



등록특허 10-2832178



(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) 선행기술조사문현
WO2009083210 A1*
JP2013501038 A*
JP10084967 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문현
- (54) 발명의 명칭 **B형 간염 바이러스에 대한 백신**

(73) 특허권자
후키파 바이오테크 게엠베하
오스트리아 빈 1030 헬무트-큐알팅어-가세 2

(72) 발명자
모나스, 토마스
미국 매사추세츠주 01451 하바드 편 로드 21
코헨, 캐서린
오스트리아 빈 1070 헤르만가세 6/44
바움가틀-스트라저, 베라
오스트리아 퍼커스도프 3002 쉬스펠트스트라세 46

(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

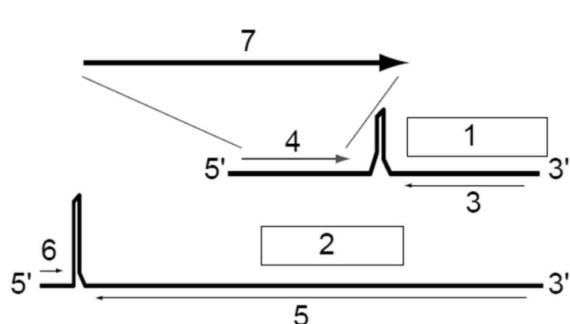
전체 청구항 수 : 총 55 항

심사관 : 전명숙

(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.

대 표 도 - 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:

- HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- 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:

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

청구항 3

제1항에 있어서,

- HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
- HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열; 및
- 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) 바이러스인 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 백터가 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 백터.

청구항 8

제5항에 있어서,

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

청구항 9

제1항에 있어서,

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

청구항 10

제1항의 바이러스성 백터 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 백터 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 백터 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 형질이입하는 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 종종 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 게놈을 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 게놈을 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 게놈 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 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 바이러스성 백터.

청구항 39

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

바이러스성 백터.

청구항 40

제1항에 있어서,

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

청구항 41

제24항에 있어서,

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

청구항 42

제24항에 있어서,

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

청구항 43

제1항에 있어서,

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

청구항 44

제1항에 있어서,

바이러스성 백터가 복제 가능한(replication-competent) 것인 바이러스성 백터.

청구항 45

제1항에 있어서,

바이러스성 백터가 2 개의 절편으로 구성된(bi-segmented) 것인 바이러스성 백터.

청구항 46

제1항에 있어서,

바이러스성 백터가 3 개의 절편으로 구성된(tri-segmented) 것인 바이러스성 백터.

청구항 47

제1항에 있어서,

바이러스성 백터가 2 개의 절편으로 구성되고 복제 결손인 것인 바이러스성 백터.

청구항 48

제1항에 있어서,

바이러스성 백터가 3 개의 절편으로 구성되고 복제 가능한 것인 바이러스성 백터.

청구항 49

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

터.

청구항 50

제49항에 있어서,

아레나바이러스가 림프구성 맥락수막염 바이러스인 바이러스성 백터.

청구항 51

제49항에 있어서,

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

청구항 52

제49항에 있어서,

바이러스성 백터가 복제 결손인 것인 바이러스성 백터.

청구항 53

제49항에 있어서,

바이러스성 백터가 복제 가능한 것인 바이러스성 백터.

청구항 54

제49항에 있어서,

바이러스성 백터가 3 개의 절편으로 구성된 것인 바이러스성 백터.

청구항 55

제49항에 따른 바이러스 백터를 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.

배경기술**[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 Infectious Diseases 20:992-1000). 동시 발생하는 HIV 감염 및 알코올 또는 아프로토신(aflotoxin) 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 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 간세포암 종(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 일 이지만, 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 페길화된(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 바이러스 성 수준이 거의 검출 불가능한 수준까지 급락하더라도, 간내 바이러스성 DNA의 감소는 보통 일 뿐이다. 결과적으로, 치료를 중단한 이후에 바이러스혈증의 반등이 빈번하게 발생하여 만성 HBV 감염에 걸린 사람들은 평생 치료에 머물러야 한다. 그러나, 항바이러스 치료의 10 년 이후라도, 약물은 간부전율 40-70 % 만큼만 감소시키며, 간경변 및 간암으로 인한 사망률은 높게 남아있다.

[0017]

2.4 B형 간염 및 면역계

[0018]

만성 B형 간염은 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 & Kubis, 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 야기 할 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 HBsAg계 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 필요

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

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(섹션6.1(b) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 2개의 절편으로 구성(bisegmented)된다. 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 3개의 절편으로 구성(trisegmented)된다. 특정 실시양태에서, 감염성, 복제 가능한 아레나바이러스 바이러스성 벡터는 3개의 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 게놈을 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 당단백질 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 발현 할 수 있다.

[0057] 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 입자를 코딩하는 게놈 정보는 림프구성 맥락수막염 바이러스 (lymphocytic choriomeningitis virus)(LCMV) 클론 13 균주 또는 LCMV MP 균주로부터 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 이종 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 백터를 제공한다.

[0059] 특정 실시양태에서, 본원은 LCMV 균주 MP 게놈의 ORF(예를 들어, GP 단백질의 ORF)를 결실시키고 항원(예를 들어, HBV 항원)을 코딩하는 이종 ORF로 그것을 치환함으로써 잔류 LCMV 게놈이 LCMV 균주 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 %, 99 %, 99.1 %, 99.2 %, 99.3 %, 99.4 %, 99.5 %, 99.6 %, 99.7 %, 99.8 %, 적어도 99.9 % 또는 100 % 동일하도록 LCMV 균주 MP의 게놈(서열번호 13 및 14)으로부터 게놈이 유래된 바이러스성 백터를 제공한다.

[0060] 더욱 구체적인 실시양태에서, 바이러스성 백터는 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 백터는 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 백터 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약학, 면역원성 또는 백신 조성물을 제공한다. 또한, 본원은 본원에 기재된 2 종 이상의 상이한 바이러스성 백터(즉, 바이러스성 백터는 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 백터, 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 백터, 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 백터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 백터는 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 백터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 백터는 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 백터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 백터는 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 백터를 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 백터는 복제 결손이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스성 백터는 복제 가능하다. 구체적 실시양태에서, 바이러스성 백터는 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 백터를 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 (개놈 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 데하이드로제나제)
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 (LCMV로부터의 매트릭스 단백질)

[0081]

4. 서열 목록의 설명

[0082]

다음 서열은 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있는 예시적 아미노산 서열 및 뉴클레오티드 서열이다. 일부 사례에서, DNA 서열은 바이러스 계놈 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.

[0083]

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

[0084]

서열번호 2는 HBV HBc ORF의 뉴클레오티드 서열이다.

[0085]

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

[0086]

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

[0087]

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

[0088]

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

[0089]

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

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 백터가 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(여1 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: 10^5 FFU(Focus Forming Unit)의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 1), rLCMV/HBc(그룹 3), rLCMV/Pre-S2(그룹 4), 또는 10^4 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: 10^5 FFU의 rLCMV/HBs-HBc(그룹 1), r3LCMV/HBc(그룹 2), r3LCMV/Pre-S2(그룹 3), 또는 10^5 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

[0111]

6. 발명의 상세한 설명

[0112]

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 뉴클레오티드 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 백터의 생성이 섹션 6.3에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0113]

본원은 유전적으로 변형된 아레나바이러스를 제공하고, 이때 아레나바이러스는

[0114]

감염성이며;

[0115]

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

[0116]

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

[0117]

HBV 항원 또는 이의 단편을 코딩한다.

[0118]

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 계놈을 갖는 바이러스가 더이상 감염성 자손 바이러스를 생성할 수 없도록 아레나바이러스의 계놈이 변형될 수 있다(예를 들어, ORF의 결실 또는 기능적 비활성화에 의함). 비보완 세포는 바이러스 계놈의 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 계놈의 변형에 의해 복제 결손 아레나바이러스로부터 제거된 기능성을 (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 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0119]

특정 실시양태에서, 본원은 아레나바이러스 계놈의 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 계놈을 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 계놈은 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 계놈 절편을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 유전적으로 변형된 아레나바이러스 입자는 a) 야생형 형태의 계놈 절편에 존재하는 ORF의 결실 또는 비활성화를 갖고; b) HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 계놈 절편을 포함한다(섹션 6.3 참고).

[0121] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 계놈 내로 삽입된 핵산에 의해 코딩된 항원은, 예를 들어 HBV 항원 또는 비제한적으로 다음을 포함하는 HBV 항원의 조합을 코딩할 수 있다:

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

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

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

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

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

[0127] 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 백터는 복제 결손이다(섹션 6.1(a) 참고). 특정 실시양태에서, 감염성 아레나바이러스 바이러스성 백터는 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 립프구성 맥락수막염 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 계놈을 포함하는 핵산을 제공한다. 특정 양태에서, 감염성, 복제 결손 아레나바이러스 입자는 서열번호 1, 서열번호 2, 또는 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 계놈 절편을 포함한다.

[0131] 본원은 본원에 기재된 바이러스성 백터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 백터를 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 백터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 백터를 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 백터의 생성을 위해 필요한 1 종 이상의 성분을 코딩하는 발현 플라스미드를 제공한다. 구체적으로, 본원은 LCMV S 절편을 코딩하는 발현 백터를 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 백터 플라스미드를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 a) LCMV 백터의 S 절편의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 플라스미드; b) LCMV 백터의 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 단백질용 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 단백질(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 단백질용 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 단백질(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 단백질용 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 단백질(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, 벡터계 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, 마չ우포(Machupo) 바이러스, 올리베로스(Oliveros) 바이러스, 파라나(Parana) 바이러스, 피친데(Pichinde) 바이러스, 퍼리탈(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 계놈은 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. 구체적 실시양태에서, HBs 및 HBc의 조합이 사용된다.
- [0155] 야생형 아레나바이러스 감염에서의 아레나바이러스 질환 및 면역억제는 무점검(unchecked) 바이러스 복제의 결과로 알려져 있다. 계놈으로부터, 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 생명공학적 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 계놈의 유전자 변형에 의해 복제 결손으로 된다. 계놈에 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] 계놈 절편 중 1 개의 5' 또는 3' 말단 중 1 개의 돌연변이유발;

- [0162] 유전자간 영역(즉, L 또는 S 계놈 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 계놈(도 1)은 양측 절편의 5' 및 3' 비변역 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 계놈에 남아있지만, 이들은 계놈 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 이종 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 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 2 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 3 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 구체적 실시양태에서, GP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, NP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, NP를 코딩하는 ORF 및 GP를 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 입자 이외의 유기체로부터의 1 개 또는 2 개의 이종 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 이종 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 단백질 및/또는 L 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 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, 2 개의 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 구체적 실시양태에서, Z 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 다른 구체적 실시양태에서, L 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원을 코딩하는)로 치환된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, Z 단백질을 코딩하는 ORF 및 L 단백질을 코딩하는 ORF가 결실되고 아레나바이러스 입자 이외의 유기체로부터의 이종 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 이종 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

딩하는 ORF가 제거되며; iii) 제거된 ORF가 아레나바이러스 이외의 유기체로부터의 1 개 이상의 이종 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 13으로서 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:

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

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

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

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

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

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

(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; 및 (xi) NP를 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 단백질, 또는 L 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 단백질, 또는 L 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 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 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 계놈은 1 개의 L 절편 및 2 개의 S 절편으로 구성되고, 여기서 이종 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 계놈 절편)를 야기하며, 이때 계놈의 일 단부를 형성하는 각각의 UTR은 동일한 계놈의 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 계놈 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 계놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 계놈에서 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 이종 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이종 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	*ORF	L	GP	*ORF	NP
Z	GP	*ORF	NP	*ORF	L
Z	GP	*ORF	L	*ORF	NP
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	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 계놈에서 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 계놈 조작의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 계놈에서 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).

[0209] 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 이종 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이종 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

[0213]

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

[0214]

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 계놈에서 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).

[0216] 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. 구체적 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. 구체적 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 단백질 또는 L 단백질)를 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 2 개의 L 절편 및 1 개의 S 절편을 포함하는 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 입자는 1 개의 중복 ORF(예를 들어, (Z 단백질, Z 단백질)) 또는 2 개의 중복 ORF(예를 들어, (Z 단백질, Z 단백질) 및 (L 단백질, L 단백질))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 조작의 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.

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 이종 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이종 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	*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	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 계놈 조직의 예시적 실례로서, 이때 3 개의 절편으로 구성된 아레나바이러스 계놈에서 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 이종 ORF, 예를 들어 HBV 항원을 코딩하는 이종 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]

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 약화된다. 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 이종 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, 이종 ORF 또는 관심 유전자는 항원을 코딩한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 이종 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 이종 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 이종 ORF, 적어도 2 개의 이종 ORF, 적어도 3 개의 이종 ORF, 또는 그 이상의 이종 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 이종 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 바이러스 성 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 단백질을 코딩하는 핵산 서열로 치환된다. 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 HBV HBe 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 HBe를 코딩하는 핵산 서열로 치환된다.
- [0274] 특정 실시양태에서, 아레나바이러스의 당단백질을 코딩하는 ORF는 pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편, HBe 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, 이를 기법이 사용될 수 있으나, 구체된 바이러스의 계놈은 섹션 6.1에 개시된 바와 같이 변형된다. 이를 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 계놈의 변형에 의해 복제-결함성 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 EF1알파 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 칼슘-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 블로트 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 계놈 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 EF1알파 프로모터와 같은 포유동물 폴리머라제 II 프로모터의 제어 하에서 각각의 아레나바이러스 벡터의 NP 및 L 단백질을 발현한다. GS-플라스미드는 벡터의 작은(S) 계놈 및 큰(L) 계놈 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 동일 할 수 있으며, 즉 계놈 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 계놈 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 구제 시스템이 사용될 수 있다: (1) 제1 플라스미드는 감염된 세포에서 폴리머라제 II를 통한 전사 및 후속 번역에 의해 단백질 NP를 발현한다; (2) 제2 플라스미드는 폴리머라제 I 을 통한 전사에 의해 LCMV 계놈의 (음성-가닥) L-절편을 생성시킬뿐 아니라 동일한 주형으로부터 폴리머라제 II 를 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 계놈의 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 시팅된 C-세포와 조합하고, 벡터를 수집하고 감염 후 소정 시점에서 세포 및 잔해물로부터 제거한다. 벡터가 생성되면, 종양원성 바이러스의 항원 및/또는 면역조절성 웨პ티드, 폴리웨პ티드, 또는 단백질을 코딩하는 핵산(섹션 6.2 참고)을 플라스미드 내로 삽입할 수 있으며, 이로부터 감염성 복제 결손 벡터의 계놈 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 사용된 바이러스 균주와 동일한 바이러스 균주로부터의 바이러스 유전자를 제공한다. 다른 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터의 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.

[0291] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 MP 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 MP 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 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 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 클론 13 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 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 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 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 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.

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

(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 출원 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 단리하고, 표준 절차에 따라 서브클로닝하며, 관상 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 형질이입시킨다. 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 이종 ORF(예를 들어, HBV 항원)의 발현에 관한 것이며, 여기서 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드는 이종 ORF를 혼입하도록 변형된다. 이종 ORF는 제한 효소를 사용하여 플라스미드 내로 혼입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이종 ORF는 HBV 항원을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 게놈 절편을 코딩하는 플라스미드는 1 개 이상의 이종 ORF를 혼입하도록 변형된다. 특정 실시양태에서, 이종 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 계놈 절편으로서, 이 변형된 S 계놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 S 계놈 절편 및 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 L 계놈 절편;
- [0321] 변형된 아레나바이러스 L 계놈 절편으로서, 이 변형된 L 계놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 L 계놈 절편 및 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아레나바이러스 S 계놈 절편;
- [0322] 변형된 아레나바이러스 S 계놈 절편으로서, 이 변형된 S 계놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 S 계놈 절편(이때, 아레나바이러스 S 계놈 절편은 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하고 야생형 아레나바이러스 L 계놈 절편을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함함); 또는
- [0323] 변형된 아레나바이러스 L 계놈 절편으로서, 이 변형된 L 계놈 절편을 갖는 아레나바이러스 입자가 감염성 자손 바이러스 입자를 생성할 수 없도록 변형된 아레나바이러스 L 계놈 절편(이때, 아레나바이러스 L 계놈 절편은 HBV 항원을 (센스 또는 안티센스로) 코딩하고 야생형 아레나바이러스 S 계놈 절편을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함함).
- [0324] 특정 실시양태에서, 본원에는 S 계놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 다음을 포함하는 뉴클레오티드 서열로 치환되는 아레나바이러스(예를 들어, LCMV) 계놈 절편을 포함하는 핵산 서열이 기재되어 있다:
 - B형 간염 pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
 - B형 간염 바이러스 HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
 - B형 간염 바이러스 HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
 - B형 간염 바이러스 HBs 및 HBc 단백질의 융합물 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;
 - B형 간염 바이러스 HBe 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열.
- [0325] 특정 실시양태에서, 본원에는 S 계놈 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) 계놈 절편을 포함하는 핵산 서열이 기재되어 있다.
- [0326] 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 계놈 절편(L 절편)을 포함하는 핵산을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 계놈 절편은 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0327] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0328] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0329] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0330] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBs 단백질 및 HBV HBc 단백질로부터의 적어도 하나의 도메인을 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0331] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0332] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0333] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBs 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0334] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBc 단백질 또는 이의 항원성 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0335] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 감염성 아레나바이러스의 짧은 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 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 계놈 절편(S 절편)을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 세포를 제공하며, 여기서 계놈 절편의 1 개의 ORF는 결실되거나 기능적으로 비활성화되고, 짧은 계놈 절편은 HBV HBs 단백질 또는 HBV HBc 단백질로부터의 적어도 하나의 도메인을 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

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

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 테하이드로제나제(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 신생아기의 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 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 그 이상 감소시킨다.

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 Immunol. 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, Czerniksky 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 계놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 다음을 포함하는 뉴클레오티드 서열로 치환되는, 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스(예를 들어, LCMV)의 사용 방법이 기재되어 있다:

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 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 80 %, 적어도 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 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 80 %, 적어도 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 메카니즘에 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 젤 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), 폴리소베이트 80(Tween 80; ICL Americas, Inc.), 이미다조페리딘 화합물(국제 공개 WO2007/109812호로 공개된 국제 출원 PCT/US2007/064857호 참고), 이미다조퀴녹살린 화합물(국제 공개 WO2007/109813호로 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 혼탁액 또는 분산액, 특히 등장성 수성 혼탁액 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 혼탁 공정에 의해 제조된다. 특정 실시양태에서, 상기 분산액 또는 혼탁액은 점도-조절제를 포함할 수 있다. 혼탁액 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 행크 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 완충액으로 제형화될 수 있다. 상기 용액은 제형화제(formulatory agent), 예컨대 혼탁제, 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 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제제 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 압축된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 벨브를 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.

6.7 LCMV 벡터의 최적화된 생성

[0394] 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 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 벡터 게놈으로부터 결실되거나 기능적으로 비활성화된 바이러스 유전자를 제공한다. 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터의 게놈을 생성하기 위해 사용된 바이러스 균주와 동일한 바이러스 균주로부터 바이러스 유전자를 제공한다. 다른 실시양태에서, 보완 세포는 아레나바이러스 벡터의 게놈을 생성하기 위해 사용된 바이러스 균주와 상이한 바이러스 균주로부터의 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 벡터는 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 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.

[0397] 구체적 실시양태에서, 보완 세포는 LCMV의 클론 13 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 클론 13 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 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 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 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.

6.8 병용 요법

6.8 (a) 방법

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 계놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,

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

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

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

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

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

예를 들어, S 계놈 절편의 GP를 코딩하는 ORF가 HBV 항원을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로 치환되고, 이때 HBV 항원이 비제한적으로,

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

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

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

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

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 아레나바이러

스 벡터 구축물을 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

HBV pre-S2/S 단백질 또는 이의 항원성 단편을 발현하는 제2 감염성 아레나바이러스를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

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, 랩도바이러스, 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, 랩도바이러스, 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 몰비로 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 디페복실(HEPSERA®; Gilead Sciences), 인터페론 알파 2b(INTRON A®; Schering), 페길화된 인터페론(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 백터의 투여는 프라임-부스트 효과(prime-boost effect)를 야기한다.
- [0470] 특정 실시양태에서, 본원은 각각 동일하거나 상이한 HBV 항원을 발현하는 2 종 이상의 아레나바이러스 백터 구

축물을 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 후난 바이러스로부터 유래된다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 후난 바이러스로부터 유래되고, 제2 감염성 아레나바이러스는 후난 바이러스로부터 유래된다. 특정 구체적인 실시양태에서, 제1 감염성 아레나바이러스는 후난 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 백터는 동일하거나 상이한 HBV 항원을 발현할 수 있다. 특정 구체적인 실시양태에서, "프라임" 투여는 LCMV로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행되고, "부스트"는 후난 바이러스로부터 유래된 감염성 아레나바이러스로 수행된다. 특정 구체적인 실시양태에서, "프라임" 투여는 후난 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 백터 구축물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 이때 2 종 이상의 아레나바이러스 백터 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 후난 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스는 후난 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 후난 바이러스이다. 특정 구체적인 실시양태에서, HBV HBc 단

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

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

[0482] 특정 구체적인 실시양태에서, HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 감염성 아레나바이러스 및 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제2 이종 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 이종 감염성 아레나바이러스를 투여하는 단계는 HBV pre-S2/S 단백질을 발현하는 제1 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 이종 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 이종 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 이종 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 이종 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 이종 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 이종 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 이종성이고, 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, 랩도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 앙카라이다.
- [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, 랩도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 센다이 바이러스, 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 앙카라이다.
- [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 웨პ티드, 폴리웨პ티드 또는 단백질을 추가로 발현한다. 특정 실시양태에서, 면역자극 웨პ티드, 폴리웨პ티드 또는 단백질은 칼레티콜린(Calreticulin)(CRT), 또는 이의 단편; 유비퀴틴 또는 이의 단편; 과립구-대식세포 접락-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 이종 프라임-부스트 방법이 또한 제공된다. 이를 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 이종 프라임-부스트 방법이 또한 제공된다. 이를 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. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은,
- [0500] 예를 들어 S 계놈 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 계놈 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, 랩도바이러스, 폴리오바이러스, 아데노-연관 바이러스, 및 셀다이 바이러스, 및 이의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적 실시양태에서, 폭스바이러스는 변형된 백신 앙카라이다.
- [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 몰비를 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), 페길화된 인터페론(pegylated interferon)(PEGASYS®; Roche), 텔비부딘(TYZEKA®, Novartis), 및 태노포비르(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.

6.9 에세이

[0557] **아레나바이러스 벡터 감염성을 측정하기 위한 에세이.** 아레나바이러스 벡터 제제의 감염성을 측정하기 위해 당업자에게 알려진 임의의 에세이가 이용될 수 있다. 예를 들어, 바이러스/벡터 역가의 결정은 "FFU 에세이"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 에세이는 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-종(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, 포획체는 비드에 가교된다.

[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($50 \mu l/웰$)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 파라미터로 지스틱 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 종으로 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 계놈을 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 계놈 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 블로팅. 조직 배양 플라스크 또는 혼탁액에서 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 로딩 시키기 전에 실온으로 냉각한다. 단백질을 Invitrogen's iBlot Gel 이동 장치를 사용하여 막 상에 블로팅하고 푸른 염색(Ponceau staining)에 의해 시각화한다. 최종적으로, 관심 단백질에 대해 지향된 1 차 항체 및 알칼리 포스파타제 콘쥬게이트된 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, Czerninsky 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 면역스폿 플레이트(immunospot plate)를 코팅한다. 세포를 면역스폿 플레이트에서 인큐베이션한다. 세포는 사이토카인을 분비하고, 이어서 세척된다. 이어서, 플레이트를 제2 바이오티널화된-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, 브레펠린 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 젖빛유리 간세포(ground glass hepatocyte)의 존재를 결정하기 위해 사용된다. 젖빛유리 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 블로팅([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 재검사하여 HBV(예를 들어, HBV 항원)의 존재를 확인한다. HBsAg 또는 다른 HBV 항원의 존재를 측정하기 위해 당업자에게 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. 환자가 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. 상기 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 참고한다.

[0579] 동물 모델. 본원에 기재된 HBV 항원을 발현하는 감염성 아레나바이러스 또는 이의 조성물을 포함하는 백신의 안전성, 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 안전성, 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 반응을 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, Bourgine 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 들어, Kosinska et al., Hepat. Res. Treat. 2010:817580 참고). 우드척 모델은 백신과 같은 잠재적 면역치료제의 면역원성 및 다른 면역 반응을 평가하기 위해 적용 가능하다(예를 들어, Vaccine 27(25-26):3271-3275 참고).

6.10 서열

[0582] 표 3의 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.

[0584]

표 3. 예시적 아미노산 서열.

