

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2023-123739
(P2023-123739A)

(43)公開日 令和5年9月5日(2023.9.5)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z Z N A
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00	A
A 6 1 K	39/385(2006.01)	A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/385	
		審査請求 有	請求項の数 50	O L (全262頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-106624(P2023-106624)	(71)出願人	509014386	
(22)出願日	令和5年6月29日(2023.6.29)		キュアバック エスイー	
(62)分割の表示	特願2019-572536(P2019-572536)		CureVac SE	
	)の分割		ドイツ連邦共和国 7 2 0 7 6 テュービ	
原出願日	平成30年7月3日(2018.7.3)		ンゲン フリードリッヒーミエッシャー	
(31)優先権主張番号	PCT/EP2017/066676		ーシュトラーセ 15	
(32)優先日	平成29年7月4日(2017.7.4)		Friedrich-Miescher	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		-Strasse 15, 7 2 0 7 6 T	
			uebingen, Germany	
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74)代理人	100107766	
1. ブルロニック			弁理士 伊東 忠重	
2. T W E E N		(74)代理人	100070150	
			弁理士 伊東 忠彦	
		(74)代理人	100135079	
			弁理士 宮崎 修	
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規核酸分子

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 疾患の治療のための改善された治療アプローチを提供する。

【解決手段】 本発明は、少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質と、好ましくは目的の細胞コンパートメントに前記抗原性ペプチド又はタンパク質を標的化させる少なくとも1つの更なる配列とをコードする新規人工核酸分子を提供する。更に、本発明は、前記核酸分子を含む（医薬）組成物又はワクチン、及びキットを提供する。前記核酸分子、（医薬）組成物又はワクチン、及びキットは、癌、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、又は移植片対宿主病などの様々な疾患の治療に有用である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つのコード領域を含む人工核酸分子であって、前記少なくとも 1 つのコード領域が、

a. 少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質と、

外部原形質膜に位置する少なくとも 1 つの免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質に由来する少なくとも 1 つの更なるアミノ酸配列とをコードし、

前記少なくとも 1 つの更なるアミノ酸配列が、少なくとも 1 つの膜貫通ドメインを含む又はからなることを特徴とする人工核酸分子。

【請求項 2】

前記外部原形質膜に位置する前記免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質 (I R S T e p m) が、C T L A 4 (細胞傷害性 T リンパ球タンパク質 4)、C D 3 6 (血小板糖タンパク質 4)、T R B C 2 (T 細胞受容体ベータ 2 鎖 C 領域)、T R D C (T 細胞受容体デルタ鎖 C 領域)、T L R 4 (T o l l 様受容体 4)、C D 4 (T 細胞表面糖タンパク質 C D 4)、T R B C 1 (T 細胞受容体ベータ 1 鎖 C 領域)、C D 3 E (T 細胞表面糖タンパク質 C D 3 イプシロン鎖)、P T P R C (受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼ C)、F C G 3 A (低親和性免疫グロブリンガンマ F c 領域受容体 L N P - I I I - A)、C D 2 8 (T 細胞特異的表面糖タンパク質 C D 2 8)、C D 7 9 A (B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質アルファ鎖)、C D 1 9 (B リンパ球抗原 C D 1 9)、N K G 2 D (N K G 2 - D I I 型内在性膜タンパク質)、F C E R G (高親和性免疫グロブリンイプシロン受容体サブユニットガンマ)、C D 7 9 B (B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質ベータ鎖)、C D 8 6 (T リンパ球活性化抗原 C D 8 6)、C D 2 2 6 (C D 2 2 6 抗原)、M U C 1 7 (ムチン - 1 7)、C D 2 0 9 (C D 2 0 9 抗原)、T L R 8 (T o l l 様受容体 8)、又は前記タンパク質のいずれかの変異体、断片、又は誘導体から選択される請求項 1 に記載の人工核酸分子。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの更なるアミノ酸配列が、

b. 少なくとも 1 つの細胞質ドメイン

を更に含む請求項 1 から 2 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのコード領域が、

c. 少なくとも 1 つのシグナルペプチド

を更にコードする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質が、腫瘍抗原、ウイルス、細菌、原生動物、真菌、又は同種抗原から選択される又は由来する請求項 1 から 4 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質が、配列番号 3 7 1 9 ~ 2 7 9 4 5、7 6 4 2 0 ~ 7 6 4 3 9、7 6 4 4 0 ~ 7 6 4 7 4 のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号 2 7 9 4 6 ~ 5 2 1 7 2、7 6 4 9 5 ~ 7 6 5 1 4、5 2 1 7 3 ~ 7 6 3 9 9、7 6 5 7 0 ~ 7 6 5 8 9、7 6 5 1 5 ~ 7 6 5 4 9、7 6 5 9 0 ~ 7 6 6 2 4 のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる請求項 5 に記載の人工核酸分子。

【請求項 7】

前記腫瘍抗原が、B R A F、P I K 3 C A、K R A S、I D H 1、T P 5 3、N R A S、A K T I、S F 3 B 1、C D K N 2 A、R P S A P 5 8、E G F R、N Y - E S O 1、M U C - 1、5 T 4、H e r 2、M A G E - A 3、L Y 6 K、C E A C A M 6、C E A、M C A K、K K - L C 1、ガストリン、V E G F R 2、M M P - 7、M P H O S P H 1、

MAGE-A4、MAGE-A1、MAGE-C1、PRAME、サバイビン、MAGE-A9、MAGE-C2、FGFR2、WT1、PSA、PSMA、前立腺特異抗原前駆体、北九州肺癌抗原1、栄養膜糖タンパク質、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、アイソフォーム1/2/3、マルチプル腫瘍サプレッサ1/サイクリン依存性キナーゼ4阻害剤p16、GTPアーゼNRas、又は前記腫瘍抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せから選択される請求項5から6のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項8】

前記IRSTepmが、配列番号157～179のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号365～387、573～595、781～803、989～1011、1197～1219、1405～1427、1613～1635、1821～1843、2029～2051、2237～2259、2445～2467、2653～2675、2861～2883のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる請求項1から7のいずれかに記載の人工核酸分子。

10

【請求項9】

前記少なくとも1つの更なるアミノ酸配列が、少なくとも1つの膜貫通ドメインと、配列番号76625～76647のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなる少なくとも1つの細胞質ドメインとを含む又はからなり、任意に、配列番号76648～76947、77004～77017、77066のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、又は誘導体によってコードされる請求項1から8のいずれかに記載の人工核酸分子。

20

【請求項10】

前記膜貫通ドメインが、配列番号180～208のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号388～416、596～624、804～832、1012～1040、1220～1248、1428～1456、1636～1664、1844～1872、2052～2080、2260～2288、2468～2496、2676～2704、2884～2912のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる請求項1から8のいずれかに記載の人工核酸分子。

30

【請求項11】

前記シグナルペプチドが、配列番号1～156、76948～76951のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号209～364、76952～76955、625～780、76960～76963、833～988、76964～76967、417～572、76956～76959、1249～1404、76972～76975、1457～1612、76976～76979、1665～1820、76980～76983、1873～2028、76984～76987、2081～2236、76988～76991、2289～2444、76992～76995、2497～2652、76996～76999、2705～2860、77000～77003、1041～1196、又は76968～76971のいずれかに係る核酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる請求項4から10のいずれかに記載の人工核酸分子。

40

【請求項12】

前記少なくとも1つのコード領域に、

d. 少なくとも1つのリンカー

を更にコードする請求項1から11のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項13】

前記リンカーが、非免疫原性リンカーであり、前記非免疫原性リンカーが、配列番号2936、76494、76569、76475～76493、76550～76568、77059～77061のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変

50

異体、若しくは誘導体によって任意にコードされる配列番号 2937、76400～76418、77018～77058のいずれかに係るアミノ酸配列を任意に含む又はからなる請求項 12 に記載の人工核酸分子。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つのコード領域が、

e. 少なくとも 1 つの T ヘルパーエピトープ

を更にコードする請求項 1 から 13 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項 15】

前記ヘルパーエピトープ配列が、配列番号 3083～3294 のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号 3295～3506、3507～3718 のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる請求項 14 に記載の人工核酸分子。

10

【請求項 16】

以下の式 (I) の少なくとも 1 つのコード領域を好ましくは 5' → 3' 方向に含む請求項 1 から 15 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【化 1】

$$-(\text{SIG})_a-(\text{L})_b-[(\text{AN})_c-(\text{L})_d]_e-[(\text{IM})_m-(\text{L})_n]_o-(\text{TMD/TMCD})_p-$$

(I)

20

(式中、

「SIG」は、好ましくは請求項 11 で定義される、シグナルペプチドをコードし、

「L」は、好ましくは請求項 13 で定義される、リンカー配列をコードし、

各「AN」は、好ましくは請求項 5、6、及び 7 のいずれかで定義される、同一又は異なる抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし、

「IM」は、好ましくは請求項 14 から 15 のいずれかで定義される、ヘルパーエピトープをコードし、

30

「TMD/TMCD」は、外部原形質膜に位置する免疫応答シグナル伝達タンパク質に由来するアミノ酸配列、好ましくは請求項 10 で定義される好ましくは膜貫通ドメイン、及び任意に、好ましくは請求項 9 で定義される細胞質ドメインをコードし、

b、d、m、n、o はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択される整数であり、

a、c、e、p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択される整数である。)

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つのコード領域において、少なくとも 1 つ、又は少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 個の複数の抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし、前記抗原性ペプチド又はタンパク質が、任意に、請求項 5 から 6 のいずれかに係る少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片、変異体、若しくは誘導体、又は前記抗原性ペプチド又はタンパク質の組合せ、又はそれらの断片、変異体、若しくは誘導体から選択される請求項 1 から 16 のいずれかに記載の人工核酸分子。

40

【請求項 18】

前記人工核酸分子が、RNA である請求項 1 から 17 のいずれかに記載の人工核酸分子。

【請求項 19】

前記 RNA が、mRNA、ウイルス RNA、レプリコン RNA、又は環状 RNA である請求項 18 に記載の人工核酸分子。

50

されるヌクレオチド、又はそれらのヌクレオチド類似体から選択され、

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

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

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

Gは、グアノシン又はその類似体であり、任意にシチジン又はその類似体によって置換されてもよく、但し、ステム2におけるその相補的ヌクレオチドであるシチジンがグアノシンによって置換され、

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

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

U/T は、ウリジン又は任意にチミジンを表し、

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

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

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

Cは、シチジン又はその類似体であり、任意にグアノシン又はその類似体によって置換されてもよく、但し、ステム1におけるその相補的ヌクレオチドであるグアノシンがシチジンによって置換され、

ステム1及びステム2は、互いに塩基対合することができ、

前記塩基対合がステム1とステム2との間で生じ得る、逆相補的配列を形成する、又は、

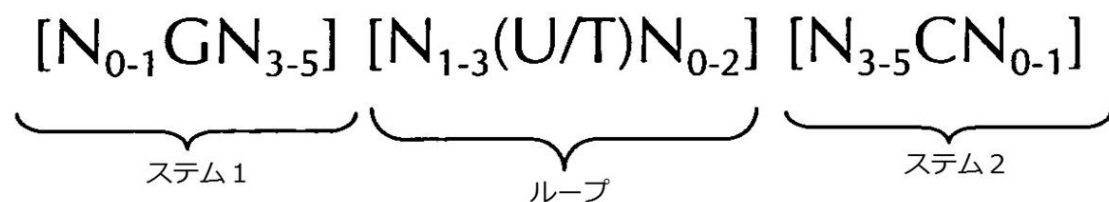
不完全な塩基対合がステム1とステム2との間で生じ得る、部分的に逆相補的な配列を形成する。))

【請求項27】

前記少なくとも1つのヒストンステムループが、以下の式 (II a) 又は (III a) に係る核酸配列を含む請求項25から26のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

式 (II a) (ステム境界エレメントを含まないステムループ配列) :

【化4】



式 (III a) (ステム境界エレメントを含むステムループ配列) :

10

20

30

40

50

$$\underbrace{N_{2-5}}_{\text{ステム1}} \underbrace{[N_{0-1}GN_{3-5}]}_{\text{ステム1}} \underbrace{[N_{1-3}(U/T)N_{0-2}]}_{\text{ループ}} \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-1}]}_{\text{ステム2}} \underbrace{N_{2-5}}_{\text{ステム2}}$$

境界エレメント ループ 境界エレメント

10

20

- 30

- 40

50

性ペプチド又はタンパク質、例えば、プロタミン、カチオン性又はポリカチオン性多糖、及び／又はカチオン性又はポリカチオン性脂質と複合体化される請求項 33 に記載の（医薬）組成物又はワクチン。

【請求項 35】

前記カチオン性又はポリカチオン性化合物が、ポリマー担体である請求項 34 に記載の（医薬）組成物又はワクチン。

【請求項 36】

前記人工核酸分子、好ましくは RNA の、前記 1 つ以上のカチオン性又はポリカチオン性化合物に対する N/P 比が、約 0.3～4、約 0.5～2、約 0.7～2、及び約 0.7～1.5 の範囲を含む約 0.1～10 の範囲である請求項 34 に記載の（医薬）組成物又はワクチン。

10

【請求項 37】

前記人工核酸分子、好ましくは RNA が、1 つ以上の脂質と複合体を形成して、脂質ナノ粒子、リポプレックス、及び／又は好ましくはリポソームを形成する請求項 31 から 36 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン。

【請求項 38】

前記組成物が、低分子干渉 RNA (s i RNA)、アンチセンス RNA (a s RNA)、環状 RNA (c i r c RNA)、リボザイム、アプタマー、リボスイッチ、免疫賦活 RNA (i s RNA)、トランスファー RNA (t RNA)、リボソーム RNA (r RNA)、核内低分子 RNA (s n RNA)、核小体低分子 RNA (s n o RNA)、マイクロ RNA (m i RNA)、及び P i w i 結合 RNA (p i RNA) からなる群から選択される非コード RNA を更に含む請求項 31 から 37 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン。

20

【請求項 39】

前記免疫賦活 RNA が、式 (I S - I) (C_LX_mC_n)、式 (I S - I I) (C_LX_mC_n)、式 (I S - I I I) (N_uG_LX_mG_nN_v)_a、及び／又は式 (I S - I V) (N_uC_LX_mC_nN_v)_a に係る少なくとも 1 つの RNA 配列を含む請求項 38 に記載の（医薬）組成物又はワクチン。

【請求項 40】

前記免疫賦活 RNA が、配列番号 2938～3032 のいずれかに対応する少なくとも 1 つの RNA 配列を含む請求項 39 に記載の（医薬）組成物又はワクチン。

30

【請求項 41】

前記組成物が、ポリマー担体カーゴ複合体を含み、前記ポリマー担体カーゴ複合体が、ポリマー担体、好ましくはジスルフィド架橋されたカチオン性ペプチド、好ましくは C y s - A r g₁₂ 及び／又は C y s - A r g₁₂ - C y s と、好ましくは配列番号 2938～3032 に対応する RNA 配列を含む又はからなる i s RNA とによって形成される請求項 31 から 40 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン。

【請求項 42】

請求項 1 から 30 のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくは RNA、又は請求項 31 から 41 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチンと、任意に液体ビヒクル及び／又は任意に前記人工核酸分子又は前記組成物の用法及び用量に関する情報を含む技術的指示とを含むことを特徴とするキット、好ましくはキットオブパーツ。

40

【請求項 43】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 30 のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくは RNA、請求項 31 から 41 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン、又は請求項 42 に記載のキット。

【請求項 44】

癌；ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症；自己免疫疾患；移植片対宿主病 (G v H D)；又はアレルギーの治療又は予防の方法における使用のための、請求項 1 から 30 のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくは RNA、請求項 31 から 41

50

のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン、又は請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に係る使用のための人工核酸分子、好ましくは RNA であって、前記使用が、（a）それを必要とする被験体に、前記人工核酸分子、好ましくは RNA、前記（医薬）組成物若しくはワクチン、又は前記キットを投与することを含む人工核酸分子、好ましくは RNA。

【請求項 4 6】

投与が、非経口、好ましくは皮内、皮下、静脈内、筋肉内、結節内、経皮、又は腫瘍内で行われる請求項 4 5 に係る使用のための人工核酸分子、好ましくは RNA。

【請求項 4 7】

癌、自己免疫疾患、又はウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 から 3 0 のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくは RNA、請求項 3 1 から 4 1 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン、又は請求項 4 2 に記載のキットの有効量を投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 4 8】

前記患者を以下の追加療法の少なくとも 1 つ以上に供することを更に含む請求項 4 4 から 4 6 のいずれかに記載の使用又は請求項 4 7 に記載の方法：化学療法（例えば、第 1 選択又は第 2 選択化学療法）、放射線療法、化学放射線療法（化学療法と放射線療法の組合せ）、キナーゼ阻害剤、抗体療法及び／又はチェックポイントモジュレーター（例えば、CTLA 4 阻害剤、PD 1 経路阻害剤）又はペプチドプロセッシング障害に関連する T 細胞エピートプ（TEIPP）の発現を誘導する阻害剤。

【請求項 4 9】

前記追加療法が、前記人工核酸分子、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの投与の前、同時、又は後に行われる請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

インビトロ細胞培養又は細胞処理方法であって、（a）細胞をインビトロで提供すること、（b）前記細胞を、請求項 1 から 3 0 のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくは RNA、請求項 3 1 から 4 1 のいずれかに記載の（医薬）組成物又はワクチン、又は請求項 4 2 に記載のキットと接触させることを含むインビトロ細胞培養又は細胞処理方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

従来のタンパク質ベースのワクチンとは異なり、核酸ワクチンは、ワクチン抗原をコードする核酸分子（DNA 又は RNA）に基づいている。DNA ワクチンは通常、真核生物プロモータの制御下で細菌プラスミドに挿入された抗原コード遺伝子からなるが、RNA ワクチンは通常、メッセンジャー RNA（mRNA）又は他の抗原コードする RNA 分子を使用し得る。タンパク質ワクチンと同様に、核酸ワクチンは、筋肉内、皮下、粘膜、又は経皮送達を含む様々な異なる経路で送達できる。しかし、タンパク質抗原とは異なり、有効な核酸ワクチンは、インビボでの抗原発現を誘発するために、注射部位で細胞の細胞質に侵入する必要がある、それによって主要組織適合性分子（MHC）上での抗原提示及び T 細胞認識を可能となる（非特許文献 1 及び非特許文献 2）。

【0002】

DNA ワクチンは宿主に投与され、宿主細胞によって内在化され、抗原コード DNA プラスミドが核で転写され、宿主の細胞機構により細胞質で翻訳される。DNA ワクチンとは異なり、抗原コード mRNA は、細胞質に侵入しさえすればよく、細胞をトランスフェクトするために翻訳が起こる。いずれにせよ、得られたタンパク質はペプチドに加工され、最終的に主要組織適合性複合体（MHC）分子のコンテキストで宿主細胞の表面上に提示される。ペプチド-MHC 複合体は、抗原特異的 T 細胞によって認識され、細胞宿主免疫応答をもたらす（非特許文献 2）。

10

20

30

40

50

【0003】

MHC受容体の提示には2つの種類がある。MHCクラスⅠ分子（全ての有核細胞及び血小板でも豊富に発現）は、小胞体（ER）内のウイルスペプチドや腫瘍抗原などの内因的に産生されたペプチドに結合する。具体的には、MHCクラスⅠ分子は、内因性タンパク質のタンパク質分解による切断から生じるペプチドを提示する。切断されたペプチド断片は、小胞体（ER）の抗原性ペプチド輸送体（TAP）に結合し、そこでN末端残基の更なるトリミングを受け、MHCクラスⅠ複合体に結合する（非特許文献3）。

【0004】

対照的に、MHCクラスⅡ分子は、マクロファージ、B細胞、特に樹状細胞（DC）などのプロフェッショナルな抗原提示細胞（APC）によって主に発現される。MHCクラスⅡ分子は、エンドサイト小胞のエンドサイトーシスされた抗原からペプチドを得る。具体的には、クラスⅡ分子は主に、エンドサイトーシスの過程でAPCに取り込まれる外因性又は原形質膜タンパク質のペプチドを提示する。抗原は、変性環境と一連のタンパク質分解酵素及び変性酵素を備えた一連のエンドソームコンパートメントを通して処理される（非特許文献4）。MHCクラスⅡエピトープの大部分がエンドソーム及びリソソームのプロテアーゼによるペプチドの切断とプロセッシングによって生成されるので、MHCクラスⅡエピトープは主に、エンドサイトーシス経路に存在する又はエンドサイトーシス経路を通過するエンドサイトーシスされたタンパク質及び抗原に由来する。エンドサイトーシス経路に直接アクセスしないタンパク質（例えば、細胞質、非エンドサイトーシス細胞小器官、又は核に天然に存在する抗原）は、一般に、MHCクラスⅡコンテキストでは提示が不十分である。

【0005】

抗原／MHC複合体は、抗原特異的TCR（T細胞受容体）を有するTリンパ球によって認識される。MHCクラスⅡコンテキストで提示される抗原性ペプチドは、CD8⁺細胞傷害性Tリンパ球（CTL）によって認識されるが、抗原性ペプチドとMHCクラスⅡ分子の複合体は、CD4⁺Tヘルパー細胞によって認識される。CD8⁺CTLは、癌性又はウイルス感染細胞に対する細胞傷害活性を含む重要な細胞媒介性エフェクタ機能を媒介するが、CD4⁺Tヘルパー細胞は、CTLEフェクタ機能と抗体産生の調整に重要な役割を果たす。核酸ワクチンには、従来のペプチド／タンパク質ワクチンに比べて多くの利点があり、ワクチンの設計が簡単であるため、コストと生産時間を削減できる。更に、核酸ワクチンは、1回の免疫で複数の抗原を簡単に送達でき、体液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方を誘導できるため、腫瘍／病原体の逃避が起こりにくくする。更に、ペプチドベースのワクチンとは異なり、核酸ベースのワクチンは患者のHLAタイプによって制限されない。更に、インビボでの抗原の発現と内因性の翻訳後修飾により、適切なプロセッシングと免疫提示を保証する天然のタンパク質構造が得られる。安全性の観点から、病原体からタンパク質を精製する必要はなく、核酸のクローニング又は合成により、ワクチン製造における病原性微生物の使用の必要性が回避されるので、核酸ワクチンを一般的に安全かつ耐容性のものとする（非特許文献1及び非特許文献2）。

【0006】

有望な特性にもかかわらず、DNAワクチンは、ペプチドワクチン、細胞ワクチン、ウイルスベクターワクチン、RNAワクチンなど、他のタイプのワクチンよりも誘発する免疫応答が低いことが分かった。DNAワクチンの免疫原性が比較的低いことと、宿主ゲノムへの統合を介した腫瘍形成の可能性についての懸念とが相まって、RNAベースのワクチンを特に魅力的なものとしている。しかし、RNAワクチンによってコードされた抗原は、通常、細胞質で翻訳され、プロテアソームによって分解され、主にCD8⁺T細胞へのMHCクラスⅡ媒介提示をもたらす。CTL媒介免疫応答を強化するため、又は抗体産生を誘導するために、MHCクラスⅡ経路を介した生産的なTヘルパー細胞応答の追加の刺激が非常に望ましい（非特許文献2）。

【0007】

前臨床モデルで各種戦略を試験して、抗原発現を促進する新規プラスミドベクターやコ

10

20

30

40

50

ドン最適化、送達効率を高める新たな遺伝子トランスフェクションシステム又はエレクトロポレーション、免疫賦活を最大化するタンパク質又は生ウイルスベクターの追加投与計画、及び従来のアジュバント又は分子アジュバントを用いた核酸ワクチンの組成物などの核酸ワクチンの治療可能性が探索された（非特許文献1）。いくつかの研究により、リソソーム標的化シグナルを抗原コード配列に付加すると、生産的なTヘルパー細胞応答がもたらされ得ることが示された。更に、シグナルペプチドとHLAクラスIIソーティングに融合した腫瘍抗原mRNAは、HLAクラスI及びII提示をもたらし得る（特許文献1、非特許文献5、及び非特許文献6）。Dieboldら（非特許文献7）は、トランスフェリン受容体（TfR）又は不変鎖融合としてcDNAを発現する樹状細胞が、MHCクラスII応答に加えてMHCクラスII特異的免疫応答を生成できることを示した。Kreiterら（非特許文献6）は、N末端リーダーペプチドとRNAエンコード抗原のC末端に結合したMHCクラスII輸送シグナル（MITD）を組み合わせると、ヒト及びマウス樹状細胞（DC）におけるMHCクラスII及びクラスIIエピトープの提示が大きく改善されることを報告した。

10

20

30

40

50

【0008】

最初の発見から20年間で、核酸ワクチン技術は大きな進歩を遂げている。しかし、CD8⁺及びCD4⁺T細胞応答の両方を高め、それによって核酸ベースのワクチンの治療又は予防効果を高めるための効果的な戦略は依然としてない。Boyleら（非特許文献8）、Deliyannisら（非特許文献9）、及びXuら（非特許文献10）はいずれも、CTLA4の細胞外ドメインとの融合タンパク質をコードするDNAワクチンを記載している。これらの細胞外ドメインは、融合抗原Kal1を特異的に標的とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第200212281号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313-329

【非特許文献2】McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528

【非特許文献3】Murphy K (2011) Janeway's Immunobiology. New York: Garland Science

【非特許文献4】Bryant et al. Adv. Immunol. 2002; 80: 71-114

【非特許文献5】Marks et al. 1995 J Cell Biol. 1995; 131: 351-369

【非特許文献6】Kreiter et al. 2007 J Immunol. 2008 Jan 1; 180(1): 309-18

【非特許文献7】Gene Ther. 2001 Mar; 8(6): 487-93

【非特許文献8】Nature. 1998 Mar 26; 392(6674): 408-11

【非特許文献9】Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6; 97(12): 6676-80

【非特許文献10】J Gene Med. 2009 Apr; 11(4): 354-60

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、当技術分野における必要性を満たし、本明細書で特定される疾患の治療のための改善された治療アプローチを提供することである。本発明の根底にある目的は

、特に、それぞれの細胞コンパートメントにおけるMHC-I及びMHC-IIの改善された抗原「負荷」のための機能的膜貫通ドメインを有する融合タンパク質をコードする核酸を提供することにより、特許請求される主題によって解決される。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明について以下に詳細に説明するが、この発明は本明細書に記載する特定の方法、プロトコル、及び試薬に限定されるものではない（これらは変更し得る）ことを理解すべきである。また、本明細書で使用される用語は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることも理解すべきである。特に規定しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者が一般的に理解する意味と同じ意味を有する。

10

【0013】

以下に、本発明の構成要素について説明する。これら構成要素は、特定の実施形態と共に列挙されるが、これらを任意の方式で任意の数組み合わせることで更なる実施形態を生み出すことができる。様々に記載される実施例及び好ましい実施形態は、本発明を明示的に記載される実施形態のみに限定すると解釈すべきではない。この説明は、明示的に記載される実施形態を、任意の数の開示する及び／又は好ましい構成要素と組み合わせた実施形態をサポート及び包含すると理解すべきである。更に、特に文脈上示されていない限り、本願に記載する全ての構成要素の任意の順序及び組合せが、本願の記載によって開示されているとみなすべきである。

20

【0014】

特に文脈上必要としない限り、以下の本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、用語「含む」並びに「含み」及び「含んでいる」などの変形は、指定の部材、整数、又は工程を含むことを意味するが、任意の他の指定されていない部材、整数、又は工程を除外するものではないと理解される。用語「からなる」は、任意の他の指定されていない部材、整数、又は工程が除外される、用語「含む」の特定の実施形態である。本発明の状況では、用語「含む」は、用語「からなる」を包含する。したがって、用語「を含む」は、「を含める」及び「からなる」を包含し、例えば、X「を含む」組成物は、Xのみからなってもよく、追加の要素を含んでもよい（例えば、 $X + Y$ ）。

【0015】

用語「a」及び「an」及び「the」、並びに（特に、特許請求の範囲において）本発明を説明する際に用いる類似の参照物は、本明細書において特に指定しない限り又は文脈上明らかに矛盾していない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈すべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、単に、範囲内の各個別の値に個々に参照する簡略な方法として機能することを意図する。本明細書において特に指定しない限り、各個別の値は、それが個々に本明細書に列挙されているかのように明細書に組み込まれる。明細書中の如何なる言語も、本発明の実施に必須である任意の請求されていない構成要素を示すと解釈すべきではない。

30

【0016】

用語「実質的に」は、「完全に」を除外するものではなく、例えば、Yを「実質的に含まない」組成物は、Yを完全に含んでいなくてもよい。必要な場合、用語「実質的に」を本発明の定義から省略する場合がある。

40

【0017】

数値xに関する用語「約」は、 $x \pm 10\%$ を意味する。

【0018】

本発明においては、特に断りのない限り、代替及び実施形態の異なる特徴を互いに組み合わせてもよい。

【0019】

明確に且つ読みやすくするために、以下の定義を提供する。これら定義について言及される任意の技術的特徴は、本発明の各実施形態及び全実施形態において読み取ることがで

50

きる。これら実施形態に関連して更なる定義及び説明を具体的に提供する場合がある。

【0020】

定義

人工核酸分子：人工核酸分子は、典型的に、自然界には存在しない核酸分子（例えば、DNA又はRNA）であると理解してよい。言い換えれば、人工核酸分子は、非天然核酸分子として理解してよい。かかる核酸分子は、その個々の配列（自然界には存在しない）及び／又は他の修飾（例えば、自然界には存在しないヌクレオチドの構造的修飾）から非天然であり得る。人工核酸分子は、DNA分子であってもよく、RNA分子であってもよく、DNA部分とRNA部分を含むハイブリッド分子であってもよい。典型的に、人工核酸分子は、所望の人工ヌクレオチド配列（異種配列）に相当するように遺伝子修飾方法によって設計及び／又は作製することができる。これに関連して、人工配列は、通常、自然界には存在し得ない配列である、即ち、少なくとも1つのヌクレオチドが野生型配列とは異なる。用語「野生型」とは、自然界に存在する配列であると理解してよい。更に、用語「人工核酸分子」の意味は、「1つの単一分子」には限定されず、典型的に、同一分子の集合体を含むと理解される。したがって、人工核酸分子とは、アリコートに含有されている複数の同一分子に関する場合もある。

10

【0021】

DNA：DNAは、デオキシリボ核酸の一般的な略称である。DNAは、核酸分子、即ち、ヌクレオチドからなるポリマーである。これらヌクレオチドは、通常、デオキシアデノシンーリン酸、デオキシチミジンーリン酸、デオキシグアノシンーリン酸、及びデオキシシチジンーリン酸のモノマーであり、これらは、単独で、糖部分（デオキシリボース）、塩基部分、及びリン酸部分で構成され、特徴的な骨格構造によって重合する。前記骨格構造は、典型的に、第1のヌクレオチドの糖部分（即ち、デオキシリボース）と、隣接する第2のモノマーのリン酸部分との間のホスホジエステル結合によって形成される。モノマーの特定の順序、即ち、糖／リン酸骨格に結合している塩基の順序が、DNA配列と呼ばれる。DNAは、一本鎖であっても二本鎖であってもよい。二本鎖形態では、第1の鎖のヌクレオチドは、典型的に、例えばA／T塩基対合及びG／C塩基対合によって第2の鎖のヌクレオチドとハイブリダイズする。

20

【0022】

異種配列：2つの配列は、典型的に、同一の遺伝子に由来していない場合、「異種」とであると理解される。即ち、異種配列は、同一の生物に由来し得たとしても、天然で（自然界で）同一の核酸分子（例えば、同一のmRNA）中に存在することはない。

30

【0023】

クローニングサイト：クローニングサイトは、典型的に、核酸配列、例えば、オープンリーディングフレームを含む核酸配列の挿入に好適である核酸分子のセグメントであると理解される。挿入は、例えば、制限酵素処理及びライゲーションによって当業者に公知の任意の分子生物学的方法によって実施してよい。クローニングサイトは、典型的に、1以上の制限酵素認識部位（制限酵素部位）を含む。これら1以上の制限酵素部位は、これら部位においてDNAを切断する制限酵素によって認識され得る。1超の制限酵素部位を含むクローニングサイトは、マルチクローニングサイト（MCS）又はポリリンカーと呼ばれる場合もある。

40

【0024】

核酸分子：核酸分子は、核酸成分を含む、好ましくは核酸成分からなる分子である。核酸分子という用語は、好ましくは、DNA又はRNAの分子を指す。好ましくは、用語「ポリヌクレオチド」と同義的に用いられる。好ましくは、核酸分子は、糖／リン酸骨格のホスホジエステル結合によって互いに共有結合しているヌクレオチドモノマーを含むか又はからなるポリマーである。また、用語「核酸分子」は、例えば、塩基が修飾されている、糖が修飾されている、又は骨格が修飾されているDNA又はRNAの分子などの修飾核酸分子も含む。

【0025】

50

オープンリーディングフレーム：本発明におけるオープンリーディングフレーム（ORF）は、典型的に、ペプチド又はタンパク質に翻訳され得る幾つかのヌクレオチドトリプレットの配列であってよい。オープンリーディングフレームは、好ましくは、その5'末端における開始コドン、即ち、通常アミノ酸メチオニンをコードしている3つの連続するヌクレオチドの組合せ（ATG）と、その後、通常3の倍数である長さのヌクレオチドを有する領域とを含む。ORFは、好ましくは、終止コドン（例えば、TAA、TAG、TGA）によって終結する。典型的に、これは、オープンリーディングフレームの唯一の終止コドンである。したがって、本発明におけるオープンリーディングフレームは、好ましくは、開始コドン（例えば、ATG）で始まり、好ましくは、終止コドン（例えば、TAA、TGA、又はTAG）で終結する、3で割り切れる多数のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列である。オープンリーディングフレームは、単離することができたり、例えば、ベクター又はmRNAにおけるより長い核酸配列に組み込むことができたりする。また、オープンリーディングフレームは、「（タンパク質）コード配列」、又は好ましくは「コード配列」と呼ばれる場合もある。

10

【0026】

ペプチド：ペプチド又はポリペプチドは、典型的に、ペプチド結合によって連結されているアミノ酸モノマーのポリマーである。典型的に、50個未満のモノマーユニットを含む。しかし、ペプチドという用語は、50個超のモノマーユニットを有する分子を除外するものではない。また、典型的に50～600個のモノマーユニットを有する長いペプチドは、ポリペプチドとも呼ばれる。

20

【0027】

多価／多価組成物：用語「多価（polyvalent）組成物」又は「多価（multivalent）組成物」は、当業者によって認識及び理解され、例えば、異なる抗原又は異なる抗原のエピトープを含む、又は同一抗原の異なるエピトープ、又はそれらの任意の組合せを含む組成物又はワクチンを意味することをが意図される。これらの用語は、前記ワクチン又は組成物が、1超の価（valence）を有することを記載する。本発明の文脈において、多価癌ワクチンは、少なくとも1つの人工核酸分子、例えば、いくつかの異なる抗原に由来する抗原性ペプチド又はタンパク質をコードするRNA、又は同一抗原に由来する異なるエピトープをコードするRNA、又はそれらの組合せを含む。

【0028】

タンパク質：タンパク質は、典型的に、1以上のペプチド又はタンパク質を含む。タンパク質は、典型的に、3次元形態に折り畳まれており、このことは、タンパク質がその生物学的機能を発揮するのに必要である場合がある。

30

【0029】

制限酵素部位：「制限酵素認識部位」とも呼ばれる制限酵素部位は、制限酵素によって認識されるヌクレオチド配列である。制限酵素部位は、典型的に短く、好ましくは、回文構造のヌクレオチド配列、例えば、4～8個のヌクレオチドを含む配列である。制限酵素部位は、好ましくは、制限酵素によって特異的に認識される。制限酵素は、典型的に、この部位において制限酵素部位を含むヌクレオチド配列を切断する。二本鎖DNA配列などの二本鎖ヌクレオチド配列では、制限酵素は、典型的に、ヌクレオチド配列の両方の鎖を切断する。

40

【0030】

RNA、mRNA：RNAは、リボ核酸の一般的な略称である。RNAは、核酸分子、即ち、ヌクレオチドからなるポリマーである。これらヌクレオチドは、通常、所謂骨格に沿って互いに結合しているアデノシンーリン酸、ウリジンーリン酸、グアノシンーリン酸、及びシチジンーリン酸のモノマーである。骨格は、第1のモノマーの糖（即ち、リボース）と第2の隣接するモノマーのリン酸部分との間のホスホジエステル結合によって形成される。特定の連続するモノマーをRNA配列と呼ぶ。通常、RNAは、例えば、細胞内部のDNA配列の転写によって得ることができる。真核細胞では、転写は、通常、核又はミトコンドリア内部で実施される。インビボでは、DNAの転写により、通常、所謂未成熟

50

R N A が得られ、これは、所謂メッセンジャー R N A（通常、m R N A と略される）にプロセシングされなければならない。例えば、真核生物における未成熟 R N A のプロセシングは、スプライシング、5' - キャッピング、ポリアデニル化、核又はミトコンドリアからのエクスポートなどの様々な異なる転写後修飾を含む。これらプロセス全体を R N A の成熟とも呼ぶ。成熟メッセンジャー R N A は、通常、特定のペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列に翻訳され得るヌクレオチド配列を提供する。典型的に、成熟 m R N A は、5' - キャップ、5' - U T R、オープンリーディングフレーム、3' - U T R、及びポリ（A）配列を含む。

本発明の R N A（好ましくは m R N A）は、当技術分野で公知の任意の方法を使用して調製することができ、例えば、固相 R N A 合成、並びにインビトロ法（例えば、R N A インビトロ転写反応など）を用いることができる。

10

【0031】

R N A インビトロ転写／インビボ転写：用語「R N A インビトロ転写」又は「インビボ転写」は、R N A が無細胞系（インビトロ）で合成されるプロセスに関連する。D N A、特にプラスミド D N A（又は P C R 産物）は、通常、R N A 転写産物を生成するためのテンプレートとして使用される。R N A は、本発明によれば好ましくは線状化されたプラスミド D N A テンプレートである適切な D N A テンプレートの D N A 依存性インビトロ転写により得ることができる。インビトロ転写を制御するためのプロモータは、任意の D N A 依存性 R N A ポリメラーゼの任意のプロモータであり得る。D N A 依存性 R N A ポリメラーゼの具体的な例は、T 7、T 3、及び S P 6 R N A ポリメラーゼである。インビトロ R N A 転写のための D N A テンプレートは、核酸、特にインビトロ転写されるそれぞれの R N A に対応する c D N A のクローニング、及びそれをインビトロ転写に適切なベクター、例えばプラスミド D N A に導入することにより得ることができる。本発明の好ましい実施形態では、D N A テンプレートは、インビトロで転写される前に、適切な制限酵素で線状化される。c D N A は、m R N A の逆転写又は化学合成によって得ることができる。更に、インビトロ R N A 合成用の D N A テンプレートは、遺伝子合成によって得ることもできる。

20

【0032】

R N A インビトロ転写に使用される試薬は、典型的には以下を含む：バクテリオファージコード R N A ポリメラーゼ（T 7、T 3、S P 6、又は S y n 5）などのそれぞれの R N A ポリメラーゼに対して高い結合親和性を有するプロモータ配列を有する D N A テンプレート（線状プラスミド D N A 又は P C R 産物）；4 塩基（アデニン、シトシン、グアニン、及びウラシル）のためのリボヌクレオチドトリホスファート（N T P）；任意に、本明細書に定義されるキャップ類似体（例えば、m 7 G（5'）p p p（5'）G（m 7 G））；任意に、本明細書に定義される更なる修飾ヌクレオチド；D N A 鑄型内のプロモータ配列に結合することができる D N A 依存性 R N A ポリメラーゼ（例えば、T 7、T 3、S P 6、又は S y n 5 R N A ポリメラーゼ）；任意に、混入する可能性のある R N a s e を不活性化するリボヌクレアーゼ（R N a s e）阻害剤；任意に、R N A インビトロ転写を阻害し得るピロホスファートを分解するピロホスファターゼ；ポリメラーゼの補因子として M g 2 + イオンを供給する M g C l 2；抗酸化剤（例えば、D T T）をも含み得る、好適な p H 値を維持する緩衝剤（T R I S 又は H E P E S）、及び／又は最適濃度のスペルミジンなどのポリアミン、又は国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 9 1 6 1 号に開示される緩衝系。

30

40

核酸ワクチンの製造の文脈では、G M P グレードの R N A を提供する場合がある。G M P グレードの R N A は、規制当局によって承認された製造プロセスを使用して適切に製造できる。したがって、特に好ましい実施形態では、R N A 製造は、国際公開第 2 0 1 6 / 1 8 0 4 3 0 号にしたがって、現在の適正製造基準（G M P）の下で実施され、D N A 及び R N A レベルで様々な品質管理ステップを実施する。したがって、本発明の R N A は、G M P グレードの R N A、特に G M P グレードの R N A m R N A である。

【0033】

50

得られたRNA産物は、Pure Messenger（登録商標）（CureVac、Tubingen、Germany；国際公開第2008/077592号にしたがうRP-HPLC）及び／又はタンジェンシャルフローフィルトレーション（国際公開第2016/193206号に記載）を使用して精製することが好ましい。本発明の文脈において核酸配列が記載される場合、これらの配列は、通常、特定のRNA又はDNA配列、及びそのそれぞれの対応するDNA又はRNA対応物の両方を含む。例えば、DNA配列が提供される場合、当業者は、対応するRNA配列がウラシル残基でチミンを交換することにより得られ、逆も同様であると理解する。

【0034】

核酸分子の配列：核酸分子の配列は、典型的に、そのヌクレオチドの特定の及び個々の順序、即ち、連続物であると理解される。タンパク質又はペプチドの配列は、典型的に、そのアミノ酸の順序、即ち、連続物であると理解される。

【0035】

配列同一性：同じ長さ及び順序のヌクレオチド又はアミノ酸を有する場合、2以上の配列は同一である。同一性の割合は、典型的に、2つの配列が同一である程度について説明する。即ち、典型的に、その配列位置においてレファレンス配列の同一ヌクレオチドと一致するヌクレオチドの割合について説明するものである。同一性の程度（%同一性）を決定する場合、比較する配列は、通常、同じ長さ、即ち、比較する配列のうちの最長の配列の長さを有するとみなされる。これは、8ヌクレオチドからなる第1の配列が、前記第1の配列を含む10ヌクレオチドからなる第2の配列と80%同一であることを意味する。言い換えれば、本発明において、配列同一性は、好ましくは、同じ長さを有する2以上の配列において配列のうちの同一位置を有するヌクレオチド又はアミノ酸の割合に関する。具体的には、2つのアミノ酸配列又は2つの核酸配列の「%同一性」は、最適な比較目的で配列を整列させ（例えば、他方配列との最適なアラインメントのために一方の配列にギャップを導入することができる）、対応する位置のアミノ酸又はヌクレオチドを比較することにより決定できる。ギャップは、アラインメントにおけるその実際の位置にかかわらず、通常、非同一位置であるとみなされる。「最適なアライメント」は、通常、最高のパーセントの同一性が得られる2つの配列のアライメントである。パーセント同一性は、比較される配列内の同一ヌクレオチドの数によって決定される（即ち、%同一性＝同一位置の#／位置の合計#×100）。2つの配列間のパーセント同一性の決定は、当業者に知られた数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。

【0036】

安定化核酸分子：安定化核酸分子は、例えば、環境因子又はエキソヌクレアーゼ若しくはエンドヌクレアーゼによる分解などの酵素分解によって、修飾されていない核酸分子よりも崩壊又は分解に対して安定であるように修飾されている核酸分子、好ましくはDNA又はRNAの分子である。好ましくは、本発明における安定化核酸分子は、細胞（例えば、原核細胞又は真核細胞）、好ましくは哺乳類細胞（例えば、ヒト細胞）において安定化される。また、安定化効果は、例えば、安定化核酸分子を含む医薬組成物の製造過程において、細胞外、例えば、バッファ溶液中などでも発揮され得る。

【0037】

トランスフェクション：用語「トランスフェクション」は、DNA又はRNA（例えば、mRNA）の分子などの核酸分子を細胞、好ましくは真核細胞に導入することを指す。本発明において、用語「トランスフェクション」は、核酸分子を細胞、好ましくは真核細胞、例えば哺乳類細胞に導入するための当業者に公知の任意の方法を含む。かかる方法は、例えば、エレクトロポレーション、（例えば、カチオン性脂質及び／又はリポソームに基づく）リポフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ナノ粒子に基づくトランスフェクション、ウイルスに基づくトランスフェクション、又はカチオン性ポリマー（例えば、DEAE-デキストラン又はポリエチレンジアミンなど）に基づくトランスフェクションを含む。好ましくは、非ウイルス的に導入される。

