(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-535354
(P2024-535354A)
(43)公表日　令和6年9月30日(2024.9.30)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全170頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-518367(P2024-518367)
(86)(22)出願日　令和4年9月12日(2022.9.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月21日(2024.5.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/076304
(87)国際公開番号　WO2023/049636
(87)国際公開日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(31)優先権主張番号　63/247,167
(32)優先日　令和3年9月22日(2021.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/302,360
(32)優先日　令和4年1月24日(2022.1.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522375693
エイチディーティー バイオ コーポレーション
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２, シアトル, イーストレイク アベニュー イー １６１６, ナンバー２８０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がん治療組成物およびその使用

(57)【要約】
本開示は、核酸を対象に送達するための、組成物、処置の方法、ならびに組成物を作製するおよび使用する方法を提供する。本明細書に記載される組成物は、核酸と混合することができる、必要に応じて無機粒子を含む脂質キャリアを含む。本明細書に提供される核酸は、がん抗原（全長タンパク質または断片）および抗体をコードするものを含む。がんの処置のための治療ワクチンとして組成物を使用する方法も提供される。がんは、処置または防止することが最も困難なヒト疾患の１つである。

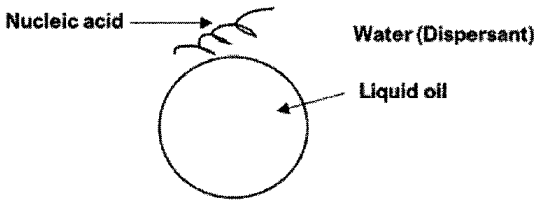


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
組成物であって、
界面活性剤を含む脂質ナノ粒子であって、前記界面活性剤が、
カチオン性脂質；
親水性界面活性剤；および
疎水性界面活性剤
を含む、脂質ナノ粒子；ならびに
少なくとも１つの核酸であって、前記少なくとも１つの核酸が、細胞膜接触ドメインまたはその機能的断片を含むがん関連タンパク質領域をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸
を含む組成物。
【請求項２】
前記細胞膜接触ドメインが、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、または内側細胞膜接触ドメインを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記細胞膜接触ドメインが、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、および内側細胞膜接触ドメインを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記がん関連タンパク質が、プロステインである、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記少なくとも１つの核酸が、配列番号９０と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列をコードする領域を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
前記少なくとも１つの核酸が、配列番号９０の配列をコードする領域を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記がん関連タンパク質が、固形がん細胞または血液がん細胞によって発現されるタンパク質である、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
前記血液がん細胞が、黒色腫がん細胞、前立腺がん細胞、結腸がん細胞、卵巣がん細胞、乳がん細胞、または膵臓がん細胞を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項９】
前記少なくとも１つの核酸が、前記脂質ナノ粒子を有する複合体中にあって、核酸－脂質ナノ粒子複合体を形成する、請求項１に記載の組成物。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１１】
ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする第２の核酸を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１２】
前記ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、請求項１０または１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする前記配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、請求項１０または１１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記脂質ナノ粒子が、疎水性コアを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１５】

疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７】
前記疎水性コアが、液状油を含む、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１８】
前記液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥである、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
前記トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
前記カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カル

ボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（ゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２１】

前記脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２２】

前記無機粒子が、前記疎水性コア内にある、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】

前記無機粒子が、金属を含む、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２４】

前記金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、請求項２３に記載の組成物。

【請求項２５】

前記金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、請求項２４に記載の組成物。

【請求項２６】

前記疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２７】

前記親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２８】

組成物であって、

脂質ナノ粒子であって、前記脂質ナノ粒子が、

カチオン性脂質を含む表面；および

疎水性コア

を含む、脂質ナノ粒子；ならびに

核酸であって、前記核酸が、ＴＲＰ－１タンパク質をコードする配列またはその機能的断片を含み、前記核酸が、前記カチオン性脂質と複合体化して、核酸－脂質ナノ粒子複合

体を形成する、核酸
を含む組成物。
【請求項２９】
前記核酸が、配列番号２と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記核酸が、配列番号２の配列を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３１】
前記核酸が、配列番号７６と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３２】
前記核酸が、配列番号７６の配列を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３３】
前記核酸が、配列番号７８と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３４】
前記核酸が、配列番号７８を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３５】
ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸をさらに含む、請求項２８～３４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３６】
前記核酸が、ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、請求項２８～３４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３７】
前記ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、請求項３５または３６に記載の組成物。
【請求項３８】
前記ＲＮＡポリメラーゼをコードする前記配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、請求項３５または３６に記載の組成物。
【請求項３９】
疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、請求項２８に記載の組成物。
【請求項４０】
前記脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、請求項２８に記載の組成物。
【請求項４１】
前記疎水性コアが、液状油を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項４２】
前記液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４３】
前記トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４４】

前記カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（ゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジ

エノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３；またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドを含む、請求項２８～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４５】

前記脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、請求項２８～４４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４６】

前記無機粒子が、前記疎水性コア内にある、請求項４５に記載の組成物。

【請求項４７】

前記無機粒子が、金属を含む、請求項４５または４６に記載の組成物。

【請求項４８】

前記金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、請求項４７に記載の組成物。

【請求項４９】

前記金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、請求項４８に記載の組成物。

【請求項５０】

疎水性界面活性剤および親水性界面活性剤をさらに含む、請求項２８～４７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５１】

前記疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートを含む、請求項５０に記載の組成物。

【請求項５２】

前記親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、請求項５０または５１に記載の組成物。

【請求項５３】

組成物であって、

脂質ナノ粒子であって、前記脂質ナノ粒子が、

カチオン性脂質を含む表面；および

疎水性コア

を含む、脂質ナノ粒子；ならびに

核酸であって、前記核酸が、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質をコードする配列またはその機能的断片を含み、前記核酸が、前記カチオン性脂質と複合体化して、核酸－脂質ナノ粒子複合体を形成する、核酸

を含む組成物。

【請求項５４】

前記核酸が、配列番号１と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。

【請求項５５】

前記核酸が、配列番号１の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。

【請求項５６】

前記核酸が、配列番号８８と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。

【請求項５７】

前記核酸が、配列番号８８の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。

【請求項５８】

前記核酸が、配列番号７５と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、

または９９％同一の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５９】
前記核酸が、配列番号７５の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６０】
前記核酸が、配列番号８９と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６１】
前記核酸が、配列番号８９の配列を含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６２】
前記核酸が、配列番号７７と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６３】
前記核酸が、配列番号７７を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、請求項５０に記載の組成物。
【請求項６４】
前記核酸が、配列番号８７と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６５】
前記核酸が、配列番号８７を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、請求項５３に記載の組成物。
【請求項６６】
ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸をさらに含む、請求項５３～６５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６７】
前記核酸が、ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、請求項５３～６５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６８】
前記ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、請求項６６または６７に記載の組成物。
【請求項６９】
前記ＲＮＡポリメラーゼをコードする前記配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、請求項６６または６７に記載の組成物。
【請求項７０】
疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、請求項５３に記載の組成物。
【請求項７１】
前記脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、請求項５３に記載の組成物。
【請求項７２】
前記疎水性コアが、液状油を含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項７３】
前記液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、請求項７２に記載の組成物。
【請求項７４】
前記トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプ

リル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、請求項７２に記載の組成物。

【請求項７５】

前記カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（ゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３

，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３；またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドを含む、請求項５３～７４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７６】

前記脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、請求項５３～７５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７７】

前記無機粒子が、前記疎水性コア内にある、請求項７６に記載の組成物。

【請求項７８】

前記無機粒子が、金属を含む、請求項７６または７７に記載の組成物。

【請求項７９】

前記金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、請求項７８に記載の組成物。

【請求項８０】

前記金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、請求項７９に記載の組成物。

【請求項８１】

疎水性界面活性剤および親水性界面活性剤をさらに含む、請求項５３～８０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項８２】

前記疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートを含む、請求項８１に記載の組成物。

【請求項８３】

前記親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、請求項８１または８２に記載の組成物。

【請求項８４】

組成物であって、

核酸であって、前記核酸が、

表１に列挙されるタンパク質またはその機能的断片；および

ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域

をコードする配列を含む、核酸

を含む組成物。

【請求項８５】

前記タンパク質またはその機能的断片が、がん関連タンパク質である、請求項８４に記載の組成物。

【請求項８６】

前記タンパク質またはその機能的断片が、表１で言及されるアミノ酸配列を含む、請求項８５に記載の組成物。

【請求項８７】

前記タンパク質またはその機能的断片が、抗体またはその機能的断片を含む、請求項８４に記載の組成物。

【請求項８８】

前記抗体または前記その機能的断片が、表２に列挙される抗体を含む、請求項８７に記載の組成物。

【請求項８９】
前記抗体が、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子またはその機能的断片を含む、請求項８７に記載の組成物。
【請求項９０】
前記免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹアイソタイプの免疫グロブリン分子、またはその機能的断片である、請求項８９に記載の組成物。
【請求項９１】
前記機能的断片の前記免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧＡ１、またはＩｇＧＡ２サブクラスの免疫グロブリン分子の少なくとも断片を含む、請求項８７に記載の組成物。
【請求項９２】
前記抗体またはその機能的断片が、腫瘍抗原またはウイルス抗原に特異的に結合する、請求項８７に記載の組成物。
【請求項９３】
前記抗体またはその機能的断片が、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである、請求項８７に記載の組成物。
【請求項９４】
前記ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、請求項８４～９３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９５】
ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、請求項８４～９３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９６】
前記ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、請求項９５に記載の組成物。
【請求項９７】
前記ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域をコードする前記配列が、配列番号７１を含む、請求項８４に記載の組成物。
【請求項９８】
前記核酸との複合体化のための脂質ナノ粒子をさらに含む、請求項８４～９７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９９】
凍結乾燥されている、請求項８４～９８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１００】
液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、請求項８４～９８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０１】
懸濁液として製剤化されている、請求項８４～９７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０２】
請求項１～１０１のいずれか一項に記載の組成物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１０３】
対象における免疫応答を生じさせる方法であって、
請求項１～１０１のいずれか一項に記載の組成物または請求項１０２に記載の医薬組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質に対する免疫応答を生じさせるス

テップ
を含む、方法。
【請求項１０４】
前記組成物が、少なくとも２回の投薬で、前記対象に投与される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
前記少なくとも２回の投薬が、少なくとも約２８日離れて投与される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
最大で５μｇ、１０ｕｇ、２５ｕｇ、またはそれよりも多くの核酸が、前記対象に投与される前記組成物中に存在する、請求項１０３～１０５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０７】
前記組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０８】
前記対象が、家畜動物または飼育動物である、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０９】
前記対象が、哺乳動物である、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１０】
前記対象が、ヒトである、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１１】
前記対象が、がんを有する、そのリスクがある、またはそれを有する疑いがある、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１２】
前記対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１３】
前記固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
前記血液がんが、リンパ腫または白血病である、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１５】
前記対象が、皮膚がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１６】
前記皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、請求項１１５に記載の方法。
【請求項１１７】
前記対象が、膵臓がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１１８】
前記膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、請求項１１７に記載の方法。
【請求項１１９】
前記対象が、結腸がん、前立腺がん、卵巣がん、もしくは乳がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１２０】
前記がんが、ＴＲＰ－１タンパク質、プロステインタンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ３タンパク質、またはそれらの組合せを発現する、請求項１０３～１１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２１】
対象におけるがんを処置するための方法であって、

（ａ）対象ががんを有することを示すバイオマーカーの報告を受け取るステップ；
（ｂ）前記バイオマーカーの報告に基づいて前記がんを分類するステップ；および
（ｃ）請求項１～９８のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与するステップ
を含む、方法。
【請求項１２２】
前記組成物が、少なくとも２回の投薬で、前記対象に投与される、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
前記少なくとも２回の投薬が、少なくとも約２８日離れて投与される、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２４】
最大で５μｇ、１０ｕｇ、２５ｕｇ、またはそれよりも多くの核酸が、前記対象に投与される前記組成物中に存在する、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２５】
前記組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２６】
前記対象が、家畜動物または飼育動物である、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２７】
前記対象が、哺乳動物である、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２８】
前記対象が、ヒトである、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２９】
前記がんが、固形がんまたは血液がんである、請求項１２１～１２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３０】
前記がんが、ＴＲＰ－１タンパク質、プロステインタンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ３タンパク質、またはそれらの組合せを発現する、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２１年９月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／２４７，１６７号、および２０２２年１月２４日に出願された米国仮特許出願第６３／３０２，３６０号に対する優先権の利益を主張し、それらのそれぞれの内容は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
背景
がんは、処置または防止することが最も困難なヒト疾患の１つである。がん細胞は、免疫細胞のシグナル伝達を抑制することによって免疫系を逃れ、プログラム細胞死を回避し、化学療法剤に抵抗性になり、それに適応する。がん細胞は、「自己」として振る舞うことによって免疫系を逃れ、免疫系によって認識されない寛容化シグナルを生じる。加えて、固形がん細胞は、化学療法剤および細胞療法の送達に抵抗し、その有効性を損なう、影響を受けた器官内のタイトジャンクションを形成する。そのため、幅広い範囲のがんの防止および処置のための改善された組成物および方法に対する必要性が存在する。
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００３】
簡潔な概要
界面活性剤を含む脂質ナノ粒子であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、脂質ナノ粒子；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、細胞膜接触ドメインまたはその機能的断片を含むがん関連タンパク質領域をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書に提供される。細胞膜接触ドメインが、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、または内側細胞膜接触ドメインを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。細胞膜接触ドメインが、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、および内側細胞膜接触ドメインを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、プロステインである、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、配列番号９０と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列をコードする領域を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、配列番号９０の配列をコードする領域を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、固形がん細胞または血液がん細胞によって発現されるタンパク質である、組成物が本明細書にさらに提供される。血液がん細胞が、黒色腫がん細胞、前立腺がん細胞、結腸がん細胞、卵巣がん細胞、乳がん細胞、または膵臓がん細胞を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、脂質ナノ粒子を有する複合体中にあって、核酸－脂質ナノ粒子複合体を形成する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする第２の核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、液状油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥである、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）

アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（タデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、金属を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートである、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさら

に提供される。

【０００４】

脂質ナノ粒子であって、脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質を含む表面；および疎水性コアを含む、脂質ナノ粒子；ならびに核酸であって、核酸が、ＴＲＰ－１タンパク質をコードする配列またはその機能的断片を含み、核酸が、カチオン性脂質と複合体化して、核酸－脂質ナノ粒子複合体を形成する、核酸を含む組成物が本明細書に提供される。核酸が、配列番号２と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号２の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７６と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７６の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７８と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７８を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、液状油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザ

ンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（ンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３；またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、金属を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤および親水性界面活性剤をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０００５】

脂質ナノ粒子であって、脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質を含む表面；および疎水性コアを含む、脂質ナノ粒子；ならびに核酸であって、核酸が、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質をコードする配列またはその機能的断片を含み、核酸が、カチオン性脂質と複合体化して、核酸－脂質ナノ粒子複合体を形成する、核酸を含む組成物が本明細書に提供される。核酸

が、配列番号１と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号１の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８８と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８８の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７５と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７５の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８９と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８９の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７７と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号７７を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８７と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号８７を含むアミノ酸配列またはその機能的断片をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸を含む組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コア中に存在する脂質が、摂氏２５度で液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、動的光散乱を使用して測定される場合に、約２０ｎｍ～約８０ｎｍのｚ平均直径粒子径測定値を有するものとして特徴付けられる、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、液状油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－

２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質ナノ粒子が、無機粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、金属を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤および親水性界面活性剤を含む組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０００６】

核酸であって、核酸が、表１に列挙されるタンパク質またはその機能的断片；およびＲ

ＮＡポリメラーゼ複合体領域をコードする配列を含む、核酸を含む組成物が本明細書に提供される。タンパク質またはその機能的断片が、がん関連タンパク質である、組成物が本明細書にさらに提供される。タンパク質またはその機能的断片が、表１で言及されるアミノ酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。タンパク質またはその機能的断片が、抗体またはその機能的断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、表２に列挙される抗体を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子またはその機能的断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹアイソタイプの免疫グロブリン分子、またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。機能的断片の免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧＡ１、またはＩｇＧＡ２サブクラスの免疫グロブリン分子の少なくとも断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、腫瘍抗原またはウイルス抗原に特異的に結合する、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域をコードする配列が、配列番号７１を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸との複合体化のための脂質ナノ粒子をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液として製剤化されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０００７】

本明細書に記載される組成物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、水を含む。一部の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、糖を含む。一部の実施形態では、糖は、スクロースを含む。

【０００８】

対象における免疫応答を生じさせる方法であって、本明細書に記載される組成物または本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質に対する免疫応答を生じさせるステップを含む、方法が本明細書に提供される。組成物が、少なくとも２回の投薬で（ｏｖｅｒ　ａｔ　ｌｅａｓｔ　ｔｗｏ　ｄｏｓｅｓ）、対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも２回の投薬が、少なくとも約２８日離れて投与される、方法が本明細書にさらに提供される。最大で５μｇ、１０ｕｇ、２５ｕｇ、またはそれよりも多くの核酸が、対象に投与される組成物中に存在する、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、家畜動物または飼育動物である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、哺乳動物である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、ヒトである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、がんを有する、そのリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、

リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、結腸がん、前立腺がん、卵巣がん、もしくは乳がんを有する、それを発生するリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。がんが、ＴＲＰ－１タンパク質、プロステインタンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ３タンパク質、またはそれらの組合せを発現する、方法が本明細書にさらに提供される。

【０００９】

対象におけるがんを処置する方法であって、対象ががんを有することを示すバイオマーカーの報告を受け取るステップ；バイオマーカーの報告に基づいてがんを分類するステップ；および本明細書に記載される組成物または医薬組成物を対象に投与するステップを含む、方法が本明細書に提供される。組成物が、少なくとも２回の投薬で、対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも２回の投薬が、少なくとも約２８日離れて投与される、方法が本明細書にさらに提供される。最大で５μｇ、１０ｕｇ、２５ｕｇ、またはそれよりも多くの核酸が、対象に投与される組成物中に存在する、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、家畜動物または飼育動物である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、哺乳動物である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、ヒトである、方法が本明細書にさらに提供される。がんが、固形がんまたは血液がんである、方法が本明細書にさらに提供される。がんが、ＴＲＰ－１タンパク質、プロステインタンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ１タンパク質、ＭＡＧＥ－Ａ３タンパク質、またはそれらの組合せを発現する、方法が本明細書にさらに提供される。

【００１０】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書に提供される。

【００１１】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、抗体またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１２】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん治療用抗体またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１３】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；無機ナノ粒子であって、無機ナノ粒子が、約０．２ｍｇ／ｍｌの１２ｎｍの酸化鉄の量で存在する酸化鉄を含む、無機ナノ粒子；および界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質を含む、界面活性剤を含

む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１４】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、約３０ｍｇ／ｍＬのＤＯＴＡＰクロリド；約３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン；約３７ｍｇ／ｍｌのソルビタンモノステアレート；約３７ｍｇ／ｍｌのポリソルベート８０；約１０ｍＭのクエン酸ナトリウム；および約０．２ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの１２ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１５】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、約０．７５ｍｇの量で存在するＤＯＴＡＰクロリド；約０．９４ｍｇの量で存在するスクアレン；約０．９３ｍｇの量で存在するソルビタンモノステアレート；約０．９３ｍｇの量で存在するポリソルベート８０；約１．０５ｍｇの量で存在するクエン酸一水和物；および約０．００５ｍｇの量で存在するオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１６】

ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列を含む第１の核酸；およびがん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む第２の核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１７】

ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列を含む第１の核酸；およびがん関連タンパク質結合抗体または抗体断片をコードする配列を含む第２の核酸を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１８】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子；および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００１９】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。

【００２０】

対象における免疫応答を生じさせる方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア、ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む組成物を前記対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００２１】

対象を免疫保護するための組成物であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエ

マルジョンである、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００２２】

本明細書に提供される組成物；および少なくとも１つの凍結保護物質を含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。

【００２３】

がんの予防のための組成物であって、ソルビタン脂肪酸エステル、エトキシ化ソルビタンエステル、カチオン性脂質、免疫刺激物質、および抗原配列をコードする少なくとも１つのＲＮＡまたはその機能的断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００２４】

がんの予防のための組成物であって、ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰ、免疫刺激物質、および抗原配列をコードする少なくとも１つのＲＮＡまたはその機能的断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【００２５】

本明細書に提供される組成物；および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物が本明細書にさらに提供される。（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子；および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、医薬組成物が本明細書にさらに提供される。

【００２６】

本明細書に提供される組成物を含む、キットが本明細書にさらに提供される。

【００２７】

対象における免疫応答を生じさせる方法であって、本明細書に提供される組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質に対する免疫応答を生じさせるステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。対象における免疫応答を生じさせる方法であって、（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００２８】

がんについて対象を予防的に免疫する方法であって、本明細書に提供される組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質を発現するがんに対して対象を免疫するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００２９】

がんの重症度を低減する方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア、ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む組成物を投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００３０】

対象を免疫保護する方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョ

ンである、脂質キャリア、少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００３１】

凍結乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００３２】

噴霧乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００３３】

本発明は、凍結乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップ；ならびに好適な希釈剤中で凍結乾燥組成物を再構成するステップを含む、方法にも関する。

【００３４】

噴霧乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップ；ならびに好適な希釈剤中で噴霧乾燥組成物を再構成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【００３５】

本発明の追加の特色は、以下の開示、ならびに添付の図面および特許請求の範囲を考慮して、当業者に明らかになるであろう。

【００３６】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のある特定の態様をさらに実証するために含まれ、これは、本明細書に示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせて図面を参照することによって、より良好に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００３７】
【図１－１】図１Ａ～１Ｈは、例示的なナノ粒子（ＮＰ）キャリアの概略図を示す。図１Ａは、水中油型エマルジョンを示す。図１Ｂは、ナノ構造脂質キャリア（ＮＬＣ）を示す。図１Ｃは、液状油中に無機ナノ粒子を有するナノ粒子を示す。図１Ｄは、カチオン性脂質膜および液状油コアを有するナノ粒子を示す。図１Ｅは、２つまたはそれよりも多くのＲＮＡまたはＤＮＡ分子を有する水中油型エマルジョンを示す。図１Ｆは、２つまたはそれよりも多くのＲＮＡまたはＤＮＡ分子を有するナノ構造脂質キャリア（ＮＬＣ）を示す。図１Ｇは、液状油中の無機ナノ粒子、２つまたはそれよりも多くのＲＮＡまたはＤＮＡ分子を有するナノ粒子を示す。図１Ｈは、カチオン性脂質膜、液状油コア、および２つまたはそれよりも多くのＲＮＡまたはＤＮＡ分子を有するナノ粒子を示す。図面は縮尺通りではない。
【図１－２】同上。
【図１－３】同上。
【図１－４】同上。
【００３８】
【図２Ａ】図２Ａ～２Ｂは、Ｍｉｇｌｙｏｌ脂質キャリア製剤であるＮＰ－３によって誘導されるタンパク質産生の増加を示す。図２Ａは、第１のアッセイを示す。図２Ｂは、第２のアッセイを示す。
【図２Ｂ】同上。
【００３９】
【図３Ａ】図３Ａ～３Ｂは、Ｍｉｇｌｙｏｌ脂質キャリア製剤であるＮＰ－３によって誘導される免疫応答の減少を示す。図３Ａは、第１のアッセイを示す。図３Ｂは、第２のアッセイを示す。
【図３Ｂ】同上。
【００４０】
【図４】図４Ａ～４Ｂは、第１および第２のアッセイの結果として、ＮＰ－３で観察されたタンパク質産生の増強と低ＴＮＦ（例えば、ＴＮＦアルファ）刺激との間の相関を示す。図４Ａは、第１のアッセイを示す。図４Ｂは、第２のアッセイを示す。
【００４１】
【図５－１】図５Ａ～５Ｆは、本明細書に記載される脂質キャリア製剤のさまざまな実施形態で筋肉内に注射されたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ａは、注射後４日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ｂは、注射後６日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ｃは、注射後８日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ｄは、注射後４日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ｅは、注射後６日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。図５Ｆは、注射後８日目におけるＳＥＡＰレベルを示す。Ｘ軸：条件、Ｙ軸：相対光単位（ＲＬＵ）。
【図５－２】同上。
【図５－３】同上。
【００４２】
【図６】図６は、条件１～１４についての、Ｙ軸にＺ平均測定および多分散指数（ＰＤＩ）の測定値、ならびにＸ軸に群番号を有する、棒グラフである。
【００４３】
【図７－１】図７Ａ～７Ｆは、黒色腫のＢ１６腫瘍モデルにおける腫瘍体積に対する脂質キャリア＋ＴＲＰ－１レプリコンワクチン組成物の効果を示す。図７Ａは、経時的な未処置Ｂ１６マウスの腫瘍体積を示す。Ｘ軸：時間、Ｙ軸：腫瘍体積（mm^3）。図７Ｂは、０日目および１４日目に脂質キャリア＋０．２マイクログラム（μｇ）のＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡで処置されたマウスについての経時的なＢ１６マウスの腫瘍体積を示す。Ｘ軸：時間、Ｙ軸：腫瘍体積（mm^3）。図７Ｃは、０日目にのみ脂質キャリア＋０．２μｇのＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡで処置されたマウスについての経時的なＢ１６マウスの腫瘍体積を示す。Ｘ軸：時間、Ｙ軸：腫瘍体積（mm^3）。図７Ｄは、０日目および１４日目

に脂質キャリア＋１μｇのＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡで処置されたマウスについての経時的なＢ１６マウスの腫瘍体積を示す。Ｘ軸：時間、Ｙ軸：腫瘍体積（ｍｍ^3）。図７Ｅは、０日目にのみ脂質キャリア＋１μｇのＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡで処置されたマウスについての経時的なＢ１６マウスの腫瘍体積を示す。Ｘ軸：時間、Ｙ軸：腫瘍体積（ｍｍ^3）。図７Ｆは、経時的な動物の生存率を示す。Ｘ軸：接種後の日数、Ｙ軸：生きている動物のパーセンテージ。

【図７－２】同上。

【図７－３】同上。

【００４４】

【図８】図８は、未処置および脂質キャリア＋ｒｅｐＲＮＡ－ＴＲＰ－１ワクチン接種マウスにおける経時的な平均Ｂ１６腫瘍体積を示す。Ｘ軸：移植後の日数、Ｙ軸：腫瘍体積（ｍｍ^3）。

【００４５】

【図９】図９は、対照（スクランブルＲＮＡ）、および黒色腫細胞注射前に脂質キャリア＋１μｇのＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡワクチンを予防的に投与された動物についての個々の腫瘍成長を示す。

【００４６】

【図１０－１】図１０Ａ～１０Ｄは、ＭＡＧＥ発現レプリコンによる免疫化が、抗原特異的Ｔ細胞を誘導することを示す。図１０Ａは、ＴｂｅｔおよびＩＦＮγを発現するＣＤ８Ｔ細胞を示す。図１０Ｂは、ＭＡＧＥ処置動物におけるＩＦＮγ陽性ＣＤ８　Ｔ細胞％を示す。図１０Ｃは、ＩＦＮγを産生するＣＤ４　Ｔ細胞を示す。図１０Ｄは、ＩＬ－２を産生するＣＤ４　Ｔ細胞を示す。フローサイトメトリープロットは、代表であるが、プロットは、個々の動物から得られたデータ、ならびに平均およびＳＥＭを示す。

【図１０－２】同上。

【００４７】

【図１１】図１１Ａ～１１Ｂは、ＭＡＧＥ－Ａ３（配列番号８７）およびＴＲＰ１（配列番号７８）をコードするレプリコンで免疫された動物の平均腫瘍体積および生存のグラフを示す。図１１Ａは、腫瘍の移植後の日数の関数（Ｘ軸）として平均腫瘍体積（Ｙ軸）を示す。図１１Ｂは、ＲＮＡなし、触知可能前にＴＲＰ－１／ＭＡＧＥ　ＲＮＡ、および触知可能後にＴＲＰ－１／ＭＡＧＥで処置された動物における生存の確率を示す。Ｘ軸：生存の確率；Ｙ軸：腫瘍の移植後の日数。

【発明を実施するための形態】

【００４８】

ここに、さまざまな態様を、本明細書の以下でより完全に記載する。そのような態様は、しかしながら、多くの異なる形態で具現化され得、本明細書に示される実施形態に限定されるとして解釈されるべきではなく、むしろ、これらの実施形態は、本開示が徹底的および完全なものであり、その範囲を当業者に完全に伝えるように、提供される。

発明の詳細な説明

がん細胞または腫瘍に対する免疫応答を誘導するための、組成物、キット、方法、およびその使用が本明細書に提供される。簡潔には、（１）がん関連タンパク質、ネオ抗原、抗体、およびＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸；（２）ナノ粒子キャリアシステム；（３）組合せ組成物；（４）熱的に安定な、乾燥および凍結乾燥がんワクチン；（５）医薬組成物；（６）投薬；（７）投与；（８）治療的適用；ならびに（９）キットが本明細書にさらに記載される。

定義

【００４９】

すべての定義は、本明細書で定義および使用される場合、辞書による定義、参照により組み込まれた文献における定義、および／または定義された用語の通常の意味を制御するものと理解されるべきである。

【００５０】

本明細書に開示されるすべての参考文献、特許および特許出願は、それぞれが引用される主題に関して参照によって組み込まれ、一部の事例では、文献の全体を包含することがある。特許文献および非特許文献を含む本明細書に開示されるすべての参考文献は、それぞれが個々に組み込まれたかのように、それらの全体が、これにより参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、明白な定義を含有する特許、特許出願、または刊行物が参照により組み込まれる場合、これらの明白な定義は、それらが見出される組み込まれた特許、特許出願、または刊行物に適用され、本出願の本文、特に、本出願の特許請求の範囲に必ずしも適用されず、その場合には、本明細書に提供される定義が優先されることを意味するものとすると理解されるべきである。

【００５１】

不定冠詞の「ａ」および「ａｎ」は、明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、対照的に明確に指示されない限り、「少なくとも１つ」を意味すると理解されるべきである。

【００５２】

「および／または」という語句は、明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、そのように結合された要素、すなわち、一部の事例において結合的に存在し、他の事例において分離的に存在する要素の「いずれかまたは両方」を意味すると理解されるべきである。「および／または」を用いて列挙された複数の要素は、同じ方式で、すなわち、そのように結合された要素の「１つまたは複数」と解釈されるべきである。他の要素は、具体的に特定された要素に関連するまたは関連しないかどうかにかかわらず、「および／または」節によって具体的に特定される要素以外に、必要に応じて存在していてもよい。そのため、非限定的な例として、「Ａおよび／またはＢ」への言及は、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などのオープンエンドの語と組み合わせて使用される場合、一実施形態では、Ａのみ（必要に応じて、Ｂ以外の要素を含む）、別の実施形態では、Ｂのみ（必要に応じて、Ａ以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、ＡおよびＢの両方（必要に応じて、他の要素を含む）などを指すことができる。

【００５３】

明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「または」は、上記で定義された「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト中の項目を分ける場合、「または」または「および／または」は、包括的である、すなわち、要素の数またはリストの少なくとも１つを含むが、２つ以上も含み、必要に応じて、追加の列挙されていない項目を含むとして解釈されるべきである。「の１つのみ」もしくは「の正確に１つ」、または特許請求の範囲で使用される場合に「からなる」などの、明確に逆のことが示されている用語のみが、要素の数またはリストの正確に１つの要素を含むことを指す。一般に、「または」という用語は、本明細書で使用される場合、「いずれか」、「の１つ」、「のただ１つ」、または「の正確に１つ」などの排他的な用語が先行する場合に、排他的代替（すなわち、「どちらか一方であるが、両方ではない」）を示すとして単に解釈されるものとする。「から本質的になる」は、特許請求の範囲で使用される場合、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有するものとする。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「必要に応じた」または「必要に応じて」は、その後に記載される状況が生じてもよく、または生じなくてもよいことを意味し、その結果、その記載は、状況が生じる例および状況が生じない例を含む。

【００５５】

具体的に述べられない限りまたは文脈から明らかではない限り、本明細書で使用される場合、数または数の範囲への言及における「約」という用語は、述べられた数およびその＋／－２０％の数、または範囲について列挙された値に対して、列挙された下限を２０％下回る、および列挙された上限を２０％上回ることを意味することが理解される。

【００５６】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、所望の効果を達成するまたは少なくと

も部分的に達成するのに十分である量を指す。

核酸

【００５７】

核酸を含む組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、１つまたは複数の種類の核酸配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、２つまたはそれよりも多くの種類の核酸配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、少なくとも１つのＤＮＡ分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、少なくとも１つのＲＮＡ分子を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、少なくとも１つのＤＮＡ分子および少なくとも１つのＲＮＡ分子を含む。

【００５８】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、本明細書に提供されるナノ粒子を有する複合体中にある。一部の実施形態では、核酸は、ナノ粒子の表面を有する複合体中にある。一部の実施形態では、核酸は、ナノ粒子の親水性表面を有する複合体中にある。一部の実施形態では、核酸は、ナノ粒子内に位置する。一部の実施形態では、核酸は、ナノ粒子の疎水性コア内に位置する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、脂質キャリアナノ粒子であり、表面は、本明細書において膜と称されることがある。

【００５９】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、またはそれらの組合せを含む。核酸は、線状であり得るか、または二次構造（例えば、ヘアピン）を含み得る。一部の実施形態では、核酸は、改変ヌクレオチドもしくは塩基、および／またはそれらのアナログを含むポリヌクレオチドである。ポリヌクレオチドは、改変ヌクレオチド、例えば、メチル化ヌクレオチドおよびそれらのアナログを含み得る。存在する場合、ヌクレオチド構造に対する改変は、本明細書に提供される組成物のアセンブリーの前または後に付与され得る。改変ヌクレオシドおよびヌクレオチドに組み込まれ得、ＲＮＡ分子中に存在し得る改変核酸塩基としては、ｍ５Ｃ（５－メチルシチジン）、ｍ５Ｕ（５－メチルウリジン）、ｍ６Ａ（Ｎ６－メチルアデノシン）、ｓ２Ｕ（２－チオウリジン）、Ｕｍ（２’－Ｏ－メチルウリジン）、ｍ１Ａ（１－メチルアデノシン）；ｍ２Ａ（２－メチルアデノシン）；Ａｍ（２－１－Ｏ－メチルアデノシン）；ｍｓ２ｍ６Ａ（２－メチルチオ－Ｎ６－メチルアデノシン）；ｉ６Ａ（Ｎ６－イソペンテニルアデノシン）；ｍｓ２ｉ６Ａ（２－メチルチオ－Ｎ６イソペンテニルアデノシン）；ｉｏ６Ａ（Ｎ６－（シス－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン）；ｍｓ２ｉｏ６Ａ（２－メチルチオ－Ｎ６－（シス－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン）；ｇ６Ａ（Ｎ６－グリシニルカルバモイルアデノシン）；ｔ６Ａ（Ｎ６－トレオニルカルバモイルアデノシン）；ｍｓ２ｔ６Ａ（２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイルアデノシン）；ｍ６ｔ６Ａ（Ｎ６－メチル－Ｎ６－トレオニルカルバモイルアデノシン）；ｈｎ６Ａ（Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン）；ｍｓ２ｈｎ６Ａ（２－メチルチオ－Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン）；Ａｒ（ｐ）（２’－Ｏ－リボシルアデノシン（ホスフェート））；Ｉ（イノシン）；ｍ１Ｉ（１－メチルイノシン）；ｍ’Ｉｍ（１，２’－Ｏ－ジメチルイノシン）；ｍ３Ｃ（３－メチルシチジン）；Ｃｍ（２Ｔ－Ｏ－メチルシチジン）；ｓ２Ｃ（２－チオシチジン）；ａｃ４Ｃ（Ｎ４－アセチルシチジン）；ｆ５Ｃ（５－フォニルシチジン）；ｍ５Ｃｍ（５，２－Ｏ－ジメチルシチジン）；ａｃ４Ｃｍ（Ｎ４アセチル２ＴＯメチルシチジン）；ｋ２Ｃ（ライシジン）；ｍ１Ｇ（１－メチルグアノシン）；ｍ２Ｇ（Ｎ２－メチルグアノシン）；ｍ７Ｇ（７－メチルグアノシン）；Ｇｍ（２’－Ｏ－メチルグアノシン）；ｍ２２Ｇ（Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグアノシン）；ｍ２Ｇｍ（Ｎ２，２’－Ｏ－ジメチルグアノシン）；ｍ２２Ｇｍ（Ｎ２，Ｎ２，２’－Ｏ－トリメチルグアノシン）；Ｇｒ（ｐ）（２’－Ｏ－リボシルグアノシン（ホスフェート））；ｙＷ（ウイブトシン）；ｏ２ｙＷ（ペルオキシウイブトシン）；ＯＨｙＷ（ヒドロキシウイブトシン）；ＯＨｙＷ＊（未改変ヒドロキシウイブトシン）；ｉｍＧ（ウイオシン）；ｍｉｍＧ（メチルグアノシン）；Ｑ

（キューオシン）；ｏＱ（エポキシキューオシン）；ｇａｌＱ（ガルタクトシル－キューオシン）；ｍａｎＱ（マンノシル－キューオシン）；ｐｒｅＱｏ（７－シアノ－７－デアザグアノシン）；ｐｒｅＱｉ（７－アミノメチル－７－デアザグアノシン）；Ｇ＊（アルカエオシン）；Ｄ（ジヒドロウリジン）；ｍ５Ｕｍ（５，２’－Ｏ－ジメチルウリジン）；ｓ４Ｕ（４－チオウリジン）；ｍ５ｓ２Ｕ（５－メチル－２－チオウリジン）；ｓ２Ｕｍ（２－チオ－２’－Ｏ－メチルウリジン）；ａｃｐ３Ｕ（３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ウリジン）；ｈｏＳＵ（５－ヒドロキシウリジン）；ｍｏＳＵ（５－メトキシウリジン）；ｃｍｏ５Ｕ（ウリジン５－オキシ酢酸）；ｍｃｍｏ５Ｕ（ウリジン５－オキシ酢酸メチルエステル）；ｃｈｍ５Ｕ（５－（カルボキシヒドロキシメチル）ウリジン））；ｍｃｈｍ５Ｕ（５－（カルボキシヒドロキシメチル）ウリジンメチルエステル）；ｍｃｍ５Ｕ（５－メトキシカルボニルメチルウリジン）；ｍｃｍ５Ｕｍ（Ｓ－メトキシカルボニルメチル－２－Ｏ－メチルウリジン）；ｍｃｍ５ｓ２Ｕ（５－メトキシカルボニルメチル－２－チオウリジン）；ｎｍ５ｓ２Ｕ（５－アミノメチル－２－チオウリジン）；ｍｎｍ５Ｕ（５－メチルアミノメチルウリジン）；ｍｎｍ５ｓ２Ｕ（５－メチルアミノメチル－２－チオウリジン）；ｍｎｍ５ｓｅ２Ｕ（５－メチルアミノメチル－２－セレノウリジン）；ｎｃｍ５Ｕ（５－カルバモイルメチルウリジン）；ｎｃｍ５Ｕｍ（５－カルバモイルメチル－２’－Ｏ－メチルウリジン）；ｃｍｎｍ５Ｕ（５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン）；ｃｎｍｍ５Ｕｍ（５－カルボキシメチルアミノメチル－２－Ｌ－Ｏメチルウリジン）；ｃｍｎｍ５ｓ２Ｕ（５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン）；ｍ６２Ａ（Ｎ６，Ｎ６－ジメチルアデノシン）；Ｔｍ（２’－Ｏ－メチルイノシン）；ｍ４Ｃ（Ｎ４－メチルシチジン）；ｍ４Ｃｍ（Ｎ４，２－Ｏ－ジメチルシチジン）；ｈｍ５Ｃ（５－ヒドロキシメチルシチジン）；ｍ３Ｕ（３－メチルウリジン）；ｃｍ５Ｕ（５－カルボキシメチルウリジン）；ｍ６Ａｍ（Ｎ６，Ｔ－Ｏ－ジメチルアデノシン）；ｒｎ６２Ａｍ（Ｎ６，Ｎ６，Ｏ－２－トリメチルアデノシン）；ｍ２’７Ｇ（Ｎ２，７－ジメチルグアノシン）；ｍ２’２’７Ｇ（Ｎ２，Ｎ２，７－トリメチルグアノシン）；ｍ３Ｕｍ（３，２Ｔ－Ｏ－ジメチルウリジン）；ｍ５Ｄ（５－メチルジヒドロウリジン）；ｆ５Ｃｍ（５－ホルミル－２’－Ｏ－メチルシチジン）；ｍ１Ｇｍ（１，２’－Ｏ－ジメチルグアノシン）；ｍ’Ａｍ（１，２－Ｏ－ジメチルアデノシン）イリノメチルウリジン）；ｔｍ５ｓ２Ｕ（Ｓ－タウリノメチル－２－チオウリジン））；ｉｍＧ－１４（４－デメチルグアノシン）；ｉｍＧ２（イソグアノシン）；ａｃ６Ａ（Ｎ６－アセチルアデノシン）、ヒポキサンチン、イノシン、８－オキソ－アデニン、その７－置換誘導体、ジヒドロウラシル、シュードウラシル、２－チオウラシル、４－チオウラシル、５－アミノウラシル、５－（C_1～C_6）－アルキルウラシル、５－メチルウラシル、５－（C_2～C_6）－アルケニルウラシル、５－（C_2～C_6）－アルキニルウラシル、５－（ヒドロキシメチル）ウラシル、５－クロロウラシル、５－フルオロウラシル、５－ブロモウラシル、５－ヒドロキシシトシン、５－（C_1～C_6）－アルキルシトシン、５－メチルシトシン、５－（C_2～C_6）－アルケニルシトシン、５－（C_2～C_6）－アルキニルシトシン、５－クロロシトシン、５－フルオロシトシン、５－ブロモシトシン、N^2－ジメチルグアニン、７－デアザグアニン、８－アザグアニン、７－デアザ－７－置換グアニン、７－デアザ－７－（Ｃ２～Ｃ６）アルキニルグアニン、７－デアザ－８－置換グアニン、８－ヒドロキシグアニン、６－チオグアニン、８－オキソグアニン、２－アミノプリン、２－アミノ－６－クロロプリン、２，４－ジアミノプリン、２，６－ジアミノプリン、８－アザプリン、置換７－デアザプリン、７－デアザ－７－置換プリン、７－デアザ－８－置換プリン、水素（脱塩基残基）、ｍ５Ｃ、ｍ５Ｕ、ｍ６Ａ、ｓ２Ｕ、Ｗ、または２’－Ｏ－メチル－Ｕが挙げられる。これらの改変核酸塩基のいずれか１つまたは任意の組合せは、本発明の自己複製性ＲＮＡに含まれていてもよい。これらの改変核酸塩基の多くおよびそれらの対応するリボヌクレオシドは、商業的供給業者から入手可能である。所望により、核酸は、ホスホロアミデート、ホスホロチオエート、および／またはメチルホスホネート連結を含有することができる。ＲＮＡ配列は、例えば、ＲＮＡの翻訳効率および半減期を増加させるために、そのコドン使用頻度に関して改変することができる。ポリＡテー

