

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 5 年 3 月 20 日(2023.3.20)

【公開番号】特開 2023-18073(P2023-18073A)

【公開日】令和 5 年 2 月 7 日(2023.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2023-024

【出願番号】特願 2022-186724(P2022-186724)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

10

C 0 7 K 14/11(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

A 6 1 P 31/16(2006.01)

A 6 1 K 39/145(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

20

A 6 1 K 9/16(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 39/39(2006.01)

G 0 1 N 33/53(2006.01)

G 0 1 N 33/569(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/44(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62

Z

30

C 0 7 K 14/11

Z N A

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/63

Z

A 6 1 P 31/16

A 6 1 K 39/145

A 6 1 K 48/00

40

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/39

G 0 1 N 33/53

N

G 0 1 N 33/569

L

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/44

A 6 1 K 31/7088

【手続補正書】

50

【提出日】令和5年3月10日(2023.3.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

組換えグループ2インフルエンザウイルスヘマグルチニン(HA)タンパク質を含む組換えタンパク質であって、

10

HAタンパク質のヘッド領域が10個未満のアミノ酸の長さのリンカー配列で置き換えられており、

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAの長さが、ヘリックスAへの5個のヘリックス形成アミノ酸残基の付加によって伸長されており、

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAとヘリックスCの間のヘリックス間ループが、4個のヘリックス形成アミノ酸残基からなるリンカー配列で置き換えられている、

組換えタンパク質。

【請求項2】

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAの長さが、ヘリックスAへのアミノ酸配列X<sub>1</sub>LMX<sub>2</sub>Qの付加によって伸長されており、ここで、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>のアミノ酸は酸性アミノ酸である、請求項1に記載の組換えタンパク質。

20

【請求項3】

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAの長さが、ヘリックスAへのアミノ酸配列X<sub>1</sub>LMX<sub>2</sub>Qの付加によって伸長されており、ここで、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>のアミノ酸は、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン、アスパラギン酸、グリシンおよびプロリンからなる群から選択される、請求項1に記載の組換えタンパク質。

【請求項4】

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAの長さが、ヘリックスAへのアミノ酸配列ALMAQ(配列番号36)の付加によって伸長されている、請求項1に記載の組換えタンパク質。

30

【請求項5】

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAの長さが、ヘリックスAへのアミノ酸配列ELMEQ(配列番号37)の付加によって伸長されている、請求項1に記載の組換えタンパク質。

【請求項6】

HAタンパク質のステム領域におけるヘリックスAとヘリックスCの間のヘリックス間ループが、アミノ酸配列GGPD(配列番号39)からなるリンカー配列で置き換えられている、請求項1に記載の組換えタンパク質。

【請求項7】

40

HAタンパク質のステム領域が、(i)HAタンパク質において新たなイオン相互作用もしくは塩架橋を形成するか、または(ii)HAタンパク質において既存のイオン相互作用もしくは塩架橋を強化する、1つまたは複数の突然変異を含む、請求項1～6のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項8】

HAタンパク質のステム領域が、HAタンパク質において疎水性パッキングを増加させる1つまたは複数の突然変異を含む、請求項1～7のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項9】

HAタンパク質が、配列番号4におけるG39、T46、N54、N338、Q392

50

、 K 3 9 6、 L 3 9 7、 L 4 0 0、 S 4 3 8、 N 4 4 0、 E 4 4 8、 T 4 5 2 および N 4 6 1 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置に対応する H A タンパク質のアミノ酸位置において 1 つまたは複数の突然変異を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 0】

配列番号 4 における N 4 4 0 に対応するアミノ酸がロイシンに変更されている、請求項 9 に記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 1】

配列番号 4 における S 4 3 8 に対応するアミノ酸がシステインに変更されている、請求項 9 または 1 0 に記載の組換えタンパク質。

10

【請求項 1 2】

H A タンパク質のヘッド領域が配列番号 3 4 または配列番号 3 5 のリンカー配列で置き換えられている、請求項 1 ～ 1 1 のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 3】

組換えタンパク質が、自己集合性の単量体サブユニットタンパク質に連結されている、請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 4】

膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 5】

H A タンパク質のステム領域が、配列番号 4 7 ～ 1 5 9 の任意の 1 つのタンパク質コンストラクトの H A タンパク質ステム領域のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の組換えタンパク質。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の組換えタンパク質をコードする核酸分子。