【0038】

ベクター：用語「ベクター」は、核酸分子、好ましくは人工核酸分子を指す。本発明におけるベクターは、オープンリーディングフレームを含む核酸配列などの所望の核酸配列を組み込むか又は有するのに好適である。かかるベクターは、ストレージベクター、発現ベクター、クローニングベクター、トランスファーベクターなどであってよい。ストレージベクターは、核酸分子、例えば、mRNA分子を便利に保管することができるベクターである。したがって、このベクターは、例えば、所望のmRNA配列又はその一部に相当する配列（例えば、mRNAの3'-UTR及びコード配列に相当する配列）を含んでいてよい。発現ベクターは、RNA（例えば、mRNA）、又はペプチド、ポリペプチド、若しくはタンパク質などの発現産物を産生するために用いることができる。例えば、発現ベクターは、プロモータ配列（例えば、RNAポリメラーゼプロモータ配列）などのベクターの一続きの配列の転写に必要な配列を含んでいてよい。クローニングベクターは、典型的に、核酸配列をベクターに組み込むために用いることができるクローニングサイトを含むベクターである。クローニングベクターは、例えば、プラスミドベクター又はバクテリオファージベクターであってよい。トランスファーベクターは、細胞又は生物に核酸分子を移入するのに好適なベクター、例えば、ウイルスベクターであってよい。本発明におけるベクターは、例えば、RNAベクターであってもDNAベクターであってもよい。好ましくは、ベクターは、DNA分子である。好ましくは、本願の意味におけるベクターは、クローニングサイト、選択マーカー（例えば、抗生物質耐性因子）、及びベクターの増殖に好適な配列（例えば、複製起点）を含む。

10

20

【0039】

ビヒクル：ビヒクルは、典型的に、化合物（例えば、薬学的に活性のある化合物）を保管、輸送、及び／又は投与するのに好適な材料であると理解される。例えば、薬学的に活性のある化合物を保管、輸送、及び／又は投与するのに好適な生理学的に許容できる液体であってよい。

【0040】

本願は、本願の説明の一部である電子形式の配列表（WIPO規格ST. 25）と共に提出される。本願と共に提出される配列表の電子形式に含まれる情報は、その全体を参照により本明細書に援用される。本明細書で「配列番号」に言及する場合、それぞれの識別子を有する配列表中の対応する核酸配列又はアミノ酸（aa）配列が言及される。多くの配列について、配列表は追加の詳細情報も提供する。例えば、特定の構造的特徴、配列の最適化、GenBank識別子、又はそのコード能力に関する情報である。特に、そのような情報は、WIPO規格ST. 25配列表の数値識別子<223>の下で提供される。したがって、前記数値識別子<223>の下で提供される情報は、その全体が本明細書に明示的に含まれており、基礎となる発明の説明の不可欠な部分として理解されるべきである。

30

【0041】

本発明は、免疫応答に関与する一群のシグナル伝達タンパク質に由来する適切な「ターゲティング」配列への抗原融合が、これらの抗原をMHCクラスI及びMHCクラスIIプロセッシングコンパートメントに有利にルーティングするという驚くべき知見に一部基づいている。これらの「ターゲティング」配列は、膜貫通ドメインを含む又はからなることが好ましい。用いた「ターゲティング」配列を含むタンパク質（例えば、CTLA4）は、原形質膜の外側に発現し、通常、MHCクラスI経路、特にまたMHCクラスII経路と交差することが好ましいエンドソーム経路に入るために容易かつ繰り返し内部移行する「高速リサイクル」タンパク質である。したがって、本発明の「ターゲティング」アプローチは、特定の細胞型ではなく、所望の細胞内経路を抗原に標的にさせることが好ましいという点で、他の先行技術のアプローチとは異なる。

40

MHCクラスI及びMHCクラスIIプロセッシングコンパートメントへの抗原配列の効果的な送達のために、原形質膜に存在する高速リサイクルタンパク質に由来する適切なアミノ酸配列に融合した抗原／エピトープをコードするように核酸分子を操作できる。ターゲティングは、タンパク質の完全長アミノ酸配列、又は好ましくはその膜貫通（及び任意

50

に細胞質)ドメインを、好ましくは適切なシグナルペプチドと共に使用することにより達成できる。これらの配列を目的の抗原性ペプチド又はタンパク質に融合すると、好ましくは、抗原／エピトープの原形質膜への局在化、及びMHCクラスI及びIIプロセッシング及びローディングが行われる小胞体、エンドソーム、又はリソソームなどの細胞コンパートメントへのリサイクルが促進される。本明細書に提示される前例のないターゲティング戦略は、免疫細胞の原形質膜に存在する免疫応答活性化シグナル伝達(I R S T e p m)タンパク質の群に由来するアミノ酸配列(特に膜貫通ドメイン)によって付与される高速リサイクル特性を利用する。抗原性ペプチド又はタンパク質を原形質膜に効果的にルーティングし、その中に固定し、続いて融合I R S T e p m由来タンパク質ドメインを介してMHCプロセッシング及びローディング経路と交差する細胞コンパートメントへとリサイクルすることにより、レシピエント細胞におけるMHCクラスI及びMHCクラスIIによるコード抗原／エピトープの提示、したがって、核酸ベースのワクチンによる免疫原性エピトープ又は全抗原に対する抗原特異的免疫応答の誘導が、好ましくは増加する。したがって、本明細書で提示されるターゲティングアプローチは、翻訳された抗原性タンパク質又はペプチドを、異なる輸送配列の融合を介してエンドソーム／リソソームコンパートメントに直接指向させる現在の技術水準におけるアプローチを使用するのではなく、膜結合I R S T e p mタンパク質の高速リサイクルの一般的な経路を利用する。

10

【0042】

そのために、本発明者らは、そのような抗原性融合タンパク質をコードする核酸分子を生成し、腫瘍モデルにおけるそれらの治療可能性を調査した。したがって、目的の抗原性タンパク質、ペプチド、又はエピトープを、いくつかの高速リサイクル免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質に由来する選択したドメイン又は完全長タンパク質に結合された。通常、核酸構築物は、タンパク質の細胞外ドメインを除去し、それを抗原／エピトープで置き換えることにより設計した。シグナルペプチドと膜貫通ドメインを含有させることで、原形質膜の外部サイトへの輸送と固定を最適化できる。更に、MHCクラスI及びクラスII分子による免疫原性ペプチドの正しい提示を可能にするために、適切なリンカーを導入した。コードされたエピトープに対する抗原特異的免疫応答の誘導を上昇させるために、ヘルパーT細胞エピトープを含有させてもよい。この設計戦略により、特定のエピトープ又は抗原全体の、MHCクラスI及びクラスIIに富む細胞コンパートメントへのターゲティングを可能にすることができた。

20

30

【0043】

驚くべきことに、抗原性融合タンパク質は、抗原特異的T細胞応答を効果的に誘導することができ、マウスモデルで腫瘍成長を効率的に低減させることが示された。本明細書で提示される新規ターゲティングアプローチは、MHCプロセッシング経路への抗原の侵入を好ましくは確実にする便利で効果的な手段を提供する。それにより、前記ターゲティング戦略は、好ましくは、抗原性ペプチド又はタンパク質又はエピトープに対する抗原特異的免疫応答の誘導を向上させ、核酸ワクチンの治療効果向上の新たな可能性を開く。

【0044】

第1の態様において、本発明は、少なくとも1つのコード領域を含む人工核酸分子であって、前記少なくとも1つのコード領域が、a. 少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質、及びb. 以下に定義される、外部原形質膜に位置する少なくとも1つの免疫応答シグナル伝達タンパク質に由来する少なくとも1つの更なるアミノ酸配列をコードする人工核酸分子に関する。好ましくは、前記少なくとも1つの更なるアミノ酸配列は、前記タンパク質の少なくとも1つの膜貫通ドメインを含む又はからなる。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、外部原形質膜に位置する少なくとも1つの免疫応答シグナル伝達タンパク質(本明細書では「I R S T e p m」とも呼ばれる)に由来する少なくとも1つの更なるアミノ酸配列が、改善されたMHCクラスI及びIIの提示効率を提供し、好ましくは、CD8⁺及びCD4⁺T細胞サブセットの同時刺激及び拡大をもたらすと想定される。

40

【0045】

50

したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくは以下に記載するRNAであることができる）は、少なくとも1つのIRST_{epm}由来のアミノ酸配列（これは、融合アミノ酸配列をMHCプロセッシング及びローディングの所望のコンパートメントにルーティングする能力に基づいて選択されることが好ましい）と、少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質（これは、治療又は予防される特定の疾患又は状態に基づいて選択されることが好ましい）とをコードする。いずれも、典型的には融合タンパク質として発現され、これを「本明細書における抗原融合タンパク質」とも呼ぶ。以下に記載するように、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、いくつかの（同一又は異なる）IRST_{epm}由来のアミノ酸配列、いくつかの（同一又は異なる）抗原性ペプチド又はタンパク質、及び任意に更なる（ポリ）ペプチド、タンパク質、又はタンパク質ドメイン（例えば、シグナルペプチド、ペプチドリンカー、及びTヘルパーエпитープ）を、本明細書に開示される任意の組合せで含む抗原性ポリペプチド構築物をコードすることができる。しかし、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質と、少なくとも1つのIRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列を含む「抗原性ポリペプチド構築物」をコードすると考えられる。

10

【0046】

コード領域

IRST_{epm}由来のアミノ酸配列

驚くべきことに、本発明者らは、抗原性ペプチド又はタンパク質を、外部原形質膜に位置する免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質（「IRST_{epm}」）に由来する適切な標的配列に融合させると、MHC提示を効果的に媒介し、好ましくはT細胞応答の増加をもたらすことを発見した。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、IRST_{epm}由来のアミノ酸配列は、好ましくは、MHCプロセッシング及びローディングの画定された細胞内コンパートメントへの転座を媒介する標的配列を含むことができ、それに融合した抗原性ペプチド及びタンパク質のMHCクラスI及びクラスII提示の向上をもたらす。用語「免疫応答活性化シグナル伝達」は、シグナルが受容体と相互作用し、セカンドメッセンジャ又は他の下流標的のレベル又は活性の変化を引き起こし、最終的に免疫応答の活性化又は永続化に至るプロセスのカスケードを意味する。したがって、用語「IRST_{epm}タンパク質」は、外部原形質膜、即ち細胞質とは反対側を向く原形質膜のリーフレットに位置するタンパク質を意味し、これらはそのようなシグナル伝達カスケードに

20

30

【0047】

上で説明されるように、本発明人工核酸分子は、本明細書で定義される少なくとも1つのIRST_{epm}タンパク質に「由来する」少なくとも1つのアミノ酸配列を含む。本明細書で使用される用語「由来する」は、一般に、配列が参照配列から単離され、それに関連する、それに基づく、又はそれと相同であることを示す。したがって、参照配列に「由来する」配列には、前記参照配列と同一の配列（即ち、前記参照配列と100%の配列同一性を示す完全長配列）、並びに前記参照配列の変異体、断片、及び誘導体が含まれる。この定義は、必要な変更を加えて、アミノ酸配列と核酸配列の両方に適用され得る。

40

【0048】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、好ましくは、少なくとも1つのコード領域において、本明細書に記載のIRST_{epm}タンパク質、又は前記タンパク質のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体に由来する少なくとも1つのアミノ酸配列をコードする。

【0049】

50

本明細書で使用される用語「(タンパク質／アミノ酸配列)変異体」は、一般に「配列変異体」、即ち、参照(又は「親」)タンパク質又は(ポリ)ペプチドの参照(又は「親」)アミノ酸配列と少なくとも1つのアミノ酸残基が異なるアミノ酸配列を含むタンパク質又は(ポリ)ペプチドを意味する。

【0050】

したがって、「変異体」タンパク質／(ポリ)ペプチドは、好ましくは、それぞれの参照配列と比較して、そのアミノ酸配列に少なくとも1つのアミノ酸の突然変異、置換、挿入、又は欠失を含み得る。置換は、保存的又は非保存的置換から選択できる。タンパク質／(ポリ)ペプチド「変異体」は、同じクラスに由来するアミノ酸が相互に交換される少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を含み得る。特に、これらは、脂肪族側鎖、正又は負に帯電した側鎖、側鎖の芳香族基又はアミノ酸を有するアミノ酸であり、それらの側鎖は、例えば、水素架橋を形成することができる(例えば、ヒドロキシル機能を有する側鎖)。保守的な構成により、例えば極性側鎖を有するアミノ酸は、対応する極性側鎖を有する別のアミノ酸で置換してもよく、又は、例えば、疎水性側鎖を特徴とするアミノ酸は、対応する疎水性側鎖を有する別のアミノ酸で置換してもよい(例えば、スレオニン(セリン)でセリン(スレオニン)を置換する、又はイソロイシン(ロイシン)でロイシン(イソロイシン)を置換する)。しかし、非保存的アミノ酸置換も本明細書で想定される。

【0051】

好ましくは、本明細書で使用される用語「変異体」は、天然に存在する変異体、例えば、翻訳後タンパク質分解プロセッシングを受けたプレプロタンパク質、プロタンパク質、及びタンパク質／(ポリ)ペプチド(これには、N末端メチオニン、シグナルペプチドの除去、及び／又は不活性又は非機能性タンパク質の活性又は機能的なものへの変換を含むことがある)、及び天然に存在する変異タンパク質／(ポリ)ペプチドを含む。用語「変異体」は、特定の生物学的特性及び／又は機能性を導入又は排除するために(配列)修飾され得るタンパク質／(ポリ)ペプチドの操作された変異体を更に包含する。タンパク質／(ポリ)ペプチドの文脈における用語「転写物変異体」又は「スプライス変異体」は、最初は同じ遺伝子から転写され、その後オルタナティブ(又はディファレンシャル)スプライシングを受けるメッセンジャーRNAから生成された変異体を意味し、遺伝子の特定のエキソンが、最終的なプロセッシング済みメッセンジャーRNA(mRNA)に含まれる又はそれから除外されることがある。用語「変異体」は、参照タンパク質／(ポリ)ペプチドと比較して、配列同一性の最低の程度(及び好ましくは望ましい生物学的機能／特性)によって本質的に定義され得ることに留意されたい。したがって、断片又は特定の誘導体(参照タンパク質／(ポリ)ペプチドとアミノ酸配列の点でも異なる)も「変異体」として分類できる。したがって、本明細書で定義される「変異体」は、参照タンパク質／(ポリ)ペプチド又はその断片若しくは誘導体に由来する、それから単離される、それに関連する、又はそれに基づくことができる。

【0052】

本明細書で使用される用語「(タンパク質／アミノ酸配列)変異体」は、好ましくは、それぞれの天然に存在する(野生型)タンパク質／(ポリ)ペプチド、又はその断片又は誘導体のアミノ酸配列に対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する(ポリ)ペプチドを意味する。

【0053】

本明細書で使用される用語「(タンパク質／アミノ酸配列)断片」は、一般に、参照(又は「親」)タンパク質／(ポリ)ペプチドの完全長アミノ酸配列の連続部分配列からなるタンパク質／(ポリ)ペプチドを意味し、それは、そのアミノ酸配列に関して、前記参照タンパク質／(ポリ)ペプチドのアミノ酸配列と比較して、N末端、C末端、及び／又

は配列内でトランケートされている。そのようなトランケーションは、それぞれアミノ酸レベル又は核酸レベルのいずれかで起こり得る。言い換えれば、「断片」は、通常、アミノ酸配列の完全長配列の短い部分であり得る。したがって、断片は、通常、完全長のアミノ酸配列内の対応する一続きと同一の配列からなる。この用語は、天然に存在する断片（例えば、天然に存在するインビボプロテアーゼ活性から生じる断片）及び操作された断片を含む。

【0054】

本明細書で使用される用語「（タンパク質／アミノ酸配列）断片」は、参照タンパク質／（ポリ）ペプチド、又はその変異体若しくは誘導体のアミノ酸配列の少なくとも5連続アミノ酸残基、少なくとも10連続アミノ酸残基、少なくとも15連続アミノ酸残基、少なくとも20連続アミノ酸残基、少なくとも25連続アミノ酸残基、少なくとも40連続アミノ酸残基、少なくとも50連続アミノ酸残基、少なくとも60連続アミノ酸残基、少なくとも70連続アミノ酸残基、少なくとも連続80アミノ酸残基、少なくとも連続90アミノ酸残基、少なくとも連続100アミノ酸残基、少なくとも連続125アミノ酸残基、少なくとも150連続アミノ酸残基、少なくとも連続175アミノ酸残基、少なくとも連続200アミノ酸残基、又は少なくとも連続250アミノ酸残基を意味し得る。

【0055】

本発明の文脈における配列の好ましい断片は、参照タンパク質／（ポリ）ペプチド中の実体の連続する一続きに対応するアミノ酸の連続する一続きからなり、これは、断片が由来する全（即ち完全長）参照タンパク質／（ポリ）ペプチド、又はその変異体若しくは誘導体の少なくとも20%、好ましくは少なくとも30%、より好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、更により好ましくは少なくとも60%、更により好ましくは少なくとも70%、最も好ましくは少なくとも80%を表す。

【0056】

そのような断片に関して示される配列同一性は、好ましくは、参照タンパク質／（ポリ）ペプチドの全アミノ酸配列に言及する。好ましくは、「断片」は、典型的には、参照タンパク質／（ポリ）ペプチド又はその変異体若しくは誘導体のアミノ酸配列に対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなり得る。

【0057】

本明細書に使用するとき、用語「（タンパク質／アミノ酸配列）誘導体」は、一般に、参照（又は「親」）タンパク質／（ポリ）ペプチドに関して新たな又は追加の性質又は機能を含むように修飾されたタンパク質／（ポリ）ペプチドとして理解される。誘導体は、所望の生物学的機能性（例えば、標的結合親和性又は特異性又は酵素活性を付与、増強、低減、又は喪失させる部分又はドメインを導入又は除去することによって）、製造特性（例えば、可溶性の向上、排泄の向上、又は精製を可能にする部分を導入することによって）、又は薬物使用のための薬物動態／薬力学特性（例えば、安定性、バイオアベイラビリティ、吸収の向上、分布及び／又はクリアランスの減少を付与する部分を導入することによって）を有するように修飾することができる。誘導体は、目的の生物学的特性又は機能性を付与する部分又はドメインを導入又は除去することにより調製することができる。そのような部分又はドメインは、標準的な遺伝子工学技術（Sambrook J et al., 2012 (4th ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 参照）を使用して、翻訳後又は核酸配列レベルでアミノ酸配列（例えば、アミノ及び／又はカルボキシル末端残基で）導入することができる。「誘導体」は、天然に存在する（野生型

）タンパク質／（ポリ）ペプチドアミノ酸配列、又はその変異体若しくは断片に由来する（したがって、任意に含む）場合がある。

「（タンパク質／アミノ酸配列）誘導体」は、それらが由来する参照タンパク質／（ポリ）ペプチドと、そのアミノ酸配列が、（例えば、（ポリ）ペプチド部分及び／又はタンパク質ドメインの導入又は除去によって）異なることができ、したがって、「変異体」にもなり得ることが理解される。しかし、「（タンパク質／アミノ酸配列）変異体」は、主に参照アミノ酸配列との配列同一性の観点で定義されるが、誘導体は、参照タンパク質と比較して特定の生物学的特性又は機能性の有無によって特徴付けることが好ましい。それにもかかわらず、「（タンパク質／アミノ酸配列）誘導体」は、参照タンパク質／（ポリ）ペプチド又はその変異体若しくは断片のアミノ酸配列に対して、好ましくは、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなり得る。

10

【0058】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、以下の表1に示されるタンパク質のいずれか、又は前記タンパク質のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体に由来する少なくとも1つの更なるアミノ酸配列をコードする。

20

【0059】

好ましくは、本発明の文脈において、「機能的」断片、変異体、又は誘導体は、それぞれの「親」又は「参照」配列と同一又は同等の生物学的機能性を実質的に示す。この定義は、「機能的な」タンパク質／ペプチド／アミノ酸配列の断片、変異体、又は誘導体、及び「機能的な」核酸配列／ポリヌクレオチド断片、変異体、又は誘導体に適用できる。所望の生物学的機能は、好ましくは、それぞれの配列の文脈で示される。一般に、「機能的」タンパク質／ペプチド／アミノ酸配列の断片、変異体、又は誘導体は、「親」又は「参照」配列と同一又は同等の結合特性、ターゲティング特性、免疫応答誘導特性などを示すことができる。「機能的」核酸配列／ポリヌクレオチド断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、所望タンパク質／ペプチド／アミノ酸配列を生成するためにコード及び発現される（即ち、任意に転写及び翻訳される）点について、それらの「親」又は「参照」配列と同一又は同等の能力を示し得る。「機能的」IRST_{epm}タンパク質断片、変異体、及び誘導体は、好ましくは、抗原性タンパク質又はペプチド（好ましくはそれに融合）をMHCクラスI及び好ましくはMHCクラスIIプロセッシングコンパートメントに向けることができる。したがって、「機能的」IRST_{epm}タンパク質断片、変異体、及び誘導体の使用は、好ましくは、CD4⁺Tヘルパー細胞応答を増強し、したがって、CD8⁺CTL及び／又は抗体媒介性免疫を高める。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : I R S T_{epm}タンパク質

#	UniProt 識別子	タンパク質名	略称	配列番号: 野生型アミノ酸配列	配列番号: 野生型核酸配列	配列番号: 最適化核酸配列
1	P16410	細胞毒性 T リンパ 球タンパク質 4	CTLA4	配列番号 169	377	585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665, 2873
2	P32248	C-C ケモカイン受容体タイプ 7	CCR7	配列番号 173	381	589, 797, 1005, 1213, 1421, 1629, 1837, 2045, 2253, 2461, 2669, 2877
3	A0A5B9	T 細胞受容体ヘテロ 2 鎖 C 領域	TRBC2	配列番号 157	365	573, 781, 989, 1197, 1405, 1613, 1821, 2029, 2237, 2445, 2653, 2861
4	B7Z8K6	T 細胞受容体ヘテロ 鎖 C 領域	TRDC	配列番号 158	366	574, 782, 990, 1198, 1406, 1614, 1822, 2030, 2238, 2446, 2654, 2862
5	B9A064	免疫グロブリンファミリー 5	IGLL5	配列番号 159	367	575, 783, 991, 1199, 1407, 1615, 1823, 2031, 2239, 2447, 2655, 2863
6	O00206	Toll 様受容体 4	TLR4	配列番号 160	368	576, 784, 992, 1200, 1408, 1616, 1824, 2032, 2240, 2448, 2656, 2864
7	P01730	T 細胞表面糖タンパク質 CD4	CD4	配列番号 161	369	577, 785, 993, 1201, 1409, 1617, 1825, 2033, 2241, 2449, 2657, 2865
8	P01850	T 細胞受容体ヘテロ 1 鎖 C 領域	TRBC1	配列番号 162	370	578, 786, 994, 1202, 1410, 1618, 1826, 2034, 2242, 2450, 2658, 2866
9	P07766	T 細胞表面糖タンパク質 CD3 イグシ鎖	CD3E	配列番号 163	371	579, 787, 995, 1203, 1411, 1619, 1827, 2035, 2243, 2451, 2659, 2867
10	P08575	受容体型ロシナンタンパク質キナーゼ C	PTPRC	配列番号 164	372	580, 788, 996, 1204, 1412, 1620, 1828, 2036, 2244, 2452, 2660, 2868

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

11	P08637	低親和性免疫グロブリン IgG Fc 領域受容体 III-A	FCG3A	配列番号 165	373	581, 789, 997, 1205, 1413, 1621, 1829, 2037, 2245, 2453, 2661, 2869
12	P10747	T 細胞特異的表面糖タンパク質 CD28	CD28	配列番号 166	374	582, 790, 998, 1206, 1414, 1622, 1830, 2038, 2246, 2454, 2662, 2870
13	P11912	B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質アルファ鎖	CD79A	配列番号 167	375	583, 791, 999, 1207, 1415, 1623, 1831, 2039, 2247, 2455, 2663, 2871
14	P15391	B リンパ球抗原 CD19	CD19	配列番号 168	376	792, 1000, 1208, 1416, 1624, 1832, 2040, 2248, 2456, 2664, 2872, 584
15	P16671	血小板糖タンパク質 4	CD36	配列番号 170	378	586, 794, 1002, 1210, 1418, 1626, 1834, 2042, 2250, 2458, 2666, 2874
16	P26718	NKG2-D タイプ II 内在性膜タンパク質	NKG2D	配列番号 171	379	587, 795, 1003, 1211, 1419, 1627, 1835, 2043, 2251, 2459, 2667, 2875
17	P30273	高親和性免疫グロブリン IgG 受容体サブユニット	FCERG	配列番号 172	380	588, 796, 1004, 1212, 1420, 1628, 1836, 2044, 2252, 2460, 2668, 2876
18	P40259	B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質ベータ鎖	CD79B	配列番号 174	382	590, 798, 1006, 1214, 1422, 1630, 1838, 2046, 2254, 2462, 2670, 2878
19	P42081	T リンパ球活性化抗原 CD86	CD86	配列番号 175	383	591, 799, 1007, 1215, 1423, 1631, 1839, 2047, 2255, 2463, 2671, 2879
20	Q15762	CD226 抗原	CD226	配列番号 176	384	592, 800, 1008, 1216, 1424, 1632, 1840, 2048, 2256, 2464, 2672, 2880

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

21	Q685J3	ムチン-17	MUC17	配列番号 177	385	593, 801, 1009, 1217, 1425, 1633, 1841, 2049, 2257, 2465, 2673, 2881
22	Q9NNX6	CD209	CD209 抗原	配列番号 178	386	594, 802, 1010, 1218, 1426, 1634, 1842, 2050, 2258, 2466, 2674, 2882
23	Q9NR97	TLR8	Toll 様 受容体 8	配列番号 179	387	803, 1011, 1219, 1427, 1635, 1843, 2051, 2259, 2467, 2675, 2883, 595

10

【0060】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、少なくとも1つのIRSTe p m由来の更なるアミノ酸配列をコードすることができ、この配列は、配列番号157～179のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又ははからなり、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又ははからなる。

20

【0061】

したがって、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード領域は、好ましくは、配列番号365～387のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含むことができ、前記断片、変異体又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又ははからなる。

30

【0062】

用語「（核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子）変異体」は、核酸配列変異体、即ち、少なくとも1つの核酸が、参照（又は「親」）核酸又は遺伝子の参照（又は「親」）核酸配列と異なる核酸配列を含む核酸配列又は遺伝子を意味する。したがって、変異体の核酸又は遺伝子は、好ましくは、それぞれの参照配列と比較して、少なくとも1つの突然変異、置換、挿入、又は欠失をその核酸配列に含むことができる。好ましくは、本明細書で使用される用語「変異体」は、天然に存在する変異体、及び核酸配列又は遺伝子の操作された変異体を含む。したがって、本明細書で定義される「変異体」は、参照核酸配列に由来する、それから単離される、それに関連する、それに基づく、又はそれと相同であり得る。「変異体」は、好ましくは、それぞれの天然に存在する（野生型）核酸配列又は遺伝子、又はその相同体、断片、又は誘導体の核酸配列に対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、9

40

50

8 %、又は99 %、好ましくは少なくとも70 %、より好ましくは少なくとも80 %、更により好ましくは少なくとも85 %、更により好ましくは少なくとも90 %、最も好ましくは少なくとも95 %、又は更に97 %の配列同一性を有し得る。

【0063】

用語「(核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子)断片」は、完全長の参照(又は「親」)核酸配列又は遺伝子の連続部分配列を意味する。言い換えれば、「断片」は、通常、完全長の核酸配列又は遺伝子の短い部分であり得る。したがって、断片は、典型的には、完全長の核酸配列又は遺伝子内の対応する一続きと同一の配列からなる。この用語は、天然に存在する断片と操作された断片を含む。本発明の文脈における配列の好ましい断片は、断片が由来する核酸又は遺伝子中の実体の連続する一続きに対応する核酸の連続する一続きからなり、これは、断片が由来する全(即ち、完全長)核酸配列又は遺伝子の少なくとも20 %、少なくとも30 %、より好ましくは少なくとも40 %、より好ましくは少なくとも50 %、更により好ましくは少なくとも60 %、更により好ましくは少なくとも70 %、最も好ましくは少なくとも80 %を表す。そのような断片に関して示される配列同一性は、好ましくは、核酸配列又は遺伝子全体に言及する。好ましくは、「断片」は、それが由来する参照核酸配列又は遺伝子に対して、少なくとも5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %、好ましくは少なくとも70 %、より好ましくは少なくとも80 %、更により好ましくは少なくとも85 %、更により好ましくは少なくとも90 %、最も好ましくは少なくとも95 %、又は更に97 %の配列同一性を有する核酸配列を含み得る。

【0064】

用語「(核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子)誘導体」は、一般に、参照(又は「親」)核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子に関して新たな又は追加の性質又は機能を含むように修飾された核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子として理解される。誘導体は、所望の生物学的機能性(例えば、酵素分解耐性、翻訳効率)、製造特性、又は薬物使用のための薬物動態／薬力学特性(例えば、安定性、バイオアベイラビリティ、吸収の向上、分布及び／又はクリアランスの減少を付与する部分を導入することによって)を有するように修飾することができる。誘導体は、目的の生物学的特性又は機能性を付与する核酸配列又は更なる部分を導入又は除去することにより調製することができる。そのような核酸配列又は更なる部分は、標準的な遺伝子工学技術(Sambrook J et al., 2012 (4th ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York参照)を使用して導入することができる。「誘導体」は、天然に存在する(野生型)核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子、又はその変異体若しくは断片に由来する(したがって、任意に含む)場合がある。

「(核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子)誘導体」は、それらが由来する参照核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子と、その核酸配列が、(例えば、(ポリ)ヌクレオチドの導入又は除去によって)異なることができ、したがって、「変異体」にもなり得ることが理解される。しかし、「(核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子)誘導体」は、主に参照ヌクレオチド配列との%配列同一性の観点で定義されるが、「誘導体」は、参照核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子と比較して特定の生物学的特性又は機能性の有無によって特徴付けることが好ましい。それにもかかわらず、「(核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子)誘導体」は、参照核酸配列／ポリヌクレオチド／遺伝子又はその変異体若しくは断片の核酸配列に対して、好ましくは、少なくとも5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %、好ましくは少なくとも70 %、より好ましくは少なくとも80 %、更により好ましくは少なくとも85 %、更により好ましくは少なくとも90 %、最も好ましくは少なくとも95 %、

又は更に 97% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなり得る。

【0065】

本発明の文脈において、「(核酸配列／ポリヌクレオチド)誘導体」は、特に、それらが由来する「親」又は「参照」核酸配列と比較して修飾又は安定化された核酸配列／ポリヌクレオチド配列を含み得る。しかし、そのような修飾／安定化された核酸配列／ポリヌクレオチドは、「変異体」としても定義され得ることが理解される。

【0066】

前記核酸配列の「機能的」断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、本明細書で定義される I R S T_{e p m} 由来の更なるアミノ酸配列をコードする（したがって、その発現を可能にする）。

【0067】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくは RNA）のコード領域は、好ましくは、配列番号 365～387、573～595、781～803、989～1011、1197～1219、1613～1635、1821～1843、2029～2051、2237～2259、2445～2467、2653～2675、2861～2883、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99%、好ましくは少なくとも 70%、より好ましくは少なくとも 80%、更により好ましくは少なくとも 85%、更により好ましくは少なくとも 90%、最も好ましくは少なくとも 95%、又は更に 97% の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

【0068】

本発明に係る人工核酸分子（好ましくは RNA）は、少なくとも 1 つ又は少なくとも 2 つの複数の（同一又は異なる）I R S T_{e p m} 由来アミノ酸配列（「モノシストロン性、ビー、及びマルチシストロン性 RNA」を参照）をコードし得ることが理解される。

【0069】

一般に、「同一の」配列（又は（ポリ）ペプチド又は核酸分子などの前記配列によって特徴付けられる分子）は、100% の配列同一性を共有するが、「異なる」配列（又は（ポリ）ペプチド又は核酸分子などの前記配列によって特徴付けられる分子）は、100% 未満、例えば、99% 以下、90% 以下、80% 以下、70% 以下、60% 以下、50% 以下、40% 以下、30% 以下、20% 以下、10% 以下、5% 以下、又は 2% 以下の配列同一性を共有する。

【0070】

特に好ましい I R S T_{e p m} タンパク質は、CTLA4 であり得る。本発明の本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の少なくとも 1 つのコード領域によってコードされる更なるアミノ酸配列は、CTLA4 に由来することができる。

【0071】

したがって、好ましい実施形態では、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、その少なくとも 1 つのコード領域に、配列番号 169 に係るアミノ酸配列、又はその（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなる CTLA4 由来の更なるアミノ酸配列をコードすることができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、配列番号 169 に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99%、好ましくは少なくとも 70%、より好ましくは少なくとも 80%、更により好ましくは少なくとも 85%、更により好ましくは少なくとも 90%、最も好ましくは少なくとも 95%、又は更に 97% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

【0072】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域に、配列番号377、585、793、1001、1209、1417、1625、1833、2041、2249、2457、2665、又は2873に係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又ははからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又ははからなる。

10

【0073】

膜貫通ドメイン（TMD）

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード領域にコードされる少なくとも1つのIRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列は、IRST_{epm}由来の膜貫通ドメインを含む又ははからなることができる。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）において、前記少なくとも1つの更なるIRST_{epm}由来アミノ酸配列は、好ましくは、b. 少なくとも1つの膜貫通ドメインを含む又ははからなることができる。

20

【0074】

「膜貫通ドメイン」は、膜貫通型であり、通常は、短い（50アミノ酸未満）らせん又はベータ鎖ドメインのタンパク質ドメインである。膜貫通ドメインは、実験的に、例えば、X線回折によって決定できる、又は配列類似性に基づいて、又はMHMM、MemSAT、Phobius、疎水性モーメントプロット法などの知られた予測ツールを使用して予測できる。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、「高速リサイクル」IRST_{epm}由来膜貫通ドメインは、有利なことに、融合抗原性ペプチド又はタンパク質を原形質膜に固定でき、そこでそれらはリサイクルされ、MHC I及び特にMHC IIプロセッシングの細胞コンパートメントに誘導される。

30

【0075】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、以下の表2に示される少なくとも1つの膜貫通ドメイン、又は前記膜貫通ドメインの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体をコードする。

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : I R S T_{epm}由来膜貫通ドメイン

#	UniProt 識別子	略称	タンパク質名	TM ドメイン アミノ酸 位置	配列番号 野生型 アミノ酸配列	配列番号 野生型 核酸配列	配列番号 最適化 核酸配列
24	P16671	CD36	血小板糖タンパク質 4(脂肪酸トランスロカーゼ)(FAT)(糖タンパク質 IIb)(GPIIb)(白血球分化抗原 CD36)(PAS IV)(PAS-4)(血小板コラーゲン受容体)(血小板糖タンパク質 IV)(GPIV)(トロンボスポンジ受容体)(CD 抗原 CD36)	8-29	配列番号 180	388	596, 804, 1012, 1220, 1428, 1636, 1844, 2052, 2260, 2468, 2676, 2884
25	P16671	CD36	#24 参照	440-461	配列番号 182	390	598, 806, 1014, 1222, 1430, 1638, 1846, 2054, 2262, 2470, 2678, 2886
26	P32248	CCR7	CC ケモカイン受容体タイプ 7(CC CKR-7)(CC-CKR-7)(CCR-7)(BLR2)(CDw197)(エプスタイン-バーウイルス誘導 G タンパク質結合受容体 1)(EBI1)(EBV 誘導 G タンパク質結合受容体 1)(MIP-3 ベータ受容体)(CD 抗原 CD197)	60-86	配列番号 181	389	597, 805, 1013, 1221, 1429, 1637, 1845, 2053, 2261, 2469, 2677, 2885
27	P32248	CCR7	#26 参照	96-116	配列番号 183	391	599, 807, 1015, 1223, 1431, 1639, 1847, 2055, 2263, 2471, 2679, 2887
28	P32248	CCR7	#26 参照	131-152	配列番号 184	392	600, 808, 1016, 1224, 1432, 1640, 1848, 2056, 2264, 2472, 2680, 2888
29	P32248	CCR7	#26 参照	171-191	配列番号 185	393	601, 809, 1017, 1225, 1433, 1641, 1849, 2057, 2265, 2473, 2681, 2889
30	P32248	CCR7	#26 参照	220-247	配列番号 186	394	602, 810, 1018, 1226, 1434, 1642, 1850, 2058, 2266, 2474, 2682, 2890
31	P32248	CCR7	#26 参照	264-289	配列番号 187	395	603, 811, 1019, 1227, 1435, 1643, 1851, 2059, 2267, 2475, 2683, 2891
32	P32248	CCR7	#26 参照	314-331	配列番号 188	396	604, 812, 1020, 1228, 1436, 1644, 1852, 2060, 2268, 2476, 2684, 2892
33	A0A5B9	TRBC2	T 細胞受容体ベータ 2 鎖 C 領域	146-168	配列番号 189	397	605, 813, 1021, 1229, 1437, 1645, 1853, 2061, 2269, 2477, 2685, 2893
34	B7Z8K6	TRDC	T 細胞受容体デルタ鎖 C 領域	131-153	配列番号 190	398	606, 814, 1022, 1230, 1438, 1646, 1854, 2062, 2270, 2478, 2686, 2894
35	O00206	TLR4	Toll 様受容体 4(hToll)(CD 抗原 CD284)	632-652	配列番号 191	399	607, 815, 1023, 1231, 1439, 1647, 1855, 2063, 2271, 2479, 2687, 2895

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

36	P01730	CD4	T細胞表面糖タンパク質 CD4(T細胞表面抗原 T4 / Leu-3)(CD 抗原 CD4)	397-418	配列番号 192	400	608, 816, 1024, 1232, 1440, 1648, 1856, 2064, 2272, 2480, 2688, 2896
37	P01850	TRBC1	T細胞受容体ヘテロ二量体 C 領域	152-172	配列番号 193	401	609, 817, 1025, 1233, 1441, 1649, 1857, 2065, 2273, 2481, 2689, 2897
38	P07766	CD3E	T細胞表面糖タンパク質 CD3 イプシロン鎖(T細胞表面 抗原 T3 / Leu-4 イプシロン 鎖)(CD 抗原 CD3e)	127-152	配列番号 194	402	610, 818, 1026, 1234, 1442, 1650, 1858, 2066, 2274, 2482, 2690, 2898
39	P08575	PTPRC	受容体型チロシンタンパク質ホスファ ターゼ C(EC 3.1.3.48)(白血 球共通抗原)(L- CA)(T200)(CD 抗原 CD45)	576-597	配列番号 195	403	611, 819, 1027, 1235, 1443, 1651, 1859, 2067, 2275, 2483, 2691, 2899
40	P08637	FCG3A	低親和性免疫グロブリンガンマ Fc 領域受容体 III- A(CD16a 抗原)(Fc-ガンマ RIII-アルファ)(Fc-ガンマ RIII)(Fc-ガンマ RIIIa)(FcRIII)(FcRIIIa)(Fc R-10)(IgG Fc 受容体 III - 2)(CD 抗原 CD16a)	209-229	配列番号 196	404	612, 820, 1028, 1236, 1444, 1652, 1860, 2068, 2276, 2484, 2692, 2900
41	P10747	CD28	T細胞特異的表面糖タンパク 質 CD28(TP44)(CD 抗原 CD28)	153-179	配列番号 197	405	613, 821, 1029, 1237, 1445, 1653, 1861, 2069, 2277, 2485, 2693, 2901
42	P11912	CD79A	B細胞抗原受容体複合体 関連タンパク質アルファ鎖(Ig-アル ファ)(MB-1 膜糖タンパク質)(膜 結合免疫グロブリン関連タン パク質)(表面 IgM 関連タン パク質)(CD 抗原 CD79a)	144-165	配列番号 198	406	614, 822, 1030, 1238, 1446, 1654, 1862, 2070, 2278, 2486, 2694, 2902
43	P15391	CD19	Bリンパ球抗原 CD19(Bリン パ球表面抗原 B4)(分化抗 原 CD19)(T細胞表面抗原 Leu-12)(CD 抗原 CD19)	292-313	配列番号 199	407	615, 823, 1031, 1239, 1447, 1655, 1863, 2071, 2279, 2487, 2695, 2903
44	P16410	CTLA4	細胞傷害性 Tリンパ球タン パク質 4(細胞傷害性 Tリン パ球関連抗原 4)(CTLA- 4)(CD 抗原 CD152)	162-182	配列番号 200	408	616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904
45	P26718	NKG2D	NKG2-D タイプ II 内在性膜 タンパク質(キラー細胞レクチン様 受容体ファミリー K 2 型 1)(NK 細胞受容体 D)(NKG2-D 活性化 NK 受容体)(CD 抗 原 CD314)	52-72	配列番号 201	409	617, 825, 1033, 1241, 1449, 1657, 1865, 2073, 2281, 2489, 2697, 2905
46	P30273	FCERG	高親和性免疫グロブリンイ psilon 受容体サブユニットガン マ(Fc 受容体ガンマ鎖)(FcR ガン マ)(Fc-イpsilon RI ガンマ)(IgE Fc 受容体サブユニット ガンマ)(FcεRI ガンマ)	24-44	配列番号 202	410	618, 826, 1034, 1242, 1450, 1658, 1866, 2074, 2282, 2490, 2698, 2906
47	P40259	CD79B	B細胞抗原受容体複合体 関連タンパク質ベータ鎖(B細 胞特異的糖タンパク質 B29)(Ig-ベータ)(免疫グロ ブリン関連 B29 タンパク質)(CD 抗原 CD79b)	160-180	配列番号 203	411	619, 827, 1035, 1243, 1451, 1659, 1867, 2075, 2283, 2491, 2699, 2907

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

48	P42081	CD86	Tリンパ球活性化抗原 CD86(活性化 B7-2 抗 原)(B70)(BU63)(CTLA-4 カ ウンター受容体 B7.2)(FUN- 1)(CD 抗原 CD86)	248-268	配列番号 204	412	620, 828, 1036, 1244, 1452, 1660, 1868, 2076, 2284, 2492, 2700, 2908
49	Q15762	CD226	CD226 抗原(DNAX アクセサリ 分子 1)(DNAM-1)(CD 抗 原 CD226)	255-275	配列番号 205	413	621, 829, 1037, 1245, 1453, 1661, 1869, 2077, 2285, 2493, 2701, 2909
50	Q685J3	MUC17	ムチン-17(MUC-17)(小腸ムチン- 3)(MUC-3)	4394- 4414	配列番号 206	414	622, 830, 1038, 1246, 1454, 1662, 1870, 2078, 2286, 2494, 2702, 2910
51	Q9NNX 6	CD209	CD209 抗原(C 型レクチン ^ト メ インファミリー 4 メンバ ^ー L)(樹状細胞 特異的 ICAM-3 捕捉非インテ グリン 1)(DC-SIGN)(DC- SIGN1)(CD 抗原 CD209))	38-58	配列番号 207	415	623, 831, 1039, 1247, 1455, 1663, 1871, 2079, 2287, 2495, 2703, 2911
52	Q9NR97	TLR8	Toll 様受容体 8(CD 抗原 CD288)	828-848	配列番号 208	416	624, 832, 1040, 1248, 1456, 1664, 1872, 2080, 2288, 2496, 2704, 2912

10

【0076】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも 1 つのコード領域において、少なくとも 1 つの I R S T e p m 由来膜貫通ドメインをコードすることができ、このドメインは、配列番号 180 ~ 208 のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなり、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 %、好ましくは少なくとも 70 %、より好ましくは少なくとも 80 %、更により好ましくは少なくとも 85 %、更により好ましくは少なくとも 90 %、最も好ましくは少なくとも 95 %、又は更に 97 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

20

30

【0077】

したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、その少なくとも 1 つのコード領域に、配列番号 388 ~ 416、596 ~ 624、804 ~ 832、1012 ~ 1040、1220 ~ 1248、1428 ~ 1456、1636 ~ 1664、1844 ~ 1872、2052 ~ 2080、2260 ~ 2288、2468 ~ 2496、2676 ~ 2704、2884 ~ 2912 に係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 %、好ましくは少なくとも 70 %、より好ましくは少なくとも 80 %、更により好ましくは少なくとも 85 %、更により好ましくは少なくとも 90 %、最も好ましくは少なくとも 95 %、又は更に 97 % の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

40

【0078】

より好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、その少なくとも 1 つのコード領域に、配列番号 200 に係るアミノ酸配列、又はその（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなる CTLA4 由来膜貫通ドメインをコードすることができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、配列番号 200 に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %

50

、 60 %、 70 %、 80 %、 85 %、 86 %、 87 %、 88 %、 89 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 又は 99 %、 好ましくは少なくとも 70 %、 より好ましくは少なくとも 80 %、 更により好ましくは少なくとも 85 %、 更により好ましくは少なくとも 90 %、 最も好ましくは少なくとも 95 %、 又は更に 97 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又ははからなる。

【 0079 】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、その少なくとも 1 つのコード領域に、配列番号 408、616、824、1032、1240、1448、1656、1864、2072、2280、2488、2696、又は 2904 のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又ははからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 %、好ましくは少なくとも 70 %、より好ましくは少なくとも 80 %、更により好ましくは少なくとも 85 %、更により好ましくは少なくとも 90 %、最も好ましくは少なくとも 95 %、又は更に 97 % の配列同一性を有する核酸配列を含む又ははからなる。

【 0080 】

細胞質ドメイン（CD）

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくは RNA）の少なくとも 1 つのコード領域にコードされる少なくとも 1 つの I R S T e p m 由来の更なるアミノ酸配列は、任意に（更に）I R S T e p m 由来細胞質ドメインを含む又ははからなることができる。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）において、前記少なくとも 1 つの更なる I R S T e p m 由来アミノ酸配列は、好ましくは（更に）、c. 少なくとも 1 つの細胞質ドメインを含む又ははからなることができる。

【 0081 】

「細胞質ドメイン」は、通常、細胞の内部と相互作用する細胞内ドメインである。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、I R S T e p m 由来細胞質ドメインは、MHC I 及び特に MHC I エプロセッシングコンパートメントにコードされた抗原性ペプチド又はタンパク質に、更に有利なターゲティング特性を付与することが想定される。

【 0082 】

好ましくは、I R S T e p m 由来の細胞質ドメインは、I R S T e p m 由来の膜貫通ドメインに加えて存在し得る。細胞質ドメイン及び膜貫通ドメインは、同一又は異なる I R S T e p m タンパク質に由来してもよい。いくつかの好ましい実施形態によれば、細胞質ドメイン及び膜貫通ドメインは、1 つの連続した更なる I R S T e p m 由来アミノ酸配列に存在する。

【 0083 】

膜貫通ドメイン＋細胞質ドメイン（CD）

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくは RNA）の少なくとも 1 つのコード領域にコードされる少なくとも 1 つの I R S T e p m 由来の更なるアミノ酸配列は、I R S T e p m 由来の膜貫通ドメイン及び I R S T e p m 由来の細胞質ドメインを含む又ははからなることができる。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）において、前記少なくとも 1 つの更なる I R S T e p m 由来アミノ酸配列は、好ましくは、b. 少なくとも 1 つの膜貫通ドメイン及び c. 少なくとも 1 つの細胞質ドメインを含む又ははからなることができる。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3 : 膜貫通ドメインと細胞質ドメインを含む I R S T_{epm}由来タンパク質

#	UniProt 識別子	略称	TM + Cys ドメイン アミノ酸 位置	配列番号 (AA)	遺伝子名	配列番号 野生型核酸	配列番号 最適化核酸
53	P16671	CD36	440-472	配列番号 76645	CD36 GP3B GP4	76668	76691, 76714, 76737, 76760, 76783, 76806, 76829, 76852, 76875, 76898, 76921, 76944
54	P32248	CCR7	153-191	配列番号 76646	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76669	76692, 76715, 76738, 76761, 76784, 76807, 76830, 76853, 76876, 76899, 76922, 76945
55	P32248	CCR7	248-289	配列番号 76647	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76670	76693, 76716, 76739, 76762, 76785, 76808, 76831, 76854, 76877, 76900, 76923, 76946

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

56	A0A5B9	TRBC2	145-178	配列番号 76625	TRBC2 TCRBC2	76648	76671, 76694, 76717, 76740, 76763, 76786, 76809, 76832, 76855, 76878, 76901, 76924
57	B7Z8K6	TRDC	131-154	配列番号 76626	TRDC	76649	76672, 76695, 76718, 76741, 76764, 76787, 76810, 76833, 76856, 76879, 76902, 76925
58	O00206	TLR4	632-839	配列番号 76627	TLR4	76650	76673, 76696, 76719, 76742, 76765, 76788, 76811, 76834, 76857, 76880, 76903, 76926
59	P01730	CD4	397-458	配列番号 76628	CD4	76651	76674, 76697, 76720, 76743, 76766, 76789, 76812, 76835, 76858, 76881, 76904, 76927
60	P01850	TRBC1	152-178	配列番号 76629	TRBC1	76652	76675, 76698, 76721, 76744, 76767, 76790, 76813, 76836, 76859, 76882, 76905, 76928
61	P07766	CD3E	27-207	配列番号 76630	CD3E T3E	76653	76676, 76699, 76722, 76745, 76768, 76791, 76814, 76837, 76860, 76883, 76906, 76929
62	P08575	PTPRC	576-1304	配列番号 76631	PTPRC CD45	76654	76677, 76700, 76723, 76746, 76769, 76792, 76815, 76838, 76861, 76884, 76907, 76930
63	P08637	FCG3A	209-254	配列番号 76632	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	76655	76678, 76701, 76724, 76747, 76770, 76793, 76816, 76839, 76862, 76885, 76908, 76931
64	P10747	CD28	153-179	配列番号 76633	CD28	76656	76679, 76702, 76725, 76748, 76771, 76794, 76817, 76840, 76863, 76886, 76909, 76932
65	P11912	CD79A	144-226	配列番号 76634	CD79A IGA MB1	76657	76680, 76703, 76726, 76749, 76772, 76795, 76818, 76841, 76864, 76887, 76910, 76933
66	P15391	CD19	292-556	配列番号 76635	CD19	76658	76681, 76704, 76727, 76750, 76773, 76796, 76819, 76842, 76865, 76888, 76911, 76934

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

67	P16410	CTLA4	162-223	配列番号 76636	CTLA4 CD152	76659	76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004- 77017, 77066
68	P26718	NKG2D	1-72	配列番号 76637	KLRK1 D12S2489E NKG2D	76660	76683, 76706, 76729, 76752, 76775, 76798, 76821, 76844, 76867, 76890, 76913, 76936
69	P30273	FCERG	24-86	配列番号 76638	FCER1G	76661	76684, 76707, 76730, 76753, 76776, 76799, 76822, 76845, 76868, 76891, 76914, 76937
70	P40259	CD79B	160-229	配列番号 76639	CD79B B29 IGB	76662	76685, 76708, 76731, 76754, 76777, 76800, 76823, 76846, 76869, 76892, 76915, 76938
71	P42081	CD86	248-329	配列番号 76640	CD86 CD28LG2	76663	76686, 76709, 76732, 76755, 76778, 76801, 76824, 76847, 76870, 76893, 76916, 76939
72	Q15762	CD226	255-336	配列番号 76641	CD226 DNAM1	76664	76687, 76710, 76733, 76756, 76779, 76802, 76825, 76848, 76871, 76894, 76917, 76940
73	Q685J3	MUC17	4393- 4493	配列番号 76642	MUC17 MUC3	76665	76688, 76711, 76734, 76757, 76780, 76803, 76826, 76849, 76872, 76895, 76918, 76941
74	Q9NNX6	CD209	1-58	配列番号 76643	CD209 CLEC4L	76666	76689, 76712, 76735, 76758, 76781, 76804, 76827, 76850, 76873, 76896, 76919, 76942
75	Q9NR97	TLR8	828-1041	配列番号 76644	TLR8 UNQ249/PRO286	76667	76690, 76713, 76736, 76759, 76782, 76805, 76828, 76851, 76874, 76897, 76920, 76943

10

20

30

40

【0084】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも1つのコード領域において、少なくとも1つのI R S T e p m由来膜貫通ドメイン及び少なくとも1つの細胞質ドメインをコードすることができ、前記ドメインは、配列番号76625～76647のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなり、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

50

97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

【0085】

したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域に、配列番号76648～76670、76694～76716、76717～76739、76671～76693、77004～770017、76763～76785、76786～76808、76809～76831、76832～76854、76855～76877、76878～76900、76901～76923、76924～76946、76947、76740～76762、77066に係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

10

【0086】

より好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域に、配列番号76636に係るアミノ酸配列、又はその（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなるCTLA4由来膜貫通ドメインをコードすることができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、配列番号76636に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

20

30

【0087】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域に、配列番号76659、76705、76728、76682、77004～77017、76774、76797、76820、76843、76866、76912、76889、76935、76947、76751、77066のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又はからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、前記配列のいずれかに対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

40

【0088】

本発明のRNAの核酸配列は、1超のRNA種を含む組成物中の異なるRNA種の区別を可能にするように適合され得る。好ましくは、RNAの核酸配列は、それぞれのRNAによってコードされるアミノ酸配列に変化をもたらすことなく適合される。好ましくは、RNAの核酸配列は、PCRに基づく分析方法を介して異なるRNA種の区別を可能にするために、10～200の一続きのヌクレオチドにおいて適合される。前記適合された一

50

続きの配列は、非翻訳領域（UTR）、シグナルペプチドのコード配列、エピトープのコード配列、リンカー領域、ヘルパーエピトープのコード配列、CTLA4膜貫通領域、CTLA4細胞質領域、及びCTLA4膜貫通細胞質領域に位置することができる。好ましくは、組成物中の異なるRNA種の区別を可能にする適合された一続きの配列は、CTLA4膜貫通細胞質領域に導入される。非限定的な例として、区別を可能にする適応された一続きの配列が、CTLA4膜貫通細胞質領域にある2種の異なるRNA種を含む組成物が挙げられる（例えば、配列番号77004及び配列番号77005）。更なる非限定的な例として、区別を可能にする適応された一続きの配列が、CTLA4膜貫通細胞質領域にある3種の異なるRNA種を含む組成物が挙げられる（例えば、配列番号77004、配列番号77005、及び配列番号77006）。更なる非限定的な例として、区別を可能にする適応された一続きの配列が、CTLA4膜貫通細胞質領域にある13種の異なるRNA種を含む組成物が挙げられる（例えば、配列番号77004～配列番号77017）。

10

【0089】

抗原性ペプチド又はタンパク質（AN）

本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、a. 少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする核酸配列は、少なくとも1つのIRST_{epm}由来のアミノ酸配列をコードする核酸配列に（フレーム内で）融合され得る。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の発現は、好ましくは、少なくとも1つのIRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列に（任意に適切なリンカーを介して）結合した少なくとも1つの抗原性タンパク質又はペプチドを含む融合タンパク質をもたらす得る。前記更なるアミノ酸配列は、好ましくは、抗原性ペプチド又はタンパク質をMHCクラスI及びより好ましくはMHCクラスIIプロセッシングコンパートメントに指向させ、MHCクラスI及び／又は好ましくはMHCクラスII提示の増強をもたらす。

20

一般に、本発明は、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる抗原性融合タンパク質において、本明細書に記載の任意の抗原性ペプチド又はタンパク質と、適切な任意の順序の、本明細書に記載の任意のIRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列、任意のリンカー、及び任意のシグナルペプチドとを組み合わせることを想定する。

30

【0090】

用語「抗原性ペプチド又はタンパク質」は、一般に、適切な条件下で、免疫系の成分（抗体又は免疫細胞など）と相互作用する／認識されることができるペプチド又はタンパク質を意味する。「抗原性ペプチド又はタンパク質」は、好ましくは、その「エピトープ」又は「抗原決定基」を介して免疫系の成分と相互作用する／認識される。したがって、用語「抗原性ペプチド又はタンパク質」は、少なくとも1つの（機能的）エピトープを含む、からなる、又は提供することができる（ポリ）ペプチドを意味する。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、完全長の抗原性ペプチド又はタンパク質、又は好ましくはその断片をコードすることが特に想定される。前記断片は、前記抗原性ペプチド又はタンパク質の（機能的）エピトープを含む又はからなることができる。好ましくは、前記断片又はエピトープは、宿主細胞で発現され、MHCクラスI及び好ましくはMHCクラスIIプロセッシングコンパートメントに向けられ、免疫系の成分によって認識される。

40

【0091】

用語「免疫系の成分」は、好ましくは、免疫細胞、免疫細胞受容体、及び適応免疫系の抗体を意味する。「抗原性ペプチド又はタンパク質」は、好ましくは細胞内機構により加工されてMHC分子上の免疫細胞に提示され、好ましくは抗原特異的免疫応答（例えば、細胞性免疫又は抗体の形成）をもたらすことができる。「抗原性ペプチド又はタンパク質」は、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の翻訳産物であり得る。

【0092】

用語「エピトープ」又は「抗原決定基」は、免疫系によって認識される抗原性ペプチド

50

又はタンパク質の一部又は断片を意味する。前記断片は、典型的には、約5～約20又はそれ以上のアミノ酸を含むことができる。エピトープは、「立体的」（又は、「不連続」）、即ち、それらが由来する抗原性ペプチド又はタンパク質のアミノ酸の不連続配列で構成されるが、例えばMHC複合体などの三次元構造、又は「線状」（即ち、それらが由来する抗原性ペプチド又はタンパク質のアミノ酸の連続配列からなる）にまとめられたものである。用語「エピトープ」は、一般に、「T細胞エピトープ」（T細胞受容体を介してT細胞によって認識される）及び「B細胞エピトープ」（B細胞受容体を介してB細胞によって認識される）を包含する。「B細胞エピトープ」は、典型的には、本明細書で定義される（ネイティブの）タンパク質又はペプチド抗原の外面に位置し、好ましくは5～15個のアミノ酸、より好ましくは5～12個のアミノ酸、更により好ましくは6～9個のアミノ酸を含む又はからなることができる。「T細胞エピトープ」は、典型的には、MHC-I又はMHC-II結合型のT細胞によって認識され、即ち、エピトープを含む抗原性タンパク質又はペプチド断片とMHC-I又はMHC-II表面分子によって形成される複合体として認識される。「T細胞エピトープ」は、典型的には、約6～約20又はそれ以上のアミノ酸の長さを有することができ、MHCクラスII分子によって提示されるT細胞エピトープは、好ましくは、約8～約10アミノ酸の長さ、例えば、8、9、又は10（又は11又は12個のアミノ酸）の長さを有することができる。MHCクラスII分子により提示されるT細胞エピトープは、好ましくは、約13個以上のアミノ酸の長さを有することができ、例えば、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又はそれ以上のアミノ酸を有することができる。本発明の文脈において、用語「エピトープ」は、特に、T細胞エピトープを意味する場合がある。

10

20

【0093】

本明細書において「少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質」をコードする人工核酸分子（好ましくはRNA）に言及するとき、前記人工核酸分子は、1つ以上の完全長（野生型／変異体／誘導体）抗原性ペプチド又はタンパク質、又は1つ以上の断片、特に、前記（野生型／変異体／誘導体）抗原性ペプチド又はタンパク質の（機能的）エピトープをコードし得ることが想定される。前記（野生型／変異体／誘導体）抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片は、好ましくは、少なくとも1つの（機能的）エピトープを含む、からなる、又は提供する。即ち、前記（野生型／変異体／誘導体）抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片は、好ましくは、ネイティブなエピトープを含む又はからなる（好ましくはB細胞によって認識される）、又はMHC-I又はMHC-II分子によって処理、提示され、MHC結合エピトープを提供することができる（好ましくはT細胞によって認識される）。「機能的」エピトープは、被験体において所望の適応免疫応答を誘導することができるエピトープを意味する。

30

【0094】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質は、少なくとも1つのIRST_{epm}由来アミノ酸配列に、任意に、（本明細書で定義される「抗原性融合タンパク質」を提供する）適切なペプチドリinkerを介して、N末端、C末端、又は配列内で融合又は含有されることができる。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、本明細書で定義されるIRST_{epm}由来アミノ酸配列（抗原性ペプチド又はタンパク質を含む）をコードし、本明細書で定義される機能的エピトープを生成することが、特に本明細書で想定される。

40

【0095】

適切な抗原性ペプチド又はタンパク質の選択は、一般に、治療又は予防される状態又は疾患に依存する。一般に、人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域で任意の抗原性ペプチド又はタンパク質（又は抗原性ペプチド又はタンパク質の任意の望ましい組合せ）をコードすることができる。本明細書では、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個、又はそれ以上の（同一又は異なる）抗原性ペプチド又はタンパク質（好ましくは本明細書で定義されるもの、例えば、多価ワクチンを参

50

照)の複数の任意の組合せをコードする人工核酸分子、好ましくはRNAを提供することも想定される。好ましい抗原性ペプチド及びタンパク質を、以下に具体的に示す。

【0096】

腫瘍抗原に由来する抗原性ペプチド又はタンパク質

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子(好ましくはRNA)は、その少なくとも1つのコード領域において、腫瘍抗原に由来する少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。

用語「腫瘍抗原」は、(好ましくは悪性の)腫瘍又は癌疾患に由来する又は関連する抗原を意味する。本明細書で使用する時、用語「癌」及び「腫瘍」は、周囲組織に侵入し、遠隔体部位に転移する傾向がある細胞の制御されない通常急速な増殖によって特徴付けられる新生物を意味するために相互変換可能に使用される。この用語は、良性及び悪性の新生物を含む。癌の悪性度は、通常、退形成、浸潤、及び転移によって特徴付けられ、一方、良性の悪性度は、通常、これらの特性がない。用語「癌」及び「腫瘍」は、特に、腫瘍の成長によって特徴付けられる新生物を意味するが、血液及びリンパ系の癌も意味する。「腫瘍抗原」は、典型的には、腫瘍／癌細胞、好ましくは哺乳動物の腫瘍／癌細胞に由来し、哺乳動物、好ましくはヒトの腫瘍、例えば、全身性又は固形腫瘍に由来する腫瘍細胞の表面内又は表面上に位置することができる。「腫瘍抗原」は、一般に、腫瘍特異的抗原(TSA)及び腫瘍関連抗原(TAA)を含む。TSAは、腫瘍細胞によってのみ提示され、正常な「健常な」細胞によっては提示されない。それらは通常、腫瘍特異的変異に起因する。TAAは、より一般的であるが、通常、腫瘍細胞と健常細胞の両方によって提示される。これらの抗原が認識され、抗原提示細胞は細胞傷害性T細胞によって破壊され得る。更に、腫瘍抗原は、例えば、変異受容体の形態で腫瘍の表面に存在することもある。この場合、それらは抗体によって認識される。

【0097】

好ましくは、本発明の人工核酸分子(好ましくはRNA)の少なくとも1つのコード領域によってコードされる少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質は、以下に由来することができる。即ち、T細胞1によって認識されるメラノーマ抗原、真核生物翻訳開始因子4ガンマ1、ヒストンH1.2、サイクリン依存性キナーゼ4、40Sリボソームタンパク質S21、DNA複製ライセンス因子MCM4、アクチン、ガンマ腸平滑筋、メラニン細胞タンパク質PMEL、リン脂質輸送タンパク質、ビメンチン、真核生物翻訳開始因子3サブユニットD、メラノーマ関連抗原1、フルクトースニリン酸アルドラーゼA、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(I)/G(S)/G(T)サブユニットベータ2、ER膜タンパク質複合体サブユニット7、アクチン、細胞質1、高移動度群タンパク質B1、コイルドコイルヘリックスコイルドコイルヘリックスドメイン含有タンパク質2(Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2)、HLAクラスII組織適合性抗原、DPベータ1鎖、60Sリボソームタンパク質L13、チモシンベータ10、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(s)サブユニットアルファアイソフォームショート(Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms short)、グアニンヌクレオチド結合タンパク質サブユニットベータ2様1、Bax阻害剤1、ウィルムス腫瘍タンパク質、ガンマセクレターゼC末端断片59、チミジル酸シンターゼ、60Sリボソームタンパク質L10、Lys-63特異的脱ユビキチン化酵素BRCC36、ミエリン塩基性タンパク質、HLAクラスI組織適合性抗原、A-2アルファ鎖、レギュレータ複合タンパク質LAMTOR5(Regulator complex protein LAMTOR5)、40Sリボソームタンパク質S25、POTEアンキリンドメインファミリメンバF、モタリティファクター4様タンパク質1(Mortality factor 4-like protein 1)、メラノーマ関連抗原3、ヘムオキシゲナーゼ1、G2/有糸分裂特異的サイクリン-B1、プロテアソームサブユニットアルファタイプ5、タンパク質THEMIS2、脂肪酸シンターゼ、マンマグロビンA、アクチン関連タンパ

ク質 2、60S リボソームタンパク質 L 28、60S 酸性リボソームタンパク質 P 0、細胞性腫瘍抗原 p 53、プロテアソームサブユニットベータタイプ 3、DNA (シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ 1、カテニンベーター 1、ミオシン-9、レチクロカルビン-2、異種核リボヌクレオタンパク質 A 1、60S リボソームタンパク質 L 8、リボヌクレオシドニリン酸還元酵素サブユニット M 2、メラノーマ関連抗原 B 2、タンパク質 S S X 2、増殖細胞核抗原、受容体チロシントタンパク質キナーゼ e r b B-2、熱ショックタンパク質 H S P 90-ベータ、オルニチンデカルボキシラーゼ、ユビキチン結合酵素 E 2 E 3、60S リボソームタンパク質 L 19、小核リボヌクレオタンパク質関連タンパク質 B 及び B'、伸長因子 2、推定小核リボヌクレオタンパク質 G 様タンパク質 15、セリン-tRNA リガーゼ、細胞質、ベーター 2-ミクログロブリン、ADP/ATP トランスロカーゼ 2、アシル CoA デサチュラーゼ、ユビキチン-60S リボソームタンパク質 L 40、プレラミン-A/C、熱ショックコグネイト 71 kDa タンパク質、メラノーマ関連抗原 2、ベータアドレナリン受容体キナーゼ 1、ファルネシルピロリン酸シターゼ、40S リボソームタンパク質 S 8、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ 2、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ P P 1-ベータ触媒サブユニット、ATP 結合カセットサブファミリ F メンバ 2、ガンマインターフェロン誘導性リソソームチオールレダクターゼ、ストレス-70 タンパク質、ミトコンドリア、ムチン-1、Rac GTP アーゼ活性化タンパク質 1、HLA クラス I 組織適合性抗原、B-39 アルファ鎖、40S リボソームタンパク質 S 16、チロシナーゼ、HLA クラス I 組織適合性抗原、アルファ鎖 E、二機能プリン合成タンパク質 P U R H、トランスフェリン受容体タンパク質 1、E L A V 様タンパク質 1、U 1 小核リボヌクレオタンパク質 A、熱ショック 70 kDa タンパク質 1 様、HLA クラス I I 組織適合性抗原、D R アルファ鎖、T-複合タンパク質 1 サブユニットアルファ、癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5、ヒストン H 2 A X、ラミン-B 1、60S 酸性リボソームタンパク質 P 2、アクチン、細胞質 2、B リンパ球抗原 C D 20、アクチン、大動脈平滑筋、推定グローバル転写活性化因子 S N F 2 L 2、ミオチュブラリン関連タンパク質 5、プロテアソームサブユニットベータタイプ-1、60S リボソームタンパク質 L 7 a、ヒストン H 3 . 3、60S リボソームタンパク質 L 24、40S リボソームタンパク質 S 3、HLA クラス I 組織適合性抗原、C w-7 アルファ鎖、HLA クラス I 組織適合性抗原、B-15 アルファ鎖、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ S g k 1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ P P 1-アルファ触媒サブユニット、異種核リボ核タンパク質 K、L-ドーパクロムトートメラゼ、タンパク質フライトレス-1 ホモログ、二重特異性タンパク質ホスファターゼ 5、T S C 2 2 ドメインファミリタンパク質 3、癌/精巣抗原 1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ 2 A 65 kDa 調節サブユニット A アルファアイソフォーム、タンパク質輸送タンパク質 S e c 2 3 B、タンパク質輸送タンパク質 S e c 2 3 A、C D 59 糖タンパク質、コラーゲンアルファ-5 (I V) 鎖、A T-リッチインタラクティブドメイン含有タンパク質 3 A、ポリピリミジントラクト結合タンパク質 1、スペルミンシターゼ、グルタミン-フルクトース-6-リン酸アミノトランスフェラーゼ [異性化] 1、真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット L、タンパク質 B T G 2、DNA 指向 RNA ポリメラーゼ I I サブユニット R P B 1、ミエロブラスチン、HLA クラス I 組織適合抗原、C w-3 アルファ鎖、インポーチンサブユニットアルファ-5、rRNA 2'-O-メチルトランスフェラーゼフィブリラリン、サイクリン-A 2、プロバブル ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ D D X 5、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 2、I S T 1 ホモログ、60S リボソームタンパク質 L 35、トリオースリン酸イソメラーゼ、ソーティングネキシン-5、メラノーマ関連抗原 4、ユビキリン-4、HLA クラス I 組織適合性抗原、C w-2 アルファ鎖、インターフェロン誘導膜貫通タンパク質 1、アミロイドベータ A 4 タンパク質、熱ショック 70 kDa タンパク質 1 B、HLA クラス I 組織適合性抗原、A-1 アルファ鎖、G 抗原 1 2 H、トランスアルドラーゼ、推定プレmRNA スプライシング因子 ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ D H X 16、14-3-3 タンパク質ガンマ、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ S M G 1、サイクリン-L 1、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロ

10

20

30

40

50

ゲナーゼ、超長鎖脂肪酸タンパク質1の伸長 (Elongation of very long chain fatty acids protein 1)、微小管関連タンパク質RP/EBファミリメンバ2、T-複合タンパク質1サブユニットイプシロン、スフィンゴ脂質デルタ(4)-デサチュラーゼDES1、超長鎖脂肪酸タンパク質5の伸長 (Elongation of very long chain fatty acids protein 5)、ORM1様タンパク質2、バキュロウイルスIAPリポート含有タンパク質7、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM68、推定HTLV-1関連内因性配列、ミエリンプロテオリピドタンパク質、SAM及びSH3ドメイン含有タンパク質1、E3ユビキチン-タンパク質リガーゼSIAH1、マッスルブラインド様タンパク質2 (Muscleblind-like protein 2)、アネキシンA1、核ユビキタスカゼイン及びサイクリン依存性キナーゼ基質1、多面発現調節因子1 (Pleiotropic regulator 1)、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1アルファサブ複合体サブユニット3、CD99抗原、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(o)サブユニットアルファ、カルシンテニン-1、GPIトランスアミダーゼコンポーネントPIG-T、ペリリピン-3、WD40リポート含有タンパク質SMU1、タンパク質S100-B、アネキシンA11、ヒストンH2Bタイプ2-F、カルモジュリン、ホスホイノシチド-3-キナーゼ相互作用タンパク質1、THO複合サブユニット4、神経芽細胞分化関連タンパク質AHNAK、ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ7、ゲルソリン、タイトジャンクションタンパク質ZO-1、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 鉄硫黄タンパク質7、ミトコンドリア、LIMドメイン転写因子LMO4、スペクトリンベータ鎖、非赤血球1、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1サブユニットC2、テストカン-2、アルファアダシン、V型プロトンATPアーゼサブユニットF、40Sリボソームタンパク質SA、Bcl-2関連転写因子1、ATPシンターゼ結合因子6、ミトコンドリア、ホスファチジルエタノールアミン結合タンパク質1、40Sリボソームタンパク質S29、セプチン-2、メチル-CpG結合ドメインタンパク質3、形質転換/転写ドメイン関連タンパク質、転写因子HES-1、パラレンミン-2、ナトリウム/カリウム輸送ATPアーゼサブユニットアルファ-3、スタスミン、異種核リボヌクレオタンパク質L様、ノーダルモジュレーター3 (Nodal modulator 3)、インターフェロン誘導GTP結合タンパク質Mx2、神経細胞膜糖タンパク質M6-b、コンタクチン-1、サイトゾル非特異的ジペプチダーゼ、ノエリン-2、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼDCLK1、U2小核リボヌクレオタンパク質B、核自己抗原精子タンパク質、60Sリボソームタンパク質L5、小胞体-ゴルジ中間体コンパートメントタンパク質1、プログラム細胞死タンパク質4、エンドプラスミン、真核生物翻訳開始因子3サブユニットF、コフィリン-1、ピルビン酸キナーゼPKM、ドリコリルジホスホオリゴ糖タンパク質グリコシルトランスフェラーゼサブユニットSTT3A、5' (3')-デオキシリボヌクレオチダーゼ、サイトゾル型、CKLF様MARVEL膜貫通ドメイン含有タンパク質6、切断及びポリアデニル化特異性因子サブユニット1 (Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 1)、中性アミノ酸輸送体B(0)、タンパク質PRRC1、プロバブルATP依存RNAヘリカーゼDDX49、核膜孔複合体タンパク質Nup160、ATPシンターゼサブユニットベータ、ミトコンドリア、シグナルペプチダーゼ複合体サブユニット2、タンパク質キナーゼCイオタイプ (Protein kinase C iota type)、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300、ヒストンH2Aタイプ1-A、小核リボヌクレオタンパク質G、ヌクレオソームアセンブリタンパク質1様1、40Sリボソームタンパク質S11、染色体タンパク質3の構造維持 (Structural maintenance of chromosomes protein 3)、セントリン-2、GTP結合核タンパク質Ran、40Sリボソームタンパク質S3a、ATP依存性RNAヘリカーゼA、T複合体タンパク質1サブユニットeta、プロテアソーム関連タンパク質ECM29ホモログ、GPNループGTPアーゼ1、60Sリボソームタンパク質L

10

20

30

40

50

10 a、異種核リボヌクレオタンパク質 C 1 / C 2、ヒドロキシメチルグルタリル C o A
 シンターゼ、細胞質、ステロール O-アシルトランスフェラーゼ 1、ツベリン、真核
 生物翻訳伸長因子 1 イブシロン-1、ホスホイノシチド 3-キナーゼ調節サブユニット 4
 、アネキシン A 2、U 2 小核リボヌクレオタンパク質 A'、セリン/スレオニンタンパク
 質キナーゼ S I K 1、ヌクレオリン、L-乳酸デヒドロゲナーゼ B 鎖、L-乳酸デヒドロ
 ゲナーゼ A 鎖、アラジン、微小管関連タンパク質 4、ペルオキシレドキシン-5、ミトコ
 ンドリア、H L A クラス I 組織適合性抗原、B-7 アルファ鎖、カルバモイルリン酸シン
 ターゼ [アンモニア]、ミトコンドリア、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 12、
 キネクチン、ケラチン、I 型細胞骨格 18、40 S リボソームタンパク質 S 5、ヌクレオ
 ソームアセンブリタンパク質 1 様 4、U 4 / U 6 小核リボヌクレオタンパク質 P r p 3 1
 、E L A V 様タンパク質 3、小組織適合性タンパク質 H A-1、低親和性免疫グロブリン
 イブシロン F c 受容体、26 S プロテアソーム非 A T P アーゼ調節サブユニット 2、A T
 P 依存性 R N A ヘリカーゼ D D X 3 X、推定ホメオドメイン転写因子 2、転写因子 B T F
 3、リボソーム生合成タンパク質 B R X 1 ホモログ、H L A クラス I 組織適合抗原、B-
 8 アルファ鎖、ダイナミン-2、E L A V 様タンパク質 4、A T P 依存性 R N A ヘリカー
 ゼ D D X 3 Y、ヒストンデメチラーゼ U T Y、プミリオ (P u m i l l i o) ホモログ 3、
 ヒストン H 4、ヒストン H 3. 2、タンパク質 S 100-A 9、マクロファージ遊走阻害
 因子、ヘモグロビンサブユニットアルファ、40 S リボソームタンパク質 S 17、コラー
 ゲンアルファ-1 (I) 鎖、コラーゲンアルファ-2 (I) 鎖、T 複合体タンパク質 1 サ
 ブユニットシータ、カリン (C u l l i n) -1、D N A 複製ライセンス因子 M C M 7、
 B o l A 様タンパク質 2、D N A トポイソメラーゼ 2-ベータ、プロテアソームサブユニ
 ャットアルファタイプ-4、二機能性グルタミン酸/プロリン-t R N A リガーゼ、ナトリ
 ウム/カリウム輸送 A T P アーゼサブユニットアルファ-1、M I C O S 複合体サブユニ
 ャット M I C 60、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ A、N A D H デヒド
 ロゲナーゼ [ユビキノ] 1 ベータサブ複合体サブユニット 7、ジンクフィンガ M Y M タ
 イプタンパク質 2、形質転換タンパク質 R h o A、推定エンドプラスミン様タンパク質、
 プラスミノ-ゲン活性化因子阻害剤 1 R N A 結合タンパク質、特徴づけられていないタン
 パク質 C 20 o r f 24、インポーチンサブユニットベータ-1、メラノーマ関連抗原 D
 2、タンパク質スピンドリー (P r o t e i n S p i n d l y)、コアトマー (C o a
 t o m e r) サブユニットイブシロン、X k l p 2 のターゲティングタンパク質、H / A
 C A リボヌクレオタンパク質複合体サブユニット 4、H / A C A リボヌクレオタンパク質
 複合体サブユニット 3、小脳変性関連タンパク質 2、エキソシスト複合体コンポーネント
 2、1-ホスファチジルイノシトール 3-リン酸 5-キナーゼ、プロテアソーム活性化因
 子複合体サブユニット 3、核膜孔複合体タンパク質 N u p 205、神経原性遺伝子座ノッ
 チホモログタンパク質 1、リソソーム保護タンパク質、セリン/スレオニンタンパク質キ
 ナーゼ 38 様、アルファ-1 B 糖タンパク質、ニューロピリン-2、カルレティキュリン
 、フィラミン A、シンテニン-1、カテプシン D、H L A クラス I 組織適合性抗原、B-
 51 アルファ鎖、プロフィリン-1、リンパ球特異的タンパク質 1、シネミン、インスリ
 ン受容体基質 2、E T S 転座変異体 5、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ M d m 2、U
 1 小核リボヌクレオタンパク質 70 k D a、コアトマーサブユニットガンマ 1、T 複合体
 タンパク質 1 サブユニットガンマ、D C N 1 様タンパク質 1、U 3 小核リボヌクレオタン
 パク質タンパク質 I M P 3、ホスホグリセリン酸キナーゼ 1、ジフタミド生合成タンパク
 質 1、メチオニンアミノペプチダーゼ 2、ジペプチジルペプチダーゼ 9、塩化物細胞内チ
 ャネルタンパク質 4、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム A レダクタ
 ーゼ、アシルタンパク質チオエステラーゼ 2、26 S プロテアソーム非 A T P a s e 調節
 サブユニット 14、ゴルジ体特異的ブレフェルジン A 耐性グアニンヌクレオチド交換因子
 1、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ B R E 1 A、A b l 相互作用因子 2、核膜孔複合
 体タンパク質 N u p 88、チオレドキシン様タンパク質 4 A、膜貫通 e m p 24 ドメイン
 含有タンパク質 2、グリコーゲンホスホリラーゼ、筋肉形態、ジャンクションプラコグロ
 ビン (p l a k o g l o b i n)、ドリコリルジホスホオリゴ糖タンパク質グリコシルト

10

20

30

40

50

ランスフェラーゼサブユニット2、推定真核生物翻訳開始因子2サブユニット3様タンパク質、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ／エンドリボヌクレアーゼIRE1、インターフェロン誘導GTP結合タンパク質Mx1、有糸分裂紡錘体関連MMXD複合体サブユニットMIP18、スルフィレドキシンー1、核小体GTP結合タンパク質1、10kDa熱ショックタンパク質、ミトコンドリア、アノクタミンー6、核小体プレリボソーム関連タンパク質1、RNA結合タンパク質34、S-アデノシルメチオニンシンターゼアイソフォームタイプ2、膜貫通タンパク質209、HLAクラスI組織適合性抗原、B-13アルファ鎖、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ11、アタキシンー10、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質13B、SWI4 1ホモログのサプレッサ、ゴルギン (Golgin) サブファミリーAメンバ7、ストマチン様タンパク質2、ミトコンドリア、核膜孔複合体タンパク質Nup107、N-アルファ-アセチルトランスフェラーゼ10、チトクロームcオキシダーゼサブユニット6B1、一般転写因子II-IRIピートドメイン含有タンパク質2B、異種核リボヌクレオタンパク質A0、コンデンシン複合体サブユニット3、核プレmRNADドメイン含有タンパク質1Aの調節、ヘリカーゼSRCAP、スバルチン、未特性化タンパク質ZMYM6NB、CLIP関連タンパク質1、アルファアクチニンー4、核小体タンパク質58、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼKist、転写因子Sp2、アポリボタンパク質L1、タンキラーゼ2、未特性化タンパク質C19orf43、熱ショックタンパク質HSP90-アルファ、X線修復クロス補完タンパク質5 (X-ray repair cross-complementing protein 5)、核小体タンパク質7、U5小核リボヌクレオタンパク質200kDaヘリカーゼ、15kDaセレノタンパク質、リボソームRNA処理タンパク質1ホモログB、116kDaU5小核リボヌクレオタンパク質コンポーネント、腫瘍随伴抗原Ma1、レチノイン酸誘導タンパク質1、ADPリボシル化因子GTPアーゼ活性化タンパク質2、核小体タンパク質56、RNA結合タンパク質14、真核生物翻訳開始因子4A-I、セブチンー7、タンパク質ポリブロモー1、アネキシンA4、セントロメアタンパク質F、60Sリボソームタンパク質L22様1、ヒストンH2Bタイプ1-A、ADP依存性グルコキナーゼ、異種核リボヌクレオタンパク質U、高親和性cAMP特異的3', 5'-環状ホスホジエステラーゼ7A、E3ユビキチンタンパク質リガーゼUBR2、m7GpppXジホスファターゼ、微小管アクチン架橋因子1、アイソフォーム1/2/3/5、YTHドメイン含有タンパク質1、真核生物翻訳開始因子5A-1、活性化転写因子7相互作用タンパク質1、膜貫通タンパク質258、U3小核小体RNA関連タンパク質6ホモログ、核小体RNAヘリカーゼ2、DNA指向RNAポリメラーゼIIサブユニットRPB7、RRP12様タンパク質、26Sプロテアーゼ調節サブユニット6B、26Sプロテアーゼ調節サブユニット7、26Sプロテアーゼ調節サブユニット4、核小体タンパク質11、プロサイモシナルファ、ベザチン、タンパク質AF-10、負の伸長因子C/D、転写因子E2F1、RNA結合タンパク質6、真核生物翻訳開始因子4ガンマ3、BRCA1遺伝子1タンパク質に隣接 (Next to BRCA1 gene 1 protein)、ミトコンドリア輸入受容体サブユニットTOM7ホモログ、異種核リボヌクレオタンパク質U様タンパク質1、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ1、真核生物翻訳開始因子3サブユニットC、コンデンシン2複合サブユニットG2、シグナル伝達兼転写活性化因子1-アルファ/ベータ、シグナル伝達兼転写活性化因子3、アタキシン2様タンパク質、Gパッチドメイン含有タンパク質4、ゴルジ常駐タンパク質GCP60、AP-1複合サブユニットシグマー3、切断刺激因子サブユニット3、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX24、RNAポリメラーゼII転写メディエータサブユニット23 (Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 23)、ソーティング及びアセンブリマシコンポーネント50ホモログ (Sorting and assembly machinery component 50 homolog)、タンパク質LAP2、スペクトリンベータ鎖、赤血球、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRBBP6、40Sリボソームタンパク質S18、ケラチノサイト関連タンパク質2、ドリコリルジホスホオリゴ糖タ

10

20

30

40

50

ンパク質グリコシルトランスフェラーゼサブユニットDAD1、マイナー組織適合性抗原
 H13、カテニンアルファ-2、TBC1ドメインファミリメンバ31、ポリ[ADPリ
 ボース]ポリメラーゼ4、塩基性ロイシンジッパー及びW2ドメイン含有タンパク質1、
 中性アルファグルコシダーゼAB、RuVB様2、タンパク質MCM10ホモログ、プレ
 キシン-C1、DNA修復タンパク質XRCC1、タンパク質AATF、短期一過性受容
 体電位チャネル4関連タンパク質(Short transient receptor
 potential channel 4-associated protein)、
 細胞周期進行タンパク質1、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、ミトコンドリア、スプライシン
 グ因子3Aサブユニット3、RNMT活性化ミニタンパク質、コアトマーサブユニットデ
 ルタ、コアトマーサブユニットアルファ、マザーアゲインストデカペンタプレジックホモ
 ログ9(Mothers against decapentaplegic homo
 log 9)、ユビキチン様タンパク質FUBI、リジントRNAリガーゼ、チトクロ
 ムcオキシダーゼサブユニット6A1、ミトコンドリア、ポリコムタンパク質SUZ1
 2、SNARE関連タンパク質スナピン(Snapin)、シグナル認識粒子54kDa
 タンパク質、推定JmjCドメイン含有ヒストン脱メチル化タンパク質2C、推定ATP
 依存性RNAヘリカーゼDDX11様タンパク質8、一般転写因子3Cポリペプチド1、
 トンソク様タンパク質(Tonsoku-like protein)、核膜孔複合体タ
 ンパク質Nup214、ATP依存性6-ホスホフルクトキナーゼ、血小板型、アルファ
 -エンドスルフィン、60Sリボソームタンパク質L26、DNAミスマッチ修復タンパ
 ク質Msh2、クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA結合タンパク質8、細胞分裂サイク
 ルタンパク質27ホモログ、膜貫通タンパク質43、クラスリン重鎖1、ディスインテグ
 リン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質10、タンパク質CASP、Ge
 m関連タンパク質5、リボソーム生合成タンパク質LAS1L、WDリピート含有タンパ
 ク質34、DnaJホモログサブファミリBメンバ4、チロシンタンパク質キナーゼFy
 n、活性化シグナルコインテグレート1、推定ミトコンドリア輸入内膜トランスロカーゼ
 サブユニットTim23B、ペルオキシソームアシル補酵素Aオキシダーゼ1、HLAク
 ラスII組織適合性抗原、DOアルファ鎖、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ14
 、RNAポリメラーゼII転写サブユニットのメディエータ18(Mediator o
 f RNA polymerase II transcription subuni
 t 18)、60Sリボソームタンパク質L7、ジンクフィンガタンパク質548、
 タンパク質FAM32A、熱ショックタンパク質HSP90-アルファA2、Myc関連
 ジンクフィンガタンパク質、異種核リボヌクレオタンパク質A2/B1、V型プロトンA
 TPアーゼ116kDaサブユニットaアイソフォーム4、ジンクフィンガタンパク質7
 70、タンパク質SSXT、ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質43、シ
 グナル伝達アダプタ分子2、サーヒン(Cirhin)、DTWDドメイン含有タンパク質
 1、骨形成タンパク質受容体2型、細胞質分裂タンパク質7のデディケータ(Dedic
 ator of cytokinesis protein 7)、SUMO活性化酵素
 サブユニット1、スーパーキラー殺ウイルス活性2様2、60Sリボソームタンパク質L
 15、転写伸長因子SPT6、60Sリボソームタンパク質L18a、カタラーゼ、タフ
 テリン相互作用タンパク質11、肝細胞癌由来成長因子関連タンパク質2、推定アネキシ
 ンA2様タンパク質、タンパク質輸送タンパク質Sec16A、転写伸長因子SPT5、
 スプライシング因子3Bサブユニット4、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ17B
 、プレmRNAスプライシング因子CWC22ホモログ、セリン/スレオニンタンパク質
 キナーゼmTOR、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF213、RNAポリメラー
 ゼI特異的転写開始因子RRN3、核内受容体コリプレッサ2、HLAクラスII組織適
 合性抗原、DQアルファ1鎖、核膜孔膜糖タンパク質210(Nuclear pore
 membrane glycoprotein 210)、NADHデヒドロゲナーゼ[
 ユビキノ]1ベータサブ複合体サブユニット10、リジン特異的ヒストンデメチラーゼ
 1A、チオレドキシン相互作用タンパク質、60Sリボソームタンパク質L27、推定伸
 長因子1アルファ様3、長鎖脂肪酸CoAリガーゼ4、シグナル認識粒子受容体サブユニ

