



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월11일

(11) 등록번호 10-2832178

(24) 등록일자 2025년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/86 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/29 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/86 (2013.01)

A61K 39/292 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7015548

(22) 출원일자(국제) 2016년11월03일

심사청구일자 2021년10월29일

(85) 번역문제출일자 2018년05월31일

(65) 공개번호 10-2018-0082485

(43) 공개일자 2018년07월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/076591

(87) 국제공개번호 WO 2017/076988

국제공개일자 2017년05월11일

(30) 우선권주장

62/250,639 2015년11월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02009083210 A1*

JP2013501038 A*

JP10084967 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

후키파 바이오테크 게엠베하

오스트리아 빈 1030 헬류트-큐알팅어-가세 2

(72) 발명자

모나스, 토마스

미국 매사추세츠주 01451 하바드 핀 로드 21

코헨, 캐서린

오스트리아 빈 1070 헤르만가세 6/44

바움가틀-스트라저, 베라

오스트리아 퍼커스도프 3002 쉬스펠트스트라세 46

(74) 대리인

특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 55 항

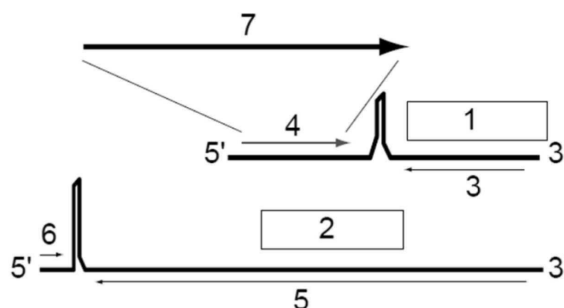
심사관 : 전명숙

(54) 발명의 명칭 B형 간염 바이러스에 대한 백신

(57) 요약

본 출원은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 면역요법을 제공한다. 본원은 B형 간염 바이러스 감염의 예방 및 치료를 위한 백신에 적합한 유전적으로 변형된 아레나바이러스성 벡터를 제공한다. 또한, 본원은 B형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 약학 조성물 및 방법을 제공한다. 구체적으로, 본원은 B형 간염 바이러스 감염을 치료하는 약학 조성물, 백신, 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2024.01)

C07K 14/005 (2013.01)

A61K 2039/5256 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

C12N 2730/10134 (2013.01)

C12N 2760/10043 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아레나바이러스의 당단백질(glycoprotein; GP)을 코딩하는 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임(open reading frame; ORF)이 결실되고 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열로 치환되는 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터:

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

청구항 2

제1항에 있어서,

다음 중 적어도 2 종을 포함하는 바이러스성 벡터:

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

청구항 3

제1항에 있어서,

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
 - b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
 - c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열
- 을 포함하는 바이러스성 벡터.

청구항 4

제1항에 있어서,

뉴클레오티드 서열의 발현이 단백질 복합체 성분의 개별적 발현에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도하는 항원성 단백질 복합체를 생성하는 바이러스성 벡터.

청구항 5

제1항에 있어서,

아레나바이러스가 림프구성 맥락수막염 바이러스, 후닌 바이러스(Junin virus) 또는 피친데(Pichinde) 바이러스 인 바이러스성 벡터.

청구항 6

제1항에 있어서,

감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 코딩하는 게놈 정보가 림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 균주 또는 림프구성 맥락수막염 바이러스 MP 균주로부터 유래되는 바이러스성 벡터.

청구항 7

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 게놈 절편을 포함하고, 상기 게놈 절편이

a. 서열번호 11의 뉴클레오티드 1639 내지 3315 또는 서열번호 12의 뉴클레오티드 1640 내지 3316의 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하거나, 또는

b. 서열번호 11의 1639 내지 3315 또는 서열번호 12의 1640 내지 3316에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한

뉴클레오티드 서열을 포함하는,

바이러스성 벡터.

청구항 8

제5항에 있어서,

아레나바이러스가 후닌 바이러스이고, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 코딩하는 게놈 정보가 후닌 바이러스 캔디드(Candid) #1 균주로부터 유래되는 바이러스성 벡터.

청구항 9

제1항에 있어서,

아레나바이러스의 성장 또는 감염성이 뉴클레오티드 서열에 의해 영향을 받지 않는 바이러스성 벡터.

청구항 10

제1항의 바이러스성 벡터 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

근육내 주사에 적합한 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

정맥내 주사에 적합한 약학 조성물.

청구항 13

제1항의 바이러스성 벡터 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 예방 또는 치료하기 위한 면역원성 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

근육내 주사에 적합한 면역원성 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서,

정맥내 주사에 적합한 면역원성 조성물.

청구항 16

제1항의 바이러스성 벡터 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 예방 또는 치료하기 위한 백신.

청구항 17

제16항에 있어서,
근육내 주사에 적합한 백신.

청구항 18

제16항에 있어서,
정맥내 주사에 적합한 백신.

청구항 19

단리된 핵산이 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하되, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 오픈 리딩 프레임이 결실되거나 기능적으로 비활성화되며, 게놈 절편이 다음 중 1 종 이상을 포함하는 단리된 핵산:

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

청구항 20

- a. 제19항의 핵산을 숙주 세포 내로 형질입하는 단계;
- b. 상기 숙주 세포를 바이러스 형성에 적합한 조건 하에서 유지시키는 단계; 및
- c. 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 수집하는 단계를 포함하고,
상기 숙주 세포가 게놈 절편의 결실되거나 기능적으로 비활성화된 오픈 리딩 프레임을 발현하는,
감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 생성하는 시험관내 방법.

청구항 21

감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현하는 능력을 갖지만 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없는 게놈을 함유하도록 조작되며, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임이 결실되고 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되며, 대상체에 대한 아레나바이러스 바이러스성 벡터의 투여가 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편에 대해 장기 지속되는 면역 반응을 유도하는, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터.

청구항 22

- 제21항에 있어서,
장기 지속되는 면역 반응이
- a. HBV 항원 또는 이의 항원성 단편에 대해 검출 가능한 항체 역가를 유도하거나; 또는
 - b. 적어도 최소 4 주 동안 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편에 대해 검출 가능한 항체 역가를 유도하는
아레나바이러스 바이러스성 벡터.

청구항 23

제22항에 있어서,
장기 지속되는 면역 반응이 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편에 대해 항체 역가를 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 % 만큼 증가시키는 아레나바이러스 바이러스성 벡터.

청구항 24

감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현하는 능력을 갖지만 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없는 계놈을 함유하도록 조작되며, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임이 결실되고,

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열

로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제1 뉴클레오티드 서열로 치환되는,

제1 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터; 및

감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현하는 능력을 갖지만 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없는 계놈을 함유하도록 조작되며, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임이 결실되고,

- a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- c. HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열

로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제2 뉴클레오티드 서열로 치환되는,

제2 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터

를 포함하는,

환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

제1 및 제2 뉴클레오티드 서열이 상이한 약학 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서,

- a. 제1 뉴클레오티드 서열이 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하고, 제2 뉴클레오티드 서열이 HBV HBc 단백질 또는 이의 단편을 코딩하거나;
- b. 제1 뉴클레오티드 서열이 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편을 코딩하고, 제2 뉴클레오티드 서열이 HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 단편을 코딩하거나; 또는
- c. 제1 뉴클레오티드 서열이 HBV HBc 단백질 또는 이의 단편을 코딩하고, 제2 뉴클레오티드 서열이 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 단편을 코딩하는

약학 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서,

근육내 또는 정맥내 투여에 적합한 약학 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서,

단계 a.에서, 숙주 세포 내로 제2 아레나바이러스 계놈 절편의 cDNA, L 단백질 ORF를 포함하는 핵산, 및/또는 NP ORF를 포함하는 핵산을 형질이입시키는 단계를 추가로 포함하는 시험관내 방법.

청구항 29

제10항에 있어서,
상기 치료가 환자에서 간 손상의 감소를 야기하는 약학 조성물.

청구항 30

제10항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBsAg 및 HBcAg 수준 중 1 종 이상의 감소를 야기하는 약학 조성물.

청구항 31

제10항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBV 항원에 대한 항체의 수준의 감소를 야기하는 약학 조성물.

청구항 32

제13항에 있어서,
상기 치료가 환자에서 간 손상의 감소를 야기하는 면역원성 조성물.

청구항 33

제13항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBsAg 및 HBcAg 수준 중 1 종 이상의 감소를 야기하는 면역원성 조성물.

청구항 34

제13항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBV 항원에 대한 항체의 수준의 감소를 야기하는 면역원성 조성물.

청구항 35

제16항에 있어서,
상기 치료가 환자에서 간 손상의 감소를 야기하는 백신.

청구항 36

제16항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBsAg 및 HBcAg 수준 중 1 종 이상의 감소를 야기하는 백신.

청구항 37

제16항에 있어서,
상기 치료가 환자의 혈액에서 HBV 항원에 대한 항체의 수준의 감소를 야기하는 백신.

청구항 38

제1항에 있어서,
pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편이 서열번호 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 바이러스성 벡터.

청구항 39

제1항에 있어서,
HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편이 서열번호 2의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는

바이러스성 벡터.

청구항 40

제1항에 있어서,

HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편이 서열번호 3의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 바이러스성 벡터.

청구항 41

제24항에 있어서,

제1 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터가 후닌 또는 피친데 바이러스로부터 유래되고, 제2 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터가 LCMV로부터 유래되는 약학 조성물.

청구항 42

제24항에 있어서,

제1 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터가 LCMV로부터 유래되고, 제2 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터가 후닌 바이러스 또는 피친데 바이러스로부터 유래되는 약학 조성물.

청구항 43

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 복제 결손이고, 감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현하는 능력을 갖지만, 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없는 계놈을 함유하도록 조작되는 바이러스성 벡터.

청구항 44

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 복제 가능한(replication-competent) 것인 바이러스성 벡터.

청구항 45

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 2 개의 절편으로 구성된(bi-segmented) 것인 바이러스성 벡터.

청구항 46

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 3 개의 절편으로 구성된(tri-segmented) 것인 바이러스성 벡터.

청구항 47

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 2 개의 절편으로 구성되고 복제 결손인 것인 바이러스성 벡터.

청구항 48

제1항에 있어서,

바이러스성 벡터가 3 개의 절편으로 구성되고 복제 가능한 것인 바이러스성 벡터.

청구항 49

아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임이 결실되고 HBV HBc 및 HBs 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열로 치환되는 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터.

터.

청구항 50

제49항에 있어서,

아레나바이러스가 림프구성 맥락수막염 바이러스인 바이러스성 벡터.

청구항 51

제49항에 있어서,

아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 오픈 리딩 프레임이 결실되거나 기능적으로 비활성화되는 바이러스성 벡터.

청구항 52

제49항에 있어서,

바이러스성 벡터가 복제 결손인 것인 바이러스성 벡터.

청구항 53

제49항에 있어서,

바이러스성 벡터가 복제 가능한 것인 바이러스성 벡터.

청구항 54

제49항에 있어서,

바이러스성 벡터가 3 개의 절편으로 구성된 것인 바이러스성 벡터.

청구항 55

제49항에 따른 바이러스 벡터를 포함하는, 환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 11월 4에 출원된 미국 특허 가출원 제62/250,639호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0003] 본 출원은 2016년 11월 2일에 생성되고 128,899 바이트의 크기를 가지며, 제목이 "Sequence_Listing_13194-014-228.TXT"인 텍스트 파일로 본 출원과 함께 제출된 서열 목록을 참조로 포함한다.

[0004] 1. 서론

[0005] 본원은 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus) 감염의 예방 및 치료를 위한 백신으로 적합한 유전적으로 변형된 아레나바이러스(arenavirus)를 제공한다. 또한, 본원은 B형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 약학 조성물 및 방법을 제공한다. 구체적으로, 본원은 B형 간염 바이러스 감염을 치료하는 약학 조성물, 백신, 및 방법을 제공한다. 이와 같이, 본 출원은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 면역요법을 제공한다.

배경 기술

[0006] 2. 배경

[0007] 2.1 병원균 및 질환

[0008] B형 간염 바이러스(HBV)는 헤파드나비리데(*Hepadnaviridae*) 과의 이중-가닥 엔빌로프를 갖는(enveloped) 바이러스이다. 바이러스 입자는 외부 지질 외피 및 단백질로 구성된 20면체 뉴클레오캡시드(nucleocapsid) 코어로 구성된다. 뉴클레오캡시드는 바이러스성 DNA 및 역전사효소 활성을 갖는 DNA 폴리머라제를 둘러싼다. 외부 외피는 민감성 세포의 바이러스성 결합, 및 그 내부로의 도입에 관계되는 내포된 단백질을 함유한다. HBV는 인간 및 다른 고등 영장류의 간세포에서 복제되지만, 인공 세포 배양액에서는 성장하지 않는다.

[0009] HBV 감염의 결과는 연령-의존성이며 무증상 감염, 급성 B형 간염, 만성 HBV 감염, 간경변 및 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)(HCC)을 포함한다. 급성 B형 간염은 약 1 %의 출산전후 감염, 10 %의 유아기 감염(1-5 세의 어린이) 및 30 %의 후기 감염(>5 세의 사람)으로 발생한다. 전격성 간염은 급성 간염 사례의 0.1-0.6 %에서 발생하고; 전격성 B형 간염으로 인한 사망률은 약 70 %이다. 만성 HBV 감염의 발생은 획득 연령과 역비례하여 관련되며, 출산전후에 감염된 사람 중 약 80-90 %, 6 세 전에 감염된 어린이 중 약 30 %에서 발생하며, 그 외에는 건강한 성인에서 발생한 감염 중 <5 %에서 발생한다(Hyams et al., 1995, Clinical Infections Diseases 20:992-1000). 동시 발생하는 HIV 감염 및 알코올 또는 아프로톡신(aflatoxin) 섭취, 또는 둘 다의 섭취를 포함한 공존질환은 B형 간염과 관련된 사망률의 발생에서 중요한 역할을 가질 수 있다. 전세계적으로 HIV에 감염된 4000만 명의 사람들 중 10 %가 HBV로 공동감염되는 것으로 추정된다.

[0010] 만성 HBV 감염에 걸린 사람은 HBV-관련 간경변 및 HCC로 인해 15-25 %의 이른 사망 위험을 갖는다(Beasley and Hwang, 1991, Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: Contemporary Issues and Future Prospects 532-535). 급성 HBV 감염은 HBV의 표면 항원인 HBsAg, 및 코어 항원인 HBcAg에 대한 면역글로불린 M(immunoglobulin M)(IgM) 항체의 존재가 특징이다. 감염의 초기, 높은 복제 단계 동안, 환자는 또한 만성 간염에서 활성 복제의 마커로서 작용하는, 환자의 혈청에서 발견될 수 있는 HBcAg의 세포외 분비 형태인 HBeAg에 대해 혈청 반응 양성이다. HBsAg에 대한 항체(항-HBs)는 수 주 후에 식별 가능하며, HBsAg의 제거가 뒤따른다. 만성 감염은 (HBeAg의 동시 발생이 있거나 없는) HBsAg의 지속성(>6 개월)이 특징이다. HBsAg의 지속성은 만년의 만성 간 질환 및 HCC 발생 위험의 주요한 마커이다. HBeAg의 존재는 감염된 개인의 혈액 및 체액이 매우 전염성이라는 것을 나타낸다.

[0011] **2.2 역학 및 공중 보건**

[0012] B형 간염 바이러스에 의해 야기된 질환은 전세계적인 분포를 갖는다. 한때 20억 명의 사람들이 HBV에 감염되었던 것으로 추정된다. 이들 중, 약 3억 6천만 명의 개인이 만성적으로 감염되었으며 주로 간경변증 및 간세포 암종(HCC)으로 인해 심각한 병 및 사망의 위험에 있다. 2000년도의 수학적 모델링은 HBV-관련 질환으로 인한 사망자의 수를 전세계적으로 매년 약 600,000 명으로 추정하였다(Goldstein et al., 2005, International J. Epidemiology 34:1329-1339). 인간은 HBV의 유일한 저장소이다. 상기 바이러스는 감염된 혈액 및 다른 체액, 주로 정액 및 질액에 대한 피부 및 점막을 통한 노출에 의해 전염된다. 잠복 기간은 평균적으로 75 일이지만, 약 30 일 내지 180 일로 달라질 수 있다. HBV의 표면 항원(HBsAg)은 감염 이후 30-60 일 내에 혈청에서 검출될 수 있으며 광범위하게 다양한 시간 동안 지속될 수 있다. B형 간염의 풍토성은 한정된 지리적 지역의 일반 집단에서 HBsAg의 출현율에 의해 표현되며, 그것은 전세계적으로 상당히 달라진다: >8 %의 HBsAg 출현율은 고 풍토성 지역의 전형이며, 2-7 %의 출현율은 중간 풍토성의 지역에서 발견되는 한편, 집단의 <2 %의 저 풍토성을 갖는 지역은 HBsAg-양성이다.

[0013] 고 풍토성 지역에서, HBV는 출산시 어머니로부터 아이에게, 또는 유아기에 사람으로부터 사람에게 가장 일반적으로 확산된다(Goldstein et al., 2005, International J. Epidemiology 34:1329-1339; Wong et al., 1984, Lancet 1:921-926; de la Hoz et al., 2008 International J. Infectious Diseases 12:183-189). 상기 설정에서, 성적 전염 및 특히 주사 약물 사용자들 사이에서 오염된 바늘의 사용이 감염의 주요 경로이더라도 (Goldstein et al., 2002, J. Infectious Diseases 185:713-719), 출산전후 및 유아기 전염은 또한 저 풍토성의 지역에서 만성 감염의 3분의 1을 초과하여 차지한다(Margolis et al., 1995, JAMA 274:1201-1208).

[0014] **2.3 현재의 치료**

[0015] 범용 B형 간염 백신접종은 HBV 감염 및 HCC를 상당히 감소시키는 것으로 나타났다. 그러나, 만성 HBV 감염이 생기면, 전통적인 요법이 대부분의 환자에서 바이러스 복제 및 간 손상의 지연 조절을 제공하는데 흔히 실패하고 있어 그 치료는 여전히 커다란 도전이 되고 있다.

[0016] 만성 B형 간염에 대해 최근 승인된 항바이러스 치료는 폐길화된(pegylated)(PEG) 재조합 인터페론-α 및 바이러스성 DNA 폴리머라제 억제제를 포함한다. 이들 약제는 바이러스 복제를 감소시키며, 간경변의 진행을 지연시키고, HCC의 발생률을 감소시키며, 장기 생존을 개선시키는 것으로 나타났다. 그러나, 치료는 약제의 독성에 의해 복잡해지고 만성적으로 감염된 개인의 일부만을 치유할 수 있다. 표준 치료를 받는 개인에서 혈액 중 바이러스성 수준이 거의 검출 불가능한 수준까지 급락하더라도, 간내 바이러스성 DNA의 감소는 보통일 뿐이다. 결과적으로, 치료를 중단한 이후에 바이러스혈증의 반응이 빈번하게 발생하여 만성 HBV 감염에 걸린 사람들은 평생 치료에 머물러야 한다. 그러나, 항바이러스 치료의 10 년 이후라도, 약물은 간부전을 40-70 % 만큼만 감소시키며, 간경변 및 간암으로 인한 사망률은 높게 남아있다.

[0017] **2.4 B형 간염 및 면역계**

[0018] 만성 B형 간염 감염은 선천성 및 적응성 항바이러스성 면역 기능장애가 특징이다(Bertoletti & Ferrari, 2012, Gut 61:1754-1764). 반면에, HBV 감염이 해소된 환자에서 HBV-특이적 면역은 왕성하고 다기능적이다. 높은 수준의 바이러스 항원혈증, 및 간의 미세환경 관용화(tolerizing)를 포함한 여러 메카니즘이 만성 B형 간염 환자에서 HBV-특이적 T-세포 면역의 기능장애에 기여하였을 것이다(Jenne & Kubes, 2013, Nat. Immunol. 14:996-1006). 이전의 연구는 바이러스 복제의 억제가 항바이러스성 T-세포 면역을 일시적 및 부분적으로 회복시킬 수 있음을 입증하였으며, 이는 높은 수준의 항원혈증에 대한 장기 노출이 항바이러스성 T 세포의 기능장애를 야기할 수 있다는 가설을 지지한다(Boni et al., 2003, J. Hepatol. 39:595-605).

[0019] 만성 B형 간염의 기능장애 면역 상태를 역전시키고 항바이러스성 면역을 회복시킬 수 있는 치료 백신은 이론적으로 바이러스혈증을 제거하고 HBV DNA의 간내 수준을 0까지 감소시켜, HBV 치유 가능성을 가질 것이다.

[0020] 최근, HBV 백신은 HBV 보균자 및 지속적으로 감염된 환자에서 HBV 감염의 치료 및 조절을 위한 유망한 치료 전략으로서 확인되었다(Michel & Tiollais, 2010, Pathol. Biol. (Paris) 58:288-295; Liu et al., 2014, Virol. Sin. 29:10-16). 약 50 %의 만성 활성 HBV 환자에서, 종래의 항-HBV 백신접종에 의한 특정 치료가 HBV의 복제를 효과적으로 감소시키고 HBsAg 단백질에 대한 면역 용인성을 억제하였다(Couillin et al., 1999, J. Infect. Dis. 180:15-26). 그러나, 지금까지 HBsAg에 백신을 이용한 단일치료는 HBV 복제 및/또는 간 손상의 지속된 조절을 야기하지 않았으며(Akbar et al., 2013, Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 12:363-369), 강력하고 지속적인 항바이러스성 면역 반응 및 HBV 복제의 장기 조절을 제공하기 위해서는, 새로운 치료 전략이 필

요하다.

[0021] 이전 치료 백신 접근법의 실패는 만성 HBV 감염에서 면역 반응에 관한 현재 지식의 도전 및 제한을 강조한다(Michel et al., 2011, J. Hepatol. 54:1286-1296). 만성 B형 간염과 같은 높은 바이러스 양(viral load) 상태와 간 미세환경 관용화의 조합은 항바이러스성 T-세포 면역의 완전한 회복의 달성을 어렵게 할 수 있다.

[0022] 현재 간세포에서 면역 반응의 더 나은 이해, HBV가 선천적 면역을 회피하는 메카니즘 및 치료 백신접종의 효능을 증가시킬 수 있는 면역 요법으로 인한 이득에 민감한 환자의 적절한 선택에 대해 철저한 연구가 집중되고 있다(Michel et al., 2015, Med. Microbiol. Immunol. 204:121-129).

발명의 내용

[0023] 3. 발명의 요약

[0024] 본 출원은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 면역요법을 제공한다. 본원은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 제공한다:

[0025] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0026] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0027] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0028] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및

[0029] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

[0030] 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손(replication-deficient)이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능(replication-competent)하다(섹션 6.1(b) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 2 개의 절편으로 구성(bisegmented)된다. 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 3 개의 절편으로 구성(trisegmented)된다. 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 가능한 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 3 개의 절편으로 구성된다.

[0031] 특정 실시양태에서, 본원은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 제공한다:

[0032] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0033] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0034] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0035] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및

[0036] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

[0037] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다.

[0038] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 바이러스성 벡터는 감염성이며, 즉 숙주 세포 내로 들어가거나 자신의 유전 물질을 주입할 수 있다. 특정한 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원에서 제공된 바이러스성 벡터는 감염성이며, 즉 숙주 세포 내로 들어가거나 자신의 유전 물질을 주입한 후 숙주 세포 내에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현할 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현하는 능력을 갖지만, 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없는 계통을 함유하도록 조작된 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터이다. 특정 실시양태에서, 본원은 야생형 바이러스의 바이러스성 성장을 지지하지만 보완(complementing) 바이러스 단백질을 발현하지는 않아, 더이상 감염성 바이러스성 자손 입자를 생성할 수 없는 세포주를 제공한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하고 유전적으로 조작되지 않은 정상 세포에서 추가의 감염성 자손 입자를 생성할 수 있다.

[0039] 특정 실시양태에서, pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편은 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된

아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 그것이 (i) 숙주(예를 들어, 마우스, 토끼, 염소, 또는 당나귀)에서 항체 면역 반응을 유도하고, 생성된 항체가 인간 HBV pre-S2/S 단백질에 특이적으로 결합하고/하거나; (ii) 특이적 T 세포 면역 반응을 유도할 수 있을 때 항원성이다.

[0040] 특정 실시양태에서, HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편은 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 그것이 (i) 숙주(예를 들어, 마우스, 토끼, 염소, 또는 당나귀)에서 항체 면역 반응을 유도하고, 생성된 항체가 인간 HBV HBc 단백질에 특이적으로 결합하고/하거나; (ii) 특이적 T 세포 면역 반응을 유도할 수 있을 때 항원성이다.

[0041] 특정 실시양태에서, HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편은 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 그것이 (i) 숙주(예를 들어, 마우스, 토끼, 염소, 또는 당나귀)에서 항체 면역 반응을 유도하고, 생성된 항체가 인간 HBV HBs, HBc 또는 HBs 및 HBc 둘 다에 특이적으로 결합하고/하거나; (ii) 특이적 T 세포 면역 반응을 유도할 수 있을 때 항원성이다.

[0042] 특정 실시양태에서, HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편은 서열번호 26의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 그것이 (i) 숙주(예를 들어, 마우스, 토끼, 염소, 또는 당나귀)에서 항체 면역 반응을 유도하고, 생성된 항체가 인간 HBV HBe 단백질에 특이적으로 결합하고/하거나; (ii) 특이적 T 세포 면역 반응을 유도할 수 있을 때 항원성이다.

[0043] 특정 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 다음 중 적어도 2 종을 포함한다:

[0044] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0045] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0046] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0047] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및

[0048] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

[0049] 특정 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 다음 중 적어도 3 종을 포함한다:

[0050] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0051] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0052] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0053] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및

[0054] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

[0055] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 오픈 리딩 프레임(open reading frame)(ORF)은 결실되거나 기능적으로 비활성화되고 본원에 기재된 HBV 항원을 코딩하는 핵산으로 치환된다. 구체적 실시양태에서, 아레나바이러스의 당 단백질 GP를 코딩하는 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화된다. 특정 실시양태에서, 유전자의 기능적 비활성화는 임의의 번역 생성물을 제거한다. 특정 실시양태에서, 기능적 비활성화는 일부 번역을 허용하지만, 그 번역 생성물이 더이상 기능적이지 않고 야생형 단백질을 대체할 수 없는 유전적 변화를 지칭한다.

[0056] 특정 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 바이러스성 벡터에 의해 감염되었던 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현할 수 있으나, 바이러스성 벡터는 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 바이러스성 벡터는 감염성이며, 즉 숙주 세포 내로 들어가거나 자신의 유전 물질을 주입할 수 있다. 특정한 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원에서 제공된 바이러스성 벡터는 감염성이며, 즉

숙주 세포 내로 들어가거나 자신의 유전 물질을 주입한 후 숙주 세포 내에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현할 수 있다.

- [0057] 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 입자를 코딩하는 게놈 정보는 림프구성 맥락수막염 바이러스(lymphocytic choriomeningitis virus)(LCMV) 클론 13 군주 또는 LCMV MP 군주로부터 유래된다. 클론 13의 S 절편 및 L 절편의 뉴클레오티드 서열이 각각 서열번호 12 및 7에 개시되어 있다.
- [0058] 특정 실시양태에서, 본원은 클론 13 게놈의 ORF(예를 들어, GP 단백질의 ORF)를 결실시키고 항원(예를 들어, HBV 항원)을 코딩하는 이중 ORF로 그것을 치환함으로써 잔류 LCMV 게놈이 클론 13의 뉴클레오티드 서열(서열번호 12 및 7)과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하도록 클론 13의 게놈(서열번호 12 및 7)으로부터 게놈이 유래되거나 되었던 바이러스성 벡터를 제공한다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 본원은 LCMV 군주 MP 게놈의 ORF(예를 들어, GP 단백질의 ORF)를 결실시키고 항원(예를 들어, HBV 항원)을 코딩하는 이중 ORF로 그것을 치환함으로써 잔류 LCMV 게놈이 LCMV 군주 MP의 뉴클레오티드 서열(서열번호 13 및 14)과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 99.1 %, 99.2 %, 99.3 %, 99.4 %, 99.5 %, 99.6 %, 99.7 %, 99.8 %, 적어도 99.9 % 또는 100 % 동일하도록 LCMV 군주 MP의 게놈(서열번호 13 및 14)으로부터 게놈이 유래된 바이러스성 벡터를 제공한다.
- [0060] 더욱 구체적인 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 게놈 절편을 포함하고, 이때 게놈 절편은 서열번호 11의 뉴클레오티드 1639 내지 3315 또는 서열번호 12의 뉴클레오티드 1640 내지 3316의 서열과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 아미노산 서열이 서열번호 11의 1639 내지 3315 또는 서열번호 12의 1640 내지 3316에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 발현 생성물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈 절편을 포함한다.
- [0061] 또한, 본원은 단리된 핵산을 제공하고, 이때 핵산은 아레나바이러스 게놈 절편의 cDNA이고, 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되며 게놈 절편은 다음 중 1 종 또는 이의 임의의 조합을 포함한다:
- [0062] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0063] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0064] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0065] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- [0066] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.
- [0067] 특정 실시양태에서, 게놈 절편은 짧은 절편이고, GP를 코딩하는 ORF는 결실된다.
- [0068] 일 양태에서, 본원은
- [0069] a. 본원에 기재된 핵산을 숙주 세포 내로 형질이입시키는(transfecting) 단계;
- [0070] b. 상기 숙주 세포를 바이러스 형성에 적합한 조건 하에서 유지시키는 단계; 및
- [0071] c. 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자를 수집하는 단계를 포함하고,
- [0072] 상기 숙주 세포가 게놈 절편에서 결실되거나 기능적으로 비활성화된 ORF를 발현하는, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자를 생성하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 바이러스성 입자의 구제를 위해 필요한 임의의 추가 핵산은 또한 단계 a에서 숙주 세포 내로 형질이입된다. 상기 추가 핵산은 제2 아레나바이러스 게놈 절편의 cDNA, L ORF를 포함하는 핵산, 및/또는 NP ORF를 포함하는 핵산일 수 있다.
- [0073] 다른 양태에서, 본원은 본원에 기재된 바이러스성 벡터 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약학, 면역원성 또는 백신 조성물을 제공한다. 또한, 본원은 본원에 기재된 2 종 이상의 상이한 바이러스성 벡터(즉, 바이러스성 벡터는 상이한 HBV 항원을 코딩한다)를 포함하는 조성물(예를 들어, 백신 조성물)

을 제공한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 핵산 또는 융합 단백질을 포함한다.

[0074] 추가 양태에서, 본원은 환자에게 본원에 기재된 바이러스성 벡터, 약학 조성물, 면역원성 조성물, 또는 백신을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 HBV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본원은 HBV의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바이러스성 벡터, 약학 조성물, 면역원성 조성물, 또는 백신의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방할 수 있다. 특정 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방할 수 있다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0075] 특정 실시양태에서, 환자에게 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 장기 지속되는 면역 반응을 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0076] 특정 실시양태에서, 본원은 환자에게 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 각각의 아레나바이러스는 상이한 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현한다. 다른 실시양태에서, 각각의 아레나바이러스는 HBV 항원 또는 이의 유도체를 발현한다. 일부 실시양태에서, 상기 이의 유도체는 HBV 항원 단편이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 각각 상이한 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0077] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스는 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV) 또는 후닌 바이러스(Junin virus)(JUNV)이다.

[0078] 특정 실시양태에서, 본원은 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터를 제공하고, 이때 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임은 결실되고 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환된다. 구체적 실시양태에서, 아레나바이러스는 림프구성 맥락수막염 바이러스이다. 구체적 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 오픈 리딩 프레임은 결실되거나 기능적으로 비활성화된다. 구체적 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 복제 결손이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 복제 가능하다. 구체적 실시양태에서, 바이러스성 벡터는 3 개의 절편으로 구성된다. 특정 실시양태에서, 본원은 환자에서 B형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이때 상기 방법은 환자에게 아레나바이러스 오픈 리딩 프레임이 결실되고, HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환된 바이러스성 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0079] 3.1 규약 및 약어

AFP	Alpha-fetoprotein (알파-페토단백질)
ALT	Alanine aminotransferase (알라닌 아미노트랜스퍼라제)
APC	Antigen presenting cells (항원 제시 세포)
AST	Aspartate aminotransferase (아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제)
C-cell	Complementing cell line (보완 세포주)
CD4	Cluster of Differentiation 4 (분화 클러스터 4)
CD8	Cluster of Differentiation 8 (분화 클러스터 8)
CMI	Cell-mediated immunity (세포 매개 면역)
GS-플라스미드	Plasmid expressing genome segments (게놈 절편 발현 플라스미드)
HBc 또는 HBcAg	HBV core antigen (HBV 코어 항원)
HBe 또는 HBeAg	Extracellular HBV core antigen (세포외 HBV 코어 항원)

[0080]

HBs 또는 HBsAg	HBV (large) surface antigen (HBV (큰) 표면 항원)
HBV	Hepatitis B virus (B 형 간염 바이러스)
HCC	Hepatocellular carcinoma (간세포 암종)
HRP	Horse radish peroxidase (꽃양배추 과산화효소)
IFN- γ	Interferon- γ (인터페론- γ)
IGR	Intergenic region (유전자간 영역)
JUNV	Junin virus (후닌 바이러스)
LCMV	Lymphocytic choriomeningitis virus (림프구성 맥락수막염 바이러스)
LDH	Lactate dehydrogenase (락테이트 데하이드로게나제)
MHC	Major Histocompatibility Complex (주조직 적합성 복합체)
NP	Nucleoprotein (핵단백질)
ORF	Open reading frame (오픈 리딩 프레임)
Pre-S2/S	HBV middle surface antigen (HBV 중간 표면 항원)
TF-플라스미드	Plasmid expressing transacting factors (트랜스작용 인자 발현 플라스미드)
TNF- α	Tumor necrosis factor- α (종양 괴사 인자- α)
UTR	Untranslated region (비번역 영역)
Z	Matrix Protein from LCMV (LCMV 로부터의 매트릭스 단백질)

[0081]

[0082]

4. 서열 목록의 설명

[0083]

다음 서열은 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있는 예시적 아미노산 서열 및 뉴클레오티드 서열이다. 일부 사례에서, DNA 서열은 바이러스 게놈 절편의 RNA 서열을 기재하기 위해 사용된다. RNA 서열은 DNA 서열로부터 용이하게 추론될 수 있다. 또한, 서열 그 자체는 섹션 6.10의 표 3에서 찾아볼 수 있다.

[0084]

서열번호 1은 HBV pre-S2/S ORF의 뉴클레오티드 서열이다.

[0085]

서열번호 2는 HBV HBc ORF의 뉴클레오티드 서열이다.

[0086]

서열번호 3은 HBV HBs-HBc 융합 단백질 ORF의 뉴클레오티드 서열이다.

[0087]

서열번호 4는 HBV HBs-HBc 융합 단백질을 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 4에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 4에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.

[0088]

서열번호 5는 HBc ORF를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 5에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 5에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.

[0089]

서열번호 6은 pre-S2/S ORF를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 6에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 6에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.

[0090]

서열번호 7은 림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 L, 완전 서열(GenBank: DQ361066.1)이다. 게놈 절편

은 RNA이고, 서열번호 7에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 7에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.

- [0091] 서열번호 8은 HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열이다.
- [0092] 서열번호 9는 HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열이다.
- [0093] 서열번호 10은 HBV HBc 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열이다.
- [0094] 서열번호 11은 림프구성 맥락수막염 바이러스 절편 S, 완전 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 11에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 11에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.
- [0095] 서열번호 12는 림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 S, 완전 서열(GenBank: DQ361065.2)이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 12에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 12에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.
- [0096] 서열번호 13은 림프구성 맥락수막염 균주 MP 절편 L, 완전 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 13에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 13에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.
- [0097] 서열번호 14는 림프구성 맥락수막염 균주 MP 절편 S, 완전 서열이다. 게놈 절편은 RNA이고, 서열번호 14에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 14에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.
- [0098] 서열번호 15는 LCMV의 MP 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0099] 서열번호 16은 LCMV의 MP 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0100] 서열번호 17은 LCMV의 MP 균주의 L 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0101] 서열번호 18은 LCMV의 MP 균주의 Z 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0102] 서열번호 19는 후닌 바이러스 캔디드(Candid) #1 균주 절편 L, 완전 서열이다.
- [0103] 서열번호 20은 후닌 바이러스 캔디드 #1 균주 절편 S, 완전 서열이다.
- [0104] 서열번호 21은 LCMV의 클론 13 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0105] 서열번호 22는 LCMV의 클론 13 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0106] 서열번호 23은 LCMV의 클론 13 균주의 L 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0107] 서열번호 24는 LCMV의 클론 13 균주의 Z 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0108] 서열번호 25는 LCMV의 WE 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0109] 서열번호 26은 HBV HBe 항원의 뉴클레오티드 서열이다.

도면의 간단한 설명

[0110] 5. 도면의 간단한 설명

도 1: 야생형 아레나바이러스의 게놈은 짧고(1; ~3.4 kb) 큰(2; ~7.2 kb) RNA 절편으로 구성된다. 짧은 절편은 핵단백질(3) 및 당단백질(4)을 코딩하는 ORF를 수반한다. 큰 절편은 RNA-의존성 RNA 폴리머라제 L(5) 및 매트릭스 단백질 Z(6)를 코딩한다. 야생형 아레나바이러스는 당단백질 유전자를 결실시키고, 당단백질 유전자 대신에, 면역 반응이 유도될 선택 항원(7)을 삽입함으로써 복제 결손 백신 벡터가 될 수 있다.

도 2a-c: 2 개의 절편으로 구성되고 3 개의 절편으로 구성된 LCMV의 게놈 조직의 도식적 표현. 야생형 LCMV의 2 개의 절편으로 구성된 게놈은 GP 및 NP를 코딩하는 1 개의 S 절편 및 Z 단백질 및 L 단백질(A)을 코딩하는 1 개의 L 절편으로 구성된다. 양쪽 절편에는 각각의 5' 및 3' UTR가 측면에 배치되어 있다. 재조합 3 개의 절편으로 구성된 LCMV(r3LCMV)의 게놈은 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편으로 구성되고, 각각의 1 개의 S 절편 내로 관심 유전자(여기 1 개의 위치를 갖는 2 개의 S 절편으로 구성된다. r3LCMV-GFP^{천연} (nat)는 그것들의 천연 위치(B)에서

모든 바이러스 유전자를 갖는 한편, r3LCMV-GFP^{인공} (art)에서 GP ORF는 인공적으로 3' UTR(C)에 병치되고 3' UTR(C)의 제어 하에서 발현된다.

도 3: 10⁵ FFU(Focus Forming Unit)의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 1), rLCMV/HBc(그룹 3), rLCMV/Pre-S2(그룹 4), 또는 10⁴ FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 2)를 이용한 정맥내 면역화 10 일 이후 C57BL/6 마우스(그룹 당 5 마리 마우스)의 말초혈에서 총 CD8+B220- T 세포 풀(pool)의 퍼센트(percentage)로서 표현된 B형 간염 바이러스-특이적 CD8+ T 세포. 대조군 마우스는 치료하지 않고 방치하였다.

도 4a-b: 10⁵ FFU의 r3LCMV/HBs-HBc(그룹 1), r3LCMV/HBc(그룹 2), r3LCMV/Pre-S2(그룹 3), 또는 10⁵ FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 4)를 이용한 정맥내 면역화 8 일 이후 C57BL/6 마우스(그룹 당 5 마리 마우스)의 (A) 말초에서 총 CD8+B220- T 세포 풀의 퍼센트, 또는 (B) 혈액에서 순환 림프구의 퍼센트로서 나타낸 B형 간염 바이러스-특이적 CD8+ T 세포. 대조군 마우스는 치료하지 않고 방치하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

6. 발명의 상세한 설명

본 출원은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 면역요법을 제공한다. 본원은 HBV가 있는 대상체의 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본원은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 감염성 아레나바이러스를 제공한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스는 복제 가능하다. 이들 바이러스는 HBV 감염의 치료 또는 예방을 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 감염성 아레나바이러스 벡터의 생성이 섹션 6.3에 더욱 상세히 기재되어 있다.

본원은 유전적으로 변형된 아레나바이러스를 제공하고, 이때 아레나바이러스는

감염성이며;

비보완 세포(즉, 복제 결손 아레나바이러스로부터 결여되어 복제 결손이 되게 하는 기능성을 발현하지 않는 세포)에서 감염성 자손 바이러스를 형성할 수 없고;

자신의 게놈을 복제할 수 있고 자신의 유전 정보를 발현할 수 있으며;

HBV 항원 또는 이의 단편을 코딩한다.

본원에 기재된 유전적으로 변형된 아레나바이러스는 감염성이고, 즉 그것은 숙주 세포에 부착되어 자신의 유전 물질을 숙주 세포 내로 방출할 수 있다. 본원에 기재된 유전적으로 변형된 아레나바이러스는 복제 결손일 수 있고, 즉 아레나바이러스는 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없다. 특히, 복제 결손 아레나바이러스를 생성하기 위해, 변형된 게놈을 갖는 바이러스가 더이상 감염성 자손 바이러스를 생성할 수 없도록 아레나바이러스의 게놈이 변형될 수 있다(예를 들어, ORF의 결실 또는 기능적 비활성화에 의함). 비보완 세포는 바이러스 게놈의 변형에 의해 복제 결손 아레나바이러스로부터 제거된 기능성을 제공하지 않는 세포이다(예를 들어, GP 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되거나 기능적으로 비활성화되는 경우, 비보완 세포는 GP 단백질을 제공하지 않는다). 그러나, 본원에서 제공된 유전적으로 변형된 복제 결손 아레나바이러스는 보완 세포에서는 감염성 자손 바이러스를 생성할 수 있다. 보완 세포는 바이러스 게놈의 변형에 의해 복제 결손 아레나바이러스로부터 제거된 기능성(트랜스(in trans)로) 제공하는 세포이다(예를 들어, GP 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되거나 기능적으로 비활성화되는 경우, 보완 세포는 GP 단백질을 제공한다). 보완 기능성(complementing functionality)(예를 들어, GP 단백질)의 발현은 당업자에게 알려진 임의의 방법(일시적 또는 안정적 발현)에 의해 달성될 수 있다. 본원에 기재된 유전적으로 변형된 아레나바이러스는 바이러스에 의해 감염된 세포에서 자신의 유전 정보를 증폭 및 발현할 수 있다. 본원에서 제공된 유전적으로 변형된 아레나바이러스는 제한되지는 않지만, 섹션 6.2에 기재된 HBV 항원과 같은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

특정 실시양태에서, 본원은 아레나바이러스 게놈의 ORF가 결실되거나 기능적으로 비활성화되어, 생성된 바이러스가 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없는 유전적으로 변형된 아레나바이러스를 제공한다. ORF가 결실되거나 기능적으로 비활성화된 유전적으로 변형된 게놈을 포함하는 아레나바이러스 입자는 보완 세포에서(즉, 결실되거나 기능적으로 비활성화된 아레나바이러스성 ORF를 발현하는 세포에서) 생성될 수 있다(섹션 6.3 참고). 생성된 아레나바이러스 입자의 유전 물질은 숙주 세포의 감염시 숙주 세포 내로 이동

될 수 있으며, 유전 물질은 발현 및 증폭될 수 있다. 또한, 본원에서 제공된 유전적으로 변형된 아레나바이러스 입자의 게놈은 숙주 세포에서 발현될 수 있는 HBV 항원을 코딩한다.

- [0120] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질(GP)을 코딩하는 ORF는 결실되어 본 발명과 함께 사용하기 위한 복제 결손 아레나바이러스를 생성한다. 구체적 실시양태에서, 복제 결손 아레나바이러스는 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈 절편을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 유전적으로 변형된 아레나바이러스 입자는 a) 야생형 형태의 게놈 절편에 존재하는 ORF의 결실 또는 비활성화를 갖고; b) HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 게놈 절편을 포함한다(섹션 6.3 참고).
- [0121] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 게놈 내로 삽입된 핵산에 의해 코딩된 항원은, 예를 들어 HBV 항원 또는 비제한적으로 다음을 포함하는 HBV 항원의 조합을 코딩할 수 있다:
- [0122] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0123] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0124] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0125] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- [0126] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.
- [0127] 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).
- [0128] 본원에 기재된 항원의 상세한 설명은 섹션 6.2에서 제공된다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 발명에 따라 사용되는 아레나바이러스는 구세계(Old World) 바이러스, 예를 들어 림프구성 백작수막염 바이러스(LCMV)일 수 있다. 본원에 기재된 아레나바이러스의 더욱 상세한 설명은 섹션 6.1에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 발명에 따라 사용되는 아레나바이러스는 신세계(New World) 바이러스이다.
- [0130] 본원은 상기 복제 결손 아레나바이러스의 게놈을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자는 서열번호 1, 서열번호 2, 또는 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈 절편을 포함한다.
- [0131] 본원은 본원에 기재된 바이러스성 벡터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 벡터를 제공하며, 이때 GP 단백질용 ORF는 S 절편으로부터 결실되었고, 인간 HBV pre-S2/S 단백질(예를 들어, 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환되었다.
- [0132] 본원은 본원에 기재된 바이러스성 벡터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 벡터를 제공하며, 이때 GP 단백질용 ORF는 S 절편으로부터 결실되었고, 인간 HBV HBc 단백질(예를 들어, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환되었다.
- [0133] 본원은 본원에 기재된 바이러스성 벡터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 벡터를 제공하며, 이때 GP 단백질용 ORF는 S 절편으로부터 결실되었고, 인간 HBV HBs의 ORF 및 인간 HBV HBc(예를 들어, 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환되었다.
- [0134] 본원은 본원에 기재된 1 종 또는 2 종의 벡터 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 a) LCMV 벡터의 S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클

레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) 보완 기능성을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 a) LCMV S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, GP 단백질을 ORF가 S 절편으로부터 결실되고 인간 pre-S2/S 단백질(예를 들어, 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환된 발현 벡터; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) LCMV GP 단백질을(또는 LCMV GP 단백질을 발현하는 세포주)을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다.

[0135] 본원은 본원에 기재된 1 종 또는 2 종의 벡터 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 a) LCMV 벡터의 S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) 보완 기능성을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 a) LCMV S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, GP 단백질을 ORF가 S 절편으로부터 결실되고 인간 HBV HBc 단백질(예를 들어, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환된 발현 벡터; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) LCMV GP 단백질을(또는 LCMV GP 단백질을 발현하는 세포주)을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다.

[0136] 본원은 본원에 기재된 1 종 또는 2 종의 벡터 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 a) LCMV 벡터의 S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) 보완 기능성을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 a) LCMV S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, GP 단백질을 ORF가 S 절편으로부터 결실되고 인간 HBV HBs의 ORF 및 인간 HBV HBc(예를 들어, 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열 또는 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가짐)의 ORF로 치환된 발현 벡터; b) LCMV 벡터의 L 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; 및 c) LCMV GP 단백질을(또는 LCMV GP 단백질을 발현하는 세포주)을 코딩하는 발현 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다.

[0137] 또한, 본원은 세포주, 배양액 및 본원에서 제공된 핵산, 벡터, 및 조성물로 감염된 세포를 배양하는 방법을 제공한다. 본원에 기재된 핵산, 벡터 및 세포주의 더욱 상세한 설명은 섹션 6.4에서 제공된다.

[0138] 일 양태에서, 본원은 백신으로서 적합한 상기 유전적으로 변형된 복제 결손 아레나바이러스 및 HBV에 의한 감염의 백신접종 및 치료 또는 예방에서 상기 아레나바이러스를 사용하는 방법을 제공한다. 본원에 기재된 상기 아레나바이러스를 사용하는 방법의 더욱 상세한 설명은 섹션 6.5에서 제공된다.

[0139] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 이용한 면역화는 장기 지속되는 면역 반응을 제공한다. 특정 실시양태에서, 최대 항체 수준은 2 회의 면역화 이후에 달성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 효과 증대를 위해 3 차 면역화가 투여될 수 있다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원은 HBV에 의한 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 백신접종에서 감염성 아레나바이러스를 사용하는 투여 계획을 제공한다. 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스를 사용하는 투여 계획의 더욱 상세한 설명은 섹션 6.6에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0140] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 혈청 반응 음성 대상체에게 투여하는 단계는 최소한 적어도 4 주 동안 검출 가능한 항체 역가를 유도한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 HBV 감염에 감염된 대상체에게 투여하는 단계는 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 % 만큼 항체 역가를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 이용한 1 차 면역화에 의한 1 차 항원 노출은 감염-면역 인간 대상체로부터의 평균 대조군 혈청의 적어도 50 %, 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 %의 기능적, (중화) 최소 항체 역가를 유도한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 1 차 중화 기하 평균 항체 역가는 면역화 이후 적어

도 4 주 이내에 적어도 1:50, 적어도 1:100, 적어도 1:200, 또는 적어도 1:1000의 피크 값까지 증가한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 이용한 면역화는 백신의 단일 투여에 이은 면역화 이후 적어도 4 주, 적어도 8 주, 적어도 12 주, 적어도 6 개월, 적어도 12 개월, 적어도 2 년, 적어도 3 년, 적어도 4 년, 또는 적어도 5 년 동안 지속되는 높은 항체 역가를 생성한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0141] 또 다른 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 이용한 2 차 면역화에 의한 2 차 항원 노출은 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 % 만큼 항체 역가를 증가시킨다. 다른 실시양태에서, 2 차 항원 노출은 감염-면역 인간 대상체로부터의 평균 대조군 혈청의 적어도 50 %, 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 %의 기능적, (중화) 최소 항체 역가를 유도한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 2 차 중화 기하 평균 항체 역가는 면역화 이후 적어도 4 주 이내에 적어도 1:50, 적어도 1:100, 적어도 1:200, 또는 적어도 1:1000의 피크 값까지 증가한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 이용한 2 차 면역화는 면역화 이후 적어도 4 주, 적어도 8 주, 적어도 12 주, 적어도 6 개월, 적어도 12 개월, 적어도 2 년, 적어도 3 년, 적어도 4 년, 또는 적어도 5 년 동안 지속되는 높은 항체 역가를 생성한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0142] 또 다른 실시양태에서, 3 차 추가 면역화(boosting immunization)는 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 % 만큼 항체 역가를 증가시킨다. 다른 실시양태에서, 추가 면역화는 감염-면역 인간 대상체로부터의 평균 대조군 혈청의 적어도 50 %, 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 300 %, 적어도 400 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 %의 기능적, (중화) 최소 항체 역가를 유도한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 3 차 추가 면역화 이후의 중화 기하 평균 항체 역가는 면역화 이후 적어도 4 주 이내에 적어도 1:50, 적어도 1:100, 적어도 1:200, 또는 적어도 1:1000의 피크 값까지 증가한다. 다른 실시양태에서, 3 차 추가 면역화는 항체 역가를 면역화 이후 적어도 4 주, 적어도 8 주, 적어도 12 주, 적어도 6 개월, 적어도 12 개월, 적어도 2 년, 적어도 3 년, 적어도 4 년, 또는 적어도 5 년 만큼 연장시킨다.

[0143] 특정 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 T 세포 독립적 또는 T 세포 의존적 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 T 세포 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 T 헬퍼(helper) 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 Th1-지향 반응 또는 또는 Th2-지향 반응을 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0144] 더욱 구체적인 실시양태에서, Th1-지향 반응은 IgG2에 대한 IgG1 항체의 우위에 의해 표시된다. 다른 실시양태에서, IgG1:IgG2의 비는 1:1 초과, 2:1 초과, 3:1 초과, 또는 4:1 초과이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 IgG3 항체의 우위에 의해 표시된다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0145] 일부 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 조절 T 세포 반응을 유도한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 조절 T 세포 반응은 면역 용인성을 유지한다. 다른 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응 둘 다를 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0146] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 높은 역가의 중화 항체를 유도한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 2 종 이상의 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 단백질 복합체 성분의 개별적 발현에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

- [0147] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 높은 역가의 중화 항체를 유도한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 1 종의 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).
- [0148] 다른 실시양태에서, 2 종, 3 종, 4 종, 5 종, 또는 그 이상의 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 1 종의 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 감염성 아레나바이러스에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).
- [0149] **6.1 HBV 항원을 발현하는 아레나바이러스 벡터**
- [0150] 본원에서 제공된 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위한 아레나바이러스는 구세계 바이러스, 예를 들어 라사 바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV), 모발라(Mobala) 바이러스, 모페이아(Mopeia) 바이러스, 또는 이피(Ippy) 바이러스, 또는 신세계 바이러스, 예를 들어 아마파리(Amapari) 바이러스, 플렉살(Flexal) 바이러스, 구아나리토(Guanarito) 바이러스, 후닌 바이러스, 라티노(Latino) 바이러스, 마추포(Machupo) 바이러스, 올리베로스(Oliveros) 바이러스, 파라나(Parana) 바이러스, 피친데(Pichinde) 바이러스, 피리탈(Pirital) 바이러스, 사비아(Sabia) 바이러스, 타카리베(Tacaribe) 바이러스, 타미아미(Tamiami) 바이러스, 베어 캐니온(Bear Canyon) 바이러스, 또는 화이트워터 아로이오(Whitewater Arroyo) 바이러스 일 수 있다. 유전적으로 변형된 아레나바이러스는 섹션 6.3에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0151] 야생형 아레나바이러스 게놈은 짧고(~3.4 kb) 큰(~7.2 kb) RNA 절편으로 구성된다. 짧은 절편은 핵단백질 NP 및 당단백질 GP 유전자를 코딩하는 ORF를 수반한다. 큰 절편은 RNA-의존성 RNA 폴리머라제 L 및 매트릭스 단백질 Z 유전자를 포함한다.
- [0152] **(a) 복제 결손 아레나바이러스 벡터**
- [0153] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 벡터는 복제 결손이고, 2 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 벡터이다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 벡터는 복제 결손이고, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 벡터이다. 야생형 아레나바이러스는 면역 반응이 유도될 1 종 이상의 HBV 항원으로 당단백질 유전자를 치환함으로써 백신 벡터를 생성하기 위해 복제 결손이 될 수 있다.
- [0154] 본원에 기재된 HBV 항원, 또는 HBV 항원의 조합을 발현하는 감염성 아레나바이러스 벡터는 HBV 감염에 대해 대상체를 면역시키거나(예방 방식으로) 치료하기 위해(면역요법 방식으로) 사용될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, HBs 및 HBe의 조합이 사용된다.
- [0155] 야생형 아레나바이러스 감염에서의 아레나바이러스 질환 및 면역억제는 무점검(unchecked) 바이러스 복제의 결과로 알려져 있다. 게놈으로부터, 예를 들어 입자 방출을 위해 필요한 Z 유전자, 또는 표적 세포의 감염을 위해 필요한 GP 유전자를 결실시킴으로써 아레나 바이러스 벡터의 복제, 즉 감염성 자손 바이러스 입자를 생성하는 능력을 폐지함으로써, 감염된 세포의 총 수가, 예를 들어 백신 수용체에게 투여되거나, 의학적 또는 생명공학적으로 적용에 참여한 개인, 또는 동물에게 우연히 전염된 접종물에 의해 제한될 수 있다. 따라서, 아레나바이러스 벡터의 복제를 폐지시키는 단계는 벡터 입자의 의도적이거나 우연한 전달에 기인한 병원성을 예방한다. 본원에서 제공된 한가지 중요한 양태는 HBV 항원을 발현할 목적을 위해 유익한 방식으로 상기 복제 폐지의 필요성을 활용하는 것에 있다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 입자는 게놈의 유전자 변형에 의해 복제 결손으로 된다. 게놈에 대한 상기 변형은 다음을 포함한다:
- [0156] ORF(예를 들어, GP, NP, L, 또는 Z 단백질을 코딩하는 ORF)의 결실;
- [0157] ORF(예를 들어, GP, NP, L, 또는 Z 단백질을 코딩하는 ORF)의 기능적 비활성화.
- [0158] 예를 들어, 이것은
- [0159] 미스센스(missense) 또는 넌센스(nonsense) 돌연변이의 도입;
- [0160] ORF의 서열의 변화(예를 들어, S1P 절단 부위를 다른 프로테아제 절단 부위로 교환);
- [0161] 게놈 절편 중 1 개의 5' 또는 3' 말단 중 1 개의 돌연변이 유발;

- [0162] 유전자간 영역(즉, L 또는 S 게놈 절편)의 돌연변이유발에 의해 달성될 수 있다.
- [0163] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV)이고, 이때 상기 바이러스의 S 절편은 GP 단백질을 코딩하는 ORF를 HBV 항원을 코딩하는 ORF로 치환함으로써 변형된다.
- [0164] 특정 실시양태에서, 야생형 아레나바이러스 벡터 게놈(도 1)은 양측 절편의 5' 및 3' 비번역 영역(UTR), 및/또는 유전자간 영역(IGR) 상에 적어도 필수 조절 요소를 함유하도록 설계될 수 있다. 이론에 구애됨 없이, 감염된 세포에서의 유전자 발현을 위한 최소 트랜스로 기능하는 인자는 발현될 수 있는 ORF로서 벡터 게놈에 남아있지만, 이들은 게놈 내에 상이하게 위치될 수 있고 천연적인 것에 비해 상이한 프로모터의 제어 하에 위치될 수 있거나, 내부 리보솜 유입점(internal ribosome entry site)으로부터 발현될 수 있다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 코딩하는 핵산은 내생성 아레나바이러스 프로모터(즉, S 절편의 5' UTR, 3' UTR, L 절편의 5' UTR, 3' UTR) 중 1 종으로부터 전사된다. 다른 실시양태에서, HBV 항원을 코딩하는 핵산은 바이러스성 RNA-의존성 RNA 폴리머라제에 의해, 세포 RNA 폴리머라제 I, RNA 폴리머라제 II 또는 RNA 폴리머라제 III에 의해 해독될 수 있는 이중 도입된 프로모터 서열, 예컨대 각각 바이러스성 UTR, 28S 리보솜 RNA 프로모터, 베타-액틴 프로모터 또는 5S 리보솜 RNA 프로모터에서 천연적으로 발견되는 바이러스성 프로모터 서열의 유전자 중복(duplication)으로부터 발현된다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 코딩하는 리보핵산은 그 자체에 의해 또는 아레나바이러스 단백질 ORF에 대한 융합에 의한 해독을 통해 전사 및 번역되고, 숙주 세포에서 단백질의 발현은 1 개 이상의 적절한 위치(들), 예를 들어, 2, 3 또는 4 개의 내부 리보솜 유입점에서 바이러스성 전사 서열 내로의 도입에 의해 향상될 수 있다.
- [0165] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공되고, 여기서 (i) ORF는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 있으며; (ii) GP 또는 NP를 코딩하는 ORF는 제거되거나 기능적으로 비활성화되어, 생성된 바이러스가 더이상 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없다. 구체적 실시양태에서, 1 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 2 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 3 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 구체적 실시양태에서, GP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, NP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 더욱 구체적 실시양태에서, NP를 코딩하는 ORF 및 GP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 입자 이외의 유기체로부터의 1 개 또는 2 개의 이중 ORF(예를 들어, 1 종 또는 2 종의 HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 (i) 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편; (ii) ORF의 야생형 위치 이외의 위치의 ORF; (iii) 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 1 개 이상의 이중 ORF(예를 들어, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하는)를 포함한다.
- [0166] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공되고, 여기서 (i) ORF는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 있으며; (ii) Z 단백질을 코딩하는 ORF는 제거되거나 기능적으로 비활성화되어, 생성된 바이러스가 더이상 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없다. 구체적 실시양태에서, 1 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 2 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 구체적 실시양태에서, Z 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, L 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 더욱 구체적 실시양태에서, Z 단백질을 코딩하는 ORF 및 L 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 입자 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 (i) 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편; (ii) ORF의 야생형 위치 이외의 위치의 ORF; (iii) 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)를 포함한다.
- [0167] 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 i) 비-천연 위치에서 ORF를 갖도록 조작되고; ii) GP, NP, Z 단백질, 또는 L 단백질을 코

당하는 ORF가 제거되며; iii) 제거된 ORF가 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 1 개 이상의 이중 ORF(예를 들어, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하는)로 치환되는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자(즉, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편 또는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편)를 포함한다.