【請求項 1 7】

R N A 分子である、請求項 1 6 に記載の核酸分子。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 または 1 7 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 1 9】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の組換えタンパク質を含むナノ粒子。

30

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の組換えタンパク質、請求項 1 6 もしくは 1 7 に記載の核酸分子、請求項 1 8 に記載のベクター、または請求項 1 9 に記載のナノ粒子を含む、個体へのインフルエンザウイルスに対するワクチン接種用の医薬組成物。

【請求項 2 1】

抗インフルエンザ抗体を検出する方法であって、

a . 抗インフルエンザ抗体の存在に関して試験される試料の少なくとも一部を、請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の組換えタンパク質、または請求項 1 9 に記載のナノ粒子に接触させること；および

b . 該組換えタンパク質またはナノ粒子と抗インフルエンザ抗体との複合体の存在を検出すること

40

を含み、

該複合体の検出は、試料が抗インフルエンザ抗体を含むことを示す、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 3】

50

本発明はまた、抗インフルエンザ抗体を検出するために適したキットも含む。適した検出手段は、本発明のナノ粒子を利用する、本書に開示される技術を含む。キットはまた、ナノ粒子または他の指標分子に選択的に結合する抗体などの検出可能なマーカーも含み得る。キットはまた、緩衝液、ラベル、容器、添付文書、チューブ、バイアル、シリンジ等などの、しかしこれらに限定されない、関連する構成要素を含み得る。

本発明の実施形態を、以下、さらに記載する：

[ 項 1 ]

グループ 2 インフルエンザヘマグルチニン ( H A ) タンパク質を含む組換えタンパク質であって、ヘッド領域のアミノ酸配列が、インフルエンザ H A タンパク質のヘッド領域に由来する 5 個未満の連続アミノ酸を含むリンカーで置き換えられており、タンパク質の哺乳動物への投与が、哺乳動物におけるグループ 2 インフルエンザ H A タンパク質に対する免疫応答を誘発する、組換えタンパク質。

10

[ 項 2 ]

組換えタンパク質が、グループ 2 インフルエンザウイルスヘマグルチニン ( H A ) タンパク質のステム領域に由来する第 1 のアミノ酸配列と、グループ 2 インフルエンザウイルスヘマグルチニン ( H A ) タンパク質のステム領域に由来する第 2 のアミノ酸配列とを含み、

第 1 および第 2 のアミノ酸配列が、リンカー配列によって共有結合により連結され、

第 1 のアミノ酸配列が、ヘッド領域配列のアミノ末端の上流のアミノ酸配列に由来する少なくとも 20 個の連続アミノ酸残基を含み、

20

第 2 のアミノ酸配列が、ヘッド領域配列のカルボキシル末端の下流のアミノ酸配列に由来する少なくとも 20 個の連続アミノ酸残基を含む、

上記項 1 に記載の組換えタンパク質。

[ 項 3 ]

単量体サブユニットに連結している、上記項 1 または 2 に記載の組換えタンパク質。

[ 項 4 ]

単量体サブユニットタンパク質が、フェリチンまたはルマジシンターゼに由来する、上記項 3 に記載の組換えタンパク質。

[ 項 5 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質を含むナノ粒子であって、インフルエンザ H A タンパク質の三量体を表面上に提示する、ナノ粒子。

30

[ 項 6 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含むタンパク質を含む免疫原性組成物。

[ 項 7 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質、または上記項 5 に記載のナノ粒子、およびアジュバントを含むワクチン組成物。

[ 項 8 ]

上記項 7 に記載のワクチン組成物の免疫学的有効量を、必要とするヒトに投与することを含む、ヒトにおいてインフルエンザウイルス感染の病理学的作用を阻止または低減する方法。

40

[ 項 9 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質をコードする核酸。

[ 項 10 ]

DNA である、上記項 9 に記載の核酸。

[ 項 11 ]

上記項 10 に記載の核酸を含むベクター。

[ 項 12 ]

上記項 11 に記載のベクターを含む宿主細胞。

[ 項 13 ]