10

20

30

40

50

ットアルファ、胚性幹細胞特異的 5-ヒドロキシメチルシトシン結合タンパク質、DNA
 指向RNAポリメラーゼI、II、及びIIIサブユニットRPABC5、ジストニン、
 60Sリボソームタンパク質L23a、ATPクエン酸シンターゼ、タンパク質クエーキ
 ング(Protein quaking)、ホモシステイン応答小胞体常駐ユビキチン様
 ドメインメンバ1タンパク質、トランスデューシン様エンハンサタンパク質2、ガンマイ
 ンターフェロン誘導タンパク質16、細胞質ダイニン1重鎖1、ブドウ球菌ヌクレアーゼ
 ドメイン含有タンパク質1、チオレドキシン、リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼ大
 サブユニット、ラミンB受容体、アスパラギンシンターゼ[グルタミン加水分解]、異種
 核リボヌクレオタンパク質L、カプリン-1、DNA依存性タンパク質キナーゼ触媒サブ
 ユニット、RAC-ベータセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ、複製因子Cサブユニ
 ット1、プレmRNAプロセッシング因子40ホモログA、ヘリカーゼ様転写因子、プレm
 RNAスプライシング因子RBM22、キネシン様タンパク質KIF18A、液胞タンパ
 ク質ソーティング関連タンパク質13A、ラフトリン、コイルドコイルドメイン含有タン
 パク質94、シグナル誘導増殖関連1様タンパク質2、プレmRNAプロセッシングスプラ
 イシング因子8、セリン/アルギニンリッチスプライシング因子3、T複合体タンパク質
 1サブユニットゼーター2、ペリフィリン-1、転移関連タンパク質MTA2、スパタク
 シン、異種核リボヌクレオタンパク質A/B、タンパク質RRP5ホモログ、60kDa
 熱ショックタンパク質、ミトコンドリア、タンパク質輸送タンパク質Sec61サブユニ
 ットベータ、40Sリボソームタンパク質S19、タンパク質DEK、サイクリン依存性
 キナーゼ調節サブユニット2、タンパク質ジスルフィド-イソメラーゼA3、異種核リボ
 ヌクレオタンパク質R、ラミナ関連ポリペプチド2、アイソフォームアルファ、ATPシ
 ンターゼF(0)複合体サブユニットC1、ミトコンドリア、サイトスピナーA、ジンク
 フィンガタンパク質557、ジンクフィンガタンパク質669、WDリピート含有タンパ
 ク質6、シグナル伝達兼転写活性化因子6、抗原性ペプチド輸送体1、レチノイン酸受容
 体RXR-ガンマ、真核生物翻訳開始因子2アルファキナーゼ1、CDK5調節サブユニ
 ット関連タンパク質2、三機能プリン生合成タンパク質アデノシン3、R3Hドメイン含
 有タンパク質4、WDリピート含有タンパク質27、UAP56相互作用因子、ヒストン
 アセチルトランスフェラーゼKAT8、推定tRNA N6-アデノシンスレオニルカル
 バモイルトランスフェラーゼ、デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ末端相互作用
 タンパク質2、セルピンB8、ATPシンターゼサブユニットアルファ、ミトコンドリア
 、1,4-アルファグルカン分岐酵素、ホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸
 3-キナーゼ触媒サブユニットアルファアイソフォーム、推定スレオニン-tRNAリガ
 ーゼ2、細胞質、コイルドコイルドメイン含有タンパク質127、グルコシルセラミダー
 ゼ、ATPアーゼファミリアAAドメイン含有タンパク質5、カゼインキナーゼIIサブ
 ユニットアルファ、ガンマチューブリン複合体コンポーネント2、インテグレータ複合体
 サブユニット11、KRABドメインを有するポゴトランスポーザブル因子(Pogo
 transposable element with KRAB domain)、核
 因子赤血球2関連因子2、セルピンB9、フォリクリン相互作用タンパク質2、エクスポ
 ーチン5、タンパク質輸送タンパク質Sec61サブユニットガンマ、ブレフェルジンA
 阻害グアニンヌクレオチド交換タンパク質1、荷電多胞体タンパク質5(Charged
 multivesicular body protein 5)、カルパイン小サブユ
 ニット1、PRドメインジンクフィンガタンパク質15、DnaJホモログサブファミリ
 Cメンバ11、ユビキチン結合酵素E2変異体3、精細胞周辺核RNA結合タンパク質、
 サイトゾルカルボキシペプチダーゼ1、DNA修復タンパク質RAD51ホモログ1、真
 核生物翻訳開始因子3サブユニットC様タンパク質、メチオニンアミノペプチダーゼ1、
 チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ11、タンパク質UXT、ナリジリシ
 ン、RNAポリメラーゼII転写サブユニットメディエータ13(Mediator o
 f RNA polymerase II transcription subuni
 t 13)、メラノーマ1タンパク質に存在しない(Absent in melano
 ma 1 protein)、ユビキチンカルボキシル末端ヒドrolラーゼ22、ADP糖

ピロホスファターゼ、Ras GTPアーゼ活性化タンパク質結合タンパク質1、核膜孔複合体タンパク質Nup155、ジンクフィンガタンパク質550、ジンクフィンガタンパク質674、ヌクレオポリンNUP188ホモログ、シグナル認識粒子サブユニットSRP72、オキシステロール結合タンパク質関連タンパク質8、推定カチオン輸送ATPアーゼ13A3、バンド4.1様タンパク質2、26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット13、チトクロームb-c1複合体サブユニット9、有糸分裂チェックポイントタンパク質BUB3、エキソシスト複合体コンポーネント4、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質2、チューブリンベーター4A鎖、ATP結合カセットサブファミリFメンバ3、プレmRNAスプライシング因子ATP依存RNAヘリカーゼDHX15、アクチン関連タンパク質2/3複合体サブユニット2、タンパク質FAM60A、クロモボックスタンパク質ホモログ6、スプライシング因子3Bサブユニット1、FAS関連因子2、26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット3、ヒストンデアセチラーゼ9、Fボックスのみタンパク質5 (F-box only protein 5)、ATP結合カセットサブファミリDメンバ1、V型プロトンATPアーゼサブユニットd1、基本的ホモログのエンハンサ (Enhancer of rudimentary homolog)、ATPシンターゼサブユニットイブシロン様タンパク質、ミトコンドリア、ポリアデニル酸結合タンパク質1、タンパク質OS-9、インターフェロン誘導、二本鎖RNA活性化タンパク質キナーゼ、アルファタキシリン、テトラトリコペプチドリピータンパク質9C、膜貫通emp24ドメイン含有タンパク質4、非受容体チロシンタンパク質キナーゼTYK2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼAMFR、プロテアソームサブユニットアルファタイプ2、ヌクレオリシンTIA-1アイソフォームp40、ヌクレオリシンTIAR、キネシン様タンパク質KIF20A、非特異的脂質輸送タンパク質、エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ1、FACT複合体サブユニットSSRP1、二本鎖RNA結合タンパク質スタウフェンホモログ1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ6調節サブユニット3、SUMO特異的イソペプチダーゼUSPL1, 5'-ヌクレオチダーゼドメイン含有タンパク質1、セリン/アルギニンリッチスプライシング因子6、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ17A、Aキナーゼアンカータンパク質2、ジンクフィンガタンパク質Rlf、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼSETD2、ネスプリン-2、未特性化C14orf119、サイクリンG関連キナーゼ、ペルオキシソーム膜タンパク質2、ヌクレオポリンGLE1、核膜孔複合体タンパク質Nup93、60Sリボソーム輸出タンパク質NMD3、14kDaホスホヒスチジンホスファターゼ、MKI67 FHAドメイン相互作用核小体ホスホタンパク質、キネシン関連タンパク質3、U4/U6小核リボヌクレオタンパク質Prp4、膜貫通emp24ドメイン含有タンパク質3、E3ユビキチンタンパク質リガーゼMARCH7、ミダシン (Midasin)、コイルドコイルANKリピート及びPHドメイン含有タンパク質2を含むArf-GAP (Arf-GAP with coiled-coil, ANK repeat and PH domain-containing protein 2)、ジンクフィンガタンパク質330、タンパク質FAM208B、熱ショック70kDaタンパク質14、COP9シグナロソーム複合体サブユニット6、アキシン1、プロテアソームサブユニットベータタイプ8、細胞質分裂タンパク質11のデディケーター、ミトコンドリアRho GTPアーゼ2、システインリッチPDZ結合タンパク質、エキソソーム複合体エキソヌクレアーゼRRP44、コラーゲンタイプIVアルファ3結合タンパク質、ビギリン、WDリピート含有タンパク質1、細胞質FMR1相互作用タンパク質1、真核生物翻訳開始因子3サブユニットI、上皮成長因子受容体基質15、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTopors、チューブリンベーター鎖、コヒーシンサブユニットSA-2、ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-リン酸依存性Rac交換体1タンパク質、リン脂質輸送ATPアーゼIG、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質26A、シンタキシン結合タンパク質3、中心体タンパク質CEP57L1、プレクストリンホモロジドメイン含有ファミリBメンバ2、ジンクフィンガタンパク質706、クロマチンサブファミリDメンバ2のSWI/SNF関連マトリックス関

10

20

30

40

50

連アクチン依存レギュレータ、VタイププロトンATPアーゼサブユニットE2、40S
 リボソームタンパク質S13、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体、ヌクレ
 オポリリンNup37、RNAポリメラーゼII伸長因子ELL、異種核リボヌクレオタン
 パク質F、テトラトリコペプチドリピータンパク質13、タパシン、コンデンシン-2
 複合体サブユニットD3、小胞体-ゴルジ中間体コンパートメントタンパク質3 (End
 oplasmic reticulum-Golgi intermediate co
 mpartment protein 3)、スレオニン-tRNAリガーゼ、細胞質、
 コリン/エタノールアミンホスホトランスフェラーゼ1、28Sリボソームタンパ
 ク質S17、ミトコンドリア、タンパク質Niban、ユビキチンカルボキシル末端ヒド
 ローラーゼ7、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF19A、インターロイキンエンハ
 ンサ結合因子2、移行性小胞体ATPase、核因子NF-カッパー-Bp100サブユニ
 ャット、ホスホリパーゼD2、酸性線維芽細胞成長因子細胞内結合タンパク質、アラニン-
 tRNAリガーゼ、細胞質、ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ2C、アト
 ラクチン、ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ、H3リジン-79特異的、
 ダイナミン-1様タンパク質、ピリジンヌクレオチド-ジスルフィドオキシドレダクター
 ゼドメイン含有タンパク質1、クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA結合タンパク質7、
 ポリピリミジントラクト結合タンパク質3、HLAクラスI組織適合抗原、B-52アル
 ファ鎖、細胞分裂周期関連7様タンパク質、RNAポリメラーゼII転写サブユニット1
 0のメディエータ、低酸素誘導性因子1-アルファ、転移関連タンパク質MTA3、オキ
 システロール結合タンパク質関連タンパク質3、tRNA(アデニン(58)-N(1)
)-メチルトランスフェラーゼ非触媒サブユニットTRM6、核小体複合体タンパク質4
 ホモログ、ジェミニン、クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質1様、骨格筋成
 長タンパク質中にアップレギュレート5 (Up-regulated during s
 keletal muscle growth protein 5)、インテグレータ
 複合体サブユニット3、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ6、RNA結合モチーフ
 タンパク質、X連鎖様1 (X-linked-like-1)、セリン/スレオニンプロ
 テinkinナーゼPLK1、糖タンパク質エンドアルファ-1, 2-マンノシダーゼ様タン
 パク質、低温誘導性RNA結合タンパク質、DNAミスマッチ修復タンパク質Msh6、
 セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ、サイトゾル、ストア機能性カルシウム流入
 関連調節因子 (Store-operated calcium entry-asso
 ciated regulatory factor)、FACT複合体サブユニットS
 PT16、ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼEZH1、トラフィックグ
 タンパク質粒子複合体サブユニット4、DnaJホモログサブファミリーCメンバ3、メッ
 ケリン (Meckelin)、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼpim-2、RN
 A結合タンパク質7、グルタチオンS-トランスフェラーゼMu2、タンパク質パッチホ
 モログ1 (Protein patched homolog 1)、ARF GTPa
 se活性化タンパク質GIT2、チオレドキシン関連膜貫通タンパク質2、ジンクフィン
 ガCCCHドメイン含有タンパク質18、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX47
 、真核生物翻訳開始因子2サブユニット3、AP-1複合体サブユニットベータ1、セブ
 チン6、DNAトポイソメラーゼ2アルファ、コイリン、ATPaseファミリーAAAド
 メイン含有タンパク質2、コリンリン酸シチジルトランスフェラーゼA、セリン/スレオ
 ニンタンパク質キナーゼpim-1、死関連タンパク質キナーゼ2、転写終結因子2、C
 -1-テトラヒドロ葉酸シンターゼ、細胞質、主要組織適合遺伝子複合体クラスI関連遺
 伝子タンパク質、Delta(24)-ステロールレダクターゼ、タンパク質SET、P
 PARガンマ様タンパク質1の構成的コアクチベータ、DNA複製複合体GINSタンパ
 ク質PSF1、AP-1複合体サブユニットmu-2、ドリコールリン酸マンノシルトラ
 ンスフェラーゼサブユニット1、異種核リボヌクレオタンパク質M、プラスチン-3、T
 HO複合体サブユニット2、60Sリボソームタンパク質L4、ヘキソキナーゼ-2、リ
 ボソーム結合タンパク質1、プロテアソームサブユニットベータ5型、後期促進複合体サ
 ブユニット2、タンパク質チロシンキナーゼ2ベータ、NEDD8アルティメットバスタ

10

20

30

40

50

ー1、バキュロウイルスIAPリピート含有タンパク質6、E3ユビキチンタンパク質リ
 ガーゼCBL-B、バシジン、ホスファチジルイノシトール4キナーゼタイプ2-ベータ
 、ヒストン結合タンパク質RBBP7、高移動度群タンパク質B3、リンパ球抗原75、
 推定RRN3様タンパク質RRN3P1、塩化物細胞内チャンネルタンパク質1、膜貫通e
 mp24ドメイン含有タンパク質7、ミオシン軽ポリペプチド6、プロテアソーム阻害剤
 PI31サブユニット、キネシン様タンパク質KIF20B、rRNAプロセシングタン
 パク質FCF1ホモログ、サイクリン依存性キナーゼ6、フィラミンA、複製タンパク質
 A32kDaサブユニット、ATP依存性RNAヘリカーゼDHX8、システイン及びグ
 リシンリッチタンパク質1、ER膜タンパク質複合体サブユニット2、切断刺激因子サブ
 ユニット1、エクスポーチン-2、タンパク質KIAA0100、サイクリン依存性キナ
 ーゼ阻害剤3、真核生物翻訳開始因子3サブユニットM、シグマ非オピオイド細胞内受容
 体1、DNA修復タンパク質RAD50、核膜孔複合体タンパク質Nup153、タンパ
 ク質SCO1ホモログ、ミトコンドリア、F-box/LRRリピートタンパク質3、フ
 オンウィルブランド因子、DNAヌクレオチジルエキソトランスフェラーゼ、内皮分化関
 連因子1、セリン/アルギニンリッチスプライシング因子9、推定E3ユビキチンタン
 パク質リガーゼマコリン-2、抗原KI-67、RNAポリメラーゼII転写サブユニット
 17のメディエータ、非標準ポリ(A)RNAポリメラーゼPAPD5、インターロイキ
 ン-9受容体、トラフィッキングタンパク質粒子複合体サブユニット5、マグネシウム輸
 送体タンパク質1、形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質3、膜関連チロシン及び
 スレオニン特異的cdc2阻害キナーゼ、Igカップ鎖C領域、多機能タンパク質ADE
 2、TPT1様タンパク質、AP-5複合サブユニットゼーター1、タンパク質輸送タン
 パク質Sec31A、DnaJホモログサブファミリCメンバ7、WDリピート含有タン
 パク質82、ディスコ相互作用タンパク質2ホモログA、DNA複製ライセンシング因子
 MCM5、ディスクス大ホモログ1(Disks large homolog 1)、
 ユビキチン結合酵素E2J1、核小体転写因子1、クエン酸シンターゼ、ミトコンドリ
 ア、GMPレダクターゼ2、単一IgIL-1関連受容体、スルフヒドリルオキシダー
 ゼ1、サイクリンD1結合タンパク質1、HLAクラスII組織適合抗原、DRB1-1
 5ベータ鎖、プレ-mRNAスプライシング因子ISY1ホモログ、CUGBP EL
 av様ファミリメンバ1、ガンマセクレターゼサブユニットPEN-2、チロシンプロテ
 インキナーゼBAZ1B、インフルエンザウイルスNS1A結合タンパク質、ラパマイシ
 ン複合体サブユニットLST8のターゲット、スプライシング因子3Bサブユニット2、
 インポーチンサブユニットアルファ-1、カリン-4A、炭酸脱水酵素9、CUL3媒介
 RhoA分解タンパク質のBTB/POZドメイン含有アダプタ3、メラノーマ関連抗原
 10、26Sプロテアソーム非ATPase制御サブユニット6、40Sリボソームタン
 パク質S26、長鎖-脂肪酸-CoAリガーゼ3、N6-アデノシン-メチルトランスフ
 ェラーゼサブユニットMETTL14、ユビキチン結合酵素E2H、アデニロコハク酸
 シンターゼアイソザイム2、セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ2A56
 kDa調節サブユニットイプシロンアイソフォーム、アクチン結合タンパク質IPP、マ
 イトジェン活性化プロテインキナーゼ4、チロシンプロテインホスファターゼ非受容体タ
 イプ23、ミトコンドリアキャリアーホモログ1、微小球タンパク質1(Microsp
 herule protein 1)、スプライシング因子3Bサブユニット3、カゼイ
 ンキナーゼIアイソフォームデルタ、プロテインkish-A、セイピン、CMP-N
 アセチルノイラミン酸-ベーターガラクトサミド-アルファ-2,3-シアリルトランス
 フェラーゼ2、口唇口蓋裂膜貫通タンパク質1(Cleft lip and pala
 te transmembrane protein 1)、プロテアソームサブユニッ
 トベータタイプ6、RNA結合タンパク質42、アルファエノラーゼ、非従来型ミオシン
 Ic、THO複合体サブユニット5ホモログ、溶質キャリアファミリ35メンバB1、筋
 小胞体/小胞体カルシウムATPase1、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX50、
 スプライシング因子、プロリン及びグルタミンリッチ、DDB1及びCUL4関連因子1
 1、EHドメイン含有タンパク質1、COP9シグナロソーム複合体サブユニット7a、

10

20

30

40

50

カリンー2、グルタチオンS-トランスフェラーゼA4、WDリピート含有タンパク質19、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ2、CARDを含むアポトーシス関連スペック様タンパク質、DNA損傷誘導性転写物3タンパク質、Erliin-2、DNAポリメラーゼアルファサブユニットB、甲状腺腫関連タンパク質、AP-3複合体サブユニットデルター1、拡張シナプトタグミン-2、トランスポートイン-1、NudCドメイン含有タンパク質3、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ35、プロリン及びセリンリッチタンパク質1、Hsp90コシャペロンCdc37、ユビキチン結合酵素E2S、タリン-1、キネトコアタンパク質NDC80ホモログ、インテグレート複合体サブユニット4、BRISC複合体サブユニットAbro1、フィラメント形成エンハンサー1、SET及びMYNDドメイン含有タンパク質4、ロイシンリッチPPRモチーフ含有タンパク質、ミトコンドリア、HAUSオーグミン様複合体サブユニット1、T複合体タンパク質1サブユニットゼータ、FERM、RhoGEF及びプレクストリンドメイン含有タンパク質2、マンノース-1-リン酸グアニルトランスフェラーゼアルファ、染色体フレキシブルヒンジドメイン含有タンパク質1の構造維持、Aキナーゼアンカータンパク質11、tRNAスプライシングリガーゼRtcBホモログ、姉妹染色分体凝集タンパク質PDS5ホモログA (Sister chromatid cohesion protein PDS5 homolog A)、オートファジー関連タンパク質101、ATP結合カセットサブファミリFメンバ1、アンキリンリピート及びKHドメイン含有タンパク質1、ホスホパントテノイルシステインデカルボキシラーゼ、二機能性メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ/シクロヒドロラーゼ、ミトコンドリア、ロイシンリッチリピートフライトレス相互作用タンパク質2、ADPリボシル化因子GTPアーゼ活性化タンパク質3、プレキシンB2、アンキリンリピート及びLEMドメイン含有タンパク質2、シグナル伝達兼転写活性化因子5B、DNA指向RNAポリメラーゼIサブユニットRPA2、サンオブセブンレスホモログ1 (Son of sevenless homolog 1)、フォルミン様タンパク質1、細胞骨格関連タンパク質5、DNA dC→dU編集酵素APOBEC-3F、一般転写因子3Cポリペプチド2、DCC相互作用タンパク質13アルファ、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ3、ジペプチジルペプチダーゼ8、ミオチュブラリン、ユビキチン融合分解タンパク質1ホモログ、上皮成長因子受容体基質15様1、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼN1、スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ4、推定ドリコリルピロリン酸Glc1Man9GlcNAc2アルファ-1,3-グルコシルトランスフェラーゼ、ガンマチューブリン複合体コンポーネント5、ジンクフィンガドメインタンパク質2Aに隣接するプロモドメイン、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ4調節サブユニット3A、タンパク質イッピー (yippe) 様5、タンパク質TASOR、タンパク質FAM177A1、60Sリボソームタンパク質L34、TBCCドメイン含有タンパク質1、T複合体タンパク質1サブユニットベータ、プレクチン、GDP-マンノース4,6デヒドラターゼ、タンパク質アルギニンN-メチルトランスフェラーゼ3、非従来型ミオシン-I f、TBC1ドメインファミリメンバ9B、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ10、輸送及びゴルジ組織タンパク質6ホモログ、タンパク質輸送タンパク質Sec24A、GMPシンターゼ [グルタミン加水分解]、核膜孔複合体タンパク質Nup133、SHC SH2ドメイン結合タンパク質1,3-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼタイプ2、翻訳開始因子eIF-2Bサブユニットデルタ、ユビキチン関連タンパク質2様、DNA dC→dU編集酵素APOBEC-3B、プロテアソーム活性化因子複合体サブユニット4、cAMP依存性プロテインキナーゼタイプI-アルファ調節サブユニット、6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2,6-ビスホスファターゼ4、カルシウム及びインテグリン結合タンパク質1、亜鉛輸送体ZIP6、DDB1及びCUL4関連因子15、アルファケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼFTO、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ6触媒サブユニット、U4/U6小核リボヌクレオタンパク質Prp3、推定ヘリカーゼMOV-10、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ10、CADタンパク質、インポートイン-4、フィラミンB、ジンクフィンガドメインを有する推定ヘリカーゼ、Rh

10

20

30

40

50

o GTPase 活性化タンパク質 12、プロリンリッチタンパク質 12、WD リピート
 含有タンパク質 70、ヘキソキナーゼ 1、ニスカリン、タンパク質 SPT2 ホモログ、
 バルデー・ビードル症候群 1 タンパク質、ユビキチン様ドメイン含有 CTD ホスファター
 ゼ 1、プログラム細胞死タンパク質 5、Na (+) / H (+) 交換調節補因子 NHE-R
 F1、Homs1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバ 10B、グルココルチコ
 イド調節エレメント結合タンパク質 1、ヒドロキシアシル補酵素 A デヒドロゲナーゼ、ミ
 トコンドリア、筋細胞特異的エンハンサー因子 2A、ジンクフィンガタンパク質 106、
 Rho GTPase 活性化タンパク質 35、推定 RNA 結合タンパク質 23、アナモル
 シン、後期促進複合体サブユニット 1、鞭毛内輸送タンパク質 172 ホモログ、タンパク
 質 PRRC2B、TRPM8 チャネル関連因子 1、DNA 損傷結合タンパク質 1、ORM
 1 様タンパク質 3、WD リピート含有タンパク質 18、キチナーゼドメイン含有タンパク
 質 1、タンパク質 VPRBP、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ TRIM22、テトラ
 トリコペプチドリピータンパク質 17、ニネイン (Ninein)、ゴルギンサブファ
 ミリアメンバ 4、複数の C2 及び膜貫通ドメイン含有タンパク質 1、ヌクレオシドニリン
 酸結合部分 X モチーフ 19、推定ヘリカーゼセナタキシン、ホリクリン相互作用タンパク
 質 1、Ras GTPase 活性化様タンパク質 IQGAP1、26S プロテアソーム非
 ATPase 制御サブユニット 1、F ボックスのみタンパク質 8 (F-box only
 protein 8)、メラノーマ阻害活性タンパク質 3、IQ ドメイン含有タンパク質
 D、リン酸ジヒドロキシアセトンアシルトランスフェラーゼ、タンパク質 DBF4 ホモロ
 グ A、F ボックスのみタンパク質 25、ヘルマンスキー・パドラック症候群 5 タンパク質
 、グアニンヌクレオチド結合タンパク質サブユニットベーター 5、サイトゾルホスホリパ
 ーゼ A2、60S 酸性リボソームタンパク質 P1、ATP 結合カセットサブファミリ B メ
 ンバ 7、ミトコンドリア、二重特異性マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 7
 、Lon プロテアーゼ ホモログ 2、ペルオキシソーム、プロテインビリライザー ホモログ
 、ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ SETD1A、エンドソーム / リソソ
 ームカリウムチャネル TMM175、セリン / スレオニンプロテインキナーゼ TAO2
 、細胞分裂制御タンパク質 6 ホモログ、AT リッチインタラクティブドメイン含有タンパ
 ク質 4B、転写活性化因子 BRG1、アンキリンリピート及び SOCS ボックスタンパク
 質 3、リボヌクレアーゼ P / MRP タンパク質サブユニット POP1、トランスリン関連
 タンパク質 X、ホスホトリエステラーゼ関連タンパク質、メチオニンアデノシルトランス
 フェラーゼ 2 サブユニットベータ、染色体伝達忠実度タンパク質 8 ホモログ (Chrom
 osome transmission fidelity protein 8 ho
 mo log)、カテニンアルファ-1、スプライシング因子 3A サブユニット 1、オーロ
 ラキナーゼ B、Vam6 / Vps39 様タンパク質、ケルチ様タンパク質 13、インター
 ロイキン-6 受容体サブユニットベータ、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 1
 7、タンパク質 IWS1 ホモログ、G2 / M 相特異的 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ
 、腺腫性ポリポーシスコリタンパク質 (Adenomatous polyposis
 coli protein)、フロチリン-2、カルパスタチン、サイクリン依存性キナ
 ーゼ 9、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼリスステリン、グアノシン-3', 5'-ビス (
 ニリン酸) 3'-ピロホスホヒドロラーゼ MESH1、タンパク質 PRR14L、MAP
 キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ 5、Nck 関連タンパク質 1、核膜孔糖タンパク質 p
 62、DNA 除去修復タンパク質 ERCC-6 様、ケルチリピート及び BTB ドメイン含
 有タンパク質 4、N-アセチルノイラミン酸リアーゼ、DENND ドメイン含有タンパク質
 4C、脂肪アシル CoA レダクターゼ 2、28S リボソームタンパク質 S33、ミトコン
 ドリア、RNA 結合タンパク質 4B、ジンクフィンガタンパク質 143、cAMP 応答エ
 レメントモジュレーター、WD リピート含有タンパク質 43、CTD スモールホスファタ
 ーゼ様タンパク質 2、Ras 関連 GTP 結合タンパク質 C、DNA 修復及び組換えタンパ
 ク質 RAD54B、HIV Tat 特異的因子 1、負の伸長因子 A、Rho 関連タンパク
 質キナーゼ 1、E3 ISG15-タンパク質リガーゼ HERC5、腎癌分化遺伝子 1 タ
 ンパク質、E3 ユビキチン-タンパク質リガーゼ UBR4、プロリル 4-ヒドロキシラー

10

20

30

40

50

ゼサブユニットアルファ-1、アーカメジンシン (Archaeometzincin) -
 2、EHドメイン結合タンパク質1、ヒアルロン酸媒介運動受容体、保存されたオリゴマ
 ゴルジ複合体サブユニット5、リボソームL1ドメイン含有タンパク質1、Gタンパク
 質シグナル伝達レギュレータ子10、タンパク質Jade-2、DNA指向RNAポリメ
 ラーゼIIサブユニットRPB3、電子伝達フラボタンパク質サブユニットベータ、タン
 パク質Mis18-アルファ、ホスファチジルイノシトール4-キナーゼベータ、チトク
 ロームP450 20A1、異所性 (Ectopic) P顆粒タンパク質5ホモログ、C
 CAAT/エンハンサー結合タンパク質ゼータ、MORF4ファミリー関連タンパク質1様
 1、プロテアソームサブユニットベータタイプ2、cAMP依存性プロテインキナーゼタ
 イプIベータ調節サブユニット、Rap1 GTPase-GDP解離刺激剤1、推定E
 3ユビキチンタンパク質リガーゼHERC4、タンパク質SON、プロテアソーム活性化
 因子複合体サブユニット2、CCR4-NOT転写複合体サブユニット1、DNA断片化
 因子サブユニットベータ、CREB結合タンパク質、SCANDドメイン含有タンパク質1
 、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤1C、ERI1エキソリボヌクレアーゼ3、サイクリ
 ン-I、タイトジャンクションタンパク質ZO-2、DNA指向RNAポリメラーゼII
 サブユニットRPB11-b1、保存されたオリゴマ-ゴルジ複合体サブユニット4、C
 ip1相互作用ジンクフィンガタンパク質、ニューフェリシン、サイクリン依存性キナー
 ゼ1、RCC1及びBTBドメイン含有タンパク質1、真核生物翻訳開始因子3サブユニ
 ャットH、ジンクフィンガSWIMドメイン含有タンパク質1、DNA指向RNAポリメ
 ラーゼIIサブユニットRPB4、Rhoguaninヌクレオチド交換因子2、E3ユビキチ
 ンタンパク質リガーゼTRIM37、DEPドメイン含有タンパク質1A、小核リボヌク
 レオタンパク質Sm D1、リボ多糖応答性及びベージュ様 (beige-like) ア
 ンカータンパク質、電子伝達フラボタンパク質サブユニットアルファ、ミトコンドリア、
 溶質キャリアファミリー43メンバ3、インテグリンアルファ-4、ウリジンシチジンキナ
 ーゼ様1、KHドメイン含有、RNA結合、シグナル伝達関連タンパク質1、Rhoguan
 inヌクレオチド交換因子18、ステロイド受容体RNA活性化因子1、チトクロームc
 オキシダーゼサブユニット7C、ミトコンドリア、フロチリン-1、乳癌タイプ1感受性
 タンパク質、Ral GTPase活性化タンパク質サブユニットベータ、Fボックスの
 みタンパク質22 (F-box only protein 22)、グリセロール-3
 -リン酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、プロピオニルCoAカルボキシラーゼベ
 ータ鎖、ミトコンドリア、ウトロフィン、精巣発現配列10タンパク質、SEC14様タン
 パク質1、エチルマロニルCoAデカルボキシラーゼ、HEATリピート含有タンパク質
 2、60Sリボソームタンパク質L6、ミトコンドリアダイナミクスタンパク質MID5
 1、ジンクフィンガタンパク質131、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質53
 ホモログ、推定ナトリウム結合中性アミノ酸輸送体10、KNモチーフ及びアンキリンリ
 ピートドメイン含有タンパク質2、ピリドキサル依存性脱炭酸酵素ドメイン含有タンパ
 ク質1、ピニン (Pinin)、タイプVプロトンATPaseサブユニットH、ユビキ
 チン結合酵素E2 B、核因子カップBキナーゼ相互作用タンパク質の阻害剤、二本鎖切
 断修復タンパク質rad21ホモログ、PRA1ファミリータンパク質3、DEPドメイン
 含有タンパク質1B、ATP結合カセットサブファミリーBメンバ10、ミトコンドリア、
 SHC変換タンパク質1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼPP1-ガンマ
 触媒サブユニット、真核生物翻訳開始因子2サブユニット1、後期促進複合体サブユニ
 ャット7、TATA結合タンパク質関連因子172、2'-5'-オリゴアデニル酸シターゼ
 3、LisHドメイン含有タンパク質ARMC9、アンキリンリピート及びSOCSボッ
 クスタンパク質6、DNAポリメラーゼイプシロン触媒サブユニットA、セストリン-1
 、タイプVプロトンATPアーゼ触媒サブユニットA、トリヌクレオチドリピート含有遺
 伝子6Aタンパク質、TNFAIP3相互作用タンパク質2、ホスファチジルイノシトール
 3キナーゼ調節サブユニットガンマ、TELO2相互作用タンパク質1ホモログ、ロイ
 シンリッチリピート及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質1、膜貫通emp24ド
 メイン含有タンパク質9、Fボックス/LRRリピートタンパク質5、プログラム細胞死

10

20

30

40

50

6 相互作用タンパク質、リボソーム産生因子1、エキソトシン-2、ブルーム症候群タンパク質、U1小核リボヌクレオタンパク質C、転写因子RFX3、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ34、ポリメラーゼI及び転写物放出因子、RNAポリメラーゼII転写サブユニット12のメディエータ、異種核リボヌクレオタンパク質C様1、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼATR、ニューロコンドリン、副腎皮質異形成タンパク質ホモログ、Ran GTPase活性化タンパク質1、アルファブチン-2、ペリセントリン、ヘルマンスキー・パドラック症候群4タンパク質、コリン／エタノールアミンキナーゼ、WDリピート含有タンパク質3、ペルオキシソーム膜タンパク質4、ダイナクチンサブユニット1、AP-3複合体サブユニットmu-1、アルシン、RNA結合タンパク質28、ジンクフィンガMYMタイプタンパク質3、RNAポリメラーゼII関連タンパク質1、一般転写因子3Cポリペプチド5、EHDドメイン含有タンパク質4、ハンチンチン、Set1/Ash2ヒストンメチルトランスフェラーゼ複合体サブユニットASH2、非POUドメイン含有オクタマー結合タンパク質、古代ユビキタスタンパク質1、コイルドコイルドメイン含有タンパク質93、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX27、核呼吸因子1、ファンconi貧血グループD2タンパク質、E3ユビキチンタンパク質リガーゼUHRF1、サイクリックAMP依存転写因子ATF-1、HEATRリピート含有タンパク質5B、NmrA様ファミリドメイン含有タンパク質1、テトラトリコペプチドリピータンパク質21B、イノシトール1,4,5-三リン酸受容体タイプ1、ペリリピン-2、VタイププロトンATPアーゼサブユニットC1、タンパク質NOXP20、短期一過性受容体電位チャネル1、ミトコンドリア輸入受容体サブユニットTOM22ホモログ、AP-3複合体サブユニットmu-2、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、キノンオキシドレダクターゼ、二重特異性タンパク質ホスファターゼ14、細胞分裂サイクル及びアポトーシスレギュレータタンパク質1、タンパク質PAT1ホモログ1、トロポミオシンアルファ4鎖、40Sリボソームタンパク質S15a、プレフォルジンサブユニット4、ニューロビーチン様タンパク質2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF130、カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質1、HEATRリピート含有タンパク質3、炭水化物スルホトランスフェラーゼ14、イソコリスマターゼドメイン含有タンパク質1、Rab GTPase活性化タンパク質1様、76kDaの中心体タンパク質、エキスポーチン-1、フォンウィルブランド因子Aドメイン含有タンパク質8、Ras関連タンパク質Rab-5A、MAU2染色分体凝集因子ホモログ、Kellch様タンパク質24、タンパク質FAM171B、タンパク質イッピー様1、核因子カッパBキナーゼの阻害剤サブユニットアルファ (Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha)、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX56、未特性化タンパク質C18orf8、タンパク質LLPホモログ、AP-2複合体サブユニットシグマ、マエストロ熱様リピート含有タンパク質ファミリメンバ1、核小体タンパク質9、高移動度群タンパク質20A、HLAクラスII組織適合性抗原、DRベータ3鎖、インポーチン-9、タンパク質アスダー (asunder) ホモログ、リボヌクレアーゼUK114、ジンクフィンガBEDドメイン含有タンパク質1、チロシントタンパク質キナーゼJAK1、推定RNA結合タンパク質15、AKT相互作用タンパク質、ウェルナー症候群ATP依存性ヘリカーゼ、Sonの下流に隣接するタンパク質 (Protein downstream neighbor of Son)、タンパク質アルテミス、アデノシルホモシステイナーゼ2、リガンド依存性核内受容体相互作用因子1、ケルチ様タンパク質8、アデノシルホモシステイナーゼ、DNA指向性RNAポリメラーゼI、II、及びIIIサブユニットRPABC3、転写因子25、核移行タンパク質nudC、COP9シグナロソーム複合体サブユニット1、核タンパク質TPR、中性アルファグルコシダーゼC、UPF0585タンパク質C16orf13、BTB/POZドメイン含有タンパク質KCTD3、DBF4型ジンクフィンガ含有タンパク質2、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 鉄硫黄タンパク質8、ミトコンドリア、タンパク質unc-50ホモログ、液胞膜タンパク質1、SUMO活性化酵素サブユニット2、有糸分裂チェックポイントセリン／スレオニン

10

20

30

40

50

ロテインキナーゼBUB1ベータ、EKC／KEOPS複合体サブユニットTPRKB、PRKCアポトシスWT1調節タンパク質、推定メチルトランスフェラーゼTARBP1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼHUWE1、26Sプロテアソーム非ATPase調節サブユニット8、ロイシントRNAリガーゼ、細胞質、ストリアチン（Striatin）相互作用タンパク質2、ジンクフィンガタンパク質ペガサス、A-キナーゼアンカータンパク質10、ミトコンドリア、RNAポリメラーゼIIサブユニットAC末端ドメインホスファターゼ、XP-G細胞を補完するDNA修復タンパク質（DNA repair protein complementing XP-G cells）、プロテインホスファターゼ1G、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ様2、二重特異性プロテインキナーゼCLK2、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、アクチン
 10 関連タンパク質2／3複合体サブユニット4、複製因子Cサブユニット5、ヒストンデアセチラーゼ3、40Sリボソームタンパク質S10、タンパク質unc-93ホモログB1、ナトリウム及び塩化物依存タウリン輸送体、カリナー7、動原体関連タンパク質1、ヒストン脱アセチル化酵素1、シンタキシン結合タンパク質5、スペリオリン様タンパク質、赤血球分化関連因子1、ユビキチン結合酵素E2J2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼHakai、アネキシンA5、cAMP依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ、シトクロムc、COMMドメイン含有タンパク質2、アキリン（Akirin）-1、ORM1様タンパク質1、ナトリウムチャンネル及びクラスリンリンカー1、テトラトリコペプチドリピータンパク質14、染色体タンパク質4の構造維持、BCL-6コリプレッサ、NEDD8活性化酵素E1調節サブユニット、RANBP2様及びG
 20 RIPドメイン含有タンパク質2、RNAポリメラーゼII転写サブユニット19のメディエータ、アフアディン（Afadin）、チューブリンベータ2A鎖、N-アルファアセチルトランスフェラーゼ50、起源認識複合体サブユニット1、シンタキシン結合タンパク質2、Abliインタラクター1、FERMDドメイン含有タンパク質4A、60Sリボソームサブユニット生合成タンパク質NIP7ホモログ、ドリコールリン酸マンノシルトランスフェラーゼサブユニット3、タンパク質イネーブルドホモログ（Protein enabled homolog）、F-アクチンキャッピングタンパク質サブユニットベータ、セントロメアタンパク質W、ヒストンH1.1、クルックドネック様タンパク質1（Crooked neck-like protein 1）、エキスポーチンT、コンドロイチン硫酸グルクロニルトランスフェラーゼ、78kDaグルコース調節タン
 30 パク質、X線修復交差補完タンパク質6（X-ray repair cross-complementing protein 6）、WD及びテトラトリコペプチドリピータンパク質1、DNA複製ライセンシング因子MCM3、網膜芽細胞腫様タンパク質1、アルファ-2-マクログロブリン受容体関連タンパク質、免疫グロブリン結合タンパク質1、骨髄性白血病因子2、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼNSD3、セセルニン-1、DNA dC→dU編集酵素APOBEC-3D、シンタキシン-18、WDリピータン含有タンパク質91、チューブリン特異的シャペロンA、MAP3K12結合阻害タンパク質1、スペクトリンアルファ鎖、非赤血球1、転写制御因子ATRX、核内受容体コリプレッサ1、プロテインキナーゼCデルタタイプ、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX42、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTTC3、RAB6A-GEF複
 40 合体パートナータンパク質1、B細胞受容体関連タンパク質31、ポリ（A）特異的リボヌクレアーゼPARN、翻訳開始因子eIF-2Bサブユニットイプシロン、RNA結合タンパク質8A、プレ-mRNAプロセッシング因子6、切断及びポリアデニル化特異性因子サブユニット7、39Sリボソームタンパク質L20、ミトコンドリア、メラノーマ関連抗原F1、リジン特異的デメチラーゼ2B、翻訳因子GUF1、ミトコンドリア、V型プロトンATPaseサブユニットE1、60Sリボソームタンパク質L9、アクチン関連タンパク質2／3複合サブユニット5、プレフォルジンサブユニット6、セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ、ミトコンドリア、インターフェロンアルファ誘導タンパク質6、貪食及び細胞運動性タンパク質2（Engulfment and cell m
 50 otility protein 2）、転写開始因子IEEサブユニットベータ、Fボ

10

20

30

40

50

ックスのみタンパク質 21、チトクローム c オキシダーゼサブユニット 7 A 関連タンパク
 質、ミトコンドリア、NFKB のミトコンドリアユビキチンリガーゼ活性化因子 1 (M i
 t o c h o n d r i a l u b i q u i t i n l i g a s e a c t i v a t o r o
 f N F K B 1)、NAD (P) H デヒドロゲナーゼ [キノン] 1、リジン特異的デメ
 チラーゼ 5 D、主要ファシリテータースーパーファミリドメイン含有タンパク質 12 (M
 a j o r f a c i l i t a t o r s u p e r f a m i l y d o m a i n - c o n t
 a i n i n g p r o t e i n 12)、カゼインキナーゼ II サブユニットベータ、S
 e c 1 ファミリドメイン含有タンパク質 1、受容体発現増強タンパク質 3、動原体タンパ
 ク質 N u f 2、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼマコリン-1、推定 ATP 依存 RNA
 ヘリカーゼ D H X 37、エキソソーム複合体コンポーネント R R P 41、血管新生関連遊
 走細胞タンパク質 (A n g i o - a s s o c i a t e d m i g r a t o r y c e l l
 p r o t e i n)、トランス-3-ヒドロキシ-ループロリンデヒドラターゼ、ジンクフ
 ィングドメイン 2 を有するヘリカーゼ、ファンconi 貧血群 I タンパク質、ペスカジロホモ
 ログ、核小体及び紡錘体関連タンパク質 1、網膜芽腫関連タンパク質、DNA 修復タンパ
 ク質 X R C C 2、デルリン-1 (D e r l i n - 1)、DNA (シトシン-5) -メチル
 トランスフェラーゼ 3 A、推定ロフィリン-2 様タンパク質 R H P N 2 P 1、T R A F 2
 及び N C K 相互作用タンパク質キナーゼ、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ 6、メチルステ
 ロールモノオキシゲナーゼ 1、タンパク質 H I R A、推定リン脂質輸送 ATP アーゼ I F
 、インテグレート複合体サブユニット 12、シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニッ
 ト S E C 11 C、ソロリン、ヒストン H 2 B タイプ 1-K、インテグレート複合体サブユ
 ニット 8、T o l l 相互作用タンパク質、アミロイドタンパク質結合タンパク質 2、18
 2 k D a タンキラーゼ 1 結合タンパク質、細胞質 F M R 1 相互作用タンパク質 2、熱ショ
 ックタンパク質 105 k D a、クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA 結合タンパク質 2、
 26 S プロテアーゼ調節サブユニット 10 B、ジンクフィンガ M Y N D ドメイン含有タン
 パク質 11、一般転写因子 I I H サブユニット 5、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラ
 ーゼ 19、セレート RNA エフェクタ分子ホモログ、R a s G T P a s e 活性化タンパ
 ク質-結合タンパク質 2、熱ショック 70 k D a タンパク質 4、コアトマーサブユニット
 ベータ、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1 アルファサブ複合体サブユニット 1
 3、D D B 1 及び C U L 4 関連因子 10、負の伸長因子 E、コイルドコイルドメイン含有
 タンパク質 66、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ M G R N 1、W D リピート含有タン
 パク質 36、非従来型ミオシン I e、P H D ドメインロイシンリッチリピート含有タンパ
 ク質ホスファターゼ 1、パキシリン、キネシン様タンパク質 K I F 21 A、2'、3'-環状
 ヌクレオチド 3'-ホスホジエステラーゼ、タンパク質 F A M 192 A、プロテアソーム
 サブユニットベータタイプ 4、ソーティングネキシン-14、クリュッペル様因子 6、ト
 ロポモジュリン-3、核内受容体結合タンパク質、窒素パーミアーゼレギュレーター 2 様
 タンパク質、O T U ドメイン含有タンパク質 5、ヒストン結合タンパク質 R B B P 4、ソ
 ーティングネキシン-24、ポリ (r C) 結合タンパク質 2、液胞融合タンパク質 C C Z
 1 ホモログ、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ D D X 19 B、伸長因子 1-ガンマ、アデニ
 ル酸シクラーゼタイプ 3、M I C O S 複合体サブユニット M I C 19、フェリチン軽鎖、
 グルタレドキシン-3、プレ B 細胞白血病転写因子 3、A P - 2 複合体サブユニットアル
 ファ-1、40 S リボソームタンパク質 S 24、mRNA デキャッピングタンパク質 3 の
 エンハンサ、神経芽細胞腫増幅配列、プロテインホスファターゼ 1 調節サブユニッ
 ト 7、エキソソームコンポーネント 10、サイクリン依存性キナーゼ 14、転座タンパク
 質 S E C 62、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマの構成的コアクチベータ、
 タンパク質 S C A F 11、R h o G T P a s e 活性化タンパク質 21、アルファブチン
 -1、A P - 2 複合体サブユニット mu、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 36
 、グルタチオン S-トランスフェラーゼカップ 1、ケルチリピート及び B T B ドメイン含
 有タンパク質 7、カルシウムホメオスタシス小胞体タンパク質、RNA ポリメラーゼ II
 関連タンパク質 3、ジンクフィンガ E ボックス結合ホメオボックス 1、ダイニン軽鎖 1、
 細胞質、39 S リボソームタンパク質 L 2、ミトコンドリア、フィゲチン様タンパク質 1