[0168] 특정 실시양태에서, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV의 특정 균주를 기본으로 할 수 있다. LCMV의 균주는 클론 13, MP 균주, Arm CA 1371, Arm E-250, WE, UBC, Traub, Pasteur, 810885, CH-5692, Marseille #12, HP65-2009, 200501927, 810362, 811316, 810316, 810366, 20112714, Douglas, GR01, SN05, CABN 및 이의 유도체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV 클론 13을 기본으로 할 수 있다. 다른 실시양태에서, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV MP 균주를 기본으로 할 수 있다. LCMV 클론 13의 S 절편의 서열은 서열번호 12로서 수록된다. 특정 실시양태에서, LCMV 클론 13의 S 절편의 서열은 서열번호 11에 기재된 서열이다. LCMV 클론 13의 L 절편의 서열은 서열번호 7로서 수록된다. LCMV 균주 MP의 S 절편의 서열은 서열번호 14로서 수록된다. LCMV 균주 MP의 L 절편의 서열은 서열번호 13로서 수록된다.

[0169] 특정 실시양태에서, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 후닌 바이러스의 특정 균주를 기본으로 할 수 있다. 후닌 바이러스의 균주는 백신 균주 XJ13, XJ#44, 및 캔디드#1 뿐 아니라 IV4454, 인간 단리물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 후닌 바이러스 캔디드 #1 균주를 기본으로 한다.

[0170] 특정 실시양태에서, 본원에는 서열번호 13, 서열번호 14, 또는 이의 조합으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 또는 이의 단편을 포함하는 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자가 개시되어 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 본원에는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열, 또는 뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하는 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자가 개시되어 있다:

[0172] · B형 간염 바이러스 pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0173] · B형 간염 바이러스 HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0174] · B형 간염 바이러스 HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0175] · B형 간염 바이러스 HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0176] · B형 간염 바이러스 HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.

[0177] 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 벡터는 3 개의 절편으로 구성된다.

[0178] **(b) 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 벡터**

[0179] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 복제 가능한, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 벡터가 제공된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 벡터는 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자 내로 재조합되지 않는 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편 또는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자이다.

[0180] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 바이러스성 ORF를 갖도록 조작된다. 일부 실시양태에서, 아레나바이러스 게놈 절편은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: (i) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (ii) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (iii) L 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (iv) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (v) L 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (vi) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 S 절편; (vii) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; (viii) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; (ix) L 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; (x) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; (xi) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; 및 (xii) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편.

[0181] 일부 실시양태에서, 아레나바이러스 3' UTR은 아레나바이러스 S 절편 또는 아레나바이러스 L 절편의 3' UTR이다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 5' UTR은 아레나바이러스 S 절편 또는 아레나바이러스 L 절편의

5' UTR이다.

- [0182] 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 ORF의 재배열을 갖는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공된다. 일 양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편 또는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공된다. 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자 내로 재조합되지 않는다. 구체적 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 ORF를 포함한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 모든 4 개의 아레나바이러스 ORF를 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 복제 가능하고 감염성이다. 도 2는 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 LCMV 벡터의 게놈 조직의 예시적인 도식적 표현을 나타낸다(도 2b-c). 도 2c는 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자 내로 재조합될 수 없는 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 LCMV 벡터의 게놈 조직의 예시적인 도식적 표현을 나타낸다. 대조적으로, 도 2a는 야생형 2 개의 절편으로 구성된 LCMV 벡터를 나타낸다.
- [0183] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 GP, NP, Z 단백질을 코딩하는 ORF는 아레나바이러스 3' UTR 또는 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있을 수 있다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 3' UTR은 아레나바이러스 S 절편(들)의 3' UTR이다. 다른 구체적인 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 3' UTR은 아레나바이러스 L 절편(들)의 3' UTR이다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 5' UTR은 아레나바이러스 S 절편(들)의 5' UTR이다. 다른 구체적인 실시양태에서, 5' UTR은 아레나바이러스 L 절편(들)의 5' UTR이다.
- [0184] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 GP, NP, Z 단백질을 코딩하는 ORF는 아레나바이러스 보존 말단 서열 요소(5'- 및 3'-말단 19-20-nt 영역)의 제어 하에 있을 수 있다(예를 들어, Perez & de la Torre, 2003, J Virol. 77(2): 1184-1194 참고).
- [0185] 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 GP, NP, Z 단백질 또는 L 단백질을 코딩하는 ORF는 5' UTR의 프로모터 요소의 제어 하에 있을 수 있다(예를 들어, Albarino *et al.*, 2011, J Virol., 85(8):4020-4 참고). 다른 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 GP, NP, Z 단백질, L 단백질을 코딩하는 ORF는 3' UTR의 프로모터 요소의 제어 하에 있을 수 있다(예를 들어, Albarino *et al.*, 2011, J Virol., 85(8):4020-4 참고). 더욱 구체적인 실시양태에서, 5' UTR의 프로모터 요소는 S 절편(들) 또는 L 절편(들)의 5' UTR 프로모터 요소이다. 다른 구체적인 실시양태에서, 3' UTR의 프로모터 요소는 S 절편(들) 또는 L 절편(들)의 3' UTR 프로모터 요소이다.
- [0186] 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 GP, NP, Z 단백질 또는 L 단백질을 코딩하는 ORF는 절단된(truncated) 아레나바이러스 3' UTR 또는 절단된 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있을 수 있다(예를 들어, Perez & de la Torre, 2003, J Virol. 77(2): 1184-1194; Albarino *et al.*, 2011, J Virol., 85(8):4020-4 참고). 더욱 구체적인 실시양태에서, 절단된 3' UTR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편의 3' UTR이다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 절단된 5' UTR은 아레나바이러스 S 절편(들) 또는 L 절편(들)의 5' UTR이다.
- [0187] 일 양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공된다. 특정 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다. 구체적 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 I형 인터페론 수용체, II형 인터페론 수용체 및 재조합 활성화 유전자(recombination activating gene)(RAG1)가 결여되고, 10^4 PFU의 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자로 감염된 마우스에서의 지속 감염의 적어도 10 일, 적어도 20 일, 적어도 30 일, 적어도 40 일, 적어도 50 일, 적어도 60 일, 적어도 70 일, 적어도 80 일, 적어도 90 일, 또는 적어도 100 일 이후에 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다. 다른 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 적어도 10 회의 세대계대(passage), 적어도 20 회의 세대계대, 적어도 30 회의 세대계대, 적어도 40 회의 세대계대, 또는 적어도 50 회의 세대계대 이후에 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다.

- [0188] 각각의 야생형 위치에서 모든 바이러스 유전자를 갖는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 당업계에 알려져 있다(예를 들어, Emonet *et al.*, 2011 J. Virol., 85(4):1473; Popkin *et al.*, 2011, J. Virol, 85(15):7928). 특히, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈은 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편으로 구성되고, 여기서 이중 ORF(예를 들어, GFP)가 각각의 S 절편 상의 1 개의 위치 내로 삽입된다. 더욱 구체적으로, 1 개의 S 절편은 각각 GP 및 GFP를 코딩한다. 다른 S 절편은 각각 GFP 및 NP를 코딩한다. L 절편은 L 단백질 및 Z 단백질을 코딩한다. 모든 절편에는 각각의 5' 및 3' UTR가 측면에 배치된다.
- [0189] 특정 실시양태에서, 2 개의 개별 절편 대신 1 개 상에 2 개의 아레나바이러스성 ORF를 통합한, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 2 개의 S 절편의 절편간 재조합은 비기능적 프로모터(즉, 5' UTR-----5' UTR 또는 3' UTR-----3' UTR 구조의 게놈 절편)를 야기하며, 이때 게놈의 일 단부를 형성하는 각각의 UTR은 동일한 게놈의 다른 단부의 역위된 반복 서열이다.
- [0190] 특정 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 아레나바이러스 ORF를 갖도록 조작되었다. 다른 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 야생형 위치 이외의 위치에서 2 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 3 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 4 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 5 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 6 개의 아레나바이러스 ORF를 갖도록 조작되었다. 구체적 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 모든 4 개의 아레나바이러스 ORF의 완전한 상보서열(full complement)을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 감염성 및 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자이다. 구체적 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 2 개의 S 절편은 야생형 위치 이외의 위치에서 그것들의 ORF 중 1 개를 갖도록 조작되었다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 2 개의 S 절편은 S 절편 ORF의 완전한 상보서열을 포함한다. 특정 구체적인 실시양태에서, L 절편은 야생형 위치 이외의 위치에서 ORF를 갖도록 조작되거나 L 절편은 야생형 게놈 절편일 수 있다.
- [0191] 특정 실시양태에서, 2 개의 S 절편 중 1 개는
- [0192] (i) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편;
- [0193] (ii) L 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편;
- [0194] (iii) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편;
- [0195] (iv) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편;
- [0196] (v) L을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편; 및
- [0197] (v) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 아레나바이러스 S 절편일 수 있다.
- [0198] 특정 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 중복 ORF(즉, 2 개의 야생형 S 절편 ORF, 예를 들어 GP 또는 NP)를 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 1 개의 중복 ORF(예를 들어, (GP, GP)) 또는 2 개의 중복 ORF(예를 들어, (GP, GP) 및 (NP, NP))를 포함할 수 있다.
- [0199] 하기 표 1A는 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 게놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈에서 2 개의 S 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않으며 아레나바이러스성 프로모터 활성을 폐지시킨다(즉, 생성된 재조합된 S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 3' UTR로 이루어진다).
- [0200] **표 1A**
- [0201] 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자
- [0202] 위치 1은 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 2는 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 3은 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 4는 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 5는 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 6은 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다.

[0203] *ORF는 이중 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이중 ORF가 삽입되었음을 나타낸다.

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
*ORF	GP	*ORF	NP	Z	L
*ORF	NP	*ORF	GP	Z	L
*ORF	NP	*ORF	GP	L	Z
*ORF	NP	*ORF	Z	L	GP
*ORF	NP	Z	GP	*ORF	Z
*ORF	NP	Z	GP	Z	*ORF
*ORF	NP	*ORF	L	Z	GP
*ORF	L	*ORF	NP	Z	GP
*ORF	L	Z	NP	*ORF	GP
*ORF	L	*ORF	GP	Z	NP
*ORF	L	Z	GP	*ORF	NP
*ORF	Z	L	NP	*ORF	GP
*ORF	Z	*ORF	GP	L	NP
*ORF	Z	L	GP	*ORF	NP
L	GP	*ORF	NP	*ORF	Z
L	GP	*ORF	*ORF	Z	NP
L	GP	*ORF	Z	*ORF	NP
L	*ORF	Z	GP	*ORF	NP
L	GP	*ORF	NP	*ORF	Z
L	GP	*ORF	Z	*ORF	NP
L	GP	Z	NP	*ORF	*ORF
L	GP	Z	NP	*ORF	*ORF

[0204]

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
L	*ORF	Z	NP	*ORF	GP
L	NP	*ORF	Z	*ORF	GP
L	NP	Z	*ORF	GP	*ORF
L	*ORF	Z	*ORF	GP	NP
L	NP	Z	GP	*ORF	*ORF
L	NP	*ORF	Z	*ORF	GP
L	*ORF	Z	NP	*ORF	GP
L	Z	*ORF	GP	*ORF	NP
L	Z	*ORF	NP	*ORF	GP
Z	GP	*ORF	NP	*ORF	L
Z	GP	*ORF	*ORF	L	NP
Z	GP	*ORF	L	*ORF	NP
Z	GP	*ORF	NP	*ORF	L
Z	GP	*ORF	L	*ORF	NP
Z	GP	L	NP	*ORF	*ORF
Z	GP	L	NP	*ORF	*ORF
Z	*ORF	L	NP	*ORF	GP
Z	NP	*ORF	*ORF	L	GP
Z	NP	*ORF	GP	*ORF	L
Z	NP	*ORF	*ORF	L	GP
Z	NP	*ORF	L	*ORF	GP
Z	NP	L	GP	*ORF	*ORF
Z	*ORF	L	GP	*ORF	NP
Z	NP	*ORF	GP	*ORF	L
Z	NP	*ORF	L	*ORF	GP
Z	*ORF	L	NP	*ORF	GP
Z	L	*ORF	GP	*ORF	NP

[0205]

[0206]

특정 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 특정 실시양태에서, 다른 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈에서 2 개의 S 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않고 아레나바이러스성 프로모터 활성을 폐지시킨다(즉, 생성된 재조합된 S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 5' UTR로 이루어진다).

[0207]

특정 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자에서 S 절편 및 L 절편의 절편간 재조합은 2 개의 별개의 절편 대신 1 개의 절편에만 2 개의 바이러스 유전자를 갖는 기능성 절편을 회복시킨다. 다른 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자에서 S 절편 및 L 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다.

[0208]

하기 표 1B는 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 게놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈에서 S 절편 및 L 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않으며 아레나바이러스성 프로모터 활

성을 폐지시킨다(즉, 생성된 재조합된 S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 3' UTR로 이루어진다).

표 1B

1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자

위치 1은 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 2는 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 3은 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 4는 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 5는 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 6은 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다.

*ORF는 이중 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이중 ORF가 삽입되었음을 나타낸다.

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
L	GP	*ORF	NP	Z	*ORF
L	GP	Z	*ORF	*ORF	NP
L	GP	*ORF	NP	Z	*ORF

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
L	GP	Z	*ORF	*ORF	NP
L	NP	*ORF	GP	Z	*ORF
L	NP	Z	*ORF	*ORF	GP
L	NP	*ORF	GP	Z	*ORF
L	NP	Z	*ORF	*ORF	GP
Z	GP	*ORF	NP	L	*ORF
Z	GP	L	*ORF	*ORF	NP
Z	GP	*ORF	NP	L	*ORF
Z	NP	L	*ORF	*ORF	GP
Z	NP	*ORF	GP	L	*ORF
Z	NP	L	*ORF	*ORF	GP

특정 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 특정 실시양태에서, 다른 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 계통에서 2 개의 S 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않고 아레나바이러스성 프로모터 활성을 폐지시킨다(즉, 생성된 재조합된 S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 5' UTR로 이루어진다).

일 양태에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자가 제공된다. 특정 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다. 구체적 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 I형 인터페론 수용체, II형 인터페론 수용체 및 재조합 활성화 유전자(RAG1)가 결여되고, 10^4 PFU의 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자로 감염된 마우스에서 적어도 10 일, 적어도 20 일, 적어도 30 일, 적어도 40 일, or 적어도 50 일, 적어도 60 일, 적어도 70 일, 적어도 80 일, 적어도 90 일, 적어도 100 일 지속된 이후에 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다. 다른 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 증식은 적어도 10 회의 세대계대, 적어도 20 회의 세대계대, 적어도 30 회의 세대계대, 적어도 40 회의 세대계대, 또는 적어도 50 회의 세대계대 이후에 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자

를 야기하지 않는다.

- [0217] 특정 실시양태에서, 2 개의 개별 절편 대신 1 개 상에 2 개의 아레나바이러스성 ORF를 통합한, 본원에서 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 2 개의 L 절편의 절편간 재조합은 비기능적 프로모터(즉, 5' UTR-----5' UTR 또는 3' UTR-----3' UTR 구조의 게놈 절편)를 야기하며, 이때 게놈의 일 단부를 형성하는 각각의 UTR은 동일한 게놈의 다른 단부의 역위된 반복 서열이다.
- [0218] 특정 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 ORF의 야생형 위치 이외의 위치에서 아레나바이러스 ORF를 갖도록 조작되었다. 다른 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 야생형 위치 이외의 위치에서 2 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 3 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 4 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 5 개의 아레나바이러스 ORF, 또는 6 개의 아레나바이러스 ORF를 갖도록 조작되었다. 구체적인 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 모든 4 개의 아레나바이러스 ORF의 완전한 상보서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 감염성 및 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자이다. 구체적인 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 2 개의 L 절편은 야생형 위치 이외의 위치에서 그것들의 ORF 중 1 개를 갖도록 조작되었다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 2 개의 L 절편은 L 절편 ORF의 완전한 상보서열을 포함한다. 특정 구체적인 실시양태에서, S 절편은 야생형 위치 이외의 위치에서 그것들의 ORF 중 1 개를 갖도록 조작되거나 S 절편은 야생형 게놈 절편일 수 있다.
- [0219] 특정 실시양태에서, 2 개의 L 절편 중 1 개는
- [0220] (i) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편;
- [0221] (ii) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편;
- [0222] (iii) L 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 5' UTR의 제어 하에 있는 L 절편;
- [0223] (iv) GP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편;
- [0224] (v) NP를 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편; 및
- [0225] (v) Z 단백질을 코딩하는 ORF가 아레나바이러스 3' UTR의 제어 하에 있는 L 절편일 수 있다.
- [0226] 특정 실시양태에서, 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 중복 ORF(즉, 2 개의 야생형 L 절편 ORF, 예를 들어 Z 단백질을 코딩하는 L 절편 또는 L 단백질을 코딩하는 L 절편)를 포함할 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 1 개의 중복 ORF(예를 들어, (Z 단백질을 코딩하는 L 절편, Z 단백질을 코딩하는 L 절편)) 또는 2 개의 중복 ORF(예를 들어, (Z 단백질을 코딩하는 L 절편, Z 단백질을 코딩하는 L 절편) 및 (L 단백질을 코딩하는 L 절편, L 단백질을 코딩하는 L 절편))를 포함할 수 있다.
- [0227] 하기 표 2A는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 게놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈에서 2 개의 L 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않으며 아레나바이러스성 프로모터 활성을 폐지시킨다(즉, S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 3' UTR로 이루어진다). 표 3을 기초로 하여, 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 5' UTR로 이루어진 아레나바이러스 입자를 생성하기 위해 유사한 조합이 예측될 수 있었다.
- [0228] **표 2A**
- [0229] 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자
- [0230] *위치 1은 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 2는 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 3은 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 4는 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 5는 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 6은 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다.

[0231] *ORF는 이중 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이중 ORF가 삽입되었음을 나타낸다.

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
*ORF	Z	*ORF	L	NP	GP

[0232]

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
*ORF	Z	*ORF	L	GP	NP
*ORF	Z	GP	L	*ORF	NP
*ORF	Z	*ORF	GP	NP	L
*ORF	Z	GP	*ORF	NP	L
*ORF	Z	NP	*ORF	GP	L
*ORF	*ORF	NP	Z	GP	L
*ORF	Z	GP	NP	*ORF	L
*ORF	Z	NP	GP	*ORF	L
*ORF	L	*ORF	Z	NP	GP
*ORF	L	*ORF	Z	GP	NP
*ORF	L	*ORF	GP	NP	Z
*ORF	L	GP	Z	*ORF	NP
*ORF	L	*ORF	GP	NP	Z
*ORF	L	NP	Z	*ORF	GP
*ORF	L	GP	NP	*ORF	Z
*ORF	L	NP	GP	*ORF	Z
*ORF	GP	*ORF	L	NP	Z
*ORF	GP	NP	L	*ORF	Z
*ORF	GP	*ORF	Z	NP	L
*ORF	GP	NP	Z	*ORF	L
*ORF	NP	*ORF	L	GP	Z
*ORF	NP	GP	L	*ORF	Z
*ORF	NP	GP	Z	*ORF	L
*ORF	NP	*ORF	Z	GP	L
*ORF	L	*ORF	Z	NP	GP
*ORF	L	*ORF	Z	GP	NP
*ORF	L	*ORF	NP	GP	Z
*ORF	L	*ORF	GP	NP	Z
*ORF	L	NP	Z	*ORF	GP
*ORF	Z	*ORF	GP	NP	L
*ORF	Z	GP	L	*ORF	NP
*ORF	Z	NP	GP	*ORF	L

[0233]

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
*ORF	Z	GP	NP	*ORF	L
*ORF	GP	*ORF	L	NP	Z
*ORF	GP	*ORF	L	Z	NP
*ORF	GP	*ORF	Z	GP	L
*ORF	GP	NP	L	*ORF	Z
GP	L	*ORF	Z	*ORF	NP
GP	L	*ORF	NP	*ORF	Z
GP	Z	*ORF	L	*ORF	NP
GP	Z	*ORF	L	*ORF	NP
GP	Z	*ORF	NP	*ORF	L
GP	NP	*ORF	Z	*ORF	L
NP	L	*ORF	Z	*ORF	GP
NP	L	*ORF	GP	*ORF	Z
NP	L	*ORF	Z	*ORF	GP

[0234]

[0235]

특정 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있다. 특정 실시양태에서, 다른 조합이 또한 가능하다.

[0236]

특정 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자로부터의 L 절편 및 S 절편의 절편간 재조합은 2 개의 별개의 절편 대신 1 개의 절편에만 2 개의 바이러스 유전자를 갖는 기능성 절편을 회복시킨다. 다른 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자에서 L 절편 및 S 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않는다.

[0237]

하기 표 2B는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자의 게놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 게놈에서 L 절편 및 S 절편의 절편간 재조합은 복제 가능한 2 개의 절편으로 구성된 바이러스성 입자를 야기하지 않으며 아레나바이러스성 프로모터 활성을 폐지시킨다(즉, 생성된 재조합된 S 절편은 3' UTR 및 5' UTR 대신 2 개의 3' UTR로 이루어진다).

[0238]

표 2B

[0239]

2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자

[0240]

*위치 1은 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 2는 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 3은 아레나바이러스 L 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 4는 아레나바이러스 L 절편 3' UTR의 제어 하에 있다; 위치 5는 아레나바이러스 S 절편 5' UTR의 제어 하에 있다; 위치 6은 아레나바이러스 S 절편 3' UTR의 제어 하에 있다.

[0241] *ORF는 이중 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이중 ORF가 삽입되었음을 나타낸다.

위치 1	위치 2	위치 3	위치 4	위치 5	위치 6
NP	Z	*ORF	GP	L	*ORF
NP	Z	GP	*ORF	*ORF	L
NP	Z	*ORF	GP	L	*ORF
NP	Z	GP	*ORF	*ORF	L
NP	L	*ORF	GP	Z	*ORF
NP	L	GP	*ORF	*ORF	Z
NP	L	*ORF	GP	Z	*ORF
NP	L	GP	*ORF	*ORF	Z
GP	Z	*ORF	NP	L	*ORF
GP	Z	NP	*ORF	*ORF	L
GP	Z	*ORF	NP	L	*ORF
GP	L	NP	*ORF	*ORF	Z
GP	L	*ORF	NP	Z	*ORF
GP	L	NP	*ORF	*ORF	Z

[0242]

[0243] 특정 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 또는 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 위치 1 및 위치 2 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있고; 위치 2 및 3 사이의 IGR은 아레나바이러스 L 절편 IGR일 수 있으며; 위치 5 및 6 사이의 IGR은 아레나바이러스 S 절편 IGR일 수 있다. 특정 실시양태에서, 다른 조합이 또한 가능하다.

[0244]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 감염성 및 복제 가능한 아레나바이러스 입자를 야기한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 아레나바이러스 입자는 약화된. 특별한 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 약화되어 바이러스가 적어도 부분적으로 복제 가능한 채로 남으며, *생체내에서(in vivo)* 복제될 수 있으나, 비-병원성인 무증상 감염 수준을 야기하는 낮은 바이러스 양만을 생성할 수 있다. 이러한 약화된 바이러스는 면역원성 조성물로서 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 아레나바이러스 입자는 감염성이지만 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손을 생성할 수 없다.

[0245]

특정 실시양태에서, 아레나바이러스 계놈 절편, 및 각각의 아레나바이러스 입자 또는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 이중 ORF를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 아레나바이러스 계놈 절편 및 각각의 아레나바이러스 입자 또는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 관심 유전자를 포함할 수 있다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 이중 ORF 또는 관심 유전자는 항원을 코딩한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 이중 ORF 또는 관심 유전자는 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편을 코딩한다(섹션 6.2 참고).

[0246]

특정 실시양태에서, 아레나바이러스 계놈 절편, 각각의 아레나바이러스 입자 또는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 1 개 이상의 이중 ORF 또는 1 종 이상의 관심 유전자를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 아레나바이러스 계놈 절편, 아레나바이러스 입자 또는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 적어도 1 개의 이중 ORF, 적어도 2 개의 이중 ORF, 적어도 3 개의 이중 ORF, 또는 그 이상의 이중 ORF를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 아레나바이러스 입자 또는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 적어도 1 종의 관심 유전자, 적어도 2 종의 관심 유전자, 적어도 3 종의 관심 유전자, 또는 그 이상의 관심 유전자를 포함할 수 있다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 1 개 이상의 이중 ORF 또는 관심 유전자는 1 종 이상의 HBV 항원 또는 이의 항원성 단편을 코딩한다(섹션 6.2 참고).

[0247]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자이다.

[0248]

6.2 HBV 항원

- [0249] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위한 항원은 HBV 항원이다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 기재된 2 종 이상의 HBV 항원의 ORF는 단일 전사물로서 전사된다.
- [0251] 특정 실시양태에서, 인간 HBV의 유전자형 또는 유전자아형 또는 인간 HBV의 임의의 임상 단리물은 본 발명과 함께 사용되어 본원에 기재된 아레나바이러스성 벡터 생성을 위한 항원을 얻을 수 있다. 상기 HBV 유전자형 또는 유전자아형은 유전자형 A-J, 및 유전자아형 A1-A6, B1-B4, C1-C6, D1-D7, 및 F1-F4를 포함한다.
- [0252] 특정 실시양태에서, HBV 항원은 HBV 항원 오르토로그(ortholog), 예를 들어 포유동물(즉, 비-인간 영장류, 돼지, 개, 고양이, 또는 말) HBV 항원일 수 있다.
- [0253] **(a) pre-S2/S 단백질 항원**
- [0254] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV pre-S2/S 단백질의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV pre-S2/S 단백질의 항원성 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 1과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 핵산 서열에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0255] **(b) HBc 단백질 항원**
- [0256] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBc 단백질의 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBc의 항원성 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 2와 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 핵산 서열에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0257] **(c) HBs 단백질 항원**
- [0258] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 단백질의 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBs의 항원성 단편이다.
- [0259] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 작은 폴리펩티드(예를 들어, "S") 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 중간 폴리펩티드(예를 들어, "pre-S2/S") 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 큰 폴리펩티드(예를 들어, "pre-S1/pre-S2/S") 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 작은 폴리펩티드의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 중간 폴리펩티드의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 큰 폴리펩티드의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 이상의 아미노산의 단편이다.
- [0260] **(d) HBs 및 HBc 융합 단백질**
- [0261] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합 단백질 또는 이의 항원성 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBs 및 HBc의 융합 단백질의 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 3과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 핵산 서열에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0262] **(e) HBe 단백질 항원**

- [0263] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBe 단백질의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 이상의 아미노산의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBe의 항원성 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 26과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 핵산 서열에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 항원은 서열번호 26의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열과 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0264] **(f) 폴리머라제 단백질 항원**
- [0265] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV 폴리머라제 단백질 또는 이의 항원성 단편이다. 특정 실시양태에서, 항원은 HBV 폴리머라제 단백질의 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 400, 500, 600, 700 이상의 아미노산의 단편이다.
- [0266] HBV 항원을 코딩하는 핵산 서열은 당단백질 GP, 매트릭스 단백질 Z, 핵단백질 NP, 또는 폴리머라제 단백질 L의 ORF의 핵산 서열의 치환에 의해 감염성 아레나바이러스의 게놈 내로 도입될 수 있다. 다른 실시양태에서, HBV 항원을 코딩하는 핵산 서열은 당단백질 GP, 매트릭스 단백질 Z, 핵단백질 NP, 또는 폴리머라제 단백질 L의 ORF에 융합될 수 있다. HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 감염성 아레나바이러스의 게놈 내로 삽입되면, 4 종의 아레나바이러스 프로모터(S 절편의 5' UTR 및 3' UTR, 및 L 절편의 5' UTR 및 3' UTR)뿐 아니라 바이러스성 RNA-의존성 RNA 폴리머라제, 세포 RNA 폴리머라제 I, RNA 폴리머라제 II 또는 RNA 폴리머라제 III에 의해 해독될 수 있는 조절 요소와 함께 삽입될 수 있는 리보핵산, 예컨대 각각 바이러스성 UTR, 28S 리보솜 RNA 프로모터, 베타-액틴 프로모터 또는 5S 리보솜 RNA 프로모터에서 천연적으로 발견되는 바이러스성 프로모터 서열의 중복 중 1 종의 제어 하에서 전사 및/또는 발현될 수 있다. HBV 항원을 코딩하는 핵산은 그 자체에 의해 또는 각각 아레나바이러스 ORF 및 유전자에 대한 융합에 의한 해독을 통해, 및/또는 1 개 이상, 예를 들어, 2, 3 또는 4 개의 내부 리보솜 유입점과 조합되어 전사 및 발현될 수 있다.
- [0267] 일 실시양태에서, 항원은 감염성 질환의 예방 및/또는 치료를 위해 유용한 것이다. 구체적 실시양태에서, 항원은 HBV로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV pre-S2/S 단백질 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV HBc 단백질을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV HBs 단백질을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0268] **(g) 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF의 치환**
- [0269] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 본원에 기재된 1 종, 2 종, 또는 그 이상의 HBV 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0270] 일 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV의 pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편의 유전자의 유전자 생성물의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 그 이상의 아미노산의 단편인 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 pre-S2/S의 항원성 단편을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 pre-S2/S 또는 pre-S2/S의 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0271] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV의 HBc 단백질 또는 이의 단편의 유전자의 유전자 생성물의 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150 이상의 아미노산의 단편인 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBc의 항원성 단편을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBc 또는 HBc의 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0272] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV의 HBs 단백질 또는 이의 단편의 유전자의 유전자 생성물의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 이상의 아미노산의 단편인 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBs의 항원성 단편을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는, 비제한적으로, HBs 또는 HBs의 단편을 포함한 항원을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.

- [0273] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 2 종 이상의 HBV 단백질 또는 이의 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 이상의 아미노산의 단편을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBs 및 HBc를 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0274] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편, Hbe 단백질 또는 이의 항원성 단편 중 1 종 이상을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0275] **6.3 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스의 생성**
- [0276] 일반적으로, 아레나바이러스 입자는 LCMV에 대해 기재된 표준 역유전자 기법(standard reverse genetic technique)에 의해 재조합적으로 생성될 수 있다(L. Flatz, A. Bergthaler, J. C. de la Torre, and D. D. Pinschewer, Proc Natl Acad Sci USA 103:4663-4668, 2006; A. B. Sanchez and J. C. de la Torre, Virology 350:370, 2006; E. Ortiz-Riano, B.Y. Cheng, J. C. de la Torre, L. Martinez-Sobrido, J Gen Virol. 94:1175-88, 2013).
- [0277] **(a) 복제 결손 아레나바이러스**
- [0278] 본 발명과 함께 사용하기 위한 감염성, 복제 결손 아레나바이러스를 생성하기 위해, 이들 기법이 사용될 수 있으나, 기재된 바이러스의 계통은 섹션 6.1에 개시된 바와 같이 변형된다. 이들 변형은 i) 4 개의 아레나바이러스 ORF(당단백질(GP); 핵단백질(NP); 매트릭스 단백질 Z; RNA-의존성 RNA 폴리머라제 L) 중 1 개 이상, 예를 들어 2 개, 3 개 또는 4 개가 결실되고 기능적으로 비활성화되어 정상 세포에서 감염성 입자의 형성을 예방하지만 아레나바이러스 벡터-감염된 숙주 세포에서는 여전히 유전자 발현을 허용하는 것; 및 ii) HBV 항원을 코딩하는 핵산 코딩이 도입될 수 있는 것일 수 있다. 본원에 기재된 감염성, 복제 결손 바이러스는 각각 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제특허출원 공개 WO 2009/083210호(출원번호 PCT/EP2008/010994호) 및 국제특허출원 공개 WO 2014/140301호(출원번호 PCT/EP2014/055144호)에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0279] cDNA로부터 생성되면, 본원에서 제공된 감염성, 복제 결손 아레나바이러스는 보완 세포에서 증식될 수 있다. 보완 세포는 자신의 계통의 변형에 의해 복제-결합성 세포로부터 제거되었던 기능성을 제공하는 세포이다(예를 들어, GP 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되거나 기능적으로 비활성화되는 경우, 보완 세포는 GP 단백질을 제공한다).
- [0280] 아레나바이러스 벡터에서 1 종 이상의 바이러스 유전자의 제거 또는 기능적 비활성화(본원에서는 당단백질 GP의 결실을 예로 들 수 있을 것이다)로 인해, 아레나바이러스 벡터는 결실된 바이러스 유전자(들), 예를 들어 본 실시예에서는 GP를 트랜스로 제공하는 세포에서 생성 및 증식될 수 있다. 이후에 C-세포로 지칭되는 이러한 보완 세포주는 포유동물 세포주 BHK-21, HEK 293, VERO 또는 기타(본원에서는 BHK-21을 예로 들 수 있다)를 관심 바이러스 유전자(들)의 발현을 위한 1 종 이상의 플라스미드(들)(C-플라스미드로 지칭되는 보완 플라스미드)로 형질감염시킴으로써 생성된다. C-플라스미드(들)는 아레나바이러스 벡터에서 결실된 바이러스 유전자(들)를, 포유동물 세포, 예를 들어 폴리아데닐화 시그널을 갖는 CMV 또는 EF1알과 프로모터와 같은 포유동물 폴리머라제 II 프로모터에서의 발현에 적합한 1 이상의 발현 카세트의 제어 하에서 생성되도록 발현한다. 또한, 보완 플라스미드는 포유동물 세포에서의 유전자 발현에 적합한 발현 카세트, 예를 들어 상기와 같은 폴리머라제 II 발현 카세트의 제어 하의 포유동물 선택 마커, 예를 들어 푸로마이신 내성을 특징으로 하거나, 또는 바이러스 유전자 전사물(들)은 뇌심근염 바이러스의 내부 리보솜 유입점과 같은 내부 리보솜 유입점에 이어 포유동물 내성 마커가 이어진다. 대장균(E. coli)에서의 생성을 위해, 플라스미드는 추가적으로 세균 선택 마커, 예컨대 암피실린 내성 카세트를 특징으로 한다.
- [0281] 사용될 수 있는 세포, 예를 들어 BHK-21, HEK 293, MC57G 또는 다른 세포는 배양액에서 유지되고, 일반적으로 사용되는 전략, 예컨대 갈슘-포스페이트, 리포솜-이용 프로토콜 또는 전기천공법 중 임의의 것을 사용하여 보완 플라스미드(들)로 형질감염된다. 수 일 이후, 적합한 선택 약제, 예를 들어 푸로마이신이 적정된 농도로 첨가된다. 생존 클론을 단리하고, 표준 절차에 따라 서브클로닝하며, 관심 바이러스 단백질(들)에 지향성을 갖는 항체를 이용한 웨스턴 블롯 또는 유세포분석 절차를 사용하여 고발현 C-세포 클론이 확인된다. 안정적으로 형질감염된 C-세포의 사용에 대한 대안으로서, 정상 세포의 일시적 형질감염이 하기 C-세포가 사용될 각각의 단계에서 결실된 바이러스 유전자(들)를 보완할 수 있다. 또한, 결실된 기능을 제공하기 위해 헬퍼 바이러스가 트랜스로 사용될 수 있다.

- [0282] 사용될 수 있는 플라스미드는 2 가지 유형일 수 있다: i) 예를 들어, 본 실시예에서 LCMV의 NP 및 L 단백질로부터 유래되는, 아레나바이러스의 최소 트랜스작용 인자를 C-세포에서 세포내로 발현하기 위한 TF-플라스미드로 지칭되는, 2 종의 플라스미드; ii) 아레나바이러스 벡터 게놈 절편, 예를 들어 설계된 변형을 갖는 절편을 C-세포에서 세포내로 발현하기 위한, GS-플라스미드로서 지칭되는 플라스미드. TF-플라스미드는 전형적으로 포유동물 세포에서 단백질 발현에 적합한 발현 카세트, 예를 들어 바람직하게는 어느 하나가 폴리데아데닐화 시그널과 조합된 CMV 또는 EF1알과 프로모터와 같은 포유동물 폴리머라제 II 프로모터의 제어 하에서 각각의 아레나바이러스 벡터의 NP 및 L 단백질을 발현한다. GS-플라스미드는 벡터의 작은(S) 게놈 및 큰(L) 게놈 절편을 발현한다. 전형적으로, 폴리머라제 I 구동 발현 카세트 또는 T7 박테리오파지 RNA 폴리머라제 (T7-) 구동 발현 카세트가 사용될 수 있으며, 후자는 바람직하게는 1차 전사물을 가공하여 정확한 단부를 얻기 위해 3'-말단 리보자임을 가질 수 있다. T7-계 시스템을 사용하는 경우에, C-세포에서 T7의 발현은 TF-플라스미드와 유사하게 구축되고 T7을 제공하는 추가 발현 플라스미드를 회복 과정에 포함하는 것에 의해 제공되어야 하거나, 또는 안정적인 방식으로 T7을 추가로 발현하도록 C-세포를 구축한다. 특정 실시양태에서, TF 및 GS 플라스미드는 동일할 수 있으며, 즉 게놈 서열 및 트랜스작용 인자는 1 종의 플라스미드로부터의 T7, polI 및 polII 프로모터에 의해 전사될 수 있다.
- [0283] 아레나바이러스 벡터의 회복을 위해, 다음 절차가 사용될 수 있다. 제1 일: 전형적으로 M6-웰 플레이트에서 80 % 콘플루언트(confluent)인 C-세포를 2 종의 TF-플라스미드와 2 종의 GS-플라스미드의 혼합물로 형질감염시킨다. 특정 실시양태에서, TF 및 GS 플라스미드는 동일할 수 있으며, 즉 게놈 서열 및 트랜스작용 인자가 1 종의 플라스미드로부터의 T7, polI 및 polII 프로모터에 의해 전사될 수 있다. 이를 위해, 당업자는 일반적으로 사용되는 전략, 예컨대 칼슘-포스페이트, 리포솜-이용 프로토콜 또는 전기천공법 중 임의의 것을 이용할 수 있다.
- [0284] 3-5 일 후: 배양 상청액(아레나바이러스 벡터 제조물)을 수집하고, 일정 분량으로 취하여, 아레나바이러스 벡터가 사용되기 전에 얼마나 오래 저장되어야 하는지에 따라 4 °C, -20 °C 또는 -80 °C에서 저장한다. 이어서, 아레나바이러스 벡터 제조물의 감염성 역가를 C-세포에 대한 이뮤노포커스 에세이(immunofocus assay)에 의해 평가한다.
- [0285] 본 발명은 또한 세포 배양액에서 HBV 항원의 발현에 관한 것이며, 상기 세포 배양액은 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스로 감염된다. 배양된 세포에서 HBV 항원의 발현을 위해 사용될 때 다음 2 개의 절차가 사용될 수 있다:
- [0286] i) 관심 세포 유형을 본원에 기재된 아레나바이러스 벡터 제조물을 이용하여, 감염 직후 모든 세포에서 HBV 항원의 생성을 야기하는 1 이상, 예를 들어 2, 3 또는 4의 감염 다중도(multiplicity of infection)(MOI)로 감염시킨다.
- [0287] ii) 대안적으로, 낮은 MOI를 사용할 수 있으며, 개별 세포 클론을 그것들의 바이러스성계 HBV 항원 발현 수준에 대해 선택할 수 있다. 이어서, 개별 클론들은 아레나바이러스 벡터의 비-세포용해 특성으로 인해 무한히 증식될 수 있다. 접근법에 관계 없이, HBV 항원은 생성되는 HBV 항원의 특성에 따라 배양 상청액 또는 세포 그 자체로부터 순차적으로 수집(및 정제)될 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 2 개의 전략에 한정되지 않으며, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스를 벡터로 사용하여 HBV 항원의 발현을 유도하는 다른 방식이 고려될 수 있다.
- [0288] 대안적으로, 3 종의 플라스미드로 구성된 구체 시스템이 사용될 수 있다: (1) 제1 플라스미드는 감염된 세포에서 폴리머라제 II를 통한 전사 및 후속 번역에 의해 단백질 NP를 발현한다; (2) 제2 플라스미드는 폴리머라제 I을 통한 전사에 의해 LCMV 게놈의 (음성-가닥) L-절편을 생성시킬뿐 아니라 동일한 주형으로부터 폴리머라제 II를 통한 폴리머라제 I 프로모터의 반대 방향으로 전사에 의해 L 단백질을 생성시킨다; (3) 제3 플라스미드는 폴리머라제 I의 전사를 통해 (LCMV 당단백질 대신 항원 코딩 서열을 코딩하는) LCMV 게놈의 S-절편을 생성시킨다. C-세포의 전기천공을 위해 3 µg의 각각의 플라스미드를 사용한 다음, 세포를 6 개 웰 플레이트에 시딩(seeding)하고 및 37 °C에서 인큐베이션한다. 인큐베이션 이후에, 형질감염으로부터의 세포 및 상청액을 새롭게 시딩된 C-세포와 조합하고, 벡터를 수집하고 감염 후 소정 시점에서 세포 및 잔해물로부터 제거한다. 벡터가 생성되면, 종양원성 바이러스의 항원 및/또는 면역조절성 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 코딩하는 핵산(섹션 6.2 참고)을 플라스미드 내로 삽입할 수 있으며, 이로부터 감염성 복제 결손 벡터의 게놈 절편이 당업자에게 알려진 임의의 기법에 의해 전사된다.
- [0289] 아레나바이러스 벡터에서 1 종 이상의 바이러스 유전자의 제거 또는 기능적 비활성화(본원에서는 당단백질 GP의 결실을 예로 들 수 있을 것이다)로 인해, 아레나바이러스 벡터는 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스

유전자(들)(예를 들어 GP)를 트랜스로 제공하는 세포에서 생성 및 증폭될 수 있다. 생성된 바이러스 자체는 감염성이지만 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자(들)(예를 들어 GP)의 결여로 인해 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없다. 보완 세포는 안정적 감염, 일시적 감염에 의해, 또는 상실된 기능을 발현하는 헬퍼 바이러스를 이용한 감염에 의해, 상실된 기능을 제공할 수 있다.

[0290] 특정 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터 게놈으로부터 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터의 게놈을 생성하기 위해 사용되는 바이러스 군주와 동일한 바이러스 군주로부터의 바이러스 유전자를 제공한다. 다른 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터의 게놈을 생성하기 위해 사용되는 바이러스 군주와 상이한 바이러스 군주로부터 바이러스 유전자를 제공한다. 예를 들어, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 MP 군주로부터 얻고, 서열번호 15, 16, 17, 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다. 다른 예에서, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 클론 13 군주로부터 얻고, 서열번호 21, 22, 23, 또는 24의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다. 다른 예에서, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 WE 군주로부터 얻고, 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다.

[0291] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 MP 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 MP 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV 클론 13으로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0292] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 클론 13 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 클론 13 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV MP 군주로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 22의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0293] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV 클론 13으로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0294] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 군주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV MP 군주로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0295] 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스는 3 개의 절편으로 구성된다.

[0296] (b) 복제 가능한, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스

[0297] 본원에서 제공된 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위한 복제 가능한 아레나바이러스 벡터의 생성 방법이 제공된다. 본원에 기재된 감염성, 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 바이러스는 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 가출원 제62/079,493호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0298] 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자를 생성하는 방법은 (i) 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편 또는 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편의 cDNA를 숙주 세포 내로 형질이입하는 단계; (ii) 아레나바이러스의 최소 트랜스작용 인자 NP 및 L을 발현하는 플라스미드를 숙주 세포 내로 형질이입하는 단계; (iii) 상기 숙주 세포를 바이러스 형성에 적합한 조건 하에서 유지시키는 단계; 및 (iv) 아레나바이러스 입자를 수집하는 단계를 포함한다.

- [0299] cDNA로부터 생성되면, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자(즉, 감염성 및 복제 가능한)는 증식될 수 있다. 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 본원에 기재된 바이러스의 사용을 허용하는 역가로 바이러스 성장을 허용하는 임의의 숙주 세포에서 증식될 수 있다. 일 실시양태에서, 숙주 세포는 대응 야생형에 대해 결정된 역가에 필적하는 역가로 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자를 성장시킨다.
- [0300] 특정 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 숙주 세포에서 증식될 수 있다. 사용될 수 있는 숙주 세포의 구체적 예는 BHK-21, HEK 293, VERO 또는 다른 세포를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 세포주에서 증식될 수 있다.
- [0301] 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 배양액에서 유지되며, 1 종 이상의 플라스미드(들)로 감염된다. 플라스미드(들)는, 포유동물 세포에서의 발현에 적합한 1 종 이상의 발현 카세트, 예를 들어 폴리머라제 I 프로모터 및 터미네이터(terminator)로 구성된 발현 카세트의 제어 하에서 생성되도록 아레나바이러스 게놈 절편(들)을 발현한다.
- [0302] 구체적 실시양태에서, 숙주 세포는 배양액에서 유지되며, 1 종 이상의 플라스미드(들)로 감염된다. 플라스미드(들)는 포유동물 세포에서의 발현에 적합한 1 종 이상의 발현 카세트, 예를 들어 폴리머라제 I 프로모터 및 터미네이터로 구성된 발현 카세트의 제어 하에서 생성되도록 바이러스 유전자(들)를 발현한다.
- [0303] 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스를 생성하기 위해 사용될 수 있는 플라스미드는 i) 각각 S 게놈 절편을 코딩하는 2 개의 플라스미드, 예를 들어 pol-I 구동 S 절편 발현 플라스미드, ii) L 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드, 예를 들어 pol-I 구동 L 절편 발현 플라스미드를 포함할 수 있다. 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스를 위해 필요한 플라스미드는 i) 각각 L 게놈 절편을 코딩하는 2 개의 플라스미드, 예를 들어 pol-L, ii) S 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드, 예를 들어 pol-I S이다.
- [0304] 특정 실시양태에서, 바이러스성 L 및 S 절편의 세포내 합성을 지시하는 아레나바이러스 폴리머라제를 코딩하는 플라스미드는 형질감염 혼합물 내로 포함될 수 있다. 예를 들어, L 단백질을 코딩하는 플라스미드 및 NP를 코딩하는 플라스미드(각각 pC-L 및 pC-NP). L 단백질 및 NP는 바이러스성 RNA 전사 및 복제를 위해 필요한 최소 트랜스작용 인자이다. 대안적으로, NP 및 L 단백질과 함께 바이러스성 L 및 S 절편의 세포내 합성은 각각 2 개의 별개의 플라스미드의 대향측으로부터 L 및 S 절편 cDNA 내로의 pol-I 및 pol-II 프로모터 리딩을 갖는 발현 카세트를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0305] 또한, 플라스미드(들)는 포유동물 세포에서의 유전자 발현에 적합한 발현 카세트, 예를 들어 상기와 같은 폴리머라제 II 발현 카세트의 제어 하의 포유동물 선택 마커, 예를 들어 푸로마이신 내성을 특징으로 하거나, 또는 바이러스 유전자 전사물(들)은 1 종의 뇌심근염 바이러스와 같은 내부 리보솜 유입점 이후 포유동물 내성 마커가 이어진다. 대장균에서의 생성을 위해, 플라스미드는 추가적으로 암피실린 내성 카세트와 같은 세균 선택 마커를 특징으로 한다.
- [0306] 플라스미드(들)를 이용한 BHK-21 세포의 형질감염은 칼슘-포스페이트, 리포솜-이용 프로토콜 또는 전기천공법과 같은 일반적으로 사용되는 전략 중 임의의 것을 사용하여 수행될 수 있다. 수 일 이후, 적합한 선택 약제, 예를 들어 푸로마이신이 적정된 농도로 첨가된다. 생존 클론을 분리하고, 표준 절차에 따라 서브클로닝하며, 관심 바이러스 단백질(들)에 지향성을 갖는 항체를 이용한 웨스턴 블롯 또는 유세포분석 절차를 사용하여 고발현 클론이 확인된다.
- [0307] 전형적으로, RNA 폴리머라제 I 구동 발현 카세트, RNA 폴리머라제 II 구동 카세트 또는 T7 박테리오파지 RNA 폴리머라제 구동 카세트가 사용될 수 있으며, 후자는 바람직하게는 정확한 단부를 제공하도록 1 차 전사물의 처리를 위한 3'-말단 리보자임을 갖는다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드들은 동일할 수 있으며, 즉 게놈 서열 및 트랜스작용 인자는 1 종의 플라스미드로부터의 T7, polI 및 polII 프로모터에 의해 전사될 수 있다.
- [0308] 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스를 회복시키기 위해, 다음 절차가 예상된다. 제1 일: 전형적으로 M6-웰 플레이트에서 80 % 콘플루언트인 세포를 상기 기재된 바와 같은 플라스미드의 혼합물로 형질입시킨다. 이를 위해, 당업자는 임의의 일반적으로 사용되는 전략, 예컨대 칼슘-포스페이트, 리포솜-이용 프로토콜 또는 전기천공법을 이용할 수 있다.