서열 번호	설명	서열
1	HBV pre-S2/S ORF 의 뉴클레오티드 서열	ATGCAGTGGAATTCCACAAACCTTCCACCAAACCTCT GCAAGATCCCAGAGTGAGAGGCCCTGTATTCCTCCT GCTGGTGGCTCCAGTTCAAGAACAGTCACCCCTG TTCTGACCCTGCCTCTCCCTGTCAATCTCT CCAGGATTGGGGACCCCTGCTCTGAACATGGAGAA CATCACATCAGGATTCCCTGGGACCCCTTCTTGTGT TGCAGGGCAGGGTTTCTTGTGACAAGAACCTC ACAATCCCTCAGAGTCTGGACTCTGGTGGACTTC TCTCAATTCTGGGGGAACCAAGTGTGCTTG GCCAAAATTCTCAGTCCCCAACCTCCAATCACTCA CCAACCTCTGCTCCTCCAACCTGCTGGTTACAG ATGGATGTGCTGAGGAGATTCATCTTCCCT TCATCCTGCTGCTGTGCCCTCATCTTGTGTT TTCTGGACTATCAAGGAATGTTGCCAGTTGTCT CTGATTCCAGGATCCTCAACAAACCAGCACTGGAC CATGCAGGACCTGCATGACCACTGCTCAAGGAAC CTCAATGTATCCCTCCTGTTGCTGCACCAAACCTT

[0585]

		CAGATGGAAATTGCACCTGCATTCCCATCCATCA TCCTGGGCTTTGGAAAATTCCCTTGGAGTGGC CTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTTGCTGGTGC CATTTGTTCACTGGTTGTTGGGCTTCCCCACT GTTTGGCTTCAGTGAATTGGATGATGTGGTATTG GGGGCCAAGTCTGTACAGCATCTGAGTCCTT TGCCTCTGTTGCCAATTTCTTGTCTTGGGTCT ACATTAA
2	HBV HBc ORF 의 뉴클레오티드 서열	ATGGACATTGACCCTAACAAAGAATTGGAGCAA CTGTGGAGITGCTCTCCTTTGCCTCTGACTTCT TTCCTTCAGTGAAGAGATCTTCTGACACTGCCTCA GCTCTGTACAGGGAAGCCTTGGAGTCTCCTGAGC ATTGTTCACCTCACCAACTGCACTCAGGCAAGC AATTCTTGCTGGGGAACTCATGACTCTGGCA ACCTGGGTGGGTGTCAATTGGAAGAGATCCAGCCT CAAGAGACCTTGTGGTCAGTTATGTCAACACAAA CATGGGCCTGAAGTTCAGGCAACTCTTGTGGTTTC ACATTCTTGTCTCACTTTGGAAGAGAAACAGTC ATTGAGTATTGGTGTCTTGAGTGTGGATCAG GACTCCTCCAGCTTACAGACCACCAATGCCCA ATCCTGTCAACACTCCAGAGACCAACTGTTGTCAG AAGAAGAGGCAGGTCCCCAGAAGAAGAACTCC CTCACCAAGAAGAAGAGGTCTCAATCTCCAGA AGGAGAAGATCTCAATCAAGGAAATCTCAATGTT AG
3	HBV HBs-HBc 응합 단백질 ORF 의 뉴클레오티드 서열	ATGGGGCAGAATCTTCCACCGACAATCCTCTGGATTCTT TCCAGACCACCAAGTGGATCCAGCCTCAGAGCAAACACTG CAAATCCAGATTGGACTTCAATCCAAACAAGGACACCTGG CCAGATGCCAACAAAGGTGGAGCTGGAGCATTGGGCTGGG TTTCACCCCCACCCCATGGAGGCCTTTGGGGTGGAGCCCTC

[0586]

		AGGCTCAGGGCATTCTGCCAAACTTGCCAGCAAATCCACCT CCTGCCTCCACCAACAGGCAGTCAGGAAGGCAGCCCACCC TCTGTCTCCACCTTGAGAACACTCATCCTCAGGCCATGC AGTGGAAATTCCACAACCTTCCACCAAACCTTGCAAGATCCC AGAGTGAGAGGCCTGTATTCCCTGCTGGCTCCAGTT AGGAACAGTCACCCCTGTTGACCCTGCCTCTCCCTGT CATCAATCTTCCAGGATTGGGACCCCTGCTCTGAACATG GAGAACATCACATCAGGATTCTGGGACCCCTTCTGTGTT GCAGGCAGGGTTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATCC CTCAGAGTCTGGACTCTTGGGACTTCTCTCAATTCTG GGGGAAACACAGTGTGCTTGGCAAATTCTCAGCCCC AACCTCCAATCACTCACCAACCTTGTCCCTCCAACCTGTC CTGGTTACAGATGGATGTGCTGAGGAGATTCATCATCTC CTCTCATCTGCTGCTGTGCCTCATCTTGTGTTCT TCTGGACTATCAAGGAATGTTGCCAGTTGTCCCTGATT CAGGATCCTCAACAACCAGCACTGGGACCATGCAGGACCTGC ATGACCACTGCTCAAGGAACCTCAATGTATCCCTCTGTT CTGCACCAACCTCAGATGAAATTGCACCTGCATTCCA TCCCACATCTGGCTTTGGAAAATTCTTGGAGTGG GCCTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTTGCTGGTGCCT TGTCAGTGGTTGTTGGCTTCCCCACTGTTGGCTTT CAGTGATTTGGATGATGTGTTATTGGGCAAGTCTGTAC AGCATCTTGAGTCCCTTTGCCTCTGTGCCAATTCTT TTGTCTTGGCTACATTATGGACATTGACCTTACAAAG AATTTGGAGCAACTGTGGAGTTGCTCTCCTTTGCCTCT GACTTCTTCCTCAGTGAGAGATCTTGTGACACTGCCTC AGCTCTGTACAGGAAGCCTGGAGTCTCCTGAGCATTGTT CACCTCACCAACTGCACTCAGGCAAGCAATTCTTGTGG GGGAACTCATGACTCTGGCAACCTGGTGGGTGTCAATT GGAAGATCCAGCCTCAAGAGACCTGTGGTCAGTTATGTCA ACACAAACATGGGCCTGAAGTTCAGGCAACTCTGTGGTT
--	--	--

[0587]

		CACATTCTTGTCTCACTTTGGAAGAGAAACAGTCATTGA GTATTTGGTGTCTTTGGAGTGTGGATCAGGACTCCTCCAG CTTACAGACCACCAAATGCCCAATCCTGTCAACACTCCA GAGACCCTGTGTCAGAAGAAGAGGCAGGTCCCCAGAAG AAGAACTCCCTCACCAAGAAGAAGAAGGTCTCAATCTCCA GAAGGAGAAGATCTCAATCAAGGAATCTCAATGTTAG
4	HBV HBs-HBc 응합 단백질을 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열 (개놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 4에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 4에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)	GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGGCT TTCCCTCTAGATCAACTGGGTGTCAAGGCCCTATCCT ACAGAAGGATGGGGCAGAACATTTCCACCAGCAA TCCTCTGGGATTCTTCCAGACCACAGTTGGATC CAGCCTCAGAGCAAACACTGCAAATCCAGATTG GGACTTCAATCCAACAAGGACACCTGGCCAGAT GCCAACAAAGGTGGAGCTGGAGCATTTGGGCTGG GTTTCACCCCACCCATGGAGGCCTTTGGGGTGG AGCCCTCAGGCTCAGGGCATTCTGCAAACATTGCC AGCAAATCCACCTCCTGCCTCCACCAACAGGCAG TCAGGAAGGCAGCCCACCCCTCTGTCTCCACCTT GAGAAACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTGGAAAT TCCACAACCTCCACCAAACACTGCAAGATCCCA GAGTGAGAGGCCTGTATTCCTGCTGGTGGCTCC AGTTTCAGGAACAGTCACCCCTGTTCTGACCACTG CCTCTCCCTTGTCTCAATCTTCTCCAGGATTGGG GACCCCTGCTCTGAACATGGAGAACATCACATCAG GATTCCCTGGGACCCCTCTTGTTGTCAGGCAGGG TTTTTCTTGTGACAAGAACCTCACAATCCCTCA GAGTCTGGACTCTGGTGACTTCTCTCAATTTC TGGGGGGAAACCACAGTGTGTCTTGGCCAAAATT TCAGTCCCCAACCTCCAATCACTCACCAACCTCTT GTCCTCCAACCTGTCTGGTTACAGATGGATGTGT CTGAGGAGATTCAATCATCTTCCCTTTCATCCTGCT

[0588]

		GCTGTGCCTCATCTTCTTGGTTCTTCTGGACTA TCAAGGAATGTTGCCAGTTGTCTCTGATTCCAG GATCCTCAACAACCAGCACTGGACCATGCAGGAC CTGCATGACCACTGCTCAAGGAACCTCAATGTAT CCCTCCTGTTGCTGCACCAAACCTTCAGATGGAAA TTGCACCTGCATTCCCATCCCATCATCCTGGGCTT TTGGAAAATTCTTGGGAGTGGGCTCAGCCAG ATTCTCCTGGCTCAGTTGCTGGTGCCTTGGCTT AGTGGTTTGGATGATGTGGTATTGGGGCCAA TCAGTGATTGGATGATGTGGTATTGGGGCCAA GTCTGTACAGCATCTGAGTCCCTTTGCCTCTG TTGCCAATTCTTTGTCTTGGTCTACATTATG GACATTGACCCCTAACAAAGAATTGGAGCAACTG TGGAGTTGCTCCTTTGCCTCTGACTCTTC CTTCAGTGAGAGATCTTGTGACACTGCCTCAGCT CTGTACAGGGAAAGCCTGGAGTCTCCTGAGCATT GTTCACCTCACCACTGCACTCAGGAAGCAAT TCTTGCTGGGGGAACCATGACTCTGGCACCT GGGTGGGTGTCATTTGGAAGATCCAGCCTCAAG AGACCTTGTGGTCAGTTATGTCACACAAACATG GGCCTGAAGTTCAAGGCAACTCTTGTGGTTCACAT TTCTTGTCTCACTTTGGAAGAGAAACAGTCATTG AGTATTITGGTGTCTTGGAGTGTGGATCAGGACT CCTCCAGCTTACAGACCACCAATGCCCAATCCT GTCAACACTCCAGAGACCACCTGTTGTCAAGAAGA AGAGGCAGGTCCCCAGAAGAAGAACTCCCTCAC CAAGAAGAAGAAGGTCTCAATCTCCAGAAGGAG AAGATCTCAATCAAGGAATCTCAATGTTAGAGA ACAGCGCCCTCCCTGACTCTCACCTCGAAAGAGG TGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGCTTAGAGT GTCACAACATTGGGCTCTAAAAATTAGGTCA
--	--	--

[0589]

		<p>GTGGCAGAATGTTGTAAACAGTTTCAGATCTGG GAGCCTTGCTTGGAGGCGCTTCAAAATGATG CAGTCCATGAGTGCACAGTGCAGGGGTGATCTCTTT CTTCTTTGTCCCTTACTATTCCAGTATGCATCTT ACACAACCAGCCATATTGTCCCACACTTATCTT CATACTCCCTCGAAGCTTCCCTGTCATTTCAACA TCGATAAGCTTAATGTCCTCCCTATTGTGAGTC CAGAAGCTTCTGATGTCATCGGAGCCTGACAG CTTAGAACCATCCCCCTCGGAAGAGCACCTATAA CTGACGAGGTCAACCCGGGTTGCGCATTGAAGAG GTCGGCAAGATCCATGCCGTGTGAGTACTGGAA TCTTGCTTGAATTGTTTGATCAACGGGTTCCCT GTAAAAGTGTATGAACTGCCGTTGTGGTTGG AAAATTGCTATTCCACTGGATCATTAAATCTACC CTCAATGTCATCCATGTAGGAGCGTTGGGTCA ATTCCCTCCCATGAGGTCTTTAAAAGCATTGTCTG GCTGTAGCTTAAGCCACCTGAGGTGGACCTGCT GCTCCAGGCCTGGCCTGGGTGAGTTGACTGCAG GTTTCTCGCTGTGAGATCAATTGTTGTGTTTCCC ATGCTCTCCCCACAATCGATGTTCTACAAGCTATG TATGGCCATCCTTCACCTGAAAGGCAAACCTTATA GAGGATGTTTCATAAGGGTCTGTCCCCAACTT GGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTCTCTTGGCC CCGAGAACTGCCTCAAGAGATCCTCGCTGTTGCT TGGCTTGATCAAATTGACTCTAACATGTTACCCCC CATCCAACAGGGCTGCCCTGCCTTCACGGCAGC ACCAAGACTAAAGTTAGCCAGAAATGTTGATG CTGGACTGCTGTTCAAGATCATTAAAGA TTTGGATACTTGACTGTGAAAGCAAGCCAAAGGT CTGTGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGGAGT</p>
--	--	--

[0590]

		CTGTGACTGTTGGCCATACAAGCCATAGTAGAC TTGGCATTGTGCCAAATTGATTGTCAAAAGTGAT GAGTCTTCACATCCCCAAACTCTTACACACCACT TGCACCCCTGCTGAGGCTTCTCATCCAACTATCT GTAAGATCTGAGATCTTGGCTAGTTGCTGTGTT GTTAAGTCCCCATATATAACCCCTGAAGCCTGGGG CCTTCAGACCTCATGATCTGGCCTCAGCTCT CAAGGTCAAGCGCAAGAGACATCAGTTCTCTGC ACTGAGCCTCCCCACTTCAAAACATTCTTCTTG ATGTTGACTTTAAATCCACAAGAGAATGTACAGT CTGGTTGAGACTTCTGAGTCTCTGAGGTCTTGT CATCTCTCTTCCCTCATGATCCTCTGAACAT TGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATTAGAAG GTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTCACAT CTGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTCAATGCT TGCCTCCATTGGAAGCTCTTAACCTCTAGACAA GGACATCTTGTGCTCAATGGTTCTCAAGACAAA TGCCTCAATCAAATGCCAGGATCCACTGTGCG
5	HBc ORF 를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 5 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 5 에서 모든	GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGCGCTTCCTC TAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCTACAGAAGGATGG ACATTGACCCTACAAAGAATTGGAGCAACTGTGGAGTTG CTCTCCTTTGCCTCTGACTTCTTCCCTCAGTGAGAGA TCCTCTTGACACTGCCTCAGCTCTGACAGGAAAGCCTTGG AGTCTCCTGAGCATTGTTCACCTCACCACACTGCACTCAGG CAAGCAATTCTTGCTGGGGGAACTCATGACTCTGGCAAC CTGGGTGGGTGTCATTGGAAAGATCCAGCCTCAAGAGACC TTGTGGTCAGTTATGTCAACACAAACATGGCCTGAAGTTC AGGCAACTCTTGTGGTTCACATTCTGTCACTTTGG AAGAGAACAGTCATTGAGTATTGGTGTCTTTGGAGTGT GGATCAGGACTCCCTCAGCTTACAGACCACCAATGCCCA ATCCTGTCAACACTTCCAGAGACCAGTGTCAAGAGAAG

[0591]

<p>티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<pre> AGGCAGGTCCCCAGAAGAAGAACTCCCTCACCAAGAAGAA GAAGGTCTCAATCTCCCAGAAGGAGAACGATCTCAATCAAGG GAATCTCAATGTTAGAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCAC CTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGTCTTA GAGTGTACAAACATTGGGCTCTAAAAATTAGGTCTGTG GCAGAATGTTGTGAACAGTTTCAGATCTGGGAGCCTGCT TTGGAGGCCTTCAAAAATGATGCAGTCCATGAGTGCACA GTGCGGGGTGATCTCTTCTTGTCCCTTACTATT CAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATATTGTCCCACACT TTATCTCATACTCCCTCGAAGCTCCCTGGTCATTCAAC ATCGATAAGCTTAATGTCCTCCTATTTGTGAGTCAGAA GCTTCTGATGTCATCGGAGCCTTGACAGCTTAGAACCATC CCCTGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGGTCAACCCGGG TTGCGCATTGAAGAGGTGGCAAGATCCATGCCGTGTGAGT ACTTCCAATCTGCTGAATTGTTTGATCAACGGTTCC CTGTAAGTGTATGAACTGCCGTTCTGTGGTTGAAAAT TGCTATTCCACTGGATCATTAAATCTACCCCTAATGTCAA TCCATGTAGGAGCGTTGGGTCAATTCTCCCAGGGTCT TTAAGCATTGTCTGGCTGTAGCTTAAGCCCACCTGAGG TGGACCTGCTGCCAGCGCTGGCTGGTGAGTTGACTG CAGGTTCTCGCTGTGAGATCAATTGTTGTGTTCCAT GCTCTCCCCACAATCGATGTTCTACAAGCTATGTATGCCA TCCTTCACCTGAAAGCAAACCTTATAGAGGATGTTCT AAGGGTCTGCCCCAACCTGGTCTGAAACAAACATGTTG AGTTTCTTGGCCCCGAGAACTGCCTCAAGAGATCCTC GCTGTTGCTTGGCTTGATCAAATTGACTCTAACATGTTAC CCCCATCCAACAGGGCTGCCCTGCCTTCACGGCAGCACCA AGACTAAAGTTATAGCCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTG TTCAAGATCATTAAGATTGGAACTTGACTGTGAAAGC AAGCCAAGGTCTGTGAGCGCTTGTACAACGTCATTGAGCGG </pre>
---	--

[0592]

		AGTCTGTGACTGTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTTG GCATTGTGCCAATTGATTGTTCAAAAGTGTAGTGAGTC ACATCCCAAACCTCTTACACACCCTGCACCCCTGCTGAGG CTTTCTCATCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTGGT CTAGTTGCTGTTGTTAAGTTCCCCATATATAACCCCTGAA GCCTGGGGCCTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTT CTCAAGGTCAAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTTCGACTGA GCCTCCCCACTTCAAAACATTCTTGTAGTTGACTTT AAATCCACAAGAGAACATGTACAGTCTGGTTGAGACTCTGAG TCTCTGTAGGCTTTGTATCTCTCTTCCCTCATGA TCCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAACATCAGTCAACCCATT AGAAGGTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTTCACATC TGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTCAATGCTTGCCTCC ATTGGAAGCTCTTAACCTCCTAGACAAGGACATCTTGTG CTCAATGGTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGCCTAG GATCCACTGTGCG
6	pre-S2/S ORF 를 발현하는 LCMV S 절편의 cDNA 형태의 뉴클레오티드 서열 (개놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 6 에서의 서열은 DNA 로 나타내어진다; 그리나, 서열번호 6 에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로	GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGCGCT TTCCTCTAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCT ACAGAAGGATGCAGTGAATTCCACAAACCTTCCA CCAAACTCTGCAAGATCCCAGAGTGAGAGGCCCTG TATTTCCCTGCTGGTGGCTCCAGTTCAAGGAACAGT CAACCCCTGTTCTGACCAACTGCCTCTCCCTGTCA CAATCTTCTCCAGGATTGGGACCCCTGCTCTGAAC ATGGAGAACATCACATCAGGATTCCCTGGGACCCC TTCTTGTGTTGCAGGCAGGGTTTCTTGTGACA AGAATCCTACAATCCCTCAGAGTCTGGACTCTG GTGGACTTCTCTCAATTCTGGGGGAACCACAG TGTGTCTGGCCAAAATTCTCAGTCCCCAACCTCC AATCACTCACCAACCTCTGTGCTCCAACTTGTCC TGGTTACAGATGGATGTGCTGAGGAGATTCATC ATCTTCCTCTCATCCTGCTGCTGTGCCTCATCTTC

[0593]

	<p>교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p> <p>TTGTTGGTTCTTCTGGACTATCAAGGAATTTGCC AGTTTGTCCCTGTATTCCAGGATCCTCAACAACCA GCACTGGACCATGCAGGACCTGCATGACCAACTGC TCAAGGAACCTCAATGTATCCCTCCTGTTGCTGCA CCAAACCTTCAGATGAAATTGCACCTGCATTCCC ATCCCCATCCTGGGCTTTGGAAAATTCCCTTG GGAGTGGGCCTCAGCCAGATTCTCCTGGCTCAGTT TGCTGGTGCCATTGTTCAAGTGGTTGTTGGCTT TCCCCCAGCTGTTGGCTTCAGTGATTGGATGAT GTGGTATTGGGGCCAAGTCTGTACAGCATTTG AGTCCCTTTGCCTCTGTTGCCAATTTCTTTGT CTTGGGTCTACATTAAAGAACAGCGCCTCCCTG ACTCTCCACCTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGA GGCCCAGAGGGCTTAGACTGTACAACATTGG GCCTCTAAAAATTAGGTATGTGGCAGAACATTG TGAACAGTTTCAGATCTGGAGCCTTGCTTGG GGCGCTTCAAAAATGATGCAGTCCATGAGTGA CAGTGCAGGGTATCTTCTTCTTGTCCCT ACTATTCCAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATA TTTGTCCCACACTTATCTTCATACTCCCTCGAAG CTTCCCTGGTCAACATCGATAAGCTTAATG TCCTCCTATTTGTGAGTCCAGAACAGCTTGT GTCATCGGAGCCTGACAGCTTAGAACCATCCCT GCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGGTCAACCC GGGTTGCCATTGAAGAGGTGGCAAGATCCATG CCGTGTGAGTACTTGAATCTGCTTGAATTGTT TTGATCAACGGGTTCCCTGTAAGTGTATGA GCCCGTTCTGTGGTTGGAAAATTGCTATTC GGATCATTAAATCTACCCCTCAATGTCAATCC AGGAGCGTTGGGTCAATTCCCTCCATGAGGTCTT TTAAAGCATTGTCGGCTAGCTTAAGCCCACC</p>
--	---

[0594]

		<p>TGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCCTGGCTGG GTGAGTTGACTGCAGGTTCTCGCTTGTGAGATCA ATTGTTGTTCTTCCCATGCTCTCCCCACAATCGA TGTCTACAAGCTATGTATGCCATCCTCACCTG AAAGGCAAACCTTATAGAGGATGTTTCATAAGG GTTCTGTCCTAACATTGGTCTGAAACAAACATGT TGAGTTCTCTTGGCCCCGAGAACTGCCTCAAG AGATCCTCGCTGTTGGCTTGATCAAATTGA CTCTAACATGTTACCCCCATCCAACAGGGCTGCC CTGCCTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATA GCCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTAGTG ATGACCCCCAGAACTGGGTCTGTCTTCAGCCT TTCAAGATCATTAAGATTGGACTTGAUTGTGT AAAGCAAGCCAAGGCTGTGAGCGCTTGACAC GTCATTGAGCGGAGTCTGTGACTGTTGGCCATAC AAGCCATAGTTAGACTTGGATTGTGCCAAATTG ATTGTTCAAAAGTGTGAGTCTTCACATCCAAA CTCTTACACACCACCTGCAACCTGCTGAGGCTT CTCATCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTG GTCTAGTTGCTGTGTTAGTTAACGTTCCATATATA CCCCTGAAGCCTGGGCCTTCAGACCTCATGATC TTGGCCTTCAGCTCTCAAGGTCAAGCGCAAGAG ACATCAGTTCTGCACGTGAGCCTCCCCACTTC AAAACATTCTCTTGATGTTGACTTAAATCCAC AAGAGAATGTACAGTCTGGTTGAGACTTGTGAGT CTCTGTAGGTCTTGTACATCTCTCTTCTCCTC ATGATCCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGT CCAACCCATTAGAAGGTTGGTGCATCCTTAATG ACAGCAGCCTCACATCTGATGTGAAGCTTGCA ATTCTCTCTCAATGCTGCGTCCATTGGAAGCTC TTAACCTCCTAGACAAGGACATCTGTTGCTCAA</p>
--	--	---

[0595]

		TGGTTTCTAAGACAAATGCGCAATCAAATGCCT AGGATCCACTGTGCG
7	<p>펌프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 L, 완전 서열(GenBank: DQ361066.1) (개놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 7에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그리나, 서열번호 7에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<p>GCGCACCGGGGATCCTAGCGTTAGTGCCTG TTGGTTGCACAACCTTCTCGTGAGGCTGTCAGA AGTGGACCTGGCTGATAGCGATGGGTCAAGGCAA GTCCAGAGAGGAGAAAGGCACCAATAGTACAAA CAGGGCCGAAATCCTACCAAGATACCACCTATCTT GGCCCTTAAGCTGCAAATCTGCTGGCAGAAATT TGACAGCTGGTAAGATGCCATGACCACTACCTTT GCAGGCACTGTTAACCTCTGCTGTCAGTATCC GACAGGTGCTCTTGTAAATATCCATTACCAAC CAGATTGAAGATATCAACAGCCCCAAGCTCTCCA CCTCCCTACGAAGAGTAACACCGTCCGGCCCCGG CCCCGACAAACAGCCCAGCACAAGGGAACCGCAC GTCaCCCAACGCACACAGACACAGCACCCAAACAC AGAACACGCACACACACACACACACACACAC CGCACGCGCCCCCACCACCGGGGGCGCCCCCCC CCGGGGGGCGGCCCGGGAGCCGGCGGAG CCCCACGGAGATGCCATCAGTCGATGTCCTCGG CCACCGACCCGCCAGCCAATCGTCGAGGACCTC CCCTTGAGTCTAAACCTGCCCCCACTgTTICATA CATCAAAGTGCTCTAGATTGCTAAAACAAAGT CTGCAATCCTAAAGGCGAACCGAGTCTGGAAAAA GCGACAGTGGAAATCAGCAGAATAGATCTGTCTAT ACATAGTTCTGGAGGATTACACTTATCTCTGAAC CCAACAAATGTTCAACCAGTTCTGAATCGATGCAG GAAGAGGTTCCAAGGACATCACTAATCTTTCAT AGCCCTCAAGTCCTGCTAGAAAGACTTTATGTCC TTGGTCTCCAGCTTCACAATGATAATTGGACAAG GTTTCTCCTCAAAAGGGCACCCATCTTACAG</p>

[0596]

		TCAGTGGCACAGGCTCCACTCAGGTCCAACCTCTC TCAAAGTCAATAGATCTAATCCCATCCAGTATTCT TTGGAGCCAAACAACCTCAAGCTCAAGAGAACATCA CCAAGTATCAAGGGATCTTCCATGTAATCCTCAA ACTCTTCAGATCTGATATCAAAGACACCATCGITC ACCTTGAAAGACAGAGTCTGTCCTCAGTAAGTGG GGCATTCATCCAACATTCTTCTATCTATCTCACCC TTAAAGAGGTGAGAGCATGATAAAAGTTCAGCCA CACCTGGATTCTGTAATTGGCACCTAACCAAGAA TATCAATGAAAATTCTCTAAACAGTCAGTATTAT TCTGATTGTGCGTAAAGTCCACTGAAATTGAAAAA CTCCAATACCCCTTTGTGTAGTTGAGCATGTAGT CCACAGATCCTTAAGGATTAAATGCCTTGGG TTTGTCAAGGCCCTGCCATTCAACATGGCAGCATT ACACACAACATCTCCATTGGTAAGAGAACAC CCAAAACCAAACGTGCAAATCATTCTAACATAG GCCTCTCCACATTTGTTCAACACCTTGAGACA AATGATTGAAAGGGGCCAGTGCCTCAGCACCAT CTTCAGATGGCATCATTTCTTATGAGGGAACCAT GAAAAATTGCTTAATGTCCTGGTTGCAACAA ATTCTCGAACAAATGATTCAAATACACCTGTTT AAGAAGTCTGCAAGACATCCCTCGTCTAACAA CAAATTCAACCAACGACTGGAGTCAGATCGCTG ATGAGAATTGGCAAGGTCAGAAAACAGAACAGT GTAATGTTCATCCCTTCACTTAACAAACATGAG AAATGAGTGACAAGGATTCTGAGTTAATATCAAT TAAAACACAGAGGTCAAGGAATTAAATTCTGGGA CTCCACCTCATGTTTTGAGCTCATGTCAGACAT AAATGGAAGAAGCTGATCCTCAAAGATCTGGGA TATAGCCCCCTCACAGATTGAATCACTGGTTCAA ATTCACTTGTCCCTCAGTAGCCTGAGCTCTCAG
--	--	--

[0597]

		GCTTTCTTGCTACATAATCACATGGGTTAACGTGC TTAAGAGTTAGGTCTCACTGTTATTCTCCCTTG GTCGGTTCTGCTAGGACCAAACACCCAACCTCAA AAGAGTTGCTCAATGAAATACAATGTAGTCCC AAGAAGAGGCCTAAAAGGCATATATGATCACGG TGGGCTTCTGGATGAGACTGTTGTCACAAATGTA CAGCGTTATACCATCCGATTGCAAACCTTGTCA CATGATCATCTGTGGTAGATCCTCAAGCAGCTT TTGATATACAGATTTCCCTATTTGTTCTCACA CACCTGCTCCTAGAGTTGCAAAGGCCTATAAA GCCAGATGAGATAACAACCTGGAAAGCTGACTTG TTGATTGCTTCTGACAGCAGCTTGTGCACCCCT TGTGAATTACTACAAAGTTGTTCTGGAGTGTCT TGATCAATGATGGATTCTTCCTCTGGAAAGTC ATCACTGATGGATAAACACCTTTGTCTAAAC CATCCTTAATGGAACATTCAATTCAACC AGTTAACATCTGCTAACTGATTAGATCTTCA AGACCGAGGGAGGTCTCCAATTGAAGAATGGCCT CCATTATCTGTTAAATAGGCTAAGAAAAATT CTTCATTAAATTCAACCATTGAGCTTATGATGC AGTTTCTTACAAGCTTCTTACAACCTTGTCTCA TTAGGACACAGTTCCTCAATGAGTCTTGTATTCT GTAACCTCTAGAACCATCCAGCCAATCTTCACAT CAGTGTGTTATTCACTTACAGTAGAAATGGATCCAAGG GAAATTGGCATACTTACAGTAGGAGGTCCAGTGTCTCC TTTGGATACTATTAACTAGGGAGACTGGGACGCC ATTTGCGATGGCTTGATCTGCAATTGTATCTATTG TTTCACAAAGTTGATGTGGCTTTACACTTGACA TTGTGTAGCGCTGCAAGATACAAACTTGTGAGAA GAGGGACTTCCTCCCCCATACATAGAATCTAGA TTAAATTCTGCAGCGAACCTCCAGCCACACTT
--	--	---

[0598]

		TTGGGCTGATAAATTGTTAACAGCCGCTCAGA TGAGATTGGAATTCCAACAGGACAAGGACTTCCT CCGGATCACTTACAACCAGGTCACTCAGCCTCCTA TCAAATAAGTGTATGATCATCACTTGATGTGTA AGCCTCTGGCTTTCGCAAAGATAACACCAATG CAGTAGTTGATGAACCTCTCGCTAACGAAACCAT AGAAGTCAGAACGATTATGCAAGATTCCCTGCC CATATCAATAAGGCTGGATATATGGGATGGCACT ATCCCCATTCAAAATATTGTCTGAAAATTCTCTC AGTAACAGTTGTTCTGAACCCCTGAGAAGTTTA GCTTCGACTTGACATATGATTTCATCATTGCATT ACAACAGGAAAGGGGACCTCGACAAGCTTATGCA TGTGCCAAGTTAACAAAGTGTCAACATGATTT CCGGAACGCACATACTGGTCATCACCTAGTTGA GATTTGTAGAACATTAAGAACAAAAATGGGCA CATCATTGGTCCCCATTGCTGTGATCCATACTAT AGTTAAGAACCCCTCCCGCACATTGATAGTCATT GACAAGATTGCATTCAAAATTCTTATCATTGTT TAAACAGGAGCCTGAAAAGAAACTTGAAAAAGA CTCAAAATAATCTCTATTAACCTTGTGAACATT TTGTCCTCAAATCTCAATATAGAGTTCTTATTT CCCCCAACCTGCTTTATAAGATAGTGCAAATT CAGCCTCCAGAGTCAGGACCTACTGAGGTGTAT GATGTTGGTATTCTCTGAGTAGAACAGCAGATT TTTCAAAGCAGCACTCATACATTgTGTCAACGACA GAGCTTACTAAGGACTCAGAATTACTTCCCTC TCACTGATTCTCACGTCTTCCAGTTGTCCCC GTCAAATTGAAATTCAAGCCTGCCTTGCATAT GCCTGTATTCCCTGAGTACGCATTGCATT TGCAACAGAACATCTCATGCAAGAAAACCAAT CATTCTCAGAAAAGAACATTCTACAAAGGTTTTT
--	--	--

[0599]

