含むもの）、及び（ｆ）ポリ（Ｃ）配列（例えば、約３０個のシトシンを含むもの）、及び（ｇ）ヒストンステムループ（例えば、配列番号１に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列を含む）又はそのホモログ、断片、若しくは変異体。

【０２０６】
最も好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトは、以下の最適化ヌクレオチド配列の対応するｍＲＮＡ配列を含むか又はからなる：５’－ＵＴＲ：３２Ｌ ＴＯＰ ＵＴＲ及び３’－ＵＴＲ：アルブミン７－Ａ６４－Ｎ５－Ｃ３０－ヒストンＳＬ－Ｎ５を有する免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているＧＣ最適化ヌクレオチド配列。

【０２０７】
本発明の様々な態様に関するｍＲＮＡコンストラクトのコード領域は、単シストロン性、二シストロン性、又は更には多シストロン性ｍＲＮＡ、即ち、１つ、２つ、又はそれ以上のタンパク質又はペプチドのコード配列を有するｍＲＮＡ配列として存在し得る。二シストロン性又は更には多シストロン性ｍＲＮＡにおけるかかるコード配列は、少なくとも１つの配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）配列によって分離されていてもよい。例えば、配列内リボソーム進入部位配列は、ＥＣＭＶ（脳心筋炎ウイルス）又はＦＭＤＶ（口蹄疫ウイルス）に由来し得る。幾つかのタンパク質又はペプチドを含む得られるポリペプチドの切断を誘導する更なるシグナルペプチド、例えば、ＦＭＤＶのＦ２Ａペプチド由来するシグナルペプチド配列を使用してよい。

【０２０８】
配列番号６に係る以下のヌクレオチド配列は、本発明において有用なＥＭＣＶの配列内

リボソーム進入部位の例を示す。

【表７】

ＥＭＣＶのＩＲＥＳのヌクレオチド配列（配列番号６）

TTGAAAGCCGGGGGTGGGAGATCCGGATTGCCAGTCTGCTCGATATCGCAGGCTGGGTCCGTGACT
ACCCACTCCCCCTTTAATTCCGCCCCTCTCCCTCCCCCCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGCCGCT
TGGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATG
TGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCCTCTCGCCA
AAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAA
CAACGTCTGTAGCGACCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCC
AAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGA
TAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGA
AGGTACCCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACGTGTGTTTAGTCGA
GGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCCTTTGAAAAACACGATGATA
ATAGATCTACC

【０２０９】

配列番号７に係る以下のヌクレオチド配列は、本発明の目的のために有用なＦＭＣＶの配列内リボソーム進入部位（ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＪ１３３３５７．１、ＧＩ：６３１８１８７；５’－ＵＴＲの５７８位～１，０３８位；点変異８６Ｔ→Ｃ（ＰＭＩＤ：８３８９９０４）；点変異４５４Ｔ→Ａ；最初の開始コドン４５４位～４５６位の除去）の例を示す。

【表８】

ＥＭＣＶのＩＲＥＳのヌクレオチド配列（配列番号７）

AGCAGGTTTCCCCAACTGACACAAAACGTGCAACTTGAAACTCCGCCTGGTCTTTCCAGGTCTAGA
GGGGTAACACTTTGTACTGCGTTTGGCTCCACGCTCGATCCACTGGCGAGTGTTAGTAACAGCACT
GTTGCTTCGTAGCGGAGCATGACGGCCGTGGGAACTCCTCCTTGGTAACAAGGACCCACGGGGCCA
AAAGCCACGCCCACACGGGCCCGTCATGTGTGCAACCCCAGCACGGCGACTTTACTGCGAAACCCA
CTTTAAAGTGACATTGAAACTGGTACCCACACACTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACC
CCGAGGTAACACGCGACACTCGGGATCTGAGAAGGGGACTGGGGCTTCTATAAAAGCGCTCGGTTT
AAAAAGCTTCTATGCCTGAATAGGTGACCGGAGGTCGGCACCTTTCCTTTACAATTAAAGACCCT

【０２１０】

配列番号８及び９に係る以下のヌクレオチド配列は、本発明の目的のために有用な翻訳同時切断を媒介するＦＭＤＶのＦ２Ａペプチドの例を示す。

【表９】

ＦＭＤＶのＦ２Ａペプチドバージョン１のヌクレオチド配列（配列番号８）

GTGAAGCAGACACTCAATTTCGACCTTCTGAAGTTGGCTGGAGATGTTGAGTCTAACCCAGGCCCC

ＦＭＤＶのＦ２Ａペプチドバージョン２のヌクレオチド配列（配列番号９）

GTCAAACAGACCTTGAACTTCGACTTGCTCAAACTGGCCGGGGATGTGGAGTCCAATCCTGGACCT

【０２１１】

したがって、更なる特定の実施形態では、本発明において有用なｍＲＮＡコンストラクトは、１以上の配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）配列又はＩＲＥＳモチーフを更に含んでいてよく、これらは、例えばｍＲＮＡコンストラクトが２以上の抗原性ペプチド又はタンパク質をコードしている場合、幾つかのオープンリーディングフレームを分離し得る。ＩＲＥＳ配列は、ｍＲＮＡが二シストロン性又は多シストロン性ｍＲＮＡである場合に特に役立ち得る。特に好ましいのは、配列番号６及び７に係るＩＲＥＳ配列である。

【０２１２】
好ましい実施形態では、本発明におけるｍＲＮＡコンストラクトは、レポーター遺伝子もマーカー遺伝子も含まない。好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトは、例えば、ルシフェラーゼ；緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）及びその変異体（例えば、ｅＧＦＰ、ＲＦＰ、又はＢＦＰ）；α－グロビン；ヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ）；β－ガラクトシダーゼ；ガラクトキナーゼ；アルカリホスファターゼ；分泌胚アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）、又は耐性遺伝子（例えば、ネオマイシン、ピューロマイシン、ハイグロマイシン、及びゼオシンに対する耐性遺伝子等）をコードしていない。好ましい実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、ルシフェラーゼをコードしていない。別の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、ＧＦＰもその変異体をコードしていない。
【０２１３】
更に好ましい実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、オルトミクソウイルス科に属するウイルスに由来するタンパク質（又はタンパク質の断片）をコードしていない。好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトは、インフルエンザウイルス、より好ましくはＡ型インフルエンザウイルスに由来するタンパク質をコードしていない。好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトは、赤血球凝集素（ＨＡ）、ノイラミニダーゼ（ＮＡ）、核タンパク質（ＮＰ）、Ｍ１、Ｍ２、ＮＳ１、ＮＳ２（ＮＥＰ：核外輸送タンパク質）、ＰＡ、ＰＢ１（ポリメラーゼ塩基性１）、ＰＢ１－Ｆ２、及びＰＢ２からなる群から選択されるＡ型インフルエンザタンパク質をコードしていない。別の好ましい実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、オボアルブミン（ＯＶＡ）又はその断片をコードしていない。好ましくは、ｍＲＮＡコンストラクトは、Ａ型インフルエンザタンパク質もオボアルブミンもコードしていない。
【０２１４】
特定の実施形態では、本発明において有用なｍＲＮＡコンストラクトは、例えば固相合成等の合成方法を含む当技術分野において公知の任意の方法に加えて、インビトロ転写反応等のインビトロ法を用いて調製することができる。
【０２１５】
インビトロ転写の方法は、当技術分野において公知である（Ｇｅａｌｌ　ｅｔ　ａｌ，２０１３．Ｓｅｍｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２５（２）：１５２－１５９；Ｂｒｕｎｅｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ，２０１３．Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．５３０：１０１－１４）。前記方法において用いられる試薬としては、典型的には、以下が挙げられる：
１）　バクテリオファージをコードしているＲＮＡポリメラーゼ等、それぞれのＲＮＡポリメラーゼに対して高い結合親和性を有するプロモータ配列を有する線状ＤＮＡテンプレート、
２）　４つの塩基（アデニン、シトシン、グアニン、及びウラシル）に対するリボヌクレオシド三リン酸（ＮＴＰ）、
３）　上に定義した５’－キャップ構造につながるキャップアナログ（例えば、ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇ（ｍ７Ｇ））、
４）　ＤＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ（例えば、Ｔ７、Ｔ３、又はＳＰ６　ＲＮＡポリメラーゼ）、
５）　任意の夾雑ＲＮａｓｅを不活化するためのリボヌクレアーゼ（ＲＮａｓｅ）阻害剤、
６）　転写を阻害し得るピロホスフェートを分解するためのピロホスファターゼ、
７）　ポリメラーゼの補因子としてMg^{2+}を供給する$MgCl_2$、
８）　最適濃度の抗酸化剤及びスペルミジン等のポリアミンを含有し得る、好適なｐＨを維持するためのバッファ。
【０２１６】
特定の実施形態では、本発明の状況において有用なｍＲＮＡコンストラクトは、高性能（高圧）液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）法（国際公開第２００８／０７７５９２号

）を含む、当技術分野において公知の任意の方法を用いて精製することができる。
【０２１７】
本発明の様々な態様の１つの実施形態によれば、（ｍＲＮＡコンストラクトのトランスフェクション効率及び／又は免疫賦活特性を高めるためのもの等の）任意の更なるビヒクル、トランスフェクション剤、又は複合体形成剤を伴っていないネイキッドな、又は更には、異なる核酸分子又はコンストラクトで構成される、上に概説した少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているｍＲＮＡコンストラクトを提供することができる（例えば、被験体に投与することができる）。
【０２１８】
本発明の様々な態様の別の実施形態によれば、上に概説した少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているｍＲＮＡコンストラクトを提供することができる（例えば、被験体に投与することができる）、及び／又は１以上のカチオン性若しくはポリカチオン性化合物、好ましくは、カチオン性若しくはポリカチオン性ポリマー、カチオン性若しくはポリカチオン性ペプチド若しくはタンパク質、例えば、プロタミン、カチオン性若しくはポリカチオン性多糖類、及び／又はカチオン性若しくはポリカチオン性脂質と共に製剤化することができる。
【０２１９】
好ましい実施形態によれば、本発明に係るｍＲＮＡコンストラクトは、１以上のリポソーム、リポプレックス、又は脂質ナノ粒子を形成するために脂質と複合体を形成してよい。したがって、１つの実施形態では、第２の抗原性組成物は、少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含むリポソーム、リポプレックス、及び／又は脂質ナノ粒子を含む。
【０２２０】
脂質ベースの製剤は、その生体適合性及び大規模生産の容易性に起因して、ＲＮＡの最も有望な送達系の１つとして次第に認識されつつある。カチオン性脂質は、ＲＮＡを送達するための合成物質として広く研究されてきた。一緒に混合した後、核酸はカチオン性脂質によって縮合して、リポプレックスとして知られている脂質／核酸複合体を形成する。これら脂質複合体は、ヌクレアーゼの作用から遺伝物質を保護し、負に帯電している細胞膜と相互作用することによって遺伝物質を細胞内に送達することができる。リポプレックスは、生理学的ｐＨの正に帯電している脂質を負に帯電している核酸と直接混合することによって調製することができる。
【０２２１】
従来のリポソームは、カチオン性、アニオン性、又は中性の（リン）脂質及びコレステロールで構成することができる脂質二重層からなり、前記層が水性コアを取り囲む。脂質二重層及び水性空間には、それぞれ疎水性又は親水性の化合物を組み込むことができる。インビボにおけるリポソームの特徴及び挙動は、リポソーム表面に親水性ポリマーコーティング、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を添加して立体安定性を付与することによって改変することができる。更に、リポソームは、その表面又は結合しているＰＥＧ鎖の末端にリガンド（例えば、抗体、ペプチド、及び炭水化物）を結合させることによって、特異的ターゲティングのために用いることもできる（Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１５　Ｄｅｃ　１；６：２８６）。
【０２２２】
リポソームは、水性コンパートメントを取り囲む脂質二重層で構成されるコロイド脂質ベース及び界面活性剤ベースの送達系である。これらは、球形ベシクルとして存在し得、２０ｎｍ～数マイクロメートルのサイズであり得る。カチオン性脂質ベースのリポソームは、静電的相互作用を介して負に帯電している核酸と複合体化することができ、その結果、インビボ臨床用途に必要な生体適合性、低い毒性、及び大規模生産の可能性を付与する複合体が得られる。リポソームは、取り込みのために原形質膜と融合し得、一旦細胞内に入ると、リポソームはエンドサイトーシス経路を介してプロセシングされ、次いで、エンドソーム／キャリアから細胞質に遺伝物質が放出される。リポソームは、その優れた生体適合性から、薬物送達ビヒクルとして長年に亘って認められており、リポソームが基本的

に生体膜のアナログであるとすると、天然及び合成リン脂質のいずれからでも調製することができる（Ｉｎｔ　Ｊ　Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ．２０１４；９：１８３３－１８４３）。

【０２２３】

カチオン性リポソームは、従来より、プラスミドＤＮＡ、アンチセンスオリゴ、及びｓｉＲＮＡ／低分子ヘアピンＲＮＡ－ｓｈＲＮＡ）を含むオリゴヌクレオチドの最も一般的に用いられている非ウイルス送達系である。カチオン性脂質、例えば、ＤＯＴＡＰ、（１，２－ジオレイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン）、及びＤＯＴＭＡ（Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル－アンモニウムメチルスルフェート）は、負に帯電している核酸と複合体又はリポプレックスを形成して、静電的相互作用によってナノ粒子を形成することができ、それによって、高いインビトロトランスフェクション効率が得られる。更に、例えば中性の１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）ベースのナノリポソーム等、ＲＮＡを送達するための中性脂質ベースのナノリポソームが開発されている（Ａｄｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ．２０１４　Ｆｅｂ；６６：１１０－１１６．）。

【０２２４】

したがって、１つの実施形態では、本発明に係る第２の抗原性組成物の少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトをカチオン性脂質及び／又は中性脂質と複合体化して、リポソーム、脂質ナノ粒子、リポプレックス、又は中性脂質ベースのナノリポソームを形成する。

【０２２５】

したがって、本発明の更なる実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトを含む抗原性組成物（又はワクチン成分）に含まれるｍＲＮＡコンストラクト又は任意の他の核酸は、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体と結合又は複合体化することが好ましく、任意で、ｍＲＮＡ又は核酸のカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する重量比は、約６：１（ｗ／ｗ）～約０．２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約５：１（ｗ／ｗ）～約０．５：１（ｗ／ｗ）、更により好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ：ｗ）若しくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、最も好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約２：１（ｗ／ｗ）から選択されるか、又は任意で、ｍＲＮＡ又は核酸のカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する窒素／リン酸比は、約０．１～約１０、好ましくは約０．３～約４若しくは約０．３～約１、最も好ましくは約０．５～約１若しくは約０．７～約１、最も好ましくは約０．３～約０．９若しくは約０．５～約０．９である。

【０２２６】

したがって、ｍＲＮＡコンストラクトを含む抗原性組成物（又はワクチン成分）に含まれるｍＲＮＡコンストラクト又は任意の他の核酸を、ｍＲＮＡコンストラクト又は任意で更に含まれる核酸のｍＲＮＡのトランスフェクション効率及び／又は免疫賦活特性を増大させるために、ビヒクル、トランスフェクション剤又は複合体化剤と結合させてもよい。

【０２２７】

本発明において特に好ましい剤であるカチオン性又はポリカチオン性化合物としては、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン若しくはスペルミジン、又は他のカチオン性のペプチド若しくはタンパク質、例えば、ポリ－Ｌ－リシン（ＰＬＬ）、ポリアルギニン、塩基性ポリペプチド、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）（ＨＩＶ結合ペプチド、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、ペネトラチン、ＶＰ２２由来ペプチド又はアナログペプチドを含む）、ＨＳＶ　ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ、又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンリッチペプチド、アルギニンリッチペプチド、リシンリッチペプチド、ＭＰＧ－ペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、カルシトニンペプチド、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエのアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ、ｐＩｓｌ、ＦＧＦ、ラクトフェリン、トランスポータン、ブフォリン－２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ

、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、又はヒストンが挙げられる。

【０２２８】

したがって、特定のかかる実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトをカチオン性タンパク質又はペプチドと結合又は複合体化させ、更なるかかる実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトをプロタミンと結合又は複合体化させる。

【０２２９】

他の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトを、以下の合計式（ＩＩＩ）を有する以下のタンパク質又はペプチドから選択してよいカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質又はペプチドと結合させるか又は複合体化させる：

（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$、（式（ＩＩＩ））

（式中、ｌ＋ｍ＋ｎ＋ｏ＋ｘ＝８～１５であり、ｌ、ｍ、ｎ、又はｏは、互いに独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５から選択される任意の数であってよいが、但し、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ及びＯｒｎの総含量はオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも５０％であり；Ｘａａは、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ又はＯｒｎを除くネイティブ（即ち、自然界に存在する）又は非ネイティブなアミノ酸から選択される任意のアミノ酸であってよく；ｘは、０、１、２、３、又は４から選択される任意の数であってよいが、但し、Ｘａａの総含量は、オリゴペプチドの全アミノ酸の５０％を超えない）。この状況において特に好ましいカチオン性ペプチドは、例えば、Ａｒｇ$_{7}$、Ａｒｇ$_{8}$、Ａｒｇ$_{9}$、Ｈ$_{3}$Ｒ$_{9}$、Ｒ$_{9}$Ｈ$_{3}$、Ｈ$_{3}$Ｒ$_{9}$Ｈ$_{3}$、ＹＳＳＲ$_{9}$ＳＳＹ、（ＲＫＨ）$_{4}$、Ｙ（ＲＫＨ）$_{2}$Ｒ等である。この状況において、国際公開第２００９／０３０４８１号の開示は、参照によって本明細書に援用される。

【０２３０】

トランスフェクション剤又は複合体化剤として用いることができる更に好ましいカチオン性又はポリカチオン性化合物としては、カチオン性多糖類（例えば、キトサン）、ポリブレン、カチオン性ポリマー（例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ））、カチオン性脂質（例えば、ＤＯＴＭＡ：［１－（２，３－シオレイルオキシ）プロピル）］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド、ＤＭＲＩＥ、ジ－Ｃ１４－アミジン、ＤＯＴＩＭ、ＳＡＩＮＴ、ＤＣ－Ｃｈｏｌ、ＢＧＴＣ、ＣＴＡＰ、ＤＯＰＣ、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＰＥ：ジオレイルホスファチジルエタノールアミン、ＤＯＳＰＡ、ＤＯＤＡＢ、ＤＯＩＣ、ＤＭＥＰＣ、ＤＯＧＳ：ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン、ＤＩＭＲＩ：ジミリストーオキシプロピルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ＤＯＴＡＰ：ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロパン、ＤＣ－６－１４：Ｏ，Ｏ－ジテトラデカノイル－Ｎ－（α－トリメチルアンモニオアセチル）ジエタノールアミンクロリド、ＣＬＩＰ１：ｒａｃ－［（２，３－ジオクタデシルオキシプロピル）（２－ヒドロキシエチル）］－ジメチルアンモニウムクロリド、ＣＬＩＰ６：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピル－オキシメチルオキシ）エチル］トリメチルアンモニウム、ＣＬＩＰ９：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピル－オキシスクシニルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム、オリゴフェクタミン）、又はカチオン性若しくはポリカチオン性のポリマー（例えば、β－アミノ酸ポリマー又は逆ポリアミド等の修飾ポリアミノ酸；ＰＶＰ（ポリ（Ｎ－エチル－４－ビニルピリジニウムブロミド））等の修飾ポリエチレン；ｐＤＭＡＥＭＡ（ポリ（ジメチルアミノエチルメチルアクリレート））等の修飾アクリレート；ｐＡＭＡＭ（ポリ（アミドアミン））等の修飾アミドアミン；ジアミン末端修飾１，４ブタンジオールジアクリレート－ｃｏ－５－アミノ－１－ペンタノールポリマー等の修飾ポリベータアミノエステル（ＰＢＡＥ）；ポリプロピルアミンデンドリマー又はｐＡＭＡＭ系デンドリマー等のデンドリマー；ＰＥＩ：ポリ（エチレンイミン）、ポリ（プロピレンイミン）等のポリイミン；ポリアリルアミン；シクロデキストリン系ポリマー、デキストラン系ポリマー、キトサン等の糖骨格系ポリマー；ＰＭＯＸＡ－ＰＤＭＳコポリマー等のシラン骨格系ポリマー）、１以上のカチオン性ブロック（例えば、上述のカチオン性ポリマーから選択される）と１以上の親水性又は疎水性のブロ

ックとの組み合わせからなるブロックポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）等を挙げることができる。

【０２３１】

本発明において有用なポリマー担体は、ジスルフィド架橋しているカチオン性成分によって形成されるポリマー担体であり得る。ジスルフィド架橋しているカチオン性成分は、互いに同じであっても異なっていてもよい。ポリマー担体は、更なる成分を含有していてもよい。また、本発明において有用なポリマー担体は、カチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーの混合物、及び任意で本明細書に定義する更なる成分を含むことが特に好ましく、これらは本明細書に記載するジスルフィド結合によって架橋している。この状況では、国際公開第２０１２／０１３３２６号の開示は、参照によって本明細書に援用される。

【０２３２】

この状況では、ジスルフィド架橋によってポリマー担体の基礎を形成するカチオン性成分は、典型的には、この目的に好適な任意の好適なカチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーから選択され、特に、本発明の状況において定義するｍＲＮＡ又は核酸を複合体化することができる任意のカチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーであり、それによって、好ましくは、ｍＲＮＡ又は核酸を縮合させる。カチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーは、好ましくは、直鎖状分子であるが、分岐しているカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質、又はポリマーを用いてもよい。

【０２３３】

ｍＲＮＡコンストラクトを含む抗原性組成物（又はワクチン成分）に含まれるｍＲＮＡコンストラクト又は任意の他の核酸と結合又は複合体化させるために用いることができるポリマー担体の全てのジスルフィド架橋カチオン性又はポリカチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーは、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含有し、最も好ましくは、少なくとも１つのシステイン残基又は－ＳＨ部分を有する任意の更なる化学基は、本明細書に言及するポリマー担体のカチオン性成分として、少なくとも１つの更なるカチオン性又はポリカチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーと縮合したときにジスルフィド結合を形成することができる。

【０２３４】

上に定義した通り、本発明の抗原性組成物、医薬組成物、又はワクチンに含まれるｍＲＮＡコンストラクト又は任意の更なる核酸を複合体化するために用いることができるポリマー担体は、ジスルフィド架橋しているカチオン性（又はポリカチオン性）成分によって形成することができる。

【０２３５】

好ましくは、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むか又は含むように更に改変される、ポリマー担体のかかるカチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質又はポリマーは、複合体化剤について上に定義したタンパク質、ペプチド、及びポリマーから選択される。

【０２３６】

更なる特定の実施形態では、抗原性組成物、医薬組成物、又はワクチン（又はワクチン成分）に含まれるｍＲＮＡコンストラクト又は任意の他の核酸と結合又は複合体化させるために用いることができるポリマー担体は、一般式（ＩＶ）に係るポリマー担体分子から選択してよい：

Ｌ－P^{1}－Ｓ－［Ｓ－P^{2}－Ｓ］$_{n}$－Ｓ－P^{3}－Ｌ　　式（ＩＶ）

（式中、

P^{1}及びP^{3}は、互いに異なっているか又は同一であり、直鎖又は分岐鎖の親水性ポリマー鎖を表し、各P^{1}及びP^{3}は、少なくとも１つの－ＳＨ部分を有し、成分P^{2}との縮合、或いはかかる成分がP^{1}とP^{2}又はP^{3}とP^{2}との間のリンカーとして用いられる場合は（ＡＡ）、（ＡＡ）$_{x}$、又は［（ＡＡ）$_{x}$］$_{z}$との縮合、及び／又は更なる成分（例

えば、（ＡＡ）、（ＡＡ）$_{x}$、［（ＡＡ）$_{x}$］$_{z}$、又はＬ）との縮合の際にジスルフィド結合を形成することができ、前記直鎖又は分岐鎖の親水性ポリマー鎖は、互いに独立して、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ－２－（メタクリルオキシ）エチルホスホリルコリン、ポリ（ヒドロキシアルキルＬ－アスパラギン）、ポリ（２－メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン）、ヒドロキシエチルスターチ、又はポリ（ヒドロキシアルキルＬ－グルタミン）から選択され、前記親水性ポリマー鎖は、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａ、好ましくは約２ｋＤａ～約２５ｋＤａ、又はより好ましくは約２ｋＤａ～約１０ｋＤａ、例えば、約５ｋＤａ～約２５ｋＤａ又は５ｋＤａ～約１０ｋＤａの分子量を有し；

Ｐ^{2}は、例えば、ジスルフィド架橋したカチオン性成分によって形成されるポリマー担体について上に定義したカチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質であり、好ましくは、約３アミノ酸長～約１００アミノ酸長、より好ましくは、約３アミノ酸長～約５０アミノ酸長、更により好ましくは、約３アミノ酸長～約２５アミノ酸長、例えば、約３アミノ酸長～約１０アミノ酸長、約５アミノ酸長～約１５アミノ酸長、約１０アミノ酸長～約２０アミノ酸長、又は約１５アミノ酸長～約２５アミノ酸長、より好ましくは、約５アミノ酸長～約２０アミノ酸長、更により好ましくは、約１０アミノ酸長～約２０アミノ酸長を有するか、或いは

例えば、ジスルフィド架橋したカチオン性成分によって形成されるポリマー担体について上に定義したカチオン性又はポリカチオン性ポリマーであり、典型的には、約１ｋＤａ～約２０ｋＤａ、更により好ましくは約１．５ｋＤａ～約１０ｋＤａの分子量を含む約０．５ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を有するか、又は約１０ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更により好ましくは約１０ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を含む約０．５ｋＤａ～約１００ｋＤａの分子量を有し、

各Ｐ^{2}は、少なくとも２つの－ＳＨ部分を有し、更なる成分Ｐ^{2}又は成分Ｐ^{1}及び／又はＰ^{3}、或いは更なる成分（例えば、（ＡＡ）、（ＡＡ）$_{x}$、又は［（ＡＡ）$_{x}$］$_{z}$）と縮合したときにジスルフィド結合を形成することができ、

－Ｓ－Ｓ－は、（可逆性）ジスルフィド結合（読みやすくするために括弧は省略する）であって、Ｓは、好ましくは、硫黄又は（可逆性）ジスルフィド結合を形成している－ＳＨ保有部分を表し、前記（可逆性）ジスルフィド結合は、好ましくは、成分Ｐ^{1}とＰ^{2}、Ｐ^{2}とＰ^{2}、又はＰ^{2}とＰ^{3}、又は任意で本明細書に定義する更なる成分（例えば、Ｌ、（ＡＡ）、（ＡＡ）$_{x}$、［（ＡＡ）$_{x}$］$_{z}$等）の－ＳＨ部分の縮合によって形成され、前記－ＳＨ部分は、これら成分の構造の一部であってもよく、以下に定義する修飾によって付加されてもよく、

Ｌは、存在していてもよく存在していなくてもよい任意のリガンドであり、互いに独立してＲＧＤ、トランスフェリン、葉酸塩、シグナルペプチド若しくはシグナル配列、局在化シグナル若しくは配列、核局在化シグナル若しくは配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（例えば、ＴＡＴ又はＫＡＬＡ）、受容体のリガンド（例えば、サイトカイン、ホルモン、成長因子等）、低分子（例えば、マンノース若しくはガラクトース等の炭水化物、又は合成リガンド）、受容体の低分子アゴニスト、阻害剤、若しくはアンタゴニスト（例えば、ＲＧＤペプチド模倣剤アナログ）、又は本明細書に定義する任意の更なるタンパク質等から選択してよく、

ｎは、典型的には、約１～約５０、好ましくは約１、約２、又は約３～約３０の範囲、より好ましくは約１、約２、約３、約４、若しくは約５～約２５の範囲、又は約１、約２、約３、約４、若しくは約５～約２０の範囲、又は約１、約２、約３、約４、若しくは約５～約１５の範囲、又は約１、約２、約３、約４、若しくは約５～約１０の範囲（例えば、約４～約９、約４～約１０、約３～約２０、約４～約２０、約５～約２０、若しくは約１０～約２０の範囲、又は約３～約１５、約４～約１５、約５～約１５、若しくは約１０～約１５の範囲、又は約６～約１１若しくは約７～約１０の範囲を含む）から選択される整数であり、最も好ましくは、ｎは、約１、約２、約３、約４、若しくは約５～約１０の範囲、より好ましくは約１、約２、約３、若しくは約４～約９の範囲、約１、約２、約３

、若しくは約４～約８の範囲、又は約１、約２、若しくは約３～約７の範囲である）。
【０２３７】
この状況では、国際公開第２０１１／０２６６４１号の開示が参照によって本明細書に援用される。親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}はそれぞれ、典型的には、少なくとも１つの－ＳＨ部分を有し、前記少なくとも１つの－ＳＨ部分は、成分Ｐ^{2}との反応、又は以下に定義する通りＰ^{1}とＰ^{2}又はＰ^{3}とＰ^{2}とのリンカーとして用いられる場合は成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$との反応、及び任意で、例えば２以上の－ＳＨ部分が含有されている場合は更なる成分（例えば、Ｌ及び／又は（ＡＡ）若しくは（ＡＡ）$_{x}$）との反応の際にジスルフィド結合を形成することができる。上記一般式（Ｖ）内の以下の部分式「Ｐ^{1}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{3}」（読みやすくするために括弧は省略する）（式中、Ｓ、Ｐ^{1}、及びＰ^{3}はいずれも上に定義した通りである）は、典型的には、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}の１つの－ＳＨ－部分が上記一般式（Ｖ）の成分Ｐ^{2}の１つの－ＳＨ－部分と縮合しており、これら－ＳＨ－部分の両硫黄が式（Ｖ）において本明細書に定義する通りジスルフィド結合－Ｓ－Ｓ－を形成している状況を表す。これら－ＳＨ－部分は、典型的には、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}のそれぞれによって、例えば、内部システイン又は任意の更なる（修飾）アミノ酸又は－ＳＨ－部分を有する化合物を介して提供される。したがって、部分式「Ｐ^{1}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{3}」は、－ＳＨ－部分がシステインによって提供される場合「Ｐ^{1}－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｐ^{3}」と記述することもでき、用語Ｃｙｓ－Ｃｙｓは、ペプチド結合ではなくジスルフィド結合を介してカップリングしている２つのシステインを表す。この場合、これら式中の用語「－Ｓ－Ｓ－」は、「－Ｓ－Ｃｙｓ」、「－Ｃｙｓ－Ｓ」、又は「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」と記述することもできる。この状況では、用語「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」は、ペプチド結合ではなく、ジスルフィド結合を形成するためにその－ＳＨ－部分を介した２つのシステインの結合を表す。したがって、用語「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」は、一般的に「－（Ｃｙｓ－Ｓ）－（Ｓ－Ｃｙｓ）－」として理解してもよい（この特定の場合、Ｓは、システインの－ＳＨ－部分の硫黄を示す）。同様に、用語「－Ｓ－Ｃｙｓ」及び「－Ｃｙｓ－Ｓ」は、－ＳＨ含有部分とシステインとの間のジスルフィド結合を示し、「－Ｓ－（Ｓ－Ｃｙｓ）」及び「－（Ｃｙｓ－Ｓ）－Ｓ」と記述することもできる。或いは、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}は、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}がそれぞれ少なくとも１つのかかる－ＳＨ部分を有するように、好ましくは－ＳＨ部分を有する化合物との化学反応を介して－ＳＨ部分で修飾してよい。－ＳＨ部分を有するかかる化合物は、例えば、（追加の）システイン又は－ＳＨ部分を有する任意の更なる（修飾）アミノ酸であってよい。かかる化合物は、本明細書に定義する通り－ＳＨ部分を含有するか又は親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}に導入することができる任意の非アミノ化合物又は部分であってもよい。かかる非アミノ化合物は、化合物の化学反応又は結合を介して、例えば、３－チオプロピオン酸又はチオイモランの結合によって、アミド形成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）によって、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β不飽和カルボニル等）によって、クリックケミストリー（例えば、アジド又はアルキン）によって、アルケン／アルキンメタセシス反応（例えばアルケン又はアルキン）によって、イミン若しくはヒドロゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合化反応（アビジン、ビオチン、タンパク質Ｇ）、又はＳ$_{n}$型の置換反応を可能にする成分（例えば、ハロゲンアルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）、又は更なる成分の結合に利用することができる他の化学部分等によって、本発明に係るポリマー担体の式（ＶＩ）の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}に結合させることができる。この状況において特に好ましいＰＥＧ誘導体は、アルファ－メトキシ－オメガ－メルカプトポリ（エチレングリコール）である。いずれも場合も、例えばシステイン又は任意の更なる（修飾）アミノ酸若しくは化合物のＳＨ－部分は、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}の末端又は内部の任意の位置に存在し得る。本明細書に定義する通り、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}はそれぞれ、典型的には、好ましくは一端に少なくとも１つの－ＳＨ－部分を有するが、２つ又は更により多くの－

ＳＨ－部分を含有していてもよく、この－ＳＨ－部分は、本明細書に定義する更なる成分、好ましくは、更なる官能性ペプチド又はタンパク質、例えば、リガンド、アミノ酸成分（ＡＡ）若しくは（ＡＡ）$_x$、抗体、細胞透過性ペプチド、又はエンハンサーペプチド（例えば、ＴＡＴ、ＫＡＬＡ）等を更に結合させるために用いることができる。

【０２３８】

この状況では、ｍＲＮＡコンストラクトは、カチオン性又はポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体、好ましくは、カチオン性タンパク質又はペプチドと少なくとも部分的に結合又は複合体化させることが特に好ましい。この状況では、国際公開第２０１０／０３７５３９号及び国際公開第２０１２／１１３５１３号の開示は、参照によって本明細書に援用される。部分的に、この状況では、ｍＲＮＡコンストラクトの一部のみがカチオン性化合物と結合又は複合体化しており、ｍＲＮＡコンストラクトの残りが複合体化していない形態である（「遊離」している）（本発明の抗原性組成物又はワクチンに含まれている）ことを意味する。好ましくは、（抗原性組成物、医薬組成物、ワクチン、又はワクチン組成物中の）複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比は、約５：１（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）の範囲、より好ましくは、約４：１（ｗ／ｗ）～約１：８（ｗ／ｗ）の範囲、更により好ましくは、約３：１（ｗ／ｗ）～約１：５（ｗ／ｗ）又は１：３（ｗ／ｗ）の範囲から選択され、最も好ましくは、本発明の抗原性組成物又はワクチンにおける複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）の比から選択される。

【０２３９】

したがって、特定の実施形態では、ｍＲＮＡコンストラクトは、カチオン性又はポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体、好ましくはカチオン性タンパク質又はペプチド、より好ましくはプロタミンと少なくとも部分的に結合又は複合体化している。特定のかかる実施形態では、結合又は複合体化しているｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比は、約５：１（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）の範囲、好ましくは、約４：１（ｗ／ｗ）～約１：８（ｗ／ｗ）の範囲、より好ましくは、約３：１（ｗ／ｗ）～約１：５（ｗ／ｗ）又は１：３（ｗ／ｗ）の範囲から選択され、最も好ましくは、複合体化しているｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約１：２（ｗ／ｗ）、例えば、約１：１（ｗ／ｗ）の比である。

【０２４０】

本発明の状況において使用するとき、複合体化ｍＲＮＡコンストラクトは、好ましくは、安定な複合体を形成するための特定の比で、好ましくは本明細書に定義するカチオン性又はポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体とｍＲＮＡコンストラクトとの複合体を形成させることによって、第１の工程に従って調製される。この状況では、ｍＲＮＡと複合体を形成した後、複合体化ｍＲＮＡの成分中に遊離カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体が全く残存しないか、又は無視できるほど少量しか残存しないことが非常に好ましい。したがって、複合体化ｍＲＮＡの成分中におけるｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する比は、典型的には、ｍＲＮＡが完全に複合体化され、組成物中に遊離カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体が全く残存しないか又は無視できるほど少量しか残存しない範囲で選択される。

【０２４１】

好ましくは、好ましくは本明細書に定義するｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する比は、約６：１（ｗ／ｗ）～約０，２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは、約５：１（ｗ／ｗ）～約０，５：１（ｗ／ｗ）、更により好ましくは、約４：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、又は約３：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、最も好ましくは、約３：１（ｗ／ｗ）～約２：１（ｗ／ｗ）の範囲から選択される。或いは、複合体化ｍＲＮＡの成分中における（好ましくは本明細書に定義する）ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する比は、複合体全体の窒素／リン酸比（Ｎ／Ｐ比）に基づいて計算することもできる。本

発明では、Ｎ／Ｐ比は、好ましくは、約０．１～約１０、好ましくは約０．３～約４、最も好ましくは約０．５～約２又は約０．７～約２の範囲であり、複合体中の（好ましくは本明細書に定義する）ｍＲＮＡ：カチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体の比に関して、最も好ましくは、約０．７～約１．５、約０．５～約１、又は約０．７～約１、更に最も好ましくは、約０．３～約０．９又は約０．５～約０．９の範囲であるが、但し、好ましくは、複合体中のカチオン性又はポリカチオン性化合物は、上に定義したカチオン性若しくはポリカチオン性、カチオン性若しくはポリカチオン性タンパク質若しくはペプチド、及び／又はポリマー担体である。この特定の実施形態では、複合体ｍＲＮＡも用語「アジュバント成分」に包含される。

【０２４２】

更なる態様では、本発明は、本明細書に定義するｍＲＮＡコンストラクトを複数、即ち１超、好ましくは２個～１０個、より好ましくは２個～５個、最も好ましくは２個～４個含む第２の抗原性組成物を提供する。これら第２の抗原性組成物は、好ましくは、同じ又は好ましくは異なる病原体抗原又はその断片、変異体、若しくは誘導体のいずれかを含む異なる免疫原性ペプチド又はポリペプチド由来の異なるエピトープをコードしている１超のｍＲＮＡコンストラクトを含む。

【０２４３】

本発明の特定の実施形態では、少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される複数、即ち１超のｍＲＮＡコンストラクトを含み得る。例えば、かかる抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、又は１０個超（例えば、約１０個～約２０個）のｍＲＮＡコンストラクトを含み得る。

【０２４４】

本発明の関連する特定の実施形態では、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含む抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される複数、即ち１超の免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含み得る。例えば、かかる抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、又は１０個超（例えば、約１０個～約２０個）の免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含み得る。

【０２４５】

本発明の別の関連する特定の実施形態では、少なくとも１つの核酸コンストラクト（ｍＲＮＡコンストラクトではない）を含む抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される複数、即ち１超の核酸コンストラクトを含み得る。例えば、かかる抗原性組成物は、それぞれ本明細書に記載される２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、又は１０個超（例えば、約１０個～約２０個）を含み得る。

【０２４６】

抗原性組成物に含まれている（又は抗原性組成物に含まれる核酸／ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている）かかる複数の免疫原性ペプチド又はポリペプチドの各エレメントは、同じ病原体、又は同じ状態、障害、若しくは疾患に関連する抗原（又はエピトープ）を表し得る。或いは、かかる複数の１以上（例えば、２個、３個、４個、５個、又はそれ以上）のエレメントは、かかる抗原性組成物に含まれている他のエレメントとは異なる病原体又は異なる状態、障害、若しくは疾患に関連する抗原（又はエピトープ）を表し得る。かかる実施形態は、特に、１超の病原体に対するワクチン接種のために、又は１超の病原体に対する免疫応答を（被験体において）増大させるために、又は１超の状態、障害、若しくは疾患の治療若しくは予防を可能にするために有用である。

【０２４７】

したがって、更なる特定の好ましい実施形態では、本発明は、また、本明細書に記載する複数のｍＲＮＡコンストラクトと、任意で薬学的に許容し得る担体及び／又はビヒクルとを含む第２の抗原性組成物を提供する。

【０２４８】

第１の成分として、本発明の第２の抗原性組成物は、本明細書に定義する少なくとも１

つのｍＲＮＡコンストラクトを含み、本発明の第１の抗原性組成物は、免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくともエピトープ（又は少なくともかかるエピトープをコードしている非ｍＲＮＡ核酸コンストラクト）を含む。しかし、本発明のかかる抗原性組成物のいずれか（又は両方）は、薬学的活性成分として第２の成分を（更に）含み得る。これに関連して薬学的活性成分は、本明細書に言及する特定の適応症又は疾患、好ましくは、病原体に関するもの、腫瘍若しくは癌、アレルギー、又は自己免疫障害を治癒、寛解、又は予防するための治療効果を有する化合物である。かかる化合物としては、限定するものではないが、好ましくは本明細書に定義するペプチド又はタンパク質、好ましくは本明細書に定義する核酸、（治療的に活性のある）低分子量有機又は無機化合物（分子量５，０００未満、好ましくは１，０００未満）、糖、好ましくは本明細書に定義する抗原又は抗体、関連技術において既に知られている治療剤、抗原性細胞、抗原性細胞断片、細胞断片；細胞壁成分（例えば、多糖）、（例えば、化学的に又は放射線照射によって）修飾、弱毒化又は不活化された病原体（ウイルス、細菌等）、好ましくは本明細書に定義するアジュバント等が挙げられる。

本発明の第１の（例えば、プライム）抗原性組成物に関して、かかる第１の抗原性組成物の第１の特定の実施形態は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含む。例えば、それは、免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドを含み得る（それぞれ、本明細書の他の箇所に記載するものであってよい）。

【０２４９】

かかる特定の実施形態では、かかる第１の抗原性組成物は、少なくとも１つの免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドの溶液を含む。かかる溶液は、任意で塩、他のタンパク質／ポリペプチド／ペプチド、有機分子、及び／又は夾雑分子等の追加の溶質を含んでいてもよい水系溶媒（又は他の溶媒）に可溶化（例えば、溶解）している免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドからなり得る。

【０２５０】

本発明の第１の抗原性組成物の特定の実施形態では、含まれる免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、単離形態又は精製形態で提供される。例えば、かかるタンパク質／ポリペプチド／ペプチドは、タンパク質等の任意の望ましくない又は夾雑している分子に関して約５０％超、約７５％超、約８０％超、約９０％超、約９５％超、約９８％超、約９９％超からなる一覧から選択される純度、又は約９９％～約１００％の純度で提供される。タンパク質／ポリペプチド／ペプチドのかかる単離形態又は精製形態は、かかるタンパク質／ポリペプチド／ペプチドの組み換え発現によって、又は天然源から精製することによって調製することができる。或いは、具体的には、（ポリ）ペプチドが約１００アミノ酸又はアミノ酸様部分未満の長さを有する場合、かかる（ポリ）ペプチドは、当業者に公知の合成方法によって調製することができる。

【０２５１】

本発明の第１の抗原性組成物の他の特定の実施形態では、含まれる免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、かかる免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドを含む他の分子（例えば、タンパク質／ポリペプチド／タンパク質）の製剤又は混合物に含まれているものである。１つのかかる実施形態では、かかる調製は、ウイルス製剤、細胞製剤、及び細菌製剤からなる一覧から選択してよい。不活化ウイルス（例えば、ＲＡＢＩＰＵＲ（登録商標）、不活化狂犬病ウイルスから調製）から製造されるワクチン組成物は、少なくとも１つの免疫原性タンパク質、免疫原性ペプチド、又は免疫原性ポリペプチドを含むウイルス製剤を含む第１の抗原性組成物の１つの非限定的な例である。

本発明の第１の（例えば、プライム）抗原性組成物に関して、第２の特定の実施形態では、かかる第１の抗原性組成物は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又は免疫原性ポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトであって、ｍＲＮＡコンストラクトではない核酸コンストラクトを含む。ｍＲＮＡを除いて、例示的な核酸を本明

細書の他の箇所に記載し、１つの特定の実施形態では、かかる核酸コンストラクトは、ＤＮＡコンストラクトである。

【０２５２】

更なるかかる実施形態では、本発明の第１の抗原性組成物に含まれるかかる核酸コンストラクトは、ベクターである。

【０２５３】

ベクター：本明細書で使用するとき、用語「ベクター」は、その中に含まれているポリヌクレオチドを細胞に導入することができる、少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は少なくとも１つのポリヌクレオチドと少なくとも１つのタンパク質との混合物を指す。ベクターに含まれる少なくとも１つのポリヌクレオチドは、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトからなるか又は含む。本発明の核酸コンストラクトからなるか又は含むポリヌクレオチドに加えて、追加のポリヌクレオチド及び／又はポリペプチドを細胞に導入してもよい。本発明の核酸コンストラクトを細胞に導入するのに前記追加のポリヌクレオチド及び／又はポリペプチドが必要な場合、又は前記追加のポリヌクレオチド及び／又はポリペプチドの導入が、本発明の核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドの発現を増大させる場合、前記追加のポリヌクレオチド及び／又はポリペプチドを加えることが特に望ましい。

【０２５４】

本発明の状況では、ベクターを導入した際に、導入された核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドが細胞内で発現することが好ましい。好適なベクターの例としては、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルス、又は人工染色体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５５】

特定の実施形態では、本発明における核酸コンストラクトを含むベクターは、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルス、及び人工染色体からなる群から選択される。より好ましくは、本発明において用いるのに好適なベクターは、ファージベクター、好ましくは、ラムダファージ及び繊維状ファージベクター、又はウイルスベクターである。

【０２５６】

好適なウイルスベクターは、典型的には非複製的とも称される複製不全になるように改変された、天然ベクターに基づくものである。非複製ウイルスは、複製のためにトランスにタンパク質を提供することを必要とする。典型的には、これらタンパク質は、ウイルスプロデューサー細胞株において安定に又は一過的に発現して、ウイルスの複製を可能にする。したがって、ウイルスベクターは、好ましくは、伝染性及び非複製性である。当業者は、様々なウイルスを複製不全にする方法を認識している。

【０２５７】

本発明の好ましい実施形態では、ベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター（例えば、ＡＡＶ５型及び２型）、アルファウイルスベクター（例えば、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥ）、シンドビスウイルス（ＳＩＮ）、セムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）及びＶＥＥ－ＳＩＮキメラ）、ヘルペスウイルスベクター（例えば、アカゲザルサイトメガロウイルス（ＲｈＣＭＶ）等のサイトメガロウイルスに由来するベクター）、アレナウイルスベクター（例えば、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）ベクター）、麻疹ウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、ワクシニアウイルス、改変ワクシニアウイルスアンカラ（ＭＶＡ）、ＮＹＶＡＣ（ワクシニアウイルスのコペンハーゲン株に由来する）、並びにアビポックスウイルスベクター：カナリア痘ウイルス（ＡＬＶＡＣ）ベクター及び鶏痘ウイルス（ＦＰＶ）ベクター）、水疱性口内炎ウイルスベクター、レトロウイルス、レンチウイルス、ウイルス様粒子、及び細菌胞子からなる群から選択される。

【０２５８】

特定の実施形態では、好ましいベクターは、アデノウイルスベクター、特に、ヒト又は

非ヒト大型類人猿に由来するアデノウイルスベクター、及びポクシーウイルスベクター、好ましくはＭＶＡである。アデノウイルスが由来する好ましい大型類人猿は、チンパンジー（Ｐａｎ）、ゴリラ（Ｇｏｒｉｌｌａ）、及びオランウータン（Ｐｏｎｇｏ）、好ましくは、ボノボ（Ｐａｎ　ｐａｎｉｓｃｕｓ）及びチンパンジー（Ｐａｎ　ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓ）である。典型的には、自然界に存在する非ヒト大型類人猿アデノウイルスは、それぞれの大型類人猿の糞便サンプルから単離される。最も好ましいベクターは、ｈＡｄ５、ｈＡｄｌｌ、ｈＡｄ２６、ｈＡｄ３５、ｈＡｄ４９、ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄｌＯ、ＣｈＡｄｌｌ、ＣｈＡｄｌ６、ＣｈＡｄｌ７、ＣｈＡｄｌ９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ６３、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８２、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄｌ４６、ＣｈＡｄｌ４７、ＰａｎＡｄｌ、ＰａｎＡｄ２、及びＰａｎＡｄ３ベクターに基づく非複製アデノウイルスベクター、又は自己複製Ａｄ４及びＡｄ７ベクターである。ヒトアデノウイルスｈＡｄ４、ｈＡｄ５、ｈＡｄ７、ｈＡｄｌｌ、ｈＡｄ２６、ｈＡｄ３５、及びｈＡｄ４９は、当技術分野において周知である。天然のＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄｌＯ、ＣｈＡｄｌｌ、ＣｈＡｄｌ６、ＣｈＡｄｌ７、ＣｈＡｄｌ９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ６３、及びＣｈＡｄ８２に基づくベクターは、国際公開第２００５／０７１０９３号に詳細に記載されている。天然のＰａｎＡｄｌ、ＰａｎＡｄ２、ＰａｎＡｄ３、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄｌ４６、及びＣｈＡｄｌ４７に基づくベクターは、国際公開第２０１０／０８６１８９号に記載されている。

【０２５９】

用語「非複製アデノウイルス」とは、Ｅｌ、Ｅ２、Ｅ３、及びＥ４から選択されるアデノウイルス遺伝子のうちの１以上等、ウイルス複製に必須の遺伝子産物が少なくとも機能が欠損するか又は完全に除去されるように改変されているので、複製できなくなっているアデノウイルスを指す。

【０２６０】

好ましくは、本発明において用いられるベクターは、ポクシーウイルスベクター、特にＭＶＡ、又はアデノウイルスベクター、より好ましくは、非ヒト大型類人猿、例えば、チンパンジー又はボノボに由来するアデノウイルスベクター、特に、ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄｌＯ、ＣｈＡｄｌｌ、ＣｈＡｄｌ６、ＣｈＡｄｌ７、ＣｈＡｄｌ９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ６３、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８２、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄｌ４６、ＣｈＡｄｌ４７、ＰａｎＡｄｌ、ＰａｎＡｄ２、及びＰａｎＡｄ３に基づく非複製アデノウイルスベクター、又はｈＡｄ４及びｈＡｄ７に基づく複製不全ベクターである。ＭＶＡについての説明は、Ｍａｙｒ　ｅｔ　ａｌ，１９７８；「Ｔｈｅ　ｓｍａｌｌｐｏｘ　ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ　ｓｔｒａｉｎ　ＭＶＡ：ｍａｒｋｅｒ，ｇｅｎｅｔｉｃ　ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，ｅｘｐｅｒｉｅｎｃｅ　ｇａｉｎｅｄ　ｗｉｔｈ　ｔｈｅ　ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ　ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｂｅｈａｖｉｏｒ　ｉｎ　ｏｒｇａｎｉｓｍｓ　ｗｉｔｈ　ａ　ｄｅｂｉｌｉｔａｔｅｄ　ｄｅｆｅｎｃｅ　ｍｅｃｈａｎｉｓｍ.」、Ｚｅｎｔｒａｌｂｌ　Ｂａｋｔｅｒｉｏｌ　Ｂ；１６７：３７５、及びＭａｙｒ　ｅｔ　ａｌ，１９７５；「Ａｂｓｔａｍｍｕｎｇ，Ｅｉｇｅｎｓｃｈａｆｔｅｎ　ｕｎｄ　Ｖｅｒｗｅｎｄｕｎｇ　ｄｅｓ　ａｔｔｅｎｕｉｅｒｔｅｎ　Ｖａｃｃｉｎｉａ－Ｓｔａｍｍｅｓ　ＭＶ」Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ　３：６に見出すことができる。

【０２６１】

追加の好適なベクターは、国際出願第ＰＣＴ／ＥＰ２０１１／０７４３０７号に詳細に

記載されている。この出願の開示は、開示されている発現系に関する開示について参照によって本明細書に援用される。

【０２６２】

したがって、本発明の特定の実施形態では、核酸コンストラクトは、第１の抗原性組成物中に存在するとき、ポックスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、サイトメガロウイルス、センダイウイルス、フラビウイルス、パルボウイルスからなる一覧から選択されるウイルスに由来するウイルスベクターである。特定のかかる実施形態では、かかるウイルスベクターは、天然痘ウイルス（痘瘡）、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス、サル痘ウイルスからなる一覧から選択されるポックスウイルスに由来するものである。更なるかかる実施形態では、ウイルスベクターは、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（ＮＹＶＡＣ）、ＡＬＶＡＣ、ＴＲＯＶＡＣ、及び改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）からなる一覧から選択されるワクシニアウイルスに由来するものである。

【０２６３】

ＭＶＡは、ニワトリ胚線維芽細胞において５７０代超継代している間に複数の完全に特性評価されている欠失が生じたワクシニアウイルスの高度に弱毒化された株である。これらは、宿主域遺伝子及びサイトカイン受容体をコードしている遺伝子を含んでいた。このウイルスは、ヒト及び殆どの他の哺乳類細胞において効率的に複製することはできないが、ウイルス及び組み換え遺伝子の発現が損なわれないようにビリオン構築の後期において複製の欠陥が生じることから、ＭＶＡは哺乳類において感染を引き起こすことができない効率的なシングルラウンド発現ベクターになる。

【０２６４】

１つの実施形態では、ＭＶＡは、ＣＥＦ細胞におけるワクシニアウイルスの５７１代継代株から得られたウイルスシードバッチ４６０ＭＧに由来する。別の実施形態では、ＭＶＡは、ウイルスシードバッチＭＶＡ４７６ＭＧ／１４／７８に由来する。更なる実施形態では、ＭＶＡは、１９７８年１２月３１日以前に派生又は作製され、且つプリオンが混入していない。

【０２６５】

更に、本発明の第１の（例えば、プライム）抗原性組成物に関して、第２の特定の実施形態、第１の抗原性組成物は、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又は免疫原性ポリペプチドをコードしている核酸コンストラクトを少なくとも含み、かかる核酸コンストラクトは、自己複製ＲＮＡ分子である。

【０２６６】

特定のかかる実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、ＲＮＡウイルス又はレトロウイルスに由来するか又は基づく。特定の実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、アルファウイルスに由来するか又は基づく。自己複製ＲＮＡ分子は、当技術分野において周知であり（例えば、国際公開第２０１３／００６８４２号、その開示は参照によって本明細書に援用される）、例えば、アルファウイルスに由来する複製エレメントを使用し、ウイルスの構造タンパク質を、対象となるタンパク質をコードしているヌクレオチド配列で置換することによって作製することができる。