ル（例えば、約３０またはそれよりも多くのアデノシン残基のもの）は、その半減期を増加させるために、ＲＮＡの３’末端に付着されてもよい。ＲＮＡの５’末端は、ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｎ（キャップ０構造）を有する改変リボヌクレオチドまたはその誘導体でキャップされていてもよく、これは、ＲＮＡ合成の間に組み込まれ得るか、ＲＮＡ転写後に酵素的に操作され得る（例えば、Ｎ７－モノメチル化キャップ０構造の構築を触媒する、ｍＲＮＡトリホスファターゼ、グアニリル－トランスフェラーゼおよびグアニン－７－メチルトランスフェラーゼからなるワクシニアウイルスキャッピング酵素（ＶＣＥ）を使用することによって）。キャップ構造は、ＲＮＡ分子に安定性および翻訳効率を提供し得る。ＲＮＡ分子の５’キャップは、キャップ１構造（ｍ７Ｇｐｐｐ［ｍ２’－Ｏ］Ｎ）の生成をもたらす２’－Ｏ－メチルトランスフェラーゼによってさらに改変されてもよく、これは、翻訳効率をさらに増加させ得る。キャップ１構造は、ｉｎ　ｖｉｖｏ効力も増加させ得る。

【００６０】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、約５ｎｇ～約１ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、最大で約２５、５０、７５、１００、１５０、１７５ｎｇの量で存在する。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、最大で約１ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、約０．０５μｇ、０．１μｇ、０．２μｇ、０．５μｇ、１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２５μｇ、４０μｇ、５０μｇ、１００μｇ、２００μｇ、３００μｇ、４００μｇ、５００μｇ、６００μｇ、７００μｇ、８００μｇ、９００μｇ、１ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、０．０５μｇ、０．１μｇ、０．２μｇ、０．５μｇ、１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２５μｇ、４０μｇ、５０μｇ、１００μｇ、２００μｇ、３００μｇ、４００μｇ、５００μｇ、６００μｇ、７００μｇ、８００μｇ、９００μｇ、１ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、核酸は、少なくとも約２００、２５０、５００、７５０、１０００、２０００、３０００、４０００、５０００、６０００、７０００、８０００、９０００、１０，０００、１１，０００、１２，０００、１３，０００、１４，０００、１５，０００、１６，０００、１７，０００、１８，０００、１９，０００、または２０，０００ヌクレオチド長である。一部の実施形態では、核酸は、最大で約７０００、８０００、９０００、１０，０００、１１，０００、１２，０００、１３，０００、１４，０００、１５，０００、１６，０００、１７，０００、１８，０００、１９，０００、または２０，０００ヌクレオチド長である。一部の実施形態では、核酸は、約７５００、１０，０００、１５，０００、または２０，０００ヌクレオチド長である。

がん関連タンパク質をコードする核酸

【００６１】

組成物が、本明細書に提供される脂質キャリア；および１つまたは複数の核酸を含み、１つまたは複数の核酸が、抗原をコードする配列を含む、組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、抗原は、がん関連タンパク質（腫瘍タンパク質抗原または腫瘍抗原とも称される）である。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、がん関連タンパク質をコードする。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、表面タンパク質、サイトゾルタンパク質、または膜貫通タンパク質である。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、がん細胞によって発現されるタンパク質である。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、がんを引き起こす微生物によって発現されるタンパク質（例えば、ウイルスタンパク質）である。

【００６２】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、固形がん細胞または血液がん細胞によって発現されるタンパク質をコードする。一部の実施形態では、固形がん細胞は、黒色腫細胞である。一部の実施形態では、黒色腫細胞によって発現されるタンパク質は、非がん細胞によって発現されない。一部の実施形態では、黒色腫細胞によって発現されるタンパク質は、非がん細胞における同等のアミノ酸配列と比べて、アミノ酸配列中に突然変

異を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＭＡＧＥ－Ａ１（配列番号１）またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＭＡＧＥ－Ａ３（配列番号８７）またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＴＲＰ－１（配列番号２）またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＴＲＰ－１およびＭＡＧＥ－Ａ１をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＴＲＰ－１およびＭＡＧＥ－Ａ３をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、チロシナーゼをコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、配列番号１、２、７５、７６、８８、または８９と少なくとも８０％同一である配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、配列番号１、２、７５、７６、８８、または８９と少なくとも８０％同一である配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表１に列挙されるアミノ酸配列をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、配列番号７７または配列番号７８と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、配列番号８７と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、表１に列挙される異なる配列をコードする、２つもしくはそれよりも多く、３つもしくはそれよりも多く、４つもしくはそれよりも多く、５つもしくはそれよりも多く、６つもしくはそれよりも多く、または最大で７つもしくはそれよりも多くの核酸を含む。一部の実施形態では、表１に列挙されるタンパク質配列をコードする本明細書に提供される核酸は、黒色腫の処置または防止の一部として使用される。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表１に列挙されるがん関連タンパク質をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、表１に列挙される異なる配列をコードする２つまたはそれよりも多くの核酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表１に列挙される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を含むがん関連タンパク質配列をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、表１に列挙される異なる配列をコードする２つまたはそれよりも多くの核酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表１に列挙される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列類似性を含むがん関連タンパク質またはその機能的断片をコードする。参照配列と比べた所与の配列についての配列同一性パーセント（％）は、最大配列同一性パーセントを達成するように、２つの配列を整列させ、必要によりギャップを導入した後に、特定された同一の残基のパーセンテージとして定義される。同一性パーセントは、当技術分野において公知のアライメント方法、例えば、ＢＬＡＳＴ、Ａｌｉｇｎ、ＣｌｕｓｔａｌＷ２などの公に利用可能なソフトウェアを使用して実施され得る配列のアライメントを使用して計算することができる。当業者は、アライメントのために適切なパラメーターを決定することができるが、ＢＬＡＳＴについてのデフォルトパラメーターが具体的に企図される。

【表１－１】

表 1. 黒色腫細胞における例示的ながん関連タンパク質。

配列番号	参照タンパク質	アミノ酸配列
配列番号 3	チロシナーゼ	KCDICTDEY
配列番号 4	チロシナーゼ	YMDGTMSQV
配列番号 5	チロシナーゼ	MLLAYLYQL
配列番号 6	チロシナーゼ	AFLPWHRLF,
配列番号 7	チロシナーゼ	SEIWRDIDF
配列番号 8	gp100/pMEL17	YLEPGPVTA
配列番号 9	gp100/pMEL17	KTWGQUWQV
配列番号 10	gp100/pMEL17	ITDQVPFSV
配列番号 11	gp100/pMEL17	VLYRYGSFSV
配列番号 12	gp100/pMEL17	LLDGTATLRL
配列番号 13	gp100/pMEL17	ALLAVGATK
配列番号 14	gp100/pMEL17	MLGTHTMEV
配列番号 15	gp100/pMEL17	LIYRRRLMK
配列番号 16	gp100/pMEL17	ALNFPGSQK
配列番号 17	MART-1/MelanA	AAGIGILTV[†]
配列番号 18	MART-1/MelanA	ILTVILGVL
配列番号 19	gp75/TRP-1	MSLQRQFLR
配列番号 20	TRP-2	SVYDFFVWL
配列番号 21	TRP-2	LLGPGRPYR
配列番号 22	CEA	YLSGANLNL
配列番号 23	HER-2/neu	KIFGSLAFL
配列番号 24	HER-2/neu	VMAGVGSPYV
配列番号 25	HER-2/neu	IISAVVGIL
配列番号 26	PSMA	LLHETDSAV
配列番号 27	PSMA	ALFDIESKV
配列番号 28	MAGE-1	EADPTGHSY
配列番号 29	MAGE-1	SLFRAVITK
配列番号 30	MAGE-1	SAYGEPRKL
配列番号 31	MAGE-2	KMVELVHFL
配列番号 32	MAGE-2	YLOLVFGIEV
配列番号 33	MAGE-3	EVDPIGHLY
配列番号 34	MAGE-3	FLWGPRALV
配列番号 35	MAGE-3	MEVDPIGHLY
配列番号 36	BAGE	AARAVFLAL
配列番号 37	GAGE-1,2	YRPRPRRY

【表１－２】

配列番号	参照タンパク質	アミノ酸配列
配列番号 38	GnT-V	VLPDVFIRC
配列番号 39	NY-ESO-1	QLSLLMWIT
配列番号 40	NY-ESO-1	SLLMWITQC
配列番号 41	NY-ESO-1	ASGPGGGAPR
配列番号 42	43kD タンパク質	QDLTMKYQIF
配列番号 43	p15	(E)AYGLDFYIL
配列番号 44	突然変異型ベータ-カテニン	SYLDSGIHF‡
配列番号 45	突然変異型伸長因子 2	ETVSEQSNV§
配列番号 46	突然変異型 CASP-8 (FLICE/MACH)	FPSDSWCYF
配列番号 47	イントロン/エクソンのジャンクションにわたって突然変異した MUM-1 遺伝子産物	EEKLIVVLF¶
配列番号 77	MAGE-A1	配列セクションを参照されたい
配列番号 78	TRP-1(5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸オキシダーゼ、DHICA オキシダーゼ、黒色腫抗原糖タンパク質 75、チロシナーゼ関連タンパク質 1、および TRYP-1 としても公知)	配列セクションを参照されたい
配列番号 87	MAGE-A3-黒色腫関連抗原 3	配列セクションを参照されたい
配列番号 90	プロステイン	配列セクションを参照されたい

†AAGIGILTV は、HLA B45-1-拘束細胞傷害性 T リンパ球によっても認識される。
‡9 位のフェニルアラニン(F)は突然変異の結果である。野生型配列は SYLDSGIHS である。
§6 位のグルタミン(Q)は体細胞突然変異の結果である。野生型配列は ETVSEESNV である。
¶5 位のイソロイシン(I)は突然変異の結果である。野生型配列は EEKLSVVLF である。

【００６３】
一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸によってコードされるがん関連タンパク質は、細胞膜接触ドメインまたはその機能的断片を含む。一部の実施形態では、細胞膜接触ドメインは、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、または内側細胞膜接触ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞膜接触ドメインは、膜貫通結合ドメイン、外側細胞膜接触ドメイン、および内側細胞膜接触ドメインを含む。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、黒色腫がん細胞、前立腺がん細胞、結腸がん細胞、卵巣がん細胞、乳がん細胞、膵臓がん細胞、または血液細胞によって発現されるタンパク質である。
【００６４】
一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、本明細書に提供されるがん関連タンパク質の二量体、三量体、または多量体をコードする配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、少なくとも約５００アミノ酸長またはそれよりも長いアミノ酸配列をコードする配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、少なくとも約２００、３００、４００、５００、７５０、１０００アミノ酸長、またはそれよりも長いアミノ酸配列をコードする配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、１つまたは複数のがん関連タンパク質をコードする配列を含み、１つ

または複数のがん関連タンパク質は、少なくとも約５０キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約１００キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約１５０キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約２００キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約２５０キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約３００キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約３５０キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約４００キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約４５０キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、少なくとも約５００キロダルトン（ｋＤａ）またはそれよりも高い、最大で１０００ｋＤａまたはよりも高い分子量を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、１つまたは複数のがん関連タンパク質をコードする配列を含み、１つまたは複数のがん関連タンパク質は、少なくとも約５９ｋＤａまたはそれよりも高い分子量を含む。

【００６５】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、前立腺がんに関連するがん関連タンパク質をコードする配列を含む。一部の実施形態では、前立腺がんのがん関連タンパク質は、プロステインを含む。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、プロステインである。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、全長プロステインの少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％である。一部の実施形態では、プロステインは、ヒトプロステインである。一部の実施形態では、がん関連タンパク質は、配列番号９０と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。

がん抗原結合分子

【００６６】

本明細書に提供される脂質キャリア；および抗体またはその機能的断片をコードする核酸を含む、組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、モノクローナル抗体をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、マウス抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体をコードする。一部の実施形態では、抗体は、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子である。一部の実施形態では、免疫グロブリン分子は、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、またはＩｇＹアイソタイプの免疫グロブリン分子である。免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧＡ１、またはＩｇＧＡ２サブクラスの免疫グロブリン分子である、組成物が本明細書にさらに提供される。一部の実施形態では、抗体は、組換え抗体、キメラ抗体、または多価抗体である。一部の実施形態では、多価抗体は、二特異性抗体、三特異性抗体、または多特異性抗体である。一部の実施形態では、抗体または機能的断片は、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、およびＦａｂ２、Ｆ（ａｂ’）、Ｆ（ａｂ’）２、ｄＡｂ、Ｆｃ、Ｆｖ、ジスルフィド連結されたＦｖ、ｓｃＦｖ、タンデムｓｃＦｖ、フリーＬＣ、ハーフ抗体、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、ダイアボディ、またはナノボディである。

【００６７】

一部の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、がん関連タンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体またはその機能的断片は、がん治療用抗体である。一部の実施形態では、がん治療用抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである。がん治療用抗体についてのアミノ酸配列を下記の表２に提供する。

【００６８】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表２に列挙されたがん関連タンパク質もしくは抗体アミノ酸配列、またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、表２に列挙される異なる配列をコードする２つまた

はそれよりも多くの核酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表２に列挙される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を含む抗体アミノ酸配列をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、表２に列挙される異なる配列をコードする２つまたはそれよりも多くの核酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、表２に列挙される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列類似性を含む抗体またはその機能的断片をコードする。

【表２－１】

表２．がん治療用抗体。

配列番号	抗体名称(取引名称)	腫瘍抗原	重鎖アミノ酸配列
48	アテゾリズマブ(TECENTRIQ(登録商標))	CD274(プログラム細胞死１リガンド１、B7H1、B7-H1、PDL1、PD-L1、PDCD1L1、B7ホモログ(homolog)1、B7ホモログ(homologue)1) [Homo sapiens]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGK GLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
49	アベルマブ(BAVENCIO(登録商標))	CD274	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGK GLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	ベバシズマブ(AVASTIN(登録商標))	VEGFA(血管内皮増殖因子A、VEGF-A、VEGF) [Homo sapiens]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGK GLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSL RAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	セミプリマブ(LIBTAYO(登録商標))	PDCD1(プログラム細胞死１、PD1、PD-1、CD279) [Homo sapiens]	EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGK GLEWVSGISGGGRDTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL KGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
52	セツキシマブ(ERBITUX(登録商標))	EGFR(上皮増殖因子受容体、受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-1、ERBB1、HER1、HER-1、ERBB) [Homo sapiens]	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGK GLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQ SNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	ダラツムマブ(DARZALEX(商標):DARZALEX:FASPRO(商標))	CD38(ADP-リボシルシクラーゼ１、サイクリックADP-リボースヒ	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

50

【表２－２】

配列番号	抗体名称(取引名称)	腫瘍抗原	重鎖アミノ酸配列
		ドロラーゼ 1、cADPrヒドロラーゼ 1、T10) [Homo sapiens]	VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	ジヌツキシマブ(UNITUXIN(商標))	ガングリオシドGD2(ジシアロガングリオシドGD2) [Homo sapiens]	EVQLLQSGPELEKPGASVMISCKASGSSFTGYNMNWVRQNIGKSLEWIGAIDPYYGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMHLKSLTSEDSAVYYCVSGMEYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	デュルバルマブ(IMFINZI(商標))	CD274	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	エロツズマブ(EMPLICITI(商標))	SLAMF7(SLAM ファミリーメンバー7、CD2 サブセット 1、CS1、CD2 様受容体活性化細胞傷害性細胞、CRACC、19A24、CD319) [Homo sapiens]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	イピリムマブ(YERVOY(登録商標))	CTLA4(細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4、CD152) [Homo sapiens]	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	イサツキシマブ(SARCLISA(登録商標))	CD38(ADP-リボシルシクラーゼ 1、サイクリック ADP-リボースヒドロラーゼ 1、cADPrヒドロラーゼ 1、T10) [Homo sapiens]	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【表２－３】

配列番号	抗体名称(取引名称)	腫瘍抗原	重鎖アミノ酸配列
59	モガムリズマブ(POTELIGEO(登録商標))	CCR4(ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 4、CC ケモカイン受容体 4、CCR-4、CKR4、k5-5、CD194) [Homo sapiens]	EVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFIFSNYGMSWVRQAPGK GLEWVATISSASTYSYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RVEDTALYYCGRHSDGNFAFGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	ネシツムマブ(PORTRAZZA(商標))	EGFR(上皮増殖因子受容体、受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-1、ERBB1、HER1、HER-1、ERBB) [Homo sapiens]	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPP GKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNS VTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV LPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	ニボルマブ(OPDIVO(登録商標))	PDCD1(プログラム細胞死 1、PD1、PD-1、CD279) [Homo sapiens]	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSL RAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
62	オビヌツズマブ(GAZYVA(登録商標))	MS4A1(膜貫通 4 ドメインサブファミリーA メンバー 1、CD20) [Homo sapiens]	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQ GLEWMGRIFPGDGDTDYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	オファツムマブ(ARZERRA(登録商標) KESIMPTA(登録商標))	MS4A1(膜貫通 4 ドメインサブファミリーA メンバー 1、CD20) [Homo sapiens]	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSL RAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPGSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEP
64	オララツマブ(LARTRUVO(商標))	PDGFRA(血小板由来増殖因子受容体アルファサブユニット、PDGFR2、CD140a) [Homo sapiens]	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINSSSYYWGWLRQSP GKGLEWIGSFFYTGSTYYNPSLRSRLTISVDTSKNQFSLMLSS VTAADTAVYYCARQSTYYYGSGNYYGWFDRWDQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【表２－４】

配列番号	抗体名称(取引名称)	腫瘍抗原	重鎖アミノ酸配列
65	パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標))	EGFR(上皮増殖因子受容体、受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-1、ERBB1、HER1、HER-1、ERBB) [Homo sapiens]	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSP GKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSS VTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERK
66	ペムブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))	PDCD1(プログラム細胞死 1、PD1、PD-1、CD279) [Homo sapiens]	VQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQG LEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQ FDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK
67	ペルツズマブ(PERJETA(登録商標))	ERBB2(上皮増殖因子受容体2、受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-2、EGFR2、HER2、HER-2、p185c-erbB2、NEU、CD340) [Homo sapiens]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGK GLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTH
68	ラムシルマブ(CYRAMZA(商標))	KDR(キナーゼ挿入ドメイン受容体、血管内皮増殖因子受容体 2、VEGFR2、VEGF-R2、FLK1、CD309) [Homo sapiens]	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARVTDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVLPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
69	リツキシマブ(RITUXAN(登録商標))	MS4A1(膜貫通4ドメインサブファミリーA メンバー1、CD20) [Homo sapiens]	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標))	ERBB2(上皮増殖因子受容体2、受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-2、EGFR2、HER2、HER-	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG

【表２－５】

配列番号	抗体名称(取引名称)	腫瘍抗原	重鎖アミノ酸配列
		2、p185c-erbB2、NEU、CD340) [Homo sapiens]	QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

*表 5 中の配列は、IMGT モノクローナル抗体データベースによって決定した

【００６９】

抗原としてのＲＮＡの送達の代替としてまたはそれに加えて、組合せ、例えば、自然免疫応答を刺激するＲＮＡ、または腫瘍溶解性ウイルスもしくは生弱毒化ウイルスを起動するＲＮＡ、またはＴＬＲ（トール様受容体）、ＲＬＲ（ＲＩＧ－Ｉ様受容体）、もしくはＮＬＲ（ｎｏｄ様受容体）を含む免疫応答を刺激する一般的なアゴニストと組み合わされたＲＮＡ抗原を使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、抗原をコードするＲＮＡと、自然免疫応答を刺激し得るか、または腫瘍溶解性ウイルスもしくは生弱毒化ウイルスを起動し得る別のＲＮＡとの組合せを含む。あるいは、抗原をコードするＲＮＡを含有する本明細書に提供される組成物は、別のＲＮＡ、あるいは自然免疫応答を刺激し得るか、または腫瘍溶解性ウイルスもしくは生弱毒化ウイルスを起動し得る他の免疫応答アゴニストを含有する製剤と組み合わせることができる。

自己複製性核酸

【００７０】

自己複製性核酸を含む組成物が本明細書に提供される。本明細書に提供されるがん関連抗原もしくはがん治療用抗体、またはその断片は、自己複製性核酸構築物の一部としてコードされ得る。一部の実施形態では、自己複製性核酸分子は、ウイルスレプリカーゼ、ウイルスプロテアーゼ、ウイルスヘリカーゼおよび他の非構造ウイルスタンパク質からなる群から選択される少なくとも１つまたは複数の遺伝子を含み、５’－および３’末端シス活性複製配列、ならびにがん関連抗原をコードする抗原配列も含む。異種配列の発現を方向付けるサブゲノムプロモーターは、自己複製性ヌクレオチド配列に含まれ得る。所望により、異種配列は、自己複製性ＲＮＡ中の他のコード領域に、インフレームで融合されていてもよく、および／または配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）の制御下であってもよい。

【００７１】

一部の実施形態では、自己複製性ヌクレオチド配列は、自己複製性ＲＮＡ分子である。自己複製性ＲＮＡ分子は、自己複製性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、設計される。これは、例えば、自己複製性ＲＮＡ中のウイルス粒子の生成のために必要である構造タンパク質をコードする１つまたは複数のウイルス遺伝子を除くことによって達成することができる。例えば、自己複製性ＲＮＡ分子がアルファウイルス、例えば、シンドビスウイルス（ＳＩＮ）、セムリキ森林熱ウイルスおよびベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥ）に基づいている場合、ウイルス構造タンパク質、例えば、カプシドおよび／またはエンベロープ糖タンパク質をコードする１つまたは複数の遺伝子を除くことができる。所望により、本発明の自己複製性ＲＮＡ分子は、弱毒化されているもしくは病原性がある感染性ウイルス粒子の生成を誘導するように、またはその後の感染の単一ラウンドが可能であるウイルス粒子を生成するように、設計することができる。

【００７２】

自己複製性ＲＮＡ分子は、任意のタンパク質なしでも動物細胞に送達される場合に、それ自身からの転写によって（またはそれ自身のアンチセンスコピーから）複数の娘ＲＮＡの生成をもたらし得る。自己複製性ＲＮＡは、細胞への送達後に、直接翻訳され得、この翻訳は、次いで送達されたＲＮＡから転写物を生成するＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼを提供する。このようにして、送達されたＲＮＡは、複数の娘ＲＮＡの生成をもたらす。これらの転写物は、送達されたＲＮＡに対してアンチセンスであり、それら自身が翻訳されて、コードされるがん関連抗原のｉｎ　ｓｉｔｕ発現を提供してもよく、または転写されて、コードされるがん関連抗原のｉｎ　ｓｉｔｕ発現を提供するように翻訳される、送達されたＲＮＡと同じセンスを有するさらなる転写物を提供してもよい。

【００７３】

本明細書に提供される自己複製性ＲＮＡ分子は、１つまたは複数の改変ヌクレオチドを含有し、したがって、改善された安定性を有し、ｉｎ　ｖｉｖｏでの分解およびクリアランスに対して抵抗性であり、ならびに他の利点を有し得る。一部の実施形態では、改変ヌクレオチドを含有する自己複製性ＲＮＡ分子は、自己複製性ＲＮＡが細胞に送達される場

合に、エンドソームおよび細胞質免疫受容体の刺激を回避または低減する。これは、タンパク質の自己複製、増幅および発現が生じるのを可能にする。これはまた、改変ヌクレオチドを含有する自己複製性ＲＮＡが、自然免疫系の活性化およびその後の望ましくない結果（例えば、注射部位の炎症、注射部位の刺激、痛みなど）を低減するので、改変ヌクレオチドを含有しない自己複製性ＲＮＡと比べて安全性の懸念も低減する。自己複製の結果として生成したＲＮＡ分子は、細胞質免疫受容体によって外来核酸として認識される。そのため、改変ヌクレオチドを含有する自己複製性ＲＮＡ分子は、宿主細胞におけるＲＮＡの効率的な増幅、およびがん関連抗原スパイクタンパク質の発現、ならびにアジュバント効果を提供する。

【００７４】

一部の実施形態では、本明細書に提供される自己複製性ＲＮＡ分子は、少なくとも１つの改変ヌクレオチドを含有する。５’キャップの一部ではない（例えば、５’’キャップの一部である改変に加えて）改変ヌクレオチドを使用することができる。したがって、自己複製性ＲＮＡ分子は、単一の位置に改変ヌクレオチドを含有することができ、２つもしくは複数の位置に特定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）を含有することができ、または２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれよりも多くの改変ヌクレオチドを含有することができる（例えば、１つまたは複数の位置のそれぞれに）。好ましくは、自己複製性ＲＮＡ分子は、窒素塩基上またはその中に改変を含有するが、改変糖またはリン酸部分を含有しない、改変ヌクレオチドを含む。一部の例では、自己複製性ＲＮＡ分子中の０．０１％～９９％または１００％のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドである。例えば、自己複製性ＲＮＡ分子中の０．００１％～２５％、０．０１％～２５％、０．１％～２５％、または１％～２５％のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドである。他の例では、自己複製性ＲＮＡ分子中の０．００１％～９９％または１００％の特定の未改変ヌクレオチドが、改変ヌクレオチドで置き換えられる。例えば、ウリジンを含有する自己複製性ＲＮＡ分子中の約１％のヌクレオチドが、例えば、ウリジンのシュードウリジンでの置き換えによって、改変され得る。他の例では、自己複製性ＲＮＡ分子中の所望の量（パーセンテージ）の２、３、または４つの特定のヌクレオチド（ウリジン、シチジン、グアノシン、またはアデニンを含有するヌクレオチド）が、改変ヌクレオチドである。例えば、自己複製性ＲＮＡ分子中の０．００１％～２５％、０．０１％～２５％、０．１％～２５％、または１％～２５％の特定のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドである。他の例では、自己複製性ＲＮＡ分子中の０．００１％～２０％、０．００１％～１５％、０．００１％～１０％、０．０１％～２０％、０．０１％～１５％、０．１％～２５％、０．０１％～１０％、１％～２０％、１％～１５％、１％～１０％、または約５％、約１０％、約１５％、約２０％の特定のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドである。自己複製性ＲＮＡ分子中の１００％未満のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドであることが好ましい。自己複製性ＲＮＡ分子中の１００％未満の特定のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドであることも好ましい。したがって、好ましい自己複製性ＲＮＡ分子は、少なくともいくつかの未改変ヌクレオチドを含む。

【００７５】

少なくとも１つの改変ヌクレオチドを含む自己複製性ＲＮＡ分子は、任意の好適な方法を使用して調製することができる。改変ヌクレオチドを含有するＲＮＡ分子を生成するために、いくつかの好適な方法が、当技術分野において公知である。例えば、改変ヌクレオチドを含有する自己複製性ＲＮＡ分子は、好適なＤＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ、例えば、Ｔ７ファージＲＮＡポリメラーゼ、ＳＰ６ファージＲＮＡポリメラーゼ、Ｔ３ファージＲＮＡポリメラーゼなど、または改変ヌクレオチドのＲＮＡ分子への効率的な組込みを可能にするこれらのポリメラーゼの突然変異体を使用して、自己複製性ＲＮＡ分子をコードするＤＮＡを転写すること（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写）によって調製することができる。転写反応は、ヌクレオチドおよび改変ヌクレオチド、ならびに選択されたポリメラーゼの活性をサポートする他の構成要素、例えば、好適な緩衝液および好適な塩を含有

する。ヌクレオチドアナログの自己複製性ＲＮＡへの組込みは、例えば、そのようなＲＮＡ分子の安定性を変更する、ＲＮａｓｅに対する抵抗性を増加させる、適切な宿主細胞への導入後に複製を確立する（ＲＮＡの「感染力」）、ならびに／または自然免疫応答および適応免疫応答を誘導もしくは低減するように、操作され得る。好適な合成法を、単独で、または１つもしくは複数の他の方法（例えば、組換えＤＮＡまたはＲＮＡ技術）と組み合わせて使用して、１つまたは複数の改変ヌクレオチドを含有する自己複製性ＲＮＡ分子を生成することができる。

【００７６】

核酸合成は、ポリヌクレオチドおよびそのようなポリヌクレオチドによってコードされる遺伝子産物のクローニング、プロセシングおよび／または発現を含む、当技術分野において周知のおよび従来の好適な組換え法を使用して行うこともできる。ランダムな断片化、ならびに遺伝子断片および合成ポリヌクレオチドのＰＣＲ再アセンブリーによるＤＮＡシャッフリングは、ポリヌクレオチド配列を設計および操作するために使用することができる公知の技法の例である。部位特異的突然変異誘発を使用して、核酸およびコードされるタンパク質を変更して、例えば、新たな制限部位を挿入し、グリコシル化パターンを変更し、コドン選好を変化させ、スプライスバリアントを生成し、突然変異を導入することなどができる。

【００７７】

一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ＲＮＡポリメラーゼをコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、ウイルスＲＮＡポリメラーゼをコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、（１）ウイルスＲＮＡポリメラーゼ；および（２）がん関連タンパク質またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、ウイルスＲＮＡポリメラーゼをコードする第１の核酸；およびがん関連タンパク質またはその機能的断片をコードする第２の核酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、（１）ウイルスＲＮＡポリメラーゼ；および（２）がん治療用抗体またはその機能的断片をコードする。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、ウイルスＲＮＡポリメラーゼをコードする第１の核酸；およびがん治療用抗体またはその機能的断片をコードする第２の核酸を含む。

【００７８】

自己複製性ＲＮＡを含む組成物が本明細書に提供される。自己複製性ＲＮＡ（レプリコンとも呼ばれる）は、任意の遺伝エレメント、例えば、プラスミド、コスミド、バクミド、ファージ、または主にその自身の制御下で複製が可能であるウイルスを含む。自己複製は、哺乳動物細胞における本明細書に提供される核酸の自己増幅のためのシステムを提供する。一部の実施形態では、自己複製性ＲＮＡは、一本鎖である。一部の実施形態では、自己複製性ＲＮＡは、二本鎖である。

【００７９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される核酸は、本明細書に記載される感染性疾患抗原およびＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼは、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼである。一部の実施形態では、２つの核酸コードエレメントは、別々の核酸に存在する。一部の実施形態では、２つの核酸コードエレメントは、同じ核酸上に存在する。本明細書に提供されるＲＮＡポリメラーゼとしては、限定されるものではないが、アルファウイルスＲＮＡポリメラーゼ、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼ、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、また、チクングニアウイルス（ＣＨＩＫＶ）、セムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）、またはシンドビスウイルス（ＳＩＮＶ）が挙げられ得る。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼは、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼである。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、配列番号７１の核酸配列と少なくとも８５％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、配列番号７１の核酸配列と少なくとも９０％の同一性

を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、配列番号７１の核酸配列と少なくとも９５％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、配列番号７１の核酸配列と少なくとも９９％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、配列番号７１である。

【００８０】

一部の実施形態では、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼについてのアミノ酸配列は、ＲＥＬＰＶＬＤＳＡＡＦＮＶＥＣＦＫＫＹＡＣＮＮＥＹＷＥＴＦＫＥＮＰＩＲＬＴＥＥＮＶＶＮＹＩＴＫＬＫＧＰ（配列番号７２）、ＴＱＭＲＥＬＰＶＬＤＳＡＡＦＮＶＥＣＦＫＫＹＡＣＮＮＥＹＷＥＴＦＫＥＮＰＩＲＬＴＥ（配列番号７３）、または配列番号７４と少なくとも８５％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼについてのアミノ酸配列は、配列番号７２、配列番号７３、または配列番号７４と少なくとも９０％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼについてのアミノ酸配列は、配列番号７２、配列番号７３、または配列番号７４と少なくとも９５％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼについてのアミノ酸配列は、配列番号７２、配列番号７３、または配列番号７４と少なくとも９９％の同一性を含む。一部の実施形態では、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼについてのアミノ酸配列は、配列番号７２、配列番号７３、または配列番号７４である。

【００８１】

非エンベロープウイルス由来の１つまたは複数の構造タンパク質をコードするレプリコンＲＮＡ（ｒｅｐＲＮＡ）を含む、組成物および方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、ｒｅｐＲＮＡは、プロテアーゼをコードする。一部の実施形態では、ｒｅｐＲＮＡは、３ＣＤプロテアーゼをコードする。一部の実施形態では、構造タンパク質およびプロテアーゼは、共発現される。さらなる実施形態では、ｒｅｐＲＮＡは、１つまたは複数のオープンリーディングフレームを含む。一部の実施形態では、オープンリーディングフレームは、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）によって分離される。一部の実施形態では、オープンリーディングフレームは、リボソームスキッピングペプチド配列によって分離される。一部の実施形態では、リボソームスキッピングペプチド配列は、トセアアシグナウイルス（Ｔ２Ａ）由来である。

ナノ粒子

【００８２】

ナノ粒子を含むさまざまな組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、ナノ粒子は、脂質キャリアを含む。ナノ粒子は、本明細書において、ＮＰと略される。本明細書に提供されるナノ粒子は、約１マイクロメートル（μｍ）未満の直径である、有機材料、無機材料、または無機材料および有機材料の組合せであり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、本明細書に提供される生物活性剤（例えば、がん関連タンパク質、またはがん治療用抗体をコードする核酸）のための送達システムとして使用される。脂質キャリア複合体またはナノ粒子複合体を含むさまざまな組成物であって、多数の脂質キャリアまたは多数のナノ粒子が、物理的、化学的、および／または共有結合的に相互作用する、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリア間またはナノ粒子間の特定の種類の相互作用は、特徴的な形状、サイズ、化学組成、物理的性質、および生理学的性質に依存する。本明細書に提供されるナノ粒子としては、限定されるものではないが、水中油型エマルジョン、ナノ構造脂質キャリア（ＮＬＣ）、カチオン性ナノエマルジョン（ＣＮＥ）、小胞状リン脂質ゲル（ＶＰＧ）、ポリマーナノ粒子、カチオン性脂質ナノ粒子、リポソーム、金ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子（ＬＮＰまたはＳＬＮ）、混合相コアＮＬＣ、イオン化脂質キャリア、磁気キャリア、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）官能化キャリア、コレステロール官能化キャリア、ポリ乳酸（ＰＬＡ）官能化キャリア、およびポリ乳酸－ｃｏ－グリコール酸（ＰＬＧＡ）官能化脂質キャリアが挙げられ得る。

【００８３】

さまざまなナノ粒子およびナノ粒子の製剤（すなわち、ナノエマルジョン）が用いられる。例示的なナノ粒子を図１Ａ～１Ｈに図示する。図１Ａに図示される水中油型エマルジ

ョン（縮尺通りではない）は、水または水相に分散した油滴を含有する安定な不混和流体である。図１Ｂ（縮尺通りではない）は、固体有機脂質（例えば、トリミリスチン）および液状油（例えば、スクアレン）のブレンドを含み得るナノ構造脂質キャリア（ＮＬＣ）を図示する。ＮＬＣ中で、固体脂質は、液状油に分散される。ナノ液滴全体が、水性（水）相に分散される。一部の実施形態では、ナノ粒子は、図１Ｃ（縮尺通りではない）に図示されるように、液状油に分散した固体無機ナノ粒子（例えば、酸化鉄ナノ粒子）として、無機ナノ粒子を含む。図１Ｄ（縮尺通りではない）は、カチオン性脂質膜、および無機粒子なしの液状油を含む、ナノ粒子を図示する。本明細書に提供される核酸は、シス（図１Ａ～１Ｄ）またはトランス（図１Ｅ～１Ｈ）で、表３におけるナノ粒子と複合体化され得る。例えば、第１のＲＮＡまたはＤＮＡ分子は、多数のがん関連タンパク質を含むことができ、第２のＲＮＡまたはＤＮＡ分子は、ＲＮＡポリメラーゼ複合体を含むことができる。別の例として、第１のＲＮＡまたはＤＮＡ分子は、同じ核酸上に１つまたは複数のがん関連タンパク質およびＲＮＡポリメラーゼを含むことができ、第２のＲＮＡまたはＤＮＡ分子は、追加のがん関連タンパク質および／またはＲＮＡポリメラーゼを含むことができる。

【００８４】

多数の脂質キャリアまたはナノ粒子を含むナノエマルジョンおよびナノ液滴であって、それぞれの脂質キャリアまたはナノ粒子が、カチオン性脂質を含む、ナノエマルジョンおよびナノ液滴が本明細書に提供される。一部の実施形態では、ナノエマルジョンは、多数のカチオン性脂質キャリアを含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、カチオン性ナノエマルジョンを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるカチオン性ナノエマルジョンは、水に分散した油粒子を囲む脂質（または他の界面活性剤）分子を含み、油粒子に、負に荷電したＲＮＡ分子が接着し得るカチオン性（正に荷電した）表面を与える。

【００８５】

ナノ液滴全体が、水性（水）相中または懸濁液中のコロイドとして分散され得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、水溶液に分散される。水溶液の非限定的な例としては、水（例えば、滅菌、蒸留、脱イオン化、超純粋、ＲＮＡｓｅを含まないなど）、生理食塩水（例えば、クレブス、Ａｓｃａｒｉｓ、デンツ、テト食塩水）、または１％（ｗ／ｖ）の水中のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）が挙げられる。

【００８６】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、親水性表面を含む。一部の実施形態では、親水性表面は、カチオン性脂質を含む。一部の実施形態では、親水性表面は、イオン化脂質を含む。一部の実施形態では、ナノ粒子は、膜を含む。一部の実施形態では、膜は、カチオン性脂質を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、カチオン性脂質を含む。親水性表面への包含のための例示的なカチオン性脂質としては、限定されないが、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシ－ドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノ

ニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（ン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドが挙げられる。脂質の好適なクラスについての他の例としては、限定されるものではないが、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）；および上記の脂質のいずれかのＰＥＧ化バージョンを含むＰＥＧ化脂質（例えば、ＤＳＰＥ－ＰＥＧ）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、ＤＯＴＡＰを含む。

【００８７】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、疎水性脂質コアを含む。一部の実施形態では、疎水性脂質コアは、摂氏２５度で液相中にある。使用され得る疎水性脂質コア構成要素の非限定的な例としては、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、ソ

ラネソール、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥが挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、トリグリセリドを含む。例示的なトリグリセリドとしては、限定されるものではないが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、およびミリスチン酸トリグリセリンが挙げられる。一部の実施形態では、疎水性脂質は、固相中にある。一部の実施形態では、疎水性脂質は、油とも称される液相中にある。一部の実施形態では、疎水性脂質は、スクアレンを含む。一部の実施形態では、疎水性脂質は、ソラネソールを含む。