- [0309] 3-5 일 후: 배양된 상청액(아레나바이러스 벡터 제조물)을 수집하고, 일정 분량으로 취하여, 아레나바이러스 벡터가 사용되기 전에 얼마나 오래 저장되어야 하는지에 따라 4 °C, -20 °C, 또는 -80 °C에서 저장한다. 아레나바이러스 벡터 제조물의 감염성 역가를 이뮤노포커스 에세이에 의해 평가한다. 대안적으로, 형질이입된 세포 및 상청액을 형질이입의 3-5 일 후에 더 큰 용기(vessel)(예를 들어, T7 조직 배양 플라스크)로 세대계대시킬 수 있으며, 배양 상청액을 세대계대의 최대 5 일 후에 수집한다.
- [0310] 본 발명은 또한 이중 ORF(예를 들어, HBV 항원)의 발현에 관한 것이며, 여기서 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드는 이중 ORF를 혼입하도록 변형된다. 이중 ORF는 제한 효소를 사용하여 플라스미드 내로 혼입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이중 ORF는 HBV 항원을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드는 1 개 이상의 이중 ORF를 혼입하도록 변형된다. 특정 실시양태에서, 이중 ORF는 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩한다.
- [0311] **6.4 핵산, 벡터계 및 세포주**
- [0312] 일 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 큰 게놈 절편(L 절편)의 cDNA인 핵산 서열이 기재되며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 게놈 절편은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).
- [0313] 일 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 코딩하는 핵산 서열이 기재되며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 이때 짧은 게놈 절편은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 코딩하는 핵산 서열이 기재되며, 여기서 당단백질 유전자의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 이때 짧은 게놈 절편은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정한 더욱 구체적인 실시양태에서, HBV 항원은 섹션 6.2에 기재된 항원이다.
- [0314] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 핵산 서열은 LCMV의 특정 균주로부터 유래될 수 있다. LCMV의 균주는 클론 13, MP 균주, Arm CA 1371, Arm E-250, WE, UBC, Traub, Pasteur, 810885, CH-5692, Marseille #12, HP65-2009, 200501927, 810362, 811316, 810316, 810366, 20112714, Douglas, GR01, SN05, CABN 및 이의 유도체를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 핵산은 LCMV 클론 13으로부터 유래된다. 다른 구체적 실시양태에서, 핵산은 LCMV MP 균주로부터 유래된다.
- [0315] 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원은 서열번호 1, 서열번호 2, 또는 서열번호 3의 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 서열을 포함하는 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 핵산을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본원은 (i) 서열번호 11의 뉴클레오티드 1639 내지 3315의 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 핵산을 제공한다.
- [0316] 다른 실시양태에서, 본원은 (i) 아미노산 서열이 서열번호 11의 1639 내지 3315에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 발현 생성물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 핵산을 제공한다.
- [0317] 다른 실시양태에서, 본원은 (i) 서열번호 12의 뉴클레오티드 1640 내지 3316의 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 핵산을 제공한다.
- [0318] 다른 실시양태에서, 본원은 (i) 아미노산 서열이 서열번호 12의 1640 내지 3316에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일한 발현 생성물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 핵산을 제공한다.
- [0319] 일 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스 입자의 게놈을 함께 포함하는 1 종 이상의 벡터를 포함하는 벡터계가 기재되어 있다. 구체적으로, 본원은 1 종 이상의 벡터가 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 L 절편 및 S 절편으로 명명된 2 개의 아레나바이러스 게놈 절편을 포함하는 벡터계를 제공한다. 상

기 벡터계는 (1 이상의 별개의 DNA 분자 상에) 다음을 포함할 수 있다:

- [0320] 변형된 아레나바이러스 S 게놈 절편으로서, 이 변형된 S 게놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 S 게놈 절편 및 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 L 게놈 절편;
- [0321] 변형된 아레나바이러스 L 게놈 절편으로서, 이 변형된 L 게놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 L 게놈 절편 및 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 S 게놈 절편;
- [0322] 변형된 아레나바이러스 S 게놈 절편으로서, 이 변형된 S 게놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 S 게놈 절편(이때, 아레나바이러스 S 게놈 절편은 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하고 야생형 아레나바이러스 L 게놈 절편을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함함); 또는
- [0323] 변형된 아레나바이러스 L 게놈 절편으로서, 이 변형된 L 게놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 L 게놈 절편(이때, 아레나바이러스 L 게놈 절편은 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하고 야생형 아레나바이러스 S 게놈 절편을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함함).
- [0324] 특정 실시양태에서, 본원에는 S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 다음을 포함하는 뉴클레오티드 서열로 치환되는 아레나바이러스(예를 들어, LCMV) 게놈 절편을 포함하는 핵산 서열이 기재되어 있다:
- [0325] B형 간염 pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0326] B형 간염 바이러스 HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0327] B형 간염 바이러스 HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0328] B형 간염 바이러스 HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0329] B형 간염 바이러스 HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.
- [0330] 특정 실시양태에서, 본원에는 S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 1 종 이상의 HBV 항원(예를 들어, 상기 단락에 열거된 것들 중 1 종 이상)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되는 아레나바이러스(예를 들어, LCMV) 게놈 절편을 포함하는 핵산 서열이 기재되어 있다.
- [0331] 다른 실시양태에서, 본원은 이 섹션에서 상기 기재된 핵산 또는 벡터계를 포함하는 세포를 제공한다. 상기 세포로부터 유래된 세포주, 상기 세포를 포함하는 배양액, 및 핵산 또는 벡터계로 감염된 상기 세포를 배양하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 큰 게놈 절편(L 절편)을 포함하는 핵산을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 게놈 절편은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0332] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 게놈 절편은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0333] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 게놈 절편은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0334] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 게놈 절편은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0335] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 게놈 절편은 HBV HBs 단백질 및 HBV HBc 단백질로부터의 적어도 하나의 도메인을 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0336] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 게놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산

서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 게놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 게놈 절편은 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0337] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 2 종의 핵산 또는 벡터계를 포함하는 세포를 제공한다. 상기 세포로부터 유래된 세포주, 상기 세포를 포함하는 배양액, 및 핵산 또는 벡터계로 감염된 상기 세포를 배양하는 방법 이 또한 본원에서 제공된다.
- [0338] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0339] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 15, 16, 17, 또는 18과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 15, 16, 17, 또는 18과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 15, 16, 17, 또는 18과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0340] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 15, 16, 17, 또는 18과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단리된 단백질을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 15, 16, 17, 또는 18과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 발현하는 숙주 세포를 제공한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 세포 배양 배지에서 배양된다.
- [0341] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 12 또는 서열번호 7과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 12 또는 서열번호 7과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 12 또는 서열번호 7과 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0342] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 21, 22, 23, 또는 24와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 21, 22, 23, 또는 24와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 21, 22, 23, 또는 24와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0343] 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 21, 22, 23, 또는 24와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단리된 단백질을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 서열번호 21, 22, 23, 또는 24

와 적어도 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 발현하는 숙주 세포를 제공한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 세포 배양 배지에서 배양된다.

[0344] 6.5 사용 방법

[0345] 본원은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 면역요법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스는 복제 가능하다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 감염을 치료하는 방법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물의 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 포유동물, 예컨대 비제한적으로 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 가축, 예컨대 비제한적으로 소, 말, 양, 돼지, 염소, 고양이, 개, 햄스터, 당나귀일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0346] 다른 실시양태에서, 본원은 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 HBV에 대한 면역 반응을 유도하는 방법을 제공한다.

[0347] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 HBV에 감염되거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.

[0348] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는, 예를 들어 간에서 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 신체의 하나 이상의 기관, 예를 들어 간에서 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.

[0349] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 간 손상을 나타내는 검사 결과(예를 들어, 혈액 검사 결과)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 알라닌 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 알칼리 포스파타제 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 락테이트 데하이드로게나제(LDH) 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 ALT, AST, 알칼리 포스파타제, 및 LDH 수준 중 1 이상을 갖는다.

[0350] 특정 실시양태에서, 대상체는 간암 또는 이에 대한 민감성을 나타내는 혈액에서의 알파-페토단백질(AFP) 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 빌리루빈(예를 들어, 콘쥬게이트된 빌리루빈(conjugated bilirubin)) 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 혈액에서의 알부민 수준을 갖는다.

[0351] 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 복부 초음파 결과를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 CAT 스캔 결과를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 간 손상을 나타내는 MRI 결과를 갖는다.

[0352] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 혈액에서 HBs 항원(HBsAg)의 검출 가능한 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 혈액에서 검출 가능한 수준의 HBc 항원(HBcAg)에 대한 IgM 항체를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 혈액에서 검출 가능한 수준의 HBe 항원(HBeAg, HBc 단백질의 세포외/분비된 형태)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 혈액에서 검출 가능한 수준의 HBsAg에 대한 항체를 갖는다.

[0353] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 만성 간염을 나타내는, 지속적 수준의 HBsAg를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 만성 간염을 나타내는, 지속적 수준의 HBeAg를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 만성 간염을 나타내는, H지속적 수준의 BsAg 및 HBeAg를 갖는다.

- [0354] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 식욕의 상실, 피로, 구역질, 구토, 가려움, 복통, 복부 팽만, 또는 황달을 포함하나 이에 제한되지 않는 HBV 감염의 증상으로 고통받고 있다.
- [0355] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 급성 B형 간염, 만성 HBV 감염, 간경변, 및 간세포 암종(HCC)을 포함하나 이에 제한되지 않는 HBV의 징후로 고통받고 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 무증상 HBV에 걸린 대상체에게 투여된다.
- [0356] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 임의의 연령 그룹의 대상체에게 투여된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 약화된 면역계를 갖는 대상체, 임신한 대상체, 장기 또는 골수 이식을 받은 대상체, 면역억제 약물을 투약중인 대상체, 혈액투석을 받는 대상체, 암을 갖는 대상체, 또는 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 대상체에게 투여된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는, HIV 감염으로 인해 약화된 면역계를 갖는 대상체에게 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17 세의 어린이인 대상체에게 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 유아인 대상체에게 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월의 유아인 대상체에게 투여된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 노인 대상체에게 투여된다.
- [0357] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 산재성(disseminated) HBV 감염 위험이 높은 대상체에게 투여된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 미성숙한 신생아 면역계를 갖는 신생아의 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV 감염 위험이 높은 정맥투여 약물을 사용하는 대상체에게 투여된다.
- [0358] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 HBV의 1 종 이상의 유전자형 또는 유전자아형에 감염된 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 유전자형은 유전자형 A-J, 또는 다른 유전자형 중 1 종 이상이다. 특정 실시양태에서, 유전자아형은 유전자아형 A1-A6, B1-B4, C1-C6, D1-D7, F1-F4, 또는 다른 유전자아형 중 1 종 이상이다.
- [0359] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계는 HBV 감염에 대해 세포 매개 면역(CMI)을 부여한다. 이론에 구애됨 없이, 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물은 주조직 적합성 복합체(MHC) 클래스 I 및 II에 대한 항원의 직접 제시를 위해 숙주의 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 대식세포)에서 관심 항원을 감염 및 발현한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계는 HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위해 큰 규모의 다기능적 IFN- γ 및 TNF- α 공동-생성 HBV-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응(IFN- γ 는 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의해 생성되고 TNF- α 는 CD4+ T 세포에 의해 생성된다)을 유도한다.
- [0360] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.
- [0361] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 HBV 감염의 증상을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염의 증상의 발현에 비해 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어

도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.

- [0362] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 미성숙한 신생아 면역계를 갖는 대상체에서 HBV 감염에 대한 세포 매개 면역(CMI) 반응을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염에 대한 세포 매개 면역(CMI) 반응에 비해 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 유도한다.
- [0363] 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 ALT 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 AST 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 알칼리 포스파타제 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 LDH 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 ALT, AST, 알칼리 포스파타제, 및 LDH 수준을 감소시킨다.
- [0364] 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 AFP 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 빌리루빈(예를 들어, 콘쥬게이트된 빌리루빈) 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 알부민 수준을 증가시킨다.
- [0365] 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 HBsAg의 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서 HBcAg에 대한 IgM 항체의 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서의 HBeAg의 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 혈액에서 HBsAg에 대한 항체의 수준을 감소시킨다.
- [0366] 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 침샘 또는 다른 조직학적 샘플에서 검출되는 봉입체(inclusion body)의 수를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 환자 혈액 샘플에서 검출되는 항-HBV 항체의 수를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 소변, 침, 혈액, 눈물, 정액, 또는 모유에서 검출되는 HBV의 양을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 소변, 인후 면봉, 기관지 세척액, 또는 조직 샘플로부터 배양된 바이러스의 수준을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여하는 단계는 정량적 또는 정성적 PCR 검사를 통해 검출되는 바이러스의 수준을 감소시킨다.
- [0367] 대상체에서 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 투여함으로써 유도된 HBV 감염에 대한 세포 매개 면역(CMI) 반응 기능에서의 변화는 비제한적으로 유세포분석(예를 들어, Perfetto S.P. et al., Nat Rev Immun. 2004; 4(8):648-55 참고), 림프구 증식 에세이(예를 들어, Bonilla F.A. et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101:101-4; 및 Hicks M.J. et al., Am J Clin Pathol. 1983; 80:159-63 참고), T 림프구의 사이토카인의 측정의 활성화 이후 표면 마커 발현에서의 변화를 결정하는 단계를 포함하는 림프구 활성화를 측정하기 위한 에세이(예를 들어, Caruso A. et al., Cytometry. 1997;27:71-6 참고), ELISPOT 에세이(예를 들어, Czerkinsky C.C. et al., J Immunol Methods. 1983; 65:109-121; 및 Hutchings P.R. Et al., J Immunol Methods. 1989; 120:1-8), 또는 천연 킬러 세포 세포독성 에세이(예를 들어, Bonilla F.A. et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 May; 94(5 Suppl 1):S1-63 참고)를 포함한 당업자에게 알려진 임의의 에세이에 의해 측정될 수 있다.
- [0368] 다른 실시양태에서, 본원에는 S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 다음을 포함하는 뉴클레오티드 서열로 치환되는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스(예를 들어, LCMV)의 사용 방법이 기재되어 있다:
- [0369] a. HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

- [0370] b. HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0371] c. HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0372] d. HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0373] e. HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.
- [0374] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 가임기의 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 섹션 6.2를 참고한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 가임기의 혈청 반응 음성인 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 번식시킬 의도로 가임기의 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0375] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 가임기의 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 섹션 6.2를 참고한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 가임기의 혈청 반응 음성인 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 번식시킬 의도로 가임기의 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0376] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 임신한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 유효량의 감염성 아레나바이러스를 임신한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0377] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 임신한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스의 유효량을 임신한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 어머니로부터 태아에게로의 HBV의 전염 및/또는 감염을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0378] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염을 감소시킨다. 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염을 감소시킨다.
- [0379] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염의 발현을 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다. 다른 구체적 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염을 갖는 신생아의 사망률을 감소시킨다.
- [0380] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염의 발현을 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다. 다른 구체적 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 선천성 HBV 감염을 갖는 신생아의 사망률을 감소시킨다.
- [0381] 선천성 HBV의 상기 발현은 급성 B형 간염, 만성 HBV 감염, 간경변, 및 간세포 암종(HCC)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0382] **6.6 조성물, 투여 및 투여량**
- [0383] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 조작된 아레나바이러스를 포함하는 백신, 면역원성

조성물, 및 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 백신 및 약학 조성물은 당업계의 표준 절차에 따라 제형화될 수 있다.

[0384] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스를 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 질환의 치료 및 예방 방법에서 사용될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 HBV로 감염되거나 HBV 감염에 민감한 대상체의 치료에서 사용된다. 다른 구체적 실시양태에서, 본원에서 제공된 면역원성 조성물은 상기 조성물이 투여되는 숙주에서 면역 반응을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 면역원성 조성물은 백신으로서 사용될 수 있으며, 따라서 약학 조성물로서 제형화될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 면역원성 조성물은 HBV에 의한 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 감염의 예방에서 사용된다. 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 복제 가능하다(섹션 6.1(b) 참고).

[0385] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 아레나바이러스 벡터(또는 상이한 아레나바이러스 벡터의 조합)를 포함하는 면역원성 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 면역원성 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 면역원성 조성물은 보조제(adjuvant)를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 조성물과 조합하여 투여하기 위한 보조제는 상기 조성물의 투여 이전에, 이와 동시에, 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "보조제"는 본원에 기재된 조성물과 결합하여, 또는 이의 일부로서 투여되었을 때 감염성 아레나바이러스 입자에 대한 면역 반응을 증가, 향상 및/또는 부양하지만, 상기 조성물이 단독으로 투여되었을 때에는 감염성 아레나바이러스 입자에 대한 면역 반응을 생성하지 않는 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 보조제는 감염성 아레나바이러스 입자에 대한 면역 반응을 생성하고, 알레르기 또는 다른 부반응을 생성하지 않는다. 보조제는, 예를 들어 림프구 모집, B 및/또는 T 세포의 자극, 및 대식세포의 자극을 포함한 몇몇 메커니즘에 의해 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 본 발명의 백신 또는 면역원성 조성물은 보조제를 포함하거나, 1 이상의 보조제와 함께 투여되며, 사용될 수 있는 보조제는 무기염 보조제 또는 무기염 겔 보조제, 입자성 보조제, 미립자성 보조제, 점막 보조제, 및 면역자극 보조제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 보조제의 예는 알루미늄 염(alum)(예컨대, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 및 알루미늄 설페이트), 3 De-O-아실화 모노포스포릴 리피드 A(MPL)(GB 2220211 참고), MF59(Novartis), AS03(GlaxoSmithKline), AS04(GlaxoSmithKline), 폴리스베이트 80(Tween 80; ICL Americas, Inc.), 이미다조피리딘 화합물(국제 공개 W02007/109812호로 공개된 국제 출원 PCT/US2007/064857호 참고), 이미다조퀴놀살린 화합물(국제 공개 W02007/109813호로 공개된 국제 출원 PCT/US2007/064858호 참고) 및 사포닌, 예컨대 QS21(Kensil et al., in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995); 미국 특허 제5,057,540호 참고)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 보조제는 프로인트 보조제(Freund's adjuvant)(완전 또는 불완전)이다. 다른 보조제는 경우에 따라, 모노포스포릴 리피드 A와 같은 면역자극제와 조합된 수중유 에멀전(예컨대, 스쿠알렌 또는 땅콩 기름)이다(Stoute et al., N. Engl. J. Med. 336, 86-91 (1997) 참고).

[0386] 상기 조성물은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스를 단독으로 포함하거나 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함한다. 유전적으로 조작된 아레나바이러스의 현탁액 또는 분산액, 특히 등장성 수성 현탁액 또는 분산액이 사용될 수 있다. 약학 조성물은 살균될 수 있고/있거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및/또는 완충액을 포함할 수 있으며, 알려진 방식 그 자체로, 예를 들어 종래의 분산 및 현탁 공정에 의해 제조된다. 특정 실시양태에서, 상기 분산액 또는 현탁액은 점도-조절제를 포함할 수 있다. 현탁액 또는 분산액은 약 2-8 °C의 온도에서 유지되거나, 바람직하게는 장기 저장을 위해 동결된 후 사용하기 직전에 해동될 수 있다. 주사를 위해, 백신 또는 면역원성 제제가 수용액, 바람직하게는 생리적으로 상용 가능한 완충액, 예컨대 헵크 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 완충액으로 제형화될 수 있다. 상기 용액은 제형화제(formulatory agent), 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0387] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 보존제, 예를 들어 수은 유도체 티메로살(thimerosal)을 추가로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 0.001 % 내지 0.01 %의 티메로살을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 보존제를 포함하지 않는다.

[0388] 약학 조성물은 유전적으로 조작된 아레나바이러스의 약 10^3 내지 10^{11} 의 FFU(Focus Forming Unit)를 포함한다. 비경구 투여를 위한 단위 투여량 형태는, 예를 들어 앰플 또는 바이알이며, 예를 들어 약 10^3 내지 10^{10} 의 FFU

또는 10^5 내지 10^{15} 의 유전적으로 조작된 아레나바이러스의 물리 입자를 함유하는 바이알이다.

[0389] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 백신 또는 면역원성 조성물은 경구, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 국소, 피하, 경피, 비강내 및 흡입을 포함하나 이에 제한되지 않는 경로에 의해, 및 난절법(예를 들어, 분지침(bifurcated needle)을 사용하여 피부의 상부층을 통한 스크래칭(scratching))을 통해 대상체에게 투여된다. 구체적으로, 피하, 근육내 또는 정맥내 경로가 사용될 수 있다.

[0390] 비강내로 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 사용을 위한 제제는 적합한 추진제(propellant), 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용과 함께 압축된 액 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제제 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 압축된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 기재, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.

[0391] 활성 성분의 투여량은 백신접종의 유형 및 대상체, 및 그들의 연령, 체중, 개별 병태, 개별 약물동력학적 데이터, 및 투여 방식에 의존한다.

[0392] 또한, 본원은 유전적으로 조작된 아레나바이러스를 활성 성분으로서 포함하는 약학 제제 형태의 백신 제조를 위한 유전적으로 조작된 아레나바이러스의 과정 및 용도를 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 알려진 방식 그 자체로, 예를 들어 종래의 혼합 및/또는 분산 공정에 의해 제조된다.

[0393] 6.7 LCMV 백터의 최적화된 생성

[0394] 아레나바이러스 백터에서 1 종 이상의 바이러스 유전자의 제거 또는 기능적 비활성화(본원에서는 당단백질 GP의 결실을 예로 들 수 있을 것이다)로 인해, 아레나바이러스 백터는 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자(들)(예를 들어 GP)를 "트랜스로" 제공하는 세포에서 생성 및 증식될 수 있다. 생성된 바이러스 자체는 감염성이지만 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자(들)(예를 들어 GP)의 결여로 인해 비보완 세포에서 더이상 감염성 자손 입자를 생성할 수 없다. 보완 세포는 안정적 형질이입, 일시적 형질이입에 의해, 또는 상실된 기능을 발현하는 헬퍼 바이러스를 이용한 감염에 의해 결실된 기능을 제공할 수 있다.

[0395] 특정 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 백터 게놈으로부터 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 백터의 게놈을 생성하기 위해 사용된 바이러스 균주와 동일한 바이러스 균주로부터 바이러스 유전자를 제공한다. 다른 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 백터의 게놈을 생성하기 위해 사용된 바이러스 균주와 상이한 바이러스 균주로부터 바이러스 유전자를 제공한다. 예를 들어, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 MP 균주로부터 얻고, 서열번호 15, 16, 17, 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다. 다른 예에서, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 클론 13 균주로부터 얻고, 서열번호 21, 22, 23, 또는 24의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다. 다른 예에서, 보완 세포에서 제공된 바이러스 유전자는 LCMV의 WE 균주로부터 얻고, 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩한다.

[0396] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 MP 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 백터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 MP 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 백터는 LCMV 클론 13으로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0397] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 클론 13 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 백터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 클론 13 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 백터는 LCMV MP 균주로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 22의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0398] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 백터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서,

보완 세포는 LCMV의 WE 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV 클론 13으로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0399] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 WE 균주의 GP를 제공하고, 아레나바이러스 벡터는 LCMV MP 균주로부터 얻어지며, GP 단백질을 코딩하는 ORF 대신 본원에 기재된 바와 같은 인간 HBV 항원의 ORF를 포함한다. 보다 더욱 구체적인 실시양태에서, GP 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 적어도 99 %, 또는 100 % 동일하다.

[0400] 6.8 병용 요법

[0401] 6.8 (a) 방법

[0402] 일 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 섹션 6.2를 참고한다. 구체적 실시양태에서, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법은, 예를 들어 S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,

[0403] a) HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0404] b) HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0405] c) HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0406] d) HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0407] e) HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열일 수 있는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스; 및

[0408] 예를 들어, S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,

[0409] a) HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0410] b) HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0411] c) HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0412] d) HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

[0413] e) HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열일 수 있는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계를 포함한다.

[0414] 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 가능하다. 특정 실시양태에서, 제1 또는 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 2 개의 절편으로 구성된다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 3 개의 절편으로 구성된다. 특정 실시양태에서, 제1 또는 제2 감염성 아레나바이러스는 2 개의 절편으로 구성되고, 나머지는 3 개의 절편으로 구성된다.

[0415] 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편; HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편, 또는 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편으로부터 선택되는 제1 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편; HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편, 또는 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로부터 선택되는 제2 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계를 포함하는, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0416] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 2 종의 아레나바이러스

스 벡터 구축물은 상이한 HBV 항원을 발현한다.

- [0417] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 3 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 벡터 구축물은 LCMV를 기본으로 할 수 있다.
- [0418] 특정 실시양태에서, 본원은 각각 본원에 기재된 상이한 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 각각 본원에 기재된 상이한 HBV 항원을 발현하는 3 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스 벡터 구축물은 LCMV를 기본으로 할 수 있다.
- [0419] 구체적 실시양태에서, 항원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(a) 참고).
- [0420] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(b) 참고).
- [0421] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(c) 참고).
- [0422] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(d) 참고).
- [0423] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(e) 참고).
- [0424] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 HBV 항원을 코딩하는 1 종 이상의 핵산 및 기재된 이의 조합을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원은 본원에 기재된 다양한 링커, 스페이서, 및 절단 부위에 의해 분리된다.
- [0425] 다른 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV 클론 13 또는 LCMV MP 균주를 기본으로 할 수 있다. (예를 들어, 섹션 7.1 참고).
- [0426] 다른 실시양태에서, 제2 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV 클론 13 또는 LCMV MP 균주를 기본으로 할 수 있다. (예를 들어, 섹션 7.1 참고). 다른 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 후닌 바이러스를 기본으로 할 수 있다.
- [0427] 다른 실시양태에서, 제2 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 후닌 바이러스를 기본으로 할 수 있다.
- [0428] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0429] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0430] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0431] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0432] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0433] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및

백질의 융합물을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는, 예를 들어 pre-S2/S 단백질(또는 이의 단편)만 또는 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물만 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도한다.

[0452] 특정 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는, 예를 들어 pre-S2/S 단백질(또는 이의 단편)만 또는 HBe 단백질만 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 백신접종 이후에 HBV에 대하여 더 우수한 보호 효과를 제공한다. 다른 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는, 예를 들어 pre-S2/S 단백질(또는 이의 단편)만 또는 HBe 단백질만 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 면역 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편, 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는, 예를 들어 pre-S2/S 단백질(또는 이의 단편)만 또는 HBe 단백질만 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편 또는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는, 예를 들어 pre-S2/S 단백질(또는 이의 단편)만 또는 HBe 단백질만 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 높은 역가의 중화 항체를 유도한다.

[0453] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스 및 1 종 이상의 복제 결손 바이러스 벡터의 조합 사용을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 복제 결손 바이러스 벡터는 폭스바이러스, 아데노바이러스, 알파바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 파라믹소바이러스, 램도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 앙카라(Ankara)이다.

[0454] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스 및 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 복제 결손 바이러스 벡터의 조합 사용을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 복제 결손 바이러스 벡터는 폭스바이러스, 아데노바이러스, 알파바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 파라믹소바이러스, 램도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 앙카라이다.

[0455] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 이전 또는 이후에 투여된다. 예를 들어, HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 제2 감염성 아레나바이러스의 제1 투여의 약 30-60 분 이전 또는 이후에 투여된다.

[0456] 다른 실시양태에서, 백신 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 백신 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 이전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스 및 제2 감염성 아레나바이러스의 투여 사이에는 약 1 시간, 2 시간, 3 시간, 6 시간, 12 시간, 1 일, 2 일, 3 일, 5 일, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년의 기간이 있다.

[0457] 다른 실시양태에서, 2 종의 감염성 아레나바이러스는 치료법에서 약 1:1 내지 1:1000 범위, 특히 1:1 비, 1:2 비, 1:5 비, 1:10 비, 1:20 비, 1:50 비, 1:100 비, 1:200 비, 1:300 비, 1:400 비, 1:500 비, 1:600 비, 1:700 비, 1:800 비, 1:900 비, 1:1000 비를 포함한 물비로 투여된다.

[0458] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 투여되는 대상체는 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 투여되는 대상체는 HBV에 감염되었거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.

[0459] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 동시에 투여되는 대상체는 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 동시에 투여되는 대상체는 HBV에 감염되었거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.

- [0460] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 순차적으로 투여되는 대상체는 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 순차적으로 투여되는 대상체는 HBV에 감염되었거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.
- [0461] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 상기 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 HBV를 치료 및/또는 예방하기 위한 적어도 하나의 다른 의약과 조합되어 추가로 투여된다. HBV를 치료 및/또는 예방하기 위한 치료 의약은 엔테카비르(BARACLUDE®; Bristol-Myers Squibb), 라미부딘(EPIVIR HBV®; GlaxoSmithKline), 아데포비르 디피복실(HEPSERA®; Gilead Sciences), 인터페론 알파 2b(INTRON A®; Schering), pegylated interferon(PEGASYS®; Roche), 텔비부딘(TYZEKA®, Novartis), 및 테노포비르(VIREAD®; Gilead Sciences)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0462] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 상기 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 적어도 하나의 다른 면역조절제와 조합되어 투여된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 상기 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 적어도 하나의 Th1-특이적 보조제와 조합되어 추가로 투여된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, Th1-특이적 보조제는 칼메트-게랭균(Bacillus Calmette-Guerin)(BCG)이다.
- [0463] 다른 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 증상 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 약화된 면역계를 갖는 대상체, 특히 이식자, HIV-감염된 사람, 임신한 대상체, 암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17 세의 어린이인 대상체에게 투여된다.
- [0464] 다른 실시양태에서, 투여법은 HBV 항원을 발현하는 제1 아레나바이러스를 어린이인 대상체에게 투여하는 단계, 및 HBV 항원을 발현하는 제2 아레나바이러스를 청소년인 동일한 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 아레나바이러스를 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17 세의 대상체에게, HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 세의 동일한 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0465] 다른 실시양태에서, 투여법은 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 사춘기전 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12 내지 18 세의 청소년 남성에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여법은 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12 내지 18 세의 여성에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0466] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염이 발생할 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.
- [0467] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 별도로 투여되는 투여 단계는 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.
- [0468] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 순차적으로 투여되는 투여 단계는 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.
- [0469] 이론에 구애됨 없이, 제1 감염성 아레나바이러스, 및 그 이후의 제2 감염성 아레나바이러스 벡터의 투여는 프라임-부스트 효과(prime-boost effect)를 야기한다.
- [0470] 특정 실시양태에서, 본원은 각각 동일하거나 상이한 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구

측물을 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 각각의 투여 사이의 시간 간격은 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 7 개월, 약 8 개월, 약 9 개월, 약 10 개월, 약 11 개월, 약 12 개월, 약 18 개월, 또는 약 24 개월일 수 있다.

[0471] 특정 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스 및 제2 감염성 아레나바이러스는 동종성이다. 특정 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스 및 제2 감염성 아레나바이러스는 이종성이다.

[0472] 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 구세계 아레나바이러스이고, 제2 감염성 아레나바이러스는 구세계 아레나바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 구세계 아레나바이러스이고, 제2 감염성 아레나바이러스는 신세계 아레나바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 신세계 아레나바이러스이고, 제2 감염성 아레나바이러스는 신세계 아레나바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 신세계 아레나바이러스이고, 제2 감염성 아레나바이러스는 구세계 아레나바이러스이다.

[0473] 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV로부터 유래되고, 제2 감염성 아레나바이러스는 LCMV로부터 유래된다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV로부터 유래되고, 제2 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스로부터 유래된다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스로부터 유래되고, 제2 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스로부터 유래된다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스로부터 유래되고, 제2 감염성 아레나바이러스는 LCMV로부터 유래된다.

[0474] 특정 실시양태에서, 본원은 제1 감염성 아레나바이러스가 "프라임"으로서 먼저 투여되고, 제2 감염성 아레나바이러스가 "부스트"로서 투여되는, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스 벡터는 동일하거나 상이한 HBV 항원을 발현할 수 있다. 특정 구체적인 실시양태에서, "프라임" 투여는 LCMV로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행되고, "부스트"는 후닌 바이러스로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행된다. 특정 구체적인 실시양태에서, "프라임" 투여는 후닌 바이러스로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행되고, "부스트"는 LCMV로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행된다.

[0475] 특정 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계, 이어서 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 단일 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 항원 특이적 CD8+ T 세포 반응을 야기한다. 특정 실시양태에서, 항원 특이적 CD8+ T 세포 수는 제1 투여에 비해 제2 투여 이후에 50 %, 100 %, 150 % 또는 200 % 만큼 증가한다. 특정 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 제3 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원을 발현하는 2 종의 연속적인 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 항원 특이적 CD8+ T 세포 반응을 야기한다. 특정 실시양태에서, 항원 특이적 CD8+ T 세포 수는 제1 투여에 비해 제3 투여 이후에 약 50 %, 약 100 %, 약 150 %, 약 200 % 또는 약 250 % 만큼 증가한다.

[0476] 특정 실시양태에서, 본원은 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 이때 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물은 동종성이고, 각각의 투여 사이의 시간 간격은 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 7 개월, 약 8 개월, 약 9 개월, 약 10 개월, 약 11 개월, 약 12 개월, 약 18 개월, 또는 약 24 개월이다.

[0477] 특정 실시양태에서, HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제2 이종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다.

[0478] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV이고, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 이종 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이고, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 이종 감염성 아레나바이러스는 LCMV이다.

[0479] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBc 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV이고, HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 이종 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBc 단

백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이고, HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스는 LCMV이다.

[0480] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV이고, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이고, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스는 LCMV이다.

[0481] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 LCMV이고, HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 후닌 바이러스이고, HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스는 LCMV이다.

[0482] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 약 20 %, 약 40 %, 약 60 %, 약 80 %, 약 100 %, 약 120 %, 약 140 %, 약 160 %, 약 180 %, 또는 약 200 % 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다.

[0483] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBc 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBc 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBc 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBc 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 약 20 %, 약 40 %, 약 60 %, 약 80 %, 약 100 %, 약 120 %, 약 140 %, 약 160 %, 약 180 %, 또는 약 200 % 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다.

[0484] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 융합 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 약 20 %, 약 40 %, 약 60 %, 약 80 %, 약 100 %, 약 120 %, 약 140 %, 약 160 %, 약 180 %, 또는 약 200 % 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다.

[0485] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 더 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 이중 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV HBe 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질을 발현하는 제2 동종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계에 비해 약 20 %, 약 40 %, 약 60 %, 약 80 %, 약 100 %, 약 120 %, 약 140 %, 약 160 %, 약 180 %, 또는 약 200 % 큰 CD8+ T 세포 반응을 유도한다.

[0486] 특정 실시양태에서, 본원은 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 이때 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물은 이중성이고, 각각의 투여 사이의 시간 간격은 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 7 개월, 약 8 개월, 약 9 개월, 약 10 개월, 약 11 개월, 약 12 개월, 약 18 개월, 또는 약 24 개월이다.

- [0487] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스 및 1 종 이상의 복제 결손 바이러스 벡터의 조합 사용을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 복제 결손 바이러스 벡터는 폭스바이러스, 아데노바이러스, 알파바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 파라믹소바이러스, 램도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 양카라이다.
- [0488] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스 및 HBV 항원을 발현하는 1 종 이상의 복제 결손 바이러스 벡터의 조합 사용을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 복제 결손 바이러스 벡터는 폭스바이러스, 아데노바이러스, 알파바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 파라믹소바이러스, 램도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 양카라이다.
- [0489] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 이전 또는 이후에 투여된다. 예를 들어, HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 제2 감염성 아레나바이러스의 제1 투여의 약 30-60 분 이전 또는 이후에 투여된다.
- [0490] 다른 실시양태에서, 백신 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 백신 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 이전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스 및 제2 감염성 아레나바이러스의 투여 사이에는 약 1 시간, 2 시간, 3 시간, 6 시간, 12 시간, 1 일, 2 일, 3 일, 5 일, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년의 기간이 있다.
- [0491] 다른 실시양태에서, 2 종의 감염성 아레나바이러스는 치료법에서 약 1:1 내지 1:1000 범위, 특히 1:1 비, 1:2 비, 1:5 비, 1:10 비, 1:20 비, 1:50 비, 1:100 비, 1:200 비, 1:300 비, 1:400 비, 1:500 비, 1:600 비, 1:700 비, 1:800 비, 1:900 비, 1:1000 비를 포함한 몰비로 투여된다.
- [0492] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 투여되는 대상체는 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스가 투여되는 대상체는 HBV에 감염되었거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.
- [0493] 본원에서 제공된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.
- [0494] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 상기 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스는 적어도 다른 면역자극 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질을 추가로 발현한다. 특정 실시양태에서, 면역자극 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 칼레티쿨린(Calreticulin)(CRT), 또는 이의 단편; 유비퀴틴 또는 이의 단편; 과립구-대식세포 집락-자극 인자(Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)(GM-CSF), 또는 이의 단편; 불변 사슬(CD74) 또는 이의 항원성 단편; 결핵균 열 충격 단백질(Mycobacterium tuberculosis Heat shock protein) 70 또는 이의 항원성 단편; 단순 헤르페스 바이러스 1 단백질 VP22 또는 이의 항원성 단편; CD40 리간드 또는 이의 항원성 단편; 또는 Fms-관련된 티로신 키나아제 3(Flt3) 리간드 또는 이의 항원성 단편이다.
- [0495] 2 종의 감염성 복제 결손 아레나바이러스 벡터가 상이한 아레나바이러스(예를 들어, LCMV 및 후닌 바이러스)로부터 유래되는, 감염성 복제 결손 아레나바이러스 벡터를 이용한 이중 프라임-부스트 방법이 또한 제공된다. 이들 감염성 복제 결손 아레나바이러스 벡터는 항원, 예컨대 HBV의 항원을 발현할 수 있다.
- [0496] 2 종의 감염성 복제 가능한 아레나바이러스 벡터가 상이한 아레나바이러스(예를 들어, LCMV 및 후닌 바이러스)로부터 유래되는, 감염성 복제 가능한 아레나바이러스 벡터를 이용한 이중 프라임-부스트 방법이 또한 제공된다. 이들 감염성 복제 가능한 아레나바이러스 벡터는 항원, 예컨대 HBV의 항원을 발현할 수 있다.
- [0497] 6.8 (b) 조성물
- [0498] 본 발명은 또한 본원에 기재된 유전적으로 조작된 아레나바이러스를 포함하는 백신, 면역원성 조성물, 및 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 백신 및 약학 조성물은 당업계의 표준 절차에 따라 제형화될 수 있다.
- [0499] 일 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스를 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 섹션 6.2를 참고한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은,
- [0500] 예를 들어 S 계승 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,

- [0501] a) HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0502] b) HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0503] c) HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0504] d) HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0505] e) HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열일 수 있는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스; 및
- [0506] 예를 들어, S 게놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,
- [0507] a) HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0508] b) HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0509] c) HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0510] d) HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- [0511] e) HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열일 수 있는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 가능하다. 특정 실시양태에서, 제1 또는 제2 감염성 아레나바이러스는 복제 결손이다.
- [0512] 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편; HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편; HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편, 또는 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편으로부터 선택되는 제1 HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편; HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편, 또는 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편으로부터 선택되는 제2 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계를 포함하는, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0513] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종의 아레나바이러스 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 2 종의 아레나바이러스 벡터 구축물은 HBV 항원을 발현한다.
- [0514] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 포함하는 조성물을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 3 종 이상의 아레나바이러스 벡터 구축물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 아레나바이러스는 LCMV일 수 있다.
- [0515] 구체적 실시양태에서, 항원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(a) 참고).
- [0516] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(b) 참고).
- [0517] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(c) 참고).
- [0518] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(d) 참고).
- [0519] 특정 실시양태에서, 항원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 단편이다. (예를 들어, 섹션 6.2(e) 참고).
- [0520] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 기재된 HBV 항원을 코딩하는 1 종 이상의 핵산 및 이의 조합을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원은 본원에 기재된 다양한 링커, 스페이서, 및 절단 부위에 의해 분리된다.
- [0521] 다른 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된 벡터는 LCMV 클론 13 또는 LCMV MP 균주를 기본으로 할 수 있다. (예를 들어, 섹션 7.1 참고).
- [0522] 다른 실시양태에서, 제2 감염성 아레나바이러스의 본원에 기재된 1 종 이상의 HBV 항원을 코딩하기 위해 생성된

백터는 LCMV 클론 13 또는 LCMV MP 균주를 기본으로 할 수 있다. (예를 들어, 섹션 7.1 참고).

- [0523] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 조성물 및 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 HBV 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0524] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0525] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 감염에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0526] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0527] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0528] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0529] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0530] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0531] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0532] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0533] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0534] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0535] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.

한다.

- [0536] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0537] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0538] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0539] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0540] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0541] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0542] 구체적 실시양태에서, 본원은 HBV HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 적합한 조성물을 제공한다.
- [0543] 다른 실시양태에서, HBV 항원을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 조성물은 1 차 백신 항원이고 다른 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스는 2 차 백신 항원이다.
- [0544] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스 조성물 및 1 종 이상의 복제 결손 바이러스 벡터 조성물의 조합된 사용을 제공한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 복제 결손 바이러스 벡터 조성물은 폭스바이러스, 아데노바이러스, 알파바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 파라믹소바이러스, 램다바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 양카라이다.
- [0545] 다른 실시양태에서, 2 종의 감염성 아레나바이러스 조성물은 약 1:1 내지 1:1000 범위, 특히 1:1 비, 1:2 비, 1:5 비, 1:10 비, 1:20 비, 1:50 비, 1:100 비, 1:200 비, 1:300 비, 1:400 비, 1:500 비, 1:600 비, 1:700 비, 1:800 비, 1:900 비, 1:1000 비를 포함한 물비를 갖는다.
- [0546] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 HBV 감염을 갖거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 대상체에게 투여하기에 적합하다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물 또는 이의 조성물이 투여되는 대상체는 HBV에 감염되었거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있다.
- [0547] 다른 실시양태에서, 상기 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 HBV 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 적어도 1 종의 다른 의약을 추가로 포함한다. 치료 의약은 엔테카비르(BARACLUDE®; Bristol-Myers Squibb), 라미부딘(EPIVIR HBV®; GlaxoSmithKline), 아데포비르 디피복실(HEPSERA®; Gilead Sciences), 인터페론 알파 2b(INTRON A®; Schering), 폐길화된 인터페론(pegylated interferon)(PEGASYS®; Roche), 텔비부딘(TYZEKA®, Novartis), 및 테노포비르(VIREAD®; Gilead Sciences)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0548] 다른 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 조성물을 증상 대상체에게 투여하기에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스 조성물을 약화된 면역계를 갖는 대상체, 특히 이식자, HIV-감

염된 사람, 임신한 대상체, 또는 암을 갖는 대상체에게 투여하기에 적합한 조성물이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 HBV 감염으로 고통받고 있거나, HBV 감염에 민감하거나, HBV 감염 위험이 있는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17 세의 어린이인 대상체에게 투여하기에 적합하다.

[0549] 다른 실시양태에서, 조성물은 HBV 항원을 발현하는 제1 아레나바이러스를 어린이인 대상체에게 투여하고, HBV 항원을 발현하는 제2 아레나바이러스를 청소년인 대상체에게 투여하기에 적합하다. 구체적 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제1 아레나바이러스를 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17 세의 대상체에게 투여하고, HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 세의 동일한 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0550] 다른 실시양태에서, 조성물은 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 사춘기전 대상체에게 투여하기에 적합하다. 다른 실시양태에서, 투여법은 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12 내지 18 세의 청소년 남성에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여법은 HBV 항원을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 12 내지 18 세의 여성에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0551] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.

[0552] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는, 별도로 투여되는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.

[0553] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 HBV 항원 또는 이의 단편을 발현하는, 순차적으로 투여되는 2 종 이상의 감염성 아레나바이러스 조성물은 개체가 HBV 감염을 나타낼 위험을, 상기 치료의 부재시 HBV 감염을 나타낼 위험에 비해 적어도 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.

[0554] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 발명은 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 복제 결손 아레나바이러스의 상승적 조합을 포함하는 백신 조성물을 제공한다.

[0555] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 발명은 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 감염성 복제 가능한 아레나바이러스의 상승적 조합을 포함하는 백신 조성물을 제공한다.

[0556] 6.9 예제

[0557] **아레나바이러스 벡터 감염성을 측정하기 위한 예제.** 아레나바이러스 벡터 제제의 감염성을 측정하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 예제가 이용될 수 있다. 예를 들어, 바이러스/벡터 역가의 결정은 "FFU 예제"에 의해 이루어질 수 있다. 간단하게는, 보완 세포, 예를 들어 LCMV GP 단백질을 발현하는 HEK 293 세포를 플레이팅하고 바이러스/벡터 샘플의 상이한 희석액으로 접종한다. 인큐베이션 기간 이후에, 세포가 단일층(monolayer)을 형성하고 바이러스가 세포에 부착되도록 하기 위해 단일층을 메틸셀룰로오스로 덮는다. 상기 플레이트가 추가로 인큐베이션될 때, 원래 감염된 세포가 바이러스성 자손을 방출한다. 메틸셀룰로오스 상부층으로 인해, 새로운 바이러스의 확산이 이웃 세포에 한정된다. 결과적으로, 각각의 감염성 입자는 병소(focus)로 지칭되는 감염된 세포의 원형 구역을 생성한다. 상기 병소는 LCMV- NP 및 HRP-계 발색 반응에 대한 항체를 사용함으로써 가시적일 수 있고 이에 의해 계수 가능할 수 있다. 바이러스 / 벡터의 역가는 밀리리터 당 FFU(FFU/mL)로 계산될 수 있다.

[0558] 도입유전자를 갖는 벡터의 감염성 역가(FFU/mL)를 결정하기 위해, 이 예제는 항-LCMV-NP 항체 대신 각각의 도입유전자-특이적 항체의 사용에 의해 변형된다.

[0559] **혈청 ELISA.** 동물(예를 들어, 마우스, 기니피그)의 백신접종에 대한 체액성 면역 반응의 결정을 항원-특이적 혈청 ELISA(효소-결합 흡착면역 검사(enzyme-linked immunosorbent assays))에 의해 할 수 있다. 간단하게는, 플레이트를 항원(예를 들어, 재조합 단백질)으로 코팅하고, 항체의 비특이적 결합을 피하기 위해 블로킹하고, 혈

청의 연속 희석물과 함께 인큐베이션한다. 인큐베이션 이후에, 결합된 혈청-항체를, 예를 들어 효소-결합된 항-중(예를 들어, 마우스, 기니피그)-특이적 항체(총 IgG 또는 IgG 서브클래스를 결정) 및 후속 발색 반응을 사용하여 검출할 수 있다. 항체 역가는, 예를 들어 종말점 기하 평균 역가로서 결정할 수 있다.

[0560] 면역포획 ELISA(immunocapture ELISA)(IC-ELISA)가 또한 수행될 수 있으며(Shanmugham et al., 2010, Clin. Vaccine Immunol. 17(8):1252-1260 참고), 이때, 포획제는 비드에 고정된다.

[0561] **ARPE-19 세포에서의 중화 에세이.** 혈청에서 유도된 항체의 중화 활성의 결정은 ATCC 및 GFP-태그된(tagged) 바이러스로부터의 ARPE-19 세포를 사용하는 후속 세포 에세이로 수행한다. 또한, 외인성 보체의 공급원으로서 추가 혈청을 사용한다. 에세이는 중화를 위해 사용하기 1 일 내지 2 일 전에 384 웰 플레이트에서 웰 당 6.5×10^3 세포($50 \mu\text{l}$ /웰)로 시딩(seeding)함으로써 개시된다. 중화는 96-웰 멸균 조직 배양 플레이트에서 세포 없이 37 °C에서 1 시간 동안 수행된다. 중화 인큐베이션 단계 이후에, 혼합물을 세포에 첨가하고 평판 리더(plate reader)를 이용한 GFP-검출을 위해 추가 4 일 동안 인큐베이션한다. 모든 결과의 신뢰성을 점검하기 위해 양성 중화 인간 혈청을 각각의 플레이트에 대한 에세이 양성 대조군으로서 사용한다. 역가(EC50)는 4 개의 파라미터 로지스틱 곡선 맞춤을 사용하여 결정한다. 추가 검사로서 형광 현미경을 사용하여 웰을 점검한다.

[0562] **플라크 감소 에세이.** 간단하게는, 녹색 형광 단백질로 태그된 HBV의 단리물을 사용하여 B형 간염 바이러스에 대한 플라크 감소(중화) 에세이를 수행하고, 5 % 토끼 혈청을 외인성 보체의 공급원으로 사용하였으며, 형광 현미경에 의해 플라크를 계수한다. 중화 역가는 대조군(면역 전) 혈청 샘플에서의 플라크에 비해 50 % 플라크 감소를 야기하는 혈청의 최고 희석도로 정의된다.

[0563] **기니피그 폐 섬유아세포(GPL)에서의 중화 에세이.** 간단하게는, 시험군 및 대조군(백신접종 전) 혈청의 연속 희석액은 외인성 보체의 공급원으로서 추가 토끼 혈청(1 %)을 이용하여 GPL 완전 배지에서 준비하였다. 희석액 시리즈는 1:40 내지 1:5120에 걸쳐있었다. eGFP 태그된 바이러스(웰 당 100-200 pfu)를 이용하여 혈청 희석액을 37 °C에서 30 분 동안 인큐베이션한 다음, 콘플루언트 GPL 세포를 함유한 12-웰 플레이트로 이동시켰다. 샘플을 3 중으로 처리하였다. 37 °C에서 2 시간 인큐베이션 이후에, 세포를 PBS로 세척하고, GPL 완전 배지를 재공급하였으며 37 °C / 5 % CO₂에서 5 일 동안 인큐베이션하였다. 형광 현미경에 의해 플라크를 시각화하고, 계수하였으며, 대조군 웰과 비교하였다. 대조군에 비교하여 50 % 플라크 감소를 야기한 혈청 희석을 중화 역가로서 지정하였다.

[0564] **qPCR.** QIAamp 바이러스성 RNA 미니 키트(QIAGEN)를 사용하여 제조사에 의해 제공된 프로토콜에 따라 LCMV RNA 게놈을 단리한다. SuperScript® III Platinum® One-Step qRT-PCR Kit(Invitrogen) 및 LCMV NP 코딩 영역의 일부에 대해 특이적인 프라이머 및 프로브(FAM 리포터(reporter) 및 NFQ-MGB 켄처(Quencher))를 이용하여 StepOnePlus Real Time PCR System(Applied Biosystems) 상에서 수행된 정량적 PCR에 의해 LCMV RNA 게놈 균등물을 검출한다. 반응의 온도 프로파일은 60 °C에서 30분, 95 °C에서 2 분, 이어서 95 °C에서 15초, 56 °C에서 30초의 45 사이클이다. 프라이머 및 프로브 결합 부위를 함유한 LCMV NP 코딩 서열의 단편에 대응하는, 분광광도법으로 정량화된 시험관내(in vitro)-전사된 RNA 단편의 log10 희석액 시리즈로부터 제조된 표준 곡선과 샘플 결과를 비교함으로써 RNA를 정량화한다.

[0565] **웨스턴 블롯팅.** 조직 배양 플라스크 또는 현탁액에서 성장한 감염된 세포를 감염후 표시된 시점에 RIPA 완충액(Thermo Scientific 제조)을 사용하여 용해시키거나 세포 용해 없이 직접 사용한다. 샘플을 환원제 및 NuPage LDS 샘플 완충액(NOVEX)을 사용하여 99 °C까지 10 분 동안 가열하고 전기영동을 위해 4-12 % SDS-겔 상에 로딩시키기 전에 실온으로 냉각한다. 단백질을 Invitrogens iBlot Gel 이동 장치를 사용하여 막 상에 블롯팅하고 폰소 염색(Ponceau staining)에 의해 시각화한다. 최종적으로, 관심 단백질에 대해 지향된 1 차 항체 및 알칼리 포스파타제 콘주게이트된 2 차 항체를 사용하여 제제를 프로브 처리한 다음 1-Step NBT/BCIP 용액(INVITROGEN)을 사용하여 염색시킨다.

[0566] **항원-특이적 CD8+ T-세포 증식을 검출하기 위한 MHC-펩티드 멀티머 염색 에세이.** 항원-특이적 CD8+ T-세포 반응을 검사하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 예를 들어, MHC-펩티드 테트라머 염색 에세이가 이용될 수 있다(예를 들어, Altman J.D. et al., Science. 1996; 274:94-96; 및 Murali-Krishna K. et al., Immunity. 1998; 8:177-187 참고). 간단하게는, 상기 에세이는 다음 단계를 포함하고, 항원 특이적 T-세포의 존재를 검출하기 위해 테트라머 에세이가 사용된다. T-세포가 T-세포에 특이적인 펩티드를 검출하기 위해, T-세포는 항원 특이적 T-세포(전형적으로 형광으로 표지됨)에 대해 맞춤화된 MHC 분자의 펩티드 및 테트라머 둘 다를 인식해야 한다. 이어서, 형광 표지를 통한 유세포분석에 의해 테트라머를 검출한다.

- [0567] **항원-특이적 CD4+ T-세포 증식의 검출을 위한 ELISPOT 에세이.** 항원-특이적 CD4+ T-세포 반응을 검사하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 예를 들어, ELISPOT 에세이가 이용될 수 있다(예를 들어, Czerkinsky C.C. et al., J Immunol Methods. 1983; 65:109-121; 및 Hutchings P.R. Et al., J Immunol Methods. 1989; 120:1-8 참고). 간단하게는, 상기 에세이는 다음 단계를 포함한다: 항-사이토카인 항체로 면역 스폿 플레이트(immunospot plate)를 코팅한다. 세포를 면역스팟 플레이트에서 인큐베이션한다. 세포는 사이토카인을 분비하고, 이어서 세척된다. 이어서, 플레이트를 제2 바이오티닐화된-항사이토카인 항체로 코팅하고 애비딘-HRP 시스템으로 시각화한다.
- [0568] **CD8+ 및 CD4+ T-세포 반응의 기능성을 검출하기 위한 세포내 사이토카인 에세이.** CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응의 기능성을 검사하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 예를 들어, 유세포분석과 조합된 세포내 사이토카인 에세이가 이용될 수 있다(예를 들어, Suni M.A. et al., J Immunol Methods. 1998; 212:89-98; Nomura L.E. et al., Cytometry. 2000; 40:60-68; and Ghanekar S.A. et al., Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2001; 8:628-63 참고). 간단하게는, 상기 에세이는 다음 단계를 포함한다: 특이적 펩티드 또는 단백질을 통한 세포의 활성화, 세포 내에 사이토카인을 함유하도록 단백질 수송의 억제(예를 들어, 브레펠딘 A)가 추가된다. 세척 이후, 다른 세포 마커에 대한 항체가 세포로 첨가될 수 있다. 이어서, 세포를 고정하고 투과시킨다. 항-사이토카인 항체가 첨가되고, 세포는 유세포분석에 의해 분석될 수 있다.
- [0569] **바이러스성 벡터의 복제 결손을 입증하기 위한 에세이.** 감염성 및 복제 가능한 바이러스 입자의 농도를 결정하는 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 또한 샘플에서 복제 결손 바이러스성 입자를 측정하기 위한 것으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 비보완 세포를 이용한 FFU 에세이([00397]에 기재됨)가 이 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0570] 또한, 플라크를 기본한 에세이는 바이러스 샘플에서 플라크 형성 유닛(plaque forming units)(PFU) 면에서 바이러스 농도를 결정하기 위해 사용되는 표준 방법이다. 구체적으로, 비보완 숙주 세포의 콘플루언트 단일층을 다양하게 희석된 바이러스로 감염시키고, 바이러스 감염이 무차별적으로 확산되는 것을 예방하기 위해 한천과 같은 반고체 배지로 덮는다. 바이러스가 성공적으로 감염되고 고정된 세포 단일층 내의 세포에서 자체적으로 복제될 때 바이러스 플라크가 형성된다(예를 들어, Kaufmann, S.H.; Kabelitz, D. (2002). Methods in Microbiology Vol.32:Immunology of Infection. Academic Press. ISBN 0-12-521532-0 참고). 플라크 형성은 분석되는 바이러스에 따라 3 - 14 일이 걸릴 수 있다. 플라크는 일반적으로 수동으로 계수되며, 그 결과는 플레이트를 제조하기 위해 사용된 희석 인자와 조합되어 샘플 단위 부피 당 플라크 형성 단위의 수(PFU/mL)를 계산하기 위해 사용된다. PFU/mL 결과는 샘플 내의 감염성 복제 가능한 입자의 수를 나타낸다.
- [0571] **혈액 또는 간에서의 바이러스 양(viral load) 측정.** 혈액 또는 간에서 부피 당 HBV 입자의 수를 검출하기 위해 바이러스 양을 결정하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다(예를 들어, Mendy et al., 2010, J. Viral Hepat. 17(2): 115-122 참고). 상기 에세이의 비-제한적인 예는 PCR과 같은 핵산을 기본한 검사뿐 아니라 핵산을 기본하지 않은 검사를 포함한다.
- [0572] **간생검.** 간 손상의 정도를 결정하기 위해, 예를 들어 만성 HBV 감염 또는 간암에 대해 환자를 검사하기 위해 간생검을 수행하는 당업자에게 알려진 임의의 절차가 사용될 수 있다. 간생검의 형태의 비-제한적인 예는 경피 바늘 생검, 복강경 생검, 및 경정맥 생검을 포함한다. 특정 실시양태에서, 간생검은 세포가 광학 현미경 하에서 시험될 때 젯빛유리 간세포(ground glass hepatocyte)의 존재를 결정하기 위해 사용된다. 젯빛유리 간세포의 관찰은 간 세포에서 HBsAg의 존재를 나타낸다.
- [0573] **바이러스 항원의 발현에 대한 에세이.** 바이러스 항원의 발현을 측정하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 예를 들어, FFU 에세이([00397]에 기재됨)가 수행될 수 있다. 검출을 위해, 각각의 바이러스 항원에 대해 단클론성 또는 다클론성 항체 제제(들)가 사용된다(도입유전자-특이적 FFU).
- [0574] 또한, 웨스턴 블롯팅([00404]에 기재됨)이 수행될 수 있다.
- [0575] **미립자 효소 면역에세이.** AXSYM® HbsAg(Abbott)는 임신한 여성을 포함한 성인, 소아, 및 신생아 혈청 또는 혈장에서 HBsAg를 검출하기 위한 미립자 효소 면역에세이(microparticle enzyme immunoassay)(MEIA)이다. 이 에세이는 급성 또는 만성 HBV의 진단에 도움이 될 수 있다. 이 에세이는 또한 HBV 감염의 존재를 입증하기 위해 이용될 수 있다.
- [0576] 상기 에세이를 수행하기 위해, 환자 혈액의 샘플을 검출 항체 및 HBV(예를 들어, HBV 항원)에 대한 항체로 코팅된 미립자를 함유한 반응 웰 내에 위치시킨다. 혈액 샘플이 HBV 단백질(예를 들어, HBsAg)을 함유하는 경우, 이

들은 반응 웰에서 미립자에 결합할 것이다. 이 반응은 빛을 생성하는 다른 물질에 의해 검출되고, 이어서 혈액 중의 HBV(예를 들어, HBV 항원)의 존재를 결정하기 위해 측정된다. 1 차 검사가 양성인 경우, 환자의 혈액을 재 검사하여 HBV(예를 들어, HBV 항원)의 존재를 확인한다. HBsAg 또는 다른 HBV 항원의 존재를 측정하기 위해 당 업자에게 알려진 임의의 미립자 효소 면역에세이가 이용될 수 있다.