【０２６７】

自己複製ＲＮＡは、本発明において使用するとき、ウイルスのレプリカーゼ、ウイルスのプロテアーゼ、ウイルスのヘリカーゼ、及び他のウイルス非構造タンパク質からなる群から選択される少なくとも１以上の遺伝子を含有していてよく、また、５’－及び３’－末端ｃｚの活性複製配列と、必要に応じて、所望のアミノ酸配列をコードしている異種配列（例えば、対象となる抗原）とを含んでいてもよい。自己複製ＲＮＡには、異種配列の発現を導くサブゲノムプロモータが含まれていてもよい。必要に応じて、異種配列（例えば、対象となる抗原）を自己複製ＲＮＡにおける他のコード領域にインフレームで融合させてもよい及び／又は配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）の制御下においてもよい。

【０２６８】

特定の実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、ウイルス様粒子に封入されていない。本発明の自己複製ＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子が感染性ウイルス粒子の生成を誘導することができないように設計することができる。これは、例えば、自己複製ＲＮＡにおけるウイルス粒子の生成に必要な構造タンパク質をコードしている１以上のウイルス遺伝子を削除することによって行ってよい。例えば、自己複製ＲＮＡ分子がシンドビスウイルス（ＳＩＮ）、セムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）、及びベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥ）等のアルファウイルスに基づいているとき、カプシド及び／又はエンベロープ糖タンパク質等のウイルス構造タンパク質をコードしている１以上の遺伝子を削除してよい。

【０２６９】

必要に応じて、本発明において有用な自己複製ＲＮＡ分子は、弱毒化されているか若しくは強毒性である感染性ウイルス粒子の生成を誘導するか、又はシングルラウンドの後続感染が可能であるウイルス粒子を生成するように設計することもできる。

【０２７０】

自己複製を行うための１つの好適な系は、アルファウイルスベースのＲＮＡレプリコンを使用することである。アルファウイルスは、トガウイルス科の遺伝的に、構造的に、及び血清学的に関連する節足動物媒介ウイルスのセットを含む。シンドビスウイルス、セムリキ森林熱ウイルス、ロスリバーウイルス、及びベネズエラウマ脳炎ウイルスを含む２６種の公知のウイルス及びウイルスの亜型が、アルファウイルス属内で分類されている。したがって、本発明の自己複製ＲＮＡは、セムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）、シンドビスウイルス（ＳＩＮ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥ）、ロスリバーウイルス（ＲＲＶ）、又はアルファウイルス科に属する他のウイルスに由来するＲＮＡレプリカーゼを組み込むことができる。

【０２７１】

アルファウイルスベースの「レプリコン」発現ベクターは、本発明において有用であり得る。レプリコンベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、及び組み換えレプリコン粒子を含む幾つかのフォーマットで利用することができる。かかるレプリコンベクターは、例えば、シンドビスウイルス（Ｘｉｏｎｇ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４３ １１８８－１１９１；Ｄｕｂｅｎｓｋｙ ｅｔ ａｌ，（１９９６）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７０：５０８－５１９；Ｈａｒｉｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７２：９５０－９５８；Ｐｏｌｏ ｅｔ ａｌ．（１９９９）ＰＮＡＳ ９６：４５９８－４６０３）、セムリキ森林熱ウイルス（Ｌｉｊｅｓｔｒｏｍ（１９９１）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３５６－１３６１；Ｂｅｒｇｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１６：５６２－５６５）、及びベネズエラウマ脳炎ウイルス（Ｐｕｓｈｋｏ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ２３９：３８９－４０１）を含むアルファウイルスに由来している。

【０２７２】

アルファウイルス由来のレプリコンは、一般的に、全体的な特徴（例えば、構造、複製）がかなり類似しており、個々のアルファウイルスは幾つかの固有の特性（例えば、受容体結合、インターフェロン感受性、及び疾患プロファイル）を有し得る。したがって、多様なウイルス科から作製されるキメラアルファウイルスレプリコンも有用であり得る。

【０２７３】

アルファウイルスベースのレプリコンは、細胞に送達された後に翻訳されて、レプリカーゼ（又はレプリカーゼ－トランスクリプターゼ）を生じさせる（＋）鎖レプリコンである。レプリカーゼは、ポリタンパク質として翻訳され、これは自己切断して＋鎖由来のＲＮＡのゲノム（－）鎖のコピーを作製する複製複合体を提供する。これら（－）鎖転写物は、それ自体転写されて、（＋）鎖の親ＲＮＡの更なるコピーを提供することができ、また、所望の遺伝子産物をコードしているサブゲノム転写物を提供することもできる。このようにして、サブゲノム転写物が翻訳されて、感染細胞による所望の遺伝子産物がインサイチュで発現する。好適なアルファウイルスレプリコンは、シンドビスウイルス、セムリキ森林熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス等に由来するレ

プリカーゼを使用することができる。

【０２７４】

したがって、好ましい自己複製ＲＮＡ分子は、（ｉ）自己複製ＲＮＡ分子からＲＮＡを転写することができるＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ及び（ｉｉ）（免疫原性）ペプチド又はポリペプチド（抗原）をコードしている。ポリメラーゼは、例えば、アルファウイルスタンパク質ｎｓＰ４を含むアルファウイルスレプリカーゼであってよい。

【０２７５】

本発明において有用な自己複製ＲＮＡ分子は、２つのオープンリーディングフレームを有し得る。第１の（５’）オープンリーディングフレームは、レプリカーゼをコードしており、第２の（３’）オープンリーディングフレームは、（免疫原性）ペプチド又はポリペプチド（抗原）をコードしている。幾つかの実施形態では、ＲＮＡは、例えば、別のかかる所望の遺伝子産物をコードしている追加の（下流の）オープンリーディングフレームを有していてもよい。自己複製ＲＮＡ分子は、コードされているレプリカーゼに適合する５’配列を有し得る。

【０２７６】

他の実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、アルファウイルス以外のウイルス、好ましくは、プラス鎖ＲＮＡウイルス、より好ましくは、ピコルナウイルス、フラビウイルス、ルビウイルス、ペスチウイルス、ヘパシウイルス、カリシウイルス、又はコロナウイルスに由来するか又は基づく。好適な野生型アルファウイルス配列は、周知であり、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，Ｍｄ．）等の配列デポジトリから入手可能である。

【０２７７】

好適なアルファウイルスの例示的な例としては、アウラ（ＡＴＣＣＶＲ－３６８）、ベバルウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－６００、ＡＴＣＣＶＲ－１２４０）、カバソウ（ＡＴＣＣＶＲ－９２２）、チクングニアウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－６４、ＡＴＣＣＶＲ－１２４１）、東部ウマ脳脊髄炎ウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－６５、ＡＴＣＣＶＲ－１２４２）、フォートモーガン（ＡＴＣＣＶＲ－９２４）、ゲタウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－３６９、ＡＴＣＣＶＲ－１２４３）、キジラガチ（ＡＴＣＣＶＲ－９２７）、マヤロ（ＡＴＣＣＶＲ－６６）、マヤロウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－１２７７）、ミデルブルフ（ＡＴＣＣＶＲ－３７０）、ムカンボウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－５８０、ＡＴＣＣＶＲ－１２４４）、ヌドゥム（ＡＴＣＣＶＲ－３７１）、ピクスナウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－３７２、ＡＴＣＣＶＲ－１２４５）、ロスリバーウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－３７３、ＡＴＣＣＶＲ－１２４６）、セムリキ森林（ＡＴＣＣＶＲ－６７、ＡＴＣＣＶＲ－１２４７）、シンドビスウイルス（ＡＴＣＣＶＲ－６８、ＡＴＣＣＶＲ－１２４８）、トナテ（ＡＴＣＣＶＲ－９２５）、トリニティ（ＡＴＣＣＶＲ－４６９）、ウナ（ＡＴＣＣＶＲ－３７４）、ベネズエラウマ脳炎（ＡＴＣＣＶＲ－６９、ＡＴＣＣＶＲ－９２３、ＡＴＣＣＶＲ－１２５０　ＡＴＣＣＶＲ－１２４９、ＡＴＣＣＶＲ－５３２）、西部ウマ脳脊髄炎（ＡＴＣＣＶＲ－７０、ＡＴＣＣＶＲ－１２５１、ＡＴＣＣＶＲ－６２２、ＡＴＣＣＶＲ－１２５２）、ワタロア（ＡＴＣＣＶＲ－９２６）、及びＹ－６２－３３（ＡＴＣＣＶＲ－３７５）が挙げられる。

【０２７８】

本発明において有用な自己複製ＲＮＡ分子は、他の種類のＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）よりも大きくてよい。典型的には、本発明において有用な自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも約４ｋｂを含有する。例えば、自己複製ＲＮＡは、少なくとも約５ｋｂ、少なくとも約６ｋｂ、少なくとも約７ｋｂ、少なくとも約８ｋｂ、少なくとも約９ｋｂ、少なくとも約１０ｋｂ、少なくとも約１１ｋｂ、少なくとも約１２ｋｂ、又は１２ｋｂ超を含有し得る。特定の例では、自己複製ＲＮＡ分子は、約４ｋｂ～約１２ｋｂ、約５ｋｂ～約１２ｋｂ、約６ｋｂ～約１２ｋｂ、約７ｋｂ～約１２ｋｂ、約８ｋｂ～約１２ｋｂ、約９ｋｂ～約１２ｋｂ、約１０ｋｂ～約１２ｋｂ、約１１ｋｂ～約１２ｋｂ、約５ｋｂ～約１ｋｂ、約５ｋｂ～約１０ｋｂ、約５ｋｂ～約９ｋｂ、約５ｋｂ～約８ｋｂ、約５ｋｂ～約７ｋｂ、約５ｋｂ～約６ｋｂ、約６ｋｂ～約１２ｋｂ、約６ｋｂ～約１１ｋｂ、約６ｋｂ～約１

０ｋｂ、約６ｋｂ～約９ｋｂ、約６ｋｂ～約８ｋｂ、約６ｋｂ～約７ｋｂ、約７ｋｂ～約１１ｋｂ、約７ｋｂ～約１０ｋｂ、約７ｋｂ～約９ｋｂ、約７ｋｂ～約８ｋｂ、約８ｋｂ～約１１ｋｂ、約８ｋｂ～約１０ｋｂ、約８ｋｂ～約９ｋｂ、約９ｋｂ～約１１ｋｂ、約９ｋｂ～約１０ｋｂ、又は約１０ｋｂ～約１１ｋｂである。

【０２７９】

本発明において有用な自己複製ＲＮＡ分子は、ｍＲＮＡに関して本明細書の他の箇所に記載するもの等、１以上の化学的修飾又は配列改変を含んでいてよい。特に、かかる自己複製ＲＮＡ分子は、１以上の改変ヌクレオチド（例えば、シュードウリジン、Ｎ６－メチルアデノシン、５－メチルシチジン、５－メチルウリジン）を含み得る。

【０２８０】

１つの別の実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれる核酸コンストラクトは、ウイルスベクターではなく（例えば、一般的に又は具体的に上に記載したもののうちの１以上ではなく）、例えば、核酸コンストラクトは、ＭＶＡベクターではなく、特に、ＣＥＦ細胞におけるワクシニアウイルスの５７１代継代株から得られたウイルスシードバッチ４６０ＭＧに由来するＭＶＡではない、及び／又はウイルスシードバッチＭＶＡ４７６ＭＧ／１４／７８に由来するＭＶＡではない、及び／又は１９７８年１２月３１日以前に派生又は作製され、且つプリオンが混入していないＭＶＡではない。

【０２８１】

別の又は追加の別の実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれる核酸コンストラクトは、自己複製ＲＮＡ分子ではない（例えば、一般的に又は具体的に上に記載したもののうちの１以上ではない）。

【０２８２】

本発明において、第１の（プライム）抗原性組成物に含まれる核酸コンストラクトに含まれているか又はコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープは、第２の（ブースト）抗原性組成物のｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価である。本発明の様々な態様の特定の実施形態では、第２の（ブースト）抗原性組成物に含まれるｍＲＮＡコンストラクトにコードされているエピトープのアミノ酸配列は、第１の（プライム）抗原性組成物に含まれる核酸コンストラクトにコードされているエピトープのアミノ酸配列に類似しているか、又は第１の（プライム）抗原性組成物に含まれる免疫原性ペプチド又はポリペプチドのエピトープのアミノ酸配列（又はアミノ酸様部分の配列）に類似している。

【０２８３】

この状況では、一方が他方の変異体である場合、あるアミノ酸配列（又はエピトープ若しくはペプチド／ポリペプチド／タンパク質）は、別のアミノ酸配列（又はエピトープ若しくはペプチド／ポリペプチド／タンパク質）に「類似している」。例えば、特定の実施形態では、かかる配列、エピトープ、ペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質の約１０個、約２０個、約３０個、約５０個、約７５個、又は約１００個の一続きのアミノ酸に亘って少なくとも約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９８％、又は約９９％のアミノ酸同一性を有する場合、あるアミノ酸配列（又はエピトープ若しくはペプチド／ポリペプチド／タンパク質）は、別のアミノ酸配列（又はエピトープ若しくはペプチド／ポリペプチド／タンパク質）に類似している。所与のアミノ酸の構造又は他の特徴を模倣するように置換されたアミノ酸様部分の場合、当業者は、かかるアミノ酸様部分が、この状況において、模倣されるアミノ酸に対して「同一性」を有すると認識されることを認識する。

【０２８４】

したがって、かかる実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれているか又は第１の抗原性組成物に含まれている核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくともエピトープのアミノ酸配列は、第２の抗原性組成物に含まれるｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプ

チドの少なくともエピトープのアミノ酸配列に類似している。かかる特定の実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれているか又は第１の抗原性組成物に含まれている核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列の一部は、第２の抗原性組成物に含まれているｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列の一部に類似している。この状況において、用語「一部」とは、それぞれの免疫原性ペプチド又はポリペプチドの約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約８５％、約９８％、若しくは更には約１００％を反映している場合もあり、約２０アミノ酸長～約５０アミノ酸長、約５０アミノ酸長～約１００アミノ酸長、約１００アミノ酸長～約１５０アミノ酸長、約１５０アミノ酸長～約２００アミノ酸長、約２５０アミノ酸長～約２５０アミノ酸長～約３００アミノ酸長、約３００アミノ酸長、約３５０アミノ酸長～約４００アミノ酸長、約４００アミノ酸長～約４５０アミノ酸長、若しくは約４５０アミノ酸長超（例えば、最長１，０００アミノ酸長）を有する連続アミノ酸長を反映している場合もある。

【０２８５】

本発明の全ての態様において、本発明において有用なエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、病原体、例えば、被験体に疾患又は病気を引き起こす感染病原体のアミノ酸配列に由来していてよい（例えば、前記アミノ酸配列から単離されるか、前記アミノ酸配列に由来するか、前記アミノ酸配列に関連するか、又は前記アミノ酸配列と相同な配列を有するか、又は前記アミノ酸配列の変異体であってよい）。かかる特定の実施形態では、本発明において有用なエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、ヒトの病原体（例えば、ヒトにとって病原性である感染病原体）に由来していてよい。別の実施形態では、本発明において有用なエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、非ヒト動物、例えば、家畜、家禽、又は養殖魚等の病原体に由来していてよい。他の実施形態では、本発明において有用なエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、病原性抗原のアミノ酸配列に由来していてよい（例えば、前記アミノ酸配列から単離されるか、前記アミノ酸配列に由来するか、前記アミノ酸配列に関連するか、又は前記アミノ酸配列と相同な配列を有するか、又は前記アミノ酸配列の変異体であってよい）。

【０２８６】

したがって、特定の実施形態では、少なくともエピトープのアミノ酸配列は、病原体、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来していてよい。かかる特定の実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれているか又は第１の抗原性組成物に含まれている核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び第２の抗原性組成物に含まれているｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドは、病原体若しくは病原性抗原、又はこれらのホモログ、断片、若しくは変異体に由来していてよい。

【０２８７】

エピトープ、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドのアミノ酸が由来し得る特定の種類の病原体、全ての実施形態において病原体としては、ウイルス、細菌、真菌、及び原生動物、特に、ヒト被験体とって病原性であるかかる病原体のいずれかからなる一覧から選択される病原体が挙げられる。

全てのかかる実施形態において、病原体に由来するエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドを「病原性抗原」と記載することもある。

【０２８８】

したがって、本発明の様々な態様では、病原体に由来するエピトープ、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、病原性抗原、又はその断片、変異体、若しくは誘導体であってもよく、これらを含んでいてもよく、これらに含まれていてもよい。かかる病原性抗原は、病原性生物、特に、細菌、ウイルス、又は原生動物（多細胞）病原性生物に由来し、これらは、被験体、特に哺乳類被験体、より具体的にはヒトによる免疫反応

を惹起する。より具体的には、病原性抗原は、好ましくは、ウイルス又は細菌又は原生動物の表面に位置する表面抗原、例えば、タンパク質（又はタンパク質の断片、例えば、表面抗原の外側部分）である。

【０２８９】

病原性抗原は、好ましくは以下に由来する抗原から選択される感染性疾患に関連する病原体に由来することが好ましいペプチド又はタンパク質抗原である：Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ａｎａｐｌａｓｍａ属、Ａｎａｐｌａｓｍａ ｐｈａｇｏｃｙｔｏｐｈｉｌｕｍ、Ａｎｃｙｌｏｓｔｏｍａ ｂｒａｚｉｌｉｅｎｓｅ、Ａｎｃｙｌｏｓｔｏｍａ ｄｕｏｄｅｎａｌｅ、Ａｒｃａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｍ、Ａｓｃａｒｉｓ ｌｕｍｂｒｉｃｏｉｄｅｓ、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ属、アストロウイルス科、Ｂａｂｅｓｉａ属、炭疽菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓ、Ｂａｒｔｏｎｅｌｌａ ｈｅｎｓｅｌａｅ、ＢＫウイルス、Ｂｌａｓｔｏｃｙｓｔｉｓ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ属、Ｂｏｒｒｅｌｉａ属種、Ｂｒｕｃｅｌｌａ属、Ｂｒｕｇｉａ ｍａｌａｙｉ、ブニヤウイルス科、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃａｐａｃｉａ及び他のＢｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ種、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｍａｌｌｅｉ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ、カリシウイルス科、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ属、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ、Ｃａｎｄｉｄａ属種、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｓｉｔｔａｃｉ、ＣＪＤプリオン、Ｃｌｏｎｏｒｃｈｉｓ ｓｉｎｅｎｓｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ属種、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ属種、コロナウイルス、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、Ｃｏｘｉｅｌｌａ ｂｕｒｎｅｔｉｉ、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ属、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、デングウイルス（ＤＥＮ－１、ＤＥＮ－２、ＤＥＮ－３及びＤＥＮ－４）、Ｄｉｅｎｔａｍｏｅｂａ ｆｒａｇｉｌｉｓ、エボラウイルス（ＥＢＯＶ）、Ｅｃｈｉｎｏｃｏｃｃｕｓ属、Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ ｃｈａｆｆｅｅｎｓｉｓ、Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ ｅｗｉｎｇｉｉ、Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ属、Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ属、エンテロウイルス属、エンテロウイルス、主にコクサッキーＡウイルス及びエンテロウイルス７１（ＥＶ７１）、Ｅｐｉｄｅｒｍｏｐｈｙｔｏｎ属種、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ ０１５７：Ｈ７、Ｏ１１及びＯ１０４：Ｈ４、Ｆａｓｃｉｏｌａ ｈｅｐａｔｉｃａ及びＦａｓｃｉｏｌａ ｇｉｇａｎｔｉｃａ、ＦＦＩプリオン、Ｆｉｌａｒｉｏｉｄｅａスーパーファミリー、フラビウイルス、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ属、Ｇｅｏｔｒｉｃｈｕｍ ｃａｎｄｉｄｕｍ、Ｇｉａｒｄｉａ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｇｎａｔｈｏｓｔｏｍａ属種、ＧＳＳプリオン、グアナリトウイルス、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｄｕｃｒｅｙｉ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ、ヘニパウイルス（ヘンドラウイルス、ニパウイルス）、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、Ｄ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス１及び２（ＨＳＶ－１及びＨＳＶ－２）、Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍ、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス）、Ｈｏｒｔａｅａ ｗｅｒｎｅｃｋｉｉ、ヒトボカウイルス（ＨＢｏＶ）、ヒトヘルペスウイルス６（ＨＨＶ－６）及びヒトヘルペスウイルス７（ＨＨＶ－７）、ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、ヒトパラインフルエンザウイルス（ＨＰＩＶ）、日本脳炎ウイルス、ＪＣウイルス、フニンウイルス、Ｋｉｎｇｅｌｌａ ｋｉｎｇａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｇｒａｎｕｌｏｍａｔ

ｉｓ、クループリオン、ラッサウイルス、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ、Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ属、Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ属、Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、マチュポウイルス、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ属種、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、Ｍｅｔａｇｏｎｉｍｕｓ ｙｏｋａｇａｗａｉ、Ｍｉｃｒｏｓｐｏｒｉｄｉａ ｐｈｙｌｕｍ、伝染性軟属腫ウイルス（ＭＣＶ）、ムンプスウイルス、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ及びＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒｏｍａｔｏｓｉｓ、結核菌（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｎａｅｇｌｅｒｉａ ｆｏｗｌｅｒｉ、Ｎｅｃａｔｏｒ ａｍｅｒｉｃａｎｕｓ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｎｏｃａｒｄｉａ ａｓｔｅｒｏｉｄｅｓ、Ｎｏｃａｒｄｉａ属種、回旋糸状虫、Ｏｒｉｅｎｔｉａ ｔｓｕｔｓｕｇａｍｕｓｈｉ、オルトミクソウイルス科（インフルエンザ）、Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｐａｒａｇｏｎｉｍｕｓ属種、ウェステルマン肺吸虫、パルボウイルスＢ１９、Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ属、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｊｉｒｏｖｅｃｉｉ、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、ライノウイルス、ライノウイルス、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ａｋａｒｉ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ属、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｐｒｏｗａｚｅｋｉｉ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｒｉｃｋｅｔｔｓｉｉ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｔｙｐｈｉ、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス、風疹ウイルス、サビアウイルス、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ属、Ｓａｒｃｏｐｔｅｓ ｓｃａｂｉｅｉ、ＳＡＲＳコロナウイルス、Ｓｃｈｉｓｔｏｓｏｍａ属、Ｓｈｉｇｅｌｌａ属、シンノンブル（Ｓｉｎ Ｎｏｍｂｒｅ）ウイルス、ハンタウイルス、Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｃｈｅｎｃｋｉｉ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ属、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｏｎｇｙｌｏｉｄｅｓ ｓｔｅｒｃｏｒａｌｉｓ、Ｔａｅｎｉａ属、Ｔａｅｎｉａ ｓｏｌｉｕｍ、ダニ媒介性脳炎ウイルス（ＴＢＥＶ）、Ｔｏｘｏｃａｒａ ｃａｎｉｓ又はＴｏｘｏｃａｒａ ｃａｔｉ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ、Ｔｒｉｃｈｉｎｅｌｌａ ｓｐｉｒａｌｉｓ、Ｔｒｉｃｈｏｍｏｎａｓ ｖａｇｉｎａｌｉｓ、Ｔｒｉｃｈｏｐｈｙｔｏｎ属種、Ｔｒｉｃｈｕｒｉｓ ｔｒｉｃｈｉｕｒａ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｃｒｕｚｉ、Ｕｒｅａｐｌａｓｍａ ｕｒｅａｌｙｔｉｃｕｍ、帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、Ｖａｒｉｏｌａ ｍａｊｏｒ又はＶａｒｉｏｌａ ｍｉｎｏｒ、ｖＣＪＤプリオン、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ、西ナイルウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、バンクロフト糸状虫、黄熱病ウイルス、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ、及びＹｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓの病原体。

【０２９０】

この文脈において、特に好ましいのは、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、デングウイルス、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、結核菌（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、狂犬病ウイルス、及び黄熱病ウイルスから選択される病原体に由来する抗原である。

【０２９１】

別の実施形態によれば、本明細書に記載される第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物は、ＲＳＶに由来する、好ましくは、呼吸器系病原体に由来する抗原（又はその断片又は変異体）を含まない。或いは、本明細書に記載される第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物は、好ましくは、ＨＩＶに由来する抗原（又はその断片又は変

異体）を含まない。この文脈においては、抗原は、ペプチド、タンパク質、又はＲＳＶ若しくはＨＩＶにそれぞれ由来するペプチド又はタンパク質をコードする核酸であることができる。

【０２９２】

更に、病原体抗原（感染症と関連する病原体に由来する抗原）は、好ましくは以下の抗原から選択することができる：外膜タンパク質Ａ、ＯｍｐＡ、バイオフィルム関連タンパク質Ｂａｐ、輸送タンパク質ＭｕｃＫ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ感染）；可変性表面糖タンパク質ＶＳＧ、微小管関連タンパク質ＭＡＰＰ１ ５、ｔｒａｎｓ－シアリダーゼＴＳＡ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ、アフリカ睡眠病（アフリカトリパノソーマ症））；ＨＩＶ ｐ２４抗原、ＨＩＶエンベロープタンパク質（Ｇｐ１２０、Ｇｐ４１、Ｇｐ１６０）、ポリタンパク質ＧＡＧ、ネガティブ因子タンパク質Ｎｅｆ、転写のｔｒａｎｓ－活性化因子Ｔａｔ（ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス）、ＡＩＤＳ（後天性免疫不全症候群））；ガラクトース阻害性接着タンパク質ＧＩＡＰ、２９ｋＤａ抗原Ｅｈ２９、Ｇａｌ／ＧａｌＮＡｃレクチン、タンパク質ＣＲＴ、１２５ｋＤａ免疫優勢抗原、タンパク質Ｍ１ ７、アドヘシンＡＤＨ１ １２、タンパク質ＳＴＲＰ（Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ、アメーバ症）；主要表面タンパク質１－５（ＭＳＰ１ ａ、ＭＳＰ１ ｂ、ＭＳＰ２、ＭＳＰ３、ＭＳＰ４、ＭＳＰ５）、ＩＶ型分泌系タンパク質（ＶｉｒＢ２、ＶｉｒＢ７、ＶｉｒＢ１ １、ＶｉｒＤ４）（Ａｎａｐｌａｓｍａ属、アナプラズマ症）；防御抗原ＰＡ、浮腫因子ＥＦ、致死因子ＬＦ、Ｓ層相同タンパク質ＳＬＨ（炭疽菌、炭疽病）；アクラノリシン、ホスホリパーゼＤ、コラーゲン結合タンパク質ＣｂｐＡ（Ａｒｃａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｍ、Ａｒｃａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｍ感染）；ヌクレオカプシドタンパク質ＮＰ、糖タンパク質前駆体ＧＰＣ、糖タンパク質ＧＰ１、糖タンパク質ＧＰ２（Ｇｕｎｉｎウイルス、アルゼンチン出血熱）；キチンタンパク質層タンパク質、１４ｋＤａ表面抗原Ａ１４、主要精子タンパク質ＭＳＰ、ＭＳＰ重合組織化タンパク質ＭＰＯＰ、ＭＳＰ線維タンパク質２ＭＦＰ２、ＭＳＰ重合活性化キナーゼＭＰＡＫ、ＡＢＡ－１様タンパク質ＡＬＢ、タンパク質ＡＢＡ－１、クチクリンＣＵＴ－１（Ａｓｃａｒｉｓ ｌｕｍｂｒｉｃｏｉｄｅｓ、回虫症）；４１ｋＤａアレルゲンＡｓｐ ｖ１ ３、アレルゲンＡｓｐ ｆ３、主要分生子表面タンパク質ｒｏｄｌｅｔＡ、プロテアーゼＰｅｐｌ ｐ、ＧＰＩアンカータンパク質Ｇｅｌ１ ｐ、ＧＰＩアンカータンパク質Ｃｒｆｌ ｐ（アスペルギルス属、アスペルギルス症）；ＶＰ２６ファミリータンパク質、ＶＰ２９タンパク質（アストロウイルス科、アストロウイルス感染）；桿小体関連タンパク質１ ＲＡＰ－１、メロゾイト表面抗原ＭＳＡ－１、ＭＳＡ－２（ａ１、ａ２、ｂ、ｃ）、１２Ｄ３、１ １ Ｃ５、２１ Ｂ４、Ｐ２９、赤血球表面抗原変異体ＶＥＳＡ１、頂端膜抗原１ＡＭＡ－１（Ｂａｂｅｓｉａ属、バベシア症）；ホモリシン、エンテロトキシンＣ、ＰＸ０１ －５１、グリコレートオキシダーゼ、ＡＢＣ輸送因子、ペニシリン結合（ｂｉｎｇｄｎ）タンパク質、亜鉛輸送因子ファミリータンパク質、シュードウリジンシンターゼＲｓｕ、プラスミド複製タンパク質ＲｅｐＸ、オリゴエンドペプチダーゼＦ、プロファージ膜タンパク質、タンパク質ＨｅｍＫ、鞭毛抗原Ｈ、２８．５ｋＤａ細胞表面抗原（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓ感染）；ラージＴ抗原ＬＴ、スモールＴ抗原、カプシドタンパク質ＶＰ１、カプシドタンパク質ＶＰ２（ＢＫウイルス、ＢＫウイルス感染）；２９ｋＤａタンパク質、キャスパーゼ３様抗原、糖タンパク質（Ｂｌａｓｔｏｃｙｓｔｉｓ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｓｔｏｃｙｓｔｉｓ ｈｏｍｉｎｉｓ感染）；酵母表面アドヘシンＷＩ－１（Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ、ブラストミセス症）；ヌクレオタンパク質Ｎ、ポリメラーゼＬ、基質タンパク質Ｚ、糖タンパク質ＧＰ（マチュポウイルス、ボリビア出血熱）；外表面タンパク質Ａ、ＯｓｐＡ、外表面タンパク質Ｂ、ＯｓｐＢ、外表面タンパク質Ｃ、ＯｓｐＣ、デコリン結合タンパク質Ａ、ＤｂｐＡ、デコリン結合タンパク質Ｂ、ＤｂｐＢ、鞭毛線維４１ｋＤａコアタンパク質Ｆｌａ、塩基性膜タンパク質Ａ前駆体ＢｍｐＡ（免疫優勢抗原Ｐ３９）、外表面２２ｋＤａリポタンパク質前駆体（抗原ＩＰＬ

Ａ７）、可変性表面リポタンパク質ｖｌｓＥ（Ｂｏｒｒｅｌｉａ属、Ｂｏｒｒｅｌｉａ感染）；ボツリヌス神経毒ＢｏＮＴ／Ａｌ、ＢｏＮＴ／Ａ２、ＢｏＮＴ／Ａ３、ＢｏＮＴ／Ｂ、ＢｏＮＴ／Ｃ、ＢｏＮＴ／Ｄ、ＢｏＮＴ／Ｅ、ＢｏＮＴ／Ｆ、ＢｏＮＴ／Ｇ、組換えボツリヌス毒素Ｆ　ＨｅドメインＦＨｃ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、ボツリヌス症（及び幼児ボツリヌス症））；ヌクレオカプシド、糖タンパク質前駆体（サビアウイルス、ブラジル出血熱）；銅／亜鉛スーパーオキシドジスムターゼＳｏｄＣ、バクテリオフェリチンＢｆｒ、５０Ｓリボソームタンパク質ｐｌＬ、ＯｍｐＡ様膜貫通ドメイン含有タンパク質Ｏｍｐ３１、免疫原性３９ｋＤａタンパク質Ｍ５　Ｐ３９、亜鉛ＡＢＣトランスポーターペリプラズム亜鉛結合（ｂｎｄｉｎｇ）タンパク質ｚｎｕＡ、ペリプラズム免疫原性タンパク質Ｂｐ２６、３０Ｓリボソームタンパク質ＳＩ　２　ＲｐｓＬ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧａｐ、２５ｋＤａ外膜免疫原性タンパク質前駆体Ｏｍｐ２５、侵入タンパク質Ｂ　ｌａｌＢ、トリガー因子Ｔｉｇ、分子シャペロンＤｎａＫ、推定ペプチジル－プロリルｃｉｓ－ｔｒａｎｓイソメラーゼＳｕｒＡ、リポタンパク質Ｏｍｐ１９、外膜タンパク質ＭｏｔＹ　Ｏｍｐ１　６、保存された外膜タンパク質Ｄ１５、リンゴ酸デヒドロゲナーゼＭｄｈ、ＩＶ型分泌系の成分（Ｔ４ＳＳ）ＶｉｒＪ、未知の機能のリポタンパク質ＢＡＢ１＿０１８７（Ｂｒｕｃｅｌｌａ属、ブルセラ症）；ＡＢＣトランスポーターファミリーのメンバー（ＬｏｌＣ、ＯｐｐＡ、及びＰｏｔＦ）、推定リポタンパク質放出系膜貫通タンパク質ＬｏｌＣ　Ｅ、フラジェリンＦｌｉＣ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ細胞内運動性Ａ　ＢｉｍＡ、細菌伸長因子－Ｔｕ　ＥＦ－Ｔｕ、１７ｋＤａ　ＯｍｐＡ様タンパク質、ｂｏａＡコードタンパク質、ｂｏａＢコードタンパク質（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ　ｃｅｐａｃｉａ及び他のＢｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ種、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ感染）；ミコリル－トランスフェラーゼＡｇ８５Ａ、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ６５、タンパク質ＴＢ１０．４、１９ｋＤａ抗原、タンパク質ＰｓｔＳ３、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ７０（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｕｌｃｅｒａｎｓ、ブルーリ潰瘍）；ノロウイルス主要及び非主要ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１及びＶＰ２、ゲノムポリタンパク質、サポウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１、タンパク質Ｖｐ３、ゲノムポリタンパク質（カリシウイルス科、カリシウイルス感染（ノロウイルス及びサポウイルス））；主要外膜タンパク質ＰｏｒＡ、フラジェリンＦｌａＡ、表面抗原ＣｊａＡ、フィブロネクチン結合タンパク質ＣａｄＦ、アスパラギン酸／グルタミン酸結合ＡＢＣトランスポータータンパク質ＰｅｂＩ　Ａ、タンパク質ＦｓｐＡ１、タンパク質ＦｓｐＡ２（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ属、カンピロバクター症）；解糖酵素エノラーゼ、分泌型アスパルチルプロテイナーゼＳＡＰ１－１０、グリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）結合細胞壁タンパク質、タンパク質Ｈｙｒ１、補体受容体３関連タンパク質ＣＲ３－ＲＰ、アドヘシンＡｌｓ３ｐ、熱ショックタンパク質９０ｋＤａ　ｈｓｐ９０、細胞表面疎水性タンパク質ＣＳＨ（通常はＣａｎｄｉｄａ　ａｌｂｉｃａｎｓ及び他のＣａｎｄｉｄａ種、カンジダ症）；１７ｋＤａ抗原、タンパク質Ｐ２６、トリマー自己輸送因子アドヘシンＴＡＡ、ＢａｒｔｏｎｅｌｌａアドヘシンＡ　ＢａｄＡ、可変的に発現される外膜タンパク質Ｖｏｍｐ、タンパク質Ｐａｐ３、タンパク質ＨｂｐＡ、エンベロープ関連プロテアーゼＨｔｒＡ、タンパク質ＯＭＰ８９、プロテインＧｒｏＥＬ、タンパク質ＬａｌＢ、タンパク質ＯＭＰ４３、ジヒドロリポアミドスクシニルトランスフェラーゼＳｕｃＢ（Ｂａｒｔｏｎｅｌｌａ　ｈｅｎｓｅｌａｅ、ネコ引っ掻き病）；無鞭毛体表面タンパク質－２、無鞭毛体特異的表面タンパク質ＳＳＰ４、クルジパイン、ｔｒａｎｓ－シアリダーゼＴＳ、トリポマスティゴート表面糖タンパク質ＴＳＡ－１、補体調節タンパク質ＣＲＰ－１０、タンパク質Ｇ４、タンパク質Ｇ２、パラキソネマルロッド（ｐａｒａｘｏｎｅｍａｌ　ｒｏｄ）タンパク質ＰＡＲ２、副鞭毛桿成分Ｐａｒｉ、ムチン関連表面タンパク質ＭＰＳＰ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｃｒｕｚｉ、シャーガス病（アメリカトリパノソーマ症））；エンベロープ糖タンパク質（ｇＢ、ｇＣ、ｇＥ、ｇＨ、ｇｌ、ｇＫ、ｇｌ＿）（帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、ニワトリ痘）；主要外膜タンパク質ＭＯＭＰ、推定外膜タンパク質ＰＭＰＣ、外膜複合タンパク質Ｂ　ＯｍｃＢ、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ６０　ＨＳＰ１０、タンパク質ＩｎｃＡ、ＩＩＩ型分泌系に由来する

タンパク質、リボヌクレアーゼリダクターゼ小鎖タンパク質ＮｒｄＢ、プラスミドタンパク質Ｐｇｐ３、クラミジア外部タンパク質Ｎ　ＣｏｐＮ、抗原ＣＴ５２１、抗原ＣＴ４２５、抗原ＣＴ０４３、抗原ＴＣ００５２、抗原ＴＣ０１８９、抗原ＴＣ０５８２、抗原ＴＣ０６６０、抗原ＴＣ０７２６、抗原ＴＣ０８１６、抗原ＴＣ０８２８（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ　ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、クラミジア）；低カルシウム応答タンパク質Ｅ　ＬＣｒＥ、クラミジア外部タンパク質Ｎ　ＣｏｐＮ、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼＰｋｎＤ、アシル担体タンパク質Ｓ－マロニルトランスフェラーゼＦａｂＤ、一本鎖ＤＮＡ結合タンパク質Ｓｓｂ、主要外膜タンパク質ＭＯＭＰ、外膜タンパク質２　Ｏｍｐ２、多型膜タンパク質ファミリー（Ｐｍｐｌ、Ｐｍｐ２、Ｐｍｐ３、Ｐｍｐ４、Ｐｍｐ５、Ｐｍｐ６、Ｐｍｐ７、Ｐｍｐ８、Ｐｍｐ９、Ｐｍｐ１０、Ｐｍｐ１　１、Ｐｍｐ１２、Ｐｍｐ１３、Ｐｍｐ１４、Ｐｍｐ１５、Ｐｍｐ１６、Ｐｍｐｌ　７、Ｐｍｐ１８、Ｐｍｐ１９、Ｐｍｐ２０、Ｐｍｐ２１）（Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ感染）；コレラ毒素Ｂ　ＣＴＢ、毒素同時調節ピリンＡ　ＴｃｐＡ、毒素同時調節ピリンＴｃｐＦ、毒素同時調節線毛生合成タンパク質Ｆ　ＴｃｐＦ、コレラ腸毒素サブユニットＡ、コレラ腸毒素サブユニットＢ、熱安定性腸毒素ＳＴ、マンノース感受性ヘマグルチニンＭＳＨＡ、外膜タンパク質ＵポリンｏｍｐＵ、ポリン（Ｐｏｒｉｎｇ）Ｂタンパク質、多型膜タンパク質－Ｄ（Ｖｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅ、コレラ）；プロピオニル－ＣｏＡカルボキシラーゼＰＣＣ、１４－３－３タンパク質、プロヒビチン、システインプロテアーゼ、グルタチオントランスフェラーゼ、ゲルソリン、カテプシンＬプロテイナーゼＣａｔＬ、テグメントタンパク質２０．８ｋＤａ　ＴＰ２０．８、テグメントタンパク質３１．８ｋＤａ　ＴＰ３１．８、リソホスファチジン酸ホスファターゼＬＰＡＰ（Ｃｌｏｎｏｒｃｈｉｓ　ｓｉｎｅｎｓｉｓ、肝吸虫症）；表面層タンパク質ＳＬＰ、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ抗原ＧＤＨ、毒素Ａ、毒素Ｂ、システインプロテアーゼＣｗｐ８４、システインプロテアーゼＣｗｐ１３、システインプロテアーゼＣｗｐ１９、細胞壁タンパク質ＣｗｐＶ、鞭毛タンパク質ＦｌｉＣ、鞭毛タンパク質ＦｌｉＤ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ感染）；ライノウイルス：カプシドタンパク質ＶＰ１、ＶＰ２、ＶＰ３、ＶＰ４；コロナウイルス：スパイク（ｓｐｒｉｋｅ）タンパク質Ｓ、エンベロープタンパク質Ｅ、膜タンパク質Ｍ、ヌクレオカプシドタンパク質Ｎ（通常はライノウイルス及びコロナウイルス、感冒（急性ウイルス性鼻咽頭炎；急性鼻感冒））；プリオンタンパク質Ｐｒｐ（ＣＪＤプリオン、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ））；エンベロープタンパク質Ｇｃ、エンベロープタンパク質Ｇｎ、ヌクレオカプシドタンパク質（クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱（ＣＣＨＦ））；ビルレンス関連ＤＥＡＤ－ボックスＲＮＡヘリカーゼＶＡＤ１、ガラクトキシロマンナンタンパク質ＧａｌＸＭ、グルクロノキシロマンナンＧＸＭ、マンノタンパク質ＭＰ（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ、クリプトコッカス症）；酸性リボソームタンパク質Ｐ２　ＣｐＰ２、ムチン抗原Ｍｕｄ、Ｍｕｃ２、Ｍｕｃ３、Ｍｕｃ４、Ｍｕｃ５、Ｍｕｃ６、Ｍｕｃ７、表面接着タンパク質ＣＰ２０、表面接着タンパク質ＣＰ２３、表面タンパク質ＣＰ１２、表面タンパク質ＣＰ２１、表面タンパク質ＣＰ４０、表面タンパク質ＣＰ６０、表面タンパク質ＣＰ１５、表面関連糖ペプチドｇｐ４０、表面関連糖ペプチドｇｐ１　５、オーシスト壁タンパク質ＡＢ、プロフィリンＰＲＦ、アピラーゼ（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ属、クリプトスポリジウム症）；脂肪酸及びレチノール結合タンパク質－１　ＦＡＲ－１、メタロプロテイナーゼの組織阻害剤ＴＩＭＰ（ＴＭＰ）、システインプロテイナーゼＡＣＥＹ－１、システインプロテイナーゼＡＣＣＰ－１、表面抗原Ａｃ－１　６、分泌タンパク質２　Ａｓｐ－２、メタロプロテアーゼ１　ＭＴＰ－１、アスパルチル（ａｓｐａｒｔｙｉ）プロテアーゼ阻害剤ＡＰＩ－１、表面関連抗原ＳＡＡ－１、成体特異的分泌因子Ｘａセリンプロテアーゼ阻害剤抗凝固剤ＡＰ、カテプシンＤ様アスパラギン酸プロテアーゼＡＲＲ－１（通常はＡｎｃｙｌｏｓｔｏｍａ　ｂｒａｚｉｌｉｅｎｓｅ；他の複数の寄生虫、皮膚幼虫移行症（ＣＬＭ））；カテプシンＬ様プロテアーゼ、５３／２５ｋＤａ抗原、８ｋＤａファミリーメンバー、周辺トリプシン様活性シスチ

セルクスタンパク質ＴｓＡｇ５、オンコスフェアタンパク質ＴＳＯＬ１８、オンコスフェアタンパク質ＴＳＯＬ４５－１　Ａ、乳酸デヒドロゲナーゼＡ　ＬＤＨＡ、乳酸デヒドロゲナーゼＢ　ＬＤＨＢ（Ｔａｅｎｉａ　ｓｏｌｉｕｍ、シスチセルクス症）；ｐｐ６５抗原、膜タンパク質ｐｐ１５、カプシド基部テグメントタンパク質ｐｐ１５０、タンパク質Ｍ４５、ＤＮＡポリメラーゼＵＬ５４、ヘリカーゼＵＬ１０５、糖タンパク質ｇＭ、糖タンパク質ｇＮ、糖タンパク質Ｈ、糖タンパク質Ｂ　ｇＢ、タンパク質ＵＬ８３、タンパク質ＵＬ９４、タンパク質ＵＬ９９（サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、サイトメガロウイルス感染）；カプシドタンパク質Ｃ、前膜タンパク質ｐｒＭ、膜タンパク質Ｍ、エンベロープタンパク質Ｅ（ドメインＩ、ドメインＩＩ、ドメインＩＩ）、プロテインＮＳ１、プロテインＮＳ２Ａ、プロテインＮＳ２Ｂ、プロテインＮＳ３、プロテインＮＳ４Ａ、プロテイン２Ｋ、プロテインＮＳ４Ｂ、プロテインＮＳ５（デングウイルス（ＤＥＮ－１、ＤＥＮ－２、ＤＥＮ－３及びＤＥＮ－４）－フラビウイルス、デング熱）；３９ｋＤａタンパク質（Ｄｉｅｎｔａｍｏｅｂａ　ｆｒａｇｉｌｉｓ、二核アメーバ症）；ジフテリア毒素前駆体Ｔｏｘ、ジフテリア毒素ＤＴ、ピリン特異的ソルターゼＳｒｔＡ、シャフトピリンタンパク質ＳｐａＡ、チップピリンタンパク質ＳｐａＣ、非主要ピリンタンパク質ＳｐａＢ、表面関連タンパク質ＤＩＰ１２８１（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、ジフテリア）；糖タンパク質ＧＰ、ヌクレオタンパク質ＮＰ、非主要基質タンパク質ＶＰ２４、主要基質タンパク質ＶＰ４０、転写活性化因子ＶＰ３０、ポリメラーゼコファクターＶＰ３５、ＲＮＡポリメラーゼＬ（エボラウイルス（ＥＢＯＶ）、エボラ出血熱）；プリオンタンパク質（ｖＣＪＤプリオン、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（ｖＣＪＤ、ｎｖＣＪＤ））；ＵｖｒＡＢＣ系タンパク質Ｂ、タンパク質Ｆｌｐ！、タンパク質Ｆｌｐ２、タンパク質Ｆｌｐ３、タンパク質ＴａｄＡ、ヘモグロビン受容体ＨｇｂＡ、外膜タンパク質ＴｄｈＡ、タンパク質ＣｐｓＲＡ、調節因子Cp_XR、タンパク質ＳａｐＡ、１８ｋＤａ抗原、外膜タンパク質ＮｃａＡ、タンパク質ＬｓｐＡ、タンパク質ＬｓｐＡ１、タンパク質ＬｓｐＡ２、タンパク質ＬｓｐＢ、外膜成分ＤｓｒＡ、レクチンＤｌｔＡ、リポタンパク質Ｈｉｐ、主要外膜タンパク質ＯＭＰ、外膜タンパク質ＯｍｐＡ２（ヘモフィルス・デュクレイ、軟性下疳）；アスパルチル（ａｓｐａｒｔｙｉ）プロテアーゼ１　Ｐｅｐ１、ホスホリパーゼＢ　ＰＬＢ、α－マンノシダーゼ１　ＡＭＮ１、グルカノシルトランスフェラーゼＧＥＬ１、ウレアーゼＵＲＥ、ペルオキシソーム基質タンパク質Ｐｍｐｌ、プロリンリッチ抗原Ｐｒａ、ヒト（ｈｕｍａｌ）Ｔ細胞反応性（ｒｅａｔｉｖｅ）タンパク質ＴｃｒＰ（Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ　ｉｍｍｉｔｉｓ及びＣｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ　ｐｏｓａｄａｓｉｉ、コクシジオイデス症）；アレルゲンＴｒｉ　ｒ２、熱ショックタンパク質６０　Ｈｓｐ６０、真菌アクチンＡｃｔ、抗原Ｔｒｉ　ｒ２、抗原Ｔｒｉ　ｒ４、抗原Ｔｒｉ　ｒ１、タンパク質ＩＶ、グリセロール－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧｐｄｌ、オスモセンサーＨｗＳｈｏｌ　Ａ、オスモセンサーＨｗＳｈｏｌ　Ｂ、ヒスチジンキナーゼＨｗＨｈｋ７Ｂ、アレルゲンＭａｌａ　ｓ１、アレルゲンＭａｌａ　ｓ１１、チオレドキシンＴｒｘ　Ｍａｌａ　ｓ１３、アレルゲンＭａｌａ　ｆ、アレルゲンＭａｌａ　ｓ（通常はＴｒｉｃｈｏｐｈｙｔｏｎ属種、Ｅｐｉｄｅｒｍｏｐｈｙｔｏｎ属種、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ属種、Ｈｏｒｔａｅａ　ｗｅｒｎｅｃｋｉ、皮膚糸状菌症）；タンパク質ＥＧ９５、タンパク質ＥＧ１０、タンパク質ＥＧ１８、タンパク質ＥｇＡ３１、タンパク質ＥＭ１８、抗原ＥＰＣ１、抗原Ｂ、抗原５、タンパク質Ｐ２９、タンパク質１４－３－３、８ｋＤａタンパク質、ミオフィリン、熱ショックタンパク質２０　Ｈｓｐ２０、糖タンパク質ＧＰ－８９、脂肪酸結合タンパク質ＦＡＰＢ（Ｅｃｈｉｎｏｃｏｃｃｕｓ属、エキノコッカス症）；主要表面タンパク質２　ＭＳＰ２、主要表面タンパク質４　ＭＳＰ４、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ１、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ２、外膜タンパク質ＯＭＰ、外膜タンパク質１９　ＯＭＰ－１９、主要抗原タンパク質ＭＡＰＩ、主要抗原タンパク質ＭＡＰ１－２、主要抗原タンパク質ＭＡＰＩ　Ｂ、主要抗原タンパク質ＭＡＰ１－３、Ｅｒｕｍ２５１０コードタンパク質、タンパク質ＧｒｏＥＬ、タンパク質ＧｒｏＥＳ、３０ｋＤａ主要外膜タンパク質、ＧＥ１００ｋＤａタンパク質、ＧＥ１３０ｋＤａタンパク質、ＧＥ１６０ｋＤａタンパク質（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ属、エールリヒ

ア症）；分泌抗原ＳａｇＡ、ｓａｇＡ様タンパク質ＳａｌＡ及びＳａｌＢ、コラーゲンアドヘシンＳｃｍ、表面タンパク質Ｆｍｓ１（ＥｂｐＡ（ｆｍ）、Ｆｍｓ５（ＥｂｐＢ（ｆｍ）、Ｆｍｓ９（ＥｐｂＣ（ｆｍ）及びＦｍｓ１０、タンパク質ＥｂｐＣ（ｆｍ）、９６ｋＤａ免疫保護糖タンパク質Ｇ１（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ属、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ感染）；ゲノムポリタンパク質、ポリメラーゼ３Ｄ、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ２、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ３、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ４、プロテアーゼ２Ａ、プロテアーゼ３Ｃ（エンテロウイルス属、エンテロウイルス感染）；外膜タンパク質ＯＭ、６０ｋＤａ外膜タンパク質、細胞表面抗原ＯｍｐＡ、細胞表面抗原ＯｍｐＢ（ｓｃａ５）、１３４ｋＤａ外膜タンパク質、３１ｋＤａ外膜タンパク質、２９．５ｋＤａ外膜タンパク質、細胞表面タンパク質ＳＣＡ４、細胞表面タンパク質Ａｄｒｌ（ＲＰ８２７）、細胞表面タンパク質Ａｄｒ２（ＲＰ８２８）、細胞表面タンパク質ＳＣＡ１、侵入タンパク質ｉｎｖＡ、細胞分裂タンパク質ｆｔｓ、分泌タンパク質ｓｅｃ　Ｏファミリー、ビルレンスタンパク質ｖｉｒＢ、ｔｌｙＡ、ｔｌｙＣ、パルブリン様タンパク質Ｐｉｐ、プレタンパク質トランスロカーゼＳｅｃＡ、１２０ｋＤａ表面タンパク質抗原ＳＰＡ、１３８ｋＤａ複合抗原、主要１００ｋＤタンパク質（タンパク質Ｉ）、細胞質内タンパク質Ｄ、防御表面タンパク質抗原ＳＰＡ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ　ｐｒｏｗａｚｅｋｉｉ、発疹チフス）；エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ－１、ＥＢＮＡ－２、ＥＢＮＡ－３Ａ、ＥＢＮＡ－３Ｂ、ＥＢＮＡ－３Ｃ、ＥＢＮＡリーダータンパク質（ＥＢＮＡ－ＬＰ））、潜伏膜タンパク質（ＬＭＰ－１、ＬＭＰ－２Ａ、ＬＭＰ－２Ｂ）、初期抗原ＥＢＶ－ＥＡ、膜抗原ＥＢＶ－ＭＡ、ウイルスカプシド抗原ＥＢＶ－ＶＣＡ、アルカリヌクレアーゼＥＢＶ－ＡＮ、糖タンパク質Ｈ、糖タンパク質ｇｐ３５０、糖タンパク質ｇｐＨ　Ｏ、糖タンパク質ｇｐ４２、糖タンパク質ｇＨｇＬ、糖タンパク質ｇＢ（エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）、エプスタイン・バーウイルス伝染性単核球症）；カプシドタンパク質ＶＰ２、カプシドタンパク質ＶＰ１、主要タンパク質ＮＳ１（パルボウイルスＢ１９、伝染性紅斑（第５病））；ｐｐ６５抗原、糖タンパク質１０５、主要カプシドタンパク質、エンベロープ糖タンパク質Ｈ、タンパク質Ｕ５１（ヒトヘルペスウイルス６（ＨＨＶ－６）及びヒトヘルペスウイルス７（ＨＨＶ－７）、突発性発疹）；チオレドキシン－グルタチオン（ｇ！ｕｔａｔｈｉｏｎｅ）リダクターゼＴＧＲ、カテプシンＬ１及びＬ２、クーニッツ型タンパク質ＫＴＭ、ロイシンアミノペプチダーゼＬＡＰ、システインプロテイナーゼＦａｓ２、サポシン様タンパク質－２　ＳＡＰ－２、チオレドキシンペルオキシダーゼＴＰｘ、Ｐｒｘ－１、Ｐｒｘ－２、カテプシンＩシステインプロテイナーゼＣＬ３、プロテアーゼカテプシンＬ　ＣＬ１、ホスホグリセリン酸キナーゼＰＧＫ、２７ｋＤａ分泌タンパク質、６０ｋＤａタンパク質ＨＳＰ３５α、グルタチオントランスフェラーゼＧＳＴ、２８．５ｋＤａテグメント抗原２８．５ｋＤａＴＡ、カテプシンＢ３プロテアーゼＣａｔＢ３、Ｉ型シスタチンステフィン－１、カテプシンＬ５、カテプシンＬＩ　ｇ及びカテプシンＢ、脂肪酸結合タンパク質ＦＡＢＰ、ロイシンアミノペプチダーゼＬＡＰ（Ｆａｓｃｉｏｌａ　ｈｅｐａｔｉｃａ及びＦａｓｃｉｏｌａ　ｇｉｇａｎｔｉｃａ、肝蛭症）；プリオンタンパク質（ＦＦＩプリオン、致死性家族性不眠症（ＦＦＩ））；毒アレルゲン相同体様タンパク質ＶＡＬ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－２、チオレドキシンペルオキシダーゼＴＰＸ、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、チオレドキシンペルオキシダーゼ２　ＴＰＸ－２、抗原性タンパク質ＳＸＰ（ペプチドＮ、Ｎ１、Ｎ２及びＮ３）、活性化関連タンパク質－１　ＡＳＰ－１、チオレドキシンＴＲＸ、トランスグルタミナーゼＢｍＴＧＡ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼＧＳＴ、ミオシン、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、１７５ｋＤａコラゲナーゼ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧＡＰＤＨ、クチクラコラーゲンＣｏｌ－４、分泌幼虫酸性タンパク質ＳＬＡＰ、キチナーゼＣＨＩ－１、マルトース結合タンパク質ＭＢＰ、解糖酵素フルクトース－１，６－ビスリン酸アルドラーゼＦｂａ、トロポミオシンＴＭＹ－１、線虫特異的遺伝子産物ＯｖＢ２０、オンコシスタチンＣＰＩ－２、Ｃｏｘ－２（フィラリア上科、フィラリア症）；ホスホリパーゼＣ　ＰＬＣ、熱不安定性腸毒素Ｂ、ロタ毒素成分１ｂ、タンパク質ＣＰＥ１２８１