		<p> GCCATCTCATCGAGGCCACACTGATCTTAATGAC TGAGGTGAAATACAAGGTGACAGCTCTGGAA CCCTAACAGCCTCACAGATAAATTCTATGTCATC ATTGGTTAGACATGATGGGTCAAAGTCTTCTACTA AATGGAAAGATATTCGACAAGATAACTTTCTT AAGTGAGCCATTCCTGTTAGAATAAGCTGTA AATGATGTAGTCCTTGTATTCGTAAGTTTCTC CATCTCCTTGTATTGGCCCTCACCTCTCTGT ACCGTGCTATTGTGGTGTGACCTTTCTCGAGA CTTTGAGAAGCTGCTCTTCTCCATCAAA ACATATTCGCCAGGGTGTCCGATCTCCCTG TCTCTTCTCCCTGGAACCGATGACCAATCTAGAG ACTAACTTGGAAACTTATTCAGTCTGAGTG GCTCAACTTACACTTTGTTTCTACGAAACTCTC CGTAATTGACTCACAGCACTAACAGCAATTG TAAAGTCATATTCCAGAAGTCGTTCTCCATTAGA TGCTTATTAAACCACCACTTTGTTACTAGCAAG ATCTAATGCTGTCGCACATCCAGAGTTAGTCATGG GATCTAGGCTGTTAGCTCTCTCCCTTGAAA ATTAAAGTGCCGTTAAATGAAGACACCATTA GGCTAAAGGCTTCCAGATTAACACCTGGAGTTGT ATGCTGACAGTCATTCTTACTAGTGAATCTCT TCATTGCTCATAGAACACACATTCTCCTCAGGA GTGATTGCTCCTGGGTTGACAAAAAAACCAA ATTGACTTTGGGCTCAAAGAACCTTCAAAACAT TTTATCTGATCTGTTAGCCTGTCAGGGTCTCCTT TGTGATCAAATGACACAGGTATGACACATTCAAC ATAAATTAAATTGCACTCAACAACACCTCTC ACCAGTACCAAAATAGTTTATTAGGAATCTA AGCAGCTTACACACCACCTCTCAGCAGGTGTGAT CAGATCCTCCCTCAACTTATCCATTAATGATGTAG </p>
--	--	--

[0600]

[0601]		ATGAAAAATCTGACACTATTGCCATCACCAAATA TCTGACACTCTGTACCTGCTTTGATTTCTCTTGT TGGGTTGGTGAGCATTAGCAACAATAGGGTCCTC AGTGCAACCTCAATGTCGGTGAGACAGTCTTCA AATCAGGACATGATCTAATCCATGAAATCATGAT GTCTATCATATTGTATAAGACCTCATCTGAAAAAA TTGGTAAAAAGAACCTTTAGGATCTGCATAGAA GGAAATTAAATGACCATCCGGGCCTGTATGGAG TAGCACCTTGAAGATTCTCCAGTCTTCTGGTATAA TAGGTGGTATTCTTCAGAGTCCAGTTTATTACTT GGCAAAACACTTCTTGCATTCTACCACTTGATAT CTCACAGACCCATTGATTTGATTTGCCTTAGTCTAGC AACTGAGCTAGTTTCATACTGTTGTTAAGGCCA GACAAACAGATGATAATCTCTCAGGCTCTGTAT GTTCTCAGCTGCTCTGCTGGGTTGGAAATTGT AATCTTCAAACCTCGTATAATACATTATCGGGTGA GCTCCAATTTCATAAAGTTCTCAAATTCACTGAA TGGTATGTGGCATTCTGCTCAAGGTGTTAGACAGA GTCCTGAATGCTCGAAACTCAGTCCCACCACTAA CAGGCATTGGATTTGCAATTGCAATGAACTCACTAA TAGAtGCCCTAACAACTTCTCAAAAGACACCTTT CTAAACACCTTGACTTTCTATTCCCTAAAAG TCTAATGAACTCCTCTTACTGCTGTGAAAGCTTA CCAGCCTATCATTCACTACTATAGCAACAAACCC ACCCAGTGTATCAATGAGGAAAGACACAAACAT CCAGATTAAACAACGTCTCCTCTAGTATTCAAC AGTTCAAACCTTGACTTTGTTAACATAGAGAG GAGCCTCTCATATTCACTGCTAGTCTCACTCCCC TTTCTGCCCCATGGGCTCTGCAGTTATGAATCTC ATCAAAGGACAGGATTCGACTGCCCTCCCTGCTTA
--------	--	--

		ATGTTAAGATATCATCACTATCAGCAAGGTTTCA TAGAGCTCAGAGAATTCTTGATCAAGCCTTCAG GGTTTACTTCTGAAAGTTCTCTTAATTCCCAC TTTCTAAATCTCTCTAACCTGCTGAAAAGAGAG TTTATTCCAAAAACACATCATCACAGCTCATGTT GGGGTTGATGCCCTCGTGGCACATCCTCATATAATT CATCATTGTGAGTTGACCTCGCATCTTCAGAATT TTCATAGAGTCCATACCGGAGCGCTTGTGATAAGT AGTCTTCAGGGACTCACAGAGTCTAAATATTCA GAECTCTCAAAGACTTTCTCATTTGGTTAGAATA CTCCAAAAGTTGAATAAAAGGCTCTAAATTG AAGTTTGCCCCTGGCATAAAACTATTATCATA ATCACAACGACCCTACTATTGAAACTAATGTG ACACCCGCAACAGCAAGGTCTCCCTGATGCATG CCAATTGTTAGTGTCCCTATAAATTCTTC AAACTGGCTGGaGtGCTCCTAACAAACACTCAAG AAGAATGAGAGAATTGTCTATCAGCTTGTAAACCA TCAGGAATGATAAGTGGTAGTCCTGGGCATAACAA TTCCAGACTCCACCAAAATTGTTCCACAGACTTA TCGTCGTGGTTGTGTGCAGCCACTCTGTCTGC ACTGTCTATTCAATGCAGCGTACAGCAACTGA GTCCCTCAATCAGAACCTCTGGGTTCCCTTGT CCCAGAAAAGTTGAGTTCTGCCTGACAACCTCTC ATCCTGTTCTATATAGTTAACATAACTCTCA ATTCTGAGATGATTCCATTGCGCATCAAAAA GCCTAGGATCCTCGGTGCG
8	HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열	VWLSVIWM

[0602]

9	HBV HBs 단백질-유래 에피토프의 아미노산 서열	IPQSLDSWWTLSL
10	HBV HBc 단백질- 유래 에피토프의 아미노산 서열	MGLKFRQL
11	립프구성 맥락수막염 바이러스 절편 S, 완전 서열 (계놈 절편은 RNA이고, 서열번호 11에서의 서열은 DNA로 나타내어진다; 그러나, 서열번호 11에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)	CGCACGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGCCTTCCTC TAGATCAACTGGGTGTCAGGCCCTATCCTACAGAAGGATG GGTCAGATTGTGACAATGTTGAGGCTCTGCCTCACATCA TCGATGAGGTGATCAACATTGTCATTATTGTGCTTATCGT GATCACGGGTATCAAGGCTGTCTACAATTGCCACCTGT GGGATATTGCATTGATCAGTTCCCTACTTCTGGCTGGCA GGTCCTGTGGCATGTACGGCTTAAGGGACCCGACATTAA CAAAGGAGTTACCAATTAAAGTCAGTGGAGTTGATATG TCACATCTGAACCTGACCATGCCAACGCATGTTGACCCA ACAAACTCCCACCAATTACATCAGTATGGGACTTCTGGACT AGAATTGACCTTCACCAATGATTCCATCATCAGTCACAAAC TTTGCAATCTGACCTCTGCCCTCAACAAAAAGACCTTG ACCACACACTCATGAGTATAGTTCGAGCCTACACCTCAG TATCAGAGGAACTCCAACATAAGGCAGTATCCTGCGAC TTCAACAATGGCATAACCATCCAATACAACATTGACATTCT CAGATCGACAAAGTGCTCAGAGCCAGTGTAGAACCTTCAG AGGTAGAGTCCTAGATATGTTAGAACTGCCTTCGGGGGG AAATACATGAGGAGTGGCTGGGCTGGACAGGCTCAGATG GCAAGACCACCTGGTAGCCAGACGAGTTACCAATACCT GATTATACAAAATAGAACCTGGAAAACCACTGCACATAT GCAGGTCTTTGGATGTCAGGATTCTCCTTCCAAAG AGAAAGACTAAGTTCTCACTAGGAGACTAGCGGGCACATT CACCTGGACTTGTCAACTCTCAGGGGTGGAGAATCCA

[0603]

		GGTGGTTATTGCCTGACCAAATGGATGATTCTGCTGCAG AGCTTAAGTHTTCGGGAACACAGCAGTGCAGAATGCAA TGTAAATCATGATGCCGAATTCTGTGACATGCTGCGACTA ATTGACTACAACAAGGCTGCTTGAGTAAGTTCAAAGAGG ACGTAGAATCTGCCTGCACTTATTCAAAACAACAGTGA TTCTTGATTTAGATCAACTACTGATGAGGAACCACCTG AGAGATCTGATGGGGTGCCATATTGCAATTACTCAAAGT TTTGGTACCTAGAACATGCAAAGACCGGGCAAACAGTGT CCCCAAGTGCTGGCTTGTACCAATGGTCTTACTTAAAT GAGACCCACTTCAGTGAATCGAACAGGAAGCCGATA ACATGATTACAGAGATGTTGAGGAAGGATTACATAAGAG GCAGGGGAGTACCCCCCTAGCATTGATGGACCTTCTGATG TTTCCACATCTGCATATCTAGTCAGCATTCCCTGCACC TTGTCAAATACCAACACACAGGCACATAAAAGGTGGCTC ATGTCCAAGCCACACCGATTAACCAACAAAGGAATTGT AGTTGTGGTGCATTAAGGTGCCTGGTGTAAAAACCGTCT GGAAAAGACGCTGAAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCAC CTCGAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGTCTT AGAGTGTACAACATTGGCCTCTAAAAATTAGGTCATG TGGCAGAATGTGTGAACAGTTTCAGATCTGGGAGCCTT GCTTTGGAGGCCTTCAAAAATGATGCAGTCCATGAGTG CACAGTGCAGGGTGATCTCTTCTTGTCCCTTAC TATTCCAGTATGCATCTACACAACCAGCCATATTGTCC CACACTTGTCTTCATACTCCCTCGAACGCTCCCTGGTCA TTCAACATCGATAAGCTTAATGTCCTCCATTCTGTGA GTCCAGAAGCTTCTGATGTCACTGGAGCCTTGACAGCTT AGAACCATCCCCGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAGG TCAACCCGGGTGCGCATTGAAGAGGTGGCAAGATCCAT GCCGTGTGAGTACTTGGAAATCTGCTTGAATTGTTTGA TCAACGGGTTCCCTGTAAAAGTGTATGAACTGCCCGTTCT GTGGTTGGAAAATTGCTATTCCACTGGATCATTAAATCT
--	--	--

[0604]

		ACCCCTCAATGTCATGCCATTAGGAGCGTTGGGTCAATT CCTCCCATGAGGTCTTTAAAAGCATTGCTGGCTGTAGC TTAAGCCCACCTGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCCTGG CCTGGGTGAATTGACTGCAGGTTCTCGCTTGAGATCA ATTGTTGTGTTTCCATGCTCTCCCCACAATCGATGTT TACAAGCTATGATGCCATCCTCACCTGAAAGGAAAC TTTATAGAGGATGTTTCATAAGGTTCTGTCCCCAACT TGGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTCTCTGGCCCCGA GAAGTGCCTCAAGAGGTCCCGCTGTTGCTTGGCTTGAT CAAATTGACTCTAACATGTTACCCCCATCCAACAGGGCT GCCCTGCCTTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATAGC CAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTCAAGATCATTA CAGAACTGGGTGCTTGTCTTCAGCCTTCAGAATGACCCCC AGATTGGATACTGACTGTTGAAAGCAAGCCAAGGTCTG TGAGCGCTTGACACGTATTGAGCGGAGTCTGTGACTG TTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTTGGCATTGTGCCA AATTGATTGTTCAAAAGTGTGAGCTTACATCCAAA CTCTTACCAACACCATTGCACCCCTGCTGAGGCTTCTCAT CCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTGGCTAGTGC TGTGTTGTTAAGTCCCCATATATACCCCTGAAGCCTGG GCCTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTTCTCAAG GTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTGCCTGACTGAGCCTC CCCACTTCAAAACATTCTCTTGTGACTTAAAT CCACAAGAGAATGTACAGTCTGGTGAGACTTCTGAGTCT CTGTAGGTCTTGTACATCTCTTCCCTCATGATC CTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATTCA GAAGGTTGGTTGCATCTTAATGACAGCAGCCTCACATC TGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTCAATGCTTGCCTG CATTGGAAGCTTCAACTCCCTAGACAAGGACATCTTGT TGCTCAATGGTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGCC TAGGATCCACTGTGCG
--	--	--

[0605]

12	<p>립프구성 맥락수막염 바이러스 클론 13 절편 S, 완전 서열(GenBank: DQ361065.2) (계놈 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>	<pre> GCGCACCGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGCGCTTCCT CTAGATCAACTGGGTGTCAAGGCCCTATCCTACAGAAGGAT GGGTCAAGATTGTGACAATGTTGAGGCTCGCCTCACATC ATCGATGAGGTGATCAACATTGTCAATTGTGCTTATCG TGATCACGGGTATCAAGGCTGTCTACAATTGGCACCTG TGGGATATTGCAATTGATCAGTTCCCTACTTCTGGCTGGC AGGTCTGTGGCATGTACGGCTTAAGGGACCCGACATTT ACAAAGGAGTTACCAATTAAAGTCAGTGGAGTTGATAT GTCACATCTGAACCTGACCATGCCAACGCATGTTCAGCC AACAACTCCCACCATTACATCAGTATGGGACTTCTGGAC TAGAATTGACCTTCACCAATGATTCCATCATCAGTCACAA CTTTGCAATCTGACCTCTGCCTCAACAAAAAGACCTT GACCACACACTCATGAGTATAGTTCGAGCCTCACCTCA GTATCAGAGGAACTCCAACATAAGGCAGTATCCTGCGA CTTCAACAATGGCATAACCCTCAATACAACATTGACATTC TCAGATGCACAAAGTGCTCAGAGCCAGTGTAGAACCTTCA GAGGTAGAGTCCTAGATATGTTAGAACTGCCTCGGGGG GAAATACATGAGGAGTGGCTGGGCTGGACAGGCTCAGAT GGCAAGACCACCTGGTGTAGCCAGACGAGTTACCAATACC TGATTATACAAAATAGAACCTGGAAAACCACTGCACATA TGCAGGTCCTTTGGGATGTCAGGATTCTCCTTCCCAA GAGAAGACTAAGTCCTCACTAGGAGACTAGCGGGCACAT TCACCTGGACTTGTCAAGACTCTCAGGGGTGGAGAACCT AGGTGGTTATTGCTGACCAATGGATGATTCTGCTGCA GAGCTTAAGTGTTCGGAACACAGCAGTTGCGAAATGCA ATGTAATCATGATGAAGAATTCTGTGACATGCTGCGACT AATTGACTACAACAAGGCTGTTGAGTAAGTCAAAGAG GACGTAGAATCTGCCTTGCACTTATTCAAAACACAGTGA ATTCTTGATTTCAGATCAACTACTGATGAGGAACCACTT GAGAGATCTGATGGGGTGCATATTGCAATTACTCAAAG TTTGGTACCTAGAACATGCAAAGACCGGGCGAAACTAGTG </pre>
----	---	---

[0606]

	TCCCCAAGTGTGGCTTGTCACCAATGGTTCTTAACCTAAA TGAGACCCACTCAGTGACCAAATCGAACAGGAAGCCGAT AACATGATTACAGAGATGTTGAGGAAGGATTACATAAAGA GGCAGGGGGAGTACCCCCCTAGCATTGATGGACCTTCTGAT GTTTCCACATCTGCATATCTAGTCAGCATCTTCCTGCAC CTTGTCAAACATACCAACACACAGGCACATAAAAGGTGGCT CATGTCCAAGGCCACACCGATTAACCAACAAAGGAATTG TAGTTGTGGTCATTAAGGTGCCTGGTGTAAAAACCGTC TGGAAAAGACGCTGAAGAACAGCGCCTCCCTGACTCTCCA CCTCGAAAAGAGGTGGAGAGTCAGGGAGGCCAGAGGGCT TAGAGTGTACAACATTTGGCCTCTAAAAATTAGTCAT GTGGCAGAATGTTGTGAACAGTTTCAGATCTGGGAGCCT TGCTTTGGAGGCCTTCAAAATGATGCAGTCCATGAGT GCACAGTGCGGGGTGATCTCTTCTTTGTCCCTTA CTATTCCAGTATGCATCTTACACAACCAGCCATATTGTC CCACACTTGTCTTCATACTCCCTGAAGCTTCCCTGGTC ATTCAACATCGATAAGCTTAATGTCCTCCTATTCTGTG AGTCCAGAAGCTTCTGATGTCATCGGAGCCTGACAGCT TAGAACCATCCCCTGCGGAAGAGCACCTATAACTGACGAG GTCAACCCGGGTGCGCATTGAAGAGGTGGCAAGATCCA TGCGGTGTGAGTACTTGAATCTTGTGAATTGTTTG ATCAACGGGTTCCCTGTAAAAGTGTATGAACGTGCCGTT TGTGGTTGGAAAATTGCTATTCCACTGGATCATTAAATC TACCCCTCAATGTCAATCCATGTAGGAGCGTTGGGTCAAT TCCTCCCATGAGGTCTTTAAAAGCATTGCTGGCTGTAG CTTAAGCCCACCTGAGGTGGACCTGCTGCTCCAGGCGCTG GCCTGGGTGAATTGACTGCAGGTTCTCGCTTGAGATC AATTGTTGTGTTCCCATGCTCTCCCCACAATGATGTT CTACAAGCTATGTATGGCCATCCTCACCTGAAAGGCAA CTTATAGAGGATGTTCATAAGGTTCTGTCCCCAAC TTGGTCTGAAACAAACATGTTGAGTTCTTCTGGCCCCG
--	--

[0607]

		AGAACTGCCTCAAGAGGTCTCGCTGTTGCTGGCTTGA TCAAAATTGACTCTAACATGTTACCCCCATCCAACAGGGC TGCCCTGCCTCACGGCAGCACCAAGACTAAAGTTATAG CCAGAAATGTTGATGCTGGACTGCTGTTGAGTGA CCAGAACTGGGTGCTTGTCTTCAGCCTTCAGA AAGATTGGATACTTGACTGTTGAGCAAGGCCAAGGTCT GTGAGCGCTTGTACAACGTATTGAGCGGAGTCTGTGACT GTTGGCCATACAAGCCATAGTTAGACTGGCATGGC AAATTGATTGTTCAAAAGTGATGAGTCTTCACATCCAA ACTCTTACCAACACCATTGACCCCTGCTGAGGCTTCTCA TCCCAACTATCTGTAGGATCTGAGATCTTGGTCTAGTTG CTGTGTTGTTAAGTCCCCATATACCCCTGAAGCCTGG GGCCTTCAGACCTCATGATCTTGGCCTTCAGCTTCTCAA GGTCAGCCGCAAGAGACATCAGTTCTCTGCACTGAGCCT CCCCACTTCAAAACATTCTCTTGATGTTGACTTAA TCCACAAGAGAATGTACAGTCTGGTGAGACTTCTGAGTC TCTGTAGGTCTTGTATCTCTCTTCTCATGAT CCTCTGAACATTGCTGACCTCAGAGAAGTCCAACCCATT AGAAGGTTGGTTGCATCCTTAATGACAGCAGCCTCACAT CTGATGTGAAGCTCTGCAATTCTCTCAATGCTTGC CCATTGGAAGCTCTTAACCTTAGACAAGGACATCTTG TTGCTCAATGGTTCTCAAGACAAATGCGCAATCAAATGC CTAGGATCCACTGTGCG
13	리프구성 맥락수박염 균주 MP 절편 L, 완전 서열 (계놈 절편은 RNA 이고, 서열번호 13에서의 서열은 DNA로 나타내어진다;	GCGCACCGGGGATCCTAGGCATTTGTTGCGCATTG TGTGTTATTTGTTGCACAGCCCTCATCGTGGACCTTCA CAAACAAACCAACCACCAGCCATGGGCCAAGGCAAGTCC AAAGAGGGAAGGGATGCCAGCAATACGAGCAGAGCTGAAA TTCTGCCAGACACCACCTATCTGGACCTCTGA GTCATGCTGGCAGAGATTGACAGTTAGTCAGATGCCAT GACCACTATCTCTGCAGACACTGCCTGAACCTCCTGCTGT CAGTCTCCGACAGGTGCCCTCTGCAAACATCCATTGCC

[0608]

	<p>그러나, 서열번호 13에서 모든 티미딘("T")을 우리딘("U")으로 교환하는 것은 RNA 서열을 제공한다.)</p>	<pre> AACCAAACGTAAAATATCCACGGCCCCAAGCTCTCCACCC CCTTACGAGGAGTGACGCCCGAGCCCCAACACCGACACA AGGAGGCCACCAACACAACGCCAACACGGAACACACACA CACACACCCACACACACATCCACACACACACCGCCCCCACA ACGGGGCGCCCCCCCCGGGGTGGCCCCCGGGTGCTCGG GCGGAGCCCCACGGAGAGGCCAATTAGTCATCTCCTCGA CCACCGACTTGGTCAGCCAGTCATCACAGGACTTGCCTT AAGTCTGTACTGCCACAACTGTTCATACATCACCGTG TTCTTGACTTACTGAAACATAGCCTACAGTCTTGAAAG TGAACCAGTCAGGCACAAGTGACAGCGGTACCAAGTAAAT GGATCTATCTATACACAACTTGGAGAATTGTGCTAATT TCCGACCCCTGTAGATGCTCACAGTTGCTGAATCGATGTA GAAGAAGGCTCCAAGGACGTCAAAATTCCATAACC CTCGAGCTCTGCCAAGAAAACCTCATATCCTGGTCTCC AGTTTCACAACGATGTTCTGAACAAGGCTTCCCTCAA AAAGAGCACCCATTCTCACAGTCAAGGGCACAGGCTCCA TTCAGGCCAATCCTCTCAAATCAAGGGATCTGATCCG TCCAGTATTTCTTGAGCCTATCAGCTCAAGCTCAAGAG AGTCACCGAGTATCAGGGGCTCCATATAGTCCTCAA CTCTTCAGACCTAATGTCAAAACACCATCGTCACCTG AAGATAGAGTCTGATCTCAACAGGTGGAGGCATTGTC AGAACCTCTGTCCACCTCACCTTAAAGAGGTGAGAGCA TGATAGGAACCTCAGCTACACCTGGACCTTGTAACGGCAC TTCACTAAAAAGATCAATGAAAACCTCCTCAAACATCAG TGTATTCTGGTTGAGTGAATCTACTGTAATTGAGAA CTCTAGCACTCCCTGTATTATTCATGTAATCCCAC AAGTTCTCAAAGACTGAAATGCCTTGATTGTCAAGC CTTGTGATTAGCATGGCAGCATTGCACACAATATCTCC CAATCGGTAAAGAGAACCATCAAATGCAAGTCA TTCCCTAACATGGCCTCTCCATATTTGTTCACTACTT TTAAGATGAATGATTGGAAAGGCCAATGCTTCAGGCC </pre>
--	---	--

[0609]

		ATCTTCAGATGGCATCATGTC TTATGAGGGAACATGAA AAACTTCTAGAGTTCTGCTTGTGCTACAAATTCTCGTA CAAATGACTCAAATACACTGTTAAAAAGTTTGCA GACATCCCTGTACTAACGACAATTCAACAGGCTT GAGTCAGAGCGCTGATGGGAATTACAAGATCAGAAAATA GAACAGTGTAGTGTGTCGTCCTTCCACTTAACATACATG AGAAATGAGCGATAAAAGATTCTGAATTGATATCGATCAAT ACGCAAAGGTCAAGGAATTGATTCTGGACTCCATCTCA TGTGTTTGAGCTCATATCAGACATGAAGGGAGCAGCTG ATCTTCATAGATTTAGGGTACAATCGCCTCACAGATTGG ATTACATGGTTAAACTTATCTGTGTCCTCCAGTAGCCTG AACTCTCAGGCTTCCTTGCTACATAATCACATGGGTC GTGCTTGAGGCTTGAGCTCCCTCATTCTCCCTTCACA GGTCAGCTAAGACCCAAACACCCAACTCAAAGGAATTAC TCAGTGAGATGCAAATATAGTCCAAAGGAGGGGCCTCAA GAGACTGATGTGGTCGCAGTGAGCTTCTGGATGACTTG CTGTCACAAATGTACAACATTGCCATCATGTCTGTGGA TTGCTGTCACATGCGCATCCATAGCTAGATCCTCAAGCAC TTTCTAATGTATAGATTGTCCTATTTTATTCTCACA CATCTACTTCCAAAGTTGCAAAGACCTATAAGCCTG ATGAGATGCAAACCTTGAAAGGCTGACTTATTGATTGCTTC TGACAGCAACTCTGTGCACCTTGTGAACTTACTGCAG AGCTTGTCTGGAGTGTGATGATGGGATTCTT CCTCTGGAAAGTCATTACTGATGGATAAACCAACTTCTG CCTCAAGACCATTCTTAATGGAACAACTCATTCAAATTC AGCCAATTATGTTGCCAATTGACTTAGATCCTCTCGA GGCCAAGGATGTTCCCAACTGAGAAGAATGGCTTCTTT ATCCCTATTGAAGAGGTCTAAGAAGAATTCTTCATTGAAC TCACCATTCTGAGCTTATGATGTAGTCCTTACAAGCC TTCTCATGACCTTCGTTCACTAGGACACAATTCTCAAT AAGCCTTGGATTCTGTAACCTCTAGAGCCATCCAACCAA
--	--	--

[0610]

		TCCTTGACATCAGTATTAGTGTAAAGAAAAATGGTCCA AGGGAAAGTTGCATAATTTAAGAGGTCTAATGTTCTT CTGGATGCAGTTACCAATGAAACTGGAACACCATTGCA ACAGCTTGATCGGCAATTGTATCTATTGTTCACAGAGT GGTGTGGCTTTACACTTAACGTTGTAAATGCTGCTGA CACAAATTTGTTAAAGTGGACCTCTCCCCCACACA TAAAATCTGGATTAAATTCTGCAGCAAATGCCACCA CACTTTCGGACTGATGAACTGTTAACGAAAGCCACTCAA ATGAGAATGAAATTCCAGCAATACAAGGACTTCCTCAGGG TCACTATCAACCAGTTCACTCAATCTCTATCAAATAAGG TGATCTGATCATCACTTGATGTAAAGATTCTGGTCTC ACCAAAATGACACCGATAACAATAATTAAATGAATCTCTCA CTGATTAAGCCGTAAGTCAGAGGCATTATGTAAGATT CCTGTCCCATGTCAATGAGACTGCTTATATGGGAAGGCAC TATTCTAATTCAAATATTCTCGAAAGATTCTTCAGTC ACAGTTGTCCTGAACCCCTAACAGGTTTCAGCTTGATT TGATATGATTCATCATTGCATTCAACACAGGAAAGG GACCTCAACAAGTTGTGCATGTGCCAAGTTAACAGGTG CTGATATGATCCTTCCGAAACGCACATACTGGTCATCAC CCAGTTGAGATTTGAAGGAGCATTAACAAAAATGG GCACATCATTGGCCCCATTGCTATGATCCATACTGTAG TTCAACAACCCCTCGCACATTGATGGTCATTGATAGAA TTGCATTTCAAATTCTTGTCAATTGTTAACGATGAACC TGAGAAGAAGCTAGAAAAAGACTCAAATAATCCTCTATC AATCTTGAAACATTGGTCTCAAATCCCAATATAAA GTTCTCTGTTCCCAACCTGCTTTGTATGATAACGC AAACTCAACCTCCGAAATCAGGACCAACTGAAGTGTAT GACGTTGGTGAECTCTCTGAGTAAAAACATAAATTCTTA AAGCAGCACTCATGCATTGTCATGATAAGAGCCTTA TAGAGACTCAGAATTACTTCCCTTCACTAATTCTAAC TCTTCTCTAGTTGTCCCAGTCAAACTGAAATTCA CAGAC
--	--	---

[0611]

		CTTGTCTTGATGCGCTGTATTCCCTGAGTATGCATT TGCATTCATTTGCAGTAGAATCATTTCATAACACGAAAC CAATCACCCCTCTGAAAAAAAACCTCCTGCAGAGGTTTTG CCATTTCATCCAGACCACATTGTTCTTGACAGCTGAAGT GAAATACAATGGTGACAGTCTGTAGAAGTTCAATAGCC TCACAGATAAATTCATGTCATCATTGGTGAGACAAGATG GGTCAAAATCTCCACAAGATGAAAAGAAAATTCTGATAA GATGACCTTCCTTAAATATGCCATTACCTGACAATATA GTCTGAAGGTGATGCAATCCTTTGTATTTCAAACCCCA CCTCATTTCCCTTCATTGGTCTCTTGCTTCTTCATA CCGCTTATTGTGGAGTTGACCTTATCTCTAAATTCTG AAGAAAATTGTCCTTCTCCCCATCAAAGCATATGTCG CTGAGTCACCTCTAGTTCCCAGCTCTGTTCTTAGA GCCGATAACCAATCTAGAGACCAACTTGAAACCTGTAC TCGTAATCTGAGTGGTCAATTGTAATTCTGCTTCTCA TGAAGCTCTGTGATCTGACTCACAGCACTAACAGCAA TTTGTAAAATCATACTCTAGGAGCCGTCCCCATTAA TGTGTTAACACCACACTTTGTTGCTGGCAAGGCTA ATGCTGTTGCACACCCAGAGTTAGTCATGGGATCCAAGCT ATTGAGCCTCTCTCCCCTTGAAAATCAAAGTGCCATTG TTGAATGAGGACACCATCATGCTAAAGGCCTCCAGATTGA CACCTGGGGTTGCGCTGACAGTCAACTCTTCCCAGT GAACTTCTCATTGGTCATAAAAACACACTCTTCTCA GGGGTGTGACTCTTAGGGTTAACAAAGAAGCCAAACT CACTTTAGGCTCAAAGAATTCTCAAAGCATTAAATTG ATCTGTCAGCCTATCAGGGTTCTTGATTAATGA CACAGGTATGACACATTCAACATGAACTTGAACCTTGC TCAACAGTACCTTCACCAGTCCAAAACAGTTGAT CAAAATCTGAGCAATTGTCACACTACTTCTCAGCAGGT GTGATCAAATCCTCCTCAACTGTCCATCAATGATGTGG ATGAGAAGTCTGAGACAATGCCATCAACTAAATACCTAAT
--	--	---