[0577] **다른 HBV 에세이.** 환자의 혈액 샘플을 HBV 항체 또는 HBV 항원과 접촉시켜 둔다. 항체 및/또는 항원은 HBsAg, HBeAg에 대한 항체, HBsAg에 대한 항체, HBeAg, HBcAg에 대한 IgM 항체, 및 HBcAg에 대한 항체를 포함한다. 환 자가 HBV에 감염되는 경우, 혈액에 존재하는 항원 및/또는 항체는 검사가 진행될 때 화학 반응을 야기할 것이다. 이 에세이는 어떠한 HBV 항원 및/또는 항체가 환자의 혈액에 존재하는지에 따라 HBV의 단계를 검출하게 한다.

[0578] HBV, HBV 항원, 또는 HBV 항체의 수준을 평가하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 상 기 에세이의 비-제한적인 예에 대해, 예를 들어 Mayer et al., 2012, BMC Clin. Pathol. 12:8, Van Helden et al., 2004, Clin. Lab. 50(1-2):63-73, and Villar et al., 2011, J. Med. Virol. 83(9):1522-1529를 참고한 다.

[0579] **동물 모델.** 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 포함하는 백신의 안 전성, 내성 및 면역원성 효능을 동물 모델에서 검사할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용되는 백신 및 이의 조성물의 안전성, 내성 및 면역원성 효능을 검사하기 위해 사용될 수 있는 동물 모델은 마우스, 기니피그, 래트, 원숭이, 및 침팬지를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본원에서 사용되는 백신 및 이의 조성물의 안전 성, 내성 및 면역원성 효능을 검사하기 위해 사용될 수 있는 동물 모델은 마우스를 포함한다.

[0580] 구체적인 예에서, 약리학적 약제, 예컨대 면역치료제 또는 백신의 항바이러스성 가능성을 평가하고, 면역 반 응을 포함한 생리학적 과정을 평가하기 위해 트랜스제닉(transgenic) 마우스 모델이 사용될 수 있다(예를 들어, Guidotti et al., 1995, J. Virol. 69(10):6158-69 참고). 상기 트랜스제닉 마우스 모델은 인간 분자, 예컨대 인간 클래스 I 및 II HLA 분자, 및/또는 B형 간염 표면 항원(HBsAg)을 발현할 수 있다(예를 들어, Bourguine et al., 2012, Virology 430(1):10-9 참고).

[0581] 다른 구체적인 예에서, 만성 간염바이러스성 감염, 예컨대 만성 B형 간염에 대한 치료 및 예방 접근법을 개발 및 검사하기 위한 동물 모델로서 우드척(woodchuck)(우드척 다람쥐(*Marmota monax*))이 사용될 수 있다(예를 들 어, Kosinska et al., Hapat. Res. Treat. 2010:817580 참고). 우드척 모델은 백신과 같은 잠재적 면역치료제 의 면역원성 및 다른 면역 반응을 평가하기 위해 적용 가능하다(예를 들어, Vaccine 27(25-26):3271-3275 참 고).

[0582] 6.10 서열

[0583] 표 3의 서열은 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있는 예시적 아미노산 서열 및 뉴클레오티드 서 열이다. 일부 사례에서, DNA 서열은 바이러스 게놈 절편의 RNA 서열을 기재하기 위해 사용된다. RNA 서열은 DNA 서열로부터 용이하게 추론될 수 있다.

[0584] 표 3. 예시적 아미노산 서열.

서열 번호	설명	서열
1	HBV pre-S2/S ORF 의 뉴클레오티드 서열	ATGCAGTGGAATTCCACAACCTTCCACCAAACCTCT GCAAGATCCCAGAGTGAGAGGCCTGTATTTCCCT GCTGGTGGCTCCAGTTCAGGAACAGTCAACCCTG TTCTGACCACTGCCCTCTCCCTTGTCATCAATCTTCT CCAGGATTGGGGACCCTGCTCTGAACATGGAGAA CATCACATCAGGATTCCTGGGACCCCTTCTTGTTG TGCAGGCAGGGTTTTCTTGTTGACAAGAATCCTC ACAATCCCTCAGAGTCTGGACTCTTGTTGGACTTC TCTCAATTTTCTGGGGGGAACCACAGTGTGTCTTG GCCAAAATTCTCAGTCCCCAACCTCCAATCACTCA CCAACCTCTTGCTCTCCAACCTGTCCTGGTTACAG ATGGATGTGTCTGAGGAGATTCATCATCTTCTCT TCATCCTGCTGCTGTGCCTCATCTTCTTGTTGGTTC TTCTGGACTATCAAGGAATGTTGCCAGTTTGCCT CTGATTCCAGGATCCTCAACAACCAGCACTGGAC CATGCAGGACCTGCATGACCACTGCTCAAGGAAC CTCAATGTATCCCTCCTGTTGCTGCACCAAACCTT

[0585]

		<p>CAGATGGAAATTGCACCTGCATTCCCATCCCATCA TCCTGGGCTTTTGGAAAATTCCTTTGGGAGTGGGC CTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTTTGCTGGTGC CATTTGTTTCAGTGGTTTGTGGGCTTTCCCCACT GTTTGGCTTTTCAGTGATTTGGATGATGTGGTATTG GGGGCCAAGTCTGTACAGCATCTTGAGTCCCTTTT TGCCTCTGTTGCCAATTTTCTTTTGTCTTTGGGTCT ACATTAA</p>
2	HBV HBc ORF 의 뉴클레오티드 서열	<p>ATGGACATTGACCCTTACAAAGAATTTGGAGCAA CTGTGGAGTTGCTCTCCTTTTTGCCTTCTGACTTCT TTCTTCAGTGAGAGATCTTCTTGACACTGCCTCA GCTCTGTACAGGGAAGCCTTGGAGTCTCCTGAGC ATTGTTACCTCACCACACTGCACTCAGGCAAGC AATTCTTTGCTGGGGGGAACATGACTCTGGCA ACCTGGGTGGGTGTCAATTTGGAAGATCCAGCCT CAAGAGACCTTGTGGTCAGTTATGTCAACACAAA CATGGGCCTGAAGTTCAGGCAACTCTTGTGGTTTC ACATTTCTTGTCTCACTTTTGGAGAGAAACAGTC ATTGAGTATTTGGTGTCTTTTGGAGTGTGGATCAG GACTCCTCCAGCTTACAGACCACCAAATGCCCA ATCCTGTCAACACTTCCAGAGACCACTGTTGTCAG AAGAAGAGGCAGGTCCCCAGAAGAAGAACTCC CTACCAAGAAGAAGAAGGTCTCAATCTCCAGA AGGAGAAGATCTCAATCAAGGAATCTCAATGTT AG</p>
3	HBV HBs-HBc 융합 단백질 ORF 의 뉴클레오티드 서열	<p>ATGGGGCAGAATCTTTCCACCAGCAATCCTCTGGGATTCTT TCCAGACCACCAGTTGGATCCAGCCTTCAGAGCAAACACTG CAAATCCAGATTGGGACTTCAATCCCAACAAGGACACCTGG CCAGATGCCAACAAGGTGGGAGCTGGAGCATTGGGCTGGG TTTCACCCACCCCATGGAGGCCTTTTGGGGTGGAGCCCTC</p>

[0586]

		AGGCTCAGGGCATTCTGCAAACCTTTGCCAGCAAATCCACCT CCTGCCTCCACCAACAGGCAGTCAGGAAGGCAGCCCACCCC TCTGTCTCCACCTTTGAGAAACACTCATCCTCAGGCCATGC AGTGGAATTCCACAACCTTCCACCAAACCTCTGCAAGATCCC AGAGTGAGAGGCCTGTATTTCCCTGCTGGTGGCTCCAGTTC AGGAACAGTCAACCCGTGTTCTGACCACTGCCCTCTCCCTTGT CATCAATCTTCTCCAGGATTGGGGACCCTGCTCTGAACATG GAGAACATCACATCAGGATTCCCTGGGACCCCTTCTTGTGTT GCAGGCAGGGTTTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATCC CTCAGAGTCTGGACTCTTGGTGGACTTCTCTCAATTTTCTG GGGGGAACCACAGTGTGTCTTGGCCAAAATTCTCAGTCCCC AACCTCCAATCACTCACCAACCTCTTGTCTCCAACCTTGTC CTGGTTACAGATGGATGTGTCTGAGGAGATTCATCATCTTC CTCTTCATCCTGCTGCTGTGCCTCATCTTCTTGTGGTCTCT TCTGGACTATCAAGGAATGTTGCCAGTTTGTCTCTGATTCT CAGGATCCTCAACAACCAGCACTGGACCATGCAGGACCTGC ATGACCACTGCTCAAGGAACCTCAATGTATCCCTCCTGTTG CTGCACCAAACCTTCAGATGGAAATTGCACCTGCATTCCCA TCCCATCATCCTGGGCTTTTGGAAAATTCCTTTGGGAGTGG GCCTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTTTGCTGGTGCCATT TGTTCACTGGTTTGTGGGCTTTCCCCACTGTTTGGCTTT CAGTGATTTGGATGATGTGGTATTGGGGGCCAAGTCTGTAC AGCATCTTGAGTCCCTTTTTGCCTCTGTTGCCAATTTCTT TTGTCTTTGGGTCTACATTATGGACATTGACCCTTACAAAG AATTTGGAGCAACTGTGGAGTTGCTCTCCTTTTGCCTTCT GACTTCTTTCTTTCAGTGAGAGATCTTCTTGACACTGCCTC AGCTCTGTACAGGGAAGCCTTGGAGTCTCCTGAGCATGTGT CACCTCACCACTGCACTCAGGCAAGCAATTCTTTGCTGG GGGGAACATGACTCTGGCAACCTGGGTGGGTGTCAATTT GGAAGATCCAGCCTCAAGAGACCTTGTGGTCAGTTATGTCA ACACAAACATGGGCCTGAAGTTCAGGCAACTCTTGTGGTTT
--	--	---

[0587]

		CACATTTCTTGTCTCACTTTTGGAGAGAAACAGTCATTGA GTATTTGGTGTCTTTTGGAGTGTGGATCAGGACTCCTCCAG CTTACAGACCACCAATGCCCAATCCTGTCAACACTTCCA GAGACCACTGTTGTCAGAAGAAGAGGCAGGTCCCCAGAAG AAGAACTCCCTCACCAAGAAGAAGAGGTCTCAATCTCCCA GAAGGAGAAGATCTCAATCAAGGGAATCTCAATGTTAG
4	HBV HBs-HBc 융합 단백질을 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오타이드 서열 (게놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 4 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 4 에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)	GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTTGGATTGCGCT TTCTCTAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCT ACAGAAGGATGGGGCAGAATCTTCCACCAGCAA TCCTCTGGGATTCTTTCAGACCACCAGTTGGATC CAGCCTTCAGAGCAAACACTGCAAATCCAGATTG GGACTTCAATCCCAACAAGGACACCTGGCCAGAT GCCAACAAGGTGGGAGCTGGAGCATTGGGCTGG GTTTACCCCCACCCCATGGAGGCCTTTGGGGTGG AGCCCTCAGGCTCAGGGCATTCTGCAAACCTTGCC AGCAAATCCACCTCCTGCCTCCACCAACAGGCAG TCAGGAAGGCAGCCACCCCTCTGTCTCCACCTTT GAGAAACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTGGAAT TCCACAACCTTCCACCAAACCTCTGCAAGATCCCA GAGTGAGAGGCCTGTATTTCCCTGCTGGTGGCTCC AGTTCAGGAACAGTCAACCCTGTTCTGACCACTG CCTCTCCCTTGTCAATCTTCTCCAGGATTGGG GACCCTGCTCTGAACATGGAGAACATCACATCAG GATTCTGGGACCCCTTCTTGTGTTGCAGGCAGGG TTTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATCCCTCA GAGTCTGGACTCTTGGTGGACTTCTCTCAATTTTC TGGGGGGAACCAAGTGTGCTTGGCCAAAATTC TCAGTCCCCAACCTCCAATCACTACCAACCTCTT GTCCTCCAACCTTGCCTGGTTACAGATGGATGTGT CTGAGGAGATTATCATCTTCTCTTCATCCTGCT

[0588]

		<p> GCTGTGCCTCATCTTCTTGGTTCTTCTGGACTA TCAAGGAATGTTGCCAGTTTGTCTCTGATTCCAG GATCCTCAACAACCAGCACTGGACCATGCAGGAC CTGCATGACCACTGCTCAAGGAACCTCAATGTAT CCCTCCTGTTGCTGCACCAAACCTTCAGATGGAAA TTGCACCTGCATTCCCATCCCATCATCCTGGGCTT TTGGAAAATTCTTTGGGAGTGGGCCTCAGCCAG ATTCTCCTGGCTCAGTTTGTGGTGCCATTTGTTT AGTGGTTTGTGGGGCTTCCCCCACTGTTTGGCTT TCAGTGATTTGGATGATGTGGTATTGGGGGCCAA GTCTGTACAGCATCTTGAGTCCCTTTTGCCTCTG TTGCCAATTTCTTTGTCTTTGGGTCTACATTATG GACATTGACCCTTACAAAGAATTTGGAGCAACTG TGGAGTTGCTCTCCTTTTGCCTTCTGACTTCTTTC CTTCAGTGAGAGATCTTCTTGACACTGCCTCAGCT CTGTACAGGGAAGCCTTGGAGTCTCCTGAGCATT GTTACCTCACCACACTGCACTCAGGCAAGCAAT TCTTTGCTGGGGGGAACATGACTCTGGCAACCT GGGTGGGTGTCAATTTGGAAGATCCAGCCTCAAG AGACCTTGTGGTCAGTTATGTCAACACAAACATG GGCCTGAAGTTCAGGCAACTCTTGTGGTTTCACAT TTCTGTCTCACTTTTGAAGAGAAACAGTCATTG AGTATTTGGTGTCTTTTGGAGTGTGGATCAGGACT CCTCCAGCTTACAGACCACCAAATGCCCAATCCT GTCAACACTTCCAGAGACCACTGTTGTCAGAAGA AGAGGCAGGTCCCCAGAAGAAGAACTCCCTCAC CAAGAAGAAGAAGGTCTCAATCTCCAGAAGGAG AAGATCTCAATCAAGGGAATCTCAATGTTAGAGA ACAGCGCTCCCTGACTCTCCACCTCGAAAGAGG TGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGTCTTAGAGT GTCACAACATTTGGGCCTCTAAAAATTAGGTCAT </p>
--	--	--

[0589]

		<p> GTGGCAGAATGTTGTGAACAGTTTTTCAGATCTGG GAGCCTTGCTTTGGAGGCGCTTTCAAAAATGATG CAGTCCATGAGTGCACAGTGCAGGGGTGATCTCTTT CTTCTTTTTGTCCCTTACTATTCCAGTATGCATCTT ACACAACCAGCCATATTTGTCCCACACTTTATCTT CATACTCCCTCGAAGCTTCCCTGGTCATTTCAACA TCGATAAGCTTAATGTCCTTCCTATTTTGTGAGTC CAGAAGCTTTCTGATGTCATCGGAGCCTTGACAG CTTAGAACCATCCCCGCGGAAGAGCACCTATAA CTGACGAGGTCAACCCGGGTGCGCATTGAAGAG GTCGGCAAGATCCATGCCGTGTGAGTACTTGGAA TCTTGCTTGAATTGTTTTGATCAACGGGTTCCT GTAAAAGTGTATGAACTGCCCCGTTCTGTGGTTGG AAAATTGCTATTTCCACTGGATCATTAAATCTACC CTCAATGTCAATCCATGTAGGAGCGTTGGGGTCA ATTCCTCCCATGAGGTCTTTTAAAAGCATTGTCTG GCTGTAGCTTAAGCCACCTGAGGTGGACCTGCT GCTCCAGGCGCTGGCCTGGGTGAGTTGACTGCAG GTTCTCGCTTGTGAGATCAATTGTTGTGTTTTCCC ATGCTCTCCCCACAATCGATGTTCTACAAGCTATG TATGGCCATCCTTCACCTGAAAGGCAAACCTTATA GAGGATGTTTTATAAGGGTTCCTGTCCCCAACTT GGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTTTCTCTTGGCC CCGAGAACTGCCTTCAAGAGATCCTCGCTGTTGCT TGGCTTGATCAAAATTGACTCTAACATGTTACCCC CATCCAACAGGGCTGCCCTGCCTTCACGGCAGC ACCAAGACTAAAGTTATAGCCAGAAATGTTGATG CTGGACTGCTGTTTCAGTGATGACCCCAAGAACTG GGTGCTTGTCTTTCAGCCTTCAAGATCATTAAAGA TTTGGATACTTGACTGTGTAAAGCAAGCCAAGGT CTGTGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGGAGT </p>
--	--	---

[0590]

		<p>CTGTGACTGTTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGAC TTGGCATTGTGCCAAATTGATTGTTCAAAAGTGAT GAGTCTTTCACATCCCAAACCTTACCACACCACT TGCACCCTGCTGAGGCTTTCATCCCAACTATCT GTAGGATCTGAGATCTTTGGTCTAGTTGCTGTGTT GTTAAGTTCCCCATATATACCCCTGAAGCCTGGGG CCTTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTTCT CAAGGTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTTCTGC ACTGAGCCTCCCCACTTTCAAAACATTCTTCTTG ATGTTGACTTTAAATCCACAAGAGAATGTACAGT CTGGTTGAGACTTCTGAGTCTCTGTAGGTCTTTGT CATCTCTCTTTTCCTTCCTCATGATCCTCTGAACAT TGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATTGAGAAG GTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTTCACAT CTGATGTGAAGCTCTGCAATTCTTCTCAATGCT TGCGTCCATTGGAAGCTCTTAACCTCCTTAGACAA GGACATCTTGTGCTCAATGGTTTCTCAAGACAAA TGCGCAATCAAATGCCTAGGATCCACTGTGCG</p>
5	<p>HBc ORF 를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열 (게놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 5에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 5에서 모든</p>	<p>GCGCACCGGGATCCTAGGCTTTTGGATTGCGCTTTCCTC TAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCTACAGAAGGATGG ACATTGACCCTTACAAAGAATTTGGAGCAACTGTGGAGTTG CTCTCCTTTTGCCTTCTGACTTCTTTCCTTCAGTGAGAGA TCTTCTTGACACTGCCTCAGCTCTGTACAGGGAAGCCTTGG AGTCTCCTGAGCATTGTTACCTCACCACACTGCACTCAGG CAAGCAATTCTTTGCTGGGGGGAACCTCATGACTCTGGCAAC CTGGGTGGGTGTCAATTTGGAAGATCCAGCCTCAAGAGACC TTGTGGTCAGTTATGTCAACACAAACATGGGCCTGAAGTTC AGGCAACTCTTGTGGTTTCACATTTCTTGTCTCACTTTTGG AAGAGAAACAGTCATTGAGTATTTGGTGTCTTTTGGAGTGT GGATCAGGACTCCTCCAGCTTACAGACCACCAATGCCCA ATCCTGTCAACACTTCCAGAGACCCTGTTGTGTCAGAAGAAG</p>

[0591]

	<p>티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<p>AGGCAGGTCCCCAGAGAAGAAGAACTCCCTCACCAAGAAGAA GAAGGTCTCAATCTCCCAGAAGGAGAAGATCTCAATCAAGG GAATCTCAATGTTAGAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCAC CTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGTCTTA GAGTGTCAACAACATTTGGGCCTCTAAAAATTAGGTCATGTG GCAGAATGTTGTGAACAGTTTTCAGATCTGGGAGCCTTGCT TTGGAGGCGCTTTTCAAAAATGATGCAGTCCATGAGTGCACA GTGCGGGGTGATCTCTTCTTCTTTTTGTCCCTTACTATTCT CAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATATTTGTCCCACACT TTATCTTCATACTCCCTCGAAGCTTCCCTGGTCATTTCAAC ATCGATAAGCTTAATGTCTTCTTATTTTGTGAGTCCAGAA GCTTCTGATGTGTCATCGGAGCCTTGACAGCTTAGAACCATC CCCTGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGGTCAACCCGGG TTGCGCATTGAAGAGGTCGGCAAGATCCATGCCGTGTGAGT ACTTGAATCTTGCTTGAATTGTTTTGATCAACGGGTTC CTGTAAAAGTGATGAAGTGCCTGCTGTGGTTGGAAAAAT TGCTATTTCCACTGGATCATTAATCTACCTCAATGTCAA TCCATGTAGGAGCGTTGGGGTCAATTCCTCCCATGAGGTCT TTTAAAAGCATTGTCTGGCTGTAGCTTAAGCCACCTGAGG TGGACCTGCTGCTCCAGGCGCTGGCCTGGGTGAGTTGACTG CAGGTTTCTCGCTTGTGAGATCAATTGTTGTGTTTTCCCAT GCTCTCCCCACAATCGATGTTCTACAAGCTATGTATGGCCA TCCTTCACCTGAAAGGCAAACCTTATAGAGGATGTTTTTCAT AAGGGTTCCTGTCCCCAACTTGGTCTGAAACAAACATGTTG AGTTTTCTCTTGGCCCCGAGAAGTGCCTTCAAGAGATCCTC GCTGTGCTTGGCTTGATCAAAATTGACTCTAACATGTTAC CCCCATCCAACAGGGCTGCCCTGCCTTCACGGCAGCACCA AGACTAAAGTTATAGCCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTG TTCAGTGATGACCCCAGAACTGGGTGCTTGTCTTTTCAGCC TTTCAAGATCATTAAGATTTGGATACTTGACTGTGTAAAGC AAGCCAAGGTCTGTGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGG</p>
--	--	---

[0592]

		AGTCTGTGACTGTTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTTG GCATTGTGCCAAATTGATTGTTCAAAAGTGATGAGTCTTTC ACATCCCAAACCTCTTACCACACCAGTTGCACCCCTGCTGAGG CTTCTCATCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTTGGT CTAGTTGCTGTGTTGTTAAGTTCCCCATATATACCCCTGAA GCCTGGGGCCTTTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTT CTCAAGGTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTTCTGCACTGA GCCTCCCCACTTTCAAAACATTCTTCTTTGATGTTGACTTT AAATCCACAAGAGAATGTACAGTCTGGTTGAGACTTCTGAG TCTCTGTAGGTCTTTGTCTCTCTCTTTTCCTTCCTCATGA TCCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATT AGAAGGTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTTCACATC TGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTCTCAATGCTTGCGTCC ATTGGAAGCTCTTAACCTTCCTTAGACAAGGACATCTGTGTTG CTCAATGGTTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAATGCCTAG GATCCACTGTGCG
6	<p>pre-S2/S ORF 를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 6에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 6에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로</p>	GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTTTGGATTGCGCT TTCTCTAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCT ACAGAAGGATGCAGTGGAATCCACAACCTTCCA CCAAACTCTGCAAGATCCCAGAGTGAGAGGCCTG TATTTCCCTGCTGGTGGCTCCAGTTCAGGAACAGT CAACCCTGTTCTGACCACTGCCTCTCCCTTGTCT CAATCTTCTCCAGGATTGGGGACCCTGCTCTGAAC ATGGAGAACATCACATCAGGATTCCTGGGACCCC TTCTTGTGTTGCAGGCAGGGTTTTCTTGTGACA AGAATCCTCACAAATCCCTCAGAGTCTGGACTCTTG GTGGACTTCTCTCAATTTTCTGGGGGGAACACAG TGTGTCTTGGCCAAAATTCTCAGTCCCCAACCTCC AATCACTCACCAACCTCTTGCTCCTCAACTGTCC TGGTTACAGATGGATGTGTCTGAGGAGATTCATC ATCTTCCTCTTCATCCTGCTGCTGTGCCTCATCTTC

[0593]

	<p>교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<p>TTGTTGGTTCTTCTGGACTATCAAGGAATGTTGCC AGTTTGTCTCTGATTCCAGGATCCTCAACAACCA GCACTGGACCATGCAGGACCTGCATGACCACTGC TCAAGGAACCTCAATGTATCCCTCCTGTTGCTGCA CCAAACCTTCAGATGGAAATTGCACCTGCATTCCC ATCCCATCATCCTGGGCTTTTGAAAAATTCCTTTG GGAGTGGGCTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTT TGCTGGTGCCATTTGTTCAAGTGGTTTGTGGGCTT TCCCCACTGTTTGGCTTTCAGTGATTTGGATGAT GTGGTATTGGGGCCAAGTCTGTACAGCATCTTG AGTCCCTTTTTGCCTCTGTTGCCAATTTCTTTTGT CTTGGGTCTACATTTAAAGAACAGCGCCTCCCTG ACTCTCCACCTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGA GGCCAGAGGGTCTTAGAGTGTCACAACATTTGG GCCTCTAAAAATTAGGTCATGTGGCAGAATGTTG TGAACAGTTTTCAAGATCTGGGAGCCTTGCTTTGGA GGCGCTTCAAAAAATGATGCAGTCCATGAGTGCA CAGTGCGGGGTGATCTCTTCTTCTTTTGTCCCTT ACTATTCCAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATA TTTGTCCACACTTTATCTTCATACTCCCTCGAAG CTTCCCTGGTCATTTCAACATCGATAAGCTTAATG TCCTTCCTATTTTGTGAGTCCAGAAGCTTCTGAT GTCATCGGAGCCTTGACAGCTTAGAACCATCCCCT GCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGGTCAACCC GGGTTGCGCATTGAAGAGGTGCGCAAGATCCATG CCGTGTGAGTACTTGAATCTTGCTTGAATTGTTT TTGATCAACGGGTTCCCTGTAAAAGTGTATGAACT GCCCCTTCTGTGGTTGAAAAATTGCTATTTCCACT GGATCATTAATCTACCCTCAATGTCAATCCATGT AGGAGCGTTGGGGTCAATTCCTCCCATGAGGTCTT TAAAAGCATTGTCTGGCTGTAGCTTAAGCCCACC</p>
--	-----------------------------------	---

[0594]

		<p> TGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCGCTGGCCTGG GTGAGTTGACTGCAGGTTTCTCGCTTGTGAGATCA ATTGTTGTGTTTTCCCATGCTCTCCCCACAATCGA TGTCTACAAGCTATGTATGGCCATCCTTCACCTG AAAGGCCAACTTTATAGAGGATGTTTTCATAAGG GTTCCTGTCCCCAACTTGGTCTGAAACAAACATGT TGAGTTTTCTCTTGGCCCCGAGAACTGCCTTCAAG AGATCCTCGCTGTTGCTTGGCTTGATCAAAATTGA CTCTAACATGTTACCCCCATCCAACAGGGCTGCCC CTGCCTTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATA GCCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTCAAGT ATGACCCCCAGAACTGGGTGCTTGTCTTTCAGCCT TTCAAGATCATTAAAGATTGGATACTTGACTGTGT AAAGCAAGCCAAGGTCTGTGAGCGCTTGTACAAC GTCATTGAGCGGAGTCTGTGACTGTTTGGCCATAC AAGCCATAGTTAGACTTGGCATTGTGCCAAATTG ATTGTTCAAAAGTGATGAGTCTTTCACATCCCAAA CTCTTACCACACCACTTGCACCCTGCTGAGGCTTT CTCATCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTTG GTCTAGTTGCTGTGTTGTTAAGTTCCCATATATA CCCCTGAAGCCTGGGGCCTTTCAGACCTCATGATC TTGGCCTTCAGCTTCTCAAGGTCAGCCGCAAGAG ACATCAGTTCTTCTGCACTGAGCCTCCCCACTTTC AAAACATTCTTCTTTGATGTTGACTTTAAATCCAC AAGAGAATGTACAGTCTGGTTGAGACTTCTGAGT CTCTGTAGGTCTTTGTCATCTCTCTTTTCCTTCCTC ATGATCCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGT CCAACCCATTGAGAAGGTTGGTTGCATCCTTAATG ACAGCAGCCTTCACATCTGATGTGAAGCTCTGCA ATTCTCTTCTCAATGCTTGCGTCCATTGGAAGCTC TTAACCTCCTTAGACAAGGACATCTTGTGCTCAA </p>
--	--	--

[0595]

		TGGTTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGCCT AGGATCCACTGTGCG
7	림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 L, 완전 서열(GenBank: DQ361066.1) (게놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 7에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 7에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)	GCGCACCGGGGATCCTAGGCGTTTAGTTGCGCTG TTTGTTGCACAACCTTCTTCGTGAGGCTGTCAGA AGTGGACCTGGCTGATAGCGATGGGTCAAGGCAA GTCCAGAGAGGAGAAAGGCACCAATAGTACAAA CAGGGCCGAAATCCTACCAGATACCACCTATCTT GGCCCTTTAAGCTGCAAATCTTGCTGGCAGAAATT TGACAGCTTGGTAAGATGCCATGACCACTACCTTT GCAGGCACTGTTTAAACCTTCTGCTGTCAGTATCC GACAGGTGTCCTCTTGTAAATATCCATTACCAAC CAGATTGAAGATATCAACAGCCCCAAGCTCTCCA CCTCCCTACGAAGAGTAACACCGTCCGGCCCCGG CCCCGACAAACAGCCCAGCACAAAGGGAACCGCAC GTCaCCCAACGCACACAGACACAGCACCCAACAC AGAACACGCACACACACACACACACACACCCACA CGCACGCGCCCCACCACCGGGGGGCGCCCCCCC CCGGGGGGCGGCCCCCGGGAGCCCGGGCGGAG CCCCACGGAGATGCCCATCAGTCGATGTCCTCGG CCACCGACCCGCCcAGCCAATCGTCGCAGGACCTC CCCTTGAGTCTAAACCTGCCCCCACTgTTTCATA CATCAAAGTGCTCCTAGATTTGCTAAAACAAAGT CTGCAATCCTTAAAGGCGAACCAGTCTGGCAAAA GCGACAGTGGAATCAGCAGAATAGATCTGTCTAT ACATAGTTCCTGGAGGATTACACTTATCTCTGAAC CCAACAAATGTTACCCAGTTCTGAATCGATGCAG GAAGAGGTTCCCAAGGACATCACTAATCTTTTCAT AGCCCTCAAGTCCTGCTAGAAAGACTTTCATGTCC TTGGTCTCCAGCTTCACAATGATATTTTGGACAAG GTTTCTTCCTTCAAAAAGGGCACCCATCTTTACAG

[0596]

	<p>TCAGTGGCACAGGCTCCCACTCAGGTCCAACCTCTC TCAAAGTCAATAGATCTAATCCCATCCAGTATTCT TTTGGAGCCCCAACAACTCAAGCTCAAGAGAATCA CCAAGTATCAAGGGATCTTCCATGTAATCCTCAA ACTCTTCAGATCTGATATCAAAGACACCATCGTTC ACCTTGAAGACAGAGTCTGTCCTCAGTAAGTGGA GGCATTTCATCCAACATTCTTCTATCTATCTCACCC TTAAAGAGGTGAGAGCATGATAAAAGTTCAGCCA CACCTGGATTCTGTAATTGGCACCTAACCAAGAA TATCAATGAAAATTTCCCTTAAACAGTCAGTATTAT TCTGATTGTGCGTAAAGTCCACTGAAATTGAAAA CTCCAATACCCCTTTTGTGTAGTTGAGCATGTAGT CCCACAGATCCTTTAAGGATTTAAATGCCTTTGGG TTTGTCAGGCCCTGCCTAATCAACATGGCAGCATT ACACACAACATCTCCCATTCGGTAAGAGAACCAC CCAAAACCAAAGTCAAATCATTCTTAAACATAG GCCTCTCCACATTTTGTTCACCACCTTTGAGACA AATGATTGAAAGGGGCCAGTGCCTCAGCACCAT CTTCAGATGGCATCATTCTTTATGAGGGAACCAT GAAAAATTGCCTAATGTCCTGGTTGTTGCAACAA ATTCTCGAACAAATGATTCAAAATACACCTGTTTT AAGAAGTTCTTGACAGACATCCCTCGTGCTAACAA CAAATTCATCAACCAGACTGGAGTCAGATCGCTG ATGAGAATTGGCAAGGTCAGAAAACAGAACAGT GTAATGTTTCATCCCTTTTCCACTTAACAACATGAG AAATGAGTGACAAGGATTCTGAGTTAATATCAAT TAAAACACAGAGGTCAAGGAATTTAATTCTGGGA CTCCACCTCATGTTTTTTGAGCTCATGTCAGACAT AAATGGAAGAAGCTGATCCTCAAAGATCTTGGGA TATAGCCGCCTCACAGATTGAATCACTTGGTTCAA ATTCACCTTTGTCTCCAGTAGCCTTGAGCTCTCAG</p>
--	---

[0597]

		<p> GCTTTCTTGCTACATAATCACATGGGTTTAAGTGC TTAAGAGTTAGGTTCTCACTGTTATTCTTCCCTTTG GTCGGTTCTGCTAGGACCCAAACACCCAACCTCAA AAGAGTTGCTCAATGAAATACAAATGTAGTCCCA AAGAAGAGGCCTTAAAAGGCATATATGATCACGG TGGGCTTCTGGATGAGACTGTTTGTCAAAATGTA CAGCGTTATACCATCCCGATTGCAAACTCTTGTC CATGATCATCTGTGGTTAGATCCTCAAGCAGCTTT TTGATATACAGATTTTCCCTATTTTGTCTCACA CACCTGCTTCCTAGAGTTTTGCAAAGGCCTATAAA GCCAGATGAGATACAACTCTGGAAAGCTGACTTG TTGATTGCTTCTGACAGCAGCTTCTGTGCACCCCT TGTGAATTTACTACAAAGTTTGTCTGGAGTGTCT TGATCAATGATGGGATTCTTCTCTTGGAAGTC ATCACTGATGGATAAACCACCTTTTGTCTAAAC CATCCTTAATGGGAACATTTCATTCAAATCAACC AGTTAACATCTGCTAACTGATTGAGATCTTCTCA AGACCGAGGAGGTCTCCAATTGAAGAATGGCCT CC(TTTTATCTCTGTAAATAGGTCTAAGAAAAATT CTTCATTAAATTCACCATTTTGTAGCTTATGATGC AGTTTCCTTACAAGCTTTCTTACAACCTTTGTTTCA TTAGGACACAGTTCCTCAATGAGTCTTTGTATTCT GTAACCTCTAGAACCATCCAGCCAATCTTTCACAT CAGTGTGGTATTGAGTAGAAATGGATCCAAAGG GAAATTGGCATACTTTAGGAGGTCCAGTGTCTCC TTTGGATACTATTAAGTGGGAGACTGGGACGCC ATTTGCGATGGCTTGATCTGCAATTGTATCTATTG TTTCACAAAGTTGATGTGGCTCTTTACACTTGACA TTGTGTAGCGCTGCAGATACAACTTTGTGAGAA GAGGGACTTCCTCCCCCATACATAGAATCTAGA TTTAAATTCTGCAGCGAACCTCCAGCCACACTTT </p>
--	--	---

[0598]

	<p> TTGGGCTGATAAATTTGTTTAACAAGCCGCTCAGA TGAGATTGGAATTCCAACAGGACAAGGACTTCCT CCGGATCACTTACAACCAGGTCACTCAGCCTCCTA TCAAATAAAGTGATCTGATCATCACTTGATGTGTA AGCCTCTGGTCTTTTCGCCAAAGATAACACCAATG CAGTAGTTGATGAACCTCTCGCTAAGCAAACCAT AGAAGTCAGAAGCATTATGCAAGATTCCTGCCC CATATCAATAAGGCTGGATATATGGGATGGCACT ATCCCCATTTCAAAATATTGTCTGAAAATTCTCTC AGTAACAGTTGTTTCTGAACCCCTGAGAAGTTTAA GCTTCGACTTGACATATGATTTTCATCATTGCATT ACAACAGGAAAGGGGACCTCGACAAGCTTATGCA TGTGCCAAGTTAACAAGTGCTAACATGATCTTTC CCGGAACGCACATACTGGTCATCACCTAGTTTGA GATTTGTAGAAACATTAAGAACAAAAATGGGCA CATCATTGGTCCCCATTTGCTGTGATCCATACTAT AGTTTAAGAACCCTTCCCGCACATTGATAGTCATT GACAAGATTGCATTTTCAAATTCCTTATCATTGTT TAAACAGGAGCCTGAAAAGAACTTGAAAAAGA CTCAAAATAATCTTCTATTAACCTTGTGAACATTT TTGTCCTCAAATCTCCAATATAGAGTTCTCTATTT CCCCCAACCTGCTCTTTATAAGATAGTGCAAATTT CAGCCTTCCAGAGTCAGGACCTACTGAGGTGTAT GATGTTGGTGATTCTTCTGAGTAGAAGCACAGATT TTCAAAGCAGCACTCATACATTgTGTCACGACA GAGCTTTACTAAGGGACTCAGAATTACTTTCCCTC TCACTGATTCTCACGTCTTCTTCCAGTTTGTCCCA GTCAAATTTGAAATTCAAGCCTTGCCTTTGCATAT GCCTGTATTTCCCTGAGTACGCATTGTCATTCACT TGCAACAGAATCATCTTCATGCAAGAAAACCAAT CATTCTCAGAAAAGAACTTCTACAAAGGTTTTTT </p>
--	--

[0599]

		<p> GCCATCTCATCGAGGCCACACTGATCTTTAATGAC TGAGGTGAAATACAAAGGTGACAGCTCTGTGGAA CCCTCAACAGCCTCACAGATAAAATTCATGTCATC ATTGGTTAGACATGATGGGTCAAAGTCTTCTACTA AATGGAAAGATATTTCTGACAAGATAACTTTTCTT AAGTGAGCCATCTTCCCTGTTAGAATAAGCTGTA AATGATGTAGTCCTTTTGTATTTGTAAGTTTTTCTC CATCTCCTTTGTCAATTGGCCCTCCTACCTCTTCTGT ACCGTGCTATTGTGGTGTTGACCTTTTCTTCGAGA CTTTGAAGAAGCTTGTCTCTTCTCTCCATCAAA ACATATTTCTGCCAGGTTGTCTTCCGATCTCCCTG TCTCTTCTCCCTTGGAACCGATGACCAATCTAGAG ACTAACTTGAAAACCTTATATTCATAGTCTGAGTG GCTCAACTTATACTTTTGTCTTACGAAACTCTC CGTAATTTGACTCACAGCACTAACAAGCAATTTGT TAAAGTCATATTCCAGAAGTCGTTCTCCATTTAGA TGCTTATTAACCACCACACTTTTGTACTAGCAAG ATCTAATGCTGTCGCACATCCAGAGTTAGTCATGG GATCTAGGCTGTTTAGCTTCTTCTCTCCTTTGAAA ATTAAAGTGCCGTTGTTAAATGAAGACACCATTA GGCTAAAGGCTTCCAGATTAACACCTGGAGTTGT ATGCTGACAGTCAATTTCTTTACTAGTGAATCTCT TCATTTGCTCATAGAACACACATTCTCCTCAGGA GTGATTGCTTCCTTGGGGTTGACAAAAAACCAA ATTGACTTTTGGGCTCAAAGAAGCTTTTCAAAACAT TTTATCTGATCTGTTAGCCTGTCAGGGGTCTCCTT TGTGATCAAATGACACAGGTATGACACATTCAAC ATAAATTTAAATTTTGCACCTCAACAACACCTTCTC ACCAGTACCAAAAATAGTTTTTATTAGGAATCTA AGCAGCTTATACACCACCTTCTCAGCAGGTGTGAT CAGATCCTCCCTCAACTTATCCATTAATGATGTAG </p>
--	--	---

[0600]

		<p> ATGAAAAATCTGACACTATTGCCATCACCAAATA TCTGACACTCTGTACCTGCTTTTGATTTCTCTTTGT TGGGTTGGTGAGCATTAGCAACAATAGGGTCCTC AGTGCAACCTCAATGTCGGTGAGACAGTCTTTCA AATCAGGACATGATCTAATCCATGAAATCATGAT GTCTATCATATTGTATAAGACCTCATCTGAAAAAA TTGGTAAAAAGAACCCTTTAGGATCTGCATAGAA GGAAATTAAATGACCATCCGGGCCTTGTATGGAG TAGCACCTTGAAGATTCTCCAGTCTTCTGGTATAA TAGGTGGTATTCTTCAGAGTCCAGTTTATTACTT GGCAAAACACTTCTTTGCATTCTACCACTTGATAT CTCACAGACCCTATTTGATTTTGCCTTAGTCTAGC AACTGAGCTAGTTTTCTACTGTTTGTTAAGGCCA GACAAACAGATGATAATCTTCTCAGGCTCTGTAT GTTCTTCAGCTGCTCTGTGCTGGGTGGAAATTGT AATCTTCAAACCTTCGTATAATACATTATCGGGTGA GCTCCAATTTTCATAAAGTTCTCAAATTCAGTGAA TGGTATGTGGCATTCTTGCTCAAGGTGTTCAAGACA GTCCGTAATGCTCGAAACTCAGTCCCACCACTAA CAGGCATTTTTGAATTTTGAATGAACTCACTAA TAGAIGCCCTAAACAATTCCTCAAAAGACACCTTT CTAAACACCTTTGACTTTTTTCTATTCTCAAAAG TCTAATGAACTCCTCTTTAGTGCTGTGAAAGCTTA CCAGCCTATCATTCACTACTATAGCAACAACCC ACCCAGTGTATCATTTTTTAACCTTTGAATTTC GACTGTTTTATCAATGAGGAAAGACACAAAACAT CCAGATTTAACAACCTGTCTCCTTCTAGTATTCAAC AGTTTCAAACCTTTGACTTTGTTTAACATAGAGAG GAGCCTCTCATATTCAGTGCTAGTCTCACTTCCCC TTTCGTGCCCATGGGTCTCTGCAGTTATGAATCTC ATCAAAGGACAGGATTCGACTGCCTCCCTGCTTA </p>
--	--	--

[0601]

		<p> ATGTTAAGATATCATCACTATCAGCAAGGTTTTCATAGAGCTCAGAGAATTCCTTGATCAAGCCTTCAGGGTTTACTTTCTGAAAGTTTCTCTTTAATTCCCACTTTCTAAATCTCTTCTAAACCTGCTGAAAAGAGAGTTTATTCCAAAAACCACATCATCACAGCTCATGTTGGGGTTGATGCCTTCGTGGCACATCCTCATAATTCATCATTGTGAGTTGACCTCGCATCTTCAGAATTTCATAGAGTCCATACCGGAGCGCTTGTCGATAGTAGTCTTCAGGGACTCACAGAGTCTAAAATATTCA GACTCTTCAAAGACTTTCTCATTTTGGTTAGAATACTCCAAAAGTTTGAATAAAAGGTCTCTAAATTTGAAGTTTGCCCACTCTGGCATAAACTATTATCATAATCACAACGACCATCTACTATTGGAACATAATGTGACACCCGCAACAGCAAGGTCTCCCTGATGCATGCCAATTTGTTAGTGTCTCTATAAATTTCTTCTCAAACTGGCTGGaGtGCTCCTAACAAAACACTCAAGAAGAATGAGAGAATTGTCTATCAGCTTGTAACCATCAGGAATGATAAGTGGTAGTCTGGGCATACAA TTCCAGACTCCACCAAAATTGTTTCCACAGACTTATCGTCGTGGTTGTGTGTGCAGCCACTCTTGTCTGC ACTGTCTATTTCAATGCAGCGTGACAGCAACTTGA GTCCCTCAATCAGAACCATTCTGGGTTCCTTTGT CCCAGAAAGTTGAGTTTCTGCCTTGACAACCTCTCATCCTGTTCTATATAGTTTAAACATAACTCTCTCAATTCTGAGATGATTCATCCATTGCGCATCAAAAA GCCTAGGATCCTCGGTGCG </p>
8	HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열	VWLSVIWM

[0602]

9	HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열	IPQSLDSWWTSL
10	HBV HBc 단백질- 유래 에피토프의 아미노산 서열	MGLKFRQL
11	림프구성 맥락수막염 바이러스 절편 S, 완전 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 11 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 11 에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)	CGCACCGGGGATCCTAGGCTTTTGGATTGCGCTTTCCTC TAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCTACAGAAGGATG GGTCAGATTGTGACAATGTTTGAGGCTCTGCCTCACATCA TCGATGAGGTGATCAACATTGTCATTATTGTGCTTATCGT GATCACGGGTATCAAGGCTGTCTACAATTTGCCACCTGT GGGATATTTCGATTGATCAGTTTCCTACTTCTGGCTGGCA GGTCCTGTGGCATGTACGGTCTTAAGGGACCCGACATTTA CAAAGGAGTTTACCAATTTAAGTCAGTGGAGTTTGATATG TCACATCTGAACCTGACCATGCCCAACGCATGTTTCAGCCA ACAACCTCCACCATTACATCAGTATGGGGACTTCTGGACT AGAATTGACCTTCACCAATGATTCCATCATCAGTCACAAC TTTTGCAATCTGACCTCTGCCTTCAACAAAAGACCTTTG ACCACACACTCATGAGTATAGTTTCGAGCCTACACCTCAG TATCAGAGGGAACCTCAACTATAAGGCAGTATCCTGCGAC TTCAACAATGGCATAACCATCCAATACAACCTGACATTCT CAGATCGACAAAAGTGCTCAGAGCCAGTGTAGAACCCTCAG AGGTAGAGTCCTAGATATGTTTAGAACTGCCTTCGGGGGG AAATACATGAGGAGTGGCTGGGGCTGGACAGGCTCAGATG GCAAGACCACCTGGTGTAGCCAGACGAGTTACCAATACCT GATTATACAAAATAGAACCCTGGGAAAACCACTGCACATAT GCAGGTCCTTTTGGGATGTCCAGGATTCTCCTTTCCCAAG AGAAGACTAAGTTCTTCACTAGGAGACTAGCGGGCACATT CACCTGGACTTTGTCAGACTCTTCAGGGGTGGAGAATCCA

[0603]

		GGTGGTTATTGCCTGACCAATGGATGATTCTTGCTGCAG AGCTTAAGTGTTTCGGGAACACAGCAGTTGCGAAATGCAA TGTAATCATGATGCCGAATTCTGTGACATGCTGCGACTA ATTGACTACAACAAGGCTGCTTTGAGTAAGTTCAAAGAGG ACGTAGAATCTGCCTTGCACTTATTCAAAACAACAGTGAA TTCTTTGATTTTCAGATCAACTACTGATGAGGAACCACTTG AGAGATCTGATGGGGTGCCATATTGCAATTACTCAAAGT TTTGGTACCTAGAACATGCAAAGACCGGCGAAACTAGTGT CCCCAAGTGCTGGCTTGTCACCAATGGTTCTTACTTAAAT GAGACCCACTTCAGTGATCAAATCGAACAGGAAGCCGATA ACATGATTACAGAGATGTTGAGGAAGGATTACATAAAGAG GCAGGGGAGTACCCCCCTAGCATTGATGGACCTTCTGATG TTTTCCACATCTGCATATCTAGTCAGCATCTTCCTGCACC TTGTCAAATACCAACACACAGGCACATAAAAGGTGGCTC ATGTCCAAAGCCACACCGATTAAACCAACAAAGGAATTTGT AGTTGTGGTGCAATTTAAGGTGCCTGGTGTAACCAACCGTCT GGAAAAGACGCTGAAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCAC CTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGTCTT AGAGTGTCACAACATTTGGGCCTCTAAAAATTAGGTCATG TGGCAGAATGTTGTGAACAGTTTTTCAGATCTGGGAGCCTT GCTTTGGAGGCGCTTTCAAAAATGATGCAGTCCATGAGTG CACAGTGCGGGGTGATCTCTTCTTCTTTTGTCCCTTAC TATTCAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATATTTGTCC CACACTTTGTCTTCATACTCCCTCGAAGCTTCCCTGGTCA TTTCAACATCGATAAGCTTAATGTCCTTCTTATTCTGTGA GTCCAGAAGCTTTCTGATGTCATCGGAGCCTTGACAGCTT AGAACCATCCCCTGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGG TCAACCCGGGTTGCGCATTGAAGAGGTCGGCAAGATCCAT GCCGTGTGAGTACTTGAATCTTGCTTGAATTGTTTTTGA TCAACGGGTTCCCTGTAAAAGTGATGAAGTCCCGTTCT GTGGTTGGAATAATGCTATTTCCACTGGATCATTAAATCT
--	--	--

[0604]

		<p> ACCCTCAATGTCAATCCATGTAGGAGCGTTGGGGTCAATT CCTCCCATGAGGTCTTTTAAAAGCATTGTCTGGCTGTAGC TTAAGCCCACCTGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCGCTGG CCTGGGTGAATTGACTGCAGGTTTCTCGCTTGTGAGATCA ATTGTTGTGTTTTCCCATGCTCTCCCCACAATCGATGTTT TACAAGCTATGTATGGCCATCCTTACCTGAAAGGCAAAC TTTATAGAGGATGTTTTTCATAAGGGTTCCTGTCCCCAACT TGGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTTTCTCTTGGCCCCGA GAACTGCCTTCAAGAGGTCCTCGCTGTTGCTTGGCTTGAT CAAAATTGACTCTAACATGTTACCCCATCCAACAGGGCT GCCCCTGCCTTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATAGC CAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTTCAGTGATGACCCC CAGAACTGGGTGCTTGTCTTTTCAGCCTTTCAAGATCATT AGATTTGGATACTTGACTGTGTAAAGCAAGCCAAGGTCTG TGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGGAGTCTGTGACTG TTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTTGGCATTGTGCCA AATTGATTGTTCAAAAGTGATGAGTCTTTCACATCCAAA CTCTTACCACACCACTTGACCCCTGCTGAGGCTTTCTCAT CCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTTGGTCTAGTTGC TGTGTTGTTAAGTTCCCCATATATACCCCTGAAGCCTGGG GCCTTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTTCTCAAG GTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTTCTGCACTGAGCCTC CCCACTTTCAAAACATTCTTCTTTGATGTTGACTTTAAAT CCACAAGAGAATGTACAGTCTGGTTGAGACTTCTGAGTCT CTGTAGGTCTTTGTCTCTCTCTTTTCCTTCCTCATGATC CTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATTCA GAAGGTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTTCACATC TGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTTCTCAATGCTTGCGTC CATTGGAAGCTCTTAACTTCCTTAGACAAGGACATCTTGT TGCTCAATGGTTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGCC TAGGATCCACTGTGCG </p>
--	--	---

[0605]

12	<p>림프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 S, 완전 서열(GenBank: DQ361065.2) (게놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 12 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 12 에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<p>GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTTTGGATTGCGCTTTCCT CTAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCTACAGAAGGAT GGGTCAGATTGTGACAATGTTTGAGGCTCTGCCTCACATC ATCGATGAGGTGATCAACATTGTCATTATTGTGCTTATCG TGATCACGGGTATCAAGGCTGTCTACAATTTGCCACCTG TGGGATATTGCGATTGATCAGTTTCCTACTTCTGGCTGGC AGGTCCTGTGGCATGTACGGTCTTAAGGGACCCGACATTT ACAAAGGAGTTTACCAATTTAAGTCAGTGGAGTTTGATAT GTCACATCTGAACCTGACCATGCCCCAACGCATGTTTCAGCC AACAACTCCCACCATTACATCAGTATGGGGACTTCTGGAC TAGAATTGACCTTCACCAATGATTCCATCATCAGTCACAA CTTTTGCAATCTGACCTCTGCCTTCAACAAAAGACCTTT GACCACACACTCATGAGTATAGTTTCGAGCCTACACCTCA GTATCAGAGGGAACCTCAACTATAAGGCAGTATCCTGCGA CTTCAACAATGGCATAACCATCCAATACAACCTTGACATTC TCAGATGCACAAAGTGCTCAGAGCCAGTGTAGAACCTTCA GAGGTAGAGTCCTAGATATGTTTAGAACTGCCTTCGGGGG GAAATACATGAGGAGTGGCTGGGGCTGGACAGGCTCAGAT GGCAAGACCACCTGGTGTAGCCAGACGAGTTACCAATACC TGATTATACAAAATAGAACCTGGGAAAACCACTGCACATA TGCAGGTCCTTTTGGGATGTCCAGGATTCTCCTTTCCCAA GAGAAGACTAAGTTCCTCACTAGGAGACTAGCGGGCACAT TCACCTGGACTTTGTCAGACTCTTCAGGGGTGGAGAATCC AGGTGGTTATTGCCTGACCAAATGGATGATTCTTGCTGCA GAGCTTAAGTGTTTCGGGAACACAGCAGTTGCGAAATGCA ATGTAAATCATGATGAAGAATTCTGTGACATGCTGCGACT AATTGACTACAACAAGGCTGCTTTGAGTAAGTTCAAAGAG GACGTAGAATCTGCCTTGCACTTATTCAAAACAACAGTGA ATTCTTTGATTTTCAGATCACTACTGATGAGGAACCACTT GAGAGATCTGATGGGGGTGCCATATTGCAATTACTCAAAG TTTTGGTACCTAGAACATGCAAAGACCGGCGAACTAGTG</p>
----	--	---

[0606]