【００８８】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、液体有機材料および固体無機材料を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、無機粒子を含む。一部の実施形態では、無機粒子は、固体無機粒子である。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、疎水性コア内の無機粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、金属を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、疎水性コア内の金属を含む。金属としては、限定されないが、遷移金属塩などの金属塩、遷移金属酸化物などの金属酸化物、遷移金属水酸化物などの金属水酸化物、遷移金属リン酸塩などの金属リン酸塩、または半金属（例えば、ケイ素およびケイ素系化合物または合金）であり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、酸化アルミニウム（Al_2O_3）、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄（Fe_3O_4、Fe_2O_3、ＦｅＯ、またはそれらの組合せ）、二酸化チタン、二酸化ケイ素（SiO_2）、ヒドロキシリン酸アルミニウム（$Al(OH)_x(PO_4)_y$）、リン酸カルシウム（$Ca_3(PO_4)_2$）、カルシウムヒドロキシアパタイト（$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$）、グルコン酸鉄、または硫酸鉄を含む。無機粒子は、１つまたは複数の同じまたは異なる金属（遷移金属を含む任意の金属）から形成されてもよい。一部の実施形態では、無機粒子は、遷移金属酸化物である。一部の実施形態では、遷移金属は、マグネタイト（Fe_3O_4）、マグヘマイト（$\gamma-Fe_2O_3$）、ウスタイト（ＦｅＯ）、またはヘマタイト（アルファ（α）－Fe_2O_3）である。一部の実施形態では、金属は、水酸化アルミニウムまたはオキシ水酸化アルミニウムであり、ホスフェート末端脂質または界面活性剤、例えば、オレイン酸、オレイルアミン、ＳＤＳ、ＴＯＰＯまたはＤＳＰＡは、液状油と混合されて、疎水性コアが形成される前に、無機固体ナノ粒子をコーティングするために使用される。一部の実施形態では、金属は、常磁性、超常磁性、フェリ磁性または強磁性化合物を含むことができる。一部の実施形態では、金属は、超常磁性酸化鉄（Fe_3O_4）である。

【００８９】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、カチオン性脂質、油、および無機粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、ＤＯＴＡＰ；スクアレンおよび／またはグリセリルトリミリステート－ｄｙｎａｓａｎ；および酸化鉄を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、界面活性剤をさらに含む。

【００９０】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、カチオン性脂質、油、無機粒子、および界面活性剤を含む。

【００９１】

界面活性剤は、本明細書に提供されるナノ粒子の、２つの液体間、または液体および固体構成要素間の表面張力を低下させる化合物である。界面活性剤は、疎水性、親水性、または両親媒性であり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、疎水性界面活性剤を含む。用いられ得る例示的な疎水性界面活性剤としては、限定されるものではないが、ソルビタンモノラウレート（ＳＰＡＮ（登録商標）２０）、ソルビタンモノパルミテート（ＳＰＡＮ（登録商標）４０）、ソルビタンモノステアレート（ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ソルビタントリステアレート（ＳＰＡＮ（登録商標）６５）、ソルビ

タンモノオレエート（ＳＰＡＮ（登録商標）８０）、およびソルビタントリオレエート（ＳＰＡＮ（登録商標）８５）が挙げられる。

【００９２】

好適な疎水性界面活性剤は、１０もしくはそれ未満、例えば、５もしくはそれ未満、１～５、または４～５の親水性－親油性バランス（ＨＬＢ）値を有するものを含む。例えば、疎水性界面活性剤は、１～５、または４～５のＨＬＢ値を有するソルビタンエステルであり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、８～１１の親水性－親油性バランスを生じさせる、エステルの比を含む。ＨＬＢは、界面活性剤を親水性または親油性として分類するために使用される。ＨＬＢスケールは、例えば、グリフィンの方法：

【数１】

$$HLB = \frac{20M_h}{M}$$

（式中、M_hは、脂質キャリアの親水性部分の分子量であり、Ｍは、脂質キャリアの分子量である）によって計算される界面活性剤の機能の分類を提供する。ＨＬＢスケールは、下記に提供される：

ＨＬＢ＝０：完全に親油性／疎水性キャリア；

０～６のＨＬＢは、油可溶性キャリアであり；

６～９のＨＬＢは、水分散性キャリアであり；

９～２０のＨＬＢは、親水性の水溶性キャリアであり；

ＨＬＢ＝２０：完全に親水性／疎油性キャリア。

【００９３】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子または脂質キャリアは、乳化剤とも呼ばれる親水性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子または脂質キャリアは、ポリソルベートを含む。ポリソルベートは、脂肪酸でエステル化されたエトキシ化ソルビタン（ソルビトールの誘導体）に由来する油性液体である。用いられ得る例示的な親水性界面活性剤としては、限定されるものではないが、ポリソルベート、例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）、Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ、Ｓｃａｔｔｉｃｓ、Ａｌｋｅｓｔ、またはＣａｎａｒｃｅｌ；ポリオキシエチレンソルビタンエステル（ポリソルベート）；ポリソルベート８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、またはＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）；ポリソルベート６０（ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、またはＴＷＥＥＮ（登録商標）６０）；ポリソルベート４０（ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、またはＴＷＥＥＮ（登録商標）４０）；およびポリソルベート２０（ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、またはＴＷＥＥＮ（登録商標）２０）が挙げられる。一実施形態では、親水性界面活性剤は、ポリソルベート８０である。

【００９４】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子および脂質キャリアは、脂質膜（例えば、ＤＯＴＡＰなどのカチオン性脂質）によって囲まれた疎水性コアを含む。一部の実施形態では、疎水性コアは、１つまたは複数の無機粒子；ホスフェート末端脂質；および界面活性剤を含む。

【００９５】

本明細書に記載される無機固体ナノ粒子は、液状油と混合する前に、表面改変され得る。例えば、無機固体ナノ粒子の表面が親水性である場合、無機固体ナノ粒子を、疎水性分子（または界面活性剤）でコーティングして、ナノエマルジョン粒子の「油」相中の液状油との無機固体ナノ粒子の混和性を促進し得る。一部の実施形態では、無機粒子は、キャッピングリガンド、ホスフェート末端脂質、および／または界面活性剤でコーティングされる。一部の実施形態では、疎水性コアは、ホスフェート末端脂質を含む。用いられ得る例示的なホスフェート末端脂質としては、限定されるものではないが、トリオクチルホス

フィンオキシド（ＴＯＰＯ）またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）が挙げられる。一部の実施形態では、疎水性コアは、界面活性剤、例えば、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、またはアミン末端界面活性剤を含む。例示的なカルボキシレート末端界面活性剤としては、オレイン酸が挙げられる。典型的なアミン末端界面活性剤としては、オレイルアミンが挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）、オレイン酸、オレイルアミンまたはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）である。一部の実施形態では、無機固体ナノ粒子は、金属酸化物、例えば、酸化鉄であり、液状油と混合して、疎水性コアが形成される前に、界面活性剤、例えばオレイン酸、オレイルアミン、ＳＤＳ、ＤＳＰＡ、またはＴＯＰＯを使用して、無機固体ナノ粒子がコーティングされる。

【００９６】

一部の実施形態では、疎水性コアは、必要に応じてホスフェート末端脂質、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、またはアミン末端界面活性剤でコーティングされた、少なくとも１つの金属水酸化物またはオキシ水酸化物粒子を含有する１つまたは複数の無機粒子；ならびに天然に存在するまたは合成のスクアレンを含有する液状油；ＤＯＴＡＰを含むカチオン性脂質；ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含む疎水性界面活性剤；ならびにポリソルベートを含む親水性界面活性剤を含む。

【００９７】

一部の実施形態では、疎水性コアは、必要に応じてＴＯＰＯでコーティングされた、水酸化アルミニウムまたはオキシ水酸化アルミニウムナノ粒子を含有する１つまたは複数の無機ナノ粒子、ならびに天然に存在するまたは合成のスクアレンを含有する液状油；カチオン性脂質ＤＯＴＡＰ；ソルビタンモノステアレートを含む疎水性界面活性剤；およびポリソルベート８０を含む親水性界面活性剤を含む。

【００９８】

一部の実施形態では、疎水性コアは、必要に応じてホスフェート末端脂質、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、またはアミン末端界面活性剤でコーティングされた、少なくとも１つの金属水酸化物またはオキシ水酸化物粒子を含有する１つまたは複数の無機粒子；ならびに天然に存在するまたは合成のスクアレンを含有する液状油；ＤＯＴＡＰを含むカチオン性脂質；ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含む疎水性界面活性剤；ならびにポリソルベートを含む親水性界面活性剤からなる。

【００９９】

一部の実施形態では、疎水性コアは、必要に応じてＴＯＰＯでコーティングされた、水酸化アルミニウムまたはオキシ水酸化アルミニウムナノ粒子を含有する１つまたは複数の無機ナノ粒子、ならびに天然に存在するまたは合成のスクアレンを含有する液状油；カチオン性脂質ＤＯＴＡＰ；ソルビタンモノステアレートを含む疎水性界面活性剤；およびポリソルベート８０を含む親水性界面活性剤からなる。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．２％～約４０％ｗ／ｖのスクアレン、約０．００１％～約１０％ｗ／ｖの酸化鉄ナノ粒子、約０．２％～約１０％ｗ／ｖのＤＯＴＡＰ、約０．２５％～約５％ｗ／ｖのソルビタンモノステアレート、および約０．５％～約１０％ｗ／ｖのポリソルベート８０を含み得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約２％～約６％ｗ／ｖのスクアレン、約０．０１％～約１％ｗ／ｖの酸化鉄ナノ粒子、約０．２％～約１％ｗ／ｖのＤＯＴＡＰ、約０．２５％～約１％ｗ／ｖのソルビタンモノステアレート、および約０．５％～約５％ｗ／ｖのポリソルベート８０を含み得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．２％～約４０％ｗ／ｖのスクアレン、約０．００１％～約１０％ｗ／ｖの水酸化アルミニウムまたはオキシ水酸化アルミニウムナノ粒子、約０．２％～約１０％ｗ／ｖのＤＯＴＡＰ、約０．２５％～約５％ｗ／

ｖのソルビタンモノステアレート、および約０．５％～約１０％ｗ／ｖのポリソルベート８０を含み得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約２％～約６％ｗ／ｖのスクアレン、約０．０１％～約１％ｗ／ｖの水酸化アルミニウムまたはオキシ水酸化アルミニウムナノ粒子、約０．２％～約１％ｗ／ｖのＤＯＴＡＰ、約０．２５％～約１％ｗ／ｖのソルビタンモノステアレート、および約０．５％～約５％ｗ／ｖのポリソルベート８０を含み得る。

【０１００】

一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、表３に記載される少なくとも１つのナノ粒子製剤を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ＮＰ－１～ＮＰ－３０のいずれか１つを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ＮＰ－１～ＮＰ－３４のいずれか１つを含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、本明細書に提供される核酸と混合される。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、ホモジナイゼーションおよび超音波処理技法によって作製される。

【表３－１】

表 3. ナノ粒子製剤。

名称	カチオン性脂質 %(w/v)または mg/ml	油 %(w/v)または mg/ml	界面活性剤 %(w/v)または mg/ml	追加成分 %(w/v)、mg/ml、または mM
NP-1	30mg/ml の 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)クロリド	37.5mg/ml のスクアレン	37mg/ml のソルビタンモノステアレート、(2R)-2-[(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-2-ヒドロキシエチルオクタデセノエート、$C_{24}H_{46}O_6$(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、$C_{64}H_{124}O_{26}$ ポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	0.2mg Fe/ml の 12nm のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物。
NP-2	30mg/ml の 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)クロリド	37.5mg/ml のスクアレン	37mg/ml のソルビタンモノステアレート、(2R)-2-[(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-2-ヒドロキシエチルオクタデセノエート $C_{24}H_{46}O_6$ (SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、$C_{64}H_{124}O_{26}$、ポリソルベート	1mg Fe/ml の 15nm のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物

【表３－２】

			80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-3	30mg/ml の 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)クロリド	37.5mg/ml の Miglyol 812 N (飽和ココナツ油／パーム核油由来カプリルおよびカプリン脂肪酸と植物由来グリセロールのトリグリセリドエステル)	37mg/ml のソルビタンモノステアレート、(2R)-2-[(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-2-ヒドロキシエチルオクタデセノエート $C_{24}H_{46}O_6$ (SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、$C_{64}H_{124}O_{26}$ ポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	0.2mg Fe/ml の 15nm のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物
NP-4	30mg/ml の 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)クロリド	37.5mg/ml の Miglyol 812 N (飽和ココナツ油／パーム核油由来カプリルおよびカプリン脂肪酸と植物由来グリセロールのトリグリセリドエステル)	37mg/ml のソルビタンモノステアレート、(2R)-2-[(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-2-ヒドロキシエチルオクタデセノエート、$C_{24}H_{46}O_6$)(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、$C_{64}H_{124}O_{26}$、ポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	1mg Fe/ml の 15nm のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物。

【表３－３】

NP-5	30mg/ml の DOTAP クロリド	37.5mg/ml のスクアレン	37mg/ml のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	1mg/ml のトリオクチルホスフィンオキシド(TOPO)コーティング水酸化アルミニウム(Alhydrogel(登録商標) 2%) 粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物
NP-6	30mg/ml の DOTAP クロリド	37.5mg/ml のソラネソール(Cayman chemicals)	37mg/ml のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	0.2mg Fe/ml のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム
NP-7	30mg/ml の DOTAP クロリド	37.5mg/ml のスクアレン 2.4mg/ml の Dynasan 114	37mg/ml のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	10mM のクエン酸ナトリウム
NP-8	4mg/ml の DOTAP クロリド	43mg/ml のスクアレン	5mg/ml のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 5mg/ml のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	10mM のクエン酸ナトリウム
NP-9	7.5mg/ml の 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)クロリド	9.4mg/ml のスクアレン ((6E,10E,14E,18E)-	9.3mg/ml のソルビタンモノステアレート (2R)-2-	0.05mg/ml の 15 ナノメートルの超常磁性酸化鉄 (Fe_3O_4)

【表３－４】

		2,6,10,15,19,23-ヘキサメチルテトラコサ-2,6,10,14,18,22-ヘキサン、$C_{30}H_{50}$) 0.63mg/ml のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標))	[(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル]-2-ヒドロキシエチルオクタデセノエート、$C_{24}H_{46}O_6$)(SPAN(登録商標)60) 9.3mg/ml のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、$C_{64}H_{124}O_{26}$、ポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	10mM のクエン酸ナトリウム二水和物
NP-10	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.75%のスクアレン	0.5%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 0.5%のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-11	3.0%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 3.75%のスクアレン	3.7%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 3.7%のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-12	0.4%の DOTAP	4.3%のスクアレン	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 0.5%のポリソルベート 80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-13	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリ	2.0%のポリソルベー	

【表３－５】

		ミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	ト80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-14	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-15	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	0.25%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-16	0.4%の DOTAP	5%のスクアレン	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-17	0.4%の DOTAP	5%のスクアレン	0.5%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 2%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-18	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-	2%のソルビタントリオレエート	

【表３－６】

		dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	(SPAN(登録商標)85) 2%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-19	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.75%のスクアレン	0.5%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 0.5%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-20	3.0%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 3.75%のスクアレン	3.7%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 3.7%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-21	0.4%の DOTAP	4.3%のスクアレン	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 0.5%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80	1%の水酸化アルミニウム
NP-22	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-23	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標))	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85)	1%の水酸化アルミニウム

【表３－７】

		4.08%のスクアレン	2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80	
NP-24	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	0.25%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-25	0.4%の DOTAP	5%のスクアレン	0.5%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2.0%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-26	0.4%の DOTAP	5%のスクアレン	0.5%のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 2%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-27	0.4%の DOTAP	0.25%のグリセリルトリミリステート-dynasan(DYNASAN 114(登録商標)) 4.08%のスクアレン	2%のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 2%のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	1%の水酸化アルミニウム
NP-28	0.5～5.0mg/ml の DOTAP	0.2～10%(v/v)のスクアレン	0.01～2.5%(v/v)のポリソルベート80(TWEEN(登録	

【表３－８】

			商標)80)	
NP-29	0.4%(w/w)の DOTAP	4.3%(w/w)のスクアレン	0.5%(w/w)のソルビタントリオレエート(SPAN(登録商標)85) 0.5%(w/w)のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	
NP-30	30mg/ml の DOTAP クロリド	37.5mg/ml のスクアレン	37mg/ml のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	10mM のクエン酸ナトリウム
NP-31	30mg/ml の DOTAP クロリド	37.5mg/ml のスクアレン	37mg/ml のソルビタンモノステアレート(SPAN(登録商標)60) 37mg/ml のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	0.4mg Fe/ml の 5 nm のオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子 10mM のクエン酸ナトリウム二水和物
NP-32	0.8～1.6mg/ml の DOTAP クロリド	4.5%のスクアレン	0.5%(w/w)のソルビタントリオレエート(SPAN 85(登録商標)) 0.5%(w/w)のポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)	10mM のクエン酸ナトリウム
NP-33	45～55 mol%のイオン化カチオン性脂質 8～12 mol %のジステアロイ	35～42 mol %のコレステロール	1.25～1.75 mol % の PEG2000-DMG	

【表３－９】

	ルホスファチジルコリン(DSPC)			
NP-34	50 mol%の D-Lin-MC3-DMA(MC3) 10 mol%のジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)	38.5%のコレステロール	1.5%の PEG-脂質	

【０１０１】
一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰ、スクアレンを含み、固体粒子を含まない。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰ、スクアレン、および酸化鉄粒子を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、免疫刺激物質を含む。一部の実施形態では、免疫刺激物質は、スクアレンである。一部の実施形態では、免疫刺激物質は、Ｍｉｇｌｙｏｌ ８１０またはＭｉｇｌｙｏｌ ８１２である。Ｍｉｇｌｙｏｌ ８１０は、飽和カプリルおよびカプリン脂肪酸とグリセロールのトリグリセリドエステルである。Ｍｉｇｌｙｏｌ ８１２は、飽和ココナツ油／パーム核油由来カプリルおよびカプリン脂肪酸と植物由来グリセロールのトリグリセリドエステルである。一部の実施形態では、免疫刺激物質は、産生されるタンパク質の総量を減少させ得るが、本明細書に提供される組成物に対する免疫応答を増加させ得る（例えば、ワクチンとして送達される場合）。一部の実施形態では、免疫刺激物質は、産生されるタンパク質の総量を増加させ得るが、本明細書に提供される組成物に対する免疫応答を減少させ得る。

【０１０２】
本明細書に提供されるナノ粒子は、さまざまな平均直径のサイズのものであり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約２０ナノメートル（ｎｍ）～約２００ｎｍの範囲の平均直径（ｚ平均流体力学直径、動的光散乱によって測定される）を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子のｚ平均直径は、約２０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約２０ｎｍ～約１００ｎｍ、約２０ｎｍ～約８０ｎｍ、約２０ｎｍ～約６０ｎｍの範囲である。一部の実施形態では、ナノ粒子のｚ平均直径は、約４０ｎｍ～約２００ｎｍ、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約４０ｎｍ～約１００ｎｍ、約４０ｎｍ～約９０ｎｍ、約４０ｎｍ～約８０ｎｍ、または約４０ｎｍ～約６０ｎｍの範囲である。一実施形態では、ナノ粒子のｚ平均直径は、約４０ｎｍ～約８０ｎｍである。一部の実施形態では、ナノ粒子のｚ平均直径は、約４０ｎｍ～約６０ｎｍである。一部の実施形態では、ナノ粒子は、最大で１００ｎｍの直径である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、５０～７０ｎｍの直径である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、４０～８０ｎｍの直径である。一部の実施形態では、ナノ粒子の疎水性コア内の無機粒子（例えば、酸化鉄）は、約３ｎｍ～約５０ｎｍの範囲の平均直径（数加重平均直径）であり得る。例えば、無機粒子は、約５ｎｍ、約１０ｎｍ、約１５ｎｍ、約２０ｎｍ、約２５ｎｍ、約３０ｎｍ、約３５ｎｍ、約４０ｎｍ、約４５ｎｍ、または約５０ｎｍの平均直径を有し得る。一部の実施形態では、エステルおよび脂質の比は、３０ｎｍ～２００ｎｍの粒子径を生じさせる。一部の実施形態では、エステルおよび脂質の比は、４０ｎｍ～７０ｎｍの粒子径を生じさせる。

【０１０３】
本明細書に提供されるナノ粒子は、多分散指数（ＰＤＩ）によって特徴付けられ得、これは、サイズ分布に関するそれらの品質の指標である。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子の平均多分散指数（ＰＤＩ）は、約０．１～約０．５の範囲である。

一部の実施形態では、ナノ粒子の平均ＰＤＩは、約０．２～約０．５、約０．１～約０．４、約０．２～約０．４、約０．２～約０．３、または約０．１～約０．３の範囲であり得る。

【０１０４】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．１：１～約２０：１、約０．５：１～約１２：１、約０．５：１～約９：１、約０．５：１～約５：１、約０．５：１～約３：１、または約０．５：１～約１：１の範囲の油の界面活性剤に対するモル比を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．１：１～約２：１、約０．２：１～約１．５：１、約０．３：１～約１：１、約０．５：１～約１：１、または約０．６：１～約１：１の範囲の親水性界面活性剤の脂質に対する比を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．１：１～約５：１、約０．２：１～約３：１、約０．３：１～約２：１、約０．５：１～約２：１、または約１：１～約２：１の範囲の疎水性界面活性剤の脂質に対する比を含む。

【０１０５】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるナノ粒子は、約０．２％～約４０％ｗ／ｖの液状油、約０．００１％～約１０％ｗ／ｖの無機固体ナノ粒子、約０．２％～約１０％ｗ／ｖの脂質、約０．２５％～約５％ｗ／ｖの疎水性界面活性剤、および約０．５％～約１０％ｗ／ｖの親水性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、脂質はカチオン性脂質を含み、油はスクアレンを含み、および／または疎水性界面活性剤は、ソルビタンエステルを含む。

組合せ組成物

【０１０６】

本明細書に記載されるナノ粒子、およびがん関連タンパク質、またはがん関連タンパク質結合タンパク質をコードする核酸を含む組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される核酸は、本明細書に提供される脂質キャリアに組み込まれるか、それと会合するか、またはそれと複合体化して、脂質キャリア－核酸複合体を形成する。脂質キャリア－核酸複合体は、非共有結合性相互作用を介して、または可逆的な共有結合性相互作用を介して形成される。

【０１０７】

本明細書に提供される多数のナノ粒子を含むナノエマルジョンが本明細書にさらに提供される。一部の実施形態では、核酸は、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをさらにコードする。一部の実施形態では、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼは、ウイルスＲＮＡポリメラーゼである。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、タンパク質をコードする核酸配列と同じ核酸鎖上にある（例えば、シス）。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、タンパク質をコードする核酸配列と異なる核酸鎖上にある（例えば、トランス）。一部の実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼをコードする核酸は、ＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、がん関連タンパク質、腫瘍抗原、ネオ抗原、がん治療用抗体、またはその機能的断片をコードする核酸配列は、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、本明細書に提供されるがん関連タンパク質およびがん治療用抗体は、ＤＮＡによってコードされる。包含のためのナノ粒子としては、限定されないが、ＮＰ－１～ＮＰ－３１のいずれか１つ、またはＮＰ－１～ＮＰ－３４のいずれか１つが挙げられる。包含のための核酸としては、限定されないが、配列番号１、２、７５、７６、８８、８９のいずれか１つもしくは多数を含む領域を含むもの、および／または配列番号３～７０、７７、７８、８７のいずれか１つに示されるアミノ酸配列をコードするものが挙げられる。一部の実例では、核酸は、ＲＮＡポリメラーゼをコードする領域、例えば、配列番号７１の配列を含む領域をさらに含む。

【０１０８】

本明細書に提供される組成物は、窒素：ホスフェート（Ｎ：Ｐ）のモル比によって特徴付けられ得る。Ｎ：Ｐの比は、窒素を含有するナノ粒子中のカチオン性脂質の量、および負に荷電したホスフェートを含有する組成物中で使用される核酸の量によって決定される

。脂質キャリアの核酸に対するモル比は、核酸の送達効率を増加させる、核酸保持ナノエマルジョン組成物が抗原に対する免疫応答を誘発する能力を増加させる、核酸保持ナノエマルジョン組成物が対象において抗原に対する抗体価の生成を誘発する能力を増加させるように選択することができる。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、窒素のホスフェートに対するモル比によって特徴付けられ得る脂質キャリアの核酸に対するモル比を有し、これは、約０．０１：１～約１０００：１、例えば、約０．２：１～約５００：１、約０．５：１～約１５０：１、約１：１～約１５０：１、約１：１～約１２５：１、約１：１～約１００：１、約１：１～約５０：１、約１：１～約５０：１、約５：１～約５０：１、約５：１～約２５：１、または約１０：１～約２０：１の範囲であり得る。ある特定の実施形態では、窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの核酸に対するモル比は、約１：１～約１５０：１、約５：１～約２５：１、または約１０：１～約２０：１の範囲である。一実施形態では、ナノエマルジョン組成物のＮ：Ｐのモル比は、約１５：１である。一部の実施形態では、ナノ粒子は、膜に共有結合的に付着した本明細書に提供される核酸を含む。

【０１０９】

本明細書に提供される組成物は、油の界面活性剤に対するモル比によって特徴付けられ得る。一部の実施形態では、油の界面活性剤に対する比は、スクアレン：ＤＯＴＡＰ、疎水性界面活性剤、および親水性界面活性剤のモル比である。一部の実施形態では、油の界面活性剤に対する比は、スクアレン：ＤＯＴＡＰ、ソルビタンモノステアレート、およびポリソルベート８０のモル比である。一部の実施形態では、油の界面活性剤に対するモル比は、約０．１：１～約２０：１、約０．５：１～約１２：１、約０．５：１～約９：１、約０．５：１～約５：１、約０．５：１～約３：１、または約０．５：１～約１：１の範囲である。一部の実施形態では、油の界面活性剤に対するモル比は、少なくとも約０．１：１、少なくとも約０．２：１、少なくとも約０．３：１、少なくとも約０．４：１、少なくとも約０．５：１、少なくとも約０．６：１、少なくとも約０．７：１である。一部の実施形態では、油の界面活性剤に対するモル比は、少なくとも約０．４：１から最大で１：１である。

【０１１０】

本明細書に提供される組成物は、親水性界面活性剤の脂質（例えば、カチオン性脂質）に対する比によって特徴付けられ得る。一部の実施形態では、親水性界面活性剤の脂質に対する比は、約０．１：１～約２：１、約０．２：１～約１．５：１、約０．３：１～約１：１、約０．５：１～約１：１、または約０．６：１～約１：１の範囲である。本明細書に提供される組成物は、疎水性界面活性剤の脂質（例えば、カチオン性脂質）に対する比の範囲によって特徴付けられ得る。一部の実施形態では、疎水性界面活性剤の脂質に対する比は、約０．１：１～約５：１、約０．２：１～約３：１、約０．３：１～約２：１、約０．５：１～約２：１、または約１：１～約２：１の範囲である。

【０１１１】

ソルビタン脂肪酸エステル、エトキシ化ソルビタンエステル、カチオン性脂質、免疫刺激物質、およびＲＮＡを含む乾燥組成物が本明細書に提供される。ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰ、免疫刺激物質、およびＲＮＡを含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。

熱的に安定な乾燥および凍結乾燥がんワクチン

【０１１２】

乾燥または凍結乾燥組成物およびワクチンが本明細書に提供される。好適な希釈剤および薬学的に許容される担体中で再構成される、本明細書に提供される乾燥または凍結乾燥組成物を含む医薬組成物が本明細書にさらに提供される。一部の実施形態では、希釈剤は、水性である。一部の実施形態では、希釈剤は、水である。

【０１１３】

凍結乾燥組成物は、組成物を凍結すること、それに続いて、圧力を低下させること、お

よび昇華による氷の除去を含む低温脱水プロセスによって作製される。ある特定の事例では、凍結乾燥は、脱着プロセスによる結合水分子の除去も含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、噴霧乾燥される。噴霧乾燥は、溶液をアトマイザーを通して供給して、スプレーを作出し、その後、これを、加熱ガス流に曝露して、迅速な蒸発を促進することによるプロセスである。十分な液体質量が蒸発したら、液滴中の残った固体材料は、粒子を形成し、次いで、これは、ガス流から分離される（例えば、フィルターまたはサイクロンを使用して）。乾燥は、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物を、既存のｍＲＮＡワクチンの貯蔵のために必要な零下温度と比較してより高い温度（例えば４℃超）での貯蔵することに役立つ。一部の実施形態では、本明細書に提供される乾燥組成物および凍結乾燥組成物は、（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、（ｉ）疎水性コア；（ｉｉ）１つまたは複数の無機ナノ粒子；および（ｉｉｉ）１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；（ｂ）１つまたは複数の核酸；ならびに（ｃ）少なくとも１つの凍結保護物質を含む。一部の実施形態では、凍結保護物質は、スクロース、マルトース、トレハロース、マンニトール、グルコース、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。凍結保護物質の追加の例としては、限定されるものではないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、グリセロール、プロピレングリコール、エチレングリコール、３－Ｏ－メチル－Ｄ－グルコピラノース（３－ＯＭＧ）、ポリエチレングリコール（olyethylene glycol）（ＰＥＧ）、１，２－プロパンジオール、アセトアミド、トレハロース、ホルムアミド、糖、タンパク質、および炭水化物が挙げられる。

【０１１４】

一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物および方法は、少なくとも１つの凍結保護物質を含む。包含のための例示的な凍結保護物質は、限定されるものではないが、スクロース、マルトース、トレハロース、マンニトール、またはグルコース、およびそれらの任意の組合せである。一部の実施形態では、包含のための追加のまたは代替の凍結保護物質は、ソルビトール、リビトール、エリスリトール（erthritol）、トレイトール、エチレングリコール、またはフルクトースである。一部の実施形態では、包含のための追加のまたは代替の凍結保護物質は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、グリセロール、プロピレングリコール、エチレングリコール、３－Ｏ－メチル－Ｄ－グルコピラノース（３－ＯＭＧ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、１，２－プロパンジオール、アセトアミド、トレハロース、ホルムアミド、糖、タンパク質、および炭水化物である。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約１％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖ、好ましくは、約１０％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖ、より好ましくは、約１０％ｗ／ｖで存在する。本開示のある特定の態様では、凍結保護物質は、スクロースである。本開示の一部の態様では、凍結保護物質は、マルトースである。本開示の一部の態様では、凍結保護物質は、トレハロースである。本開示の一部の態様では、凍結保護物質は、マンニトールである。本開示の一部の態様では、凍結保護物質は、グルコースである。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２５、３５０、３７５、４００、４５０、５００ｍｇまたはそれよりも多くの量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約５０～約５００ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約２００～約３００ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約２５０ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、凍結乾燥組成物の少なくとも約５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５またはそれよりも多い重量パーセントの量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、凍結乾燥組成物の約９５重量％の量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、凍結乾燥組成物の８０～９８％、８５～９８％、９０～９８％、または９４～９６重量％の量で存在する。一部の実施形態では、凍結保護物質は、糖である。一部の実施形態では、糖は、スクロース、マルトース、トレハロース、マンニトール、またはグルコ

ースである。一部の実施形態では、糖は、スクロースである。一部の実施形態では、スクロースは、約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３２５、３５０、３７５、４００、４５０、５００ｍｇまたはそれよりも多くの量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、約５０～約５００ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、約２００～約３００ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、約２５０ｍｇの量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、凍結乾燥組成物の少なくとも約５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５またはそれよりも多い重量パーセントの量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、凍結乾燥組成物の約９５重量％の量で存在する。一部の実施形態では、スクロースは、凍結乾燥組成物の８０～９８％、８５～９８％、９０～９８％、または９４～９６重量％の量で存在する。

【０１１５】

一部の実施形態では、凍結保護物質は、スクロースである。一部の実施形態では、凍結保護物質は、少なくとも約０．１％ｗ／ｖの濃度である。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約１％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖの濃度である。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約１０％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖの濃度である。一部の実施形態では、凍結保護物質は、約１０％ｗ／ｖの濃度である。

【０１１６】

一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、熱的に安定である。組成物は、組成物が、熱または低温の作用に抵抗し、所与の温度で分解から核酸分子を保護する能力などのその性質を維持する場合に、熱的に安定であると考えられる。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、摂氏約２５度（℃）または標準的な室温で熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、約４５℃で熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、約－２０℃で熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、約２℃～約８℃で熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、少なくとも約－８０℃、少なくとも約－２０℃、少なくとも約０℃、少なくとも約２℃、少なくとも約４℃、少なくとも約６℃、少なくとも約８℃、少なくとも約１０℃、少なくとも約２０℃、少なくとも約２５℃、少なくとも約３０℃、少なくとも約３７℃、最高で４５℃の温度で熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、少なくとも約５日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約１か月間、最大で３か月間、熱的に安定である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、少なくとも約４℃から最高で３７℃の温度で、少なくとも約５日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約１か月間、最大で３か月間、貯蔵される。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物およびワクチン組成物は、少なくとも約２０℃から最高で２５℃の温度で、少なくとも約５日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約１か月間、最大で３か月間、貯蔵される。

【０１１７】

凍結乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；１つまたは複数の核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップを含む方法も本明細書に提供される。

【０１１８】

噴霧乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；１つまたは複数の核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップを含む方法が本明細書にさらに提供される。

【０１１９】

凍結乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；１つまたは複数の核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップ；ならびに好適な希釈剤中で凍結乾燥組成物を再構成するステップを含む方法が本明細書にさらに提供される。

【０１２０】

噴霧乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；１つまたは複数の核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップ；ならびに好適な希釈剤中で噴霧乾燥組成物を再構成するステップを含む方法が本明細書にさらに提供される。

医薬組成物

【０１２１】

本明細書に提供される組成物を含む懸濁液が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される懸濁液は、本明細書に提供される多数のナノ粒子または組成物を含む。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、懸濁液、必要に応じて、均質な懸濁液である。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、エマルジョン形態である。

【０１２２】

本明細書に提供される組成物を含む医薬組成物も本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物は、薬学的に許容される塩、賦形剤、および／または担体と組み合わされて、医薬組成物を形成する。薬学的な塩、賦形剤、および担体は、投与の経路、標的組織の場所、および薬物の送達の時間経過に基づいて選択され得る。薬学的に許容される担体または賦形剤としては、医薬品投与に適合する、溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられ得る。

【０１２３】

一部の実施形態では、医薬組成物は、固体、半固体、液体または気体（エアロゾル）の形態である。注射用調製物、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、公知技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョンであってもよい。中でも、用いられ得る許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の固定油が、溶媒または分散媒として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または使用の前に、滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散され得る無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【０１２４】
経口投与のための固形剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固形剤形において、封入または非封入コンジュゲートは、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、ならびに／または（ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などのフィラーもしくは増量剤、（ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、（ｃ）グリセロールなどの保水剤、（ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（ｅ）パラフィンなどの溶解抑制剤、（ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収加速剤、（ｇ）例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、（ｈ）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、ならびに（ｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の事例では、剤形はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。

投薬

【０１２５】
本明細書に提供される組成物は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬単位形態に製剤化されてもよい。投薬単位形態は、処置される対象のために適切な本明細書に提供される組成物の物理的に別個の単位である。しかしながら、本明細書に提供される組成物の総使用量が、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。本明細書に提供される任意の組成物について、治療有効用量は、細胞培養アッセイ、またはマウス、ウサギ、イヌ、ブタ、もしくは非ヒト霊長類などの動物モデルにおいて最初に推定され得る。対象としては、限定されないが、家畜動物または飼育動物（限定されないが、ブタ、ウシ、ウマ、水牛、ブタ、アヒル、ガチョウ、ニワトリ、シチメンチョウ、魚を含む）、ならびにヒトが挙げられる。投薬は、獣医学的またはヒト治療的使用のためであってもよい。動物モデルも、投与の望ましい濃度範囲および経路を達成するために使用される。次いで、そのような情報は、ヒトにおける投与のための有用な用量および経路を決定するために使用することができる。本明細書に提供される組成物の治療有効性および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順、例えば、ＥＤ$_{50}$（集団の５０％で治療的に有効な用量）およびＬＤ$_{50}$（集団の５０％で致死的な用量）によって決定することができる。毒性効果の治療効果に対する用量比は、治療指数であり、これは、ＬＤ$_{50}$／ＥＤ$_{50}$の比として表すことができる。大きな治療指数を示す医薬組成物は、一部の実施形態では、有用であり得る。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒト使用のための投薬量の範囲を処方するのに使用され得る。

投与

【０１２６】
それを必要とする対象に投与するための組成物および医薬組成物が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に提供される組成物を対象に投与することを可能にする形態である。

【０１２７】
一部の実施形態では、投与は、局所投与または全身投与である。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介した投与のため／それを介した投与における使用のために製剤化される。一部の実施形態では、投与は、１、２、４、６、８、１２、２４、３６、または４８時間ごとである。一部の実施形態では、投与は、毎日、毎週、または毎月である。一部の実施形態では、投与は、少なくとも約２８日または５６日ごとに繰り返される。

【０１２８】

一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物の単回の投薬が、対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物または医薬組成物は、２回の投薬によって対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物または医薬組成物の２回目の投薬は、１回目の投薬の約２８日後または５６日後に投与される。一部の実施形態では、１回目の投薬が投与され、２回目の投薬は、約１４日後、または約２１日後、または約２８日後、または約３５日後、または約４２日後、または約４９日後、または約５６日後、または約６３日後、または約７０日後、または約７７日後、または約８４日後に投与される。一部の実施形態では、２回目の投薬は、１回目の投薬の投与の約１０～９０日後、または１回目の投薬の投与の約１５～８５日後、または１回目の投薬の投与の約２０～８０日後、または１回目の投薬の投与の約２５～７５日後、または１回目の投薬の投与の約３０～７０日後、または１回目の投薬の投与の約３５～６５日後、または１回目の投薬の投与の約４０～６０日後に投与される。

【０１２９】

一部の実施形態では、本明細書に提供される組成物または医薬組成物の追加の、例えば、３回またはそれよりも多くの投薬が、対象に投与される。一部の実施形態では、追加の投薬は、２回目の投薬の投与の約１か月後、２回目の投薬の投与の約２か月後、２回目の投薬の投与の約３か月後、２回目の投薬の投与の約４か月後、２回目の投薬の投与の約５か月後、２回目の投薬の投与の約６か月後、２回目の投薬の投与の約７か月後、２回目の投薬の投与の約８か月後、２回目の投薬の投与の約９か月後、２回目の投薬の投与の約１０か月後、２回目の投薬の投与の約１１か月後、２回目の投薬の投与の約１２か月後、２回目の投薬の投与の約１３か月後、２回目の投薬の投与の約１４か月後、２回目の投薬の投与の約１５か月後、２回目の投薬の投与の約１６か月後、２回目の投薬の投与の約１７か月後、または２回目の投薬の投与の約１８か月後に投与される。

方法

【０１３０】

対象における疾患を処置または防止する方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、がんの処置のために使用される。一部の実施形態では、がんは、固形がんまたは血液がんである。一部の実施形態では、固形がんは、癌腫、黒色腫、または肉腫である。一部の実施形態では、血液がんは、リンパ腫または白血病である。一部の実施形態では、がんは、転移性がんである。一部の実施形態では、がんは、皮膚がんである。一部の実施形態では、皮膚がんは、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである。一部の実施形態では、対象は、肺がんを有する。一部の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である。一部の実施形態では、ＮＳＣＬＣは、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓がんである。一部の実施形態では、膵臓がんは、膵臓腺癌または膵臓外分泌がんである。一部の実施形態では、膵臓がんは、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである。一部の実施形態では、がんは、前立腺がんである。

【０１３１】

対象におけるがんの処置のための個別化処置が本明細書に提供される。本明細書に提供される個別化処置は、本明細書に提供されるがん関連タンパク質の発現および／またはがんを有すると特定された対象の特定の遺伝子型を合わせることができる。例えば、対象は、がんの特定のサブタイプ（例えば、ＮＳＣＬＣ肺がん）を引き起こすことが公知である発癌ドライバー遺伝子（例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２ＣまたはＧ１２Ｄ）における特異的な突然変異について試験され得る。発癌ドライバー突然変異は、がんの開始および維持の両方の原因となる遺伝的突然変異である。一部の実施形態では、対象は、発癌ドライバー遺伝子またはバイオマーカーに突然変異を有するとして特定される。発癌ドライバー遺伝子／バイオマーカーおよびそれらの関連するがん型の非限定的な例としては、：乳がん：ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＴＰ５３、ＴＴＮ、ＦＬＧ、ＯＢＳＣＮ、ＥＲＢＢ２、ＧＡＴＡ