10

20

30

40

50

(Fidgetin-like protein 1)、WDリピート含有タンパク質 4
 6、エキソソーム複合体コンポーネント RRP 40、ユビキノール-チトクローム c レダ
 クターゼ複合体アセンブリ因子 1、アンチザイム阻害剤 1、トランスケトラーゼ、炭水化
 物スルホトランスフェラーゼ 10、Lanc 様タンパク質 1、ヒストン H2A、V、E3
 ユビキチンタンパク質リガーゼ TRIP12、非従来型ミオシン VI、インテグリン結合
 タンパク質キナーゼ、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ WNK1、セントロメアプ
 ロテイン M、アンキリンリピートファミリアタンパク質 2、小伸長複合体サブユニット 1
 (Little elongation complex subunit 1)、デオ
 キシヌクレオシド三リン酸トリホスホヒドロラーゼ SAMHD1、ラノステロール 14-
 アルファデメチラーゼ、NADH デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1 ベータサブ複合体サ
 ブユニット 4、TFIIH 基礎転写因子複合体ヘリカーゼ XPD サブユニット、チミジン
 キナーゼ、サイトゾル、ペルオキシレドキシン-6、LYR モチーフ含有タンパク質 1、
 SWI/SNF 複合体サブユニット SMARCC2、リジン特異的ヒストンデメチラーゼ
 1B、誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質 Mcl-1、V タイププロトン ATPase
 16 kDa プロテオリビッドサブユニット、HLA クラス II 組織適合抗原、DP アルファ
 1 鎖、ATP シンターゼサブユニット g、ミトコンドリア、インターフェロン調節因子
 9、切断及びポリアデニル化特異性因子サブユニット 2、セントリン特異的プロテアーゼ
 6、ジンクフィンガ CCC HD メイン含有タンパク質 4、スクアレンモノオキシゲナーゼ
 、RNA シチジンアセチルトランスフェラーゼ、リボヌクレアーゼ阻害剤、UDP-グル
 コース：糖タンパク質グルコシルトランスフェラーゼ 2、二機能性アポトーシスレギュレ
 ータ、クロマチンサブファミリアメンバ 1 の SWI/SNF 関連マトリックス関連アクチ
 ン依存性レギュレータ、ジンクフィンガタンパク質 302、ホスファチジルイノシトール
 4-リン酸 5-キナーゼタイプ 1 アルファ、膜貫通 emp 24 ドメイン含有タンパク質 1
 0、ホスファチジルイノシトール結合クラスリンアセンブリタンパク質、DnaJ ホモロ
 グサブファミリアメンバ 14、エズリン、モエシン、転写伸長因子 B ポリペプチド 2、小
 キネトコア関連タンパク質 (Small kinetochore-associated protein)、RANBP2 様及び GRIIP
 ドメイン含有タンパク質 1、ミトコ
 ンドリア分裂 1 タンパク質、スプライセオソーム RNA ヘリカーゼ DDX39B、活性化
 シグナルコインテグレータ 1 複合サブユニット 2、線維芽細胞成長因子受容体 1、60S
 リボソームタンパク質 L7 様 1、チロシンタンパク質キナーゼ JAK2、複製因子 C サブ
 ユニット 2、SAGA 関連因子 29、B 細胞リンカータンパク質、クロマチンサブファミ
 リアメンバ 5 の SWI/SNF 関連マトリックス関連アクチン依存性レギュレータ、Myc
 癌原遺伝子タンパク質、翻訳制御腫瘍タンパク質、バキュロウイルス IAP リピート含
 有タンパク質 2、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ Chk1、40S リボソームタ
 ンパク質 S9、ガラクトシルガラクトシルキシロシルタンパク質 3-ベーターグルクロ
 シルトランスフェラーゼ 3、BRISC 及び BRCA1-A 複合体メンバ 1、クロマチン
 サブファミリアメンバの SWI/SNF 関連マトリックス関連アクチン依存性調節因子 3
 、チロシン tRNA リガーゼ、細胞質、ラパマイシン複合体 2 サブユニット MAPKAP
 1 のターゲット、90 kDa 熱ショックタンパク質 ATPase ホモログ 1 の活性化因子
 、クラス E 塩基性ヘリックスループヘリックスタンパク質 40、60S リボソームタン
 パク質 L27a、繊毛及び鞭毛関連タンパク質 20、ポリリボヌクレオチド 5'-ヒドロキ
 シルキナーゼ Clp1、エロンゲーター複合体タンパク質 3、ノーダルモジュレーター 2
 、低密度リボタンパク質受容体アダプタータンパク質 1、タンパク質 FAM136A、セ
 レノプロテイン T、cAMP 依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットベータ、小 ED
 RK リッチ因子 2、A-キナーゼアンカータンパク質 13、レニン受容体、染色体配列保
 持リンタンパク質 1、RNA ポリメラーゼ II 転写サブユニット 27 のメディエータ、ジ
 ンクフィンガ及び BTB ドメイン含有タンパク質 40、プロテイン FAM3C、シュード
 ウリジル酸シンターゼ 7 ホモログ、サイクリン依存性キナーゼ 11A、サイクリン依存性
 キナーゼ 11B、ジンクフィンガ FYVE ドメイン含有タンパク質 16、サイクリック A
 MP 依存転写因子 ATF-6 ベータ、ブリッジングインテグレーター 3、26S プロテア

10

20

30

40

50

ソーム非ATPase調節サブユニット11、RNA結合タンパク質43、セリン／スレオニンプロテインキナーゼChk2、60Sリボソームタンパク質L13a、G2／有糸分裂特異的サイクリンB2、トリプトファン-tRNAリガーゼ、ミトコンドリア、Bリンパ球抗原CD19、アストロタクチン-2、RabGDP解離阻害剤ベータ、非従来型ミオシン-Id、ニップトB様タンパク質(Nipped-B-like protein)、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRAD18、運動性精子ドメイン含有タンパク質2、微小管関連タンパク質RP／EBファミリメンバ1、DNA複製ライセンスング因子MCM2、メチオニンシンターゼレダクターゼ、ロイシンリッチリピート含有タンパク質58、プロテアソームアセンブリシャペロン2、ニューロギジン、40Sリボソームタンパク質S7、PRELIDメイン含有タンパク質3B、サイクリン-T1、ドリコ
 リルージホスホオリゴ糖タンパク質グリコシルトランスフェラーゼ48kDaサブユニット、大プロリンリッチタンパク質BAG6、ミオシン-7B、DnaJホモログサブファミリBメンバ5、核因子インターロイキン3調節タンパク質、Ras関連タンパク質Rab-7a、フィジー関連タンパク質ホモログ、CUGBP Elav様ファミリメンバ2、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼPAK2、セリン／スレオニン／チロシン相互作用様タンパク質1、モノカルボキシレート輸送体7、オキシステロール結合タンパク質関連タンパク質9、DnaJホモログサブファミリAメンバ1、コピン8、フォークヘッドボックスプロテインK2、RNAポリメラーゼIIサブユニットA C末端ドメインホスファターゼSSU72、アルファガラクトシダーゼA、Mis18結合タンパク質1、デスミン、DNA-(アプリン又はアピリミジン部位)リアーゼ、tRNA(シトシン(34)-C(5))-メチルトランスフェラーゼ、コンデンシン-2複合体サブユニットH2、タンパク質C10、TRAF3相互作用JNK活性化モジュレーター、真核生物翻訳開始因子3サブユニットE、TCF3融合パートナー、無機ピロホスファターゼ、LBHDメイン含有タンパク質1、NADHデヒドロゲナーゼ[ユビキノ]1ベータサブ複合体サブユニット11、ミトコンドリア、ユビキリン-2、ガンマタキシリン、ジーN-アセチルチトビアーゼ、ソーティングネキシン-17、Ras関連GTP結合タンパク質A、トロポミオシンアルファ-3鎖、テトラトリコペプチドリピータンパク質39C、オーロラキナーゼA、ヒストンH2Bタイプ2-E、ソルビトールデヒドロゲナーゼ、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼNek6、U3小核リボヌクレオタンパク質タンパク質MPP10、60Sリボソームタンパク質L31、インポーチン-8、複製因子Cサブユニット4、推定ポリコム群タンパク質ASXL1、タンパク質PML、DNA指向RNAポリメラーゼI、II、及びIIIサブユニットRPABC2、翻訳活性化因子GCN1、ジंकフィンガタンパク質195、脆弱X精神遅滞症候群関連タンパク質1、二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1A、インテグレーター複合体サブユニット1、RNAシュドウリジル酸シンターゼドメイン含有タンパク質4、ホスデューシン様タンパク質3、ゴルジリントタンパク質3、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(I)／G(S)／G(O)サブユニットガンマー5、軟骨関連タンパク質、ユビキチン関連ドメイン含有タンパク質2、異種核リボヌクレオタンパク質Q、セマフォリン-7A、ペンタトリコペプチドリピータンパク質3、ミトコンドリア、Eg19ホモログ2、パーキンソン病7ドメイン含有タンパク質1、核膜孔複合体タンパク質Nup98-Nup96、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ、BTB／POZドメイン含有タンパク質KCTD20、チューブリンガンマー1鎖、LYRモチーフ含有タンパク質2、NF-カッパーB阻害剤ベータ、キネシン様タンパク質KIF18B、ヒストンデアセチラーゼ5、HCLS1関連タンパク質X-1、40Sリボソームタンパク質S4、Xアイソフォーム、E3ユビキチンタンパク質リガーゼMARCH6、ケルチ様タンパク質20、末端ウリジルトランスフェラーゼ4、TNF受容体関連因子1、DnaJホモログサブファミリBメンバ12、E3ユビキチンタンパク質リガーゼUBR5、DNAメチルトランスフェラーゼ1関連タンパク質1、ジंकフィンガMIZドメイン含有タンパク質1、アポトーシス阻害剤5、39Sリボソームタンパク質L55、ミトコンドリア、リン酸キャリアタンパク質、ミトコンドリア、ホルミン結合タンパク質1、Fボックスのみタン

10

20

30

40

50

パク質 33、タンパク質ーリジンNーメチルトランスフェラーゼ E E F 2 K M T、成長因子受容体結合タンパク質 2、60Sリボソームタンパク質 L 23、神経上皮細胞形質転換遺伝子1タンパク質、イソロイシンー tRNAリガーゼ、細胞質、未特性化タンパク質 K I A A 1 5 5 1、60Sリボソームタンパク質 L 30、タンパク質 B R I C K 1、タンパク質 P R R C 2 C、細胞骨格関連タンパク質 2 様、サイクリン依存性キナーゼ 1 2、コールドショックドメイン含有タンパク質 E 1、真核生物翻訳開始因子 4 H、細胞分裂サイクル 5 様タンパク質、リソソーム関連オルガネラ複合体 1 サブユニット 1 の生合成、ベータカテニン様タンパク質 1、60Sリボソームタンパク質 L 37 a、ペルオキシソーム多官能酵素タイプ 2、ユビキチン 40Sリボソームタンパク質 S 27 a、R A D 5 0 相互作用タンパク質 1、ダイナミン結合タンパク質、ジホスホイノシトールポリホスフェートホスホヒドロラーゼ 1、ジホスホイノシトールポリホスフェートホスホヒドロラーゼ 2、コアトマーサブユニットベータ'、プラコフィリンー 4、tRNAシュードウリジンシターゼ様 1、タンパク質 E R G I C - 5 3、Fボックスのみタンパク質 3、A T P シンターゼミトコンドリア F 1 複合体アセンブリ因子 1、tRNA (グアニン (26) - N (2))ージメチルトランスフェラーゼ、ポリ [A D P - リボース] ポリメラーゼ 3、ドレブリン様タンパク質、Y E A T S ドメイン含有タンパク質 4、ソーティングネキシンー 3、銅輸送タンパク質 A T O X 1、U 3 小核小体 RNA 関連タンパク質 1 4 ホモログ A、アセト乳酸シンターゼ様タンパク質、イノシンー 5'ーリン酸デヒドロゲナーゼ 2、膜貫通タンパク質 107、ミトコンドリア輸入受容体サブユニット T O M 5 ホモログ、リボソーム生合成タンパク質 W D R 1 2、W D リピート含有タンパク質 74、104 k D a の中心体タンパク質、推定 E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ T R I M 8、U P F 0 7 6 9 タンパク質 C 2 1 o r f 5 9、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ痒み (I t c h y) ホモログ、ユビキリンー 1、フェリチン重鎖、一本鎖 DNA 結合タンパク質 2、G Y F ドメイン含有タンパク質 2 を含む P E R Q アミノ酸リッチ、転写アダプター 1、ジンクフィンガタンパク質 296、U V 刺激足場タンパク質 A、W D リピート含有タンパク質 63、プログラム細胞死タンパク質 6、W D リピート含有タンパク質 62、ベータパルビン、D n a J ホモログサブファミリ A メンバ 2、タンパク質 s e l - 1 ホモログ 1、H L A クラス I I 組織適合性抗原、D R B 1 - 1 1 ベータ鎖、レチノイン酸受容体アルファ、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質 51 ホモログ、ミスシェイパン (M i s s h a p e n) 様キナーゼ 1、アルギニンーグルタミン酸ジペプチドリピータンパク質、マンガン輸送 A T P アーゼ 13 A 1、ミオチュブラリン関連タンパク質 10、二本鎖 RNA 特異的アデノシンデアミナーゼ、アデニル酸シクラーゼタイプ 6、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 6 C、N - アルファーアセチルトランスフェラーゼ 30、C O P 9 シグナロソーム複合体サブユニット 2、細胞分裂サイクル関連タンパク質 2、ジンクフィンガタンパク質 697、テロメア保護タンパク質 1、ウリジンニリン酸グルコースピロホスファターゼ、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 48、RNA 結合タンパク質 E W S、即時型早期応答遺伝子 5 タンパク質、P C I ドメイン含有タンパク質 2、M A P 7 ドメイン含有タンパク質 1、60Sリボソームタンパク質 L 18、W D リピート及びコイルドコイル含有タンパク質 C 2 o r f 44、カナダブチン、二本鎖 RNA 結合タンパク質スタウフェンホモログ 2、Fボックスのみタンパク質 11、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ C H F R、異種核リボヌクレオタンパク質 U 様タンパク質 2、カテプシン Z、M O B キナーゼ活性化因子 1 A、リジン特異的デメチラーゼ 5 C、リジン特異的デメチラーゼ 5 A、推定カチオン輸送 A T P a s e 13 A 4、セントリン特異的プロテアーゼ 5、S R R 1 様タンパク質、上皮成長因子受容体キナーゼ基質 8、細胞質ダイニン 1 軽中間鎖 1、ジンクフィンガタンパク質 619、脂肪アシル C o A レダクターゼ 1、N H P 2 様タンパク質 1、RNA 結合タンパク質 27、RNA 結合タンパク質 26、ゲラニルゲラニルピロリン酸シンターゼ、ミオシンホスファターゼ R h o 相互作用タンパク質、プロテインキナーゼ C デルタ結合タンパク質、ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質 1、インターフェロン関連発生レギュレータ 1、G P I マンノシルトランスフェラーゼ 3、ユビキチン様タンパク質 7、エクスポーチンー 6、男性特異的致死 3 ホモログ、フラップエンドヌクレアーゼ 1、

10

20

30

40

50

伸長因子1 アルファ1、COP9シグナロソーム複合体サブユニット3、HIG1ドメインファミリーメンバ2A、ミトコンドリア、3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ1、ナトリウム結合中性アミノ酸輸送体2、鞭毛内輸送タンパク質81ホモログ、切断及びポリアデニル化特異性因子サブユニット3、57kDaの中心体タンパク質、インターフェロン刺激遺伝子20kDaタンパク質、DNA指向RNAポリメラーゼIIサブユニットRPB2、タンパク質キントウン(kintoun)、ロイシンリッチリピート含有タンパク質20、推定18SrRNA(グアニン-N(7))-メチルトランスフェラーゼ、異種核リボヌクレオタンパク質A3、膜貫通タンパク質263、グルタチオンS-トランスフェラーゼP、アデニロコハク酸リアーゼ、ER膜タンパク質複合体サブユニット1、JmjCDドメイン含有タンパク質8、AN1タイプジンクフィンガタンパク質5、カリナーゼ3、MICO5複合体サブユニットMIC27、セレノプロテインH、セントロメアタンパク質H、ベータヘキササミニダーゼサブユニットアルファ、亜鉛ホスホジエステラーゼELACタンパク質2、BRCA1-A複合体サブユニットBRE、SRSFタンパク質キナーゼ1、インスリン様成長因子2mRNA結合タンパク質2、コイルドコイルドメイン含有タンパク質85B、55kDaの中心体タンパク質、COMMドメイン含有タンパク質4、14-3-3タンパク質シート、アルマジロリピート含有X連鎖タンパク質3、非特性化タンパク質C6orf226、DNA指向RNAポリメラーゼIサブユニットRPA1、シンタキシン結合タンパク質1、小核リボヌクレオタンパク質SmD2、T-複合体タンパク質1サブユニットデルタ、ヌクレオフォスミン、セリン/アルギニン反復マトリックスタンパク質2、PC4及びSFRS1相互作用タンパク質、ナリジリン(N-アルギニン二塩基性転換酵素)、アイソフォームCRA_d、ラギュレーター(Ragulator)複合体タンパク質LAMTOR4、ゴルギンサブファミリーBメンバ1、E3SUMOタンパク質リガーゼPIAS3、プロヒビチン、マスパルジン、クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA結合タンパク質6、V型プロトンATPアーゼサブユニットD、タペリン、コロニン-1C、インポーチンサブユニットアルファ-4、プレmRNAプロセシング因子19、一本鎖DNA結合タンパク質、ミトコンドリア、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質33A、STAGA複合体65サブユニットガンマ、Fボックスのみタンパク質38、タンパク質C-ets-1、DNA修復エンドヌクレアーゼXPF、クラスリン軽鎖A、成長タンパク質4の阻害剤、タンパク質zer-1ホモログ、アポリボタンパク質L2、セリン/アルギニン関連タンパク質53、転写開始因子IIB、Rasサプレッサタンパク質1、V型プロトンATPアーゼ116kDaサブユニットaアイソフォーム1、スカベンジャー受容体クラスBメンバ1、インポーチン-11、周期的トリプトファンタンパク質1ホモログ、セクエストソーム-1、DNA複製ライセンスング因子MCM6、ループスLaタンパク質、40Sリボソームタンパク質S2、DNA指向RNAポリメラーゼI、II、及びIIIサブユニットRPABC4、二重特異性タンパク質キナーゼCLK3、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTIM50、サイクリン依存性キナーゼ7、インターロイキンエンハンサー結合因子3、ポリ(U)結合スプライシング因子PUF60、Fc受容体様A、異種核リボヌクレオタンパク質H、核小体複合体タンパク質2ホモログ、DNAトポイソメラーゼ1、真核生物開始因子4A-II、内部動原体タンパク質、ZW10インタラクター、イブシロンサルコグリカン、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼA6、転写因子E2F7、GDP-L-フコースシンターゼ、ラント関連転写因子3、クロモドメインヘリカーゼ-DNA結合タンパク質4、SRAステムループ相互作用RNA結合タンパク質、ミトコンドリア、ポリ[ADPriボース]ポリメラーゼ9、ジンクフィンガタンパク質451、コアトマーサブユニットゼーター1、真核生物翻訳開始因子4B、死関連タンパク質キナーゼ3、ロイシンリッチリピート含有タンパク質47、グアニル酸結合タンパク質1、アクチン関連タンパク質2/3複合サブユニット1B、プロテアソーム成熟タンパク質、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX41、一般小胞輸送因子p115、SH2ドメイン含有タンパク質3C、ポリアデニル酸結合タンパク質相互作用タンパク質1、ヒストンH3.1、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX6、ポリ(rC)結合タンパク質1、ス

10

20

30

40

50

テロイドホルモン受容体 E R R 1、細胞骨格関連タンパク質 4、インテグリンベーター 7、真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット A、F ボックスのみタンパク質 7、G P N ループ G T P a s e 2、メラノーマ関連抗原 1 2、基本的なロイシンジッパー及び W 2 ドメイン含有タンパク質 2、ストマチン様タンパク質 3、コンデンシン複合体サブユニット 1、セブチン-1 1、グルタミン依存 N A D (+) シンターゼ、ミトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ 5、ユビキチン様修飾因子活性化酵素 1、ディスコ相互作用タンパク質 2 ホモログ B、H L A クラス I 組織適合性抗原、A-2 4 アルファ鎖、インテグレート複合体サブユニット 2、U P F 0 4 2 8 タンパク質 C X o r f 5 6、M M S 1 9 ヌクレオチド除去修復タンパク質 ホモログ、A F 4 / F M R 2 ファミリメンバ 4、R a s 関連 C 3 ボツリヌス毒素基質 1、骨形成タンパク質受容体タイプ 1 B、マルチプル表皮成長因子様ドメインタンパク質 8、ケラチン、I I 型細胞骨格 1、腫瘍抑制因子候補 3、R h o G T P a s e 活性化タンパク質 2 4、核核酸結合タンパク質 C 1 D、ペカネックス (P e c a n e x) 様タンパク質 1、腫瘍で優先的に発現するメラノーマ抗原、R N A エキソヌクレアーゼ 4、Y T H ドメイン含有ファミリタンパク質 2、推定二機能性メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ/シクロヒドロラーゼ 2、H L A クラス I 組織適合性抗原、A-2 9 アルファ鎖、ユビキチン様タンパク質 I S G 1 5、N-アセチルトランスフェラーゼ 8、タンパク質ブルーンホモログ 2、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスリン酸 3-キナーゼ触媒サブユニットデルタアイソフォーム、グルタチオンペルオキシダーゼ 1、デルモカイン、P R E L I D ドメイン含有タンパク質 1、ミトコンドリア、推定 W A S タンパク質ファミリホモログ 3、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニット T i m 2 3、S L A M ファミリメンバ 6、推定ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ F A F-Y、アネキシン A 3、微小管関連タンパク質 1 B、グリオキシル酸レダクターゼ/ヒドロキシビルビン酸レダクターゼ、4 0 S リボソームタンパク質 S 4、Y アイソフォーム 1、推定 A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ D D X 4、E H ドメイン含有タンパク質 2、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 4 5、トリヌクレオチドリピート含有遺伝子 1 8 タンパク質、アルドケトレダクターゼファミリ 1 メンバ C 1、タンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 3 5、フリズルド (F r i z z l e d)-2、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ H E C T D 1、V 型プロトン A T P a s e サブユニット S 1、ペルオキシソーム膜タンパク質 P E X 1 6、プロインターロイキン-1 6、アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ、H s c 7 0 相互作用タンパク質、Y E A T S ドメイン含有タンパク質 2、タンパク質アルギニン N-メチルトランスフェラーゼ 1、サイクリック A M P 応答エレメント結合タンパク質 3 様タンパク質 2、溶質キャリアファミリ 2 5 メンバ 4 6、一般転写因子 I I-I、4 0 S リボソームタンパク質 S 3 0、2'-5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 1、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1 アルファサブ複合体サブユニット 1、レチクロカルビン 1、S-アデノシルメチオニンシンターゼアイソフォームタイプ 1、メンブラリン、ダイナミン様 1 2 0 k D a タンパク質、ミトコンドリア、成長ホルモン誘導性膜貫通タンパク質、熱ショック関連 7 0 k D a タンパク質 2、真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット B、R a s 特異的グアニンヌクレオチド放出因子 1、電圧依存性アニオン選択的チャネルタンパク質 2、タンパク質 u n c-1 3 ホモログ D、ゴルジ体タンパク質 1、真核生物翻訳開始因子 6、推定リボヌクレアーゼ Z C 3 H 1 2 D、ラギュレーター複合体タンパク質 L A M T O R 1、リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼサブユニット M 2 B、ジンクフィンガタンパク質 6 3 8、B リンパ球及び T リンパ球アテニユエータ、C D 4 4 抗原、コルドンブルータンパク質様 1 (C o r d o n-b l e u p r o t e i n-l i k e 1)、C C ケモカイン受容体タイプ 7、ラギュレーター複合体タンパク質 L A M T O R 3、I g G 受容体 F c R n 大サブユニット p 5 1、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ L A T S 1、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ C H I P、T 細胞活性化 R h o G T P a s e 活性化タンパク質、血小板内皮細胞接着分子、T B C 1 ドメインファミリメンバ 2 2 A、小胞体常駐タンパク質 4 4、脂肪分解刺激リポタンパク質受容体、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、シスタチン C、R a s 関連タンパク質 R a b-1 1 A、カドヘリン E G F L A G 7 パス G 型受容体 1 (C a d h

er in EGF LAG seven-pass G-type receptor

1)、腫瘍タンパク質p53誘導性タンパク質11、短鎖デヒドロゲナーゼ／レダクターゼ3、推定リボソーム生合成タンパク質RLP24、セルロプラスミン、セラミドグルコシルトランスフェラーゼ、ジストロフィン、未特性化タンパク質CXorf21、MyoDファミリー阻害剤ドメイン含有タンパク質、オブスキュリン様タンパク質1 (Obscuring-like protein 1)、ベータ1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼ1、原形質膜カルシウム輸送ATPアーゼ1、小胞関連膜タンパク質3、タンパク質CDV3ホモログ、ペルオキシレドキシン-1、メチルトランスフェラーゼ様タンパク質7A、HLAクラスII組織適合性抗原、DOベータ鎖、受容体型チロシン-プロテインホスファターゼアルファ、ATP結合カセットサブファミリーAメンバ6、14-3-3プロテインベータ／アルファ、グリコシルトランスフェラーゼ8ドメイン含有タンパク質1、セリンインコーポレーター3、NACHT、LRR及びPYDドメイン含有タンパク質2、バキュロウイルスIAPリピート含有タンパク質5、アルファーマンノシダーゼ2、DnaJホモログサブファミリーCメンバ5、Fasアポトシス阻害分子3、HLAクラスII組織適合性抗原、DMアルファ鎖、異種核リボヌクレオタンパク質A1様2、転写調節タンパク質BACH2、ジンクフィンガタンパク質107、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX46、キヌレニナーゼ、インターロイキン-4受容体サブユニットアルファ、ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ1、フィブロモジュリン、細胞周囲物質1タンパク質 (Pericentriolar material 1 protein)、60Sリボソームタンパク質L3、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー付着1タンパク質、ATリッチインタラクティブドメイン含有タンパク質5B、炭水化物スルホトランスフェラーゼ2、ケルチ様ECH関連タンパク質1、DmX様タンパク質1、14-3-3タンパク質ゼータ／デルタ、プレキシシンB3、伸長因子Tu、ミトコンドリア、プロトカドヘリン-9、モノグリセリドリパーゼ、アフアジン及びアルファアクチニン結合タンパク質、血小板糖タンパク質4、膜貫通タンパク質C16orf54、カリン関連NEDD8解離タンパク質1、プロリン及びセリンリッチタンパク質2、プロカテプシンH、RUN及びFYVEドメイン含有タンパク質1、ニューロフィブロミン、ロイコシアリン、アレスチンドメイン含有タンパク質4、TP53標的遺伝子5タンパク質、ビタミンD結合タンパク質、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバ13C、リン酸調節中性エンドペプチダーゼ、インターロイキン-1ベータ、インターロイキン-17受容体A、推定熱ショック70kDaタンパク質7、チトクロームbアスコルビン酸依存性タンパク質3、小胞関連膜タンパク質1、Ras GTPase活性化タンパク質nGAP、BRCA2及びCDKN1A相互作用タンパク質、Rab GTPアーゼ活性化タンパク質1、メラノーマ関連抗原C2、CCモチーフモカイン3、Igガンマー1鎖C領域、血清アルブミン、基底膜特異的ヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質、プロテインホスファターゼ1M、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(I)／G(S)／G(T)サブユニットベータ-1、HLAクラスII組織適合性抗原、A-23アルファ鎖、ジンクフィンガタンパク質ZPR1、チトクロームcオキシダーゼアセンブリ因子3ホモログ、ミトコンドリア、Rho-GAPドメイン、ANKリピート及びPHドメイン含有タンパク質1を有するArf-GAP、ケラチン、タイプI細胞骨格9、アニオン交換タンパク質2、腫瘍感受性遺伝子101タンパク質、A-キナーゼアンカータンパク質1、ミトコンドリア、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ様タンパク質、ヌクレオソームリモデリング因子サブユニットBPTF、セントリン-3、ウリジンシチジンキナーゼ2、イソバレリルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、アルキルジヒドロキシアセトンリン酸シンターゼ、ペルオキシソーム、ポリアデニレート結合タンパク質4、ポリアデニレート結合タンパク質3、ジンクフィンガドメインタンパク質2Bに隣接するプロモドメイン、タンパク質unc-45ホモログA、鉄硫黄クラスターアセンブリ2ホモログ、ミトコンドリア、ATP依存性RNAヘリカーゼDHX36、多剤耐性タンパク質1、WDリピート含有タンパク質11、セリンリッチコイルドコイルドメイン含有タンパク質2、タンパク質KRI1ホモログ、192kDaの中心

10

20

30

40

50

体タンパク質、ジンクフィンガタンパク質 829、タンパク質キナーゼ C-結合タンパク質 1、ATリッチインタラクティブドメイン含有タンパク質 1A、Msx2 相互作用タンパク質、長鎖脂肪酸 CoA リガーゼ 1、細胞間接着分子 3、糖蜜タンパク質、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 7A2、ミトコンドリア、HLA クラス I 組織適合性抗原、Cw-5 アルファ鎖、HLA クラス I 組織適合性抗原、B-55 アルファ鎖、ジヒドロピリミジンナーゼ関連タンパク質 2、デオキシウリジン 5'-三リン酸ヌクレオチドヒドロラーゼ、ミトコンドリア、トランスロコン関連タンパク質サブユニットアルファ、小胞体常駐タンパク質 29、リソソームアルファグルコシダーゼ、アルマジロリピート含有タンパク質 8、プレ rRNA プロセシングタンパク質 TSR1 ホモログ、タンパク質 FAM98B、40S リボソームタンパク質 S28、Rab GDP 解離阻害剤アルファ、リソソーム関連膜糖タンパク質 2、メニン、未特性化タンパク質 C1orf131、タンパク質 MON2 ホモログ、主要ファシリテータースーパーファミリドメイン含有タンパク質 10、タンパク質 CNPPD1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ MYCBP2、NEDD4 ファミリ相互作用タンパク質 1、イノシトールヘキサキスリン酸キナーゼ 2、トランスロコン関連タンパク質サブユニットデルタ、切断及びポリアデニル化特異性因子サブユニット 5、ジンクフィンガタンパク質 281、カルパイン-1 触媒サブユニット、コピン-1、オルニチンデカルボキシラーゼアンチザイム 1、ER 分解促進アルファマンノシダーゼ様タンパク質 1、核膜内在性膜タンパク質 1、ER 膜タンパク質複合体サブユニット 4、60S リボソームタンパク質 L17、荷電多胞体タンパク質 2a、プレ mRNA 切断複合体 2 タンパク質 Pcf11、ミオシン-7、NADH デヒドロゲナーゼ [ユビキノン] 1 ベータサブ複合体サブユニット 5、ミトコンドリア、タンパク質ダイアファナスホモログ 3 (Protein diaphanous homolog 3)、シトクロム b-c 1 複合体サブユニット 8、イントロン結合タンパク質アクエリアス、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ 38、39S リボソームタンパク質 L43、ミトコンドリア、タンパク質ダイアファナスホモログ 1、60S リボソームタンパク質 L37、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質 4A、COMMドメイン含有タンパク質 3、POTE アンキリンドメインファミリ E、TAR DNA 結合タンパク質 43、ヘモグロビンサブユニットデルタ、ユビキチン結合酵素 E2 D2、CDK5 調節サブユニット関連タンパク質 1、核外輸送メディエータ因子 NEMF、後期分泌経路タンパク質 AVL9 ホモログ、伸長因子 1-ベータ、ポリ(A) RNA ポリメラーゼ GLD2、小伸長複合体サブユニット 2、アポトーシスの調節因子 1、ジンクフィンガタンパク質 24、G1/S 特異的サイクリン E2、シグナルペプチダーゼ複合体サブユニット 1、Lon プロテアーゼホモログ、ミトコンドリア、デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ末端相互作用タンパク質 1、網膜芽細胞腫様タンパク質 2、カリン-4B、DDB1 及び CUL4 関連因子 8、ザイキシン、タンパク質 SDA1 ホモログ、マッスルブラインド様タンパク質 3、U6 snRNA 関連 Sm 様タンパク質 LSm7、RuvB 様 1、カルシウム結合タンパク質 39 様、小サブユニットプロセソームコンポーネント 20 ホモログ、ミトコンドリアプロセシングペプチダーゼサブユニットアルファ、DNA リガーゼ 1、ガンマアミノ酪酸受容体関連タンパク質様 1、転座鎖関連膜タンパク質 1、NADH デヒドロゲナーゼ [ユビキノン] 鉄硫黄タンパク質 5、ヘムオキシゲナーゼ 2、WD リピート含有タンパク質 35、NADH デヒドロゲナーゼ [ユビキノン] 1 アルファサブ複合体サブユニット 12、核因子赤血球 2 関連因子 3、Rho GTPase 活性化タンパク質 1、チューブリナルファー 1 C 鎖、ソーティングネキシン-4、CWF19 様タンパク質 1、メチオニン tRNA リガーゼ、細胞質、ヌクレアーゼ感受性エレメント結合タンパク質 1、プレ mRNA 3' 末端プロセシングタンパク質 WDR33、脂肪酸デサチュラーゼ 2、サーフェイト遺伝子座タンパク質 4 (Surfeit locus protein 4)、プロテイン BIVM-ERCC5、インターフェロン誘導ヘリカーゼ Cドメイン含有タンパク質 1、融合ホモログのサブレッサ、アストロサイトリン酸化タンパク質 PEA-15 (Astrocytic phosphoprotein PEA-15)、タンパク質 ELYS、溶質キャリアファミリ 23 メンバ 2、スプライシング因子 3B サブユニット 5、リンホカイン活性化キラ

10

20

30

40

50

ーT細胞由来のプロテインキナーゼ、シグナル伝達兼転写活性化因子2、ジンクフィンガ
 プロテイン280C、ペルオキシソームアシル補酵素Aオキシダーゼ3、酸化ストレス誘
 導成長阻害剤2、鉄応答性エレメント結合タンパク質2、StAR関連脂質輸送タンパク
 質7、ミトコンドリア、F-アクチンキャッピングタンパク質サブユニットアルファ-2
 、ミトコンドリア葉酸輸送体／キャリア、プロテインリジンN-メチルトランスフェラー
 ゼMETTL10、シトクロムcオキシダーゼサブユニット4アイソフォーム1、ミトコ
 ンドリア、グアニンヌクレオチド結合タンパク質様3様タンパク質、Rho関連BTBド
 メイン含有タンパク質1、プレmRNAスプライシング因子SPF27、セリン／アルギ
 ニンリッチスプライシング因子1、リボソーム生合成タンパク質BMS1ホモログ、BR
 CA1関連タンパク質、リボ多糖誘発腫瘍壊死因子アルファ因子、TraBドメイン含有
 タンパク質、ホスファチジルイノシトール4-キナーゼアルファ、ミクロソームグルタチ
 オンS-トランスフェラーゼ3、プロリルエンドペプチダーゼ、液胞タンパク質選別関連
 タンパク質41ホモログ、GTPase活性化タンパク質及びVPS9ドメイン含有タン
 パク質1、26Sプロテアソーム非ATPase調節サブユニット4、タンパク質SDE
 2ホモログ、ADPリボシル化因子5、核プレmRNAドメイン含有タンパク質2の調節
 、ADP／ATPトランスロカーゼ3、60Sリボソームタンパク質L36、ミオトロフ
 イン、タンパク質PRRC2A、NSFL1補因子p47、インターフェロン調節因子2
 結合タンパク質1、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ4、S-ホルミルグルタチ
 オンヒドロラーゼ、E3ユビキチン／ISG15リガーゼTRIM25、オメガアミダーゼ
 NIT2、COP9シグナロソーム複合体サブユニット8、アスパラギン-tRNAリガ
 ーゼ、細胞質、グルコース-6-リン酸1-デヒドロゲナーゼ、トランスゲリン-2、悪
 性T細胞増幅配列1、シナプス小胞膜タンパク質VAT-1ホモログ、カルネキシン、パ
 ラフィプロミン、転写因子12、拡張シナプトタグミン-1、スペクトリンベータ鎖、非
 赤血球4、COXアセンブリミトコンドリアタンパク質2ホモログ、リンパ球サイトゾル
 タンパク質2、DNAポリメラーゼイプシロンサブユニット3、ソーティングネキシン1
 、BAGファミリー分子シャペロンレギュレータ3、ベータエノラーゼ、RNA結合タ
 ンパク質4、デストリン、真核生物翻訳開始因子1A、Y染色体、5'-3'エキソリボヌ
 クレアーゼ2、ヌクレオポリンSEH1、レティキュロン-4、26Sプロテアーゼ調節
 サブユニット6A、熱ショック70kDaタンパク質4L、細胞骨格関連タンパク質2、
 コイルドコイルドメイン含有タンパク質124、セリン-スレオニンキナーゼ受容体関連
 タンパク質、26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット12、アタキシン-
 3、ポリグルタミン結合タンパク質1、転写リプレッサp66-アルファ、ペア両親媒性
 ヘリックスタンパク質Sin3a (Paired amphipathic helix
 protein Sin3a)、リボース-5-リン酸イソメラーゼ、膜貫通及びコイル
 ドコイルドメイン含有タンパク質1、ダイニン軽鎖ロードブロッキングタイプ1、Rho
 グアニンヌクレオチド交換因子1、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ [NADP] 細胞質、
 三機能酵素サブユニットアルファ、ミトコンドリア、切断刺激因子サブユニット2、テロ
 メアリピート結合因子2相互作用タンパク質1、RNA結合タンパク質FUS、ファア
 ップストリームエレメント結合タンパク質3 (Far upstream elemen
 t-binding protein 3)、TATA結合タンパク質関連因子2N、プロ
 サポシン、Myb結合タンパク質1A、バリア-ツ-自己統合因子 (Barrier
 -to-autointegration factor)、シグナル認識粒子サブユニ
 ャットSRP68、タンパク質FAM219A、トリペプチジルペプチダーゼ1、HLAク
 ラスI組織適合性抗原、B-38アルファ鎖、プロテアソームサブユニットベータタイ
 プ7、ニューデシン、チューブリンベータ6鎖、アクチン関連タンパク質2／3複合体サブ
 ャット3、溶質キャリアファミリー35メンバF5、ミオフェリン、HLAクラスI組織
 適合抗原、B-44アルファ鎖、フルクトース-ビスリン酸アルドラーゼB、中性コレス
 テロールエステルヒドロラーゼ1、FERMDメイン含有タンパク質6、サイクリックA
 MP依存性転写因子ATF-4、転写因子AP-1、成長停止及びDNA損傷誘導性タン
 パク質GADD45アルファ、推定C-マンノシルトランスフェラーゼDPY19L4、

10

20

30

40

50

インテグリンアルファ-3、タンパク質輸送タンパク質Sec61サブユニットアルファ
 アイソフォーム2、Rho GTPase活性化タンパク質7、エキソソーム複合体コン
 ポネントRRP42、WDリピート含有タンパク質48、タンパク質LDOC1、BTB/
 POZドメイン含有タンパク質KCTD4、DNA結合タンパク質SATB2、トリ
 ブルホモログ3、小核リボヌクレオタンパク質E、SH3ドメイン結合グルタミン酸リッ
 チ様タンパク質3、HLAクラスII組織適合抗原、DRB1-4ベータ鎖、HLAクラ
 スII組織適合抗原、Cw-4アルファ鎖、脂肪酸結合タンパク質、肝臓、ポリメリック免
 疫グロブリン受容体、DAZ関連タンパク質2、Lck相互作用膜貫通アダプタ1、シス
 テインリッチタンパク質2結合タンパク質、二機能性3'-ホスホアデノシン5'-ホスホ
 硫酸シンターゼ2、二機能性3'-ホスホアデノシン5'-ホスホ硫酸シンターゼ1、ホス 10
 ファチジルイノシトール5-リン酸4-キナーゼタイプ2アルファ、カルシニニン-3
 、Ras関連タンパク質Rab-20、構造特異的エンドヌクレアーゼサブユニットSL
 X4、ミオシン制御軽ポリペプチド9、中心体関連タンパク質350、StAR関連脂質
 輸送タンパク質5、WASH複合サブユニット7、リソカルジオリピンアシルトランスフ
 ェラーゼ1、ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ様タンパク質、筋細胞特異的エ
 ンハンサ因子2D、リボソームRNAプロセシングタンパク質36ホモログ、G1/S特
 異的サイクリン-D3、ジペプチジルペプチダーゼ1、ヒストンアセチルトランスフェラ
 ーゼKAT6A、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDHX57、ヒストンアルギニンメ
 チルトランスフェラーゼCARM1、ミオシン制御軽鎖12A、シトクロームcオキシダ 20
 ーゼサブユニットNDUFA4、Ras関連タンパク質Rab-5B、ダームシジン、R
 INGフィンガ及び膜貫通ドメイン含有タンパク質2、イノシトール1,4,5-三リン
 酸受容体タイプ3、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM56、XP-C細胞を補
 完するDNA修復タンパク質(DNA repair protein complem
 enting XP-C cells)、HLAクラスII組織適合性抗原、B-35アル
 ファ鎖、ユビキチン-結合酵素E2C、バーデット・ビードル症候群2タンパク質、タ
 ンパク質S100-A8、ジンクフィンガタンパク質608、BTB/POZドメイン含
 有タンパク質KCTD1、セリンリッチドメインを有するRNA結合タンパク質1、ラミ
 ニンサブユニットベーター3、UDP-N-アセチルグルコサミン-ドリコリル-リン酸
 N-アセチルグルコサミンホスホトランスフェラーゼ、DAZ関連タンパク質1、リボソ
 ームタンパク質S6キナーゼアルファ-1、II型イノシトール3,4-ビスリン酸4- 30
 ホスファターゼ、ジンクフィンガCCHCドメイン含有タンパク質14、プレフォルジン
 サブユニット5、タンパク質プレニルトランスフェラーゼアルファサブユニットリピート
 含有タンパク質1、ペルオキシソーム膜タンパク質PEX14、タンパク質FAM134
 C、ドリコールキナーゼ、真核生物ペプチド鎖放出因子サブユニット1、サイクリンH、
 リン酸化CTD相互作用因子1、ゴルジ関連PDZ及びコイルドコイルモチーフ含有タン
 パク質、タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ/ゲラニルゲラニルトランスフェラ
 ーゼ1型サブユニットアルファ、SPRYドメイン含有タンパク質3、血小板活性化因子
 アセチルヒドロラーゼIBサブユニットアルファ、伸長因子Tu GTP結合ドメイン含
 有タンパク質1、タンパク質RMD5ホモログB、推定E3ユビキチンタンパク質リガー
 ーゼHECTD4、KIF1結合タンパク質、CDNA FLJ25829 fis、クロ 40
 ーンTST08126、熱ショックタンパク質ベーター1、セルピンB12、S1 RNA
 結合ドメイン含有タンパク質1、アグリン、アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質
 2、ムスケリン、DNAポリメラーゼデルタ触媒サブユニット、ジンクフィンガタンパク
 質419、アンジオモチン、プロテインスマウグホモログ2(Protein Smaug
 homolog 2)、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ、推定C
 -マンノシルトランスフェラーゼDPY19L3、Src基質コルタクチン、シグナルペ
 プチダーゼ複合体触媒サブユニットSEC11A、マトリン-3、NFX1型ジンクフィ
 ンガ含有タンパク質1、UPF0505タンパク質C16orf62、DNA損傷制御オ
 ートファジーモジュレータータンパク質2、セマフォリン-4C、ニーマンピックC1タ
 ンパク質、膜貫通9スーパーファミリメンバ2、サイクリン依存性キナーゼ19、推定グ 50