		<p> TCCCCAAGTGCTGGCTTGTACCAATGGTTCTTACTTAAA TGAGACCCACTTCAGTGACCAAATCGAACAGGAAGCCGAT AACATGATTACAGAGATGTTGAGGAAGGATTACATAAAGA GGCAGGGGAGTACCCCCCTAGCATTGATGGACCTTCTGAT GTTTTCCACATCTGCATATCTAGTCAGCATCTTCTGCAC CTTGTCAAAATACCAACACACAGGCACATAAAAGGTGGCT CATGTCCAAAGCCACACCGATTAAACCAACAAAGGAATTG TAGTTGTGGTGCAATTAAGGTGCCTGGTGTA AAAACCGTC TGGAAAAGACGCTGAAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCA CCTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGTCT TAGAGTGTCACAACATTTGGGCCCTCTAAAATTAGGTCAT GTGGCAGAATGTTGTGAACAGTTTTTCAGATCTGGGAGCCT TGCTTTGGAGGCGCTTTCAAAATGATGCAGTCCATGAGT GCACAGTGCGGGGTGATCTCTTCTCTTTTGTCCCTTA CTATTCAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATATTTGTC CCACACTTTGTCTTCATACTCCCTCGAAGCTTCCCTGGTC ATTTCAACATCGATAAGCTTAATGTCCTTCTTATTCGTG AGTCCAGAAGCTTTCTGATGTCATCGGAGCCTTGACAGCT TAGAACCATCCCTGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAG GTCAACCCGGGTTGCGCATTGAAGAGGTCGGCAAGATCCA TGCCGTGTGAGTACTTGGAATCTTGCTTGAATTGTTTTTG ATCAACGGGTTCCCTGTAAAAGTGATGAAGTCCCGTTC TGTGGTTGGAAAATTGCTATTTCCACTGGATCATTAAATC TACCCTCAATGTCAATCCATGTAGGAGCGTTGGGGTCAAT TCCTCCCATGAGGTCTTTTAAAAGCATTGCTCTGGCTGTAG CTTAAGCCCACCTGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCGCTG GCCTGGGTGAATTGACTGCAGGTTTCTCGCTTGTGAGATC AATTGTTGTGTTTTCCCATGCTCTCCCCACAATCGATGTT CTACAAGCTATGTATGGCCATCCTTCACCTGAAAGGCAAA CTTTATAGAGGATGTTTTATAAGGGTTCCTGTCCCAAC TTGGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTTTCTCTTGGCCCCG </p>
--	--	--

[0607]

		AGAACTGCCTTCAAGAGGTCCTCGCTGTTGCTTGGCTTGA TCAAAATTGACTCTAACATGTTACCCCATCCAACAGGGC TGCCCCCTGCCTTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATAG CCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTTCAAGATCATT CCAGAACTGGGTGCTTGTCTTTCAGCCTTTCAAGATCATT AAGATTTGGATACTTGACTGTGTAAAGCAAGCCAAGGTCT GTGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGGAGTCTGTGACT GTTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTTGGCATTGTGCC AAATTGATTGTTCAAAAGTGATGAGTCTTTCACATCCCAA ACTCTTACCACACCACTTGCACCCTGCTGAGGCTTTCTCA TCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTTGGTCTAGTTG CTGTGTTGTTAAGTTCCCATATATACCCCTGAAGCCTGG GGCCTTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTTCTCAA GGTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTTCTGCACTGAGCCT CCCCACTTTCAAAACATTCTTCTTTGATGTGACTTTAAA TCCACAAGAGAATGTACAGTCTGGTTGAGACTTCTGAGTC TCTGTAGGTCTTTGTCATCTCTCTTTTCTCCTCATGAT CCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATTC AGAAGGTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTTCACAT CTGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTTCTCAATGCTTGCGT CCATTGGAAGCTCTTAACCTCCTTAGACAAGGACATCTTG TTGCTCAATGGTTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGC CTAGGATCCACTGTGCG
13	림프구성 맥락수막염 균주 MP 절편 L, 완전 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 13 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다;	GCGCACCAGGGATCCTAGGCATTTTGTGCGCATTTTGT TGTGTTATTTGTTGCACAGCCCTTCATCGTGGGACCTTCA CAAACAAACCAACACCAGCCATGGGCCAAGGCAAGTCC AAAGAGGGAAGGGATGCCAGCAATACGAGCAGAGCTGAAA TTCTGCCAGACACCACCTATCTCGGACCTCTGAAGTCAA GTCATGCTGGCAGAGATTTGACAGTTTAGTCAGATGCCAT GACCACTATCTCTGCAGACACTGCCTGAACCTCCTGCTGT CAGTCTCCGACAGGTGCCCTCTCTGCAAACATCCATTGCC

[0608]

	<p>그러나, 서열번호 13에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<p>AACCAAACCTGAAAAATATCCACGGCCCCAAGCTCTCCACCC CCTTACGAGGAGTGACGCCCCGAGCCCCAACACCGACACA AGGAGGCCACCAACACACAACGCCAACACGGAACACACACA CACACACCCACACACACATCCACACACACGCGCCCCACA ACGGGGGCGCCCCCGGGGGTGGCCCCCGGGTGCTCGG GCGGAGCCCCACGAGAGGCCAATTAGTCGATCTCCTCGA CCACCGACTTGGTCAGCCAGTCATCACAGGACTTGCCCTT AAGTCTGTACTTGGCCACAACCTGTTTCATACATCACCGTG TTCTTTGACTTACTGAAACATAGCCTACAGTCTTTGAAAG TGAACCAAGTCAGGCACAAGTGACAGCGGTACCAGTAGAAT GGATCTATCTATACACAACCTCTTGGAGAATTGTGCTAATT TCCGACCCCTGTAGATGCTCACCAGTTCGAATCGATGTA GAAGAAGGCTCCCAAGGACGTCAAAAATTTCCATAACC CTCGAGCTCTGCCAAGAAAACCTCATATCCTTGGTCTCC AGTTTCACAACGATGTTCTGAACAAGGCTTCTTCCTCAA AAAGAGCACCCATTCTCACAGTCAAGGGCACAGGCTCCCA TTCAGGCCCAATCCTCTCAAAATCAAGGGATCTGATCCCG TCCAGTATTTTCCTTGAGCCTATCAGCTCAAGCTCAAGAG AGTCACCGAGTATCAGGGGGTCCCTCATATAGTCCTCAA CTCTTCAGACCTAATGTCAAAAACACCATCGTTCACCTTG AAGATAGAGTCTGATCTCAACAGGTGGAGGCATTCGTCCA AGAACCTTCTGTCCACCTCACCTTTAAAGAGGTGAGAGCA TGATAGGAACTCAGCTACACCTGGACCTTGTAACCTGGCAC TTCATAAAAAGATCAATGAAAACCTCCTCAAACAATCAG TGTTATTCTGGTTGTGAGTGAAATCTACTGTAATTGAGAA CTCTAGCACTCCCTCTGTATTATTTATCATGTAATCCCAC AAGTTTCTCAAAGACTTGAATGCCTTTGGATTTGTCAAGC CTTGTTTGATTAGCATGGCAGCATTCACACAAATATCTCC CAATCGGTAAGAGAACCATCCAAATCCAAATTGCAAGTCA TTCCTAAACATGGGCTCTCCATATTTTTGTTCACTACTT TTAAGATGAATGATTGGAAGGCCCAATGCTTCAGCGCC</p>
--	--	---

[0609]

	<p> ATCTTCAGATGGCATCATGTCTTTATGAGGGAACCATGAA AAACCTCCTAGAGTTCTGCTTGTTGCTACAAATTCTCGTA CAAATGACTCAAAATACACTTGTTTTAAAAAGTTTTTGCA GACATCCCTTGACTAACGACAAATTCATCAACAAGGCTT GAGTCAGAGCGCTGATGGGAATTTACAAGATCAGAAAATA GAACAGTGTAGTGTTTCGTCCCTCTTCCACTTAACTACATG AGAAATGAGCGATAAAGATTCTGAATTGATATCGATCAAT ACGCAAAGGTCAAGGAATTTGATTCTGGGACTCCATCTCA TGTTTTTTGAGCTCATATCAGACATGAAGGGAAGCAGCTG ATCTTCATAGATTTTAGGGTACAATCGCCTCACAGATTGG ATTACATGGTTTAACTTATCTTGTCCTCCAGTAGCCTTG AACTCTCAGGCTTCCTTGCTACATAATCACATGGGTTCAA GTGCTTGAGGCTTGAGCTTCCTCATCTTCCCTTTTCACA GGTTCAAGCTAAGACCCAAACACCCAACTCAAAGGAATTAC TCAGTGAGATGCAAATATAGTCCCAAAGGAGGGGCTCAA GAGACTGATGTGGTCGCAGTGAGCTTCTGGATGACTTTGC CTGTCACAAATGTACAACATTATGCCATCATGTCTGTGGA TTGCTGTACATGCGCATCCATAGCTAGATCCTCAAGCAC TTTTCTAATGTATAGATTGTCCCTATTTTTATTCTCACA CATCTACTTCCCAAAGTTTTGCAAAGACCTATAAAGCCTG ATGAGATGCAACTTTGAAAGGCTGACTTATTGATTGCTTC TGACAGCAACTTCTGTGCACCTCTTGGAACCTACTGCAG AGCTTGTTCTGGAGTGTCTTGATTAATGATGGGATTCTTT CCTCTTGGAAGTCATTACTGATGGATAAACCACCTTCTG CCTCAAGACCATTCTTAATGGGAACAACCTCATCAAATTC AGCCAATTTATGTTTGCCAATTGACTTAGATCCTCTTCGA GGCCAAGGATGTTTCCCAACTGAAGAATGGCTTCCTTTTT ATCCCTATTGAAGAGGTCTAAGAAGAATTCTTCATTGAAC TCACCATTCTTGAGCTTATGATGTAGTCTCCTTACAAGCC TTCTCATGACCTTCGTTTCACTAGGACACAATTCTTCAAT AAGCCTTTGGATTCTGTAACCTCTAGAGCCATCCAACCAA </p>
--	---

[0610]

	<p>TCCTTGACATCAGTATTAGTGTTAAGCAAAATGGGTCCA AGGGAAAGTTGGCATATTTTAAGAGGTCTAATGTTCTCTT CTGGATGCAGTTTACCAATGAACTGGAACACCATTGCA ACAGCTTGATCGGCAATTGTATCTATTGTTTCACAGAGTT GGTGTGGCTCTTTACACTTAACGTTGTGTAATGCTGCTGA CACAAATTTTGTAAAAGTGGGACCTCTTCCCCCACACA TAAATCTGGATTTAAATTCTGCAGCAAATCGCCCCACCA CACTTTTCGGACTGATGAACTTGTTAAGCAAGCCACTCAA ATGAGAATGAAATTCAGCAATACAAGGACTTCCTCAGGG TCACTATCAACCAGTTCACCTAATCTCCTATCAAATAAGG TGATCTGATCATCACTTGATGTGTAAGATTCTGGTCTCTC ACCAAAATGACACCGATACAATAATTAATGAATCTCTCA CTGATTAAGCCGTAAAAGTCAGAGGCATTATGTAAGATTCT CCTGTCCCATGTCAATGAGACTGCTTATATGGGAAGGCAC TATTCCTAATTCAAAATATCTCGAAAGATTCTTTCAGTC ACAGTTGTCTCTGAACCCCTAAGAAGTTTCAGCTTTGATT TGATATATGATTTTCATCATTGCATTACAACAGGAAAAGG GACCTCAACAAGTTTGTGCATGTGCCAAGTTAATAAGGTG CTGATATGATCCTTTCCGGAACGCACATACTGGTCATCAC CCAGTTTGAGATTTTGAAGGAGCATTAAAAACAAAATGG GCACATCATTGGCCCCCATTGCTATGATCCATACTGTAG TTCAACAACCCCTCTCGCACATTGATGGTCATTGATAGAA TTGCATTTTCAAATTCCTTTGTCATTGTTAAGCATGAACC TGAGAAGAAGCTAGAAAAGACTCAAATAATCCTCTATC AATCTTGTAACATTTTGTCTCAAATCCCAATATAAA GTTCTCTGTTTCTCCAACCTGCTCTTTGTATGATAACGC AACTTCAACCTTCCGGAATCAGGACCAACTGAAGTGAT GACGTTGGTGACTCCTCTGAGTAAAAACATAAATCTTTA AAGCAGCACTCATGCATTTTGTCAATGATAGAGCCTTACT TAGAGACTCAGAATTACTTTCCCTTTCATAATTCTAACA TCTTCTTCTAGTTTGTCCAGTCAAACCTGAAATTCAGAC</p>
--	---

[0611]

	<p> CTTGTCTTTGCATGTGCCTGTATTTCCCTGAGTATGCATT TGCATTTCATTTGCAGTAGAATCATTTTCATACACGAAAAC CAATCACCCCTCTGAAAAAACTTCCTGCAGAGGTTTTTTG CCATTTTCATCCAGACCACATTGTTCTTTGACAGCTGAAGT GAAATACAATGGTGACAGTTCTGTAGAAGTTTCAATAGCC TCACAGATAAAATTTTCATGTCATCATTTGGTGAGACAAGATG GGTCAAAATCTTCCACAAGATGAAAAGAAATTTCTGATAA GATGACCTTCCTTAAATATGCCATTTTACCTGACAATATA GTCTGAAGGTGATGCAATCCTTTTGTATTTTCAAACCCCA CCTCATTTTCCCCTTCATTGGTCTTCTTGCTTCTTTCATA CCGCTTTTATGTGGAGTTGACCTTATCTTCTAAATCTTG AAGAACTTGTCTCTTCTTCCCCATCAAAGCATATGCTG CTGAGTCACCTTCTAGTTTCCAGCTTCTGTTTCTTTAGA GCCGATAACCAATCTAGAGACCAACTTTGAAACCTTGTAC TCGTAATCTGAGTGGTTCAATTTGTACTTCTGCTTTCTCA TGAAGCTCTCTGTGATCTGACTCACAGCACTAACAAGCAA TTTGTTAAAATCATACTCTAGGAGCCGTTCCCCATTTAAA TGTTTGTTAACAACCACACTTTTGTGCTGGCAAGGTCTA ATGCTGTTGCACACCAGAGTTAGTCATGGGATCCAAGCT ATTGAGCCTCTTCTCCCCTTTGAAAATCAAAGTGCCATTG TTGAATGAGGACACCATCATGCTAAAGGCCTCCAGATTGA CACCTGGGGTTGTGCGCTGACAGTCAACTTCTTTCCCAGT GAACTTCTTCATTTGGTCATAAAAAACACACTCTTCCTCA GGGGTGATTGACTCTTTAGGGTTAACAAGAAGCCAAACT CACTTTTAGGCTCAAAGAATTTCTCAAAGCATTTAATTG ATCTGTCAGCCTATCAGGGGTTTCCTTTGTGATTAAATGA CACAGGTATGACACATTCAACATGAACTTGAACCTTTGCGC TCAACAGTACCTTTTCACCAGTCCCCAAAACAGTTTGTAT CAAAAATCTGAGCAATTTGTACACTACTTTCTCAGCAGGT GTGATCAAATCCTCCTTCAACTTGTCCATCAATGATGTGG ATGAGAAGTCTGAGACAATGGCCATCACTAAATACCTAAT </p>
--	---

[0612]

		<p> GTTTTGAACCTGTTTTTGATTCTCTTTGTTGGGTTGGTG AGCATGAGTAATAATAGGGTTCTCAATGCAATCTCAACAT CATCAATGCTGTCCCTCAAGTCAGGACATGATCTGATCCA TGAGATCATGGTGTCAATCATGTTGTGCAACACTTCATCT GAGAAGATTGGTAAAAAGAACCTTTTTGGGTCTGCATAAA AAGAGATTAGATGGCCATTGGGACCTTGATAGAATAACA CCTTGAGGATTCTCCAGTCTTTTGATACAGCAGGTGATAT TCCTCAGAGTCCAATTTTATCACTTGGCAAAATACCTCTT TACATTCCACCACCTTGATACCTTACAGAGCCCAATTGGTT TTGTCTTAATCTAGCAACTGAACCTGTTTTCTACTGTTT GTCAAAGCTAGACAGACAGATGACAATCTTTCAAACATAT GCATGTTCCCTTAATTGTTCCGTATTAGGCTGGAAATCATA ATCTTCAAACCTTTGTATAATACATTATAGGATGAGTTCCG GACCTCATGAAATTCTCAAACCTCAATAAATGGTATGTGGC ACTCATGCTCAAGATGTTTACAGACAGACCATAGTGCCCAA ACTAAGTCCCACCACCTGACAAGCACCTTTGAACCTTTAAA ATGAACTCATTTTATGGATGTTCTAAACAAATCCTCAAGAG ATACCTTTCTATACGCCTTTGACTTTCTCCTGTTCCCTAG AAGTCTGATGAACTCTTCCCTGGTGCTATGAAAGCTCACC AACCTATCATTCACACTCCCATAGCAACAACCAACCCAGT GCTTATCATTTTTTGACCTTTGAGTTTAGACTGTTTGAT CAACGAAGAGAGACACAAGACATCCAAATTCAGTAACTGT CTCCTTCTGGTGTTCAATAATTTTAACTTTTAACTTTGT TCAACATAGAGAGGAGCCTCTCATACTCAGTGCTAGTCTC ACTTCTCTCTCATAACCATGGGTATCTGCTGTGATAAAT CTCATCAAAGGACAGGATTCAACTGCCTCCTTGCTTAGTG CTGAAATGTCATCACTGTCAGCAAGAGTCTCATAAAGCTC AGAGAATTCCTTAATTAAATTTCCGGGGTTGATTTTCTGA AAACTCCTCTTGAGCTTCCCAGTTTCCAAGTCTCTTCTAA ACCTGCTGTAAAGGGAGTTTATGCCAAGAACCACATCATC GCAGTTCATGTTTGGGTTGACACCATCATGGCACATTTTC </p>
--	--	--

[0613]

		ATAATTTTCATCATTGTGAAATGATCTTGCATCTTTCAAGA TTTTCATAGAGTCTATACCGGAACGCTTATCAACAGTGGT CTTGAGAGATTTCGCAAAGTCTGAAGTACTCAGATTCCCTCA AAGACTTTCTCATCTTGGCTAGAATACTCTAAAAGTTTAA ACAGAAGGTCTCTGAACTTGAAATTCACCCACTCTGGCAT AAAGCTGTTATCATAATCACACCGACCATCCACTATTGGG ACCAATGTGATACCCGCAATGGCAAGGTCTTCTTTGATAC AGGCTAGTTTATTGGTGTCTCTATAAATTTCTTCTCAA ACTAGCTGGTGTGCTTCTAACGAAGCACTCAAGAAGAATG AGGGAATTGTCAATCAGTTTATAACCATCAGGAATGATCA AAGGCAGTCCCGGGCACACAATCCAGACTCTATTAGAAT TGCTCAACAGATTATCATCATGGTTGTGTATGCAGCCG CTCTGTGTCAGCACTGTCTATCTCTATAACGCGACAAAA GTTTGAGTCCCTCTATCAATACCATTCTGGGTTCTCTTTG CCCTAAAAAGTTGAGCTTCTGCCTTGACAACTCTCATCT TGTCTATGTGGTTTAAGCACAACTCTCTCAACTCCGAAA TAGCCTCATCCATTGCGCATCAAAAAGCCTAGGATCCTCG GTGCG
14	림프구성 맥락수막염 균주 MP 절편 S, 완전 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 14 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 14 에서 모든 티미딘(“T”)을 우리딘(“U”)으로 교환하는 것은 RNA	CGCACCGGGGATCCTAGGCTTTTTGGATTGCGCTTTCCCTC AGCTCCGTCTTGTGGGAGAATGGGTCAAATTGTGACGATG TTTGAGGCTCTGCCTCACATCATTGATGAGGTCATTAACA TTGTCATTATCGTGCTTATTATCATCACGAGCATCAAAGC TGTGTACAATTTGCCACCTGCGGGATACTTGCAATTGATC AGCTTTCTTTTTCTGGCTGGCAGGTCCTGTGGAATGTATG GTCTTGATGGGCCTGACATTTACAAAGGGGTTTACCGATT CAAGTCAGTGGAGTTTGACATGTCTTACCTTAACCTGACG ATGCCCAATGCATGTTCGGCAAACAACCTCCCATCATTATA TAAGTATGGGGACTTCTGGATTGGAGTTAACCTTCACAAA TGACTCCATCATCACCACAACCTTTTGTAATCTGACTTCC GCCCTCAACAAGAGGACTTTTGACCACACACTTATGAGTA TAGTCTCAAGTCTGCACCTCAGCATTAGAGGGGTCCCCAG

[0614]

	서열을 제공한다.)	<p>CTACAAAGCAGTGTCTGTGATTTTAACAATGGCATCACT ATTCAATACAACCTGTCATTTTCTAATGCACAGAGCGCTC TGAGTCAATGTAAGACCTTCAGGGGAGAGTCCTGGATAT GTTCAGAACTGCTTTTGGAGGAAAGTACATGAGGAGTGGC TGGGGCTGGACAGGTTTCTAGATGGCAAGACTACTTGGTGCA GCCAGACAAACTACCAATATCTGATTATACAAAACAGGAC TTGGGAAAACCACTGCAGGTACGCAGGCCCTTTCGGAATG TCTAGAATTCTCTTCGCTCAAGAAAAGACAAGGTTTCTAA CTAGAAGGCTTGCAGGCACATTCACTTGGACTTTATCAGA CTCATCAGGAGTGGAGAATCCAGGTGGTTACTGCTTGACC AAGTGGATGATCCTCGCTGCAGAGCTCAAGTGTGTTGGGA ACACAGCTGTTGCAAAGTGCAATGTAAATCATGATGAAGA GTTCTGTGATATGCTACGACTGATTGATTACAACAAGGCT GCTTTGAGTAAATTCAAAGAAGATGTAGAATCCGCTCTAC ATCTGTTCAAGACAACAGTGAATTCTTTGATTTCTGATCA GCTTTTGATGAGAAATCACCTAAGAGACTTGATGGGAGTG CCATACTGCAATTACTCGAAATTCTGGTATCTAGAGCATG CAAAGACTGGTGAGACTAGTGTCCCAAGTGCTGGCTTGT CAGCAATGGTTCTTATTTGAATGAAACCCATTTAGCGAC CAAATTGAGCAGGAAGCAGATAATATGATCACAGAAATGC TGAGAAAGGACTACATAAAAAGGCAAGGGAGTACCCCTCT AGCCTTGATGGATCTATTGATGTTTTCTACATCAGCATAT TTGATCAGCATCTTTCTGCATCTTGTGAGGATACCAACAC ACAGACACATAAAGGGCGGCTCATGCCAAAACCATCG GTTAACCAGCAAGGGAATCTGTAGTTGTGGTGCAATTTAAA GTACCAGGTGTGGAACCACTGGAAAAGACGCTGAACAG CAGCGCTCCCTGACTCACCACCTCGAAAGAGGTGGTGAG TCAGGGAGGCCAGAGGGTCTTAGAGTGTACGACATTTG GACCTCTGAAGATTAGGTCATGTGGTAGGATATTGTGGAC AGTTTTTCAGGTCGGGGAGCCTTGCCTTGGAGGCGCTTTCA AAGATGATACAGTCCATGAGTGCACAGTGTGGGTGACCT</p>
--	------------	--

[0615]

	<p> CTTCTTTTTCTTGTCCCTCACTATTCCAGTGTGCATCTT GCATAGCCAGCCATATTTGTCCCAGACTTTGTCCATCAT TCTCTTGAAGCTTCTTTAGTCATCTCAACATCGATGAGCT TAATGTCTCTTCTGTTTTGTGAATCTAGGAGTTTCCTGAT GTCATCAGATCCCTGACAACCTAGGACCATTCCCTGTGGA AGAGCACCTATTACTGAAGATGTCAGCCCAGGTTGTGCAT TGAAGAGGTCAGCAAGGTCCATGCCATGTGAGTATTTGGA GTCCTGCTTGAATTGTTTTGATCAGTGGGTTCTCTATAG AAATGTATGTAAGTCCCATTTCTGTGGCTGAAATATTGCTA TTTCTACCGGGTCATTAAATCTGCCCTCAATGTCAATCCA TGTAGGAGCGTTAGGGTCAATACCTCCCATGAGGTCCTTC AGCAACATTGTTTGGCTGTAGCTTAAGCCCACCTGAGGTG GGCCCGCTGCCCCAGGCGCTGGTTTGGGTGAGTTGGCCAT AGGCCTCTCATTTGTGATCAATTGTTGTGTTCTCCCAT GCTCTCCCTACAACGATGTTCTACAAGCTATGTATGGCC ACCCCTCCCTGAAAGACAGACTTTGTAGAGGATGTTCTC GTAAGGATTCTGTCTCCAACCTGATCAGAAACAAACATG TTGAGTTTCTTCTTGGCCCCAAGAACTGCTTTCAGGAGAT CCTCACTGTTGCTTGGCTTAATTAAGATGGATTCCAACAT GTTACCCCATCTAACAAGGCTGCCCTGCTTTCACAGCA GCACCGAGACTGAAATTGTAGCCAGATATGTTGATGCTAG ACTGCTGCTCAGTGATGACTCCCAAGACTGGGTGCTTGTC TTTCAGCCTTTCAGGTCACCTAGGTTCTGGGTACTTGACT GTGTAAAGCAGCCCAAGGTCTGTGAGTGCTTGACACAACGT CATTGAGTGAGGTTTGTGATTGTTTGGCCATACAAGCCAT TGTTAAGCTTGGCATTTGTGCCGAATTGATTGTTTCAAGAT GATGAGTCCTTCACATCCCAGACCCTCACCACACCATTG CACTCTGCTGAGGTCTCCTCATTTCAACCATTTGCAGAAT CTGAGATCTTTGGTCAAGCTGTTGTGCTGTTAAGTTCCCC ATGTAGACTCCAGAAGTTAGAGGCCTTTCAGACCTCATGA TTTTAGCCTTCAGTTTTTCAAGGTCAGCTGCAAGGGACAT </p>
--	---

[0616]

		<p>CAGTTCTTCTGCACTAAGCCTCCCTACTTTTAGAACATTCTTTTGGATGTTGACTTTAGGTCCACAAGGGAATACACAGTTTGGTTGAGGCTTCTGAGTCTCTGTAAATCTTTGTCATCCCTCTTCTCTTTCCTCATGATCCTCTGAACATTGCTCACC</p> <p>TCAGAGAAGTCTAATCCATTCAGAAGGCTGGTGGCATCCTTGATCACAGCAGCTTTCACATCTGATGTGAAGCCTTGAAGCTCTCTCCTCAATGCCTGGGTCCATTGAAAGCTTTTAACTTCTTTGGACAGAGACATTTTGTCACTCAGTGGATTTCGAAGTCAAATGCGCAATCAAAATGCCTAGGATCCACTGTGCG</p>
15	LCMV 의 MP 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열	<p>MSLSKEVKS FQWTQALRRELQGFSDVKA AVIKDATSLNGLDFSEVSNVQIRIMRKEKRDDKDLQRLRSLNQTVYSLVDLKSTSKKNVLKVGRLSAEELMSLAADLEK LKAKIMR SERPLTSGVYMGNLTAQQLDQRSQILQMVGMRRPQQSANGVVRVWDVKDSSLNNQFGTMPSLTMACMAKQSQTS LNDVVQALTDLGLLYTVKYPNLSDLERLKDHPVLGVITEQQSSINISGFNFSLGA AVKAGAA LLDGGMLESILIKPSNSEDLLKAVLGA</p> <p>AKK KLNMFVSDQVGRNPYENILYKVCLSGEGWPYIACRTSVVGRAWENTTIDL TNERPMANSPKAPGAAGPPQVGLSYSQTMLLKDLMGGIDPNAPT WIDIEGRFNDPVEIAIFQPQNGQYIHFYREPTDQKQFKQDSKYSHGMDLADLFNAQPGLTS</p> <p>SVIGALPQGMVLSCQGSDDIRKLDSQNRD IKLIDVEMTKEASREYEDKVWDKYGWLCKMHTGIVRD KKKKEVTPH CALMDCIIFESASKARLPDLKTVHNILPHDLIFRGPNVVTL</p>
16	LCMV 의 MP 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열	<p>MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIIVLIIITSIKAVYNFATCGILALISFLFLAGRSCGMYGLDGPDIYKGVYRFKSVEFDMSYLNLTMPNACSANN SHHYISMGTSGLELTF TND SIITHNFCNLTSALNKRTFDHTLMSIVSSLHLSIRGVPSYKAVSC</p> <p>DFNNGITI QYNLSFSNAQSALSQCKTFRGRVLD MFRTAFG</p> <p>GKYMRS GWGTGSDGKTTWCSQTN YQYLI IQNRTWENHCRYAGPFGMSRILFAQEKT RFLTRRLAGTFTWTLS DSSGVEN</p> <p>PGGYCLTKWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLR</p>

[0617]

		<p>LIDYNKAALSKFKEDVESALHLFKTTVNSLISDQLLMRNH LRDLMGVPCYNYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVSNGSYL NETHFSDQIEQEADNMITEMLRKDYIKRQGSTPLALMDLL MFSTSAYLISIFLHLVRIPTHRHIKGGSCPKPHRLTSKGI CSCGAFKVPGVETTWKRR</p>
17	LCMV 의 MP 균주의 L 단백질의 아미노산 서열	<p>MDEAISELRELCLNHIEQDERLSRQKLNFLGQREPRMVL EGLKLLSRCIEIDSADKSGCIHNHDDKSVEAILIESGIVC PGLPLIIPDGYKLIDNSLILLECFVRSTPASFEKKFIEDT NKLACIKEDLAIAGITLVPDIVDGRCDYDNSFMPEWVNFKF RDLLFKLLEYSSQDEKVFEESEYFRLCESLKTTVDKRSGI DSMKILKDARSFHNDIMKMCHDGVNPNMNCDDVVLGINS LYSRFRDLETGKLKRSFQKINPGNLIKEFSELYETLADS DDISALSKEAVESCPLMRFITADTHGYERGSETSTEYERL LSMLNKVKSLLNTRRRQLNLDVLCSSLIKQSKLKGS KNDKHWVGCCYGSVNDRLVSFHSTKEEFIRLLNRNRKSKA YRKVSLEDLFRTSINEFILKVQRCLSVVGLSFGHYGLSEH LEHECHIPFIEFENFMRSGTHPIMYYTKFEDYDFQPNT EQLRNMHSLKRLSSVCLALTNSMKTSSVARLRQNQLGSVRYQ VVECKEVFCQVIKLDSEEHLLYQKTGESSRCYSIQGPNG HLISFYADPKRFFLPIFSDEVLHNMTDMISWIRSCPD LKDSIDDVEIALRTL LLLMLTNPTKRQKQVQNI RYLVMAIV SDFSSTSLMDKLKEDLITPAEKVVYKLLRFLIKTVFGTGE KVLLSAKFKFMLNVSYLCHLITKETPDRLTDQIKCFE KFFEPKSEFGFFVNPKE SITPEEECVFYDQMKKFTGKEVDCQR TTPGVNLEAFSMMVSSFNNGTLIFKGEKRLNSLDPMTNSG CATALDLASNKSVVNKHLNGERLLEYDFNKLLVSAVSQI TESFMRKQKYKLNHSDYEYKVKLVSRLVIGSKETEAGKL EGDSADICFDGEEETSFFKNLEDKVNSTIKRYERSKKTNE GENEVGFENTKGLHHLQTILSGMAYLRKVILSEISFHLV EDFDPSCLTNDMMKFICEAIETSTELSPLYFTSAVKEQCG LDEMAKNLCRKFFSEGDFSCMKMILLQMNANAYSCKYRH</p>

[0618]

		<p> MQRQGLNFKFDWDKLEEDVRISERESNSESLSKALSLTKC MSAALKNLCFYSEESPTSYSVGPDSGRLKFALSYKEQVG GNRELYIGDLRTKMFTRLIEDYFESFSSFFSGSCLNNDKE FENAILSMTINVREGLLNYSMDHSKWGPMMCPFLFLMLLQ NLKLGDDQYVRSGKDHIStLLTWHMHKLVEVFPFVNNAMM KSYIKSKLKLRLGSETTVTERIFREYFELGIVPSHISLI DMGQGILHNASDFYGLISERFINYCIGVIFGERPESYTSS DDQITLFDRLSELVSDPEEVLVLEFHSLSGLLNKFI SPKSVVGRFAAEFKSRFYVWGEEVPLLTKFVSAALHNKVC KEPHQLCETIDTIADQAVANGVPVSLVNCIQKRTLDLLKY ANFFLPDPLNTNTDVKDWLDGSRGYRIQRLIEELCPSET KVMRRLVRRLHHKLKNGEFNEEFFLDLFNRDKKEAILQLG NILGLEEDLSQLANINWLNELFLRMVLRQKVVPVPSVM TFQEERIPSLIKTLQNKLCSEKTRGAQKLLSEAINKSAFQ SCISSGFIGLCKTLGSRVNRKNRDNLYIRKVLEDLAMDA HVTAIHRHDGIMLYICDRQSHPEAHCDHISLLRPLLWDYI CISLSNSFELGVVLAEPVKGNESSSSLKHLNPCDYVAR KPESRRLLEDKISLNHVIQSVRRLYPKIYEDQLLPFMSDM SSKNMRWSPRIKFLDLCVLIDINSESLSLISHVVKWRDE HYTVLFSDLVNSHQSDSSLVDEFVVSTRDVCKNFLKQVY FESFVREFVATSRTLGSFSWFPKDMMPSEDGAEALGPFQ SFILKVVNKNMERPMFRNDLQFGFGWFSYRLGDIVCNAAM LIKQGLTNPKAFKSLRNLWDYMINNTEGVLEFSITVDFTH NQNTDCLRKFSLIFLVKCQLQGPVAFELSCSHLFKGEV DRRFLDECLHLLRSDSIFKVNDGVFDIRSEEFEDYMEDPL ILGDSLELELIGSRKILDGIRSLDFERIGPEWEPVPLTVR MGALFEGRSLVQNIIVVKLETDMRVFLAELEGYGNFDDVL GSLLLHRFRTEHLQGEISTILQELCIDRSILLVPLSLV PDWFTFKDCRLCFKSKNTVMYETVVGKYRLKGKSCDDWL TKSVEEID </p>
18	LCMV 의 MP 균주의 Z	<p> MGQGSKEGRDASNTSRAEILPDTTYLGPLNCKSCWQRFD </p>

[0619]

	단백질의 아미노산 서열	SLVRCHDHLYLCRHCLNLLLSVSDRCPLCKHPLPTKLKIST APSSPPPYEE
19	후닌 바이러스 캔디드#1 L 절편	GCGCACCGGGGATCCTAGGCGTAACTTCATCATTAAAATCT CAGATTCTGCTCTGAGTGTGACTTACTGCGAAGAGGCAGAC AAATGGGCAACTGCAACGGGGCATCCAAGTCTAACCAGCCA GACTCCTCAAGAGCCACACAGCCAGCCGAGAAATTTAGGAG GGTAGCTCACAGCAGTCTATATGGTAGATATAACTGTAAGT GCTGCTGGTTTGCTGATACCAATTTGATAACCTGTAATGAT CACTACCTTTGTTTAAGGTGCCATCAGGGTATGTTAAGGAA TTCAGATCTCTGCAATATCTGCTGGAAGCCCCCT GCCCACCACAATCACAGTACCGGTGGAGCCAACAGCACCAC CACCATAGGCAGACTGCACAGGGTCAGACCCGACCCCCCGG GGGGCCCCCATGGGGACCCCCGTGGGGGAACCCGGGGGT GATGCGCCATTAGTCAATGTCTTTGATCTCGACTTTGTGCT TCAGTGGCCTGCATGTCACCCCTTTCAATCTGAAGTGCCTT TGGGGATCTGATATCAGCAGGTCATTTAAAGATCT GCTGAATGCCACCTTGAAATTTGAGAATCCAACAGTCAC CAAATTTATCAAGTGAACGGATCAACTGCTCTTTGTGTA GATCATAAACGAGGACAAAGTCCTCTTGCTGAAATAATATT GTTTGTGATGTTGTTTTTAGATAAGGCCATAGTTGGCTT AATAAGGTTTCCACACTATCAATGTCTCTAGTGCTCCAAT TGCCTTGACTATGACATCCCCAGACAACTCAACTCTATA TGTTGACAACCTTTCATTACCTCTGTAAAAGATACCCTCTT TCAAGACAAGAGGTTCTCCTGGGTTATCTGGCCCAATGA GGTCATATGCATACTTGTACTTAGTTCAGAATAAAAGTCA CCAAAGTTGAACTTAACATGGCTCAGAATATTGTCATCA TTTGTCGCAGCGTAGCCTGCATCAATAACAAGCCAGCTAG GTCAAAGCTCTCATGGCCTGTGAACAATGGTAGGCTAGC GATAACCAGTGCACCATCCAACAATGAGTGGCTTCCCTCAG ACCCAGAAACACATTGACTCATTGCATCCACATTAGCT CTAATTCAGGGGTACCGACATCATCCACTCCTAGTGAAGT

[0620]

	ACAATGGTGTAACGTGTACACCATCTTTCTTCTAAGTTTA AATTTTGTGCGAACTCGTGTGTGTTCTACTTGAATGATCAA TTTTAGTTTCACAGCTTCTTGGCAAGCAACATTGCGCAA CACAGTGTGCAGGTCCATCATGTCTTCTGAGGCAACAAGG AGATGTTGTCAACAGAGACACCCCTCAAGGAAAACCTTGA TATTATCAAAGCTAGAACTACATAACCCATTGCAATGTCT TCAACAAACATTGCTCTTGATACTTTATTATTCCTAACT GACAAGGTAAAATCTGTGAGTTCAGCTAGATCTACTTGACT GTCATCTTCTAGATCTAGAACTTCATTGAACCAAAAGAA GGATTTGAGACACGATGTTGACATGACTAGTGGGTTTATCA TCGAAGATAAGACAACCTGCACCATGAAGTTCCTGCAA CTTGCTGTGGGCTGATGCCAACTTCCCAATTTGTATACTCT GACTGTCTAACATGGGCTGAAGCGCAATCACTCTGTTTC ACAATATAAACATTATTATCTCTTACTTTCAATAAGTGACT TATAATCCCTAAGTTTTCATTCATCATGTCTAGAGCCAC ACAGACATCTAGAACTTGAGTCTTCCACTATCCAAAGATC TGTTCACTTGAAGATCATTCATAAAGGGTGCCAAATGTT CTTCAAATAGTTTGGGGTAATTTCTTCGTATAGAATGCAAT ACATGGTTCATGCCTAATTGGTCTTCTATCTGTCGTACT GCTTTGGGTTTAACAGCCCAGAAGAAATCTTATTACATAA GACCAGAGGGGCTGTGGACTCTTAATAGCAGAAAACAC CCACTCCCCTAACTCACAGGCATTTGTCAGCACCAAGAGA AGTAATCCCACAAAATTGGTTTAGAAAATTGGTTAACTT CTTTAAGTGATTTTTGACAGTAAATAACTTTAGGCTTTCTC TCACAAATTCCACAAAGACATGGCATTATTGAGTAAAT ATGTCCTTTATATACAGAAATCCGCCTTACCATCCCTAAC ACACCTACTCCCCATACTCTTACAAAACCAATGAAGCC TGAGGCAACAGAAGACTGAAATGCAGATTTGTTGATTGACT CTGCCAAGATCTTCTTCACGCCTTTTGTGAAATTTCTTG ACAGCCTGGACTGTATTGTCCTTATCAATGTTGGCATCTCT TCTTCTCTAACACTCTTCGACTTGTGATGAGTTTGGTC
--	--

[0621]

	<p>CTCAAGACCAACCTCAAGTCCCCAAAGCTCGCTAAATTGAC CCATCTGTAGTCTAGAGTTTGTCTGATTTTCATCTTCACT ACACCCGGCATATTGCAGGAATCCGGATAAAGCCTCATCCC CTCCCCTGCTTATCAAGTTGATAAGGTTTTCCTCAAAGA TTTTGCCTCTCTTAATGTCATTGAACACTTTCCTCGCGCAG TTCCTTATAAACATTGTCTCCTTATCATCAGAAAAAATA GCTTCAATTTTCCTCTGTAGACGGTACCCTCTAGACCCATC AACCAGTCTTTGACATCTTGTCTTCAATAGCTCCAAA CGGAGTCTCTCTGTATCCAGAGTATCTAATCAATTGGTTGA CTCTAATGGAAATCTTTGACACTATATGAGTGCTAACCC CATTAGCAATACATTGATCACAAATTGTGTCTATGGTCTCT GACAGTTGTGTGGAGTTTACACTTAACGTTGTGTAGA GCAGCAGACACAACTTGGTGAGTAAAGGAGTCTCTTCACC CATGACAAAAAATCTTGACTTAACTCAGCAACAAAAGTTC CTATCACACTCTTTGGGCTGATAAACTTGTTAATTTAGAA GATAAGAATTCATGGAAGCACACCATTTCAGCAGTT CTGTCCTGTCTTGAACTTTTCATCACTAAGGCAAGGAATT TTTATAAGGCTAACCTGGTCATCGCTGGAGGTATAAGTG ACAGGTATCACATCATAACAATAAGTCAAGTGCATAACACAG AAATTGTTTCAGTAATTAGCCCATATAAATCTGATGTGTT GTGCAAGATTCCCTGGCCCATGTCCAAGACAGACATTATAT GGCTGGGGACCTGGTCCCTTGACTGCAGATACTGGTGAA AAAAC'TCTTCACCAACACTAGTACAGTCACAACCCATTAAA CCTAAAGATCTCTTCAATTTCCCTACACAGTAGGCTTCT GCAACATTAATTGGAAC'TTCAACGACCTTATGAAGATGCCA TTTGAGAATGTTCA'TTACTGGTTCAAGATTCACCTTTGT TCTATCTCTGGGATTCTTCAATTCTAATGTGTACAAAAAAG AAAGGAAAAGTGCTGGGCTCATAGTTGGTCCCCATTGG AGTGGTCATATGAACAGGACAAGTCACCATTGTTAACAGCC ATTTTCATATCACAGATTGCACGTTCGAATTCCTTTTCT GAATTCAGCATGTGTATTTCA'TTGAAC'TACCCACAGCTTC</p>
--	---

[0622]

		<p> TGAGAAGTCTTCAACTAACCTGGTCATCAGCTTAGTGTT GAGGTCTCCACATACAGTTCTCTATTTGAGCCAACCTGCT CCTTATAACTTAGTCCAAATTTCAAGTTCCTGTATTTG AGCTGATGCTTGTGAACTCTGTAGGAGAGTCGTCTGAATAG AAACATAAATTCCGTAGGGCTGCATTTGTAAAATAACTT TTGTCTAGCTTATCAGCAATGGCTTCAGAATTGCTTTCCCT GGTACTAAGCCGAACCTCATCCTTTAGTCTCAGAACTTC ACTGGAAAAGCCCAATCTAGATCTACTTCTATGCTCATAAC TACCCAATTTCTGATCATAATGTCCTTGAATTAAAAGAT ACTTGAAGCATTCAAAGAATTCATCTTCTTGGTAGGCTATT GTTGTCAAATTTTTTAATAACAAACCCAAAGGGCAGATG TCCTGCGGTGCTTCAAGAAAATAAGTCAATTTAAATGGAGA TAGATAAACAGCATCACATAACTCTTTATACACATCAGA CCTGAGCACATCTGGATCAAAATCCTTCACCTCATGCATTG ACACCTCTGCTTTAATCTCTCTCAACACTCCAAAAGGGG CCCACAATGACTCAAGAGACTCTCGCTCATCAACAGATGGA TTTTTTGATTTCAACTTGGTGATCTCAACTTTTGTCCCC TCACTATTAGCCATCTTGGCTAGTGTCAATTTGTACGTCATT TCTAATACCCTCAAAGGCCCTTACTTGATCCTCTGTAA ACTCTCATACATCACTGATAATTCTTCTTGATTGGTTCTGG TTCTTGAACCGGTGCTCACAGACCTGTTAGATTTTTTA ATATTAAGTAGTCCATGGAATCAGGATCAAGATTATACCTG CCTTTTGTTTTAAACCTCTCAGCCATAGTAGAAACGCAT GTTGAAACAAGTTTCTCCTTATCATAAACAGAAAGAATATT TCCAAGTTCGTCGAGCTTGGGGATTACCACACTTTTATT GCTTGACAGATCCAGAGCTGTGCTAGTGATGTTAGGCCTGT AGGGATTGCTTTTCAGTTCACCTGTAACTTTAAGTCTTC CTCTATTGAAGAGAGAAATGCAGAAGGACAAAATCTCTTTA CACACTCCTGGAATTTGAGTATCTGAGGAAGTCTTAGCC TCTTTGGAAAAGAATCTGTCCAATCCTCTTATCATGGTGTC CTCTTGTTCCAGTGTTAGACTCCCACTTAGAGGGGGGTT </p>
--	--	---

[0623]

		<p> TACAACAACACAATCAAACCTTGACTTTGGGCTCAATAAACT TCTCAAAACACTTTTATTTGATCTGTCAGGCGATCAGGTG TCTCTTTGGTTACCAAGTGACACAGATAACTAACATTTAAT AGATATTTAAACCTTCTTGCAAAGTAAAGATCTGCATCT TCCCCTTCACCCAAAATTGTCTGGAAAAGTCCACAGCCAT CCTCTGAATCAGCACCTCTGATCCAGACATGCAGTCGAC CCTTAACCTTTGACATCAAATCCACATGATGGATTTGATTTG CATATGCCATCAAGAAATATCTTAGACCTTGTA AAAATG TCTGGTTCCTTTTGGGAAGGGAACAGAGTACAGCTAACACT AACAACTCTTAATATTGGCCTTGTCATTGTCATGAGTTTG TGGCTAAAATCCAACCAGCTGGTCATTTCTCACACATTTCT AATTAACACATCCTCCGAAAATATAGGCAGGAAAAATCT CTTTGGATCACAGTAAAAAGAGCCTTGTTCTTCCAATACCC CATTGATGGATAGATAGATAGAATAGCACCTTGACTTCT CACCTGTTTTTTGGTAAACAAGAGACCAAATGTATTCTTT GTCAGATGAAATCTTTGTACATAACACTCTCTTAGTCTA ACATTCCCAAATATCTAGAATACTCTCTTCATTGATTAA CAATCGGGAGGAAAATGATGTCTTCATCGAGTTGACCAA TGCAAGGGAAATGGAGGACAAAATCCTAAATAATTTCTTCT GCTCACCTTCCACTAAGCTGCTGAATGGCTGATGTCTAC AGATTTTCTCAAATTCCTTGTTAATAGTATATCTCATCACT GGTCTGTCAGAAACAAGTGCTGAGCTAAAATCATCAAG CTATCCATATCAGGGTGTTTTATTAGTTTTTCCAGCTGTGA CCAGAGATCTTGATGAGAGTTCTTCAATGTTCTGGAACA CGCTTGAACCCACTTGGGGCTGGTCATCAATTTCTTCCTTA TTAGTTTAATCGCCTCCAGAATATCTAGAAGTCTGTCA TGACTAACATTAAACATTTGTCCAACAATATTCCCGCATTT CTTAACCTTACAATTGCATCATCATGCGTTTTGAAAAGA TCACAAAGTAAATTGAGTAAACTAAGTCCAGAAACAGTAA AGTGTTTCTCCTGGTGTGAAAACTTTGTAGACCTTTTAC TTTGTTACACACGGAAAGGGCTTGAAGATAACACCTCTCTA </p>
--	--	--

[0624]

		<p> CAGCATCAATAGATATAGAATTCTCATCTGACTGGCTTT CCATGTTGACTTCATCTATTGGATGCAATGCGATAGAGTAG ACTACATCCATCAACTTGTTTGCACAAAAAGGGCAGCTG GGCACATCACTGTCTTTGTGGCTTCCTAATAAGATCAAGTC ATTTATAAGCTTAGACTTTTGTGAAAATTTGAATTTCCC CAACTGCTTGTCAAAAATCTCCTTCTTAAACCAAAACCTTA ACTTTATGAGTTCTTCTCTTATGACAGATTCTCTAATGT CTCCTCTAACCCCAACAAAGAGGGATTCAATTAACCTCTCA TCATAACCCAAAGAATTCTTTTCAAGCATTCGATGTTT TCTAATCCCAAGCTCTGGTTTTTGTGTTGGACAAACTATG GATCAATCGCTGGTATTCTTGTCTTCAATATTAATCTC TTGCATAAAATTTGATTCTTTAGGATGTCGATCAGCAACC ACCGAACTCTTTCAACAACCAATCAGCAAGGAATCTAT TGCTGTAGCTAGATCTGCCATCAACCACAGGAACCAACGTA ATCCCTGCCCTTAGTAGGTCGGACTTTAGGTTTAAGAGC TTTGACATGTCACTCTTCCATTTTCTCTCAAACCTCATCAGG ATTGACCTTAACAAAGGTTTCCAATAGGATGAGTGTTTT CCCTGTGAGTTTGAAGCCATCCGGAATGACTTTTGGAAGGG TGGGACATAGTATGCCATAGTCAGACAGGATCACATCAA CAAACCTTCTGATCTGAATTGATCTGACAGGCGTGTGCCTCA CAGGACTCAAGCTCTACTAAACTTGACAGAAGTTTGAAC CCTTCCAACAACAGAGAGCTGGGGTGATGTTGAGATAAAAA GATGTCCCTTTGGTATGCTAGCTCCTGTCTTTCTGGAAA ATGCTTTCTAATAAGGCTTTTTATTTCAATTTACTGATTCCT CCATGCTCAAGTGCCGCTAGGATCCTCGGTGCG </p>
20	후닌 바이러스 캔디드#1 S 절편	<p> GCGCACCGGGGATCCTAGGCGATTTTGGTTACGCTATAATT GTAAGTGTCTTCTGTTTGGACAACATCAAAAACATCCATTG CACAATGGGGCAGTTCATTAGCTTCATGCAAGAAATACCAA CCTTTTGCAGGAGGCTCTGAACATTGCTCTTGTGTC AGTCAGTCTCATTGCCATCATTAAGGGTATAGTGAAGTTGT ACAAAAGTGTTTATTCCAATTCTTTGTATTCTAGCGC </p>

[0625]

		<p> TTGCAGGAAGATCCTGCACAGAAGAAGCTTTCAAATCGGA CTGCACACTGAGTTCCAGACTGTGTCCTTCTCAATGGTG GGTCTCTTTTCCAACAATCCACATGACCTACCTTTGTGTG TACCTTAAACAAGAGCCATCTTTACATTAAGGGGGGCAA TGCTTCATTTTCAGATCAGCTTTGATGATATTGCAGTATTGT TGCCACAGTATGATGTTATAATACAACATCCAGCAGATA TGAGCTGGTGTTCAAAAGTGATGATCAAATTTGGTTGTCT CAGTGGTTCATGAATGCTGTGGGACATGATTGGCATCTA GACCCACCATTTCTGTGTAGGAACCGTGCAAAGACAGAAGG CTTTCATCTTTCAAGTCAACACCTCCAAGACTGGTGTCAA TGGAATTATGCTAAGAAGTTTAAGACTGGCATGCATCATT TATATAGAGAATATCCTGACCCTTGCTTGAATGGCAAAC TGTGCTTAATGAAGGCACAACCTACCAGTTGGCCTCTCCAA TGTCCACTCGACCACGTTAACACATTACACTTCCTTACA AGAGGTAAAAACATTCAACTTCCAAGGAGGTCCTTGAAAGC ATTCTTCTCCTGGTCTTTGACAGACTCATCCGGCAAGGA TACCCCTGGAGGCTATTGTCTAGAAGAGTGGATGCTCGTAG CAGCCAAAATGAAGTGTTTTGGCAATACTGCTGTAGCAA AATGCAATTTGAATCATGACTCTGAATTCTGTGACATGTTG AGGCTCTTTGATTACAACAAAAATGCTATCAAACCCCTA AATGATGAACTAAGAAACAAGTAAATCTGATGGGGCAGAC AATCAATGCCCTGATATCTGACAATTTATTGATGAAAAA CAAAATTAGGGAACGATGAGTGTCCCTTACTGCAATTACA CAAAATTTTGGTATGTCAACCACACACTTTCAGGACAAC ACTCATTACCAAGGTGCTGGTTAATAAAAAACAACAGCTAT TTGAACATCTCTGACTTCCGTAATGACTGGATATTAGAA AGTGACTTCTTAATTTCTGAAATGCTAAGCAAAGAGTATTC GGACAGGCAGGGTAAACTCCTTTGACTTTAGTTGACAT CTGTATTTGGAGCACAGTATTCTTCACAGCGTCACTCTTCC TTCCTTGGTGGGTATACCCTCCACAGACACATCAGGG GCGAAGCATGCCCTTTGCCACACAGGTTGAACAGCTTGGGT </p>
--	--	---

[0626]

	GGTTGCAGATGTGGTAAGTACCCCAATCTAAAGAAACCA ACAGTTTGGCGTAGAGGACACTAAGACCTCCTGAGGGTCCC CACCAGCCCGGGCACTGCCCGGGCTGGTGTGGCCCCCAGT CCGCGGCCTGGCCGCGGACTGGGGAGGCACTGCTTACAGTG CATAGGCTGCCTTCGGGAGGAACAGCAAGCTCGGTGGTAAT AGAGGTGTAGGTTCCCTCCTCATAGAGCTTCCCATCTAGCAC TGACTGAAACATTATGCAGTCTAGCAGAGCACAGTGTGGTT CACTGGAGGCCAACTTGAAGGGAGTATCCTTTTCCCTCTTT TTCTTATTGACAACCACTCCATTGTGATATTTG CATAAGTGACCATATTTCTCCAGACCTGTTGATCAAACCTG CCTGGCTTGTTTCAGATGTGAGCTTAACATCAACCAGTTT AAGATCTCTTCTTCCATGGAGGTCAAACAACCTCCTGATGT CATCGGATCCTTGAGTAGTCACAACCATGTCTGGAGGCA GCAAGCCGATCACGTAACCTAAGAACCTCCTGGCATTGCATCT TCTATGTCCTTCATTAAGATGCCGTGAGAGTGTCTGCTA CCATTTTAAACCCTTTCTCATCATGTGGTTTTCTGAAGCA GTGAATGTACTGCTTACCTGCAGGTTGGAATAATGCCAT CTCAACAGGGTCAGTGGCTGGTCCTTCAATGTCGAGCCAAA GGGTGTTGGTGGGGTCGAGTTTCCCCACTGCCTCTCTGA TGACAGCTTCTTGTATCTCTGTCAAGTTAGCCAATCTCAAA TTCTGACCGTTTTTTTTCCGGCTGTCTAGGACCAGCAACT GGTTTCCTTGTCAGATCAATACTTGTGTTGTCCCATGACCT GCCTGTGATTTGTGATCTAGAACCAATATAAGGCCAACC ATCGCCAGAAAGACAAAGTTTGTACAAAAGGTTTTTCATAAG GATTTCTATTGCCTGGTTTCTCATCAATAAACATGCCTT CTCTTCGTTTAACCTGAATGGTTGATTTTATGAGGGAAGAG AAGTTTTCTGGGGTGACTCTGATTGTTTCCAACATGTTT CCACCATCAAGAATAGATGCTCCAGCCTTTACTGCAGCTGA AAGACTGAAGTTGTAACCAGAAATATTGATGGAGCTTTC ATCTTTAGTCACAATCTGAAGGCAGTCATGTTCCCTGAGTCA GTCTGTCAAGGTCACTTAAGTTTGGATACTTCACAGTGT
--	--

[0627]