、ピルビン酸フェレドキシンオキシドリダクターゼ、伸長因子Ｇ　ＥＦ－Ｇ、パーフリンゴリシンＯ　Ｐｆｏ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧａｐＣ、フルクトース－ビスリン酸アルドラーゼＡｌｆ２、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ腸毒素ＣＰＥ、α毒素ＡＴ、αトキソイドＡＴｄ、ε－トキソイドＥＴｄ、プロテインＨＰ、ラージ細胞毒素ＴｐｅＬ、エンド－β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼＮａｇｌｕ、ホスホグリセロムターゼＰｇｍ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓによる食中毒）；ロイコトキシンＩｋｔＡ、接着ＦａｄＡ、外膜タンパク質ＲａｄＤ、高分子量アルギニン結合タンパク質（Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ属、Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ感染）；ホスホリパーゼＣ　ＰＬＣ、熱不安定性腸毒素Ｂ、ロタ毒素成分ｌｂ、タンパク質ＣＰＥ１２８１、ピルビン酸フェレドキシンオキシドリダクターゼ、伸長因子Ｇ　ＥＦ－Ｇ、パーフリンゴリシンＯ　Ｐｆｏ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧａｐＣ、フルクトース－ビスリン酸アルドラーゼＡｌｆ２、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ腸毒素ＣＰＥ、α毒素ＡＴ、αトキソイドＡＴｄ、ε－トキソイドＥｔｄ、タンパク質ＨＰ、ラージ細胞毒素ＴｐｅＬ、エンド－β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼＮａｇｌｕ、ホスホグリセロムターゼＰｇｍ（通常はＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ；他のＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ種、ガス壊疽（クロストリジウム性筋壊死））；リパーゼＡ、リパーゼＢ、ペルオキシダーゼＤｅｃ１（Ｇｅｏｔｒｉｃｈｕｍ　ｃａｎｄｉｄｕｍ、ゲオトリクム症）；プリオンタンパク質（ＧＳＳプリオン、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（ＧＳＳ））；嚢胞壁タンパク質ＣＷＰｌ、ＣＷＰ２、ＣＷＰ３、表面タンパク質変異体ＶＳＰ、ＶＳＰｌ、ＶＳＰ２、ＶＳＰ３、ＶＳＰ４、ＶＳＰ５、ＶＳＰ６、５６ｋＤａ抗原、ピルビン酸フェレドキシンオキシドリダクターゼＰＦＯＲ、アルコールデヒドロゲナーゼＥ　ＡＤＨＥ、α－ジアルジン、α８－ジアルジン、α１－ジアルジン、β－ジアルジン、システインプロテアーゼ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼＧＳＴ、アルギニンデイミナーゼＡＤＩ、フルクトース－ｌ，６－ビスリン酸アルドラーゼＦＢＡ、Ｇｉａｒｄｉａトロホゾイト抗原ＧＴＡ（ＧＴＡ１、ＧＴＡ２）、オルニチンカルボキシルトランスフェラーゼＯＣＴ、筋線維集合様タンパク質ＳＡＬＰ、ウリジンホスホリル様タンパク質ＵＰＬ、α－チューブリン、β－チューブリン（Ｇｉａｒｄｉａ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、ジアルジア症）；ＡＢＣトランスポーターファミリーのメンバー（ＬｏｌＣ、ＯｐｐＡ及びＰｏｔＦ）、推定リポタンパク質放出系膜貫通タンパク質ＬｏｌＣ／Ｅ、フラジェリンＦｌｉＣ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ細胞内運動性Ａ　ＢｉｍＡ、細菌伸長因子－Ｔｕ　ＥＦ－Ｔｕ、１７ｋＤａＯｍｐＡ様タンパク質、ｂｏａＡコードタンパク質（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ　ｍａｌｌｅｉ、鼻疽）；シクロフィリンＣｙＰ、２４ｋＤａ第３期幼虫タンパク質ＧＳ２４、排出－分泌産物ＥＳＰ（４０、８０、１２０及び２０８ｋＤａ）（Ｇｎａｔｈｏｓｔｏｍａ　ｓｐｉｎｉｇｅｒｕｍ及びＧｎａｔｈｏｓｔｏｍａ　ｈｉｓｐｉｄｕｍ、顎口虫症）；ピリンタンパク質、非主要ピリン関連サブユニットｐｉｌＣ、主要ピリンサブユニット及び変異体ｐｉｌＥ、ｐｉｌＳ、相変異タンパク質ｐｏｒＡ、ポリンＢ　ＰｏｒＢ、タンパク質ＴｒａＤ、ナイセリア外膜抗原Ｈ．８、７０ｋＤａ抗原、主要外膜タンパク質ＰＩ、外膜タンパク質ＰＩＡ及びＰＩＢ、Ｗ抗原、表面タンパク質Ａ　ＮｓｐＡ、トランスフェリン結合タンパク質ＴｂｐＡ、トランスフェリン結合タンパク質ＴｂｐＢ、ＰＢＰ２、ｍｔｒＲコードタンパク質、ｐｏｎＡコードタンパク質、膜パーミアーゼＦｂｐＢＣ、ＦｂｐＡＢＣタンパク質系、ＬｂｐＡＢタンパク質、外膜タンパク質Ｏｐａ、外膜輸送因子ＦｅｔＡ、鉄抑制調節因子ＭｐｅＲ（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、淋病）；外膜タンパク質Ａ　ＯｍｐＡ、外膜タンパク質Ｃ　ＯｍｐＣ、外膜タンパク質Ｋ１７　ＯｍｐＫ１７（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｇｒａｎｕｌｏｍａｔｉｓ、鼠径部肉芽腫（ドノヴァン症））；フィブロネクチン結合タンパク質Ｓｆｂ、フィブロネクチン／フィブリノゲン結合タンパク質ＦＢＰ５４、フィブロネクチン結合タンパク質ＦｂａＡ、Ｍタンパク質１型　Ｅｍｍｌ、Ｍタンパク質６型　Ｅｍｍ６、免疫グロブリン結合タンパク質３５　Ｓｉｂ３５、表面タンパク質Ｒ２８　Ｓｐｒ２８、スーパーオキシドジスムターゼＳＯＤ、Ｃ５ａペ

プチダーゼＳｃｐＡ、抗原ｌ／ｌｌ　Ａｇｌ／ｌｌ、アドヘシンＡｓｐＡ、Ｇ関連α２－マクログロブリン結合タンパク質ＧＲＡＢ、表面フィブリルタンパク質Ｍ５（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ａ群連鎖球菌感染）；Ｃタンパク質β抗原、アルギニンデイミナーゼタンパク質、アドヘシンＢｉｂＡ、１０５ｋＤａタンパク質ＢＰＳ、表面抗原ｃ、表面抗原Ｒ、表面抗原Ｘ、トリプシン耐性タンパク質Ｒ１、トリプシン耐性タンパク質Ｒ３、トリプシン耐性タンパク質Ｒ４、表面免疫原性タンパク質Ｓｉｐ、表面タンパク質Ｒｉｂ、ロイシンリッチリピートタンパク質ＬｒｒＧ、セリンリッチリピートタンパク質Ｓｒｒ－２、Ｃタンパク質α－抗原Ｂｃａ、β抗原Ｂａｇ、表面抗原ε、α様タンパク質ＡＬＰ１、α様タンパク質ＡＬＰ５、表面抗原δ、α様タンパク質ＡＬＰ２、α様タンパク質ＡＬＰ３、α様タンパク質ＡＬＰ４、Ｃβタンパク質Ｂａｃ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｂ群連鎖球菌感染）；トランスフェリン結合タンパク質２　Ｔｂｐ２、ホスファターゼＰ４、外膜タンパク質Ｐ６、ペプチドグリカン関連リポタンパク質Ｐａｌ、タンパク質Ｄ、タンパク質Ｅ、接着及び浸透タンパク質Ｈａｐ、外膜タンパク質２６　Ｏｍｐ２６、外膜タンパク質Ｐ５（フィンブリン）、外膜タンパク質Ｄ１５、外膜タンパク質ＯｍｐＰ２、５’－ヌクレオチダーゼＮｕｃＡ、外膜タンパク質ＰＩ、外膜タンパク質Ｐ２、外膜リポタンパク質ＰｃＰ、リポタンパク質Ｅ、外膜タンパク質Ｐ４、フクロキナーゼＦｕｃＫ、［Ｃｕ，Ｚｎ］－スーパーオキシドジスムターゼＳｏｄＣ、プロテアーゼＨｔｒＡ、タンパク質０１４５、α－ガラクトシルセラミド（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ感染）；ポリメラーゼ３Ｄ、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ２、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ３、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ４、プロテアーゼ２Ａ、プロテアーゼ３Ｃ（エンテロウイルス、主にコクサッキーＡウイルス及びエンテロウイルス７１（ＥＶ７１）、手足口病（ＨＦＭＤ））；ＲＮＡポリメラーゼＬ、タンパク質Ｌ、糖タンパク質Ｇｎ、糖タンパク質Ｇｃ、ヌクレオカプシドタンパク質Ｓ、エンベロープ糖タンパク質Ｇ１、ヌクレオタンパク質ＮＰ、タンパク質Ｎ、ポリタンパク質Ｍ（シンノンブルウイルス、ハンタウイルス、ハンタウイルス肺症候群（ＨＰＳ））；熱ショックタンパク質ＨｓｐＡ、熱ショックタンパク質ＨｓｐＢ、クエン酸合成酵素ＧｌｔＡ、タンパク質ＵｒｅＢ、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ６０、好中球活性化タンパク質ＮＡＰ、カタラーゼＫａｔＡ、空胞化サイトトキシンＶａｃＡ、ウレアーゼαＵｒｅＡ、ウレアーゼβＵｒｅｂ、タンパク質Ｃｐｎ１０、タンパク質ｇｒｏＥＳ、熱ショックタンパク質Ｈｓｐｌ　Ｏ、タンパク質ＭｏｐＢ、細胞傷害性関連１０ｋＤａタンパク質ＣＡＧ、３６ｋＤａ抗原、β－ラクタマーゼＨｃｐＡ、β－ラクタマーゼＨｃｐＢ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ感染）；膜内在性タンパク質、凝集しやすいタンパク質、Ｏ－抗原、毒素－抗原Ｓｔｘ２Ｂ、毒素－抗原ＳｔｘＩ　Ｂ、接着－抗原断片Ｉｎｔ２８、タンパク質ＥｓｐＡ、タンパク質ＥｓｐＢ、インチミン、タンパク質Ｔｉｒ、タンパク質ｌｎｔＣ３００、タンパク質Ｅａｅ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　０１５７：Ｈ７、０１　１　１及びＯ１０４：Ｈ４、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ））；ＲＮＡポリメラーゼＬ、タンパク質Ｌ、糖タンパク質Ｇｎ、糖タンパク質Ｇｃ、ヌクレオカプシドタンパク質Ｓ、エンベロープ糖タンパク質Ｇ１、ヌクレオタンパク質ＮＰ、タンパク質Ｎ、ポリタンパク質Ｍ（ブニヤウイルス科、腎症候性出血熱（ＨＦＲＳ））；糖タンパク質Ｇ、基質タンパク質Ｍ、ヌクレオタンパク質Ｎ、融合タンパク質Ｆ、ポリメラーゼＬ、タンパク質Ｗ、タンパク質Ｃ、ホスホタンパク質ｐ、非構造タンパク質Ｖ（ヘニパウイルス（ヘンドラウイルス、ニパウイルス）、ヘニパウイルス感染）；ポリタンパク質、糖タンパク質Ｇｐ２、Ａ型肝炎表面抗原ＨＢＡｇ、タンパク質２Ａ、ウイルスタンパク質ＶＰ１、ウイルスタンパク質ＶＰ２、ウイルスタンパク質ＶＰ３、ウイルスタンパク質ＶＰ４、タンパク質Ｐ　１Ｂ、タンパク質Ｐ２Ａ、タンパク質Ｐ３ＡＢ、タンパク質Ｐ３Ｄ（Ａ型肝炎ウイルス、Ａ型肝炎）；Ｂ型肝炎表面抗原ＨＢｓＡｇ、Ｂ型肝炎コア抗原ＨｂｃＡｇ、ポリメラーゼ、タンパク質Ｈｂｘ、ｐｒｅＳ２ミドル表面タンパク質、表面タンパク質Ｌ、ラージＳタンパク質、ウイルスタンパク質ＶＰ１、ウイルスタンパク質ＶＰ２、ウイルスタンパク質ＶＰ３、ウ

イルスタンパク質ＶＰ４（Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｂ型肝炎）；エンベロープ糖タンパク質Ｅ１　ｇｐ３２　ｇｐ３５、エンベロープ糖タンパク質Ｅ２　ＮＳ１　ｇｐ６８　ｇｐ７０、カプシドタンパク質Ｃ、コアタンパク質Ｃｏｒｅ、ポリタンパク質、ウイルスタンパク質ＶＰ１、ウイルスタンパク質ＶＰ２、ウイルスタンパク質ＶＰ３、ウイルスタンパク質ＶＰ４、抗原Ｇ、タンパク質ＮＳ３、タンパク質ＮＳ５Ａ（Ｃ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎）；ウイルスタンパク質ＶＰ１、ウイルスタンパク質ＶＰ２、ウイルスタンパク質ＶＰ３、ウイルスタンパク質ＶＰ４、ラージ肝炎δ抗原、スモール肝炎δ抗原（Ｄ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎）；ウイルスタンパク質ＶＰ１、ウイルスタンパク質ＶＰ２、ウイルスタンパク質ＶＰ３、ウイルスタンパク質ＶＰ４、カプシドタンパク質Ｅ２（Ｅ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎）；糖タンパク質Ｌ　ＵＬ１、ウラシル－ＤＮＡグリコシラーゼＵＬ２、タンパク質ＵＬ３、タンパク質ＵＬ４、ＤＮＡ複製タンパク質ＵＬ５、ポータルタンパク質ＵＬ６、ビリオン成熟タンパク質ＵＬ７、ＤＮＡヘリカーゼＵＬ８、複製起点結合タンパク質ＵＬ９、糖タンパク質Ｍ　ＵＬ１０、タンパク質ＵＬ１　１、アルカリエキソヌクレアーゼＵＬ１２、セリン－トレオニンタンパク質キナーゼＵＬ１　３、テグメントタンパク質ＵＬ１４、ターミナーゼＵＬ１　５、テグメントタンパク質ＵＬ１　６、タンパク質ＵＬ１　７、カプシドタンパク質ＶＰ２３　ＵＬ１８、主要カプシドタンパク質ＶＰ５　ＵＬ１９、膜タンパク質ＵＬ２０、テグメントタンパク質ＵＬ２１、糖タンパク質Ｈ（ＵＬ２２）、チミジンキナーゼＵＬ２３、タンパク質ＵＬ２４、タンパク質ＵＬ２５、カプシドタンパク質Ｐ４０（ＵＬ２６、ＶＰ２４、ＶＰ２２Ａ）、糖タンパク質Ｂ（ＵＬ２７）、ＩＣＰ１８．５タンパク質（ＵＬ２８）、主要ＤＮＡ結合タンパク質ＩＣＰ８（ＵＬ２９）、ＤＮＡポリメラーゼＵＬ３０、核基質タンパク質ＵＬ３１、エンベロープ糖タンパク質ＵＬ３２、タンパク質ＵＬ３３、核内膜タンパク質ＵＬ３４、カプシドタンパク質ＶＰ２６（ＵＬ３５）、ラージテグメントタンパク質ＵＬ３６、カプシド集合タンパク質ＵＬ３７、ＶＰ１９Ｃタンパク質（ＵＬ３８）、リボヌクレオチドリダクターゼ（ラージサブユニット）ＵＬ３９、リボヌクレオチドリダクターゼ（スモールサブユニット）ＵＬ４０、テグメントタンパク質／ビリオン宿主シャットオフＶＨＳタンパク質（ＵＬ４１）、ＤＮＡポリメラーゼプロセッシビティ因子ＵＬ４２、膜タンパク質ＵＬ４３、糖タンパク質Ｃ（ＵＬ４４）、膜タンパク質ＵＬ４５、テグメントタンパク質ＶＰ１　１／１２（ＵＬ４６）、テグメントタンパク質ＶＰ１３／１４（ＵＬ４７）、ビリオン成熟タンパク質ＶＰ１６（ＵＬ４８、アルファ－ＴＩＦ）、エンベロープタンパク質ＵＬ４９、ｄＵＴＰジホスファターゼＵＬ５０、テグメントタンパク質ＵＬ５１、ＤＮＡヘリカーゼ／プライマーゼ複合体タンパク質ＵＬ５２、糖タンパク質Ｋ（ＵＬ５３）、転写調節タンパク質ＩＥ６３（ＩＣＰ２７、ＵＬ５４）、タンパク質ＵＬ５５、タンパク質ＵＬ５６、ウイルス複製タンパク質ＩＣＰ２２（ＩＥ６８、ＵＳ１）、タンパク質ＵＳ２、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼＵＳ３、糖タンパク質Ｇ（ＵＳ４）、糖タンパク質Ｊ（ＵＳ５）、糖タンパク質Ｄ（ＵＳ６）、糖タンパク質Ｉ（ＵＳ７）、糖タンパク質Ｅ（ＵＳ８）、テグメントタンパク質ＵＳ９、カプシド／テグメントタンパク質ＵＳ１０、Ｖｍｗ２１タンパク質（ＵＳ１　１）、ＩＣＰ４７タンパク質（ＩＥ１２、ＵＳ１２）、主要転写活性化因子ＩＣＰ４（ＩＥ１　７５、ＲＳＩ）、Ｅ３ユビキチンリガーゼＩＣＰＯ（ＩＥ１　１０、潜伏期関連タンパク質１　ＬＲＰ１、潜伏期関連タンパク質２　ＬＲＰ２、神経ビルレンス因子ＲＬ１（ＩＣＰ３４．５）、潜伏期関連転写物ＬＡＴ（単純ヘルペスウイルス１及び２（ＨＳＶ－１及びＨＳＶ－２）、単純ヘルペス）；熱ショックタンパク質Ｈｓｐ６０、細胞表面タンパク質Ｈ１　Ｃ、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ型ＤｐｐＩＶ、Ｍ抗原、７０ｋＤａタンパク質、１７ｋＤａヒストン様タンパク質（Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ　ｃａｐｓｕｌａｔｕｍ、ヒストプラズマ症）；脂肪酸及びレチノール結合タンパク質－１　ＦＡＲ－１、メタロプロテイナーゼの組織阻害剤ＴＩＭＰ（ＴＭＰ）、システインプロテイナーゼＡＣＥＹ－１、システインプロテイナーゼＡＣＣＰ－１、表面抗原Ａｃ－１６、分泌タンパク質２　ＡＳＰ－２、メタロプロテアーゼ１　ＭＴＰ－Ｉ、アスパルチルプロテアーゼ阻害剤ＡＰＩ－１、表面関連抗原ＳＡＡ－１、表面関連抗原ＳＡＡ－２、成体特異的分泌因子Ｘａ、セリンプロテアーゼ阻害剤抗凝固剤ＡＰ、カテプシ

ンＤ様アスパラギン酸プロテアーゼＡＲＲ－１、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼＧＳＴ、アスパラギン酸プロテアーゼＡＰＲ－１、アセチルコリンエステラーゼＡＣｈＥ（Ａｎｃｙｌｏｓｔｏｍａ ｄｕｏｄｅｎａｌｅ及びＮｅｃａｔｏｒ ａｍｅｒｉｃａｎｕｓ、鉤虫感染）；タンパク質ＮＳｌ、タンパク質ＮＰｌ、タンパク質ＶＰｌ、タンパク質ＶＰ２、タンパク質ＶＰ３（ヒトボカウイルス（ＨＢｏｖ）、ヒトボカウイルス感染）；主要表面タンパク質２　ＭＳＰ２、主要表面タンパク質４　ＭＳＰ４、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ１、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ２、外膜タンパク質ＯＭＰ、外膜タンパク質１９　ＯＭＰ－１９、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ－２、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ　Ｂ、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ－３、Ｅｒｕｍ２５１０コードタンパク質、タンパク質ＧｒｏＥＬ、タンパク質ＧｒｏＥＳ、３０ｋＤａ主要外膜タンパク質、ＧＥ　１００ｋＤａタンパク質、ＧＥ　１３０ｋＤａタンパク質、ＧＥ　１６０ｋＤａタンパク質（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ ｅｗｉｎｇｉｉ、ヒトｅｗｉｎｇｉｉエールリヒア症）；主要表面タンパク質１－５（ＭＳＰｌ　ａ、ＭＳＰＩ　ｂ、ＭＳＰ２、ＭＳＰ３、ＭＳＰ４、ＭＳＰ５）、ＩＶ型分泌系タンパク質ＶｉｒＢ２、ＶｉｒＢ７、ＶｉｒＢｌｌ、ＶｉｒＤ４（Ａｎａｐｌａｓｍａ ｐｈａｇｏｃｙｔｏｐｈｉｌｕｍ、ヒト顆粒球アナプラズマ症（ＨＧＡ））；タンパク質ＮＳｌ、小疎水性タンパク質ＮＳ２、ＳＨタンパク質、融合タンパク質Ｆ、糖タンパク質Ｇ、基質タンパク質Ｍ、基質タンパク質Ｍ２－１、基質タンパク質Ｍ２－２、ホスホタンパク質Ｐ、ヌクレオタンパク質Ｎ、ポリメラーゼＬ（ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）、ヒトメタニューモウイルス感染）；主要表面タンパク質２　ＭＳＰ２、主要表面タンパク質４　ＭＳＰ４、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ１、ＭＳＰ変異体ＳＧＶ２、外膜タンパク質ＯＭＰ、外膜タンパク質１９　ＯＭＰ－１９、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ－２、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ　Ｂ、主要抗原性タンパク質ＭＡＰＩ－３、Ｅｒｕｍ２５１０コードタンパク質、タンパク質ＧｒｏＥＬ、タンパク質ＧｒｏＥＳ、３０ｋＤａ主要外膜タンパク質、ＧＥ　１００ｋＤａタンパク質、ＧＥ　１３０ｋＤａタンパク質、ＧＥ　１６０ｋＤａタンパク質（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ ｃｈａｆｆｅｅｎｓｉｓ、ヒト単球性エールリヒア症）；複製タンパク質Ｅ１、調節タンパク質Ｅ２、タンパク質Ｅ３、タンパク質Ｅ４、タンパク質Ｅ５、タンパク質Ｅ６、タンパク質Ｅ７、タンパク質Ｅ８、主要カプシドタンパク質ＬＩ、非主要カプシドタンパク質Ｌ２（ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染）；融合タンパク質Ｆ、ヘマグルチニンノイラミダーゼＨＮ、糖タンパク質Ｇ、基質タンパク質Ｍ、ホスホタンパク質Ｐ、ヌクレオタンパク質Ｎ、ポリメラーゼＬ（ヒトパラインフルエンザウイルス（ＨＰＩＶ）、ヒトパラインフルエンザウイルス感染）；ヘマグルチニン（ＨＡ）、ノイラミニダーゼ（ＮＡ）、ヌクレオタンパク質（ＮＰ）、Ｍ１タンパク質、Ｍ２タンパク質、ＮＳ１タンパク質、ＮＳ２タンパク質（ＮＥＰタンパク質：核外輸送タンパク質）、ＰＡタンパク質、ＰＢ１タンパク質（ポリメラーゼ塩基性１タンパク質）、ＰＢ１－Ｆ２タンパク質、及びＰＢ２タンパク質（オルトミクソウイルス科、インフルエンザウイルス（流感））；ゲノムポリタンパク質、タンパク質Ｅ、タンパク質Ｍ、カプシドタンパク質Ｃ（日本（Ｇａｐａｎｅｓｅ）脳炎ウイルス、日本脳炎）；ＲＴＸ毒素、ＩＶ型線毛、主要線毛サブユニットＰｉｌＡ、調節転写因子ＰｉｌＳ及びＰｉｌＲ、タンパク質シグマ５４、外膜タンパク質（Ｋｉｎｇｅｌｌａ ｋｉｎｇａｅ、Ｋｉｎｇｅｌｌａ ｋｉｎｇａｅ感染）；プリオンタンパク質（クーループリオン、クルー）；ヌクレオタンパク質Ｎ、ポリメラーゼＬ、基質タンパク質Ｚ、糖タンパク質ＧＰ（ラッサウイルス、ラッサ熱）；ペプチドグリカン関連リポタンパク質ＰＡＬ、６０ｋＤａシャペロニンＣｐｎ６０（ｇｒｏＥＬ、ＨｓｐＢ）、ＩＶ型ピリンＰｉｌＥ、外膜タンパク質ＭＩＰ、主要外膜タンパク質ＭｏｍｐＳ、亜鉛メタロプロテイナーゼＭＳＰ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ、レジオネラ症（レジオネラ病、ポンティアック熱））；Ｐ４ヌクレアーゼ、タンパク質ＷＤ、リボヌクレオチドリダクターゼＭ２、表面膜糖タンパク質Ｐｇ４６、システインプロテイナーゼＣＰ、グルコース調節タンパク質７８　ＧＲＰ－７８、段階特異的Ｓ抗原様タンパク質Ａ２、ＡＴＰａｓｅ　Ｆｌ、β－チューブリン、熱ショックタンパク質７０　Ｈｓｐ７０、ＫＭＰ－１　１、

糖タンパク質ＧＰ６３、タンパク質ＢＴ１、ヌクレオシドヒドロラーゼＮＨ、細胞表面タンパク質Ｂ１、リボソームタンパク質ＰＩ様タンパク質ＰＩ、ステロール２４－ｃ－メチルトランスフェラーゼＳＭＴ、ＬＡＣＫタンパク質、ヒストンＨ１、ＳＰＢ１タンパク質、チオール特異的抗酸化剤ＴＳＡ、タンパク質抗原ＳＴＩ１、シグナルペプチダーゼＳＰ、ヒストンＨ２Ｂ、表面抗原ＰＳＡ－２、システインプロテイナーゼｂ　ＣｐＢ（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ属、リーシュマニア症）；主要膜タンパク質Ｉ、セリンリッチ抗原４５ｋＤａ、１０ｋＤａカペロニンＧｒｏＥＳ、ＨＳＰ　ｋＤａ抗原、アミノ－オキソノナノエート合成酵素ＡＯＮＳ、タンパク質リコンビナーゼＡ　ＲｅｃＡ、アセチル－／プロピオニル－コエンザイムＡカルボキシラーゼα、アラニンラセマーゼ、６０ｋＤａシャペロニン２、ＥＳＡＴ－６様タンパク質ＥｃｘＢ（Ｌ－ＥＳＡＴ－６）、タンパク質Ｌｓｒ２、タンパク質ＭＬ０２７６、ヘパリン結合ヘマグルチニンＨＢＨＡ、熱ショックタンパク質６５　Ｈｓｐ６５、ｍｙｃＰ１又はＭＬ００４１コードタンパク質、ｈｔｒＡ２又はＭＬ０１　７６コードタンパク質、ｈｔｒＡ４又はＭＬ２６５９コードタンパク質、ｇｃｐ又はＭＬ０３７９コードタンパク質、ｃｌｐＣ又はＭＬ０２３５コードタンパク質（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｅｐｒａｅ及びＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｅｐｒｏｍａｔｏｓｉｓ、ハンセン病）；外膜タンパク質ＬｉｐＬ３２、膜タンパク質ＬＩＣ１０２５８、膜タンパク質ＬＰ３０、膜タンパク質ＬＩＣ１２２３８、Ｏｍｐａ様タンパク質Ｌｓａ６６、表面タンパク質ＬｉｇＡ、表面タンパク質ＬｉｇＢ、主要外膜タンパク質ＯｍｐＬｌ、外膜タンパク質ＬｉｐＬ４１、タンパク質ＬｉｇＡｎｉ、表面タンパク質ＬｃｐＡ、接着タンパク質ＬｉｐＬ５３、外膜タンパク質ＵｐＬ３２、表面タンパク質Ｌｓａ６３、フラジェリンＦｌａＢ１、膜リポタンパク質ＬｉｐＬ２１、膜タンパク質ｐＬ４０、レプトスピラ表面アドヘシンＬｓａ２７、外膜タンパク質ＯｍｐＬ３６、外膜タンパク質ＯｍｐＬ３７、外膜タンパク質ＯｍｐＬ４７、外膜タンパク質ＯｍｐＬ５４、アシル（ａｃｙ）トランスフェラーゼＬｐｘＡ（Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ属レプトスピラ症）；リステリオリシンＯ前駆体Ｈｌｙ（ＬＬＯ）、侵入関連タンパク質ｌａｐ（Ｐ６０）、リステリオリシン調節タンパク質ＰｒｆＡ、亜鉛メタロプロテイナーゼＭｐｌ、フォスファチジルイノシトール－特異的ホスホリパーゼＣ　ＰＬＣ（ＰＩｃＡ、ＰＩｃＢ）、Ｏ－アセチルトランスフェラーゼＯａｔ、ＡＢＣトランスポーターパーミアーゼｌｍ．Ｇ＿１７７１、接着タンパク質ＬＡＰ、ＬＡＰ受容体Ｈｓｐ６０、アドヘシンＬａｐＢ、ヘモリシンリステリオリシンＯ　ＬＬＯ、タンパク質ＡｃｔＡ、インターナリンＡ　ＩｎＩＡ、タンパク質ＩｎｌＢ（Ｌｉｓｔｅｒｉａ　ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ、リステリア症）；外表面タンパク質Ａ　ＯｓｐＡ、外表面タンパク質ＯｓｐＢ、外表面タンパク質ＯｓｐＣ、デコリン結合タンパク質Ａ　ＤｂｐＡ、デコリン結合タンパク質Ｂ　ＤｂｐＢ、鞭毛線維４１ｋＤａコアタンパク質Ｆｌａ、塩基性膜タンパク質Ａ　ＢｍｐＡ（免疫優勢抗原Ｐ３９）、外表面２２ｋＤａリポタンパク質前駆体（抗原ＩＰＬＡ７）、可変性表面リポタンパク質ｖｌｓＥ（通常はＢｏｒｒｅｌｉａ　ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ及び他のＢｏｒｒｅｌｉａ種、ライム病（ライムボレリア症））；毒アレルゲン相同体様タンパク質ＶＡＬ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－２、チオレドキシンペルオキシダーゼＴＰＸ、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、チオレドキシンペルオキシダーゼ２　ＴＰＸ－２、抗原性タンパク質ＳＸＰ（ペプチドＮ、Ｎ１、Ｎ２及びＮ３）、活性化関連タンパク質－１　ＡＳＰ－１、チオレドキシンＴＲＸ、トランスグルタミナーゼＢｍＴＧＡ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼＧＳＴ、ミオシン、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、１７５ｋＤａコラゲナーゼ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧＡＰＤＨ、クチクラコラーゲンＣｏｌ－４、分泌幼虫酸性タンパク質ＳＬＡＰ、キチナーゼＣＨＩ－１、マルトース結合タンパク質ＭＢＰ、解糖酵素フルクトース－１，６－ビスリン酸アルドラーゼＦｂａ、トロポミオシンＴＭＹ－１、線虫特異的遺伝子産物ＯｖＢ２０、オンコシスタチンＣＰＩ－２、タンパク質Ｃｏｘ－２（Ｗｕｃｈｅｒｅｒｉａ　ｂａｎｃｒｏｆｔｉ及びＢｒｕｇｉａ　ｍａｌａｙｉ、リンパ管フィラリア症（象皮病））；糖タンパク質ＧＰ、基質タンパク質Ｚ、ポリメラーゼＬ、ヌクレオタンパク質Ｎ（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、リンパ球性脈絡髄膜炎）；トロンボスポンジン

関連無名タンパク質ＴＲＡＰ、ＳＳＰ２スポロゾイト表面タンパク質２、頂端膜抗原１ＡＭＡ１、桿小体膜抗原ＲＭＡ１、酸性塩基性リピート抗原ＡＢＲＡ、寄生胞タンパク質ＰＦ、タンパク質Ｐｖｓ２５、メロゾイト表面タンパク質１　ＭＳＰ－１、メロゾイト表面タンパク質２　ＭＳＰ－２、感染赤血球表面抗原ＲＥＳＡ、肝臓段階抗原３　ＬＳＡ－３、タンパク質Ｅｂａ－１　７５、セリンリピート抗原５　ＳＥＲＡ－５、スポロゾイト周囲タンパク質ＣＳ、メロゾイト表面タンパク質３　ＭＳＰ３、メロゾイト表面タンパク質８　ＭＳＰ８、エノラーゼＰＦ１０、肝細胞赤血球タンパク質１７ｋＤａ　ＨＥＰ１７、赤血球膜タンパク質１　ＥＭＰ１、タンパク質Ｋベータメロゾイト表面タンパク質４／５　ＭＳＰ　４／５、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ９０、グルタミン酸リッチタンパク質ＧＬＵＲＰ、メロゾイト表面タンパク質４　ＭＳＰ－４、タンパク質ＳＴＡＲＰ、スポロゾイト周囲タンパク質関連抗原前駆体ＣＲＡ（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属、マラリア）；ヌクレオタンパク質Ｎ、膜関連タンパク質ＶＰ２４、非主要ヌクレオタンパク質ＶＰ３０、ポリメラーゼコファクターＶＰ３５、ポリメラーゼＬ、基質タンパク質ＶＰ４０、エンベロープ糖タンパク質ＧＰ（マールブルグウイルス、マールブルグ出血熱（ＭＨＦ））；タンパク質Ｃ、基質タンパク質Ｍ、ホスホタンパク質Ｐ、非構造タンパク質Ｖ、ヘマグルチニン糖タンパク質Ｈ、ポリメラーゼＬ、ヌクレオタンパク質Ｎ、融合タンパク質Ｆ（麻疹ウイルス、麻疹）；ＡＢＣトランスポーターファミリーのメンバー（ＬｏｌＣ、ＯｐｐＡ及びＰｏｔＦ）、推定リポタンパク質放出系膜貫通タンパク質ＬｏｌＣ／Ｅ、フラジェリンＦｌｉＣ、ブルクホルデリア細胞内運動性Ａ　ＢｉｍＡ、細菌伸長因子－Ｔｕ　ＥＦ－Ｔｕ、１７ｋＤａ　ＯｍｐＡ様タンパク質、ｂｏａＡコードタンパク質、ｂｏａＢコードタンパク質（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ　ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ、類鼻疽（ホイットモア症））；ピリンタンパク質、非主要ピリン関連サブユニットｐｉｌＣ、主要ピリンサブユニット及び変異体ｐｉｌＥ、ｐｉｌＳ、相変異タンパク質ｐｏｒＡ、ポリンＢ　ＰｏｒＢ、タンパク質ＴｒａＤ、ナイセリア外膜抗原Ｈ．８、７０ｋＤａ抗原、主要外膜タンパク質ＰＩ、外膜タンパク質ＰＩＡ及びＰＩＢ、Ｗ抗原、表面タンパク質Ａ　ＮｓｐＡ、トランスフェリン結合タンパク質ＴｂｐＡ、トランスフェリン結合タンパク質ＴｂｐＢ、ＰＢＰ２、ｍｔｒＲコードタンパク質、ｐｏｎＡコードタンパク質、膜パーミアーゼＦｂｐＢＣ、ＦｂｐＡＢＣタンパク質系、ＬｂｐＡＢタンパク質、外膜タンパク質Ｏｐａ、外膜輸送因子ＦｅｔＡ、鉄抑制調節因子ＭｐｅＲ、因子Ｈ結合タンパク質ｆＨｂｐ、アドヘシンＮａｄＡ、タンパク質ＮｈｂＡ、リプレッサーＦａｒＲ（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、髄膜炎菌疾患）；６６ｋＤａタンパク質、２２ｋＤａタンパク質（通常はＭｅｔａｇｏｎｉｍｕｓ　ｙｏｋｏｇａｗａｉ、横川吸虫症）；極管タンパク質（グルゲア（Ｇｌｕｇｅａ）においては３４、７５及び１７０ｋＤａ、脳炎性胞子虫（Ｅｎｃｅｐｈａｌｉｔｏｚｏｏｎ）においては３５、５５及び１５０ｋＤａ）、キネシン関連タンパク質、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ最大ユニット、内在性膜タンパク質と類似ＹＩＰＡ、抗サイレンシングタンパク質１、熱ショック転写因子ＨＳＦ、タンパク質キナーゼ、チミジンキナーゼ、ＮＯＰ－２様核タンパク質（Ｍｉｃｒｏｓｐｏｒｉｄｉａ　ｐｈｙｌｕｍ、ミクロスポリジア症）；ＣＡＳＰ８及びＦＡＤＤ様アポトーシス調節因子、グルタチオンペルオキシダーゼＧＰＸ１、ＲＮＡヘリカーゼＮＰＨ－ＩＩ　ＮＰＨ２、ポリ（Ａ）ポリメラーゼ触媒サブユニットＰＡＰＬ、主要エンベロープタンパク質Ｐ４３Ｋ、初期転写因子７０ｋＤａサブユニットＶＥＴＦＳ、初期転写因子８２ｋＤａサブユニットＶＥＴＦＬ、メタロエンドペプチダーゼＧ１型、ヌクレオシド三リン酸１　ＮＰＨ１、複製タンパク質Ａ２８様ＭＣ１３４Ｌ、ＲＮＡポリメラーゼ７ｋＤａサブユニットＲＰ０７（伝染性軟属腫ウイルス（ＭＣＶ）、伝染性軟属腫（ＭＱ））；基質タンパク質Ｍ、ホスホタンパク質Ｐ／Ｖ、小疎水性タンパク質ＳＨ、ヌクレオタンパク質Ｎ、タンパク質Ｖ、融合糖タンパク質Ｆ、ヘマグルチニン－ノイラミニダーゼＨＮ、ＲＮＡポリメラーゼＬ（ムンプスウイルス、おたふく風邪）；外膜タンパク質ＯＭ、細胞表面抗原ＯｍｐＡ、細胞表面抗原ＯｍｐＢ（ｓｃａ５）、細胞表面タンパク質ＳＣＡ４、細胞表面タンパク質ＳＣＡ１、細胞質内タンパク質Ｄ、結晶性表面層タンパク質ＳＬＰ、防御表面タンパク質抗原ＳＰＡ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ　ｔｙｐｈｉ、マウスチフス（発疹チフス））；アドヘシン

Ｐ１、接着Ｐ３０、タンパク質ｐ１　１　６、タンパク質Ｐ４０、細胞骨格タンパク質ＨＭＷ１、細胞骨格タンパク質ＨＭＷ２、細胞骨格タンパク質ＨＭＷ３、ＭＰＮ１５２コードタンパク質、ＭＰＮ４２６コードタンパク質、ＭＰＮ４５６コードタンパク質、ＭＰＮ－５００コードタンパク質（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、マイコプラズマ肺炎）；ＮｏｃＡ、鉄依存性調節タンパク質、ＶａｐＡ、ＶａｐＤ、ＶａｐＦ、ＶａｐＧ、カゼイン分解性プロテアーゼ、フィラメントチップ関連４３ｋＤａタンパク質、タンパク質Ｐ２４、タンパク質Ｐ６１、１５ｋＤａタンパク質、５６ｋＤａタンパク質（通常はＮｏｃａｒｄｉａ　ａｓｔｅｒｏｉｄｅｓ及び他のＮｏｃａｒｄｉａ種、ノカルジア症）；毒アレルゲン相同体様タンパク質ＶＡＬ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－１、大量幼虫転写物ＡＬＴ－２、チオレドキシンペルオキシダーゼＴＰＸ、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、チオレドキシンペルオキシダーゼ２　ＴＰＸ－２、抗原性タンパク質ＳＸＰ（ペプチドＮ、Ｎ１、Ｎ２及びＮ３）、活性化関連タンパク質－１　ＡＳＰ－１、チオレドキシンＴＲＸ、トランスグルタミナーゼＢｍＴＧＡ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼＧＳＴ、ミオシン、スズメバチアレルゲン相同体ＶＡＨ、１７５ｋＤａコラゲナーゼ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼＧＡＰＤＨ、クチクラコラーゲンＣｏｌ－４、分泌幼虫酸性タンパク質ＳＬＡＰ、キチナーゼＣＨＩ－１、マルトース結合タンパク質ＭＢＰ、解糖酵素フルクトース－１，６－ビスリン酸アルドラーゼＦｂａ、トロポミオシンＴＭＹ－１、線虫特異的遺伝子産物ＯｖＢ２０、オンコシスタチンＣＰＩ－２、Ｃｏｘ－２（Ｏｎｃｈｏｃｅｒｃａ　ｖｏｌｖｕｌｕｓ、糸状虫症（河川盲目症））；４３ｋＤａ分泌糖タンパク質、糖タンパク質ｇｐＯ、糖タンパク質ｇｐ７５、抗原Ｐｂ２７、抗原Ｐｂ４０、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ６５、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ７０、熱ショックタンパク質Ｈｓｐ９０、タンパク質Ｐ１０、トリオースリン酸イソメラーゼＴＰＩ、Ｎ－アセチル－グルコサミン結合レクチンパラコクシン、２８ｋＤａタンパク質Ｐｂ２８（Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ　ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、パラコクシジオイド症（南アメリカブラストミセス症））；２８ｋＤａクルジパイン様システインプロテアーゼＰｗ２８ＣＣＰ（通常はウェステルマン肺吸虫及び他のパラゴニムス種、肺吸虫症）；外膜タンパク質ＯｍｐＨ、外膜タンパク質Ｏｍｐ２８、タンパク質ＰＭ１５３９、タンパク質ＰＭ０３５５、タンパク質ＰＭ１４１　７、修復タンパク質ＭｕｔＬ、タンパク質ＢｃｂＣ、タンパク質ＰＭ０３０５、ギ酸デヒドロゲナーゼ－Ｎ、タンパク質ＰＭ０６９８、タンパク質ＰＭ１４２２、ＤＮＡジャイレース、リポタンパク質ＰｌｐＥ、接着タンパク質Ｃｐ３９、ヘム獲得系受容体ＨａｓＲ、３９ｋＤａ莢膜タンパク質、鉄調節ＯＭＰ　ＩＲＯＭＰ、外膜タンパク質ＯｍｐＡ８７、線毛（ｆｉｍｂｒｉａ！）タンパク質Ｐｔｆ、線毛サブユニットタンパク質ＰｔｆＡ、トランスフェリン結合タンパク質ＴｂｐＩ、エステラーゼ酵素ＭｅｓＡ、Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ　ｍｕｌｔｏｃｉｄａ毒素ＰＭＴ、接着タンパク質Ｃｐ３９（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ属、パスツレラ症）；「線維性ヘマグルチニンＦｈａＢ、アデニル酸シクラーゼＣｙａＡ、百日咳毒素サブユニット４前駆体ＰｔｘＤ、ペルタクチン前駆体Ｐｒｎ、毒素サブユニット１　ＰｔｘＡ、タンパク質Ｃｐｎ６０、タンパク質ｂｒｋＡ、百日咳毒素サブユニット２前駆体ＰｔｘＢ、百日咳毒素サブユニット３前駆体ＰｔｘＣ、百日咳毒素サブユニット５前駆体ＰｔｘＥ、ペルタクチンＰｒｎ、タンパク質Ｆｉｍ２、タンパク質Ｆｉｍ３；「（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、ペルツシス（百日咳））；」Ｆ１莢膜抗原、ビルレンス関連Ｖ抗原、分泌エフェクタータンパク質ＬｃｒＶ、Ｖ抗原、外膜プロテアーゼＰｌａ、分泌エフェクタータンパク質ＹｏｐＤ、推定分泌タンパク質チロシンホスファターゼＹｏｐＨ、針複合体主要サブユニットＹｓｃＦ、タンパク質キナーゼＹｏｐＯ、推定自己輸送因子タンパク質ＹａｐＦ、内膜ＡＢＣトランスポーターＹｂｔＱ（Ｉｒｐ７）、推定糖結合タンパク質ＹＰＯ０６１２、熱ショックタンパク質９０　ＨｔｐＧ、推定スルファターゼタンパク質ＹｄｅＮ、外膜リポタンパク質担体タンパク質ＬｏｌＡ、分泌シャペロンＹｅｒＡ、推定リポタンパク質ＹＰＯ０４２０、溶血素活性化因子タンパク質ＨｐｍＢ、ペスチシン／エルシニアバクチン外膜受容体Ｐｓｎ、分泌エフェクタータンパク質ＹｏｐＥ、分泌エフェクタータンパク質ＹｏｐＦ、分泌エフェクタータンパク質ＹｏｐＫ、外膜タンパク質Ｙ

ｏｐＮ、外膜タンパク質ＹｏｐＭ、コアグラーゼ（Ｃｏａｇｕｉａｓｅ）／フィブリノリシン前駆体Ｐｌａ；（Ｙｅｒｓｉｎｉａ　ｐｅｓｔｉｓ、伝染病）；タンパク質ＰｈｐＡ、表面アドヘシンＰｓａＡ、ニューモリシンＰｌｙ、ＡＴＰ依存的プロテアーゼＣｌｐ、リポエート－タンパク質リガーゼＬｐｌＡ、細胞壁表面アンカータンパク質ｐｓｒＰ、ソルターゼＳｒｔＡ、グルタミル－ｔＲＮＡ合成酵素ＧＩｔＸ、コリン結合タンパク質ＡＣｂｐＡ、ニューモコッカス表面タンパク質Ａ　ＰｓｐＡ、ニューモコッカス表面タンパク質Ｃ　ＰｓｐＣ、６－ホスホグルコン酸デヒドロゲナーゼＧｎｄ、鉄結合タンパク質ＰｉａＡ、ムレインヒドロラーゼＬｙｔＢ、プロテオンＬｙｔＣ、プロテアーゼＡ１（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、肺炎球菌感染）；主要表面タンパク質Ｂ、ケキシン様プロテアーゼＫＥＸ１、タンパク質Ａ１２、５５ｋＤａ抗原Ｐ５５、主要表面糖タンパク質Ｍｓｇ（Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ　ｊｉｒｏｖｅｃｉｉ、ニューモシスチス肺炎（ＰＣＰ））；ゲノムポリタンパク質、ポリメラーゼ３Ｄ、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ２、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ３、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ４、プロテアーゼ２Ａ、プロテアーゼ３Ｃ（ポリオウイルス、急性灰白髄炎）；タンパク質Ｎｆａ１、エキセンジン３、分泌リパーゼ、カテプシンＢ様プロテアーゼ、システインプロテアーゼ、カテプシン、ペルオキシレドキシン、タンパク質Ｃｒｙｌ　Ａｃ（通常はＮａｅｇｌｅｒｉａ　ｆｏｗｌｅｒｉ、原発性アメーバ性髄膜脳炎（ＰＡＭ））；アグノタンパク質、ラージＴ抗原、スモールＴ抗原、主要カプシドタンパク質ＶＰ１、非主要カプシドタンパク質Ｖｐ２（ＪＣウイルス、進行性多巣性白質脳症）；低カルシウム応答タンパク質Ｅ　ＬＣｒＥ、クラミジア外膜タンパク質Ｎ　ＣｏｐＮ、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ　ＰｋｎＤ、アシル担体タンパク質Ｓ－マロニルトランスフェラーゼＦａｂＤ、一本鎖ＤＮＡ結合タンパク質Ｓｓｂ、主要外膜タンパク質ＭＯＭＰ、外膜タンパク質２　Ｏｍｐ２、多型膜タンパク質ファミリー（Ｐｍｐ１、Ｐｍｐ２、Ｐｍｐ３、Ｐｍｐ４、Ｐｍｐ５、Ｐｍｐ６、Ｐｍｐ７、Ｐｍｐ８、Ｐｍｐ９、Ｐｍｐ１０、Ｐｍｐｌ　ｌ、Ｐｍｐ１２、Ｐｍｐ１３、Ｐｍｐｌ　４、Ｐｍｐ１５、Ｐｍｐ１６、Ｐｍｐ１　７、Ｐｍｐ１８、Ｐｍｐ１９、Ｐｍｐ２０、Ｐｍｐ２１）（Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ　ｐｓｉｔｔａｃｉ、オウム病）；外膜タンパク質ＰＩ、熱ショックタンパク質Ｂ　ＨｓｐＢ、ペプチドＡＢＣトランスポーター、ＧＴＰ結合タンパク質、タンパク質ｌｃｍＢ、リボヌクレアーゼＲ、ホスファターゼＳｉｘＡ、タンパク質ＤｓｂＤ、外膜タンパク質ＴｏｌＣ、ＤＮＡ結合タンパク質ＰｈｏＢ、ＡＴＰａｓｅ　ＤｏｔＢ、熱ショックタンパク質Ｂ　ＨｓｐＢ、膜タンパク質Ｃｏｍｌ、２８ｋＤａタンパク質、ＤＮＡ－３－メチルアデニングリコシダーゼＩ、外膜タンパク質ＯｍｐＨ、外膜タンパク質ＡｄａＡ、グリシン切断系Ｔタンパク質（Ｃｏｘｉｅｌｌａ　ｂｕｒｎｅｔｉｉ、Ｑ熱）；ヌクレオタンパク質Ｎ、ラージ構造タンパク質Ｌ、ホスホタンパク質Ｐ、基質タンパク質Ｍ、糖タンパク質Ｇ（狂犬病ウイルス、狂犬病）；融合タンパク質Ｆ、ヌクレオタンパク質Ｎ、基質タンパク質Ｍ、基質タンパク質Ｍ２－１、基質タンパク質Ｍ２－２、ホスホタンパク質Ｐ、小疎水性タンパク質ＳＨ、主要表面糖タンパク質Ｇ、ポリメラーゼＬ、非構造タンパク質１　ＮＳ１、非構造タンパク質２　ＮＳ２（呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、呼吸器合胞体ウイルス感染）；ゲノムポリタンパク質、ポリメラーゼ３Ｄ、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ１、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ２、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ３、ウイルスカプシドタンパク質ＶＰ４、プロテアーゼ２Ａ、プロテアーゼ３Ｃ（ライノウイルス、ライノウイルス感染）；外膜タンパク質ＯＭ、細胞表面抗原ＯｍｐＡ、細胞表面抗原ＯｍｐＢ（ｓｃａ５）、細胞表面タンパク質ＳＣＡ４、細胞表面タンパク質ＳＣＡ１、タンパク質ＰＳ１２０、細胞質内タンパク質Ｄ、防御表面タンパク質抗原ＳＰＡ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ属、リケッチア感染）；外膜タンパク質ＯＭ、細胞表面抗原ＯｍｐＡ、細胞表面抗原ＯｍｐＢ（ｓｃａ５）、細胞表面タンパク質ＳＣＡ４、細胞表面抗原ＳＣＡ１、細胞質内タンパク質Ｄ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ　ａｋａｒｉ、リケッチア痘）；エンベロープ糖タンパク質ＧＰ、ポリメラーゼＬ、ヌクレオタンパク質Ｎ、非構造タンパク質ＮＳＳ（リフトバレー熱ウイルス、リフトバレー熱（ＲＶＦ））；外膜タンパク質ＯＭ、細胞表面抗原ＯｍｐＡ、細胞表面抗原ＯｍｐＢ（ｓｃａ５）