ルタミン酸 tRNA リガーゼ、ミトコンドリア、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4
 、ペルオキシソームカルニチン O-オクタノイルトランスフェラーゼ、WD リピート含有
 タンパク質 44、シトクローム c オキシダーゼサブユニット 1、微小管動態タンパク質の
 レギュレータ 1、GPI トランスアミダーゼコンポーネント PIG-S、ユビキチンタン
 パク質リガーゼ E3C、転写伸長レギュレータ 1、ソーティングネキシン-9、N-アセ
 チルグルコサミン-6-スルファターゼ、サイモシンベーター 4、インテグラル膜タンパ
 ク質 GPR155、鞭毛内輸送タンパク質 122 ホモログ、カルボニン-3、不活性ヒド
 ロキシステロイドデヒドロゲナーゼ様タンパク質 1、カルサイクリン結合タンパク質、F
 ボックスのみタンパク質 31、MORN リピート含有タンパク質 1、白血球受容体クラス
 ターメンバ 8、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ NLK、ヒストンアセチルトラン
 スフェラーゼ KAT6B、プロテイン FAM26F、MORN リピート含有タンパク質 2
 、推定 ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ YTHDC2、ロイシンリッチリピート含有タンパ
 ク質 1、スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 2、ミオシン調節軽鎖 12B、ソーテ
 イングネキシン-6、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ様 2、核小体 G
 TP 結合タンパク質 2、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ MRCK アルファ、2-
 オキソイソバレレートデヒドロゲナーゼサブユニットアルファ、ミトコンドリア、染色体
 タンパク質 1A の構造維持、ユビキチン様修飾因子活性化酵素 6、SAFB 様転写モジュ
 レータ、推定熱ショックタンパク質 HSP 90 ベータ 2、ユビキチン様タンパク質 3、
 ケルチリピート及び BTB ドメイン含有タンパク質 6、WD リピート含有タンパク質 81
 、DDB1 及び CUL4 関連因子 13、T 複合タンパク質 11 様タンパク質 1、アスパラ
 ギン酸 tRNA リガーゼ、細胞質、MAP キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ 2、甲状腺
 受容体相互作用タンパク質 11、クラステリン関連タンパク質 1、ユビキチンカルボキシル
 末端ヒドロラーゼ 32、低密度リポタンパク質受容体クラス A ドメイン含有タンパク質
 3、ホメオドメイン相互作用タンパク質キナーゼ 2、ジンクフィンガタンパク質 318、
 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ BRE1B、O-アセチル-ADP-リボースデアセ
 チラーゼ 1、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 141、エンドリボヌクレアーゼダ
 イサー、EVI5 様タンパク質、MAP キナーゼ相互作用セリン/スレオニンタンパク質
 キナーゼ 2、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ、フィブロネクチン II
 I 型ドメイン含有タンパク質 3B、アルファカチュリン、TOX 高移動度群ボックスファ
 ミリメンバ 4、活性化 T 細胞の核因子 5、伸長複合体タンパク質 5、タンパク質 FAM1
 3A、転写因子 E2F3、チューブリン特異的シャペロン補因子 E 様タンパク質、リン脂
 質スクランブラーゼ 4、複合体 I 中間体関連タンパク質 30、ミトコンドリア、複製タン
 パク質 A70kDa DNA 結合サブユニット、アデニリルシクラーゼ関連タンパク質 1、
 タンパク質アルギニン N-メチルトランスフェラーゼ 7、LIM ドメインキナーゼ 2、N
 ADPH-シトクロム P450 レダクターゼ、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソ
 メラーゼ D、アンキリンリピート及び IBR ドメイン含有タンパク質 1、小 G タンパク質
 シグナル伝達調節因子 2、タンパク質-グルタミン酸 O-メチルトランスフェラーゼ、亜
 鉛輸送体 5、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ FKBP8、アイアブセ
 ントホモログ 3 (Eyes absent homolog 3)、ニコチンアミドリボ
 シドキナーゼ 1、PCNA 相互作用パートナー、ベータマンノシダーゼ、推定 ATP 依存
 性 RNA ヘリカーゼ DDx17、シネルギンガンマ、クレメンタンパク質 2、グアニンヌ
 クレオチド交換因子 VAV3、DNA ポリメラーゼゼータ触媒サブユニット、ヒストンア
 セチルトランスフェラーゼタイプ B 触媒サブユニット、インターフェロン調節因子 2 結合
 タンパク質様、タンパク質 YIF1B、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 8、グ
 ループ XV ホスホリパーゼ A2、推定 C-マンノシルトランスフェラーゼ DPY19L1
 、推定 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ HERC1、イズロン酸 2-スルファターゼ、
 2 型ラクトサミンアルファ-2, 3-シアリルトランスフェラーゼ、タンパク質 FAM6
 5B、タンパク質 RCC2、DNA リガーゼ 3、FAS 関連因子 1、ゲラニルゲラニルト
 ランスフェラーゼ 2 型サブユニットアルファ、CLIP 関連タンパク質 2、ジンクフィン
 ガタンパク質 746、G パッチドメイン及び KOW モチーフ含有タンパク質、レチノイド

10

20

30

40

50

誘導性セリンカルボキシペプチダーゼ、ケルチ様タンパク質15、トラフィックタン
 パク質粒子複合体サブユニット3、Xaa-Proアミノペプチダーゼ1、PMS1タン
 パク質ホモログ1、SEC23相互作用タンパク質、シンデチン、CDK5調節サブユニ
 ャット関連タンパク質3、エンドフィリン-B1、GON-4様タンパク質、MH
 CクラスIポリペプチド関連配列A、KRAB及びSCANDメインを有するジンクフィン
 ガタンパク質5、ジンクフィンガCWタイプPWWPドメインタンパク質1、保存され
 たオリゴメリックゴルジ複合体サブユニット6、非従来型ミオシン-Va、N6-アデノ
 シン-メチルトランスフェラーゼ70kDaサブユニット、アリールアミンN-アセチル
 トランスフェラーゼ1、CD82抗原、ラトステロールオキシダーゼ、シネンブリン-B
 (Synembryn-B)、ミトコンドリアエノラーゼスーパーファミリメンバ1、セ
 リン/スレオニンタンパク質キナーゼN2、ヘルマンスキー・パドラック症候群1タンパ
 ク質、タンパク質4.1、リジン特異的デメチラーゼ2A、TP53調節キナーゼ、チュ
 ーブリンベータ4B鎖、インテグリンアルファV、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ
 A5、オリゴリボヌクレアーゼ、ミトコンドリア、タンパク質フローホモログ様 (Pro
 tein furry homolog-like)、N-アルファアセチルトランス
 フェラーゼ16、NatA補助サブユニット、トロフィニン、液胞タンパク質選別関連タ
 ンパク質13C、Fボックス/LRR-リピートタンパク質14、Fボックス/LRR-
 リピートタンパク質17、膜貫通タンパク質218、タンパク質unc-13ホモログB
 、RNA結合タンパク質Raly、テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェ
 ロン誘導タンパク質1、ミトコンドリアインポート受容体サブユニットTOM70、RN
 AポリメラーゼII関連因子1ホモログ、サイトカイン受容体様因子3、サイトゾルアミ
 ノペプチダーゼ、タンパク質zyg-11ホモログB、N-アセチルグルコサミン-1-
 ホスホトランスフェラーゼサブユニットアルファ/ベータ、タンパク質輸送タンパク質S
 ec61サブユニットアルファアイソフォーム1、マイトジェン活性化タンパク質キナー
 ゼキナーゼキナーゼ7、鞭毛内輸送タンパク質43ホモログ、ジンクフィンガタンパク質
 627、ジンクフィンガタンパク質614、ジンクフィンガタンパク質324B、S10
 0P-結合タンパク質、初期エンドソーム抗原1、リン脂質スクランブラーゼ1、シアリ
 ダーゼ1、核因子カッパBキナーゼサブユニットベータの阻害剤、デオキシリボースリン
 酸アルドラーゼ、Rho関連BTBドメイン含有タンパク質3、リボソームタンパク質S
 6キナーゼデルタ1、ヌクレオポリンNDC1、インポーチン-7、サイクリン依存性キ
 ナーゼ2関連タンパク質1、PASドメイン含有セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ
 、液胞タンパク質選別関連タンパク質18ホモログ、膜貫通及びTPRリピート含有タン
 パク質3、アルファ/ベータヒドロラーゼドメイン含有タンパク質17B、即時型早期応
 答遺伝子5様タンパク質、カゼインキナーゼIIサブユニットアルファ'、DNA除去修
 復タンパク質ERCC-6様2、3'(2')、5'-ニリン酸ヌクレオチダーゼ1、MAP
 キナーゼ活性化死ドメインタンパク質、ダイナクチンサブユニット2、粘膜関連リンパ
 組織リンパ腫転位タンパク質1 (Mucosa-associated lymphoi
 d tissue lymphoma translocation protein
 1)、推定デオキシリボヌクレアーゼTATDN1、インターフェロン調節因子3、チュ
 ーブリンポリグルタミラーゼ複合体サブユニット2、微小管ダイナミクスタンパク質のレ
 ギュレータ3、推定ヒスチジンtRNAリガーゼ、ミトコンドリア、39Sリボソームタ
 ンパク質L52、ミトコンドリア、テクトニンベータプロペラリピート含有タンパク質2
 、7SK snRNAメチルリン酸キャッピング酵素、プロリンリッチ核内受容体コアク
 チベータ1、ユビキノン生合成タンパク質COQ9、ミトコンドリア、クラスター化ミト
 コンドリアタンパク質ホモログ、デキサメタゾン誘導タンパク質、セマフォリン-4F、
 脂肪酸結合タンパク質、表皮、アシルアミノ酸放出酵素、ジンクフィンガMYM型タンパ
 ク質4、YTHドメイン含有ファミリタンパク質3、A-キナーゼアンカータンパク質6
 、ラムダクリスタリンホモログ、テロメラーゼタンパク質コンポーネント1、DNAヘリ
 カーゼB、プレセニリン-1、ジンクフィンガタンパク質428、NF-カッパB抑制因
 子、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDHX35、プロリル3-ヒドロキシラーゼOG

10

20

30

40

50

FOD1、N-アルファアセチルトランスフェラーゼ20、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF135、トロンボスポンジン-3、NADH-ユビキノノキシドレダクターゼ鎖5、プロテインキナーゼ阻害の52kDaリプレッサ、ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ1、セリン／スレオニンプロテインキナーゼRIO3、YY1関連タンパク質1、ミオシン14、LIMドメイン及びアクチン結合タンパク質1、ジンクフィンガタンパク質462、タンパク質YIPF5、推定SMEKホモログ3、荷電多胞体タンパク質4b、小眼球症関連転写因子、不健全リボソーム生合成タンパク質2ホモログ(Unhealthy ribosome biogenesis protein 2 homologue)、推定28SrRNA(シトシン-C(5))-メチルトランスフェラーゼ、小胞関連膜タンパク質7、ロイシル-シスチニルアミノペプチダーゼ、ミトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ2、GRAMドメイン含有タンパク質4、核因子赤血球2関連因子1、未特性化タンパク質KIAA2013、リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼLPCAT4、アクチン関連タンパク質6、肝細胞成長因子調節チロシンキナーゼ基質、ジンクフィンガタンパク質74、ホスホフリン酸性クラスター選別タンパク質1、PHドメインロイシンリッチリピート含有タンパク質ホスファターゼ2、HMGボックス含有タンパク質1、アリール炭化水素受容体、LIM及びSH3ドメインタンパク質1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼシノビオリン、液胞タンパク質選別関連タンパク質13D、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ25、RNAポリメラーゼ関連タンパク質CTR9ホモログ、荷電多小胞体タンパク質7、RAB6A-GEF複合体パートナータンパク質2、UDP-グルコース：糖タンパク質グルコシルトランスフェラーゼ1、DNA指向性RNAポリメラーゼIIサブユニットRPB9、一酸化窒素シンターゼ、内皮、ペプチジル-プロリルシーストランスイソメラーゼFKBP3、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ15、WASH複合体サブユニットストランペリン、セレノシステイン挿入配列結合タンパク質2様、核キャップ結合タンパク質サブユニット2、メチルトランスフェラーゼ様タンパク質22、Fボックスのみタンパク質9、DmX様タンパク質2、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼファミリメンバ2、クレアチンキナーゼBタイプ、タンパク質FAM91A1、ペアボックスタンパク質Pax-3、インテグリンベーター3、タンパク質SEC13ホモログ、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼSETDB2、4つのMBTドメインを有するScm様タンパク質1(Scm-like with four MBT domains protein 1)、フォークヘッドボックスタンパク質M1、タンパク質キナーゼC及びニューロンのカゼインキナーゼ基質タンパク質2(Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons protein 2)、クラスリンインタラクター1、タンパク質FAM189B、核内受容体相互作用タンパク質1、セントリオール、繊毛及び紡錘体関連タンパク質、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ38、組み換えタンパク質の無毛抑制因子(Recombining binding protein suppressor of hairless)、ホリデイジャンクション認識タンパク質(Holliday junction recognition protein)、インテグリンアルファ5、免疫グロブリンスーパーファミリメンバ8、シグナル誘導増殖関連1様タンパク質1、真核生物翻訳開始因子2A、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim17-A、タンパク質ストロベリーノッチホモログ1、スプライシング因子3Bサブユニット6、グルタミントRNAリガーゼ、BRCA2相互作用転写リプレッサEMSY、E3SUMOタンパク質リガーゼNSE2、レチナールデヒドロゲナーゼ1、アルファ-N-アセチルグルコサミニダーゼ、E3SUMOタンパク質リガーゼRanBP2、小胞体メタロペプチダーゼ1、ロイシンリッチリピートフライトレス-相互作用タンパク質1、未特性化タンパク質C15orf41、高親和性cAMP特異的及びIBMx非感受性3',5'-環状ホスホジエステラーゼ8A、ナトリウム／カリウム輸送ATPアーゼサブユニットアルファ2、ニューロプラスチン、ロイコトリエンA-4ヒドロラーゼ、DNA指向RNAポリメラーゼI及びIIIサブユニットRPAC1、

10

20

30

40

50

有糸分裂紡錘体アセンブリチェックポイントタンパク質MAD2A、エキソソーム複合体
 コンポーネントRRP4、SETドメイン含有タンパク質4、膜貫通タンパク質70、ミ
 トコンドリア、有糸分裂紡錘体アセンブリチェックポイントタンパク質MAD1、アクリ
 ン2、BCL2／アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質2、
 U3小核小体RNA関連タンパク質15ホモログ、ファシン、プロテアソームサブユニッ
 トアルファタイプ7、14-3-3タンパク質イプシロン、スピンドリン-3、LETM
 1及びEFハンドドメイン含有タンパク質1、ミトコンドリア、核小体タンパク質14、
 ユビキチン結合酵素E2 Z、伸長複合体タンパク質1、DNA修復タンパク質XRCC
 4、インポーチン5、スプライシング因子1、ホスファチジルイノシトール4-リン酸3
 -キナーゼC2ドメイン含有サブユニットベータ、アセチルコエンザイムA輸送体1、ジ
 ンクフィンガタンパク質275、E3ユビキチンタンパク質リガーゼHACE1、ATリ
 ッチインタラクティブドメイン含有タンパク質2、テトラスパニン33、ペルオキシソ
 ームアセンブリ因子2、口・顔・指I型タンパク質(Oral-facial-digital
 syndrome 1 protein)、活性化T細胞の核因子、細胞質1、T
 BC1ドメインファミリーメンバ8、タンパク質MEF2BNB、複合体Iアセンブリ因子
 TMM126B、ミトコンドリア、DNAポリメラーゼデルタサブユニット3、ガンマ
 セクレターゼサブユニットAPH-1A、Bcl-2修飾因子、精巣上体特異的アルファ
 マンノシダーゼ、Ras会合ドメイン含有タンパク質3、未特性化タンパク質C15or
 f61、スピンドリン-1、コリンエステラーゼ、アセチルCoAカルボキシラーゼ1、
 膜貫通タンパク質87A、リシルオキシダーゼホモログ3、クロマチンサブファミリーEメ
 ンバ1関連のSWI/SNF関連マトリックス関連アクチン依存性レギュレータ(SWI
 /SNF-related matrix-associated actin-dep
 endent regulator of chromatin subfamily
 E member 1-related)、プロスタミド／プロスタグランジンFシンタ
 ーゼ、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM4、MAGUKp55サブファミリーメ
 ンバ2、ファーアップストリームエレメント結合タンパク質1、ジメチルアニリンモノオ
 キシゲナーゼ[N-オキシド形成]4、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ[NADP
 (+)]、精子形成関連タンパク質20、AN1型ジンクフィンガタンパク質6、YTH
 ドメイン含有ファミリータンパク質1、SUNDドメイン含有タンパク質2、45kDaカル
 シウム結合タンパク質、インテグレーター複合体サブユニット6、タンパク質ラインホモ
 ログ1(Protein Lines homolog 1)、プロリンリッチタンパク
 質7、ジンクフィンガMIZドメイン含有タンパク質2、RNA結合タンパク
 質5、セリン／アルギニンリッチスプライシング因子10、テトラスパニン-4、リボソ
 ームRNA小サブユニットメチルトランスフェラーゼNEP1、プレセニリン-2、プロ
 リル3-ヒドロキシラーゼ2、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ
 1、コイルドコイルドメイン含有タンパク質121、破骨細胞刺激因子1、39Sリボソ
 ームタンパク質L35、ミトコンドリア、UDP-N-アセチルヘキソサミンピロホスホ
 リラーゼ様タンパク質1、RNA結合タンパク質39、チオレドキシン様タンパク質AA
 ED1、真核生物翻訳開始因子3サブユニットK、タンパク質タイムレスホモログ、ジン
 クフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質6、ATP結合カセットサブファミリーAメ
 ンバ3、ピンキュリン、微小管関連タンパク質1A、C-Junアミノ末端キナーゼ-相
 互作用タンパク質2、プラコフィリン-2、39Sリボソームタンパク質L34、ミトコ
 ンドリア、Ras関連タンパク質Rab-27A、セリン／トレオニンタンパク質キナー
 ゼトウスルド様1(Serine/threonine-protein kinase
 tousled-like 1)、タンパク質S100-A4、セントリオリン、転写リ
 プレッサCTCF、ゴルギンサブファミリーAメンバ3、死インデューサオブリタレータ1
 (Death-inducer obliterator 1)、グリコーゲンデブラン
 チングエンザイム(Glycogen debranching enzyme)、膜貫
 通タンパク質181、A-キナーゼアンカータンパク質9、E3ユビキチンタンパク質リ
 ガーゼMYLIIP、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(i)サブユニットアルファ

10

20

30

40

50

ー2、ペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼFKBP4、メタキシンー1、未特
 性化タンパク質KIAA1143、ディスエイブルドホモログ2 (Disabled h
 o m o l o g 2)、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼトウスルド様2、T細胞に
 よって認識される扁平上皮癌抗原3、自然耐性関連マクロファージタンパク質2、Sーア
 デノシルーLーメチオニン依存性tRNA 4ーデメチルワイオシンシンターゼ、ピュー
 ロマイシン感受性アミノペプチダーゼ、プロトカドヘリンガンマーA11、真核生物ペプ
 チド鎖放出因子GTP結合サブユニットERF3A、プロトカドヘリン脂肪1、H (+)
 ／CL (ー) 交換輸送体7、ジンクフィンガタンパク質407、デスモブラキン、ケルチ
 様タンパク質7、H (+) ／CL (ー) 交換輸送体3、プロテインホスファターゼ1調節
 サブユニット3C、インターロイキンー17受容体C、溶質キャリアファミリ22メンバ
 18、ナトリウム／カリウム輸送ATPaseサブユニットベータ1、ATP結合カセッ
 トサブファミリBメンバ8、ミトコンドリア、ソルビン及びSH3ドメイン含有タンパク
 質2、ヒスチジントRNAリガーゼ、細胞質、推定カチオン輸送ATPase13A2、
 非従来型ミオシンーIb、MAP／微小管親和性調節キナーゼ3、NADHデヒドロゲナ
 ーゼ [ユビキノ] フラボタンパク質2、ミトコンドリア、セラミドシンターゼ5、転写
 中間因子1ーベータ、アルギニンーtRNAリガーゼ、細胞質、神経分泌タンパク質VGF、
 U8 snoRNAデキャッピング酵素、精巣上体分泌タンパク質E1、フェニルアラ
 ニンtRNAリガーゼアルファサブユニット、ジンクフィンガタンパク質536、血管
 内皮成長因子A、デキャッピング及びエキソリボヌクレアーゼタンパク質、グリア由来ネ
 キシン、PI3Kドメイン含有タンパク質1、ガンマアミノ酪酸受容体サブユニットベ
 ータ3、リジン特異的デメチラーゼ3B、タンパク質ダイアファナスホモログ2、核タン
 パク質局在化タンパク質4ホモログ、アルデヒドデヒドロゲナーゼファミリ1メンバA3
 、ユビキチン様タンパク質5、ジンクフィンガBEDドメイン含有タンパク質5、Rho
 GTPase活性化タンパク質5、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ1
 、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX18、染色体タンパク質の構造維持2、ジヒドロ
 ピリミジンナーゼ関連タンパク質1、ミトコンドリアインポート受容体サブユニットTOM
 20ホモログ、ADPリボシル化因子3、WDリピート含有タンパク質26、マイトジェ
 ン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ3、ジンクフィンガタンパク質579、ウ
 リジンホスホリラーゼ1、MORF4ファミリ関連タンパク質1、エキソシスト複合体コ
 ンポーネント1、ケラチン、I型細胞骨格10、Rho GTPアーゼ活性化タンパク質
 18、有糸分裂チェックポイントセリン／スレオニンタンパク質キナーゼBUB1、膜貫
 通タンパク質131、セラミドシンターゼ6、MICOS複合体サブユニットMIC25
 、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF114、JNK1／MAPK8関連膜タンパ
 ク質、コイルドコイルドメイン含有タンパク質14、ブレフェルディンA阻害グアニンヌ
 クレオチド交換タンパク質2、エキソソーム複合体コンポーネントMTR3、PRドメイ
 ンジンクフィンガタンパク質4、タンパク質CutA、トラフィッキングタンパク質粒子
 複合体サブユニット2様タンパク質、TGFーベータ活性化キナーゼ1及びMAP3K7
 結合タンパク質1、サイクリン依存性キナーゼ2関連タンパク質2、ウィングスアパート
 様タンパク質ホモログ (Wings apart-like protein homo
 l o g)、プレmRNAスプライシング因子ATP依存性RNAヘリカーゼPRP16、
 2ポアカルシウムチャネルタンパク質1 (Two pore calcium chan
 n e l p r o t e i n 1)、DNA／RNA結合タンパク質KIN17、リボ核タン
 パク質PTB結合1、ステロール調節エレメント結合タンパク質1、NADHデヒドロゲ
 ナーゼ [ユビキノ] 1アルファサブ複合体スアセンブリ因子4、プロリンリッチ核内受
 容体コアクチベータ2、ジンクフィンガタンパク質526、プロテインウィズ (Prot
 e i n W i z)、PHDフィンガタンパク質23、カルボキシメチレンブテノリダーゼ
 ホモログ、プロテインホスファターゼ1調節サブユニット15B、推定PIP5K1A及
 びPSMD4様タンパク質、アシルタンパク質チオエステラーゼ1、アルファー1、2ー
 マンノシルトランスフェラーゼALG9、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質1
 0、小胞体輸送タンパク質SEC20、トリプル機能ドメインタンパク質、イノシトール

10

20

30

40

50

ヘキサキスリン酸及びジホスホイノシトールペンタキスリン酸キナーゼ1、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX10、ジンクフィンガタンパク質292、ロイシンリッチリピート及びカルボニン相同性ドメイン含有タンパク質3、カルシウム結合タンパク質39、小インテグラル膜タンパク質15 (Small integral membrane protein 15)、タンパク質ホスファターゼ1A、ATP依存性RNAヘリカーゼDHX29、染色体タンパク質の構造維持タンパク質6 (Structural maintenance of chromosomes protein 6)、カルデスモン、RESTコリプレッサ1、カルモジュリン様タンパク質4、Fボックス/WDリピート含有タンパク質5、ジンクフィンガRNA結合タンパク質、L-アミノアジピン酸-セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ-ホスホパンテテイルトランスフェラーゼ、Homs 5、ホルモン、tRNAセレノシステイン1関連タンパク質1、液胞タンパク質選別関連タンパク質35、アルギニノコハク酸シンターゼ、RNA結合タンパク質3、40Sリボソームタンパク質S6、ミオシン-11、炭酸脱水酵素12、ミオシン10、カルボキシ末端ドメインRNAポリメラーゼIIポリペプチドA小ホスファターゼ2、エレクトロジェニック炭酸水素ナトリウム共輸送体1 (Electrogenic sodium bicarbonate cotransporter 1)、上皮成長因子受容体、39Sリボソームタンパク質L49、ミトコンドリア、ELKS/Rab6相互作用/CASTファミリメンバ1、スタテリン、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX1、6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2, 6-ビスホスファターゼ3、フォルミン様タンパク質3、エロンゲーター複合体タンパク質2、プロスタグランジンG/Hシンターゼ1、ATP依存性DNAヘリカーゼQ5、核小体タンパク質10、チオレドキシン様タンパク質1、ETS転座変異体3、アクチン、アルファ骨格筋、KAT8調節性NSL複合体サブユニット3、中性及び塩基性アミノ酸輸送タンパク質rBAT、ミオチュブラリン関連タンパク質2、グルタチオンS-トランスフェラーゼMu4、ADPリボシル化因子様タンパク質2結合タンパク質、A-キナーゼ相互作用タンパク質1、ソーティングネキシン7、セリンタンパク質キナーゼATM、ポリ[ADPリボース]ポリメラーゼ、ピエゾ型機械感受性イオンチャネルコンポーネント1、多剤耐性関連タンパク質1、グルタチオン特異的ガンマーグルタミルシクロトランスフェラーゼ1、マクロファージメタロエラスターゼ、SURP及びGパッチドメイン含有タンパク質1、第VII因子イントロン22タンパク質、サクシン、上皮性ディスコイジンドメイン含有受容体1、シュードウリジル酸シンターゼ7ホモログ様タンパク質、La関連タンパク質1、アデニル酸キナーゼ2、ミトコンドリア、ATR相互作用タンパク質、膜貫通タンパク質41B、タンパク質SZT2、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリVメンバ2、ホスファチジルコリントランスロケーターABCB4、Ras GTPアーゼ活性化様タンパク質IQGAP2、FボックスDNAヘリカーゼ1、Fasアポトーシス阻害分子1、インターフェロン調節因子2結合タンパク質2、不活性セリン/スレオニンタンパク質キナーゼVRK3、補体C1q腫瘍壊死因子関連タンパク質3、コイルドコイルドメイン含有タンパク質106、LIM及び老化細胞抗原様含有ドメインタンパク質1 (LIM and senescent cell antigen-like-containing domain protein 1)、フィブリノーゲンアルファ鎖、サイトスピン-B、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC7、ナンセンス転写物のレギュレーター1、ケラチン、II型細胞骨格2表皮、Gem関連タンパク質4、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼASH1L、MORCファミリCW型ジンクフィンガタンパク質4、C末端結合タンパク質2、基本的な唾液プロリンリッチタンパク質2、唾液酸性プロリンリッチリントタンパク質1/2、ヒストンシャペロンASF1A、ベクリン-1、推定メチルトランスフェラーゼ様タンパク質15P1、推定末梢ベンゾジアゼピン受容体関連タンパク質、タンパク質FAM216A、AP-2複合体サブユニットベータ、PHD及びRINGフィンガドメイン含有タンパク質1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRAF7、電圧依存性アニオン選択性チャネルタンパク質3、Fボックス/WDリピート含有タンパク質11、タンパク質O-GlcNAcase、チューブリンフォール

10

20

30

40

50

ディングコファクターB、活性化シグナルコインテグレーター1複合体サブユニット1、
 ポリピリミジントラクト結合タンパク質2、ミトコンドリアゲノム維持エキソヌクレア
 ゼ1、NEDD4結合タンパク質2様1、ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパ
 ク質38、タンパク質sel-1ホモログ3、RNAポリメラーゼIII転写リプレッサ
 MAF1ホモログ (Repressor of RNA polymerase III
 transcription MAF1 homolog)、バーシカンコアタンパク質
 、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼ2E、内皮PASドメイン含有タンパク
 質1、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼNSD2、アミロイド様タンパク質
 2、転写開始因子TFIIDサブユニット4、システイン及びヒスチジンリッチタンパク
 質1、フォルミン様タンパク質2、KRR1小サブユニットプロセスコンポー
 10 ネットホモログ、V型プロトンATPase 116kDaサブユニットaアイソフォー
 ム3、ダイメクリン、ヒストンデアセチラーゼ4、溶質キャリアファミリ2、促進グル
 コース輸送体メンバ1 (facilitated glucose transport
 er member 1)、トリペプチジルペプチダーゼ2、推定UDP糖輸送体タンパク
 質SLC35A5、推定ATP依存RNAヘリカーゼDDX60様、シスタチンA、スプ
 ライシング因子U2AF 65kDaサブユニット、膜結合転写因子部位1プロテアーゼ
 、UBXドメイン含有タンパク質4、キネシン様タンパク質KIF11、FASTキナー
 ゼドメイン含有タンパク質2、LEMドメインタンパク質2、ガレクチン-3、溶質キャ
 リアファミリ12メンバ6、BCL2/アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相
 20 互作用タンパク質3、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A 56kDa調
 節サブユニットガンマアイソフォーム、バーデット・ビードル症候群4タンパク質、プロ
 ゲスチン及びアディポQ受容体ファミリメンバ4、40Sリボソームタンパク質S23、
 ペルオキシソーム膜タンパク質PMP34、多発性嚢胞腎疾患及び卵ゼリー関連タンパク
 質受容体、プロテインレッド、プロテインKHNYN、40Sリボソームタンパク質S1
 5、推定メチルトランスフェラーゼNSUN6、Sin3ヒストンデアセチラーゼコリブ
 レッサ複合体コンポーネントSDS3、タンパク質S100-A10、メラノーマ関連抗
 原D4、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼタイプIV、E3ユビキ
 チン-タンパク質リガーゼRNF19B、ガーディン、テストイン、SWI/SNF関連
 マトリックスクロマチンサブファミリBメンバのアクチン依存性調節因子1 (SWI/S
 30 NF-related matrix-associated actin-depen
 dent regulator of chromatin subfamily B
 member 1)、カルシウム取り込みタンパク質2、ミトコンドリア、テトラトリコ
 ペプチドリピータンパク質25、成長タンパク質5の阻害剤、サンオブセブンレスホモ
 ログ2 (Son of sevenless homolog 2)、トランスゴルジネ
 ットワークインテグラル膜タンパク質2、インスリン様成長因子2 mRNA結合タンパ
 ク質3、転写因子SOX-8、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼDCLK2、ゴル
 ギンサブファミリアメンバ5、TBC1ドメインファミリメンバ13、HLAクラスII
 組織適合性抗原、DRベータ5鎖、E3SUMOタンパク質リガーゼCBX4、PWW
 Pドメイン含有タンパク質MUM1、インターフェロン誘導膜貫通タンパク質2、DNA
 ポリメラーゼカッパ、メチオニンシンターゼ、DEWI/Hを含むクロマチンサブファミ
 40 リAのSWI/SNF関連マトリックス関連アクチン依存性レギュレータボックス1 (S
 WI/SNF-related matrix-associated actin-d
 ependent regulator of chromatin subfamil
 y A containing DEAD/H box 1)、転座タンパク質SEC6
 3ホモログ、クロモドメインY様タンパク質、プロコラーゲンリジン、2-オキソグルタ
 ル酸5-ジオキシゲナーゼ2、Fボックスのみタンパク質28、トリパータイトモチーフ
 含有タンパク質34、チューブリンチロシンリガーゼ、DNAトポイソメラーゼ3-ベ
 ター1、ヘルマンスキー・パドラック症候群3タンパク質、G/Tミスマッチ特異的チミ
 ンDNAグリコシラーゼ、トランスデューシンベータ様タンパク質3、活性酸素種の負の
 レギュレータ、BAGファミリ分子シャペロンレギュレータ2、ガングリオシドGM2活

10

20

30

40

50

性化因子、RNA結合タンパク質12B、ベータガラクトシドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ1、ダイナクチンサブユニット5、N末端Xaa-Pro-Lys N-メチルトランスフェラーゼ1、Ran結合タンパク質9、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF216、SETドメイン含有タンパク質5、Fボックス/WDRリピート含有タンパク質7、TRIO及びF-アクチン結合タンパク質、プレクストリンホモロジドメイン含有ファミリーAメンバ2、ベータアクチン様タンパク質2、インターフェロン遺伝子タンパク質の刺激因子、推定Vセット及び免疫グロブリンドメイン含有様タンパク質IGHV4OR15-8、Igカッパ鎖V-I領域HK102、アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ、U2 snRNP関連SURPモチーフ含有タンパク質、HLAクラスI組織適合性抗原、A-3アルファ鎖、核膜孔複合体タンパク質Nup50、トリヌクレオチドリピート含有遺伝子6Bタンパク質、4.5LIMドメインタンパク質2 (Four and a half LIM domains protein 2)、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、ラジアルスポークヘッドタンパク質3ホモログ (Radial spoke head protein 3 homolog)、コラーゲンアルファ-3 (VI) 鎖、シナプトブレビンホモログYKT6、ミオチュブラリン関連タンパク質6、ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ2、シトクロームcオキシダーゼサブユニット5B、ミトコンドリア、Dol-P-Man:Man (7) GlcNAc (2)-PP-Dolアルファ-1,6-マンノシルトランスフェラーゼ、セルグリシン、UDP-グルクロン酸デカルボキシラーゼ1、インテグリンベータ-2、フォークヘッド関連ドメイン含有タンパク質1 (Forkhead-associated domain-containing protein 1)、ジンクフィンガタンパク質36、C3H1タイプ様2、塩化物細胞内チャネルタンパク質6、Rab3 GTPアーゼ活性化タンパク質非触媒サブユニット、グアニル酸結合タンパク質4、細胞分裂制御タンパク質42ホモログ、40Sリボソームタンパク質S27様、セプチン-9、マクロシアリン、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼRIO1、転写伸長因子タンパク質1、膜貫通タンパク質14A、タンパク質ネプロホモログ、トルシン-4A、タンパク質CEBPZOS、HLAクラスI組織適合性抗原、B-57アルファ鎖、Ras関連タンパク質M-Ras、DNAポリメラーゼデルタサブユニット2、ジンクフィンガタンパク質343、ADPリボシル化因子6、ディスコイジン、CUB及びLCCLDドメイン含有タンパク質2、デオキシヒプシンシターゼ、リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ5、核キャップ結合タンパク質サブユニット1、40Sリボソームタンパク質S27、セルピンH1、テトラトリコペプチドリピートタンパク質30A、A-キナーゼアンカータンパク質8様、アクチン関連タンパク質3、イノシトール-テトラキスリン酸1-キナーゼ、STE20関連キナーゼアダプタータンパク質アルファ、グランカルシン、転写抑制因子p66-ベータ、シトクロームb-245重鎖、ラノステロールシターゼ、プロテインホスファターゼ1調節サブユニット12A、プロテインFAM168A、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-16ベータ鎖、ロタチン、ヒストンH2Aタイプ1-B/E、SH3ドメイン結合グルタミン酸リッチ様タンパク質、WDRリピートドメインホスホイノシチド相互作用タンパク質3、リジン特異的デメチラーゼ6B、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ8、鞭毛内輸送タンパク質25ホモログ、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼsetd3、RhoGアニヌクレオチド交換因子12、細胞分裂周期タンパク質16ホモログ、ATP依存性亜鉛メタロプロテアーゼYME1L1、ユビキチンチオエステラーゼOTUB1、ホメオボックス含有タンパク質1、タンパク質FAM162A、グループXIIIB分泌性ホスホリパーゼA2様タンパク質、SH3ドメイン結合タンパク質2、14-3-3タンパク質eta、CTTNBP2 N末端様タンパク質、クラスピン、ADPリボシル化因子4、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼタイプ1サブユニットベータ、ガレクチン-2、CAAXプレニルプロテアーゼ1ホモログ、ホスホリパーゼD1、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC4、セリン/スレオニンプロテインキナーゼMARK2、FGFR1癌遺伝子パートナー2、4F2細胞表面抗原重鎖、プロモドメイン含有タンパク質8、ミトコンドリアコエンザイムA輸送体S

10

20

30

40

50

LC25A42、末端ウリジルトランスフェラーゼ7、ヒシン、セリン／スレオニンプロ
 テインホスファターゼ2B触媒サブユニットベータアイソフォーム、転写因子SOX-9
 、Fボックス／LRRリピートタンパク質6、アディポネクチン受容体タンパク質1、リ
 ボソームタンパク質S6キナーゼベーター1、ジンクフィンガタンパク質655、推定ア
 ミノペプチダーゼNPEPL1、ドリコリルジホスホオリゴ糖タンパク質糖転移酵素サブ
 ユニット1、核転写因子Yサブユニットガンマ、COUP転写因子2、クロモドメインヘ
 リカーゼDNA結合タンパク質1、グリコーゲンホスホリラーゼ、脳型、ディスインテグ
 リン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質23、インスリン様成長因子I、
 セントリン特異的プロテアーゼ2、アクチン、アルファ心筋1、アポトーシス誘導因子1
 、ミトコンドリア、無歯タンパク質ホモログ (Denticleless protein homolog)、筋小胞体／小胞体カルシウムATPアーゼ2、クロモドメインヘ
 リカーゼ-DNA結合タンパク質3、ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼE
 HMT1、RNAポリメラーゼII転写サブユニット6のメディエータ、クロマチン複合
 体サブユニットBAP18、後期促進複合体サブユニット16、エキソシスト複合体コン
 ポネント6、デヒドロドリコリルニリン酸シンターゼ複合体サブユニットNUS1、テ
 トラトリコペプチドリピータンパク質27、DNA指向RNAポリメラーゼIIサブユ
 ニットRPB11-b2、テンシン-1、ケラチン、I型細胞骨格19、UPF0568
 タンパク質C14orf166、ディシェブルド関連形態形成活性化因子1 (Dishevelled-associated activator of morphogene
 sis 1)、チオプリンS-メチルトランスフェラーゼ、タフテリン、オートファジー
 関連タンパク質9A、セリン／スレオニンタンパク質ホスファターゼ6調節アンキリンリ
 ピートサブユニットC、ロイシンリッチリピート含有タンパク質41、膜貫通タンパク質
 50A、snRNA-活性化タンパク質複合体サブユニット4、ガレクチン-8、WAS
 ／WASL相互作用タンパク質ファミリメンバ1、ATPシンターゼF(0)複合体サブ
 ユニットC2、ミトコンドリア、MITドメイン含有タンパク質1、28Sリボソームタ
 ンパク質S24、ミトコンドリア、グリシン-tRNAリガーゼ、ユビキチンタンパク質
 リガーゼE3A、二機能性ポリヌクレオチドホスファターゼ／キナーゼ、セリン／スレオ
 ニンタンパク質キナーゼPLK2、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ16、コレ
 ステルエステル転移タンパク質、Rho GTP解離阻害剤1、Fボックス／LRRリ
 ピートタンパク質19、インターロイキン-12サブユニットアルファ、腫瘍壊死因子受
 容体スーパーファミリメンバ19、2'-デオキシヌクレオシド5'-リン酸N-ヒドロラ
 ーゼ1、タンパク質ホスファターゼ1調節サブユニット15A、膜貫通タンパク質140
 、DNA損傷誘導性転写物4タンパク質、テトラトリコペプチドリピータンパク質28
 、ベーター2-シントロフィン、ジョウベリン (Joubertin)、リボースリン酸ピ
 ロホスホキナーゼ1、不活性チロシタンパク質キナーゼ7、タンパク質LYRIC、H
 LAクラスI組織適合抗原、アルファ鎖G、転写アダプター2-アルファ、骨髄細胞核分
 化抗原、インテグリンベーター1、溶質キャリアファミリ25メンバ43、UDP-N-
 アセチルグルコサミン輸送体、ジンクフィンガタンパク質573、ユビキチン結合
 酵素E2 E1、オールトランスレチノール13, 14レダクターゼ (All-trans
 -retinol 13, 14-reductase)、ラミニンサブユニットガンマ
 1、プロモドメイン及びWDリピート含有タンパク質1、ATP依存性RNAヘリカーゼ
 DDX51、サイトゾルプリン5'-ヌクレオチダーゼ、ステロール調節エレメント結合
 タンパク質切断活性化タンパク質、タンキラーゼ-1、ジンクフィンガタンパク質609
 、M相誘導因子ホスファターゼ2、未特性化タンパク質C8orf59、鞭毛内輸送タン
 パク質27ホモログ、RNA結合モチーフ、一本鎖相互作用タンパク質2、S相キナーゼ
 関連タンパク質1、ミトコンドリア分裂プロセスタンパク質1、タンパク質SHQ1ホモ
 ログ、カルボキシペプチダーゼQ、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ10、カルジ
 オリピンシンターゼ (CMP形成)、スプライシング調節グルタミン／リジンリッチタン
 パク質1、ATP結合カセットサブファミリAメンバ7、ATリッチインタラクティブド
 メイン含有タンパク質1B、ナトリウム／カリウム輸送ATPaseサブユニットベータ

10

20

30

40

50

3、RINGフィンガタンパク質214、UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ1-10、発生調節GTP結合タンパク質2、転写因子Maf、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ35、GRIP及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質2、転写因子IIB 90kDaサブユニット、TAF6様RNAポリメラーゼII p300/CBP関連因子関連因子65kDaサブユニット6L、セリン／スレオニンプロテインホスファターゼ6調節アンキリンリピートサブユニットB、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質27、ジンクフィンガタンパク質148、グルタミン酸リッチWDリピート含有タンパク質1、TBCドメイン含有タンパク質キナーゼ様タンパク質、mRNAデキャッピングタンパク質4のエンハンサー、キノンオキシドレダクターゼ様タンパク質1、転写開始因子TFIIDサブユニット2、ベータヘキソサミニダーゼサブユニットベータ、膜貫通タンパク質234、28Sリボソームタンパク質S29、ミトコンドリア、CAS1ドメイン含有タンパク質1、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ4、リソソーム関連オルガネラ複合体の生合成1サブユニット3 (Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit 3)、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質11、ジンクフィンガ及びホメオボックスタンパク質2、肝癌由来成長因子、癌／精巢抗原2、ヒストンデアセチラーゼ6、保存されたオリゴメリックゴルジ複合体サブユニット7、ストリアチン-4、トリカルボキシレート輸送タンパク質、ミトコンドリア、一般転写因子IIFサブユニット2、RNAデメチラーゼALKBH5、ホスファチジルイノシチドホスファターゼSAC2、tRNAスプライシングエンドヌクレアーゼサブユニットSen34、WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリーメンバ2、プロトカドヘリンガンマーC3、円形精子細胞基本タンパク質1様タンパク質、アルファーマンノシダーゼ2C1、転写因子p65、セリンプロテアーゼ23、スプライシング因子、アルギニン／セリンリッチ15、ニューロパシー標的エステラーゼ、チューブリンイブシロン鎖、MICOS複合体サブユニットMIC13、エンドヌクレアーゼドメイン含有1タンパク質、ナトリウム依存性リン酸輸送タンパク質4、脱ユビキチン化タンパク質VCIIP135、220kDaのキナーゼD相互作用基質、多胞体サブユニット12A、異種核リボヌクレオタンパク質D様、ガンマーアドデューシン、ヌクレオチド交換因子SIL1、タンパク質FAM76B、核分裂装置タンパク質1、イソアスパルチルペプチダーゼ／L-アスパラギナーゼ、クロモボックスタンパク質ホモログ2、繊毛及び鞭毛関連タンパク質97、ヘム結合タンパク質1、SCY1様タンパク質2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF123、転写終結因子1、COP9シグナロソーム複合体サブユニット4、UDP-N-アセチルグルコサミン-ペプチドN-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ110kDaサブユニット、保存されたオリゴメリックゴルジ複合体サブユニット2、Rho関連タンパク質キナーゼ2、未特性化タンパク質C1orf43、タンパク質FAM179B、サイクリックAMP応答性エレメント結合タンパク質1、エンドセリン変換酵素1、トルシン1A相互作用タンパク質1、ATP結合カセットサブファミリーメンバ1、5'-3'エキソリボヌクレアーゼ1、MAX遺伝子関連タンパク質、タンパク質MAK16ホモログ、Rho-GAPを有するArf-GAPドメイン、ANKリピート及びPHドメイン含有タンパク質3、リジン特異的デメチラーゼ5B、シグナル認識粒子9kDaタンパク質、DnaJホモログサブファミリーCメンバ16、CSC1様タンパク質1、39Sリボソームタンパク質L38、ミトコンドリア、ゴルギンサブファミリーAメンバ2、N-アルファ-アセチルトランスフェラーゼ25、NatB補助サブユニット、ADPリボシル化因子様タンパク質2、タンパク質アステリックス、ダッパーホモログ1 (Dapper homolog 1)、膜貫通タンパク質64、転写因子EB、マグネシウム輸送体NIPA2、DnaJホモログサブファミリーCメンバ8、膜結合転写因子部位-2プロテアーゼ、コイルドコイルドメイン含有タンパク質134、キヌレニン3-モノオキシゲナーゼ、ペプチジル-プロリルシーストランスイソメラーゼF、ミトコンドリア、GH3ドメイン含有タンパク質、AF4/FMR2ファミリーメンバ1、トラフィッキングタンパク質粒子複合体サブユニット9、カルシニューリンB相同タンパク質1、ポリ (ADP-リボース) グリコヒドロラーゼ