		<p> ATAGAAGCCCAAGTGAGGTTAAAGCTTGTATGACACTGTTC ATTGCTCTCACCTCCTTGAACAGTCATGCATGCAATTGTC AATGCAGGAACAGAGCCAACTGATTGTTTAGCTTTGAAGG GTCTTTAACATCCCATATCCTCACCACACCATTTCCCCC AGTCCCTTGCTGTTGAAATCCCAGTGTTCTCAATATCTCTG ATCTTTTAGCAAGTTGTGACTGGGACAAGTTACCCATGT AAACCCCTTGAGAGCCTGTCTCTGCTCTTCTTATCTTGTTT TTTAATTTCTCAAGGTCAGACGCCAACTCCATCAGTTCA TCCCTCCCCAGATCTCCCACCTTGAAAACGTGTTTCGTTG AACACTCCTCATGGACATGAGTCTGTCAACCTCTTTATT CAGGTCCCTCAACTTGTTGAGGTCTTCTTCCCCCTTTTAG TCTTCTGAGTGCCCGCTGCACCTGTGCCACTTGGTTGA AGTCGATGCTGTCAGCAATTAGCTTGGCGTCCTTCAAACA TCTGACTTGACAGTCTGAGTGAATTGGCTCAAACCTCTC CTTAAGGACTGAGTCCATCTAAAGCTTGGAACCTCCTTGGA GTGTGCCATGCCAGAAGTTCTGGTGATTTTGATCTAGAA TAGAGTTGCTCAGTGAAAGTTAGACACTATGCCTAGGAT CCACTGTGCG </p>
21	<p> LCMV 의 클론 13 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96002.1; GI:86440166) </p>	<p> MSLSKEVKSFWTQALRRELQSFTSDVKA AVIKDATNLLNG LDFSEVSNVQRIMRKEKRDDKDLQRLRLSLNQT VHS LVDLKS TSKKNVLKVGRLSAEELMSLAADLEKLKAKIMRSE RPQASG VYMGNLTTQQLDQRSQILQIVGMRKPQQGASGVVRVWDVKD SSLNMQFGTMPSLTMACMAKQSQTPLNDV VQALTDLGLLY TVKYPNLNLERLKDHPVLGVITEQQSSINISGYNFSLGA AVKAGAALLDGGNMLESILIKPSNSEDLLKAVLGAKRKLNM FVSDQVGD RNPYENILYKVCLSGEGWPYIACRTSIVGRAWE NTTIDLTSEKPAVNSPRPAPGAAGPPQVGLSYSQTM LKDL MGGIDPNAPT WIDIEGRFNDPVEIAIFQPQNGQFIHFYREP VDQKQFKQDSKYSHGMDLADLFNAQPGLTSSVIGALPQGMV LSCQGSDDIRKLLDSQNRDIKLIDVEMTREASREYEDKVW DKYGWLCKMHTGIVRDKKKKEITPHCALMDCIIFESASKAR </p>

[0628]

		LPDLKTVHNILPHDLIFRGNVVTL
22	LCMV 의 클론 13 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96001.2; GI:116563462)	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIIVLIVITGIKAVYNFATC GIFALISFLLLAGRSCGMYGLKGPDIYKGVYQFKSVEFDMS HLNLTMPNACSAANSHHYISMGTSGLELTFNDISIISHNFC NLTSAFNKKTFDHTLMSIVSSLHLSIRGNSNYKAVSCDFNN GITIQYNLTFSDAQSAQSQCRTFRGRVLDMFRTAFGGKYMR SGWGWGSDGKTTWCSQTSYQYLI IQNRTWENHCTYAGPFG MSRILLSQEKTFLTRRLAGTFTWTLSDSGVENPGGYCLT KWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLRLIDYNKAA LSKFEDVESALHLFKTTVNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPY CNYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTNGSYLNETHFSDQIE QEADNMITEMLRKDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTAYLVS I FLHLVKIPTHRHIKGGSCP KPHRLTNKGICSCGAFKVPGVK TVWKRR
23	LCMV 의 클론 13 균주의 L 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96004.1; GI:86440169)	MDEIISELRELCLNIEQDERLSRQKLNFLGQREPRMVLIE GLKLLSRCIEIDSADKSGCTHNDKSVETILVESGIVCPG LPLIIPDGYKLIDNSLILLECFVRSTPASFEKKFIEDTNKL ACIREDLAVAGVTLPVIVDGRCDYDNSFMPEWANFKFRDLL FKLLEYSNQNEKVFESEYFRLCESLKTITDKRSGMDSMKI LKDARSTHNDEIMRMCHEGINPNMSCDDVVFGINSLFSRFR RDLESGKLKRNFQKVNPEGLIKEFSELYENLADSDDILTLS REAVESCPLMRFITAEETHGERGSETSTEYERLLSMLNKVK SLKLLNTRRRQLNLDVLCCLSLIKQSKFKGLKNDKHVGC CYSSVNDRLVSFHSSTKEEFIRLLNRKKS KVFVKVSFEELF RASISEFIAKIQKCLLVVGLSFEHYGLSEHLEQECHIPFTE FENFMKIGAHPI MYYTKFEDYNFQPS TEQLKNIQSLRRLSS VCLALTNSMKTSSVARLRQNQIGSVRYQVVECKEVFCQVIK LDSEEHLLYQKTGESSRCYSIQGPDGHLISFYADPKRFFL PIFSDEVLYNMIDIMISWIRSCPDLDCLTDIEVALRTLLL LMLTNPTKR NQKQVQSVRYLVMAIVSDFSSTSLMDKLREDL ITPAEKVVYKLLRFLIKTIFGTGEKVLLSAKFKFMNLVSYL

[0629]

	<p> CHLITKETPDRLTDQIKCFEKFEPKSQLGFFVNPKEAITP EEECVFYEQMKRFTSKEIDCQHTTPGVNLEAFSLMVSSFNN GTLIFKGEKKLNSLDPMTNSGCATALDLASNKSVVVNKHLN GERLLEYDFNKLLVSAVSQITESFVRKQKYKLSHSDYKYV SKLVSRLVIGSKGEETGRSEDNLAEICFDGEEETSFFKSLE EKVNTTIARYRRGRRANDKGDGEKLTNTKGLHHLQLILTGK MAHLRKVILSEISFHLVEDFDPSCLTNDMDKFICEAVEGST ELSPLYFTSVIKDQCGLDEMAKNLCRKFSENDWFSCMKMI LLQMNANAYSGKYRHMQRQGLNFKFDWDKLEEDVRISEES NSESLSKALSLTQCMSAALKNLCFYSEESPTSYSVGPDSG RLKFALSYKEQVGGNRELYIGDLRTKMFTRLIEDYFESFSS FFGSCLNNDKEFENAILSMTINVREGFLNYSMDHSGWGP MCPFLFLMFLQNLKLGDDQYVRSGKDHVSTLLTWHMHKLVE VPFVNVNAMMKSIVKSKLKLGRGETTVTERIFRQYFEMGI VPSHISLIDMGQGILHNASDFYGLLSERFINYCIGVIFGE RPEAYTSSDDQITLFDRLSDLVSDPEEVLVLLEFQSHLS GLLNKFISPKSVAGRFAAEFKSRFYVWGEEVPLLTKFVSAA LHNVKCKEPHQLCETIDTIADQAIANGVPVSLVNSIQRTL DLLKYANFPDPLDNTNTDVKDWLDGSRGYRIQRLIEELC PNETKVVRKLVRKLHKLKNGEFNEEFFDLDFNRDKKEAIL QLGDLGLLEEDLNQLADVNWNLNEMFPLRMVLRQKVYPS VMTFQBERIPSLIKTLQNKLCSEFTRGAQKLSEAINKSAF QSCISSGFIGLCKTLGSRVNRKNRENLYIKKLEDLTTDD HVTRVCNRDGITLYICDKQSHPEAHRDHICLLRPLLWDYIC ISLSNSFELGVWVLAEPKTKGNNSNLTCLKHLNPCDYVARK PESSRLEDKVNLNQVIQSVRRLYPKIFEDQLLPFMSDMSS KNMRWSPRIKFLDLCLVIDINSESLISHVVKWRDEHYT VLFSDLANSHQRSDSSLVDEFVSTRDVCKNFLKQVYFESF VREFVATTRLGNFSWFPHKEMMPSEDGAEALGPFQSFVSK VVNKNVERPMPFRNDLQFGFGWFSYRMGDVVCNAAMLIRQGL TNPKAFKSLKDLWDYMLNYTKGVLEFSISVDFTHNQNTDC </p>
--	--

[0630]

		LRKFSLI FLVRCQLQNP GVAELLSCSHLFKGEIDRRMLDEC LHLRRTDSVFKVNDGVFDIRSEEFEDYMEDPLILGDSLELE LLGSKRILDGIRSIDFERVGPWEVPVPLTVKMGALFEGRNL VQNIIVKLETKDMKVFLAGLEGYEKISDVLGNLFLHRFRTG EHLGSEISVILQELCIDRSILLIPLSLLPDWF AFKDCRLC FSKSRSTLMYETVGGFRFLKGRSCDDWLGG SVAEDID
24	LCMV 의 클론 13 균주의 Z 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96003.1; GI:86440168)	MGQGSREEKGTNSTNRAEILPDTTYLGPLSCKSCWQKFDS LVRCHDHYLCRHCLNLLSVSDRCPLCKYPLPTRLKISTAP SSPPPYEE
25	LCMV 의 WE 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIIVLIIITSIKAVYNFATC GILALVSFLFLAGRSCGMGLNGPDIYKGVYQFKSVEFDMS HLNLTMPNACSANN SHHYISMGS SGLLETF TND SILNHNFC NLTSAFNKKTFDHTLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSCDFNN GITIQYNLSFSDPQSAISQCR TFRGRV LDMFRTAFGGKYMR SGWGWAGSDGKTTWCSQTSYQYLI IQNRTWENHCRYAGPFG MSRILFAQEKTKFLTRRLAGTFTWTLS DSSGVENPGGYCLT KWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLRLIDYNKAA LSKFKQDVESALHVFKTTVNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPY CNYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTNGSYLNETHFSDQIE QEADNMITEMLRKDYIKRQGSTPLALMDLLMFST SAYLISI FLHLVKIPTHRHIKGGSCPKPHRLTNKGICSCGAFKVPGVK TIWKRR
26	HBV HBe 항원의 뉴클레오타이드 서열 (GenBank 등록번호 E15688.1; GI:	ATGGACATTGACACGTATAAAGAATTGGAGCTACTGTGGA GTTACTCTCGTTTTTGCTTCTGACTTCTTTCCTTCCGTCA GAGATCTCCTAGACACCGCCTCAGCTCTGTATCGAGAAGCC TTAGAGTCTCCTGAGCATTGCTCACCTCACCATACTGCACT

	5710371)	CAGGCAAGCCATTCTCTGCTGGGGGGAATTGATGACTCTAG CTACCTGGGTGGGTAATAATTGGAAGATCCAGCATCCAGG GATCTAGTAGTCAATTATGTTAATACTAACATGGGTTTAAA GATCAGGCAACTATTGTGGTTTCATATATCTTGCCCTACTT TTGGAAGAGAGACTGTACTTGAATATTTGGTCTCTTTCGGA GTGTGGATTGCACTCCTCCAGCCTATAGACCACCAAATGC CCCTATCTTATCAACACTTCCGGAACTACTGTTGTTTAA
--	----------	---

7. 실시예

7.1 아레나바이러스 벡터 계통 / 벡터 구축물의 설계

수립된 접근법(미국 특허 출원 공개 US 2010/0297172 A1; 및 Flatz L. et al., Nat Med. 2010 March; 16(3): 339-345)을 기본으로 하여, 각각의 HBV 항원 또는 이의 특정 도메인을 발현하는 LCMV- 및 후닌 바이러스(JUNV)-계 백신 벡터를 설계한다(도 1).

7.2 B형 간염 바이러스에 대한 백신

B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 후보 백신은 pre-S2/S(rLCMV/pre-S2/S, rJUNV/Pre-S2/S), HBc(rLCMV/HBc, rJUNV/HBc), 전체 길이 HBs 및 HBc ORF로 구성된 융합 단백질(rLCMV/HBsHBc), 및 HBe(rLCMV/HBe, rJUNV/HBe)을 발현하는 rLCMV-계 및 rJUNV(후닌 백신 균주 캔디드#1) 벡터를 포함한다. 벡터는 복제 결손(rLCMV로도 지칭되는 r2LCMV, rJUNV로도 지칭되는 r2JUNV) 및 복제 가능한 3 개의 절편으로 구성된 구축물(r3LCMV, r3JUNV; 예를 들

어, Emonet *et al.*, 2009, PNAS, 106(9):3473-3478 참고)일 것이며, 이때 도입유전자는 소위 "인공적인" 방식($r3LCMV^{인공}$, $r3JUNV^{인공}$)으로 배열된다. 마우스(예를 들어, C57BL/6 마우스)를 상기 구축물 중의 하나, 또는 이의 조합을 이용하여 동종 또는 이종 프라임-부스트 백신접종으로 면역시킨다. 투여는 복강내, 근육내, 또는 정맥내 경로를 통해 수행된다. 투여량은 10^4 내지 10^7 FFU(Focus Forming Unit)의 범위 내일 것이다. 면역화 이후 7 내지 100 일 범위의 시점에, HBV-특이적 CD8⁺ T 세포를 혈액 및/또는 비장에서 측정한다. T 세포는, 예를 들어 HBV-유래 에피토프에 대한 CD8⁺ T 세포 반응의 규모를 확인하기 위해 항-CD8 항체와 조합된 MHC 클래스 I 테트라머를 사용함으로써 측정될 수 있다.

[0638] 상보적 접근법에서, 세포내 사이토카인 에세이에 의해 생체외(ex vivo) 혈액 및/또는 비장-유래된 CD8⁺ T 세포를 직접 선택적으로 자극하기 위해 합성 펩티드가 사용된다. 세포내 사이토카인 에세이는 인터페론(IFN)- γ , 종양 괴사 인자(TNF)- α , 및/또는 인터류킨(IL)-2-생성 CD8⁺ T 세포의 빈도를 측정한다. CD107a의 표면 발현은 유세포분석(FACS)에서 세포용해 탈과립화의 마커 역할을 한다. HBs-유래 에피토프 VWLSVIWM(서열번호 8), HBs-유래 에피토프 IPQSLDSWWTSL(서열번호 9), 및 Hbc-유래 에피토프 MGLKFRQL(서열번호 10)을 포함한 펩티드 특이성을 분석한다.

[0639] 7.3 HBV 항원을 발현하는 복제 결손 아레나바이러스-계 벡터의 면역원성

[0640] C57BL/6 마우스(그룹 당 5 마리 마우스)를 정맥내 경로를 통해 10^5 FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 1), rLCMV/HBc(그룹 3), rLCMV/Pre-S2(그룹 4), 또는 10^4 FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 2)로 1 회 면역화시켰다. 대조군 마우스는 치료하지 않고 방치하였다. 면역화한 지 10 일 후, MHC 클래스 I 멀티머를 사용함으로써 혈액에서 CD8⁺ T 세포를 측정하였다. B형 간염 바이러스-특이적 CD8⁺ T 세포를 확인하기 위해 HBs-유래 에피토프 VWLSVIWM과 복합화된 H-2K^b 텍스트라머 및 Hbc-유래 에피토프 MGLKFRQL과 복합화된 H-2K^b 텍스트라머를 항-CD8 α 항체와 조합하여 사용하였다. 열거된 세포를 말초혈에서 총 CD8⁺B220⁻ T 세포 풀의 퍼센트로서 나타내었다.

[0641] 도 3에 나타난 결과는 rLCMV/HBs-HBc, rLCMV/HBc 및 rLCMV/Pre-S2를 이용한 백신접종이 각각의 벡터에 의해 발현된 항원에 대하여 상당한 항원-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 유도하였음을 나타낸다. rLCMV/HBs-HBc를 이용한 백신접종에 의해 유도된 항-HBs 및 항-HBc CD8⁺ T 세포 반응은 명확한 투여량 의존성을 나타내었다. rLCMV/HBs-HBc 면역화 시에 rLCMV/HBc 면역화에 비해 항-HBc CD8⁺ T 세포의 빈도가 더 높은 것은 HBs에 대한 융합이 HBc의 면역원성 증가를 야기한다는 것을 나타낸다.

[0642] 항-HBs CD8⁺ T 세포 빈도는 rLCMV/HBs-HBc를 이용한 면역화 이후에 비해 rLCMV/Pre-S2를 이용한 면역화 이후에 약간 높았으며, 이는 항-HBc CD8⁺ T 세포 반응이 항원 이용성에 대해 항-HBs 반응과 경쟁할 가능성을 증가시킨다.

[0643] 7.4 HBV 항원을 발현하는 약독화된 복제 가능한 아레나바이러스-계 벡터의 면역원성

[0644] C57BL/6 마우스(그룹 당 5 마리 마우스)를 정맥내 경로를 통해 10^5 FFU의 r3LCMV/HBs-HBc(그룹 1), r3LCMV/HBc(그룹 2), r3LCMV/Pre-S2(그룹 3), 또는 10^5 FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 4)로 1 회 면역화시켰다. 대조군 마우스는 백신접종하지 않고 방치하였다. 면역화한 지 8 일 후, MHC 클래스 I 멀티머를 사용함으로써 혈액에서 HBs- 및 Hbc-에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포를 측정하였다. B형 간염 바이러스-특이적 CD8⁺ T 세포를 확인하기 위해 HBs-유래 에피토프 VWLSVIWM과 복합화된 H-2K^b 텍스트라머 및 Hbc-유래 에피토프 MGLKFRQL과 복합화된 H-2K^b 텍스트라머를 항-CD8 α 항체와 조합하여 사용하였다. 열거된 세포를 말초혈에서 총 CD8⁺B220⁻ T 세포 풀의 퍼센트로서(도 4a) 또는 혈액에서 순환하는 림프구의 퍼센트로서(도 4b), 2 개의 상이한 방식으로 나타내었다.

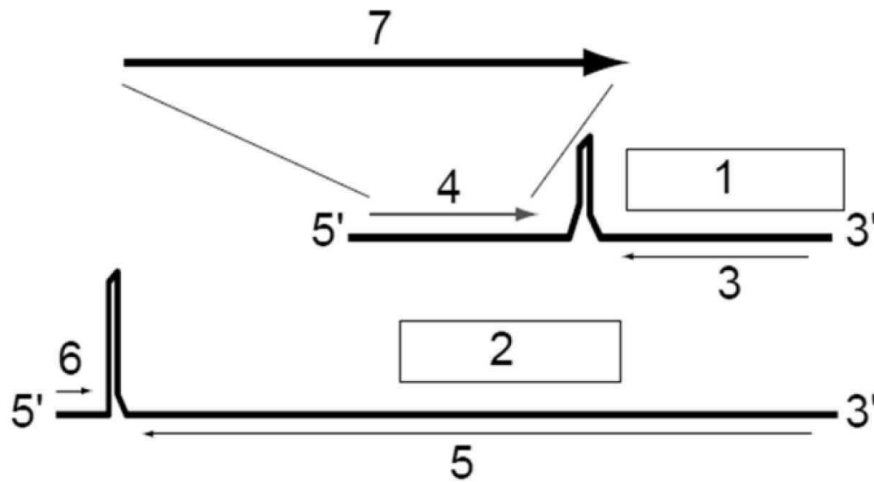
[0645] 도 4에 나타난 결과는 모든 r3LCMV-계 구축물뿐 아니라 복제 결손 rLCMV/HBs-HBc 참조 벡터가 면역원성이었으며, 각각 그것들의 벡터화된 항원에 대해 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포를 유도하였음을 나타낸다. 또한, 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포를 순환하는 림프구의 퍼센트로서 열거할 때, 복제성 r3LCMV/HBs-HBc는 그것의 복제 결손 대응 rLCMV/HBs-HBc에 비해 더욱 면역원성일 것임을 나타낸다.

[0646] **균등물 및 참조에 의한 원용:** 본원에 기재된 실시양태는 단지 예시인 것으로 의도되며, 당업자는 일상적 실험만을 이용하여 본원에 기재된 구체적 절차에 대한 다수의 균등물을 인식하거나, 확인할 수 있을 것이다. 이러한 모든 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨지며, 다음 실시양태에 의해 커버된다. 본원에 인용된 모

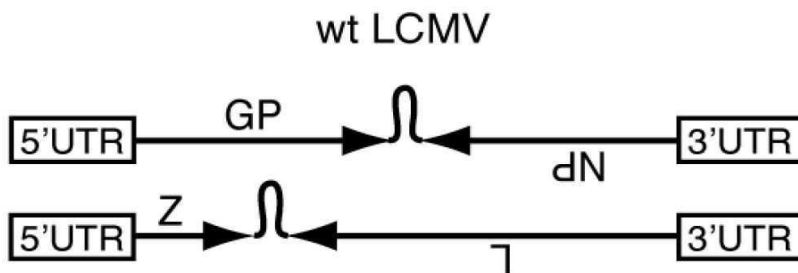
은 참고자료(특히 출원, 특허, 및 간행물을 포함함)는 각각의 개별 간행물 또는 특허 또는 특허 출원이 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 경우와 동일 정도로 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

도면

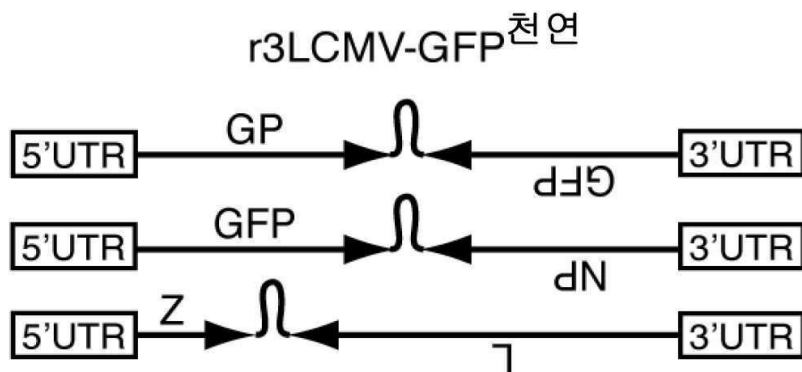
도면1



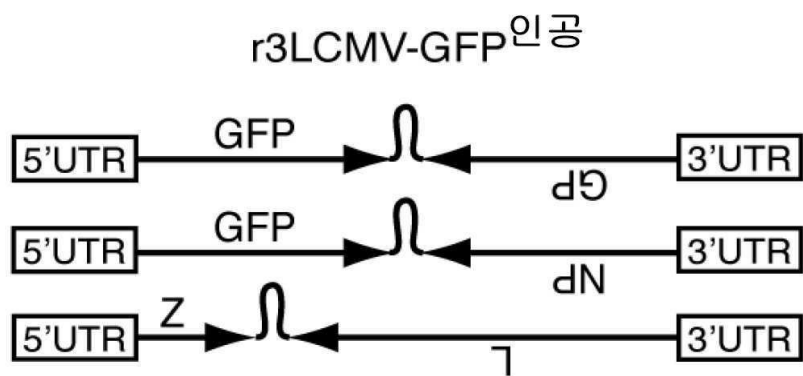
도면2a



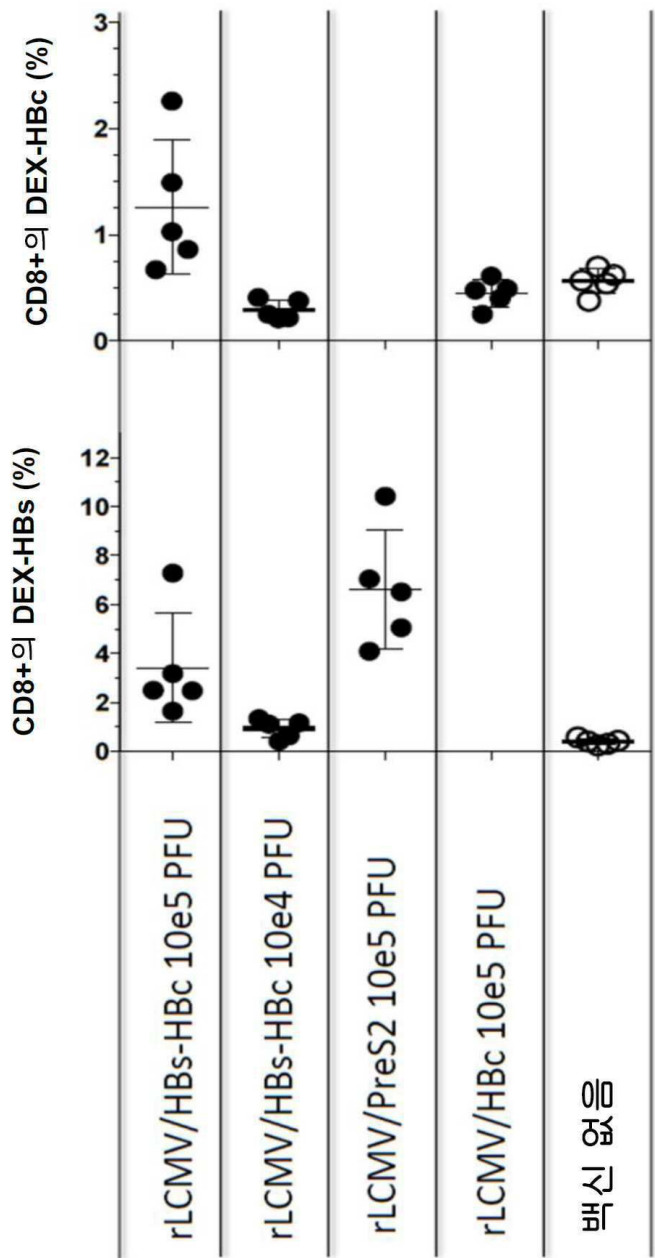
도면2b



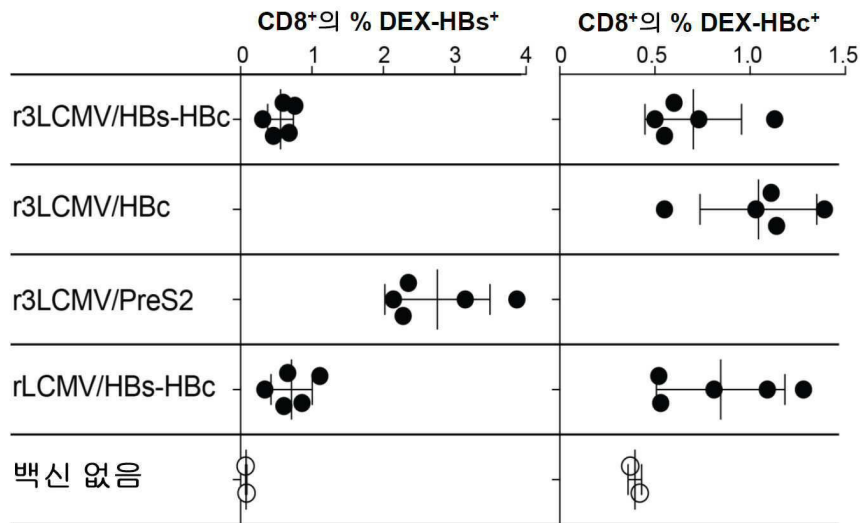
도면2c



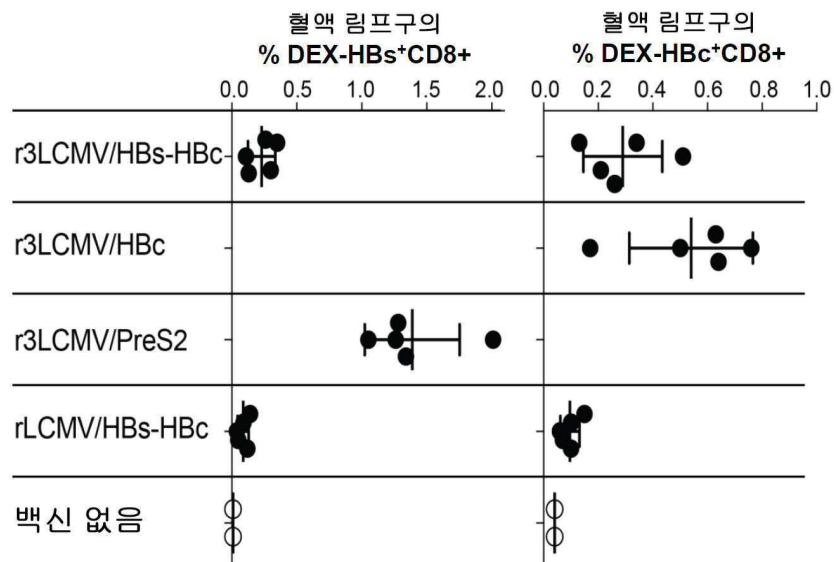
도면3



도면4a



도면4b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> HOOKIPA BIOTECH AG

<120> VACCINES AGAINST HEPATITIS B VIRUS

<130> 13194-014-228

<140> TBA

<141> 2016-11-03

<150> 62/250,639

<151> 2015-11-04

<160> 26

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 846

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV pre-S2/S ORF

<400> 1

atgcagtggga attccacaac cttccaccaa actctgcaag atcccagagt gagaggcctg	60
tatttccctg ctggtggctc cagttcagga acagtcaacc ctgttctgac cactgcctct	120
cccttgtcat caatcttctc caggattggg gaccctgctc tgaacatgga gaacatcaca	180
tcaggattcc tgggaccctt tcttgtgttg caggcagggt ttttcttgtt gacaagaatc	240
ctcacaatcc ctcagagtct ggactcttgg tggacttctc tcaattttct ggggggaacc	300
acagtgtgtc ttggccaaaa ttctcagtc ccaacctcca atcactcacc aacctcttgt	360
cctccaactt gtcttggtta cagatggatg tgtctgagga gattcatcat ctctctcttc	420
atcctgctgc tgtgcctcat cttcttgttg gttcttcttg actatcaagg aatgttgcca	480
gtttgtctc tgattccagg atcctcaaca accagcactg gaccatgcag gacctgcatg	540
accactgctc aaggaacctc aatgtatccc tctgtttgct gcaccaaacc ttcagatgga	600
aattgcacct gcattcccat cccatcatcc tgggcttttg gaaaattcct ttgggagtgg	660
gcctcagcca gattctcctg gctcagtttg ctggtgccat ttgttcagtg gtttgttggg	720
ctttcccca ctgtttggct ttcagtgaat tggatgatgt ggtattgggg gccaaagtctg	780
tacagcatct tgagtcctt tttgcctctg ttgccaattt tcttttgtct ttgggtctac	840
atttaa	846

<210> 2

<211> 552

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBc ORF

<400> 2

atggacattg acccttacaaga aaatttggga gcaactgtgg agttgctctc ctttttgcct	60
tctgacttct ttcttcagt gagagatctt cttgacactg cctcagctct gtacaggga	120
gccttggagt ctctgagca ttgttcacct caccacactg cactcaggca agcaattctt	180
tgttgggggg aactcatgac tctggcaacc tgggtgggtg tcaatttggga agatccagcc	240

tcaagagacc ttgtggtcag ttatgtcaac acaaacatgg gcctgaagtt caggcaactc 300
 ttgtggtttc acatttcttg tctcactttt ggaagagaaa cagtcattga gtatttgggtg 360
 tcttttggag tgtggatcag gactcctcca gcttacagac caccaaatgc cccaatcctg 420
 tcaacacttc cagagaccac tgttgtcaga agaagaggca ggtccccag aagaagaact 480

ccctcaccaa gaagaagaag gtctcaatct ccagaagga gaagatctca atcaaggga 540
 tctcaatgtt ag 552

<210> 3
 <211> 1719
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HBV HBs-HBc fusion protein ORF
 <400> 3

atggggcaga atctttccac cagcaatcct ctgggattct ttccagacca ccagttggat 60
 ccagccttca gagcaaacac tgcaaatcca gatitgggact tcaatccaa caaggacacc 120
 tggccagatg ccaacaaggt gggagctgga gcatttgggc tgggtttcac cccaccccat 180
 ggaggccttt tggggtggag ccctcaggct cagggcattc tgcaaatctt gccagcaaat 240

ccacctcctg cctccacca caggcagtca ggaaggcagc ccacctctct gtctecacct 300
 ttgagaaaca ctcatcctca ggccatgcag tggaattcca caaccttcca ccaaactctg 360
 caagatccca gagtgcagagg cctgtatttc cctgctgggtg gctccagtgc aggaacagtc 420
 aacctgttc tgaccactgc ctctcccttg tcatcaatct tctccaggat tggggaccct 480
 gctctgaaca tggagaacat cacatcagga ttcttgggac ccttcttctg gttgcaggca 540
 gggtttttct tgttgacaag aatcctcaca atccctcaga gtctggactc ttggtggact 600
 tctctcaatt ttctgggggg aaccacagtg tgccttggcc aaaatttctca gtccccaacc 660

tccaatcact caccaacctc ttgtctctca acttgtcttg gttacagatg gatgtgtctg 720
 aggagattca tcatcttctt ctctcatcctg ctgctgtgcc tcatcttctt gttggttctt 780
 ctggactatc aaggaatgtt gccagtttgi cctctgattc caggatcctc aacaaccagc 840
 actggaccat gcaggacctg catgaccact gctcaaggaa cctcaatgta tccctcctgt 900
 tgctgcacca aaccttcaga tggaaattgc acctgcattc ccatcccatc atcctgggct 960
 tttggaaaat tcctttggga gtgggcctca gccagattct cctggctcag ttgctgggtg 1020
 ccatttgttc agtggtttgt tgggctttcc cccactgttt ggctttcagt gatttggatg 1080

atgtggtatt gggggccaag tctgtacagc atcttgagtc cctttttgcc tctgttgcca 1140

atcttctttt gtctttgggt ctacattatg gacattgacc cttacaaaga atttggagca 1200
actgtggagt tgctctcctt ttgctttct gacttctttc cttcagttag agatcttctt 1260
gacactgcct cagctctgta caggaagcc ttggagtctc ctgagcattg ttcacctcac 1320
cacactgcac tcaggcaagc aattctttgc tggggggaac tcatgactct ggcaacctgg 1380
gtgggtgtca atttgaaga tccagcctca agagaccttg tggtcagtta tgtcaacaca 1440
aacatgggcc tgaagttcag gcaactcttg tggtttcaca tttcttgtct cacttttga 1500

agagaaacag tcattgagta ttggtgtct ttggagtgt ggatcaggac tcctccagct 1560
tacagaccac caaatgcccc aatctgtca acattccag agaccactgt tgtcagaaga 1620
agaggcaggt cccccagaag aagaactccc tcaccaagaa gaagaaggtc tcaatctccc 1680
agaaggagaa gatctcaatc aagggaatct caatgttag 1719

<210> 4

<211> 3599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> cDNA of LCMV S segment expressing HBV HBs-HBc fusion protein

<400> 4

gcgcaccggg gatcctaggc tttttggatt gcgctttcct ctagatcaac tgggtgtcag 60

gccctatcct acagaaggat ggggcagaat cttccacca gcaatcctct gggattcttt 120
ccagaccacc agttggatcc agccttcaga gaaacactg caaatccaga ttgggacttc 180
aatcccaaca aggacacctg gccagatgcc aacaagggtg gagctggagc atttgggctg 240
ggtttcaccc caccctatgg aggccttttg ggggtggagc ctcaggctca gggcattctg 300
caaactttgc cagcaaatcc acctcctgcc tccaccaaca ggcagtcagg aaggcagccc 360
acccctctgt ctccaccttt gagaacact catcctcagg ccatgcagtg gaattccaca 420
accttcacc aaactctgca agatcccaga gtgagaggcc tgtatttccc tgctggtggc 480

tccagttcag gaacagtcaa ccctgttctg accactgcct ctccttctc atcaatcttc 540
tccaggattg gggaccctgc tctgaacatg gagaacatca catcaggatt cctgggaccc 600
cttcttgtgt tgcaggcagg gtttttcttg ttgacaagaa tctcacaat ccctcagagt 660
ctggactctt ggtggacttc tctcaatttt ctggggggaa ccacagtgtg tcttgccaa 720
aattctcagt ccccaacctc caatcactca ccaacctctt gtcctccaac ttgtcctggt 780
tacagatgga tgtgtctgag gagattcatt atcttctctt tcatcctgct gctgtgcctc 840
atcttcttgt tggttcttct ggactatcaa ggaatgttc cagtttgtcc tctgattcca 900

ggatcctcaa caaccagcac tggaccatgc aggacctgca tgaccactgc tcaaggaacc 960
 tcaatgtatc cctcctgttg ctgcacaaa ccttcagatg gaaattgcac ctgcattccc 1020
 atcccatcat cctgggcttt tggaaaattc ctttgggagt gggcctcagc cagattctcc 1080
 tggctcagtt tgctggtgcc atttgttcag tggtttgttg ggctttcccc cactgtttgg 1140
 ctttcagtga tttgatgat gtggtattgg gggccaagtc tgtacagcat cttgagtcce 1200
 tttttgcctc tgttgccaat tttcttttgt ctttgggtct acattatgga cattgaccct 1260
 taaaaaat ttggagcaac tgtggagtig ctctcctttt tgccttctga cttctttcct 1320

 tcagtgaag atcttcttga cactgcctca gctctgtaca gggaagcctt ggagtctcct 1380
 gagcattgtt caccacacca cactgcactc aggcaagcaa tttttgtctg gggggaactc 1440
 atgactctgg caacctgggt ggggtgtcaat ttggaagatc cagcctcaag agacctgtg 1500
 gtcagttatg tcaacacaaa catgggcttg aagttcaggc aactcttgtg gtttcacatt 1560
 tcttgtctca cttttggaag agaaacagtc attgagtatt tgggtgtctt tggagtgtgg 1620
 atcaggactc ctccagctta cagaccacca aatgccccaa tcctgtcaac acttcagag 1680
 accactgttg tcagaagaag aggcaggtcc ccagaagaa gaactcctc accaagaaga 1740

 agaaggtctc aatctcccag aaggagaaga tctcaatcaa gggaatctca atgttagaga 1800
 acagcgctc cctgactctc cactcgaaa gaggtggaga gtcagggagg ccagagggt 1860
 cttagagtgt cacaacattt gggcctctaa aaattaggtc atgtggcaga atgttgtgaa 1920
 cagttttcag atctgggagc cttgcttttg aggcgctttc aaaaatgatg cagtccatga 1980
 gtgcacagtg cggggtgatc tctttcttct ttttgtccct tactattcca gtatgcatct 2040
 tacacaacca gccatatttg tccacacatt tatcttcata ctccctcgaa gcttccctgg 2100
 tcatttcaac atcgataagc ttaatgtcct tcctattttg tgagtccaga agctttctga 2160

 tgtcatcgga gccttgacag cttagaacca tccccgcgg aagagcacct ataactgacg 2220
 aggtcaacc gggttgcga ttgaagaggt cggcaagatc catgccgtgt gactacttgg 2280
 aatcttgctt gaattgtttt tgatcaacgg gtccctgtta aaagtgtatg aactgcccgt 2340
 tctgtggttg gaaaattgct atttccactg gatcattaaa tctaccctca atgtcaatcc 2400
 atgtaggagc gtgggggtca attcctccca tgaggtcttt taaaagcatt gtctggctgt 2460
 agcttaagcc cactgaggt ggacctgctg ctccaggcgc tggcctgggt gacttgactg 2520
 caggtttctc gcttgtgaga tcaattgttg tgttttccca tgctctcccc acaatcgatg 2580

 ttctacaagc tatgtatggc catccttcac ctgaaaggca aactttatag aggatgtttt 2640
 cataagggtt cctgtcccca acttggtctg aaacaaacat gttgagtttt ctcttgcccc 2700
 cgagaactgc cttaagaga tctcgctgt tgcttggtt gatcaaaatt gactctaaca 2760

tgttaccccc atccaacagg gctgccccctg ccttcacggc agcaccaaga ctaaagttat	2820
agccagaaat gttgatgctg gactgctgtt cagtgatgac cccagaact ggggtgcttgt	2880
ctttcagcct ttcaagatca ttaagatttg gatacttgac tgtgtaaagc aagccaaggt	2940
ctgtgagcgc ttgtacaacg tcatigagcg gagtctgtga ctgtttggcc atacaagcca	3000
tagttagact tggcattgtg ccaaattgat tgttcaaaag tgatgagtct ttcacatccc	3060
aaactcttac cacaccactt gcaccctgct gaggctttct catcccaact atctgtagga	3120
tctgagatct ttgggtctagt tgctgtgttg ttaagttccc catatatacc cctgaagcct	3180
ggggcctttc agacctcatg atcttggcct tcagcttctc aaggtcagcc gcaagagaca	3240
tcagttcttc tgcactgagc ctccccactt tcaaaacatt cttctttgat gttgacttta	3300
aatccacaag agaattgaca gtctggttga gacttctgag tctctgtagg tctttgtcat	3360
ctctcttttc ctctctcatg atcctctgaa cattgtctgac ctgagagaag tccaacccat	3420
tcagaagggtt ggttgcattc ttaatgacag cagccttcac atctgatgtg aagctctgca	3480
attctcttct caatgcttgc gtccattgga agctcttaac ttccttagac aaggacatct	3540
tgttgtctca tggttttctc agacaaatgc gcaatcaaat gcctaggatc cactgtgcg	3599
<210> 5	
<211> 2432	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> cDNA of LCMV S segment expressing the HBc ORF	
<400> 5	
gcgcaccggg gatcctagcg tttttggatt gcgctttcct ctgatcaac tgggtgtcag	60
gccctatcct acagaaggat ggacattgac cttacaaag aatttgagc aactgtggag	120
ttgctctcct ttttgccttc tgacttcttt ccttcagtga gagatcttct tgacactgcc	180
tcagctctgt acaggaagc cttggagtct cctgagcatt gttcacctca ccacactgca	240
ctcaggcaag caattctttg ctggggggaa ctcattgactc tggcaacctg ggtgggtgtc	300
aatttgaag atccagcctc aagagacctt gtggtcagtt atgtcaacac aaacatgggc	360
ctgaagtcca ggcaactctt gtggtttcac atttctgtc tcaacttttg aagagaaaca	420
gtcattgagt atttgggtgc ttttggagtg tggatcagga ctctccagc ttacagacca	480
ccaaatgccc caatctgtc aacacttcca gagaccactg ttgtcagaag aagaggcagg	540
tccccagaa gaagaactcc ctcaccaaga agaagaaggc ctcaatctcc cagaaggaga	600
agatctcaat caagggaatc tcaatgttag agaacagcgc ctccctgact ctccacctcg	660

aaagagggtg agagtcaggg aggccagag ggtcttagag tgtcacaaca ttgggcctc 720
 taaaaattag gtcatgtggc agaagtgtgt gaacagtttt cagatctggg agccttgctt 780
 tggaggcgct ttcaaaaatg atgcagtcca tgagtgcaca gtgcgggggtg atctctttct 840
 tctttttgtc ccttactatt ccagiatgca tcttacacaa ccagccatat ttgtcccaca 900
 ctttatcttc atactccctc gaagcttccc tggtcatttc aacatcgata agcttaatgt 960

 ctttctatt ttgtgagtc agaagctttc tgatgtcatc ggagccttga cagcttagaa 1020
 ccatcccctg cggaagagca cctataactg acgagggtcaa cccgggttgc gcattgaaga 1080
 ggtcggcaag atccatgccg tgtgagtact tggaaatcttg cttgaattgt ttttgatcaa 1140
 cgggttccct gtaaaagtgt atgaactgcc cgttctgtgg ttgaaaaatt gctatttcca 1200
 ctggatcatt aaatctacc tcaatgtcaa tccatgtagg agcgttgggg tcaattcctc 1260
 ccatgaggtc ttttaaaagc attgtctggc ttagcttaa gccaccta ggtggacctg 1320
 ctgctccagg cgctggcctg ggtgagttga ctgcaggttt ctgccttgat agatcaattg 1380

 ttgtgttttc ccatgctctc ccacaaatcg atgttctaca agctatgtat ggccatcctt 1440
 cacctgaaag gcaaacttta tagaggatgt tttcataagg gttctgtcc ccaacttgg 1500
 ctgaaacaaa catgttgagt tttctcttgg ccccgagaac tgccttcaag agatcctcgc 1560
 tgttgcttgg cttgatcaaa attgactcta acatgttacc cccatccaac agggctgccc 1620
 ctgccttcac ggcagcacca agactaaagt tatagccaga aatgttgatg ctggactgct 1680
 gttcagtgat gacccccaga actgggtgct tgtctttcag ctttcaaga tcattaagat 1740
 ttggatactt gactgtgtaa agcaagccaa ggtctgtgag cgcttgatca acgtcattga 1800

 gcggagtctg tgactgtttg gccatacaag ccatagttag acttggcatt gtgccaaatt 1860
 gattgttcaa aagtgatgag tctttcacat cccaaactct taccacacca cttgcaccct 1920
 gctgaggctt tctcatccca actatctgta ggatctgaga tctttggtct agttgctgtg 1980
 ttgttaagtt ccccatatat acccctgaag cctggggcct ttcagacctc atgatcttgg 2040
 ccttcagctt ctcaaggta gccgaagag acatcagttc tctgcaactg agcctcccca 2100
 ctttcaaac attcttcttt gatgttgact ttaaatecac aagagaatgt acagtctgg 2160
 tgagacttct gactctctgt aggtctttgt catctctctt ttccttctc atgatcctct 2220

 gaacattgct gacctcagag aagtccaacc cattcagaag gttggttgca tccttaatga 2280
 cagcagcctt cacatctgat gtgaagctct gcaattctct tctcaatgct tgcgtccatt 2340
 ggaagctctt aacttcctta gacaaggaca tcttgttgct caatggtttc tcaagacaaa 2400
 tgcgcaatca aatgcctagg atccactgtg cg 2432

<210> 6

<211> 2726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> cDNA of LCMV S segment expressing the pre-S2/S ORF

<400> 6

```

gcgcaccggg gatcctagge tttttggatt gcgctttcct ctagatcaac tgggtgtcag      60

gccctatcct acagaaggat gcagtggaaat tccacaacct tccaccaaac tctgcaagat      120
cccagagtga gaggcctgta ttccctgctt ggtggctcca gttcaggaac agtcaaccct      180
gttctgacca ctgcctctcc ctgtcatca atcttctcca ggattgggga cctgtctctg      240
aacatggaga acatcacatc aggattcctg ggaccccttc ttgtgttgca ggcagggttt      300
ttcttgttga caagaatcct cacaatccct cagagtctgg actcttggtg gacttctctc      360
aatcttctgg ggggaaccac agtgtgtctt ggccaaaatt ctcatgcccc aacctccaat      420
cactcaccaa cctcttgctc tccaacttgt cctgggttaca gatggatgtg tctgaggaga      480

ttcatcatct tectcttcat cctgtctctg tgcctcatct tcttgttggg tcttctggac      540
tatcaaggaa tgttgccagt ttgtcctctg attccaggat cctcaacaac cagcactgga      600
ccatgcagga cctgcatgac cactgctcaa ggaacctcaa tgtatccctc ctgttctctc      660
accaaaccctt cagatggaaa ttgcacctgc attcccatcc catcatcctg ggcttttggg      720
aaattccttt gggagtgggc ctacagcaga ttctcctggc tcagtttgct ggtgccattt      780
gttcagtggg ttgttgggct tccccact gtttggcttt cagtatttg gatgatgtgg      840
tattgggggc caagtctgta cagcatcttg agtccctttt tgcctctgtt gccaattttc      900

ttttgtcttt gggctctacat ttaaagaaca gcgcctccct gactctccac ctcgaaagag      960
gtggagagtc agggaggccc agagggtctt agagtgtcac aacatttggg cctctaaaaa     1020
ttaggtcatg tggcagaatg ttgtgaacag ttttcagatc tgggagcctt gctttggagg     1080
cgctttcaaa aatgatgcag tccatgagtg cacagtgcgg ggtgatctct ttcttctttt     1140
tgtcccttac tattccagta tgcactttac acaaccagcc atatttgtcc cacactttat     1200
cttcatactc cctcgaagct tccctgggtca ttcaacatc gataagctta atgtccttcc     1260
tatttttgta gtccagaagc tttctgatgt catcgagacc ttgacagctt agaaccatcc     1320

cctgcggaag agcacctata actgacgagg tcaaccgggg ttgcgcattg aagaggtcgg     1380
caagatccat gccgtgtgag tacttggaaat ctgtcttgaa ttgtttttga tcaacggggt     1440
ccctgtaaaa gtgtatgaac tgcccgttct gtggttggaa aattgctatt tccactggat     1500
cattaaatct accctcaatg tcaatccatg taggagcggt ggggtcaatt cctcccatga     1560

```

ggctcttttaa aagcattgtc tggctgtagc ttaagccac ctgaggtgga cctgctgctc 1620
caggcgctgg cctgggtgag ttgactgcag gtttctcgct tgtgagatca attgttgtgt 1680
tttcccatgc tctccccaca atcgatgttc tacaagctat gtatggccat ccttcacctg 1740

aaaggcaaac tttatagagg atgttttcat aagggttcct gtccccaact tggctgaaa 1800
caaacatggt gagttttctc ttggccccga gaactgcctt caagagatcc tcgctgttgc 1860
ttggcttgat caaaattgac tctaacatgt taccaccatc caacagggtc gccctgcct 1920
tcacggcagc accaagacta aagttatagc cagaaatgtt gatgctggac tgctgttcag 1980
tgatgacccc cagaactggg tgcttgtctt tcagccttc aagatcatta agatttgat 2040
acttgactgt gtaaagcaag ccaaggtctg tgagcgcttg tacaacgtca ttgagcggag 2100
tctgtgactg ttggccata caagccatag ttagacttgg cattgtgcca aattgattgt 2160

tcaaaagtga tgagtcttct acatcccaaa ctcttaccac accacttgca cctgctgag 2220
gctttctcat cccaactatc tgtaggatct gagatctttg gtctagtgtc tgtgtgtta 2280
agttcccat atataccct gaagcctggg gcctttcaga cctcatgac ttggccttca 2340
gcttctcaag gtcagccga agagacatca gttcttctgc actgagcctc cccactttca 2400
aaacattctt ctttgatgtt gactttaaat ccacaagaga atgtacagtc tggttgagac 2460
ttctgagtct ctgtaggtct ttgtcatctc tcttttctt cctcatgac ctctgaacat 2520
tgctgacctc agagaagtc aaccattca gaaggttggg tgcatcctta atgacagcag 2580

ccttcacatc tgatgtgaag ctctgcaatt ctcttctcaa tgcttgcgtc cattggaagc 2640
tcttaacttc cttagacaag gacatcttgt tgcctaatgg tttctcaaga caaatgcgca 2700
atcaaatgcc taggatccac tgtgcg 2726