、細胞表面タンパク質ＳＣＡ４、細胞表面タンパク質ＳＣＡ１、細胞質内タンパク質Ｄ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ　ｒｉｃｋｅｔｔｓｉｉ、ロッキー山紅斑熱（ＲＭＳＦ））；非構造タンパク質６　ＮＳ６、非構造タンパク質２　ＮＳ２、中間カプシドタンパク質ＶＰ６、内部カプシドタンパク質ＶＰ２、非構造タンパク質３　ＮＳ３、ＲＮＡ指向性ＲＮＡポリメラーゼＬ、タンパク質ＶＰ３、非構造タンパク質１　ＮＳ１、非構造タンパク質５　ＮＳ５、外部カプシド糖タンパク質ＶＰ７、非構造糖タンパク質４　ＮＳ４、外部カプシドタンパク質ＶＰ４；（ロタウイルス、ロタウイルス感染）；ポリタンパク質Ｐ２００、糖タンパク質Ｅ１、糖タンパク質Ｅ２、タンパク質ＮＳ２、カプシドタンパク質Ｃ（風疹ウイルス、風疹）；シャペロニンＧｒｏＥＬ（ＭｏｐＡ）、イノシトールリン酸ホスファターゼＳｏｐＢ、熱ショックタンパク質ＨｓｌＵ、シャペロンタンパク質ＤｎａＪ、タンパク質ＴｖｉＢ、タンパク質ＩｒｏＮ、フラジェリンＦｌｉＣ、侵入タンパク質ＳｉｐＣ、糖タンパク質ｇｐ４３、外膜タンパク質ＬａｍＢ、外膜タンパク質ＰａｇＣ、外膜タンパク質ＴｏｌＣ、外膜タンパク質ＮｍｐＣ、外膜タンパク質ＦａｄＬ、輸送タンパク質ＳａｄＡ、トランスフェラーゼＷｇａＰ、エフェクタータンパク質ＳｉｆＡ、ＳｔｅＣ、ＳｓｅＬ、ＳｓｅＪ及びＳｓｅＦ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ属、サルモネラ症）；タンパク質１４、非構造タンパク質ＮＳ７ｂ、非構造タンパク質ＮＳ８ａ、タンパク質９ｂ、タンパク質３ａ、ヌクレオタンパク質Ｎ、非構造タンパク質ＮＳ３ｂ、非構造タンパク質ＮＳ６、タンパク質７ａ、非構造タンパク質ＮＳ８ｂ、膜タンパク質Ｍ、エンベロープ小膜タンパク質ＥｓＭ、レプリカーゼポリタンパク質１ａ、スパイク糖タンパク質Ｓ、レプリカーゼポリタンパク質１　ａｂ；（ＳＡＲＳコロナウイルス、ＳＡＲＳ（重症急性呼吸器症候群））；セリンプロテアーゼ、非定型サルコプテス抗原１ＡＳＡ１、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼＧＳＴ、システインプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、アポリポタンパク質（Ｓａｒｃｏｐｔｅｓ　ｓｃａｂｉｅｉ、疥癬）；グルタチオンＳ－トランスフェラーゼＧＳＴ、パラミオシン、ヘモグロビナーゼＳＭ３２、主要卵抗原、１４ｋＤａ脂肪酸結合タンパク質Ｓｍｌ　４、主要幼虫表面抗原Ｐ３７、２２．６ｋＤａテグメント抗原、カルパインＣＡＮＰ、三リン酸イソメラーゼＴｉｍ、表面タンパク質９Ｂ、外部カプシドタンパク質ＶＰ２、２３ｋＤａ内在膜タンパク質Ｓｍ２３、Ｃｕ／Ｚｎスーパーオキシドジスムターゼ、糖タンパク質Ｇｐ、ミオシン（Ｓｃｈｉｓｔｏｓｏｍａ属、シストソマ症（ビルハルツ吸虫病））；６０ｋＤａシャペロニン、５６ｋＤａ型特異的抗原、ピルビン酸リン酸ジキナーゼ、４－ヒドロキシ安息香酸オクタプレニルトランスフェラーゼ（Ｏｒｉｅｎｔｉａ　ｔｓｕｔｓｕｇａｍｕｓｈｉ、つつが虫病）；デヒドロゲナーゼＧｕａＢ、侵入タンパク質Ｓｐａ３２、インバシンＩｐａＡ、インバシンＩｐａＢ、インバシンＩｐａＣ、インバシンＩｐａＤ、インバシンＩｐａＨ、インバシンＩｐａＪ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ属、シゲラ症（細菌性赤痢））；タンパク質Ｐ５３、ビリオンタンパク質ＵＳ１０相同体、転写調節因子ＩＥ６３、転写トランス活性化因子ＩＥ６２、プロテアーゼＰ３３、αｔｒａｎｓ－誘導因子７４ｋＤａタンパク質、デオキシウリジン５’－三リン酸ヌクレオチドヒドロラーゼ、転写トランス活性化因子ＩＥ４、膜タンパク質ＵＬ４３相同体、核ホスホタンパク質ＵＬ３相同体、核タンパク質ＵＬ４相同体、複製起点結合タンパク質、膜タンパク質２、ホスホタンパク質３２、タンパク質５７、ＤＮＡポリメラーゼプロセッシビティ因子、ポータルタンパク質５４、ＤＮＡプライマーゼ、テグメントタンパク質ＵＬ１４相同体、テグメントタンパク質ＵＬ２１相同体、テグメントタンパク質ＵＬ５５相同体、三部分ターミナーゼサブユニットＵＬ３３相同体、三部分ターミナーゼサブユニットＵＬ１５相同体、カプシド結合タンパク質４４、ビリオンパッケージングタンパク質４３（帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、帯状疱疹（Ｈｅｒｐｅｓ　ｚｏｓｔｅｒ））；トランケート型３－βヒドロキシ－５－エンステロイドデヒドロゲナーゼ相同体、ビリオン膜タンパク質Ａ１３、タンパク質Ａ１　９、タンパク質Ａ３１、トランケート型タンパク質Ａ３５相同体、タンパク質Ａ３７．５相同体、タンパク質Ａ４７、タンパク質Ａ４９、タンパク質Ａ５１、セマフォリン様タンパク質Ａ４３、セリンプロテイナーゼ阻害剤１、セリンプロテイナーゼ阻害剤２、セリンプロテイナーゼ阻害剤３、タンパク質Ａ６、タンパク質Ｂ１５、タンパク質Ｃ１、タンパク質Ｃ５、タンパク質Ｃ６、タンパク質Ｆ７、タン

パク質Ｆ８、タンパク質Ｆ９、タンパク質Ｆ１　１、タンパク質Ｆ１４、タンパク質Ｆ１５、タンパク質Ｆ１　６（Ｖａｒｉｏｌａ　ｍａｊｏｒ又はＶａｒｉｏｌａ　ｍｉｎｏｒ、天然痘（バリオラ））；アドヘシン／糖タンパク質ｇｐ７０、プロテアーゼ（Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ　ｓｃｈｅｎｃｋｉｉ、スポロトリクム症）；ヘム鉄結合タンパク質ＩｓｄＢ、コラーゲンアドヘシンＣｎａ、クランピング因子Ａ　ＣｌｆＡ、タンパク質ＭｅｃＡ、フィブロネクチン結合タンパク質Ａ　ＦｎｂＡ、腸毒素Ａ型　ＥｎｔＡ、腸毒素Ｂ型　ＥｎｔＢ、腸毒素Ｃ型　ＥｎｔＣＩ、腸毒素Ｃ型　ＥｎｔＣ２、腸毒素Ｄ型　ＥｎｔＤ、腸毒素Ｅ型　ＥｎｔＥ、毒素ショック症候群毒素－１　ＴＳＳＴ－１、スタフィロキナーゼ、ペニシリン結合タンパク質２ａ　ＰＢＰ２ａ（ＭｅｃＡ）、分泌抗原ＳｓｓＡ（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ属、ブドウ球菌食中毒）；ヘム鉄結合タンパク質ＩｓｄＢ、コラーゲンアドヘシンＣｎａ、クランピング因子Ａ　ＣｌｆＡ、タンパク質ＭｅｃＡ、フィブロネクチン結合タンパク質Ａ　ＦｎｂＡ、腸毒素Ａ型　ＥｎｔＡ、腸毒素Ｂ型　ＥｎｔＢ、腸毒素Ｃ型　ＥｎｔＣＩ、腸毒素Ｃ型　ＥｎｔＣ２、腸毒素Ｄ型　ＥｎｔＤ、腸毒素Ｅ型　ＥｎｔＥ、毒素ショック症候群毒素－１　ＴＳＳＴ－１、スタフィロキナーゼ、ペニシリン結合タンパク質２ａ　ＰＢＰ２ａ（ＭｅｃＡ）、分泌抗原ＳｓｓＡ（例えば、ａｕｒｅｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ属、ブドウ球菌感染）；抗原Ｓｓ－ＩＲ、抗原ＮＩＥ、ストロンギラスタシン、Ｎａ＋－Ｋ＋ＡＴＰａｓｅ　Ｓｓｅａｔ－６、トロポマイシンＳｓＴｍｙ－１、タンパク質ＬＥＣ－５、４１ｋＤａ抗原Ｐ５、４１ｋＤａ幼虫タンパク質、３１ｋＤａ幼虫タンパク質、２８ｋＤａ幼虫タンパク質（Ｓｔｒｏｎｇｙｌｏｉｄｅｓ　ｓｔｅｒｃｏｒａｌｉｓ、糞線虫症）；グリセロホスホジエステルホスホジエステラーゼＧｌｐＱ（Ｇｐｄ）、外膜タンパク質ＴｍｐＢ、タンパク質Ｔｐ９２、抗原ＴｐＦ１、反復タンパク質Ｔｐｒ、反復タンパク質Ｆ　ＴｐｒＦ、反復タンパク質Ｇ　ＴｐｒＧ、反復タンパク質Ｉ　Ｔｐｒｌ、反復タンパク質Ｊ　ＴｐｒＪ、反復タンパク質Ｋ　ＴｐｒＫ、トレポネマ膜タンパク質Ａ　ＴｍｐＡ、リポタンパク質、１５ｋＤａ　Ｔｐｐ１５、４７ｋＤａ膜抗原、ミニフェリチンＴｐＦ１、アドヘシンＴｐ０７５１、リポタンパク質ＴＰ０１３６、タンパク質ＴｐＮ１　７、タンパク質ＴｐＮ４７、外膜タンパク質ＴＰ０１３６、外膜タンパク質ＴＰ０１５５、外膜タンパク質ＴＰ０３２６、外膜タンパク質ＴＰ０４８３、外膜タンパク質ＴＰ０９５６（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ　ｐａｌｌｉｄｕｍ、梅毒）；カテプシンＬ様プロテアーゼ、５３／２５ｋＤａ抗原、８ｋＤａファミリーメンバー、周辺トリプシン様活性シスチセルクスタンパク質ＴｓＡｇ５、オンコスフェアタンパク質ＴＳＯＬ１８、オンコスフェアタンパク質ＴＳＯＬ４５－１　Ａ、乳酸デヒドロゲナーゼＡ　ＬＤＨＡ、乳酸デヒドロゲナーゼＢ　ＬＤＨＢ（Ｔａｅｎｉａ属、テニヤ条虫症）；破傷風毒素ＴｅｔＸ、破傷風毒素Ｃ　ＴＴＣ、１４０ｋＤａ　Ｓ層タンパク質、フラボタンパク質β－サブユニットＣＴ３、ホスホリパーゼ（レシチナーゼ）、ホスホキャリアタンパク質Ｈｐｒ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｔｅｔａｎｉ、破傷風（開口障害））；ゲノムポリタンパク質、タンパク質Ｅ、タンパク質Ｍ、カプシドタンパク質Ｃ（ダニ媒介性脳炎ウイルス（ＴＢＥＶ）、ダニ媒介性脳炎）；５８ｋＤａ抗原、６８ｋＤａ抗原、トキソカラ幼虫排出－分泌抗原ＴＥＳ、３２ｋＤａ糖タンパク質、糖タンパク質ＴＥＳ－７０、糖タンパク質ＧＰ３１、排出－分泌抗原ＴｃＥＳ－５７、腸周囲液抗原Ｐｅ、可溶性抽出物抗原Ｅｘ、排出／分泌幼虫抗原ＥＳ、抗原ＴＥＳ－１２０、ポリタンパク質アレルゲンＴＢＡ－１、カテプシンＬ様システインプロテアーゼｃ－ｃｐｌ－１、２６ｋＤａタンパク質（Ｔｏｘｏｃａｒａ　ｃａｎｉｓ又はＴｏｘｏｃａｒａ　ｃａｔｉ、トキソカラ症（眼幼虫移行症（ＯＬＭ）及び内臓幼虫移行症（ＶＬＭ））；短糸タンパク質（ＭＩＣ１、ＭＩＣ２、ＭＩＣ３、ＭＩＣ４、ＭＩＣ５、ＭＩＣ６、ＭＩＣ７、ＭＩＣ８）、桿小体タンパク質Ｒｏｐ２、桿小体タンパク質（Ｒｏｐ１、Ｒｏｐ２、Ｒｐｏ３、Ｒｏｐ４、Ｒｏｐ５、Ｒｏｐ６、Ｒｏｐ７、Ｒｏｐ１６、Ｒｊｏｐ１　７）、タンパク質ＳＲ１、表面抗原Ｐ２２、主要抗原ｐ２４、主要表面抗原ｐ３０、高密度顆粒タンパク質（ＧＲＡ１、ＧＲＡ２、ＧＲＡ３、ＧＲＡ４、ＧＲＡ５、ＧＲＡ６、ＧＲＡ７、ＧＲＡ８、ＧＲＡ９、ＧＲＡ１０）、２８ｋＤａ抗原、表面抗原ＳＡＧ１、ＳＡＧ２関連抗原、ヌクレオシドトリホスファターゼ１、ヌクレオシドトリホスファターゼ２、タンパク質Ｓ

ｔｔ３、ＨｅｓＢ様ドメイン含有タンパク質、ロンボイド様プロテアーゼ５、トキソメプシン１（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉ、トキソプラズマ症）；４３ｋＤａ分泌糖タンパク質、５３ｋＤａ分泌糖タンパク質、パラミオシン、抗原Ｔｓ２１、抗原Ｔｓ８７、抗原ｐ４６０００、ＴＳＬ－１抗原、カベオリン－１　ＣＡＶ－１、４９ｋＤａ新生幼虫抗原、プロサポシン相同体、セリンプロテアーゼ、セリンプロテイナーゼ阻害剤、４５ｋＤａ糖タンパク質Ｇｐ４５（Ｔｒｉｃｈｉｎｅｌｌａ　ｓｐｉｒａｌｉｓ、施毛虫症）；Ｍｙｂ様転写因子（Ｍｙｂ１、Ｍｙｂ２、Ｍｙｂ３）、接着タンパク質ＡＰ２３、接着タンパク質ＡＰ３３、接着タンパク質ＡＰ３３－３、アドヘシンＡＰ５１、アドヘシンＡＰ６５、接着タンパク質ＡＰ６５－１、α－アクチニン、キネシン関連タンパク質、テニューリン、６２ｋＤａプロテイナーゼ、スブチリシン様セリンプロテアーゼＳＵＢ１、システインプロテイナーゼ遺伝子３　ＣＰ３、α－エノラーゼＥｎｏ１、システインプロテイナーゼＣＰ３０、熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ７０、Ｈｓｐ６０）、免疫原性タンパク質Ｐ２７０、（Ｔｒｉｃｈｏｍｏｎａｓ　ｖａｇｉｎａｌｉｓ、トリコモナス症）；β－チューブリン、４７ｋＤａタンパク質、分泌白血球様プロテイナーゼ－１　ＳＬＰ－１、５０ｋＤａタンパク質ＴＴ５０、１７ｋＤａ抗原、４３／４７ｋＤａタンパク質（Ｔｒｉｃｈｕｒｉｓ　ｔｒｉｃｈｉｕｒａ、鞭虫症（鞭虫感染））；タンパク質ＥＳＡＴ－６（ＥｓｘＡ）、１０ｋＤａ濾過物抗原ＥｓｘＢ、分泌抗原８５－Ｂ　ＦＢＰＢ、フィブロネクチン結合タンパク質Ａ　ＦｂｐＡ（Ａｇ８５Ａ）、セリンプロテアーゼＰｅｐＡ、ＰＰＥファミリータンパク質ＰＰＥ１８、フィブロネクチン結合タンパク質Ｄ　ＦｂｐＤ、免疫原性タンパク質ＭＰＴ６４、分泌タンパク質ＭＰＴ５１、カタラーゼ－ペルオキシダーゼ－ペルオキシニトリターゼＴ　ＫＡＴＧ、ペリプラズムリン酸結合リポタンパク質ＰＳＴＳ３（ＰＢＰ－３、Ｐｈｏｓ－１）、鉄調節ヘパリン結合ヘマグルチニンＨｂｈａ、ＰＰＥファミリータンパク質ＰＰＥ１４、ＰＰＥファミリータンパク質ＰＰＥ６８、タンパク質Ｍｔｂ７２Ｆ、タンパク質Ａｐａ、免疫原性タンパク質ＭＰＴ６３、ペリプラズムリン酸結合リポタンパク質ＰＳＴＳ１（ＰＢＰ－１）、分子シャペロンＤｎａＫ、細胞表面リポタンパク質Ｍｐｔ８３、リポタンパク質Ｐ２３、リン酸輸送系パーミアーゼタンパク質ｐｓｔＡ、１４ｋＤａ抗原、フィブロネクチン結合タンパク質Ｃ　ＦｂｐＣＩ、アラニンデヒドロゲナーゼＴＢ４３、グルタミン合成酵素１、ＥＳＸ－１タンパク質、タンパク質ＣＦＰ１０、ＴＢＩ　０．４タンパク質、タンパク質ＭＰＴ８３、タンパク質ＭＴＢ１２、タンパク質ＭＴＢ８、Ｒｐｆ様タンパク質、タンパク質ＭＴＢ３２、タンパク質ＭＴＢ３９、クリスタリン、熱ショックタンパク質ＨＳＰ６５、タンパク質ＰＳＴ－Ｓ（通常は結核菌、結核）；外膜タンパク質ＦｏｂＡ、外膜タンパク質ＦｏｂＢ、細胞内増殖遺伝子座ＩｇｌＣｌ、細胞内増殖遺伝子座ＩｇｌＣ２、アミノトランスフェラーゼＷｂｔ１、シャペロニンＧｒｏＥＬ、１７ｋＤａ主要膜タンパク質ＴＵＬ４、リポタンパク質ＬｐｎＡ、キチナーゼファミリー１８タンパク質、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、Ｎｉｆ３ファミリータンパク質、ＩＶ型線毛グリコシル化タンパク質、外膜タンパク質ｔｏｌＣ、ＦＡＤ結合ファミリータンパク質、ＩＶ型ピリンマルチマー外膜タンパク質、２成分センサータンパク質ＫｄｐＤ、シャペロンタンパク質ＤｎａＫ、タンパク質ＴｏｌＱ（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、野兎病）；ＭＢ抗原、ウレアーゼ、タンパク質ＧｙｒＡ、タンパク質ＧｙｒＢ、タンパク質ＰａｒＣ、タンパク質ＰａｒＥ、脂質結合膜タンパク質ＬＡＭＰ、チミジンキナーゼＴＫ、ホスホリパーゼＰＬ－Ａ１、ホスホリパーゼＰＬ－Ａ２、ホスホリパーゼＰＬ－Ｃ、表面発現９６ｋＤａ抗原；（Ｕｒｅａｐｌａｓｍａ　ｕｒｅａｌｙｔｉｃｕｍ、Ｕｒｅａｐｌａｓｍａ　ｕｒｅａｌｙｔｉｃｕｍ感染）；非構造ポリタンパク質、構造ポリタンパク質、カプシドタンパク質ＣＰ、タンパク質Ｅ１、タンパク質Ｅ２、タンパク質Ｅ３、プロテアーゼＰＩ、プロテアーゼＰ２、プロテアーゼＰ３（ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎）；糖タンパク質ＧＰ、基質タンパク質Ｚ、ポリメラーゼＬ、ヌクレオタンパク質Ｎ（グアナリトウイルス、ベネズエラ出血熱）；ポリタンパク質、タンパク質Ｅ、タンパク質Ｍ、カプシドタンパク質Ｃ、プロテアーゼＮＳ３、タンパク質ＮＳ１、タンパク質ＮＳ２Ａ、タンパク質ＡＳ２Ｂ、タンパク質ＮＳ４Ａ、タンパク質ＮＳ４Ｂ、タンパク質ＮＳ５（西ナイルウイルス、西ナ

イル熱）；カプシドタンパク質ＣＰ、タンパク質Ｅ１、タンパク質Ｅ２、タンパク質Ｅ３、プロテアーゼＰ２（西部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎）；ゲノムポリタンパク質、タンパク質Ｅ、タンパク質Ｍ、カプシドタンパク質Ｃ、プロテアーゼＮＳ３、タンパク質ＮＳ１、タンパク質ＮＳ２Ａ、タンパク質ＡＳ２Ｂ、タンパク質ＮＳ４Ａ、タンパク質ＮＳ４Ｂ、タンパク質ＮＳ５（黄熱ウイルス、黄熱病）；推定Ｙｏｐ標的化タンパク質ＹｏｂＢ、エフェクタータンパク質ＹｏｐＤ、エフェクタータンパク質ＹｏｐＥ、タンパク質ＹｏｐＨ、エフェクタータンパク質ＹｏｐＪ、タンパク質移行タンパク質ＹｏｐＫ、エフェクタータンパク質ＹｏｐＴ、タンパク質ＹｐｋＡ、鞭毛生合成タンパク質ＦｌｈＡ、ペプチダーゼＭ４８、カリウム流出系ＫｅｆＡ、転写調節因子ＲｏｖＡ、アドヘシンＩｆｐ、移行タンパク質ＬｃｒＶ、タンパク質ＰｃｒＶ、インバシンＩｎｖ、外膜タンパク質ＯｍｐＦ様ポリン、アドヘシンＹａｄＡ、タンパク質キナーゼＣ、ホスホリパーゼＣＩ、タンパク質ＰｓａＡ、マンノシルトランスフェラーゼ様タンパク質ＷｂｙＫ、タンパク質ＹｓｃＵ、抗原ＹＰＭａ（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ感染）；エフェクタータンパク質ＹｏｐＢ、６０ｋＤａシャペロニン、タンパク質ＷｂｃＰ、チロシンタンパク質ホスファターゼＹｏｐＨ、タンパク質ＹｏｐＱ、腸毒素、ガラクトシドパーミアーゼ、リダクターゼＮｒｄＥ、タンパク質ＹａｓＮ、インバシンＩｎｖ、アドヘシンＹａｄＡ、外膜ポリンＦ　ＯｍｐＦ、タンパク質ＵｓｐＡ１、タンパク質ＥｉｂＡ、タンパク質Ｈｉａ、細胞表面タンパク質Ａｉｌ、シャペロンＳｙｃＤ、タンパク質ＬｃｒＤ、タンパク質ＬｃｒＧ、タンパク質ＬｃｒＶ、タンパク質ＳｙｃＥ、タンパク質ＹｏｐＥ、調節因子タンパク質ＴｙｅＡ、タンパク質ＹｏｐＭ、タンパク質ＹｏｐＮ、タンパク質ＹｏｐＯ、タンパク質ＹｏｐＴ、タンパク質ＹｏｐＤ、プロテアーゼＣｌｐＰ、タンパク質ＭｙｆＡ、タンパク質ＦｉｌＡ、及びタンパク質ＰｓａＡ（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ、エルシニア症）。（括弧内は、抗原が誘導される特定の病原体又は病原体の科と、抗原が関連する感染症である）。

【０２９３】

したがって、１つの特定の実施形態では、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物は、本明細書に列挙する病原体のうちの１以上の感染を治療又は予防するためのものである（又は有用である）。或いは、かかる病原体に関連する状態、障害、又は疾患を治療又は予防するためのものである（又は有用である）。

【０２９４】

本発明の全ての態様において、本発明において有用であるエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、腫瘍又は癌細胞のアミノ酸配列に由来していてよい（例えば、前記アミノ酸配列から単離されるか、前記アミノ酸配列に由来するか、前記アミノ酸配列に関連するか、又は前記アミノ酸配列と相同な配列を有するか、又は前記アミノ酸配列の変異体であってよい）。

【０２９５】

用語「腫瘍」及び「癌」は、当業者にはよく理解されており、異常に成長した（又は成長している）組織の量という意味も含む。癌は、悪性腫瘍、即ち、被験体の身体の他の部分に浸潤するか又は広がる能力と共に、異常な細胞成長を含む疾患の群という意味を含む。しかし、全ての腫瘍が癌性である訳ではなく、良性腫瘍は、被験体の身体の他の部分には広がらない。したがって、腫瘍細胞又は癌細胞は、例えば、転移を形成するか又は生じさせる癌細胞を含む、それぞれ、腫瘍又は癌に含まれている（又は含まれていた）細胞という意味を含む。

【０２９６】

したがって、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物の特定の実施形態では、少なくともエピトープのアミノ酸配列は、腫瘍又は癌細胞、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する。かかる特定の実施形態では、第１の抗原性組成物に含まれているか又は第１の抗原性組成物に含まれている核酸コンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び第２の抗原性組成物に含まれているｍＲＮ

Ａコンストラクトによってコードされている免疫原性ペプチド又はポリペプチドは、腫瘍若しくは癌細胞、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する。

【０２９７】

全てのかかる実施形態において、腫瘍又は癌細胞由来のエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドを「腫瘍抗原」と記載することもある。

【０２９８】

腫瘍抗原は、好ましくは、哺乳類、特に、ヒトの腫瘍（例えば、全身又は固形腫瘍疾患）を特徴付ける（腫瘍）細胞の表面に位置する。腫瘍抗原は、正常細胞に比べて腫瘍細胞において過剰発現しているタンパク質から選択してもよい。更に、腫瘍抗原は、それ自体変性していない（変性していなかった）（又は元々それ自体変性していなかった）が、想定される腫瘍に関連する細胞内で発現する抗原も含む。腫瘍供給血管又はその（再）形成に関連する抗原、特に新血管形成に関連する抗原、例えば、ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦの等の成長因子も腫瘍抗原に含まれる。腫瘍に関連する抗原は更に、細胞又は組織由来の抗原、典型的には腫瘍を組み込む細胞又は組織由来の抗原を含む。更に、癌疾患に罹患している（告知された又は告知されていない）患者では何らかの物質（通常は、タンパク質又はペプチド）が発現し、前記患者の体液中で前記物質の濃度が増大する。これら物質も「腫瘍抗原」と称されるが、免疫応答誘導物質の厳格な意味における抗原ではない。腫瘍抗原のクラスは、腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）及び腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に更に分類される。ＴＳＡは、腫瘍細胞のみで発現することができ、正常な「健常」細胞では発現しない。ＴＳＡは、典型的には、腫瘍特異的変異によって生じる。より一般的なＴＡＡは、通常、腫瘍細胞及び健常細胞の両方で発現する。これら抗原は細胞傷害性Ｔ細胞によって認識され、抗原提示細胞は細胞傷害性Ｔ細胞によって破壊され得る。更に、腫瘍抗原は、例えば突然変異型受容体の形態で腫瘍の表面に存在し得る。この場合、腫瘍抗原は抗体によって認識され得る。

【０２９９】

更に、腫瘍関連抗原は、メラニン形成細胞特異的抗原、癌－精巣抗原、及び腫瘍特異的抗原とも呼ばれる組織特異的抗原として分類され得る。癌－精巣抗原は、典型的には、広範な腫瘍において活性化され得る生殖系列関連遺伝子のペプチド又はタンパク質であると理解される。ヒト癌－精巣抗原は、Ｘ染色体にコードされている抗原、所謂ＣＴ－Ｘ抗原と、Ｘ染色体にはコードされていない抗原、所謂（非Ｘ　ＣＴ抗原）とに更に分類され得る。Ｘ染色体にコードされている癌－精巣抗原は、例えば、メラノーマ抗原遺伝子のファミリー、所謂ＭＡＧＥファミリーを含む。ＭＡＧＥファミリーの遺伝子は、共有されているＭＡＧＥ相同ドメイン（ＭＨＤ）を特徴とし得る。これら抗原、即ち、メラニン形成細胞特異的抗原、癌－精巣抗原、及び腫瘍特異的抗原は、それぞれ、自己細胞性及び体液性免疫応答を誘発し得る。したがって、本発明の核酸配列によってコードされている腫瘍抗原は、好ましくは、メラニン形成細胞特異的抗原、癌－精巣抗原、又は腫瘍特異的抗原であり、好ましくは、ＣＴ－Ｘ抗原、非Ｘ　ＣＴ抗原、ＣＴ－Ｘ抗原の結合パートナー、若しくは非Ｘ　ＣＴ抗原の結合パートナー、又は腫瘍特異的抗原、より好ましくは、ＣＴ－Ｘ抗原、非Ｘ　ＣＴ抗原の結合パートナー、又は腫瘍特異的抗原であってよい。特に好ましい腫瘍抗原は、５Ｔ４、７０７－ＡＰ、９Ｄ７、ＡＦＰ、ＡｌｂＺＩＰ　ＨＰＧ１、アルファ－５－ベーター１－インテグリン、アルファ－５－ベーター６－インテグリン、アルファーアクチニン－　４／ｍ、アルファ－メチルアシル補酵素Ａラセマーゼ、ＡＲＴ－４、ＡＲＴＣ１／ｍ、Ｂ７Ｈ４、ＢＡＧＥ－１、ＢＣＬ－２、ｂｃｒ／ａｂｌ、ベーターカテニン／ｍ、ＢＩＮＧ－４、ＢＲＣＡ１／ｍ、ＢＲＣＡ２／ｍ、ＣＡ　１５－３／ＣＡ　２７－２９、ＣＡ　１９－９、ＣＡ７２－　４、ＣＡ１２５、カルレチクリン、ＣＡＭＥＬ、ＣＡＳＰ－８／ｍ、カテプシンＢ、カテプシンＬ、ＣＤ１、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤＥ３０、ＣＤ３３、ＣＤ４、ＣＤ５２、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ８０、ＣＤＣ２７／ｍ、ＣＤＫ４／ｍ、ＣＤＫＮ２Ａ／ｍ、ＣＥＡ、ＣＬＣＡ２、ＣＭＬ２８、ＣＭＬ６６、ＣＯＡ－１／ｍ、コアクトシン様タンパク質、コラージュＸＸＩＩＩ、ＣＯＸ－２、ＣＴ－９／ＢＲＤ６、Ｃｔｅｎ、サイクリンＢ１、サイクリンＤ１、ｃｙｐ－Ｂ

、ＣＹＰＢ１、ＤＡＭ－１０、ＤＡＭ－６、ＤＥＫ－ＣＡＮ、ＥＦＴＵＤ２／ｍ、ＥＧＦＲ、ＥＬＦ２／ｍ、ＥＭＭＰＲＩＮ、ＥｐＣａｍ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｒｂＢ３、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１、ＥＺＨ２、ＦＧＦ－５、ＦＮ、Ｆｒａｕ－１、Ｇ２５０、ＧＡＧＥ－１、ＧＡＧＥ－２、ＧＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－４、ＧＡＧＥ－５、ＧＡＧＥ－６、ＧＡＧＥ７ｂ、ＧＡＧＥ－８、ＧＤＥＰ、ＧｎＴ－Ｖ、ｇｐｌＯＯ、ＧＰＣ３、ＧＰＮＭＢ／ｍ、ＨＡＧＥ、ＨＡＳＴ－２、ヘプシン、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ＨＥＲＶ－Ｋ－ＭＥＬ、ＨＬＡ－Ａ＊０２０１－Ｒ１　７１、ＨＬＡ－Ａ１　１／ｍ、ＨＬＡ－Ａ２／ｍ、ＨＮＥ、ホメオボックスＮＫＸ３．１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－１４／ＳＣＰ－１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－８５、ＨＰＶ－Ｅ６、ＨＰＶ－Ｅ７、ＨＳＰ７０－２Ｍ、ＨＳＴ－２、ｈＴＥＲＴ、ｉＣＥ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－２Ｒ、ＩＬ－５、未成熟ラミニン受容体、カリクレイン－２、カリクレイン－４、Ｋｉ６７、ＫＩＡＡ０２０５、ＫＩＡＡ０２０５／ｍ、ＫＫ－ＬＣ－１、Ｋ－Ｒａｓ／ｍ、ＬＡＧＥ－Ａ１、ＬＤＬＲ－ＦＵＴ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１２、ＭＡＧＥ－Ｂ１、ＭＡＧＥ－Ｂ２、ＭＡＧＥ－Ｂ３、ＭＡＧＥ－Ｂ４、ＭＡＧＥ－Ｂ５、ＭＡＧＥ－Ｂ６、ＭＡＧＥ－Ｂ１０、ＭＡＧＥ－Ｂ１６、ＭＡＧＥ－Ｂ１７、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、ＭＡＧＥ－Ｃ３、ＭＡＧＥ－Ｄ１、ＭＡＧＥ－Ｄ２、ＭＡＧＥ－Ｄ４、ＭＡＧＥ－ＥＩ、ＭＡＧＥ－Ｅ２、ＭＡＧＥ－Ｆ１、ＭＡＧＥ－Ｈ１、ＭＡＧＥＬ２、マンマグロビンＡ、ＭＡＲＴ－１／ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＲＴ－２、ＭＡＲＴ－２／ｍ、基質タンパク質２２、ＭＣ１　Ｒ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＥＩ／ｍ、メソテリン、ＭＧ５０／ＰＸＤＮ、ＭＭＰ１　１、ＭＮ／ＣＡ　ＩＸ－抗原、ＭＲＰ－３、ＭＵＣ－１、ＭＵＣ－２、ＭＵＭ－１／ｍ、ＭＵＭ－２／ｍ、ＭＵＭ－３／ｍ、ミオシンクラスＩ／ｍ、ＮＡ８８－Ａ、Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ－Ｖ、Ｎｅｏ－ＰＡＰ、Ｎｅｏ－ＰＡＰ／ｍ、ＮＦＹＣ／ｍ、ＮＧＥＰ、ＮＭＰ２２、ＮＰＭ／ＡＬＫ、Ｎ－Ｒａｓ／ｍ、ＮＳＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－Ｂ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＡ１、ＯＦＡ－ｉＬＲＰ、ＯＧＴ、ＯＧＴ／ｍ、ＯＳ－９、ＯＳ－９／ｍ、オステオカルシン、オステオポンチン、ｐｉ５、ｐ１９０マイナー　ｂｃｒ－ａｂｌ、ｐ５３、ｐ５３／ｍ、ＰＡＧＥ－４、ＰＡＩ－１、ＰＡＩ－２、ＰＡＰ、ＰＡＲＴ－１、ＰＡＴＥ、ＰＤＥＦ、Ｐｉｍ－１－キナーゼ、Ｐｉｎ－１、Ｐｍｌ／ＰＡＲアルファ、ＰＯＴＥ、ＰＲＡＭＥ、ＰＲＤＸ５／ｍ、プロステイン、プロテイナーゼ－３、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、ＰＳＧＲ、ＰＳＭ、ＰＳＭＡ、ＰＴＰＲＫｍ、ＲＡＧＥ－１、ＲＢＡＦ６００／ｍ、ＲＨＡＭＭ／ＣＤ１　６８、ＲＵ１、ＲＵ２、Ｓ－１００、ＳＡＧＥ、ＳＡＲＴ－１、ＳＡＲＴ－２、ＳＡＲＴ－３、ＳＣＣ、ＳＩＲＴ２／ｍ、Ｓｐ１７、ＳＳＸ－１、ＳＳＸ－２／ＨＯＭ－ＭＥＬ－４０、ＳＳＸ－４、ＳＴＡＭＰ－１、ＳＴＥＡＰ－１、サバイビン、サバイビン－２Ｂ、ＳＹＴ－ＳＳＸ－１、ＳＹＴ－ＳＳＸ－２、ＴＡ－９０、ＴＡＧ－７２、ＴＡＲＰ、ＴＥＬ－ＡＭＬ１、ＴＧＦベータ、ＴＧＦベータＲＩＩ、ＴＧＭ－４、ＴＰＩ／ｍ、ＴＲＡＧ－３、ＴＲＧ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２／６ｂ、ＴＲＰ／ＩＮＴ２、ＴＲＰ－ｐ８、チロシナーゼ、ＵＰＡ、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ－２／ＦＬＫ－１、及びＷＴ１からなる群から選択される。かかる腫瘍抗原は、好ましくは、ｐ５３、ＣＡ１２５、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ｈＴＥＲＴ、ＰＡＰ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、メソテリン、ＭＵＣ－１、ＧＰ１００、ＭＡＲＴ－１、チロシナーゼ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＳＴＥＡＰ－１、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２、Ｒａｓ、ＣＥＡ、又はＷＴ１、より好ましくは、ＰＡＰ、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＷＴ１、及びＭＵＣ－１からなる一覧から選択してよい。かかる腫瘍抗原は、好ましくは、ＭＡＧＥ－Ａ１（例えば、アクセッション番号Ｍ７７４８１に係るＭＡＧＥ－Ａ１）、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ６（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００５３６３に係るＭＡＧＥ－Ａ６）、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、ｍｅｌａｎ－Ａ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００５５１　１に係るｍｅｌａｎ－Ａ）、ＧＰ１００（例えば、アクセッション番号Ｍ７７３４８に係るＧＰ１００）、チロシナーゼ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０００３７２に係るチロシナーゼ）、サバイビン（例えば、アクセッション番号ＡＦ０７７３５０に係るサバイビン）、ＣＥＡ（例えば、アクセッション番号Ｎ

Ｍ＿００４３６３に係るＣＥＡ）、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ（例えば、アクセッション番号Ｍ１１７３０に係るＨｅｒ－２／ｎｅｕ）、ＷＴ１（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０００３７８に係るＷＴ１）、ＰＲＡＭＥ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００６１１５に係るＰＲＡＭＥ）、ＥＧＦＲＩ（上皮増殖因子受容体１）（例えば、アクセッション番号ＡＦ２８８７３８に係るＥＧＦＲＩ（上皮増殖因子受容体１））、ＭＵＣ１、ムチン－１（例えば、アクセッション番号ＮＭＪＤ０２４５６に係るムチン－１）、ＳＥＣ６１　Ｇ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０１４３０２に係るＳＥＣ６１　Ｇ）、ｈＴＥＲＴ（例えば、ｈＴＥＲＴアクセッション番号ＮＭ＿１９８２５３）、５Ｔ４（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００６６７０に係る５Ｔ４）、ＴＲＰ－２（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００１９２２に係るＴＲＰ－２）、ＳＴＥＡＰ１、ＰＣＡ、ＰＳＡ、ＰＳＭＡ等からなる群から選択してよい。

【０３００】

更なる腫瘍抗原は、癌又は腫瘍疾患、特にリンパ腫又はリンパ腫関連疾患に関連するイディオタイプ抗原を包含してもよく、前記イディオタイプ抗原は、リンパ球血液細胞の免疫グロブリンイディオタイプ又はリンパ球血液細胞のＴ細胞受容体イディオタイプである。

【０３０１】

癌又は腫瘍疾患を治療するための腫瘍抗原は、典型的には、哺乳類起源、好ましくは、ヒト起源のタンパク質である。被験体を治療するために、腫瘍抗原は、治療される腫瘍の種類及び個々の腫瘍の発現プロファイルに依存して選択される。前立腺癌に罹患しているヒトは、例えば、好ましくは、典型的に前立腺癌において発現（又は過剰発現）しているか又は治療される被験体において特異的に過剰発現している腫瘍抗原、例えば、ＰＳＭＡ、ＰＳＣＡ、及び／又はＰＳＡのいずれかによって治療される。

【０３０２】

特定の実施形態では、腫瘍又は癌細胞は、癌又は腫瘍疾患に由来するものである（であった）細胞であり、好ましくは、例えば、以下に由来するものを含む：急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌腫、ＡＩＤＳ関連癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌腫、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、脳室上衣細胞腫、髄芽細胞腫、テント上方原始神経外胚葉性腫瘍、視路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、バーキットリンパ腫、若年性カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、原発不明癌腫、原発性中枢神経系リンパ腫、若年性小脳星状膠細胞腫、若年性大脳星状膠細胞腫／悪性神経膠腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜癌、脳室上衣細胞腫、食道癌、ユーイング腫瘍におけるユーイング肉腫、若年性頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝臓外胆管癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、頭蓋外、性腺外、又は卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、脳幹の神経膠腫、若年性大脳星状細胞腫、若年性視路及び視床下部神経膠腫、胃カルチノイド、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、若年性視床下部及び視路神経膠腫、眼内黒色腫、膵島細胞癌（膵臓内分泌腺）、カポージ肉腫、腎臓癌（腎細胞癌）、咽頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、口唇及び口腔癌、脂肪肉腫、肝臓癌、非小細胞性肺癌、小細胞性肺癌、リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、バーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、若年性髄芽細胞腫、黒色腫、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌腫、成人悪性中皮腫、若年性中皮腫、潜在性原発性転移性扁平上皮頸癌、口腔癌、若年性多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成人急性骨髄性白血病、若年性急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

（骨髄の癌）、慢性骨髄増殖性疾患、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌腫、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌（表面上皮間質腫瘍）、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、膵島細胞癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体星状細胞腫、松果体胚腫、若年性松果体芽細胞腫及びテント上方原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腺腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫（腎臓癌）、尿管の癌、網膜芽細胞腫、若年性横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング腫瘍の肉腫、カポージ肉腫、軟部組織肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚癌（非黒色腫）、皮膚癌（黒色腫）、メルケル細胞皮膚癌腫、小腸癌、扁平上皮癌、潜在性原発性転移性扁平上皮頸癌、若年性テント上方原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽喉癌、若年性胸腺腫、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、若年性甲状腺癌、尿管の移行上皮癌、妊娠性絨毛腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、膣癌、若年性視路及び視床下部神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、及び若年性ウィルムス腫瘍（腎臓癌）。

【０３０３】

かかる特定の実施形態では、腫瘍又は癌細胞は、前立腺癌、肺癌、乳癌、脳癌、結腸癌、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、白血病、及び骨髄腫からなる一覧から選択される腫瘍又は癌に由来する細胞である。

【０３０４】

したがって、本発明の別の特定の実施形態では、第１の抗原性組成物及び／又は第２の抗原性組成物は、腫瘍又は癌（例えば、本明細書に記載するもののうちの１以上）を治療又は予防するためのものである（又は有用である）。或いは、本明細書に開示する腫瘍又は癌のうちの１以上に関連する状態、障害、又は疾患を治療又は予防するためのものである（又は有用である）。

【０３０５】

本発明の全ての態様において、本発明において有用なエピトープ、抗原、免疫原性ペプチド、及び／又は免疫原性ポリペプチドは、更には、アレルギー性抗原若しくは自己免疫自己抗原、又はこれらの断片、変異体、若しくは誘導体のアミノ酸配列に由来していてもよい（例えば、前記アミノ酸配列から単離されるか、前記アミノ酸配列に由来するか、前記アミノ酸配列に関連するか、又は前記アミノ酸配列と相同な配列を有するか、又は前記アミノ酸配列の変異体であってよい）。

【０３０６】

アレルギー性抗原は、例えば、動物、植物、真菌、細菌等の様々な起源に由来する抗原から選択され得る。これに関連するアレルゲンの起源としては、例えば、草本、花粉、カビ、薬、又は多数の環境刺激等が挙げられる。アレルギー性抗原は、典型的には、例えば核酸及びその断片、タンパク質又はペプチド及びこれらの断片、炭水化物、多糖類、糖類、脂質及びリン脂質等の様々な化合物のクラスに属する。本発明に関連して特に興味深いのは、タンパク質又はペプチド抗原、及びこれらの断片若しくはエピトープ、又は核酸及びその断片、特に、かかるタンパク質又はペプチド抗原、及びこれらの断片若しくはエピトープをコードしている核酸及びその断片である。

【０３０７】

アレルギー又はアレルギー性疾患に関連する抗原（アレルゲン又はアレルギー性抗原）は、好ましくは、以下からなる一覧から選択される起源に由来する：Ａｃａｒｕｓ属種（Ａｃａ ｓ １、Ａｃａ ｓ １０、Ａｃａ ｓ １０．０１０１、Ａｃａ ｓ １３、Ａｃａ ｓ １３．０１０１、Ａｃａ ｓ ２、Ａｃａ ｓ ３、Ａｃａ ｓ ７、Ａｃａ ｓ ８）、Ａｃａｎｔｈｏｃｙｂｉｕｍ属種（Ａｃａ ｓｏ １）、Ａｃａｎｔｈｏｃｈｅｉｌｏｎｅｍａ属種（Ａｃａ ｖ ３、Ａｃａ ｖ ３．０１０１）、Ａｃｅｔｅｓ属種（Ａｃｅ ｊａ １）、Ａｃｔｉｎｉｄｉａ属種（Ａｃｔ ａ １、Ａｃｔ ｃ １、Ａｃｔ ｃ １０、Ａｃｔ ｃ １０．０１０１、Ａｃｔ ｃ ２、Ａｃｔ ｃ ４、Ａｃｔ ｃ ５、Ａｃｔ ｃ ５．０１０１、Ａｃｔ ｃ ８、Ａｃｔ ｃ ８．０１０１、Ａｃｔ ｃ キチナーゼ、Ａｃｔ ｄ １、Ａｃｔ ｄ １．０１０１、Ａｃｔ

d 10、Act d 10.0101、Act d 10.0201、Act d 11、Act d 11.0101、Act d 2、Act d 2.0101、Act d 3、Act d 3.0101、Act d 3.02、Act d 4、Act d 4.0101、Act d 5、Act d 5.0101、Act d 6、Act d 6.0101、Act d 7、Act d 7.0101、Act d 8、Act d 8.0101、Act d 9、Act d 9.0101、Act d キチナーゼ、Act e 1、Act e 5)、Acyrthosiphon属種(Acy pi 7、Acy pi 7.0101、Acy pi 7.0102)、Adenia属種(Ade v RIP)、Aedes属種(Aed a 1、Aed a 1.0101、Aed a 2、Aed a 2.0101、Aed a 3、Aed a 3.0101、Aed a 4、Aed a 7、Aed a 7.0101、Aed a 7.0102、Aed a 7.0103、Aed a 7.0104、Aed a 7.0105、Aed a 7.0106、Aed a 7.0107、Aed a 7.0108、Aed a 7.0109、Aed a 7.0110、Aed a 7.0111、Aed al 1、Aed al 3、Aed al 37kD、Aed v 37kD、Aed v 63kD)、Aegilops属種(Aeg ta 28、Aeg ta α_グリアジン、Aeg um 28、Aeg un 28)、Aethaloperca属種(Aet ro 1)、Agropyron属種(Agr c 7)、Agrostis属種(Agr ca 1、Agr ca 5、Agr g 1、Agr g 4、Agr s 5)、Agrobacterium属種(Agr sp CP4 EPSPS)、Ailuropoda属種(Ail me ホスビチン、Ail me TCTP)、Aix属種(Aix ga 1、Aix sp 1)、Aleuroglyphus属種(Ale o 1、Ale o 10、Ale o 10.0101、Ale o 10.0102、Ale o 13、Ale o 14、Ale o 2、Ale o 20、Ale o 3、Ale o 5、Ale o 7、Ale o 8、Ale o 9)、Allium属種(All a 3、All a アリインリアーゼ、All c 3、All c 30kD、All c 4、All c アリインリアーゼ、All p アリインリアーゼ、All s アリインリアーゼ)、Alnus属種(Aln g 1、Aln g 1.0101、Aln g 1／Bet v 1／Cor a 1 TPC7、Aln g 1／Bet v 1／Cor a 1 TPC9、Aln g 2、Aln g 4、Aln g 4.0101)、Alopochen属種(Alo ae 1)、Alopecurus属種(Alo p 1、Alo p 5)、Alternaria属種(Alt a 1、Alt a 1.0101、Alt a 1.0102、Alt a 10、Alt a 10.0101、Alt a 12、Alt a 12.0101、Alt a 13、Alt a 13.0101、Alt a 2、Alt a 3、Alt a 3.0101、Alt a 4、Alt a 4.0101、Alt a 5、Alt a 5.0101、Alt a 6、Alt a 6.0101、Alt a 7、Alt a 7.0101、Alt a 70kD、Alt a 8、Alt a 8.0101、Alt a 9、Alt a MnSOD、Alt a NTF2、Alt a TCTP、Alt ar 1、Alt arg 1、Alt b 1、Alt bl 1、Alt br 1、Alt c 1、Alt ca 1、Alt ce 1、Alt ch 1、Alt ci 1、Alt co 1、Alt cr 1、Alt ct 1、Alt cu 1、Alt cy 1、Alt d 1、Alt du 1、Alt e 1、Alt et 1、Alt eu 1、Alt ga 1、Alt gr 1、Alt j 1、Alt l 1、Alt lo 1、Alt m 1、Alt me 1、Alt mi 1、Alt mo 1、Alt o 1、Alt p 1、Alt ph 1、Alt po 1、Alt ps 1、Alt r 1、Alt s 1、Alt se 1、Alt sm 1、Alt so 1、Alt su 1、Alt t 1、Alt te 1、Alt to 1)、Amaranthus属種(Ama r 2、Ama r 2.0101

、Ａｍａ ｖ ２、Ａｍａ ｖ ２．０１０１、Ａｍａ ｖ ２．０２０１）、Ａｍｂｒｏｓｉａ属種（Ａｍｂ ａ １、Ａｍｂ ａ １．０１０１、Ａｍｂ ａ １．０２０１、Ａｍｂ ａ １．０２０２、Ａｍｂ ａ １．０３０１、Ａｍｂ ａ １．０３０２、Ａｍｂ ａ １．０３０３、Ａｍｂ ａ １．０３０４、Ａｍｂ ａ １．０３０５、Ａｍｂ ａ １．０４０１、Ａｍｂ ａ １．０４０２、Ａｍｂ ａ １．０５０１、Ａｍｂ ａ １．０５０２、Ａｍｂ ａ １０、Ａｍｂ ａ １０．０１０１、Ａｍｂ ａ ３、Ａｍｂ ａ ３．０１０１、Ａｍｂ ａ ４、Ａｍｂ ａ ４．０１０１、Ａｍｂ ａ ５、Ａｍｂ ａ ５．０１０１、Ａｍｂ ａ ６、Ａｍｂ ａ ６．０１０１、Ａｍｂ ａ ７、Ａｍｂ ａ ７．０１０１、Ａｍｂ ａ ８、Ａｍｂ ａ ８．０１０１、Ａｍｂ ａ ８．０１０２、Ａｍｂ ａ ９、Ａｍｂ ａ ９．０１０１、Ａｍｂ ａ ９．０１０２、Ａｍｂ ａ ＣＰＩ、Ａｍｂ ｐ １、Ａｍｂ ｐ ５、Ａｍｂ ｐ ５．０１０１、Ａｍｂ ｐ ５．０２０１、Ａｍｂ ｔ ５、Ａｍｂ ｔ ５．０１０１、Ａｍｂ ｔ ８）、Ａｍｍｏｔｈｅａ属種（Ａｍｍ ｈ ７、Ａｍｍ ｈ ７．０１０１）、Ａｎａｄａｒａ属種（Ａｎａ ｂｒ １）、Ａｎａｎａｓ属種（Ａｎａ ｃ １、Ａｎａ ｃ １．０１０１、Ａｎａ ｃ ２、Ａｎａ ｃ ２．０１０１、Ａｎａ ｃ ２．０１０１（ＭＵＸＦ３））、Ａｎａｓ属種（Ａｎａ ｃａ １）、Ａｎａｒｈｉｃｈａｓ属種（Ａｎａ ｌ １）、Ａｎａｃａｒｄｉｕｍ属種（Ａｎａ ｏ １、Ａｎａ ｏ １．０１０１、Ａｎａ ｏ １．０１０２、Ａｎａ ｏ ２、Ａｎａ ｏ ２．０１０１、Ａｎａ ｏ ３、Ａｎａ ｏ ３．０１０１）、Ａｎａｓ属種（Ａｎａ ｐ １、Ａｎａ ｐ ２、Ａｎａ ｐ ３）、Ａｎｇｕｉｌｌａ属種（Ａｎｇ ａ １、Ａｎｇ ｊ １）、Ａｎｉｓａｋｉｓ属種（Ａｎｉ ｓ １、Ａｎｉ ｓ １．０１０１、Ａｎｉ ｓ １０、Ａｎｉ ｓ １０．０１０１、Ａｎｉ ｓ １１、Ａｎｉ ｓ １１．０１０１、Ａｎｉ ｓ １２、Ａｎｉ ｓ １２．０１０１、Ａｎｉ ｓ ２、Ａｎｉ ｓ ２．０１０１、Ａｎｉ ｓ ２４ｋＤ、Ａｎｉ ｓ ３、Ａｎｉ ｓ ３．０１０１、Ａｎｉ ｓ ４、Ａｎｉ ｓ ４．０１０１、Ａｎｉ ｓ ５、Ａｎｉ ｓ ５．０１０１、Ａｎｉ ｓ ６、Ａｎｉ ｓ ６．０１０１、Ａｎｉ ｓ ７、Ａｎｉ ｓ ７．０１０１、Ａｎｉ ｓ ８、Ａｎｉ ｓ ８．０１０１、Ａｎｉ ｓ ９、Ａｎｉ ｓ ９．０１０１、Ａｎｉ ｓ ＣＣＯＳ３、Ａｎｉ ｓ シトクロムＢ、Ａｎｉ ｓ ＦＢＰＰ、Ａｎｉ ｓ ＮＡＤＨＤＳ４Ｌ、Ａｎｉ ｓ ＮＡＲａＳ、Ａｎｉ ｓ ＰＥＰＢ、Ａｎｉ ｓ トロポニン）、Ａｎｎｏｎａ属種（Ａｎｎ ｃ キチナーゼ）、Ａｎｏｐｈｅｌｅｓ属種（Ａｎｏ ｄａ １７、Ａｎｏ ｄａ １７．０１０１、Ａｎｏ ｄａ ２７、Ａｎｏ ｄａ ２７．０１０１、Ａｎｏ ｄａ ７、Ａｎｏ ｄａ ７．０１０１、Ａｎｏ ｇ ７、Ａｎｏ ｇ ７．０１０１）、Ａｎｓｅｒ属種（Ａｎｓ ａ １、Ａｎｓ ａ ２、Ａｎｓ ａ ３、Ａｎｓ ｉｎ １）、Ａｎｔｈｏｘａｎｔｈｕｍ属種（Ａｎｔｏ １、Ａｎｔ ｏ １．０１０１、Ａｎｔ ｏ １２、Ａｎｔ ｏ １３、Ａｎｔ ｏ ２、Ａｎｔ ｏ ４、Ａｎｔ ｏ ５、Ａｎｔ ｏ ６、Ａｎｔ ｏ ７）、Ａｐｉｓ属種（Ａｐｉ ｃ １、Ａｐｉ ｃ １．０１０１、Ａｐｉ ｃ １０、Ａｐｉ ｃ ２、Ａｐｉ ｃ ４、Ａｐｉ ｄ １、Ａｐｉ ｄ １．０１０１、Ａｐｉ ｄ ４、Ａｐｉ ｆｌ ４）、Ａｐｉｕｍ属種（Ａｐｉ ｇ １、Ａｐｉ ｇ １．０１０１、Ａｐｉ ｇ １．０２０１、Ａｐｉ ｇ ２、Ａｐｉ ｇ ２．０１０１、Ａｐｉ ｇ ３、Ａｐｉ ｇ ３．０１０１、Ａｐｉ ｇ ４、Ａｐｉ ｇ ４．０１０１、Ａｐｉ ｇ ５、Ａｐｉ ｇ ５．０１０１、Ａｐｉ ｇ ６、Ａｐｉ ｇ ６．０１０１）、Ａｐｉｓ属種（Ａｐｉ ｍ １、Ａｐｉ ｍ １．０１０１、Ａｐｉ ｍ １０、Ａｐｉ ｍ １０．０１０１、Ａｐｉ ｍ １１、Ａｐｉ ｍ １１．０１０１、Ａｐｉ ｍ １１．０２０１、Ａｐｉ ｍ １３ｋＤ、Ａｐｉ ｍ ２、Ａｐｉ ｍ ２．０１０１、Ａｐｉ ｍ ３、Ａｐｉ ｍ ３．０１０１、Ａｐｉ ｍ ４、Ａｐｉ ｍ ４．０１０１、Ａｐｉ ｍ ５、Ａｐｉ ｍ ５．０１０１、Ａｐｉ ｍ ６、Ａｐｉ ｍ ６．０１０１、Ａｐｉ ｍ ７、Ａｐｉ ｍ ７．０１０１、Ａｐｉ ｍ ８、Ａｐｉ ｍ ８．０１０１、Ａｐｉ ｍ ９、Ａｐｉ ｍ ９．０１０１、Ａｐｉ ｍ Ａ１－Ａ２、Ａｐｉ ｍ Ａ１－Ａ２－Ａ３、Ａｐｉ ｍ アパルブミン１、Ａｐｉ ｍ アパルブミン２、Ａｐ