[0612]

		GTTTGAAACCTGTTTGATTCCCTTTGGGTGGT AGCATGAGTAATAATAGGGTCTCAATGCAATCTAACAT CATCAATGCTGCCCTCAAGTCAGGACATGATCTGATCCA TGAGATCATGGTGTCAATCATGTTGCAACACTTCATCT GAGAAGATTGGTAAAAAGAACCTTTGGGTCTGCATAAA AAGAGATTAGATGCCATTGGACCTTGATAGAATAACA CCTTGAGGATTCTCCAGTCTTGATAACAGCAGGTGATAT TCCTCAGAGTCCAATTTCATCTGGCAAAATACCTCTT TACATTCCACCCTTGATACCTTACAGAGCCAAATTGGTT TTGTCTTAATCTAGCAACTGAACTTGTCTACTGTT GTCAGCTAGACAGACAGATGACAATCTTCAAACAT GCATGTTCTTAATTGTTCCGTATTAGGCTGGAAATCATA ATCTTCAAACATTGTATAATACATTAGGATGAGTCCG GACCTCATGAAATTCTCAAACCTCAATAATGGTATGUGC ACTCATGCTCAAGATGTTAGACAGACCCATAGTGCCAAA ACTAAGTCCCACCCTGACAAGCACCTTGAACCTTAA ATGAACTCATTATGGATGTTCTAAACAAATCCTCAAGAG ATACCTTCTATACGCCCTTGACTTCTCCTGTTCTAG AAGTCTGATGAACTCTCCTGGTGTCTAGAAAGCTCACC AACCTATCATTCACTCCCATAGCAACAACCAACCCAGT GCTTATCATTTTGACCCCTTGAGTTAGACTGTTGAT CAACGAAGAGAGACACAAGACATCCAAATTCACTGTA CTCCTCTGGTGTCAATAATTAAACTTTAACTTGT TCAACATAGAGAGGAGCCTCTCATACTCAGTGCTAGTC ACTTCCTCTCTCATACCAGGATTCACAGCAGAGTCT CTCATCAAAGGACAGGATTCAACTGCCTCCCTGCTTAGTG CTGAAATGTCATCACTGTCAGCAAGAGTCTCATAAAGCTC AGAGAATTCTTAATTAAATTCCGGGTTGATTTCTGA AAACTCCTCTTGAGCTCCAGTTCCAAGTCTCTCAA ACCTGCTGTAAGGGAGTTATGCCAAGAACCATCATC GCAGTTCATGTTGGGTTGACACCACATGGCACATTTC
--	--	---

[0613]

		ATAATTCATCATTGTGAAATGATCTTGCATCTTCAGA TTTCATAGAGTCTATACCGAACGCTTATCAACAGTG CTTGAGAGATTGCAAAGTCTGAAGTACTCAGATTCCTCA AAGACTTTCTCATCTGGCTAGAATACTCTAAAAGTTAA ACAGAAGGTCTGAACTTGAATTCAACCCACTCTGGC AAAGCTGTTATCATAATCACACCGACCATCCACTATTGG ACCAATGTGATAACCGCAATGGCAAGGTCTTCTTGATAC AGGCTAGTTATTGGTGTCTCTATAAATTCTCTCAA ACTAGCTGGTGTGCTTCTAACGAAGCACTCAAGAAGAATG AGGAAATTGTCAATCAGTTATAACCATCAGGAATGATCA AAGGCAGTCCCCGGCACACAATCCCAGACTCTATTAGAAT TGCCTCAACAGATTATCATCATGGTTGTATGCAGCCG CTCTTGTCACTGTCTATCTCTATAACACGCGACAAAA GTTTGAGTCCCTCTATCAATACCATTCTGGTTCTTTG CCCTAAAAAGTTGAGCTCTGCCTGACAACCTCTCATCT TGTCTATGTGGTTAACGACAACCTCTCAACTCCGAAA TAGCCTCATCCATTGCGCATCAAAAGCCTAGGATCCTCG 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	CGCACCGGGGATCCTAGGCTTTGGATTGCCTTCCTC AGCTCCGTCTTGTGGGAGAATGGGTCAAATTGTGACGATG TTTGAGGCTCGCCTCACATCATTGATGAGGTCTTAACA TTGTCATTATCGTGTCTTATTATCATCAGGAGCATCAA TGTGTACAATTTCGCCACCTGCGGGGATACTTGCATTGATC AGCTTCTTTCTGGCTGGCAGGTCTGTGGAATGTATG GTCTTGATGGGCCTGACATTACAAAGGGTTACCGATT CAAGTCAGTGGAGTTGACATGTCTTACCTTAACCTGACG ATGCCAATGCATGTTCGGAAACAACCTCCCATCATTATA TAAGTATGGGACTTCTGGATTGGAGTTAACCTTCACAAA TGACTCCATCATCACCCACAACCTTTGTAATCTGACTTCC GCCCTCAACAAGAGGACTTTGACCACACACTTATGAGTA TAGTCTCAAGTCTGCACCTCAGCATTAGAGGGTCCCCAG

[0614]

[0615]	서열을 제공한다.)	CTACAAAGCAGTGTCCGTGATTTAACATGGCATCACT ATTCAATACAACCTGTCTTTCTAATGCACAGAGCGCTC TGAGTCATGTAAGACCTCAGGGGAGAGTCCTGGATAT GTTCAGAACTGCTTGGAGGAAAGTACATGAGGAGTGGC TGGGCTGGACAGGTTAGATGGCAAGACTACTGGTGCA GCCAGACAAACTACCAATATCTGATTATAACAAACAGGAC TTGGGAAAACCAGTGCAGGTACGCAGGCCCTTCGGAATG TCTAGAATTCTTCGCTCAAGAAAAGACAAGGTTCTAA CTAGAAGGCTTGAGGCACATTCACTGGACTTATCAGA CTCATCAGGAGTGGAGAATCCAGGTGGTACTGCTTGACC AAGTGGATGATCCTCGCTGCAGAGCTCAAGTGGGG ACACAGCTGTTGCAAAGTGAATGAAATCATGATGAAGA GTTCTGTGATATGCTACGACTGATTGATTACAACAAAGGCT GCTTGAGTAAATTCAAAGAAGATGAGAATCCGCTCTAC ATCTGTTCAAGACAACAGTGAATTCTTGATTTCTGATCA GCTTTGATGAGAAATCACCTAAGAGACTTGATGGAGTG CCATACTGCAATTACTCGAAATTCTGGTATCTAGAGCATG CAAAGACTGGTGGAGACTAGTGTCCCCAAGTGGCTGT CAGCAATGGTTCTTATTGAATGAAACCCATTCAAGCGAC CAAATTGAGCAGGAAGCAGATAATATGATCACAGAAATGC TGAGAAAGGACTACATAAAAAGGCAAGGGAGTACCCCTCT AGCCTTGATGGATCTATTGATGTTCTACATCAGCATAT TTGATCAGCATTCTCGCATCTGTGAGGATACCAACAC ACAGACACATAAAGGGCGGCTCATGCCAAAACCACATCG GTTAACAGCAAGGGAACTGTAGTTGGTGCATTAAA GTACCAGGTGGAAACCACCTGGAAAAGACGCTGAACAG CAGCGCCTCCCTGACTCACACCTCGAAAGAGGTGGTGG TCAGGGAGGCCAGAGGGCTTAGAGTGGTACGACATTG GACCTCTGAAGATTAGGTCACTGGTAGGATATTGTGGAC AGTTTCAGGTGGGGAGCCTTGCCTGGAGGCGTTCA AAGATGATACAGTCCATGAGTGCACAGTGTGGGGTGACCT
--------	------------	--

		<p>CTTTCTTTTCTTGTCCCTCACTATTCCAGTGTGCATCTT GCATAGCCAGCCATATTGTCCCAGACTTGTCCCTCATAT TCTCTTGAAGCTTCTTAGTCATCTCAACATCGATGAGCT TAATGTCTTCTGTTTGTAATCTAGGAGTTCCGTGAT GTCATCAGATCCCTGACAACCTAGGACCATTCCCTGTGGA AGAGCACCTATTACTGAAGATGTCAGCCAGGTTGTGCAT TGAAGAGGTCAGCAAGGTCCATGCCATGTGAGTATTGGA GTCCCTGCTTGAATTGTTTGATCAGTGGGTTCTCTATAG AAATGTATGTACTGCCATTCTGGCTGAAATATTGCTA TTTCTACCGGGTCATTAATCTGCCCTCAATGTCAATCCA TGTAGGAGCGTTAGGGTCAATACTCCCAGGTTGAGGTCTTC AGCAACATTGTTGGCTGTAGCTTAAGCCCACCTGAGGTG GGGCCGCTGCCAGGCGCTGGTTGGGTGAGTTGGCCAT AGGCCTCTATTGTCAAGATCAATTGTTGTGTTCTCCCCT GCTCTCCCTACAACACTGATGTTCTACAAGCTATGTATGCC ACCCCTCCCTGAAAGACAGACTTTGTAGAGGATGTTCTC GTAAGGATTCCGTCTCCAACCTGATCAGAAACAAACATG TTGAGTTCTTGGCCCCAAGAACTGCTTCAGGAGAT CCTCACTGTTGCTTGGCTTAATTAGATGGATTCAAACAT GTTACCCCCATCTAACAAAGGCTGCCCTGCTTCACAGCA GCACCGAGACTGAAATTGTAGCCAGATATGTTGATGCTAG ACTGCTGCTCAGTGACTCCAAAGACTGGGTGCTTGC TTTCAGCCTTCAGGTCAAGGTCACTTAGGTTGGGTACTGACT GTGTAAAGCAGCCAAAGGTCTGTGAGTGCTTGACAAACGT CATTGAGTGAGGTTGTGATTGTTGGCCATACAAGCCAT TGTTAAGCTTGGCATTGTGCCGAATTGATTGTTCAGAAGT GATGAGTCCTTCACATCCCAGACCCCTCACCACACCATTG CACTCTGCTGAGGTCTCCTCATCCAACCATTGAGAAT CTGAGATCTTGGTCAAGCTGTTGCTGTTAAGTCCCC ATGTAGACTCCAGAAGTTAGAGGCTTCAGACCTCATGA TTTAGCCTTCAGTTTCAAGGTCAAGCTGCAAGGGACAT</p>
--	--	--

[0616]

		CAGTTCTTCTGCACTAAGCCTCCCTACTTTAGAACATTC TTTTTGATGTTGACTTTAGGTCCACAAGGAATACACAG TTGGGTGAGGCTCTGAGTCTGTAAATCTTGTCATC CCTCTCTCTTCCTCATGATCCTCTGAACATTGCTCACC TCAGAGAAGTCTAATCATTAGAAGGCTGGCATTGC TGATCACAGCAGCTTCACATCTGATGTGAAGCCTTGAAG CTCTCTCCTCAATGCCTGGGCCATTGAAAGCTTTA TCTTGGACAGAGACATTGTCACTCAGTGGATTCAA GTCAAATGCGCAATCAAATGCCTAGGATCCACTGTGCG
15	LCMV 의 MP 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열	MSLSKEVKSFQWTQALRRELQGFTSDVKAIVKD ATSLNNQLDFSEVSVNVRIMRKEKR DDKDLQRRLS LNQTVYSLVDLK KSTS SKKNVLKVGR LSAEELMSLA ADLEKLKAKI MRSERPL TSGVYMGNLTAQQLDQR S QILQMVG MRRPQQ SANGV VRVW DV KDSSLLNNQFGT MP S L TMA CM MAK QS QT SL NDV V QAL TD LG LLY TVK YPN L S D L ER L K DK HP VL GV ITE QQ SS IN IS GY NFS LGA AVK AGA ALL DG GN M LES I LIK PS N SE D LL K AV LG AK KK LN MF V SD QV G DR N PY EN I LY K V CLS GE GW PY IA CRT SV V GRA W ENT T ID LT N ER P M A N S P K P A P G A G P P Q V GL SY SQ TM LL K DL M GG I D P N A P T W I D E G R F N D P V E I A I F Q P Q N G Q Y I H F Y R E P T D Q K Q F K Q D S K Y S H G M D L A D L F N A Q P G L T S S V I G A L P Q G M V L S C Q G S D D I R K L L D S Q N R R D I K L I D V E M T K E A S R E Y E D K V W D K Y G W L C M H T G I V R D K K K E V T P H C A L M D C I I F E S A K R L P D L K T V H N I L P H D L I F R G P N V T L
16	LCMV 의 MP 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIITSIKAVYN FAT CG I L A L I S F L F L A G R S C G M Y G L D G P D I Y K G V Y R F K S V E F D M S Y L N L T M P N A C S A N N H Y I S M G T S G L E L T F T N D S I I T H N F C N L T S A L N K R T F D H T L M S I V S S L H L S I R G V P S Y K A V S C D F N N G I T I Q Y N L S F S N A Q S A L S Q C K T F R G R V L D M F R A F G G K Y M R S G W G W T G S D G K T T W C S Q T N Y Q Y L I I Q N R T W E N H C R Y A G P F G M S R I L F A Q E K T R F L T R R L A G T T W T L S D S G V E N P G G Y C L T K W M I L A A E L K C F G N T A V A K C N V N H D E E F C D M L R

[0617]

		LIDYNKAALKFKEDVESALHLFCKTTVNSLISDQLLMRNH LRDLMGVPYCNYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVSNGSYL NETHFSDQIEQEADNMITEMLRKDYIKRQGSTPLALMDLL MFSTTSAYLISIFLHLVRIPTHRHIKGGSCKPHRLTSKGI CSCGAFKVPGVETTWKRR
17	LCMV 의 MP 균주의 L 단백질의 아미노산 서열	MDEAISELRELCLNHIEQDERLSRQKLNFLGQREPRMVLI EGLKLLSRCIEIDSADKSGCIHNHDDKSVEAILIESGIVC PGLPLIIPDGYKLIDNSLILLECFVRSTPASFEKKFIEDT NKLACIKEDLAIAGITLVPIVDGRCDYDNSFMPEWVNFKF RDLLFKLLEYSSQDEKVFEESSEYFRLCESLKTVDKRSGI DSMKILKDARSFHNDIMKMCHDGVNPNMNCDDVVVLGINS LYSRFRRLLETGKLKRQFQKINPGNLIKEFSELYETLADS DDISALSKEAVESCPLMRFITADTHGYERGSETSTEYERL LSMLNKVKSLKLLNTRRRQLLNLDVLCSSLIKQSKLKGS KNDKHWVGCCYGSVNDRLVSFHSTKEEFIRLLNRKSKA YRKVSLEDLFRTSINEFILKVQRCLS VVGLSFGHYGLSEH LEHECHIPIFIEFENFMRSGTHPIMYYTKFEDYDFQPNTEQ LRNMHSLKRLSSVCLALTNSMKTSSVARLRQNQLGSVRYQ VVECKEVFCQVIKLDSEYYHLLYQKTGESSRCYSIQGPNG HLISFYADPKRFFLPIFSDEVLHNMDTMISWIRSCPDLK DSIDDVEIALRTLLLLMLTNPTKRNQKVQNIRYLVMAIV SDFSSTS LMDKLKEDLITPAEKVVYKLLRFLIKTVFGTGE KVLLSAKFKFMLNVSYLCHLITKETPDRLTDQIKCFEKFF EPKSEFGFFVNPKESITPEEECVFYDQMKKFTGKEVDCQR TTPGVNLEAFSMMVSSFNNGTLIFKGEKRLNSLDPMTNSG CATALDLASNKSVVVNKHINGERLLEYDFNKL VSAVSQI TESFMRKQKYKLNHSDEYKVSKLVSRLVIGSKETEAGKL EGDSADICFDGEEETSFFKNLEDKVNSTIKRYERSKKTNE GENEVGFENTKGLHHLQTILSGK MAYLRKVILSEISFHLV EDFDPSCLTNDDMKFICEAETSTELSPLYFTSAVKEQCG LDEMAKNLCRKFFSEGDFWFSCKMILLQMNANAYSCKYRH

[0618]

		MQRQGLNFKFDWDKLEEDVRI SERESNSESLSKALS LTKC MSAALKNLCFYSEESPTSYTSGPDSGRLKFALSYKEQVG GNRELYIGDLRTKMFTRLIEDYFESFSFFSGSCLNNNDKE FENAILSMTINVREGLLNYSMDHSKWPMMCPFLFLMLLQ NLKLGDQYVRSGKDHI SLLTWHMHKLVEVPFPVVNAMM KSYIKSKLKL RGSETTVTERIFREYFELGIVPSHISLI DMGQGILHNASDFYGLISERFINNYCIGVIFGERPESYTSS DDQITLFDRRLSELVDSDPEEVVLVLFHSHLSQLNKFI SPKS VVGRFAAEFKSRFYVWGEEVPLLTKFVSAALHNVKC KEPHQLCETIDTIADQAVANGPVSLVNCIQKRTLDLLKY ANFPLDPFLLNTNTDVKD WLDGSRGYR IQR LIEELCPSET KVMRRLVRRLLHHKLKNGEFNEEFFLDLFNRDKKEA ILQLG NILGLEELSQLANIWNLNELFPLRMVLRQKV VYPSVM TFQEERIPLSIKTLQNKLC SKFTRGAQKLLSEAINKSAFQ SCISSGFIGLCKTLGSRCVRNKNRDNL YIRK VLEDIA MDA HVTAIHRHDGIMLYICDRQSHPEAHCD HISLLRPLLWDYI CISLSNSFELGVWVLAEPVKGKNEGSSLKHLNP CDYVAR KPESSRLLEDKISLNHVIQS VRR LYPKIYEDQLLPFMSDM SSKNMRWSPRIKFL DCLCVLIDINSESLSLISHVV KWK RDE HYTVLFSDLVN SHQRSDSSLVDEFVUSTRDVCKNFLKQVY FESFVREFVAT SRTLGSFSFWFPHKDMMPS EDGAEALGPFQ SFILKVV NKNM ERPMFRNDLQFGFGWF SYRLG DIVCNAAM LIKQGLTNPKAFKSLRN LWDYMINNTEGVLEFSITVDFTH NQNNTDCLRKFSLI FLVKCQLQGPGVAEFLSCSHLFKGEV DRRF LDECLHLLRS DSIFKVNDGVFD IRSEEFEDY MEDPL ILGDSLELELIGSRKILDGIRSLDFERIGPEWE PVPLTVR MGALFEGRS LVQNI VVKLET KDMRVFLAELEG YGNFDDVL GSLLLH RFR TGEHLQGSEISTI LQELCIDRSILLVPLSLV PDWFTFKDCRLCFSKS NTVMYETVVGKYRLKGKSCDDWL TKSV VEEID	
[0619]	18	LCMV 의 MP 균주의 Z	MGQGKSKEGRDASNTSRAEILPDPTYLGPLNCKSCWQRF

	단백질의 아미노산 서열	SLVRCHDHYLCRHCLNLLSVDRCPLCKHPLPTKLKIST APSSPPPYEE
19	후닌 바이러스 캔디드#1 L 절편	GCGCACCGGGGATCCTAGCGTAACCTCATCATTAAAATCT CAGATTCTGCTCTGAGTGTGACTTACTGCGAAGAGGCAGAC AAATGGGCAACTGCAACGGGCATCCAAGTCTAACCGGCCA GACTCCTCAAGAGCCACACAGCCAGCCGCAGAATTAGGAG GGTAGCTCACAGCAGTCTATATGGTAGATATAACTGTAAGT GCTGCTGGTTTGCTGATAACCAATTGATAACCTGTAATGAT CACTACCTTGTAAAGGTGCCATCAGGGTATGTTAAGGAA TTCAGATCTCTGCAATATCTGCTGGAAGCCCCCT GCCACCACAAATCACAGTACCGGTGGAGCCAACAGCACCAC CACCATAGGCAGACTGCAACAGGGTCAGACCCGACCCCCCGG GGGGCCCCCATGGGACCCCCGTGGGGAAACCCGGGGT GATGCGCATTAGTCATGTCAACCCCTTCAATCTGAACGCCCCT TCAGTGGCCTGCATGTCACCCCTTCAATCTGAACGCCCCT TGGGGATCTGATATCAGCAGGTCAATTAAAGATCT GCTGAATGCCACCTTGAATTGAGAATTCCAACCAAGTCAC CAAATTATCAAGTGAACGGATCAACTGCTCTTGTGTA GATCATAAACGAGGACAAAGTCTTGTGAAATAATATT GTTTGTGATGTTAGATAAGGCCATAGTTGGCTT AATAAGGTTCCACACTATCAATGTCCTCTAGTGTCCAAT TGCCTGACTATGACATCCCCAGACAACACTCAACTCTATA TGGTGACAACCTTTCATTACCTCTGTAAGATAACCCCTT TCAAGACAAGAGGTTCTCTGGTTATCTGGCCAATGA GGTCATATGCATACTTGTACTTAGTTGAGAATAAAAGTCA CCAAAGTTGAACCTTAACATGGCTCAGAATATTGTCA TTTGTGCGAGCGTAGCCTGCATCAATAACAGCCAGCTAG GTCAAAGCTCTCATGGCCTGTGAACAATGGTAGGCTAGC GATAACCAGTGCACCATCAAACAATGAGTGGCTCCCTCAG ACCCAGAACACATTGACTCATTGCATCCACATTCA CTAATTCAAGGGTACCGACATCATCCACTCTAGTGAACG CTG

[0620]

		ACAATGGTGTAACTGTACACCATCTTCTTCTAAGTTA AATTTGTCGAAACTCGTGTGTCTACTTGAATGATCAA TTTAGTTACAGCTTCTGGCAAGCAACATTGCGCAA CACAGTGTGCAGGTCCATCATGTCCTGAGGCAACAAGG AGATGTTGTCAACAGAGACACCCTAAGGAAAACCTGA TATTATCAAAGCTAGAAACTACATAACCCATTGCAATGTCT TCAACAAACATTGCTTGTGATACTTTATTATTCCCTAACT GACAAGGTAAAATCTGTGAGTTCACTAGATCTACTGACT GTCATCTCTAGATCTAGAACTTCATTGAACCAAAAGAA GGATTGAGACACGATGTTGACATGACTAGTGGGTTATCA TCGAAGATAAGACAACTTGCACCATGAAGTTCTGCAA CTTGCTGTGGCTGATGCCAATTCCCATTGTATACTCT GACTGTCTAACATGGGCTGAAGCGCAACTCTGTTTC ACAATATAAACATTATTATCTTACTTTCAATAAGTGACT TATAATCCCTAAGTTTCAATTGATCTGCTAGAGCCAC ACAGACATCTAGAAACTTGAGTCTCCACTATCCAAAGATC TGTTCACTTGAAAGATCATTGATAAAAGGGTGCCTAAAGTT CTTCAAATAGTTGGGTAAATTCTCGTATAGAATGCAAT ACATGGTTCATGCCTAATTGGTCTTCTATCTGTCGACT GCCTTGGGTTAACAGCCCAGAAGAAATTCTTATTACATAA GACCAGAGGGCCTGTGGACTCTTAATAGCAGAAAACAC CCACTCCCCTAACTCACAGGCATTGTCAGCACCAAAGAGA AGTAATCCCACAAATTGGTTAGAAAATTGGTTAACTT CTTTAAGTGATTTTGACAGTAAACTTAACTTAGGCTTCTC TCACAAATTCCACAAAGACATGGCATTATCGAGTAAAT ATGTCCTTATATACAGAAATCCGCTTACCATCCCTAAC ACACTTACTCCCCATACTCTTACAAAACCCAATGAAGCC TGAGGCAACAGAAGACTGAAATGCAGATTGTTGATTGACT CTGCCAAGATCTCTCACGCCCTTGTGAAATTCTT ACAGCCTGGACTGTATTGTCCTTACATGTTGGCATCTCT TCTTCTCTAACACTCTCGACTGTGTCATGAGTTGGTC
--	--	--

[0621]

		CTCAAGACCAACCTCAAGTCCCCAAAGCTCGCTAAATTGAC CCATCTGTAGTCTAGAGTTGTCTGATTCATCTTCACT ACACCCGGCATATTGCAGGAATCCGGATAAAGCCTCATCCC CTCCCCCTGCTTATCAAGTTGATAAGGTTTCTCAAAGA TTTGCCCTCTTAATGTCATTGAAACACTTCCTCGCGCAG TTCCTTATAAACATTGTCTCCTTATCATCAGAAAAATA GCTTCAATTTCCTCTGTAGACGGTACCCCTAGACCCATC AACCCAGTCTTGACATCTGTTCTCAATAGCTAAA CGGAGTCTCTGTATCCAGAGTATCTAATCAATTGGTTGA CTCTAATGGAAATCTTGACACTATATGAGTGCTAACCC CATTAGCAATACATTGATCACAAAATTGGTCTATGGTCT GACAGTTGTGGAGTTTACACTAACGTTGAGA GCAGCAGACACAAACTTGGTGGAGTAAAGGAGTCTTCACC CATGACAAAAATCTTGACTTAAACTCAGCAACAAAAGTTC CTATCACACTTTGGGCTGATAAACTTGTAAATTAGAA GATAAGAATTGAAAGCACCCATTCCAGCAGTT CTGTCCTGTCTGAAACTTTCATCACTAAGGCAAGGAATT TTTATAAGGCTAACCTGGTGGTCACTGAGGTTAAGTG ACAGGTATCACATCATACAATAAGTCAAGTGCATAACACAG AAATTGTTCACTGAGTAACTGGGCTGAGTGTGTT GTGCAAGATTCCCTGGCCCATGTCCAAGACAGACATTATAT GGCTGGGGACCTGGTCCCTTGACTGCAGATACTGGTGAA AAAACTCTTCAACACTAGTACAGTCACAACCCATTAAA CCTAAAGATCTTCAATTCCCTACACAGTAGGCTTCT GCAACATTAATTGAACTTCAACGACCTTATGAAGATGCC TTTGAGAATGTTCAATTGGTCAAGATTGACCTTTGT TCTATCTCTGGGATTCTTCAATTCTAATGTGTACAAAAAG AAAGGAAAAGTGTGGCTCATAGTGGTCCCCATTGG AGTGGTCAATGAAACAGGACAAGTCACCATTGTTAACAGCC ATTTCAATCACAGATTGCACGTTGAATTCCCTTTCT GAATTCAAGCATGTGTATTCAACTACCCACAGCTC
--	--	--

[0622]

	TGAGAAGTCTTCAACTAACCTGGTCATCAGCTTAGTGT GAGGTCTCCCACATACAGTCTCTATTGAGCCAACCTGCT CCTTATAACTTAGTCCAAATTCAAGTTCCCTGTATTG AGCTGATGCTTGTGAACTCTGTAGGAGAGTCGTCTGAATAG AACATAAATTCCGTAGGGCTGCATTGTAAAATAACTT TTGTCTAGCTTATCAGCAATGGCTCAGAATTGCTTCCT GGTACTAAGCCGAACCTCATCCTTAGTCTCAGAACTC ACTGGAAAAGCCCAATCTAGATCTACTTCTATGCTCATAAC TACCCAATTCTGATCATAATGTCCTTGAATTAAAAGAT ACTTGAAAGCATCAAAGAATTCACTTCTTGGTAGGCTATT GTGTCAAATTNTTAATAACAAACCCAAAGGGCAGATG TCCTGCGGTGCTCAAGAAAATAAGTCAATTAAATGGAGA TAGATAAACAGCATCACATAACTCTTACACATCAGA CCTGAGCACATCTGGATCAAATCCTCACCTCATGCATTG ACACCTCTGCTTAATCTCTCAACACTCCAAAGGG CCCACAATGACTCAAGAGACTCTCGCTCATCAACAGATGGA TTTTTGATTCAACTTGGTAGTCAACTTTGTCCCC TCACTATTAGCCATCTGGTAGTGTGATTGTACGTATT TCTAATACCCTCAAAGGCCCTACTTGATCCTCTGTTAA ACTCTCATACATCACTGATAATTCTCTTGATTGGTCTGG TTCTTGAACCGGTGCTCACAAGACCTGTTAGATTTTA ATATTAAGTAGTCCATGGAATCAGGATCAAGATTACCTG CCTTTGTTAAACCTCTCAGCCATAGTAGAAACGCAT GTGAAACAAGTTCTCCTTACATAAACAGAAAGAATATT TCCAAGTCGTCGAGCTGGGATTACCACACTTTATT GCTTGACAGATCCAGAGCTGTGCTAGTGTGTTAGGCTGT AGGGATTGCTTCAGTTCACCTGTAACTTAAGTCTTC CTCTATTGAAGAGAGAAATGCAGAAGGACAAATCTTTA CACACTCCTGGAATTGAGTATCTGAGGAAGTCTTAGCC TCCTTGAAAGAATCTGCTTACATGTTAGGCTTAC CTCTTGTCCAGTGTAGACTCCCACTTAGAGGGGGTT
--	--