<210> 7
<211> 7229
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> lymphocytic choriomeningitis virus clone 13 segment L
(GenBank: DQ361066.1)
<400> 7

gcgcaccggg gatcctagc gtttagttgc gctgtttggt tgcacaactt tcttcgtgag 60
gctgtcagaa gtggacctgg ctgatagcga tgggtcaagg caagtccaga gaggagaaag 120

gcaccaatag tacaacagg gccgaaatcc taccagatac cactatctt ggccctttaa 180
gctgcaaadc ttgctggcag aaatttgaca gcttggtgtaag atgcatgac cactacctt 240

gcaggcactg tttaaaccctt ctgctgtcag tatccgacag gtgtcctctt tgtaaatatc 300
cattaccaac cagattgaag atatcaacag cccaagctc tccacctccc tacgaagagt 360
aacaccgtcc ggccccggcc ccgacaaaca gcccgacaca aggggaaccgc acgtcaccca 420
acgcacacag acacagcacc caacacagaa cagcgacaca cacacacaca cacaccaca 480
cgcacgcgcc cccaccaccg gggggcgccc ccccccgggg ggcgcccccc cgggagcccc 540

ggcggagccc caccgagatg cccatcagtc gatgtcctcg gccaccgacc cgcccagcca 600
atcgtcgcag gacctccct tgagtctaaa cctgcccccc actgtttcat acatcaaagt 660
gctcctagat ttgctaaaaa aaagtctgca atccttaaag gcgaaccagt ctggcaaaag 720
cgacagtggg atcagcagaa tagatctgtc tatacatagt tcctggagga ttacacttat 780
ctctgaacc aacaatgtt caccagttct gaatcgatgc aggaagaggt tccaaggac 840
atcactaatc ttttcatagc cctcaagtcc tgctagaaag actttcatgt ccttggtctc 900
cagcttcaca atgatatctt ggacaagggt tcttccttca aaaagggcac ccatctttac 960

agtcagtggc acaggctccc actcaggctc aactctctca aagtcaatag atctaattcc 1020
atccagtatt cttttggagc ccaacaactc aagctcaaga gaatcaccaa gtatcaaggg 1080
atcttccatg taatcctcaa actcttcaga tctgatatac aagacaccat cgttcacctt 1140
gaagacagag tctgtctca gtaagtggag gcattcatcc aacattcttc tatctatctc 1200
acccttaaag aggtgagagc atgataaaag ttcagccaca cctggattct gtaattggca 1260
cctaaccaag aatatcaatg aaaatttctc taaacagtca gtattattct gattgtgcgt 1320
aaagtccact gaaattgaaa actccaatac cctttttgtg tagttgagca tgtagtccca 1380

cagatccttt aaggatttaa atgcctttgg gtttgtcagg cctgcctaa tcaacatggc 1440
agcattacac acaacatctc ccattcggta agagaaccac ccaaaaccaa actgcaaate 1500
attcctaaac ataggectct ccacatcttt gttcaccacc tttgagacaa atgattgaaa 1560
ggggccctgt gcctcagcac catcttcaga tggcatcatt tctttatgag ggaaccatga 1620
aaaattgcct aatgtcctgg ttgttgcaac aaattctcga acaaatgatt caaaatacac 1680
ctgttttaag aagtctctgc agacatccct cgtgctaaca acaaatcat caaccagact 1740
ggagtcatat cgctgatgag aattggcaag gtcagaaaac agaacagtgt aatgttcac 1800

ccttttccac ttaacaacat gagaaatgag tgacaaggat tctgagttaa tatcaattaa 1860
aacacagagg tcaaggaatt taattctggg actccacctc atgttttttg agctcatgtc 1920
agacataaat ggaagaagct gatcctcaaa gatcttggga tatagccgcc tcacagattg 1980
aatcacttgg ttcaaatcca ctttgcctc cagtagcctt gagctctcag gctttcttgc 2040
tacataatca catgggttta agtgcttaag agttagggtc tcaactgttat tcttcccttt 2100

ggctcggttct gctaggaccc aaacacccaa ctcaaaagag ttgctcaatg aaatacaaat 2160
 glagtcccaa agaagaggcc ttaaaaggca tatatgatca cggtgggctt ctggatgaga 2220

 ctgtttgtca caaatgtaca gcgttatacc atcccgatg caaactcttg tcacatgatc 2280
 atctgtgggt agatcctcaa gcagcttttt gatatacaga ttttcctat tttgtttct 2340
 cacacacctg cttcctagag ttttgcaaag gcctataaag ccagatgaga tacaactctg 2400
 gaaagctgac ttgttgattg cttctgacag cagcttctgt gcaccccttg tgaatttact 2460
 acaaagtttg ttctggagtg tcttgatcaa tgatgggatt ctttctctt ggaaagtcac 2520
 cactgatgga taaaccacct tttgtcttaa aaccatcctt aatgggaaca tticattcaa 2580
 attcaaccag ttaacatctg ctaactgatt cagatcttct tcaagaccga ggaggctctc 2640

 caattgaaga atggcctcct ttttatctct gttaaataagg tctaagaaaa attcttcatt 2700
 aaattcacca tttttgagct tatgatgcag tttccttaca agctttctta caacctttgt 2760
 ttcattagga cacagtctct caatgagtct ttgtattctg taacctctag aaccatccag 2820
 ccaatctttc acatcagtg ttgtattcag tagaaatgga tccaaaggga aattggcata 2880
 ctttaggagg tccagtgttc tcctttggat actattaact agggagactg ggacgccatt 2940
 tgcgatggct tgatctgcaa ttgtatctat tgtttcaca agttgatgtg gctctttaca 3000
 cttgacattg ttagcgctg cagatacaaa ctttgtgaga agagggactt cctccccca 3060

 tacatagaat ctagatttaa attctgcagc gaacctccca gccacacttt ttgggtgat 3120
 aaatttgttt aacaagccgc tcagatgaga ttggaattcc aacaggacaa ggacttcctc 3180
 cggatcactt acaaccaggt cactcagcct cctatcaaat aaagtgatct gatcatcact 3240
 tgatgtgtaa gcctctggtc tttcgccaaa gataacacca atgcagtagt tgatgaacct 3300
 ctgctaagc aaacataga agtcagaagc attatgcaag attcctgcc ccatatcaat 3360
 aaggctggat atatgggatg gcactatccc catttcaaaa tattgtctga aaattctctc 3420
 agtaacagtt gtttctgaac ccctgagaag ttttagcttc gacttgacat atgatttcat 3480

 cattgcattc acaacaggaa aggggacctc gacaagctta tgcatgtgcc aagttaacaa 3540
 agtgctaaca tgatctttcc cggaacgcac atactggtca tcacctagtt tgagattttg 3600
 tagaaacatt aagaacaaaa atgggcacat cattggtccc catttgctgt gatccatact 3660
 atagttaaag aacccttccc gcacattgat agtcattgac aagattgcat tticaaatc 3720
 cttatcattg tttaaacagg agcctgaaaa gaaacttgaa aaagactcaa aataatcttc 3780
 tattaacctt gtgaacattt ttgtcctcaa atctccaata tagagtcttc tatttcccc 3840

aacctgctct ttataagata gtgcaaattt cagccttcca gagtcaggac ctactgaggt 3900

 gtagtgatgtt ggtgattctt ctgagtagaa gcacagattt ttcaaagcag cactcataca 3960
 ttgtgtcaac gacagagctt tactaaggga ctgagaatta ctttccctct cactgattct 4020
 cacgtcttct tccagtttgt cccagtcaaa ttgaaattc aagccttgcc ttgcatatg 4080
 cctgtatttc cctgagtacg catttgcatc catttgcaac agaactatct tcatgcaaga 4140
 aaaccaatca ttctcagaaa agaactttct acaaaggttt ttgccatct catcgaggcc 4200
 aactgatctt ttaatgactg aggtgaaata caaaggtagc agctctgtgg aacctcaac 4260
 agcctcacag ataaatttca tgtcatcatt ggtagacat gatgggtcaa agtcttctac 4320

 taaatggaaa gatatttctg acaagataac ttttcttaag tgagccatct tccctgttag 4380
 aataagctgt aaatgatgta gtccttttgi atttctaagt ttttctccat ctctttgtc 4440
 attggccctc ctacctcttc tgtaccgtgc tatttgtgtg ttgacctttt cttcgagact 4500
 ttgaagaag ctgtctctt cttctccatc aaaacatatt tctgccaggt tgtcttccga 4560
 tctccctgtc tcttctccct tggaaccgat gaccaatcta gagactaact tggaaacttt 4620
 atattcatag tctgagtggc tcaacttata cttttgtttt cttacgaaac tctccgtaat 4680
 ttgactcaca gcactaaca gcaatttgtt aaagtcatat tccagaagtc gttctccatt 4740

 tagatgctta ttaaccacca cacttttgtt actagcaaga tctaagtctg tcgcacatcc 4800
 agagttagtc atgggatcta ggctgttttag cttcttctct ctttgaaaa ttaaagtgcc 4860
 gttgttaaat gaagacacca ttagctataa ggcttcaga ttaacacctg gagttgtatg 4920
 ctgacagtca atttctttac tagtgaatct cttcatttgc tcatagaaca cacattcttc 4980
 ctgaggagtg attgcttctt tggggttgac aaaaaacca aattgacttt tgggctcaaa 5040
 gaacttttca aaacatttta tctgatctgt tagcctgtca ggggtctcct ttgtgatcaa 5100
 atgacacagg tatgacacat tcaacataaa tttaaatttt gcaactcaaca acaccttctc 5160

 accagtacca aaaatagttt ttattaggaa tctaagcagc ttataacca ctttctcagc 5220
 aggtgtgac agatctctcc tcaacttctc cattaatgat gtagatgaaa aatctgacac 5280
 tattgccatc accaaatctc tgacactctg tacctgcttt tgatttctct ttgttgggtt 5340
 ggtgagcatt agcaacaata gggctctcag tgcaacctca atgtcggatg gacagtcttt 5400
 caaatcagga catgatctaa tccatgaaat catgatgtct atcatattgt ataagacctc 5460
 atctgaaaaa atttgtaaaa agaacttttt aggatctgca tagaaggaaa ttaaatgacc 5520
 atccgggcct tgtatggagt agcaccttga agattctcca gtcttctggt ataataagtg 5580

gtattcttca gaggccagtt ttattacttg gcaaaacact tctttgcatt ctaccacttg 5640
 atatctcaca gaccctattt gattttgcct tagtctagca actgagctag ttttcatact 5700
 gtttgtaag gccagacaaa cagatgataa tcttctcagg ctctgtatgt tcttcagctg 5760
 ctctgtgctg gggtggaaat tgtaatcttc aaacttcgta taatacatta tcgggtgagc 5820
 tccaattttc ataaagtctt caaattcagt gaatggtagt tggcattctt gctcaaggtg 5880
 ttcagacagt ccgtaatgct cgaaactcag tcccaccact aacaggcatt ttigaatttt 5940
 tgcaatgaac tactaatag atgccctaaa caattctca aaagacacct ttctaaacac 6000

ctttgacttt tttctattcc tcaaaagtct aatgaactcc tctttagtgc tgtgaaagct 6060
 taccagccta tcattcacac tactatagca acaaccacc cagtgtttat catTTTTTaa 6120
 ccctttgaat ttgactgtt ttatcaatga ggaaagacac aaacatcca gatttaacaa 6180
 ctgtctctct tagtattca acagtttcaa actcttgact ttgtttaaca tagagaggag 6240
 cctctcatat tcagtgttag tctcacttcc cctttcgtgc ccatgggtct ctgcagttat 6300
 gaatctcacc aaaggacagg attcgactgc ctccctgctt aatgttaaga tatcatcact 6360
 atcagcaagg ttttcataga gctcagagaa ttcttgate aagccttcag ggtttacttt 6420

ctgaaagttt ctctttaatt tccactttc taaatctctt ctaaacctgc tgaaaagaga 6480
 gtttattcca aaaaccacat catcacagct catgttgggg ttgatgcctt cgtggcacat 6540
 cctcataatt tcattattgt gaggtagact cgcactttc agaattttca tagagtccat 6600
 accggagcgc ttgtcgatag tagtcttcag ggactcacag agtctaaaat attcagactc 6660
 ttcaaagact ttctcatttt ggtagaata ctccaaaagt ttgaataaaa ggtctctaaa 6720
 ttgaaagttt gccactctg gcataaaaact attatcataa tcacaacgac catctactat 6780
 tggaaactaat gtgacaccgc caacagcaag gtcttccttg atgcatgcca atttgttagt 6840

gtcctctata aatttcttct caaaactggc tggagtgtc ctaacaaaac actcaagaag 6900
 aatgagagaa ttgtctatca gcttgtaacc atcaggatg ataagtggta gtcctgggca 6960
 tacaattcca gactccacca aaattgtttc cacagactta tcgtcgtggt tgtgtgtgca 7020
 gccactcttg tctgactgt ctatttcaat gcagcgtgac agcaacttga gtcctcaat 7080
 cagaaccatt ctgggttccc tttgtcccag aaagttagt ttctgccttg acaacctctc 7140
 atctgttct ataatgttta aacataactc tctcaattct gagatgattt catcattgc 7200
 gcatcaaaaa gcctaggatc ctcggtgcg 7229

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBs protein-derived epitope

<400> 8

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met

1 5

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBs protein-derived epitope

<400> 9

Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBc protein-derived epitope

<400> 10

Met Gly Leu Lys Phe Arg Gln Leu

1 5

<210> 11

<211> 3376

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> lymphocytic choriomeningitis virus segment S, complete

cDNA sequence

<400> 11

cgcaccgggg atcctaggct ttttggattg cgctttcctc tagatcaact ggggtgtcagg 60

ccctatccta cagaaggatg ggtcagattg tgacaatgtt tgaggctctg cctcacatca 120

tcatgaggt gatcaacatt gtcatattg tgcttatcgt gatcacgggt atcaaggctg 180

tctacaattt tgccacctgt gggatattcg cattgatcag tttcctactt ctggctggca 240

ggtcctgttg catgtacggt cttaaggac cgcacattta caaaggagtt taccaattta 300

agtcagtggga gtttgatatg tcacatctga acctgaccat gcccaacgca tgttcagcca 360
 acaactccca ccattacatc agtatgggga cttctggact agaattgacc ttcaccaatg 420
 attccatcat cagtcacaac ttttgcaatc tgacctctgc cttcaacaaa aagacctttg 480
 accacacact catgagtata gtttcgagcc tacacctcag tatcagaggg aactccaact 540
 ataaggcagt atcctgcgac ttcaacaatg gcataacat ccaatacaac ttgacattct 600
 cagatcgaca aagtgtcag agccagtgtga gaaccttcag aggtagagtc ctagatatgt 660

 ttagaactgc cttcgggggg aaatacatga ggagtggctg gggctggaca ggctcagatg 720
 gcaagaccac ctggtgtagc cagacgagtt accaatacct gattatacaa aatagaacct 780
 gggaaaacca ctgcacatat gcaggctcctt ttgggatgtc caggattctc ctttccaag 840
 agaagactaa gtcttctact aggagactag cgggcacatt cacctggact ttgtcagact 900
 cttcaggggt ggagaatcca ggtggttatt gcctgaccaa atggatgatt ctgtctgcag 960
 agcttaagtg tttcgggaac acagcagttg cgaatgcaa tgtaaatcat gatgccgaat 1020
 tctgtgacat gctgcgacta attgactaca acaaggctgc tttgagtaag ttcaaagagg 1080

 acgtagaate tgccttgcaac ttattcaaaa caacagtga tttcttgatt tcagatcaac 1140
 tactgatgag gaaccacttg agagatctga tgggggtgcc atattgcaat tactcaaagt 1200
 tttggtacct agaacatgca aagaccggcg aaactagtgt cccaagtgc tggtttgtca 1260
 ccaatggttc ttacttaaat gagaccact tcagtgatca aatcgaacag gaagecgata 1320
 acatgattac agagatgttg aggaaggatt acataaagag gcaggggagt accccctag 1380
 cattgatgga cttctgatg tttccacat ctgcatact agtcagcatc ttctgcacc 1440
 ttgtcaaat accaacacac aggacataa aagggtggctc atgtccaaag ccacaccgat 1500

 taaccaacaa aggaatttgt agttgtgtg catttaaggt gcctggtgta aaaaccgtct 1560
 ggaaaagacg ctgaagaaca gcgcctccct gactctccac ctgaaagag gtggagagtc 1620
 agggaggccc agagggtctt agagtgtcac aacatttggg cctctaaaaa ttaggtcatg 1680
 tggcagaatg ttgtgaacag ttttcagatc tgggagcctt gctttggagg cgctttcaaa 1740
 aatgatgcag tccatgagtg cacagtgcgg ggtgatctct ttcttctttt tgtcccttac 1800
 tattccagta tgcatttac acaaccagcc atatttgtcc cacactttgt cttcactac 1860
 cctcgaagct tccctggtca tttcaacatc gataagctta atgtccttcc tattctgtga 1920

 gtccagaagc ttctgatgt catcgagacc ttgacagctt agaaccatcc cctgcggaag 1980
 agcacctata actgacgagg tcaacccggg ttgcgcatg aagaggtcgg caagatccat 2040
 gccgtgtgag tacttggat cttgtgtgaa ttgtttttga tcaacgggtt ccctgtaaaa 2100
 gtgtatgaac tgcccgttct gtggttgga aattgtctatt tccactggat cattaatct 2160

accctcaatg tcaatccatg taggagcggt ggggtcaatt cctcccatga ggtcttttaa 2220
aagcattgtc tggtctgtagc ttaagccac ctgaggtgga cctgctgctc caggcgctgg 2280
cctgggtgaa ttgactgcag gtttctcgct tgtgagatca attgttgtgt tttcccatgc 2340

tctccccaca atcgatgttc tacaagctat gtatggccat ccttcacctg aaaggcaaac 2400
tttatagagg atgttttcat aagggttctt gtccccaact tggcttgaaa caaacatgtt 2460
gagttttctc ttggccccga gaactgcctt caagaggctc tcgctgttgc ttggcttgat 2520
caaaattgac tctaacatgt taccctcatc caacagggtc gccctgcct tcacggcagc 2580
accaagacta aagttatagc cagaaatgtt gatgctggac tgctgttcag tgatgacccc 2640
cagaactggg tgcttgtctt tcagcctttc aagatcatta agatttgat acttgactgt 2700
gtaaagcaag ccaaggctctg tgagcgcttg tacaacgtca ttgagcggag tctgtgactg 2760

tttggccata caagccatag ttagacttgg cattgtgcca aattgattgt tcaaaagtga 2820
tgagtctttc acatcccaaa ctcttaccac accacttga cctgctgag gctttctcat 2880
cccaactatc tgtaggatct gagatctttg gtctagtgc tgtgtgtta agttcccat 2940
atataccct gaagcctggg gcctttcaga cctcatgac ttggccttca gcttctcaag 3000
gtcagccgca agagacatca gttcttctgc actgagcctc cccactttca aaacattctt 3060
ctttgatgtt gactttaaat ccacaagaga atgtacagtc tggttgagac ttctgagtct 3120
ctgtaggtct ttgtcatctc tcttttctt cctcatgac ctctgaacat tgctgacctc 3180

agagaagtcc aaccattca gaaggttggg tgcacctta atgacagcag ccttcacatc 3240
tgatgtgaag ctctgcaatt ctcttctcaa tgcctgcgc cattggaagc tcttaacttc 3300
cttagacaag gacatcttgt tgctcaatgg tttctcaaga caaatgcgca atcaaatgcc 3360
taggatccac tgtgcg 3376

<210> 12
<211> 3377
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> lymphocytic choriomeningitis virus clone 13 segment S, complete
cDNA sequence (GenBank: DQ361065.2)
<400> 12
gcgcaccggg gatcctagc tttttggatt gcgctttcct ctagatcaac tgggtgtcag 60
gccctatcct acagaaggat gggtcagatt gtgacaatgt ttgaggctct gcctcacatc 120
atcgatgagg tgatcaacat tgtcattatt gtgcttatcg tgatcacggg tatcaaggct 180

gtctacaatt ttgccacctg tgggatattc gcattgatca gtttcctact tctggctggc 240
 aggtcctgtg gcatgtacgg tcttaaggga cccgacattt acaaaggagt ttaccaattt 300
 aagtcagtgg agtttgatat gtcacatctg aacctgacca tgcccaacgc atgttcagcc 360
 aacaactccc accattacat cagtatgggg acttctggac tagaattgac cttcaccaat 420
 gattccatca tcagtcacaa cttttgcaat ctgacctctg ctttaacaa aaagaccttt 480

 gaccacacac tcatgagtat agtttcgagc ctacacctca gtatcagagg gaactccaac 540
 tataaggcag tatcctgcga cttcaacaat ggcataacca tccaatacaa cttgacattc 600
 tcagatgcac aaagtgtcga gagccagtgt agaaccttca gaggtagagt cctagatatg 660
 tttagaactg ctttcggggg gaaatacatg aggagtggct ggggctggac aggctcagat 720
 ggcaagacca cctgggtgtag ccagacgagt taccaatacc tgattataca aaatagaacc 780
 tgggaaaacc actgcacata tgcaggctct tttgggatgt ccaggattct cttttcccaa 840
 gagaagacta agttcctcac taggagacta gcgggcacat tcacctggac tttgtcagac 900

 tcttcagggg tggagaatcc aggtgggttat tgcctgacca aatggatgat tcttgctgca 960
 gagcttaagt gtttcgggaa cacagcagtt gcgaaatgca atgtaaatca tgatgaagaa 1020
 ttctgtgaca tgctgcgact aattgactac aacaaggctg ctttgagtaa gttcaaagag 1080
 gacgtagaat ctgccttgca cttattcaaa acaacagtga attctttgat ttcagatcaa 1140
 ctactgatga ggaaccactt gagagatctg atgggggtgc catattgcaa ttactcaaag 1200
 ttttggtacc tagaacatgc aaagaccggc gaaactagtg tcccaagtgc ctggcttgctc 1260
 accaatggtt cttacttaaa tgagaccac ttcagtgacc aaatcgaaca ggaagccgat 1320

 aacatgatta cagagatgtt gaggaaggat tacataaaga ggcaggggag taccccccta 1380
 gcattgatgg accttctgat gttttccaca tctgcatatc tagtcagcat cttcctgcac 1440
 cttgtcaaaa taccaacaca caggcacata aaaggtggct catgtccaaa gccacaccga 1500
 ttaaccaaca aaggaatttg tagttgtgtt gcatttaagg tgcctggtgt aaaaaccgtc 1560
 tggaaaagac gctgaagaac agcgccctcc tgactctcca cctcgaaaga ggtggagagt 1620
 cagggaggcc cagagggtct tagagtgtca caacatttgg gcctctaaaa attaggtcat 1680
 gtggcagaat gttgtgaaca gttttcagat ctgggagcct tgctttggag gcgctttcaa 1740

 aaatgatgca gtccatgagt gcacagtgcg gggatgatctc tttcttcttt ttgtccctta 1800
 ctattccagt atgcatctta cacaaccagc catatttgtc ccacactttg tcttcatact 1860
 ccctcgaage ttccctggtc atttcaacat cgataagctt aatgtccttc ctattctgtg 1920
 agtcagaag ctttctgatg tcatcggagc cttgacagct tagaaccatc ccctgcggaa 1980
 gagcacctat aactgacgag gtcaaccggg gttgcgcatt gaagaggtcg gcaagatcca 2040

tgccgtgtga gtacttggaa tcttgcttga attgtttttg atcaacgggt tccctgtaaa	2100
agtgtatgaa ctgccccgttc tgtggttgga aaattgctat ttccactgga tcattaaatc	2160
tacctcaat gtcaatccat gtaggagcgt tgggggtcaat tcttcccatg aggtctttta	2220
aaagcattgt ctggctgtag cttaagccca cctgaggtgg acctgctgct ccaggcgtg	2280
gcctgggtga attgactgca ggtttctcgc ttgtgagatc aattgtttgt ttttcccatg	2340
ctctccccac aatcgaatgt ctacaagcta tgtatggcca tcttcacct gaaaggcaaa	2400
ctttatagag gatgttttca taagggttcc tgcctccaac ttggtctgaa acaaacatgt	2460
tgagttttct cttggccccg agaactgcct tcaagaggtc ctgctgttg cttggcttga	2520
tcaaaattga cttaacatg ttacccccat ccaacagggc tgcccctgcc ttcacggcag	2580
caccaagact aaagttatag ccagaaatgt tgatgctgga ctgctgttca gtgatgaccc	2640
ccagaactgg gtgcttgtct ttcagccttt caagatcatt aagatttgga tacttgactg	2700
tgtaaagcaa gccaaggctc gtgagcgctt gtacaacgtc attgagcgga gtctgtgact	2760
gtttggccat acaagccata gttagacttg gcatttgtcc aaattgattg ttcaaaagtg	2820
atgagtcttt cacateccaa actcttaacca caccacttgc acctgctga ggctttctca	2880
tcccaactat ctgtaggata tgagatcttt ggtctagtgt ctgtgttgtt aagttcccca	2940
tatatacccc tgaagcctgg ggctttcag acctcatgat cttggccttc agcttctcaa	3000
ggtcagccgc aagagacatc agttcttctg cactgagcct cccactttc aaaacattct	3060
tctttgatgt tgacttttaa tccacaagag aatgtacagt ctggttgaga cttctgagtc	3120
tctgtaggtc ttgtcatct ctcttttct tctcatgat cctctgaaca ttgctgacct	3180
cagagaagtc caaccattc agaaggttgg ttgcatcctt aatgacagca gccttcacat	3240
ctgatgtgaa gctctgcaat tctcttctca atgcttgcgt ccattggaag ctcttaactt	3300
ccttagacaa ggacatcttg ttgctcaatg gtttctcaag acaaatgcgc aatcaaatgc	3360
ctaggatcca ctgtgcg	3377
<210> 13	
<211> 7205	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> lymphocytic choriomeningitis strain MP segment L,	
complete cDNA sequence	
<400> 13	
gcgcaccggg gatcctaggc atttttgttg cgcattttgt tgtgttattt gttgcacagc	60

ccttcatcgt gggaccttca caaacaacc aaaccaccag ccatgggcca aggcaagtcc 120
 aaagagggaa gggatgccag caatacgagc agagctgaaa ttctgccaga caccacctat 180
 ctcggaacct tgaactgcaa gtcatgctgg cagagatttg acagtttagt cagatgccat 240
 gaccactatc tctgcagaca ctgcctgaac ctctctgtgt cagtctccga caggtgccct 300

 ctctgcaaac atccattgcc aaccaaactg aaaatatcca cgcccccaag ctctccaccc 360
 ccttacgagg agtgacgccc cgagcccca caccgacaca aggaggccac caacacaacg 420
 cccaacacgg aacacacaca cacacacca cacacacatc cacacacacg cgcaccacaca 480
 acggggggcgc cccccgggg gtggccccc gggtgctcgg gcggagcccc acggagaggc 540
 caattagtct atctcctcga ccaccgactt ggtcagccag tcatcacagg acttgccctt 600
 aagtctgtac ttgccacaa ctgtttcata catcacctg ttctttgact tactgaaaca 660
 tagcctacag tctttgaaag tgaaccagtc aggcacaagt gacagcggtt ccagtagaat 720

 ggatctatct atacacaact cttggagaat tgtgctaatt tccgaccct gtagatgctc 780
 accagttctg aatcgatgta gaagaaggct cccaaggacg tcatcaaat ttccataacc 840
 ctcgagctct gccaaagaaa ctctcatatc cttggtctcc agtttcacaa cgatgttctg 900
 aacaaggctt ctccctcaa aaagagcacc cattctcaca gtcaagggca caggctccca 960
 ttcaggccca atcctctcaa aatcaaggga tctgatcccg tccagtattt tctttgagcc 1020
 tatcagctca agctcaagag agtcaccgag tatcaggggg tctccatat agtctcaaa 1080
 ctcttcagac ctaatgtcaa aaacaccatc gttcaccttg aagatagagt ctgatctcaa 1140

 caggtggagg cattcgtcca agaaccttct gtccacctca cctttaaaga ggtgagagca 1200
 tgataggaac tcagctacac ctggaccttg taactggcac ttactaaaa agatcaatga 1260
 aaacttctc aaacaatcag tgttattctg gttgtgagtg aaatctactg taattgagaa 1320
 ctctagcact cctctgtat tatttatcat gtaatccac aagtttctca aagacttgaa 1380
 tgcctttgga ttigtcaagc cttgtttgat tagcatggca gcattgcaca caatatctcc 1440
 caatcggtaa gagaaccatc caaatccaaa ttgcaagtca ttcctaaaca tgggcctctc 1500
 catatttttg ttactactt ttaagatgaa tgattggaaa ggccccaatg cttcagcgcc 1560

 atcttcagat ggcacatgt ctttatgagg gaacctgaa aaacttcta gagttctgct 1620
 tgttgctaca aattctcgta caaatgactc aaaatacact tgttttaaaa agtttttgca 1680
 gacatccctt gtactaacga caaatctatc aacaaggctt gagtcagagc gctgatggga 1740
 attacaaga tcagaaaata gaacagtgtg gtgttcgtcc ctcttccact taactacatg 1800
 agaaatgagc gataaagatt ctgaattgat atcgatcaat acgcaaaggt caaggaattt 1860
 gattctggga ctccatctca tgttttttga gctcatatca gacatgaagg gaagcagctg 1920

atcttcatag attttaggg t acaatcgcct cacagattgg attacatgg ttaaacttat	1980
cttgtcctcc agtagccttg aactctcagg cttccttgct acataatcac atgggttcaa	2040
gtgcttgagg cttgagcttc cctcattctt ccttttcaca gggttcagcta agacccaaac	2100
acccaactca aaggaattac tcagtggagat gcaaatatag tcccaaagga ggggcctcaa	2160
gagactgatg tggtcgcagt gagcttctgg atgactttgc ctgtcacaaa tgtacaacat	2220
tatgccatca tgtctgtgga ttgctgtcac atgcgcatcc atagctagat cctcaagcac	2280
ttttctaattg tatagattgt ccctatTTTT atttctcaca catctacttc ccaaagtttt	2340
gcaaagacct ataaagcctg atgagatgca actttgaaag gctgacttat tgattgcttc	2400
tgacagcaac ttctgtgcac ctcttgtgaa cttactgcag agcttgttct ggagtgtctt	2460
gattaatgat gggattcttt cctcttggaa agtcattact gatggataaa ccactttctg	2520
cctcaagacc attcttaatg ggaacaactc attcaaattc agccaattta tgtttgccaa	2580
ttgacttaga tcctcttcga ggccaaggat gtttccaac tgaagaatgg cttccttttt	2640
atccctattg aagaggctca agaagaattc ttcatgaaac tcaccattct tgagcttatg	2700
atgtagtctc cttacaagcc ttctcatgac cttcgtttca ctaggacaca attcttcaat	2760
aagccttttg attctgtaac ctctagagcc atccaaccaa tccttgacat cagtattagt	2820
gttaagcaaa aatgggtcca agggaaagt ttggcatat ttt aagaggctca atgttctctt	2880
ctggatgcag tttaaccaatg aaactggaac accatttgca acagcttgat cggcaattgt	2940
atctattgtt tcacagagtt ggtgtggctc tttaactta acgttgtgta atgctgctga	3000
cacaaat ttt gttaaaagt ggacctcttc cccccacaca taaaatctgg atttaaatc	3060
tgcagcaaat cgccccacca cacttttcgg actgatgaac ttgttaagca agccactcaa	3120
atgagaatga aattccagca atacaaggac ttctcaggg tcactatcaa ccagttcact	3180
caatctccta tcaaataagg tgatctgac atcacttgat gtgtaagatt ctggtctctc	3240
acaaaaatg acaccgatac aataattaat gaatctctca ctgattaagc cgtaaaagtc	3300
agaggcatta tgtaagattc cctgtcccat gtcaatgaga ctgcttatat gggaaggcac	3360
tattcctaatt tcaaaatatt ctcgaaagat tctttcagtc acagttgtct ctgaaccctt	3420
aagaagtttc agctttgatt tgatatatga ttcatcatt gcattcaca caggaaaagg	3480
gacctcaaca agtttgtgca tgtgccaagt taataagggt ctgatgatg ctttccgga	3540
acgcacatac tggatcatcac ccagtttgag attttgaagg agcattaaaa acaaaaatgg	3600
gcacatcatt ggccccatt tgctatgac catactgtag ttcaacaacc cctctcgac	3660

attgatggtc attgatagaa ttgcattttc aaattctttg tcattgttta agcatgaacc	3720
tgagaagaag ctagaaaaag actcaaaata atcctctatc aatcttgtaa acatttttgt	3780
tctcaaatcc ccaatataaa gttctctgtt tcctccaacc tgctctttgt atgataacgc	3840
aaacttcaac cticcggaat caggaccaac tgaagtgtat gacgttgggtg actcctctga	3900
gtaaaaacat aaattcttta aagcagcact catgcatttt gtcaatgata gacccctact	3960
tagagactca gaattacttt ccccttact aattctaaca tcttcttcta gtttgtccca	4020
gtcaaaacttg aaattcagac cttgtctttg catgtgcctg tatttccctg agtatgcatt	4080
tgcattcatt tgcagtagaa tcattttcat acacgaaaac caatcacct ctgaaaaaaa	4140
cttctgcag aggttttttg ccatttcac cagaccacat tgttctttga cagctgaagt	4200
gaaatacaat ggtgacagtt ctgtagaagt ttcaatagcc tcacagataa atttcatgtc	4260
atcattgggtg agacaagatg ggtcaaaatc ttccacaaga tgaaaagaaa tttctgataa	4320
gatgaccttc cttaaatatg ccattttacc tgacaatata gtctgaaggt gatgcaatcc	4380
ttttgtattt tcaaacccea cctcattttc ccttcattg gtcttcttgc ttctttcata	4440
ccgctttatt gtggagtga ccttatcttc taaattcttg aagaaacttg tctcttcttc	4500
cccatcaaag catatgtctg ctgagtcacc ttctagtttc ccagcttctg tttctttaga	4560
gccgataacc aatctagaga ccaactttga aaccttgtag tcgtaatctg agtgggtcaa	4620
tttgtacttc tgcttttcca tgaagctctc tgtgatctga ctcacagcac taacaagcaa	4680
tttgttaaaa tcatactcta ggagccgttc cccatttaaa tgtttgttaa caaccacact	4740
tttgttgctg gcaaggtcta atgctgttgc acaccagag ttagtcatgg gatccaagct	4800
attgagcctc ttctccctt tgaaaatcaa agtgccattg ttgaatgagg acaccatcat	4860
gctaaaggcc tccagattga cactgggggt tgtgcgctga cagtcaactt ctttcccagt	4920
gaacttcttc atttggcat aaaaaacaca ctcttctca ggggtgattg actctttagg	4980
gttaacaaag aagccaaact cacttttagg ctcaaagaat ttctcaaagc atttaatttg	5040
atctgtcagc ctatcagggg ttctctttgt gattaaatga cacaggtatg acacattcaa	5100
catgaacttg aactttgcgc tcaacagtag cttttacca gtcccaaaaa cagttttgat	5160
caaaaatctg agcaatttgt acactacttt ctacagcaggt gtgatcaaat cctccttcaa	5220
cttgtccatc aatgatgtgg atgagaagtc tgagacaatg gccatcacta aataccta	5280
gttttgaacc tgtttttgat tcctctttgt tgggttgggtg agcatgagta ataatagggt	5340
tctcaatgca atctcaacat catcaatgct gtcttcaag tcaggacatg atctgatcca	5400
tgagatcatg gtgtcaatca tgttgtgcaa cacttcatct gagaagattg gtaaaaagaa	5460
cctttttggg tctgcataaa aagagattag atggccattg ggaccttgta tagaataaca	5520

ccttgaggat tciccagtc tttgatacag caggatgatat tcctcagagt ccaattttat 5580
 cacttgccaa aatacctctt tacattccac cacttgatac cttacagagc ccaattgggt 5640
 ttgtcttaat ctagcaactg aacttgtttt catactgttt gtcaaagcta gacagacaga 5700
 tgacaatctt ttcaaaactat gcatgttcct taattgttcc gtattaggct ggaaatcata 5760

 atcttcaaac ttgtataat acattatagg atgagttccg gacctcatga aattctcaaa 5820
 ctcaataaat ggtatgtggc actcatgctc aagatgttca gacagacat agtgcccaaa 5880
 actaagtccc accactgaca agcacctttg aactttttaa atgaactcat ttatggatgt 5940
 tctaacaata tcctcaagag atacctttct atacgccttt gactttctcc tgttccttag 6000
 aagtctgatg aactcttctt tgggtctatg aaagctcacc aacctatcat tcacactccc 6060
 atagcaacaa ccaaccagc gcttatcatt ttttgaccct ttgagtttag actgtttgat 6120
 caacgaagag agacacaaga catccaaatt cagtaactgt ctcttcttgg tgttcaataa 6180

 ttttaactt ttaactttgt tcaacataga gaggagcctc tcatactcag tgctagtctc 6240
 acttctctc tcataacat gggatatctgc tgtgataaat ctcatcaaag gacaggattc 6300
 aactgcctcc ttgcttagtg ctgaaatgtc atcactgtca gcaagagtct cataaagctc 6360
 agagaattcc ttaattaaat ttccgggggt gattttctga aaactcctct tgagcttccc 6420
 agtttccaag tctcttctaa acctgctgta aaggagttt atgccaagaa ccacatcatc 6480
 gcagttcatg ttgggttga caccatcatg gcacatttc ataatttcat cattgtgaaa 6540
 tgatcttga tcttcaaga tttcataga gtctataccg gaacgcttat caacagtgg 6600

 cttagagat tcgcaaagtc tgaagtactc agattcctca aagactttct catcttggt 6660
 agaatactct aaaagtttaa acagaaggtc tctgaacttg aaattcacc actctggcat 6720
 aaagctgtta tcataatcac accgaccatc cactattggg accaatgtga taccgcaat 6780
 ggcaaggctt tcttgatac aggctagttt attggtgtcc tctataaatt tcttctcaaa 6840
 actagctggt gtgcttctaa cgaagcactc aagaagaatg agggaattgt caatcagttt 6900
 ataaccatca ggaatgatca aaggcagtc cgggcacaca atccagact ctattagaat 6960
 tgcctcaaca gatttatcat catggttgtg tatgcagccg ctcttgtcag cactgtctat 7020

 ctctatacaa cgcgacaaaa gtttgagtcc ctctatcaat accattctgg gttctctttg 7080
 ccctaaaaag ttgagcttct gccttgacaa cctctcatct tgttctatgt ggtttaagca 7140
 caactctctc aactccgaaa tagcctcatc cattgcgcat caaaaagcct aggatcctcg 7200
 gtgcg 7205

<210> 14

<211> 3359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> lymphocytic choriomeningitis strain MP segment S,
complete cDNA sequence

<400> 14

cgcacccggg atcctagct ttttgattg cgttttcctc agtccgtct tgtgggagaa	60
tgggtcaaat tgtgacgatg tttgaggctc tgctcacat cattgatgag gtcattaaca	120
ttgtcattat cgtgcttatt atcatcacga gcatcaaagc tgtgtacaat ttcgccacct	180
gcgggatact tgcattgac agcttttctt tttctggctgg caggctcctgt ggaatgtatg	240
gtcttgatgg gcctgacatt tacaaggggg tttaccgatt caagtcagtg gagtttgaca	300
tgtcttacct taacctgacg atgcccattg catgttcggc aaacaactcc catcattata	360
taagtatggg gactttctga ttggagttaa ccttcacaaa tgactccatc atcaccaca	420
acttttgtaa tctgacttcc gccctcaaca agaggacttt tgaccacaca cttatgagta	480
tagtctcaag tctgcacctc agcattagag gggtccccag ctacaaagca gtgtcctgtg	540
attttaacaa tggcatcact attcaataca acctgtcatt ttctaagca cagagcgctc	600
tgagtcaatg taagacctc agggggagag tcttgatat gttcagaact gcttttgag	660
gaaagtacat gaggagtggc tggggctgga cagggtcaga tggcaagact acttggtgca	720
gccagacaaa ctaccaatat ctgattatac aaaacaggac ttgggaaaac cactgcaggt	780
acgcaggccc tttcggaatg tctagaattc tcttcgtca agaaaagaca aggtttctaa	840
ctagaaggct tgcaggcaca ttcacttga ctttatcaga ctcatcagga gtggagaatc	900
cagggtgtta ctgcttgacc aagtggatga tcctcgtgc agagctcaag tgttttggga	960
acacagctgt tgcaaagtgc aatgtaaatc atgatgaaga gttctgtgat atgctacgac	1020
tgattgatta caacaaggct gctttgagta aattcaaaga agatgtagaa tccgctctac	1080
atctgttcaa gacaacagtg aattctttga tttctgatca gcttttgatg agaaatcacc	1140
taagagactt gatgggagtg ccatactgca attactgaa attctggtat ctagagcatg	1200
caaagactgg tgagactagt gtccccaagt gctggcttgt cagcaatggt tcttatttga	1260
atgaaacca tttcagcgac caaattgagc aggaagcaga taatatgatc acagaaatgc	1320
tgagaaagga ctacataaaa aggcaaggga gtaccctctc agccttgatg gatctattga	1380
tgttttctac atcagcatat ttgatcagca tctttctgca tcttgtagg ataccaacac	1440
acagacacat aaagggcggc tcatgcccaa aaccacatcg gtttaaccagc aagggaatct	1500
glagtgtgg tgcattttaa gtaccaggtg tggaaaccac ctggaaaaga cgctgaacag	1560

cagcgctcc ctgactcacc acctcgaaag aggtggtgag tcaggaggagc ccagagggtc 1620
 ttagagtgtt acgacatttg gacctctgaa gattaggtca tgtggtagga tattgtggac 1680
 agttttcagg tcggggagcc ttgacctgga ggcgctttca aagatgatac agtccatgag 1740

tgcacagtgt ggggtgacct ctttcttttt ctgtccctc actattccag tgtgcatctt 1800
 gcatagccag ccatatttgt cccagacttt gtccctcatat tctcttgaag cttctttagt 1860
 catctcaaca tcgatgagct taatgtctct tctgttttgt gaatctagga gtttctgat 1920
 gtcacagat cctgacaac ttaggacctt tcctgtgga agagcaccta ttactgaaga 1980
 tgtcagccca ggttgtgcat tgaagaggc agcaaggctc atgccatgtg agtatttga 2040
 gtctgcttg aattgttttt gatcagtggg ttctctatag aaatgtatgt actgccatt 2100
 ctgtggctga aatattgcta tttctaccgg gtcattaaat ctgcctcaa tgtcaatcca 2160

tgtaggagcg ttaggtcaa tacctcccat gaggtccttc agcaacattg tttggctgta 2220
 gcttaagccc acctgagggtg ggcccgtgc cccaggcgtt ggtttgggtg agttggccat 2280
 aggcctctca tttgtcagat caattgttgt gtctctccat gctctcccta caactgatgt 2340
 tctacaagct atgtatggcc accctcccc tgaagacag actttgtaga ggatgttctc 2400
 glaaggattc ctgtctccaa cctgatcaga aacaaacatg ttgagtttct tcttggcccc 2460
 aagaactgct ttcaggagat cctcactgtt gcttggctta attaagatgg attccaacat 2520
 gttaccccca tctaacaagg ctgccctgc tttcacagca gcaccgagac tgaaattgta 2580

gccagatatg ttgatgctag actgtgtctc agtgatgact cccaagactg ggtgcttgtc 2640
 tttcagcctt tcaaggcac ttaggttcgg gtacttgact gtgtaaagca gcccagggtc 2700
 tgtgagtgtc tgcacaacgt cattgagtga ggttttgtat tgtttggcca tacaagccat 2760
 tgttaagctt ggcattgtgc cgaattgatt gttcagaagt gatgagtcct tcacatccca 2820
 gacctcacc acaccatttg cactctgtc aggtctctc attccaacca tttgcagaat 2880
 ctgagatctt tggtaagct gttgtgtgt taagttcccc atgtagactc cagaagttag 2940
 aggcctttca gacctatga ttttagcctt cagtttttca aggtcagctg caagggacat 3000

cagttcttct gactaagcc tccctacttt tagaacattc tttttgatg ttgactttag 3060
 gtccacaagg gaatacacag tttggttgag gcttctgagt ctctgtaaat ctttgtcatc 3120
 cctcttctct ttcctcatga tctctgaac attgtcacc tcagagaagt ctaatccatt 3180
 cagaaggctg gtggcatcct tgatcacagc agctttcaca tctgatgtga agccttgaag 3240
 ctctctctc aatgcctggg tccattgaaa gcttttaact tctttggaca gagacatttt 3300
 gtcaactcagt ggatttccaa gtcaaatgcg caatcaaaat gcctaggatc cactgtgcg 3359

<210> 15

<211> 558

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NP protein of the MP strain of LCMV

<400> 15

Met Ser Leu Ser Lys Glu Val Lys Ser Phe Gln Trp Thr Gln Ala Leu

1 5 10 15

Arg Arg Glu Leu Gln Gly Phe Thr Ser Asp Val Lys Ala Ala Val Ile

20 25 30

Lys Asp Ala Thr Ser Leu Leu Asn Gly Leu Asp Phe Ser Glu Val Ser

35 40 45

Asn Val Gln Arg Ile Met Arg Lys Glu Lys Arg Asp Asp Lys Asp Leu

50 55 60

Gln Arg Leu Arg Ser Leu Asn Gln Thr Val Tyr Ser Leu Val Asp Leu

65 70 75 80

Lys Ser Thr Ser Lys Lys Asn Val Leu Lys Val Gly Arg Leu Ser Ala

85 90 95

Glu Glu Leu Met Ser Leu Ala Ala Asp Leu Glu Lys Leu Lys Ala Lys

100 105 110

Ile Met Arg Ser Glu Arg Pro Leu Thr Ser Gly Val Tyr Met Gly Asn

115 120 125

Leu Thr Ala Gln Gln Leu Asp Gln Arg Ser Gln Ile Leu Gln Met Val

130 135 140

Gly Met Arg Arg Pro Gln Gln Ser Ala Asn Gly Val Val Arg Val Trp

145 150 155 160

Asp Val Lys Asp Ser Ser Leu Leu Asn Asn Gln Phe Gly Thr Met Pro

165 170 175

Ser Leu Thr Met Ala Cys Met Ala Lys Gln Ser Gln Thr Ser Leu Asn

180 185 190

Asp Val Val Gln Ala Leu Thr Asp Leu Gly Leu Leu Tyr Thr Val Lys

195 200 205

Tyr Pro Asn Leu Ser Asp Leu Glu Arg Leu Lys Asp Lys His Pro Val
 210 215 220
 Leu Gly Val Ile Thr Glu Gln Gln Ser Ser Ile Asn Ile Ser Gly Tyr
 225 230 235 240
 Asn Phe Ser Leu Gly Ala Ala Val Lys Ala Gly Ala Ala Leu Leu Asp
 245 250 255
 Gly Gly Asn Met Leu Glu Ser Ile Leu Ile Lys Pro Ser Asn Ser Glu
 260 265 270
 Asp Leu Leu Lys Ala Val Leu Gly Ala Lys Lys Lys Leu Asn Met Phe
 275 280 285
 Val Ser Asp Gln Val Gly Asp Arg Asn Pro Tyr Glu Asn Ile Leu Tyr
 290 295 300
 Lys Val Cys Leu Ser Gly Glu Gly Trp Pro Tyr Ile Ala Cys Arg Thr
 305 310 315 320
 Ser Val Val Gly Arg Ala Trp Glu Asn Thr Thr Ile Asp Leu Thr Asn
 325 330 335
 Glu Arg Pro Met Ala Asn Ser Pro Lys Pro Ala Pro Gly Ala Ala Gly
 340 345 350
 Pro Pro Gln Val Gly Leu Ser Tyr Ser Gln Thr Met Leu Leu Lys Asp
 355 360 365
 Leu Met Gly Gly Ile Asp Pro Asn Ala Pro Thr Trp Ile Asp Ile Glu
 370 375 380
 Gly Arg Phe Asn Asp Pro Val Glu Ile Ala Ile Phe Gln Pro Gln Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Tyr Ile His Phe Tyr Arg Glu Pro Thr Asp Gln Lys Gln Phe
 405 410 415
 Lys Gln Asp Ser Lys Tyr Ser His Gly Met Asp Leu Ala Asp Leu Phe
 420 425 430
 Asn Ala Gln Pro Gly Leu Thr Ser Ser Val Ile Gly Ala Leu Pro Gln
 435 440 445
 Gly Met Val Leu Ser Cys Gln Gly Ser Asp Asp Ile Arg Lys Leu Leu

450 455 460
 Asp Ser Gln Asn Arg Arg Asp Ile Lys Leu Ile Asp Val Glu Met Thr
 465 470 475 480
 Lys Glu Ala Ser Arg Glu Tyr Glu Asp Lys Val Trp Asp Lys Tyr Gly
 485 490 495
 Trp Leu Cys Lys Met His Thr Gly Ile Val Arg Asp Lys Lys Lys Lys

 500 505 510
 Glu Val Thr Pro His Cys Ala Leu Met Asp Cys Ile Ile Phe Glu Ser
 515 520 525
 Ala Ser Lys Ala Arg Leu Pro Asp Leu Lys Thr Val His Asn Ile Leu
 530 535 540

Pro His Asp Leu Ile Phe Arg Gly Pro Asn Val Val Thr Leu

545 550 555

<210> 16

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GP protein of the MP strain of LCMV

<400> 16

Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp

1 5 10 15

Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile

20 25 30

Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Ile Ser

35 40 45

Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asp Gly

50 55 60

Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Arg Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp

65 70 75 80

Met Ser Tyr Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn

85 90 95

Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Thr Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe

100 105 110
Thr Asn Asp Ser Ile Ile Thr His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala

115 120 125
Leu Asn Lys Arg Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser

130 135 140
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Val Pro Ser Tyr Lys Ala Val Ser Cys

145 150 155 160
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asn

165 170 175
Ala Gln Ser Ala Leu Ser Gln Cys Lys Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu

180 185 190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp

195 200 205
Gly Trp Thr Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Asn

210 215 220
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg

225 230 235 240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys

245 250 255
Thr Arg Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu

260 265 270
Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys

275 280 285
Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val

290 295 300
Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg

305 310 315 320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Glu Asp Val

325 330 335
Glu Ser Ala Leu His Leu Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser

340 345 350

Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
355 360 365
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
370 375 380
Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Ser Asn Gly Ser Tyr Leu
385 390 395 400
Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
405 410 415
Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
420 425 430
Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
435 440 445
Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Arg Ile Pro Thr His Arg His Ile
450 455 460
Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Ser Lys Gly Ile
465 470 475 480
Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Glu Thr Thr Trp Lys
485 490 495
Arg Arg

<210> 17

<211> 2209

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> L protein of the MP strain of LCMV

<400> 17

Met Asp Glu Ala Ile Ser Glu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Asn His Ile
1 5 10 15
Glu Gln Asp Glu Arg Leu Ser Arg Gln Lys Leu Asn Phe Leu Gly Gln
20 25 30
Arg Glu Pro Arg Met Val Leu Ile Glu Gly Leu Lys Leu Leu Ser Arg
35 40 45

Cys Ile Glu Ile Asp Ser Ala Asp Lys Ser Gly Cys Ile His Asn His

50

55

60

Asp Asp Lys Ser Val Glu Ala Ile Leu Ile Glu Ser Gly Ile Val Cys

65

70

75

80

Pro Gly Leu Pro Leu Ile Ile Pro Asp Gly Tyr Lys Leu Ile Asp Asn

85

90

95

Ser Leu Ile Leu Leu Glu Cys Phe Val Arg Ser Thr Pro Ala Ser Phe

100

105

110

Glu Lys Lys Phe Ile Glu Asp Thr Asn Lys Leu Ala Cys Ile Lys Glu

115

120

125

Asp Leu Ala Ile Ala Gly Ile Thr Leu Val Pro Ile Val Asp Gly Arg

130

135

140

Cys Asp Tyr Asp Asn Ser Phe Met Pro Glu Trp Val Asn Phe Lys Phe

145

150

155

160

Arg Asp Leu Leu Phe Lys Leu Leu Glu Tyr Ser Ser Gln Asp Glu Lys

165

170

175

Val Phe Glu Glu Ser Glu Tyr Phe Arg Leu Cys Glu Ser Leu Lys Thr

180

185

190

Thr Val Asp Lys Arg Ser Gly Ile Asp Ser Met Lys Ile Leu Lys Asp

195

200

205

Ala Arg Ser Phe His Asn Asp Glu Ile Met Lys Met Cys His Asp Gly

210

215

220

Val Asn Pro Asn Met Asn Cys Asp Asp Val Val Leu Gly Ile Asn Ser

225

230

235

240

Leu Tyr Ser Arg Phe Arg Arg Asp Leu Glu Thr Gly Lys Leu Lys Arg

245

250

255

Ser Phe Gln Lys Ile Asn Pro Gly Asn Leu Ile Lys Glu Phe Ser Glu

260

265

270

Leu Tyr Glu Thr Leu Ala Asp Ser Asp Asp Ile Ser Ala Leu Ser Lys

275

280

285

Glu Ala Val Glu Ser Cys Pro Leu Met Arg Phe Ile Thr Ala Asp Thr

290 295 300
 His Gly Tyr Glu Arg Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Tyr Glu Arg Leu

 305 310 315 320
 Leu Ser Met Leu Asn Lys Val Lys Ser Leu Lys Leu Leu Asn Thr Arg
 325 330 335
 Arg Arg Gln Leu Leu Asn Leu Asp Val Leu Cys Leu Ser Ser Leu Ile
 340 345 350
 Lys Gln Ser Lys Leu Lys Gly Ser Lys Asn Asp Lys His Trp Val Gly
 355 360 365
 Cys Cys Tyr Gly Ser Val Asn Asp Arg Leu Val Ser Phe His Ser Thr

 370 375 380
 Lys Glu Glu Phe Ile Arg Leu Leu Arg Asn Arg Arg Lys Ser Lys Ala
 385 390 395 400
 Tyr Arg Lys Val Ser Leu Glu Asp Leu Phe Arg Thr Ser Ile Asn Glu
 405 410 415
 Phe Ile Leu Lys Val Gln Arg Cys Leu Ser Val Val Gly Leu Ser Phe
 420 425 430
 Gly His Tyr Gly Leu Ser Glu His Leu Glu His Glu Cys His Ile Pro

 435 440 445
 Phe Ile Glu Phe Glu Asn Phe Met Arg Ser Gly Thr His Pro Ile Met
 450 455 460
 Tyr Tyr Thr Lys Phe Glu Asp Tyr Asp Phe Gln Pro Asn Thr Glu Gln
 465 470 475 480
 Leu Arg Asn Met His Ser Leu Lys Arg Leu Ser Ser Val Cys Leu Ala
 485 490 495
 Leu Thr Asn Ser Met Lys Thr Ser Ser Val Ala Arg Leu Arg Gln Asn

 500 505 510
 Gln Leu Gly Ser Val Arg Tyr Gln Val Val Glu Cys Lys Glu Val Phe
 515 520 525
 Cys Gln Val Ile Lys Leu Asp Ser Glu Glu Tyr His Leu Leu Tyr Gln
 530 535 540

Lys Thr Gly Glu Ser Ser Arg Cys Tyr Ser Ile Gln Gly Pro Asn Gly
 545 550 555 560
 His Leu Ile Ser Phe Tyr Ala Asp Pro Lys Arg Phe Phe Leu Pro Ile

 565 570 575
 Phe Ser Asp Glu Val Leu His Asn Met Ile Asp Thr Met Ile Ser Trp
 580 585 590
 Ile Arg Ser Cys Pro Asp Leu Lys Asp Ser Ile Asp Asp Val Glu Ile
 595 600 605
 Ala Leu Arg Thr Leu Leu Leu Leu Met Leu Thr Asn Pro Thr Lys Arg
 610 615 620
 Asn Gln Lys Gln Val Gln Asn Ile Arg Tyr Leu Val Met Ala Ile Val

 625 630 635 640
 Ser Asp Phe Ser Ser Thr Ser Leu Met Asp Lys Leu Lys Glu Asp Leu
 645 650 655
 Ile Thr Pro Ala Glu Lys Val Val Tyr Lys Leu Leu Arg Phe Leu Ile
 660 665 670
 Lys Thr Val Phe Gly Thr Gly Glu Lys Val Leu Leu Ser Ala Lys Phe
 675 680 685
 Lys Phe Met Leu Asn Val Ser Tyr Leu Cys His Leu Ile Thr Lys Glu

 690 695 700
 Thr Pro Asp Arg Leu Thr Asp Gln Ile Lys Cys Phe Glu Lys Phe Phe
 705 710 715 720
 Glu Pro Lys Ser Glu Phe Gly Phe Phe Val Asn Pro Lys Glu Ser Ile
 725 730 735
 Thr Pro Glu Glu Glu Cys Val Phe Tyr Asp Gln Met Lys Lys Phe Thr
 740 745 750
 Gly Lys Glu Val Asp Cys Gln Arg Thr Thr Pro Gly Val Asn Leu Glu

 755 760 765
 Ala Phe Ser Met Met Val Ser Ser Phe Asn Asn Gly Thr Leu Ile Phe
 770 775 780
 Lys Gly Glu Lys Arg Leu Asn Ser Leu Asp Pro Met Thr Asn Ser Gly

785 790 795 800
 Cys Ala Thr Ala Leu Asp Leu Ala Ser Asn Lys Ser Val Val Val Asn
 805 810 815
 Lys His Leu Asn Gly Glu Arg Leu Leu Glu Tyr Asp Phe Asn Lys Leu

 820 825 830
 Leu Val Ser Ala Val Ser Gln Ile Thr Glu Ser Phe Met Arg Lys Gln
 835 840 845
 Lys Tyr Lys Leu Asn His Ser Asp Tyr Glu Tyr Lys Val Ser Lys Leu
 850 855 860
 Val Ser Arg Leu Val Ile Gly Ser Lys Glu Thr Glu Ala Gly Lys Leu
 865 870 875 880
 Glu Gly Asp Ser Ala Asp Ile Cys Phe Asp Gly Glu Glu Glu Thr Ser

 885 890 895
 Phe Phe Lys Asn Leu Glu Asp Lys Val Asn Ser Thr Ile Lys Arg Tyr
 900 905 910
 Glu Arg Ser Lys Lys Thr Asn Glu Gly Glu Asn Glu Val Gly Phe Glu
 915 920 925
 Asn Thr Lys Gly Leu His His Leu Gln Thr Ile Leu Ser Gly Lys Met
 930 935 940
 Ala Tyr Leu Arg Lys Val Ile Leu Ser Glu Ile Ser Phe His Leu Val

 945 950 955 960
 Glu Asp Phe Asp Pro Ser Cys Leu Thr Asn Asp Asp Met Lys Phe Ile
 965 970 975
 Cys Glu Ala Ile Glu Thr Ser Thr Glu Leu Ser Pro Leu Tyr Phe Thr
 980 985 990
 Ser Ala Val Lys Glu Gln Cys Gly Leu Asp Glu Met Ala Lys Asn Leu
 995 1000 1005
 Cys Arg Lys Phe Phe Ser Glu Gly Asp Trp Phe Ser Cys Met Lys

 1010 1015 1020
 Met Ile Leu Leu Gln Met Asn Ala Asn Ala Tyr Ser Gly Lys Tyr
 1025 1030 1035

Arg His	Met Gln Arg Gln Gly	Leu Asn Phe Lys Phe	Asp Trp Asp
1040	1045	1050	
Lys Leu	Glu Glu Asp Val Arg	Ile Ser Glu Arg Glu	Ser Asn Ser
1055	1060	1065	
Glu Ser	Leu Ser Lys Ala Leu	Ser Leu Thr Lys Cys	Met Ser Ala
1070	1075	1080	
Ala Leu	Lys Asn Leu Cys Phe	Tyr Ser Glu Glu Ser	Pro Thr Ser
1085	1090	1095	
Tyr Thr	Ser Val Gly Pro Asp	Ser Gly Arg Leu Lys	Phe Ala Leu
1100	1105	1110	
Ser Tyr	Lys Glu Gln Val Gly	Gly Asn Arg Glu Leu	Tyr Ile Gly
1115	1120	1125	
Asp Leu	Arg Thr Lys Met Phe	Thr Arg Leu Ile Glu	Asp Tyr Phe
1130	1135	1140	
Glu Ser	Phe Ser Ser Phe Phe	Ser Gly Ser Cys Leu	Asn Asn Asp
1145	1150	1155	
Lys Glu	Phe Glu Asn Ala Ile	Leu Ser Met Thr Ile	Asn Val Arg
1160	1165	1170	
Glu Gly	Leu Leu Asn Tyr Ser	Met Asp His Ser Lys	Trp Gly Pro
1175	1180	1185	
Met Met	Cys Pro Phe Leu Phe	Leu Met Leu Leu Gln	Asn Leu Lys
1190	1195	1200	
Leu Gly	Asp Asp Gln Tyr Val	Arg Ser Gly Lys Asp	His Ile Ser
1205	1210	1215	
Thr Leu	Leu Thr Trp His Met	His Lys Leu Val Glu	Val Pro Phe
1220	1225	1230	
Pro Val	Val Asn Ala Met Met	Lys Ser Tyr Ile Lys	Ser Lys Leu
1235	1240	1245	
Lys Leu	Leu Arg Gly Ser Glu	Thr Thr Val Thr Glu	Arg Ile Phe
1250	1255	1260	
Arg Glu	Tyr Phe Glu Leu Gly	Ile Val Pro Ser His	Ile Ser Ser