３、ＦＧＦＲ１、ＣＣＮＤ１、ＰＩＫ３ＣＡ、ＣＡＣＮＡ１Ｃ、ＡＲＨＧＡＰ３５、ＡＲＩＤ５Ｂ、ＢＩＲＣ６、ＣＤＨ１、ＣＴＣＦ、ＤＳＰＰ、ＨＤＡＣ９、ＫＤＭ５Ｂ、ＭＡＳＴ１、ＭＥＦ２Ａ、 ＮＣＯＲ２、ＳＥＴＤ１Ａ、ＳＸＬ２、ＲＩＤ１Ａ、ＣＴＮＮＤ１、ＮＵＰ１０７、ＣＨＤ８、ＦＡＮＣＩ、ＣＨＤ９、ＣＴＣＦ、ＫＥＡＰ１、ＰＣＤＨ１８、ＬＡＭＡ２、ＨＤＡＣ９、ＡＲＦＧＥＦ１、ＭＬＬＴ４、ＮＲＫ、ＦＯＸＯ３、ＣＤＫＮ２Ａ、ＭＡＰ３Ｋ１、ＧＰＳ２、ＲＯＣＫ２、ＲＹＲ２、ＰＧＲ、ＳＴＡＴ６、ＰＩＫ３ＣＤ、ＣＴＣＦ、ＣＤＨ１、ＧＡＴＡ３、ＡＫＴ１；胃がん：ＡＤＣＹ３、ＢＣＬ６Ｂ、ＣＡＣＮＡ１Ｃ、ＦＲＭＤ４Ａ、ＮＩＤ１、ＲＯＣＫ２；膵臓がん：ＡＲＨＧＡＰ３５、ＣＡＣＮＡ１Ｃ、ＧＲＩＡ３、ＰＤＡＣ、ＰＡＬＢ２、ＫＲＡＳ、ＣＤＫＮ２Ａ、ＴＰ５３、およびＳＭＡＤ４；肺がん：ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ＫＲＡＳ、ＡＬＫ、ＡＬＫ Ｌ１１９６Ｍ、ＡＬＫ Ｃ１１５６Ｙ、ＥＭＬ４－ＡＬＫ、ＥＲＢＢ３、ＥＲＢＢ４、ＶＥＧＦＲ、ＮＢＰＦ１２、ＮＴＲＫ、ＲＯＣＫ２、ＲＹＲ２、ＳＣＡＦ１１、ＳＤＫ２、ＳＴＡＴ６；前立腺がん：ＳＬＣ４５Ａ３、ＤＮＡＨ１２、ＤＳＰＰ、ＫＲＡＳ、ＰＣＤＨ１１Ｘ；卵巣がん：ＤＮＡＨ１４、ＰＧＲ、ＰＩＫ３ＣＤ、ＴＴＮ；結腸がん：ＬＡＭＡ１、ＰＩＫ３ＣＤ、ＴＴＮ；膀胱：ＲＹＲ２；皮膚：ＢＲＡＦ Ｖ６００、ＮＲＡＳ、ＮＲＡＳ Ｑ６１Ｌ／Ｒ、ＧＮＡＱ、ＧＮＡ１１、ＡＣ１、ＰＰＰ６Ｃ、ＲＡＣ１、ＰＰＰ６Ｃ、ＳＴＫ１９が挙げられる。

【０１３２】

一部の実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象における免疫応答をモジュレートするステップを含む。一部の実施形態では、対象における免疫応答は、（ａ）組成物をがんを有する対象に投与するステップであって、組成物が、少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、多数のがん関連タンパク質をコードする配列を含み、ここで、投与するステップの前に、多数のがん関連タンパク質が、対象の非がん細胞と比較して存在が増加しているか、または対象の非がん細胞と比較して配列改変を含む、少なくとも１つの核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、ステップを含む方法によってモジュレートされる。本明細書に提供される方法は、対象から得られたがん細胞を含む試料から、核酸配列情報またはアミノ酸配列情報を得るステップをさらに含んでいてもよい。がん細胞および非がん細胞は、例えば、外科手術、生検、採血、鼻スワブ、パップテスト、大腸内視鏡検査、尿検査などを含む任意の方法によって、対象から得ることができる。一部の実施形態では、がん細胞は、循環がん細胞である。核酸配列情報は、対照としての役割を果たす同じ対象由来の非がん細胞を含む試料から得ることができる。配列情報は、がん細胞試料および非がん細胞試料の間で比較して、がん細胞配列情報に存在する体細胞突然変異を特定し、それによって、対象における１つまたは複数のがん関連タンパク質またはがん細胞マーカーを特定することができる。配列情報は、限定されるものではないが、例えば、シークエンシング、ＰＣＲ、逆転写酵素ＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ）、プロテオミクス、免疫吸着アッセイ、およびＲＮＡ－ｓｅｑを含む任意の方法によって、試料から得ることができる。配列情報を使用して、以下の性質の１つまたは複数を有する免疫原性エピトープを分類することができる：（ｉ）エピトープは、転写物に存在する；（ｉｉ）エピトープは、タンパク質コード領域に存在する；（ｉｉｉ）エピトープは、アミノ酸配列の変化を導入する；および（ｉｖ）エピトープは、ＭＨＣ結合を示すと予測される。これらの性質は、対象への投与のための個別化ワクチン組成物において使用するがん関連タンパク質およびがん細胞マーカーを特定するために有用である。対象のがん細胞におけるがん関連タンパク質エピトープの特定の後、本明細書に提供される方法は、多数の本明細書に提供されるがん関連タンパク質をコードする少なくとも１つの核酸；および／または本明細書に提供されるがん関連タンパク質に結合する抗体をコードする核酸を生成するステップを含む。

【０１３３】

対象におけるがんの個別化処置のための方法であって、（ａ）対象が腫瘍を有することを示すアッセイの結果を受け取るステップであって、腫瘍が、がん関連タンパク質を含む

、ステップ；および（ｂ）組成物を対象に投与するステップであって、組成物が、（ａ）におけるがん関連タンパク質をコードする少なくとも１つの核酸を含み、それによって、対象におけるがんを処置する、ステップを含む、方法が本明細書に提供される。対象におけるがんの個別化処置のための方法であって、（ａ）対象が腫瘍を有することを示すアッセイの結果を受け取るステップであって、腫瘍が、がん関連タンパク質を含む、ステップ；および（ｂ）組成物を対象に投与するステップであって、組成物が、（ａ）におけるがん関連タンパク質に特異的に結合する抗体をコードする少なくとも１つの核酸を含み、それによって、対象におけるがんを処置する、ステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。一部の実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるナノ粒子をさらに含む。一部の実施形態では、核酸は、本明細書に記載されるレプリコン配列をさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象における重症度、腫瘍サイズ、腫瘍体積、または腫瘍発生の出現率の低減を提供する。

【０１３４】

一部の実施形態では、対象は、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）ＮｅｗＹｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーター－カテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片からなる群から選択されるがん関連タンパク質を含む腫瘍を有する。一部の実施形態では、対象は、表１から選択されるがん関連タンパク質を含む腫瘍を有する。

【０１３５】

対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、本明細書に提供される組成物または本明細書に提供される医薬組成物をがんを有する対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。本明細書に提供される組成物は、がんについて対象を免疫するために予防的に投与することもできる。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、皮膚がんまたは肺がんについて対象を予防的に免疫するために使用される。一部の実施形態では、対象は、本明細書に記載されるがんを発生するリスクがある。一部の実施形態では、投与は、投与なしの腫瘍を有する対象と比較して、対象における腫瘍の発生、サイズ、体積、および／または頻度の低減を提供する。

キット
【０１３６】
本明細書に提供される組成物、本明細書に提供される医薬組成物；および必要に応じて、対象への投与のための送達システムを含むキットが本明細書に提供される。本明細書に記載されるキットは、凍結乾燥された試薬、および必要に応じて、水和のための試薬を含んでいてもよい。本明細書に記載されるキットはまた、凍結乾燥されていない試薬を含んでいてもよい。一部の実施形態では、キットは、それぞれ、脂質キャリアおよび核酸を含む、２つまたはそれよりも多くの別々のユニットを含む。
【０１３７】
一部の実施形態では、キットは、脂質キャリアおよび核酸を含むユニットを含む。一部の実施形態では、キットは、乾燥組成物の水和のための試薬を含むユニットをさらに含む。一部の実施形態では、水和のための試薬は、水を含む。
【０１３８】
一部の実施形態では、キットは、１つまたは複数の界面活性剤をさらに含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物の製剤は、投与のために単一の容器中で調製される。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物の製剤は、ナノ粒子キャリアから核酸を分離して、投与のために２つの容器中で調製される。本明細書で使用される場合、「容器（ｃｏｎｔａｉｎｅｒ）」としては、容器（ｖｅｓｓｅｌ）、バイアル、アンプル、管、カップ、ボックス、ボトル、フラスコ、ジャー、ディッシュ、単一ウェルもしくは複数ウェルの器具のウェル、リザーバー、タンクなど、または本明細書に開示される組成物が、入れられ、貯蔵され、および／もしくは輸送され得、ならびに内容物を取り出すためにアクセスされ得る他のデバイスが挙げられる。そのような容器の例としては、針および注射器を使用する内容物の抜き取りに適合するゴム栓または他のシール手段を有するものを含む、ガラスおよび／もしくはプラスチックのシールされたまたは再シール可能な管およびアンプルが挙げられる。一部の実行では、容器は、ＲＮａｓｅを含まない。
【０１３９】
一部の実施形態では、キットは、（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の脂質、および１つまたは複数の界面活性剤を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む。
例示的な実施形態
【０１４０】
脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書に提供される。がん関連タンパク質が、黒色腫細胞によって発現されるタンパク質である、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つと少なくとも８５％同一である配列領域を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントが、配列番号３～４７、７７、７８、８７、９０の１つに示されるアミノ酸配列を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、脂質キャリアを有する複合体中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡポリメラーゼをさらにコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸コードＲＮＡポリメラーゼが、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、

大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥである、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘ

キシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、無機粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、金属を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートである、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４１】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、抗体またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；ならびに界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質；親水性界面活性剤；および疎水性界面活性剤を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん治療用抗体またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、がん治療用抗体またはその機能的バリアントである、組成物が本明細書にさらに提供される。がん治療用抗体が、表２に列挙される抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。がん治療用抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。がん治療用抗体が、配列番号４８～７０のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、脂質キャリアを有する複合体中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをさらにコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮ

Ａポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする核酸が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥである、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホ

スホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，３，５－ボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、無機粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。無機粒子が、金属を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、または金属リン酸塩を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。金属酸化物が、酸化アルミニウム、オキシ水酸化アルミニウム、酸化鉄、二酸化チタン、または二酸化ケイ素を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、またはソルビタントリオレエートである、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４２】

脂質キャリアであって、脂質キャリアが、液状油；無機ナノ粒子であって、無機ナノ粒子が、約０．２ｍｇ／ｍｌの１２ｎｍの酸化鉄の量で存在する酸化鉄を含む、無機ナノ粒子；および界面活性剤であって、界面活性剤が、カチオン性脂質を含む、界面活性剤を含む、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸であって、核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書に提供される。脂質キャリアが、約３０ｍｇ／ｍＬのＤＯＴＡＰクロリド；約３７．５ｍｇ／ｍＬのスクアレン；約３７ｍｇ／ｍｌのソルビタンモノステアレート；約３７ｍｇ／ｍｌのポリソルベート８０；および約１０ｍＭのクエン酸ナトリウムをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。酸化鉄が、オレイン酸コーティング酸化鉄を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。オレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。液状油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥである、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カ

プリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタ

ン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、脂質キャリアを有する複合体中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントが、配列番号３～４７、７７、７８、８８、８９の１つに示されるアミノ酸配列を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをさらにコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする核酸が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４３】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、約３０ｍｇ／ｍＬのＤＯＴＡＰクロリド；約３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン；約３７ｍｇ／ｍｌのソルビタンモノステアレート；約３７ｍｇ／ｍｌのポリソルベート８０；約１０ｍＭのクエン酸ナトリウム；および約０．２ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの１２ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書に提供される。組成物が、スクロースをさらに含み、必要に応じて、スクロースが、約５０ｍｇで存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、脂質キャリアを有する複合体中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントが、配列番号３～４７、７７、７８、８７、または９０の１つに示されるアミノ酸配列を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをさらにコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする核酸が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。オレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲

の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４４】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、約０．７５ｍｇの量で存在するＤＯＴＡＰクロリド；約０．９４ｍｇの量で存在するスクアレン；約０．９３ｍｇの量で存在するソルビタンモノステアレート；約０．９３ｍｇの量で存在するポリソルベート８０；約１．０５ｍｇの量で存在するクエン酸一水和物；および約０．００５ｍｇの量で存在するオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸を含む、組成物が本明細書に提供される。核酸が、脂質キャリアを有する複合体中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９のいずれか１つに示される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントが、配列番号３～４７、７７、７８、８７、または９０の１つに示されるアミノ酸配列を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸が、ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをさらにコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ポリメラーゼをコードする核酸が、配列番号７１の核酸配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。オレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子が、疎水性コア内にある、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４５】

ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列を含む第１の核酸；およびがん関連タンパク質配列またはその機能的バリアントをコードする配列を含む第２の核酸を含み、がん関連タンパク質配列が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つと少なくとも８５％同一である、組成物が本明細書に提供される。がん関連タンパク質配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列が、ＴＲＰ－１腫瘍関連抗原配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および第２の核酸が、共通の核酸上に存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および第２の核酸が、別々の核酸上に存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ナノ粒子キャリアシステムをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ナノ粒子キャリアシステムが、カチオン性

脂質および疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、無機ナノ粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および／または第２の核酸が、ＲＮＡを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４６】

ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする配列を含む第１の核酸；およびがん関連タンパク質結合抗体または抗体断片をコードする配列を含む第２の核酸を含む、組成物が本明細書に提供される。がん関連タンパク質配列が、表２に列挙される配列と少なくとも８５％同一である、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および第２の核酸が、共通の核酸上に存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および第２の核酸が、別々の核酸上に存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ＶＥＥＶ　ＲＮＡポリメラーゼを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ナノ粒子キャリアシステムをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ナノ粒子キャリアシステムが、カチオン性脂質および疎水性コアを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、無機ナノ粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。第１の核酸および／または第２の核酸が、ＲＮＡを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４７】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子；および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、組成物が本明細書に提供される。核酸が、ＲＮＡである、組成物が本明細書にさらに提供される。核酸ポリメラーゼ、または核酸ポリメラーゼを発現することができる配列をコードする配列を含むさらなる核酸をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ、またはＲＮＡポリメラーゼを発現することができる配列をコードする配列を含むさらなる核酸をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、黒色腫に関連する、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＭＡＧＥ－Ａ１である、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＭＡＧＥ－Ａ３である、組成物が

本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＴＹＲＰ－１またはＴＲＰ－１である、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、およびビタミンＥ、ならびに中鎖トリグリセリドの少なくとも１つを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～約０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を有する、組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、脂質キャリアに組み込まれるか、またはそれと複合体化して、脂質キャリア－核酸複合体を形成する、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリア－ＲＮＡ複合体が、非共有結合性相互作用を介して、または可逆的な共有結合性相互作用を介して形成される、組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。摂氏２～８度で安定である、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１４８】

（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質

キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、ワクチンが本明細書に提供される。核酸が、ＲＮＡである、ワクチンが本明細書にさらに提供される。核酸ポリメラーゼ、または核酸ポリメラーゼを発現することができる配列をコードする配列を含むさらなる核酸をさらに含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ、またはＲＮＡポリメラーゼを発現することができる配列をコードする配列を含むさらなる核酸をさらに含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、黒色腫に関連する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＭＡＧＥ－Ａ１である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＭＡＧＥ－Ａ３である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。がん関連タンパク質が、ＴＹＲＰ－１またはＴＲＰ－１である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、およびビタミンＥ、ならびに中鎖トリグリセリドの少なくとも１つを含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～約０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を有する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、脂質キャリアに組み込まれるか、またはそれと複合体化して、脂質キャリア－核酸複合体を形成する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。脂質キャリア－ＲＮＡ複合体が、非共有結合性相互作用を介して、または可逆的な共有結合性相互作用を介して形成される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付け

られる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。組成物が、摂氏２～８度で安定である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、ワクチンが本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、ワクチンが本明細書にさらに提供される。

【０１４９】

対象を免疫保護するための組成物であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む、組成物が本明細書に提供される。がん関連タンパク質配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、およびビタミンＥ、ならびに中鎖トリグリセリドの少なくとも１つを含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、ワクチンが本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、ワクチンが本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０

ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１５０】

本明細書に提供される組成物；および少なくとも１つの凍結保護物質を含む、乾燥組成物が本明細書に提供される。組成物が、凍結乾燥されている、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、噴霧乾燥されている、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、約２５℃で熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、約４５℃で熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、約－２０℃で熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、約２℃～約８℃で熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。組成物が、少なくとも１週間、少なくとも２週間、および／または少なくとも１か月間、熱的に安定である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、およびビタミンＥ、ならびに中鎖トリグリセリドの少なくとも１つを含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ワクチンが本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタントリオレエートからなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ

：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、乾燥組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１５１】

がんの予防のための組成物であって、ソルビタン脂肪酸エステル、エトキシ化ソルビタンエステル、カチオン性脂質、免疫刺激物質、および抗原配列をコードする少なくとも１つのＲＮＡまたはその機能的断片を含み、ソルビタン脂肪酸エステルが、ソルビタンモノステアレートである、組成物が本明細書に提供される。エトキシ化ソルビタンエステルが、ポリソルベート８０である、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、ＤＯＴＡＰである、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、スクアレンである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、がん関連タンパク質をコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、産生されるタンパク質の総量を減少させるが、ワクチンに対する免疫応答を増加させる、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、産生されるタンパク質の総量を増加させるが、ワクチンに対する免疫応答を減少させる、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、Ｍｉｇｌｙｏｌ　８１０またはＭｉｇｌｙｏｌ　８１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。スクアレンを含み、固体粒子を含まない、組成物が本明細書にさらに提供される。エステルの比が、８～１１の親水性－親油性バランスを生じさせる、組成物が本明細書にさらに提供される。粒子径が、３０～２００ナノメートルである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮのＰに対する比が、５～３５である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗原配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１５２】

がんの予防のための組成物であって、ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰ、免疫刺激物質、および抗原配列をコードする少なくとも１つのＲＮＡまたはその機能的断片を含む、組成物が本明細書に提供される。免疫刺激物質が、産生されるタンパク質の総量を減少させるが、ワクチンに対する免疫応答を増加させる、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、産生されるタンパク質の総量を増加させるが、ワクチンに対する免疫応答を減少させる、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫刺激物質が、Ｍｉｇｌｙｏｌ　８１０またはＭｉｇｌｙｏｌ　８１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。スクアレンを含み、固体粒子を含まない、組成物が本明細書にさらに提供される。エステルの比が、８～１１の親水性－親油性バランスを生じさせる、組成物が本明細書にさらに提供される。粒子径が、３０～２００ナノメートルである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮのＰに対する比が、５～３５である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗原配列が、表１に列挙される配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。本明細書に提供される組成物；および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物が本明細書にさらに提供される。（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子；および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少な

くとも１つの核酸配列を含む、医薬組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１５３】

本明細書に提供される組成物を含む、キットが本明細書に提供される。

【０１５４】

対象における免疫応答を生じさせる方法であって、本明細書に提供される組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質に対する免疫応答を生じさせるステップを含む、方法が本明細書に提供される。対象における免疫応答を生じさせる方法であって、（ａ）脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア；ならびに（ｂ）少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、２回の投薬によって対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。２回目の投薬が、１回目の投薬の約２８日後に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。組成物の３回目の投薬を前記対象に投与するステップをさらに含む、方法が本明細書にさらに提供される。５μｇの組成物が、対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。１０μｇの組成物が、前記対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。２５μｇの組成物が、前記対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、ヒトである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、がんを有する、そのリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、そのリスクがある、またはそれを有する疑いがある、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１５５】

がんについて対象を予防的に免疫する方法であって、本明細書に提供される組成物を対象に投与し、それによって、がん関連タンパク質を発現するがんに対して対象を免疫するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを発生するリスクがある、方法が本明細書にさらに提供される。５μｇの組成物が、対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。１０μｇの組成物が、前記対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。２５μｇの組成物が、前記対象に投与される、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、筋肉内注射、鼻腔内投与、経口投与、皮下投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、または静脈内注射を介して投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、ヒトである、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、方法が本明細書にさらに提供される。がんが、がん関連タンパク質を発現し、がん関連タンパク質が、ＴＲＰ－１タンパク質である、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１５６】

がんの重症度を低減する方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、必要に応じて１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア、ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む組成物を投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１５７】
対象を免疫保護する方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア、少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を対象に投与するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。
【０１５８】
対象における免疫応答を生じさせる方法であって、脂質キャリアであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、脂質キャリア、ならびに少なくとも１つの核酸配列であって、核酸配列が、抗原を発現することができる配列をコードする配列を含み、抗原が、がん関連タンパク質である、少なくとも１つの核酸配列を含む組成物を前記対象に投与するステップを含む、方法が本明細書に提供される。窒素のホスフェートに対する（Ｎ：Ｐ）モル比によって特徴付けられる脂質キャリアの１つまたは複数の核酸に対するモル比が、約１：１～約１５０：１の範囲である、組成物が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約５、約１０、約２５、約５０、または約１００マイクログラム（μｇ）の量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸配列が、最大で約２５μｇの量で存在する、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液の形態である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。
【０１５９】
凍結乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。
【０１６０】
噴霧乾燥組成物を調製するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５、７６、８８、または８９の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；ならびに製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。
【０１６１】
本発明は、凍結乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５または７６の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥組成物を形成するステップ；な

らびに好適な希釈剤中で凍結乾燥組成物を再構成するステップを含む、方法にも関する。希釈剤が、水性である、方法が本明細書にさらに提供される。希釈剤が、水である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、最高で約２５℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、最高で約４５℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、最低で約－２０℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、約２℃～約８℃の範囲の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥組成物が、少なくとも１週間、少なくとも２週間、および／または少なくとも１か月間、熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、方法が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、ビタミンＥ、中鎖トリグリセリド、ジヒドロイソスクアレン（ＤＨＩＳ）、ファルネセンおよびスクアランの少なくとも１つを含む、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、半金属、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、方法が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）；Ｎ－デシル－Ｎ，Ｎ－ジメチルデカン－１－アミニウムブロミド（ＤＤＡＢ）；２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート（ＤＯＳＰＡ）；エチルホスファチジルコリン（ｅＰＣ）；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ＳＰＡＮ（登録商標）２０、ＳＰＡＮ（登録商標）４０、ＳＰＡＮ（登録商標）６０、ＳＰＡＮ（登録商標）６５、ＳＰＡＮ（登録商標）８０およびＳＰＡＮ（登録商標）８５からなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～約０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を有する、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、ＲＮＡである、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、自己複製性ＲＮＡである、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、抗原

をコードする配列を含み、抗原が、ウイルスに由来する、方法が本明細書にさらに提供される。ウイルスが、オンコウイルスである、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、ＭＡＧＥ－Ａ１またはＭＡＧＥ－Ａ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、ＴＲＹＰ－１またはＴＲＰ－１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、脂質キャリアに組み込まれるか、またはそれと複合体化して、脂質キャリア－核酸複合体を形成する、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリア－核酸複合体が、非共有結合性相互作用を介して、または可逆的な共有結合性相互作用を介して形成される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、スクロース、マルトース、トレハロース、マンニトール、グルコース、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、スクロースである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１０％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１６２】

噴霧乾燥組成物を再構成するための方法であって、脂質キャリアを得るステップであって、脂質キャリアが、疎水性コア、１つまたは複数の無機ナノ粒子、および１つまたは複数の脂質を含むナノエマルジョンである、ステップ；少なくとも１つの核酸を前記脂質キャリアに組み込んで、脂質キャリア－核酸複合体を形成するステップであって、核酸が、配列番号１～２、７５または７６の１つに示される抗原配列を含む配列を有する、ステップ；少なくとも１つの凍結保護物質を脂質キャリア－核酸複合体に添加して、製剤を形成するステップ；製剤を噴霧乾燥して、噴霧乾燥組成物を形成するステップ；ならびに好適な希釈剤中で噴霧乾燥組成物を再構成するステップを含む、方法が本明細書にさらに提供される。希釈剤が、水性である、方法が本明細書にさらに提供される。希釈剤が、水である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、最高で約２５℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、最高で約４５℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、最低で約－２０℃の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、約２℃～約８℃の範囲の温度で熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。噴霧乾燥組成物が、少なくとも１週間、少なくとも２週間、および／または少なくとも１か月間、熱的に安定である、方法が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、方法が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、プロポリス、スクアレン、鉱物油、ブドウ種子油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマワリ油、大豆レシチン、トリグリセリド、ビタミンＥ、中鎖トリグリセリド、ジヒドロイソスクアレン（ＤＨＩＳ）、ファルネセンおよびスクアランの少なくとも１つを含む、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の無機ナノ粒子が、金属塩、金属酸化物、金属水酸化物、金属リン酸塩、半金属、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、中性脂質、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の脂質が、カチオン性脂質である、方法が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）；３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）；ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン

（ＤＰＴＡＰ）；ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）；Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）；Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）；１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）；および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）；１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）；Ｎ－デシル－Ｎ，Ｎ－ジメチルデカン－１－アミニウムブロミド（ＤＤＡＢ）；２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート（ＤＯＳＰＡ）；エチルホスファチジルコリン（ｅＰＣ）；およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、必要に応じて、１つまたは複数の界面活性剤を含む、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の界面活性剤が、疎水性界面活性剤、親水性界面活性剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、ＳＰＡＮ（登録商標）２０、ＳＰＡＮ（登録商標）４０、ＳＰＡＮ（登録商標）６０、ＳＰＡＮ（登録商標）６５、ＳＰＡＮ（登録商標）８０およびＳＰＡＮ（登録商標）８５からなる群から選択されるソルビタンエステルを含み；親水性界面活性剤が、ポリソルベートを含む、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリアが、約０．１～約０．４の範囲の平均多分散指数で、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍの範囲のｚ平均流体力学直径を有する、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、ＲＮＡである、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、自己複製性ＲＮＡである、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、抗原をコードする配列を含み、抗原が、ウイルスに由来する、方法が本明細書にさらに提供される。ウイルスが、オンコウイルスである、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、ＭＡＧＥ－Ａ１またはＭＡＧＥ－Ａ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡが、ＴＲＹＰ－１またはＴＲＰ－１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列をコードする、方法が本明細書にさらに提供される。１つまたは複数の核酸が、脂質キャリアに組み込まれるか、またはそれと複合体化して、脂質キャリア－核酸複合体を形成する、方法が本明細書にさらに提供される。脂質キャリア－核酸複合体が、非共有結合性相互作用を介して、または可逆的な共有結合性相互作用を介して形成される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、スクロース、マルトース、トレハロース、マンニトール、グルコース、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、スクロースである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１０％ｗ／ｖ～約２０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの凍結保護物質が、約１０％ｗ／ｖである、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１６３】

少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、多数のがん関連タンパク質またはその機能的断片；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書に提供される。少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡまたはＤＮＡである、組成物が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質が、対象の１つまたは複数のがん細胞によって発現される、組成物が本明細書にさらに提供

される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、組成物が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質をコードし、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質が、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーター－カテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。ＭＡＧＥが、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ｂ、ＭＡＧＥ－Ｃ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ５、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ７、ＭＡＧＥ－Ａ８、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１１、またはＭＡＧＥ－Ａ１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。表面抗原分類ファミリータンパク質が、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１２３、またはＣＤ３１７である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が

、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性表面が、カチオン性脂質を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボイリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）

オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、疎水性コアをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、カチオン性脂質および油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、界面活性剤をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。界面活性剤が、ポリソルベート、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、アミン末端界面活性剤、トリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）、またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液として製剤化されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１６４】

多数の核酸であって、多数の核酸が、多数のがん関連タンパク質；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域を別々にコードする配列を含む、多数の核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書に提供される。少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡまたはＤＮＡである、組成物が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質が、対象の１つまたは複数のがん細胞によって発現される、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、組成物が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質をコードし、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質が、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プ

ロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーターカテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。ＭＡＧＥが、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ｂ、ＭＡＧＥ－Ｃ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ５、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ７、ＭＡＧＥ－Ａ８、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１１、またはＭＡＧＥ－Ａ１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。表面抗原分類ファミリータンパク質が、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１２３、またはＣＤ３１７である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性表面が、カチオン性脂質を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス

（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（ンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、疎水性コアをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される

。それぞれのナノ粒子が、カチオン性脂質および油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、界面活性剤をさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。界面活性剤が、ポリソルベート、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、アミン末端界面活性剤、トリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）、またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液として製剤化されている、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１６５】

少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、抗体またはその機能的断片；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域をコードする配列を含む、少なくとも１つの核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書に提供される。抗体またはその機能的断片が、がん治療用抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、モノクローナル抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体、抗体断片、またはその機能的断片が、マウス抗体、ラクダ科抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹアイソタイプの免疫グロブリン分子、またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。機能的断片の免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧＡ１、またはＩｇＧＡ２サブクラスの免疫グロブリン分子の少なくとも断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、組換え、キメラ、または多価である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、二特異性抗体、三特異性抗体、多特異性抗体、またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体または機能的断片が、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、およびＦａｂ２、Ｆ（ａｂ’）、Ｆ（ａｂ’）２、ｄＡｂ、Ｆｃ、Ｆｖ、ジスルフィド連結されたＦｖ、ｓｃＦｖ、タンデムｓｃＦｖ、フリーＬＣ、ハーフ抗体、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、ダイアボディ、またはナノボディである、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、がん関連タンパク質または微生物抗原に特異的に結合する、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡまたはＤＮＡである、組成物が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質が、対象の１つまたは複数のがん細胞によって発現される、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、組成物が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、

膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質をコードし、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質が、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーターカテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。ＭＡＧＥが、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ｂ、ＭＡＧＥ－Ｃ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ５、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ７、ＭＡＧＥ－Ａ８、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１１、またはＭＡＧＥ－Ａ１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。表面抗原分類ファミリータンパク質が、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１２３、またはＣＤ３１７であり、多数の核酸が、配列番号３～７０、７２～７４、７７、７８、８７のいずれか１つをコードする配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。配列が、配列番号１、２、７１、７５、７６、８０～８６、８８、８９の１つまたは複数を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、配列番号７１の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ

）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’－（（（ベンゼン－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供

される。それぞれの脂質キャリアが、疎水性コアをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれの脂質キャリアが、カチオン性脂質および油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、アミン末端界面活性剤、トリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）、またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液として製剤化されている、組成物が本明細書にさらに提供される。多数の核酸であって、多数の核酸が、抗体またはその機能的断片；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域を別々にコードする配列を含む、多数の核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１６６】

多数の核酸であって、多数の核酸が、抗体またはその機能的断片；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域を別々にコードする配列を含む、多数の核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書に提供される。抗体またはその機能的断片が、がん治療用抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、モノクローナル抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体、抗体断片、またはその機能的断片が、マウス抗体、ラクダ科抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体が、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹアイソタイプの免疫グロブリン分子、またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。機能的断片の免疫グロブリン分子が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧＡ１、またはＩｇＧＡ２サブクラスの免疫グロブリン分子の少なくとも断片を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、組換え、キメラ、または多価である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、二特異性抗体、三特異性抗体、多特異性抗体、またはその機能的断片である、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体または機能的断片が、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、およびＦａｂ２　Ｆ（ａｂ’）、Ｆ（ａｂ’）２、ｄＡｂ、Ｆｃ、Ｆｖ、ジスルフィド連結されたＦｖ、ｓｃＦｖ、タンデムｓｃＦｖ、フリーＬＣ、ハーフ抗体、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、ダイアボディ、またはナノボディである、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、がん関連タンパク質または微生物抗原に特異的に結合する、組成物が本明細書にさらに提供される。抗体またはその機能的断片が、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、またはトラスツズマブである、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核

酸が、ＲＮＡまたはＤＮＡである、組成物が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質が、対象の１つまたは複数のがん細胞によって発現される、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、組成物が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、組成物が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質をコードし、２つまたはそれよりも多くのがん関連タンパク質が、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーター－カテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片から選択される、組成物が本明細書にさらに提供される。ＭＡＧＥが、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ｂ、ＭＡＧＥ－Ｃ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ５、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ７、ＭＡＧＥ－Ａ８、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１１、またはＭＡＧＥ－Ａ１２である、組成物が本明細書にさらに提供される。表面抗原分類ファミリータンパク質が、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１２３、またはＣＤ３１７であり、多数の核酸が、配列

番号３～７０、７２～７４、７７、７８、８７のいずれか１つをコードする配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。配列が、配列番号１、２、７１、７５、７６、８０～８６、８８、８９の１つまたは複数を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、組成物が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、配列番号７１の配列を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－

３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（ベンゼ３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれの脂質キャリアが、疎水性コアをさらに含む、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、液相中にある、組成物が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、組成物が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、組成物が本明細書にさらに提供される。それぞれの脂質キャリアが、カチオン性脂質および油を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。親水性界面活性剤が、ポリソルベートである、組成物が本明細書にさらに提供される。疎水性界面活性剤が、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、アミン末端界面活性剤、トリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）、またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）である、組成物が本明細書にさらに提供される。凍結乾燥されている、組成物が本明細書にさらに提供される。液体、半液体、溶液、噴霧剤、または粉末の剤形である、組成物が本明細書にさらに提供される。懸濁液として製剤化されている、組成物が本明細書にさらに提供される。多数の核酸であって、多数の核酸が、抗体またはその機能的断片；およびＲＮＡポリメラーゼ複合体領域を別々にコードする配列を含む、多数の核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、組成物が本明細書にさらに提供される。

【０１６７】

本明細書に提供される組成物のいずれか１つ；および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【０１６８】

免疫応答をモジュレートするための方法であって、本明細書に提供される組成物または本明細書に提供される医薬組成物をがんを有する対象に投与するステップを含む、方法が本明細書に提供される。

【０１６９】

免疫応答をモジュレートするための方法であって、組成物をがんを有する対象に投与するステップであって、組成物が、少なくとも１つの核酸であって、少なくとも１つの核酸が、多数のがん関連タンパク質をコードする配列を含み、ここで、投与するステップの前に、多数のがん関連タンパク質が、対象の非がん細胞と比較して存在が増加しているか、または対象の非がん細胞と比較して配列改変を含む、少なくとも１つの核酸；ならびに多数のナノ粒子であって、それぞれのナノ粒子が、カチオン性表面を含み、少なくとも１つの核酸が、カチオン性表面と複合体化している、多数のナノ粒子を含む、ステップを含む、方法が本明細書に提供される。非がん細胞と比較して、増加した存在または配列改変を

有するタンパク質または核酸について対象のがん細胞をスクリーニングするステップをさらに含む、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質の少なくとも１つのがん関連タンパク質が、黒色腫細胞によって発現されるタンパク質である、方法が本明細書にさらに提供される。多数のがん関連タンパク質が、（ｉ）上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；（ｉｉ）血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）；（ｉｉｉ）ウィルムス腫瘍１（ＷＴ１）；（ｉｖ）黒色腫の優先的に発現される抗原（ＰＲＡＭＥ）；（ｖ）ＰＲ１；（ｖｉ）プロテイナーゼ３；（ｖｉｉ）エラスターゼ；（ｖｉｉｉ）カテプシンＧ；（ｉｘ）サバイビン；（ｘ）Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ食道１（ＮＹ－Ｅｓｏ－１）；（ｘｉ）黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）；（ｘｉｉ）チロシナーゼ；（ｘｉｉｉ）糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；（ｘｉｖ）癌胎児抗原（ＣＥＡ）；（ｘｖ）ムチン；（ｘｖｉ）線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）；（ｘｖｉｉ）プログラム細胞死タンパク質（ＰＤ－１）；（ｘｖｉｉｉ）転移性腫瘍抗原（ＭＴＡ）；（ｘｉｘ）ヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）；（ｘｘ）マンマグロビンＡ（ＳＣＧＢ２Ａ２）；（ｘｘｉ）アルファラクトアルブミン（ＬＡＬＢＡ）；（ｘｘｉｉ）サイクリンＤ１（ＣＣＮＤ１）；（ｘｘｉｉｉ）葉酸受容体１（ＦＯＬＲ１）；（ｘｘｉｖ）テロメラーゼ（ＴＥＲＴ）；（ｘｘｖ）ＲｅｃＱタンパク質様（ＤＮＡヘリカーゼＱ１様）（ＲＥＣＱＬ）；（ｘｘｖｉ）レプチン受容体（ＬＥＰＲ）；（ｘｘｖｉｉ）ＥＲＢＢ受容体フィードバック阻害剤１（ＥＲＲＦＩ１）；（ｘｘｖｉｉｉ）リソソームタンパク質膜貫通４アルファ（ＬＡＰＴＭ４Ａ）；（ｘｘｉｘ）カーステンラット肉腫ウイルス（Ｋ－Ｒａｓ）；（ｘｘｘ）Ｓ１００タンパク質；（ｘｘｘｉ）表面抗原分類（ＣＤ）ファミリータンパク質；（ｘｘｘｉｉ）アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）；（ｘｘｘｉｉｉ）上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）；（ｘｘｘｉｖ）腫瘍タンパク質ｐ５３；（ｘｘｘｖ）エフリン受容体；（ｘｘｘｖｉ）トランスフェリン受容体；（ｘｘｘｖｉｉ）ネオ糖タンパク質；（ｘｘｘｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－アルファ（α）受容体；（ｘｘｘｖｉｘ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ６；（ｘｌ）ヒトパピローマウイルス－Ｅ７；（ｘｌｉ）サイトケラチン；（ｘｌｉｉ）ベーターカテニン；（ｘｌｉｉｉ）カルボキシペプチダーゼＭ；（ｘｌｉｖ）ＥＰ４受容体；（ｘｌｖ）ヒト乳脂肪糸球体抗原；（ｘｌｖｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ベータ（β）受容体；（ｘｌｖｉｉ）Ｂ７－１タンパク質；（ｘｌｖｉｉｉ）Ｂ７－２タンパク質；（ｘｌｉｘ）ＴＮＦ受容体関連因子２；（ｌ）Ｔ細胞によって認識される黒色腫関連抗原１（ＭＡＲＴ－１）；およびそれらの機能的断片から選択される、方法が本明細書にさらに提供される。ＭＡＧＥが、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ａ、ＭＡＧＥ－Ｂ、ＭＡＧＥ－Ｃ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ５、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ７、ＭＡＧＥ－Ａ８、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１１、またはＭＡＧＥ－Ａ１２である、方法が本明細書にさらに提供される。表面抗原分類ファミリータンパク質が、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３６、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１２３、またはＣＤ３１７である、方法が本明細書にさらに提供される。多数の核酸が、配列番号３～７、７２、７４、７７、７８、８７のいずれか１つをコードする配列を含む、方法が本明細書にさらに提供される。配列が、配列番号１、２、７１、７５、７６、８０～８６、８８、８９の１つまたは複数を含む、方法が本明細書にさらに提供される。少なくとも１つの核酸が、ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域をさらに含む、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、アルファウイルス由来のサブゲノムプロモーターの下流にある、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡポリメラーゼ複合体領域が、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼをコードする、方法が本明細書にさらに提供される。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）ＲＮＡポリメラーゼである、方法が本明細書にさらに提供

される。カチオン性表面が、カチオン性脂質を含む、方法が本明細書にさらに提供される。カチオン性脂質が、１，２－ジオレオイルオキシ－３（トリメチルアンモニウム）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣコレステロール）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡ）；１，２－ジミリストイル３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、ジパルミトイル（Ｃ１６：０）トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＰＴＡＰ）、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン（ＤＳＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎトリメチルアンモニウム、クロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレオイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＯＥＰＣ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、および１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）、３０６Ｏｉ１０、テトラキス（８－メチルノニル）３，３’，３’’，３’’’－（（（メチルアザンジイル）ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラプロピオネート、９Ａ１Ｐ９、デシル（２－（ジオクチルアンモニオ）エチル）ホスフェート；Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、エチル５，５－ジ（（Ｚ）－ヘプタデカ－８－エン－１－イル）－１－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキシレート；ＡＬＣ－０３１５、（（４－ヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノエート）；ＡＬＣ－０１５９、２－［（ポリエチレングリコール）－２０００］－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド；β－シトステロール、（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール；ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、ビス（２－（ドデシルジスルファニル）エチル）３，３’－（（３－メチル－９－オキソ－１０－オキサ－１３，１４－ジチア－３，６－ジアザヘキサコシル）アザンジイル）ジプロピオネート；ＢＨＥＭ－コレステロール、２－（（（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミニウムブロミド；ｃＫＫ－Ｅ１２、３，６－ビス（４－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）ブチル）ピペラジン－２，５－ジオン；ＤＣ－コレステロール、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール；ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート；ＤＯＰＥ、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン；ＤＯＳＰＡ、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミンカルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセテート；ＤＳＰＣ、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン；ｅＰＣ、エチルホスファチジルコリン；ＦＴＴ５、ヘキサ（オクタン－３－イル）９，９’，９’’，９’’’，９’’’’，９’’’’’，９’’’’’’－（（（（－１，３，５－トリカルボニル）イリス（アザンジイル））トリス（プロパン－３，１－ジイル））トリス（アザントリイル））ヘキサノナノエート；リピドＨ（ＳＭ－１０２）、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート；ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、（（（３，６－ジオキソピペラジン－２，５－ジイル）ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（アザントリイル））テトラキス（エタン－２，１－ジイル）（９Ｚ，９’Ｚ，９’’Ｚ，９’’’Ｚ