[0623]

	TACAACAAACACAATCAAACCTTGACTTTGGGCTCAATAAACT TCTCAAAACACTTATTGATCTGTCAAGCGATCAGGTG TCTCTTGTTACCAAGTGACACAGATAACTAACATTAAAT AGATATTAAACCTTCTTGCAAAGTAAAGATCTGCATCT TCCCCTCACCCAAAATTGTCTGGAAAAGTTCCACAGCCAT CCTCTGAATCAGCACCTGATCCAGACATGCAGTCGAC CCTTAACTTGACATCAAATCCACATGATGGATTTGATTG CATATGCCATCAAGAAATATCTTAGACCTTGATGATGATG TCTGGTTCTTTGGAAAGGGGACAGAGTACAGCTAACACT AACAACTTAATATTGGCCTGTCATTGTCATGAGTTCG TGGCTAAAATCCAACCAGCTGGTCATTCCACACATTTC AATTAACACATCCTCCGAAAATATAGGCAGGAAAAATCT CTTGGATCACAGTAAAAGAGCCTGTTCTCCAATACCC CATTGATGGATAGATAGATAGAATAGCACCTGACTTCT CACCTGTTTTGGTAAAACAAGAGACCAAATGTATTCTT GTCAGATGAAATCTTGTACATAACACTCTTAGTCTA ACATTCCAAAATATCTAGAATACTCTCTTCATTGATTA CAATCGGGAGGAAAATGATGTCATCGAGTTGACCAA TGCAAGGGAAATGGAGGACAAAATCTAAATAATTCTTCT GCTCACCTTCACTAAGCTGCTGAATGGCTGATGTCTAC AGATTTCTCAAATTCTGTTAATAGTATATCTCATCACT GGTCTGTCAGAAACAAGTGCTGAGCTAAAATCATCAAG CTATCCATATCAGGGTGTATTAGTTTCCAGCTGTGA CCAGAGATCTTGATGAGAGTTCTCAATGTTCTGGAACA CGCTTGAACCCACTTGGGCTGGTCATCAATTCTCCTTA TTAGTTAACCGCCTCCAGAATATCTAGAAGTCTGTCT TGACTAACATTAACATTGTCACAAACTATTCCGCATTT CTAACCTTACAATTGCATCATGCGTTTGAAAAGA TCACAAAGTAAATTGAGTAAACTAAGTCCAGAAACAGTAA AGTGTTCCTCGGTGTTGAAAACCTTAGACCTTCAC TTGTTACACACGGAAAGGGCTTGAAGATAACACCTCTCA
--	---

[0624]

		CAGCATCAATAGATATAGAATTCTCATCTGACTGGCTT CCATGTTGACTCATCTATTGGATGCAATGCGATAGAGTAG ACTACATCCATCAACTGTGTTGGCTTCATAAAAGGGCAGCTG GGCACATCACTGTCTTGCTTCATAAAAGAGTC ATTATAAGCTAGACTTTGTGAAAATTGAATTCCC CAACTGCTGCAAAATCTCCTCTAAACCAAAACCTTA ACTTATGAGTTCTCTTATGACAGATTCTAATGT CTCCTCTAACCCAAACAAAGAGGGATTCAACCTCTCA TCATAACCCAAGAATTCTTTCAAGCATTGATGTT TCTAATCCAAGCTCTGGTTTTGTGTTGGACAACTATG GATCAATCGCTGGTATTCTGTCTCAATATTAATCTC TTGCATAAATTGATTCTTAGGATGTCGATCAGCAACC ACCGAACTCTTCAACAACCAATCAGCAAGGAATCTAT TGCTGTAGCTAGATCTGCCATCAACCACAGGAACCAA ATCCCTGCCCTAGTAGGTCGGACTTAGGTTAAGAGC TTTGACATGTCACTCTTCAATTCTCTCAAACATCAGG ATTGACCTAACAAAGGTTCCAATAGGATGAGTGT CCCTGTGAGTTGAAGCCATCCGAATGACTTTGAAAGGG TGGGACATAGTATGCCATAGTCAGACAGGATCACATCAA CAAACCTCTGATCTGAATTGATCTGACAGGGGTGTGCC CAGGACTCAAGCTCTACTAAACTTGACAGAAGTTGAAC CCCTCCAACACAGAGCTGGGTGATGTTGAGATAAAAA GATGTCCTTGGTATGCTAGCTCTGTCTTCTGGAA ATGCTTCTAATAAGGCTTTATTCAATTACTGATT CCATGCTCAAGTGCCGCTAGGATCCTCGGTGCG
20	후닌 바이러스 캔디드#1 S 절편	GCGCACCGGGGATCCTAGGCGATTGGTTACGCTATAATT GTAACCTTTCTGTTGGACAACATCAAAACATCCATTG CACAAATGGGCAGTCATTAGCTCATGCAAGAAATACCAA CCTTTTGCAAGGAGGCTCTGAACATTGCTCTGTTGC AGTCAGTCTCATGCCATCATTAAGGGTATAGTGAACCTGT ACAAAAGTGGTTATTCCAATTCTTGATTCCCTAGCGC

[0625]

		TTGCAGGAAGATCCTGCACAGAAGAAGCTTCAAAATCGGA CTGCACACTGAGTCCAGACTGTGCCTCTCAATGGTG GGTCTCTTCCAACAATCCACATGACCTACCTTGTGTG TACCTTAAACAAGAGCCATTTACATTAAGGGGGCAA TGCTTCATTCAAGATCAGCTTGTGATATTGCAGTATTGT TGCCACAGTATGATGTTATAATACAACATCCAGCAGATA TGAGCTGGTGTCCAAAAGTGATGATCAAATTGGTGTCT CAGTGGTCATGAATGCTGTGGACATGATTGGCATCTA GACCCACCATTCTGTGAGGAACCGTGAAAGACAGAAGG CTTCATTTCAAGTCAACACCTCAAGACTGGTGTCAA TGGAAATTATGCTAAGAAGTTAACAGTGGCATGCATT TATATAGAGAATATCCTGACCCTGCTTGAATGGCAAAC TGTGCTTAATGAAGGCACAACCTACCAGTTGGCCTCTCAA TGTCCACTCGACCACGTTAACACATTACACTTCCTTACA AGAGGTAAAAACATTCAACTTCAAGGAGGTCTTGAAAGC ATTCTTCCTGGTCTTGACAGACTCATCCGGCAAGGA TACCCCTGGAGGCTATTGCTTAGAAGAGTGGATGCTCGTAG CAGCCAAAATGAAGTGTGGCAATACTGCTGTAGCAA AATGCAATTGAATCATGACTCTGAATTCTGTGACATGTTG AGGCTCTTGATTACAACAAAAATGCTATCAAAACCTA AATGATGAAACTAAGAAACAAGTAAATCTGATGGGCAGAC AATCAATGCCCTGATATCTGACAATTATTGATGAAAAA CAAATTAGGAACTGATGAGTGTCCCTACTGCAATTACA CAAATTGGTATGTCAACCACACACTTCAGGACAAAC ACTCATTACCAAGGTGCTGGTAATAAAAAACACAGCTAT TTGAACATCTGACTTCCGTAATGACTGGATATTAGAA AGTGACTCTTAATTCTGAAATGCTAAGCAAAGAGTATTC GGACAGGCAGGGTAAAACCTCTTGACTTAGTTGACAT CTGTATTGGAGCACAGTATTCTTCACAGCGTCACTCTCC TTCACTTGGTGGGTATACCCCTCCACAGACACATCAGGG GCGAAGCATGCCCTTGCCACACAGGTTAACAGCTGGT
--	--	--

[0626]

		GGTTGCAGATGTGTAAGTACCCCAATCTAAAGAAACCA ACAGTTGGCGTAGAGGACACTAAGACCTCCTGAGGGTCCC CACCAAGCCCCGGCACTGCCCGGCTGGTGTGGCCCCCAGT CCGGCGGCTGGCCGGACTGGGGAGGCAGTGCTTACAGTG CATAGGCTGCCCTCGGGAGGAACAGCAAGCTCGGTGGTAAT AGAGGTGTAGGTTCCCTCATAGAGCTTCCCCTAGCAC TGACTGAAACATTATGCAGTCTAGCAGAGCACAGTGTGGTT CACTGGAGGCCAACTTGAAGGGAGTATCCTTCCCTCTT TTCTTATTGACAACCCTCATTGTGATATTG CATAAAGTGACCATATTCTCCCAGACCTGTTGATCAAAGTG CCTGGCTTGTTCAGATGTGAGCTAACATCAACCAGTT AAGATCTTCTCCATGGAGGTCAAACAACTCCTGATGT CATCGGATCCTGAGTAGTCACAACCAGTCTGGAGGCA GCAAGGCCGATCACGTAACTAAGAACCTCCTGGCATTGCATCT TCATGTCTTCATTAAGATGCCGTGAGAGTGTCTGCTA CCATTTTAAACCCTTCTCATCATGTGGTTTCTGAAGCA GTGAATGTAACGCTTACCTGCAGGTTGGAATAATGCCAT CTCAACAGGGTCAGTGGCTGGCCTCAATGTCGAGCCAAA GGGTGTTGGTGGGTCGAGTTCCCCACTGCCTCTGA TGACAGCTTGTATCTCTGCAAGTTAGCCAATCTCAAA TTCTGACCGTTTTTCCGGCTGTCTAGGACCAGCAACT GGTTCCCTGTCAGATCAATACTTGTGTGCCCCATGACCT GCCTGTGATTGTGATCTAGAACCAATATAAGGCCAAC ATCGCCAGAAAGACAAAGTTGTACAAAAGGTTTCTAAG GATTCTATTGCCTGGTTCTCATCAATAAACATGCCTT CTCTCGTTAACCTGAATGGTGATTGAGGGAAAGAG AAGTTTCTGGGTGACTCTGATTGTTCCAACATGTT CCACCATCAAGAATAGATGCTCCAGCCTTACTGCAGCTGA AAGACTGAAGTTGTAACCAGAAATATTGATGGAGCTTC ATCTTAGTCACAATCTGAAGGCAGTCATGTTCTGAGTC GTCTGTCAAGGTCACTTAAGTTGGATACTTCACAGTGT
--	--	--

[0627]

		ATAGAAGCCAAGTGAGGTTAAAGCTTGTATGACACTGTTCA ATTGTCTCACCTCCTGAAACAGTCATGCATGCAATTGTC AATGCAGGAACAGAGCCAAACTGATTGTTAGCTTGAAGG GTCTTAAACATCCCATACTCTCACCACACCATTCCCC AGTCCCTTGCTGTTGAAATCCAGTGTCTCAATATCTCTG ATCTTTAGCAAGTTGTGACTGGGACAAGTTACCCATGT AAACCCCCCTGAGAGCCTGTCCTGCTCTTCTTCTTGT TTAATTCTCAAGGTCAAGGCCAACTCCATCAGTCA TCCCTCCCCAGATCTCCACCTGAAAAGTGTGTTCGTTG AACACTCCTCATGGACATGAGTCTGTCAACCTCTTATT CAGGTCCCTCAACTTGTTGAGGTCTTCTCCCCCTTTAG TCTTCTGAGTGCCGCTGCACCTGTGCCACTGGTTGA AGTCGATGCTGTCAGCAATTAGCTTGGCTCCTCAAACAA TCTGACTTGACAGTCTGAGTGAATTGGCTCAAACCTCTC CTTAAGGACTGAGTCCATCTAAAGCTTGGAAACCTCTTGG GTGTGCCATGCCAGAAGTCTGGTAGTTGATCTAGAA TAGAGTTGTCAGTGAAAGTGTAGACACTATGCCTAGGAT CCACTGTGCG
21	LCMV 의 클론 13 균주의 NP 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96002.1; GI:86440166)	MSLSKEVKSFQWTQALRRELQSFTSDVKAIVIKDATNLLNG LDFSEVSNVQRIMRKEKRDDKDLQRLRSLNQTVHSLVDLKS TSKKNVLKVGRLSAEELMSLAADLEKLKAKIMRSERPQASG VYMGNLTTQQLDQRSQILQIVGMRKPQQGASGVVRWDVKD SSLLNNQFGTMPSLTMACMAKQSQTPLNDVVQALTDLGLLY TVKYPNLNDLERLKDKHPVLGVITEQQSSINISGYNFSLGA AVKAGAALLDGGMLESILIKPSNSEDLKAVLGAKRKNM FVSDQVGDRNPYENILYKVCLSSEGWPYIACRTSIVGRAWE NTTIDLTSEKPAVNSPRPAPGAAGPPQVGLSYSQTMLLKDL MGGIDPNAPTWIDIEGRFNDPVEIAIFQPQNGQFIHFYREP VDQKQFKQDSKYSHGMDIADLFNAQPGLTSSVIGALPQGMV LSCQGSDDIRKLLDSQNRKDIKLIDVEMTREASREYEDKVW DKYGWLCKMHTGIVRDKKKEITPHCALMDCIIFESASKAR

[0628]

		LPDLKTVHNILPHDLIFRGPNVVTL
22	LCMV 의 클론 13 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96001.2; GI:116563462)	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIVITGIKAVYNFATCGIFALISFLLAGRSCGMGLKGPDIFYKGVYQFKSVEFDMSHNLNTMPNACSAANSHHYISMGTSGLELTFTNDSIISHNFCNLTSAFNKKTFDHTLMSIVSSLHLSIRGNNSNYKAVSCDFNNGITIQYNLTFSADAQSAQSQCRTFRGRVLDMFRTAFFGKYMRSGWGTGSDGKTTWCSQTSYQYLIIQNRTWENHCTYAGPFGMSRILLSQEKTFLTRRLAGTFTWTLSDDSGVENPGGYCLTKWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMRLRIDYNKAALSKFKEVEDVESALHLFKTTVNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPYCNYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTNGSYLNETHFSDQIEQEADNMITEMLRKDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLVSIFLHLVKIPTHRHIKGGSCKPKHRLTNKGICSCGAFKVPGVKTVWKRR
23	LCMV 의 클론 13 균주의 L 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96004.1; GI:86440169)	MDEIISELRELCLNYIEQDERLSRQKLNFQREPRMVLIEGLKLLSRCIEIDSADKSGCTHONHDDKSVETILVESGIVCPGLPLIIPDGYKLIDNSLILLECFVRSTPASFEKKFIEDTNKLACIREDLAVAGVTLVPIVDGRCDYDNSFMPPEWANFKFRDLLFKLLEYSNQNEKVFESEYFRLCESLTTIDKRGMDSMKI LKDARSTHNDIMRMCHEGINPNMSCDDVVFGINSLSRFRRDLESGKLKRNFQKVNPEGLIKEFSELYENLADSDDILTLSREAVESCPLMRFITAETHGHERGSETSTEYERLLSMLNKVKSLKLLNTRRRQLLNLDVLCLSSLIKQSKFKGLKNDKHWVGCCYSSVNDRLVSFHSTKEEFIRLLRNRKSKVFRKVSFEELFRASISEFIAKIQKCLLVVGLSFEHYGLSEHLEQECHIPTEFENFMKIGAHPIMYYTKFEDYNFQPSTEQLKNIQSLRRLSSVCLALTNSMKTSSVARLRQNQIGSVRYQVVECKEVFCQVIKLDSEEHLLYQKTGESSRCYSIQGPDGHЛИSFYADPKRFFLPIFSDEVLYNMIDIMISWIRSCPDLKDCLTDIEVALRTLLLMLTNPTKRNQKQVQSVRYLVMAIVSDFSSSTSLMDKLREDLITPAEKVVYKLLRFLIKTIIGTGEKVLLSAKFKFMLNVSYL

[0629]

		CHLITKETPDRLLTDQIKCFEKFFEPKSQFGFFVNPKEAITP EEECSVFYEQMKRFTSKEIDCQHTTPGVNLEAFSLMVSSFNN GTLIFKGEKKLNLSLDPMTNSGCATALDLASNKSVVVNKH GERLLEYDFNKLLSAVSQITESFVRKQKYKLSHSDYEYKV SKLVSRLVIGSKGEETGRSEDNLAEICFDGEEETSFFKSLE EKVNNTIARYRRGRRANDKGDEKLNTKGLHHLQLILTGK MAHLRKVILSEISFHLLVEDFDPSCLTNDDMKFICEAVEGST ELSPLYFTSVIKDQCGLDEMAKNLCRKFFSENDWFSCMKMI LLQMNANAYSGKYRHMQRQGLNFKDWDKLEEDVRISES NSESLSKALSLTQCMMSAALKNLCFYSEESPTSYTSGPDSG RLKFALSYSKEQVGGNRELYIGDLRTKMFRTRIEDYFESFSS FFSGSCLNNNDKEFENAILSMTINVREGFLNYSMDHSKGPM MCPFLFLMFLQNLKLGDDQYVRSGKDHVSTLLTWHMHKLVE VPFPVVNAMMKSYVKSKLKLRLGSETTVTERIFROXFEMGI VPSHISSLIDMGQGILHNASDFYGLL SERFINYCIGVIFGE RPEAYTSSDDQITLFDRRLSDLVVSDPEEVVLLEFQSHLS GLLNKFISPKSVAAGRFAAEFKSRFYVWGEVPLLTKEVSAA LHNVKCKEPhQLCETIDTIADQAIANGVPVSLVNSIQRTL DLLKYANFPLDPFLLNTNTDVKDWLGSRGYRIRQLIEELC PNETKVVRLVRKLHHKLNGEFNEEFFLDFNRDKKEAIL QLGDLLGLEEDLNQLADVNWLNLNEMFPLRMVLRQKVYPS VMTFQEERIPSLIKTLQNKLCSKFRGAQKLLSEAINSAF QSCISSGFIGLCKTLGSRCVRNKNRENLYIKLLEDLTTDD HVTRVCNRDGITLYICDKQSHPEAHDHICLLRPLLWDYIC ISLSNSFELGVWVLAEPKGKNNSENLTLLKHLNPCTDYVARK PESSRLLEDKVNLNQVIQS VRRLYPKIFEDQLLPFMSDMSS KNMRWSPRIKFLDLCLVIDINSESLSLISHVVWKRDHYT VLFSDLANSHQRSDSLVDFFVSTRDCKNFLKQVYFESF VREFVATRTLGNFSWFPHKEMMPSEDGAEALGPFQS FVSK VVNKVVERPMFRNDLQFGFWFSYRMGDVVCNAAMLI RQGL TNPKA FKS LKDLWDYMLNYTKGVLEFSISVDFTHNQNNTDC
--	--	---

[0630]

		LRKFSLIFLVRCQLQNPGVAELLSCSHLFGEIDRRMLDEC LHLLRTDSVFKVNDGVFDIIRSEEFEDYMEDPLILGDSLELE LLGSKRILDGIRSIDFERVGPEWEPVPLTVKM GALFEGRNL VQNIIVKLETKDMKVFLAGLEGYEKISDVLGNLFLHRFRTG EHLLGSEISVILQELCIDRSILLIPLSLPDWF AFKDCRLC FSKSRSTL MYETVGGRFRLKGRSCDDWLGGSAEID
24	LCMV 의 클론 13 균주의 Z 단백질의 아미노산 서열 (GenBank 등록번호 ABC96003.1; GI:86440168)	MGQGKSREEKG TNSTNRAEILPD TTYLGPLSCKSCWQKFDS LVRCHDH YLCR HCLN LLSVSDRCPLCKYPLPTRLKISTAP SSPPPYEE
25	LCMV 의 WE 균주의 GP 단백질의 아미노산 서열	MGQIVTMFEALPHI IDEVINIVIIVLIIITS IKA VYNFATC GILALVSFLFLAG RSCGM YGLNGPDIYKG VYQFKSVEFDMS HLNL TMPNAC SANN SHYISM GSSGLELTFTNDSI LHN HFC NLTS AFNKKTF DHTLMSIVS LHLSIRGNSNHKA VSCDFNN GITI QY NL SFSDP QSA IS QCRTFR GRV LDMF RTA FGG KYMR SGWG WAG SDG KTTW CSQ TSY QYL II IQN RTW ENH CRYA GPFG MSR ILFA QEK TKFLTR RL A GTFTW TLS DSSG VEN PGY CLT KW MIA ELK C FGNT AVAK CNVN HDEE FCDM LRL IDY NKAA LS KFK QD VES ALHV FK TT VNS L IS DQ LLMRN HLR DLMG VPY CNY SKFW YLE HAKT GETS VP KCWL VNGSY LNETH FSDQ IE QEAD NM ITEM L R KDY I KR QG STPL ALMD LL MF STS AY LI SI FL H LV KI PTH R HIK GG SCP KPH RL TN KG IC SC GAF KVP GK TI WK RR
26	HBV HBe 항원의 뉴클레오티드 서열 (GenBank 등록번호 E15688.1; GI:	ATGGACATTGACACGTATAAAGAATTGGAGCTACTGTGGA GT TACTCTCGTTTGCCTCTGACTTCTTCCTCCGTCA GAGATCTCCTAGACACCGCCTCAGCTCTGTATCGAGAAGCC TTAGAGTCTCCTGAGCATTGCTCACCTCACCA ACTGC ACT

	5710371	CAGGCAAGCC ATTCTCTGCTGGGGGAATTGATGACTCTAG CTACCTGGGTGGTAATAATTGGAAGATCCAGCATCCAGG GATCTAGTAGTCAATTATGTTAATAC TAA CATGGGTTAAA GATCAGGCAACTATTG GGTTCATATATCTTG CTTACTT TTGGAAGAGAGACTGTACTTGAATATTGGTCTCTTCGGA GTGTGGATT CGCACT CCTCCAGCCTATAGACCACCAATGC CCCTATCTTATCAACACTTCCGGAAACTACTGTTGTTAA
--	----------------	--

[0631]

7. 실시예

7.1 아레나바이러스 백터 계놈 / 백터 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 백터를 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) 백터를 포함한다. 백터는 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 테트라미를 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 웨티드가 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 탈파립화의 마커 역할을 한다. HBs-유래 에피토프 VWLSVIWM(서열번호 8), HBs-유래 에피토프 IPQSLDSWWTSL(서열번호 9), 및 HBc-유래 에피토프 MGLKFRQL(서열번호 10)을 포함한 웨티드 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 텍스트라며 및 HBc-유래 에피토프 MGLKFRQL과 복합화된 H-2K^b 텍스트라며를 항-CD8 α 항체와 조합하여 사용하였다. 열거된 세포를 말초혈에서 총 CD8⁺B220⁻ T 세포 풀의 퍼센트로서 나타내었다.

[0641]

도 3에 나타낸 결과는 *rLCMV/HBs-HBc*, *rLCMV/HBc* 및 *rLCMV/Pre-S2*를 이용한 백신접종이 각각의 벡터에 의해 발현된 항원에 대하여 상당한 항원-특이적 CD8+ T 세포 반응을 유도하였음을 나타낸다. *rLCMV/HBs-HBc*를 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 응합이 HBc의 면역원성 증가를 야기한다는 것을 나타낸다.

[0642]

항-HBs CD8+ T 세포 빈도는 *rLCMV/HBs-HBc*를 이용한 면역화 이후에 비해 *rLCMV/Pre-S2*를 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 텍스트라며 및 HBc-유래 에피토프 MGLKFRQL과 복합화된 H-2K^b 텍스트라며를 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 나타낸 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-HBc*는 그것의 복제 결손 대응 *rLCMV/HBs-HBc*에 비해 더욱 면역원성일 것임을 나타낸다.

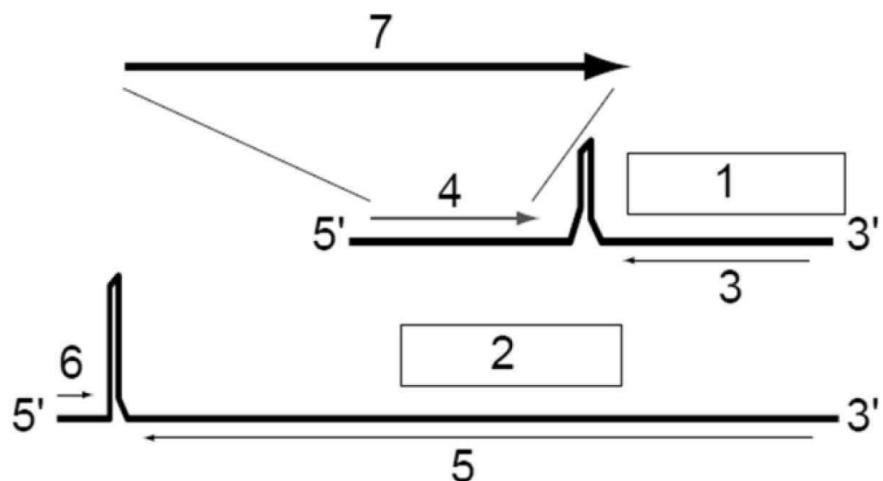
[0646]

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

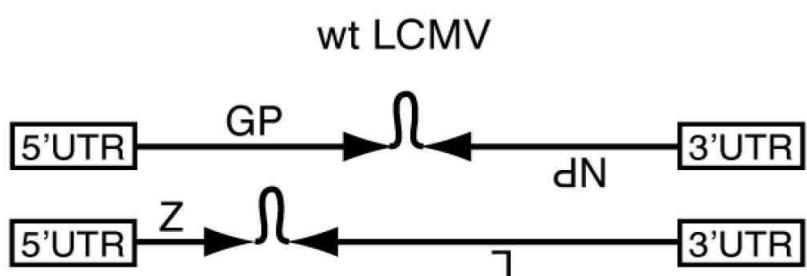
는 참고자료(특허 출원, 특허, 및 간행물을 포함함)는 각각의 개별 간행물 또는 특허 또는 특허 출원이 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 경우와 동일 정도로 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