50

細菌細胞、酵母細胞、または哺乳動物細胞である、上記項 1 2 に記載の宿主細胞。

[ 項 1 4 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質を含む医薬組成物。

[ 項 1 5 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質、上記項 5 に記載のナノ粒子、  
上記項 6 に記載の免疫原性組成物、上記項 7 に記載のワクチン組成物、上記項 9 に記載の  
核酸分子、または上記項 1 1 に記載のベクターの予防または治療有効量を対象に投与する  
ことを含む、ワクチン接種方法。

[ 項 1 6 ]

上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換えタンパク質、上記項 5 に記載のナノ粒子、  
上記項 6 に記載の免疫原性組成物、上記項 7 に記載のワクチン組成物、上記項 9 に記載の  
核酸分子、または上記項 1 1 に記載のベクターの予防または治療有効量を、必要とする対  
象に投与することを含む、インフルエンザ関連疾患の処置方法。

[ 項 1 7 ]

生理学的に許容される担体と組み合わせた、上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換  
えタンパク質を含むワクチン。

[ 項 1 8 ]

抗インフルエンザ抗体を検出する方法であって、

a. 抗インフルエンザ抗体の存在に関して試験される試料の少なくとも一部を、上記項  
5 に記載のナノ粒子に接触させること；および

b. ナノ粒子 / 抗インフルエンザ抗体複合体の存在を検出すること  
を含み、

ナノ粒子 / 抗体複合体の検出は、試料が抗インフルエンザ抗体を含むことを示す、方法。

**【 手続補正 3 】**

**【 補正対象書類名 】** 図面

**【 補正対象項目名 】** 図 3 1

**【 補正方法 】** 変更

**【 補正の内容 】**

10

20

30

40

50

【 図 3 1 】

>H10N8-SS-np\_02 (H10ssF\_2) (SEQ ID NO:104)  
 MYKIVVITALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREEVNATHELVPPGCVMLATGMNRNVPPELIQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
 GFRHQAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGMAVRVLMACGGPDCQAEELVAMNQHIDMADSEMNLVYRVRKQLRQNAEEDGKGCCEIYHAC  
 CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNINSGDILIKLINEQVKNKEMOSSNLYMSMSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEYEHAKKLIIFLNEN  
 NVEVOLTISAPFHKFEGITQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWYVAEQHEEVLEFKDILDKIELIGNENHGLYADQYVGI  
 KGIKAKSRKSGS

>H10N8-SS-np\_03 (H10ssF\_3) (SEQ ID NO:105)  
 MYKIVVITALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREEVNATHELVPPGCVMLATGMNRNVPPELIQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
 GFRHQAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGMAVRVLMACGGPDCQAEELVAMNQHIDMADSEMNLVYRVRKQLRQNAEEDGKGCCEIYHAC  
 CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNINSGDILIKLINEQVKNKEMOSSNLYMSMSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEYEHAKKLIIFLNEN  
 NVEVOLTISAPFHKFEGITQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWYVAEQHEEVLEFKDILDKIELIGNENHGLYADQYVGI  
 KGIKAKSRKSGS

>H10N8-SS-np\_04 (H10ssF\_4) (SEQ ID NO:106)  
 MYKIVVITALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREEVNATHELVPPGCVMLATGMNRNVPPELIQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
 GFRHQAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGMAVRVLMACGGPDCQAEELVAMNQHIDMADSEMNLVYRVRKQLRQNAEEDGKGCCEIYHAC  
 CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNINSGDILIKLINEQVKNKEMOSSNLYMSMSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEYEHAKKLIIFLNEN  
 NVEVOLTISAPFHKFEGITQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWYVAEQHEEVLEFKDILDKIELIGNENHGLYADQYVGI  
 AKSRKSGS

>H10N8-SS-np\_05 (H10ssF\_5) (SEQ ID NO:107)  
 MYKIVVITALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREEVNATHELVPPGCVMLATGMNRNVPPELIQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
 GFRHQAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGMAVRVLMACGGPDCQAEELVAMNQHIDMADSEMNLVYRVRKQLRQNAEEDGKGCCEIYHAC  
 CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNINSGDILIKLINEQVKNKEMOSSNLYMSMSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEYEHAKKLIIFLNEN  
 NVEVOLTISAPFHKFEGITQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWYVAEQHEEVLEFKDILDKIELIGNENHGLYADQYVGI  
 AKSRKSGS