ｉｍｅ１、Ａｐｉｍｅ４）、Ａｒａｃｈｉｓ属種（Ａｒａｄ２、Ａｒａｄ６、Ａｒａｆ３、Ａｒａｆ４、Ａｒａｈ１、Ａｒａｈ１．０１０１、Ａｒａｈ１０、Ａｒａｈ１０．０１０１、Ａｒａｈ１０．０１０２、Ａｒａｈ１１、Ａｒａｈ１１．０１０１、Ａｒａｈ２、Ａｒａｈ２．０１０１、Ａｒａｈ２．０１０２、Ａｒａｈ２．０２０１、Ａｒａｈ２．０２０２、Ａｒａｈ３、Ａｒａｈ３．０１０１、Ａｒａｈ４、Ａｒａｈ４．０１０１、Ａｒａｈ５、Ａｒａｈ５．０１０１、Ａｒａｈ６、Ａｒａｈ６．０１０１、Ａｒａｈ７、Ａｒａｈ７．０１０１、Ａｒａｈ７．０２０１、Ａｒａｈ７．０２０２、Ａｒａｈ８、Ａｒａｈ８．０１０１、Ａｒａｈ８．０２０１、Ａｒａｈ９、Ａｒａｈ９．０１０１、Ａｒａｈ９．０２０１、Ａｒａｈアグルチニン、Ａｒａｈオレオシン１８ｋＤ、Ａｒａｉ２、Ａｒａｉ６）、Ａｒａｂｉｄｏｐｓｉｓ属種（Ａｒａｔ３、Ａｒａｔ８、Ａｒａｔ ＧＬＰ）、Ａｒｃｈｏｓａｒｇｕｓ属種（Ａｒｃ ｐｒ １）、Ａｒｃｈａｅｏｐｏｔａｍｏｂｉｕｓ属種（Ａｒｃ ｓ ８、Ａｒｃ ｓ ８．０１０１）、Ａｅｑｕｉｐｅｃｔｅｎ属種（Ａｒｇ ｉ １）、Ａｒｇａｓ属種（Ａｒｇ ｒ １、Ａｒｇ ｒ １．０１０１）、Ａｒｉｏｐｓｉｓ属種（Ａｒｉ ｆｅ １）、Ａｒｍｏｒａｃｉａ属種（Ａｒｍ ｒ ＨＲＰ）、Ａｒｒｈｅｎａｔｈｅｒｕｍ属種（Ａｒｒ ｅ １、Ａｒｒ ｅ ５）、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ属種（Ａｒｔ ａ １、Ａｒｔ ａｐ １）、Ａｒｔｅｍｉａ属種（Ａｒｔ ｆｒ １、Ａｒｔ ｆｒ １．０１０１、Ａｒｔ ｆｒ ５、Ａｒｔ ｆｒ ５．０１０１）、Ａｒｔｈｒｏｂａｃｔｅｒ属種（Ａｒｔ ｇｌ ＣＯ）、Ａｃｈｏｒｉｏｎ属種（Ａｒｔ ｇｙ ７）、Ａｒｔｏｃａｒｐｕｓ属種（Ａｒｔ ｈ １７ｋＤ、Ａｒｔ ｈ ４）、Ａｒｔｈｒｏｓｐｉｒａ属種（Ａｒｔ ｐｌ β＿フィコシアニン）、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ属種（Ａｒｔ ｖ １、Ａｒｔ ｖ １．０１０１、Ａｒｔ ｖ １．０１０２、Ａｒｔ ｖ １．０１０３、Ａｒｔ ｖ １．０１０４、Ａｒｔ ｖ １．０１０５、Ａｒｔ ｖ １．０１０６、Ａｒｔ ｖ １．０１０７、Ａｒｔ ｖ ２、Ａｒｔ ｖ ２．０１０１、Ａｒｔ ｖ ３、Ａｒｔ ｖ ３．０１０１、Ａｒｔ ｖ ３．０２０１、Ａｒｔ ｖ ３．０２０２、Ａｒｔ ｖ ３．０３０１、Ａｒｔ ｖ ４、Ａｒｔ ｖ ４．０１０１、Ａｒｔ ｖ ４．０２０１、Ａｒｔ ｖ ４７ｋＤ、Ａｒｔ ｖ ５、Ａｒｔ ｖ ５．０１０１、Ａｒｔ ｖ ６、Ａｒｔ ｖ ６．０１０１、Ａｒｔ ｖ ６０ｋＤ）、Ａｒｔｈｒｏｄｅｒｍａ属種（Ａｒｔ ｖａ ４）、Ａｓｃａｒｉｓ属種（Ａｓｃ ｌ ３、Ａｓｃ ｌ ３．０１０１、Ａｓｃ ｌ ３．０１０２、Ａｓｃ ｌ ３４ｋＤ、Ａｓｃ ｓ １、Ａｓｃ ｓ １．０１０１、Ａｓｃ ｓ ３、Ａｓｃ ｓ ３．０１０１、Ａｓｃ ｓ ＧＳＴ）、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ属種（Ａｓｐ ａｗ グルコアミラーゼ、Ａｓｐ ｃ ２２、Ａｓｐ ｆ １、Ａｓｐ ｆ １．０１０１、Ａｓｐ ｆ １０、Ａｓｐ ｆ １０．０１０１、Ａｓｐ ｆ １１、Ａｓｐ ｆ １１．０１０１、Ａｓｐ ｆ １２、Ａｓｐ ｆ １２．０１０１、Ａｓｐ ｆ １３、Ａｓｐ ｆ １３．０１０１、Ａｓｐ ｆ １５、Ａｓｐ ｆ １５．０１０１、Ａｓｐ ｆ １６、Ａｓｐ ｆ １６．０１０１、Ａｓｐ ｆ １７、Ａｓｐ ｆ １７．０１０１、Ａｓｐ ｆ １８、Ａｓｐ ｆ １８．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２、Ａｓｐ ｆ ２．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２２、Ａｓｐ ｆ ２２．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２３、Ａｓｐ ｆ ２３．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２７、Ａｓｐ ｆ ２７．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２８、Ａｓｐ ｆ ２８．０１０１、Ａｓｐ ｆ ２９、Ａｓｐ ｆ ２９．０１０１、Ａｓｐ ｆ ３、Ａｓｐ ｆ ３．０１０１、Ａｓｐ ｆ ３４、Ａｓｐ ｆ ３４．０１０１、Ａｓｐ ｆ ４、Ａｓｐ ｆ ４．０１０１、Ａｓｐ ｆ ５、Ａｓｐ ｆ ５．０１０１、Ａｓｐ ｆ ５６ｋＤ、Ａｓｐ ｆ ６、Ａｓｐ ｆ ６．０１０１、Ａｓｐ ｆ ７、Ａｓｐ ｆ ７．０１０１、Ａｓｐ ｆ ８、Ａｓｐ ｆ ８．０１０１、Ａｓｐ ｆ ９、Ａｓｐ ｆ ９．０１０１、Ａｓｐ ｆ ＡｆＣａｌＡｐ、Ａｓｐ ｆ ＡＴ＿Ｖ、Ａｓｐ ｆ カタラーゼ、Ａｓｐ ｆ キトサナーゼ、Ａｓｐ ｆ ＣＰ、Ａｓｐ ｆ ＤＰＰＶ、Ａｓｐ ｆ ＦＤＨ、Ａｓｐ ｆ γ＿アクチン、Ａｓｐ ｆ グルコシダーゼ、Ａｓｐ ｆ ＧＰＩ、Ａｓｐ ｆ ＧＳＴ、Ａｓｐ ｆ Ｇ

T、Ａｓｐ ｆ ＩＡＯ、Ａｓｐ ｆ ＩＰＭＩ、Ａｓｐ ｆ ＬＰＬ１、Ａｓｐ ｆ ＬＰＬ３、Ａｓｐ ｆ マンノシダーゼ、Ａｓｐ ｆ ＭＤＨ、Ａｓｐ ｆ ＰＬ、Ａｓｐ ｆ ＰＵＰ、Ａｓｐ ｆ ＲＰＳ３、Ａｓｐ ｆ ＳＸＲ、Ａｓｐ ｆｌ １３、Ａｓｐ ｆｌ １３．０１０１、Ａｓｐ ｆｌ １８、Ａｓｐ ｆｌ ２、Ａｓｐ ｆｌ ２１、Ａｓｐ ｆｌ ３、Ａｓｐ ｆｌ ４、Ａｓｐ ｆｌ ７、Ａｓｐ ｆｌ ８、Ａｓｐ ｆｌ ９、Ａｓｐ ｍｅ セアプローゼ、Ａｓｐ ｎ １４、Ａｓｐ ｎ １４．０１０１、Ａｓｐ ｎ １８、Ａｓｐ ｎ １８．０１０１、Ａｓｐ ｎ ２５、Ａｓｐ ｎ ２５．０１０１、Ａｓｐ ｎ ３０、Ａｓｐ ｎ グルコアミラーゼ、Ａｓｐ ｎ ヘミセルラーゼ、Ａｓｐ ｎ ペクチナーゼ、Ａｓｐ ｏ １３、Ａｓｐ ｏ １３．０１０１、Ａｓｐ ｏ ２１、Ａｓｐ ｏ ２１．０１０１、Ａｓｐ ｏ ３、Ａｓｐ ｏ ４、Ａｓｐ ｏ ７、Ａｓｐ ｏ ８、Ａｓｐ ｏ ラクターゼ、Ａｓｐ ｏ リパーゼ、Ａｓｐ ｏｃ １３、Ａｓｐ ｒ １、Ａｓｐ ｓａ ＡＰ、Ａｓｐ ｓｐ グルコアミラーゼ、Ａｓｐ ｓｐ グルコースオキシダーゼ、Ａｓｐ ｓｐ ＰＬ、Ａｓｐ ｓｐ ＰＭＥ、Ａｓｐ ｓｙ １３、Ａｓｐ ｖ １３、Ａｓｐ ｖ １３．０１０１、Ａｓｐ ｖ カタラーゼＡ、Ａｓｐ ｖ エノラーゼ、Ａｓｐ ｖ ＧＡＰＤＨ、Ａｓｐ ｖ ＭＤＨ、Ａｓｐ ｖ ＳＸＲ）、Ａｓｐａｒａｇｕｓ属種（Ａｓｐａ ｏ １、Ａｓｐａ ｏ １．０１、Ａｓｐａ ｏ １．０２、Ａｓｐａ ｏ １７ｋＤ、Ａｓｐａ ｏ ４）、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ属種（Ａｓｐｅ ｎｉ ２、Ａｓｐｅ ｎｉ ３、Ａｓｐｅ ｎｉ ４、Ａｓｐｅ ｎｉ ７、Ａｓｐｅ ｎｉ ８、Ａｓｐｅ ｎｉ ９）、Ａｖｅｎａ属種（Ａｖｅ ｓ １、Ａｖｅ ｓ １２、Ａｖｅ ｓ １３、Ａｖｅ ｓ ２、Ａｖｅ ｓ ４、Ａｖｅ ｓ ５、Ａｖｅ ｓ ７）、Ｂａｂｙｌｏｎｉａ属種（Ｂａｂ ｊａ １）、Ｂａｃｉｌｌｕｓ属種（Ｂａｃ ａｌ サブチリシン、Ｂａｃ ｃｌ サブチリシン、Ｂａｃ ｌ サブチリシン、Ｂａｃ ｌｉ ａＡ、Ｂａｃ ｌｉ サブチリシン）、Ｂａｃｔｒｏｃｅｒａ属種（Ｂａｃ ｏｌ ２７、Ｂａｃ ｏｌ ２７．０１０１）、Ｂａｃｉｌｌｕｓ属種（Ｂａｃ ｓｐ ａＡ１、Ｂａｃ ｓｐ ａＡ３、Ｂａｃ ｓｐ デカルボキシラーゼ、Ｂａｃ ｓｔ ａｍｙＭ、Ｂａｃ ｓｕ サブチリシン、Ｂａｃ ｔ Ｃｒｙ１Ａｂ、Ｂａｃ ｔ Ｃｒｙ１Ｆａ、Ｂａｃ ｔ Ｃｒｙ３Ｂｂ１、Ｂａｃ ｔ Ｃｒｙ９ｃ）、Ｂａｇｒｅ属種（Ｂａｇ ｍａ １）、Ｂａｌｉｓｔｅｓ属種（Ｂａｌ ｃａ １）、Ｂａｌａｎｕｓ属種（Ｂａｌ ｒ １、Ｂａｌ ｒ １．０１０１）、Ｂｅａｕｖｅｒｉａ属種（Ｂｅａ ｂ Ａｌｄ、Ｂｅａ ｂ Ｅｎｏｌ、Ｂｅａ ｂ ｆ２、Ｂｅａ ｂ Ｈｅｘ）、Ｂｅｒｔｈｏｌｌｅｔｉａ属種（Ｂｅｒ ｅ １、Ｂｅｒ ｅ １．０１０１、Ｂｅｒ ｅ ２、Ｂｅｒ ｅ ２．０１０１）、Ｂｅｒｙｘ属種（Ｂｅｒ ｓｐ １）、Ｂｅｔｕｌａ属種（Ｂｅｔ ａｂ １、Ｂｅｔ ａｌ １、Ｂｅｔ ｃｈ １、Ｂｅｔ ｃｏ １、Ｂｅｔ ｄａ １、Ｂｅｔ ｇｒ １、Ｂｅｔ ｈｕ １、Ｂｅｔ ｌｅ １、Ｂｅｔ ｍｅ １、Ｂｅｔ ｎ １、Ｂｅｔ ｐ １、Ｂｅｔ ｐａ １、Ｂｅｔ ｐｏ １、Ｂｅｔ ｐｕ １、Ｂｅｔ ｐｕ ２、Ｂｅｔ ｐｕ ４、Ｂｅｔ ｐｕ ６、Ｂｅｔ ｐｕ ７、Ｂｅｔ ｓｃ １、Ｂｅｔ ｕｔ １、Ｂｅｔ ｖ １、Ｂｅｔ ｖ １ Ｂ１－Ｂ１－Ｂ１、Ｂｅｔ ｖ １ ｆｖ Ｍａｌ ４ｘ、Ｂｅｔ ｖ １．０１０１、Ｂｅｔ ｖ １．０１０２、Ｂｅｔ ｖ １．０１０３、Ｂｅｔ ｖ １．０２０１、Ｂｅｔ ｖ １．０３０１、Ｂｅｔ ｖ １．０４０１、Ｂｅｔ ｖ １．０４０２、Ｂｅｔ ｖ １．０５０１、Ｂｅｔ ｖ １．０６０１、Ｂｅｔ ｖ １．０６０２、Ｂｅｔ ｖ １．０７０１、Ｂｅｔ ｖ １．０８０１、Ｂｅｔ ｖ １．０９０１、Ｂｅｔ ｖ １．１００１、Ｂｅｔ ｖ １．１１０１、Ｂｅｔ ｖ １．１２０１、Ｂｅｔ ｖ １．１３０１、Ｂｅｔ ｖ １．１４０１、Ｂｅｔ ｖ １．１４０２、Ｂｅｔ ｖ １．１５０１、Ｂｅｔ ｖ １．１５０２、Ｂｅｔ ｖ １．１６０１、Ｂｅｔ ｖ １．１７０１、Ｂｅｔ ｖ １．１８０１、Ｂｅｔ ｖ １．１９０１、Ｂｅｔ ｖ １．２００１、Ｂｅｔ ｖ １．２１０１、Ｂｅｔ ｖ １．２２０１、Ｂｅｔ ｖ １．２３０１、Ｂｅｔ ｖ １．２４０１、Ｂｅｔ ｖ １．２５０１、Ｂｅｔ ｖ １．２６０１、Ｂｅｔ ｖ １．２７０１、Ｂｅｔ ｖ １．２８０１、Ｂｅｔ ｖ １．２９０１、Ｂｅｔ ｖ １．３００１、Ｂｅｔ ｖ １．

３１０１、Ｂｅｔ ｖ ２、Ｂｅｔ ｖ ２．０１０１、Ｂｅｔ ｖ ３、Ｂｅｔ ｖ ３．０１０１、Ｂｅｔ ｖ ４、Ｂｅｔ ｖ ４．０１０１、Ｂｅｔ ｖ ６、Ｂｅｔ ｖ ６．０１０１、Ｂｅｔ ｖ ６．０１０２、Ｂｅｔ ｖ ７、Ｂｅｔ ｖ ７．０１０１、Ｂｅｔ ｖ ８、Ｂｅｔ ｖ グルカナーゼ）、Ｂｅｔａ属種（Ｂｅｔａ ｖ １、Ｂｅｔａ ｖ １．０１０１、Ｂｅｔａ ｖ ２、Ｂｅｔａ ｖ ２．０１０１）、Ｂｌａｔｔｅｌｌａ属種（Ｂｌａ ｇ １、Ｂｌａ ｇ １．０１０１、Ｂｌａ ｇ １．０１０２、Ｂｌａ ｇ １．０１０３、Ｂｌａ ｇ １．０２０１、Ｂｌａ ｇ １．０２０２、Ｂｌａ ｇ ２、Ｂｌａ ｇ ２．０１０１、Ｂｌａ ｇ ２．０２０１、Ｂｌａ ｇ ３６ｋＤ、Ｂｌａ ｇ ４、Ｂｌａ ｇ ４．０１０１、Ｂｌａ ｇ ４．０２０１、Ｂｌａ ｇ ５、Ｂｌａ ｇ ５．０１０１、Ｂｌａ ｇ ５．０２０１、Ｂｌａ ｇ ６、Ｂｌａ ｇ ６．０１０１、Ｂｌａ ｇ ６．０２０１、Ｂｌａ ｇ ６．０３０１、Ｂｌａ ｇ ７、Ｂｌａ ｇ ７．０１０１、Ｂｌａ ｇ ８、Ｂｌａ ｇ ８．０１０１、Ｂｌａ ｇ ９、Ｂｌａ ｇ エノラーゼ、Ｂｌａ ｇ ＧＳＴＤ１、Ｂｌａ ｇ ＲＡＣＫ１、Ｂｌａ ｇ ＴＰＩ、Ｂｌａ ｇ トリプシン、Ｂｌａ ｇ ビテロゲニン）、Ｂｌａｔｔａ属種（Ｂｌａ ｏ １、Ｂｌａ ｏ ７）、Ｂｌｏｍｉａ属種（Ｂｌｏ ｔ １、Ｂｌｏ ｔ １．０１０１、Ｂｌｏ ｔ １．０２０１、Ｂｌｏ ｔ １０、Ｂｌｏ ｔ １０．０１０１、Ｂｌｏ ｔ １０．０１０２、Ｂｌｏ ｔ １１、Ｂｌｏ ｔ １１．０１０１、Ｂｌｏ ｔ １２、Ｂｌｏ ｔ １２．０１０１、Ｂｌｏ ｔ １２．０１０２、Ｂｌｏ ｔ １３、Ｂｌｏ ｔ １３．０１０１、Ｂｌｏ ｔ １４、Ｂｌｏ ｔ １５、Ｂｌｏ ｔ １８、Ｂｌｏ ｔ １９、Ｂｌｏ ｔ １９．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ２、Ｂｌｏ ｔ ２．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ２．０１０２、Ｂｌｏ ｔ ２．０１０３、Ｂｌｏ ｔ ２０、Ｂｌｏ ｔ ２１、Ｂｌｏ ｔ ２１．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ３、Ｂｌｏ ｔ ３．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ４、Ｂｌｏ ｔ ４．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ５、Ｂｌｏ ｔ ５．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ６、Ｂｌｏ ｔ ６．０１０１、Ｂｌｏ ｔ ７、Ｂｌｏ ｔ ８、Ｂｌｏ ｔ ９、Ｂｌｏ ｔ ＨＳＰ７０）、Ｂｏｍｂｕｓ属種（Ｂｏｍ ａｒ ４、Ｂｏｍ ｈｙ ４、Ｂｏｍ ｐ １、Ｂｏｍ ｐ １．０１０１、Ｂｏｍ ｐ ２、Ｂｏｍ ｐ ３、Ｂｏｍ ｐ ４、Ｂｏｍ ｐ ４．０１０１、Ｂｏｍ ｔ １、Ｂｏｍ ｔ １．０１０１、Ｂｏｍ ｔ ４、Ｂｏｍ ｔ ４．０１０１）、Ｂｏｍｂｙｘ属種（Ｂｏｍｂ ｍ １、Ｂｏｍｂ ｍ １．０１０１、Ｂｏｍｂ ｍ ７、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０１、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０２、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０３、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０４、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０５、Ｂｏｍｂ ｍ ７．０１０６）、Ｂｏｏｐｈｉｌｕｓ属種（Ｂｏｏ ｍ １、Ｂｏｏ ｍ ７、Ｂｏｏ ｍ ７．０１０１）、Ｂｏｓ属種（Ｂｏｓ ｄ ２、Ｂｏｓ ｄ ２．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ２．０１０２、Ｂｏｓ ｄ ２．０１０３、Ｂｏｓ ｄ ３、Ｂｏｓ ｄ ３．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ４、Ｂｏｓ ｄ ４．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ５、Ｂｏｓ ｄ ５．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ５．０１０２、Ｂｏｓ ｄ ６、Ｂｏｓ ｄ ６（ＭＤＡ）、Ｂｏｓ ｄ ６．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ７、Ｂｏｓ ｄ ７．０１０１、Ｂｏｓ ｄ ８、Ｂｏｓ ｄ ８ αＳ１、Ｂｏｓ ｄ ８ αＳ２、Ｂｏｓ ｄ ８ β、Ｂｏｓ ｄ ８ κ、Ｂｏｓ ｄ α２Ｉ、Ｂｏｓ ｄ α２Ｉ．０１０１、Ｂｏｓ ｄ キモシン、Ｂｏｓ ｄ フィブリン、Ｂｏｓ ｄ ゼラチン、Ｂｏｓ ｄ ＨＧ、Ｂｏｓ ｄ インシュリン、Ｂｏｓ ｄ ラクトフェリン、Ｂｏｓ ｄ ラクトペルオキシダーゼ、Ｂｏｓ ｄ ミオグロビン、Ｂｏｓ ｄ ＯＢＰ、Ｂｏｓ ｄ ＯＳＣＰ、Ｂｏｓ ｄ ホスビチン、Ｂｏｓ ｄ ＰＬＡ２、Ｂｏｓ ｄ ＰＲＶＢ、Ｂｏｓ ｄ トロンビン、Ｂｏｓ ｄ ＴＩ、Ｂｏｓ ｇｒ ＡＬＡ、Ｂｏｓ ｇｒ ミオグロビン）、Ｂｏｔｈｒｏｐｓ属種（Ｂｏｔ ａｓ １、Ｂｏｔ ａｔ １）、Ｂｏｕｔｅｌｏｕａ属種（Ｂｏｕ ｇ １）、Ｂｉｔｉｎｇ属種（Ｂｏｖ ｏｖ １）、Ｂｒａｍａ属種（Ｂｒａ ｄｕ １）、Ｂｒａｓｓｉｃａ属種（Ｂｒａ ｊ １、Ｂｒａ ｊ １．０１０１、Ｂｒａ ｎ １、Ｂｒａ ｎ １．０１０１、Ｂｒａ ｎ ４、Ｂｒａ ｎ ７、Ｂｒａ ｎ ８、Ｂｒａ ｎ ＰＧ、Ｂｒａ ｎｉ ８、Ｂｒａ ｏ ３、Ｂｒａ ｏ ３．０１０１、Ｂｒａ ｒ １、Ｂｒａ ｒ １．０１０１、Ｂｒａ ｒ ２、Ｂｒ

ａｒ２．０１０１、Ｂｒａｒ３、Ｂｒａｒ４、Ｂｒａｒ７）、Ｂｒｏｍｕｓ属種（Ｂｒｏａ１、Ｂｒｏａ４）、Ｂｒｏｓｍｅ属種（Ｂｒｏｂｒ１）、Ｂｒｏｍｕｓ属種（Ｂｒｏｉ１、Ｂｒｏｉ５、Ｂｒｏｉ７）、Ｂｒｕｇｉａ属種（Ｂｒｕｍ３、Ｂｒｕｍ３．０１０１、Ｂｒｕｍ Ｂｍ３３）、Ｂｕｂａｌｕｓ属種（Ｂｕｂｂ ＡＬＡ、Ｂｕｂｂ ＢＬＧ、Ｂｕｂｂ カゼイン、Ｂｕｂｂ カゼイン αＳ１、Ｂｕｂｂ カゼイン αＳ２、Ｂｕｂｂ カゼイン β、Ｂｕｂｂ カゼイン κ）、Ｃａｅｎｏｒｈａｂｄｉｔｉｓ属種（Ｃａｅｂ３、Ｃａｅｂ３．０１０１、Ｃａｅｂｒ３、Ｃａｅｂｒ３．０１０１、Ｃａｅｅ３、Ｃａｅｅ３．０１０１、Ｃａｅｅ３．０１０２、Ｃａｅｒｅ１３、Ｃａｅｒｅ１３．０１０１）、Ｃａｊａｎｕｓ属種（Ｃａｊｃ１）、Ｃａｌｉｇｕｓ属種（Ｃａｌｃｌ１、Ｃａｌｃｌ１．０１０１、Ｃａｌｃｌ１．０１０２）、Ｃａｌａｍｕｓ属種（Ｃａｌｌｅ１）、Ｃａｌｌｉｎｅｃｔｅｓ属種（Ｃａｌｓ２）、Ｃａｍｅｌｕｓ属種（Ｃａｍｄ ＡＬＡ、Ｃａｍｄ カゼイン、Ｃａｍｄ カゼイン αＳ１、Ｃａｍｄ カゼイン αＳ２、Ｃａｍｄ カゼイン β、Ｃａｍｄ カゼイン κ）、Ｃａｍｐｏｎｏｔｕｓ属種（Ｃａｍｆｌ７、Ｃａｍｆｌ７．０１０１）、Ｃａｎｉｓ属種（Ｃａｎｆ１、Ｃａｎｆ１．０１０１、Ｃａｎｆ２、Ｃａｎｆ２．０１０１、Ｃａｎｆ３、Ｃａｎｆ３．０１０１、Ｃａｎｆ４、Ｃａｎｆ４．０１０１、Ｃａｎｆ５、Ｃａｎｆ５．０１０１、Ｃａｎｆ６、Ｃａｎｆ６．０１０１、Ｃａｎｆ Ｆｅｌｄ１様、Ｃａｎｆ Ｈｏｍｓ２様、Ｃａｎｆ ホスビチン、Ｃａｎｆ ＴＣＴＰ）、Ｃａｎｔｈｉｄｅｒｍｉｓ属種（Ｃａｎ ｍａ１）、Ｃａｎｃｅｒ属種（Ｃａｎ ｍｇ ２、Ｃａｎ ｐ １）、Ｃａｎｎａｂｉｓ属種（Ｃａｎ ｓ ３）、Ｃａｎｄｉｄａ属種（Ｃａｎｄａ１、Ｃａｎｄａ１．０１０１、Ｃａｎｄａ３、Ｃａｎｄａ３．０１０１、Ｃａｎｄａ ＣＡＡＰ、Ｃａｎｄａ ＣｙＰ、Ｃａｎｄａ エノラーゼ、Ｃａｎｄａ ＦＰＡ、Ｃａｎｄａ ＭｎＳＯＤ、Ｃａｎｄａ ＰＧＫ、Ｃａｎｄｂ ２、Ｃａｎｄｂ ２．０１０１、Ｃａｎｄｂ ＦＤＨ、Ｃａｎｄｒ リパーゼ）、Ｃａｐｓｉｃｕｍ属種（Ｃａｐａ １、Ｃａｐａ １．０１０１、Ｃａｐａ １７ｋＤ、Ｃａｐａ ２、Ｃａｐａ ２．０１０１、Ｃａｐａ ３０ｋＤ、Ｃａｐａ グルカナーゼ、Ｃａｐ ｃｈ １７ｋＤ）、Ｃａｐｒｅｌｌａ属種（Ｃａｐ ｅ １）、Ｃａｐｒａ属種（Ｃａｐ ｈ ＡＬＡ、Ｃａｐ ｈ ＢＬＧ、Ｃａｐ ｈ カゼイン、Ｃａｐ ｈ カゼイン αＳ１、Ｃａｐ ｈ カゼイン αＳ２、Ｃａｐ ｈ カゼイン β、Ｃａｐ ｈ カゼイン κ、Ｃａｐ ｈ ＧＳＡ）、Ｃａｐｉｔｕｌｕｍ属種（Ｃａｐ ｍ １）、Ｃａｒａｓｓｉｕｓ属種（Ｃａｒ ａｕ １）、Ｃａｒｐｉｎｕｓ属種（Ｃａｒｂ １、Ｃａｒｂ １．０１０１、Ｃａｒｂ １．０１０２、Ｃａｒｂ １．０１０３、Ｃａｒｂ １．０１０４、Ｃａｒｂ １．０１０５、Ｃａｒｂ １．０１０６、Ｃａｒｂ １．０１０７、Ｃａｒｂ １．０１０８、Ｃａｒｂ １．０１０９、Ｃａｒｂ １．０１１０、Ｃａｒｂ １．０１１１、Ｃａｒｂ １．０１１２、Ｃａｒｂ １．０１１３、Ｃａｒｂ １．０２０１、Ｃａｒｂ １．０３０１、Ｃａｒｂ １．０３０２、Ｃａｒｂ ２、Ｃａｒｂ ４）、Ｃａｒａｎｘ属種（Ｃａｒ ｃｒ １）、Ｃａｒｙａ属種（Ｃａｒ ｉ １、Ｃａｒ ｉ １．０１０１、Ｃａｒ ｉ ２、Ｃａｒ ｉ ４、Ｃａｒ ｉ ４．０１０１）、Ｃａｒｃｉｎｕｓ属種（Ｃａｒ ｍａ ２）、Ｃａｒｙｏｔａ属種（Ｃａｒ ｍｉ ２）、Ｃａｒｉｃａ属種（Ｃａｒ ｐ １、Ｃａｒ ｐ キチナーゼ、Ｃａｒ ｐ キモパパイン、Ｃａｒ ｐ エンドプロテイナーゼ）、Ｃａｓｔａｎｅａ属種（Ｃａｓ ｃ ２４ｋＤ、Ｃａｓ ｓ １、Ｃａｓ ｓ １．０１０１、Ｃａｓ ｓ １．０１０２、Ｃａｓ ｓ １．０１０３、Ｃａｓ ｓ ２、Ｃａｓ ｓ ５、Ｃａｓ ｓ ５．０１０１、Ｃａｓ ｓ ８、Ｃａｓ ｓ ８．０１０１、Ｃａｓ ｓ ９、Ｃａｓ ｓ ９．０１０１）、Ｃａｔｈａｒａｎｔｈｕｓ属種（Ｃａｔ ｒ １、Ｃａｔ ｒ １．０１０１、Ｃａｔ ｒ １７ｋＤ、Ｃａｔ ｒ ２）、Ｃａｕｌｏｌａｔｉｌｕｓ属種（Ｃａｕ ｃｈ １）、Ｃａｖｉａ属種（Ｃａｖ ｐ １、Ｃａｖ ｐ １．０１０１、Ｃａｖ ｐ ２、Ｃａｖ ｐ ２

.０１０１、Ｃａｖ ｐ ３、Ｃａｖ ｐ ３．０１０１、Ｃａｖ ｐ ゼラチン、Ｃａｖ ｐ ＧＳＡ）、Ｃｅｎｔｒｏｐｒｉｓｔｉｓ属種（Ｃｅｎ ｓ １）、Ｃｅｐｈａｌｏｐｈｏｌｉｓ属種（Ｃｅｐ ｓｏ １）、Ｃｈａｒｙｂｄｉｓ属種（Ｃｈａ ｆ １、Ｃｈａ ｆ １．０１０１）、Ｃｈａｅｔｏｄｉｐｔｅｒｕｓ属種（Ｃｈａ ｆａ １）、Ｃｈａｍａｅｃｙｐａｒｉｓ属種（Ｃｈａ ｏ １、Ｃｈａ ｏ １．０１０１、Ｃｈａ ｏ ２、Ｃｈａ ｏ ２．０１０１）、Ｃｈｅｎｏｐｏｄｉｕｍ属種（Ｃｈｅ ａ １、Ｃｈｅ ａ １．０１０１、Ｃｈｅ ａ ２、Ｃｈｅ ａ ２．０１０１、Ｃｈｅ ａ ３、Ｃｈｅ ａ ３．０１０１）、Ｃｈｉｒｏｎｏｍｕｓ属種（Ｃｈｉ ｋ １、Ｃｈｉ ｋ １０、Ｃｈｉ ｋ １０．０１０１）、Ｃｈｉｎｃｈｉｌｌａ属種（Ｃｈｉ ｌ ２１ｋＤ＿ａ、Ｃｈｉ ｌ ２１ｋＤ＿ｂ）、Ｃｈｉｏｎｏｅｃｅｔｅｓ属種（Ｃｈｉ ｏ １、Ｃｈｉ ｏ １．０１０１、Ｃｈｉ ｏ ２、Ｃｈｉ ｏ ４、Ｃｈｉ ｏ ６、Ｃｈｉ ｏ α＿アクチン、Ｃｈｉ ｏ ＳＥＲＣＡ）、Ｃｈｉｒｏｎｏｍｕｓ属種（Ｃｈｉ ｔ １、Ｃｈｉ ｔ １．０１０１、Ｃｈｉ ｔ １．０２０１、Ｃｈｉ ｔ ２、Ｃｈｉ ｔ ２．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ２．０１０２、Ｃｈｉ ｔ ３、Ｃｈｉ ｔ ３．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ４、Ｃｈｉ ｔ ４．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ５、Ｃｈｉ ｔ ５．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ６、Ｃｈｉ ｔ ６．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ６．０２０１、Ｃｈｉ ｔ ７、Ｃｈｉ ｔ ７．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ８、Ｃｈｉ ｔ ８．０１０１、Ｃｈｉ ｔ ９、Ｃｈｉ ｔ ９．０１０１）、Ｃｈｌａｍｙｓ属種（Ｃｈｌ ｎ １）、Ｃｈｌｏｅｐｈａｇａ属種（Ｃｈｌ ｐｉ １）、Ｃｈｏｒｔｏｇｌｙｐｈｕｓ属種（Ｃｈｏ ａ １０）、Ｃｈｒｙｓｏｍｅｌａ属種（Ｃｈｒ ｔｒ ７、Ｃｈｒ ｔｒ ７．０１０１）、Ｃｉｃｅｒ属種（Ｃｉｃ ａ ２Ｓ アルブミン、Ｃｉｃ ａ アルブミン）、Ｃｉｃｈｏｒｉｕｍ属種（Ｃｉｃ ｉ １）、Ｃｉｍｅｘ属種（Ｃｉｍ ｌ ニトロフォリン）、Ｃｉｔｒｕｓ属種（Ｃｉｔ ｌ １、Ｃｉｔ ｌ ３、Ｃｉｔ ｌ ３．０１０１）、Ｃｉｔｒｕｌｌｕｓ属種（Ｃｉｔ ｌａ ２、Ｃｉｔ ｌａ ＭＤＨ、Ｃｉｔ ｌａ ＴＰＩ）、Ｃｉｔｒｕｓ属種（Ｃｉｔ ｒ ３、Ｃｉｔ ｒ ３．０１０１、Ｃｉｔ ｓ １、Ｃｉｔ ｓ １．０１０１、Ｃｉｔ ｓ ２、Ｃｉｔ ｓ ２．０１０１、Ｃｉｔ ｓ ３、Ｃｉｔ ｓ ３．０１０１、Ｃｉｔ ｓ ３．０１０２、Ｃｉｔ ｓ ＩＦＲ）、Ｃｌａｄｏｓｐｏｒｉｕｍ属種（Ｃｌａ ｃ １４、Ｃｌａ ｃ １４．０１０１、Ｃｌａ ｃ ９、Ｃｌａ ｃ ９．０１０１、Ｃｌａ ｈ １、Ｃｌａ ｈ １０、Ｃｌａ ｈ １０．０１０１、Ｃｌａ ｈ １２、Ｃｌａ ｈ １２．０１０１、Ｃｌａ ｈ ２、Ｃｌａ ｈ ２．０１０１、Ｃｌａ ｈ ４２ｋＤ、Ｃｌａ ｈ ５、Ｃｌａ ｈ ５．０１０１、Ｃｌａ ｈ ６、Ｃｌａ ｈ ６．０１０１、Ｃｌａ ｈ ７、Ｃｌａ ｈ ７．０１０１、Ｃｌａ ｈ ８、Ｃｌａ ｈ ８ ＣＳＰ、Ｃｌａ ｈ ８．０１０１、Ｃｌａ ｈ ９、Ｃｌａ ｈ ９．０１０１、Ｃｌａ ｈ ａｂＨ、Ｃｌａ ｈ ＧＳＴ、Ｃｌａ ｈ ＨＣｈ１、Ｃｌａ ｈ ＨＳＰ７０、Ｃｌａ ｈ ＮＴＦ２、Ｃｌａ ｈ ＴＣＴＰ）、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ属種（Ｃｌｏ ｈｉ コラゲナーゼ、Ｃｌｏ ｔ トキソイド）、Ｃｌｕｐｅａ属種（Ｃｌｕ ｈ １、Ｃｌｕ ｈ １．０１０１、Ｃｌｕ ｈ １．０２０１、Ｃｌｕ ｈ １．０３０１）、Ｃｏｃｏｓ属種（Ｃｏｃ ｎ ２、Ｃｏｃ ｎ ４、Ｃｏｃ ｎ ５）、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ属種（Ｃｏｃ ｐｏ ８）、Ｃｏｆｆｅａ属種（Ｃｏｆ ａ １、Ｃｏｆ ａ １．０１０１）、Ｃｏｌｕｍｂａ属種（Ｃｏｌ ｌ ＰＳＡ）、Ｃｏｐｒｉｎｕｓ属種（Ｃｏｐ ｃ １、Ｃｏｐ ｃ １．０１０１、Ｃｏｐ ｃ ２、Ｃｏｐ ｃ ２．０１０１、Ｃｏｐ ｃ ３、Ｃｏｐ ｃ ３．０１０１、Ｃｏｐ ｃ ４、Ｃｏｐ ｃ ５、Ｃｏｐ ｃ ５．０１０１、Ｃｏｐ ｃ ６、Ｃｏｐ ｃ ７、Ｃｏｐ ｃ ７．０１０１）、Ｃｏｒｙｌｕｓ属種（Ｃｏｒ ａ １、Ｃｏｒ ａ １．０１０１、Ｃｏｒ ａ １．０１０２、Ｃｏｒ ａ １．０１０３、Ｃｏｒ ａ １．０１０４、Ｃｏｒ ａ １．０２０１、Ｃｏｒ ａ １．０３０１、Ｃｏｒ ａ １．０４０１、Ｃｏｒ ａ １．０４０２、Ｃｏｒ ａ １．０４０３、Ｃｏｒ ａ １．０４０４、Ｃｏｒ ａ １０、Ｃｏｒ ａ １０．０１０１、Ｃｏｒ ａ １１、Ｃｏｒ ａ １１．０１０１、Ｃｏｒ ａ １２、Ｃｏｒ ａ １２．０１０１、Ｃｏｒ ａ １３、Ｃｏｒ ａ １３．

0101、Cor a 14、Cor a 14.0101、Cor a 2、Cor a 2.0101、Cor a 2.0102、Cor a 8、Cor a 8.0101、Cor a 9、Cor a 9.0101)、Corynebacterium属種(Cor d トキソイド)、Corylus属種(Cor he 1)、Coryphaena属種(Cor hi 1)、Coriandrum属種(Cor s 1、Cor s 11kD、Cor s 2)、Cotoneaster属種(Cot l 3)、Crangon属種(Cra c 1、Cra c 1.0101、Cra c 2、Cra c 2.0101、Cra c 4、Cra c 4.0101、Cra c 5、Cra c 5.0101、Cra c 6、Cra c 6.0101、Cra c 8、Cra c 8.0101)、Crassostrea属種(Cra g 1)、Cricetus属種(Cri c HSA)、Crivellia属種(Cri pa 1)、Crocus属種(Cro s 1、Cro s 1.0101、Cro s 2、Cro s 2.0101、Cro s 3、Cro s 3.01、Cro s 3.02)、Cryptomeria属種(Cry j 1、Cry j 1.0101、Cry j 1.0102、Cry j 1.0103、Cry j 2、Cry j 2.0101、Cry j 2.0102、Cry j 3、Cry j 3.1、Cry j 3.2、Cry j 3.3、Cry j 3.4、Cry j 3.5、Cry j 3.6、Cry j 3.7、Cry j 3.8、Cry j 4、Cry j AP、Cry j キチナーゼ、Cry j CPA9、Cry j IFR、Cry j LTP、Cry j P1－P2)、Cryphonectria属種(Cry p AP)、Ctenocephalides属種(Cte f 1、Cte f 1.0101、Cte f 2、Cte f 2.0101、Cte f 3、Cte f 3.0101)、Ctenopharyngodon属種(Cte id 1)、Cucumis属種(Cuc m 1、Cuc m 1.0101、Cuc m 2、Cuc m 2.0101、Cuc m 3、Cuc m 3.0101、Cuc m Lec17、Cuc m MDH)、Cucurbita属種(Cuc ma 18kD、Cuc ma 2、Cuc p 2、Cuc p AscO)、Cucumis属種(Cuc s 2)、Culicoides属種(Cul n 1、Cul n 10、Cul n 11、Cul n 2、Cul n 3、Cul n 4、Cul n 5、Cul n 6、Cul n 7、Cul n 8、Cul n 9、Cul n HSP70)、Culex属種(Cul q 28kD、Cul q 35kD、Cul q 7、Cul q 7.0101、Cul q 7.0102)、Culicoides属種(Cul so 1)、Cuminum属種(Cum c 1、Cum c 2)、Cupressus属種(Cup a 1、Cup a 1.0101、Cup a 1.02、Cup a 2、Cup a 3、Cup a 4、Cup a 4.0101、Cup s 1、Cup s 1.0101、Cup s 1.0102、Cup s 1.0103、Cup s 1.0104、Cup s 1.0105、Cup s 3、Cup s 3.0101、Cup s 3.0102、Cup s 3.0103、Cup s 8)、Cochliobolus属種(Cur l 1、Cur l 1.0101、Cur l 2、Cur l 2.0101、Cur l 3、Cur l 3.0101、Cur l 4、Cur l 4.0101、Cur l ADH、Cur l GST、Cur l MnSOD、Cur l オリジン、Cur l Trx、Cur l ZPS1)、Cyanochen属種(Cya cy 1)、Cynoscion属種(Cyn ar 1)、Cynosurus属種(Cyn cr 1、Cyn cr 5)、Cynodon属種(Cyn d 1、Cyn d 1.0101、Cyn d 1.0102、Cyn d 1.0103、Cyn d 1.0104、Cyn d 1.0105、Cyn d 1.0106、Cyn d 1.0107、Cyn d 1.0201、Cyn d 1.0202、Cyn d 1.0203、Cyn d 1.0204、Cyn d 10、Cyn d 11、Cyn d 12、Cyn d 12.0101、Cyn d 13、Cyn d 15、Cyn d 15.0

101、Cyn d 2、Cyn d 22、Cyn d 22.0101、Cyn d 23、Cyn d 23.0101、Cyn d 24、Cyn d 24.0101、Cyn d 4、Cyn d 5、Cyn d 6、Cyn d 7、Cyn d 7.0101）、Cynoscion属種（Cyn ne 1）、Cynomys属種（Cyn sp リポカリン）、Cyprinus属種（Cyp c 1、Cyp c 1.01、Cyp c 1.02）、Daboia属種（Dab ru 1）、Dactylis属種（Dac g 1、Dac g 1.01、Dac g 1.0101、Dac g 1.02、Dac g 12、Dac g 13、Dac g 2、Dac g 2.0101、Dac g 3、Dac g 3.0101、Dac g 4、Dac g 4.0101、Dac g 5、Dac g 5.0101、Dac g 7）、Dama属種（Dam d CSA）、Danio属種（Dan re 1、Dan re 2、Dan re α2I、Dan re CK）、Dasyatis属種（Das ak 1、Das am 1、Das sa 1）、Daucus属種（Dau c 1、Dau c 1.0101、Dau c 1.0102、Dau c 1.0103、Dau c 1.0104、Dau c 1.0105、Dau c 1.0201、Dau c 1.0301、Dau c 3、Dau c 4、Dau c 4.0101、Dau c CyP）、Decapterus属種（Dec ru 1）、Dendronephthya属種（Den n 1、Den n 1.0101）、Dermatophagoides属種（Der f 1、Der f 1.0101、Der f 1.0102、Der f 1.0103、Der f 1.0104、Der f 1.0105、Der f 1.0106、Der f 1.0107、Der f 1.0108、Der f 1.0109、Der f 1.0110、Der f 10、Der f 10.0101、Der f 10.0102、Der f 11、Der f 11.0101、Der f 13、Der f 13.0101、Der f 14、Der f 14.0101、Der f 15、Der f 15.0101、Der f 16、Der f 16.0101、Der f 17、Der f 17.0101、Der f 18、Der f 18.0101、Der f 2、Der f 2.0101、Der f 2.0102、Der f 2.0103、Der f 2.0104、Der f 2.0105、Der f 2.0106、Der f 2.0107、Der f 2.0108、Der f 2.0109、Der f 2.0110、Der f 2.0111、Der f 2.0112、Der f 2.0113、Der f 2.0114、Der f 2.0115、Der f 2.0116、Der f 2.0117、Der f 20、Der f 21、Der f 22、Der f 22.0101、Der f 3、Der f 3.0101、Der f 4、Der f 5、Der f 6、Der f 6.0101、Der f 7、Der f 7.0101、Der f 8、Der f 9、Der f HSP70）、Dermanyssus属種（Der g 10、Der g 10.0101）、Dermatophagoides属種（Der m 1、Der m 1.0101、Der p 1、Der p 1.0101、Der p 1.0102、Der p 1.0103、Der p 1.0104、Der p 1.0105、Der p 1.0106、Der p 1.0107、Der p 1.0108、Der p 1.0109、Der p 1.0110、Der p 1.0111、Der p 1.0112、Der p 1.0113、Der p 1.0114、Der p 1.0115、Der p 1.0116、Der p 1.0117、Der p 1.0118、Der p 1.0119、Der p 1.0120、Der p 1.0121、Der p 1.0122、Der p 1.0123、Der p 1.0124、Der p 10、Der p 10.0101、Der p 10.0102、Der p 10.0103、Der p 11、Der p 11.0101、Der p 13、Der p 14、Der p 14.0101、Der p 15、Der p 18、Der p 2、Der p 2.0101、Der p 2.01

02、Der p 2.0103、Der p 2.0104、Der p 2.0105、Der p 2.0106、Der p 2.0107、Der p 2.0108、Der p 2.0109、Der p 2.0110、Der p 2.0111、Der p 2.0112、Der p 2.0113、Der p 2.0114、Der p 2.0115、Der p 20、Der p 20.0101、Der p 21、Der p 21.0101、Der p 23、Der p 23.0101、Der p 3、Der p 3.0101、Der p 4、Der p 4.0101、Der p 5、Der p 5.0101、Der p 5.0102、Der p 6、Der p 6.0101、Der p 7、Der p 7.0101、Der p 8、Der p 8.0101、Der p 9、Der p 9.0101、Der p 9.0102、Der p P1－P2、Der p P2－P1、Der s 1、Der s 2、Der s 3）、Dianthus属種（Dia c RIP）、Dicranopteris属種（Dic l 2S アルブミン）、Diospyros属種（Dio k 17kD、Dio k 4、Dio k IFR）、Dioscorea属種（Dio p TSP）、Diplodus属種（Dip ho 1）、Distichlis属種（Dis s 1、Dis s 7）、Ditrema属種（Dit te 1）、Dolichovespula属種（Dol a 1、Dol a 2、Dol a 5、Dol a 5.0101）、Dolichos属種（Dol b アグルチニン）、Dolichovespula属種（Dol m 1、Dol m 1.0101、Dol m 1.02、Dol m 2、Dol m 2.0101、Dol m 5、Dol m 5.0101、Dol m 5.02）、Drosophila属種（Dro an 7、Dro an 7.0101、Dro er 7、Dro er 7.0101、Dro er 7.0102、Dro gr 7、Dro gr 7.0101、Dro gr 7.0102、Dro m 7、Dro m 7.0101、Dro m 7.0102、Dro m 7.0103、Dro m 7.0104、Dro m 7.0105、Dro m 7.0106、Dro m 7.0107、Dro m 7.0108、Dro m 7.0109、Dro m 7.0110、Dro m 7.0111、Dro m 7.0112、Dro m 7.0113、Dro m 9、Dro m MnSOD、Dro mo 7、Dro mo 7.0101、Dro pp 7、Dro pp 7.0101、Dro se 7、Dro se 7.0101、Dro si 7、Dro si 7.0101、Dro si 7.0102、Dro vi 7、Dro vi 7.0101、Dro wi 7、Dro wi 7.0101、Dro y 7、Dro y 7.0101、Dro y 7.0102、Dro y 7.0103）、Echium属種（Ech p シトクロムC）、Elaeis属種（Ela g 2、Ela g Bd31kD）、Elops属種（Elo sa 1）、Embellisia属種（Emb a 1、Emb i 1、Emb nz 1、Emb t 1）、Engraulis属種（Eng e 1）、Enteroctopus属種（Ent d 1）、Epinephelus属種（Epi bl 1、Epi co 1、Epi fl 1、Epi mc 1、Epi mo 1）、Epicoccum属種（Epi p 1、Epi p 1.0101、Epi p 12kD、Epi p GST）、Epinephelus属種（Epi po 1、Epi un 1）、Equisetum属種（Equ a 17kD）、Equus属種（Equ as 4、Equ as DSA、Equ bu 4、Equ c 1、Equ c 1.0101、Equ c 2、Equ c 2.0101、Equ c 2.0102、Equ c 3、Equ c 3.0101、Equ c 4、Equ c 4.0101、Equ c 5、Equ c 5.0101、Equ c ALA、Equ c BLG、Equ c カゼイン、Equ c カゼイン β、Equ c カゼイン κ、Equ c PRVB、Equ he 4、Equ z ZSA）、Erimacrus属種（Eri i 1、Eri i 1.0101、Eri i 1.0102）、Eriocheir属種（Eri s 1、Eri s 1.010