10

20

30

40

50

A R H 3、T E R F 1 相互作用核因子 2、プレフォルジンサブユニット 2、プミリオホモ
 ログ 1 (P u m i l i o h o m o l o g 1)、S H 3 ドメインを有する A r f - G A
 P、A N K リビート及び P H D ドメイン含有タンパク質 2、タンパク質 C M S S 1、ベータ
 ラクタマーゼ様タンパク質 2、E R O 1 様タンパク質アルファ、タンパク質 S L X 4 I
 P、液胞タンパク質選別関連タンパク質 8 ホモログ、R I N G フィンガタンパク質 1 4 5
 、I I 型イノシトール 1, 4, 5-三リン酸 5-ホスファターゼ、膜貫通前部後部形質転
 換タンパク質 1 ホモログ (T r a n s m e m b r a n e a n t e r i o r p o s t e r i o r
 t r a n s f o r m a t i o n p r o t e i n 1 h o m o l o g)、グ
 ルタミル t R N A (G l n) アミドトランスフェラーゼサブユニット A、ミトコンドリア
 、G 1 / S 特異的サイクリン D 2、転写終結因子 1、ミトコンドリア、ステロール 2 6 ヒ
 ドロキシラーゼ、ミトコンドリア、アルファ/ベータヒドロラーゼドメイン含有タンパク
 質 1 7 C、P H D フィンガタンパク質 1 0、S N F 関連セリン/スレオニンプロテインキ
 ナーゼ、転写開始因子 T F I I D サブユニット 1 様、シューチン-1、グルココルチコイ
 ド受容体、ヒストン H 2 A デュビキチナーゼ M Y S M 1、C D 9 抗原、カルシウムシグナ
 ル調節シクロフィリンリガンド、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノン] 1 ベータサブ
 複合体サブユニット 6、チロシル DNA ホスホジエステラーゼ 2、6 0 k D a S S - A
 / R o リボ核タンパク質、インスリン分解酵素、サイトゾル 5'-ヌクレオチダーゼ 3 A
 、R N A ポリメラーゼ I I 転写サブユニット 2 6 のメディエータ、リボソームタンパク質
 S 6 キナーゼアルファ-3、DNA ポリメラーゼ e t a、グリシルペプチド N-テトラデ
 カノイルトランスフェラーゼ 1、DNA 指向 RNA ポリメラーゼ I、I I、及び I I I サ
 ブユニット R P A B C 1、ポリウム調節アニオンチャンネルサブユニット L R R C 8 D、
 ペプチド-N (4)- (N-アセチル-ベータ-グルコサミニル) アスパラギンアミダー
 ゼ、G A 結合タンパク質サブユニットベータ-1、逆フォルミン-2、オキシステロール
 結合タンパク質、リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ、ミトコン
 ドリア、クロマチンアセンブリ因子 1 サブユニット B、推定熱ショックタンパク質 H S P
 9 0-アルファ A 5、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスリン酸 3-キナーゼ触媒
 サブユニットガンマアイソフォーム、R h o G T P アーゼ活性化タンパク質 4、W D リ
 ピート含有タンパク質 4 7、推定ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ F A F - X、
 小胞体アミノペプチダーゼ 1、H E A T リビート含有タンパク質 1、c A M P 特異的 3',
 5'-環状ホスホジエステラーゼ 4 B、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ 1 1 相
 互作用タンパク質、アトラスティン-3、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェ
 ラーゼ 4、二機能性コエンザイム A シンターゼ、アルギニルアミノペプチダーゼ様 1、酸
 性ロイシンリッチ核リントタンパク質 3 2 ファミリメンバ A、マンノシルオリゴ糖グルコシ
 ダーゼ、r R N A メチルトランスフェラーゼ 1、ミトコンドリア、t R N A スプライシン
 グエンドヌクレアーゼサブユニット S e n 1 5、E c t o - N O X ジスルフィド-チオー
 ル交換体 1、ジンクフィンガタンパク質 6 6 2、グルタミン-フルクトース-6-リン酸
 アミノトランスフェラーゼ [異性化] 2、転写中間因子 1-アルファ、ニコチン酸ホスホ
 リシルトランスフェラーゼ、5-アミノレブリン酸シンターゼ、非特異的、ミトコンド
 リア、アクチン結合タンパク質アニリン、推定デオキシリボヌクレアーゼ T A T D N 3、
 W D リピート含有タンパク質 6 1、タンパク質 S C A F 8、M K L / ミオカルディン様タ
 ンパク質 2、T R P M 8 チャンネル関連因子 2、m T O R のラパマイシン非感受性コンパニ
 オン、核受容体サブファミリー 2 グループ C メンバ 2、リゾリン脂質アシルトランスフェラ
 ーゼ 7、複合体 I アセンブリ因子 T I M M D C 1、ミトコンドリア、K A T N B 1 様タン
 パク質 1、推定 A T P 依存 RNA ヘリカーゼ D H X 3 0、RNA 結合タンパク質 1 2、膜
 貫通タンパク質 2 1 4、P H D フィンガタンパク質 3、C O P 9 シグナロソーム複合体サ
 ブユニット 5、中性アミノ酸輸送体 A、A P - 5 複合体サブユニットベータ 1、P X ドメ
 イン含有タンパク質キナーゼ様タンパク質、推定不活性炭酸脱水酵素 5 B 様タンパク質、
 小インテグラル膜タンパク質 4、DNA 架橋修復 1 A タンパク質、マザーアゲインストデ
 カペンタブレジックホモログ 2 (M o t h e r s a g a i n s t d e c a p e n t a
 p l e g i c h o m o l o g 2)、T I P 4 1 様タンパク質、レチノールデヒドロゲ

10

20

30

40

50

ナーゼ10、海馬に豊富な転写物様タンパク質1 (Hippocampus abundant transcript-like protein 1)、N-アセチルトランスフェラーゼ9、MOBキナーゼ活性化因子3A、転写リプレッサタンパク質YY1、ケルチ様タンパク質6、スクアレニンターゼ、N-アルファ-アセチルトランスフェラーゼ38、NatC補助サブユニット、細胞質分裂タンパク質2のデディケータ、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM11、tRNA特異的アデノシンデアミナーゼ1、膜貫通タンパク質248、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF167、未特性化タンパク質C20orf196、ポリコムタンパク質EED、エキソソーム複合体コンポーネントRRP46、ケルチ様タンパク質11、POTEアンキリンドメインファミリーメンバI、活性依存性神経保護ホメオボックスタンパク質、DNA結合タンパク質阻害剤ID-4、セセルニン-2、ETS関連転写因子Elf-1、TCDD誘導性ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ、増殖関連タンパク質2G4、NudCドメイン含有タンパク質1、ATPaseファミリーAAAドメイン含有タンパク質2B、ジンクフィンガ及びホメオボックスタンパク質3、メチルマロニルCoAムターゼ、ミトコンドリア、タンパク質RRNAD1、ホスホリパーゼA-2活性化タンパク質、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼ3、タンパク質FAM122B、未特性化タンパク質KIAA1109、フェニルアラニン-tRNAリガーゼ、ミトコンドリア、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2B触媒サブユニットアルファアイソフォーム、チオレドキシンドメイン含有タンパク質11、膀胱癌関連タンパク質、膜補因子タンパク質、活性化T細胞の核因子、細胞質2、スミス・マゲニス症候群染色体領域候補遺伝子8タンパク質、クリュッペル様因子3、CDK5及びABL1酵素基質1、40Sリボソームタンパク質S14、ホスファチジルイノシトール4-リン酸5-キナーゼ1型ベータ、サイクリン依存性キナーゼ16、SAPドメイン含有リボヌクレオタンパク質、タンパク質NDRG1、WASタンパク質ファミリーホモログ1、インターフェロン調節因子4、DNA指向DNA/RNAポリメラーゼmu、アクチン様タンパク質6A、細胞質分裂タンパク質のデディケータ4、タンパク質フリーホモログ、テロメア関連タンパク質RIF1、Ras結合ドメイン含有タンパク質1、シトクロムP450 2J2、タンパク質スクリブルホモログ、プロヘパリン結合EGF様成長因子、サイトゾルアシル補酵素Aチオエステルヒドロラーゼ、コヒーシンサブユニットSA-1、マイオメガリン (Myomegalin)、ツイインフィリン-1 (Twinfilin-1)、間質相互作用分子1、推定U3小核RNA関連タンパク質11、セントロメア関連タンパク質E、ジンクフィンガC3H1ドメイン含有タンパク質、EFハンドドメイン含有タンパク質D1、ケラチン、II型細胞骨格8、レトロトランスポゾン由来タンパク質PEG10、サイクリン依存性キナーゼ2、UBXドメイン含有タンパク質11、Pecanex様タンパク質3、Rhoguaninヌクレオチド交換因子3、ADPリボシル化因子様タンパク質4C、リボソーム生合成タンパク質BOP1、KDELモチーフ含有タンパク質2、染色体タンパク質の構造維持5、La関連タンパク質4B、酸性セラミダーゼ、プロテアソームアセンブリシャペロン1、ラディキシン、網膜芽細胞腫結合タンパク質5、フォークヘッドボックスタンパク質N2、rRNAプロセッシングタンパク質UTP23ホモログ、Srcキナーゼ関連リンタンパク質2、ポリウム調節ニオンチャネルサブユニットLRRC8C、アシルCoAデヒドロゲナーゼファミリーメンバ9、ミトコンドリア、ベータシヌクレイン、ショートコイルドコイルタンパク質、コラーゲンアルファ-2 (VI) 鎖、ウビヌクレイン-2、原形質膜小胞関連タンパク質、ミトフシン-2、小インテグラル膜タンパク質20、間質相互作用分子2、スレオニルカルバモイルアデノシンtRNAメチルチオトランスフェラーゼ、アルファ可溶性NSF付着タンパク質、推定E3ユビキチンタンパク質リガーゼUBR7、BRCA1関連ATM活性化因子1、グループXIIA分泌ホスホリパーゼA2、転写因子20、カリウムチャネルサブファミリーKメンバ4、カゼインキナーゼIアイソフォームアルファ、ポンベシン受容体活性化タンパク質C6orf89、末梢細胞膜タンパク質CASK、プロリンリッチタンパク質PRCC、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼSIK2、宿主細胞因子1、トランスデュースイン様エンハンサータンパク質4、リソソーム関

10

20

30

40

50

連オルガネラ複合体1サブユニット6の生合成 (Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit 6)、キューイントRNAリボシルトランスフェラーゼサブユニットQTRTD1、RNA結合タンパク質33、ロイシンリッチリピート含有タンパク質59、転写因子Sp3、真核生物開始因子4A-IIII、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF181、RNAポリメラーゼII転写サブユニット7のメディエータ、転写伸長因子SPT4、ホメオボックスタンパク質TGIF2、カルニチンO-パルミトイルトランスフェラーゼ1、肝臓アイソフォーム、cGMP阻害3', 5'-環状ホスホジエステラーゼB、ポリメラーゼデルタ相互作用タンパク質3、Runt関連転写因子2、THUMPドメイン含有タンパク質3、セルピンB6、インターロイキン32、ナトリウム結合中性アミノ酸輸送体1、ヌクレオシドニリン酸キナーゼA、シトクロムb、推定非特性化タンパク質ZNF436-AS1、ベーター1-シントロフィン、有糸分裂-スピンドル構成タンパク質2A、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII阻害剤1、ネクジン、FERMドメイン含有タンパク質8、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A触媒サブユニットベータアイソフォーム、転写因子4、SHC変換タンパク質4、細胞質分裂タンパク質8のデディケータ、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質54、転写因子jun-B、周期的トリプトファンタンパク質2ホモログ、RUS1ファミリタンパク質C16orf58、プテリン-4-アルファ-カルビノラミンデヒドラターゼ、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ13、塩化物細胞内チャネルタンパク質5、PHDフィンガタンパク質20様タンパク質1、55kDa赤血球膜タンパク質、テトラトリコペプチドリピータンパク質4、ラウンドアバウトホモログ1 (Roundabout homolog 1)、推定メチルトランスフェラーゼNSUN3、Toll様受容体9、E3ユビキチンタンパク質リガーゼDTX3L、SH3ドメイン、ANKリピート及びPHDドメイン含有タンパク質1を有するArf-GAP、GRB2関連アダプタータンパク質、フルクトサミン-3-キナーゼ、TATAエレメント調節因子、核自己抗原Sp-100、溶質キャリアファミリ41メンバ3、推定ポリコムグループタンパク質ASXL2、タンパク質ZGRF1、膜貫通emp24ドメイン含有タンパク質5、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF31、B細胞受容体関連タンパク質29、mRNAキャップグアニンN7メチルトランスフェラーゼ、ウロモジュリン、シグナルトランスデューサーCD24、インテグリンアルファ-6、NF-カッパー-B必須モジュレーター、キネシン様タンパク質KIFC1、翻訳機械関連タンパク質16、バリン-tRNAリガーゼ、COMMドメイン含有タンパク質9、28Sリボソームタンパク質S21、ミトコンドリア、カリリン、プロスタグランジンF2受容体ネガティブレギュレーター、BTB/POZドメイン含有タンパク質2、Dol-P-Man:Man (5) GlcNAc (2)-PP-Dolアルファ-1, 3-マンノシルトランスフェラーゼ、tRNA-ジヒドロウリジン (20) シンターゼ [NAD (P) +] 様、サーフェイト遺伝子座タンパク質6、Rho GTPase活性化タンパク質19、真核生物翻訳開始因子4E、C-X-Cモチーフモカイン14、食食及び細胞運動性タンパク質1、コラーゲンアルファ-1 (XVII) 鎖、イソコリスマターゼドメイン含有タンパク質2、コアトマーサブユニットガンマー2、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC1、カズリン、シナプトジャニン2結合タンパク質、85kDaの中心体タンパク質、膜貫通タンパク質69、ラリアット枝切り酵素、受容体活性修飾タンパク質2、Fボックスのみタンパク質32、転写補因子痕跡様タンパク質4、SH3ドメイン結合タンパク質1、エプシン-2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ3、ラギュレーター複合体タンパク質LAMTOR2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ9、脂肪細胞原形質膜関連タンパク質、[ビルビン酸デヒドロゲナーゼ [アセチル転移]] -ホスファターゼ1、ミトコンドリア、28Sリボソームタンパク質S12、ミトコンドリア、WDリピート及びFYVEドメイン含有タンパク質1、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼA4、タンパク質DEPP、抗原性ペプチド輸送体2、CDC42小エフェクタタンパク質1、サイクリン依存性キナーゼ13、MICS複合体サブユニットMIC10、ニカストリン、タンパク質

F A M 7 3 A、補体 C 1 q サブコンポーネントサブユニット C、2 8 S リボソームタンパク質 S 7、ミトコンドリア、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ T A O 1、R a s G T P a s e 活性化タンパク質 3、タンパク質 L D O C 1 L、サイトゾル 1 0 - ホルミルテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ、スムーセリン、W W ドメイン結合タンパク質 5、ホスファチジルイノシチドホスファターゼ S A C 1、3 9 S リボソームタンパク質 L 3、ミトコンドリア、イノシトール三リン酸 3 - キナーゼ B、赤血球バンド 7 インテグラル膜タンパク質、溶質キャリアファミリ 3 5 メンバ E 1、推定 2 8 S r R N A (シトシン (4 4 4 7) - C (5)) - メチルトランスフェラーゼ、Y - ボックス結合タンパク質 3、プロリン、グルタミン酸、及びロイシンリッチタンパク質 1、H C L S 1 結合タンパク質 3、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 3 7、タンパク質 - L - イソアスパラギン酸 (D - アスパラギン酸) O - メチルトランスフェラーゼ、転写活性化因子 M y b、異常な紡錘体様小頭症関連タンパク質、エクスポーチン - 4、G M P レダクターゼ 1、精子関連抗原 7、チロシンプロテインキナーゼ F e r、コロニン - 1 B、酸性ロイシンリッチ核リンタンパク質 3 2 ファミリメンバ B、シュラーフェンファミリメンバ 5、マクロファージ赤芽球付着因子、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ K A T 2 A、有糸分裂紡錘体アセンブリチェックポイントタンパク質 M A D 2 B、R e c Q 媒介ゲノム不安定性タンパク質 1、細胞増殖のアプレギュレータ、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ、C - m y c プロモーター結合タンパク質、モリブデン酸アニオン輸送体、インテグレーター複合体サブユニット 5、1 7 0 k D a の中心体タンパク質、タンパク質 C A S C 5、エフリン A 4、腫瘍サプレッサ p 5 3 結合タンパク質 1、プロテアソーム A T P a s e 関連因子 1、ゲフィリン、ヘリカーゼ S K I 2 W、プレクストリン相同性ドメイン含有ファミリ G メンバ 2、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ受容体 R 3、A P - 5 複合サブユニット m u - 1、核受容体サブファミリ 1 グループ D メンバ 1、D n a J ホモログサブファミリ B メンバ 2、マーリン、アシュウィン、膜貫通タンパク質 1 7 6 A、シナプトタグミン様タンパク質 2、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ R I O 2、A P - 3 複合体サブユニットベーター 1、フォークヘッドボックスタンパク質 O 1、タンパク質 S T O N 1 - G T F 2 A 1 L、リジン特異的デメチラーゼ 7 A、不活性ホスホリパーゼ C 様タンパク質 2、転写因子 M a f G、タンパク質 T B R G 4、ネスプリン - 1、I 型イノシトール 1, 4, 5 - 三リン酸 5 - ホスファターゼ、ディスクス大ホモログ 3、長鎖脂肪酸 C o A リガーゼ 5、トラフィッキングタンパク質粒子複合体サブユニット 1、プロモドメイン精巣特異的タンパク質、ヘテロクロマチンタンパク質 1 結合タンパク質 3、ヒストン H 1, 3、マレクチン、グリオキサラーゼドメイン含有タンパク質 4、S R S F タンパク質キナーゼ 2 ツインフィリン - 2、A T P a s e W R N I P 1、トランスゲリン、棘皮動物微小管関連タンパク質様 3、ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニット S A P 1 8、R E 1 サイレンシング転写因子、タンパク質チロシンホスファターゼタイプ I V A 1、ホスホリパーゼ D 3、微小繊維関連タンパク質 1、推定タンパク質アルギニン N - メチルトランスフェラーゼ 9、タンパク質 N Y N R I N、N A D H - シトクロム b 5 レダクターゼ 1、中心体タンパク質 P O C 5、プロトルージン (P r o t r u d i n)、転写開始因子 T F I I D サブユニット 8、運動性精子ドメイン含有タンパク質 1、スプライシング因子、アルギニン／セリンリッチ 1 9、C U L 3 媒介 R h o A 分解タンパク質 2 用 B T B / P O Z ドメイン含有アダプター、セントリン特異的プロテアーゼ 3、インターフェロン調節因子 1、4 0 S リボソームタンパク質 S 4、Y アイソフォーム 2、膜貫通タンパク質 1 4 7、転写調節因子 K a i s o、H C G 2 0 4 3 4 2 1、アイソフォーム C R A _ c、W D リピート含有タンパク質 7 8、1, 2 - ジヒドロキシ - 3 - ケト - 5 - メチルチオペンテンジオキシゲナーゼ、アルデヒドデヒドロゲナーゼファミリ 1 6 メンバ A 1、プロテインホスファターゼ 1 D、カスパーゼ - 1、C M P - N - アセチルノイラミン酸 - ベーターガラクトサミド - アルファー 2, 3 - シアリルトランスフェラーゼ 1、推定 4 0 S リボソームタンパク質 S 1 0 様、タンパク質 D E N N D 6 A、N - グリコシラーゼ / D N A リアーゼ、ケルチ様タンパク質 5、R N A 結合タンパク質 4 0、主要プリオンタンパク質、線維芽細胞成長因子受容体基質 2、脆弱 X 精神遅滞タンパク質 1、シグナル認識粒子 1 4 k D a タンパク質、筋織

10

20

30

40

50

維膜関連タンパク質、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸シクロリガーゼ、2',5'-ホスホ
 ジエステラーゼ12、受容体型チロシンプロテインホスファターゼU、トランスロコン
 関連タンパク質サブユニットガンマ、グアニンヌクレオチド結合タンパク質様3、Ran
 結合タンパク質6、転写因子Sp4、ヒストンデアセチラーゼ複合体サブユニットSAP
 130、アダプタータンパク質CICKS、PDZ及びLIMドメインタンパク質5、アン
 キリンリピートドメイン含有タンパク質40、ウロポルフィリノーゲンデカルボキシラー
 ゼ、DNA修復タンパク質RAD51ホモログ3、CGGトリプレットリピート結合タン
 パク質1、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼBAP1、ATP依存性DNAヘリ
 カーゼQ1、ソーティングネキシン-8、シタキシン結合タンパク質6、タンパク質シ
 ンデスモス、ミトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ6、ガメトジェネ
 チン結合タンパク質2、ATP依存性6ホスホフルクトキナーゼ、筋肉タイプ、ADPリ
 ボシル化因子様タンパク質6相互作用タンパク質1、タンパク質dpy-30ホモログ、
 Ras様タンパク質ファミリメンバ11A、コアヒストンマクロ-H2A.1、液胞タン
 パク質選別関連タンパク質16ホモログ、ER内腔タンパク質保持受容体2、ユビキチン
 結合酵素E2L3、ホスファチジン酸シチジルトランスフェラーゼ1、推定オキシドレ
 ダクターゼGLYR1、39Sリボソームタンパク質L37、ミトコンドリア、HLAク
 ラスII組織適合抗原、DQベータ1鎖、ミトジェン活性化プロテインキナーゼ14、
 ミトジェン活性化プロテインキナーゼ7、小胞体レクチン1、RhoGTPアーゼ活
 性化タンパク質17、EP300相互作用分化阻害剤1、コダニン-1、テトラトリコペ
 プチドリピータンパク質19、ミトコンドリア、高親和性カチオン性アミノ酸輸送体1
 、タンパク質ストロベリーノッチホモログ2、ラバンキリン-5、HEATリピート含有
 タンパク質6、ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質、リプリン-アルファ
 -1、クロモドメインヘリカーゼ-DNA結合タンパク質9、Ras特異的グアニンヌク
 レオチド放出因子Ralgps2、膜貫通9スーパーファミリメンバ1、ジペプチジルペ
 プチダーゼ2、リゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ1、E1A結合タン
 パク質p400、DNA断片化因子サブユニットアルファ、DNAミスマッチ修復タンパ
 ク質Mlh1、受容体相互作用セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ4、アルファチュ
 ープリンN-アセチルトランスフェラーゼ1、HLAクラスII組織適合抗原、B-40ア
 ルファ鎖、RILP様タンパク質1、アミノペプチダーゼB、タンパク質fem-1ホモ
 ログA、DNAポリメラーゼアルファ触媒サブユニット、タンパク質DGCRL、ヒス
 トンデアセチラーゼ10、DENNDメイン含有タンパク質4B、膜貫通タンパク質10
 2、細胞分化タンパク質RCD1ホモログ、GSK3-ベータ相互作用タンパク質、マル
 チブルイノシトールポリリン酸ホスファターゼ1、THAPドメイン含有タンパク質11
 、シナプトソーム関連タンパク質29、インバーシン、小インテグラル膜タンパク質10
 、キネシン軽鎖1、tRNAスプライシングエンドヌクレアーゼサブユニットSen2、
 推定ホスホリパーゼB様2、AP-1複合体サブユニットガンマー1、E3ユビキチンタ
 ンパク質リガーゼRFWD2、インテグリンアルファ-X、キトビオシルジホスホドリコ
 ールベーターマンノシルトランスフェラーゼ、トリパータイトモチーフ含有タンパク質4
 4、ヒストンH1.4、リプリン-ベーター1、ジンクフィンガHITドメイン含有タン
 パク質2、RELT様タンパク質1、ローテキン、長鎖脂肪酸輸送タンパク質1、コイル
 ドコイルドメイン含有タンパク質50、プミリオホモログ2、アルファアクチニン-1、
 液胞タンパク質選別関連タンパク質54、Erllin-1、ユビキチンカルボキシル末端
 ヒドロラーゼ28、棘皮動物微小管関連タンパク質様5、GRB2関連結合タンパク質1
 、タンパク質BANP、DNA除去修復タンパク質ERCC-1、ジンクフィンガ及びB
 TBドメイン含有タンパク質17、オートファジー関連タンパク質16-1、セグメント
 極性タンパク質ディシェブルドホモログDVL-2 (Segment polarity
 protein dishevelled homolog DVL-2)、GRIP1
 関連タンパク質1、サーカディアンクロックタンパク質PASD1、サイクリンJ様タン
 パク質、トリステトラブロリン、RalGTPase活性化タンパク質サブユニットア
 ルファ-1、DENNDメイン含有タンパク質5B、カスパーゼ動員ドメイン含有タンパ

10

20

30

40

50

ク質 19、真核生物翻訳開始因子 4 ガンマ 2、ホスホリパーゼ D D H D 1、主要ファシリ
 テータースーパーファミリドメイン含有タンパク質 1、ベータグルクロニダーゼ、推定タ
 ンパク質 P L E K H A 9、推定 A T P 依存 R N A ヘリカーゼ D D X 5 9、推定ヒストン H
 2 B タイプ 2 - D、骨粗鬆症関連膜貫通タンパク質 1、構造特異的エンドヌクレアーゼサ
 ブユニット S L X 1、ニカリン、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ X I A P、ロンボイ
 ドドメイン含有タンパク質 2、テロメア長調節タンパク質 T E L 2 ホモログ、ロイシンリ
 ッチリピートセリン／スレオニンプロテインキナーゼ 2、U 3 小核小体 R N A 関連タンパ
 ク質 1 8 ホモログ、C A P - G l y ドメイン含有リンカータンパク質 1、オートファジー
 関連タンパク質 1 3、W D リピート及び F Y V E ドメイン含有タンパク質 3、転写開始因
 子 T F I I D サブユニット 4 B、ホスファチジルイノシトール N - アセチルグルコサミニ
 ルトランスフェラーゼサブユニット H、アディポネクチン受容体タンパク質 2、タンパク
 質 G P R 1 0 7、腫瘍タンパク質 p 5 3 誘導性タンパク質 1 3、p 5 3 のアポトーシス刺
 激タンパク質 2、ケルチドメイン含有タンパク質 3、ロイシンリッチリピート及びカルボ
 ニンホモロジドメイン含有タンパク質 1、血管内皮成長因子受容体 1、転写因子 E 2 -
 アルファ、ブレ m R N A プロセシング因子 1 7、ロイパキシン、膜貫通タンパク質 2、ハ
 ンチンチン相互作用タンパク質 1、N I P A 様タンパク質 3、グルコサミン-6-リン酸
 イソメラーゼ 2、U 6 s n R N A 関連 S m 様タンパク質 L S m 8、スーパーオキシドジ
 スムターゼの銅シャペロン、主要ファシリテータースーパーファミリドメイン含有タンパ
 ク質 8、インテグレーター複合体サブユニット 7、細胞質ダイニン 1 軽中間鎖 2、タンパ
 ク質エンジェルホモログ 1、タンパク質クランプト様 (P r o t e i n c r a m p e d
 - l i k e)、膜貫通タンパク質 2 6 1、アポトーシス耐性 E 3 ユビキチンタンパク質リ
 ガーゼ 1、エンドヌクレアーゼ G、ミトコンドリア、サイレンシングタンパク質関するも
 の 1 0 (S o m e t h i n g a b o u t s i l e n c i n g p r o t e i n 1 0)、カルパイン-7、推定 A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ D D X 6 0、K A T 8 調節 N S
 L 複合体サブユニット 1、タンパク質 N P A T、R a b 3 G T P アーゼ活性化タンパク
 質触媒サブユニット、膜貫通タンパク質 2 2 3、t R N A ウィブトシン合成タンパク質 2
 ホモログ、T 複合体タンパク質 1 1 様タンパク質 2、T A T A ボックス結合タンパク質関
 連因子 R N A ポリメラーゼ I サブユニット B、R a b 様タンパク質 2 A、不活性ユビキチ
 ンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 5 4、内部核膜タンパク質 M a n 1、リボソームタンパ
 ク質 S 6 キナーゼアルファ-4、N u m b タンパク質 X のリガンド 2、D D B 1 及び C U
 L 4 関連因子 1 6、H C G 2 0 4 4 7 7 7、T E L O 2 相互作用タンパク質 2、プロモド
 メイン含有タンパク質 9、ジンクフィンガタンパク質 6 4 4、二重特異性プロテインホス
 ファターゼ 1 0、T a x 1 結合タンパク質 1、T H A P ドメイン含有タンパク質 4、D N
 A トポイソメラーゼ I、ミトコンドリア、N F A T C 2 相互作用タンパク質、A T P a s
 e ファミリア A A A ドメイン含有タンパク質 1、プロテインフックホモログ 1、ポリペプチ
 ド N - アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1 8、キネシン様タンパク質 K I F
 1 C、トラフィッキングタンパク質粒子複合体サブユニット 1 1、シトクロム P 4 5 0
 4 V 2、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 鉄硫黄タンパク質 2、ミトコンドリア
 、c A M P 依存性タンパク質キナーゼタイプ I I - アルファ調節サブユニット、膜貫通タ
 ンパク質 2 4 5、アセチル-C o A アセチルトランスフェラーゼ、ミトコンドリア、A P
 - 1 複合体サブユニットシグマー-1 A、m R N A エクスポート因子、S K I 癌遺伝子、乳
 癌 2 型感受性タンパク質、E 3 U F M 1 - タンパク質リガーゼ 1、リボヌクレアーゼ H
 2 サブユニット B、ベータセクレターゼ 2、成長停止特異的タンパク質 7、致死 (2) 巨
 大幼虫タンパク質ホモログ 2 (L e t h a l (2) g i a n t l a r v a e p r o
 t e i n h o m o l o g 2)、活性化シグナルコインテグレーター-1 複合体サブユニ
 ャット 3、ジンクフィンガタンパク質 5 3 2、D N A 指向 R N A ポリメラーゼ I I サブユニ
 ャット R P B 1 1 - a、ユビキチン/I S G 1 5 結合酵素 E 2 L 6、ケルチ様タンパク質
 1 2、t R N A - ジヒドロウリジン (4 7) シンターゼ [N A D (P) (+)] 様、B E
 C N 1 制御オートファジータンパク質 1 の活性化分子、アンジオモチン様タンパク質 1、
 プレクストリン相同ドメイン含有ファミリアメンバ 4、リプリン-アルファ-3、線維束

10

20

30

40

50

及び伸長タンパク質ゼーター2, 5'-ヌクレオチダーゼドメイン含有タンパク質3、成長停止特異的タンパク質8、SLIT-RHO Rho GTPase活性化タンパク質2、DNA dC→dU編集酵素APOBEC-3A、N-アセチルガラクトサミンキナーゼ、U6 snRNA関連Sm様タンパク質L Sm4、ケラチノサイト関連膜貫通タンパク質2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼUBR1、リボフラビンキナーゼ、TFIIH基底転写因子複合体ヘリカーゼXPBサブユニット、GPNループGTPアーゼ3、窒素パーミアーゼレギュレーター3様タンパク質、SH3KBP1結合タンパク質1、セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ4調節サブユニット3B、非従来型ミオシンXVIIa、Ras GTPase活性化様タンパク質IQGAP3、タンパク質TRIM6-TRIM34、カルボニン-2、発達調節GTP-結合タンパク質1、転写開始因子TFIIDサブユニット1、ジンクフィンガBEDドメイン含有タンパク質4、ユビキチン様修飾因子活性化酵素7、タンパク質C12orf4、プレフォルジンサブユニット1、ホスファチジン酸ホスファターゼLPIN1、N-アセチルラクトサミニドベーター1, 3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ2、ミトコンドリア分裂レギュレーター1、パラディン、フォークヘッドボックスタンパク質J3、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ12、ホスホリパーゼA1メンバA、アイアブセントホモログ2、二重特異性プロテインホスファターゼ6、COMMドメイン含有タンパク質8、核因子NF-カッパーBp105サブユニット、ケトサミン-3-キナーゼ、E3ユビキチン-タンパク質リガーゼRLIM、サイクリン-L2、WDリピートドメインホスホイノシチド相互作用タンパク質4、DDB1及びCUL4関連因子4様タンパク質1、分割欠陥3ホモログ (Partitioning defective 3 homolog)、3-ケトジヒドロスフィンゴシンレダクターゼ、アップストリーム結合タンパク質1、キシロシドキシロシルトランスフェラーゼ1、サプレッサAPCDドメイン含有タンパク質2、トランスロコン関連タンパク質サブユニットベータ、液胞タンパク質選別関連タンパク質33B、推定不活性グリコシルトランスフェラーゼ25ファミリメンバ3、HMGドメイン含有タンパク質4、タンパク質orai-3、コピン-3、骨髄由来成長因子、CUL3媒介RhoA分解タンパク質用BTB/POZドメイン含有アダプター1 (BTB/POZ domain-containing adapter for CUL3-mediated RhoA degradation protein 1)、カルシウム非依存性ホスホリパーゼA2-ガンマ、精子特異的抗原2、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼ1、ミトコンドリア、複製イニシエーター1、未特性化タンパク質C15orf39、未特性化タンパク質C5orf34、FADシンターゼ、ブルトン型チロシンキナーゼの阻害剤、細胞成長調節核小体タンパク質、EFハンドドメイン含有タンパク質1、中心体関連タンパク質CEP250、SH3ドメインテトラトリコペプチドリピート含有タンパク質1、ケルチ様タンパク質21、カリニン-9、オプチニューリン、ケルチドメイン含有タンパク質10、カチオンチャネル精子関連タンパク質2、溶質キャリアファミリ35メンバC2、カルボキシペプチダーゼD、ペルオキシソーム生合成因子3、キネシン様タンパク質KIF3A、リソソームトラフィッキングレギュレーター、未特性化aarFドメイン含有プロテインキナーゼ2、トランスポーチン-3、RNAポリメラーゼII転写サブユニット24のメディエータ、CAP-Glyドメイン含有リンカータンパク質2、溶質キャリアファミリ35メンバE4、セストリン-3、ジンクフィンガドメインタンパク質1Aに隣接するプロモドメイン、デヒドロゲナーゼ/レダクターゼSDRファミリメンバ1、サイクリン依存性様キナーゼ5、熱ショック因子タンパク質2、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼTBK1、ユビキチン結合因子E4B、バンド4.1様タンパク質3、ADNPホメオボックスタンパク質2、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ6、DNA損傷チェックポイントタンパク質のメディエータ1、ミトコンドリア分裂因子、PDZドメイン含有タンパク質GIPC1、セリンインコーポレーター1、ネクチン2、ホスホパントテン酸システインリガーゼ、パラスペックルコンポーネント1 (Paraspeckle component 1)、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバ6、液胞タンパク質選別関連タンパク質29、E

10

20

30

40

50

M I L I N - 2、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 33、RNAポリメラーゼ I
 I 転写サブユニットのメディエータ 14、ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラー
 ゼ 2B、コロニン、シグナル誘導増殖関連タンパク質 1、2-ヒドロキシアシル CoA リ
 アーゼ 1、ケルチ様タンパク質 22、液胞タンパク質選別関連タンパク質 11 ホモログ、
 1-ホスファチジルイノシトール 4, 5-ニリン酸ホスホジエステラーゼガンマー 1、ア
 シルグリセロールキナーゼ、ミトコンドリア、膜貫通タンパク質 9B、インスリン様成長
 因子 2 mRNA 結合タンパク質 1、酒石酸耐性酸性ホスファターゼタイプ 5、ケルチ様
 タンパク質 18、グリコーゲンホスホリラーゼ、肝臓型、タンパク質 M i s 18-ベータ
 、グアニンヌクレオチド結合タンパク質 G (i) サブユニットアルファ-1、形態形成の
 ディシェブルド関連活性化因子 2 (D i s h e v e l e d - a s s o c i a t e d a c
 t i v a t o r o f m o r p h o g e n e s i s 2)、タンパク質 V A C 14 ホモ
 ログ、ユビキチン様タンパク質 4A、小胞トラフィッキングタンパク質 S E C 22 b、ジ
 ンクフィンガ C C C H 型抗ウイルスタンパク質 1、ホスファチジルイノシトール N-アセ
 チルグルコサミニルトランスフェラーゼサブユニット A、コイルドコイルドメイン含有タ
 ンパク質 84、小胞関連膜タンパク質 4、U P F 0606 タンパク質 K I A A 1549 L
 、ホスファチジルグリセロホスファターゼ及びタンパク質チロシンホスファターゼ 1、未
 特性化タンパク質 C 11 o r f 24、60S リボソームタンパク質 L 32、E F ハンドカ
 ルシウム結合ドメイン含有タンパク質 7、グルコースフルクトースオキシドレダクターゼ
 ドメイン含有タンパク質 2、核小体タンパク質 6、N A D キナーゼ、メチルトランスフェ
 ラーゼ様タンパク質 9、G T P 結合タンパク質 2、プロトカドヘリンベーター 6、ミオチ
 ュブラリン関連タンパク質 4、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ小サブユニット A
 、G パッチドメイン含有タンパク質 11、G R B 2 関連結合タンパク質 2、銅輸送 A T P
 a s e 1、コイルドコイル及び C 2 ドメイン含有タンパク質 2A、ヘリカーゼ A R I P 4
 、未特性化タンパク質 C 20 o r f 144、ガンマ可溶性 N S F 付着タンパク質、リジン
 特異的デメチラーゼ 6A、タンパク質 S 100-A6、コラーゲンアルファ-2 (V I I
 I) 鎖、エフリンタイプ B 受容体 1、F e r - 1 様タンパク質 5、モリブデン補因子スル
 フォラーゼ、システインリッチタンパク質 2、テトラトリコペプチドリピートを有するイ
 ンターフェロン誘導タンパク質 2、F a s 結合因子 1、I Q モチーフ及び S E C 7 ドメイ
 ン含有タンパク質 2、ベータセクレターゼ 1、G D N F ファミリー受容体アルファ-1、H
 / A C A リボヌクレオタンパク質複合体サブユニット 2、R h o グアニンヌクレオチド交
 換因子 17、未特性化タンパク質 C 2 o r f 15、ネスプリン 3、アンキリンリピートド
 メイン含有タンパク質 35、推定 A T P 依存 RNA ヘリカーゼ D D X 53、DNA 結合タ
 ンパク質 R F X 6、B T B / P O Z ドメイン含有タンパク質 K C T D 7、ファンコニ貧血
 グループ M タンパク質、コラーゲンアルファ-4 (I V) 鎖、補体 C 4-A、コラーゲン
 アルファ-1 (X I X) 鎖、ニューロンチロシンリン酸化ホスホイノシチド-3-キナー
 ゼアダプター 2、キネシン様タンパク質 K I F 27、メブリン A サブユニットベータ、F
 ボックス / L R R リピートタンパク質 4、P H D フィンガタンパク質 14、アリアルスル
 ファターゼ E、N A C H T、L R R 及び P Y D ドメイン含有タンパク質 9、ケルチ様タン
 パク質 2、タンパク質 R E R 1、L-乳酸デヒドロゲナーゼ A 様 6B、ジアシルグリセロ
 ール O-アシルトランスフェラーゼ 2、P W W P ドメイン含有タンパク質 2B、DNA ミ
 スマッチ修復タンパク質 M l h 3、カテプシン K、シナプトジャニン-1、ジンクフィン
 ガ M Y N D ドメイン含有タンパク質 15、ヒストン H 2 A タイプ 2-A、D-ドーパクロ
 ムデカルボキシラーゼ、F A S T キナーゼドメイン含有タンパク質 1、F ボックスのみタ
 ンパク質 41、スレオニンシターゼ様 1、ベーター 1, 4-ガラクトシルトランスフェ
 ラーゼ 7、ウスヘリン、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ B、小胞体アミノペプチダーゼ 2
 、ウィスコット・アルドリッチ症候群タンパク質、軟骨中間層タンパク質 1、推定ホスホ
 グリセリン酸ムターゼ 4、腫瘍タンパク質 D 52、ヒスチジタンパク質メチルトランス
 フェラーゼ 1 ホモログ、グルタレドキシン-2、ミトコンドリア、ポリシスチン-1、繊
 毛及び鞭毛関連タンパク質 52、オキシステロール結合タンパク質 2、UV 除去修復タン
 パク質 R A D 23 ホモログ B、タンパク質ブル様、ベーター 1, 3-ガラクトシルトラ

10

20

30

40

50

ンスフェラーゼ6、ナトリウム結合モノカルボン酸輸送体2、ラベノシンー5、ロイシン
 リッチリピート含有タンパク質28、NUAKファミリーSNF1様キナーゼ2、ラミニン
 サブユニットアルファー4、オトフェルリン、プロコラーゲンリジン、2-オキソグルタ
 ル酸5-ジオキシゲナーゼ1、ガレクチン-1、オボキマーゼ-1、エンボプラキン、ニ
 ユーロンナビゲーター2、VIPペプチド、アクチビン受容体タイプ2A、EFハンドを
 有するセリン/スレオニンプロテインホスファターゼ1、キンオブIRRE様タンパク質
 3 (Kin of IRRE-like protein 3)、アンキリンリピートド
 メイン含有タンパク質26、ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ1、ガン
 マエノラーゼ、マトリックスリモデリング関連タンパク質5、HMGドメイン含有タンパ
 ク質3、セレニド、水ジキナーゼ2、膜貫通糖タンパク質NMB、シトクロムb-245
 軽鎖、転写因子7様2、腫瘍タンパク質p63調節遺伝子1様タンパク質、膜貫通タンパ
 ク質141、タンパク質FAM188B、タンパク質TANC1、5-オキソプロリナー
 ゼ、トリプトファンtRNAリガーゼ、細胞質、リーシュマノリシン様ペプチダーゼ、キ
 ネシン様タンパク質KIF7、40Sリボソームタンパク質S12、炭疽毒素受容体1、
 アクチン関連タンパク質2/3複合体サブユニット1A、ニコチン酸ヌクレオチドピロホ
 スホリラーゼ[カルボキシル化]、カスキン-2、タンパク質Wnt-5a、デヒドロゲ
 ナーゼ/レダクターゼSDRファミリーメンバ4、脂肪酸デサチュラーゼ1、RalBP1
 関連Epsドメイン含有タンパク質1、カドヘリン-5、マイトジェン活性化プロテイン
 キナーゼキナーゼキナーゼMLT、転写開始タンパク質SPT3ホモログ、HEATリピー
 ト含有タンパク質5A、溶質キャリアファミリー26メンバ6、CD109抗原、ストレ
 ス誘発性リンタンパク質1、核内受容体コアクチベータ7、リプリン-アルファ-4、中
 胚葉誘導初期応答タンパク質1、キヌレニン-オキソグルタル酸トランスアミナーゼ3、
 ロイシンジッパー様転写レギュレータ1、ユビキチン様結合ATG3、タンパク質シサー
 5 (Protein shisa-5)、細胞接着分子関連/ダウンレギュレーション癌
 遺伝子、乳癌抗エストロゲン耐性タンパク質3、ホスホアセチルグルコサミンターゼ、
 Ras関連タンパク質Rab-14、グルタミン酸受容体イオノトロピック、カイネート
 2、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC3、ポリコームホモログの
 エンハンサー1、核タンパク質1、メラノーマ関連抗原11、イノシトールポリリン酸マ
 ルチキナーゼ、ソーティングネキシン18、ポリ[ADPリボース]ポリメラーゼ12、
 ユビキチン結合酵素E2 K、ロイシンリッチリピート及び免疫グロブリン様ドメインタ
 ンパク質2、三機能酵素サブユニットベータ、ミトコンドリア、細胞質ダイニン2重鎖1
 、チメットオリゴペプチダーゼ、mTORの調節関連タンパク質、タンパク質FAM83
 H、DDB1及びCUL4関連因子12、クレアチンキナーゼM型、ネスチン、ADPリ
 ボシル化因子結合タンパク質GGA1、DDRGKドメイン含有タンパク質1、ラミニン
 サブユニットアルファ-1、アップストリーム刺激因子1、レティキュロカルビン3、低
 密度リボタンパク質受容体関連タンパク質4、PRドメインジungkフィンガタンパク質1
 0、グルタチオンS-トランスフェラーゼMu3、リボソームタンパク質S6キナーゼアル
 ファ-5、タンパク質CLEC16A、亜鉛輸送体SLC39A7、アルマジロリピ
 ト含有8、アイソフォームCRA__g、未特性化タンパク質KIAA0355、カゼイン
 分解ペプチダーゼBタンパク質ホモログ、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトラ
 ンスフェラーゼ、受容体型チロシン-タンパク質ホスファターゼF、ロフィリン-2、E
 3ユビキチン-タンパク質リガーゼアルカディア、細胞質分裂タンパク質5のデディケー
 タ、ダイニン重鎖14、軸糸、U5小核リボヌクレオタンパク質40kDaタンパク質、
 プロゲステロン誘発ブロック因子1、小胞関連膜タンパク質関連タンパク質A、スイ
 ッチ関連タンパク質70、プロ低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質1 (Pro
 low-density lipoprotein receptor-related
 protein 1)、ノエリン、D-3-ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ、セリ
 ン/スレオニンタンパク質キナーゼ24、セリンプロテアーゼHTRA1、39Sリボソ
 ームタンパク質L12、ミトコンドリア、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラ
 ーゼFKBP9、E3ユビキチン-タンパク質リガーゼTRIM21、Wee1様タンパ