도면

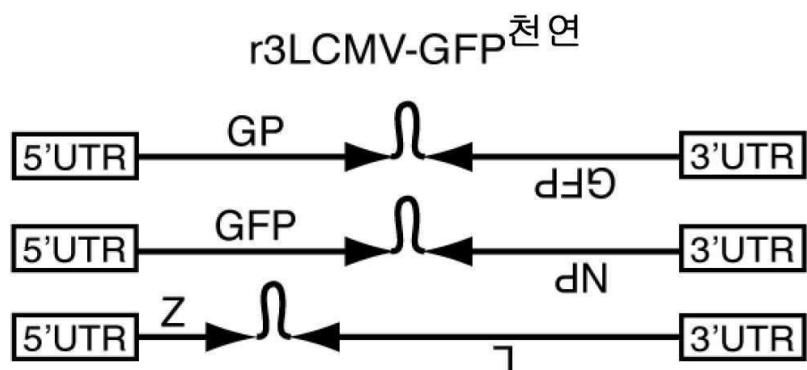
도면1



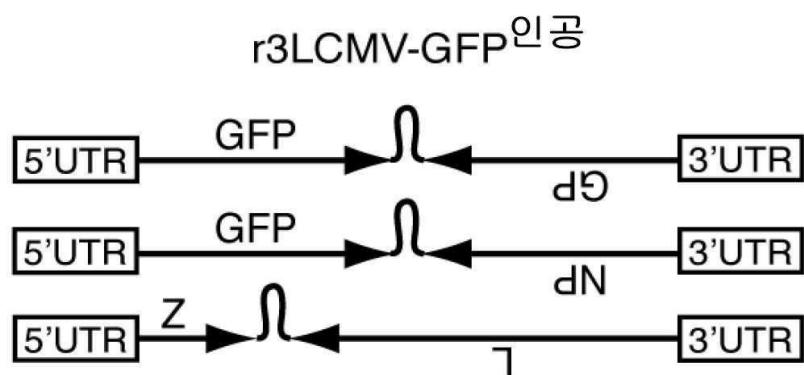
도면2a



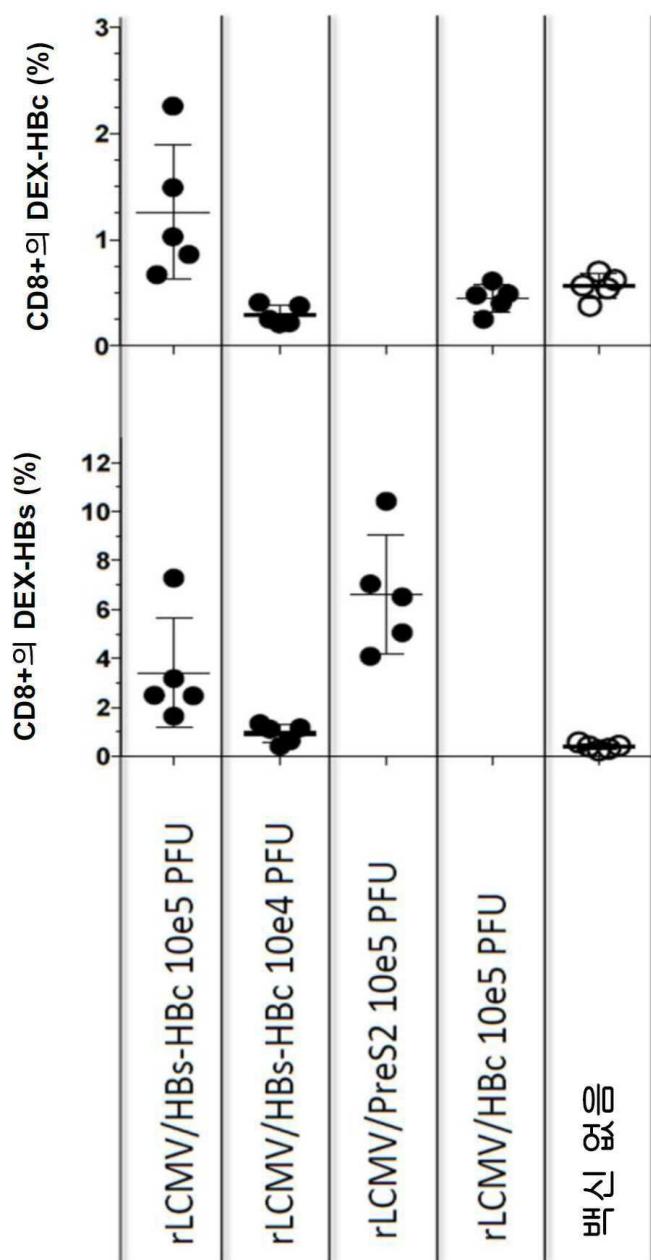
도면2b



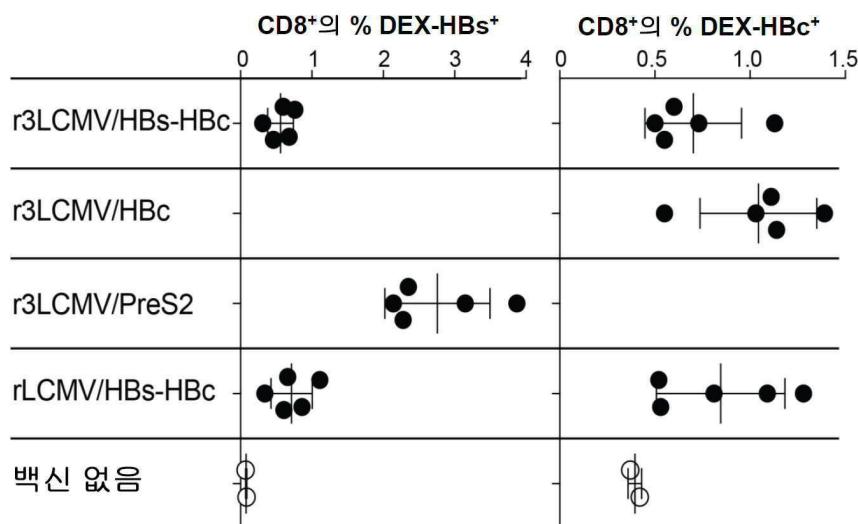
도면2c



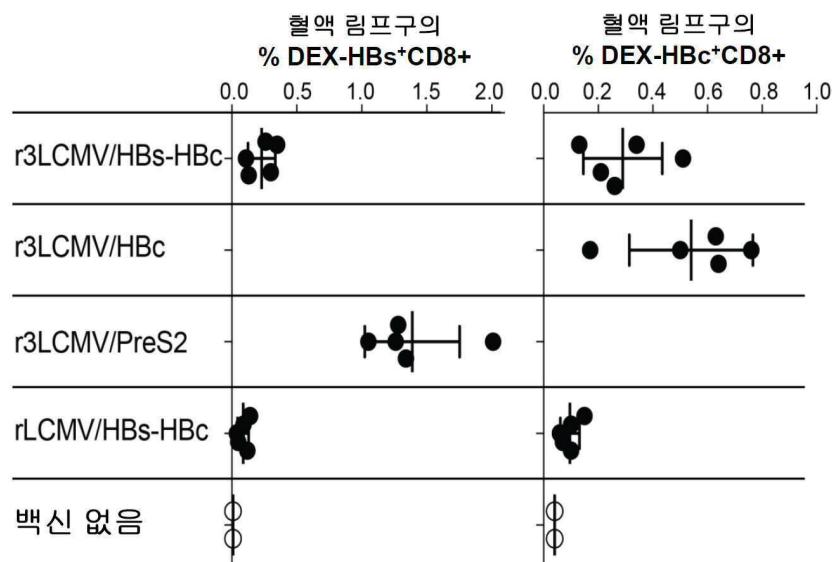
도면3



도면4a



도면4b



서 열 목 록

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

atgcagtgga attccacaac cttccaccaa actctgcaag atcccagagt gagaggcctg	60
tatttccctg ctggggcgtc cagttcagga acagtcaacc ctgttctgac cactgcctct	120
cccttgtcat caatcttcctc caggattggg gaccctgctc tgaacatgga gaacatcaca	180

tcaggattcc tgggaccct tcttgtgtt cagggcagggt tttcttgaa gacaagaatc	240
ctcacaatcc ctcagagtct ggactcttgg tggacttctc tcaattttct ggggggaaacc	300
acagtgtgtc ttggccaaaa ttctcagtcc ccaacctcca atcactcacc aacctttgt	360
cctccaaactt gtccctggta cagatggatg tgtctgagga gattcatcat cttcccttcc	420
atccctgtgc tgccctcat cttttttttt gttttttttt actatcaagg aatgttgttca	480
gtttgtcttc tgattccagg atcctcaaca accagcactg gaccatgcag gacctgcata	540
accactgctc aaggaacctc aatgtatccc tcctgttgct gcaccaaacc ttcatgatgga	600

aattgcacct gcattcccat cccatcatcc tgggctttt gaaaattctt ttgggagttgg	660
gcctcagcca gatttcctcg gtcagttt gtcggccat ttgttcagt gtttgggg	720
ctttccccca ctgtttggct ttcaatgtt tggatgtatgt ggtattgggg gccaagtctg	780
tacagcatct ttagtccctt ttgcctctg ttgccaattt tctttgtct ttgggtctac	840
atttaa	846

<210> 2

<211> 552

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HBV HBc ORF

<400> 2

atggacattt accttacaa agaatttggg gcaactgtgg agttgccttc cttttgcct	60
---	----

tctgacttct ttccctcagt gagagatctt cttgacactg ctcagctct gtacaggaa	120
gccttggagt ctccctgagca ttgttccactt caccacactg cactcaggca agcaatttt	180
tgctgggggg aactcatgac tctggcaacc tgggtgggtg tcaatttgga agatccagcc	240

tcaagagacc ttgtggtcag ttatgtcaac acaaacatgg gcctgaagtt caggcaactc	300
ttgtggttc acatttcttg tctcactttt ggaagagaaa cagtcattga gtattggtg	360
tctttggag tgtggatcag gactcctcca gcttacagac caccaaatgc cccaatcctg	420
tcaacacttc cagagaccac ttttgtcaga agaagaggca ggtccccag aagaagaact	480
ccctcaccaa gaagaagaag gtctcaatct cccagaagga gaagatctca atcaaggaa	540
tctcaatgtt ag	552
<210> 3	
<211> 1719	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> HBV HBs-HBc fusion protein ORF	
<400> 3	
atgggcaga attttccac cagcaatcct ctgggattct ttccagacca ccagttggat	60
ccagccttca gagcaaacac tgcaaattca gattggact tcaatccaa caaggacacc	120
tggccagatg ccaacaaggt gggagctgga gcatttgggc tgggttaccccac	180
ggaggcctt tgggtggag ccctcaggct caggcattc tgcaaactt gccagcaa	240
ccacccctcg cctccaccaa caggcagtca ggaaggcage ccacccctct gtctccacct	300
ttgagaaaca ctcatcctca ggccatgcag tggaatttca caaccttca ccaaactctg	360
caagatccca gagttagagg cctgtatttcc cctgcgtggc gtcgcaggatc aggaacagtc	420
aaccctgttc tgaccactgc ctcccttg tcatcaatct tctccaggat tggggaccct	480
gctctgaaca tggagaacat cacatcagga ttccctggac cccttctgt gttgcaggca	540
gggttttct tttgacaag aatcctcaca atccctcaga gtctggact ttggtgact	600
tctctaatt ttctggggg aaccacagtg tgtctggcc aaaattctca gtccccaacc	660
tccaaatcact caccaccc ttgtcccca acttgcctg gttacagatg gatgtgtctg	720
aggagattca tcataccctt cttcatcctg ctgcgtgtcc tcatcttctt gttggttctt	780
ctggactatc aaggaatgtt gccagtttgt cctctgattc caggatcctc aacaaccaggc	840
actggaccat gcaggacccgt catgaccact gctcaaggaa cctcaatgtt tccctctgt	900
tgctgcacca aacccctcaga tggaaattgc acctgcattt ccattccatc atccctggct	960
tttggaaaat tccttggga gtggccctca gccagattct cctggctcag tttgtggtg	1020
ccatttggtc agtggtttgt tggcatttcc cccactgtt ggcttcagt gattggatg	1080
atgtggatt gggggccaag tctgtacagc atcttgatgc ctttttgcc tctgttgcca	1140

atttcttt gtcttggt ctacattatg gacattgacc cttacaaaga atttggagca	1200
actgtggagt tgctctcctt ttgcctct gactcttc cttcagttag agatcttctt	1260
gacactgcct cagctctgta caggaaagcc ttggagtctc ctgagcattt ttcacccac	1320
cacacigcac tcaggcaagc aattcttgc tgggggaac tcatgactt ggcaaccigg	1380
gtgggtgtca atttggaaaga tccagctca agagacctt tggcagtttgtcaacaca	1440
aacatgggcc tgaagttcag gcaactctt tggttcaca tttcttgtt cacttttggaa	1500

agagaaaacag tcattttagta ttgggtgtct ttggagtgt ggatcaggac tcctccagct	1560
tacagaccac caaatccccca aatcctgtca acactccag agaccactgt tgtcagaaga	1620
agaggcaggt cccccagaag aagaactccc tcaccaagaa gaagaaggc tcaatctccc	1680
agaaggagaa gatctcaatc aaggaaatct 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 gatcttaggc ttttggatt gcgcttcctt ctagatcaac tgggtgtcag	60
--	----

gccttatcct acagaaggat gggcagaat cttccacca gcaatccctt gggattcttt	120
ccagaccacc agttggatcc agccttcaga gcaaacactg caaatccaga ttggacttc	180
aatcccaaca aggacacctg gccagatgcc aacaaggtagg gagctggagc atttgggctg	240
gtttcaccc cacccatgg aggcctttt gggtgagcc cttaggtca gggcattctg	300
caaacttgc cagcaaatcc acctcctgcc tccaccaaca ggcagtcagg aaggcagccc	360
acccctctgt ctccacctt gagaaacact catcctcagg ccatgcagt gaattccaca	420
acctccacc aaactctgca agatcccaga gtgagaggcc tgtattccc tgctgggtggc	480

tccagttcag gaacagtcaa ccctgttctg accactgcct ctcccttgatcaatcttc	540
tccaggattt gggaccctgc tctgaacatg gagaacatca catcaggatt cctgggaccc	600
cttcttgtt tgcaggcagg gttttctt tgcacaagaa tcctcacaat ccctcagagt	660
ctggactctt ggtggacttc tctcaattt ctgggggaa ccacagtgtg tcttggccaa	720
aattctcagt ccccaacctc caatcactca ccaaccttt gtctccaac ttgtccttgtt	780
tacagatgga tgcgtctgag gagattcatc atcttctt tcatcctgt gctgtgcctc	840
atcttcttgtt tggttttctt ggactatcaa ggaatgttc cagtttgtcc tctgattcca	900

ggatcctcaa caaccagcac tggaccatgc aggacctgca tgaccactgc tcaaggaacc	960
tcaatgtatc cctcctgttg ctgcacccaa ccttcagatg gaaattgcac ctgcattccc	1020
atcccatcat cctgggcttt tgaaaattc ctttggagt gggcctcagc cagattctcc	1080
tggctcagtt tgcgtggcc atttgttcag tggtttgtg ggctttcccc cactgttgttgg	1140
ctttcagtga ttggatgtatg gtggatttg gggccaagtc tgtacagcat cttgagtccc	1200
ttttgcctc ttttgccaaat ttttttgtt ctttgggtt acattatgga cattgaccct	1260
tacaaagaat ttggagcaac tgtggagttt ctctccttt tgcctctga cttttcct	1320
tcagtgagag atttcttga cactgcctca gctctgtaca ggaaaggcctt ggagtctcct	1380
gagcatgtt cacccacca cactgcactc aggcaagcaa ttcttgctg gggggaaactc	1440
atgactctgg caacctgggt ggggtgtcaat ttggaagatc cagcctcaag agaccctgtg	1500
gtcagttatg tcaacacaaa catggcctg aagttcaggc aactcttgtg gttcacatt	1560
tcttgtctca cttttggaaag agaaacagtc attgagtatt tggtgtctt tggagtgtgg	1620
atcaggactc ctccagctta cagaccacca aatgccccaa tcctgtcaac acttccagag	1680
accactgttg tcagaagaag aggccaggc cccagaagaa gaactccctc accaagaaga	1740
agaaggctc aatctcccg aaggagaaga tctcaatcaa ggaaatctca atgttagaga	1800
acagcgctc cctgactctc cacctcgaaa gaggtggaga gtcaggaggcccagagggt	1860
ctttagagtgt cacaacattt gggcctctaa aaatttaggtc atgtggcaga atgttgtgaa	1920
cagtttcag atctgggagc cttgtttgg aggcgtttc aaaaatgtg cagttcatga	1980
gtgcacagtg cgggtgtatc tctttcttct ttttgcctt tactattcca gtatgcata	2040
tacacaacca gccatatttgc tcccacactt tatcttcata ctccctcgaa gcttccctgg	2100
tcatttcaac atcgataagc ttaatgtctt tcctatgg ttagtccaga agctttctga	2160
tgtcatcgga gccttgacag cttagaacca tccccctgcgg aagagcacct ataactgacg	2220
aggtcaaccc gggttgcgc ttagagaggt cggcaagatc catgccgtgt gtagacttgg	2280
aatcttgctt gaattgttt tgatcaacgg gttccctgtaa aagtgtatg aactgcccgt	2340
tctgtggttt gaaaattgtt atttccactg gatcattaaa tctaccctca atgtcaatcc	2400
atgttagggc gttggggtca attcctccca tgaggtctt taaaagcatt gtctggctgt	2460
agcttaagcc cacctgaggt ggacctgctg ctccaggcgc tggcctgggt gagttgactg	2520
caggtttctc gcttgtgaga tcaattgttg tgtttccca tgctctcccc acaatcgatg	2580
ttctacaagc tatgtatggc catccttcac ctgaaaggca aactttatag aggatgtttt	2640
cataagggtt cctgtccca acttggtctg aaacaaacat gttgagttt ctcttggccc	2700
cgagaactgc ctcaagaga tcctcgctgt tgcttggctt gatcaaaatt gactctaaca	2760

tgttacccccc atccaacagg gctgcccctg cttcacggc agcaccaaga cttaagttat	2820
agccagaaat gttgatgtcg gactgtgtt cagtgtatgc ccccaagaact gggtgcttgt	2880
ctttcagcct ttcaagatca ttaagatttg gatacttgac tgtgtaaagc aagccaagg	2940
ctgtgagcgc ttgtacaacg tcattgagcg gagtcgtgtga ctgtttggcc atacaagcca	3000

tagtttagact tggcattgtg ccaaattgat tggtaaaaag tgatgagtct ttcacatccc	3060
aaactcttac cacaccactt gcaccctgct gaggcttct catcccaact atctgttagga	3120
tctgagatct ttggcttagt tgctgttgt ttaagttccc catataacc cctgaagcct	3180
ggggccttgc agacctcatg atcttggct tcagcttctc aaggtcagcc gcaagagaca	3240
tcagttcttc tgcaactgagc ctccccactt tcaaaacatt cttcttgat gttgacttta	3300
aatccacaag agaatgtaca gtctggttga gacttctgag tctctgtagg tctttgtcat	3360
ctctcttttc cttectcatg atcctctgaa cattgctgac ctcagagaag tccaaacctat	3420

tcagaagggtt gggtgcattcc ttaatgacag cagccttcac atctgatgtg aagctctgca 3480
atctctttct caatgcttgc gtccatttggaa agctttaac ttccttagac aaggacatct 3540
tgttgcctaa tggtttctca agacaataatgc gcaatcaaataatgc cactgtcg 3599

<210> 5

<211> 2432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> cDNA of LCMV S segment expressing the HBc ORF

<400> 5

```
ggcacccgg gatcctaggc ttttggatt gcgtttct ctagatcaac tgggtgtcag 60  
gccctatcct acagaaggat ggacattgac ctttacaaag aatttggac aactgtggag 120
```

ttgctctcct tttgccttc tgactcttt cttcagtga gagatcttct tgacactgcc	180
tca gctctgt acagggaagc ctggaggct cctgaggcatt gttcacctca ccacactgca	240
ctcaggcaag caattcttg ctgggggaa ctcatgactc tggcaacctg ggtgggtgc	300
aatttggaaat atccagccctc aagagacctt gtggtcagtt atgtcaacac aaacatggc	360
ctgaagttca ggcaactctt gtggttcac attcttgc tcactttgg aagagaaaaca	420
gtcattgagt atttggtgtc tttggagtg tggatcagga ctcctccagg ttacagacca	480
ccaaatgccc caatctgtc aacacttcca gagaccactg ttgtcagaag aagaggcagg	540

tcccccagaa gaagaactcc ctcaccaaga agaagaaggt ctcattctcc cagaaggaga 600
agatctcaat caagggaaatc tcaatgttag agaacagcgc ctccctgact ctccacctcg 660

aaagagggtgg agagtccagg aggcccagag ggtcttagag tgtcacaaca ttgggcctc	720
taaaaattag gtcatgtggc agaatgtgt gaacagttt cagatctggg agccttgctt	780
tggaggcgtt tcaaaaatg atgcagtcca tgagtgcaca gtgcggggtg atctttct	840
tcttttgc ccttactatt ccagtagca tcttacacaa ccagccatat ttgtcccaca	900
ctttatctc atactccctc gaagttcccc tggcatttc aacatcgata agcttaatgt	960
ccttcctatt ttgtgagtcc agaagtttc tgatgtcatc ggagccttga cagcttagaa	1020
ccatccctg cggaagagca cctataactg acgaggtcaa cccgggttgc gcattgaaga	1080
ggtcggcaag atccatgcgg tggactact tgaaatcttgc ttgaatttgt ttttgcataa	1140
cgggttccct gtaaaagtgt atgaactgcc cggtctgtgg ttggaaaatt gctatttcca	1200
ctggatcatt aaatctacc tcaatgtcaa tccatgttagg agcggtgggg tcaattccct	1260
ccatgaggc tttaaaagc attgtctggc tggacttaa gcccacatga ggtggacctg	1320
ctgctccagg cgctggcctg ggtgagttaa ctgcagggtt ctgcgttgt agatcaattg	1380
tttggttttc ccatgctctc cccacaatcg atgttctaca agctatgtat ggccatcctt	1440
cacctgaaag gcaaactta tagaggatgt tttcataagg gttcctgtcc ccaacttgtt	1500
ctgaaacaaa catgtttagt tttcttgg ccccgagaac tgccticaag agatcctcgc	1560
tgttgcttgg ctgtatcaa attgactcta acatgttacc cccatccaac agggctgccc	1620
ctgccttacac ggcagcacca agactaaagt tatagccaga aatgtttagt ctggactgt	1680
gttcagtgtat gaccccccaga actgggtgct tggactttagt ctttcaaga tcattaagat	1740
ttggataactt gactgtgtaa agcaagccaa ggtctgttagt cgcttgcata acgtcattga	1800
gccccggatctg tgactgtttg gccatacaag ccatagtttgc acttggcatt gtgc当地	1860
gattgttcaa aagtgtatgag tctttcacat cccaaactct taccacacca ctgc当地	1920
gctgaggcctt tctcatccca actatctgtt ggtctgttgc tctttggctt agttgttgt	1980
tgtttaagtt ccccatatata accccctgaag cctggggcct ttcagacactc atgatcttgg	2040
ccttc当地 ctc当地 ctc当地 acatcacttgc ttctgcactt agccccc当地	2100
ctttcaaaaac attcttctt gatgttactt taaatccac aagagaatgt acagtctgtt	2160
tggacttctt gagtctctgtt aggtctttgtt cactctctt tcccttccctt atgatccctt	2220
gaacattgtt gaccccttccagg aagtccaaacc cattcagaag gttgggttgc tcccttaatgt	2280
cacgc当地 cccatctgtt gtggacttctt gcaattctct tctcaatgtt tgc当地	2340
ggaggacttctt aacttccctt gacaaggaca tcttggcttgc caatggtttgc tcaagacaaa	2400
tgc当地 ctc当地 ctc当地 aatgccttgc atccactgttgc cg	2432

<211> 2726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

ggcacccggg gatcttaggc ttttggatt gcgtttcct ctagatcaac tgggtgtcag	60
---	----

gccctatcct acagaaggat gcagtggaat tccacaacct tccaccaaac tctgcaagat	120
---	-----

cccagagtga gaggcctgta ttccctgct ggtggctcca gttcaggaac agtcaaccct	180
--	-----

tttcgtacca ctgcctctcc ctgtcatca atcttcctca ggattgggaa ccctgctcg	240
---	-----

aacatggaga acatcacatc aggattcctg ggacccttc ttgtgttgca ggcagggttt	300
--	-----

ttctgttga caagaatcct cacaatcct cagagtctgg actcttggtg gacttctc	360
---	-----

aatttctgg gggaaaccac agtgtgtctt ggccaaaatt ctcagcccc aacctccaat	420
---	-----

cactcaccaa cctctgtcc tccaacttgt cctggttaca gatggatgtg tctgaggaga	480
--	-----

ttcatcatct tcctttcat cctgctgctg tgcctcatct tcttgggt tcttctggac	540
--	-----

tatcaaggaa ttttgcactt ttgtccctg attccaggat cctcaacaac cagcactgga	600
--	-----

ccatgcagga cctgcatgac cactgctcaa ggaacctcaa tgtatccctc ctgtgtgc	660
---	-----

accaaacctt cagatggaaa ttgcacctgc attcccatcc catcatcctg ggctttgga	720
--	-----

aaattccccc gggagtgggc ctcagccaga ttctctggc tcagttgtc ggtgccattt	780
---	-----

gttcagtgtt ttgtggct ttcccccact gtttggctt cagtgattt gatgtgtgg	840
--	-----

tattggggc caagtctgta cagcatctt agtcccttt tgctctgtt gccaattttc	900
---	-----

ttttgtcttt gggctacat taaagaaca ggcctccct gactctccac ctcgaaagag	960
--	-----

gtggagagtc agggaggccc agagggtctt agagtgtcac aacattggg cctctaaaaa	1020
--	------

tttagtcatg tggcagaatg ttgtgaacag tttttagatc tggagccctt gctttggagg	1080
---	------

cgcttcaaa aatgtgcag tccatgatgt cacagtgcgg ggtgatctt ttcttcttt	1140
---	------

tgtcccttac tattccatgt tgcattttac acaaccagcc atatttgcc cacactttat	1200
--	------

tttcataactc cctcgaagct tccctggta ttcaacatc gataagctt atgtccttcc	1260
---	------

tattttgtga gtccagaagc tttctgtatgt catcgagcc ttgacagctt agaaccatcc	1320
---	------

cctgcggaaag accacccata actgacgagg tcaacccggg ttgcgcattt aagaggctgg	1380
--	------

caagatccat gccgtgtgag tacttggaa ttgcgttgc ttgttttga tcaacgggtt	1440
--	------

ccctgtaaaa gtgtatgaac tggccgttct gtgggtggaa aattgttattt tccactggat	1500
--	------

cattaaatct accctcaatg tcaatccatg taggagcgtt ggggtcaattt cctccatga	1560
---	------

ggcttttaa aagcattgtc tggctgtac ttaagccac ctgaggtgga cctgctgctc 1620
 caggcgctgg cctgggttagt ttgactgcag gtttctcgct tgtgagatca atttttgtgt 1680
 tttcccatgc tctccccaca atcgatgttca tacaagctat gtatgccat cttcacctg 1740

aaaggcaaac ttatagagg atgtttcat aagggttcgtt gtcccaact tggctgaaa 1800
 caaacatgtt gagtttctc ttggcccgaa gaactgcctt caagagatcc tcgctgtgc 1860
 ttggcttgat caaaattgac tctaacatgt taccccatc caacaggctt gccctgcct 1920
 tcacggcagc accaagacta aagttatgc cagaaatgtt gatgctggac tgctgttcag 1980
 tcatgacccc cagaactggg tgcttgctt tcagccttc aagatcatta agatttgat 2040
 acttgactgt gtaaagcaag ccaaggctg tgagccttg tacaacgtca ttgagcggag 2100
 tctgtgactg ttggccata caagccatag ttagacttgg cattgtgccaaattgattgt 2160

tcaaaagtga tgagtcttc acatccaaa ctcttaccac accacttgca ccctgctgag 2220
 gccttctcat cccaactatc tgtaggatct gagatcttg gtctagttgc tgtttgtta 2280
 agttccccat atataccctt gaagcctggg gccttcaga cctcatgatc ttggcctca 2340
 gccttctcaag gtcagccgca agagacatca gttctctgc actgaggctc cccacttca 2400
 aaacattctt ctttgatgtt gactttaat ccacaagaga atgtacagtc tggttgagac 2460
 ttctgagtct ctgttaggtct ttgtcatctc tctttcctt cctcatgatc ctctgaacat 2520
 tgctgaccc agagaagtcc aaccattca gaaggtttgt tgcatcctta atgacagcag 2580

ccttcacatc tcatgtgaag ctctgcaatt ctcttctcaa tgcttgcgtc cattggaagc 2640
 tcttaacttc cttagacaag gacatctgt tgctcaatgg tttctcaaga caaatgcgca 2700
 atcaaatgcc taggatccac tgtgctc 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 gatcttaggc gtttagttgc gctgttttgt tgccacaactt tcttcgtgag 60
 gctgtcagaa gtggacctgg ctgatagcga tgggtcaagg caagtccaga gaggagaaag 120

gcaccaatag tacaacagg gccgaaatcc taccagatac cacctatctt ggcccttaa 180
 gctgcaaatc ttgtggcag aaatttgaca gcttgtaag atgccatgac cactacctt 240

gcaggcactg tttaaacctt ctgctgtcag tatccgacag gtgtcctctt tgtaaatatc	300
cattaccaac cagattgaag atatcaacag ccccaagctc tccacctccc tacgaagagt	360
aacaccgtcc ggccccggcc ccgacaaaaca gcccagcaca agggAACCGC acgtcaccca	420
acgcacacag acacagcacc caacacagaa cacgcacaca cacacacaca cacacccaca	480
cgcacgccc cccaccaccc gggggcgccc ccccccgggg ggccggccccc cgggagcccg	540
ggcggagccc cacggagatg cccatcagtc gatgtcctcg gccaccgacc cgcccgacca	600
atcgtcgcag gaccccccct ttagtctaaa cctgcccccc actgtttcat acatcaaagt	660
gctcctagat ttgctaaaac aaagtctgca atccttaaag gcgaaccagt ctggcaaag	720
cgacagtgga atcagcagaa tagatctgtc tatacatagt tcctggagga ttacacttat	780
ctctgaaccc aacaatgtt caccagtct gaatcgatgc aggaagaggt tcccaaggac	840
atctaatac tttcatagc cctcaagtcc tgctagaaag actttcatgt ctttgtctc	900
cagttcaca atgatatttt ggacaagggtt tcttccttca aaaaggcac ccatcttac	960
agtcaigtggc acaggctccc actcaggctcc aactctctca aagtcaatag atctaattcc	1020
atccagtatt ctittggagc ccaacaactc aagctcaaga gaatcaccaa gtatcaaggg	1080
atctccatg taatcctcaa actcttcaga tctgatatac aagacaccat cgttcacctt	1140
gaagacagag tctgtcctca gtaagtggag gcattcatcc aacattttc tatctatctc	1200
acccttaaag aggtgagagc atgataaaag ttccagccaca cctggattct gtaattggca	1260
cctaaccagg aatatcaatg aaaatttct taaacagtc a gtattattct gattgtgcgt	1320
aaagtccact gaaattgaaa actccaatac ccctttgtg tagttgagca tgttagccca	1380
cagatcctt aaggatttaa atgccttggtt gtttgtcagg ccctgcctaa tcaacatggc	1440
agcattacac acaacatctc ccattcggtta agagaaccac cccaaaccaa actgcaaatc	1500
attcctaaac ataggctct ccacatttt gttcaccacc tttagacaa atgattgaaa	1560
ggggcccgat gcctcagcac catttcaga tggcatcatt tctttatgag ggaaccatga	1620
aaaattgcct aatgtcctgg ttgttgcac aaatttcga acaaattgatt caaaatacac	1680
ctgttttaag aagttcttgc agacatccct cgtgctaaca acaaattcat caaccagact	1740
ggagtcagat cgctgatgag aattggcaag gtcagaaaac agaacagtgt aatgttcatc	1800
cctttccac ttaacaacat gagaatgag tgacaaggat tctgagttaa tatcaattaa	1860
aacacagagg tcaaggaatt taattctggg actccacccctc atgttttttgc agctcatgtc	1920
agacataat ggaagaagct gatcctcaaa gatcttggga tatagccgcc tcacagattg	1980
aatcacttgg ttcaaattca ctttgtcctc cagtagccctt gagctctcag gctttcttgc	2040
tacataatca catgggttta agtgcttaag agtttaggttc tcactgttat tcttcctt	2100