1265	1270	1275
Leu Ile Asp Met Gly Gln Gly	Ile Leu His Asn Ala	Ser Asp Phe
1280	1285	1290
Tyr Gly Leu Ile Ser Glu Arg	Phe Ile Asn Tyr Cys	Ile Gly Val
1295	1300	1305
Ile Phe Gly Glu Arg Pro Glu	Ser Tyr Thr Ser Ser	Asp Asp Gln
1310	1315	1320
Ile Thr Leu Phe Asp Arg Arg	Leu Ser Glu Leu Val	Asp Ser Asp
1325	1330	1335
Pro Glu Glu Val Leu Val Leu	Leu Glu Phe His Ser	His Leu Ser
1340	1345	1350
Gly Leu Leu Asn Lys Phe Ile	Ser Pro Lys Ser Val	Val Gly Arg
1355	1360	1365
Phe Ala Ala Glu Phe Lys Ser	Arg Phe Tyr Val Trp	Gly Glu Glu
1370	1375	1380
Val Pro Leu Leu Thr Lys Phe	Val Ser Ala Ala Leu	His Asn Val
1385	1390	1395
Lys Cys Lys Glu Pro His Gln	Leu Cys Glu Thr Ile	Asp Thr Ile
1400	1405	1410
Ala Asp Gln Ala Val Ala Asn	Gly Val Pro Val Ser	Leu Val Asn
1415	1420	1425
Cys Ile Gln Lys Arg Thr Leu	Asp Leu Leu Lys Tyr	Ala Asn Phe
1430	1435	1440
Pro Leu Asp Pro Phe Leu Leu	Asn Thr Asn Thr Asp	Val Lys Asp
1445	1450	1455
Trp Leu Asp Gly Ser Arg Gly	Tyr Arg Ile Gln Arg	Leu Ile Glu
1460	1465	1470
Glu Leu Cys Pro Ser Glu Thr	Lys Val Met Arg Arg	Leu Val Arg
1475	1480	1485
Arg Leu His His Lys Leu Lys	Asn Gly Glu Phe Asn	Glu Glu Phe
1490	1495	1500

Phe Leu	Asp Leu Phe Asn Arg	Asp Lys Lys Glu Ala	Ile Leu Gln
1505	1510	1515	
Leu Gly	Asn Ile Leu Gly Leu	Glu Glu Asp Leu Ser	Gln Leu Ala
1520	1525	1530	
Asn Ile	Asn Trp Leu Asn Leu	Asn Glu Leu Phe Pro	Leu Arg Met
1535	1540	1545	
Val Leu	Arg Gln Lys Val Val	Tyr Pro Ser Val Met	Thr Phe Gln
1550	1555	1560	
Glu Glu	Arg Ile Pro Ser Leu	Ile Lys Thr Leu Gln	Asn Lys Leu
1565	1570	1575	
Cys Ser	Lys Phe Thr Arg Gly	Ala Gln Lys Leu Leu	Ser Glu Ala
1580	1585	1590	
Ile Asn	Lys Ser Ala Phe Gln	Ser Cys Ile Ser Ser	Gly Phe Ile
1595	1600	1605	
Gly Leu	Cys Lys Thr Leu Gly	Ser Arg Cys Val Arg	Asn Lys Asn
1610	1615	1620	
Arg Asp	Asn Leu Tyr Ile Arg	Lys Val Leu Glu Asp	Leu Ala Met
1625	1630	1635	
Asp Ala	His Val Thr Ala Ile	His Arg His Asp Gly	Ile Met Leu
1640	1645	1650	
Tyr Ile	Cys Asp Arg Gln Ser	His Pro Glu Ala His	Cys Asp His
1655	1660	1665	
Ile Ser	Leu Leu Arg Pro Leu	Leu Trp Asp Tyr Ile	Cys Ile Ser
1670	1675	1680	
Leu Ser	Asn Ser Phe Glu Leu	Gly Val Trp Val Leu	Ala Glu Pro
1685	1690	1695	
Val Lys	Gly Lys Asn Glu Gly	Ser Ser Ser Leu Lys	His Leu Asn
1700	1705	1710	
Pro Cys	Asp Tyr Val Ala Arg	Lys Pro Glu Ser Ser	Arg Leu Leu
1715	1720	1725	
Glu Asp	Lys Ile Ser Leu Asn	His Val Ile Gln Ser	Val Arg Arg

1730	1735	1740
Leu Tyr Pro Lys Ile Tyr Glu Asp Gln Leu Leu Pro Phe Met Ser		
1745	1750	1755
Asp Met Ser Ser Lys Asn Met Arg Trp Ser Pro Arg Ile Lys Phe		
1760	1765	1770
Leu Asp Leu Cys Val Leu Ile Asp Ile Asn Ser Glu Ser Leu Ser		
1775	1780	1785
Leu Ile Ser His Val Val Lys Trp Lys Arg Asp Glu His Tyr Thr		

1790	1795	1800
Val Leu Phe Ser Asp Leu Val Asn Ser His Gln Arg Ser Asp Ser		
1805	1810	1815
Ser Leu Val Asp Glu Phe Val Val Ser Thr Arg Asp Val Cys Lys		
1820	1825	1830
Asn Phe Leu Lys Gln Val Tyr Phe Glu Ser Phe Val Arg Glu Phe		
1835	1840	1845
Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu Gly Ser Phe Ser Trp Phe Pro His		

1850	1855	1860
Lys Asp Met Met Pro Ser Glu Asp Gly Ala Glu Ala Leu Gly Pro		
1865	1870	1875
Phe Gln Ser Phe Ile Leu Lys Val Val Asn Lys Asn Met Glu Arg		
1880	1885	1890
Pro Met Phe Arg Asn Asp Leu Gln Phe Gly Phe Gly Trp Phe Ser		
1895	1900	1905
Tyr Arg Leu Gly Asp Ile Val Cys Asn Ala Ala Met Leu Ile Lys		

1910	1915	1920
Gln Gly Leu Thr Asn Pro Lys Ala Phe Lys Ser Leu Arg Asn Leu		
1925	1930	1935
Trp Asp Tyr Met Ile Asn Asn Thr Glu Gly Val Leu Glu Phe Ser		
1940	1945	1950
Ile Thr Val Asp Phe Thr His Asn Gln Asn Asn Thr Asp Cys Leu		
1955	1960	1965

Arg Lys Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Lys Cys Gln Leu Gln Gly

1970

1975

1980

Pro Gly Val Ala Glu Phe Leu Ser Cys Ser His Leu Phe Lys Gly

1985

1990

1995

Glu Val Asp Arg Arg Phe Leu Asp Glu Cys Leu His Leu Leu Arg

2000

2005

2010

Ser Asp Ser Ile Phe Lys Val Asn Asp Gly Val Phe Asp Ile Arg

2015

2020

2025

Ser Glu Glu Phe Glu Asp Tyr Met Glu Asp Pro Leu Ile Leu Gly

2030

2035

2040

Asp Ser Leu Glu Leu Glu Leu Ile Gly Ser Arg Lys Ile Leu Asp

2045

2050

2055

Gly Ile Arg Ser Leu Asp Phe Glu Arg Ile Gly Pro Glu Trp Glu

2060

2065

2070

Pro Val Pro Leu Thr Val Arg Met Gly Ala Leu Phe Glu Gly Arg

2075

2080

2085

Ser Leu Val Gln Asn Ile Val Val Lys Leu Glu Thr Lys Asp Met

2090

2095

2100

Arg Val Phe Leu Ala Glu Leu Glu Gly Tyr Gly Asn Phe Asp Asp

2105

2110

2115

Val Leu Gly Ser Leu Leu Leu His Arg Phe Arg Thr Gly Glu His

2120

2125

2130

Leu Gln Gly Ser Glu Ile Ser Thr Ile Leu Gln Glu Leu Cys Ile

2135

2140

2145

Asp Arg Ser Ile Leu Leu Val Pro Leu Ser Leu Val Pro Asp Trp

2150

2155

2160

Phe Thr Phe Lys Asp Cys Arg Leu Cys Phe Ser Lys Ser Lys Asn

2165

2170

2175

Thr Val Met Tyr Glu Thr Val Val Gly Lys Tyr Arg Leu Lys Gly

2180

2185

2190

Lys Ser Cys Asp Asp Trp Leu Thr Lys Ser Val Val Glu Glu Ile

2195 2200 2205

Asp

<210> 18

<211> 90

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Z protein of the MP strain of LCMV

<400> 18

Met Gly Gln Gly Lys Ser Lys Glu Gly Arg Asp Ala Ser Asn Thr Ser

1 5 10 15

Arg Ala Glu Ile Leu Pro Asp Thr Thr Tyr Leu Gly Pro Leu Asn Cys

 20 25 30

Lys Ser Cys Trp Gln Arg Phe Asp Ser Leu Val Arg Cys His Asp His

 35 40 45

Tyr Leu Cys Arg His Cys Leu Asn Leu Leu Leu Ser Val Ser Asp Arg

 50 55 60

Cys Pro Leu Cys Lys His Pro Leu Pro Thr Lys Leu Lys Ile Ser Thr

65 70 75 80

Ala Pro Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu

 85 90

<210> 19

<211> 7115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Junin virus Candid No.1 L segment

<400> 19

gcgcaccggg gatcctaggc gtaacttcat cattaaaatc tcagattctg ctctgagtgt 60

gacttactgc gaagaggcag acaaatgggc aactgcaacg gggcatccaa gtctaaccag 120

ccagactcct caagagccac acagccagcc gcagaattta ggagggtagc tcacagcagt 180

ctatatggta gatataactg taagtgtctg tggtttgctg ataccaattt gataacctgt 240

aatgatcact acctttgttt aagggtgcat cagggtatgt taaggaattc agatctctgc 300

aatatctgct ggaagccctt gccaccaca atcacagtac cggaggagcc aacagcacca 360
ccaccatagg cagactgcac agggtcagac ccgaccccc ggggggcccc catggggacc 420
ccccgtgggg gaaccccggt ggtgatgcgc cattagtcaa tgtctttgat ctgactttg 480
tgcttcagtg gcctgcatgt caccctttt aatctgaact gcccttgggg atctgatatc 540

agcaggtcat ttaaagatct gctgaatgcc accttgaat ttgagaattc caaccagtca 600
ccaaatttat caagtgaacg gatcaactgc tctttgtgta gatcataaac gaggacaaag 660
tcctcttgct gaaataatat tgtttgtgat gttgttttta gataaggcca tagttggctt 720
aataaggttt ccacactatc aatgtcctct agtgcctcaa ttgccttgac tatgacatcc 780
ccagacaact caactctata tgttgacaac ctttcattac ctctgtaaaa gataccctct 840
ttcaagacaa gaggttctcc tgggttatct ggcccaatga ggtcatatgc atacttgta 900
cttagttcag aataaaagtc accaaagttg aacttaacat ggctcagaat attgtcatca 960

tttgtgcag cgtagcctgc atcaataaac aagccagcta ggtcaaagct ctcattgcct 1020
gtgaacaatg gtaggctagc gataaccagt gcaccatcca acaatgagtg gcttcctca 1080
gaccagaaa cacattgact cattgcatcc acattcagct ctaattcagg ggtaccgaca 1140
tcattcactc ctagtgaact gacaatgggt taactgtaca ccattttct tctaagttta 1200
aattttgtcg aaactcgtgt gtgttctact tgaatgatca attttagttt cacagcttct 1260
tggaagcaa cattgcgcaa cacagtgtgc aggtccatca tgtcttcctg aggcaacaag 1320
gagatgttgt caacagagac acctcaagg aaaacctga tattatcaa gctagaaact 1380

acataacca ttgcaatgtc ttcaacaaac attgctcttg ataactttatt attcctaact 1440
gacaaggtaa aatctgtgag ttacgttaga tctacttgac tgtcatcttc tagatctaga 1500
acttcattga accaaaagaa ggatttgaga cagcatgttg acatgactag tgggtttatc 1560
atcgaagata agacaacttg caccatgaag ttcttgcaaa cttgctgtgg gctgatgcca 1620
acttcccaat ttgtatactc tgactgtcta acatgggctg aagcgcaatc actctgtttc 1680
acaatataaa cattattatc tcttactttc aataagtac ttataatccc taagttttca 1740
ttcatcatgt cttaggccac acagacatct agaaacttga gtcttccact atccaaagat 1800

ctgttcactt gaagatcatt cataaagggt gccaaatgtt cttcaaatag tttggggtaa 1860
tttcttgta tagaatgcaa tacatgggtc atgcctaatt ggtcttctat ctgtcgtact 1920
gctttgggtt taacagccca gaagaaattc ttattacata agaccagagg ggcctgtgga 1980
ctcttaatat cagaaaacac ccactccctt aactcacagg catttgcag caccaaagag 2040
aagtaatccc acaaaattgg tttagaaaat tggttaactt ctttaagtga tttttgacag 2100
taaataactt taggctttct ctcaaaaat ccacaaagac atggcattat tcgagtaaat 2160

atgtccttta tatacagaaa tccgccttta ccatccctaa cacacttact ccccatactc 2220

ttacaaaacc caatgaagcc tgaggcaaca gaagactgaa atgcagattt gttgattgac 2280

tctgccaaga tcttcttcac gccttttttg aaattttcttg acagcctgga ctgtattgtc 2340

cttatcaatg ttggcatctc tcttttctct aacactcttc gacttgtcat gagtttggtc 2400

ctcaagacca acctcaagtc cccaaagctc gctaaattga cccatctgta gtctagagtt 2460

tgtctgattt catcttctact acaccgggca tattgcagga atccggataa agcctcatcc 2520

cctccctctg ttatcaagtt gataaggttt tctcaaaga ttttgcctct cttaatgtca 2580

ttgaacactt tctctgcgca gtctcttata aacattgtct ccttatcatc agaaaaata 2640

gcttcaattt tctctgttag acggtiaccct ctgacccat caaccagtc tttgacatct 2700

tgttcttcaa tagctccaaa cggagtctct ctgtatccag agtatctaata caattggttg 2760

actctaattg aaatctttga cactatatga gtgctaacc cattagcaat acattgatca 2820

caaattgtgt ctatggcttc tgacagttgt gtggagttt tacacttaac gttgtgtaga 2880

gcagcagaca caaacttggg gagtaaagga gtctcttcac ccatgacaaa aaatcttgac 2940

ttaaactcag caacaaaagt tcttatcaca ctctttgggc tgataaactt gtttaattta 3000

gaagataaga attcatggaa gcacaccatt tccagcagtt ctgtcctgtc ttgaaacttt 3060

tcatcactaa ggcaaggaat ttttataagg ctaacctggt catcgttgga ggtataagtg 3120

acaggtatca catcataca taagtcaggt gcataacaca gaaattgttc agtaattagc 3180

ccataataat ctgatgtgtt gtgcaagatt ccttggtcca tgtccaagac agacattata 3240

tggctgggga cctggctcct tgactgcaga tactggtgaa aaaactcttc accaactata 3300

gtacagtcac aaccattaa acctaaagat ctcttcaatt tccctacaca gtaggcttct 3360

gcaacattaa ttggaacttc aacgacctta tgaagatgcc atttgagaat gttcattact 3420

ggttcaagat tcacctttgt tctatctctg ggattcttca atttcaatgt gtacaaaaaa 3480

gaaaggaaaa gtgctgggct catagttggt ccccatgttg agtggtcata tgaacaggac 3540

aagtcaccat tgtaacagc cattttcata tcacagattg caggttcgaa ttccttttct 3600

gaattcaagc atgtgtattt cattgaacta cccacagctt ctgagaagtc ttcaactaac 3660

ctggtcatca gcttagtgtt gaggtctccc acatacagtt ctctatttga gccaacctgc 3720

tccttataac ttagtccaaa tttaagttc cctgtatttg agctgatgct tgtgaactct 3780

gtaggagagt cgctgaata gaaacataaa ttccttaggg ctgcatttgt aaaataactt 3840

ttgtctagct tatcagcaat ggcttcagaa ttgctttccc tggactaag ccgaacctca 3900

tccttttagtc tcagaacttc actggaaaag cccaatctag atctacttct atgctcataa	3960
ctaccaaat tctgatcata atgtccttga attaaaagat acttgaagca ttcaaagaat	4020
tcatcttctt ggtaggctat tgttgtcaaa ttttttaata acaaacccea agggcagatg	4080
tcctgcggtg cticaagaaa ataagtcaat ttaaatggag atagataaac agcatcacat	4140
aactctttat acacatcaga cctgagcaca tctggatcaa aatccttcac ctcatgcatt	4200
gacacctctg ctttaatctc tctcaacact ccaaaagggg cccacaatga ctcaagagac	4260
tctcgctcat caacagatgg attttttgat ttcaacttgg tgatctcaac ttttgtcccc	4320
tcactattag ccatcttggc tagtgtcatt tgtacgtcat ttctaatacc ctcaaaggcc	4380
cttacttgat ccctcgttaa actctcatal atcactgata attcttcttg attggttctg	4440
gttcttgaac cgggtgtcac aagacctgtt agatttttta atattaagta gtccatggaa	4500
tcaggatcaa gattatacct gccttttgtt ttaaacctct cagccatagt agaaacgcat	4560
gttgaacaa gtttctcctt atcataaaca gaaagaatat ttccaagttc gtcgagcttg	4620
gggattacca cacttttatt gcttgacaga tccagagctg tgctagtgat gttaggcctg	4680
tagggattgc ttttcagttc acctgtaact ttaagtcttc ctctattgaa gagagaaatg	4740
cagaaggaca aaatctcttt acacactcct ggaatttgag tatctgagga agtcttagcc	4800
tctttggaaa agaatctgtc caatcctctt atcatggtgt cctcttgttc cagtgttaga	4860
ctcccactta gaggggggtt tacaacaaca caatcaaact tgactttggg ctcaataaac	4920
ttctcaaac actttatttg atctgtcagg cgatcaggtg tctctttggt taccaagtga	4980
cacagataac taacatttaa tagatattta aaccttcttg caaagtaaag atctgcatct	5040
tccccctcac ccaaaattgt ctggaaaagt tccacagcca tcctctgaat cagcacctct	5100
gatccagaca tgcagtcgac ccttaacttt gacatcaaat ccacatgatg gatttgattt	5160
gcatatgcca tcaagaaata tcttagacct tgtaaaaatg tctggttcct tttggaagg	5220
gaacagagta cagctaacac taacaatctt aatattggcc ttgtcattgt catgagttcg	5280
tggctaaaat ccaaccagct ggtcatttcc tcacacattt caattaacac atcctccgaa	5340
aatataggca ggaaaaatct ctttggatca cagtaaaaag agccttgttc ttccaatacc	5400
ccattgatgg atagatagat agaatagcac ctgacttct cacctgtttt ttggtaaac	5460
aagagaccaa atgtattctt tgtcagatga aatctttgta cataacactc tcttagtcta	5520
acattcccaa aatatctaga atactctctt tcattgatta acaatcgga ggaaaatgat	5580
gtcttcacg agttgaccaa tgcaaggga atggaggaca aaatcctaaa taatttcttc	5640
tgctcacctt ccaataagct gctgaatggc tgatgtctac agattttctc aaattccttg	5700
ttaatagtat atctcatcac tggctgtca gaaacaagtg cctgagctaa aatcatcaag	5760

ctatccatat cagggtgttt tattagtttt tccagctgtg accagagatc ttgatgagag 5820

ttcttcaatg ttctggaaca cgcttgaacc cacttggggc tggcatcaa ttcttcctt 5880

attagtttaa tcgcctccag aatatctaga agtctgtcat tgactaacat taacatttgt 5940

ccaacaacta ttcccgcatt tcttaacctt acaattgcat catcatgcgt ttgaaaaga 6000

tcacaaagta aattgagtaa aactaagtcc agaaacagta aagtgtttct cctggtgttg 6060

aaaactttta gacctttcac ttgtttacac acggaaaggg cttgaagata acacctctct 6120

acagcatcaa tagatataga attctcatct gactggcttt ccatgttgac ttcattctatt 6180

ggatgcaatg cgatagagta gactacatcc atcaacttgt ttgcacaaaa agggcagctg 6240

ggcacatcac tgtctttgtg gcttcctaata aagatcaagt cattataag cttagacttt 6300

tgtgaaaatt tgaatttccc caactgcttg tcaaaaatct ccttcttaaa ccaaacctt 6360

aactttatga gttcttctct tatgacagat tctctaatgt ctctctaac cccaacaaag 6420

agggatcat ttaacctctc atcataaccc aaagaattct tttcaagca ttcgatgttt 6480

tctaatecca agctctggtt tttgtgttg gacaaactat ggatcaatcg ctggtattct 6540

tgttcttcaa tattaatctc ttgcataaat ttgatttct ttaggatgtc gatcagcaac 6600

caccgaactc tttaacaac ccaatcagca aggaatctat tgctgtagct agatctgcca 6660

tcaaccacag gaaccaacgt aatccctgcc cttagtaggt cggactttag gtttaagagc 6720

tttgacatgt cactcttcca ttttctctca aactcatcag gattgacct aacaaaggtt 6780

tccaatagga tgagtgtttt ccctgtgagt ttgaagccat ccggaatgac ttttggaagg 6840

gtgggacata gtatgccata gtcagacagg atcacatcaa caaacttctg atctgaattg 6900

atctgacagg cggtgcctc acaggactca agctctacta aacttgacag aagtttgaac 6960

ccttccaaca acagagagct ggggtgatgt tgagataaaa agatgtcctt ttggtatgct 7020

agctcctgtc tttctgaaa atgctttcta ataagcttt ttatttcatt tactgattec 7080

tccatgctca agtgccgcct aggatcctcg gtgcg 7115

<210> 20

<211> 3411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Junin virus Candid No. 1 S segment

<400> 20

gcgcaccggg gatcctagcg gattttggtt acgctataat tgtaactgtt ttctgtttgg 60

acaacatcaa aaacatccat tgcacaatgg ggcagttcat tagcttcatg caagaaatac 120

caaccttttt gcaggaggct ctgaacattg ctcttgttgc agtcagtctc attgccatca	180
ttaagggtat agtgaacttg tacaaaagtg gtttattcca attctttgta ttcctagcgc	240
ttgcaggaag atcctgcaca gaagaagctt tcaaaatcgg actgcacact gagttccaga	300
ctgtgtcctt ctcaatgggt ggtctctttt ccaacaatcc acatgaccta cctttgttgt	360
gtaccttaaa caagagccat ctttacatta aggggggcaa tgcttcattt cagatcagct	420
ttgatgatat tgcagtattg ttgccacagt atgatgttat aatacaacat ccagcagata	480
tgagctgggt ttccaaaagt gatgatcaaa ttgtgtgtc tcagtggttc atgaatgctg	540
tgggacatga ttggcatcta gaccacat tctgtgttag gaaccgtgca aagacagaag	600
gcttcatctt tcaagtcaac acctccaaga ctggtgtcaa tggaaattat gctaagaagt	660
ttaagactgg catgcatcat ttatatagag aatatcctga ccttgccttg aatggcaaac	720
tgtgtctaat gaaggcaca cctaccagt ggccctctcca atgtccactc gaccacgtta	780
acacattaca cticcttaca agaggtaaaa acattcaact tccaaggagg tccttgaaag	840
cattcttctc ctggtctttg acagactcat cggcaagga taccctgga ggctattgtc	900
tagaagagtg gatgctcgta gcagccaaaa tgaagtgttt tggcaatact gctgtagcaa	960
aatgcaattt gaatcatgac tctgaattct gtgacatgtt gaggtctttt gattacaaca	1020
aaaatgctat caaaaccta atgatgaaa ctaagaaaca agtaaatctg atggggcaga	1080
caatcaatgc cctgatatct gacaatttat tgatgaaaaa caaaattagg gaactgatga	1140
gtgtccctta ctgcaattac aaaaaattt ggtatgtcaa ccacacactt tcaggacaac	1200
actcattacc aagggtctgg ttaataaaaa acaacagcta tttgaacatc tctgacttcc	1260
glaatgactg gatattagaa agtgacttct taatttctga aatgctaagc aaagagtatt	1320
cggacaggca gggtaaaact cctttgactt tagttgacat ctgtatttgg agcacagtat	1380
tcttcacagc gtcactcttc cttcacttgg tgggtatacc cteccacaga cacatcaggg	1440
gcgaagcatg ccttttgcca cacaggttga acagcttggg tggttgcaga tgtggttaagt	1500
accccaatct aaagaaacca acagtttggc gtagaggaca ctaagacctc ctgagggtcc	1560
ccaccagccc gggcactgcc cgggctgggtg tggccccca gtcgcggcc tggccgcgga	1620
ctggggaggc actgcttaca gtgcataggc tgccttcggg aggaacagca agctcgggtg	1680
taatagaggt gtaggttccct cctcatagag ctteccatct agcactgact gaaacattat	1740
gcagtctagc agagcacagt gtggttcaact ggaggccaac ttgaaggag tatccttttc	1800
cctctttttc ttattgacaa ccactccatt gtgatatttg cataagtac catatttctc	1860
ccagacctgt tgatcaaaact gcctggcttg ttcagatgtg agcttaacat caaccagttt	1920
aagatctctt cticcatgga ggtcaaacaa ctctctgatg tcatcggtac cttgagtagt	1980

cacaaccatg tctggaggca gcaagccgat cacgtaacta agaactcctg gcattgcatc 2040
 ttctatgtcc ttcattaaga tgccgtgaga gtgtctgcta ccatttttaa accctttctc 2100

atcatgtggt tttctgaagc agtgaatgta ctgcttacct gcaggttgga ataatgccat 2160
 ctcaacaggg tcagtggctg gtccttcaat gtcgagccaa aggggtgttg tggggtcgag 2220
 tttcccccact gcctctctga tgacagcttc ttgtatctct gtcaagttag ccaatctcaa 2280
 attctgaccg ttttttccg gctgtctagg accagcaact ggtttccttg tcagatcaat 2340
 acttgtgttg tcccatgacc tgccgtgat ttgtgatcta gaaccaatat aaggccaacc 2400
 atcgccagaa agacaaaagt tgtacaaaag gttttcataa ggatttctat tgcctggttt 2460
 ctcatcaata aacatgcctt ctcttcgttt aacctgaatg gttgatttta tgagggaaga 2520

gaagttttct ggggtgactc tgattgtttc caacatgttt ccaccatcaa gaatagatgc 2580
 tccagccttt actgcagctg aaagactgaa gttgtaacca gaaatattga tggagctttc 2640
 atctttagtc acaatctgaa ggcagtcatt ttcttgagtc agtctgtcaa ggtcacttaa 2700
 gtttgatac ttcacagtgt atagaagccc aagtgagggt aaagcttgta tgacactgtt 2760
 cattgtctca cctccttgaa cagtcattgca tgcaattgtc aatgcaggaa cagagccaaa 2820
 ctgattgttt agctttgaag ggtctttaac atcccatatc ctaccacac catttcccc 2880
 agtccttgc tgttgaaac ccagtgttct caatatctct gatcttttag caagttgtga 2940

ctgggacaag ttacccatgt aaacccctg agagcctgtc tctgtcttc ttatcttgtt 3000
 ttttaatttc tcaaggtcag acgccaactc catcagttca tccctccca gatctccac 3060
 ctgaaaact gtgtttcgtt gaacactcct catggacatg agtctgtcaa cctctttatt 3120
 caggtcctc aacttgttga ggtcttcttc ccccttttta gtctttctga gtgcccgctg 3180
 cacctgtgcc acttggttga agtcgatgct gtcagcaatt agcttgccgt ccttcaaac 3240
 atctgacttg acagtctgag tgaattggt caaacctctc ctttaaggact gagtccatct 3300
 aaagcttga acctccttgg agtgtgcat gccagaagt ctggtgattt tgatctagaa 3360

tagagtgtct cagtgaagt gttagacact atgcctagga tccactgtgc g 3411

<210> 21
 <211> 558
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NP protein of the Clone 13 strain of LCMV (GenBank Accession No.
 ABC96002.1; GI:86440166)
 <400> 21

Met Ser Leu Ser Lys Glu Val Lys Ser Phe Gln Trp Thr Gln Ala Leu
1 5 10 15
Arg Arg Glu Leu Gln Ser Phe Thr Ser Asp Val Lys Ala Ala Val Ile
20 25 30
Lys Asp Ala Thr Asn Leu Leu Asn Gly Leu Asp Phe Ser Glu Val Ser
35 40 45
Asn Val Gln Arg Ile Met Arg Lys Glu Lys Arg Asp Asp Lys Asp Leu
50 55 60
Gln Arg Leu Arg Ser Leu Asn Gln Thr Val His Ser Leu Val Asp Leu
65 70 75 80
Lys Ser Thr Ser Lys Lys Asn Val Leu Lys Val Gly Arg Leu Ser Ala
85 90 95
Glu Glu Leu Met Ser Leu Ala Ala Asp Leu Glu Lys Leu Lys Ala Lys
100 105 110
Ile Met Arg Ser Glu Arg Pro Gln Ala Ser Gly Val Tyr Met Gly Asn
115 120 125
Leu Thr Thr Gln Gln Leu Asp Gln Arg Ser Gln Ile Leu Gln Ile Val
130 135 140
Gly Met Arg Lys Pro Gln Gln Gly Ala Ser Gly Val Val Arg Val Trp
145 150 155 160
Asp Val Lys Asp Ser Ser Leu Leu Asn Asn Gln Phe Gly Thr Met Pro
165 170 175
Ser Leu Thr Met Ala Cys Met Ala Lys Gln Ser Gln Thr Pro Leu Asn
180 185 190
Asp Val Val Gln Ala Leu Thr Asp Leu Gly Leu Leu Tyr Thr Val Lys
195 200 205
Tyr Pro Asn Leu Asn Asp Leu Glu Arg Leu Lys Asp Lys His Pro Val
210 215 220
Leu Gly Val Ile Thr Glu Gln Gln Ser Ser Ile Asn Ile Ser Gly Tyr
225 230 235 240
Asn Phe Ser Leu Gly Ala Ala Val Lys Ala Gly Ala Ala Leu Leu Asp

245	250	255	
Gly Gly Asn Met Leu Glu Ser Ile Leu Ile Lys Pro Ser Asn Ser Glu			
260	265	270	
Asp Leu Leu Lys Ala Val Leu Gly Ala Lys Arg Lys Leu Asn Met Phe			
275	280	285	
Val Ser Asp Gln Val Gly Asp Arg Asn Pro Tyr Glu Asn Ile Leu Tyr			
290	295	300	
Lys Val Cys Leu Ser Gly Glu Gly Trp Pro Tyr Ile Ala Cys Arg Thr			
305	310	315	320
Ser Ile Val Gly Arg Ala Trp Glu Asn Thr Thr Ile Asp Leu Thr Ser			
325	330	335	
Glu Lys Pro Ala Val Asn Ser Pro Arg Pro Ala Pro Gly Ala Ala Gly			
340	345	350	
Pro Pro Gln Val Gly Leu Ser Tyr Ser Gln Thr Met Leu Leu Lys Asp			
355	360	365	
Leu Met Gly Gly Ile Asp Pro Asn Ala Pro Thr Trp Ile Asp Ile Glu			
370	375	380	
Gly Arg Phe Asn Asp Pro Val Glu Ile Ala Ile Phe Gln Pro Gln Asn			
385	390	395	400
Gly Gln Phe Ile His Phe Tyr Arg Glu Pro Val Asp Gln Lys Gln Phe			
405	410	415	
Lys Gln Asp Ser Lys Tyr Ser His Gly Met Asp Leu Ala Asp Leu Phe			
420	425	430	
Asn Ala Gln Pro Gly Leu Thr Ser Ser Val Ile Gly Ala Leu Pro Gln			
435	440	445	
Gly Met Val Leu Ser Cys Gln Gly Ser Asp Asp Ile Arg Lys Leu Leu			
450	455	460	
Asp Ser Gln Asn Arg Lys Asp Ile Lys Leu Ile Asp Val Glu Met Thr			
465	470	475	480
Arg Glu Ala Ser Arg Glu Tyr Glu Asp Lys Val Trp Asp Lys Tyr Gly			
485	490	495	

Trp Leu Cys Lys Met His Thr Gly Ile Val Arg Asp Lys Lys Lys Lys
500 505 510

Glu Ile Thr Pro His Cys Ala Leu Met Asp Cys Ile Ile Phe Glu Ser
515 520 525

Ala Ser Lys Ala Arg Leu Pro Asp Leu Lys Thr Val His Asn Ile Leu
530 535 540

Pro His Asp Leu Ile Phe Arg Gly Pro Asn Val Val Thr Leu
545 550 555

<210> 22

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GP protein of the Clone 13 strain of LCMV (GenBank Accession
No. ABC96001.2; GI:116563462)

<400> 22

Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15

Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Val Ile Thr Gly Ile
20 25 30

Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Phe Ala Leu Ile Ser
35 40 45

Phe Leu Leu Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Lys Gly
50 55 60

Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp
65 70 75 80

Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95

Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Thr Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110

Thr Asn Asp Ser Ile Ile Ser His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser

130	135	140	
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn Tyr Lys Ala Val Ser Cys			
145	150	155	160
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Thr Phe Ser Asp			
	165	170	175
Ala Gln Ser Ala Gln Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu			
	180	185	190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp			
	195	200	205
Gly Trp Thr Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser			
210	215	220	
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Thr			
225	230	235	240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Leu Ser Gln Glu Lys			
	245	250	255
Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu			
	260	265	270
Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys			
275	280	285	
Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val			
290	295	300	
Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg			
305	310	315	320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Glu Asp Val			
	325	330	335
Glu Ser Ala Leu His Leu Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser			
340	345	350	
Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro			
355	360	365	
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly			
370	375	380	

Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
 385 390 395 400
 Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
 405 410 415

Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
 420 425 430
 Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
 435 440 445
 Val Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
 450 455 460
 Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile
 465 470 475 480

Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Val Trp Lys
 485 490 495

Arg Arg

<210> 23

<211> 2210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> L protein of the Clone 13 strain of LCMV (GenBank Accession
 No. ABC96004.1; GI:86440169)

<400> 23

Met Asp Glu Ile Ile Ser Glu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Asn Tyr Ile
 1 5 10 15
 Glu Gln Asp Glu Arg Leu Ser Arg Gln Lys Leu Asn Phe Leu Gly Gln

20 25 30
 Arg Glu Pro Arg Met Val Leu Ile Glu Gly Leu Lys Leu Leu Ser Arg
 35 40 45

Cys Ile Glu Ile Asp Ser Ala Asp Lys Ser Gly Cys Thr His Asn His
 50 55 60
 Asp Asp Lys Ser Val Glu Thr Ile Leu Val Glu Ser Gly Ile Val Cys

65 70 75 80
 Pro Gly Leu Pro Leu Ile Ile Pro Asp Gly Tyr Lys Leu Ile Asp Asn

 85 90 95
 Ser Leu Ile Leu Leu Glu Cys Phe Val Arg Ser Thr Pro Ala Ser Phe
 100 105 110
 Glu Lys Lys Phe Ile Glu Asp Thr Asn Lys Leu Ala Cys Ile Arg Glu
 115 120 125
 Asp Leu Ala Val Ala Gly Val Thr Leu Val Pro Ile Val Asp Gly Arg
 130 135 140
 Cys Asp Tyr Asp Asn Ser Phe Met Pro Glu Trp Ala Asn Phe Lys Phe

 145 150 155 160
 Arg Asp Leu Leu Phe Lys Leu Leu Glu Tyr Ser Asn Gln Asn Glu Lys
 165 170 175
 Val Phe Glu Glu Ser Glu Tyr Phe Arg Leu Cys Glu Ser Leu Lys Thr
 180 185 190
 Thr Ile Asp Lys Arg Ser Gly Met Asp Ser Met Lys Ile Leu Lys Asp
 195 200 205
 Ala Arg Ser Thr His Asn Asp Glu Ile Met Arg Met Cys His Glu Gly

 210 215 220
 Ile Asn Pro Asn Met Ser Cys Asp Asp Val Val Phe Gly Ile Asn Ser
 225 230 235 240
 Leu Phe Ser Arg Phe Arg Arg Asp Leu Glu Ser Gly Lys Leu Lys Arg
 245 250 255
 Asn Phe Gln Lys Val Asn Pro Glu Gly Leu Ile Lys Glu Phe Ser Glu
 260 265 270
 Leu Tyr Glu Asn Leu Ala Asp Ser Asp Asp Ile Leu Thr Leu Ser Arg

 275 280 285
 Glu Ala Val Glu Ser Cys Pro Leu Met Arg Phe Ile Thr Ala Glu Thr
 290 295 300
 His Gly His Glu Arg Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Tyr Glu Arg Leu
 305 310 315 320

Leu Ser Met Leu Asn Lys Val Lys Ser Leu Lys Leu Leu Asn Thr Arg
 325 330 335
 Arg Arg Gln Leu Leu Asn Leu Asp Val Leu Cys Leu Ser Ser Leu Ile
 340 345 350
 Lys Gln Ser Lys Phe Lys Gly Leu Lys Asn Asp Lys His Trp Val Gly
 355 360 365
 Cys Cys Tyr Ser Ser Val Asn Asp Arg Leu Val Ser Phe His Ser Thr
 370 375 380
 Lys Glu Glu Phe Ile Arg Leu Leu Arg Asn Arg Lys Lys Ser Lys Val
 385 390 395 400
 Phe Arg Lys Val Ser Phe Glu Glu Leu Phe Arg Ala Ser Ile Ser Glu
 405 410 415
 Phe Ile Ala Lys Ile Gln Lys Cys Leu Leu Val Val Gly Leu Ser Phe
 420 425 430
 Glu His Tyr Gly Leu Ser Glu His Leu Glu Gln Glu Cys His Ile Pro
 435 440 445
 Phe Thr Glu Phe Glu Asn Phe Met Lys Ile Gly Ala His Pro Ile Met
 450 455 460
 Tyr Tyr Thr Lys Phe Glu Asp Tyr Asn Phe Gln Pro Ser Thr Glu Gln
 465 470 475 480
 Leu Lys Asn Ile Gln Ser Leu Arg Arg Leu Ser Ser Val Cys Leu Ala
 485 490 495
 Leu Thr Asn Ser Met Lys Thr Ser Ser Val Ala Arg Leu Arg Gln Asn
 500 505 510
 Gln Ile Gly Ser Val Arg Tyr Gln Val Val Glu Cys Lys Glu Val Phe
 515 520 525
 Cys Gln Val Ile Lys Leu Asp Ser Glu Glu Tyr His Leu Leu Tyr Gln
 530 535 540
 Lys Thr Gly Glu Ser Ser Arg Cys Tyr Ser Ile Gln Gly Pro Asp Gly
 545 550 555 560
 His Leu Ile Ser Phe Tyr Ala Asp Pro Lys Arg Phe Phe Leu Pro Ile

565 570 575
 Phe Ser Asp Glu Val Leu Tyr Asn Met Ile Asp Ile Met Ile Ser Trp
 580 585 590
 Ile Arg Ser Cys Pro Asp Leu Lys Asp Cys Leu Thr Asp Ile Glu Val

 595 600 605
 Ala Leu Arg Thr Leu Leu Leu Leu Met Leu Thr Asn Pro Thr Lys Arg
 610 615 620
 Asn Gln Lys Gln Val Gln Ser Val Arg Tyr Leu Val Met Ala Ile Val
 625 630 635 640
 Ser Asp Phe Ser Ser Thr Ser Leu Met Asp Lys Leu Arg Glu Asp Leu
 645 650 655
 Ile Thr Pro Ala Glu Lys Val Val Tyr Lys Leu Leu Arg Phe Leu Ile

 660 665 670
 Lys Thr Ile Phe Gly Thr Gly Glu Lys Val Leu Leu Ser Ala Lys Phe
 675 680 685
 Lys Phe Met Leu Asn Val Ser Tyr Leu Cys His Leu Ile Thr Lys Glu
 690 695 700
 Thr Pro Asp Arg Leu Thr Asp Gln Ile Lys Cys Phe Glu Lys Phe Phe
 705 710 715 720
 Glu Pro Lys Ser Gln Phe Gly Phe Phe Val Asn Pro Lys Glu Ala Ile

 725 730 735
 Thr Pro Glu Glu Glu Cys Val Phe Tyr Glu Gln Met Lys Arg Phe Thr
 740 745 750
 Ser Lys Glu Ile Asp Cys Gln His Thr Thr Pro Gly Val Asn Leu Glu
 755 760 765
 Ala Phe Ser Leu Met Val Ser Ser Phe Asn Asn Gly Thr Leu Ile Phe
 770 775 780
 Lys Gly Glu Lys Lys Leu Asn Ser Leu Asp Pro Met Thr Asn Ser Gly

 785 790 795 800
 Cys Ala Thr Ala Leu Asp Leu Ala Ser Asn Lys Ser Val Val Val Asn
 805 810 815

Lys His Leu Asn Gly Glu Arg Leu Leu Glu Tyr Asp Phe Asn Lys Leu
 820 825 830
 Leu Val Ser Ala Val Ser Gln Ile Thr Glu Ser Phe Val Arg Lys Gln
 835 840 845
 Lys Tyr Lys Leu Ser His Ser Asp Tyr Glu Tyr Lys Val Ser Lys Leu
 850 855 860
 Val Ser Arg Leu Val Ile Gly Ser Lys Gly Glu Glu Thr Gly Arg Ser
 865 870 875 880
 Glu Asp Asn Leu Ala Glu Ile Cys Phe Asp Gly Glu Glu Glu Thr Ser
 885 890 895
 Phe Phe Lys Ser Leu Glu Glu Lys Val Asn Thr Thr Ile Ala Arg Tyr
 900 905 910
 Arg Arg Gly Arg Arg Ala Asn Asp Lys Gly Asp Gly Glu Lys Leu Thr
 915 920 925
 Asn Thr Lys Gly Leu His His Leu Gln Leu Ile Leu Thr Gly Lys Met
 930 935 940
 Ala His Leu Arg Lys Val Ile Leu Ser Glu Ile Ser Phe His Leu Val
 945 950 955 960
 Glu Asp Phe Asp Pro Ser Cys Leu Thr Asn Asp Asp Met Lys Phe Ile
 965 970 975
 Cys Glu Ala Val Glu Gly Ser Thr Glu Leu Ser Pro Leu Tyr Phe Thr
 980 985 990
 Ser Val Ile Lys Asp Gln Cys Gly Leu Asp Glu Met Ala Lys Asn Leu
 995 1000 1005
 Cys Arg Lys Phe Phe Ser Glu Asn Asp Trp Phe Ser Cys Met Lys
 1010 1015 1020
 Met Ile Leu Leu Gln Met Asn Ala Asn Ala Tyr Ser Gly Lys Tyr
 1025 1030 1035
 Arg His Met Gln Arg Gln Gly Leu Asn Phe Lys Phe Asp Trp Asp
 1040 1045 1050
 Lys Leu Glu Glu Asp Val Arg Ile Ser Glu Arg Glu Ser Asn Ser

1055	1060	1065
Glu Ser Leu Ser Lys Ala Leu	Ser Leu Thr Gln Cys	Met Ser Ala
1070	1075	1080
Ala Leu Lys Asn Leu Cys Phe	Tyr Ser Glu Glu Ser	Pro Thr Ser
1085	1090	1095
Tyr Thr Ser Val Gly Pro Asp	Ser Gly Arg Leu Lys	Phe Ala Leu

1100	1105	1110
Ser Tyr Lys Glu Gln Val Gly	Gly Asn Arg Glu Leu	Tyr Ile Gly
1115	1120	1125
Asp Leu Arg Thr Lys Met Phe	Thr Arg Leu Ile Glu	Asp Tyr Phe
1130	1135	1140
Glu Ser Phe Ser Ser Phe Phe	Ser Gly Ser Cys Leu	Asn Asn Asp
1145	1150	1155
Lys Glu Phe Glu Asn Ala Ile	Leu Ser Met Thr Ile	Asn Val Arg

1160	1165	1170
Glu Gly Phe Leu Asn Tyr Ser	Met Asp His Ser Lys	Trp Gly Pro
1175	1180	1185
Met Met Cys Pro Phe Leu Phe	Leu Met Phe Leu Gln	Asn Leu Lys
1190	1195	1200
Leu Gly Asp Asp Gln Tyr Val	Arg Ser Gly Lys Asp	His Val Ser
1205	1210	1215
Thr Leu Leu Thr Trp His Met	His Lys Leu Val Glu	Val Pro Phe

1220	1225	1230
Pro Val Val Asn Ala Met Met	Lys Ser Tyr Val Lys	Ser Lys Leu
1235	1240	1245
Lys Leu Leu Arg Gly Ser Glu	Thr Thr Val Thr Glu	Arg Ile Phe
1250	1255	1260
Arg Gln Tyr Phe Glu Met Gly	Ile Val Pro Ser His	Ile Ser Ser
1265	1270	1275
Leu Ile Asp Met Gly Gln Gly	Ile Leu His Asn Ala	Ser Asp Phe

1280	1285	1290
------	------	------

Tyr Gly	Leu Leu Ser Glu Arg	Phe Ile Asn Tyr Cys	Ile Gly Val
1295	1300	1305	
Ile Phe	Gly Glu Arg Pro Glu	Ala Tyr Thr Ser Ser	Asp Asp Gln
1310	1315	1320	
Ile Thr	Leu Phe Asp Arg Arg	Leu Ser Asp Leu Val	Val Ser Asp
1325	1330	1335	
Pro Glu	Glu Val Leu Val Leu	Leu Glu Phe Gln Ser	His Leu Ser
1340	1345	1350	
Gly Leu	Leu Asn Lys Phe Ile	Ser Pro Lys Ser Val	Ala Gly Arg
1355	1360	1365	
Phe Ala	Ala Glu Phe Lys Ser	Arg Phe Tyr Val Trp	Gly Glu Glu
1370	1375	1380	
Val Pro	Leu Leu Thr Lys Phe	Val Ser Ala Ala Leu	His Asn Val
1385	1390	1395	
Lys Cys	Lys Glu Pro His Gln	Leu Cys Glu Thr Ile	Asp Thr Ile
1400	1405	1410	
Ala Asp	Gln Ala Ile Ala Asn	Gly Val Pro Val Ser	Leu Val Asn
1415	1420	1425	
Ser Ile	Gln Arg Arg Thr Leu	Asp Leu Leu Lys Tyr	Ala Asn Phe
1430	1435	1440	
Pro Leu	Asp Pro Phe Leu Leu	Asn Thr Asn Thr Asp	Val Lys Asp
1445	1450	1455	
Trp Leu	Asp Gly Ser Arg Gly	Tyr Arg Ile Gln Arg	Leu Ile Glu
1460	1465	1470	
Glu Leu	Cys Pro Asn Glu Thr	Lys Val Val Arg Lys	Leu Val Arg
1475	1480	1485	
Lys Leu	His His Lys Leu Lys	Asn Gly Glu Phe Asn	Glu Glu Phe
1490	1495	1500	
Phe Leu	Asp Leu Phe Asn Arg	Asp Lys Lys Glu Ala	Ile Leu Gln
1505	1510	1515	
Leu Gly	Asp Leu Leu Gly Leu	Glu Glu Asp Leu Asn	Gln Leu Ala

1520	1525	1530
Asp Val Asn Trp Leu Asn Leu	Asn Glu Met Phe Pro	Leu Arg Met
1535	1540	1545
Val Leu Arg Gln Lys Val Val	Tyr Pro Ser Val Met	Thr Phe Gln
1550	1555	1560
Glu Glu Arg Ile Pro Ser Leu	Ile Lys Thr Leu Gln	Asn Lys Leu
1565	1570	1575
Cys Ser Lys Phe Thr Arg Gly	Ala Gln Lys Leu Leu	Ser Glu Ala

1580	1585	1590
Ile Asn Lys Ser Ala Phe Gln	Ser Cys Ile Ser Ser	Gly Phe Ile
1595	1600	1605
Gly Leu Cys Lys Thr Leu Gly	Ser Arg Cys Val Arg	Asn Lys Asn
1610	1615	1620
Arg Glu Asn Leu Tyr Ile Lys	Lys Leu Leu Glu Asp	Leu Thr Thr
1625	1630	1635
Asp Asp His Val Thr Arg Val	Cys Asn Arg Asp Gly	Ile Thr Leu

1640	1645	1650
Tyr Ile Cys Asp Lys Gln Ser	His Pro Glu Ala His	Arg Asp His
1655	1660	1665
Ile Cys Leu Leu Arg Pro Leu	Leu Trp Asp Tyr Ile	Cys Ile Ser
1670	1675	1680
Leu Ser Asn Ser Phe Glu Leu	Gly Val Trp Val Leu	Ala Glu Pro
1685	1690	1695
Thr Lys Gly Lys Asn Asn Ser	Glu Asn Leu Thr Leu	Lys His Leu

1700	1705	1710
Asn Pro Cys Asp Tyr Val Ala	Arg Lys Pro Glu Ser	Ser Arg Leu
1715	1720	1725
Leu Glu Asp Lys Val Asn Leu	Asn Gln Val Ile Gln	Ser Val Arg
1730	1735	1740
Arg Leu Tyr Pro Lys Ile Phe	Glu Asp Gln Leu Leu	Pro Phe Met
1745	1750	1755

Ser Asp Met Ser Ser Lys Asn Met Arg Trp Ser Pro Arg Ile Lys

1760 1765 1770

Phe Leu Asp Leu Cys Val Leu Ile Asp Ile Asn Ser Glu Ser Leu

1775 1780 1785

Ser Leu Ile Ser His Val Val Lys Trp Lys Arg Asp Glu His Tyr

1790 1795 1800

Thr Val Leu Phe Ser Asp Leu Ala Asn Ser His Gln Arg Ser Asp

1805 1810 1815

Ser Ser Leu Val Asp Glu Phe Val Val Ser Thr Arg Asp Val Cys

1820 1825 1830

Lys Asn Phe Leu Lys Gln Val Tyr Phe Glu Ser Phe Val Arg Glu

1835 1840 1845

Phe Val Ala Thr Thr Arg Thr Leu Gly Asn Phe Ser Trp Phe Pro

1850 1855 1860

His Lys Glu Met Met Pro Ser Glu Asp Gly Ala Glu Ala Leu Gly

1865 1870 1875

Pro Phe Gln Ser Phe Val Ser Lys Val Val Asn Lys Asn Val Glu

1880 1885 1890

Arg Pro Met Phe Arg Asn Asp Leu Gln Phe Gly Phe Gly Trp Phe

1895 1900 1905

Ser Tyr Arg Met Gly Asp Val Val Cys Asn Ala Ala Met Leu Ile

1910 1915 1920

Arg Gln Gly Leu Thr Asn Pro Lys Ala Phe Lys Ser Leu Lys Asp

1925 1930 1935

Leu Trp Asp Tyr Met Leu Asn Tyr Thr Lys Gly Val Leu Glu Phe

1940 1945 1950

Ser Ile Ser Val Asp Phe Thr His Asn Gln Asn Asn Thr Asp Cys

1955 1960 1965

Leu Arg Lys Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Arg Cys Gln Leu Gln

1970 1975 1980

Asn Pro Gly Val Ala Glu Leu Leu Ser Cys Ser His Leu Phe Lys

1985 1990 1995
Gly Glu Ile Asp Arg Arg Met Leu Asp Glu Cys Leu His Leu Leu

2000 2005 2010
Arg Thr Asp Ser Val Phe Lys Val Asn Asp Gly Val Phe Asp Ile

2015 2020 2025
Arg Ser Glu Glu Phe Glu Asp Tyr Met Glu Asp Pro Leu Ile Leu

2030 2035 2040
Gly Asp Ser Leu Glu Leu Glu Leu Leu Gly Ser Lys Arg Ile Leu

2045 2050 2055
Asp Gly Ile Arg Ser Ile Asp Phe Glu Arg Val Gly Pro Glu Trp

2060 2065 2070
Glu Pro Val Pro Leu Thr Val Lys Met Gly Ala Leu Phe Glu Gly

2075 2080 2085
Arg Asn Leu Val Gln Asn Ile Ile Val Lys Leu Glu Thr Lys Asp

2090 2095 2100
Met Lys Val Phe Leu Ala Gly Leu Glu Gly Tyr Glu Lys Ile Ser

2105 2110 2115
Asp Val Leu Gly Asn Leu Phe Leu His Arg Phe Arg Thr Gly Glu

2120 2125 2130
His Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Val Ile Leu Gln Glu Leu Cys

2135 2140 2145
Ile Asp Arg Ser Ile Leu Leu Ile Pro Leu Ser Leu Leu Pro Asp

2150 2155 2160
Trp Phe Ala Phe Lys Asp Cys Arg Leu Cys Phe Ser Lys Ser Arg

2165 2170 2175
Ser Thr Leu Met Tyr Glu Thr Val Gly Gly Arg Phe Arg Leu Lys

2180 2185 2190
Gly Arg Ser Cys Asp Asp Trp Leu Gly Gly Ser Val Ala Glu Asp

2195 2200 2205
Ile Asp

2210

<210> 24

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Z protein of the Clone 13 strain of LCMV (GenBank
Accession No. ABC96003.1; GI:86440168)

<400> 24

Met Gly Gln Gly Lys Ser Arg Glu Glu Lys Gly Thr Asn Ser Thr Asn
1 5 10 15

Arg Ala Glu Ile Leu Pro Asp Thr Thr Tyr Leu Gly Pro Leu Ser Cys
20 25 30

Lys Ser Cys Trp Gln Lys Phe Asp Ser Leu Val Arg Cys His Asp His
35 40 45

Tyr Leu Cys Arg His Cys Leu Asn Leu Leu Ser Val Ser Asp Arg
50 55 60

Cys Pro Leu Cys Lys Tyr Pro Leu Pro Thr Arg Leu Lys Ile Ser Thr
65 70 75 80

Ala Pro Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu
85 90

<210> 25

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GP protein of the WE strain of LCMV

<400> 25

Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15

Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30

Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Ser

35 40 45

Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asn Gly

50 55 60
 Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp
 65 70 75 80
 Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
 85 90 95
 Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Ser Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe

 100 105 110
 Thr Asn Asp Ser Ile Leu Asn His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
 115 120 125
 Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser
 130 135 140
 Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn His Lys Ala Val Ser Cys
 145 150 155 160
 Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp

 165 170 175
 Pro Gln Ser Ala Ile Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
 180 185 190
 Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp
 195 200 205
 Gly Trp Ala Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
 210 215 220
 Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg

 225 230 235 240
 Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys
 245 250 255
 Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
 260 265 270
 Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
 275 280 285
 Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val

 290 295 300

Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
 305 310 315 320
 Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Gln Asp Val
 325 330 335
 Glu Ser Ala Leu His Val Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
 340 345 350
 Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro

355 360 365
 Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
 370 375 380
 Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
 385 390 395 400
 Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
 405 410 415
 Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr

420 425 430
 Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
 435 440 445
 Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
 450 455 460
 Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile
 465 470 475 480
 Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Ile Trp Lys

485 490 495
 Arg Arg

<210> 26

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBe antigen (GenBank Accession No. E15688.1; GI: 5710371)

<400> 26

atggacattg acacgtataa agaatttgga gctactgtgg agttactctc gtttttgcct	60
tctgacttct ttccttcctg cagagatctc ctagacaccg cctcagctct gtagcgagaa	120
gccttagagt ctctgagca ttgctcacct caccatactg cactcaggca agccattctc	180
tgctgggggg aattgatgac tctagctacc tgggtgggta ataatttgga agatccagca	240
tccagggatc tagtagtcaa ttatgttaat actaacatgg gtttaaagat caggcaacta	300
ttgtggtttc atatatcttg ccttactttt ggaagagaga ctgtacttga atatttggtc	360
tctttcggag tgtggattcg cactcctcca gcctatagac caccaaatgc ccctatctta	420
tcaacacttc cggaaactac tgttgtttta	450