1、Eri s 2)、Erwinia属種(Erw ch アスパラギナーゼ)、Escherichia属種(Esc c アスパラギナーゼ、Esc c β GAL)、Esox属種(Eso l 1)、Euphausia属種(Eup p 1、Eup p 1.0101)、Euphasia属種(Eup s 1、Eup s 1.0101)、Euroglyphus属種(Eur m 1、Eur m 1.0101、Eur m 1.0102、Eur m 1.0103、Eur m 10、Eur m 14、Eur m 14.0101、Eur m 2、Eur m 2.0101、Eur m 2.0102、Eur m 3、Eur m 3.0101、Eur m 4、Eur m 4.0101)、Evynnis属種(Evy j 1)、Fagopyrum属種(Fag e 1、Fag e 1.0101、Fag e 10kD、Fag e 19kD、Fag e 2、Fag e 2.0101、Fag e TI)、Fagus属種(Fag s 1、Fag s 1.0101、Fag s 2、Fag s 4)、Fagopyrum属種(Fag t 1、Fag t 10kD、Fag t 2、Fag t 2.0101)、Felis属種(Fel d 1、Fel d 1.0101、Fel d 2、Fel d 2.0101、Fel d 3、Fel d 3.0101、Fel d 4、Fel d 4.0101、Fel d 5、Fel d 5.0101、Fel d 6、Fel d 6.0101、Fel d 7、Fel d 7.0101、Fel d 8、Fel d 8.0101、Fel d IgG)、Fenneropenaeus属種(Fen c 1、Fen c 2、Fen me 1、Fen me 1.0101)、Festuca属種(Fes e 1、Fes e 13、Fes e 4、Fes e 5、Fes e 7、Fes p 1、Fes p 13、Fes p 4、Fes p 4.0101、Fes p 5、Fes r 1、Fes r 5)、Ficus属種(Fic c 17kD、Fic c 4、Fic c フィシン)、Foeniculum属種(Foe v 1、Foe v 2)、Forsythia属種(For s 1)、Forcipomyia属種(For t 1、For t 1.0101、For t 2、For t 2.0101、For t 7、For t FPA、For t Myosin、For t TPI)、Fragaria属種(Fra a 1、Fra a 1.0101、Fra a 3、Fra a 3.0101、Fra a 3.0102、Fra a 3.0201、Fra a 3.0202、Fra a 3.0203、Fra a 3.0204、Fra a 3.0301、Fra a 4、Fra a 4.0101、Fra c 1)、Fraxinus属種(Fra e 1、Fra e 1.0101、Fra e 1.0102、Fra e 1.0201、Fra e 12、Fra e 2、Fra e 3、Fra e 9)、Fragaria属種(Fra v 1)、Fusarium属種(Fus c 1、Fus c 1.0101、Fus c 2、Fus c 2.0101、Fus c 3、Fus s 1、Fus s 45kD、Fus sp リパーゼ)、Gadus属種(Gad c 1、Gad c 1.0101、Gad c APDH、Gad m 1、Gad m 1.0101、Gad m 1.0102、Gad m 1.0201、Gad m 1.0202、Gad m 45kD、Gad m ゼラチン、Gad ma 1)、Gallus属種(Gal d 1、Gal d 1.0101、Gal d 2、Gal d 2.0101、Gal d 3、Gal d 3.0101、Gal d 4、Gal d 4.0101、Gal d 5、Gal d 5.0101、Gal d 6、Gal d 6.0101、Gal d Apo I、Gal d Apo VI、Gal d GPI、Gal d HG、Gal d IgY、Gal d L-PGDS、Gal d オボムシン、Gal d ホスビチン、Gal d PRVB、Gal la 4)、Galleria属種(Gal m 18kD、Gal m 24kD)、Gallus属種(Gal so 4)、Gammarus属種(Gam s TM)、Gelonium属種(Gel m RIP)、Geothelphusa属種(Geo de 1)、Glossina属種(Glo m 5、Glo m 5.0101、Glo m 7、Glo m 7.010

1、Ｇｌｏ ｍ ７．０１０２、Ｇｌｏ ｍ ７．０１０３）、Ｇｌｙｃｉｎｅ属種（Ｇｌｙ ａ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ａｒ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｃａ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｃｌ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｃｕ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｃｙ Ｂｄ３０Ｋ）、Ｇｌｙ ｃｙｐｈａｇｕｓ属種（Ｇｌｙ ｄ １０、Ｇｌｙ ｄ １０．０１０１、Ｇｌｙ ｄ １３、Ｇｌｙ ｄ ２、Ｇｌｙ ｄ ２．０１０１、Ｇｌｙ ｄ ２．０２０１、Ｇｌｙ ｄ ２．０３、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｌ１、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｌ２、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｌ３、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｌ４、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｒ１、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｒ２、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｒ３、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｒ４、Ｇｌｙ ｄ ２／Ｌｅｐ ｄ ２ Ｒ５、Ｇｌｙ ｄ ２０、Ｇｌｙ ｄ ３、Ｇｌｙ ｄ ５、Ｇｌｙ ｄ ５．０１、Ｇｌｙ ｄ ５．０２、Ｇｌｙ ｄ ７、Ｇｌｙ ｄ ８）、Ｇｌｙｃｉｎｅ属種（Ｇｌｙ ｆ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｌ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｍ １、Ｇｌｙ ｍ １．０１０１、Ｇｌｙ ｍ １．０１０２、Ｇｌｙ ｍ ２、Ｇｌｙ ｍ ２．０１０１、Ｇｌｙ ｍ ２Ｓ アルブミン、Ｇｌｙ ｍ ３、Ｇｌｙ ｍ ３．０１０１、Ｇｌｙ ｍ ３．０１０２、Ｇｌｙ ｍ ３９ｋＤ、Ｇｌｙ ｍ ４、Ｇｌｙ ｍ ４．０１０１、Ｇｌｙ ｍ ５、Ｇｌｙ ｍ ５．０１０１、Ｇｌｙ ｍ ５．０２０１、Ｇｌｙ ｍ ５．０３０１、Ｇｌｙ ｍ ５．０３０２、Ｇｌｙ ｍ ５０ｋＤ、Ｇｌｙ ｍ ６、Ｇｌｙ ｍ ６．０１０１、Ｇｌｙ ｍ ６．０２０１、Ｇｌｙ ｍ ６．０３０１、Ｇｌｙ ｍ ６．０４０１、Ｇｌｙ ｍ ６．０５０１、Ｇｌｙ ｍ ６８ｋＤ、Ｇｌｙ ｍ アグルチニン、Ｇｌｙ ｍ Ｂｄ２８Ｋ、Ｇｌｙ ｍ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｍ Ｂｄ６０Ｋ、Ｇｌｙ ｍ ＣＰＩ、Ｇｌｙ ｍ ＥＡＰ、Ｇｌｙ ｍ ＴＩ、Ｇｌｙ ｍｉ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｓ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｔ Ｂｄ３０Ｋ、Ｇｌｙ ｔｏ Ｂｄ３０Ｋ）、Ｇｏｓｓｙｐｉｕｍ属種（Ｇｏｓ ｈ ビシリン）、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ属種（Ｈａｅ ｉｎ Ｐ６）、Ｈａｅｍａｐｈｙｓａｌｉｓ属種（Ｈａｅ ｌ ７、Ｈａｅ ｌ ７．０１０１、Ｈａｅ ｑ ７、Ｈａｅ ｑ ７．０１０１）、Ｈａｌｉｏｔｉｓ属種（Ｈａｌ ａ １、Ｈａｌ ｄ １、Ｈａｌ ｄｉ １、Ｈａｌ ｄｉ ＰＭ、Ｈａｌ ｍ １、Ｈａｌ ｍ １．０１０１、Ｈａｌ ｒ １、Ｈａｌ ｒ ４９ｋＤ、Ｈａｌ ｒｕ １）、Ｈａｒｍｏｎｉａ属種（Ｈａｒ ａ １、Ｈａｒ ａ １．０１０１、Ｈａｒ ａ ２、Ｈａｒ ａ ２．０１０１）、Ｈａｒｐｅｇｎａｔｈｏｓ属種（Ｈａｒ ｓａ ７、Ｈａｒ ｓａ ７．０１０１、Ｈａｒ ｓａ ７．０１０２）、Ｈｅｌｉａｎｔｈｕｓ属種（Ｈｅｌ ａ １、Ｈｅｌ ａ １．０１０１、Ｈｅｌ ａ ２、Ｈｅｌ ａ ２．０１０１、Ｈｅｌ ａ ２Ｓ アルブミン、Ｈｅｌ ａ ３、Ｈｅｌ ａ ３．０１０１、Ｈｅｌ ａ ４）、Ｈｅｌｉｘ属種（Ｈｅｌ ａｐ １、Ｈｅｌ ａｓ １、Ｈｅｌ ａｓ １．０１０１）、Ｈｅｌｉｇｍｏｓｏｍｏｉｄｅｓ属種（Ｈｅｌ ｐ ３、Ｈｅｌ ｐ ３．０１０１）、Ｈｅｌｉａｎｔｈｕｓ属種（Ｈｅｌ ｔｕ １）、Ｈｅｍａｎｔｈｉａｓ属種（Ｈｅｍ ｌｅ １）、Ｈｅｍｉｆｕｓｕｓ属種（Ｈｅｍ ｔ １）、Ｈｅｔｅｒｏｄｅｒａ属種（Ｈｅｔ ｇ ３、Ｈｅｔ ｇ ３．０１０１）、Ｈｅｖｅａ属種（Ｈｅｖ ｂ １、Ｈｅｖ ｂ １．０１０１、Ｈｅｖ ｂ １０、Ｈｅｖ ｂ １０．０１０１、Ｈｅｖ ｂ １０．０１０２、Ｈｅｖ ｂ １０．０１０３、Ｈｅｖ ｂ １１、Ｈｅｖ ｂ １１．０１０１、Ｈｅｖ ｂ １１．０１０２、Ｈｅｖ ｂ １２、Ｈｅｖ ｂ １２．０１０１、Ｈｅｖ ｂ １３、Ｈｅｖ ｂ １３．０１０１、Ｈｅｖ ｂ １４、Ｈｅｖ ｂ １４．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ２、Ｈｅｖ ｂ ２．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ３、Ｈｅｖ ｂ ３．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ４、Ｈｅｖ ｂ ４．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ５、Ｈｅｖ ｂ ５．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ６、Ｈｅｖ ｂ ６．０１、Ｈｅｖ ｂ ６．０２、Ｈｅｖ ｂ ６．０２０２、Ｈｅｖ ｂ ６．０３、Ｈｅｖ ｂ ７、Ｈｅｖ ｂ ７．０１、Ｈｅｖ ｂ ７．０２、Ｈｅｖ ｂ ７．Ｄ２、Ｈｅｖ ｂ ７．Ｓ２、Ｈｅｖ ｂ ８、Ｈｅｖ ｂ ８．０１０１、Ｈｅｖ ｂ ８．０１０２、Ｈｅｖ ｂ ８．０２０１、Ｈｅｖ ｂ ８．０２０２、Ｈｅｖ ｂ ８．０２０３、Ｈｅｖ ｂ ８．０２０４、Ｈｅｖ ｂ ９、Ｈｅｖ ｂ ９．０１０１、Ｈｅｖ ｂ クエン酸結合タンパク質、Ｈｅｖ ｂ ＧＡ

ＰＤＨ、Ｈｅｖ ｂ ＨＳＰ８０、Ｈｅｖ ｂ ＩＦＲ、Ｈｅｖ ｂ プロテアソームサブユニット、Ｈｅｖ ｂ ロタマーゼ、Ｈｅｖ ｂ ＳＰＩ、Ｈｅｖ ｂ Ｔｒｘ、Ｈｅｖ ｂ ＵＤＰＧＰ）、Ｈｅｘａｇｒａｍｍｏｓ属種（Ｈｅｘ ｏｔ １）、Ｈｉｐｐｏｇｌｏｓｓｕｓ属種（Ｈｉｐ ｈ １）、Ｈｉｐｐｏｇｌｏｓｓｏｉｄｅｓ属種（Ｈｉｐ ｐｌ １）、Ｈｉｐｐｏｇｌｏｓｓｕｓ属種（Ｈｉｐ ｓｔ １）、Ｈｉｒｕｄｏ属種（Ｈｉｒ ｍｅ ヒルジン）、Ｈｏｌｃｕｓ属種（Ｈｏｌ ｌ １、Ｈｏｌ ｌ １．０１０１、Ｈｏｌ ｌ １．０１０２、Ｈｏｌ ｌ ２、Ｈｏｌ ｌ ４、Ｈｏｌ ｌ ５、Ｈｏｌ ｌ ５．０１０１、Ｈｏｌ ｌ ５．０２０１）、Ｈｏｌｏｃｎｅｍｕｓ属種（Ｈｏｌ ｐｌ ９、Ｈｏｌ ｐｌ ヘモシアニン）、Ｈｏｍａｒｕｓ属種（Ｈｏｍ ａ １、Ｈｏｍ ａ １．０１０１、Ｈｏｍ ａ １．０１０２、Ｈｏｍ ａ １．０１０３、Ｈｏｍ ａ ３、Ｈｏｍ ａ ３．０１０１、Ｈｏｍ ａ ４、Ｈｏｍ ａ ６、Ｈｏｍ ａ ６．０１０１、Ｈｏｍ ｇ １、Ｈｏｍ ｇ ２）、Ｈｏｍｏ属種（Ｈｏｍ ｓ １、Ｈｏｍ ｓ １．０１０１、Ｈｏｍ ｓ ２、Ｈｏｍ ｓ ２．０１０１、Ｈｏｍ ｓ ３、Ｈｏｍ ｓ ３．０１０１、Ｈｏｍ ｓ ４、Ｈｏｍ ｓ ４．０１０１、Ｈｏｍ ｓ ５、Ｈｏｍ ｓ ５．０１０１、Ｈｏｍ ｓ ＡＡＴ、Ｈｏｍ ｓ ＡＣＴＨ、Ｈｏｍ ｓ アダリムマブ、Ｈｏｍ ｓ ＡＬＡ、Ｈｏｍ ｓ α＿アクチン、Ｈｏｍ ｓ α－ガラクトシダーゼ、Ｈｏｍ ｓ ＡＰＤＨ、Ｈｏｍ ｓ アリールスルファターゼＢ、Ｈｏｍ ｓ カゼイン、Ｈｏｍ ｓ ＣｙＰ Ａ、Ｈｏｍ ｓ ＣｙＰ Ｂ、Ｈｏｍ ｓ ＣｙＰ Ｃ、Ｈｏｍ ｓ ＤＳＦ７０、Ｈｏｍ ｓ ＤＳＧ３、Ｈｏｍ ｓ ｅＩＦ６、Ｈｏｍ ｓエタネルセプト、Ｈｏｍ ｓ 第ＩＸ因子、Ｈｏｍ ｓ 第ＶＩＩ因子、Ｈｏｍ ｓ 第ＶＩＩＩ因子、Ｈｏｍ ｓ Ｇ－ＣＳＦ、Ｈｏｍ ｓ グルコセレブロシダーゼ、Ｈｏｍ ｓ グルコシダーゼ、Ｈｏｍ ｓ ＨＬＡ－ＤＲ－α、Ｈｏｍ ｓ ＨＳＡ、Ｈｏｍ ｓ イズロニダーゼ、Ｈｏｍ ｓ イズルスルファーゼ、Ｈｏｍ ｓ ＩｇＡ、Ｈｏｍ ｓ インシュリン、Ｈｏｍ ｓ ラクトフェリン、Ｈｏｍ ｓ ラミニン γ＿２、Ｈｏｍ ｓ ＭｎＳＯＤ、Ｈｏｍ ｓ オキシトシン、Ｈｏｍ ｓ Ｐ２、Ｈｏｍ ｓ ホスビチン、Ｈｏｍ ｓ プロフィリン、Ｈｏｍ ｓ ＰＳＡ、Ｈｏｍ ｓ ＲＰ１、Ｈｏｍ ｓ ＴＣＴＰ、Ｈｏｍ ｓ ＴＬ、Ｈｏｍ ｓ ＴＰＡ、Ｈｏｍ ｓ ＴＰＯ、Ｈｏｍ ｓ トランスアルドラーゼ、Ｈｏｍ ｓ Ｔｒｘ、Ｈｏｍ ｓ チューブリン－α、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ バシリキシマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ セツキシマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ セツキシマブ（Ｇａｌ－Ｇａｌ）、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ インフリキシマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ ナタリズマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ オマリズマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ パリビズマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ リツキシマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ トシリズマブ、Ｈｏｍ ｓ／Ｍｕｓ ｍ トラスツズマブ）、Ｈｏｐｌｏｓｔｅｔｈｕｓ属種（Ｈｏｐ ａ １）、Ｈｏｒｄｅｕｍ属種（Ｈｏｒ ｖ １、Ｈｏｒ ｖ １２、Ｈｏｒ ｖ １２．０１０１、Ｈｏｒ ｖ １３、Ｈｏｒ ｖ １４、Ｈｏｒ ｖ １５、Ｈｏｒ ｖ １５．０１０１、Ｈｏｒ ｖ １６、Ｈｏｒ ｖ １６．０１０１、Ｈｏｒ ｖ １７、Ｈｏｒ ｖ １７．０１０１、Ｈｏｒ ｖ １８ｋＤ、Ｈｏｒ ｖ ２、Ｈｏｒ ｖ ２１、Ｈｏｒ ｖ ２１．０１０１、Ｈｏｒ ｖ ２８、Ｈｏｒ ｖ ３３、Ｈｏｒ ｖ ４、Ｈｏｒ ｖ ５、Ｈｏｒ ｖ ５．０１０１、Ｈｏｒ ｖ ＢＤＡＩ、Ｈｏｒ ｖ ＢＴＩ）、Ｈｕｍｉｃｏｌａ属種（Ｈｕｍ ｉｎ セルラーゼ）、Ｈｕｍｕｌｕｓ属種（Ｈｕｍ ｊ １、Ｈｕｍ ｊ １．０１０１、Ｈｕｍ ｊ １０ｋＤ、Ｈｕｍ ｊ ２）、Ｈｕｓｏ属種（Ｈｕｓ ｈ １）、Ｈｙｌｏｃｅｒｅｕｓ属種（Ｈｙｌ ｕｎ ＬＴＰ）、Ｈｙｍｅｎｏｃｅｐｈａｌｕｓ属種（Ｈｙｍ ｓｔ １）、Ｈｙｐｅｒｏｇｌｙｐｈｅ属種（Ｈｙｐ ｂｙ １）、Ｈｙｐｏｐｈｔｈａｌｍｉｃｈｔｈｙｓ属種（Ｈｙｐ ｍｏ １）、Ｈｙｐｏｐｈｔｈａｌｍｉｃｈｔｈｙ属種（Ｈｙｐ ｎｏ １）、Ｉｃｔａｌｕｒｕｓ属種（Ｉｃｔ ｆｕ １、Ｉｃｔ ｐ １）、Ｉｍｐｅｒａｔａ属種（Ｉｍｐ ｃ ４、Ｉｍｐ ｃ ５、Ｉｍｐ ｃ ＶＩＩＩｅ１）、Ｉｘｏｄｅｓ属種（Ｉｘｏ ｒ ２、Ｉｘｏ ｓｃ ７、Ｉｘｏ ｓｃ ７．０１０１）、Ｊａｓｕｓ属種（Ｊａｓ ｌａ １、Ｊａｓ ｌａ １．０１０１、Ｊａｓ ｌａ １．０１０２）、Ｊｕｇｌａｎｓ属種（Ｊｕｇ ｃ

a 1、Jug ca 2、Jug ci 1、Jug ci 2、Jug n 1、Jug n 1.0101、Jug n 2、Jug n 2.0101、Jug r 1、Jug r 1.0101、Jug r 2、Jug r 2.0101、Jug r 3、Jug r 3.0101、Jug r 4、Jug r 4.0101、Jug r 5)、Juniperus属種(Jun a 1、Jun a 1.0101、Jun a 1.0102、Jun a 2、Jun a 2.0101、Jun a 3、Jun a 3.0101、Jun c 1、Jun o 1、Jun o 4、Jun o 4.0101、Jun r 3、Jun r 3.1、Jun r 3.2、Jun v 1、Jun v 1.0101、Jun v 1.0102、Jun v 3、Jun v 3.0101、Jun v 3.0102、Jun v 4)、Katsuwonus属種(Kat p 1)、Kyphosus属種(Kyp se 1)、Lachnolaimus属種(Lac ma 1)、Lachesis属種(Lac mu 1)、Lactuca属種(Lac s 1、Lac s 1.0101)、Lagocephalus属種(Lag la 1)、Larus属種(Lar a 1、Lar a 2、Lar a 3)、Larimichthys属種(Lar po 1)、Lates属種(Lat c 1)、Lateolabrax属種(Lat ja 1)、Lathyrus属種(Lat oc アグルチニン)、Leiostomus属種(Lei xa 1)、Lens属種(Len c 1、Len c 1.0101、Len c 1.0102、Len c 1.0103、Len c 2、Len c 2.0101、Len c 3、Len c 3.0101、Len c アグルチニン)、Leopardus属種(Leo p 1)、Lepidoglyphus属種(Lep d 10、Lep d 10.0101、Lep d 12、Lep d 13、Lep d 13.0101、Lep d 2、Lep d 2.0101、Lep d 2.0102、Lep d 2.0201、Lep d 2.0202、Lep d 3、Lep d 39kD、Lep d 5、Lep d 5.0101、Lep d 5.0102、Lep d 5.0103、Lep d 7、Lep d 7.0101、Lep d 8、Lep d α チューブリン)、Lepomis属種(Lep gi 1)、Leptomelanosoma属種(Lep i 1)、Lepomis属種(Lep ma 1)、Lepisma属種(Lep s 1、Lep s 1.0101、Lep s 1.0102)、Lepeophtheirus属種(Lep sa 1、Lep sa 1.0101、Lep sa 1.0102、Lep sa 1.0103)、Leptailurus属種(Lep se 1)、Lepidorhombus属種(Lep w 1、Lep w 1.0101)、Lethocerus属種(Let in 7、Let in 7.0101、Let in 7.0102)、Leuciscus属種(Leu ce 1)、Lewia属種(Lew in 1)、Ligustrum属種(Lig v 1、Lig v 1.0101、Lig v 1.0102、Lig v 2)、Lilium属種(Lil l 2、Lil l PG)、Limanda属種(Lim fe 1)、Limnonectes属種(Lim m 1)、Limulus属種(Lim p 1、Lim p 1.0101、Lim p 2、Lim p LPA)、Liposcelis属種(Lip b 1、Lip b 1.0101)、Litchi属種(Lit c 1、Lit c 1.0101、Lit c IFR、Lit c TPI)、Lithobates属種(Lit ca 1)、Litopenaeus属種(Lit se 1、Lit v 1、Lit v 1.0101、Lit v 2、Lit v 2.0101、Lit v 3、Lit v 3.0101、Lit v 4、Lit v 4.0101)、Filiaria属種(Loa lo 3、Loa lo 3.0101)、Lobotes属種(Lob su 1)、Locusta属種(Loc m 7、Loc m 7.0101)、Loligo属種(Lol b 1、Lol e 1)、Lolium属種(Lol m 2、Lol m 5、Lol p 1、Lol p 1.0101、Lol p 1.0102、Lol p 1.0103、Lol p 10、Lol p 11、Lol p 11

.０１０１、Ｌｏｌ ｐ １２、Ｌｏｌ ｐ １３、Ｌｏｌ ｐ ２、Ｌｏｌ ｐ ２.０１０１、Ｌｏｌ ｐ ３、Ｌｏｌ ｐ ３.０１０１、Ｌｏｌ ｐ ４、Ｌｏｌ ｐ ４.０１０１、Ｌｏｌ ｐ ５、Ｌｏｌ ｐ ５.０１０１、Ｌｏｌ ｐ ５.０１０２、Ｌｏｌ ｐ ７、Ｌｏｌ ｐ ＣｙＰ、Ｌｏｌ ｐ ＦＴ、Ｌｏｌ ｐ レグミン）、Ｌｏｎｏｍｉａ属種（Ｌｏｎ ｏ ７、Ｌｏｎ ｏ ７.０１０１）、Ｌｏｐｈｏｄｙｔｅｓ属種（Ｌｏｐ ｃｕ １）、Ｌｏｐｈｏｎｅｔｔａ属種（Ｌｏｐ ｓｐ １）、Ｌｕｐｉｎｕｓ属種（Ｌｕｐ ａ １、Ｌｕｐ ａ α＿コングルチン、Ｌｕｐ ａ δ＿コングルチン、Ｌｕｐ ａ γ＿コングルチン、Ｌｕｐ ａｎ １、Ｌｕｐ ａｎ １.０１０１、Ｌｕｐ ａｎ α＿コングルチン、Ｌｕｐ ａｎ δ＿コングルチン、Ｌｕｐ ａｎ γ＿コングルチン、Ｌｕｐ ｌ １７ｋＤ）、Ｌｕｔｊａｎｕｓ属種（Ｌｕｔ ａ １、Ｌｕｔ ｃ １、Ｌｕｔ ｃｙ １、Ｌｕｔ ｇｒ １、Ｌｕｔ ｇｕ １、Ｌｕｔ ｊｏ １）、Ｌｕｔｒａｒｉａ属種（Ｌｕｔ ｐ １）、Ｌｕｔｊａｎｕｓ属種（Ｌｕｔ ｐｕ １、Ｌｕｔ ｓｙ １）、Ｌｙｃｏｐｅｒｓｉｃｏｎ属種（Ｌｙｃ ｅ １、Ｌｙｃ ｅ １.０１０１、Ｌｙｃ ｅ １１Ｓ グロブリン、Ｌｙｃ ｅ ２、Ｌｙｃ ｅ ２.０１０１、Ｌｙｃ ｅ ２.０１０２、Ｌｙｃ ｅ ３、Ｌｙｃ ｅ ３.０１０１、Ｌｙｃ ｅ ４、Ｌｙｃ ｅ ４.０１０１、Ｌｙｃ ｅ ＡＲＰ６０Ｓ、Ｌｙｃ ｅ キチナーゼ、Ｌｙｃ ｅ グルカナーゼ、Ｌｙｃ ｅ ペルオキシダーゼ、Ｌｙｃ ｅ ＰＧ、Ｌｙｃ ｅ ＰＭＥ、Ｌｙｃ ｅ ＰＲ２３、Ｌｙｃ ｅ ビシリン）、Ｍａｃｏｎｅｌｌｉｃｏｃｃｕｓ属種（Ｍａｃ ｈ ７、Ｍａｃ ｈ ７.０１０１）、Ｍａｃｒｕｒｏｎｕｓ属種（Ｍａｃ ｍａ １、Ｍａｃ ｎ １）、Ｍａｃｌｕｒａ属種（Ｍａｃ ｐｏ １７ｋＤ）、Ｍａｃｒｏｂｒａｃｈｉｕｍ属種（Ｍａｃ ｒｏ １、Ｍａｃ ｒｏ １.０１０１、Ｍａｃ ｒｏ ヘモシアニン）、Ｍａｃｒｏｐｕｓ属種（Ｍａｃｒ ｓ ゼラチン）、Ｍａｌｕｓ属種（Ｍａｌ ｄ １、Ｍａｌ ｄ １.０１０１、Ｍａｌ ｄ １.０１０２、Ｍａｌ ｄ １.０１０３、Ｍａｌ ｄ １.０１０４、Ｍａｌ ｄ １.０１０５、Ｍａｌ ｄ １.０１０６、Ｍａｌ ｄ １.０１０７、Ｍａｌ ｄ １.０１０８、Ｍａｌ ｄ １.０１０９、Ｍａｌ ｄ １.０２０１、Ｍａｌ ｄ １.０２０２、Ｍａｌ ｄ １.０２０３、Ｍａｌ ｄ １.０２０４、Ｍａｌ ｄ １.０２０５、Ｍａｌ ｄ １.０２０６、Ｍａｌ ｄ １.０２０７、Ｍａｌ ｄ １.０２０８、Ｍａｌ ｄ １.０３０１、Ｍａｌ ｄ １.０３０２、Ｍａｌ ｄ １.０３０３、Ｍａｌ ｄ １.０３０４、Ｍａｌ ｄ １.０４０１、Ｍａｌ ｄ １.０４０２、Ｍａｌ ｄ １.０４０３、Ｍａｌ ｄ ２、Ｍａｌ ｄ ２.０１０１、Ｍａｌ ｄ ３、Ｍａｌ ｄ ３.０１０１、Ｍａｌ ｄ ３.０１０２、Ｍａｌ ｄ ３.０２０１、Ｍａｌ ｄ ３.０２０２、Ｍａｌ ｄ ３.０２０３、Ｍａｌ ｄ ４、Ｍａｌ ｄ ４.０１０１、Ｍａｌ ｄ ４.０１０２、Ｍａｌ ｄ ４.０２０１、Ｍａｌ ｄ ４.０２０２、Ｍａｌ ｄ ４.０３０１、Ｍａｌ ｄ ４.０３０２）、Ｍａｌｐｉｇｈｉａ属種（Ｍａｌ ｇ ４、Ｍａｌ ｇ ヘベイン）、Ｍａｌｕｓ属種（Ｍａｌ ｐ １）、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ属種（Ｍａｌａ ｆ ２、Ｍａｌａ ｆ ２.０１０１、Ｍａｌａ ｆ ３、Ｍａｌａ ｆ ３.０１０１、Ｍａｌａ ｆ ４、Ｍａｌａ ｆ ４.０１０１、Ｍａｌａ ｇ １０、Ｍａｌａ ｓ １、Ｍａｌａ ｓ １.０１０１、Ｍａｌａ ｓ １０、Ｍａｌａ ｓ １０.０１０１、Ｍａｌａ ｓ １１、Ｍａｌａ ｓ １１.０１０１、Ｍａｌａ ｓ １２、Ｍａｌａ ｓ １２.０１０１、Ｍａｌａ ｓ １３、Ｍａｌａ ｓ １３.０１０１、Ｍａｌａ ｓ ５、Ｍａｌａ ｓ ５.０１０１、Ｍａｌａ ｓ ６、Ｍａｌａ ｓ ６.０１０１、Ｍａｌａ ｓ ７、Ｍａｌａ ｓ ７.０１０１、Ｍａｌａ ｓ ８、Ｍａｌａ ｓ ８.０１０１、Ｍａｌａ ｓ ９、Ｍａｌａ ｓ ９.０１０１）、Ｍａｎｉｈｏｔ属種（Ｍａｎ ｅ ５、Ｍａｎ ｅ ５.０１０１、Ｍａｎ ｅ ＦＰＡ、Ｍａｎ ｅ ＧＡＰＤＨ）、Ｍａｎｇｉｆｅｒａ属種（Ｍａｎ ｉ １、Ｍａｎ ｉ １４ｋＤ、Ｍａｎ ｉ ２、Ｍａｎ ｉ ３、Ｍａｎ ｉ ３.０１、Ｍａｎ ｉ ３.０２、Ｍａｎ ｉ キチナーゼ）、Ｍａｒｓｕｐｅｎａｅｕｓ属種（Ｍａｒ ｊ １、Ｍａｒ ｊ １.０１０１、Ｍａｒ ｊ ２、Ｍａｒ ｊ ４）、Ｍａｔｒｉｃａｒｉａ属種（Ｍａｔ ｃ １７ｋＤ）、Ｍｅｃｏ

poda属種（Mec e 7）、Megalobrama属種（Meg am 2、Meg am CK）、Megathura属種（Meg c ヘモシアニン）、Megalops属種（Meg sp 1）、Melanogrammus属種（Mel a 1）、Meleagris属種（Mel g 1、Mel g 2、Mel g 3、Mel g PRVB、Mel g TSA）、Melicertus属種（Mel l 1）、Menticirrhus属種（Men am 1）、Mercurialis属種（Mer a 1、Mer a 1.0101）、Merluccius属種（Mer ap 1、Mer au 1、Mer bi 1、Mer ca 1、Mer ga 1、Mer hu 1）、Merlangius属種（Mer me 1）、Merluccius属種（Mer mr 1、Mer pa 1、Mer po 1、Mer pr 1、Mer se 1）、Meriones属種（Mer un 23kD）、Metarhizium属種（Met a 30）、Metapenaeopsis属種（Met ba 1）、Metapenaeus属種（Met e 1、Met e 1.0101、Met e 2）、Metasequoia属種（Met gl 2）、Metapenaeus属種（Met j 1、Met j 2）、Metanephrops属種（Met ja 1）、Metapenaeopsis属種（Met la 1）、Metanephrops属種（Met t 2）、Micromesistius属種（Mic po 1）、Micropogonias属種（Mic un 1）、Mimachlamys属種（Mim n 1）、Momordica属種（Mom c RIP）、Morus属種（Mor a 17kD、Mor a 4）、Morone属種（Mor am 1）、Morus属種（Mor n 3、Mor n 3.0101）、Morone属種（Mor sa 1、Mor sc 1）、Mugil属種（Mug c 1）、Muraenolepis属種（Mur mi 1）、Musa属種（Mus a 1、Mus a 1.0101、Mus a 2、Mus a 2.0101、Mus a 3、Mus a 3.0101、Mus a 4、Mus a 4.0101、Mus a 5、Mus a 5.0101、Mus a 5.0102）、Mus属種（Mus m 1、Mus m 1.0101、Mus m 1.0102、Mus m 2、Mus m ゼラチン、Mus m IgG、Mus m MSA、Mus m ムロモナブ、Mus m ホスビチン）、Mustela属種（Mus p 17kD）、Musa属種（Mus xp 1、Mus xp 2、Mus xp 5）、Mycteroperca属種（Myc bo 1、Myc mi 1、Myc ph 1）、Myceliophthora属種（Myc sp ラッカーゼ）、Myrmecia属種（Myr p 1、Myr p 1.0101、Myr p 2、Myr p 2.0101、Myr p 2.0102、Myr p 3、Myr p 3.0101）、Mytilus属種（Myt e 1、Myt g 1、Myt g PM）、Myzus属種（Myz p 7、Myz p 7.0101）、Nemorhedus属種（Nae go Hya）、Necator属種（Nec a カルレティキュリン）、Nemipterus属種（Nem vi 1）、Neosartorya属種（Neo fi 1、Neo fi 22）、Neochen属種（Neo ju 1）、Neoscona属種（Neo n 7、Neo n 7.0101）、Nephelium属種（Nep l GAPDH）、Nephrops属種（Nep n 1、Nep n DF9）、Neptunea属種（Nep po 1、Nep po 1.0101）、Nicotiana属種（Nic t 8、Nic t オスモチン、Nic t ビリン）、Nimbya属種（Nim c 1、Nim s 1）、Nippostrongylus属種（Nip b Ag1）、Nycticebus属種（Nyc c 1）、Octopus属種（Oct f 1、Oct l 1、Oct v 1、Oct v 1.0101、Oct v PM）、Ocyurus属種（Ocy ch 1）、Olea属種（Ole e 1、Ole e 1.0101、Ole e 1.0102、Ole e 1.0103、Ole e 1.0104、Ole e 1.0105、Ole e 1.0106、Ole e 1.0107、Ole e 10、Ole e 10.010

1、Ole e 11、Ole e 11.0101、Ole e 11.0102、Ole e 12、Ole e 13、Ole e 2、Ole e 2.0101、Ole e 3、Ole e 3.0101、Ole e 36kD、Ole e 4、Ole e 4.0101、Ole e 5、Ole e 5.0101、Ole e 6、Ole e 6.0101、Ole e 7、Ole e 7.0101、Ole e 8、Ole e 8.0101、Ole e 9、Ole e 9.0101）、Ommastrephes属種（Omm b 1、Omm b 1.0101）、Oncorhynchus属種（Onc ke 1、Onc ke 18 kD、Onc ke α2I、Onc ke ビテロゲニン、Onc m 1、Onc m 1.0101、Onc m 1.0201、Onc m α2I、Onc m プロタミン、Onc m ビテロゲニン、Onc ma 1、Onc ma FPA、Onc ma FSA、Onc ma TPI、Onc n 1）、Onchocerca属種（Onc o 3、Onc o 3.0101）、Oncorhynchus属種（Onc ts 1）、Onchocerca属種（Onc v 3、Onc v 3.0101）、Oratosquilla属種（Ora o 1、Ora o 1.0101）、Oreochromis属種（Ore a 1、Ore mo 1、Ore mo 2、Ore mo FPA、Ore mo SCAF7145、Ore ni 1、Ore ni 18kD、Ore ni 45kD）、Ornithonyssus属種（Orn sy 10、Orn sy 10.0101、Orn sy 10.0102）、Oryctolagus属種（Ory c 1、Ory c 1.0101、Ory c 2、Ory c カゼイン、Ory c ホスビチン、Ory c RSA）、Oryza属種（Ory s 1、Ory s 1.0101、Ory s 11、Ory s 12、Ory s 12.0101、Ory s 13、Ory s 14、Ory s 17kD、Ory s 19kD、Ory s 2、Ory s 23、Ory s 3、Ory s 7、Ory s aA_TI、Ory s GLP52、Ory s GLP63、Ory s グリオキサラーゼI、Ory s NRA）、Ostrya属種（Ost c 1、Ost c 1.0101）、Ovis属種（Ovi a ALA、Ovi a BLG、Ovi a カゼイン、Ovi a カゼイン αS1、Ovi a カゼイン αS2、Ovi a カゼイン β、Ovi a カゼイン κ、Ovi a ホスビチン、Ovi a SSA）、Pachycondyla属種（Pac c 3）、Pagrus属種（Pag m 1、Pag pa 1）、Pampus属種（Pam ar 1、Pam c 1）、Pandalus属種（Pan b 1、Pan b 1.0101）、Pangasius属種（Pan bo 1）、Pandalus属種（Pan e 1、Pan e 1.0101、Pan e 4）、Panulirus属種（Pan h 1、Pan hy 1）、Pangasius属種（Pan hy 18kD、Pan hy 45kD）、Panulirus属種（Pan j 1）、Panthera属種（Pan l 1、Pan o 1、Pan p 1）、Panulirus属種（Pan s 1、Pan s 1.0101）、Panthera属種（Pan t 1）、Pan属種（Pan tr TCTP）、Papaver属種（Pap s 17kD、Pap s 2、Pap s 34kD）、Papilio属種（Pap xu 7、Pap xu 7.0101、Pap xu 7.0102）、Paralichthys属種（Par a 1）、Parasilurus属種（Par as 1、Par c 1）、Paralithodes属種（Par c 1.0101、Par c 1.0102、Par f 1）、Parthenium属種（Par h 1）、Parietaria属種（Par j 1、Par j 1.0101、Par j 1.0102、Par j 1.0103、Par j 1.0201、Par j 2、Par j 2.0101、Par j 2.0102、Par j 3、Par j 3.0101、Par j 3.0102、Par j 4、Par j 4.0101、Par j J1－J2）、Paralichthys属種（Par le 1）、Parietaria属種（Par m 1、Par o 1、Par o 1.0101）、P

aralichthys属種（Par ol 1、Par ol α2I）、Parahucho属種（Par pe ビテロゲニン）、Passiflora属種（Pas e キチナーゼ、Pas e ヘベイン）、Paspalum属種（Pas n 1、Pas n 1.0101、Pas n 13）、Patinopecten属種（Pat y 1）、Pediculus属種（Ped h 7、Ped h 7.0101）、Penaeus属種（Pen a 1、Pen a 1.0101、Pen a 1.0102、Pen a 1.0102（103－117）、Pen a 1.0102（109－123）、Pen a 1.0102（1－15）、Pen a 1.0102（115－129）、Pen a 1.0102（121－135）、Pen a 1.0102（127－141）、Pen a 1.0102（13－27）、Pen a 1.0102（133－147）、Pen a 1.0102（139－153）、Pen a 1.0102（145－159））、Farfantepenaeus属種（Pen a 1.0102（151－165））、Penaeus属種（Pen a 1.0102（157－171）、Pen a 1.0102（163－177）、Pen a 1.0102（169－183）、Pen a 1.0102（175－189）、Pen a 1.0102（181－195）、Pen a 1.0102（187－201）、Pen a 1.0102（193－207）、Pen a 1.0102（19－33）、Pen a 1.0102（199－213）、Pen a 1.0102（205－219）、Pen a 1.0102（211－225）、Pen a 1.0102（217－231）、Pen a 1.0102（223－237）、Pen a 1.0102（229－243））、Farfantepenaeus属種（Pen a 1.0102（235－249））、Penaeus属種（Pen a 1.0102（241－255）、Pen a 1.0102（247－261）、Pen a 1.0102（253－267）、Pen a 1.0102（25－39）、Pen a 1.0102（259－273）、Pen a 1.0102（265－279）、Pen a 1.0102（270－284）、Pen a 1.0102（31－45）、Pen a 1.0102（37－51）、Pen a 1.0102（43－57）、Pen a 1.0102（49－63））、Farfantepenaeus属種（Pen a 1.0102（55－69））、Penaeus属種（Pen a 1.0102（61－75）、Pen a 1.0102（67－81）、Pen a 1.0102（7－21）、Pen a 1.0102（73－87）、Pen a 1.0102（79－93）、Pen a 1.0102（85－99）、Pen a 1.0102（91－105）、Pen a 1.0102（97－111）、Pen a 1.0103）、Penicillium属種（Pen b 13、Pen b 13.0101、Pen b 26、Pen b 26.0101、Pen c 1、Pen c 13、Pen c 13.0101、Pen c 18、Pen c 19、Pen c 19.0101、Pen c 2、Pen c 22、Pen c 22.0101、Pen c 24、Pen c 24.0101、Pen c 3、Pen c 3.0101、Pen c 30、Pen c 30.0101、Pen c 32、Pen c 32.0101、Pen c MnSOD、Pen ch 13、Pen ch 13.0101、Pen ch 18、Pen ch 18.0101、Pen ch 20、Pen ch 20.0101、Pen ch 31、Pen ch 31.0101、Pen ch 33、Pen ch 33.0101、Pen ch 35、Pen ch 35.0101、Pen ch MnSOD）、Penaeus属種（Pen i 1、Pen i 1.0101、Pen m 1、Pen m 1.0101、Pen m 1.0102、Pen m 2、Pen m 2.0101、Pen m 3、Pen m 3.0101、Pen m 4、Pen m 4.0101、Pen m 6、Pen m 6.0101）、Penicillium属種（Pen o 18、Pen o 18.0101）、Penaeus属種（Pena o 1、Pena o 1.0101）、Periplaneta属種（Per a 1、Per a 1.010

1、Per a 1.0102、Per a 1.0103、Per a 1.0104、Per a 1.0105、Per a 1.0201、Per a 10、Per a 10.0101、Per a 2、Per a 3、Per a 3.0101、Per a 3.0201、Per a 3.0202、Per a 3.0203、Per a 4、Per a 5、Per a 6、Per a 6.0101、Per a 7、Per a 7.0101、Per a 7.0102、Per a 7.0103、Per a 9、Per a 9.0101、Per a カテプシン、Per a FABP、Per a トリプシン、Per f 1、Per f 7、Per f 7.0101）、Perna属種（Per v 1）、Persea属種（Pers a 1、Pers a 1.0101、Pers a 4）、Petroselinum属種（Pet c 1、Pet c 2、Pet c 3）、Phalaris属種（Pha a 1、Pha a 1.0101、Pha a 5、Pha a 5.0101、Pha a 5.02、Pha a 5.03、Pha a 5.04）、Phaseolus属種（Pha v 3、Pha v 3.0101、Pha v 3.0201、Pha v aAI、Pha v aAI.0101、Pha v キチナーゼ、Pha v PHA、Pha v ファゼオリン）、Phleum属種（Phl p 1、Phl p 1.0101、Phl p 1.0102、Phl p 11、Phl p 11.0101、Phl p 12、Phl p 12.0101、Phl p 12.0102、Phl p 12.0103、Phl p 13、Phl p 13.0101、Phl p 2、Phl p 2.0101、Phl p 3、Phl p 3.0101、Phl p 3.0102、Phl p 4、Phl p 4.0101、Phl p 4.0102、Phl p 4.0201、Phl p 4.0202、Phl p 4.0203、Phl p 4.0204、Phl p 5、Phl p 5.0101、Phl p 5.0102、Phl p 5.0103、Phl p 5.0104、Phl p 5.0105、Phl p 5.0106、Phl p 5.0107、Phl p 5.0108、Phl p 5.0109、Phl p 5.0201、Phl p 5.0202、Phl p 5.0203、Phl p 5.0204、Phl p 5.0205、Phl p 5.0206、Phl p 5.0207、Phl p 6、Phl p 6.0101、Phl p 6.0102、Phl p 7、Phl p 7.0101、Phl p P1－P2－P5－P6、Phl p P2－P6、Phl p P5－P1、Phl p P6－P2）、Phoenix属種（Pho d 2、Pho d 2.0101、Pho d 40kD、Pho d 90kD）、Phodopus属種（Pho s 21kD）、Phoma属種（Pho t 1）、Phragmites属種（Phr a 1、Phr a 12、Phr a 13、Phr a 4、Phr a 5）、Phytolacca属種（Phy a RIP）、Pimpinella属種（Pim a 1、Pim a 2）、Pinna属種（Pin a 1）、Piper属種（Pip n 14kD、Pip n 28kD）、Pisum属種（Pis s 1、Pis s 1.0101、Pis s 1.0102、Pis s 2、Pis s 2.0101、Pis s 5、Pis s アグルチニン、Pis s アルブミン）、Pistacia属種（Pis v 1、Pis v 1.0101、Pis v 2、Pis v 2.0101、Pis v 2.0201、Pis v 3、Pis v 3.0101、Pis v 4、Pis v 4.0101、Pis v 5、Pis v 5.0101）、Platanus属種（Pla a 1、Pla a 1.0101、Pla a 2、Pla a 2.0101、Pla a 3、Pla a 3.0101、Pla a 8）、Platichthys属種（Pla f 1）、Plantago属種（Pla l 1、Pla l 1.0101、Pla l 1.0102、Pla l 1.0103、Pla l シトクロムC）、Platanus属種（Pla oc 1、Pla or 1、Pla or 1.0101、Pla or 2、Pla or 2.0101、Pla or 3、Pla or 3.0101、Pla or 4、Pla or CyP、Pla r

1）、Plectropomus属種（Ple ar 1）、Pleospora属種（Ple h 1）、Plectropomus属種（Ple le 1）、Plodia属種（Plo i 1、Plo i 1.0101、Plo i 2、Plo i 2.0101）、Poa属種（Poa p 1、Poa p 1.0101、Poa p 10、Poa p 12、Poa p 13、Poa p 2、Poa p 4、Poa p 5、Poa p 5.0101、Poa p 6、Poa p 7）、Polistes属種（Pol a 1、Pol a 1.0101、Pol a 2、Pol a 2.0101、Pol a 5、Pol a 5.0101、Pol d 1、Pol d 1.0101、Pol d 1.0102、Pol d 1.0103、Pol d 1.0104、Pol d 4、Pol d 4.0101、Pol d 5、Pol d 5.0101、Pol e 1、Pol e 1.0101、Pol e 2、Pol e 4、Pol e 4.0101、Pol e 5、Pol e 5.0101、Pol f 5、Pol f 5.0101、Pol g 1、Pol g 1.0101、Pol g 2、Pol g 4、Pol g 5、Pol g 5.0101、Pol he MLT、Pol m 5、Pol m 5.0101）、Polyped ilum属種（Pol n 1）、Pollicipes属種（Pol po 1）、Pollachius属種（Pol vi 1）、Polybia属種（Poly p 1、Poly p 1.0101、Poly p 2、Poly p 5、Poly s 5、Poly s 5.0101）、Pomatomus属種（Pom sa 1）、Pongo属種（Pon ab HSA）、Pontastacus属種（Pon l 4、Pon l 4.0101、Pon l 7、Pon l 7.0101）、Portunus属種（Por s 1、Por s 1.0101、Por s 1.0102、Por tr 1、Por tr 1.0101）、Protortonia属種（Pro ca 38kD）、Procumbarus属種（Pro cl 1、Pro cl 1.0101、Pro cl 21kD）、Prosopis属種（Pro j 20kD）、Prunus属種（Pru ar 1、Pru ar 1.0101、Pru ar 3、Pru ar 3.0101、Pru av 1、Pru av 1.0101、Pru av 1.0201、Pru av 1.0202、Pru av 1.0203、Pru av 2、Pru av 2.0101、Pru av 3、Pru av 3.0101、Pru av 4、Pru av 4.0101、Pru c 1、Pru d 1、Pru d 2、Pru d 3、Pru d 3.0101、Pru d 4、Pru du 1、Pru du 2、Pru du 2S アルブミン、Pru du 3、Pru du 3.0101、Pru du 4、Pru du 4.0101、Pru du 4.0102、Pru du 5、Pru du 5.0101、Pru du 6、Pru du 6.0101、Pru du 6.0201、Pru du コングルチン、Pru p 1、Pru p 1.0101、Pru p 2、Pru p 2.0101、Pru p 2.0201、Pru p 2.0301、Pru p 3、Pru p 3.0101、Pru p 3.0102、Pru p 4、Pru p 4.0101、Pru p 4.0201、Pru sa 3）、Psilocybe属種（Psi c 1、Psi c 1.0101、Psi c 2、Psi c 2.0101）、Psoroptes属種（Pso o 1、Pso o 10、Pso o 10.0101、Pso o 11、Pso o 13、Pso o 14、Pso o 2、Pso o 21、Pso o 3、Pso o 5、Pso o 7）、Puma属種（Pum c 1）、Punica属種（Pun g 3）、Pyrus属種（Pyr c 1、Pyr c 1.0101、Pyr c 3、Pyr c 3.0101、Pyr c 4、Pyr c 4.0101、Pyr c 5、Pyr c 5.0101、Pyr py 2）、Quercus属種（Que a 1、Que a 1.0101、Que a 1.0201、Que a 1.0301、Que a 1.0401、Que a 2、Que a 4）、Rachycentron属種（Rac ca 1）、Rana属種（Ran e 1、Ran e 1.0