ggtcggttct gctaggaccc aaacacccaa ctc当地
gtatccccaa agaagaggcc taaaaggca tatatgatca cggatggctt ctggatgaga

ctgtttgtca caaatgtaca gcgttatacc atcccgattt ctaactctt tcacatgatc
atctgtgggtt agatcctcaa gcagctttt gatatacaga tttccctat tttgtttct
cacacacctg cttcccttagag tttgcaaag gcctataaag ccagatgaga tacaactctg
gaaagctgac ttgttgattt cttctgacag cagttctgt gcacccctt tgaatttact
acaagtttgc ttctggagtg tcttgcataa tgatggatt cttccctt ggaaagtcat
cactgatgga taaaccacct tttgtcttaa aaccatcctt aatggaaaca tttcattcaa
attcaaccag ttaacatctg ctaactgatt cagatctt tcaagaccga ggaggtctcc

caattgaaga atggcctct tttatctct gttaaatagg tctaagaaaa attttcatt
aaattcacca ttttgagct tatgtgcag tttccctaca agcttttta caaccttgc
ttcatttagga cacagttcct caatgagtct ttgtattctg taacctctg aaccatccag
ccaatcttc acatcagtgt tggtattcag tagaaatgga tccaaaggaa aattggcata
ctttaggagg tccagtggtc tccttggat actattaact agggagactg ggacgccatt
tgcgatggct tgatctgcaa ttgtatctat tgtttccaa agttgtatgt gctcttac
cttgacatgt tgtagcgctg cagataaaaa ctttgtgaga agagggactt cttccccca

tacatagaat ctagatttaa attctgcagc gaacctccca gccacactt ttggctgtat
aaatttgtt aacaaggccgc tcagatgaga ttggaattcc aacaggacaa ggacttcctc
cgatcactt acaaccaggta cactcagct cctatcaaataa agtgcgtatct gatcatcact
tgatgtgtaa gcctctggtc ttcccttccaa gataacacca atgcgtatgt tgatgaacct
ctcgctaaacccataga agtcagaagc attatgcacccatccctgccc ccataatcaat
aaggctggat atatggatg gcactatccc catttccaaata tattgtctga aaattctctc
agtaacagtt gtttctgaac ccctgagaag ttttagctt gacttgacat atgatttcat

cattgcattt cacaacaggaa aggggaccc gacaagctt tgcatgtgcc aagttaacaa
agtgcataaca tgatcttcc cgaaacgcac atactggtca tcacctgtt tgagattttgc
tagaaacatt aagaacaaaa atgggcacat cattggccc catttgcgtt gatccataact
atagtttaag aacccttccc gcacattgtt gatcattgtt gatcatttgcatttcc
cttcatatgt tttaaacagg agcctgaaaa gaaacttgaa aaagactcaa aataatctt
tattaacattt gtgaacattt ttgtcccaa atcccaata tagatgttcc tatttccccca
3120
3180
3240
3300
3360
3420
3480
3540
3600
3660
3720
3780
3840

aacctgtct ttataagata gtgcaaattt cagcttcca gagtcaggac ctactgaggt	3900
gtatgtatgtt ggtgattctt ctgagtagaa gcacagattt ttcaagcag cactcataca	3960
tttgtcaac gacagagctt tactaaggga ctcagaatta cttccctct cactgattct	4020
cacgtcttct tccagttgtt cccagtcaaa ttgaaattt aagcctgcc tttgcatacg	4080
cctgtatttc ccttagtacg cattgcatt catttgcac agaatcatct tcatgcaaga	4140
aaaccaatca ttctcagaaa agaactttt acaaagggtt ttgcatact catcgaggcc	4200
acactgatct ttaatgactg aggtgaaata caaagggtac agctctgtgg aaccctcaac	4260
agcctcacag ataaatttca tgtcatcatt ggtagacat gatgggtcaa agtcttctac	4320
taaatggaaa gatatttctg acaagataac ttttctaag tgagccatct tccctgttag	4380
aataagctgt aaatgtatgtt gtcctttgtt atttgaagt tttctccat ctccttgctc	4440
attggccctc ctaccttctc tgtaccgtgc tattgtgggtt ttgacctttt ctgcagact	4500
tttgaagaag ctgtcttctt cttccatc aaaacatatt tctgccaggt tgtctccga	4560
tctccctgctc tcttctccct tggaaaccgtt gaccaatcta gagactaact tggaaacttt	4620
atattcatag tctgagtggc tcaacttata ctttgcattt cttacgaaac tctccgtaat	4680
ttgactcaca gcactaaca gcaatttgcattt aaagtcatat tccagaagtc gttctccatt	4740
tagatgctta ttaaccacca cactttgtt actagcaaga tctaattgtc tcgcacatcc	4800
agagtttagtc atggatcta ggctgttag cttctctct ctttggaaa ttaagtgc	4860
gttggtaat gaagacacca ttaggctaa ggctccaga ttaacacctg gagttgtatg	4920
ctgacagtca atttcttac tagtgaatct cttcattgc tcatagaaca cacattttc	4980
ctcaggagtg attgcttctt tgggttgac aaaaaacca aattgacttt tgggctcaaa	5040
gaactttca aaacattta tctgatctgt tagcctgtca ggggtctct ttgtgatcaa	5100
atgacacagg tatgacacat tcaacataaa tttaattttt gcactcaaca acaccccttc	5160
accagtacca aaaatagttt ttatttagaa tctaaggcgc ttatacacca ctttcagc	5220
agggtgtatc agatcctccc tcaacttacat cattatgtatgtt gtagatgaaa aatctgacac	5280
tattgccatc accaaatatc tgacactctg tacctgttt tgattctct ttgttgggtt	5340
ggtgacgtt agcaacaata gggcctcag tgcaacctca atgtcggtga gacagtctt	5400
caaatcagga catgatctaa tccatgaaat catgatgtct atcatattgt ataagaccc	5460
atctgaaaaa atggtaaaa agaacctttt aggatctgca tagaaggaaa tttaatgacc	5520
atccggccct tttatggagt agcacccgttga agattctcca gtctctgtt ataataggt	5580

gtattttca gagtccagtt ttattacttg gcaaaacact tcttcgcatt ctaccacttg	5640
atatctaca gaccctattt gatttgcct tagtctagca actgagctag tttcatact	5700
gtttgttaag gccagacaaa cagatgataa tcttcagg ctctgtatgt tcttcagctg	5760
ctctgigctg ggtggaaat tgtaatcttc aaactcgta taatacatia tcgggigagc	5820
tccaatttc ataaaggttct caaattcagt gaatggtatg tggcatttt gctcaaggtg	5880
ttcagacagt ccgtaatgct cgaaactcag tcccaccact aacaggcatt tttgaatttt	5940
tgcaatgaac tcactaatag atgccctaaa caattcctca aaagacacct ttctaaacac	6000
ctttgacttt ttcttattcc tcaaaagtct aatgaactcc tcttagtgc tgtgaaagct	6060
taccagccca tcattcacac tactatagca acaaccacc cagtgtttat catttttaa	6120
cccttgaat ttcgactgtt ttatcaatga ggaaagacac aaaacatcca gatttaacaa	6180
ctgtctcctt cttagtattca acagttcaa actcttgact ttgttaaca tagagaggag	6240
cctctcatat tcagtgc tagtctactcc ccttcgtgc ccatgggtct ctgcagttat	6300
gaatctcatc aaaggacagg attcgactgc ctccctgctt aatgttaaga tatcatact	6360
atcagcaagg tttcataga gctcagagaa ttccctgatc aagcctcag gtttacttt	6420
ctgaaagttt ctcttaatt tcccacttc taaatcttt ctaaacctgc tgaaaagaga	6480
gtttattcca aaaaccacat catcacagct catgtgggg ttgatgcctt cgtggcacat	6540
cctcataatt tcatcattgt gagttgacct cgcatttc agaattttca tagagtccat	6600
accggagcgc ttgtcgatag tagtcttcag ggactcacag agtctaaaat attcagactc	6660
ttcaagact ttctcatttt ggttagaata ctccaaaagt ttgaataaaa ggtctctaaa	6720
tttgaagttt gcccaactcg gcataaaaact attatcataa tcacaacgac catctactat	6780
tggaactaat gtgacacccg caacagcaag gtctccctg atgcattgcca atttggtagt	6840
gtcctctata aatttcttct caaaactggc tggagtgcctc ctaacaaaac actcaagaag	6900
aatgagagaa ttgtctatca gtttgtaacc atcaggaatg ataagggtt gtcctggca	6960
tacaattcca gactccacca aaattgttc cacagactta tgcgtgtt gttgtgtca	7020
gccactttg tctgcactgt ctatcataat gcagcgtgac agcaacttga gtcctcaat	7080
cagaaccatt ctgggtcccc ttgtccctt aaagttgagt ttctgcctt acaaccttc	7140
atcccttttct atatagttt aacataactc tctcaattct gagatgattt catccattgc	7200
gcatcaaaaa gcctaggatc ctgggtgcg	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 tttggattg cgcttcctc tagatcaact gggtgtcagg	60
---	----

ccctatccta cagaaggatg ggtcagattg tgacaatgtt tgaggctctg cctcacatca	120
---	-----

tcgatgaggt gatcaacatt gtcattattg tgcttatcgt gatcacgggt atcaaggctg	180
---	-----

tctacaattt tgccacctgt gggatattcg cattgatcag tttcctactt ctggctggca	240
---	-----

ggtcctgtgg catgtacggt cttaaggac ccgacattta caaaggagtt tccaattta	300
---	-----

agt cag tgg a gtt gat atg t c a c a t c t g a a c t g a c c a t g c c a a c g c a t g t c a g c c a	360
a c a a c t c c a c c a t a c t a g t a t g g g g a c t t c t g g a c t a g a a t t g a c c t t c a c c a t g	420
a t t c c a t c a t a g t c a c a a c t t t g c a a t c t g a c c t c t g c c t t c a a c a a a a a g a c c t t g	480
a c c a c a c a c t c a i g a g t a t a g t t c g a g c c a c c t c a g t a t c a g a g g g a a c t c c a a c t	540
a t a a g g c a g t a t c c t g c a c a t g t t c a a c a a t g c a c a t c a a c t t g a c a t t c t	600
c a g a t c g a c a a a g t g c t c a g a g c a t g t a g a c c t t c a g a g t a g t c a t g a t a t g t	660
t t a g a a c t g c t t c g g g g g g g a a a t a c a t g a g g a t g g c t g g g c a a g c t c a g a t g	720
g c a a g a c c a c t g g t g a t g c a g a c g a g t t a c c a a t a c c t g a t t a c a a a a t a g a a c c t	780
g g g a a a a c c a c t g c a c a t a t g c a g g t c c t t t g g a t g t c a g g a t t c t c t t c c a a g	840
a g a a g a c t a a g t t c a c t a g g a g a c t a g c g g c a c t t c a c c t g g a c t t g t c a g a c t	900
c t t c a g g g g t g g a a t c c a g g t g t t a t t g c a c c a a t g g a t g a t t c t g c a g a c t	960
a g c t t a a g t g t t c g g g a a c a c g a t t g c g a a t g c a a t g t a a t c a t g a t g c c g a a t	1020
t c t g t g a c a t g c g a c t a a t g a c t a c a a c a g g c t g c t t g a g t a a g g t t c a a g a g g	1080
a c g t a a a t c t g c a c t t a t t c a a a a c a a c a g t g a a t t c t t t g a t t c a g a t c a a c	1140
t a c t g a t g a g g a c c a c t t g a g a g a t c t g a t g g g g t g c c a t t g c a a t t c a a g t	1200
t t t g g t a c c t a g a a c a t g c a a g a c c g g c g a a a c t a g t g t c c c a a g t g c t g c a	1260
c c a a t g g t t c t t a c t t a a t g a g a c c a c t t c a g t g a t c a a t c g a a c a g g a c g a t a	1320
a c a t g a t t a c a g a g a t t g g a g g a t t a c t a a a g a g g c a g g g g a g t c c c c t a g	1380
c a t t g a t g g a c c t t c t g a t g t t t c c a c a t c t g c a t a t c t a g t c a g c a t c t t c c t g a c c	1440
t t g t c a a a a t a c c a a c a c a c a g g c a c a t a a g g t g g c t c a t g c c a a a g g c c a c c g a t	1500
t a a c c a a c a a g g a a t t t g t a g t t g g t g t a c a t t a a g g t g c t g g t g t a a a a c c g t c t	1560
g g a a a a g a c g c t g a a g a a c a g c g c t c c c t g a c t c t c c a c t c g a a a g a g g t g g a g a g t c	1620
a g g g a g g c c c a g a g g g t c t t a g a t g t c a c a t t t g g g c t c t a a a a a t t g t c a t g	1680
t g g c a g a a t g t t g a a c a g t t t c a g a t c t g g g g c t t t g g g g a g g g g c g c t t c a a a	1740
a a t g a t g c a g t t c c a t g a g a t g t c a c a g t g c g g g g t g t c c t t t t t g t c c t t a c	1800
t a t t c c a g t a t g c a t c t t a c a c a c a g g c c a t t t g t c a c a t t t g t c t t c a t a c t c	1860
c c t c g a a g c t t c c t g g t c a t t c a a c a t c t g a t a a g c t t a g t c c t t c a t t c t g t g a	1920
g t c c a g a a g c t t c t g a t g t a c a c g g a g c c t t g a c a g a c t t g t t c t t c c t g g a a g	1980
a g c a c c t a t a a c t g a c g a g g t c a a c c c g g g t t g c g c a t t g a a g g g t c g g a a g	2040
g c c g t g t g a g tact t g g a a t t g c t t g a a t t g t t t g a t c a a c g g g t t c c t g t a a a a	2100
g t g t a t g a a c t g c c g t t c t g g t t g g a a a t t g c t a t t g g a t t c c a c t g g a t t c a t t a a t c t	2160

accctcaatg tcaatccatg taggagcgtt ggggtcaatt cctccatga ggtctttaa 2220
 aagcattgtc tggctgtac ttaagccac ctgagggtgga cctgctgctc caggcgctgg 2280
 cctgggtgaa ttgactgcag gtttctcgct tgtgagatca attgttgtt tttccatgc 2340

tctccccaca atcgatgttc tacaagctat gtatggccat cttcacctg aaaggcaaac 2400
 tttagagg attttcat aagggttctt gtccccaact tggctgaaa caaacatgtt 2460
 gagtttctc ttggccccga gaactgcctt caagaggccc tcgctgtgc ttggcttgat 2520
 caaaatttgc tctaacaatgt tacccccata caacagggtt gcccctgcct tcacggcagc 2580
 accaagacta aagttagtc cagaaatgtt gatgctggac tgctgttcag tggatgacccc 2640
 cagaactggg tgcgtgtt tcagccttc aagatcatta agatggat acttgactgt 2700
 gtaaaggcaag ccaaggctcg tgagcgttg tacaacgtca ttgagcggag tctgtgactg 2760

tttggccata caagccatag ttagacttgg cattgtgccaa aattgattgt tcaaaagtga 2820
 tgagtcttc acatccaaa ctcttaccac accacttgc cccgtctgag gctttctcat 2880
 cccaactatc tggatgttctt gatatcttgc gtctgttgc tggatgttta agttcccat 2940
 atataccctt gaagcctggg gccttcaga cctcatgtatc ttggccctca gcttctcaag 3000
 gtcagccgca agagacatca gttttctgc actgagccctc cccacttca aaacattttt 3060
 ctttgatgtt gactttaat ccacaagaga atgtacagtc tggatgttgc ttctgatgtt 3120
 ctgttaggtct ttgtcatctc tctttccctt cctcatgtatc ctctgaacat tgctgaccc 3180

agagaagtcc aaccattca gaagggttgt tgcatcctt atgacagcag cttcacatc 3240
 tggatgtgaag ctctgcaatt ctcttctcaa tgcttgcgtc cattggaaagc tcttaacttc 3300
 cttagacaag gacatctgt tgctcaatgg tttctcaaga caaatgcgca atcaaatgcc 3360
 taggatccac tggcg 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

gcgcacccggg gatccttaggc ttttggatt ggccttcctt ctagatcaac tgggtgtcag 60

gccttatcctt acagaaggat gggtcagatt gtgacaatgt ttgaggctct gcctcacatc 120
 atcgatgagg tggatcaacat tgcattttt gtcattatcg tggatcacggg tatcaaggct 180

gtctacaatt ttgccacctg tggatattc gcattgatca gttcctact tctggctggc	240
aggtcctgtg gcatgtacgg tcttaaggga cccgacattt acaaaggagt ttaccaattt	300
aagtcagtgg agtttgatat gtcacatctg aacctgacca tgcccaacgc atgttcagcc	360
aacaactccc accattacat cagtatgggg acttctggac tagaatgtac cttcaccaat	420
gattccatca tcagtcacaa ctttgcaat ctgacctctg cttcaacaa aaagaccttt	480
gaccacacac tcatgagttt agttcgagc ctacaccta gtatcagagg gaactccaac	540
tataaggcag tatcctgcga cttcaacaat ggcataacca tccaatacaa cttgacattc	600
tcagatgcac aaagtgcgtca gagccagtgt agaaccttca gagtagatgt cctagatatg	660
tttagaactg ccttcgggg gaaatacatg aggagtggct gggctggac aggctcagat	720
ggcaagacca cctgggttag ccagacgagt taccaatacc tgattataca aaatagaacc	780
tggaaaacc actgcacata tgcaggctt tttggatgt ccaggattct ctttccaa	840
gagaagacta agttcctcac taggagacta gcgggcacat tcacctggac tttgtcagac	900
tcttcagggg tggagaatcc aggtggttat tgcctgacca aatggatgtat tcttgctgca	960
gagcttaagt gttcggaa cacagcaggat gcgaaatgca atgtaaatca tgatgaagaa	1020
ttctgtgaca tgctgcact aattgactac aacaaggctg cttttagttaa gttcaaaagag	1080
gacgttagaat ctgccttgca cttattcaaa acaacagtgaa attctttagt ttcagatcaa	1140
ctactgtga ggaaccactt gagagatctg atgggggtgc catattgcaa ttactcaaag	1200
ttttggtacc tagaacatgc aaagaccggc gaaacttagtg tccccaaatgt ctggcttg	1260
accaatggtt ctacttaaa tgagacccac ttcatgtgacc aaatcgaaaca ggaagccgat	1320
aacatgatta cagagatgtt gaggaaggat tacataaaga ggcaggggag tacccctta	1380
gcattgtatgg accttctgtat gtttccaca tctgcataatc tagtcagcat cttctgcac	1440
cattgtcaaaa taccaacaca caggcacata aaaggtggct catgtccaaa gccacaccga	1500
ttaaccaaca aaggaatttg tagttgttgtt gcattaaagg tgcctgggtt aaaaaccgtc	1560
tggaaaagac gctgaagaac agcgccccc tgactctca cctcgaaaga ggtggagagt	1620
caggaggccc cagagggtct tagagtgtca caacattgg gcctctaaaa attaggtcat	1680
gtggcagaat gttgtgaaca gttttagat ctggggaccc tgccttggag gcgcttcaa	1740
aaatgtatgc gtcctatgtt gcacagtgcg ggggtatctc tttttttttt ttgtccctta	1800
ctattccagt atgcattttt cacaaccgc catattgtc ccacactttt ttttcataact	1860
ccctcgaaat ttccctggtc atttcaacat cgataagctt aatgtccttc ctattctgt	1920
agtccagaag ctttctgtat tcatcgaccc cttgacagct tagaaccatc ccctgcggaa	1980
gagcacctat aactgacgag gtcaacccgg gttgcgcattt gaagaggtcg gcaagatcca	2040

tgccgtgtga gtactggaa tcttgcttga attgttttg atcaacgggt tccctgtaaa	2100
agtgtatgaa ctgcccggtc tgtgggttggaa aatttgctat ttccactgga tcattaaatc	2160

taccctcaat gtcaatccat gtaggagcgt tggggtaat tcctccatg aggtctttta	2220
aaagcattgt ctggctgttag cttaaagccca cctgagggtgg acctgctgct ccaggcgctg	2280
gcctgggtga attgactgca gggttctcgcc ttgtgagatc aattgttgtt ttttccatg	2340
ctctccccac aatcgatgtt ctacaagcta tgtatggcca tccttcacca gaaaggcaaa	2400
ctttatagag gatgtttca taagggttcc tggcccaac ttggcttgaa acaaacatgt	2460
tgagtttctt ctggccccc agaactgcct tcaagaggc ctcgctgtt cttggcttga	2520
tcaaaattga ctctaacatg ttaccccat ccaacaggc tgccctgcc ttcacggcag	2580

caccaagact aaagttatacg ccagaaatgt tgatgcttga ctgctttca gtgtatgaccc	2640
ccagaactgg gtgcttgc ttcagccctt caagatcatt aagatttgaa tacttgactg	2700
tgtaaagcaa gccaaggctt gtgagcgctt gtacaacgtc attgagcgga gtctgtact	2760
gtttggccat acaagccata gtttagacttgc gcattgtgcc aaattgattt ttcaaaatgt	2820
atgagctttt cacatccaa acttttacca caccacttgc accctgctga ggcttctca	2880
tcccaactat ctgttaggatc tgagatctt ggtcttagttt ctgtgttgtt aagttccccaa	2940
tatatacccc tgaaggcttgg ggccttcag acctcatgtat cttggccttc agcttctcaa	3000

ggtcagccgc aagagacatc agttttctg cactgagcct cccacttcc aaaacattct	3060
tctttgatgt tgactttaaa tccacaagag aatgtacagt ctgggttggaa cttctgagtc	3120
tctgttaggtc ttgtcatct ctctttcct tcctcatgtat cctctgaaca ttgctgacct	3180
cagagaagtc caacccattc agaagggtgg ttgcattttttt aatgacagca gccttcacat	3240
ctgatgtgaa gctctgcaat tctttctca atgcttgcgtt ccattggaaag ctcttaactt	3300
ccttagacaa ggacatcttgc ttgttcaatg gtttctcaag acaaatgcgc aatcaaatgc	3360
cttagatcca ctgtgcg	3377

<210> 13

<211> 7205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

gcgacccggg gatcttaggc atttttgttgc cgcatgggtt tttttttttt gttgcacagc 60

ccttcatcg gggacattca caaacaaacc aaaccaccag ccatggcca aggcaagtcc 120
aaagagggaa gggatgccag caatacgagc agagctgaaa ttctgccaga caccacatat 180
ctcgaccc tgaactgc当地 gtc当地gtgg cagagattt acagtttagt cagatgccc 240
gaccactatc tctgc当地gaca ctgc当地gaac ctcc当地gtgt cagtc当地ccga caggtgc当地 300

ctctgcaaacc atccattgcc aaccaaactg aaaatatcca cggccccaaag ctctccaccc 360
ccttacgagg agtgacgccc cgagccccaa caccgacaca aggaggccac caacacaacg 420
cccaacacgg aacacacaca cacacaccca cacacacatc cacacacacg cggccccaca 480
acgggggc当地 cccccc当地gggg gtggcccccc gggtgctgg gcggagcccc acggagaggc 540
caatttagtgc atctc当地tgc当地 ccaccgactt ggtc当地gccc当地 tcatcacagg acttgc当地ctt 600
aagtctgtac ttgcc当地caaa ctgtt当地tata catcaccgtg ttctt当地act tactgaaaca 660
tagcctacag tctt当地gaaag tgaaccagtc aggcacaagtc gacagc当地gta ccagtagaaat 720

ggatcttatct atacacaact ctggagaat tgtgctaatt tccgaccct gtagatgctc 780
accagttctg aatcgatgt aagaaggct cccaaggacg tcatcaaaat ttccataacc 840
ctcgagctct gccaagaaaa ctctcatatc ctggctcc agttcacaat cgatgttctg 900
aacaaggctt ctccctaa aagagcacc catctcaca gtaaggca caggctccca 960
ttcaggccca atcctctaa aatcaaggga tctgatcccg tccagtttattt tccttgagcc 1020
tatcagctca agtcaagag agtccaccgag tatcaggggg tccctccatat agtctcaaa 1080
ctcttcagac ctaatgtcaa aaacaccatc gttcaccttgc aagatagagt ctgatctcaa 1140

caggtggagg cattcgtcca agaaccttct gtccacccca ccttaagaat ggtgagagca 1200
tgtataggaac ttagtctacac ctggaccccttgc taactggcac ttcaactaaaa agatcaatgaa 1260
aaacttc当地ctc aaacaatcag tgtaattctg gtttgatgaaatctactg taattgagaa 1320
ctcttagact ccctctgtat tatttatcat gtaatccac aagttctca aagacttggaa 1380
tgcctt当地ggaa tttgtcaaggc ctgtt当地gtat tagcatggca gcattgc当地aca caatatctcc 1440
caatcggtaa gagaaccatc caaatccaaa ttgcaagtc ttc当地taaaca tggccctctc 1500
catattttgc ttcaactactt ttaagatgaa tgattggaaa ggcccaatg cttcagc当地g 1560

atcttcagat ggc当地atcatgt ct当地tatgagg gaaccatgaa aaacttc当地ta gagttctgtc 1620
tgttgc当地taca aattctcgta caaatgactc aaaatcatc tgtaattttaaa agtttttgc当地 1680
gacatccctt gtactaacga caaatc当地tac aacaaggctt gagtc当地gagc gctgatggaa 1740
atttacaaga tcagaaaata gaacatgtta gtgtt当地gtcc ctcttccact taactacatg 1800
agaaatgagc gataaaagatt ctgaattgtat atcgatcaat acgcaaaaggt caaggaattt 1860
gattctggaa ctccatctca tgtaatttgc gctcatatca gacatgaagg gaagc当地gctg 1920

atcttcata attttaggta acaatcgc cacagattt attacatgg ttaaacttat	1980
cttgccctcc agttagcctt aactctcagg cttccttgc acataatcac atgggttcaa	2040
gtgcctgagg ctttagcttc cctcatttt cccttcaca ggttcagcta agacccaaac	2100
acccaactca aaggaattac tcagttagat gcaaatatag tcccaaagga ggggcctcaa	2160
gagactgtat tggtcgcagt gagttctgg atgacttgc ctgtcacaaa tgtacaacat	2220
tatgccatca tgtctgtgga ttgctgtcac atgcgcattc atagctagat cctcaagcac	2280
ttttctaatg tatagattgt ccctatttt atttctaca catctacttc ccaaagttt	2340
gcaaaagacct ataaaggcctg atgagatgca actttgaaag gctgacttat tgatgttttc	2400
tgacagcaac ttctgtgcac ctttgtgaa cttactgcag agcttgc ggagtgtctt	2460
gattaatgat gggattctt cctcttgaa agtcattact gatggataaa ccacttctg	2520
cctcaagacc attcttaatg ggaacaactc attcaaattc agccaattt tgtttgccaa	2580
ttgacttaga tcccttcga ggccaaggat gtttccaaac tgaagaatgg cttcctttt	2640
atccctattg aagaggtcta agaagaattc ttcattgaac tcaccattct tgagcttatg	2700
atgtagtc cttacaagcc ttctcatgac cttcgttca ctaggacaca attctcaat	2760
aagccttgg attctgtaac ctctagagcc atccaaccaa tccttgacat cagtattatg	2820
gttaagcaaa aatgggtcca aggaaagtt ggcatattt aagaggtcta atgttcttt	2880
ctggatgcag ttiaccaatg aaactggAAC accatttgc acagcttgt cgccaattgt	2940
atctattgtt tcacagagtt ggtgtggctc tttacactt acgttgttga atgctgtga	3000
cacaaatttt gttaaaaatg ggaccttctc ccccacaca taaaatctgg attnaaattc	3060
tgcagcaa at cccccacca cactttcgg actgatgaac ttgttaagca agccactcaa	3120
atgagaatga aattccagca atacaaggac ttcctcagg tcactatcaa ccagttcact	3180
caatctccta tcaaataagg tgatctgatc atcaacttga gtgttaagatt ctggtctctc	3240
accaaaaatg acaccgatac aataattaat gaatctctca ctgattaagc cgtaaaatgc	3300
agaggcatta tgttaagattc cctgtccat gtcaatgaga ctgtttatat gggaaggcac	3360
tattccta tcaaaatatt ctcgaaagat tcttcagtc acagttgtct ctgaaccct	3420
aagaagttt agtttgatt tgatatatga tttcatcatt gcattcacaa caggaaaagg	3480
gacctaaca agtttgtgca tgtgccaagt taataaggta ctgatatatg cctttccgga	3540
acgcacatac tggtcatcac ccagttttag attttgaagg agcattaaaa acaaaaatgg	3600
gcacatcatt ggccccatt tgctatgatc catactgtag ttcaacaacc cctctcgac	3660