，１２Ｚ，１２’Ｚ，１２’’Ｚ，１２’’’Ｚ）－テトラキス（オクタデカ－９，１２－ジエノエート）；ＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、（Ｒ）－２，３－ビス（ミリストイルオキシ）プロピル－１－（メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバメート；ＴＴ３、またはＮ１，Ｎ３，Ｎ５－トリス（３－（ジドデシルアミノ）プロピル）ベンゼン－１，３，５－トリカルボキサミドである、方法が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、疎水性コアをさらに含む、方法が本明細書にさらに提供される。疎水性コアが、油を含む、方法が本明細書にさらに提供される。油が、液相中にある、方法が本明細書にさらに提供される。油が、α－トコフェロール、ココナツ油、ブドウ種子油、ラウロイルポリオキシルグリセリド、鉱物油、モノアシルグリセロール、パーム核油、オリーブ油、パラフィン油、ピーナッツ油、プロポリス、スクアレン、スクアラン、大豆レシチン、大豆油、ヒマワリ油、トリグリセリド、またはビタミンＥを含む、方法が本明細書にさらに提供される。トリグリセリドが、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸およびカプリン酸トリグリセリド、トリグリセリドエステル、またはミリスチン酸トリグリセリンである、方法が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、カチオン性脂質および油を含む、方法が本明細書にさらに提供される。それぞれのナノ粒子が、界面活性剤をさらに含む、方法が本明細書にさらに提供される。界面活性剤が、ポリソルベート、リン末端界面活性剤、カルボキシレート末端界面活性剤、サルフェート末端界面活性剤、アミン末端界面活性剤、トリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）、またはジステアリルホスファチジン酸（ＤＳＰＡ）である、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、局所投与または全身投与である、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介してである、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、がん治療用抗体または本明細書に提供される組成物とともに投与される、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、対象における腫瘍サイズの低減または腫瘍体積の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、がん再発の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、腫瘍の転移の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１７０】

がんについて対象を予防的に免疫する方法であって、本明細書に提供される組成物または本明細書に提供される医薬組成物を対象に投与し、それによって、がんに対して対象を免疫するステップを含む、方法が本明細書に提供される。投与が、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介してである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを発生するリスクがある、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１７１】

対象におけるがんの処置のための方法であって、本明細書に提供される組成物または本明細書に提供される医薬組成物を対象に投与し、それによって、対象におけるがんを処置するステップを含む、方法が本明細書に提供される。投与が、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介してである、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、がん治療用抗体または本明細書に提供される組成物とともに投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、方法が本明

細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、対象における腫瘍サイズの低減または腫瘍体積の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、がん再発の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、腫瘍の転移の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１７２】

対象におけるがんの個別化処置のための方法であって、（ａ）対象が腫瘍を有することを示すアッセイの結果を受け取るステップであって、腫瘍が、がん関連タンパク質を含む、ステップ；（ｂ）本明細書に提供される組成物を対象に投与するステップであって、組成物が、（ａ）におけるがん関連タンパク質をコードする少なくとも１つの核酸を含み、それによって、対象におけるがんを処置する、ステップを含む、方法が本明細書に提供される。投与が、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介してである、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、がん治療用抗体または本明細書に提供される組成物とともに投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、方法が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣが、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、対象における腫瘍サイズの低減または腫瘍体積の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、がん再発の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、腫瘍の転移の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１７３】

対象におけるがんの個別化処置のための方法であって、（ａ）対象が腫瘍を有することを示すアッセイの結果を受け取るステップであって、腫瘍が、がん関連タンパク質を含む、ステップ；（ｂ）本明細書に提供される組成物を対象に投与するステップであって、組成物が、（ａ）におけるがん関連タンパク質に特異的に結合する抗体をコードする少なくとも１つの核酸を含み、それによって、対象におけるがんを処置する、ステップを含む、方法が本明細書に提供される。投与が、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、吸入、静脈内、腹腔内、頭蓋内、またはくも膜下腔内経路を介してである、方法が本明細書にさらに提供される。組成物が、少なくとも１つの追加のがん治療剤とともに投与される、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、固形腫瘍または血液がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。固形腫瘍が、癌腫、黒色腫、または肉腫である、方法が本明細書にさらに提供される。血液がんが、リンパ腫または白血病である、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、皮膚がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。皮膚がんが、基底細胞がん、黒色腫、メルケル細胞がん、扁平上皮癌、皮膚リンパ腫、カポジ肉腫、または皮膚付属器がんである、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、肺がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）または小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）である、方法が本明細書にさらに提供される。ＮＳＣＬＣ

が、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、または肉腫様癌である、組成物が本明細書にさらに提供される。対象が、膵臓がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。膵臓がんが、膵臓腺癌、膵臓外分泌がん、膵臓神経内分泌がん、膵島細胞がん、または膵臓内分泌がんである、方法が本明細書にさらに提供される。対象が、転移性がんを有する、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、対象における腫瘍サイズの低減または腫瘍体積の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、がん再発の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。投与が、腫瘍の転移の低減をもたらす、方法が本明細書にさらに提供される。

【０１７４】

以下の実施例は、本明細書に開示される実施形態の原理およびプラクティスを当業者により明確に説明するために示され、任意の特許請求の範囲に記載の実施形態の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。他に述べられない限り、すべての部およびパーセンテージは、重量基準である。

【実施例】

【０１７５】

（実施例１）

脂質ナノ粒子の生成のための技法および材料

以下の材料を、脂質－無機ナノ粒子（すなわち、脂質ナノ粒子）の製造において使用した。本明細書に記載される組成物、キットおよび方法は、本明細書に記載される技法または材料に限定されない。

【０１７６】

さまざまな平均直径（５、１０、１５、２０、２５および３０ｎｍ）の、クロロホルム中の２５ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの酸化鉄ナノ粒子は、Ｏｃｅａｎ　Ｎａｎｏｔｅｃｈ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）から購入した。スクアレンおよびＳＰＡＮ（登録商標）６０（ソルビタンモノステアレート）は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａから購入した。ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（ポリエチレングリコールソルビタンモノオレエート）およびクエン酸ナトリウム二水和物は、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌから購入した。カチオン性脂質の１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパンの塩化物塩（ＤＯＴＡＰクロリド）は、Ｃｏｒｄｅｎ　Ｐｈａｒｍａから購入した。超純水（１８．２メガオーム－センチメートル（ＭＯｈｍ－ｃｍ）の抵抗率）は、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水精製システム（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）から得た。

【０１７７】

脂質キャリアは、スクアレン、ソルビタンモノステアレート（例えば、ＳＰＡＮ（登録商標）６０）、ポリソルベート８０（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、ＤＯＴＡＰクロリド、酸化鉄ナノ粒子およびクエン酸ナトリウム二水和物を含む。一般に、５ｎｍの数－重量平均直径を有する酸化鉄ナノ粒子に、クロロホルムを添加した。クロロホルムを、ドラフト中で蒸発させ、酸化鉄ナノ粒子の乾燥コーティングが残った。酸化鉄ナノ粒子に、ＳＰＡＮ（登録商標）６０、スクアレン、およびＤＯＴＡＰクロリドを添加して、「油」相を調製した。

【０１７８】

油相を、６０℃に事前に加熱した水浴中で３０分間超音波処理した。別々に、１リットルのガラスボトル中で、「水」相を、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水を用いて調製されたクエン酸ナトリウム二水和物溶液に添加することによって調製した。

【０１７９】

水相を３０分間撹拌して、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を完全に溶解させた。ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０の完全な溶解後、水相を、ビーカーに移し、６０℃に事前に加熱した水浴中でインキュベートした。加熱した油相に、事前に加熱された水相を添加した。

【０１８０】

混合物を、乳様の外観を有する均質なコロイドが生成するまで、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して、直ぐに乳化し

た。コロイドを、その後、２０，０００ｐｓｉで、ＬＭ１０マイクロフルイダイザーのＹ型相互作用チャンバーに流体を通過させることによって、処理した。

【０１８１】

流体を、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．２の多分散指数で、５９ｎｍになるまで、通過させた。

【０１８２】

マイクロフルイダイズされた脂質キャリア試料を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）注射器フィルターで濾過した。

（実施例２）

脂質ナノ粒子を生成するための例示的な技法および材料

【０１８３】

以下の材料を、脂質－無機ナノ粒子（すなわち、脂質ナノ粒子）の製造において使用した。本明細書に記載される組成物、キットおよび方法は、本明細書に記載される技法または材料に限定されない。

【０１８４】

さまざまな平均直径（５、１０、１５、２０、２５および３０ｎｍ）の、クロロホルム中の２５ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの酸化鉄ナノ粒子は、Ｏｃｅａｎ　Ｎａｎｏｔｅｃｈ（ＳａｎＤｉｅｇｏ、ＣＡ）から購入した。スクアレンおよびＳＰＡＮ（登録商標）６０（ソルビタンモノステアレート）は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａから購入した。ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（ポリエチレングリコールソルビタンモノオレエート）およびクエン酸ナトリウム二水和物は、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌから購入した。カチオン性脂質の１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパンの塩化物塩（ＤＯＴＡＰクロリド）は、Ｃｏｒｄｅｎ　Ｐｈａｒｍａから購入した。超純水（１８．２ＭＯｈｍ－ｃｍの抵抗率）は、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水精製システム（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）から得た。

【０１８５】

３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド、０．１ｍｇ／ｍｌの１０ｎｍの酸化鉄ナノ粒子および１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物を含む脂質キャリアを調製した。

【０１８６】

脂質キャリアを、以下の手順を使用して製造した。２００ｍｌのビーカー中で、１０ｎｍの数－重量平均直径を有する、０．４ｍｌのクロロホルム中の２５ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの酸化鉄ナノ粒子を添加した。

【０１８７】

クロロホルムを、ドラフト中で蒸発させ、酸化鉄ナノ粒子の乾燥コーティングが残った。酸化鉄ナノ粒子に、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、３．７５グラムのスクアレン、および３グラムのＤＯＴＡＰクロリドを添加して、「油」相を調製した。

【０１８８】

油相を、６０℃に事前に加熱した水浴中で３０分間超音波処理した。別々に、１リットルのガラスボトル中で、「水」相を、３９グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水を用いて調製された１，０００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物溶液に添加することによって調製した。

【０１８９】

水相を３０分間撹拌して、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を完全に溶解させた。ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０の完全な溶解後、９６ｍｌの水相を、２００ｍｌのビーカーに移し、６０℃に事前に加熱した水浴中でインキュベートした。加熱した油相に、事前に加熱された９６ｍｌの水相を添加した。混合物を、乳様の外観を有する均質なコロイドが生成するまで、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ

）を使用して、直ぐに乳化した。コロイドを、その後、２０，０００ｐｓｉで、ＬＭ１０マイクロフルイダイザーのＹ型相互作用チャンバーに流体を通過させることによって、処理した。流体を、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．２の多分散指数で、５４ｎｍになるまで、通過させた。マイクロフルイダイズされた脂質キャリア試料を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）注射器フィルターで濾過した。

（実施例３）

本明細書に記載されるナノ粒子を生成するための例示的な技法および材料

【０１９０】

３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド、０．２ｍｇ／ｍｌの１５ｎｍの酸化鉄ナノ粒子、および１０Ｍのクエン酸ナトリウム二水和物を含む脂質キャリアを調製した。実施例９の脂質キャリアを、以下の手順を使用して製造した。

【０１９１】

２００ｍｌのビーカー中で、１５ｎｍの数－重量平均直径を有する、０．８ｍｌのクロロホルム中の２５ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの酸化鉄ナノ粒子を添加した。クロロホルムを、ドラフト中で蒸発させ、酸化鉄ナノ粒子の乾燥コーティングが残った。酸化鉄ナノ粒子に、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、３．７５グラムのスクアレン、および３グラムのＤＯＴＡＰクロリドを添加して、「油」相を調製した。

【０１９２】

油相を、６０℃に事前に加熱した水浴中で３０分間超音波処理した。別々に、１リットルのガラスボトル中で、「水」相を、３９グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水を用いて調製された１，０００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物溶液に添加することによって調製した。水相を３０分間撹拌して、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を完全に溶解させた。

【０１９３】

ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０の完全な溶解後、９６ｍｌの水相を、２００ｍｌのビーカーに移し、６０℃に事前に加熱した水浴中でインキュベートした。加熱した油相に、事前に加熱された９６ｍｌの水相を添加した。混合物を、乳様の外観を有する均質なコロイドが生成するまで、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して、直ぐに乳化した。コロイドを、その後、２０，０００ｐｓｉで、ＬＭ１０マイクロフルイダイザーのＹ型相互作用チャンバーに流体を通過させることによって、処理した。

【０１９４】

流体を、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．２の多分散指数で、５２ｎｍになるまで、通過させた。マイクロフルイダイズされた脂質キャリア試料を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）注射器フィルターで濾過した。

（実施例４）

配列番号７５または配列番号７６の構築物を使用して調製されたがんワクチンとしての使用のための組成物

【０１９５】

脂質キャリア－ＲＮＡ複合体を調製し、凍結乾燥のために等分する。試料を凍結乾燥し、次いで、収集し、再構成のために選択する。次いで、すべての凍結乾燥ケーキを、０．７ｍｌのｍｉｌｌｉＱ（登録商標）水中で再構成する。表４は、脂質キャリア－ＲＮＡ複合体の調製において使用される例示的な材料を開示する。

【表４】

表 4. 条件。

名称	分子量	濃度
脂質キャリア		30mg DOTAP/ml
配列番号 1、配列番号 2、配列番号 75、または配列番号 76 に示される配列を含む repRNA		1015ng RNA/μl
スクロース	342.3	
D-グルコース	180.16	
D-マンニトール	182.17	
マルトース一水和物	360.31	
トレハロース二水和物	378.33	
クエン酸ナトリウム		1M

【０１９６】

凍結乾燥のための例示的な条件を、表５～７に下記の通り示す。

【表５】

表 5. 凍結乾燥サイクル# 1。

時間[時間]	T [C]	P [mTorr]
0	20	760000
1.5	-50	760000
2	-50	760000
2.1	-50	50
2.5	-30	50
20	-30	50
20.5	25	50
22	25	50
22.1	25	760000

【表６】

表 6. 凍結乾燥サイクル# 2。

時間[時間]	T [C]	P [mTorr]
0	20	760000
1.5	-65	760000
2	-65	760000
2.1	-65	15
2.5	-50	15
24	-50	15
24.5	25	15
26	25	15
26.1	25	760000

【表７】

表 7. 凍結乾燥サイクル# 3。

時間[時間]	T [C]	P [mTorr]
0	20	760000
1.5	-65	760000
2	-65	760000
2.1	-65	15
2.5	-50	15
26.5	-50	15
26.6	-30	15
46	-30	15
48	25	15
48.1	25	760000

【０１９７】

希釈剤の調製：糖およびクエン酸塩を含む希釈剤を、表８に概説されるようにして調製した。それぞれの糖を、５０ｍｌのＲＮａｓｅを含まないコニカル管に量りとった。約３５～４０ｍｌのヌクレアーゼを含まない水を添加して、糖を溶解し、必要により、わずかに加熱し、超音波処理を使用した。０．５ｍｌの１Ｍのクエン酸Ｎａ、ｐＨ＝６の溶液をピペットで入れる。すべての糖が溶解し、溶液が透明になった後、コニカル管において、５０ｍｌのマークまで、ヌクレアーゼを含まない水で、Ｑ．Ｓ．にした。希釈剤を０．２２μｍのＳＴＥＲＩＦＬＩＰ（登録商標）で濾過し、無菌を維持するために、無菌でキャップをしめた。

【表８】

表 8. 希釈剤の調製

希釈剤	組成物 ID	総体積[ml]	実際の質量[g]	計算濃度[g/L]
22%スクロース/10mMのクエン酸塩	22%スクロース	50.0	11.1	222.0
50%スクロース/10mMのクエン酸塩	50%スクロース	50.0	25.0	500.0
22%マルトース/10mM のクエン酸塩	22%マルトース	50.0	11.7	233.7
22%トレハロース/10mM のクエン酸塩	22%トレハロース	50.0	12.3	245.4
11%グルコース/10mM のクエン酸塩	11%グルコース	50.0	5.6	111.0
11%マンニトール/10mM のクエン酸塩	11%マンニトール	50.0	5.6	111.0

【０１９８】

プレ複合体製剤の調製：脂質キャリア「ＤＳ」は、３０ｍｇのＤＯＴＡＰ／ｍｌのバルク溶液であり、Ｆｅ－脂質キャリア製剤を指し、その調製は、実施例２に記載する。

５倍の５０％のスクロース組成の脂質キャリアを希釈して、２×６ｍｇのＤＯＴＡＰ／ｍｌの脂質キャリア「ＤＰ」を作製したのを除いて、１０倍の脂質キャリア「ＤＳ」（３０ｍｇのＤＯＴＡＰ／ｍｌ）を、それぞれの希釈剤に希釈して、３ｍｇのＤＯＴＡＰ／ｍｌの脂質キャリア「ＤＰ」を作製した。液体製剤中の標的ＲＮＡ濃度は、５０ｎｇ／μｌであり、１５のＮ：Ｐで、脂質キャリアと複合体化した。これは、バイアルあたり２５μｇのＲＮＡ用量をシミュレートする。表９は、プレ複合体の脂質キャリア複合体の調製を開示する。未使用の脂質キャリアを、摂氏２～８度で貯蔵した。

【表９】

表 9. プレ複合体脂質キャリア調製物。

組成物 ID	脂質キャリア DS[μl]	希釈剤[μl]	合計[μl]
22%スクロース	420	3780	4200
50%スクロース	420	1680	2100
22%マルトース	420	3780	4200
22%トレハロース	420	3780	4200
11%グルコース	420	3780	4200
11%マンニトール	420	3780	4200
マルトース一水和物	Sigma	360.31	
トレハロース二水和物	sigma	378.33	
クエン酸ナトリウム	Teknova		1M

【０１９９】

表１０は、プレ複合体のナノ構造脂質キャリア（ＮＬＣ）複合体の調製を開示する。ＮＬＣを対照として使用した。未使用のＮＬＣを、新鮮な複合体対照のために、摂氏２～８度で貯蔵した。

【表１０－１】

表 10. プレ複合体 NLC 調製物。

組成物 ID	NLC [μl]	希釈剤[μl]	合計[μl]
22%スクロース	420	3780	4200

【０２００】

ＲＮＡプレ複合体の調製を表１１に開示する。ＲＮＡストックを調製した。アリコートあたり５０％のスクロースのために約７．５ｍｌまたは０．６３ｍｌに分け、摂氏－８０度で貯蔵した。

【表１１－１】

表 11. RNA プレ複合体の調製物。

組成物 ID	RNA ストック[μl]	5mM のクエン酸塩[μl]	合計[μl]	プレ複合体の実際の RNA 濃度[ng/μl]
すべて	2141.4	19593.6	21735.0	107.3
50%スクロース	356.9	1454.4	1811.3	221.0

【０２０１】

脂質キャリア－ＲＮＡ複合体の調製を表１１に開示する。ＲＮＡストックを調製した。凍結乾燥（ｌｙｏ）サイクルごとの複合体化ごとに、希釈されたＲＮＡの体積は、（＋５％）であり、希釈された脂質キャリアは、（＋５％）であった。

【０２０２】

脂質キャリア＋ＲＮＡまたはＮＬＣ＋ＲＮＡの複合体を、１：１の体積で、上記に記載

の表１０および表１１に列挙されたそれぞれの希釈製剤を、表１２に開示されたＲＮＡを希釈した対応する「組成物ＩＤ」と混合することによって、調製した。複合体を、凍結乾燥サイクルまたは長期貯蔵条件に付す前に、室温で３０分間平衡化した。

【表１２－１】

表 12. 脂質キャリア-RNA プレ複合体の調製物。

組成物 ID	希釈 RNA	希釈脂質キャリア	希釈 NLC [µl]	合計 [µl]	最終 RNA 濃度 [ng/µl]	最終糖濃度 [%w/v]
22%スクロース	1102.5	1102.5		2205	50	10
50%スクロース	551.25	551.25		1102.5	100	20
22%マルトース	1102.5	1102.5		2205	50	10
22%トレハロース	1102.5	1102.5		2205	50	10
11%グルコース	1102.5	1102.5		2205	50	5
11%マンニトール	1102.5	1102.5		2205	50	5
22%スクロース	1102.5		1102.5	2205	50	10

【０２０３】

ＲＮＡは、配列番号７５または配列番号７６のいずれかに示される核酸配列を有する構築物であり、ＶＥＥＶ　ＲＮＡ配列骨格、およびがん関連タンパク質抗原をコードするＲＮＡ配列をそれぞれ含む。

（実施例５）

マクロファージ免疫応答。

【０２０４】

脂質キャリアおよびｒｅｐＲＮＡのさまざまな製剤を調製し、分析して、マクロファージにおける脂質キャリアの自然免疫応答をアッセイした。ＴＨＰ－１マクロファージにおけるタンパク質発現およびＴＮＦ産生の刺激を研究した。

【０２０５】

最初に、ＴＨＰ－１単球を、ホルボール１２－ミリステート１３－アセテート（ＰＭＡ）を使用して、マクロファージに分化させた。次いで、細胞に、Ｎａｎｏ　Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅコードレプリコン ＲＮＡ（配列番号７１）を有するさまざまな製剤をトランスフェクトした。次いで、細胞培養培地を、ＮａｎｏＬｕｃおよびＴＮＦ発現について評価した。

【０２０６】

このアッセイにおいて使用された、製剤、ならびに粒子径およびＰＤＩなどのそれらの特徴を表１３に記載する。ｒｅｐＲＮＡコードＮａｎｏＬｕｃの濃度は、９０９ｎｇ／μｌであり、摂氏－８０度で維持した。飽和ココナツ油／パーム核油由来カプリルおよびカプリン脂肪酸と植物由来グリセロールのトリグリセリドエステルであるＭＩＧＬＹＯＬ（登録商標）８１２　Ｎを、このアッセイにおいて使用した。

【表１３】

表 13. 製剤。

製剤	粒子径 [直径、nm]	PDI	鉄 [mg Fe/ml]	アルミニウム [mg Al/ml]	DOTAP [mg/ml]	スクアレン [mg/ml]	MIGLYOL [mg/ml]	ソラネソール [mg/ml]
Fe-脂質キャリア	59.3	0.23	0.19	n/a	27.9	39.4	n/a	n/a
高 Fe-脂質キャリア	57.5	0.24	0.85	n/a	29.1	40.5	n/a	n/a
Fe-脂質キャリア MIGLYOL	48.7	0.2	0.18	n/a	28.3	n/a	測定せず	n/a
高 Fe-脂質キャリア MIGLYOL	62.6	0.28	0.94	n/a	27.7	n/a	測定せず	n/a
ミョウバン-脂質キャリア	64.5	0.25	n/a	0.88	27.4	41.2	n/a	n/a
Fe-脂質キャリア ソラネソール (SLN)	86.1	0.26	0.16	n/a	26.2	n/a	n/a	36
NLC	50	0.26	n/a	n/a	26.7	34.1	n/a	n/a
CNE	105.4	0.06	n/a	n/a	4.4	47.4	n/a	n/a
脂質キャリア (w/o IO)	54.2	0.22	n/a	n/a	19.3	32.6	n/a	n/a

（実施例６）

Ｆｅ－脂質キャリア製剤－ＮＰ－１（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２０７】

Ｆｅ－脂質キャリア製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン（ＳＥＰＰＩＣ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、０．２ｍｇ Ｆｅ／ｍｌの１２ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子（Ｉｍａｇｉｏｎ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物（Ｆｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を含む。１ｍｌのクロロホルム（Ｉｍａｇｉｏｎ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、ロット番号９５－１２７）中の２０ｍｇ Ｆｅ／ｍｌの直径１２ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を、４：１のアセトン：クロロホルム（ｖ／ｖ）溶媒混合物中で磁気分離することによって、３回洗浄した。３回目の洗浄後、揮発性溶媒（アセトンおよびクロロホルム）を、ドラフト中で完全に蒸発させて、乾燥オレイン酸酸化鉄ナノ粒子のコーティングが残った。この酸化鉄コーティングに、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。

混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｒａｄｎｏｒ、ＰＡ、ＵＳＡ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．２５の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ、Ｗｅｓｔｗｏｏｄ、ＭＡ、ＵＳＡ）を通過させることによって処理した（図６）。マイクロフルイダイズされたＮＰ－１製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。鉄濃度を、誘導結合プラズマ－発光分光分析（ＩＣＰ－ＯＥＳ）によって決定した。ＤＯＴＡＰおよびスクアレン濃度を、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）によって測定した。

（実施例７）

高Ｆｅ－脂質キャリア製剤ＮＰ－２（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２０８】

高Ｆｅ－脂質キャリア製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン（ＳＥＰＰＩＣ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、１ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子（Ｉｍａｇｉｏｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を含む。５ｍｌのクロロホルム（Ｉｍａｇｉｏｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、ロット番号９５－１３３）中の２０ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの直径１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を、４：１のアセトン：クロロホルム（ｖ／ｖ）溶媒混合物中で磁気分離することによって、３回洗浄した。３回目の洗浄後、揮発性溶媒（アセトンおよびクロロホルム）を、ドラフト中で完全に蒸発させて、乾燥オレイン酸酸化鉄ナノ粒子のコーティングが残った。この酸化鉄コーティングに、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．３の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。鉄濃度を、ＩＣＰ－ＯＥＳによって決定した。ＤＯＴＡＰおよびスクアレン濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例８）

Ｆｅ－脂質キャリアｍｉｇｌｙｏｌ製剤ＮＰ－３（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２０９】

Ｆｅ－脂質キャリアｍｉｇｌｙｏｌ製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのＭｉｇｌｙｏｌ　８１２　Ｎ（ＩＯＩ　Ｏｌｅｏ　ＧｍｂＨ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩ

Ｄ）、０．２ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子（Ｉｍａｇｉｏｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を含む。１ｍｌのクロロホルム（Ｉｍａｇｉｏｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、ロット番号９５－１２７）中の２０ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの直径１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を、４：１のアセトン：クロロホルム（ｖ／ｖ）溶媒混合物中で磁気分離することによって、３回洗浄した。３回目の洗浄後、揮発性溶媒（アセトンおよびクロロホルム）を、ドラフト中で完全に蒸発させて、乾燥オレイン酸酸化鉄ナノ粒子のコーティングが残った。この酸化鉄コーティングに、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．３の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。鉄濃度を、ＩＣＰ－ＯＥＳによって決定した。ＤＯＴＡＰ濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例９）

高Ｆｅ－脂質キャリアＭｉｇｌｙｏｌ製剤ＮＰ－４（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２１０】

高Ｆｅ－脂質キャリアＭｉｇｌｙｏｌ製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのＭｉｇｌｙｏｌ８１２　Ｎ（ＩＯＩ　Ｏｌｅｏ　ＧｍｂＨ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、１ｍｇ／ｍｌの１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子（ＩｍａｇｉｏｎＢｉｏ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウム二水和物（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を含む。５ｍｌのクロロホルム（ＩｍａｇｉｏｎＢｉｏ、ロット番号９５－１２７）中の２０ｍｇ　Ｆｅ／ｍｌの直径１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を、４：１のアセトン：クロロホルム（ｖ／ｖ）溶媒混合物中で磁気分離することによって、３回洗浄した。３回目の洗浄後、揮発性溶媒（アセトンおよびクロロホルム）を、ドラフト中で完全に蒸発させて、乾燥オレイン酸酸化鉄ナノ粒子のコーティングが残った。この酸化鉄コーティングに、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．３の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャ

ンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。鉄濃度を、ＩＣＰ－ＯＥＳによって決定した。ＤＯＴＡＰ濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例１０）

ミョウバン－脂質キャリア製剤ＮＰ－５（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２１１】

ミョウバン－脂質キャリア製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン（ＳＥＰＰＩＣ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、１ｍｇ Ａｌ／ｍｌのＴＯＰＯコーティングＡｌｈｙｄｒｏｇｅｌ（登録商標）（オキシ水酸化アルミニウム）粒子（Ｃｒｏｄａ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウムを含む。１０ｍｌのＡｌｈｙｄｒｏｇｅｌを、１０００ｒｐｍで２０分間遠心分離することによって、メタノール中で３回洗浄した。３回目の洗浄後、Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌを１０ｍｌのメタノールに分散させ、この分散液に、１ｍｌの２５０ｍｇ／ｍｌのトリオクチルホスフィンオキシド（ＴＯＰＯ）を添加し、オービタルシェーカーで、３７℃で終夜インキュベートした。過剰のＴＯＰＯを、追加のメタノール洗浄によって除去し、次いで、１１ｍｌのメタノールに分散させた。メタノールを、ドラフト中で終夜蒸発させて、ＴＯＰＯ－Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌの乾燥層が残った。この乾燥ＴＯＰＯ－Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌ層に、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．３の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ ７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。アルミニウム濃度を、ＩＣＰ－ＯＥＳによって決定した。ＤＯＴＡＰおよびスクアレン濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例１１）

Ｆｅ－脂質キャリアソラネソール製剤ＮＰ－６（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２１２】

Ｆｅ－脂質キャリアソラネソール製剤（ＮＰ－６）は、３７．５ｍｇ／ｍｌのソラネソール（Ｃａｙｍａｎ ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、０．２ｍｇ Ｆｅ／ｍｌのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子（ＩｍａｇｉｏｎＢｉｏ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウムを含む。１ｍｌのクロロホルム（ＩｍａｇｉｏｎＢｉｏ、ロット番号９５－１３３）中の２０ｍｇ Ｆｅ／ｍｌの直径１５ｎｍのオレイン酸コーティング酸化鉄ナノ粒子を、４：１のアセトン：クロロホルム（ｖ／ｖ）溶媒混合物中で磁気分離することによって、３回洗浄した。３回目の洗浄後、揮発性溶媒（アセトンおよびクロロホルム）を、ドラフト中で完全に蒸発させて、乾燥オレイン酸

酸化鉄ナノ粒子のコーティングが残った。この酸化鉄コーティングに、３．７５グラムのソラネソール、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。鉄濃度を、ＩＣＰ－ＯＥＳによって決定した。ＤＯＴＡＰおよびソラネソール濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例１２）

ＮＰ－７製剤（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２１３】

ＮＰ－７製剤は、３７．５ｍｇ／ｍｌのスクアレン（ＳＥＰＰＩＣ）、３７ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）６０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）、３７ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、３０ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）、２．４ｍｇ／ｍｌのＤｙｎａｓａｎ　１１４（ＩＯＩ　Ｏｌｅｏ　ＧｍｂＨ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウムを含む。２００ｍｌのビーカーに、３．７５グラムのスクアレン、３．７グラムのＳＰＡＮ（登録商標）６０、０．２４グラムのＤｙｎａｓａｎ　１１４および３グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５００ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に１９．５グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９２ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９２ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．１～０．３の多分散指数（ＰＤＩ）で、４０～８０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。ＤＯＴＡＰおよびスクアレン濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例１３）

ＮＰ－８製剤（１００ｍｌスケールで調製）。

【０２１４】

ＮＰ－８製剤は、４３ｍｇ／ｍｌのスクアレン（ＳＥＰＰＩＣ）、５ｍｇ／ｍｌのＳＰＡＮ（登録商標）８５（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）、５ｍｇ／ｍｌのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、４ｍｇ／ｍｌのＤＯＴＡＰクロリド（ＬＩＰＯＩＤ）および１０ｍＭのクエン酸ナトリウムを含む。２００ｍｌのビーカーに、４．３グラムのスクアレン、０．５グラムのＳＰＡＮ（登録商標）８５、および０．４グラムのＤＯＴＡＰを添加して、油相を生成した。油相を、摂氏６５度の水浴中で４５分間超音波処理した。別々に、水相を、ヌクレアーゼを含まない水中で調製された５０

０ｍｌの１０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液に２．６グラムのＴＷＥＥＮ（登録商標）８０を溶解することによって調製した。９５ｍｌの水相を、別々のガラスボトルに移し、摂氏６５度に３０分間加熱した。油相を、温かい油相を温かい水相に添加することによって、９５ｍｌの水相と混合した。混合物を、ＶＷＲ（登録商標）２００ホモジナイザー（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）を使用して乳化し、得られた粗エマルジョンを、動的光散乱（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　Ｓ）によって測定されるｚ平均流体力学直径が、０．０５～０．１の多分散指数（ＰＤＩ）で、１００±１０ｎｍに達するまで、３０，０００ｐｓｉで、Ｆ１２Ｙ　７５μｍのダイヤモンド相互作用チャンバーおよび補助的なＨ３０Ｚ－２００μｍのセラミック相互作用チャンバーを備えたＭ１１０Ｐマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ）を通過させることによって処理した。マイクロフルイダイズされた製剤を、最後に、２００ｎｍの細孔サイズのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）フィルターで濾過し、摂氏２～８度で貯蔵した。ＤＯＴＡＰおよびスクアレン濃度を、ＲＰ－ＨＰＬＣによって測定した。

（実施例１４）

脂質ナノ粒子およびタンパク質産生を評価するための細胞に基づくアッセイ。

【０２１５】

処置群を調製した。８つのこれらの群は、ＮａｎｏＬｕｃ　ｒｅｐＲＮＡ群であり、ウェルあたり６００ｎｇ用量を、Ｆｅ－脂質キャリア、高Ｆｅ－脂質キャリア、Ｆｅ－脂質キャリアｍｉｇｌｙｏｌ、高Ｆｅ－脂質キャリアｍｉｇｌｙｏｌ、ミョウバン－脂質キャリア、Ｆｅ－脂質キャリアソラネソール（ＳＬＮ）、ＮＬＣ、およびＣＮＥ製剤を使用して調製した。未処置群は、ＮａｎｏＬｕｃを有していなかった。さまざまな製剤を、ＮａｎｏＬｕｃ　ｒｅｐＲＮＡを２．２ｍＬのＲＮＡｓｅを含まない水に８ｎｇ／μＬに希釈することによって調製した。脂質キャリア製剤およびＲＮＡマスターミックスを、２５０μＬのそれぞれの希釈された製剤と２５０μＬの希釈されたＲＮＡを添加することによって複合体化し、上下にピペッティングすることによって混合した。

【０２１６】

細胞トランスフェクションを、２４ウェルプレートにおいて、ウェルあたり7×10^5個のＴＨＰ－１ｓを播種することによって行った。８０マイクロモル濃度（μＭ）のＰＭＡをそれぞれのウェルに添加し、摂氏３７度でインキュベートした。翌日、トランスフェクションの１時間前に、ＰＭＡ含有培地を除去し、完全ＲＰＭＩ（ｃＲＰＭＩ）培地で置き換えた。次いで、試料を、Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ（商標）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ　ＵＳＡ）に連続希釈して、０．４５ｎｇ／μＬで開始する１０点の１．５倍の希釈系列を作製した。次いで、培養培地を、ピペッティングによってプレートから除去した。４５０μＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭ（商標）および１５０μＬの複合体化製剤を、二反復で、プレートに添加した。空のウェルには、４５０μＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭ（商標）のみを入れた。４時間後、試料を、ピペッティングによってプレートから除去し、５００μＬの増殖培地で置き換えた。次いで、プレートを、摂氏３７度で終夜インキュベートした。増殖培地を翌日回収し、摂氏－８０度で貯蔵した。下流のアッセイを実施し、下記に記載した。

【０２１７】

ルシフェラーゼアッセイを、最初にＮａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬を緩衝液に１：５０で希釈することによって行った。２５μＬの上清を除去し、９６ウェルプレートにおいて、２５μＬのＮａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬と混合した。これを、室温で３分間インキュベートした。発光を、発光光度計を使用して読み取った。

【０２１８】

次に、ヒトＴＮＦ－α　ＤＵＯＳＥＴ（商標）ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して、製造業者のプロトコールに従って、ＥＬＩＳＡアッセイを行って、細胞培養培地におけるＴＮＦ－アルファ（α）タンパク質レベルを評価した。９６ウェルマイクロプレートを、抗ＴＮＦα捕捉抗体でコーティングした。プレートをブロッキングし、次い

で、培地試料を、希釈なしで直接添加した。ビオチン化検出抗体ＳＡ－ＨＲＰおよび基質の添加後、吸光度を、ＳＰＥＣＴＲＡＭＡＸ（登録商標）ｉ３（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）プレートリーダーにおいて、４５０ｎｍで読み取った。

【０２１９】

この実施例におけるすべての研究は、二反復で行った。二反復からの結果を、それぞれ、第１の実験および第２の実験として表す。脂質キャリアおよびｍｉｇｌｙｏｌを含む製剤は、図２Ａにおける第１の実験および図２Ｂにおける第２の実験に示されるように、レプリコンからのより高いタンパク質産生を誘導した。ＴＮＦ－α分泌によって測定されるように、自然免疫応答の低減が検出された（図３Ａ～３Ｂ）。

【０２２０】

タンパク質産生の増強と低ＴＮＦ－アルファ刺激との間の相関が、図４Ａにおける第１の実験および図４Ｂにおける第２の実験に示されるように、ｍｉｇｌｙｏｌ脂質キャリア製剤で観察された。ソラネソール脂質キャリア製剤は、わずかに低いタンパク質産生であったが、より高いＴＮＦα産生を誘導した（図４Ａ～４Ｂ）。図４Ａに示される第１のアッセイからの相関データは、図２Ａおよび図３Ａに表されるデータに由来する。第２のアッセイからの相関データを図４Ｂに示し、これは、図２Ｂおよび図３Ｂに表されるデータに由来する。

（実施例１５）

本明細書に記載されるナノ粒子を生成するための例示的な技法および材料。

【０２２１】

マウスアッセイにおいて、Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、下記の表６に記載されるようにして接種し、その後、分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）レベルを、血清において測定した。この実施例で使用された材料の概要を表１４に提供する。

【表１４】

表 14. 材料。

説明	濃度	温度/場所
SEAP をコードする DNA (**配列番号** 79 に示される DNA 配列)	5 mg/mL	-20°C
SEAP をコードする repRNA	2217 μg/mL	-80°C
脂質キャリア製剤	30 mg DOTAP/mL	4°C

【表１５】

表 15. 処置群。

群	n	製剤	DNA/RNA-SEAP	RNA用量[μg]	DNA用量[μg]	N:P	注射体積[μL]
1	5	ネイキッド	DNA-SEAP		20	n/a	50
2	5	脂質キャリア	DNA-SEAP		10	15	50
3	5	脂質キャリア	DNA-SEAP		10	7.5	
4	5	脂質キャリア	DNA-SEAP		20	15	
5	5	脂質キャリア	DNA-SEAP		20	7.5	
6	5	脂質キャリア	RNA-SEAP	1		15	50
7	5	Miglyol + 脂質キャリア	RNA-SEAP	1		15	50

【０２２２】

７つの異なる製剤を調製し、７つの処置群（群１～７）にわたって筋肉内投与した。ＤＮＡ－ＳＥＡＰまたはＲＮＡ－ＳＥＡＰを、表１６に示される体積セットに従って希釈して、群１～７のための製剤を調製した。

【表１６】

表 16. 製剤の調製; RNA/DNA の希釈。

群	DNA- または RNA-SEAP	DNA または RNA [μL]	40% スクロース [μL]	水 [μL]	合計 [μL]
1	DNA-SEAP	40.0	125.0	85.0	250.0
2	DNA-SEAP	20.0	0.0	230.0	250.0
3	DNA-SEAP	20.0	0.0	230.0	250.0
4	DNA-SEAP	40.0	125.0	85.0	250.0
5	DNA-SEAP	40.0	0.0	210.0	250.0
6	RNA-SEAP	4.5	0.0	245.5	250.0
7	RNA-SEAP	4.5	0.0	245.5	250.0

【０２２３】

脂質キャリアと複合体化する前の希釈されたＤＮＡまたはＲＮＡの濃度は、以下の通りであった（ＮａｎｏＤｒｏｐ　ｓｐｅｃによって測定）：群１、４および５は約８２０μｇ／ｍｌのＤＮＡを含有し；群２および３は約４８０μｇ／ｍｌのＤＮＡを含有し；群６および７は約４３μｇ／ｍｌのＲＮＡを含有した。

【０２２４】

群１～７についての製剤を、下記の表１７に示されるように、１００ｍＭのクエン酸塩で希釈した。

【表１７】

表 17. 脂質キャリア製剤の希釈。

群	製剤	脂質キャリア [µl]	40% スクロース [µl]	100mM のクエン酸塩 [µl]	水 [µl]	合計 [µl]
1	ネイキッド	0	0	30	270	300
2	脂質キャリア	120	150	30	0	300
3	脂質キャリア	60	150	30	60	300
4	脂質キャリア	240	0	30	30	300
5	脂質キャリア	120	150	30	0	300
6	脂質キャリア	12	150	30	108	300
7	Miglyol + 脂質キャリア	12	150	30	108	300

【０２２５】

上記の製剤を、２５０μｌの希釈された脂質キャリアを２５０μｌの希釈されたＤＮＡまたはＲＮＡに添加することによって複合体化した。得られた複合体化製剤を、氷上で少なくとも３０分間インキュベートした。表１８は、アッセイのための実験スケジュールを示す。

【表１８】

表 18. 実験スケジュール。

日	手順	マウスに対する注釈
0	すべての接種	なし
4	採血	群 4 は、毛皮が逆立ち、1 頭のマウスが衰弱した(収集の間に死亡した)。Hydropaque をケージに設置した。
6	採血	なし
8	採血	なし
11	採血	なし
14	採血	なし

【０２２６】

マウスを定期的な間隔で採血し、血清を直ぐに調製し、ＳＥＡＰ活性のための分析まで、摂氏－８０度で貯蔵した。

【０２２７】

血清におけるＳＥＡＰレベルを評価するために、すべての血清試料を同じ時に解凍し、ＳＥＡＰ検出を実施した。図５Ａ～５Ｆは、種々の反復の脂質キャリア－製剤化ＤＮＡ ＳＥＡＰが筋肉内注射されたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＳＥＡＰレベルを図示する。マウスを定期的な間隔で採血し、血清を調製し、ＳＥＡＰアッセイによる分析まで貯蔵した