FIG. 31

【 手続補正 4 】  
 【 補正対象書類名 】 図面  
 【 補正対象項目名 】 図 3 8  
 【 補正方法 】 変更  
 【 補正の内容 】

10

20

30

40

50

【 図 3 8 】

>H3-SS-np\_231 SEQ ID NO:47  
 MKTIIALS YILCLVFAQKLPQNDNSTATLCLGHAVPNGTIVKTIITNDQIEVTNATEI VPPGCGV KLATGMNVNVPKQTRGIFGALAGFIENGWEGMVDGWY  
 GERHONSEGIGQAADLKSTQAAINQINGMNAI LALMAGCGEDL AELLVAI DQPI DLTDSM KLPERTKKQLRENAEDMNGCFKIYHKCDNACIGSI  
 RNGTYDHDVYRDEALNNRFOIKSGGDI IKLNEOVNKE SSNLYMSSSSWYTHSLDAGLFLFDHAABEYEHAKKLIIFLNENNVVOLTSISAPEHKEFG  
 LTQIFQKAYEHEOHISESINNIVDHAIKSKDHATNFIQWYVAEOHEEVL FQDILDKIETIGNENHGLVLAQOYVKGIAKSRKSGS

>H3-SS-np\_249 SEQ ID NO:48  
 MKTIIALS YILCLVFAQKLPQNDNSTATLCLGHAVPNGTIVKTIITNDQIEVTNATEI CENGIC KLATGMNVNVPKQTRGIFGALAGFIENGWEGMVDGWY  
 GERHONSEGIGQAADLKSTQAAINQINGMNAI LALMAGCGEDL AELLVAI DQPI DLTDSM KLPERTKKQLRENAEDMNGCFKIYHKCDNACIGSI  
 RNGTYDHDVYRDEALNNRFOIKSGGDI IKLNEOVNKE SSNLYMSSSSWYTHSLDAGLFLFDHAABEYEHAKKLIIFLNENNVVOLTSISAPEHKEFG  
 EGLTQIFQKAYEHEOHISESINNIVDHAIKSKDHATNFIQWYVAEOHEEVL FQDILDKIETIGNENHGLVLAQOYVKGIAKSRKSGS

>H3-SS-np\_256 SEQ ID NO:49  
 MKTIIALS YILCLVFAQKLPQNDNSTATLCLGHAVPNGTIVKTIITNDQIEVTNATEI VPPGCGV KLATGMNVNVPKQTRGIFGALAGFIENGWEGMVDGWY  
 GERHONSEGIGQAADLKSTQAAINQINGMNAI LALMAGCGEDL AELLVAI DQPI DLTDSM KLPERTKKQLRENAEDMNGCFKIYHKCDNACIGSI  
 RNGTYDHDVYRDEALNNRFOIKSGGDI IKLNEOVNKE SSNLYMSSSSWYTHSLDAGLFLFDHAABEYEHAKKLIIFLNENNVVOLTSISAPEHKEFG  
 LTQIFQKAYEHEOHISESINNIVDHAIKSKDHATNFIQWYVAEOHEEVL FQDILDKIETIGNENHGLVLAQOYVKGIAKSRKSGS

>H3-SS-np\_258 SEQ ID NO:50  
 MKTIIALS YILCLVFAQKLPQNDNSTATLCLGHAVPNGTIVKTIITNDQIEVTNATEI VPPGCGV KLATGMNVNVPKQTRGIFGALAGFIENGWEGMVDGWY  
 GERHONSEGIGQAADLKSTQAAINQINGMNAI LALMAGCGEDL AELLVAI DQPI DLTDSM KLPERTKKQLRENAEDMNGCFKIYHKCDNACIGSI  
 RNGTYDHDVYRDEALNNRFOIKSGGDI IKLNEOVNKE SSNLYMSSSSWYTHSLDAGLFLFDHAABEYEHAKKLIIFLNENNVVOLTSISAPEHKEFG  
 LTQIFQKAYEHEOHISESINNIVDHAIKSKDHATNFIQWYVAEOHEEVL FQDILDKIETIGNENHGLVLAQOYVKGIAKSRKSGS