ccttgaggat tctccagtct ttgatacag caggtgatat tcctcagagt ccaatttat	5580
cactggcaa aatacctt tacattccac cacttgatac cttacagagc ccaattggtt	5640
ttgtcttaat cttagcaactg aacttgttt catactgtt gtcaaagcta gacagacaga	5700
tgacaatctt ttcaaactat gcatgttctt taatgttcc gtattaggct ggaaatcata	5760
atcttcaaacc ttgtataat acattatagg atgagttccg gacccatga aattctcaa	5820
ctcaataaat ggtatgtggc actcatgctc aagatgttca gacagaccat agtgc当地	5880
actaagtccc accactgaca agcaccttg aactttaaa atgaactcat ttatggatgt	5940
tctaaacaaa tcctcaagag ataccttctt atacgcctt gacttctcc tgttccttag	6000
aagtcgtatg aactttctt tggtgctatg aaagctacc aacctatcat tcacactcc	6060
atagcaacaa ccaacccagt gcttattcatt tttgaccct ttgagtttag actgtttagt	6120
caacgaaggag agacacaaga catccaaatt cagtaactgt ctccctctgg tgttcaataa	6180
ttttaaactt ttaactttgt tcaacataga gaggagccctc tcataactcag tgcttagtctc	6240
acttcctctc tcataaccat gggtatctgc tgtgataaat ctcatcaaag gacaggattc	6300
aactgcctcc ttgcttagtgc ctgaaatgtc atcaactgtca gcaagagtct cttaaagctc	6360
agagaattcc ttaattaaat ttccgggtt gatttctga aaactcctct tgagcttccc	6420
agttccaag tctttctaa acctgctgt aaggagttt atgccaagaa ccacatcatc	6480
gcagttcatg ttgggttga caccatcatg gcacatttc ataatttcat cattgtgaaa	6540
tgatcttgca tcttcaaga ttttcataga gtctataccg gaacgcttca caacagtgg	6600
cttgagagat tcgcaaagtc tgaagtactc agattcctca aagactttct catcttgct	6660
agaataactct aaaagttaa acagaaggctc tctgaacttg aaattcaccc actctggcat	6720
aaagctgtta tcataatcac accgaccatc cactattggg accaatgtga taccgc当地	6780
ggcaaggctc tctttgatac aggctagttt attgggttcc tctataaatt tcttctcaa	6840
actagcttgtt gtgttctaa cgaagactc aagaagaatg agggaaattgt caatcagttt	6900
ataaccatca ggaatgatca aaggcacttcc cgggcacaca atcccgact ctattagaat	6960
tgccctcaaca gatttatcat catgggttgc tatgcagccg ctctgtcag cactgtctat	7020
ctctatacaa cgcgacaaaa gtttgagtcc ctctatcaat accattctgg gttcttttgc	7080
ccctaaaaag ttgagcttct gccttgacaa cctctcatct tttctatgt gtttaagca	7140
caactctctc aactccgaaa tagcctcatc cattgcgc当地 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

cgcacccgggg atcctaggct ttttggattg cgcttcctc agctccgtct tgtggagaa 60

tgggtcaaat	tgtgacgatg	tttgaggctc	tgcccacat	cattgatgag	gtcattaaca	120
tttgtcattat	cgtgcttatt	atcatcacga	gcatcaaagc	tgtgtacaat	ttcgccacct	180
gcgggatact	tgcattgatc	agctttcttt	ttctggctgg	caggtccctgt	ggaatgtatg	240
gtctttagtgg	gcctgacatt	tacaaagggg	tttaccgatt	caagtcagtg	gagtttgaca	300
tgtcttacct	taacctgacg	atgccaatg	catgttcggc	aaacaactcc	catcattata	360
taagtatggg	gacttctgga	ttggagttaa	cttcacaaa	tgactccatc	atcacccaca	420
acttttgtaa	tctgacttcc	gccctcaaca	agaggacttt	tgaccacaca	cttatgagta	480

tagtctcaag tctgcaccc agcattagag gggccccag ctacaaagca gtgtcctgtg	540
attttaacaa tggcatact attcaataca acctgtcatt ttctaatgca cagagcgctc	600
tgagtcaatg taagacctc agggggagag tcctggatat gttcagaact gctttggag	660
gaaagtacat gaggagtggc tggggctgga caggttcaga tggcaagact acttgtgca	720
gccagacaaa ctaccaatat ctgattatac aaaacaggac ttggaaaaac cactgcagg	780
acgcaggccc ttcggaatg tctagaattc tctcgctca agaaaagaca aggtttctaa	840
ctagaaggct tgccggcaca ttcaatttgc ctttatcaga ctcatcgga gtggagaatc	900

cagggtggta ctgcttgacc aagtggatga tcctcgctgc agagctcaag tgtttggga	960
acacagctgt tgcaaagtgc aatgtaaatc atgatgaaga gttctgtgat atgctacgac	1020
tgattgatta caacaaggct gctttgagta aattcaaaga agatgttagaa tccgctctac	1080
atctgttcaa gacaacagtg aattcttga tttctgatca gctttgtat agaaatcacc	1140
taagagactt gatgggagtg ccatactgca attactcgaa attctggat ctagagcatg	1200
caaagactgg tgagactagt gtccccaaagt gctggcttgt cagcaatggt tcttatttga	1260
atgaaaccca tttcagcgcac caaattgagc aggaagcaga taatatgate acagaaaatgc	1320

tgagaaagga ctacataaaa aggcaaggga gtacccctct agccttgatg gatctattga	1380
tgtttctac atcagcatat ttgatcagca tcttctgca tcttgtgagg ataccaacac	1440
acagacacat aaaggcgcc tcatgccaa aaccacatcg gttaaccagc aaggaaatct	1500
gtagttgtgg tgcatataaa gtaccaggtg tgaaaaccac ctggaaaaga cgctgaacag	1560

cagcgcctcc ctgactcacc acctcgaaag aggtggtag tcagggaggc ccagagggtc	1620
ttagagtgtt acgacatttg gacctctgaa gattaggta tggtagga tattgtggac	1680
agtttcagg tcggggagcc ttgccttggaa ggcgcattca aagatgatac agtccatgag	1740
tgcacagtgt ggggtgacct ctttctttt cttgtccctc actattccag tgtgcatttt	1800
gcataggccag ccatatgtt cccagactt gtcctcatat tctcttgaag cttcttagt	1860
catctcaaca tcgatgagct taatgtctt tctgtttgtt gaatcttaga gtttctgtat	1920
gtcatcagat ccctgacaac ttaggaccat tccctgtgaa agagcaccta ttactgaaga	1980
tgtcagccca ggttgtgcat tgaagaggc agcaaggcc atgccatgt agtatttggaa	2040
gtccctgtt aatgtttttt gatcagtggg ttctctatag aaatgtatgt actgccatt	2100
ctgtggctga aatattgcta ttctaccgg gtcattaaat ctgcctcaa tgtcaatcca	2160
tgtaggagcg ttagggtcaa tacctccat gaggtccttc agcaacattt tttggctgt	2220
gtcttaagccc acctgagggtg ggcccgctgc cccaggcgct gggttgggtg agttggccat	2280
aggcctctca ttgtcagat caattgtgtt gttctccat gctctccctaa caactgtatgt	2340
tctacaagct atgtatggcc acccctcccc taaaagacag actttgtaga ggtatgttctc	2400
gtaaggattc ctgtctccaa cctgatcaga aacaaacatg ttgagtttct tcttggcccc	2460
aagaactgct ttcaggagat cctcactgtt gcttggctta attaagatgg attccaacat	2520
gttaccccca tctaacaagg ctgcccctgc ttccacagca gcaccgagac taaaattgt	2580
gccagatatg ttgatgctag actgctgctc agtgtatgtt ccaagactg ggtgttgc	2640
tttcagccct tcaaggtcac ttaggttcgg gtacttgact gtgtaaagca gcccaggc	2700
tgtgagtgtc tgccacaacgt cattgagtga gggttggat tggatggccataaagccat	2760
tgttaagctt ggcattgtgc cgaatttgatt gttcagaatgtt gatgagtctt tcacatccaa	2820
gaccctcacc acaccatttg cactctgctg aggtccttc attccaaacca tttcagaat	2880
ctgagatctt tggtaagctt gttgtgtttaa taaaatcccc atgtatgtc cagaagtttt	2940
aggccttca gacccatgtt ttttagcctt cagttttca aggtcagctg caagggacat	3000
cagttttctt gcactaagcc tccctacttt tagaacattt tttttgtat ttgacttttt	3060
gtccacaagg gaatacacag tttgggttag gcttctgact ctctgtaaat ctttgcattc	3120
cctcttcctt ttccctcatgtt tcctctgaaat attgctcacc tcagagaatgtt ctaatccatt	3180
cagaaggctg gtggcatctt tgatcacagc agcttccaca tctgtatgtga agccttgaag	3240
ctctctctc aatgcctggg tccattgaaa gcttttaact tctttggaca gagacatttt	3300
gtcactcagt ggattccaa gtcaaattcgcaaat gcttggatcactgtgcg	3359

<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
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		

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
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
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
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
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
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
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
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
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 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 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 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 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 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			
gcgcacccgg gatcctaggc gtaacttcat cattaaaatc tcagattctg ctctgagtgt 60			
gacttactgc gaagaggcag acaaatggc aactgcaacg gggcatccaa gtctaaccag 120			
ccagactcct caagagccac acagccagcc gcagaattta ggaggtagc tcacagcagt 180			
ctatatggta gatataactg taagtgctgc tggttgctg ataccaattt gataacctgt 240			
aatgatcact acctttgtt aaggtgccat cagggtatgt taaggaattc agatctctgc 300			

aatatctgct ggaagcccct gcccaccaca atcacagtac cggtggagcc aacagcacca	360
ccaccatagg cagactgcac agggtcagac ccgacccccc gggggcccc catggggacc	420
ccccgtgggg gaacccggg ggtgatgcgc cattagtcaa tgtcttgat ctgcacttg	480
tgcttcagtg gccitgcgtt caccctttc aatctgaact gcccttgggg atctgatatac	540
agcaggtcat taaaagatct gctgaatgcc accttgaat ttgagaattt caaccagtca	600
ccaaatttat caagtgaacg gatcaactgc tctttgtta gatcataaac gaggacaag	660
tcctcttgct gaaaataat tttttgtat gtttttttata gataaggcca tagttggctt	720
aataaggttt ccacactatac aatgtcctct agtgcctcaa ttgccttgac tatgacatcc	780
ccagacaact caactctata ttttgacaac ctttatttttttata gataccctct	840
ttcaagacaa gaggttctcc tgggttatct ggcccaatga ggtcatatgc atacttgttta	900
tttagttcag aataaaagtc accaaagttt aacttaacat ggctcagaat attgtcatca	960
tttgcgcag ctaggcctgc atcaataaac aagccagcta ggtcaagct ctcatggct	1020
gtgaacaatg gtggcttagc gataaccagt gcaccatcca acaatgagtg gcttccctca	1080
gaccgcggaa cacattgact cattgcattcc acattcagct ctaattcagg ggtaccgaca	1140
tcatccactc ctatgtact gacaatggtg taactgtaca ccatcttttct tctaagtttta	1200
aattttgtcg aaactcgtgt gtgttctact tgaatgatca attttagttt cacagttct	1260
tggcaagacaa cattgcgcaaa cacagtgtgc aggtccatca tgtcttcctg aggcaacaag	1320
gagatgttgtt caacagagac accctcaagg aaaaccttga tattatcaaa gctagaaact	1380
acataaccca ttgcaatgtc ttcaacaaac attgtcttg atactttattt attcctaact	1440
gacaaggtaa aatctgttag ttcagctaga tctacttgac tgtcatctt tagatctaga	1500
acttcattga accaaaagaa ggatttgaga cacgtgtt acatgacttag tgggttattt	1560
atcgaagata agacaacttg caccatgaag ttccctgaaa cttgctgtgg gctgatgcca	1620
acttcccaat ttgtataactc tgactgtctt acatggctg aagcgcaatc actctgtttc	1680
acaatataaaa cattattatc tcttacttcc aataagtgtac ttataatccc taagttttca	1740
ttcatcatgtt cttaggccac acagacatct agaaacttga gtcttccact atccaaagat	1800
ctgttcactt gaagatcatt cataaagggt gccaaatgtt ctcaaataat tttgggttaa	1860
tttcttcgta tagaatgcaa tacatggttc atgcctaattt ggtcttctat ctgtcgtact	1920
gctttgggtt taacagccca gaagaaattt ttattacata agaccagagg ggcctgtgga	1980
ctcttaatag cagaaaacac ccactccctt aactcacagg cattttgtcag caccaaaagag	2040
aagtaatccc acaaaaattgg tttagaaaaat tggtaactt cttaagtga tttttgacag	2100
taaataactt taggctttctt ctcacaattt ccacaaagac atggcattat tcgagtaat	2160

atgtcctta tatacagaaa tcggcctta ccatccctaa cacacttact ccccatactc	2220
ttacaaaacc caatgaagcc tgaggcaaca gaagactgaa atgcagattt gttgattgac	2280
tctgccaaga tcttcac gccttttgaa atttcttgc acagcctgga ctgtattgtc	2340
cttatcaatg ttggcatctc ttcttctt aacactctc gacttgcattt gagttggtc	2400
ctcaagacca acctcaagtc cccaaagtc gctaaatttgc cccatctgta gtctagattt	2460
tgtctgattt catcttactt acacccggca tattgcagga atccggataa agcctcatcc	2520
cctccctgc ttatcaagtt gataaggaaa tcctcaaaga tttgcctctt cttatgtca	2580
ttgaacactt tcctcgcgca gttccttata aacattgtct cttatcatc agaaaaata	2640
gcttcaattt tcctctgttag acggtaccct ctagaccat caaccagtc tttgacatct	2700
tgttctcaa tagctccaaa cggagtctct ctgtatccag agtatctaattt caattgggtt	2760
actctaatttttgg aaatcttga cactatatga gtgctaacc cattagcaat acatgtca	2820
caaatttgtt ctatggctc tgacagttt gttggagtt tacacttaac gttgtgtt	2880
gcagcagaca caaaacttggt gagtaaagga gtctttcac ccgtacaaa aaatcttgc	2940
ttaaactcag caacaaaagt tcctatcaca ctcttggc tgataaactt gtttaatttta	3000
gaagataaga attcatggaa gcacaccatt tccagcagg tctgtctgtc ttgaaacttt	3060
tcatcactaa ggcaaggaat tttataagg ctaacctggt catcgctgga ggtataagt	3120
acaggfatca catcatacaa taagtcaagt gcataacaca gaaatttttca agtaatttgc	3180
ccatataaat ctgatgtgtt gtgcaagattt ccctggccca tgtccaaagac agacattata	3240
tggctgggaa cctggccct tgactgcaga tactggtaaa aaaacttttca accaactact	3300
gtacagtac aaccattaa acctaaagat ctcttcaattt tccctacaca gtaggcttct	3360
gcaacattaa ttggaaacttca aacgaccttta tgaagatgcc atttggaaat gttcattact	3420
ggttcaagat tcaccttgc tctatctctg ggattttca attctaatgt gtacaaaaaa	3480
gaaaggaaaa gtgctggct catagttggt ccccatggt agtggcata tgaacaggac	3540
aagtccat tggtaacage cattttcata tcacagattt cactttcgaa ttccctttct	3600
gaattcaagc atgtgtattt cattgaacta cccacagttt ctgagaagtc ttcaactaac	3660
ctggcatca gcttagtggt gaggtctccc acatacagttt ctctatttgc gccaacctgc	3720
tccttataac ttgtccaaa ttcaagttt cctgtatttgc agctgtatgtc tgtgaactct	3780
gtaggagagt cgtctgaata gaaacataaa ttccgtaggg ctgcatttgc aaaataactt	3840
ttgtcttagt tatcagcaat ggcttcagaa ttgcttccc tggtaactaag ccgaacctca	3900

tccttagtc tcagaacttc actggaaaag cccaatctag atctacttct atgctcataa	3960
ctacccaatt tctgatcata atgccttga attaaaagat acttgaagca ttcaaagaat	4020
tcatcttctt ggtaggctat ttttgtcaaa tttttaata acaaacccaa agggcagatg	4080
tcctcggtg cticaagaaa ataagtcaat ttaaaatggag atagataaac agcatcacat	4140
aactcttat acacatcaga cctgagcaca tctggatcaa aatccttcac ctcatgcatt	4200
gacacctctg cttaatctc tctcaacact ccaaagggg cccacaatga ctcaagagac	4260
tctcgctcat caacagatgg atttttgat ttcaacttgg tgatctcaac ttttgtcccc	4320
tcactattag ccatcttggc tagtgtcatt tgtacgtcat ttctaataacc ctcaaaggcc	4380
cttacttgtat ccctgttaa actctcatac atcactgata attcttcttg attggttctg	4440
gttcttgaac cggtgctcac aagacctgtt agatttta atattaagta gtccatggaa	4500
tcagcatcaa gattataacct gcctttgtt ttaaacctct cagccatagt agaaacgcat	4560
gttgaaccaa gtttctcctt atcataaaca gaaagaatat ttccaagttc gtcgagcttg	4620
gggattacca cactttatt gcttgacaga tccagagctg tgctagtgtat gttaggcctg	4680
tagggattgc tttcagttc acctgttaact ttaagtcttc ctctattgaa gagagaaatg	4740
cagaaggaca aaatctctt acacactctt ggaatttgag tatctgagga agtcttagcc	4800
tctttggaaa agaatctgtc caatcctttt atcatgggt cctcttggc cagtgtaga	4860
ctcccaacttta gagggggggtt tacaacaaca caatcaaact tgactttggg ctcaataaac	4920
ttctcaaaac actttatttg atctgtcagg cgatcagggtg tctcttgggt taccaagtga	4980
cacagataac taacatttaa tagatatttta aaccttcttg caaagtaaag atctgcacatct	5040
tccccttcac cccaaattgt ctggaaaagt tccacagcca tctctgaat cagcacctct	5100
gatccagaca tgcagtcgac ccttaactt gacatcaaattt ccacatgtg gatttgattt	5160
gcatatgccca tcaagaata tcttagaccc tggaaaaatg tctgggtcct tttggaaagg	5220
gaacagagta cagctaacac taacaatctt aatattggcc ttgtcattgt catgagttcg	5280
tggctaaaat ccaaccagct ggtcattcc tcacacattt caattaacac atcctccgaa	5340
aatataggca ggaaaaatct cttggatca cagtaaaaag agccttggc ttccaataacc	5400
ccattgtatgg atagatagat agaatagcac cttgacttct cacctgtttt ttggtaaaac	5460
aagagaccaa atgtattctt tgcagatga aatctttgtt cataacactc tcttagtcta	5520
acatcccaa aatatctaga atactcttt tcattgatata acaatcggtt ggaaaatgat	5580
gtcttcatcg agttgacca tgcaagggaa atggaggaca aaatcctaaa taatttctt	5640
tgctcacctt ccactaagct gctgaatggc tgatgtctac agatttctc aaattccttgc	5700
ttaatagtat atctcatcac tggctgtca gaaacaagtg cctgagctaa aatcatcaag	5760

cstatccatat cagggtgttt tattagttt tccagctgt accagagatc ttgatgagag	5820
ttcttcataat ttctggaca cgcggacc cacttgggc tggtcatcaa ttttttcctt	5880
attagttaa tcgcctccag aatatctaga agtctgtcat tgactaacat taacatttg	5940
ccaacaacta ttcccgatt tcttaacctt acaattgcat catcatgcgt tttgaaaaga	6000

tcacaaagta aattttagttaa aactaagtcc agaaacagta aagtgtttct cctgggttg	6060
aaaactttta gacccttcac ttgttacac acggaaaggg ctgttgcata acacccctct	6120
acagcatcaa tagatataga attctcatct gactggctt ccatgttgac ttcatctatt	6180
ggatgcaatg cgatagagta gactacatcc atcaacttgt ttgcacaaaa agggcagctg	6240
ggcacatcac tgccttgcgtt gcttcataat aagatcaagt catttataag ctttagactt	6300
tgtgaaaatt tgaatttccc caactgcttg tcaaaaatct cttcttaaa ccaaaacctt	6360
aactttatga gttttctct tatgacagat tctctaattt ctcctctaacc cccaaacaaag	6420

agggattcat ttaacctctc atcataaccc aaagaattct tttcaagca ttgcgtt	6480
tctaataccca agctctggtt ttttgggtt gacaaactat ggatcaatcg ctggattct	6540
tgttcttcaa tattatctc ttgcataaat ttgtttct ttaggtatgtc gatcagcaac	6600
caccgaactc ttcaacaac ccaatcagca aggaatctat tgctgtatgt agatctgcc	6660
tcaaccacag gaaccaacgt aatccctgcc ctttagtaggt cgactttag gtttaagagc	6720
tttgacatgt cactttcca tttctctca aactcatcag gattgaccct aacaaaggtt	6780
tccaatagga ttagtgtttt ccctgtgagt ttgaagccat ccggaaatgac ttttggagg	6840

gtgggacata gtatgccata gtcagacagg atcacatcaa caaacttctg atctgaattt	6900
atctgacagg cgtgtgcctc acaggactca agctctacta aacttgacag aagtttgaac	6960
ccttccaaca acagagagct ggggtgtatgt tgagataaaa agatgtccct ttggtatgt	7020
agctccgttc ttctggaaa atgcttcta ataaggctt ttatttcatt tactgattcc	7080
tccatgtca agtgcgcctt aggatcctcg gtgcg	7115

<210> 20

<211> 3411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

gcccacccggg gatcttaggc gatttgggtt acgtataat tgtaactgtt ttctgtttgg	60
acaacatcaa aaacatccat tgcacaatgg ggcagttcat tagttcatg caagaaatac	120

caacctttt gcaggaggct ctgaacattt ctcttgtc agtcagtctc attgccatca	180
ttaagggtat agtgaacttg tacaataagt gtttattcca attcttgta ttccctagcgc	240
ttgcaggaag atcctgcaca gaagaagctt tcaaaaatcg actgcacact gagttccaga	300
ctgtgtcctt ctcaatggtg ggtctcttt ccaacaatcc acatgaccta ccttggtgt	360
gtacacctaaa caagagccat cttaacatta agggggcaa tgttcattt cagatcagct	420
ttgatgatat tgcatgtttt tgccacagt atgatgttat aatacaacat ccagcagata	480
tgagctggtg ttccaaaagt gatgatcaaa ttgggtgtc tcagtggttc atgaatgctg	540
ttggacatga ttggcatcta gacccaccat ttctgtgttag gaaccgtgca aagacagaag	600
gcttcatctt tcaagtcaac acctccaaga ctgggtcaa tggaaattat gctaagaagt	660
ttaagactgg catgcatcat ttatatacgaa aatatcctga cccttgcttg aatggcaac	720
tgtgcttaat gaaggcacaa cttaccagg ggcctctca atgtccactc gaccacgtt	780
acacattaca ctcccttaca agaggtaaaa acattcaact tccaaggagg tccttgaag	840
cattttctc ctggctttt acagactcat ccggcaagga taccctgga ggctattgtc	900
tagaagagt gatgctcgta cgagccaaa tgaagtgtt tggcaatact gctgttagca	960
aatgcattt gaatcatgac tctgaattct gtgacatgtt gaggctctt gattacaaca	1020
aaaatgtat caaaacccta aatgatgaaa ctaagaaaca agtaaatctg atggggcaga	1080
caatcaatgc cctgatattt gacaatttt tgatgaaaaaaa caaaatttagg gaactgtga	1140
gtgtccctta ctgcaattac acaaaattttt ggtatgtcaa ccacacactt tcaggacaac	1200
actcattacc aagggtctgg ttaataaaaa acaacagcta tttgaacatc tctgacttcc	1260
gtaatgactg gatattagaa agtgacttct taatttctga aatgctaaac aaagagtatt	1320
cgacaggca gggtaaaact ctttgactt tagttgacat ctgtattgg agcacagtt	1380
tcttcacagc gtcactttc cttcacttgg tgggtatacc ctcccacaga cacatcagg	1440
gcgaagcatg cccttgcca cacaggttga acagttggg tgggtcaga tgtgttaagt	1500
accccaatct aaagaaacca acagttggc gtagaggaca ctaagacctc ctgagggtcc	1560
ccaccagccc gggcactgcc cgggctggtg tggccccca gtccggggcc tggccgggaa	1620
ctggggaggc actgcttaca gtcataggc tgccttggg aggaacagca agtcgggtgg	1680
taatagaggt gtaggttcct ctcatacgat cttccatctt agcactgact gaaacattat	1740
gcagtcactc agagcacagt gtgggtcact ggaggccaa ttgaaggggat tatcttttc	1800
cctcttttc ttattgacaa ccactccatt gtgatatttgc cataagtgc catatttctc	1860
ccagacctgt tgatcaaact gcctggcttg ttcagatgtg agcttaacat caaccagttt	1920
aagatctttt ctccatgga ggtcaaaaca cttccatgtc tcatcgatc cttgagtagt	1980

cacaaccatg tctggaggca gcaagccat cacgtacta agaactcctg gcattgcac 2040
ttctatgtcc ttcatataaga tgccgtgaga gtgtctgcta ccattttaa acccttctc 2100

atcatgttgtt ttctgaagc agtgaatgtc ctgttacct gcaggttgaa ataatccat 2160
ctcaacaggg tcagtggctg gtcctcaat gtcgagccaa agggtgttgg tgggtcgag 2220
tttccccact gcctctgtga tgacagcttc ttgtatctt gtcaagtttag ccaatctcaa 2280
attctgaccg ttttttccg gctgtctagg accagcaact ggtttccttg tcagatcaat 2340
acttgcgttg tccatgacc tgcctgtat ttgtatcta gaaccaatat aaggccaacc 2400
atcgccagaa agacaaagtt tgtacaaaag gttttcataa ggatttctat tgcctggtt 2460
ctcatcaata aacatgcctt ctctcggtt aacgtaatg gttgatttttg tgagggaaaa 2520

gaagttttctt ggggtgactc tgattgttc caacatgtt ccaccatcaa gaatagatgc 2580
tccagccttt actgcagctg aaagactgaa gttgtacca gaaatattga tggagcttc 2640
atcttagtc acaatctgaa ggcagtcatg ttccgtgatc agtctgtcaa ggtcactta 2700
gtttggatac ttacagtgt atagaagccc aagtggatc aaagcttgc tgacactgtt 2760
cattgtctca cctccttgaa cagtcatgatc tgcaattgtc aatgcaggaa cagagccaa 2820
ctgattgtttt agcttgcgg ggtcttaac atccatatac ctcaccacac cattcccc 2880
agtcccttgc tggtaatc ccagtgatc caatatctt gatcttttag caagttgtga 2940

ctgggacaag ttacccatgt aaacccctg agagccgtc tctgctcttc ttatcttgtt 3000
tttaatttc tcaaggtcag acgccaactc catcagtca tccctccccaa gatctccac 3060
cttgaaaact gtgttcgtt gaacactcct catggacatc agtctgtcaa cctctttatt 3120
caggtccctc aacttgcgtt ggtcttcttc cccctttta gtcttgcgtt gtgcccgtg 3180
cacatgtgcc acttgggttga agtcgtatgtc gtcaatggatc agcttggcgtt cttcaaaac 3240
atctgacttg acatgtctgatc tgaattggatc caaaccttc cttaaaggact gagtccatct 3300
aaagcttggaa acctcccttgg agtgcgtatc gccagaatgtt ctggatgtt tgatcttagaa 3360

tagagttgtc cagtgaaagt gtttagacact atgccttagga 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
 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
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
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
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 Asn 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 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 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
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 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
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
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
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 agaatttgg a gctactgtgg agttactctc g ttttgcc	60
tctgacttct ttccctccgt cagagatctc ctagacaccg cctcagctct gtatcgagaa	120
gccttagagt ctccctgagca ttgctcacct caccatactg cactcaggca agccattctc	180
tgctgggggg aaitgatgac tctagctacc tgggtggta ataatttggaa agatccagca	240
tccagggatc tagtagtcaa ttatgttaat actaacatgg gtttaaagat caggcaacta	300
ttgtggtttc atatatcttgc cttactttt ggaagagaga ctgtacttga atattggtc	360
tcttcggag tgtggattcg cactcctcca gcctatagac caccaaatgc ccctatctta	420
tcaacacttc cgaaaactac tttttttaa	450