。データは、平均およびＳＥで示す（群あたりｎ＝５）。

【０２２８】

図５Ａ～５Ｆから分かるように、脂質キャリア製剤は、特に注射後６日目後に、ＤＮＡ単独の送達よりも標的タンパク質産生を支援する。加えて、データは、ｍｉｇｌｙｏｌの包含が、ｍｉｇｌｙｏｌを欠く脂質キャリア製剤よりもＲＮＡレプリコンからのタンパク質産生を増強することを示す。

（実施例１６）

自己複製性ｍＲＮＡ構築物。

【０２２９】

Ｔ７プロモーターと、それに続くベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）株ＴＣ－８３の５’および３’ＵＴＲならびに非構造遺伝子をコードするプラスミドを、標準的なＤＮＡ合成およびクローニング法を使用して作製した。ＶＥＥＶレプリコンｍＲＮＡ骨格を、配列番号７１に示す。

（実施例１７）

追加のナノ粒子製剤。

【０２３０】

追加のナノ粒子製剤を、以下の表（表１９および表１０）に従って生成する。ｍＲＮＡは、ＶＥＥＶレプリコンｍＲＮＡ骨格（配列番号７１）を有するＴＲＰ－１腫瘍関連抗原をコードする配列を含む。

【表１９】

表 19. mRNA ワクチン製剤。

剤形:	**注射用溶液**		
組成:	**それぞれの 0.5 ml バイアルが含有:**	**量**	**濃度(mg/ml)**
	mRNA	25 mcg	0.05
	DOTAP	0.75 mg	1.5
	酸化鉄ナノ粒子	0.005 mg	0.01
	スクアレン	0.94 mg	1.88
	ソルビタンモノステアレート	0.93 mg	1.86
	ポリソルベート 80	0.93 mg	1.86
	スクロース IP	50 mg	100
	クエン酸一水和物	1.05 mg	2.1
	注射用水	0.5 ml にするのに十分な量	

【表１０－２】

表 10. 凍結乾燥 mRNA ワクチン製剤。

剤形:	凍結乾燥粉末			
組成:	それぞれの、5 回の投薬分のバイアルが含有:	量	濃度(mg/ml)	およその乾燥重量%
	mRNA	50 mcg	0.02	0.02
	DOTAP	1.5 mg	0.6	0.57
	スクアレン	1.88 mg	0.752	0.72
	ソルビタンモノステアレート	1.86 mg	0.744	0.71
	ポリソルベート 80	1.86 mg	0.744	0.71
	スクロース IP	250 mg	100	95.3
	クエン酸一水和物	5.25 mg	2.1	2
	注射用水(再構成用)	2.5 ml		

（実施例１８）

ＴＲＰ－１レプリコンはＢ１６Ｆ０腫瘍成長を防止する。

【０２３１】

Ｂ１６皮下黒色腫マウスモデルを、本明細書に提供されるアッセイにおいて使用した。皮下注射の際に、Ｂ１６動物は、およそ５～１０日で触知可能な腫瘍を形成し、およそ１４～２１日でおよそ１×１×１－ｃｍの腫瘍に成長する。

【０２３２】

脂質キャリアおよびＴＲＰ－１　ＲＮＡレプリコンを作製した（配列番号７６）。ＴＲＰ－１のアミノ酸配列は配列番号７８である。

【０２３３】

雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、１回または２回、０．２ｍｃｇまたは１ｍｃｇの用量のｒｅｐＲＮＡ－ＴＲＰ１の筋肉内注射によって免疫した。表１１は、使用されたアッセイ条件を提供する。

【表１１－２】

表 11. 免疫化群および条件。

群	n	免疫化	0 日目	14 日目	体積[μl]	経路
1	5	脂質キャリア + 0.2 μg TRP-1 repRNA	あり	あり	50	i.m.
2	5	脂質キャリア + 0.2 μg TRP-1 repRNA	-	あり	50	i.m.
3	5	脂質キャリア + 1 μg TRP-1 repRNA	あり	あり	50	i.m.
4	5	脂質キャリア + 1 μg TRP-1 repRNA	-	あり	50	i.m.
5	5	なし	-	-	50	-

【０２３４】

血液を、免疫化レジメンの完了２週間後に収集し、血清をそれぞれの動物について調製

し、ＴＲＰ１に結合する抗体をＥＬＩＳＡによって評価した。群あたりｎ＝５。結果を、それぞれの個々の動物についての腫瘍成長として（図７Ａ～７Ｅ）、および生存として（図７Ｆ）示す。ＴＲＰ１発現レプリコンによる免疫化は、用量依存性の様式で、Ｂ１６の増殖を制限する。

【０２３５】

次に、ＴＲＰ－１　ｒｅｐＲＮＡワクチン接種の治療有効性を、表１２に示されるさまざまな用量および処置レジメンで調べた。

【表１２－２】

表 12. 免疫化群および条件。

治療群1	群#	N	脂質キャリア	用量(RNA)	レジメン	時間/腫瘍サイズ
	1	5	NP-1	0 μg(対照)	---	---
	2	5	NP-1	1 μg	毎週	触知可能前(3 日前)
	3	5	NP-1	5 μg	毎週	触知可能前(3 日前)
	4	5	NP-1	1 μg	毎週	触知可能 3～4 mm(7～9 日目)
	5	5	NP-1	5 μg	毎週	触知可能 3～4 mm(7～9 日目)
治療群2	6	5	NP-1	5 μg スクランブル RNA(対照)	毎週	---
	7	5	NP-1	1 μg	単回	触知可能前(3 日前)
	8	5	NP-1	5 μg	単回	触知可能前(3 日前)
	9	5	NP-1	1 μg	単回	触知可能 3～4 mm(7～9 日目)
	10	5	NP-1	5 μg	単回	触知可能 3～4 mm(7～9 日目)

【０２３６】

雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、腫瘍細胞移植後３日目（触知可能前）または７日目（触知可能後）に開始して、１ｍｃｇまたは５ｍｃｇ用量のｒｅｐＲＮＡ－ＴＲＰ１の筋肉内注射によって免疫した。免疫化を、その後毎週繰り返した。群あたりｎ＝５。結果を、それぞれの群（図８）およびそれぞれの個々の動物（図９）について、平均腫瘍成長として示す。結果は、ＴＲＰ１発現レプリコンによる免疫化が、Ｂ１６増殖を制限することをさらに確認する。

（実施例１９）

ＭＡＧＥ－Ａ１レプリコンは抗原特異的Ｔ細胞を誘導する。

【０２３７】

脂質ナノ粒子キャリアおよびＭＡＧＥ－Ａ１　ＲＮＡレプリコンを作製した（配列番号７５）。ＭＡＧＥ－Ａ１のアミノ酸配列は配列番号７７である。

【０２３８】

雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、０．２または１ｍｃｇの用量のｒｅｐＲＮＡ－ＭＡＧＥ－

Ａ１の筋肉内注射によって免疫した。免疫化を、０、１４および８０日目（３回）、または１４および８０日目（２回）に行い、次いで、脾臓を９１日目に収集し、単一細胞懸濁液を調製した。次いで、細胞を、ＭＡＧＥ－Ａ１またはＨＰＶ　Ｅ６（非特異的）ペプチドプールとともにインキュベートし、フローサイトメトリーに供した。Ｔｂｅｔを発現し、ＩＦＮ－ガンマ（γ）を産生するＣＤ８　Ｔ細胞（図１０Ａ～１０Ｂ）およびＩＦＮγまたはＩＬ－２を産生するＣＤ４　Ｔ細胞（図１０Ｃ～１０Ｄ）を示す。ＭＡＧＥ発現レプリコンによる免疫化は、抗原特異的Ｔ細胞を誘導する。

（実施例２０）

ＴＲＰ－１およびＭＡＧＥ－Ａ３併用療法は腫瘍体積を低減する。

【０２３９】

脂質ナノ粒子キャリアを、ＭＡＧＥ－Ａ３　ＲＮＡレプリコンおよびＴＲＰ－１　ＲＮＡレプリコンと組み合わせた。ＴＲＰ－１のアミノ酸配列は配列番号７８である。ＭＡＧＥ－Ａ３のアミノ酸配列は配列番号８７である。

【０２４０】

Ｂ１６皮下黒色腫マウスモデルを、実施例１７により本明細書に提供されるアッセイにおいて使用した。ＴＲＰ－１およびＭＡＧＥ－Ａ３　ｒｅｐＲＮＡワクチン接種の治療有効性を、表１２に示されるさまざまな用量および処置レジメンで調べた。

【０２４１】

腫瘍体積を、対照、ＮＰ－１＋ＴＲＰ－１＋ＭＡＧＥ－Ａ３触知前動物、およびＮＰ－１＋ＴＲＰ－１＋ＭＡＧＥ－Ａ３について定量化した（図１１Ａ）。生存の確率は、未処置動物と比べて、脂質キャリア、ならびにｒｅｐＲＮＡをコードするＴＲＰ－１およびＭＡＧＥ－Ａ３で処置された動物で増加した（図１１Ｂ）。

（実施例２１）

自己複製性ＲＮＡ　プロステイン構築物。

【０２４２】

脂質ナノ粒子キャリアを、プロステインコードＲＮＡレプリコンと組み合わせた。プロステインタンパク質をコードするＲＮＡは、配列番号９０のアミノ酸配列をコードする。ＶＥＥＶレプリコンｍＲＮＡ骨格配列を、配列番号７１に示す。

【化１－１】

配列

配列番号1（MAGE－A1　RNAコード配列）
augccgcuggagcagcgaucccaacauugcaaaccagaggaaggccucgaggcaagaggugaggcccuggggcucguc
ggagcucaggcaccggcaacggaggagcaagaagcggccucuagcagcuccacacucgucgaagugacacucggcgag
guccccgcugcggaaucucccgauccuccgcaaagcccucaaggggcuuccucccucccccacuacuaugaacuauccg
uuguggagccaaagcuaugaggauuccucaaaccaagaggaggaaggccccuccacauucccggaccucgaaucugag
uuccaggcagcgcucagcaggaaaguggcggaacuuguacaguuuuuguugcuuaaaauaccgggcucgggagccaguc
acgaaagccgagauguuaggcagcguggugggguaauuggcaguacuucuucccccgucaucuuuuccaaggcuuccucu
ucuuugcaacucguuuuuggcauagagcuuauggaaguagacccgacaggucaucuuuacauuuuugcaacgugucuc
ggccucaguuaugacgggcugcucggugacaaucaaauuuaugccuaaggccggacugcuuaucaucgucuuggcuaua
auugcccgagagggcgacugugcucccgaagagaaaauaugggaggagcucuccgugcuggagguauuugagggaaga
gaagauagcauacugggagacccuaagaaauugcuuacacaacacuuuguacaagagaacuauuuggaguaucgacag
guccccggaucugacccagcauguuaugaguuccuguggggggccaagggcacucguagagacgucauaugucaaggug
cugcaccacauggucaaaauaagcggcggccccacauaagcuacccacccccuccaugaaugggguuuugagggagggu
gaagaa

配列番号2（TRP－1　RNAコード配列）
augaaaucuuacaacguccucccccuagccuauaucucccuuuuccugaugcuguuuuaucagguuugggcucaguuu
ccacgagagugugccaauauugaggcucugagacgugggguguguugcccagaccugcucccuuccucuggaccgggg
acugacccuuguggcucaucaucaggaagaggcaggugugguggcugugauugcagacucccgaccccacagccgccau
uaucccccacgaugguaaagaugaccgagaagccuggccucugagguucuuuaauagaacaugucagugcaaugauaau
uucucaggacacaacuguggggacuugccgucccuggguggagaggagcugcaugcaaccagaaaauucucacagucagg
agaaaucuucuagacuuaaguccagaagaaaagagccacuuugucagggccuuggauauggcgaagcgcacaacucac
ccucaauuugucauugccacaaggagguuagaagacauacugggaccagauggcaacacaccacaauuugagaacauu
uccguuuauaaacuacuuuguuuggacacacuauuauucagucaaaaaaaccuuccucgggacaggacaggaaagcuuu
ggggauguggauuucucucacgaaggacccgcuuuucucacauggcacagguaccaucugcugcagcuggagagagac
augcaggagaugcugcaggagccuucuuucucccuuccuuacuggaauuuugcaacugggaaaaacgucugcgauguc
ugcacugaugacuugaugggauccagaagcaacuucgauucuacucuuauaagccccaacucugucuuuucucaaugg
agaguggucugugaauccuuggaagaguacgauacccugggaacacuuuguaacagcacugaggguggaccaaucagg
agaaacccagcuggaaauguagggagaccagcagugcagcgcuuccugagccacaggaugucacucagugcuuggag
guccguguauuugacacaccuccuuuuuauuccaauucuacagacaguuuucgaaauacaguggaagguuacagugcu
cccacgggaaaauaugacccugcuguucgaagccuucacaaccuggcccaccucuuccugaauggaacgggaggacaa
acccauuugucucccaaugauccuauuuuuguccuccugcacacuuucacugaugcggucuuugacgaauggcuaagg
agguauaacgccgauauuucuaccuucccguuggaaaacgcaccuauuggacauaacaggcaauacaacaugugcca
uucuggccuccaguuaccaacacagaaauguuuguuacugcuccagacaaucugggauauauguaugaaguucaaugg
ccaggucaggaguuuacuguaucugaaaucauuaccauugcuguaguggcugcguuguuacuuguagcugccauuuuc
gggguugcuucuugucugauccguucuagaagcaccaagaaugaagccaaccagccucuccucacugaucacuaucaa
cgcuaugcugaggacuaugaggagcucccgaauccuaaccacuccaugguc

配列番号3～47：表1を参照されたい

配列番号48～70：表2を参照されたい

配列番号71：VEEV　RNA配列
AUAGGCGGCGCAUGAGAGAAGCCCAGACCAAUUACCUACCCAAAAUGGAGAAAGUUCACGUUGACAUCGAGGAAGACA
GCCCAUUCCUCAGAGCUUUGCAGCGGAGCUUCCCGCAGUUUGAGGUAGAAGCCAAGCAGGUCACUGAUAAUGACCAUG
CUAAUGCCAGAGCGUUUUCGCAUCUGGCUUCAAAACUGAUCGAAACGGAGGUGGACCCAUCCGACACGAUCCUUGACA
UUGGAAGUGCGCCCGCCCGCAGAAUGUAUUCUAAGCACAAGUAUCAUUGUAUCUGUCCGAUGAGAUGUGCGGAAGAUC
CGGACAGAUUGUAUAAGUAUGCAACUAAGCUGAAGAAAAACUGUAAGGAAAUAACUGAUAAGGAAUUGGACAAGAAAA
UGAAGGAGCUGGCCGCCGUCAUGAGCGACCCUGACCUGGAAACUGAGACUAUGUGCCUCCACGACGACGAGUCGUGUC
GCUACGAAGGGCAAGUCGCUGUUUACCAGGAUGUAUACGCGGUUGACGGACCGACAAGUCUCUAUCACCAAGCCAAUA
AGGGAGUUAGAGUCGCCUACUGGAUAGGCUUUGACACCACCCCUUUUAUGUUUAAGAACUUGGCUGGAGCAUAUCCAU

【化１－２】

CAUACUCUACCAACUGGGCCGACGAAACCGUGUUAACGGCUCGUAACAUAGGCCUAUGCAGCUCUGACGUUAUGGAGC
GGUCACGUAGAGGGAUGUCCAUUCUUAGAAAGAAGUAUUUGAAACCAUCCAACAAUGUUCUAUUCUCUGUUGGCUCGA
CCAUCUACCACGAGAAGAGGGACUUACUGAGGAGCUGGCACCUGCCGUCUGUAUUUCACUUACGUGGCAAGCAAAAUU
ACACAUGUCGGUGUGAGACUAUAGUUAGUUGCGACGGGUACGUCGUUAAAAGAAUAGCUAUCAGUCCAGGCCUGUAUG
GGAAGCCUUCAGGCUAUGCUGCUACGAUGCACCGCGAGGGAUUCUUGUGCUGCAAAGUGACAGACACAUUGAACGGGG
AGAGGGUCUCUUUUCCCGUGUGCACGUAUGUGCCAGCUACAUUGUGUGACCAAAUGACUGGCAUACUGGCAACAGAUG
UCAGUGCGGACGACGCGCAAAAACUGCUGGUUGGGCUCAACCAGCGUAUAGUCGUCAACGGUCGCACCCAGAGAAACA
CCAAUACCAUGAAAAAUUACCUUUUGCCCGUAGUGGCCCAGGCAUUUGCUAGGUGGGCAAAGGAAUAUAAGGAAGAUC
AAGAAGAUGAAAGGCCACUAGGACUACGAGAUAGACAGUUAGUCAUGGGGUGUUGUUGGGCUUUUAGAAGGCACAAGA
UAACAUCUAUUUAUAAGCGCCCGGAUACCCAAACCAUCAUCAAAGUGAACAGCGAUUUCCACUCAUUCGUGCUGCCCA
GGAUAGGCAGUAACACAUUGGAGAUCGGGCUGAGAACAAGAAUCAGGAAAAUGUUAGAGGAGCACAAGGAGCCGUCAC
CUCUCAUUACCGCCGAGGACGUACAAGAAGCUAAGUGCGCAGCCGAUGAGGCUAAGGAGGUGCGUGAAGCCGAGGAGU
UGCGCGCAGCUCUACCACCUUUGGCAGCUGAUGUUGAGGAGCCCACUCUGGAGGCAGACGUCGACUUGAUGUUACAAG
AGGCUGGGGCCGGCUCAGUGGAGACACCUCGUGGCUUGAUAAAGGUUACCAGCUACGAUGGCGAGGACAAGAUCGGCU
CUUACGCUGUGCUUUCUCCGCAGGCUGUACUCAAGAGUGAAAAAUUAUCUUGCAUCCACCCUCUCGCUGAACAAGUCA
UAGUGAUAACACACUCUGGCCGAAAAGGGCGUUAUGCCGUGGAACCAUACCAUGGUAAAGUAGUGGUGCCAGAGGGAC
AUGCAAUACCCGUCCAGGACUUUCAAGCUCUGAGUGAAAGUGCCACCAUUGUGUACAACGAACGUGAGUUCGUAAACA
GGUACCUGCACCAUAUUGCCACACAUGGAGGAGCGCUGAACACUGAUGAAGAAUAUUACAAAACUGUCAAGCCCAGCG
AGCACGACGGCGAAUACCUGUACGACAUCGACAGGAAACAGUGCGUCAAGAAAGAACUAGUCACUGGGCUAGGGCUCA
CAGGCGAGCUGGUGGAUCCUCCCUUCCAUGAAUUCGCCUACGAGAGUCUGAGAACACGACCAGCCGCUCCUUACCAAG
UACCAACCAUAGGGGUGUAUGGCGUGCCAGGAUCAGGCAAGUCUGGCAUCAUUAAAAGCGCAGUCACCAAAAAAGAUC
UAGUGGUGAGCGCCAAGAAAGAAAACUGUGCAGAAAUUAUAAGGGACGUCAAGAAAAUGAAAGGGCUGGACGUCAAUG
CCAGAACUGUGGACUCAGUGCUCUUGAAUGGAUGCAAACACCCCGUAGAGACCCUGUAUAUUGACGAAGCUUUUGCUU
GUCAUGCAGGUACUCUCAGAGCGCUCAUAGCCAUUAUAAGACCUAAAAAGGCAGUGCUCUGCGGGGAUCCCAAACAGU
GCGGUUUUUUUAACAUGAUGUGCCUGAAAGUGCAUUUUAACCACGAGAUUUGCACACAAGUCUUCCACAAAAGCAUCU
CUCGCCGUUGCACUAAAUCUGUGACUUCGGUCGUCUCAACCUUGUUUUACGACAAAAAAAUGAGAACGACGAAUCCGA
AAGAGACUAAGAUUGUGAUUGACACUACCGGCAGUACCAAACCUAAGCAGGACGAUCUCAUUCUCACUUGUUUCAGAG
GGUGGGUGAAGCAGUUGCAAAUAGAUUACAAAGGCAACGAAAUAAUGACGGCAGCUGCCUCUCAAGGGCUGACCCGUA
AAGGUGUGUAUGCCGUUCGGUACAAGGUGAAUGAAAAUCCUCUGUACGCACCCACCUCAGAACAUGUGAACGUCCUAC
UGACCCGCACGGAGGACCGCAUCGUGUGGAAAACACUAGCCGGCGACCCAUGGAUAAAAACACUGACUGCCAAGUACC
CUGGGAAUUUCACUGCCACGAUAGAGGAGUGGCAAGCAGAGCAUGAUGCCAUCAUGAGGCACAUCUUGGAGAGACCGG
ACCCUACCGACGUCUUCCAGAAUAAGGCAAACGUGUGUUGGGCCAAGGCUUUAGUGCCGGUGCUGAAGACCGCUGGCA
UAGACAUGACCACUGAACAAUGGAACACUGUGGAUUAUUUUGAAACGGACAAAGCUCACUCAGCAGAGAUAGUAUUGA
ACCAACUAUGCGUGAGGUUCUUUGGACUCGAUCUGGACUCCGGUCUAUUUUCUGCACCCACUGUUCCGUUAUCCAUUA
GGAAUAAUCACUGGGAUAACUCCCCGUCGCCUAACAUGUACGGGCUGAAUAAAGAAGUGGUCCGUCAGCUCUCUCGCA
GGUACCCACAACUGCCUCGGGCAGUUGCCACUGGAAGAGUCUAUGACAUGAACACUGGUACACUGCGCAAUUAUGAUC
CGCGCAUAAACCUAGUACCUGUAAACAGAAGACUGCCUCAUGCUUUAGUCCUCCACCAUAAUGAACACCCACAGAGUG
ACUUUUCUUCAUUCGUCAGCAAAUUGAAGGGCAGAACUGUCCUGGUGGUCGGGGAAAAGUUGUCCGUCCCAGGCAAAA
UGGUUGACUGGUUGUCAGACCGGCCUGAGGCUACCUUCAGAGCUCGGCUGGAUUUAGGCAUCCCAGGUGAUGUGCCCA

【化１－３】

AAUAUGACAUAAUAUUUGUUAAUGUGAGGACCCCAUAUAAAUACCAUCACUAUCAGCAGUGUGAAGACCAUGCCAUUA
AGCUUAGCAUGUUGACCAAGAAAGCUUGUCUGCAUCUGAAUCCCGGCGGAACCUGUGUCAGCAUAGGUUAUGGUUACG
CUGACAGGGCCAGCGAAAGCAUCAUUGGUGCUAUAGCGCGGCAGUUCAAGUUUUCCCGGGUAUGCAAACCGAAAUCCU
CACUUGAAGAGACGGAAGUUCUGUUUGUAUUCAUUGGGUACGAUCGCAAGGCCCGUACGCACAAUCCUUACAAGCUUU
CAUCAACCUUGACCAACAUUUAUACAGGUUCCAGACUCCACGAAGCCGGAUGUGCACCCUCAUAUCAUGUGGUGCGAG
GGGAUAUUGCCACGGCCACCGAAGGAGUGAUUAUAAAUGCUGCUAACAGCAAAGGACAACCUGGCGGAGGGGUGUGCG
GAGCGCUGUAUAAGAAAUUCCCGGAAAGCUUCGAUUUACAGCCGAUCGAAGUAGGAAAAGCGCGACUGGUCAAAGGUG
CAGCUAAACAUAUCAUUCAUGCCGUAGGACCAAACUUCAACAAAGUUUCGGAGGUUGAAGGUGACAAACAGUUGGCAG
AGGCUUAUGAGUCCAUCGCUAAGAUUGUCAACGAUAACAAUUACAAGUCAGUAGCGAUUCCACUGUUGUCCACCGGCA
UCUUUUCCGGGAACAAAGAUCGACUAACCCAAUCAUUGAACCAUUUGCUGACAGCUUUAGACACCACUGAUGCAGAUG
UAGCCAUAUACUGCAGGGACAAGAAAUGGGAAAUGACUCUCAAGGAAGCAGUGGCUAGGAGAGAAGCAGUGGAGGAGA
UAUGCAUAUCCGACGACUCUUCAGUGACAGAACCUGAUGCAGAGCUGGUGAGGGUGCAUCCGAAGAGUUCUUUGGCUG
GAAGGAAGGGCUACAGCACAAGCGAUGGCAAAACUUUCUCAUAUUUGGAAGGGACCAAGUUUCACCAGGCGGCCAAGG
AUAUAGCAGAAAUUAAUGCCAUGUGGCCCGUUGCAACGGAGGCCAAUGAGCAGGUAUGCAUGUAUAUCCUCGGAGAAA
GCAUGAGCAGUAUUAGGUCGAAAUGCCCCGUCGAAGAGUCGGAAGCCUCCACACCACCUAGCACGCUGCCUUGCUUGU
GCAUCCAUGCCAUGACUCCAGAAAGAGUACAGCGCCUAAAAGCCUCACGUCCAGAACAAAUUACUGUGUGCUCAUCCU
UUCCAUUGCCGAAGUAUAGAAUCACUGGUGUGCAGAAGAUCCAAUGCUCCCAGCCUAUAUUGUUCUCACCGAAAGUGC
CUGCGUAUAUUCAUCCAAGGAAGUAUCUCGUGGAAACACCACCGGUAGACGAGACUCCGGAGCCAUCGGCAGAGAACC
AAUCCACAGAGGGGACACCUGAACAACCACCACUUAUAACCGAGGAUGAGACCAGGACUAGAACGCCUGAGCCGAUCA
UCAUCGAAGAGGAAGAAGAGGAUAGCAUAAGUUUGCUGUCAGAUGGCCCGACCCACCAGGUGCUGCAAGUCGAGGCAG
ACAUUCACGGGCCGCCCUCUGUAUCUAGCUCAUCCUGGUCCAUUCCUCAUGCAUCCGACUUUGAUGUGGACAGUUUAU
CCAUACUUGACACCCUGGAGGGAGCUAGCGUGACCAGCGGGGCAACGUCAGCCGAGACUAACUCUUACUUCGCAAAGA
GUAUGGAGUUUCUGGCGCGACCGGUGCCUGCGCCUCGAACAGUAUUCAGGAACCCUCCACAUCCCGCUCCGCGCACAA
GAACACCGUCACUUGCACCCAGCAGGGCCUGCUCGAGAACCAGCCUAGUUUCCACCCCGCCAGGCGUGAAUAGGGUGA
UCACUAGAGAGGAGCUCGAGGCGCUUACCCCGUCACGCACUCCUAGCAGGUCGGUCUCGAGAACCAGCCUGGUCUCCA
ACCCGCCAGGCGUAAAUAGGGUGAUUACAAGAGAGGAGUUUGAGGCGUUCGUAGCACAACAACAAUGACGGUUUGAUG
CGGGUGCAUACAUCUUUUCCUCCGACACCGGUCAAGGGCAUUUACAACAAAAAUCAGUAAGGCAAACGGUGCUAUCCG
AAGUGGUGUUGGAGAGGACCGAAUUGGAGAUUUCGUAUGCCCCGCGCCUCGACCAAGAAAAAGAAGAAUUACUACGCA
AGAAAUUACAGUUAAAUCCCACACCUGCUAACAGAAGCAGAUACCAGUCCAGGAAGGUGGAGAACAUGAAAGCCAUAA
CAGCUAGACGUAUUCUGCAAGGCCUAGGGCAUUAUUUGAAGGCAGAAGGAAAAGUGGAGUGCUACCGAACCCUGCAUC
CUGUUCCUUUGUAUUCAUCUAGUGUGAACCGUGCCUUUUCAAGCCCCAAGGUCGCAGUGGAAGCCUGUAACGCCAUGU
UGAAAGAGAACUUUCCGACUGUGGCUUCUUACUGUAUUAUUCCAGAGUACGAUGCCUAUUUGGACAUGGUUGACGGAG
CUUCAUGCUGCUUAGACACUGCCAGUUUUUGCCCUGCAAAGCUGCGCAGCUUUCCAAAGAAACACUCCUAUUUGGAAC
CCACAAUACGAUCGGCAGUGCCUUCAGCGAUCCAGAACACGCUCCAGAACGUCCUGGCAGCUGCCACAAAAAGAAAUU
GCAAUGUCACGCAAAUGAGAGAAUUGCCCGUAUUGGAUUCGGCGGCCUUUAAUGUGGAAUGCUUCAAGAAAUAUGCGU
GUAAUAAUGAAUAUUGGGAAACGUUUAAAGAAAACCCCAUCAGGCUUACUGAAGAAAACGUGGUAAAUUACAUUACCA
AAUUAAAAGGACCAAAAGCUGCUGCUCUUUUUGCGAAGACACAUAAUUUGAAUAUGUUGCAGGACAUACCAAUGGACA
GGUUUGUAAUGGACUUAAAGAGAGACGUGAAAGUGACUCCAGGAACAAAACAUACUGAAGAACGGCCCAAGGUACAGG
UGAUCCAGGCUGCCGAUCCGCUAGCAACAGCGUAUCUGUGCGGAAUCCACCGAGAGCUGGUUAGGAGAUUAAAUGCGG

【化１－４】

UCCUGCUUCCGAACAUUCAUACACUGUUUGAUAUGUCGGCUGAAGACUUUGACGCUAUUAUAGCCGAGCACUUCCAGC
CUGGGGAUUGUGUUCUGGAAACUGACAUCGCGUCGUUUGAUAAAAGUGAGGACGACGCCAUGGCUCUGACCGCGUUAA
UGAUUCUGGAAGACUUAGGUGUGGACGCAGAGCUGUUGACGCUGAUUGAGGCGGCUUUCGGCGAAAUUUCAUCAAUAC
AUUUGCCCACUAAAACUAAAUUUAAAUUCGGAGCCAUGAUGAAAUCUGGAAUGUUCCUCACACUGUUUGUGAACACAG
UCAUUAACAUUGUAAUCGCAAGCAGAGUGUUGAGAGAACGGCUAACCGGAUCACCAUGUGCAGCAUUCAUUGGAGAUG
ACAAUAUCGUGAAAGGAGUCAAAUCGGACAAAUUAAUGGCAGACAGGUGCGCCACCUGGUUGAAUAUGGAAGUCAAGA
UUAUAGAUGCUGUGGUGGGCGAGAAAGCGCCUUAUUUCUGUGGAGGGUUUAUUUUGUGUGACUCCGUGACCGGCACAG
CGUGCCGUGUGGCAGACCCCCUAAAAAGGCUGUUUAAGCUUGGCAAACCUCUGGCAGCAGACGAUGAACAUGAUGAUG
ACAGGAGAAGGGCAUUGCAUGAAGAGUCAACACGCUGGAACCGAGUGGGUAUUCUUUCAGAGCUGUGCAAGGCAGUAG
AAUCAAGGUAUGAAACCGUAGGAACUUCCAUCAUAGUUAUGGCCAUGACUACUCUAGCUAGCAGUGUUAAAUCAUUCA
GCUACCUGAGAGGGGCCCCUAUAACUCUCUACGGCUAACCUGAAUGGACUACGACAUAGUCUAGUCCGCCAAG

配列番号72－VEEV RNAポリメラーゼアミノ酸配列（NCBIアクセッション：AXP98866．1）

RELPVLDSAAFNVECFKKYACNNEYWETFKENPIRLTEENVVNYITKLKGP

配列番号73－VEEV RNAポリメラーゼアミノ酸配列（NCBIアクセッション：AXP98867．1）

TQMRELPVLDSAAFNVECFKKYACNNEYWETFKENPIRLTE

配列番号74：ポリタンパク質アミノ酸配列［ベネズエラウマ脳炎ウイルス］（GenBank：ALE15116．1）

MKAITARRILQGLGHYLKAEGKVECYRTLHPVPLYSSSVNRAFSSPKVAVEACNAMLKENFPTVASYCII
PEYDAYLDMIDGASCCLDTASFCPAKLRSFPKKHSYLEPTIRSAVPSAIQNTLQNVLAAATKRNCNVTQM
RELPVLDSAAFNVECFKKYACNNEYWKTFKENPIRLTEENVINYITKLKGPKAAALYAKTHNLNMLQDIP
MDRFVMDLKRDVKVTPGTKHTEERPKVQVIQAADPLATAYLCGIHRELVRRLNAVLLPNIHTLFDMSAED
FDAIIAEHFQPGDCVLETDIASFDKSEDDAMALTAMMILEDLGVDAELLTLIEAAFGEISSIHLPTKTKF
KFGAMMKSGMFLTLFVNTVINIVIASRVLRERLTGSPCAAFIGDDNIVKGVKSDKLMADRCATWLNMEVK
IIDAVVGEKAPYFCGGFILCDSVTGTACRVADPLKRLFKLGKPLAADDEHDDDRRRALHEESTRWNRVGI
LPELCKAVESRYETVGTSVIVMAMATLASSVKSFSYLRGAPITLYG

配列番号75 全長VEEV＋MAGE抗原コードRNA配列

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagaca
gcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugaccaug
cuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuugaca
uuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaagauc
cggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaagaaaa
ugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagucguguc
gcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaagccaaua
agggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagcauauccau
cauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacguuauggagc

【化１－５】

ggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucuguuggcucga
ccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacguggcaagcaaaauu
acacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguccaggccuguaug
ggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagacacauugaacgggg
agagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcauacuggcaacagaug
ucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguuggguucaaccagcguauagucgucaacggucgcacccagagaaaca
ccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaaggaauauaaggaagauc
aagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggcuuuuagaaggcacaaga
uaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuuccacucauucgugcugccca
ggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagaggagcacaaggagccgucac
cucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaaagugcgcagccgaugaggcuaaggaggugcgugaagccgaggagu
ugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcagacgucgacuugauguuacaag
aggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaaggguuaccagcuacgauggcgaggacaagaucggcu
cuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcauccacccucucgcugaacaaguca
uagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaugguaaaguaguggugccagagggac
augcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauuguguacaacgaacgugaguucguaaaca
gguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaagaauauuacaaaacugucaagcccagcg
agcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaagaaagaacuagucacugggcuagggcuca
caggcgagcuggugguauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucugagaacacgaccagccgcuccuuaccaag
uaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcaucauuaaaagcgcagucaccaaaaaagauc
uaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacgucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaug
ccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccguagagacccuguauauugacgaagcuuuugcuu
gucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaaaaaggcagugcucugcggggaucccaaacagu
gcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacgagauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucu
cucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuuguuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccga
aagagacuaagauugugauugacacuaccggcaguaccaaaccuaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagag
gguggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaauaaugacggcagcugccucucaagggcugacccgua
aaggugugauaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccucuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuac
ugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagccggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacc
cugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcagagcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccgg
acccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugguuggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggca
uagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauuauuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauuga
accaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucuggacuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauua
ggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaacauguacgggcugaauaaagaaguggcccgucagcucucucgca
gguacccacaacugccucgggcaguugccacuggaagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauc
cgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagacugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagug
acuuuucuucauucgucagcaaauugaagggcagaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaa
ugguugacugguugucagaccggccugaggcuaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugccca
aauaugacauaauauuuguuaaugugaggaccccauauaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauua

【化１－６】

agcuuagcauguugaccaagaaagcuugucugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacg
cugacagggccagcgaaagcaucauuggugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccu
cacuugaagagacggaaguucuguuuguauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuu
caucaaccuugaccaacauuuauacagguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgag
gggauauugccacggccaccgaaggagugauuauaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcg
gagcgcuguauaagaaauucccggaaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggug
cagcuaaacauaucauucaugccguaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcag
aggcuuaugaguccaucgcuaagauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauucccacuguuguccaccggca
ucuuuuccgggaacaaagaucgacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagaug
uagccauauacugcagggacaagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggaga
uaugcauauccgacgacucuucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcug
gaaggaagggcuacagcacaagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaagg
auauagcagaaauuaaugccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaa
gcaugagcaguauuaggucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugu
gcauccaugccaugacuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccu
uuccauugccgaaguauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugc
cugcguauauucauccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaacc
aauccacagaggggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgauca
ucaucgaagaggaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcag
acauucacgggccgcccucuguaucuagcucauccugguccauucccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuau
ccauacuugacacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaaga
guauggaguuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaa
gaacaccgucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauaggguga
ucacuagagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucucca
acccgccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaug
cgggugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccg
aaguggguuuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgca
agaaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaa
cagcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuaguguggaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaugu
ugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacggag
cuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuuggaac
ccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaagaaauu
gcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaauaugcgu
guaauaaugaauauugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuacauuacca
aauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauaccaauggaca
gguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaagguacagg
ugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagauuaaaugcgg
uccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgagcacuuccagc

【化１－７】

cuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucugaccgcguuaa
ugauucuggaagacuuaggugugacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaauuucaucaauac
auuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacuguuugugaacacag
ucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagcauucauuggagaug
acaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccuggguugaauauggaagucaaga
uuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuugugugacuccgugaccggcacag
cgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcagacgaugaacaugaugaug
acaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucagagcugugcaaggcaguag
aaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcuagcaguguuaaaucauuca
gcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacauagucuaguccgccgccaccAU
GCCGCUGGAGCAGCGAUCCCAACAUUGCAAACCAGAGGAAGGCCUCGAGGCAAGAGGUGAGGCCCUGGGGCUCGUCGG
AGCUCAGGCACCGGCAACGGAGGAGCAAGAAGCGGCCUCUAGCAGCUCCACACUCGUCGAAGUGACACUCGGCGAGGU
CCCCGCUGCGGAAUCUCCCGAUCCUCCGCAAAGCCCUCAAGGGGCUUCCUCCCUCCCCACUACUAUGAACUAUCCGUU
GUGGAGCCAAAGCUAUGAGGAUUCCUCAAACCAAGAGGAGGAAGGCCCCUCCACAUUCCCGGACCUCGAAUCUGAGUU
CCAGGCAGCGCUCAGCAGGAAAGUGGCGGAACUUGUACAGUUUUUGUUGCUUAAAUACCGGGCUCGGGAGCCAGUCAC
GAAAGCCGAGAUGUUAGGCAGCGUGGUGGGUAAUUGGCAGUACUUCUUCCCCGUCAUCUUUUCCAAGGCUUCCUCUUC
UUUGCAACUCGUUUUUGGCAUAGAGCUUAUGGAAGUAGACCCGACAGGUCAUCUUUACAUUUUUGCAACGUGUCUCGG
CCUCAGUUAUGACGGGCUGCUCGGUGACAAUCAAAUUAUGCCUAAGGCCGGACUGCUUAUCAUCGUCUUGGCUAUAAU
UGCCCGAGAGGGCGACUGUGCUCCCGAAGAGAAAAUAUGGGAGGAGCUCUCCGUGCUGGAGGUAUUUGAGGGAAGAGA
AGAUAGCAUACUGGGAGACCCUAAGAAAUUGCUUACACAACACUUUGUACAAGAGAACUAUUUGGAGUAUCGACAGGU
CCCCGGAUCUGACCCAGCAUGUUAUGAGUUCCUGUGGGGGCCAAGGGCACUCGUAGAGACGUCAUAUGUCAAGGUGCU
GCACCACAUGGUCAAAAUAAGCGGCGGCCCCCACAUAAGCUACCCACCCCUCCAUGAAUGGGUUUUGAGGGAGGGUGA
AGAAugauaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagccguaauuauuaua
auuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaauacagcagcaauug
gcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuuuucuuuucuuuuccg
aaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号76　全長VEEV＋TRP－1抗原コードRNA配列

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagaca
gcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugaccaug
cuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuugaca
uuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaagauc
cggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaagaaaa
ugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagucguguc
gcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaagccaaua
agggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagcauauccau
cauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacguuauggagc
ggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucuguuggcucga
ccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacguggcaagcaaaauu

【化１－８】

acacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguccaggccuguaug
ggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagacacauugaacgggg
agagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcauacuggcaacagaug
ucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacggucgcacccagagaaaca
ccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaaggaauauaaggaagauc
aagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggcuuuuagaaggcacaaga
uaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuuccacucauucgugcugccca
ggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagaggagcacaaggagccgucac
cucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaaggaggugcgugaagccgaggagu
ugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcagacgucgacuugauguuacaag
aggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuacgauggcgaggacaagaucggcu
cuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcauccacccucucgcugaacaaguca
uagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaugguaaaguaguggugccagagggac
augcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauuguguacaacgaacgugaguucguaaaca
gguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaagaauauuacaaaacugucaagcccagcg
agcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaagaaagaacuagucacugggcuagggcuca
caggcgagcugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucugagaacacgaccagccgcuccuuaccaag
uaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcaucauuaaaagcgcagucaccaaaaaagauc
uaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacgucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaug
ccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccguagagacccuguauauugacgaagcuuuugcuu
gucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaaaaaggcagugcucugcggggaucccaaacagu
gcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacgagauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucu
cucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuuguuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccga
aagagacuaagauugugauugacacuaccggcaguaccaaaccuaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagag
ggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaauaaugacggcagcugccucucaagggcugacccgua
aagguguguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccucuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuac
ugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagccggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacc
cugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcagagcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccgg
acccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacguguguuggggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggca
uagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauuauuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauuga
accaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucuggacuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauua
ggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaacauguacgggcugaauaaagaaguggcccgucagcucucucgca
gguacccacaacugccucgggcaguugccacuggaagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauc
cgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagacugccucaugcuuuaguccucccaccauaaugaacacccacagagug
acuuuucuucauucgucagcaaauugaagggcagaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaa
ugguugacuggcuugucagaccggccugaggcuaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugccca
aauaugacauaauauuuuguuaaaugugaggacccauauaaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauua
agcuuagcaugcuugaccaagaaagcuugucugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacg
cugacagggccagcgaaagcaucauuggugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccgggguaugcaaaccgaaauccu

【化１－９】

cacuugaagagacggaaguucuguuuguauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuu
caucaaccuugaccaacauuuauacagguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgag
gggauauugccacggccaccgaaggagugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcg
gagcgcuguauaagaaauucccggaaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggug
cagcuaaacauaucauucaugccguaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcag
aggcuuaugaguccaucgcuaagauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggca
ucuuuuccgggaacaaagaucgacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagaug
uagccauauacugcagggacaagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggaga
uaugcauauccgacgacucuucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcug
gaaggaagggcuacagcacaagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaagg
auauagcagaaauuaaugccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaa
gcaugagcaguauuaggucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugu
gcauccaugccaugacuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccu
uuccauugccgaaguauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugc
cugcguauauucauccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaacc
aauccacagaggggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgauca
ucaucgaagaggaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcag
acauucacgggccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuau
ccauacuugacacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaaga
guauggaguuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaa
gaacaccgucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauaggguga
ucacuagagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucucca
acccgccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaug
cgggugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccg
aagugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgca
agaaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaa
cagcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuaguugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaugu
ugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacggag
cuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuuggaac
ccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaagaaauu
gcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaauaugcgu
guaauaaugaauauugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuacauuacca
aauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauaccaauggaca
gguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaagguacagg
ugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcuggguaggagauuaaaugcgg
uccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgagcacuuccagc
cuggggauugugguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucugaccgcguuaa
ugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaauuucaucaauac

【化１－１０】

auuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacuguuugugaacacag
ucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagcauucauuggagaug
acaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguugaauauggaagucaaga
uuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggaggguuuauuuuguguga cuccgugaccggcacag
cgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcagacgaugaacaugaugaug
acaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucagagcugugcaaggcaguag
aaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcuagcaguguuaaaucauuca
gcuaccugagagggcccc uauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacauagucuaguccgccgccaccAU
GAAAUCUUACAACGUCCUCCCCCUAGCCUAUAUCUCCCUUUUCCUGAUGCUGUUUUAUCAGGUUUGGGCUCAGUUUCC
ACGAGAGUGUGCCAAUAUUGAGGCUCUGAGACGUGGGGUGUGUUGCCCAGACCUGCUCCCUUCCUCUGGACCGGGGAC
UGACCCUUGUGGCUCAUCAUCAGGAAGAGGCAGGUGUGUGGCUGUGAUUGCAGACUCCCGACCCCACAGCCGCCAUUA
UCCCCACGAUGGUAAAGAUGACCGAGAAGCCUGGCCUCUGAGGUUCUUUAAUAGAACAUGUCAGUGCAAUGAUAAUUU
CUCAGGACACAACUGUGGGACUUGCCGUCCUGGGUGGAGAGGAGCUGCAUGCAACCAGAAAAUUCUCACAGUCAGGAG
AAAUCUUCUAGACUUAAGUCCAGAAGAAAAGAGCCACUUUGUCAGGGCCUUGGAUAUGGCGAAGCGCACAACUCACCC
UCAAUUUGUCAUUGCCACAAGGAGGUUAGAAGACAUACUGGGACCAGAUGGCAACACACCACAAUUUGAGAACAUUUC
CGUUUAUAACUACUUUGUUUGGACACACUAUUAUUCAGUCAAAAAAACCUUCCUCGGGACAGGACAGGAAAGCUUUGG
GGAUGUGGAUUUCUCUCACGAAGGACCCGCUUUUCUCACAUGGCACAGGUACCAUCUGCUGCAGCUGGAGAGAGACAU
GCAGGAGAUGCUGCAGGAGCCUUCUUUCUCCCUUCCUUACUGGAAUUUUGCAACUGGGAAAAACGUCUGCGAUGUCUG
CACUGAUGACUUGAUGGGAUCCAGAAGCAACUUCGAUUCUACUCUUAUAAGCCCCAACUCUGUCUUUUCUCAAUGGAG
AGUGGUCUGUGAAUCCUUGGAAGAGUACGAUACCCUGGGAACACUUUGUAACAGCACUGAGGGUGGACCAAUCAGGAG
AAACCCAGCUGGAAAUGUAGGGAGACCAGCAGUGCAGCGUCUUCCUGAGCCACAGGAUGUCACUCAGUGCUUGGAGGU
CCGUGUAUUUGACACACCUCCUUUUUAUUCCAAUUCUACAGACAGUUUUCGAAAUACAGUGGAAGGUUACAGUGCUCC
CACGGGAAAAUAUGACCCUGCUGUUCGAAGCCUUCACAACCUGGCCCACCUCUUCCUGAAUGGAACGGGAGGACAAAC
CCAUUUGUCUCCCAAUGAUCCUAUUUUUGUCCUCCUGCACACUUUCACUGAUGCGGUCUUUGACGAAUGGCUAAGGAG
GUAUAACGCCGAUAUUUCUACCUUCCCGUUGGAAAACGCACCUAUUGGACAUAACAGGCAAUACAACAUGGUGCCAUU
CUGGCCUCCAGUUACCAACACAGAAAUGUUUGUUACUGCUCCAGACAAUCUGGGAUAUAUGUAUGAAGUUCAAUGGCC
AGGUCAGGAGUUUACUGUAUCUGAAAUCAUUACCAUUGCUGUAGUGGCUGCGUUGUUACUUGUAGCUGCCAUUUUCGG
GGUUGCUUCUUGUCUGAUCCGUUCUAGAAGCACCAAGAAUGAAGCCAACCAGCCUCUCCUCACUGAUCACUAUCAACG
CUAUGCUGAGGACUAUGAGGAGCUCCCGAAUCCUAACCACUCCAUGGUCugauaaccgcggugucaaaaaccgcgugg
acgugguuaacaucccugcugggaggaucagccguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccaug
uacgugcugaccaaccagaaacauaauugaauacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauugg
caugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuuuuucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号77－MAGE－A1アミノ酸配列

MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGEVPAAESPDPPQSPQGASSLPTTMNYP
LWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQAALSRKVAELVQFLLLKYRAREPVTKAEMLGSVVGNWQYFFPVIFSKASS
SLQLVFGIELMEVDPTGHLYIFATCLGLSYDGLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIIAREGDCAPEEKIWEELSVLEVFEGR

【化１－１１】

EDSILGDPKKLLTQHFVQENYLEYRQVPGSDPACYEFLWGPRALVETSYVKVLHHMVKISGGPHISYPPLHEWVLREG
EE

配列番号78　TRP－1アミノ酸配列

MKSYNVLPLAYISLFLMLFYQVWAQFPRECANIEALRRGVCCPDLLPSSGPGTDPCGSSSGRGRCVAVIADSRPHSRH
YPHDGKDDREAWPLRFFNRTCQCNDNFSGHNCGTCRPGWRGAACNQKILTVRRNLLDLSPEEKSHFVRALDMAKRTTH
PQFVIATRRLEDILGPDGNTPQFENISVYNYFVWTHYYSVKKTFLGTGQESFGDVDFSHEGPAFLTWHRYHLLQLERD
MQEMLQEPSFSLPYWNFATGKNVCDVCTDDLMGSRSNFDSTLISPNSVFSQWRVVCESLEEYDTLGTLCNSTEGGPIR
RNPAGNVGRPAVQRLPEPQDVTQCLEVRVFDTPPFYSNSTDSFRNTVEGYSAPTGKYDPAVRSLHNLAHLFLNGTGGQ
THLSPNDPIFVLLHTFTDAVFDEWLRRYNADISTFPLENAPIGHNRQYNMVPFWPPVTNTEMFVTAPDNLGYMYEVQW
PGQEFTVSEIITIAVVAALLLVAAIFGVASCLIRSRSTKNEANQPLLTDHYQRYAEDYEELPNPNHSMV

配列番号79　SEAPをコードするDNA配列

tcgcgcgtttcggtgatgacggtgaaaacctctgacacatgcagctcccggagacggtcacagcttgtctgtaagcg
gatgccgggagcagacaagcccgtcagggcgcgtcagcgggtgttggcgggtgtcggggctggcttaactatgcggc
atcagagcagattgtactgagagtgcaccatatgcggtgtgaaataccgcacagatgcgtaaggagaaaataccgca
tcagattggctattggccattgcatacgttgtatccatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaacat
taccgccatgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatat
atggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaa
ctgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccctattgacgtcaatgacggtaaatggccc
gcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctat
taccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctcc
accccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
ccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgggaac
ggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagactctataggcacacccctttg
gctcttatgcatgctatactgtttttggcttggggcctatacacccccgcttccttatgctataggtgatggtatag
cttagcctataggtgtgggttattgaccattattgaccactcccctattggtgacgatactttccattactaatcca
taacatggctctttgccacaactatctctattggctatatgccaatactctgtccttcagagactgacacggactct
gtatttttacaggatggggtcccatttattatttacaaattcacatatacaacaacgccgtcccccgtgcccgcagt
ttttattaaacatagcgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgttccggacatgggctcttctccggtagcgg
cggagcttccacatccgagccctggtcccatgcctccagcggctcatggtcgctcggcagctccttgctcctaacag
tggaggccagacttaggcacagcacaatgcccaccaccaccagtgtgccgcacaaggccgtggcggtagggtatgtg
tctgaaaatgagcgtggagattgggctcgcacggctgacgcagatggaagacttaaggcagcggcagaagaagatgc
aggcagctgagttgttgtattctgataagagtcagaggtaactcccgttgcggtgctgttaacggtggagggcagtg
tagtctgagcagtactcgttgctgccgcgcgcgccaccagacataatagctgacagactaacagactgttcctttcc
atgggtcttttctgcagtcaccgtcgtcgacaagcttcctgcatgctgctgctgctgctgctgctgggcctgaggct
acagctctccctgggcatcatcccagttgaggaggagaacccggacttctggaaccgcgaggcagccgaggccctgg

【化１－１２】

gtgccgccaagaagctgcagcctgcacagacagccgccaagaacctcatcatcttcctgggcgatgggatgggggtg
tctacggtgacagctgccaggatcctaaaagggcagaagaaggacaaactggggcctgagataccccctggccatgga
ccgcttcccatatgtggctctgtccaagacatacaatgtagacaaacatgtgccagacagtggagccacagccacgg
cctacctgtgcggggtcaagggcaacttccagaccattggcttgagtgcagccgcccgctttaaccagtgcaacacg
acacgcggcaacgaggtcatctccgtgatgaatcgggccaagaaagcagggaagtcagtgggagtggtaaccaccac
acgagtgcagcacgcctcgccagccggcacctacgcccacacggtgaaccgcaactggtactcggacgccgacgtgc
ctgcctcggcccgccaggaggggtgccaggacatcgctacgcagctcatctccaacatggacattgacgtgatccta
ggtggaggccgaaagtacatgtttcgcatgggaaccccagaccctgagtacccagatgactacagccaaggtgggac
caggctggacgggaagaatctggtgcaggaatggctggcgaagcgccagggtgcccggtatgtgtggaaccgcactg
agctcatgcaggcttccctggacccgtctgtgacccatctcatgggtctctttgagcctggagacatgaaatacgag
atccaccgagactccacactggacccctccctgatggagatgacagaggctgccctgcgcctgctgagcaggaaccc
ccgcggcttcttcctcttcgtggagggtggtcgcatcgaccatggtcatcatgaaagcagggcttaccgggcactga
ctgagacgatcatgttcgacgacgccattgagagggcgggccagctcaccagcgaggaggacacgctgagcctcgtc
actgccgaccactcccacgtcttctccttcggaggctacccctgcgagggagctccatcttcgggctggcccctgg
caaggcccgggacaggaaggcctacacggtcctcctatacggaaacggtccaggctatgtgctcaaggacggcgccc
ggccggatgttaccgagagcgagagcgggagccccgagtatcggcagcagtcagcagtgcccctggacgaagagacc
cacgcaggcgaggacgtggcggtgttcgcgcgcggcccgcaggcgcacctggttcacggcgtgcaggagcagacctt
catagcgcacgtcatggccttcgccgcctgcctggagccctacaccgcctgcgacctggcgccccccgccggcacca
ccgacgccgcgcacccgggttaacccgtggtcagatccagatccagatcacttctggctaataaaagatcagagctc
tagagatctgtgtgttggttttttgtggatctgctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctccccc
gtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtct
gagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcagcacagcaaggggggaggattgggaagacaatagcaggc
atgctggggatgcggtgggctctatgggtacctctctctctctctctctctctctctctctctctctcggtac
ctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctcggtaccaggtgctgaagaattgacccggttcctcct
gggccagaaagaagcaggcacatccccttctctgtgacacaccctgtccacgcccctggttcttagttccagcccca
ctcataggacactcatagctcaggagggctccgccttcaatcccacccgctaaagtacttggagcggtctctccctc
cctcatcagcccaccaaaccaaacctagcctccaagagtgggaagaaattaaagcaagataggctattaagtgcaga
gggagagaaaatgcctccaacatgtgaggaagtaatgagagaaatcatagaatttcttccgcttcctcgctcactga
ctcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaat
caggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctg
gcgtttttccataggctccgcccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgac
aggactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccg
gatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtg
taggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaacta
tcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcga
ggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttggtatc
tgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtag
cggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttcta
cggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacc

【化１－１３】

tagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttacca
atgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccgggggggggg
gggcgctgaggtctgcctcgtgaagaaggtgttgctgactcataccaggcctgaatcgccccatcatccagccagaa
agtgagggagccacggttgatgagagctttgttgtaggtggaccagttggtgattttgaacttttgctttgccacgg
aacggtctgcgttgtcgggaagatgcgtgatctgatccttcaactcagcaaaagttcgatttattcaacaaagccgc
cgtcccgtcaagtcagcgtaatgctctgccagtgttacaaccaattaaccaattctgattagaaaaactcatcgagc
atcaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaataccatatttttgaaaaagccgtttctgtaatgaagg
agaaaactcaccgaggcagttccataggatggcaagatcctggtatcggtctgcgattccgactcgtccaacatcaa
tacaacctattaatttcccctcgtcaaaaataaggttatcaagtgagaaatcaccatgagtgacgactgaatccggt
gagaatggcaaaagcttatgcatttctttccagacttgttcaacaggccagccattacgctcgtcatcaaaatcact
cgcatcaaccaaaccgttattcattcgtgattgcgcctgagcgagacgaaatacgcgatcgctgttaaaaggacaat
tacaaacaggaatcgaatgcaaccggcgcaggaacactgccagcgcatcaacaatattttcacctgaatcaggatat
tcttctaatacctggaatgctgttttcccggggatcgcagtggtgagtaaccatgcatcatcaggagtacggataaa
atgcttgatggtcggaagaggcataaattccgtcagccagtttagtctgaccatctcatctgtaacatcattggcaa
cgctacctttgccatgtttcagaaacaactctggcgcatcgggcttcccatacaatcgatagattgtcgcacctgat
tgcccgacattatcgcgagcccatttatacccatataaatcagcatccatgttggaatttaatcgcggcctcgagca
agacgtttcccgttgaatatggctcataacacccttgtattactgtttatgtaagcagacagttttattgttcatg
atgatatatttttatcttgtgcaatgtaacatcagagattttgagacacaacgtggctttcccccccccccattat
tgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggggt
tccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtctaagaaaccattattatcatgacattaacctataaaaata
ggcgtatcacgaggccctttcgtc

配列番号80－ベクター骨格RNA配列１

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuauugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguauugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag

【化１－１４】

gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaaggguaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug
uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcuggugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug
agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaaggugugguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu
cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagc
cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu
ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaguggucccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguugucccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaauauuuguuaaaugugagga
ccccauauaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc

50

【化１－１５】

guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccucacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauuugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacagguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccuggguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggaggguuuauuuugugugac

50

【化１－１６】

uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaaucauucagcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaagXugauaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

配列番号81－ベクター骨格RNA配列2

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauuguugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag
gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug
uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcuggugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug

【化１－１７】

agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaaggugugguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu
cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagc
cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu
ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaguggcccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaauauuuguuaaaugugagga
ccccauauaaaauaccaucacuaucagcaguugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccuguucagcauagguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag

【化１－１８】

gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccacccccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
uggugguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacaggguuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcggcuccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuuguguac
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaucauucagcuaccugagagggcccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaagXugauaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

配列番号82－ベクター骨格RNA配列3

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac

【化１－１９】

agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacuggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag
gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug
uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcuggugguguccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug
agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauuugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaaggugugguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu
cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagc
cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu

【化１－２０】

ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaggugguccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccucccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaauauuuguuaaaugugagga
ccccauauaaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgagggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccggguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug

10 20 30 40 50

【化１－２１】

uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauuugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacagguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuaggugugga cgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggaggguuuauuuugugugac
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaaucauucagcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaagXuaguaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauuugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

配列番号83－ベクター骨格RNA配列4

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggaggugga cccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuauugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacuggg ccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguga gacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac

50

【化１－２２】

acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauuguguga
ccaaaugacuggcauacuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguug
ggcucaaccagcguauagucgucaacggucgcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaau
uaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaaggaauauaaggaagauca
agaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggcuu
uuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagu
gaacagcgauuuccacucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggc
ugagaacaagaaucaggaaaauguuagaggagcacaaggagccgucaccucucauuaccgcc
gaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaaggaggugcgugaagccgagga
guugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcagacg
ucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaag
guuaccagcuacgauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcugu
acucaagagugaaaaauuaucuugcauccacccucucgcugaacaagucauagugauaacac
acucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaugguaaaguaguggugccagag
ggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauuguguacaa
cgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaaca
cugaugaagaauauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgac
aucgacaggaaacagugcgucaagaaagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcu
gguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucugagaacacgaccagccgcuccuu
accaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcaucauuaaa
agcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuua
uaagggacgucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucu
ugaauggaugcaaacaccccguagagacccuguauauuugacgaagcuuuugcuugucaugc
agguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaaaaaggcagugcucugcggggauc
ccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacgagauuug
cacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucu
caaccuuguuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauuugugau
ugacacuaccggcaguaccaaaccuaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggu
ggggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaauaaugacggcagcugccucuca
aagggcugacccguaaaggugugguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccucugua
cgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaa
aacacuagccggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacug
ccacgauagaggaguggcaagcagagcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccg
gacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugugugggccaaggcuuuagugccgg
ugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauuauuuuga
aacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggac
ucgaucuggacuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucac
ugggauaacucccccgucgccuaacauguacgggcugaauaaagaaguggucccgucagcuc
ucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacuggaagagucuaugacaugaacac
uggcuacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagacugccu
caugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaa
auugaagggcagaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaaugguug
acuggcuugucagaccggccugaggcuaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccagg
ugaugugcccaaauaugacauaaauauuuguuaaugugaggaccccauauaaaauaccauca
cuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugucugc
aucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacgcugacagggccagcgaa
agcaucauuggugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccuc
acuugaagagacggaaguucuguuuguauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcaca
auccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauacauaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

【化１－２３】

gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauauaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccacccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauuugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauauaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacagguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug

【化１－２４】

uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuuguguga
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaaucauucagcuaccugagagggcccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaagXugauaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

配列番号84－ベクター骨格RNA配列5

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucugucccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag
gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug

【化１－２５】

uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug
agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcggguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauuugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaaggugugguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu
cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagc
cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu
ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaguggguccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaaauauuuguuaaaugugagga
ccccauauaaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauaggguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccgggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauugggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucaugguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacuguguucucauccuuuccauugccgaag

【化１－２６】

uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauucccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacagguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuaggugugacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuugugugac
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaucauucagcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaagXugauaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

【化１－２７】

配列番号85－ベクター骨格RNA配列6

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauuguugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag
gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug
uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug
agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauuugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaaggugugugaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu

10 20 30 40 50

【化１－２８】

cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagc
cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu
ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaguggucccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaaauauuuguuaaaugugagga
ccccauauaaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccaccccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag

【化１－２９】

aaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac
agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauuugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacagguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuuguguga
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaucauucagcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccaag***AUG***UUUCUGCUCACAACCAAACGCACU***AUG***UUUGUUUUCCUCGUGCUGCUCCCUUUGGUAAG
UUCUCAGUGUGUAAACCUGAGAACACGAACCCAGUUGCCUCCAGCUUAUACCAACUCAUUUACUCGCGGAGUAUAUU
AUCCCGAUAAGGUCUUUAGAAGUAGCGUGUUGCACUCUACACAGGAUCUGUUCUUGCCCUUCUUUAGUAACGUUACC
UGGUUUCAUGCAAUACAUGUGAGCGGAACAAAUGGAACAAAAAGAUUUGACAAUCCAGUGCUUCCAUUUAAUGAUGG
GGUUUACUUUGCCAGUAUCGAAAAGUCAAACAUAAUCCGGGGGUGGAUCUUUGGAACCACUUUGGACUCUAAGACAC
AGUCUCUCCUCAUAGUAAACAACGCCACCAAUGUUGUCAUAAAAGUAUGCGAAUUUCAGUUUUGCAACGAUCCCUUU
CUCGACGUGUAUUACCAUAAGAAUAAUAAAUCCUGGAUGGAGUCUGGGGUUUAUAGUAGUGCUAAUAAUUGCACUUU
CGAAUACGUGUCCCAACCAUUCCUCAUGGACCUUGAGGGCAAACAGGGGAAUUUUAAAAACUUGCGCGAAUUUGUCU
UUAAGAAUAUCGACGGAUACUUUAAGAUCUAUAGUAAACACACUCCUAUCAACCUCGUUCGGGAUCUUCCCCAAGGC
UUUUCUGCUCUCGAACCCCUCGUAGACUUGCCAAUUGGGAUAAAUAUCACUCGCUUUCAAACUUUGCUUGCCCUCCA
CAGGAGCUACCUGACACCCGGCGACUCUUCUUCUGGUUUGACCGCCGGCGCCGCUGCCUAUUAUGUUGGUUACCUUC
AGCCACGAACAUUCUUGCUCAAGUAUAACGAGAAUGGCACCAUUACCGACGCCGUCGAUUGUGCAUUGGAUCCCUUG
UCUGAAACAAAAUGUACCUUGAAGUCCUUUACCGUAGAGAAAGGCAUAUACCAGACUUCCAACUUCCGAGUUCAGCC
UACAGAAUCCAUCGUACGAUUUCCCAACAUCACAAACCUCUGCCCUUUCGGUGAAGUAUUUAAUGCUACACGCUUCG
CUUCAGUCUAUGCCUGGAAUAGGAAGCGCAUAUCAAAUUGCGUGGCCGAUUAUUCAGUCCUCUAUAAUAGCGCAUCC
UUCAGUACUUUCAAGUGCUACGGCGUUUCCCCCACCAAACUCAAUGAUCUUUGCUUCACCAACGUCUAUGCUGACAG
UUUUGUCAUACGAGGCGACGAAGUACGCCAGAUUGCCCCCGGGCAGACAGGUAAUAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAC

【化１－３０】

UCCCAGAUGACUUUACUGGAUGCGUCAUAGCCUGGAAUUCCAACAAUCUAGAUUCCAAGGUUGGUGGGAAUUAUAAU
UACCGUUAUCGACUGUUCAGAAAGAGUAACUUGAAACCAUUUGAGAGAGACAUAUCCACCGAGAUUUACCAGGCAGG
CAGUAAGCCUUGUAACGGCGUUGAGGGAUUUAACUGCUAUUUUCCUUUGCAAUCCUAUGGCUUUCAACCAACAAACG
GGGUUGGCUAUCAACCCUAUCGAGUGGUUGUCCUCAGCUUUGAACUUUUGCACGCUCCCGCCACAGUCUGCGGACCA
AAAAAGAGUACAAAUCUUGUCAAGAAUAAGUGCGUAAAUUUCAAUUUCAAUGGCCUUACAGGAACAGGCGUGCUGAC
UGAGUCAAACAAGAAUUUCCUGCCAUUUCAGCAGUUUGGGCGGGAUAUAGCAGACACAACUGACGCUGUACGCGAUC
CUCAGACUUUGGAGAUCUUGGACAUCACUCCCUGUUCUUUCGGAGGGGUAUCUGUCAUCACCCCCGGAACUAAUACA
UCAAAUCAGGUCGCUGUGUUGUACCAAGGUGUCAACUGCACAGAAGUCCCCGUUGCUAUACACGCAGACCAGCUCAC
CCCCACAUGGCGGGUGUACUCAACUGGCUCAAACGUAUUCCAGACCAGAGCUGGGUGCUUGAUCGGUGCUGAACACG
UGAACAAUAGCUAUGAAUGCGAUAUUCCCAUCGGUGCCGGGAUCUGCGCUAGCUAUCAGACACAGACCAAUUCCCGC
AGGCGGGCUCGCUCUGUAGCAUCCCAGUCUAUUAUUGCCUACACUAUGUCAUUGGGCGCCGAGAAUAGCGUCGCAUA
UUCAAAUAAUUCUAUUGCAAUACCCACCAACUUCACAAUCUCCGUAACUACAGAAAUACUUCCAGUUUCCAUGACAA
AGACAUCAGUGGAUUGUACAAUGUAUAUAUGCGGAGAUUCCACAGAAUGUUCAAAUUUGCUCUUGCAGUACGGCUCC
UUCUGCACCCAGCUCAACAGGGCACUUACAGGUAUUGCUGUCGAACAGGACAAGAACACACAAGAAGUCUUCGCCCA
AGUCAAACAGAUAUACAAAACUCCUCCCAUAAAGGAUUUUGGCGGCUUCAACUUUAGUCAGAUCCUCCCAGACCCUU
CAAAACCAUCUAAACGAUCAUUUAUUGAAGAUCUGCUGUUCAACAAGGUCACUCUUGCCGAUGCUGGAUUCAUUAAG
CAAUACGGUGACUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCCCGAGAUCUGAUCUGUGCCCAGAAAUUCAACGGGCUCACUGUACU
CCCUCCACUGCUCACAGACGAAAUGAUUGCACAGUACACAAGUGCCCUGUUGGCAGGCACAAUCACUAGCGGCUGGA
CCUUUGGCGCAGGUGCAGCACUCCAAAUACCUUUUGCCAUGCAGAUGGCCUAUCGGUUUAAUGGGAUAGGCGUGACU
CAAAAUGUCCUCUACGAAAACCAAAAGUUGAUAGCUAACCAAUUCAAUUCAGCAAUCGGGAAGAUACAGGAUUCACU
GUCUAGUACUGCUAGUGCCCUUGGUAAGCUGCAGAACGUUGUCAACCAGAAUGCUCAAGCUCUGAAUACAUUGGUUA
AGCAGCUCUCUAGUAAUUUUGGGGCCAUCUCUUCAGUACUUAAUGAUAUUUUGAGCCGAUUGGACCCACCUGAAGCU
GAAGUACAGAUCGACAGGCUGAUAACAGGCCGGCUCCAAUCCCUCCAAACAUACGUGACACAACAACUCAUACGCGC
AGCCGAAAUCCGAGCCAGCGCUAACCUGGCAGCUACCAAGAUGUCAGAAUGCGUUCUGGGCCAGAGUAAACGCGUAG
AUUUCUGCGGGAAAGGGUACCACCUGAUGUCCUUUCCACAAUCUGCACCUCACGGGGUCGUCUUUUUGCAUGUAACA
UACGUACCCGCACAAGAGAAGAAUUUUACUACCGCUCCUGCCAUCUGUCAUGACGGGAAAGCUCAUUUUCCUCGCGA
AGGUGUGUUUGUAUCUAAUGGUACACAUUGGUUUGUCACACAGCGGAAUUUCUAUGAACCCCAGAUCAUUACAACUG
ACAACACUUUUGUUUCCGGGAAUUGUGACGUGGUCAUAGGAAUCGUAAAUAACACUGUAUAUGAUCCCCUCCAACCA
GAGCUGGACUCUUUUAAAGAAGAACUGGAUAAAUAUUUCAAGAACCACACAAGUCCCGACGUGGACCUUGGGGACAU
AAGUGGUAUUAACGCAUCUGUGGUUAACAUUCAAAAGGAAAUCGACAGACUCAACGAGGUGGCCAAAAACCUGAACG
AAAGCUUGAUAGAUCUCCAGGAGUUGGGCAAGUAUGAACAGUACAUUAAAUGGCCAUGGUACAUAUGGCUUGGCUUU
AUCGCUGGCCUUAUCGCCAUCGUAAUGGUUACAAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCUCCUGCUGUUCUUGUUUGAAAGG
GUGUUGUUCUUGUGGUAGUUGUUGCAAGUUUGACGAAGAUGAUUCCGAACCUGUUCUUAAGGGGGUAAAGCUUCACU
AUACAUGAuaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagccguaauuauua
uaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaauacagcagcaa
uuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuuuucuuuucuuu
uccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
a

50

【化１－３１】

配列番号86－ベクター骨格RNA配列7

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagac
agcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugacca
ugcuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggagguggacccauccgacacgauccuug
acauuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaa
gauccggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaa
gaaaaugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagu
cgugucgcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaa
gccaauaagggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagc
auauccaucauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacg
uuauggagcggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuugaaaccauccaacaauguucuauucucu
guuggcucgaccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacgugg
caagcaaaauuacacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguc
caggccuguaugggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagac
acauugaacggggagagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcau
acuggcaacagaugucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacgguc
gcacccagagaaacaccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaag
gaauauaaggaagaucaagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguugggc
uuuuagaaggcacaagauaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuucc
acucauucgugcugcccaggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagag
gagcacaaggagccgucaccucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaagga
ggugcgugaagccgaggaguugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcag
acgucgacuugauguuacaagaggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuac
gauggcgaggacaagaucggcucuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcau
ccacccucucgcugaacaagucauagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaug
guaaaguaguggugccagagggacaugcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauugug
uacaacgaacgugaguucguaaacagguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaaga
auauuacaaaacugucaagcccagcgagcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaaga
aagaacuagucacugggcuagggcucacaggcgagcuggugguguccucccuuccaugaauucgccuacgagagucug
agaacacgaccagccgcuccuuaccaaguaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcau
cauuaaaagcgcagucaccaaaaaagaucuaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacg
ucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaugccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccgua
gagacccuguauauugacgaagcuuuugcuugucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaa
aaaggcagugcucugcggggaucccaaacagugcgguuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacg
agauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucucucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuug
uuuuacgacaaaaaaaugagaacgacgaauccgaaagagacuaagauugugauugacacuaccggcaguaccaaacc
uaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagagggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaa
uaaugacggcagcugccucucaagggcugacccguaaagguguguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccu
cuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuacugacccgcacggaggaccgcaucgugguggaaaacacuagc

【化１－３２】

cggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacccugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcag
agcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccggacccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacgugugu
ugggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggcauagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauua
uuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauugaaccaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucugg
acuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauuaggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaac
auguacgggcugaauaaagaaguggguccgucagcucucucgcagguacccacaacugccucgggcaguugccacugg
aagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauccgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagac
ugccucaugcuuuaguccucccaccauaaugaacacccacagagugacuuuucuucauucgucagcaaauugaagggc
agaacuguccugguggucggggaaaaguugucccgucccaggcaaaaugguugacugguugucagaccggccugaggc
uaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugcccaaauaugacauaauauuuguuaaugugagga
ccccauauaaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauuaagcuuagcauguugaccaagaaagcuugu
cugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauaggguuaugguuacgcugacagggccagcgaaagcaucauugg
ugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccggguaugcaaaccgaaauccucacuugaagagacggaaguucuguuug
uauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuucaucaaccuugaccaacauuuauaca
gguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgaggggauauugccacggccaccgaagg
agugauuauaaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcggagcgcuguauaagaaauucccgg
aaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggugcagcuaaacauaucauucaugcc
guaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcagaggcuuaugaguccaucgcuaa
gauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggcaucuuuuccgggaacaaagauc
gacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagauguagccauauacugcagggac
aagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggagauaugcauauccgacgacuc
uucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcuggaaggaagggcuacagca
caagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaaggauauagcagaaauuaau
gccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaagcaugagcaguauuag
gucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugugcauccaugccauga
cuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccuuuccauugccgaag
uauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugccugcguauauuca
uccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaaccaauccacagagg
ggacaccugaacaaccaccacuuauaaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgaucaucaucgaagag
gaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcagacauucacgg
gccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuauccauacuug
acacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaagaguauggag
uuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaagaacacc
gucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccacccgccaggcgugaauagggugaucacua
gagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucuccaacccg
ccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaugcggg
ugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccgaag
ugguguuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgcaag
aaauuacaguuaaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaac

【化１－３３】

agcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuagugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaug
uugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacgg
agcuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuugg
aacccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaaga
aauugcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaauguggaaugcuucaagaaaua
ugcguguaauaaugaauauuugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuaca
uuaccaaauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauacca
auggacaggguuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaa
gguacaggugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagau
uaaaugcgguccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgag
cacuuccagccuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucu
gaccgcguuaaugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaa
uuucaucaauacauuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacug
uuugugaacacagucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagc
auucauuggagaugacaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccugguuga
auauggaagucaagauuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuugugugac
uccgugaccggcacagcgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcaga
cgaugaacaugaugaugacaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucag
agcugugcaaggcaguagaaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcu
agcaguguuaaaucauucagcuaccugagaggggcccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacaua
gucuaguccgccgccaccXuaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagc
cguaauuauuauaauuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaa
uacagcagcaauuggcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuu
uucuuuucuuuuccgaaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaa

配列番号87

黒色腫関連抗原3　　(MAGE-A3) [*Homo sapiens*]

NCBI 参照配列　　: NP_005353.1

MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGEVPAAESPDPPQSPQGASS
LPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQAALSRKVAELVHFLLLKYRAREPVTKAEMLGSVV
GNWQYFFPVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHLYIFATCLGLSYDGLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIIA
REGDCAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGDPKKLLTQHFVQENYLEYRQVPGSDPACYEFLWGPRALVE
TSYVKVLHHMVKISGGPHISYPPLHEWVLREGEE

配列番号88

MAGE－A3をコードするRNA

【化１－３４】

augccgcuggagcagcgaucccaacauugcaaaccagaggaaggccucgaggcaagaggugaggcccuggggcucguc
ggagcucaggcaccggcaacggaggagcaagaagcggccucuagcagcuccacacucgucgaagugacacucggcgag
guccccgcugcggaaucucccgauccuccgcaaagcccucaaggggcuuccucccucccccacuacuaugaacuauccg
uuguggagccaaagcuaugaggauuccucaaaccaagaggaggaaggccccuccacauucccggaccucgaaucugag
uuccaggcagcgcucagcaggaaaguggcggaacuuguacaguuuuuguugcuuaaauaccgggcucgggagccaguc
acgaaagccgagauguuaggcagcguggugggguaauuggcaguacuucuuccccgucaucuuuuccaaggcuuccucu
ucuuugcaacucguuuuuggcauagagcuuauggaaguagacccgacaggucaucuuuacauuuuugcaacgugucuc
ggccucaguuaugacgggcugcucggugacaaucaaauuaugccuaaggccggacugcuuaucaucgucuuggcuaua
auugcccgagagggcgacugugcucccgaagagaaaauaugggaggagcucuccgugcuggagguauuugagggaaga
gaagauagcauacugggagacccuaagaaauugcuuacacaacacuuuguacaagagaacuauuuggaguaucgacag
guccccggaucugacccagcauguuaugaguuccuguggggggccaagggcacucguagagacgucauaugucaaggug
cugcaccacauggucaaaauaagcggcggcccccacauaagcuacccaccccuccaugaaugggguuuugagggagggu
gaagaa

配列番号89

全長VEEV＋MAGE－A3をコードするRNA

配列89は、MAGE－A3コード配列（下線）を示すようにフォーマットされている。

auaggcggcgcaugagagaagcccagaccaauuaccuacccaaaauggagaaaguucacguugacaucgaggaagaca
gcccauuccucagagcuuugcagcggagcuucccgcaguuugagguagaagccaagcaggucacugauaaugaccaug
cuaaugccagagcguuuucgcaucuggcuucaaaacugaucgaaacggaggugga cccaucc gacacgauccuugaca
uuggaagugcgcccgcccgcagaauguauucuaagcacaaguaucauuguaucuguccgaugagaugugcggaagauc
cggacagauuguauaaguaugcaacuaagcugaagaaaaacuguaaggaaauaacugauaaggaauuggacaagaaaa
ugaaggagcuggccgccgucaugagcgacccugaccuggaaacugagacuaugugccuccacgacgacgagucguguc
gcuacgaagggcaagucgcuguuuaccaggauguauacgcgguugacggaccgacaagucucuaucaccaagccaaua
agggaguuagagucgccuacuggauaggcuuugacaccaccccuuuuauguuuaagaacuuggcuggagcauauccau
cauacucuaccaacugggccgacgaaaccguguuaacggcucguaacauaggccuaugcagcucugacguuauggagc
ggucacguagagggauguccauucuuagaaagaaguauuuugaaaccauccaacaauguucuauucucuguuggcucga
ccaucuaccacgagaagagggacuuacugaggagcuggcaccugccgucuguauuucacuuacguggcaagcaaaauu
acacaugucgguugagacuauaguuaguugcgacggguacgucguuaaaagaauagcuaucaguccaggccuguaug
ggaagccuucaggcuaugcugcuacgaugcaccgcgagggauucuugugcugcaaagugacagacacauugaacgggg
agagggucucuuuucccgugugcacguaugugccagcuacauugugugaccaaaugacuggcauacuggcaacagaug
ucagugcggacgacgcgcaaaaacugcugguugggcucaaccagcguauagucgucaacggucgcacccagagaaaca
ccaauaccaugaaaaauuaccuuuugcccguaguggcccaggcauuugcuaggugggcaaaggaauauaaggaagauc
aagaagaugaaaggccacuaggacuacgagauagacaguuagucaugggguguuguuggcuuuuagaaggcacaaga
uaacaucuauuuauaagcgcccggauacccaaaccaucaucaaagugaacagcgauuuccacucauucgugcugccca
ggauaggcaguaacacauuggagaucgggcugagaacaagaaucaggaaaauguuagaggagcacaaggagccgucac
cucucauuaccgccgaggacguacaagaagcuaagugcgcagccgaugaggcuaaggaggugcgugaagccgaggagu
ugcgcgcagcucuaccaccuuuggcagcugauguugaggagcccacucuggaggcagacgucgacuugauguuacaag