FIG. 38

【 手続補正 5 】  
 【 補正対象書類名 】 図面  
 【 補正対象項目名 】 図 3 9  
 【 補正方法 】 変更  
 【 補正の内容 】

10

20

30

40

50

【 3 9 】

>H7-SS-np\_020 (H7ssf\_20) SEQ ID NO:94  
MNTQILVFAIAIPTNADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGVEVNVNATELVFPCCGV  
YGFRRHQAQGEHTAADYKSTQSAIDQITQVNTQALMAQGGPPDQ  
KCIDDCMASIRNNTYDHSKYREEMQNRQIDSGGDIKLLNEOVNKEQ  
NNVYOLTSISAPENKFEGLTQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWVVAEQHEEVLFKDIIDKIELIGNENHGLYADQYVKG  
YKSAKSRKSGS

>H7-SS-np\_023 (H7ssf\_23) SEQ ID NO:96  
MNTQILVFAIAIPTNADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGVEVNVNATELVFPCCGV  
YGFRRHQAQGEHTAADYKSTQSAIDQITQVNTQALMAQGGPPDQ  
CDDDCMASIRNNTYDHSKYREEMQNRQIDSGGDIKLLNEOVNKEQ  
VEVYOLTSISAPENKFEGLTQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWVVAEQHEEVLFKDIIDKIELIGNENHGLYADQYVKG  
IAKSRKSGS

>H7-SS-np\_025 (H7ssf\_25) SEQ ID NO:97  
MNTQILVFAIAIPTNADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGVEVNVNATELVFPCCGV  
YGFRRHQAQGEHTAADYKSTQSAIDQITQVNTQALMAQGGPPDQ  
CDDDCMASIRNNTYDHSKYREEMQNRQIDSGGDIKLLNEOVNKEQ  
VEVYOLTSISAPENKFEGLTQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWVVAEQHEEVLFKDIIDKIELIGNENHGLYADQYVKG  
IAKSRKSGS

>H7-SS-np\_026 (H7ssf\_26) SEQ ID NO:98  
MNTQILVFAIAIPTNADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGVEVNVNATELVFPCCGV  
YGFRRHQAQGEHTAADYKSTQSAIDQITQVNTQALMAQGGPPDQ  
DDCMASIRNNTYDHSKYREEMQNRQIDSGGDIKLLNEOVNKEQ  
QLTSISAPENKFEGLTQIFOKAYEHECHISESINNIVDHAIKSKDHATNFLOWVVAEQHEEVLFKDIIDKIELIGNENHGLYADQYVKG  
RKSGS

FIG. 39

【 手続補正 6 】  
【 補正対象書類名 】 図面  
【 補正対象項目名 】 図 4 1  
【 補正方法 】 変更  
【 補正の内容 】

10

20

30

40

50



【 4 1 】

>H3-SS-np\_256 (H3ssf\_256) SEQ ID NO:49  
MKTIIALSILCLVFAKLFQNDNSTATLCLGHAVNGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONSEGIGQAADLKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
RNGTYDHDVYRDEALNNRFQIK

>H3-SS-np\_258 (H3ssf\_258) SEQ ID NO:50  
MKTIIALSILCLVFAKLFQNDNSTATLCLGHAVNGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONSEGIGQAADLKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
RNGTYDHDVYRDEALNNRFQIK

>H7-SS-np\_026 (H7ssf\_26) SEQ ID NO:38  
MNTQILVFALIAIIPITNADKICLGHAVNGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONAQEGTAADYKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
DDCMASIRNNTYDHSKYREEMQNRIQID

>H10N8-SS-np\_02 (H10ssf\_2) (SEQ ID NO:104)  
MYKIVVIIALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONAQGTGAADYKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNIN

>H10N8-SS-np\_03 (H10ssf\_3) (SEQ ID NO:105)  
MYKIVVIIALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONAQGTGAADYKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
CDDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNIN

>H10N8-SS-np\_04 (H10ssf\_4) (SEQ ID NO:106)  
MYKIVVIIALLGAVKGLDKICLGHAVANGTIVKTLTNEQREVTNATELVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
GFRHONAQGTGAADYKSTQAAIDQITQKLNHNLVPPGCGVLMATGMNVPPELQGRGLFGAIAAGFLENGWEGMVDGWY  
DDSCMESIRNNTYDHSQYREALLNRLNIN

FIG. 41

10

20

30

40

50