101、Ran e 2、Ran e 2.0101）、Ranina属種（Ran r a 1）、Rangifer属種（Ran t BLG）、Rattus属種（Rat n 1、Rat n 1.0101、Rat n カゼイン、Rat n ゼラチン、Rat n IgG、Rat n ホスビチン、Rat n RSA、Rat n トランスフェリン）、Rhizomucor属種（Rhi m AP）、Rhizopus属種（Rhi nv リパーゼ、Rhi o リパーゼ）、Rhomboplites属種（Rho au 1）、Rhodotorula属種（Rho m 1、Rho m 1.0101、Rho m 2、Rho m 2.0101）、Ricinus属種（Ric c 1、Ric c 1.0101、Ric c 2、Ric c 3、Ric c 8、Ric c RIP）、Rivulus属種（Riv ma 1）、Robinia属種（Rob p 2、Rob p 4、Rob p グルカナーゼ）、Rosa属種（Ros r 3）、Roystonea属種（Roy e 2）、Rubus属種（Rub i 1、Rub i 1.0101、Rub i 3、Rub i 3.0101、Rub i キチナーゼ、Rub i CyP）、Saccharomyces属種（Sac c カルボキシペプチダーゼY、Sac c CyP、Sac c エノラーゼ、Sac c グルコシダーゼ、Sac c インベルターゼ、Sac c MnSOD、Sac c P2、Sac c プロフィリン）、Salvelinus属種（Sal f 1）、Salsola属種（Sal k 1、Sal k 1.0101、Sal k 1.0201、Sal k 1.0301、Sal k 1.0302、Sal k 2、Sal k 2.0101、Sal k 3、Sal k 3.0101、Sal k 4、Sal k 4.0101、Sal k 4.0201、Sal k 5、Sal k 5.0101）、Salvelinus属種（Sal le ビテロゲニン）、Salmo属種（Sal s 1、Sal s 1.0101、Sal s 1.0201、Sal s 2、Sal s 2.0101、Sal s ゼラチン）、Sambucus属種（Sam n 1）、Sander属種（San lu 1）、Saponaria属種（Sap o RIP）、Sardinops属種（Sar m 1）、Sarkidiornis属種（Sar ml 1）、Sardina属種（Sar p 1）、Sarcoptes属種（Sar s 1、Sar s 14、Sar s 3、Sar s GST、Sar s PM）、Sardinops属種（Sar sa 1、Sar sa 1.0101）、Schistosoma属種（Sch j GST、Sch j PM、Sch j Sj22、Sch j Sj67、Sch ma Sm20、Sch ma Sm21、Sch ma Sm22、Sch ma Sm31）、Sciaenops属種（Sci oc 1）、Scomber属種（Sco a 1）、Scombermorus属種（Sco ca 1）、Scomberomorus属種（Sco g 1）、Scomber属種（Sco j 1、Sco ma 1、Sco s 1）、Scolopendra属種（Sco y 7、Sco y 7.0101）、Scylla属種（Scy o 1、Scy o 1.0101、Scy o 2、Scy pa 1、Scy pa 2、Scy s 1、Scy s 1.0101、Scy s 2）、Sebastes属種（Seb fa 1、Seb in 1、Seb m 1、Seb m 1.0101、Seb m 1.0201）、Secale属種（Sec c 1、Sec c 12、Sec c 13、Sec c 2、Sec c 20、Sec c 20.0101、Sec c 20.0201、Sec c 28、Sec c 3、Sec c 4、Sec c 4.0101、Sec c 4.0201、Sec c 5、Sec c 5.0101、Sec c aA_TI、Sec c aA_TI.0101）、Senecio属種（Sen j MDH、Sen j PL）、Sepia属種（Sep e 1、Sep e 1.0101）、Sepioteuthis属種（Sep l 1、Sep l 1.0101）、Sepia属種（Sep m 1）、Seriola属種（Ser d 1、Ser la 1）、Sergestes属種（Ser lu 1）、Seriola属種（Ser q 1、Ser ri 1）、Sesamum属種（Ses i 1、Ses i 1.0101、Se

s i 2、Ses i 2.0101、Ses i 3、Ses i 3.0101、Ses i 4、Ses i 4.0101、Ses i 5、Ses i 5.0101、Ses i 6、Ses i 6.0101、Ses i 7、Ses i 7.0101、Ses i 8)、Shigella属種(Shi bo GST、Shi dy GST)、Simulia属種(Sim vi 1、Sim vi 2、Sim vi 3、Sim vi 4、Sim vi 70kD)、Sinapis属種(Sin a 1、Sin a 1.0101、Sin a 1.0104、Sin a 1.0105、Sin a 1.0106、Sin a 1.0107、Sin a 1.0108、Sin a 2、Sin a 2.0101、Sin a 3、Sin a 3.0101、Sin a 4、Sin a 4.0101)、Sinonovacula属種(Sin c 1、Sin c 1.0101)、Solenopsis属種(Sol g 2、Sol g 2.0101、Sol g 3、Sol g 3.0101、Sol g 4、Sol g 4.0101、Sol g 4.0201、Sol i 1、Sol i 1.0101、Sol i 2、Sol i 2.0101、Sol i 3、Sol i 3.0101、Sol i 4、Sol i 4.0101)、Solenocera属種(Sol me 1)、Solenopsis属種(Sol r 1、Sol r 2、Sol r 2.0101、Sol r 3、Sol r 3.0101、Sol s 2、Sol s 2.0101、Sol s 3、Sol s 3.0101、Sol s 4)、Solea属種(Sol so 1、Sol so TPI)、Solanum属種(Sola t 1、Sola t 1.0101、Sola t 2、Sola t 2.0101、Sola t 3、Sola t 3.0101、Sola t 3.0102、Sola t 4、Sola t 4.0101、Sola t 8、Sola t グルカナーゼ)、Sorghum属種(Sor b 1、Sor h 1、Sor h 1.0101、Sor h 12、Sor h 7)、Sparus属種(Spa a 1)、Sphyrna属種(Sph ti 1)、Spirulina属種(Spi mx β_フィコシアニン)、Spinacia属種(Spi o 2、Spi o RuBisCO)、Squilla属種(Squ ac 1、Squ ac 1.0101、Squ o 1、Squ o 1.0101)、Staphylococcus属種(Sta a FBP、Sta a SEA、Sta a SEB、Sta a SEC、Sta a SED、Sta a SEE、Sta a TSST)、Stachybotrys属種(Sta c 3、Sta c 3.0101、Sta c セルラーゼ、Sta c ヘモリシン、Sta c SchS34、Sta c スタキラーゼA)、Stemphylium属種(Ste b 1、Ste c 1、Ste v 1)、Stolephorus属種(Sto i 1)、Struthio属種(Str c 1、Str c 2、Str c 3)、Streptococcus属種(Str dy ストレプトキナーゼ)、Streptomyces属種(Str g プロナーゼ)、Streptococcus属種(Str pn PspC)、Strongylocentrotus属種(Str pu 18kD、Str pu ビテロゲニン)、Streptococcus属種(Str py SPEA、Str py SPEC、Str py ストレプトキナーゼ)、Strongyloides属種(Str st 45kD)、Streptomyces属種(Str v PAT)、Styela属種(Sty p 1)、Suidasia属種(Sui m 1、Sui m 13、Sui m 2、Sui m 3、Sui m 5、Sui m 5.01、Sui m 5.02、Sui m 5.03、Sui m 6、Sui m 7、Sui m 8、Sui m 9)、Sus属種(Sus s ACTH、Sus s ALA、Sus s アミラーゼ、Sus s BLG、Sus s カゼイン、Sus s カゼイン αS1、Sus s カゼイン αS2、Sus s カゼイン β、Sus s カゼイン κ、Sus s ゼラチン、Sus s HG、Sus s インシュリン、Sus s リパーゼ、Sus s ペプシン、Sus s ホスビチン、Sus s PRVB、Sus s PSA、Sus s TCTP)、Synt

elopodeuma属種（Syn y 7、Syn y 7.0101）、Syringa属種（Syr v 1、Syr v 1.0101、Syr v 1.0102、Syr v 1.0103、Syr v 2、Syr v 3、Syr v 3.0101）、Tabanus属種（Tab y 1、Tab y 1.0101、Tab y 2、Tab y 2.0101、Tab y 5、Tab y 5.0101）、Tadorna属種（Tad ra 1）、Talaromyces属種（Tal st 22、Tal st 3、Tal st 8）、Taraxacum属種（Tar o 18kD）、Taxodium属種（Tax d 2）、Tegenaria属種（Teg d ヘモシアニン）、Teladorsagia属種（Tel ci 3）、Thaumetopoea属種（Tha p 1、Tha p 1.0101、Tha p 2、Tha p 2.0101）、Theragra属種（The c 1）、Thermomyces属種（The l リパーゼ、The sp リパーゼ、The sp キシラナーゼ）、Thunnus属種（Thu a 1、Thu a 1.0101、Thu a コラーゲン、Thu al 1、Thu at 1、Thu o 1、Thu o コラーゲン）、Thuja属種（Thu oc 3、Thu p 1）、Thunnus属種（Thu t 1、Thu to 1）、Thyrsites属種（Thy at 1）、Thyrophygus属種（Thy y 7、Thy y 7.0101）、Todarodes属種（Tod p 1、Tod p 1.0101、Tod p 1.0102）、Toxoptera属種（Tox c 7、Tox c 7.0101）、Toxocara属種（Tox ca TES120、Tox ca TES26、Tox ca TES30）、Toxoplasma属種（Tox g HSP70）、Trachypenaeus属種（Tra c 1）、Trachinotus属種（Tra ca 1）、Trachurus属種（Tra j 1、Tra j ゼラチン、Tra tr ゼラチン）、Triticum属種（Tri a 1、Tri a 10kD、Tri a 12、Tri a 12.0101、Tri a 12.0102、Tri a 12.0103、Tri a 12.0104、Tri a 13、Tri a 14、Tri a 14.0101、Tri a 14.0201、Tri a 15、Tri a 15.0101、Tri a 18、Tri a 18.0101、Tri a 19、Tri a 19.0101、Tri a 2、Tri a 21、Tri a 21.0101、Tri a 23kd、Tri a 25、Tri a 25.0101、Tri a 26、Tri a 26.0101、Tri a 27、Tri a 27.0101、Tri a 28、Tri a 28.0101、Tri a 29、Tri a 29.0101、Tri a 29.0201、Tri a 3、Tri a 30、Tri a 30.0101、Tri a 31、Tri a 31.0101、Tri a 32、Tri a 32.0101、Tri a 33、Tri a 33.0101、Tri a 34、Tri a 34.0101、Tri a 35、Tri a 35.0101、Tri a 36、Tri a 36.0101、Tri a 37、Tri a 37.0101、Tri a 4、Tri a 4.0101、Tri a 4.0201、Tri a 5、Tri a 7、Tri a aA_SI、Tri a α_グリアジン、Tri a bA、Tri a Bd36K、Tri a β_グリアジン、Tri a キチナーゼ、Tri a CM16、Tri a DH、Tri a エンドキチナーゼ、Tri a γ_グリアジン、Tri a ジャーミン、Tri a グリアジン、Tri a GST、Tri a LMW Glu、Tri a LMW－GS B16、Tri a LMW－GS P42、Tri a LMW－GS P73、Tri a LTP2、Tri a ω2_グリアジン、Tri a ペルオキシダーゼ、Tri a ペルオキシダーゼ1、Tri a SPI、Tri a TLP、Tri a Tritin、Tri a XI）、Tritirachium属種（Tri al プロテイナーゼK）、Tribolium属種（Tri ca 17、Tri ca 17.0101、Tri ca 7、Tri ca 7.0101）、Trichostrongylus属種（Tri co 3、Tri c

o 3.0101)、Trichophyton属種(Tri eq 4)、Trigonella属種(Tri fg 1、Tri fg 2、Tri fg 3、Tri fg 4)、Trichosanthes属種(Tri k RIP)、Trichiurus属種(Tri le 1)、Triticum属種(Tri m ペルオキシダーゼ)、Trichophyton属種(Tri me 2、Tri me 4)、Trisetum属種(Tri p 1、Tri p 5)、Trichinella属種(Tri ps 3、Tri ps 3.0101)、Trichophyton属種(Tri r 2、Tri r 2.0101、Tri r 4、Tri r 4.0101)、Trichoderma属種(Tri rs セルラーゼ)、Triticum属種(Tri s 14)、Trichophyton属種(Tri sc 2、Tri sc 4、Tri so 2)、Trichinella属種(Tri sp 3、Tri sp 3.0101、Tri sp 3.0102、Tri sp 3.0103、Tri sp 3.0104、Tri sp 3.0105、Tri sp 3.0106)、Trichophyton属種(Tri t 1、Tri t 1.0101、Tri t 4、Tri t 4.0101)、Triticum属種(Tri td 14、Tri td aA_TI)、Trichoderma属種(Tri v セルラーゼ)、Trichophyton属種(Tri ve 4)、Triatoma属種(Tria p 1、Tria p 1.0101)、Triplochiton属種(Trip s 1)、Turbo属種(Tur c 1、Tur c PM)、Tyrophagus属種(Tyr p 1、Tyr p 10、Tyr p 10.0101、Tyr p 10.0102、Tyr p 13、Tyr p 13.0101、Tyr p 2、Tyr p 2.0101、Tyr p 24、Tyr p 24.0101、Tyr p 3、Tyr p 3.0101、Tyr p 4、Tyr p 5、Tyr p 5.01、Tyr p 5.02、Tyr p 5.03、Tyr p 7、Tyr p α チューブリン)、Ulocladium属種(Ulo a 1、Ulo at 1、Ulo b 1、Ulo c 1、Ulo co 1、Ulo cu 1、Ulo mu 1、Ulo ob 1、Ulo se 1、Ulo su 1、Ulo tu 1)、Uncia属種(Unc u 1)、Urophycis属種(Uro te 1)、Vaccinium属種(Vac m 3)、Varroa属種(Var j 13kD)、Venerupis属種(Ven ph 1、Ven ph 1.0101)、Vespula属種(Ves f 1、Ves f 2、Ves f 5、Ves f 5.0101、Ves g 1、Ves g 2、Ves g 5、Ves g 5.0101、Ves m 1、Ves m 1.0101、Ves m 2、Ves m 2.0101、Ves m 5、Ves m 5.0101、Ves m MLT、Ves p 1、Ves p 2、Ves p 5、Ves p 5.0101、Ves s 1、Ves s 1.0101、Ves s 2、Ves s 5、Ves s 5.0101、Ves v 1、Ves v 1.0101、Ves v 2、Ves v 2.0101、Ves v 2.0201、Ves v 3、Ves v 3.0101、Ves v 5、Ves v 5.0101、Ves v 5－Pol a 5、Ves vi 5、Ves vi 5.0101)、Vespa属種(Vesp c 1、Vesp c 1.0101、Vesp c 2、Vesp c 5、Vesp c 5.0101、Vesp c 5.0102、Vesp m 1、Vesp m 1.0101、Vesp m 5、Vesp m 5.0101、Vesp ma 1、Vesp ma 2、Vesp ma 5、Vesp ma MLT、Vesp v MLT)、Vigna属種(Vig r 1、Vig r 1.0101、Vig r 17kD、Vig r 5、Vig r 8S グロブリン、Vig r アルブミン、Vig r β－コングリシニン)、Vitis属種(Vit v 1、Vit v 1.0101、Vit v 4、Vit v 5、Vit v グルカナーゼ、Vit v TLP)、Xiphias属種(Xip g 1、Xip g 1.0101、Xip g 25kD)、Zea属種(Zea m 1、Zea m 1.0101、Zea m 11、Zea m

１２、Ｚｅａ ｍ １２．０１０１、Ｚｅａ ｍ １２．０１０２、Ｚｅａ ｍ １２．０１０３、Ｚｅａ ｍ １２．０１０４、Ｚｅａ ｍ １２．０１０５、Ｚｅａ ｍ １３、Ｚｅａ ｍ １４、Ｚｅａ ｍ １４．０１０１、Ｚｅａ ｍ １４．０１０２、Ｚｅａ ｍ ２、Ｚｅａ ｍ ２０Ｓ、Ｚｅａ ｍ ２２、Ｚｅａ ｍ ２５、Ｚｅａ ｍ ２５．０１０１、Ｚｅａ ｍ ２７ｋＤ ゼイン、Ｚｅａ ｍ ３、Ｚｅａ ｍ ４、Ｚｅａ ｍ ５、Ｚｅａ ｍ ５０ｋＤ ゼイン、Ｚｅａ ｍ ７、Ｚｅａ ｍ キチナーゼ、Ｚｅａ ｍ Ｇ１、Ｚｅａ ｍ Ｇ２、Ｚｅａ ｍ ＰＡＯ、Ｚｅａ ｍ Ｚｍ１３）、Ｚｅｕｓ属種（Ｚｅｕ ｆａ １）、Ｚｉｚｉｐｈｕｓ属種（Ｚｉｚ ｍ １、Ｚｉｚ ｍ １．０１０１）、Ｚｏａｒｃｅｓ属種（Ｚｏａ ａ ＩＳＰ ＩＩＩ）、Ｚｙｇｏｐｈｙｌｌｕｍ属種（Ｚｙｇ ｆ ２）
からなる一覧から選択される供給源に由来するのが好ましい。

【０３０８】

この文脈において、括弧内の用語は、特定の供給源に由来する特定の好ましいアレルゲン性抗原（アレルゲン）を示す。

【０３０９】

最も好ましくは、アレルゲン性抗原は、好ましくは供給源（例えば、植物（例えば、草又は樹木など）、天然物（例えば、ミルク、ナッツなど）、真菌源（例えば、アスペルギルスなど）若しくは微生物源、又は動物源若しくは動物毒（例えば、猫、犬、蜜蜂の毒など）に由来し、好ましくは、草の花粉（例えば、ライ麦の花粉）、樹木の花粉（例えば、ハシバミ、カバノキ、ハンノキ、セイヨウトネリコの花粉）、花の花粉、薬草の花粉（例えば、オオヨモギの花粉）、イエダニ（例えば、Ｄｅｒｆ１、Ｄｅｒｐ１、Ｅｕｒｍ１、Ｄｅｒｍ１Ｄｅｒｆ２、Ｄｅｒｐ２、Ｅｕｒｍ２、Ｔｙｒｐ２、Ｌｅｐｄ２）、カビ（例えば、Ａｃｒｅｍｏｎｉｕｍ、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ、Ｃｌａｄｏｓｐｏｒｉｕｍ、Ｆｕｓａｒｉｕｍ、Ｍｕｃｏｒ、Ｐｅｎｉｃｉｌｌｉｕｍ、Ｒｈｉｚｏｐｕｓ、Ｓｔａｃｈｙｂｏｔｒｙｓ、Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ、若しくはＡｌｔｅｒｎａｒｉａのアレルゲン）、動物（例えば、ネコのＦｅｌｄ１、Ｆｅｌｄ２、Ｆｅｌｄ３、若しくはＦｅｌｄ４）、食品（例えば、魚（例えば、バス、タラ、ヒラメ）、魚介類（例えば、カニ、ロブスター、エビ）、卵、小麦、ナッツ類（例えば、ピーナッツ、アーモンド、カシューナッツ、クルミ）、ダイズ、ミルクなど）のアレルゲン）又は昆虫毒（例えば、狩蜂、花蜂、スズメバチ、アリ、蚊、若しくはダニの毒に由来するアレルゲン）からなる一覧から選択される。

【０３１０】

自己免疫自己抗原、即ち、自己免疫疾患又は自己抗原に関連する抗原は、以下の器官系のうちの少なくとも１以上で発症する自己免疫疾患に関連し得る：循環器系、消化器系、内分泌系、排出器系、免疫系、外皮系、筋肉系、神経系、生殖器系、呼吸器系、骨格系、好ましくは、心循環系、神経内分泌系、筋骨格系、又は胃腸系。本明細書では、循環器系は、心臓、血液、及び血管によって身体及び肺に並びに身体及び肺から血液を吸い上げ、運ぶことができる器官系である。消化器系は、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、腸、結腸、直腸、及び肛門によって食物を消化及び加工することができる。内分泌系は、視床下部、脳下垂体又は下垂体、松果体又は松果腺、甲状腺、副甲状腺、及び副腎等の内分泌腺によって作製されるホルモンを用いて体内の情報伝達を行うことができる。排出器系は、腎臓、尿管、膀胱、及び尿道を含み、体液バランス、電解質バランス、及び尿の排泄に関与する。免疫系は、組織と、免疫系の細胞及び体液成分の輸送に関与し得る血流、リンパ、及び節、及び血管との間のリンパ液の移動を担当する構造を含む。免疫系は、病原体に対する防御を担当し、特に、白血球、扁桃、咽頭扁桃、胸腺、及び脾臓を含む。外皮系は、皮膚、毛髪、及び爪を含む。筋肉系は、骨、軟骨、靭帯、及び腱を含む骨格系と共に筋肉を動かすことができ、構造的支持材を提供する。神経系は、情報の収集、移動、及び処理を担当し、脳、脊髄、及び神経を含む。生殖器系は、卵巣、輸卵管、子宮、膣、乳腺、精巣、輸精管、精嚢、前立腺、及び陰茎等の生殖器を含む。呼吸器系は、呼吸のために用いられる器官、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺、及び隔膜を含み、循環器系と共に作

用する。

【０３１１】

自己免疫自己抗原（自己免疫疾患又は自己抗原に関連する抗原）は、以下から選択される自己免疫疾患に関連する自己抗原から選択される：アジソン病（Ａｄｄｉｓｏｎ ｄｉｓｅａｓｅ）（自己免疫性副腎炎、アジソン病（Ｍｏｒｂｕｓ Ａｄｄｉｓｏｎ））、円形脱毛症、アジソン貧血（貧血（Ｍｏｒｂｕｓ Ｂｉｅｒｍｅｒ））、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、寒冷型の自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）（寒冷凝集素症、寒冷自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）（寒冷凝集素症）、（ＣＨＡＤ））、温暖型の自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）（温暖ＡＩＨＡ、温暖自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ））、自己免疫性溶血性ドーナト・ラントシュタイナー貧血（発作性寒冷ヘモグロビン尿症）、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性関節炎、側頭動脈炎、高安動脈炎（高安病、大動脈弓疾患）、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、自己免疫性慢性胃炎、自己免疫性不妊症、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、バセドウ病（Ｂａｓｅｄｏｗ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）（バセドウ病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｂａｓｅｄｏｗ））、ベヒテレフ病（Ｂｅｃｈｔｅｒｅｗ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）（ベヒテレフ病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｂｅｃｈｔｅｒｅｗ）、強直性脊椎炎（ａｎｋｙｌｏｓｉｎｇ ｓｐｏｎｄｙｌｉｔｉｓ、ｓｐｏｎｄｙｌｉｔｉｓ ａｎｋｙｌｏｓａｎｓ））、ベーチェット症候群（Ｂｅｈｃｅｔ’ｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）（ベーチェット症候群（Ｍｏｒｂｕｓ Ｂｅｈｃｅｔ））、自己免疫性炎症性腸疾患を含む腸疾患（潰瘍性大腸炎（クローン病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｃｒｏｈｎ）、クローン病（Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ））を含む）、心筋症、特に、自己免疫性心筋症、特発性拡張型心筋症（ＤＣＭ）、セリアックスプルー皮膚炎（グルテン性腸症）、慢性疲労免疫不全症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性多発性関節炎、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、ＣＲＥＳＴ症候群（皮膚石灰沈着症、レイノー現象、食道の運動障害、強指症及び末梢血管拡張を伴う症候群）、クローン病（Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）（クローン病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｃｒｏｈｎ）、潰瘍性大腸炎）、ジューリング疱疹状皮膚炎、皮膚科学的自己免疫疾患、皮膚筋炎、糖尿病、１型真性糖尿病（Ｉ型糖尿病、インスリン依存性真性糖尿病）、２型真性糖尿病（ＩＩ型糖尿病）、本態性混合型クリオグロブリン血症（ｅｓｓｅｎｔｉａｌ ｍｉｘｅｄ ｃｒｙｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ、ｅｓｓｅｎｔｉａｌ ｍｉｘｅｄ ｃｒｙｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）、線維筋痛、線維筋炎、グッドパスチャー症候群（抗ＧＢＭ媒介性糸球体腎炎）、移植片対宿主疾患、ギラン・バレー症候群（ＧＢＭ、多発性神経根炎）、血液学的自己免疫疾患、橋本甲状腺炎、血友病、後天性血友病、肝炎、自己免疫性肝炎、特に、自己免疫型の慢性肝炎、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、特発性血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病（ヴェールホーフ病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｗｅｒｌｈｏｆ）；ＩＴＰ）、ＩｇＡ腎症、不妊症、自己免疫性不妊症、若年性関節リウマチ（スティル病（Ｍｏｒｂｕｓ Ｓｔｉｌｌ）、スティル症候群）、ランバート・イートン症候群、扁平苔癬、硬化性苔癬、紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、紅斑性狼瘡（円盤状）、ライム関節炎（ライム病、ボレリア関節炎）、メニエール病（Ｍｅｎｉｅｒｅ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ、Ｍｏｒｂｕｓ Ｍｅｎｉｅｒｅ）；混合性結合組織病（ＭＣＴＤ）、多発性硬化症（ＭＳ、播種性脳脊髄炎、シャルコー病）、重症筋無力症（筋無力症、ＭＧ）、筋炎、多発性筋炎、神経自己免疫疾患、神経皮膚炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、瘢痕形成性類天疱瘡；結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）、多発性軟骨炎（汎軟骨炎）、多腺性（自己免疫）症候群（ＰＧＡ症候群、シュミット症候群）、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変ＰＢＣ、原発性自己免疫性胆管炎）、進行性全身性硬化症（ＰＳＳ）、乾癬、尋常性乾癬、レイノー現象、ライター症候群（Ｒｅｉｔｅｒ’ｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ、Ｍｏｒｂｕｓ Ｒｅｉｔｅｒ、尿道結合滑膜症候群（ｕｒｅｔｈｒａｌ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｅ ｓｙｎｏｖｉａｌ ｓｙｎｄｒｏｍｅ））、関節リウマチ（ＲＡ、慢性多発性関節炎、関節のリウマチ疾患、リウマチ熱）、サルコイドーシス（Ｍｏｒｂｕｓ Ｂｏｅｃｋ、ベニエー・ベック・シャウマン病）、スティッフマン症候群、強皮症（Ｓｃｌｅｒｏｄｅ

ｒｍｉａ、Ｓｃｌｅｒｏｄｅｒｍａ）、シェーグレン症候群、交感性眼炎；一過性グルテン不耐症、移植臓器拒絶、ブドウ膜炎、自己免疫性ブドウ膜炎、血管炎、白斑（白皮症、まだらな皮膚）、及びヴェグナー病（Ｗｅｇｎｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ、Ｍｏｒｂｕｓ　Ｗｅｇｎｅｒ、ヴェグナー肉芽腫症）。

【０３１２】

自己免疫自己抗原として作用するこれら及び他のタンパク質は、治療用であると理解されるが、その理由は、それ自体哺乳類（例えば、ヒト）で発現し、且つ健常被験体では増加しない望ましくない免疫応答を誘発する自己抗原をワクチン接種することによって、被験体、特に哺乳類、より具体的にはヒトを治療することを意味するためである。したがって、自己抗原として作用するかかるタンパク質は、典型的には、哺乳類、特にヒト起源のものである。

【０３１３】

この状況において特に好ましいのは、以下から選択される自己免疫自己抗原（自己抗原）である：

・いずれも場合も多発性硬化症（ＭＳ）に関連するミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）、プロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ）、及びミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（ＭＯＧ）；

・いずれも場合も糖尿病Ｉ型に関連しているＣＤ４４、プレプロインスリン、プロインスリン、インスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（ＧＡＤ６５）、チロシンホスファターゼ様インスリノーマ抗原２（ＩＡ２）、亜鉛輸送因子（ＺｎＴ８）、及び熱ショックタンパク質６０（ＨＳＰ６０）；

・自己免疫性ブドウ膜炎に関連している光受容体間レチノイド結合タンパク質（ＩＲＢＰ）；

・いずれも場合も重症筋無力症に関連しているアセチルコリン受容体ＡｃｈＲ、及びインスリン様増殖因子－１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）；

・リウマチ熱に関連しているベーター溶血性連鎖球菌に由来するＭタンパク質（偽自己抗原）；

・関節炎に関連しているマクロファージ遊走阻止因子；

・いずれも場合もシェーグレン症候群に関連しているＲｏ／Ｌａ　ＲＮＰ複合体、α－及びβ－フォドリン、島細胞自己抗原、ポリ（ＡＤＰ）リボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）、ＮｕＭＡ、ＮＯＲ－９０、Ｒｏ６０自己抗原、及びｐ２７抗原；

・いずれも場合も紅斑性狼瘡に関連しているＲｏ６０自己抗原、低密度リポタンパク質、Ｕ－１小核リボ核タンパク質複合体（Ｂ／Ｂ’、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｅ、Ｆ、Ｇ）のＳｍ抗原、及びＲＮＰリボ核タンパク質；

・いずれも場合もアテローム性動脈硬化症に関連しているｏｘＬＤＬ、ベータ（２）ＧＰＩ、ＨＳＰ６０／６５、及びｏｘＬＤＬ／ベータ（２）ＧＰＩ；

・特発性拡張型心筋症（ＤＣＭ）に関連している心臓ベータ（１　）アドレナリン受容体；

・筋炎に関連しているヒスチジル－ｔＲＮＡ合成酵素（ＨｉｓＲＳ）；

・強皮症に関連しているトポイソメラーゼＩ。

【０３１４】

更に、他の実施形態では、前記自己免疫自己抗原は、例えば、ＩＬ－１　７、熱ショックタンパク質、及び／又は前記自己免疫疾患（例えば、本明細書に記載する任意の自己免疫疾患）において自己免疫応答に関与する免疫細胞で発現する任意のイディオタイプ病原性Ｔ細胞又はケモカイン受容体等、それぞれの自己免疫疾患に関連している。

【０３１５】

本発明の様々な各態様では、方法、組成物、ワクチン、又はキットの特定の実施形態は、アジュバントの使用を（更に）含んでいてもよいか又は含んでいる。この状況では、アジュバントは、自然免疫系の免疫応答、即ち、非特異的免疫応答を開始又は増加させるのに好適な任意の化合物として理解することができる。言い換えれば、投与されたとき、本

発明の抗原性組成物、医薬組成物、及び／又はワクチンは、好ましくは、任意でその中に含有されているアジュバントによって自然免疫応答を誘発する。好ましくは、かかるアジュバントは、当業者に公知であり且つ本発明に好適な、即ち、哺乳類における自然免疫応答の誘導を支援するアジュバントから選択してよく、例えば、上に定義したアジュバントタンパク質又は以下に定義するアジュバントである。

【０３１６】

デポー及び送達に好適なアジュバントとして特に好ましいのは、ビヒクル、トランスフェクション剤、又は複合体化剤として本発明のｍＲＮＡ配列について上に定義したカチオン性又はポリカチオン性化合物である。

【０３１７】

更に、本発明の様々な態様の他の実施形態は、特に病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）に結合することによって、自然免疫系の免疫応答、即ち、非特異的免疫応答を開始又は増加させるのに好適な１以上の追加のアジュバントを含んでいてもよい（又は前記アジュバントの使用を含んでいてもよい）。言い換えれば、投与されたとき、医薬組成物又はワクチンは、好ましくは、任意でその中に含有されているアジュバントによって自然免疫応答を誘発する。好ましくは、かかるアジュバントは、当業者に公知であり且つ本発明に好適な、即ち、哺乳類における自然免疫応答の誘導を支援するアジュバントから選択してよく、例えば、上に定義したアジュバントタンパク質又は以下に定義するアジュバントである。１つの実施形態によれば、かかるアジュバントは、上に定義したアジュバントから選択してよい。

【０３１８】

また、かかるアジュバントは、当業者に公知であり且つ本発明に好適な、即ち、哺乳類における自然免疫応答の誘導を支援する及び／又は本発明の医薬組成物若しくはワクチンの成分のデポー及び送達に好適な任意のアジュバントから選択してよい。デポー及び送達に好適なアジュバントとして好ましいのは、上に定義したカチオン性又はポリカチオン性化合物である。同様に、アジュバントは、例えば、上に定義したカチオン性又はポリカチオン性化合物からなる群から、キトサン、ＴＤＭ、ＭＤＰ、ムラミルジペプチド、プルロニック、アルム溶液、水酸化アルミニウム、ＡＤＪＵＭＥＲ（商標）（ポリホスファゼン）、リン酸アルミニウムゲル、藻類由来のグルカン、アルガミュリン（ａｌｇａｍｍｕｌｉｎ）、水酸化アルミニウムゲル（アルム）、高タンパク質吸着性水酸化アルミニウムゲル、低粘度水酸化アルミニウムゲル、ＡＦ又はＳＰＴ（スクアレン（５％）、Ｔｗｅｅｎ８０（０．２％）、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｌ１２１（１．２５％）、リン酸緩衝生理食塩水、ｐＨ７．４）、ＡＶＲＩＤＩＮＥ（商標）（プロパンジアミン）、ＢＡＹ　Ｒ１００５（商標）（（Ｎ－（２－デオキシ－２－Ｌ－ロイシルアミノｂ－Ｄ－グルコピラノシル）－Ｎ－オクタデシル－ドデカノイル－アミドヒドロアセテート）、ＣＡＬＣＩＴＲＩＯＬ（商標）（１－アルファ，２５－ジヒドロキシ－ビタミンＤ３）、リン酸カルシウムゲル、ＣＡＰ（商標）（リン酸カルシウムナノ粒子）、コレラホロトキシン、コレラ毒素－Ａ１－プロテイン－Ａ－Ｄ－断片融合タンパク質、コレラ毒素のサブユニットＢ、ＣＲＬ１００５（ブロックコポリマーＰ１２０５）、サイトカイン含有リポソーム、ＤＤＡ（ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド）、ＤＨＥＡ（デヒドロエピアンドロステロン）、ＤＭＰＣ（ジミリストイルホスファチジルコリン）、ＤＭＰＧ（ジミリストイルホスファチジルグリセロール）、ＤＯＣ／アルム複合体（デオキシコール酸ナトリウム塩）、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、ガンマイヌリン、Ｇｅｒｂｕアジュバント（以下の混合物：ｉ）Ｎ－アセチルグルコサミニル－（Ｐ１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ３５グルタミン（ＧＭＤＰ）、ｉｉ）ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド（ＤＤＡ）、ｉｉｉ）亜鉛－Ｌ－プロリン塩複合体（ＺｎＰｒｏ－８））、ＧＭ－ＣＳＦ）、ＧＭＤＰ（Ｎ－アセチルグルコサミニル－（ｂ１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ４７アラニル－Ｄ－イソグルタミン）、イミキモド（１－（２－メチプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン）、ＩｍｍＴｈｅｒ（商標）（Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌ

ａ－Ｄ－イソＧｌｕ－Ｌ－Ａｌａ－グリセロールジパルミテート）、ＤＲＶ（脱水－再水和小胞から調製した免疫リポソーム）、インターフェロンガンマ、インターロイキン－１ベータ、インターロイキン－２、インターロイキン－７、インターロイキン－１２、ＩＳＣＯＭＳ（商標）、ＩＳＣＯＰＲＥＰ７．０．３．（商標）、リポソーム、ＬＯＸＯＲＩＢＩＮＥ（商標）（７－アリル－８－オキソグアノシン）、ＬＴ　５経口アジュバント（大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）易熱性内毒素プロトキシン）、任意の組成物のミクロスフェア及びミクロ粒子、ＭＦ５９（商標）、（スクアレン水エマルション）、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ５１（商標）（精製不完全フロイントアジュバント）、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ７２０（商標）（代謝可能油アジュバント）、ＭＰＬ（商標）（３－Ｑ－デスアシル－４’－モノホスホリル脂質Ａ）、ＭＴＰ－ＰＥ及びＭＴＰ－ＰＥリポソーム（（Ｎ－アセチル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミニル－Ｌ－アラニン－２－（１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－（ヒドロキシホスホリルオキシ））－エチルアミド、一ナトリウム塩）、ＭＵＲＡＭＥＴＩＤＥ（商標）（Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－Ｇｌｎ－ＯＣＨ３）、ＭＵＲＡＰＡＬＭＩＴＩＮＥ（商標）及びＤＭＵＲＡＰＡＬＭＩＴＩＮＥ（商標）（Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ｔｈｒ－Ｄ－イソＧｌｎ－ｓｎ－グリセロールジパルミトイル）、ＮＡＧＯ（ノイラミニダーゼ－ガラクトースオキシダーゼ）、任意の組成物のナノスフェア又はナノ粒子、ＮＩＳＶ（非イオン性界面活性剤小胞）、ＰＬＥＵＲＡＮ（商標）（β－グルカン）、ＰＬＧＡ、ＰＧＡ及びＰＬＡ（乳酸及びグリコール酸のホモポリマー及びコポリマー、ミクロスフェア／ナノスフェア）、ＰＬＵＲＯＮＩＣ　Ｌ１２１（商標）ＰＭＭＡ（ポリメチルメタクリレート）、ＰＯＤＤＳ（商標）（プロテイノイドミクロスフェア）、ポリエチレンカルバメート誘導体、ポリ－ｒＡ：ポリ－ｒＵ（ポリアデニル酸－ポリウリジル酸複合体）、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ８０）、タンパク質コヒレート（ｐｒｏｔｅｉｎ　ｃｏｃｈｌｅａｔｅｓ）（Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓ，Ｉｎｃ．（Ａｌａｂａｓｔｅｒ、ＡＬ））、ＳＴＩＭＵＬＯＮ（商標）（ＱＳ－２１）、Ｑｕｉｌ－Ａ（Ｑｕｉｌ－Ａサポニン）、Ｓ－２８４６３（４－アミノ－オテック－ジメチル－２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－エタノール）、ＳＡＦ－１（商標）（「Ｓｙｎｔｅｘアジュバント製剤」）、センダイプロテオリポソーム及びセンダイ含有脂質マトリックス、Ｓｐａｎ－８５（トリオレイン酸ソルビタン）、Ｓｐｅｃｏｌ（Ｍａｒｃｏｌ５２、Ｓｐａｎ８５、及びＴｗｅｅｎ８５のエマルション）、スクアレン又はＲｏｂａｎｅ（登録商標）（２，６，１０，１５，１９，２３－ヘキサメチルテトラコサン及び２，６，１０，１５，１９，２３－ヘキサメチル－２，６，１０，１４，１８，２２－テトラコサヘキサン）、ステアリルチロシン（オクタデシルチロシンヒドロクロリド）、Ｔｈｅｒａｍｉｄ（登録商標）（Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－イソＧｌｕ－Ｌ－Ａｌａジパルミトキシプロピルアミド）、スレオニル－ＭＤＰ（Ｔｅｒｍｕｒｔｉｄｅ（商標）又は［ｔｈｒ　１］－ＭＤＰ、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌスレオニル－Ｄ－イソグルタミン）、Ｔｙ粒子（Ｔｙ－ＶＬＰ又はウイルス様粒子）；Ｗａｌｔｅｒ－Ｒｅｅｄリポソーム（水酸化アルミニウムに吸着させた脂質Ａを含有するリポソーム）及びリポペプチド（Ｐａｍ３Ｃｙｓを含む）、特に、Ａｄｊｕ－ｐｈｏｓ、Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌ及びＲｅｈｙｄｒａｇｅｌ等のアルミニウム塩；ＣＦＡ、ＳＡＦ、ＩＦＡ、ＭＦ５９、Ｐｒｏｖａｘ、ＴｉｔｅｒＭａｘ、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ、Ｖａｘｆｅｃｔｉｎを含むエマルション；Ｏｐｔｉｖａｘ（ＣＲＬ１００５）、Ｌ１２１、Ｐｏｌｏａｘｍｅｒ４０１０等を含むコポリマー）；Ｓｔｅａｌｔｈを含むリポソーム、ＢＩＯＲＡＬを含むコヒレート；ＱＳ２１、Ｑｕｉｌ　Ａ、Ｉｓｃｏｍａｔｒｉｘ、ＩＳＣＯＭを含む植物由来のアジュバント；トマチンを含む同時刺激に好適なアジュバント、ＰＬＧ、ＰＭＭ、イヌリンを含むバイオポリマー；Ｒｏｍｕｒｔｉｄｅを含む微生物由来のペプチド、ＤＥＴＯＸ、ＭＰＬ、ＣＷＳ、マンノース、ＣｐＧ核酸配列、ＣｐＧ７９０９、ヒトＴＬＲ１～１０のリガンド、マウスＴＬＲ１～１３のリガンド、ＩＳＳ－１０１８、３５　ＩＣ３１、イミダゾキノリン、Ａｍｐｌｉｇｅｎ、Ｒｉｂｉ５２９、ＩＭＯｘｉｎｅ、ＩＲＩＶ、ＶＬＰ、コレラ毒素、易熱性毒素、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、フラジェリン、ＧＰＩアンカー、ＬＮＦＰＩＩＩ／Ｌｅｗｉｓ

Ｘ、抗菌ペプチド、ＵＣ－１Ｖ１５０、ＲＳＶ融合タンパク質、ｃｄｉＧＭＰ、並びにＣＧＲＰ神経ペプチドを含むアンタゴニストとして好適なアジュバントから選択してよい。

【０３１９】

特に好ましくは、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２、ＩＦＮｇ、上に定義した任意の免疫賦活性核酸等、ナイーブＴ細胞のＴｈ１免疫応答又は成熟の誘導を支援するアジュバントから選択してよく、好ましくは、免疫賦活性ＲＮＡ、ＣｐＧ　ＤＮＡ等である。

【０３２０】

更に好ましい実施形態では、この状況では、本発明は、抗原提供ｍＲＮＡ及び／又は他の核酸コンストラクト若しくは免疫原性ポリペプチドの他にも、以下を含む群から選択される更なる成分を含有する（又はその使用を含む）ことも可能である：更なる抗原若しくは更なる抗原提供核酸；更なる免疫療法剤；１以上の補助物質；又はヒトＴｏｌｌ様受容体に対する（リガンドとしての）結合親和性に起因して免疫賦活性であることが知られている任意の更なる化合物；及び／又はアジュバント核酸、好ましくは、免疫賦活性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）。

【０３２１】

他の好ましい実施形態では、この状況では、必要に応じてその免疫原性又は免疫賦活能を増大させるために、本発明は、１以上の補助物質を更に含有する（又はその使用を更に含む）ことも可能である。それによって、好ましくは、本明細書に定義した本発明のｍＲＮＡ配列と、任意で本発明の医薬組成物に含有され得る補助物質との相乗作用が得られる。補助物質の様々な種類に応じて、これに関する様々な機序を考慮することができる。例えば、樹状細胞（ＤＣ）を成熟させる化合物、例えば、リポ多糖、ＴＮＦ－アルファ、又はＣＤ４０リガンドが、好適な補助物質の第１の分類を形成する。一般的に、免疫応答に標的を定めて増強する及び／又は影響を与えることができる、「危険シグナル」（ＬＰＳ、ＧＰ９６等）又はサイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ）と同様に免疫系に影響を与える任意の剤を補助物質として使用することができる。特に好ましい補助物質は、自然免疫応答を更に促進するサイトカイン、例えば、モノカイン、リンホカイン、インターロイキン、又はケモカイン、例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－２５、ＩＬ－２６、ＩＬ－２７、ＩＬ－２８、ＩＬ－２９、ＩＬ－３０、ＩＬ－３１、ＩＬ－３２、ＩＬ－３３、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－ガンマ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＬＴ－ベータ、又はＴＮＦ－アルファ、成長因子（例えば、ｈＧＨ）である。

【０３２２】

また、ヒトＴｏｌｌ様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０に対する（リガンドとしての）結合親和性に起因して、又はマウスＴｏｌｌ様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２、若しくはＴＬＲ１３に対する（リガンドとしての）結合親和性に起因して免疫刺激性であることが知られている任意の更なる化合物を（更に）含有する（又は更にその使用を含む）本発明の様々な態様の実施形態も含まれる。

【０３２３】

この状況では、アジュバント成分を更に含むか又は含有する（又は更にその使用を含む）本発明の実施形態が、第２の抗原性組成物に含まれているのと同じｍＲＮＡ配列又はコンストラクト、例えば、（同じ）免疫原性ペプチド若しくはポリペプチド、又はその断片、変異体、若しくは誘導体の同じエピトープをコードしているｍＲＮＡを含む（又はその使用を含む）ことが特に好ましい。

【０３２４】

それにもかかわらず、本発明の様々な態様は、本発明の適用可能な（抗原性）組成物及び／又は治療レジメンの投与及び成分の取り込みを容易にするための更なる成分を含んでいてもよい（又はその使用を含む）。かかる更なる成分は、適切な担体又はビヒクル、任意の免疫応答を支援するための追加のアジュバント、抗菌剤及び／又は抗ウイルス剤であってよい。

【０３２５】

或いは、本発明の様々な態様の各状況では、方法、組成物、ワクチン、又はキットの特定の他の実施形態は、本明細書に列挙するアジュバントのうちの１以上を含んでいなくてもよく、使用を含んでいなくてもよい。或いは、アジュバントを含有していなくてもよく、含んでいなくてもよく、使用を含んでいなくてもよい（例えば、本明細書に列挙するもののいずれも存在しない）。即ち、本発明のこれら態様のかかる実施形態は、含まれているか又は使用される他の剤（例えば、本明細書に記載する抗原性組成物）の効果を変化させる（例えば、増強する）１以上の追加の剤又は組成物がなくても作用する及び／又は有用性を提供する。

【０３２６】

本発明の様々な態様の各特定の実施形態では、方法、組成物、ワクチン、又はキットは、薬学的に許容し得る担体及び／又はビヒクルを（更に）含んでいてもよく、その使用を含んでいてもよい。

【０３２７】

かかる薬学的に許容し得る担体は、典型的には、本発明の医薬組成物の成分を含む組成物の液体又は非液体の基剤を含む。組成物が液体形態で提供される場合、担体は、典型的には、パイロジェンフリー水；等張生理食塩水又は緩衝（水性）溶液、例えば、リン酸、クエン酸等の緩衝溶液である。注射用バッファは、特定のレファレンス媒体に対して高張、等張、又は低張であってよい、即ち、バッファは、特定のレファレンス媒体よりも高い、同一の、又は低い塩含量を有していてよく、好ましくは、浸透圧又は他の濃度効果に起因して細胞を損傷させることのない、かかる濃度の前述の塩を用いてよい。レファレンス媒体は、例えば「インビボ」法で得られる液体、例えば、血液、リンパ、サイトゾル液、若しくは他の体液、又は例えば、「インビトロ」法においてレファレンス媒体として用いることができる液体、例えば、一般的なバッファ若しくは液体である。かかる一般的なバッファ又は液体は、当業者に公知である。乳酸加リンゲル液が液体基剤として特に好ましい。

【０３２８】

しかし、治療される被験体（例えば、ヒト患者）に投与するのに好適な１以上の相溶性固体又は液体の充填剤又は希釈剤又は封入化合物を、本発明に係る医薬組成物に更に使用してよい。用語「相溶性」とは、本明細書で使用するとき、典型的な使用条件下で医薬組成物の薬学的有効性を実質的に低減する相互作用が生じないように、本発明の医薬組成物のこれら構成成分を本発明の医薬組成物の成分と混合できることを意味する。

【０３２９】

本発明の様々な態様（において使用するため）の更なる成分は、免疫グロブリン、好ましくはＩｇＧ、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体、ポリクローナル血清等、最も好ましくは病原体又は腫瘍又は癌細胞（例えば、本明細書に記載するもののうちの１以上）に対する免疫グロブリンから選択してよい免疫療法剤であってよい。好ましくは、かかる更なる免疫療法剤は、ペプチド／タンパク質として提供されてもよく、核酸、好ましくはＤＮＡ又はＲＮＡ、より好ましくはｍＲＮＡによってコードされていてもよい。かかる免疫療法剤によって、本発明の抗原提供ｍＲＮＡによって誘発される能動的ワクチン接種に加えて受動的ワクチン接種を提供することができるようになる。

【０３３０】

更に、特定の実施形態では、抗原提供ｍＲＮＡに加えて、更なる抗原が本発明の様々な態様に含まれていてもよく又は使用されていてもよく、典型的には、細胞、細胞溶解物、ウイルス、弱毒化ウイルス、不活化ウイルス、タンパク質、ペプチド、核酸、又は他の生

体分子若しくは巨大分子、或いはこれらの断片等の物質である。好ましくは、抗原は、好ましくは５個～１５個、より好ましくは６個～９個のアミノ酸を有するタンパク質又はペプチドのエピトープ等、タンパク質及びペプチド又はこれらの断片であってよい。特に、前記タンパク質、ペプチド、又はエピトープは、ウイルス病原体の糖タンパク質（ＧＰ）及び／又はマトリクスタンパク質（例えば、ＶＰ４０）及び／又は核タンパク質（ＮＰ）、或いはこれらの断片、変異体、又は誘導体に由来し得る。更に、抗原は、任意の他の生体分子、例えば、脂質、炭水化物等を含んでいてもよい。好ましくは、抗原は、タンパク質若しくは（ポリ）ペプチド抗原、核酸、タンパク質若しくは（ポリ）ペプチド抗原をコードしている核酸、多糖抗原、多糖コンジュゲート抗原、脂質抗原、糖脂質抗原、炭水化物抗原、細菌、細胞（ワクチン）、又は死菌若しくは弱毒化ウイルスである。この状況で特に好ましいのは、不活化ウイルスを含む抗ウイルスワクチンの添加である。

【０３３１】

本明細書に定義する本発明の様々な態様は、更なる添加剤又は追加の化合物を更に含んでいてもよく、又はその使用を含んでいてもよい。医薬組成物に含まれ得る更なる添加剤は、乳化剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）；湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム；着色剤；味付与剤；医薬担体；錠剤成形剤；安定剤；酸化防止剤；保存剤、ＲＮａｓｅ阻害剤、及び／又は抗菌剤若しくは抗ウイルス剤である。更に、本発明の医薬組成物は、病原体又は癌細胞の腫瘍の遺伝子に対する低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、例えば、ウイルス病原体の糖タンパク質（ＧＰ）又はマトリクスタンパク質（例えば、ＶＰ４０）又は核タンパク質（ＮＰ）をコードしている遺伝子に対するｓｉＲＮＡを含んでいてもよい。

【０３３２】

本発明の様々な態様は、典型的には、抗原性組成物、特に本明細書に定義するｍＲＮＡコンストラクトの一方又は他方（又は両方）の成分の有効量を使用又は投与することを含む。本明細書で使用するとき、「有効量」は、免疫応答及び／又は疾患若しくは障害の正の変化を著しく誘導するか、或いは本明細書に定義する疾患、好ましくは病原体疾患、腫瘍若しくは癌疾患、アレルギー疾患、又は自己免疫疾患を予防するのに十分である本明細書に定義するｍＲＮＡコンストラクトの量も意味する。更なる実施形態では、「安全且つ有効な量」は、重篤な副作用を避け、利益とリスクとの合理的な関係を可能にするのに十分な程度少ない「有効量」（本明細書における何処かに定義する）である。これらの限度の決定は、典型的には、賢明な医学的判断の範囲内である。

【０３３３】

本発明の様々な態様は、一般的に医薬組成物として又はワクチンとして、ヒトの医療目的にも、動物の医療目的にも用いることができ、好ましくは、ヒトの医療目的に用いられる。

【０３３４】

別の特に好ましい態様では、第１の抗原性組成物は、ワクチンとして提供されても使用されてもよい、及び／又は第２の抗原性組成物は、ワクチンとして提供されても使用されてもよい。

【０３３５】

したがって、１つの追加の態様では、本発明は、本明細書に記載、定義、又は請求する第１の抗原性組成物を含む第１のワクチン組成物に関し、別の更なる態様では、本発明は、本明細書に記載、定義、又は請求する第２の抗原性組成物を含む第２のワクチン組成物に関し、更に別の態様では、本発明は、以下の２つの（別個の）成分を両方含むワクチン組合せ物に関する：（ｘ）本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第１の抗原性組成物又は第１のワクチン組成物、及び（ｙ）本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第２の抗原性組成物又は第２のワクチン組成物。

【０３３６】

典型的には、かかるワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、医薬組成物について上に定義した通りである。更に、第２の抗原性組成物に関して、かかるワクチン

、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、典型的には、本明細書に定義するｍＲＮＡコンストラクト又は本明細書に定義する複数のｍＲＮＡコンストラクトを含有する。

【０３３７】

かかる本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、本明細書において上に定義した薬学的に許容し得る担体、アジュバント、及び／又はビヒクルを含んでいてもよい。本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物の特定の状況では、原則としてかかるワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物を投与する方法によって薬学的に許容し得る担体の選択肢が決定される。本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、例えば、全身に又は局所的に投与してよい。一般的に全身投与経路としては、例えば、経皮、経口、非経口経路（皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、及び腹腔内注射、及び／又は鼻腔内投与経路を含む）が挙げられる。一般的に局所投与経路としては、例えば、局部投与経路だけでなく、皮内、経皮、皮下、若しくは筋肉内注射、又は病巣内、頭蓋内、肺内、心臓内、及び舌下注射も挙げられる。より好ましくは、本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、皮内、皮下、又は筋肉内経路によって投与してよい。したがって、本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、好ましくは、液体（又は時に固体）形態で製剤化される。好ましくは、本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、従来の針注射又は無針ジェット注射によって投与してよい。好ましい実施形態では、本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、本明細書に定義するジェット注射によって、好ましくは筋肉内又は皮内、より好ましくは皮内に投与してよい。

【０３３８】

本発明のワクチン、ワクチン組成物、又はワクチン組合せ物は、必要に応じて、免疫原性又は免疫賦活能を増大させるために、１以上の補助物質を更に含有していてよい。特に好ましいのは、医薬組成物について定義した通り補助物質又は添加剤としてのアジュバントである。

【０３３９】

更なる態様では、本発明は、（ｘ）本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第１の抗原性組成物又は第１のワクチン組成物と、（ｙ）本明細書に記載、定義、又は請求するいずれの場合も、全ての場合における第２の抗原性組成物又は第２のワクチン組成物とを含むキット又はキットオブパーツに関する。特定の実施形態では、かかるキット又はキットオブパーツは、複数の（例えば、２以上の）容器を含み、かかる容器のうちの少なくとも２以上の内容物は、全体的に又は部分的に互いに異なる。かかる容器の第１は、本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第１の抗原性組成物又は第１のワクチン組成物を含有し、かかる容器の第２は、本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第２の抗原性組成物又は第２のワクチン組成物を含有する。

【０３４０】

本発明のキット又はキットオブパーツの特定の実施形態では、かかるキット／キットオブパーツは、任意で、説明書、例えば、キット／キットオブパーツの成分のうちの１以上の投与及び投与量に関する情報を含む説明書を含む（例えば、更に含んでよい）。

【０３４１】

更に別の態様では、本発明は、また、（ｘ）本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第１の抗原性組成物又は第１のワクチン組成物、及び／又は（ｙ）本明細書に記載、定義、又は請求する全ての場合における第２の抗原性組成物又は第２のワクチン組成物を含む包装ワクチンに関し、好ましくは、かかる両成分が含まれているとき、かかる成分は別々の容器に含有され、前記包装は、説明書、例えば、包装ワクチンの成分のうちの１以上の投与及び投与量に関する情報を含む説明書を更に含む。

【０３４２】

本発明の特定の実施形態では、本発明のキット／キットオブパーツ若しくは包装ワクチン、又は本発明の第１の若しくは第２の抗原性組成物、又は本発明の第１の若しくは第２のワクチン組成物は、プライムブーストワクチン接種レジメン、例えば、本明細書におい

て開示、記載、又は使用されるプライムブーストレジメン、例えば、本発明の方法のいずれかにおいて使用するためのものである。

【０３４３】

特定の実施形態では、本発明の包装ワクチンのキット／キットオブパーツの説明書は、（ａ）有効量の第１の抗原性組成物又は第１のワクチン組成物を少なくとも１回被験体に投与し、（ｂ）その後、有効量の第２の抗原性組成物又は第２のワクチン組成物を少なくとも１回前記被験体に投与するための情報を更に含んでいてよい（例えば、追加で含んでいてよい）。かかる特定の実施形態では、被験体は、ヒト被験体及び／又はかかる投与を必要としているものである。

【０３４４】

かかる特定の実施形態では、説明書は、例えば、本明細書において開示、記載、又は使用されるプライムブーストレジメン、例えば、本発明の方法のいずれかにおいて本明細書に記載する第１の及び／又は第２の抗原性組成物（又は第１の及び／又は第２のワクチン組成物）を投与するための説明書（例えば、情報）を（更に）含む。

【０３４５】

本明細書で使用するとき、用語「容器」は、本発明の組成物又はワクチンを保持するための任意の入れ物という意味を含む。例えば、特定の実施形態では、容器は、かかる組成物又はワクチンを直接含有する包装（即ち、包装が組成物又はワクチンと直接接触する；「一次包装」）、例えば、バイアル、シリンジ、アンプル、ブリスターパック等である。他の実施形態では、容器は、医薬組成物を直接含有する包装ではない、即ち、容器は、入れ物、例えば、（一次）包装された組成物又はワクチンを含有する箱又はバイアル（即ち、「二次包装」）、例えば、紙又はプラスチックの箱又は袋である。一次及び二次包装の両方の包装技術は、当技術分野において周知である。

【０３４６】

キット／キットオブパーツ又は包装ワクチンの組成物、ワクチン、又は成分を使用するための説明書は、かかる組成物又はワクチンを含有する包装に含まれていてよく、したがって、前記説明書は、包装されている製品と高い機能的関係性を形成することを理解すべきである。しかし、説明書は、その意図する機能を発揮する、例えば、被験体における状態、障害、又は疾患を治療、寛解、又は予防する組成物又はワクチンの能力に関する情報を含み得ることを理解すべきである。それに代えて又はそれに加えて、説明書は、以下の情報のうちの少なくとも１つを含んでいてよい：治療剤の説明；状態、障害、若しくは疾患、又はこれらの症状を治療又は予防するための投与スケジュール及び投与；用法注意；警告；適応症；禁忌；過量投与に関する情報；副作用；動物薬理；年齢、性別、体重、及び／又は健康、生理学的又は遺伝的状態等の好適な被験体集団。

【０３４７】

「説明書」とは、本明細書でこの用語を使用するとき、本発明の組成物又はワクチン、例えば、キット／キットオブパーツ又は包装ワクチンに含まれるものに関する有用性又は他の態様に関する情報を伝達するために用いることができる、活字、数字及び／又は図形、刊行物、記録物、図表、又は任意の他の表現媒体という意味を含む。キット又は包装のかかる説明書は、例えば、本発明の組成物又はワクチンを含有する容器（かかるキット／キットオブパーツ又は包装ワクチンの一次又は二次包装）の表面に貼り付けられていてもよく、含まれていてもよい。或いは、説明書は、包装と分離していてもよいが、本発明の組成物又はワクチンを含有する容器と共に（例えば、内部で）輸送してよい。かかる説明書の例としては、患者情報シート、添付文書、処方情報、及び／又は製品特徴の要約が挙げられる。或いは、説明書は、レシピエントがかかる説明書と本発明の組成物又はワクチンとを合わせて使用することを意図して、容器とは別々に輸送してもよい。かかる実施形態では、説明書の送達は、例えば、コンピュータがヒトに理解可能な形態で説明書を（例えば、スクリーンに）表示若しくは記録することができるか又は口頭で指示を伝えることができるようにするための情報を含むコンピュータ可読記憶装置等、キットの有用性又はキットに関する他の態様を伝達する情報シート、刊行物、又は他の表現媒体の物理的送達