【化１－３５】

aggcuggggccggcucaguggagacaccucguggcuugauaaagguuaccagcuacgauggcgaggacaagaucggcu
cuuacgcugugcuuucuccgcaggcuguacucaagagugaaaaauuaucuugcauccacccucucgcugaacaaguca
uagugauaacacacucuggccgaaaagggcguuaugccguggaaccauaccaugguaaaguaguggugccagagggac
augcaauacccguccaggacuuucaagcucugagugaaagugccaccauuguguacaacgaacgugaguucguaaaca
gguaccugcaccauauugccacacauggaggagcgcugaacacugaugaagaauauuacaaaacugucaagcccagcg
agcacgacggcgaauaccuguacgacaucgacaggaaacagugcgucaagaaagaacuagucacugggcuagggcuca
caggcgagcugguggauccucccuuccaugaauucgccuacgagagucugagaacacgaccagccgcuccuuaccaag
uaccaaccauagggguguauggcgugccaggaucaggcaagucuggcaucauuaaaagcgcagucaccaaaaaagauc
uaguggugagcgccaagaaagaaaacugugcagaaauuauaagggacgucaagaaaaugaaagggcuggacgucaaug
ccagaacuguggacucagugcucuugaauggaugcaaacaccccguagagacccuguauauugacgaagcuuuugcuu
gucaugcagguacucucagagcgcucauagccauuauaagaccuaaaaaggcagugcucugcggggaucccaaacagu
gcgguuuuuuuuaacaugaugugccugaaagugcauuuuaaccacgagauuugcacacaagucuuccacaaaagcaucu
cucgccguugcacuaaaucugugacuucggucgucucaaccuuguuuuacgacaaaaaaaaugagaacgacgaauccga
aagagacuaagauuugugauugacacuaccggcaguaccaaaccuaagcaggacgaucucauucucacuuguuucagag
ggugggugaagcaguugcaaauagauuacaaaggcaacgaaauaaugacggcagcugccucucaagggcugacccgua
aagguguguaugccguucgguacaaggugaaugaaaauccucuguacgcacccaccucagaacaugugaacguccuac
ugacccgcacggaggaccgcaucguguggaaaacacuagccggcgacccauggauaaaaacacugacugccaaguacc
cugggaauuucacugccacgauagaggaguggcaagcagagcaugaugccaucaugaggcacaucuuggagagaccgg
acccuaccgacgucuuccagaauaaggcaaacguguguuggggccaaggcuuuagugccggugcugaagaccgcuggca
uagacaugaccacugaacaauggaacacuguggauuauuuugaaacggacaaagcucacucagcagagauaguauuga
accaacuaugcgugagguucuuuggacucgaucuggacuccggucuauuuucugcacccacuguuccguuauccauua
ggaauaaucacugggauaacucccccgucgccuaacauguacgggcugaauaaagaaguggcccgucagcucucucgca
gguacccacaacugccucgggcaguugccacuggaagagucuaugacaugaacacugguacacugcgcaauuaugauc
cgcgcauaaaccuaguaccuguaaacagaagacugccucaugcuuuaguccuccaccauaaugaacacccacagagug
acuuuucuucauucgucagcaaauugaagggcagaacuguccugguggucggggaaaaguuguccgucccaggcaaaa
ugguugacugguugucagaccggccugaggcuaccuucagagcucggcuggauuuaggcaucccaggugaugugccca
aauaugacauaauauuuguuaaugugaggacccauauaaauaccaucacuaucagcagugugaagaccaugccauua
agcuuagcauguugaccaagaaagcuugucugcaucugaaucccggcggaaccugugucagcauagguuaugguuacg
cugacagggccagcgaaagcaucauuggugcuauagcgcggcaguucaaguuuucccgggguaugcaaaccgaaauccu
cacuugaagagacggaaguucuguuuguauucauuggguacgaucgcaaggcccguacgcacaauccuuacaagcuuu
caucaaccuugaccaacauuuauacagguuccagacuccacgaagccggaugugcacccucauaucauguggugcgag
gggauauugccacggccaccgaaggagugauuauaaaugcugcuaacagcaaaggacaaccuggcggaggggugugcg
gagcgcuguauaagaaauucccggaaagcuucgauuuacagccgaucgaaguaggaaaagcgcgacuggucaaaggug
cagcuaaacauaucauucaugccguaggaccaaacuucaacaaaguuucggagguugaaggugacaaacaguuggcag
aggcuuaugaguccaucgcuaagauugucaacgauaacaauuacaagucaguagcgauuccacuguuguccaccggca
ucuuuuccgggaacaaagaucgacuaacccaaucauugaaccauuugcugacagcuuuagacaccacugaugcagaug
uagccauauacugcagggacaagaaaugggaaaugacucucaaggaagcaguggcuaggagagaagcaguggaggaga
uaugcauauccgacgacucuucagugacagaaccugaugcagagcuggugagggugcauccgaagaguucuuuggcug
gaaggaagggcuacagcacaagcgauggcaaaacuuucucauauuuggaagggaccaaguuucaccaggcggccaagg

【化１－３６】

auauagcagaaauuaaugccauguggcccguugcaacggaggccaaugagcagguaugcauguauauccucggagaaa
gcaugagcaguauuaggucgaaaugccccgucgaagagucggaagccuccacaccaccuagcacgcugccuugcuugu
gcauccaugccaugacuccagaaagaguacagcgccuaaaagccucacguccagaacaaauuacugugugcucauccu
uuccauugccgaaguauagaaucacuggugugcagaagauccaaugcucccagccuauauuguucucaccgaaagugc
cugcguauauucauccaaggaaguaucucguggaaacaccaccgguagacgagacuccggagccaucggcagagaacc
aauccacagaggggacaccugaacaaccaccacuuauaaccgaggaugagaccaggacuagaacgccugagccgauca
ucaucgaagaggaagaagaggauagcauaaguuugcugucagauggcccgacccaccaggugcugcaagucgaggcag
acauucacgggccgcccucuguaucuagcucauccugguccauuccucaugcauccgacuuugauguggacaguuuau
ccauacuugacacccuggagggagcuagcgugaccagcggggcaacgucagccgagacuaacucuuacuucgcaaaga
guauggaguuucuggcgcgaccggugccugcgccucgaacaguauucaggaacccuccacaucccgcuccgcgcacaa
gaacaccgucacuugcacccagcagggccugcucgagaaccagccuaguuuccacccgccaggcgugaauaggguga
ucacuagagaggagcucgaggcgcuuaccccgucacgcacuccuagcaggucggucucgagaaccagccuggucucca
acccgccaggcguaaauagggugauuacaagagaggaguuugaggcguucguagcacaacaacaaugacgguuugaug
cgggugcauacaucuuuuccuccgacaccggucaagggcauuuacaacaaaaaucaguaaggcaaacggugcuauccg
aaguggguuuggagaggaccgaauuggagauuucguaugccccgcgccucgaccaagaaaaagaagaauuacuacgca
agaaauuacaguuaaaucccacaccugcuaacagaagcagauaccaguccaggaagguggagaacaugaaagccauaa
cagcuagacguauucugcaaggccuagggcauuauuugaaggcagaaggaaaaguggagugcuaccgaacccugcauc
cuguuccuuuguauucaucuaguugugaaccgugccuuuucaagccccaaggucgcaguggaagccuguaacgccaugu
ugaaagagaacuuuccgacuguggcuucuuacuguauuauuccagaguacgaugccuauuuggacaugguugacggag
cuucaugcugcuuagacacugccaguuuuugcccugcaaagcugcgcagcuuuccaaagaaacacuccuauuuggaac
ccacaauacgaucggcagugccuucagcgauccagaacacgcuccagaacguccuggcagcugccacaaaaagaaauu
gcaaugucacgcaaaugagagaauugcccguauuggauucggcggccuuuaaugugaaugcuucaagaaauaugcgu
guaauaaugaauauugggaaacguuuaaagaaaaccccaucaggcuuacugaagaaaacgugguaaauuacauuacca
aauuaaaaggaccaaaagcugcugcucuuuuugcgaagacacauaauuugaauauguugcaggacauaccaauggaca
gguuuguaauggacuuaaagagagacgugaaagugacuccaggaacaaaacauacugaagaacggcccaagguacagg
ugauccaggcugccgauccgcuagcaacagcguaucugugcggaauccaccgagagcugguuaggagauuaaaugcgg
uccugcuuccgaacauucauacacuguuugauaugucggcugaagacuuugacgcuauuauagccgagcacuuccagc
cuggggauuguguucuggaaacugacaucgcgucguuugauaaaagugaggacgacgccauggcucugaccgcguuaa
ugauucuggaagacuuagguguggacgcagagcuguugacgcugauugaggcggcuuucggcgaaauuucaucaauac
auuugcccacuaaaacuaaauuuaaauucggagccaugaugaaaucuggaauguuccucacacuguuugugaacacag
ucauuaacauuguaaucgcaagcagaguguugagagaacggcuaaccggaucaccaugugcagcauucauuggagaug
acaauaucgugaaaggagucaaaucggacaaauuaauggcagacaggugcgccaccuggguugaauauggaagucaaga
uuauagaugcuguggugggcgagaaagcgccuuauuucuguggagggguuuauuuugugugacuccgugaccggcacag
cgugccguguggcagacccccuaaaaaggcuguuuaagcuuggcaaaccucuggcagcagacgaugaacaugaugaug
acaggagaagggcauugcaugaagagucaacacgcuggaaccgaguggguauucuuucagagcugugcaaggcaguag
aaucaagguaugaaaccguaggaacuuccaucauaguuauggccaugacuacucuagcuagcaguguuaaaucauuca
gcuaccugagaggggccccuauaacucucuacggcuaaccugaauggacuacgacauagucuaguccgcCGCCACCau
gccgcuggagcagcgaucccaacauugcaaaccagaggaaggccucgaggcaagaggugaggcccuggggcucgucgg
agcucaggcaccggcaacggaggagcaagaagcggccucuagcagcuccacacucgucgaaagugacacucggcgaggu

【化１－３７】

ccccgcugcggaaucucccgauccuccgcaaagcccucaaggggcuuccucccucccccacuacuaugaacuauccguu
guggagccaaagcuaugaggauuccucaaaccaagaggaggaaggccccuccacauucccggaccucgaaucugaguu
ccaggcagcgcucagcaggaaaguggcggaacuuguacaguuuuuguugcuuaaaauaccgggcucgggagccagucac
gaaagccgagauguuaggcagcguggugggguaauuggcaguacuucuucccgucaucuuuuccaaggcuuccucuuc
uuugcaacucguuuuuggcauagagcuuauggaaguagacccgacaggucaucuuuacauuuuuugcaacgugucucgg
ccucaguuaugacgggcugcucgggugacaaucaaauuaugccuaaggccggacugcuuaucaucgucuuggcuauaau
ugcccgagagggcgacugugcucccgaagagaaaauaugggaggagcucuccgugcuggagguauuugagggaagaga
agauagcauacugggagacccuaagaaauugcuuacacaacacuuuguacaagagaacuauuuggaguaucgacaggu
ccccggaucugacccagcauguuaugaguuccuguggggccaagggcacucguagagacgucauaugucaaggugcu
gcaccacauggucaaaauaagcggcggccccacauaagcuacccaccccuccaugaaugggguuuugagggagggguga
agaaaUGAuaaccgcggugucaaaaaccgcguggacgugguuaacaucccugcugggaggaucagccguaauuauuaua
auuggcuuggugcuggcuacuauuguggccauguacgugcugaccaaccagaaacauaauugaauacagcagcaauug
gcaagcugcuuacauagaacucgcggcgauuggcaugccgccuuaaaauuuuuauuuuauuuuuucuuuucuuuuccg
aaucggauuuuguuuuuaauauuucaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号90　プロステイン [*Homo sapiens*] AAK54386.1 プロステイン [*Homo sapiens*]

MVQRLWVSRLLRHRKAQLLLVNLLTFGLEVCLAAGITYVPPLLLEVGVEEKFMTMVLGIGPVLGLVCVPL
LGSASDHWRGRYGRRRPFIWALSLGILLSLFLIPRAGWLAGLLCPDPRPLELALLILGVGLLDFCGQVCF
TPLEALLSDLFRDPDHCRQAYSVYAFMISLGGCLGYLLPAIDWDTSALAPYLGTQEECLFGLLTLIFLTC
VAATLLVAEEAALGPTEPAEGLSAPSLSPHCCPCRARLAFRNLGALLPRLHQLCCRMPRTLRRLFVAELC
SWMALMTFTLFYTDFVGEGLYQGVPRAEPGTEARRHYDEGVRMGSLGLFLQCAISLVFSLVMDRLVQRFG
TRAVYLASVAAFPVAAGATCLSHSVAVVTASAALTGFTFSALQILPYTLASLYHREKQVFLPKYRGDTGG
ASSEDSLMTSFLPGPKPGAPFPNGHVGAGGSGLLPPPPALCGASACDVSVRVVVGEPTEARVVPGRGICL
DLAILDSAFLLSQVAPSLFMGSIVQLSQSVTAYMVSAAGLGLVAIYFATQVVFDKSDLAKYSA

【図面】

【図１－１】

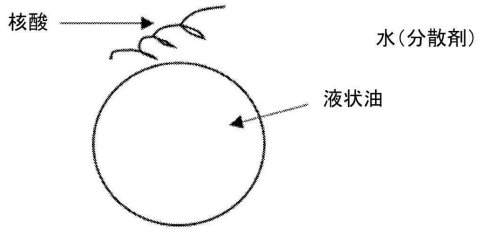


FIG. 1A

【図１－２】

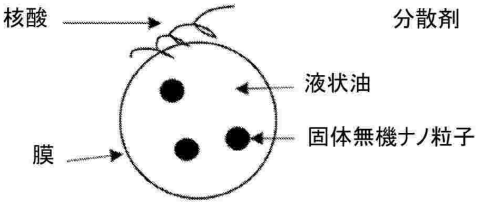


FIG. 1C

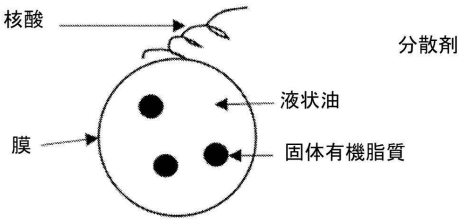


FIG. 1B

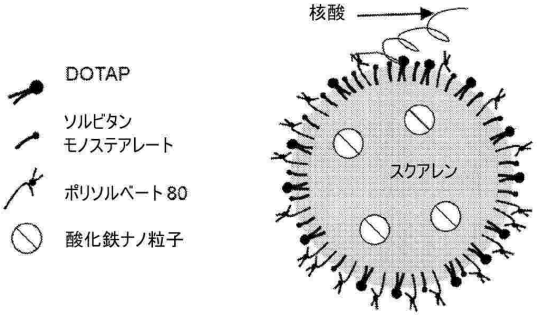


FIG. 1D

【図１－３】

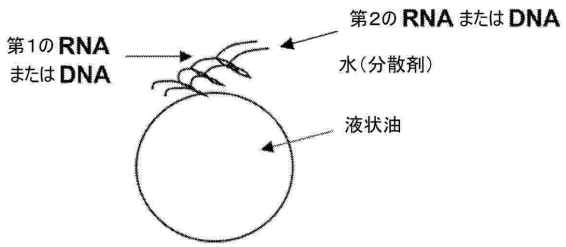


FIG. 1E

【図１－４】

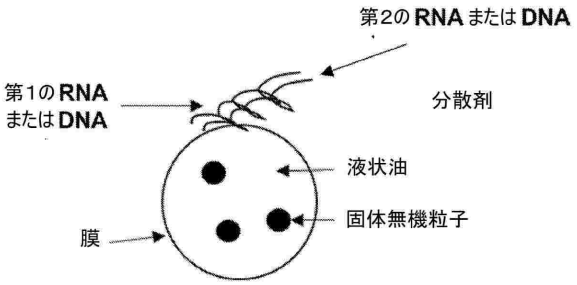


FIG. 1G

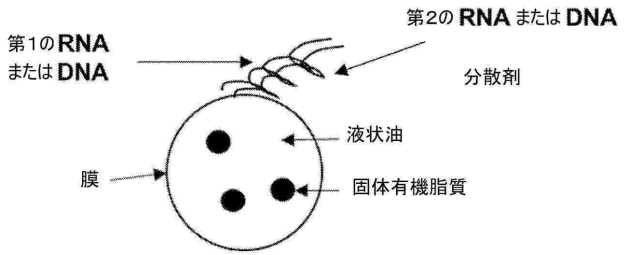


FIG. 1F

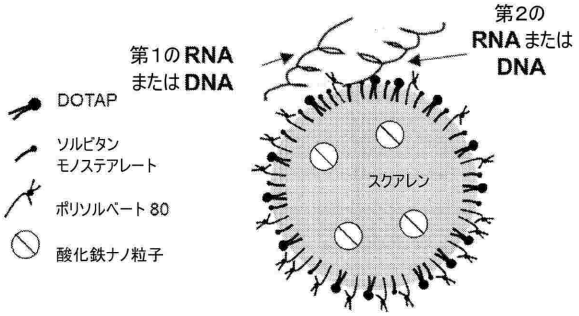


FIG. 1H

【図２Ａ】

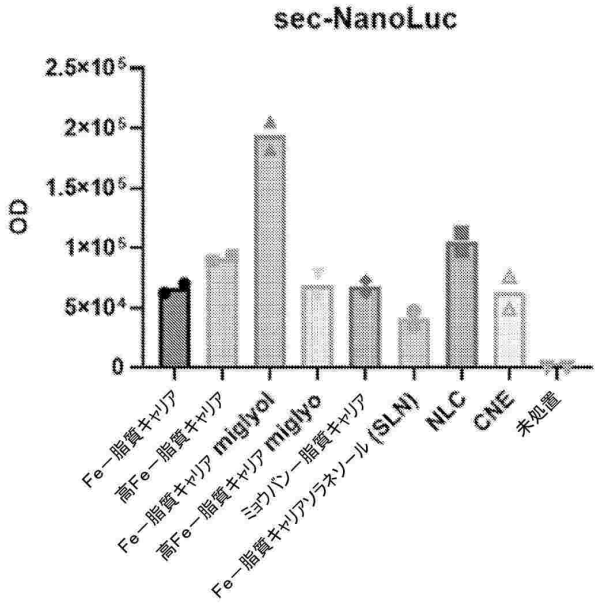


FIG. 2A

【図２Ｂ】

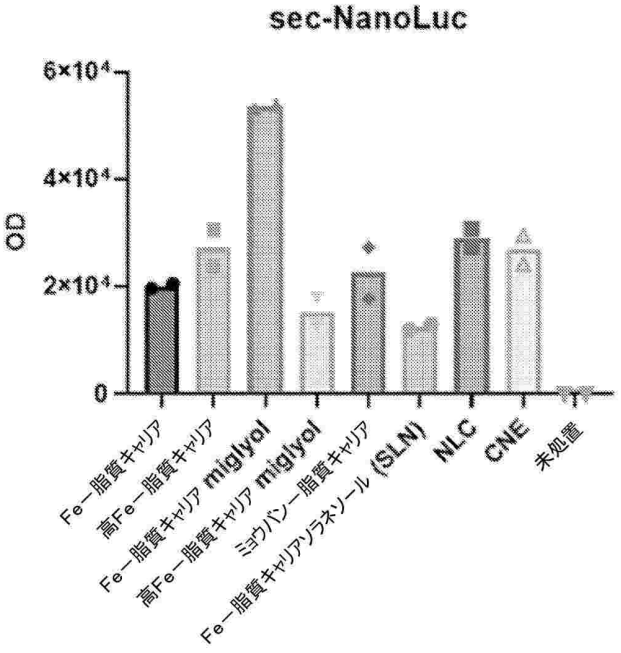


FIG. 2B

【図３Ａ】

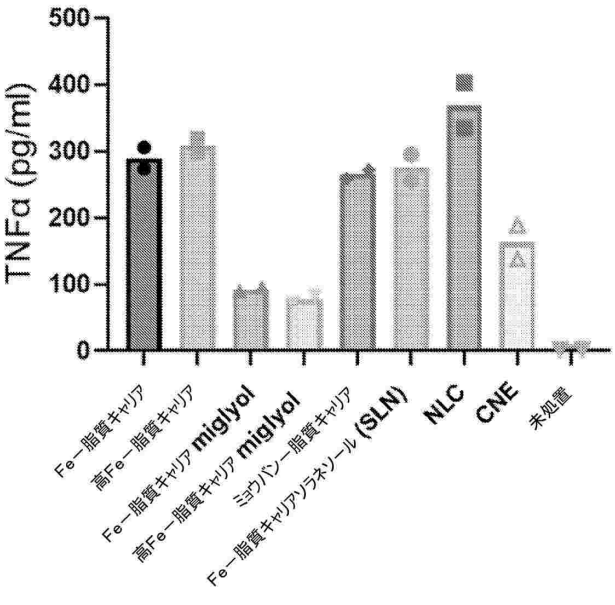


FIG. 3A

【図３Ｂ】

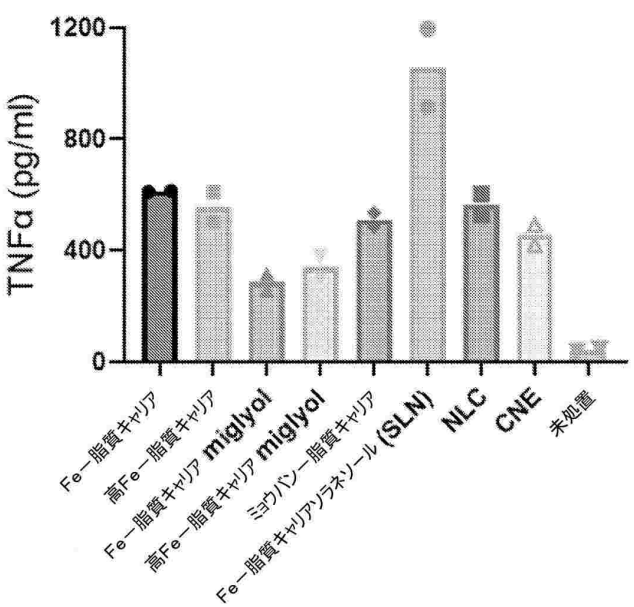


FIG. 3B

【図４】

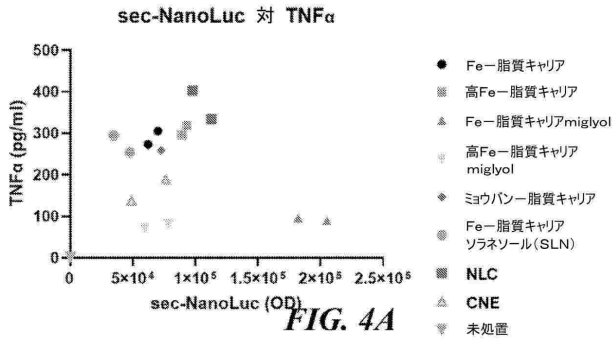


FIG. 4A

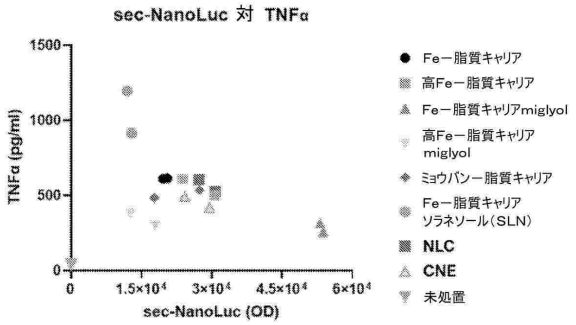


FIG. 4B

【図５－１】

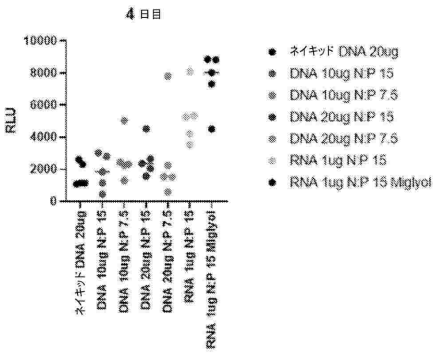


FIG. 5A

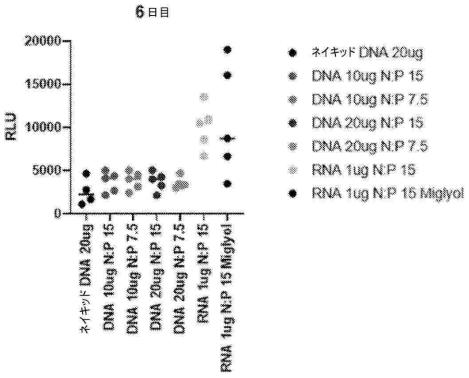


FIG. 5B

【図５－２】

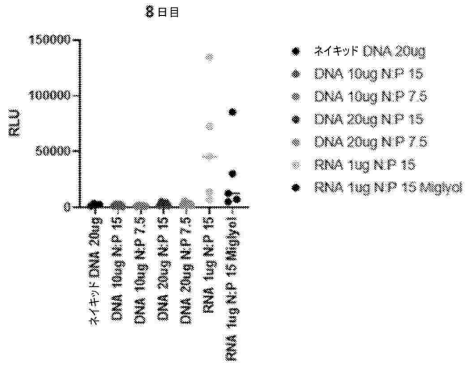


FIG. 5C

【図５－３】

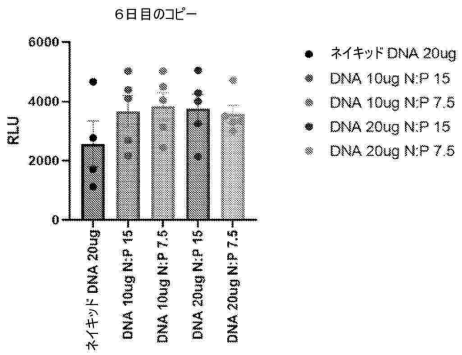


FIG. 5E

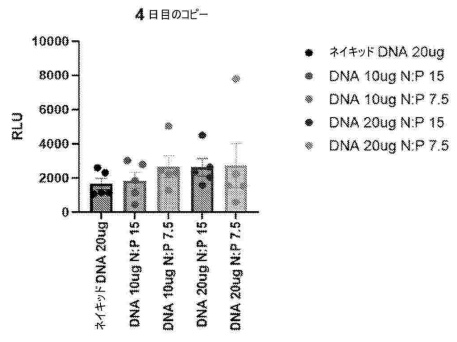


FIG. 5D

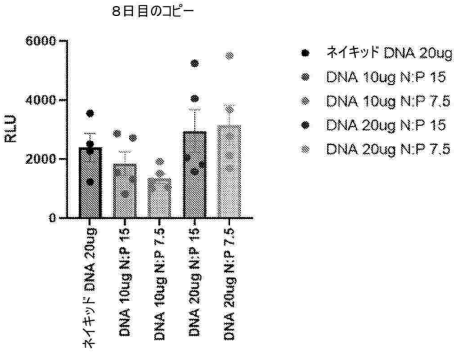


FIG. 5F

【図６】

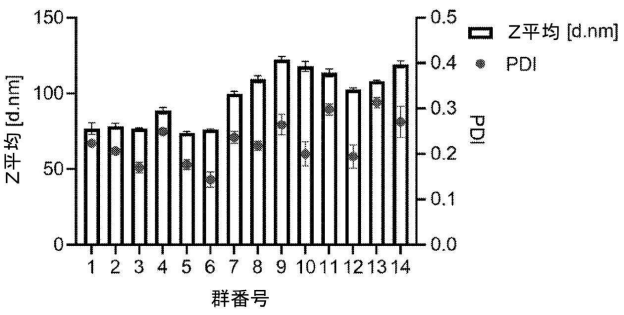


FIG. 6

【図７－１】

FIG. 7A

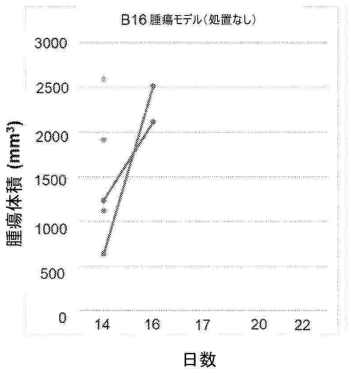
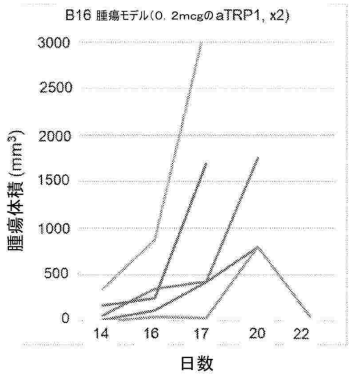


FIG. 7B



【図７－２】

FIG. 7C

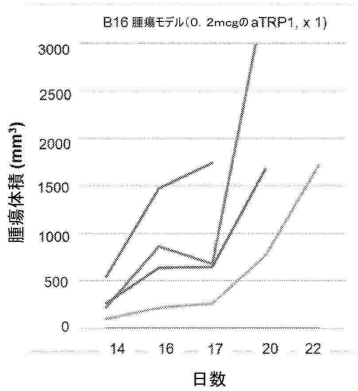
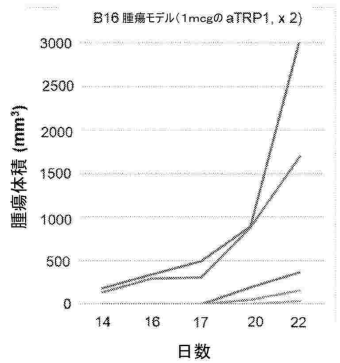


FIG. 7D



【図７－３】

FIG. 7E

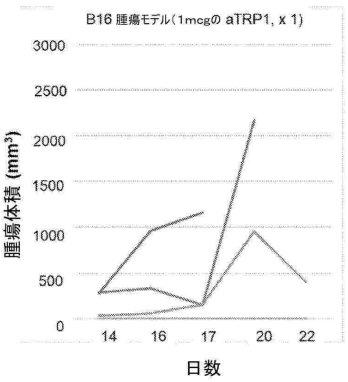
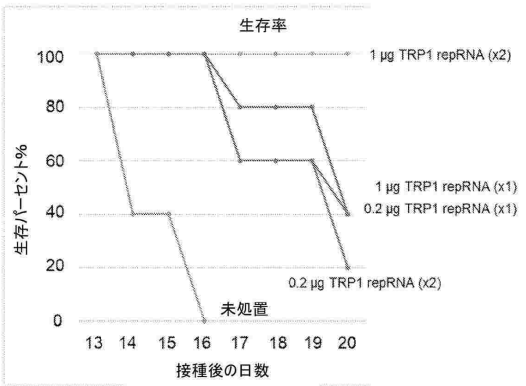


FIG. 7F



【図８】

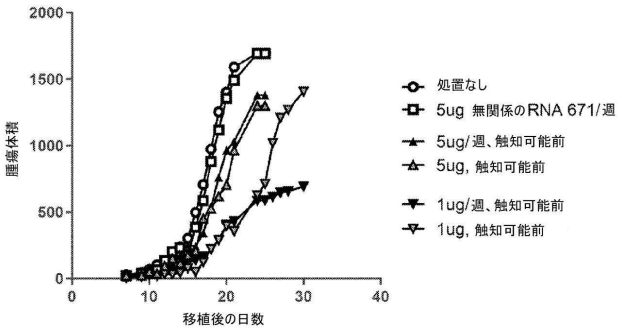


FIG. 8

【図９】

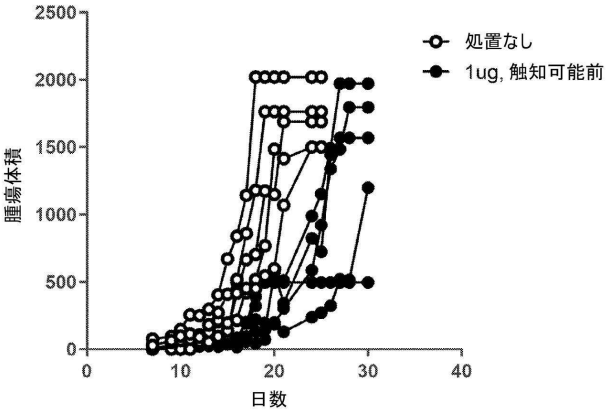


FIG. 9

【図１０－１】

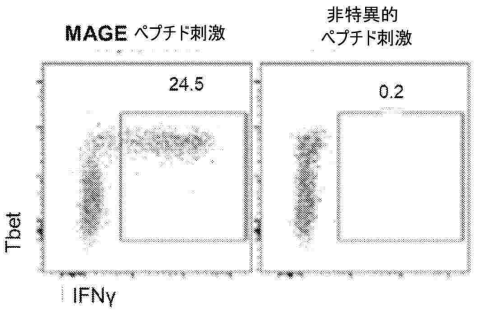


FIG. 10A

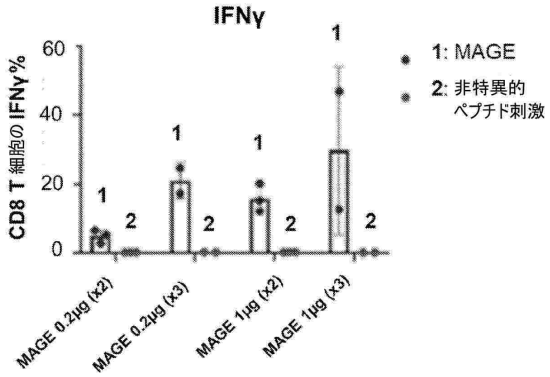


FIG. 10B

【図１０－２】

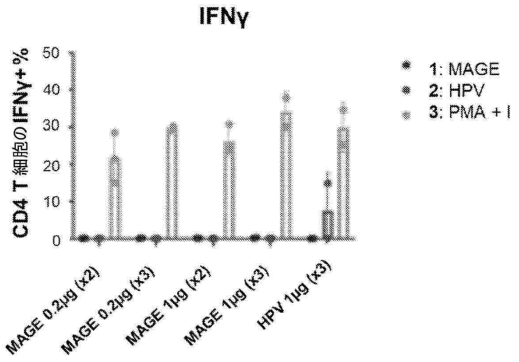


FIG. 10C

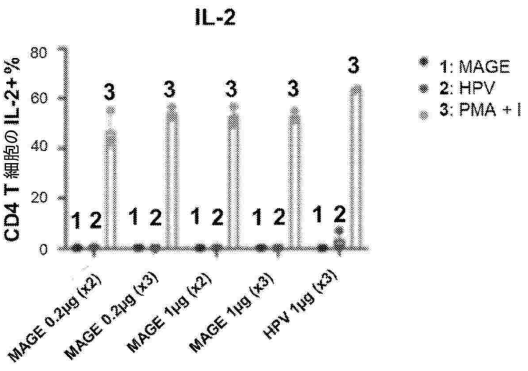


FIG. 10D

【図１１】

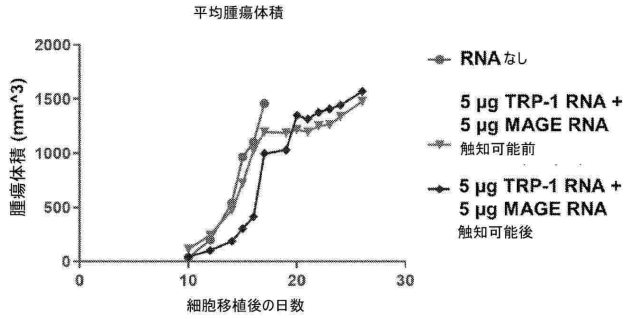


FIG. 11A

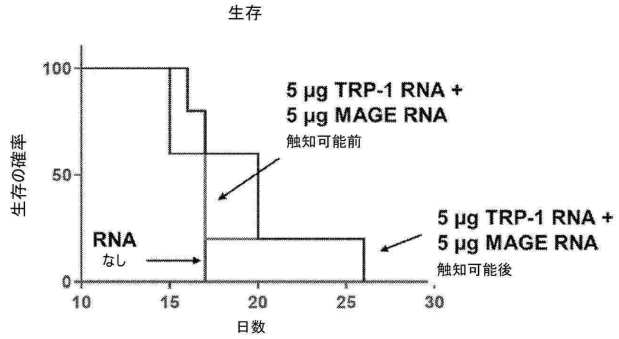


FIG. 11B

【配列表】

2024535354000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/00; C12N 15/88 (2023.01)
ADD. - A61K 9/127; A61K 47/24; B82Y 5/00 (2023.01)

CPC - INV. - A61K 39/001102; C12N 15/88; A61K 9/1272 (2023.02)
ADD. - A61K 47/24; A61K 31/7088; B82Y 5/00 (2023.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/0230056 A1 (INFECTIOUS DISEASE RESEARCH INSTITUTE) 23 July 2020 (23.07.2020) entire document	1-9
Y	US 2018/0207295 A1 (CUREVAC AG) 26 July 2018 (26.07.2018) entire document	1-9
A	US 2009/0252721 A1 (BUSCHMANN et al.) 08 October 2009 (08.10.2009) entire document	1-9
A	US 2020/0069599 A1 (MODERNATX INC.) 05 March 2020 (05.03.2020) entire document	1-9
E	WO 2023/049636 A2 (HDT BIO CORP.) 30 March 2023 (30.03.2023) entire document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 April 2023	JUN 07 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076304

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ *furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search* (Rule 13*ter*.1(a)),

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076304

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 16, 20-27, 37, 38, 44-52, 68, 69, 75-83, 98-130
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-9

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076304

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-15, 17-19, 28-36, 39-43, 53-67, 70-74, and 84-97 are drawn to nucleic acids encapsulated by lipid nanoparticle compositions.

The first invention of Group I+ is restricted to a nucleic acid selected to encode SEQ ID NO: 90, and compositions comprising the same. It is believed that claims 1-9 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO: 90.

Applicant is invited to elect additional nucleic acids encoding protein sequences, nucleic sequences encoding for RNA-dependent polymerases, antibodies, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a first nucleic acid encoding a protein, and a second nucleic acid, where the first nucleic acid is selected to encode SEQ ID NO: 90, and the second nucleic acid is selected to be SEQ ID NO:90, and compositions comprising the same. Additional nucleic acids encoding protein sequences, nucleic sequences encoding for RNA-dependent polymerases, antibodies, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating cancer, requiring the selection of alternative additional nucleic acids encoding protein sequences where "A composition comprising: a nucleic acid, wherein the nucleic acid comprises a sequence encoding for: a protein or a functional fragment thereof listed in Table 1; and an RNA polymerase complex region."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a composition comprising: lipid nanoparticles, wherein the lipid nanoparticles comprise: surfactants, wherein the surfactants comprise: a cationic lipid; a hydrophilic surfactant; and a hydrophobic surfactant; and at least one nucleic acid, wherein the at least one nucleic acid comprises a sequence encoding for a cancer-associated protein region comprising a cell membrane-contacting domain or a functional fragment thereof; a composition comprising: lipid nanoparticles, wherein the lipid nanoparticles comprise: a surface comprising cationic lipids; and a hydrophobic core; and nucleic acids, wherein the nucleic acids comprise a sequence encoding for a protein or a functional fragment thereof, and wherein the nucleic acids are complexed to the cationic lipids to form nucleic acid-lipid nanoparticle complexes; a composition comprising: lipid nanoparticles, wherein the lipid nanoparticles comprise: a surface comprising cationic lipids; and a hydrophobic core; and nucleic acids, wherein the nucleic acids comprise a sequence encoding for a protein or a functional fragment thereof, and wherein the nucleic acids are complexed to the cationic lipids to form nucleic acid-lipid nanoparticle complexes; a composition comprising: a nucleic acid, wherein the nucleic acid comprises a sequence encoding for: a protein or a functional fragment thereof; and an RNA polymerase complex region. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2020/0230056 A1 to Infectious Disease Research Institute discloses a composition (compositions, Para. [0008]) comprising: lipid nanoparticles (nanostructured lipid carrier (NLC)-based formulations, Para. [0008]; composition comprising (a) an adjuvant and (b) an oil-in-water emulsion or nanoparticle lipid carrier (NLC) particles, Para. [0529]), wherein the lipid nanoparticles comprise: surfactants, wherein the surfactants (a hydrophobic surfactant, Para. [0008]) comprise: a cationic lipid (a cationic lipid, Para. [0008]); a hydrophilic surfactant (a hydrophobic surfactant, Para. [0008]); and a hydrophobic surfactant (a hydrophilic surfactant, Para. [0008]); and at least one nucleic acid (vehicle can then be combined with nucleic acid, Para. [0064]), wherein the at least one nucleic acid comprises a sequence encoding for a cancer-associated protein region comprising a cell membrane-contacting domain or a functional fragment thereof (the antigen is derived from a cancer cell, as may be useful for the immunotherapeutic treatment of cancers, Para. [0259]); a surface comprising cationic lipids (cationic component is useful for interacting with negatively charged bioactive agents on the surface on the NLC. Any cationic lipid capable of interacting with negatively charged bioactive agents that won't disturb the stability of the NLC and can be administered to a subject can be used, Para. [0112]); and a hydrophobic core (an oil core, Para. [0008]); and nucleic acids, wherein the nucleic acids comprise a sequence encoding for a protein or a functional fragment thereof, and wherein the nucleic acids are complexed to the cationic lipids to form nucleic acid-lipid nanoparticle complexes (cationic nitrogens (positive charge) and anionic phosphate groups (negative charge) available to form the RNA-NLC complex. The cationic lipid DOTAP chloride (N-[1-(2,3-Dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride) used in NLCs contains a quaternary trimethylammonium head group and carries a positive charge that is independent of pH, Para. [0547]); an RNA polymerase complex region (a replicon will encode (i) a RNA-dependent RNA polymerase which can transcribe RNA from the replicon and (ii) an antigen, Para. [0220]).

Further, US 2009/0252721 A1 to Buschmann et al. encoding for a cancer-associated protein region comprising a cell membrane-contacting domain or a functional fragment thereof (polynucleotide sequences of immunogenic membrane proteins ...integral membrane protein 2B (ITM2B), integral membrane protein 1 (ITM1), Para. [0009]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14		
Ａ６１Ｋ	*47/44*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44		
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｋ	*47/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/06		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/28		
Ａ６１Ｋ	*47/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24		
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ	*15/54*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/54		
Ｃ１２Ｎ	*15/53*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/53		
Ａ６１Ｋ	*38/17*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/17		
Ａ６１Ｋ	*38/43*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　リード， スティーブン グレゴリー
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

(72)発明者　カーター， ダリック アルバート
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

(72)発明者　ダシー， マルコルム スコット
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

(72)発明者　バーグランド， ラース ピーター アクセル
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

(72)発明者　エラスムス， ジェシー ホン－セ
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

(72)発明者　キム， ジホ
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０２， シアトル， イーストレイク アベニュー イー １６１６， ナンバー２８０， エイチディーティー バイオ コーポレーション 気付

Ｆターム（参考）　4C076　AA17 AA30 AA95 BB01 BB13 BB16 BB25 CC27 DD08 DD09 DD21 DD24 DD29 DD30 DD34 DD43 DD46 DD49 DD59 DD63 DD67 DD70 EE53 FF16 FF43
4C084　AA13 BA44 DC01 MA59 MA66 NA13 NA14 ZB261 ZB262