によって行ってよい。或いは、例えば、電子メール等コンピュータを用いて電子送信するか又はウェブサイトからダウンロードすることによって行ってもよい。

【０３４８】

特定の問題又は環境に対する本発明の教示の適用、及び本発明の変形例又は追加の特徴（例えば、更なる態様及び実施形態）の包含は、本明細書に含まれる教示に鑑みて当業者の能力の範囲内であることを理解されたい。

【０３４９】

特に文脈上指示しない限り、上記特徴の説明及び定義は、本発明の任意の特定の態様又は実施形態に限定されるものではなく、記載する全ての態様及び実施形態に等しく適用される。

【０３５０】

本明細書に引用する全ての参照文献、特許、及び刊行物は、全体が参照によって本明細書に援用される。

【０３５１】

本発明の特定の態様及び実施形態は、一例として、本明細書に記載する記載、図、及び表を参照して説明される。本発明の方法、使用、及び他の態様のかかる例は、単なる例示であり、かかる例示的な例のみに本発明の範囲が限定されると解釈すべきではない。

【実施例】

【０３５２】

以下に示す実施例は、単なる例示であり、本発明を更に説明するものとする。これら実施例は、本発明を限定すると解釈すべきではない。

【０３５３】

実施例１：少なくとも１つの免疫原性タンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを含むブースト組成物を投与することを含む異種プライムブーストワクチン接種後のＴ細胞応答の改善

本発明者らは、オボアルブミンタンパク質を（即ち、ワクチン接種「プライム」として）投与した後にオボアルブミンタンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを（即ち、ワクチン接種「ブースト」として）投与すると、ワクチン接種ブーストとしてオボアルブミンタンパク質を投与する前にワクチン接種プライムとしてｍＲＮＡコンストラクトを投与する逆ワクチン接種レジメンと比較して、（脾細胞におけるＩＦＮガンマ分泌によって測定したとき）免疫応答が有意に増加するという驚くべき知見を得た。

【０３５４】

図１は、タンパク質プライム：ｍＲＮＡブースト処理群（Ｄ）におけるＩＦＮガンマスポットの数（免疫応答の尺度、以下に簡潔に記載する通り測定）が、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブースト処理群（Ｃ）によって表される逆ワクチン接種レジメンと比較して有意に増加することを示す（両側ウィルコクソン順位和検定：ｐ値＝０．０１５８７）。多くの現在利用可能なワクチン接種療法がタンパク質ベースのワクチン接種を含むことを考慮すると、本発明のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストの特定の順序の異種ワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）によって生じる免疫応答と、タンパク質プライム：タンパク質ブーストの同種ワクチン接種レジメン（処理群Ｂ）によって生じる低免疫応答との間で更により有意な差が観察されることは関連性が高い（両側ウィルコクソン順位和検定：ｐ値＝０．００７９３７）。処理群Ａ及びＥは、それぞれ、ｉ．ｄ．投与されるバッファ及びｍＲＮＡを用いる同種プライム：ブーストレジメンを表す。

【０３５５】

簡潔に述べると、以下のワクチン接種スケジュール（表１）に従って、各処理群につき５頭のＣ５７ＢＬ／６マウス（１０週齢）に、ＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅ　Ｒ１７１０（３２μｇ／マウス／ワクチン接種日、国際公開第２０１０／０３７５３９号に記載の通り調製）を皮内（ｉ．ｄ．）に及び／又はアジュバント添加オボアルブミンタンパク質（５μｇ／マウス／ワクチン接種日、ＣｕｒｅＶａｃ製のＲＮＡベースのアジュバントを添加（Ｒ７１１＋ＣＲ１２Ｃ　２：１）、国際公開第２０１２／０１３３２６号に記載の通り

調製）を筋肉内（ｉ．ｍ．）にワクチン接種した。コントロールとして、１つの処理群に乳酸加リンゲル（ＲｉＬａ）バッファをｉ．ｄ．投与した。

【０３５６】

ＯＶＡをコードしているｍＲＮＡコンストラクトは、以下の特徴を含んでおり、かかる特徴（又はｍＲＮＡの他の特徴）の更なる特定の又は別の実施形態は、本明細書の他の箇所に記載される。安定化のためにＧＣ最適化配列を導入し、続いて、アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ（ｍｕａｇ（変異型アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ））、６４アデノシン伸長（ポリＡ配列）、３０シトシン伸長（ポリＣ配列）、及びヒストンステムループに由来する安定化配列を導入することによって野生型コード配列を改変することにより、コンストラクトを調製した。

【表１０】

表１：動物処理群（５頭のマウス／群）

群	プライムワクチン接種		---	ブーストワクチン接種		読み出し
	０日目	１３日目		２７日目	４１日目	４８日目
A	RiLa 4x20 µl i.d	RiLa 4x20 µl i.d	---	RiLa 4x20 µl i.d	RiLa 4x20 µl i.d	エクスビボ ELISpot
B	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 左側	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 右側	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 左側	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 右側	
C	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 左側	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m.. 右側	
D	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 左側	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 30 µl i.m. 右側	---	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	
E	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	---	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	R1710 mRNA 4x20 µl i.d	

【０３５７】

分析のために、各マウスから脾細胞を単離し、ＭＨＣ　Ｉ特異的ＳＩＩＮＦＥＫＬペプチドで刺激した後ＥＬＩＳＰＯＴアッセイによって分析した（Ｆｏｔｉｎ－Ｍｌｅｃｚｅｋ　ｅｔ　ａｌ，２０１２；Ｊ　Ｇｅｎｅ　Ｍｅｄ　１４：４２８）。Ｒバージョン３．１．２（Ｔｈｅ　Ｒ　Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ，２０１４）を用いてデータの視覚化及び統計解析を実施した。各処理群５頭のマウスについてのＩＦＮ－ガンマスポットの数の分布を箱髭図によって表す（各群について、データ点の中央値を太線によって示し、矩形は、データ点の四分位範囲（ＩＱＲ）を表し、ウイスカは、ＩＱＲの１．５内の最も極端なデータ点まで伸び、かかる範囲の外側に存在する任意のデータ点を個々に示す）。

【０３５８】

実施例２：少なくとも１つの免疫原性タンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを含むブースト組成物の投与を含む異種プライムブースト抗癌ワクチン接種後の抗腫瘍保護の改善

本発明者らは、（上記実施例１に記載の通り）本発明の新規プライムブーストレジメンによる免疫応答の改善を示しただけでなく、更に驚くべきことに、本発明の別の新規プライムブーストレジメンが腫瘍保護を向上させ、（即ち、ワクチン接種「プライム」として）オボアルブミンタンパク質を投与した後に（即ち、ワクチン接種「ブースト」として）オボアルブミンタンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを投与することによって、ワクチン接種ブーストとしてオボアルブミンタンパク質を投与する前にワクチン接種プライムとしてｍＲＮＡコンストラクトを投与する逆ワクチン接種レジメンと比較して、（接種後の腫瘍体積によって測定したとき）腫瘍保護が有意に向上したことを見出した。

【０３５９】

図２ａは、タンパク質プライム：ｍＲＮＡブースト処理群（Ｄ）における腫瘍保護（接種の１４日間後の腫瘍体積によって測定、以下に簡潔に述べる通り決定）が、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブースト処理群（Ｃ）によって表される逆ワクチン接種レジメンと比較して有意に向上することを示す（両側ウィルコクソン順位和検定：ｐ値＝０．０１５８７）。更に、タンパク質プライム：タンパク質ブーストの同種ワクチン接種レジメン（処理群Ｂ）及びｍＲＮＡプライム：タンパク質ブースト処理群（Ｃ）によって表される逆ワクチン接種レジメンによって得られる腫瘍保護に有意な差はないが（両側ウィルコクソン順位和検定：ｐ値＝０．５４７６）、タンパク質プライム：タンパク質ブーストの同種ワクチン接種レジメン（処理群Ｂ）及び本発明のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストの特定の順序の異種ワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）によって得られる腫瘍保護には有意な差があった（両側ウィルコクソン順位和検定：ｐ値＝０．０３１７５）。処理群Ａ１、Ａ２、及びＥは、それぞれ、バッファ、アジュバント、及びｍＲＮＡを用いる同種プライム：ブーストレジメンを表す。

【０３６０】

図２ｂは、本発明のタンパク質プライム：ｍＲＮＡブーストの特定の順序の異種ワクチン接種レジメン（処理群Ｄ）によって得られる腫瘍保護に対する有意な改善をより容易に観察できるようにｌｏｇスケールを使用してプロットした、処理群Ｂ、Ｃ、及びＤ（それぞれ、タンパク質プライム：タンパク質ブースト、ｍＲＮＡプライム：タンパク質ブースト、及びタンパク質プライム：ｍＲＮＡブースト）の同じデータを示す。

【０３６１】

簡潔に述べると、以下のワクチン接種スケジュール（表２）に従って、各処理群につき５頭のＣ５７ＢＬ／６マウス（１０週齢）に、ＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅ　Ｒ１７１０（２０μｇ／マウス／ワクチン接種日、国際公開第２０１０／０３７５３９号に記載の通り調製）を筋肉内（ｉ．ｍ．）に及び／又はアジュバント添加オボアルブミンタンパク質（１０μｇ／マウス／ワクチン接種日＋１０μｇ　ＣｐＧ－ＤＮＡ／マウス／ワクチン接種日、下記の通り調製）を皮下内（ｓ．ｃ．）にワクチン接種した。コントロールとして、１つの処理群に乳酸加リンゲル（ＲｉＬａ）バッファをｉ．ｍ．投与し、別の群にＣｐＧ－ＤＮＡ（１０μｇ／マウス／ワクチン接種日）をｓ．ｃ．投与した。

【表１１】

表２：動物処理群（５頭のマウス／群）

群	プライムワクチン接種		---	ブーストワクチン接種		読み出し
	０日目	２日目		１４日目	１６日目	
A1	RiLa 2x25 µl i.m	RiLa 2x25 µl i.m	---	RiLa 2x25 µl i.m	RiLa 2x25 µl i.m	下記
A2	---	10 µg CpG-DNA 100 µl s.c in IFA	---	---	10 µg CpG-DNA 100 µl s.c in IFA	
B	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 10µg + 10 µg CpG-DNA in IFA 100 µl s.c	---	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 10µg + 10 µg CpG-DNA in IFA 100 µl s.c	
C	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	---	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 10µg + 10 µg CpG-DNA in IFA 100 µl s.c	
D	---	ｵﾎﾞｱﾙﾌﾞﾐﾝ ﾀﾝﾊﾟｸ質 10µg + 10 µg CpG-DNA in IFA 100 µl s.c	---	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	
E	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	---	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	R1710 mRNA (20µg) 2x25 µl i.m	

【０３６２】

この実施例２中に投与された組成物のうちの１以上の調製についての更なる詳細は、以下の通りである。

【０３６３】

ｍＲＮＡ組成物：Ｏｖａ－ＲＮＡ２０μｇ／マウス、１：８でプロタミンと複合体化（筋肉当たり２５μＬを注射）、国際公開第２０１０／０３７５３９号に記載の通り調製した。

タンパク質組成物：１００μＬ／マウスになるように不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）を加えたオボアルブミン１０μｇ／マウス＋ＣｐＧ－ＤＮＡ１０μｇ／マウス。

ＣｐＧ－ＤＮＡ組成物：１００μＬ／マウスになるように不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）を加えたＣｐＧ－ＤＮＡ（１８２６）１０μｇ／マウス。

【０３６４】
ＣｐＧ ＤＮＡ（１８２６）は、（Ｓｃｈｅｅｌ ｅｔ ａｌ，２００４；Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３４：５３７）に記載の通り調製した。
【０３６５】
本質的に既に記載されている通り（Ｆｏｔｉｎ－Ｍｌｅｃｚｅｋ ｅｔ ａｌ，２０１２；Ｊ Ｇｅｎｅ Ｍｅｄ １４：４２８）腫瘍接種を実施した。簡潔に述べると、最後のワクチン接種の８日間後、1×10^{6} ｓｙｎｇｅｎｅｉｃ Ｅをマウスに皮下接種した。側腹部にＧ７－ＯＶＡ腫瘍細胞を接種し、ノギスを用いて三次元で腫瘍サイズを測定することによって、腫瘍成長をモニタリングし、接種の１４日間後に腫瘍体積（mm^{3}）として読み出した。
【０３６６】
実施例１に記載の通りデータの視覚化及び統計解析を実施した。
【０３６７】
実施例３［予測］：免疫原性タンパク質をコードしているウイルスベクターを含むプライム組成物を投与し、続いて、免疫原性タンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを含むブースト組成物を投与することを含む異種プライムブーストワクチン接種後のＴ細胞応答の改善
また、本発明の更なる異種プライム：ブーストワクチン接種レジメン、この場合、免疫原性タンパク質をコードしているウイルスベクターを含むプライム組成物を投与し、続いて、免疫原性タンパク質をコードしているｍＲＮＡコンストラクトを含むブースト組成物を投与することを含むレジメンによっても免疫応答の改善が示される。
【０３６８】
簡潔に述べると、かかる本発明のプライム：ブーストワクチン接種レジメンの免疫応答は、（１）アジュバント添加オボアルブミン組成物を、ＲＳウイルス（ＲＳＶ）Ｆタンパク質をコードしている組み換えアデノウイルスベクターであるボノボアデノウイルス３型ＰａｎＡｄ３に置換して、鼻腔内又は筋肉内に投与し（10^{8} ウイルス粒子／マウス）、（２）ＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅ Ｒ１７１０組成物を、ＲＳＶ－Ｆタンパク質（又はＲＳＶ－Ｆ変異体）をコードしているｍＲＮＡ組成物（ＲＳＶ－Ｆ ＲＮＡｃｔｉｖｅ）に置換することを除いて、概して実施例１に記載の通り示される。アデノウイルスベクターを０日目に投与し、ＲＳＶ－Ｆ ＲＮＡｃｔｉｖｅ組成物を４週間後に皮内投与する。
【０３６９】
ＲＳＶ－Ｆタンパク質をコードしている組み換えボノボアデノウイルス３型ＰａｎＡｄ３ベクターを含む第１の組成物は、国際公開第２０１４／００６１９１号に記載の通り調製する。
【０３７０】
ＲＳＶ－Ｆタンパク質又はその変異体をコードしているＲＳＶ－Ｆ ＲＮＡｃｔｉｖｅを含む第２の組成物は、国際公開第２０１５／０２４６６８号に記載の通り記載する。ＲＳＶ－Ｆ変異型の例は、欠失変異体ＲＳＶ－Ｆｄｅｌ ５５４－５７４長鎖タンパク質である（Ｏｏｍｅｎｓ ｅｔ ａｌ，２００６；Ｊ Ｖｉｒｏｌ ８０：１０４６５）。かかるｍＲＮＡコンストラクトは、以下の特徴を含んでおり、かかる特徴（又はｍＲＮＡの他の特徴）の更なる特定の又は別の実施形態は、本明細書の他の箇所に記載される。安定化のためにＧＣ最適化配列を導入し、続いて、アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ（ｍｕａｇ（変異型アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ））、６４アデノシン伸長（ポリＡ配列）、３０シトシン伸長（ポリＣ配列）、及びヒストンステムループに由来する安定化配列を導入することによって野生型コード配列を改変することにより、コンストラクトを調製した。
【０３７１】
ワクチン設計
本発明において使用するためのワクチン抗原を設計するために、ＲＳＶのＦ０－、Ｎ－、及びＭ２－１タンパク質のタンパク質配列を、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏ

ｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ） ＲＳＶ Ｒｅｓｏｕｒｃｅ ｄａｔａｂａｓｅ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ）から検索する。様々なＲＳＶサブタイプＡ株からタンパク質配列を選択する。

【０３７２】

ＭＵＳＣＬＥバージョン３．６を用いてＦタンパク質の全ての非同一配列のアラインメントをとり、多数決ルールを適用することによって、Ｆ０コンセンサス配列を得る。様々なＲＳＶ配列のアラインメントに基づいてワクチンのＦ０コンセンサス配列を設計する。ＢＬＡＳＴ解析（Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌを意味し、ＮＣＢＩから公的に利用可能）を実施して、ワクチンコンセンサスＦ０配列の配列類似性を測定する。データベース中の全てのＲＳＶ配列と比較して計算した、コンセンサス配列の最高平均類似性は、ヒトＲＳウイルスＡ２株に対して１００％である。更に、ワクチンのＦ０配列は、Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭを分泌させるためにアミノ酸５２５～５７４に存在する膜貫通（ＴＭ）領域が欠損している（Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭ）。最後に、真核細胞で発現するようにワクチンのＦ０ｄｅｌｔａＴＭ配列のコドンを最適化する。

【０３７３】

ＭＵＳＣＬＥバージョン３．６を用いてＮタンパク質の全ての非同一配列のアラインメントをとり、多数決ルールを適用することによって、ワクチンのＮコンセンサス配列を得る。Ｎコンセンサス配列のＢＬＡＳＴ解析によって、ヒトＲＳウイルスＡ２株との最良のアラインメントを見出す。次いで、真核細胞で発現するようにワクチンのＮ配列のコドンを最適化する。

【０３７４】

ＭＵＳＣＬＥバージョン３．６を用いてＭ２－１タンパク質の全ての非同一配列のアラインメントをとり、多数決ルールを適用することによって、Ｍ２－１コンセンサス配列を得る。Ｍ２－１コンセンサス配列のＢＬＡＳＴ解析によって、ヒトＲＳウイルスＡ２株との最良のアラインメントを見出す。最後に、真核細胞で発現するようにワクチンのＭ２－１配列のコドンを最適化する。

【０３７５】

ワクチンのＦ０ｄｅｌｔａＴＭ配列及びＮ配列は、口蹄疫ウイルスの切断配列２Ａによって離間している。ワクチンのＮ配列及びＭ２－１配列は、フレキシブルリンカー（ＧＧＧＳＧＧＧ、配列番号１０）によって分離されている。

【０３７６】

最後に、コドンが最適化されたウイルス遺伝子をシングルオープンリーディングフレームＦ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１としてクローニングする。

【０３７７】

Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭ及びＦ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１をコードしているＤＮＡプラスミドの作製

コンセンサスＦ０ｄｅｌｔａＴＭ、Ｎ、及びＭ２－１配列を哺乳類での発現に最適化する（Ｋｏｚａｋ配列の付加及びコドン最適化を含む）。多抗原ワクチンをコードしているＤＮＡ配列を化学的に合成し、次いで、好適な制限酵素ＥｃｏＲＶ及びＮｏｔＩによってＣＭＶプロモータの制御下のｐＶＪＴｅｔＯＣＭＶシャトルベクターにサブクローニングする。

【０３７８】

ＰａｎＡｄ３ウイルスベクター化ＲＳＶワクチンの作製

フレキシブルリンカーによって融合されているコンセンサスＦ０ｄｅｌｔａＴＭ、Ｎ、及びＭ２－１タンパク質をコードしている８０９アミノ酸ポリタンパク質（国際公開第２０１４／００６１９１号の配列番号７）を含有するウイルスベクター化ＲＳＶワクチンＰａｎＡｄ３／Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１を作製する。ボノボアデノウイルス３型（ＰａｎＡｄ３）は、血清有病率が改善された新規アデノウイルス株であり、既に報告されている。

【０３７９】

相同領域に隣接する抗原配列を切断し、インビトロで酵素的に組み換えることによって、プラスミドベクターｐＶＪＴｅｔＯＣＭＶ／Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１由来のＦ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１をＰａｎＡｄ３プレアデノベクターにクローニングする。インビトロで酵素的に組み換え、蛍光顕微鏡によって陽性組み換えウイルスを選択するという２段階によって、シャトルプラスミドベクターｐ９４－Ｆ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１由来をＦ０ｄｅｌｔａＴＭ－Ｎ－Ｍ２－１のＭＶＡベクターにクローニングする。

【０３８０】

マウスにおけるＰａｎＡｄ３－ＲＳＶによるプライム及びＲＳＶ－Ｆ　ＲＮＡｃｔｉｖｅによるブースト

１．　材料及び方法

鼻に注入するか又は筋肉内注射することによってＰａｎＡｄ３－ＲＳＶの10^8個のウイルス粒子で５頭のＢＡＬＢ／ｃマウスの群を免疫する。別の群は、下記の通り２０μｇのＲＳＶ－Ｆ　ＲＮＡｃｔｉｖｅで皮内免疫する。４週間後、全ての動物に２０μｇのＲＳＶ－Ｆ　ＲＮＡｃｔｉｖｅを皮内投与する。４週間後、全ての動物から採血し、血清を調製する。各群の動物の血清プールをＦタンパク質ＥＬＩＳＡによって分析する。簡潔に述べると、９６ウェルマイクロプレートを０．５μｇのタンパク質Ｆ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ．、カタログ番号ｌ　１０４９－Ｖ０８Ｂ）でコーティングし、血清の連続希釈物と共にインキュベートする。大量洗浄した後、アルカリホスファターゼとコンジュゲートしている二次抗マウスＩｇＧ抗体によって特異的結合が明らかになる。バックグラウンドは、ＢＡＬＢ／ｃ免疫前血清を用いて測定する。抗体力価は、バックグラウンド＋標準偏差の３倍に等しい値が得られる希釈率として表される。中和抗体は、ＦＡＣＳに基づく感染アッセイによって測定する。簡潔に述べると、ＧＦＰを発現する組み換えＲＳＶ－Ａウイルス（Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ，２０１０；Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６２：１８０）を用いて、２０％の感染細胞が得られる感染多重度（ＭＯＩ）で２４時間、培養Ｈｅｐ－２細胞に感染させる。マウス血清のプールの連続希釈物をウイルスと共に３７℃で１時間インキュベートした後、細胞に添加する。２４時間後、感染細胞の割合を全細胞ＦＡＣＳ分析によって測定する。抗体力価は、５０％感染を阻害する（ＥＣ５０）血清希釈率として表される。ＩＦＮガンマＴ細胞Ｅｌｉｓｐｏｔによって細胞応答を測定する。簡潔に述べると、脾臓及び肺のリンパ球を、抗ＩＦＮガンマ抗体でコーティングされた９６ウェルマイクロプレートにプレーティングし、エクスビボで全ＲＳＶワクチン抗原に亘るペプチドプールで刺激する。大量洗浄した後、アルカリホスファターゼにコンジュゲートしている二次抗体によって、プレートの底部にスポットを形成する分泌ＩＦＮ－ガンマが明らかになる。スポット数を自動Ｅｌｉｓｐｏｔリーダーによってカウントする。

【０３８１】

２．結果

ＲＳＶ抗原Ｆ、Ｎ、及びＭ２－１を含有するサルアデノウイルスＰａｎＡｄ３－ＲＳＶを、鼻腔内経路又は筋肉内経路によってＢＡＬＢ／ｃマウスの群に投与する。別の群は、皮内注射によってＲＳＶ－Ｆ　ＲＮＡｃｔｉｖｅで免疫する。４週間後、３群のマウスを皮内注射によってＲＳＶ－Ｆ　ＲＮＡｃｔｉｖｅでブーストする。ブーストの４週間後、マウスの血清をＦタンパク質ＥＬＩＳＡによって分析し、中和抗体の力価をＦＡＣＳに基づくＲＳＶ中和アッセイによって測定する。脾臓及び肺におけるＴ細胞応答をＩＦＮガンマＴ細胞Ｅｌｉｓｐｏｔによって測定する。

【０３８２】

実施例４［予測］：免疫原性ペプチドを含むプライム組成物の投与に続いて、免疫原性ペプチドをコードしているｍＲＮＡコンストラクトを含むブースト組成物を投与することを含む異種プライムブーストワクチン接種後のＴ細胞応答の改善

本発明の更なる異種プライム：ブーストワクチン接種レジメン、この場合、免疫原性ペプチドを含むプライム組成物の投与に続いて、免疫原性ペプチドをコードしているｍＲＮ

Ａコンストラクトを含むブースト組成物を投与することを含むレジメンによる免疫応答の改善についても示す。

【０３８３】

簡潔に述べると、かかる本発明のプライム：ブーストワクチン接種レジメンの免疫応答は、（１）アジュバント添加オボアルブミン組成物を、アミノ酸配列ＳＩＩＮＦＥＫＬを有するオボアルブミン由来ペプチド（ＳＩＩＮＦＥＫＬペプチド）を含有する組成物に置換して、皮下（ｓ．ｃ．）に投与し（１０μｇ／マウス／ワクチン接種日）、（２）ＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅ　Ｒ１７１０組成物を、ＳＩＩＮＦＥＫＬをコードしているＲＮＡｃｔｉｖｅ組成物によって置換し、筋肉内（ｉ．ｍ．）に投与し（２０μｇ／マウス／ワクチン接種日）、（３）ワクチン接種スケジュールが、以下の通りであることを除いて、概して実施例１に記載の通り示される：ペプチドワクチンを０日目に投与し、ＳＩＩＮＦＥＫＬをコードしているＲＮＡｃｔｉｖｅ組成物を１４日目に投与する。コントロールとして、１つの処理群に乳酸加リンゲル液（ＲｉＬＡ）バッファをｉ．ｄ．投与する。

【０３８４】

免疫原性オボアルブミン由来ペプチド（ＳＩＩＮＦＥＫＬ）を含む組成物は、以下の通り調製する：ペプチド：１００μＬ／マウスになるように不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）を加えたＳＩＩＮＦＥＫＬペプチド１０μｇ／マウス。

【０３８５】

免疫原性オボアルブミンペプチドをコードしているｍＲＮＡを含むＲＮＡｃｔｉｖｅ組成物を、オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）がオボアルブミンタンパク質をコードしておらずＳＩＩＮＦＥＫＬペプチドのみをコードしていることを除いて、実施例２のＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅと本質的に同じ方法で調製する。ＯＶＡ－ＲＮＡｃｔｉｖｅコンストラクトは、国際公開第２０１５／０２４６６８号の実施例１に記載の通り、非ＯＶＡ特異的特徴を用いて調製してよい。次いで、かかるＯＶＡ－ｍＲＮＡコンストラクトは、以下の特徴を含み、かかる特徴（又はｍＲＮＡの他の特徴）の更なる特定の又は別の実施形態は、本明細書の他の箇所に記載される。安定化のためにＧＣ最適化配列を導入し、続いて、アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ（ｍｕａｇ（変異型アルファ－グロビン－３’－ＵＴＲ））、６４アデノシン伸長（ポリＡ配列）、３０シトシン伸長（ポリＣ配列）、及びヒストンステムループに由来する安定化配列を導入することによって、野生型コード配列を改変することによりコンストラクトを調製した。

【０３８６】

上記に鑑みて、本明細書に記載する（ｘ）は、以下の項目の第１のセットである；及び／又は（ｙ）本発明は、また、以下の項目の第１のセットに関する：

１．　被験体における免疫応答を誘導する方法であって、

（ａ）少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する工程と、

（ｂ）その後、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回前記被験体に投与する工程と

を含み、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価であることを特徴とする方法。

２．　前記第１の抗原性組成物及び前記第２の抗原性組成物が、それぞれ、プライムブ

ースト免疫レジメンにおいて前記被験体に投与される項目１に記載の方法。
３．　前記第２の抗原性組成物が、前記第１の抗原性組成物の投与後約２８日間以内、約１４日間以内、又は約７日間以内、好ましくは、前記第１の抗原性組成物の投与の約２７日間後、約２４日間後、約２１日間後、約１８日間後、約１５日間後、約１２日間後、約１０日間後、約９日間後、約８日間後、約７日間後、約６日間後、約５日間後、約４日間後、約３日間後、約２日間後、又は約１日間後に投与される項目２に記載の方法。
４．項目１から３のいずれかに記載の方法であって、
・　前記第１の抗原性組成物が、前記第２の抗原性組成物を投与する前に２回以上投与され、及び／又は
・　前記第２の抗原性組成物が、前記第１の抗原性組成物を投与した後に２回以上投与され、
好ましくは、前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、及び１０回からなる一覧から選択される回数投与される方法。
５．　連続投与の１以上の対の投与間間隔が、約５日間～約１２０日間である項目４に記載の方法。
６．　前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、皮下、筋肉内、及び／又は皮内注射によって投与される項目１から５のいずれかに記載の方法。
７．　前記注射が、従来の針注射及び／又はジェット注射を用いて実施される項目６に記載の方法。
８．　前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域のＧ／Ｃ含量が、前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープをコードしている野生型ｍＲＮＡの領域のＧ／Ｃ含量と比べて多く、好ましくは、Ｇ／ＣリッチなｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配列が、前記野生型ｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配列と比べて改変されていない項目１から７のいずれかに記載の方法。
９．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、
（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、
（ｂ）　ポリ（Ａ）配列、及び
（ｃ）　任意でポリ（Ｃ）配列
を更に含む項目１から８のいずれかに記載の方法。
１０．　前記ポリ（Ａ）配列が、約２５個～約４００個のアデノシンヌクレオチドの配列、好ましくは約５０個～約４００個のアデノシンヌクレオチドの配列、より好ましくは約５０個～約３００個のアデノシンヌクレオチドの配列、更により好ましくは約５０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチドの配列、最も好ましくは約６０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチドの配列を含む項目９に記載の方法。
１１．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、少なくとも１つのヒストンステムループを更に含み、好ましくは配列番号１に係る核酸配列又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に対応するＲＮＡ配列を含む項目１～１０のいずれかに記載の方法。
１２．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、３’－ＵＴＲエレメントを更に含む項目１から１１のいずれかに記載の方法。
１３．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、安定なＲＮＡを提供する遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる項目１２に記載の方法。
１４．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、アルブミン遺伝子、アルファ－グロビン遺伝子、ベーター－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子からなる群から選択される遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる項目１３に記載の方法。

１５．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、配列番号３若しくは配列番号４に係る核酸配列、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する項目１３から１４のいずれかに記載の方法。

１６．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは、５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、

（ｂ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、

（ｃ）　好ましくは配列番号４に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列を含むアルファ－グロビン遺伝子に由来する核酸配列を含むか若しくはからなる３’－ＵＴＲエレメント、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体、

（ｄ）　任意で、好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、

（ｅ）　任意で、好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び

（ｆ）　任意で、好ましくは配列番号１に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列を含むヒストンステムループ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体

を含む項目１から１５のいずれかに記載の方法。

１７．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有しない５’－ＵＴＲエレメントを更に含む項目１から１６のいずれかに記載の方法。

１８．　前記５’－ＵＴＲエレメントが、リボソームタンパク質をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有しない項目１７に記載の方法。

１９．　前記５’－ＵＴＲエレメントが、リボソームラージタンパク質（ＲＰＬ）をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有さず、より好ましくは、配列番号５に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる項目１８に記載の方法。

２０．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、

（ｂ）　ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号５に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメント、

（ｃ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、

（ｄ）　安定なＲＮＡを提供する遺伝子に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号３に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメント、

（ｅ）　好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、

（ｆ）　好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び

（ｇ）　好ましくは配列番号１に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むヒストンステムループ

を含む項目１９に記載の方法。

２１．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体と結合又は複合体化しており、ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する重量比が、好ましくは約６：１（ｗ／ｗ）～約０．２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約５：１（ｗ／ｗ）～約０．５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ：ｗ）若しくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、最も好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約２：１（ｗ／ｗ）から選択されるか、又は任意で、ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／

又はポリマー担体に対する窒素／リン酸比が、約０．１～約１０、好ましくは約０．３～約４若しくは約０．３～約１、より好ましくは約０．５～約１若しくは約０．７～約１、最も好ましくは約０．３～約０．９若しくは約０．５～約０．９である項目１から２０のいずれかに記載の方法。

２２．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性タンパク質又はペプチド、好ましくはプロタミンと結合又は複合体化している項目２１に記載の方法。

２３．　前記第２の抗原性組成物が、それぞれ項目１から２２のいずれかに記載の複数の又は１超のｍＲＮＡコンストラクトを含む項目１から２２のいずれかに記載の方法。

２４．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体、好ましくは、カチオン性タンパク質又はペプチド、最も好ましくは、プロタミンと少なくとも部分的に複合体化している項目１から２３のいずれかに記載の方法。

２５．　複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比が、約５：１（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）、好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：８（ｗ／ｗ）、より好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：５（ｗ／ｗ）、又は１：３（ｗ／ｗ）から選択され、最も好ましくは、複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比が、約２：１（ｗ／ｗ）～約１：２（ｗ／ｗ）、例えば、約１：１（ｗ／ｗ）である項目２４に記載の方法。

２６．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチド、好ましくは、免疫原性タンパク質又は免疫原性ペプチドを含む項目１から２５のいずれかに記載の方法。

２７．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドの溶液を含み、好ましくは、少なくとも１つの免疫原性タンパク質及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチドの溶液を含む項目２６に記載の方法。

２８．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含む少なくとも１つの製剤を含み、好ましくは、前記製剤が、ウイルス製剤、細胞製剤、及び細菌製剤からなる一覧から選択される項目２６から２７のいずれかに記載の方法。

２９．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含み、好ましくは、前記核酸コンストラクトが、ＤＮＡコンストラクトである項目１から２８のいずれかに記載の方法。

３０．　前記核酸コンストラクトが、ウイルスベクターである項目２９に記載の方法。

３１．　前記ウイルスベクターが、ポックスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、サイトメガロウイルス、センダイウイルス、フラビウイルス、パルボウイルスからなる一覧から選択されるウイルスに由来するものである項目３０に記載の方法。

３２．　前記ウイルスベクターが、天然痘ウイルス（痘瘡）、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス、サル痘ウイルスからなる一覧から選択されるポックスウイルスに由来するものである項目３１に記載の方法。

３３．　前記ウイルスベクターが、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（ＮＹＶＡＣ）、ＡＬＶＡＣ、ＴＲＯＶＡＣ、及び改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）からなる一覧から選択されるワクシニアウイルスに由来するものである項目３２に記載の方法。

３４．　前記ウイルスベクターが、ニワトリ胚線維芽細胞におけるワクシニアウイルスの５７１代継代株から得られたウイルスシードバッチ４６０ＭＧに由来するか又はウイルスシードバッチＭＶＡ４７６ＭＧ／１４／７８に由来するＭＶＡに由来するものである、及び／又は１９７８年１２月３１日以前に派生又は作製され、且つプリオンが混入していない項目３３に記載の方法。

３５．　前記核酸コンストラクトが、自己複製ＲＮＡ分子である項目２９に記載の方法。

３６．　前記核酸コンストラクトが、ウイルスベクターではない及び／又は自己複製Ｒ

ＮＡ分子ではない項目２９に記載の方法。
３７．　前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列に類似しており、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列が、前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列に類似している項目１から３６のいずれかに記載の方法。
３８．　少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、病原体に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、病原体に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体である項目１から３７のいずれかに記載の方法。
３９．　前記病原体が、ウイルス、細菌、真菌、及び原生動物からなる一覧から選択されるものである項目３８に記載の方法。
４０．　前記病原体の感染、又はそれに関連する状態、障害、若しくは疾患を治療又は予防するための項目３８から３９のいずれかに記載の方法。
４１．　少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、腫瘍又は癌細胞に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、腫瘍又は癌細胞に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体である項目１から３７のいずれかに記載の方法。
４２．　前記腫瘍又は癌細胞が、前立腺癌、肺癌、乳癌、脳癌、結腸癌、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、白血病、及び骨髄腫からなる一覧から選択される腫瘍癌由来の細胞である項目４１に記載の方法。
４３．　前記腫瘍若しくは癌、又はそれに関連する状態、障害、若しくは疾患を治療又は予防するための項目４１から４２のいずれかに記載の方法。
４４．　前記第１及び／又は第２の抗原性組成物が、アジュバントを更に含む項目１から４３のいずれかに記載の方法。
４５．　前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、医薬組成物であり、任意で、薬学的に許容し得る担体を更に含む項目１から４４のいずれかに記載の方法。
【０３８７】
本発明は、更に好ましくは、以下の項目によって定義される。
１．　少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与した後に、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物であって、
・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価であることを特徴とする第２の抗原性組成物。

２．　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つのｍＲＮＡコンストラクトを含む第２の抗原性組成物の有効量を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する前に、有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与することにおいて使用するための、少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドを含む及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチド若しくはポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含む第１の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物に含まれている場合、前記核酸コンストラクトがｍＲＮＡコンストラクトではなく、且つ

・　前記第１の抗原性組成物に含まれているか、又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープが、前記第２の抗原性組成物の前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープと免疫学的に等価であることを特徴とする第１の抗原性組成物。

３．　前記第１の抗原性組成物及び前記第２の抗原性組成物が、それぞれ、プライムブースト免疫レジメンにおいて前記被験体に投与される項目１に記載の第２の抗原性組成物又は項目２に記載の第１の抗原性組成物。

４．　前記第２の抗原性組成物が、前記第１の抗原性組成物の投与後約２８日間以内、約１４日間以内、又は約７日間以内、好ましくは、前記第１の抗原性組成物の投与の約２７日間後、約２４日間後、約２１日間後、約１８日間後、約１５日間後、約１２日間後、約１０日間後、約９日間後、約８日間後、約７日間後、約６日間後、約５日間後、約４日間後、約３日間後、約２日間後、又は約１日間後に投与される項目１若しくは３に記載の第２の抗原性組成物又は項目２から３のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

５．　項目１、３、若しくは４に記載の第２の抗原性組成物又は項目２から４のいずれかに記載の第１の抗原性組成物であって、

・　前記第１の抗原性組成物が、前記第２の抗原性組成物を投与する前に２回以上投与され、及び／又は

・　前記第２の抗原性組成物が、前記第１の抗原性組成物を投与した後に２回以上投与され、

好ましくは、前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、及び１０回からなる一覧から選択される回数投与される方法。

６．　連続投与の１以上の対の投与間間隔が、約５日間～約１２０日間である項目５に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

７．　前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、皮下、筋肉内、及び／又は皮内注射によって投与される項目１若しくは３から６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

８．　前記注射が、ジェット注射を用いて実施される項目７に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

９．　前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも１つのエピトープをコードしているｍＲＮＡコンストラクトの領域のＧ／Ｃ含量が、前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープをコードしている野生型ｍＲＮＡの領域のＧ／Ｃ含量と比べて多く、好ましくは、Ｇ／ＣリッチなｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配列が、前記野生型ｍＲＮＡによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの前記エピトープのアミノ酸配

列と比べて改変されていない項目１若しくは３から８のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から８のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１０．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、

（ｂ）　ポリ（Ａ）配列、及び

（ｃ）　任意でポリ（Ｃ）配列

を更に含む項目１若しくは３から９のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から９のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１１．　前記ポリ（Ａ）配列が、約２５個～約４００個のアデノシンヌクレオチドの配列、好ましくは約５０個～約４００個のアデノシンヌクレオチドの配列、より好ましくは約５０個～約３００個のアデノシンヌクレオチドの配列、更により好ましくは約５０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチドの配列、最も好ましくは約６０個～約２５０個のアデノシンヌクレオチドの配列を含む項目１０に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

１２．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、少なくとも１つのヒストンステムループを更に含み、好ましくは配列番号１に係る核酸配列又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に対応するＲＮＡ配列を含む項目１若しくは３から１１のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から１１のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１３．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、３’－ＵＴＲエレメントを更に含む項目１若しくは３から１２のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から１２のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１４．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、安定なＲＮＡを提供する遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる項目１３に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

１５．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、アルブミン遺伝子、アルファ－グロビン遺伝子、ベーター－グロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子からなる群から選択される遺伝子の３’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなる項目１４に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

１６．　前記３’－ＵＴＲエレメントが、配列番号３若しくは配列番号４に係る核酸配列、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する項目１４から１５のいずれかに記載の第１又は第２の抗原性組成物。

１７．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは、５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、

（ｂ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、

（ｃ）　好ましくは配列番号４に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列を含む、アルファ－グロビン遺伝子に由来する核酸配列を含むか若しくはからなる３’－ＵＴＲエレメント、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体、

（ｄ）　任意で、好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、

（ｅ）　任意で、好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び

（ｆ）　任意で、好ましくは配列番号１に係る核酸配列に対応するＲＮＡ配列を含むヒストンステムループ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体

を含む項目１若しくは３から１６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から１６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１８．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有しない５’－ＵＴＲエレメントを更に含む項目１若しくは３から１７のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から１７のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

１９．　前記５’－ＵＴＲエレメントが、リボソームタンパク質をコードしているＴＯ

Ｐ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はその対応するＲＮＡ配列、ホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有しない項目１８に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２０．　前記５’－ＵＴＲエレメントが、リボソームラージタンパク質（ＲＰＬ）をコードしているＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲ、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは５’－ＴＯＰモチーフを有さず、より好ましくは、配列番号５に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる項目１９に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２１．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、好ましくは５’→３’方向に、

（ａ）　５’－ＣＡＰ構造、好ましくはｍ７ＧｐｐｐＮ、

（ｂ）　ＴＯＰ遺伝子の５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号５に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる５’－ＵＴＲエレメント、

（ｃ）　少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしているコード領域、

（ｄ）　安定なＲＮＡを提供する遺伝子に由来する核酸配列を含むか又はからなり、好ましくは配列番号３に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むか又はからなる３’－ＵＴＲエレメント、

（ｅ）　好ましくは約６４個のアデノシンを含むポリ（Ａ）配列、

（ｆ）　好ましくは約３０個のシトシンを含むポリ（Ｃ）配列、及び

（ｇ）　好ましくは配列番号１に係る核酸配列の対応するＲＮＡ配列、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体を含むヒストンステムループ

を含む項目２０に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２２．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物又はポリマー担体と結合又は複合体化しており、ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する重量比が、好ましくは約６：１（ｗ／ｗ）～約０．２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約５：１（ｗ／ｗ）～約０．５：１（ｗ／ｗ）、更により好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ：ｗ）若しくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：１（ｗ／ｗ）、最も好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約２：１（ｗ／ｗ）から選択されるか、又は任意で、ｍＲＮＡのカチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する窒素／リン酸比が、約０．１～約１０、好ましくは約０．３～約４若しくは約０．３～約１、より好ましくは約０．５～約１若しくは約０．７～約１、最も好ましくは約０．３～約０．９若しくは約０．５～約０．９である項目１若しくは３から２１のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から２１のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

２３．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性タンパク質又はペプチド、好ましくはプロタミンと結合又は複合体化している項目２２に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２４．　前記第２の抗原性組成物が、それぞれ項目１から２３のいずれかに記載の複数の又は１超のｍＲＮＡコンストラクトを含む項目１若しくは３から２３のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から２３のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

２５．　前記ｍＲＮＡコンストラクトが、カチオン性若しくはポリカチオン性化合物及び／又はポリマー担体、好ましくは、カチオン性タンパク質又はペプチド、最も好ましくは、プロタミンと少なくとも部分的に複合体化している項目１若しくは３から２４のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から２４のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

２６．　複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比が、約５：１（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）、好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）～約１：８（ｗ／ｗ）、より好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）～約１：５（ｗ／ｗ）、又は１：３（ｗ／ｗ）から選択され、最も好

ましくは、複合体化ｍＲＮＡの遊離ｍＲＮＡに対する比が、約２：１（ｗ／ｗ）～約１：２（ｗ／ｗ）、例えば、約１：１（ｗ／ｗ）である項目２５に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２７．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチド、好ましくは、免疫原性タンパク質又は免疫原性ペプチドを含む項目１若しくは３から２６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から２６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

２８．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドの溶液を含み、好ましくは、少なくとも１つの免疫原性タンパク質及び／又は少なくとも１つの免疫原性ペプチドの溶液を含む項目２７に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

２９．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドを含む少なくとも１つの製剤を含み、好ましくは、前記製剤が、ウイルス製剤、細胞製剤、及び細菌製剤からなる一覧から選択される項目２７から２８のいずれかに記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３０．　前記第１の抗原性組成物が、少なくとも１つの免疫原性ペプチド又はポリペプチドをコードしている少なくとも１つの核酸コンストラクトを含み、好ましくは、前記核酸コンストラクトが、ＤＮＡコンストラクトである項目１若しくは３から２９のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から２９のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

３１．　前記核酸コンストラクトが、ウイルスベクターである項目３０に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３２．　前記ウイルスベクターが、ポックスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、サイトメガロウイルス、センダイウイルス、フラビウイルス、パルボウイルスからなる一覧から選択されるウイルスに由来するものである項目３１に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３３．　前記ウイルスベクターが、天然痘ウイルス（痘瘡）、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス、サル痘ウイルスからなる一覧から選択されるポックスウイルスに由来するものである項目３２に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３４．　前記ウイルスベクターが、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（ＮＹＶＡＣ）、ＡＬＶＡＣ、ＴＲＯＶＡＣ、及び改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）からなる一覧から選択されるワクシニアウイルスに由来するものである項目３３に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３５．　前記ウイルスベクターが、ニワトリ胚線維芽細胞におけるワクシニアウイルスの５７１代継代株から得られたウイルスシードバッチ４６０ＭＧに由来するか又はウイルスシードバッチＭＶＡ４７６ＭＧ／１４／７８に由来するＭＶＡに由来するものである、及び／又は１９７８年１２月３１日以前に派生又は作製され、且つプリオンが混入していない項目３４に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３６．　前記核酸コンストラクトが、自己複製ＲＮＡ分子である項目３０に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３７．　前記核酸コンストラクトが、ウイルスベクターではない及び／又は自己複製ＲＮＡ分子ではない項目３０に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

３８．　前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドの少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列に類似しており、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプ

チドのアミノ酸配列が、前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列に類似している項目１若しくは３から３７のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から３７のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

３９．　少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、病原体に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、病原体に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体である項目１若しくは３から３８のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から３８のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

４０．　前記病原体が、ウイルス、細菌、真菌、及び原生動物からなる一覧から選択されるものである項目３９に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

４１．　前記病原体の感染、又はそれに関連する状態、障害、若しくは疾患を治療又は予防するための項目３９から４０のいずれかに記載の第１又は第２の抗原性組成物。

４２．　少なくとも前記エピトープのアミノ酸配列が、腫瘍又は癌細胞に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体であり、好ましくは、前記第１の抗原性組成物に含まれているか又は前記第１の抗原性組成物に含まれている前記核酸コンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチド、及び前記第２の抗原性組成物に含まれている前記ｍＲＮＡコンストラクトによってコードされている前記免疫原性ペプチド又はポリペプチドが、腫瘍又は癌細胞に由来するか、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体である項目１若しくは３から３８のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から３８のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

４３．　前記腫瘍又は癌細胞が、前立腺癌、肺癌、乳癌、脳癌、結腸癌、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、白血病、及び骨髄腫からなる一覧から選択される腫瘍又は癌由来の細胞である項目４２に記載の第１又は第２の抗原性組成物。

４４．　前記腫瘍若しくは癌、又はそれに関連する状態、障害、若しくは疾患を治療又は予防するための項目４２から４３のいずれかに記載の第１又は第２の抗原性組成物。

４５．　前記第１及び／又は第２の抗原性組成物が、アジュバントを更に含む項目１若しくは３から４４のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から４４のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

４６．　前記第１の抗原性組成物及び／又は前記第２の抗原性組成物が、医薬組成物であり、任意で、薬学的に許容し得る担体を更に含む項目１若しくは３から４５のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目２から４５のいずれかに記載の第１の抗原性組成物。

４７．　項目１から４６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物を含むことを特徴とする第１のワクチン組成物。

４８．　項目１から４６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物を含むことを特徴とする第２のワクチン組成物。

４９．　ワクチンの組合せ物であって、

・　項目１から４６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物又は項目４７に記載の第１のワクチン組成物、及び

・　項目１から４６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目４８に記載の第２のワクチン組成物

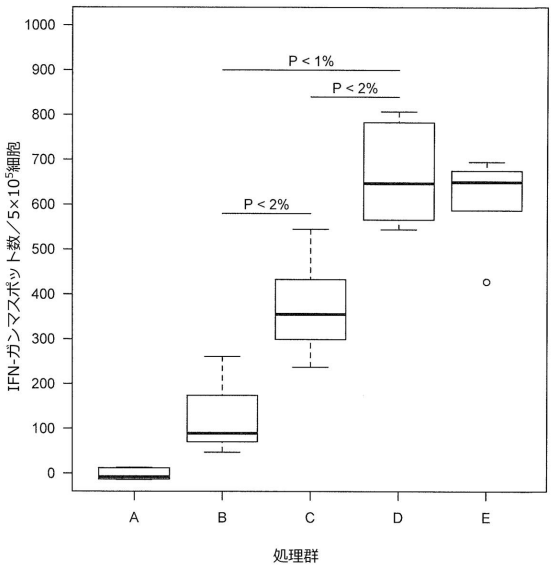
を含むことを特徴とする組合せ物。

５０．　好ましくは被験体における免疫応答を誘導するためのキットであって、複数の別々の容器を含み、少なくとも２つの容器の内容物が、全体的に又は部分的に互いに異なり、

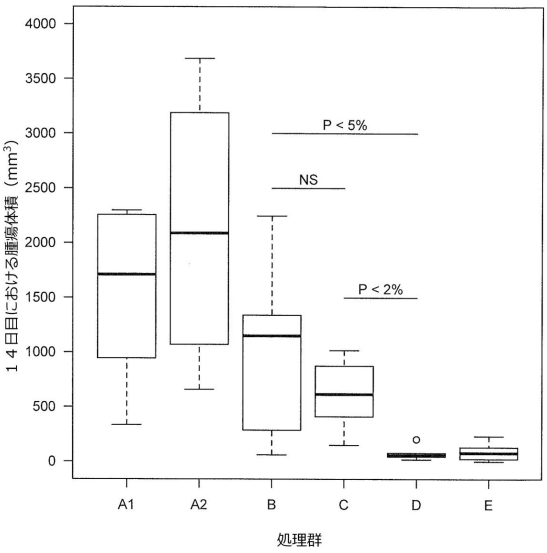
かかる容器の第１が、

・　項目１から４６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物又は項目４７に記載の第１のワクチン組成物
を含有し、
かかる容器の第２が、
・　項目１から４６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目４８に記載の第２のワクチン組成物
を含有することを特徴とするキット。
５１．　（ａ）有効量の前記第１の抗原性組成物を少なくとも１回被験体、好ましくはそれを必要としている被験体に投与し、
（ｂ）その後、有効量の前記第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与するための
の説明書を更に含む項目５０に記載のキット。
５２．　・　項目１から４６のいずれかに記載の第１の抗原性組成物又は項目４７に記載の第１のワクチン組成物、及び／又は
・　項目１から４６のいずれかに記載の第２の抗原性組成物又は項目４８に記載の第２のワクチン組成物
を含む包装ワクチンであって、
前記包装が、
（ａ）有効量の前記第１の抗原性組成物を少なくとも１回被験体、好ましくはそれを必要としている被験体に投与し、
（ｂ）その後、有効量の前記第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与するための
の説明書を更に含むことを特徴とする包装ワクチン。
５３．　プライムブーストワクチン接種レジメンにおいて使用するための、項目４７に記載の第１のワクチン組成物、項目４８に記載の第２のワクチン組成物、項目５０に記載のワクチン組合せ物、項目５０から５１のいずれかに記載のキット、又は項目５２に記載の包装ワクチン。
５４．　項目１から４６のいずれかに記載の第１及び／又は第２の抗原性組成物を投与するための説明書を更に含む項目５０、５１、若しくは５３に記載のキット又は項目５２若しくは５４に記載の包装ワクチン。
５５．　被験体における免疫応答を誘導する方法であって、
（ａ）有効量の第１の抗原性組成物を少なくとも１回それを必要としている被験体に投与する工程、及び
（ｂ）その後、有効量の第２の抗原性組成物を少なくとも１回前記被験体に投与する工程
を含み、
前記第１の抗原性組成物、前記第２の抗原性組成物、及び前記投与が、項目１から４６のいずれかに記載の通りであることを特徴とする方法。

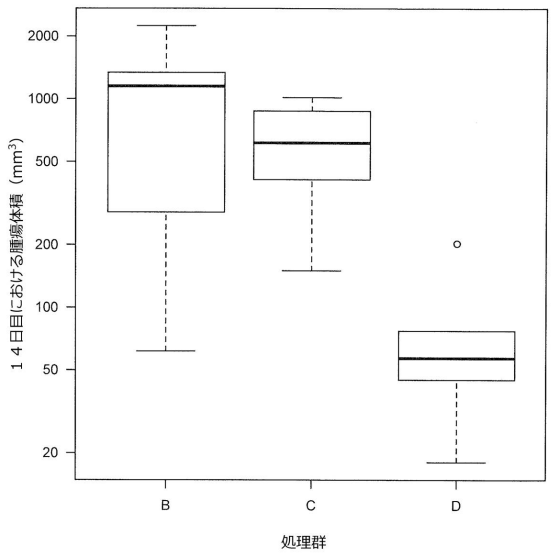
【図１】


IFN-ガンマスポット数／5×10^5細胞
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
P < 1%
P < 2%
P < 2%
A
B
C
D
E
処理群

【図２ａ】


１４日目における腫瘍体積（mm^3）
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
P < 5%
NS
P < 2%
A1
A2
B
C
D
E
処理群

【図２ｂ】


１４日目における腫瘍体積（mm^3）
2000
1000
500
200
100
50
20
B
C
D
処理群

【配列表】
0006893177000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***31/10***	***(2006.01)***	A61P	31/10
A61P	***33/00***	***(2006.01)***	A61P	33/00
C12N	*15/00*	*(2006.01)*	C12N	15/00

(72)発明者 マリオラ・フォティン－ムレチェク
ドイツ連邦共和国 ７１０６５ ジンデルフィンゲン ケムニッツァー ヴェーク １０
(72)発明者 ヨッヘン・プロプスト
ドイツ連邦共和国 ７２６４９ ヴォルフシュルーゲン イン デン キリヒーホフレンデルン １９

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 特表２０１４－５１６３５５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５０２０７４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／１２７９１７（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３９／００－３９／４４
Ａ６１Ｋ ４８／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）