10

20

30

40

50

ク質キナーゼ、ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ、ミトコンドリア、溶質キャリアファミリ12メンバ4、1-ホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸ホスホジエステラーゼガンマー2、USP6 N末端様タンパク質、コラーゲンアルファー1(XV)鎖、核脆弱X精神遅滞相互作用タンパク質2、タンパク質unc-119ホモログB、エキソシスト複合体コンポーネント6B、アミノアシラーゼ1、ケルチドメイン含有タンパク質7B、プレRNAプロセシングタンパク質FTSJ3、リアノジン受容体1、ヌクレオピンジン-1、ストリアチン-3、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼULK4、GTP-結合タンパク質Rheb、推定E3ユビキチンタンパク質リガーゼHERC3、細胞質分裂タンパク質のデディケーター1、プロリンリッチタンパク質11、姉妹染色分体凝集タンパク質PDS5ホモログB、乳癌抗エストロゲン耐性タンパク質1、ビタミンK依存性タンパク質S、POZ-、ATフック、及びジンクフィンガ含有タンパク質1、推定グローバル転写活性因子SNF2L1、肝細胞増殖因子受容体、ロイシンリッチリピート含有タンパク質42、AMPデアミナーゼ2、プロテインホスファターゼスリングショットホモログ3、セリン/スレオニンプロテインキナーゼPLK3、BTB/POZドメイン含有タンパク質3、一般転写因子IIFサブユニット1、タンパク質SOGA1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ4触媒サブユニット、ジンクフィンガタンパク質3、ニューロリジン、ミトコンドリア、Tボックス転写因子TBX3、バーデット・ビードル症候群10タンパク質、イノシトール三リン酸3-キナーゼC、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ5、ホスホリパーゼDDHD2、ジンクフィンガタンパク質530、ホスホリジンホスホヒスチジン無機ピロリン酸ホスファターゼ、SPRYドメイン含有SOCsボックスタンパク質1、スーパービリン、UDP-N-アセチルグルコサミン/UDP-グルコース/GDP-マンノース輸送体、補体崩壊促進因子、LIM及びカルボニンホモロジドメイン含有タンパク質1、リソソームPro-Xカルボキシペプチダーゼ、推定RNAポリメラーゼIIサブユニットB1CTDホスファターゼRPAP2、熱ショック70kDaタンパク質13、アルファ/ベータヒドロラーゼドメイン含有タンパク質14B、非従来型ミオシンX、ミミチン、ミトコンドリア、タンパク質TALPID3、63kDaの中心体タンパク質、超長鎖(3R)-3-ヒドロキシアシルCoAデヒドラターゼ3、HAUSオーグミン様複合体サブユニット6、神経細胞接着分子L1、オキシステロール結合タンパク質関連タンパク質1、カスパーゼ動員ドメイン含有タンパク質8、Ras関連タンパク質Rap-2c、ソーティングネキシン-30、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼD3、進行性アンキローシスタンパク質ホモログ、プレオマイシンヒドロラーゼ、トラフィックタンパク質粒子複合体サブユニット2、ピルビン酸カルボキシラーゼ、ミトコンドリア、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマコアクチベータ1アルファ、カドヘリンEGF LAG 7パスG型受容体2、細胞質分裂タンパク質のデディケーター9、C-Junアミノ末端キナーゼ相互作用タンパク質4、E3ユビキチンタンパク質リガーゼSHPRH、アルファマンノシダーゼ2x、H/ACAリボヌクレオタンパク質複合体サブユニット1、ジンクフィンガタンパク質503、チュープリンポリグルタミラーゼTTLL4、オキシステロール結合タンパク質関連タンパク質10、起源認識複合体サブユニット5、セリン/スレオニンプロテインキナーゼPLK4、ディスクス大ホモログ5、H/ACAリボヌクレオタンパク質複合体非コアサブユニットNAF1、プロリル3-ヒドロキシラーゼ1、タンパク質FAM46B、核因子1Xタイプ、マルチプルPDZドメインタンパク質、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼSIK3、リボヌクレアーゼPタンパク質サブユニットp21、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼMRCKベータ、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A 55kDa調節サブユニットBアルファアイソフォーム、snRNA活性化タンパク質複合体サブユニット1、Rabタンパク質ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼコンポーネントA1、シスチン/グルタミン酸輸送体、ER分解促進アルファマンノシダーゼ様タンパク質3、RNAシュードウリジル酸シンターゼドメイン含有タンパク質2、DENNDメイン含有タンパク質1B、トリメチルグアノシンシンターゼ、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ、E3ユビキチンタンパク質リガーゼDZIP3、ミ

10

20

30

40

50

オチュブラリン関連タンパク質13、エポキシドヒドロラーゼ1、RNA結合モチーフタンパク質、X連鎖様-2、チロシントランスポスファターゼ非受容体タイプ9、細胞周期チェックポイント制御タンパク質RAD9A、UHRF1結合タンパク質1様、原形質膜カルシウム輸送ATPアーゼ4、アミノアシルtRNAシントラーゼ複合体相互作用多機能タンパク質1、神経ウィスコット・アルドリッチ症候群タンパク質、コラーゲンアルファ-1(VII)鎖、ケルチリピート及びBTBドメイン含有タンパク質2、タンパク質FAM63A、マルチプルスプライシングを有するRNA結合タンパク質2、ディスコイジンドメイン含有受容体2、アクチンフィラメント関連タンパク質1、タンパク質スマウグホモログ1、血清パラオキシナーゼ／アリアルエステラーゼ2、アンキリンリピート及びBTB／POZドメイン含有タンパク質2、亜鉛結合アルコールデヒドロゲナーゼドメイン含有タンパク質2、セリン／スレオニントランスポスファターゼ3、アクチン関連タンパク質10、脂肪腫優先パートナー(Lipoma-preferred partner)、ジンクフィンガタンパク質RFP、超長鎖エノイルCoAレダクターゼ、伸長タンパク質4ホモログ(S.cerevisiae)、アイソフォームCRA__b、二重特異性タンパク質ホスファターゼ4、アノクタミン-1、アクチン結合LIMタンパク質3、ケルチン様タンパク質9、細胞質アコニット酸ヒドラターゼ、タンパク質FAM178B、細胞周期制御タンパク質50A、tRNAウィブトシン合成タンパク質4、コリンホスホトランスフェラーゼ1、グリコーゲンシントラーゼキナーゼ-3アルファ、テクトニク-3、ペア両親媒性ヘリックスタンパク質Sin3b、ATP結合カセットサブファミリDメンバ3、CCR4-NOT転写複合体サブユニット4、ミニ染色体維持複合体結合タンパク質、内在性膜タンパク質2C、タンパク質Cets-2、インターフェロン誘導35kDaタンパク質、RNA結合タンパク質NOB1、セレノシステイン挿入配列結合タンパク質2、エノイルCoAデルタイソメラーゼ2、ミトコンドリア、受容体チロシントランスポスファターゼerbB-3、分割欠陥3ホモログB、Fボックスのみタンパク質42、脳特異的血管新生阻害剤1関連タンパク質2、ヘモグロビンサブユニットガンマ2、亜鉛輸送体6、La関連タンパク質4、亜鉛輸送体7、リボヌクレアーゼPタンパク質サブユニットp30、テンシン2、ボリューム調節アニオンチャネルサブユニットLRRC8E、キネシン様タンパク質KIF3B、シトクロムcオキシダーゼアセンブリタンパク質COX11、ミトコンドリア、トリパータイトモチーフ含有タンパク質47、モノカルボキシレート輸送体1、DDB1及びCUL4関連因子4、キネシン様タンパク質KIF1A、キネシン様タンパク質KIF13A、ATPシントラーゼF(0)複合体サブユニットB1、ミトコンドリア、LIMドメイン含有タンパク質アジュバ(LIM domain-containing protein ajuba)、UDP-グルコース6-デヒドロゲナーゼ、転写エンハンサー因子TEF-3、Mid1相互作用タンパク質1、リパーゼ成熟因子2、ガングリオシド誘導分化関連タンパク質2、BAGファミリ分子シャペロンレギュレータ4、InaD様タンパク質、RNA結合タンパク質fox-1ホモログ2、タンパク質TANC2、推定E3ユビキチンタンパク質リガーゼHECTD2、中鎖特異的アシルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、プレニルシステインオキシダーゼ1、インターフェロンアルファ誘導性タンパク質27様タンパク質2、RNA-結合タンパク質38、エフリン-A1、グリシンデヒドロゲナーゼ(脱炭酸)、ミトコンドリア、タンパク質FAM50A、ELM2及びSANTドメイン含有タンパク質1、UPF0668タンパク質C10orf76、シナプトネマ複合体タンパク質SC65、5'-AMP活性化タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ-1、ペルオキシソームアセンブリタンパク質26、チオレドキシンドメイン含有タンパク質5、細胞周期及びアポトーシスレギュレータタンパク質2、Xボックス結合タンパク質1、タンパク質YIF1A、PAB依存性ポリ(A)特異的リボヌクレアーゼサブユニットPAN2、メチオニン-R-スルホキシドレダクターゼB1、カルシニューリン結合タンパク質キャビン-1、タンパク質RTF2ホモログ、小胞体-ゴルジ中間コンパートメントタンパク質2、一般転写因子3Cポリペプチド3、N-アシルノイラミン酸シチジルトランスフェラーゼ、ジンクフィンガタンパク質ZXDC、PRKCA結合タンパク質、タリン-2、SURP及びG

10

20

30

40

50

パッチドメイン含有タンパク質2、キネシンー1重鎖、シンタキシンー8、ガレクチンー3結合タンパク質、アンキリンリピート及びジンクフィンガドメイン含有タンパク質1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼNEURL1B、転写及びmRNAエクスポート因子ENY2、V型プロトンATPase21kDaプロテオリピドサブユニット、推定RNA結合タンパク質19、セレノプロテインO、ジンクフィンガタンパク質622、起源認識複合体サブユニット3、セリン／スレオニンプロテインホスファターゼ6調節アンキリンリピートサブユニットA、39Sリボソームタンパク質L22、ミトコンドリア、染色体伝達忠実度タンパク質8ホモログアイソフォーム2 (Chromosome transmission fidelity protein 8 homolog isoform 2)、ジンクフィンガタンパク質574、ユビキチン結合酵素E2 T、炭疽毒素受容体2、繊毛及び鞭毛関連タンパク質58、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ結合タンパク質1、グルコサミン6ーリン酸Nーアセチルトランスフェラーゼ、UPF0472タンパク質C16orf72、NAD(P)トランスヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF220、コラーゲンアルファー1(XII)鎖、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼOSR1、イノシトールペンタキスリン酸2キナーゼ、一般転写因子IIHサブユニット2、ポリコムグループRINGフィンガタンパク質6、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ[NAD]サブユニットアルファ、ミトコンドリア、タンパク質MMS22様、HAUSオーグミン様複合体サブユニット7、PIN2／TERF1相互作用テロメラーゼ阻害剤1、ホメオボックスタンパク質Hox-A13、タビー関連タンパク質4、ゴルジ装置膜タンパク質TVP23ホモログB、ホスホリボシルピロリン酸シンターゼ関連タンパク質1、タンパク質ホスファターゼメチルエステラーゼ1、未特性化aarFドメイン含有タンパク質キナーゼ5、タンパク質キャノピーホモログ4、亜鉛輸送体ZIP3、Lーキシロースレダクターゼ、タンパク質S100-A16、ジンクフィンガSWIMドメイン含有タンパク質8、荷電多胞体タンパク質3、アスパルチルアミノペプチダーゼ、TSC22ドメインファミリタンパク質4、5'AMP活性化タンパク質キナーゼサブユニットガンマー1、CD99抗原様タンパク質2、CD81抗原、イノシトール1,4,5-三リン酸受容体相互作用タンパク質、アンキリンー2、ロイシンリッチリピートタンパク質SHOC-2、アンジオモチン様タンパク質2、ジンクフィンガタンパク質580、プロテアソームサブユニットベータタイプー10、トルシンー1A相互作用タンパク質2、95kDaのセントロソームタンパク質、セキュリン、26Sプロテアーゼ調節サブユニット8、ヌクレオポリンNUP53、ニコチンアミド／ニコチン酸モノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ1、RNAポリメラーゼII転写サブユニット13様のメディエータ、タンパク質FAM172A、Nーアセチル-Dーグルコサミンキナーゼ、Hsp70結合タンパク質1、リボソームRNAプロセッシングタンパク質7ホモログA、メチルマロン酸尿症及びホモシスチン尿症D型タンパク質、ミトコンドリア、グリセロールー3ーリン酸デヒドロゲナーゼ1様タンパク質、3ーケトアシルCoAチオラーゼ、ミトコンドリア、COMMドメイン含有タンパク質6、複製タンパク質A14kDaサブユニット、ペプチジループロリルシーストランスイソメラーゼCWC27ホモログ、未特性化タンパク質C16orf45、NFーカッパーB阻害剤相互作用Ras様タンパク質1、FRAS1関連細胞外マトリックスタンパク質2、セマフォリンー3C、マツリン、U11/U12小核リボヌクレオタンパク質48kDaタンパク質、不活性型チロシタンパク質キナーゼ膜貫通受容体ROR1、液胞タンパク質選別関連タンパク質4B、UPF0469タンパク質KIAA0907、メラノーマ関連抗原D1、HLAクラスI組織適合性抗原、アルファ鎖F、ジンクフィンガタンパク質506、キネシン様タンパク質KIF22、ホスファチジルイノシトール4ーリン酸3ーキナーゼC2ドメイン含有サブユニットアルファ、サルコシンデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、グルタミン及びセリンリッチタンパク質1、アルファパルビン、膜貫通タンパク質97、インポーチンサブユニットアルファー7、60Sリボソームタンパク質L11、TBC1ドメインファミリメンバ22B、ニューロンカルシウムセンサー1、グルタミル-tRNA(Gln)アミドトランスフェラーゼサブユニットC、ミトコンド

10

20

30

40

50

リア、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF187、フォンウィルブランド因子A
 ドメイン含有タンパク質5A、クラスE塩基性ヘリックスループヘリックスタンパク質4
 1、ボックスC/D snoRNAタンパク質1、C末端結合タンパク質1、アシルCo
 Aシンテターゼファミリーメンバ4、Fos関連抗原2、ミトフシン-1、レチノイン酸受
 容体ガンマ、未特性化タンパク質C17orf85、超長鎖(3R)-3-ヒドロキシア
 シル-CoAデヒドラターゼ1、トリパートイトモチーフ含有タンパク質65、チオレド
 キシンレダクターゼ1、細胞質、Cdc42エフェクタタンパク質3、染色体凝縮のレギ
 ュレータ、グルタミンリッチタンパク質1、スフィンゴシン-1-リン酸ホスファターゼ
 1、WDリピート含有タンパク質92、非従来型ミオシンIXa、リソソーム関連オルガ
 ネラ複合体1サブユニット4の生合成、ニューロビーチン様タンパク質1、ホスホマン
 ノムターゼ1、推定リン脂質輸送ATPaseIIA、チオレドキシンドメイン含有タン
 パク質9、インターアルファトリプシン阻害剤重鎖H5、E3ユビキチンタンパク質リガ
 ーゼCBL、E3SUMOタンパク質リガーゼPIAS1、テナシン、NADHデヒド
 ロゲナーゼ[ユビキノ]鉄硫黄タンパク質6、ミトコンドリア、グルタチオンシンテタ
 ーゼ、エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ4、V型プロトンATPアーゼ
 サブユニットB、脳アイソフォーム、TBC1ドメインファミリーメンバ14、DNA指向
 RNAポリメラーゼI及びIIIサブユニットRPAC2、X連鎖網膜色素変性症GTP
 aseレギュレーター、PTBドメイン含有食アダプタータンパク質1、タンパク質チ
 ャーチル(Protein Churchill)、SUNDドメイン含有タンパク質1、
 E3ユビキチンタンパク質リガーゼペリノホモログ3、シネブリン-A、SAP30結合
 タンパク質、ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質7B、ユビヌクレイン-
 1、システイン-tRNAリガーゼ、細胞質、タンパク質FAM135A、PERQアミ
 ノ酸リッチGYFドメイン含有タンパク質1(PERQ amino acid-rich
 with GYF domain-containing protein 1)、
 シトクロムc1、ヘムタンパク質、ミトコンドリア、FUN14ドメイン含有タンパク質
 1、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ[NAD]サブユニットガンマ、ミトコンドリア、D
 NA損傷結合タンパク質2、インテグリンベーター5、ヒストンリジンNメチルトランス
 フェラーゼ2A、KNモチーフ及びアンキリンリピートドメイン含有タンパク質1、小ユ
 ビキチン関連修飾因子1、デルリン-3、複製因子Cサブユニット3、ベータクリスタリ
 ンB2、伸長複合体タンパク質6、ケルチドドメイン含有タンパク質2、フォカドヘシン、
 26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット7、U4/U6、U5トリ-
 snRNP関連pタンパク質2、カルパイン5、サイクリンE変異体ex7del、BTB/
 POZドメイン含有タンパク質10、ベータ可溶性NSF付着タンパク質、SMC5-S
 MC6複合体局在因子タンパク質2、WWドメイン結合タンパク質2、Fボックス/WD
 リピート含有タンパク質8、セラミドシンターゼ2、WDリピート含有タンパク質WRA
 P73、膜貫通タンパク質165、ジンクフィンガタンパク質AEBP2、帯電多胞体タ
 ンパク質4a、転写アダプター3、トラフィックキネシン結合タンパク質2、[ピル
 ビン酸デヒドロゲナーゼ(アセチル転移)]キナーゼアイソザイム4、ミトコンドリア、
 シトクロムb-c1複合体サブユニットリエスケ(Cytochrome b-c1 c
 omplex subunit Rieske)、ミトコンドリア、プロテインバイコー
 ダルDホモログ2、ニブリン、SNWDドメイン含有タンパク質1、精子関連抗原5、TS
 C22ドメインファミリータンパク質1、RBPJと相互作用するコリプレッサ1、キネシ
 ン様タンパク質、一般転写因子IEE-1リピートドメイン含有タンパク質1、RNA結合
 タンパク質PNO1、液胞タンパク質選別関連タンパク質52ホモログ、アクチン関連タ
 ンパク質5、Ran結合タンパク質17、中間フィラメントファミリーオーファン2、ユビ
 キチン結合酵素E2G2、骨髄性白血病因子1、ポリ(A)ポリメラーゼアルファ、プ
 ロテインIMPACT、プロトオンコジーンチロシンプロテインキナーゼ受容体Ret、
 熱ショックファクタータンパク質1、PDZドメイン含有RINGフィンガタンパク質4
 、マザーアゲインストデカペンタプレジックホモログ4、RINGフィンガタンパク質1
 13A、ニューロンナビゲータ3、保存されたオリゴメリックゴルジ複合体サブユニット

10

20

30

40

50

3、CASP8 関連タンパク質 2、グルタチオン S-トランスフェラーゼオメガー 1、BAH 及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質 1、ダイナクチンサブユニット 4、転写伸長因子 B ポリペプチド 1、タイトジャンクション関連タンパク質 1、後期促進複合体サブユニット 5、DNA 複製 ATP 依存性ヘリカーゼ/ヌクレアーゼ DNA 2、インテグリンアルファ-9、サルコスパン、カテニンデルター-1、アンキコルビン、ラミナー関連ポリペプチド 2、アイソフォームベータ/ガンマ、鞭毛内輸送タンパク質 74 ホモログ、アクチン関連タンパク質 8、ニューロン特異的カルシウム結合タンパク質ヒポカルシン、プレ mRNA プロセッシング因子 40 ホモログ B、腫瘍タンパク質 D54、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 4、ミリストイル化アラニンリッチ C キナーゼ基質、キネトコアタンパク質 Spc25、B9ドメイン含有タンパク質 1、ジンクフィンガホメオボックスタンパク質 3、膜メタロエンドペプチダーゼ様 1、小胞関連膜タンパク質関連タンパク質 B/C、ジンクフィンガ C C C Hドメイン含有タンパク質 11A、60S リボソームタンパク質 L39 様、転写開始因子 TFIID サブユニット 7、形質転換成長因子ベーター-1、マックス様タンパク質 X、tRNA シュードウリジンシンターゼ A、ミトコンドリア、アスパラギンシンテターゼドメイン含有タンパク質 1、mRNA キャッピング酵素、ジンクフィンガタンパク質 SNAI2、ETS 転座変異体 1、5'-AMP 活性化タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ-2、キネシン様タンパク質 KIFC3、カテプシン L1、アスパルチル/アスパラギニルベータヒドロキシラーゼ、ロイシンリッチリピート含有タンパク質 61、ジンクフィンガタンパク質 721、フラビンレダクターゼ (NADPH)、電圧依存性アニオン選択的チャネルタンパク質 1、KHドメイン含有、RNA 結合、シグナル伝達関連タンパク質 3、推定 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ HERC6、ER 膜タンパク質複合体サブユニット 3、ホメオボックスタンパク質 Hox-B7、ジンクフィンガ C2HCD 領域含有タンパク質 1A、T-ボックス転写因子 TBX15、推定ジンクフィンガタンパク質 724、ジンクフィンガタンパク質 486、ジンクフィンガタンパク質 675、プロリルエンドペプチダーゼ様、UBXドメイン含有タンパク質 8、ガンマアミノ酪酸受容体サブユニット pi、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DDx54、リジン特異的デメチラーゼ 4B、プロトカドヘリン-1、ジンクフィンガタンパク質 490、NKG2D リガンド 3、未特性化タンパク質 C18orf63、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ B、血漿アルファ-1-フコシダーゼ、ノッチレスタンパク質ホモログ 1、アデノシン 3'-ホスホ 5'-ホスホ硫酸輸送体 1、側坐核関連タンパク質 1、細胞分裂タンパク質 1 様染色体の生物配向 1 (Biorientation of chromosomes in cell division protein 1-like 1)、CDK5 及び ABL1 酵素基質 2、推定 tRNA (シチジン (32)/グアノシン (34)-2'-O)-メチルトランスフェラーゼ、tRNA スプライシングエンドヌクレアーゼサブユニット Sen54、ベータガラクトシダーゼ-1 様タンパク質 2、タンパク質アーキアーゼ、フォルミン結合タンパク質 1 様、真核生物翻訳開始因子 2 サブユニット 2、セントロメア/キネトコアタンパク質 zw10 ホモログ、ピリドキサルキナーゼ、チロシントタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ 14、ホスファチジン酸シチジルトランスフェラーゼ 2、M 期リントタンパク質 8、リボヌクレアーゼ P/MRP タンパク質サブユニット POP5、DENND 領域含有タンパク質 5A、核内受容体コアクチベータ 6、UDP-N-アセチルヘキソサミンピロホスホリラーゼ、RNA ポリメラーゼ II 転写サブユニット 22 のメディエータ、転写因子 COE2、ニバン様タンパク質 1、GREB1 様タンパク質、小胞内在性膜タンパク質 VIP36、ダイナクチンサブユニット 6、精子関連抗原 16 タンパク質、アベルソンチロシントタンパク質キナーゼ 2、オピオイド成長因子受容体、プロテアソームユビキチン受容体 ADRM1、ガンマアミノ酪酸受容体関連タンパク質、B 細胞 CLL/リンパ腫 9 様タンパク質、レトロウイルス様アスパラギン酸プロテアーゼ 1、プロコラーゲンリジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ 3、二機能性アルギニンデメチラーゼ及びリシルヒドロキシラーゼ JMJD6、ヒストンリジン N-メチルトランスフェラーゼ SETD7、Ras 関連及びプレクストリン相同性ドメイン含有タンパク質 1、死亡因子 4 様タンパク

10

20

30

40

50

質2、キネシン様タンパク質KIF15、プレクストリン相同様ドメインファミリーBメン
 バ1、ジンクフィンガタンパク質ubid4、KxDLモチーフ含有タンパク質1、膜
 貫通タンパク質160、超長鎖特異的アシルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、
 シグナル認識粒子受容体サブユニットベータ、小Gタンパク質シグナル伝達モジュレー
 ター3、ナトリウム依存性リゾホスファチジルコリンシンポーター1、DNA指向RNAポ
 リメラーゼIIIサブユニットRPC5、タンパク質Tob2、UPF0488タンパ
 ク質C8orf33、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC2、タン
 パク質スパイアホモログ1、スペクトリンベータ鎖、非赤血球2、ホスファチジルイノシ
 トールトランスファータンパク質ベータアイソフォーム、CCAAAT/エンハンサー結合
 タンパク質ベータ、Ras及びRabインタラクター2、ヒストンリジンNメチルトラン
 スフェラーゼ2D、ADPリボースピロホスファターゼ、ミトコンドリア、ペプチジルプ
 ロリルシストランスイソメラーゼFKBP14、転写因子AP-2アルファ（活性化エン
 ハンサー結合タンパク質2アルファ）、アイソフォームCRA__c、推定下垂体腫瘍形質
 転換遺伝子3タンパク質、WWDドメイン含有転写調節タンパク質1、AP-5複合体サブ
 ユニットシグマー1、タンパク質EFR3ホモログA、チューブリンポリグルタミラーゼ
 TTL7、BOLA様タンパク質3、MORCファミリーCW型ジンクフィンガタンパク
 質3、切断刺激因子サブユニット2タウ変異体、プレクストリン相同性ドメイン含有ファ
 ミリアメンバ5、コロニン-2B、アルピン、レティクロン-1、41kDaの中心体タ
 ンパク質、NEDD8結合酵素Ubc12、タンパク質S100-A13、ATPシンタ
 ーゼサブユニットa、フィブロンекチンIII型ドメイン含有タンパク質3A、セリン/
 スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A 56kDa調節サブユニットデルタアイソフ
 ォーム、リパーゼ成熟因子1、下垂体腫瘍形質転換遺伝子1タンパク質相互作用タンパク
 質、GRAMドメイン含有タンパク質1B、DNAトポイソメラーゼ3-アルファ、未特
 性化タンパク質、ダイナミン-1、細胞分裂サイクルタンパク質23ホモログ、プレmR
 NAスプライシング因子SYF1、焦点接着キナーゼ1（Focal adhesion
 kinase 1）、SH2Bアダプタータンパク質1、乳癌転移抑制因子1様タンパク
 質、推定タンパク質N-メチルトランスフェラーゼFAM86B1、二重特異性タンパク
 質キナーゼCLK1、染色体エレメント4ホモログAの非構造的維持（Non-stru
 ctural maintenance of chromosomes elemen
 t 4 homolog A）、ネフロシスチン-1、エクトヌクレオシド三リン酸ジホ
 スホヒドロラーゼ6、タンパク質LSM12ホモログ、チューブリン-チロシンリガーゼ
 様タンパク質12、ロイシンリッチリピート含有タンパク質57、核因子1C型、ジホス
 ホイノシトールポリリン酸ホスホヒドロラーゼ3-アルファ、Ras及びRabインタラ
 クター1、アシルCoAデヒドロゲナーゼファミリーメンバ10、コイルドコイルドメイン
 含有タンパク質115、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼB-raf、GTPase、ANK
 リピート及びPHDドメイン含有タンパク質3を有するArf-GAP、28S
 リボソームタンパク質S15、ミトコンドリア、E3ユビキチンタンパク質リガーゼNE
 DD4、単官能性C1-テトラヒドロ葉酸シンターゼ、ミトコンドリア、3-ヒドロキシ
 酪酸デヒドロゲナーゼ2型、EGF様ドメインタンパク質を含むシステインリッチ1（C
 ysteine-rich with EGF-like domain protei
 n 1）、ジンクフィンガMYM型タンパク質1、エキソトシン様2、LysM及び推定
 ペプチドグリカン-結合ドメイン含有タンパク質2、SLAINモチーフ含有タンパク質
 2、SWI/SNF複合体サブユニットSMARCC1、荷電多胞体タンパク質1a、シ
 トクロムcオキシダーゼアセンブリタンパク質COX14、未特性化タンパク質KIAA
 1522、キネシン様タンパク質KIF2C、タンパク質-システインN-パルミトイル
 トランスフェラーゼHHAT、デオキシグアノシンキナーゼ、ミトコンドリア、カリウム
 電圧依存性チャネルサブファミリーGメンバ1、甲状腺転写因子1関連タンパク質26、8
 9kDaの中心体タンパク質、ロイシンジッパー推定腫瘍抑制因子1、Rapグアニンヌ
 クレオチド交換因子6、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼEHMT2、ファ
 ンconi貧血グループCタンパク質、COBWDドメイン含有タンパク質5、MICAL様タ

10

20

30

40

50

ンパク質2、ジンクフィンガタンパク質217、タンパク質CASC3、GPIアンカー
 トランスアミダーゼ、カスパーゼ8、セントリン1、ユビキチンカルボキシル末端ヒ
 ドロラーゼ43、タンパク質デグリカーゼDJ-1、ジンクフィンガ及びBTBドメイン
 含有タンパク質2、二重特異性マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ1、Rh
 o関連GTP結合タンパク質RhoE、レディキュロン3、シアリン、キトリガンド
 、核内受容体コアクチベータ3、カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質2、ウ
 イスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリメンバ2、ヒストンH1x、マザー
 アゲインストデカペンタプレジックホモログ6 (Mothers against de
 capentaplegic homolog 6)、転写因子7相互作用タンパク質2
 の活性化 (Activating transcription factor 7-i
 nteracting protein 2)、未特性化タンパク質C17orf112
 、白血球チロシンキナーゼ受容体、PRELIDドメイン含有タンパク質3A、糖リン酸交
 換体3、I型イノシトール3,4-ビスリン酸4-ホスファターゼ、E3ユビキチン-タ
 ンパク質リガーゼTRIM38、DNAプライマーゼ小サブユニット、プレクストリン相
 同様ドメインBメンバ2、GDH/6PGL小胞体二機能性タンパク質、D-ベーターヒ
 ドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロ
 ラーゼアイソザイムL5、塩化物チャネルCLIC様タンパク質1、ジンクフィンガSWI
 Mドメイン含有タンパク質7、mRNAデキャッピング酵素1A、セントロメアタンパク
 質J、Gタンパク質経路サプレッサ2、タンパク質CYR61、RhoGアニヌクレオ
 チド交換因子35、インテグリンアルファ7、転写コアクチベータYAP1、精子形成
 関連セリンリッチタンパク質2、ミオチューブラリン関連タンパク質14、GATS様タン
 パク質2、酸化ストレス応答性セリンリッチタンパク質1、Tigger転位因子由来タ
 ンパク質2、RNAポリメラーゼII転写サブユニット20のメディエータ、グアニヌ
 クレオチド結合タンパク質G(I)/G(S)/G(O)サブユニットガンマー12、R
 NAポリメラーゼII転写サブユニット25のメディエータ、タンパク質FAM84B、
 タンパク質FAN、一酸化窒素シンターゼ相互作用タンパク質、ストリアチン、ホスデュ
 ーシン様タンパク質、タンパク質ファジーホモログ、タビー関連タンパク質3、SEC1
 4ドメイン及びスペクトリンリピート含有タンパク質1、NHS様タンパク質1、リジン
 特異的デメチラーゼ3A、TGF-ベータ活性化キナーゼ1及びMAP3K7結合タンパ
 ク質2、LONペプチダーゼN-末端ドメイン及びRINGフィンガタンパク質1、DN
 Aトポイソメラーゼ2結合タンパク質1、MAP7ドメイン含有タンパク質3、BRCA
 1関連RINGドメインタンパク質1、DNA指向性RNAポリメラーゼ、ミトコンドリ
 ア、GAS2様タンパク質3、推定8-オキソ-dGTPジホスファターゼNUDT15
 、膜貫通及びTPRリピート含有タンパク質2、セレノプロテインN、ジンクフィンガタ
 ンパク質383、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバ3、膜貫通タンパク質39
 A、テトラスパニン10、セリン/スレオニンプロテインキナーゼLATS2、BRF
 1タンパク質、アポトーシス誘導因子2、GLTSCR1様タンパク質、カルモジュリン
 結合転写活性化因子1、シンデカン3、未特性化タンパク質C1orf198、細胞分裂
 周期タンパク質20ホモログ、SH3ドメイン含有タンパク質19、エフリン-A5、シ
 ンフィリン1、クロマチンサブファミリDメンバ1のSWI/SNF関連マトリックス
 関連アクチン依存性レギュレータ (SWI/SNF-related matrix-a
 ssociated actin-dependent regulator of c
 hromatin subfamily D member 1)、タンパク質FAM2
 04A、二重特異性マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ3、胚中心関連核タ
 ンパク質、タンパク質輸送タンパク質Sec24B、推定UDP-GlcNAc:ベータ
 Galベーター1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼLOC1002
 88842、グリコゲニン2、EFハンドカルシウム結合ドメイン含有タンパク質11
 、ATP依存6-ホスホフルクトキナーゼ、肝臓型、ヒドロキシアシルグルタチオンヒド
 ロラーゼ様タンパク質、StAR関連脂質輸送タンパク質13、ダイナクチンサブユニッ
 ト3、アルファインターネキシン、デヒドロゲナーゼ/レダクターゼX染色体上のSDR

10

20

30

40

50

ファミリメンバ (Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X)、転写開始因子IIAサブユニット1、コピン-2、アシルCoA:リゾフォスファチジルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1、ドリコリルジホスホオリゴ糖タンパク質糖転移酵素サブユニット4、Fas活性化セリン/スレオニンキナーゼ、ジンクフィンガCCCHドメイン含有タンパク質7A、ゴルギン-45、オキシドレダクターゼHTATIP2、神経再生関連タンパク質、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM23、液胞タンパク質ソーティング関連タンパク質45、硫酸アニオン輸送体1、未特性化タンパク質C5orf42、小核リボヌクレオタンパク質SmD3、セレノプロテインK、Bcl-2相同アンタゴニスト/キラー、ミトコンドリアペプチドメチオニンスルホキシドレダクターゼ、潜在性形質転換成長因子ベータ結合タンパク質3、未特性化タンパク質C11orf80、インテグリンアルファ-11、A-キナーゼアンカータンパク質12、Ras関連タンパク質Rab-1B、アセチルCoAカルボキシラーゼ2、RNA結合モチーフタンパク質、X連鎖2、チューブリン特異的シャペロンC、テンシン-3、未特性化タンパク質CXorf57、ER内腔タンパク質保持受容体3、ディスエイブルドホモログ2相互作用タンパク質 (Disabled homolog 2-interacting protein)、7-メチルグアノシンリン酸特異的5'-ヌクレオチダーゼ、アタキシン-2、カベオリン-2、カルシウム応答性トランス活性化因子、メラノフィリン、コイルドコイルドメイン含有タンパク質130、アルファアクチニン-3、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼULK3、ミエリン発現因子2、多機能メチルトランスフェラーゼサブユニットTRM112様タンパク質、タンパク質FAM214A、カリウム電圧依存性チャネルサブファミリーKQTメンバ5、シアル酸O-アセチルエステラーゼ、タンパク質ELFN1、TATAボックス結合タンパク質、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ12、オーロラキナーゼA相互作用タンパク質、テトラトリコペプチドリピータンパク質12、転写因子E2F4、CAP-Glyドメイン含有リンカータンパク質4、グルタミンシンテターゼ、シグナルペプチドペプチダーゼ様2A、グルコシドキシロシルトランスフェラーゼ1、GEM相互作用タンパク質、ジンクフィンガタンパク質277、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ14、カルシウム結合ミトコンドリアキャリアタンパク質Aralar1、N(G), N(G)-ジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ1、GTP結合タンパク質Rit1、マトリクスGlaタンパク質、細胞表面糖タンパク質MUC18、ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ5、カルシフォシン、PESTタンパク質分解シグナル含有核タンパク質、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼNek7、カルパイン-3、膜関連輸送タンパク質、V型プロトンATPアーゼサブユニットB、腎臓アイソフォーム、シアリダーゼ-4、ジンクフィンガタンパク質552、コリパーゼ様タンパク質2、ATP結合カセットサブファミリーGメンバ1、フマル酸ヒドラターゼ、ミトコンドリア、プロテインホスファターゼ阻害剤2、チロシンプロテインキナーゼHCK、2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、未特性化タンパク質ENSP00000382042、精巣酸性ホスファターゼ、リソソーム酸性ホスファターゼ、タンパク質FAM195A、タンパク質ホスファターゼの核阻害剤1、エキソソーム複合体コンポーネントCSL4、ナトリウム結合中性アミノ酸輸送体5、タンパク質アルギニンN-メチルトランスフェラーゼ5、ペプチダーゼM20ドメイン含有タンパク質2、ドレブリン、NAD(P)H水和エピメラーゼ、1-ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスリン酸ホスホジエステラーゼベータ1、DCN1様タンパク質2、DnaJホモログサブファミリーBメンバ9、NACHT、LRR及びPYDドメイン含有タンパク質7、シスタチン-B、脂肪アルデヒドデヒドロゲナーゼ、D(2)ドーパミン受容体、レティキュロン-2、COBWドメイン含有タンパク質6、ミオシン軽鎖1/3、骨格筋アイソフォーム、ジンクフィンガRan結合ドメイン含有タンパク質2、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼFKBP1A、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバ10、オルファクトメジン様タンパク質2B、プロテアソーム活性化因子複合体サブユニット1、推定未特性化タンパク質C10orf113、タン

10

20

30

40

50

パク質ジスルフィドイソメラーゼ T M X 3、プラスチックン-2、膜貫通タンパク質 1 4 D、
 N c k 関連タンパク質 1 様、C X X C 型ジンクフィンガタンパク質 1、グアニンヌクレオ
 チド結合タンパク質 G (s) サブユニットアルファアイソフォーム X L a s、インテグレ
 ーター複合体サブユニット 1 0、タンパク質 F A M 2 1 7 A、H A U S オーグミン様複合
 体サブユニット 8、中胚葉発生キャンディデート 1 (M e s o d e r m d e v e l o p m e n t c a n d i d a t e 1)、ジンクフィンガタンパク質 8 2 7、DNA 指向性
 R N A ポリメラーゼ I サブユニット R P A 4 9、シンプレキン、タンパク質スピンスター
 ホモログ 3、2 8 S リボソームタンパク質 S 9、ミトコンドリア、メラノサイト刺激ホル
 モン受容体、エンテロペプチダーゼ、ポリ (A) ポリメラーゼガンマ、リボソーム R N A
 プロセッシングタンパク質 1 ホモログ A、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼド
 メイン含有タンパク質 1 5、基礎転写活性化因子 1 (A c t i v a t o r o f b a s a l t r a n s c r i p t i o n 1)、リボヌクレアーゼ K 6、セントロメアタンパ
 ク質 N、嗅覚受容体 5 K 3、N-アセチルラクトサミニドベーター-1、6-N-アセチル
 グルコサミニルトランスフェラーゼ、アイソフォーム A、セリン／スレオニンプロテイン
 ホスファターゼ 6 調節サブユニット 1、白血球関連免疫グロブリン様受容体 1、3 9 S リ
 ボソームタンパク質 L 4 4、ミトコンドリア、I g ラムダー-2 鎖 C 領域、シアロアドヘシ
 ン、膜貫通内耳発現タンパク質、テトラスパニン-1 8、タンパク質グルタミンガンマグ
 ルタミルトランスフェラーゼ 4、エンドセリン-1 受容体、タンパク質 F A M 1 2 7 A、
 周期概日性タンパク質ホモログ 1、自閉症感受性遺伝子 2 タンパク質、電圧依存性 T 型カ
 ルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 G、プロテインフックホモログ 2、サイクリ
 ン Y 様タンパク質 2、B P I フォールド含有ファミリアメンバ 2、溶質キャリアファミリ
 2、促進グルコース輸送体メンバ 2、ペルオキシダシン様タンパク質、ミトコンドリアイ
 ンポート受容体サブユニット T O M 6 ホモログ、ホスホリラーゼ b キナーゼガンマ触媒鎖
 、骨格筋／心臓アイソフォーム、イノシン-5'-リン酸デヒドロゲナーゼ 1、プロリ
 ン及びセリンリッチタンパク質 3、W D リピート含有タンパク質 5 4、タンパク質 F A M
 1 1 7 A、カルボキシエステラーゼ 3、バーデット・ビードル症候群 7 タンパク質、エキ
 ソシスト複合体コンポーネント 5、推定リン脂質輸送 A T P a s e V A、プレ B 細胞白血
 病転写因子相互作用タンパク質 1、M I C A L C 末端様タンパク質、タンパク質輸送タ
 ンパク質 S e c 2 4 C、エビブラキン、不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ
 1 7 様タンパク質 4、キネシン重鎖アイソフォーム 5 A、ヒアルロン酸及びプロテオグリ
 カン結合タンパク質 2、鞭毛内輸送タンパク質 4 6 ホモログ、キネシン様タンパク質 K I
 F 2 1 B、O T U ドメイン含有タンパク質 6 B、C-X-C モチーフケモカイン 9、未特
 性化タンパク質 C X o r f 2 3、1 7 0 k D a タンパク質 B の中心体タンパク質、精巣特
 異的 Y コード様タンパク質 2 (T e s t i s - s p e c i f i c Y - e n c o d e d -
 l i k e p r o t e i n 2)、オキシステロール受容体 L X R ベータ、ウィリアムズ
 ・ボイレ症候群染色体領域 1 6 タンパク質、ジンクフィンガタンパク質 5 5 9、グルタ
 ミン酸リッチタンパク質 3、G L I P R 1 様タンパク質 2、プレクストリン相同ドメイン
 含有ファミリアメンバ 3、推定鋤鼻器受容体様タンパク質 4、ガンマグルタミルトランス
 フェラーゼ 6、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ p i m - 3、リボヌクレアーゼ H
 2 サブユニット C、ニューレキシン-3、ムチン-1 6、染色体エレメント 1 ホモログの
 非構造的維持 (N o n - s t r u c t u r a l m a i n t e n a n c e o f c h r o m o s o m e s e l e m e n t 1 h o m o l o g)、E 2 F 関連リン酸化タンパ
 ク質、アクチン結合 L I M タンパク質 1、非標準ポリ (A) R N A ポリメラーゼ P A P D
 7、核内受容体結合因子 2、ジブシーレトロトランスポゾンインテグララーゼ様タンパク質
 1、モノカルボン酸輸送体 4、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 6 0、不活性ホス
 ホリパーゼ D 5、微小管架橋因子 1、A T P シンターゼサブユニットデルタ、ミトコンド
 リア、G パッチドメイン含有タンパク質 2、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ A 2
 、A T P 結合カセットサブファミリアメンバ 9、非従来型ミオシン-I h、バンド 4. 1
 様タンパク質 1、ギガキソニン、アシル C o A 結合ドメイン含有タンパク質 6、補体受容
 体タイプ 2、真核生物伸長因子 2 キナーゼ、大サブユニット G T P a s e 1 ホモログ、t

10

20

30

40

50

RNA (ウラシル (54) - C (5)) - メチルトランスフェラーゼホモログ、ネクチン-1、ジंकフィンガタンパク質460、Ras結合ドメイン含有タンパク質2、SLIT-ROBO Rho GTPase活性化タンパク質3、ETSドメイン含有タンパク質Elk-4、ヌクレオポリン様タンパク質2、U2小核リボヌクレオタンパク質補助因子35kDaサブユニット関連タンパク質2、ベストロフィン3、ヘパラン-アルファ-グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ、タンパク質SGT1ホモログ、コリンリン酸シチジルトランスフェラーゼB、フィブリリン-3、GPALPPモチーフ含有タンパク質1、減数分裂停止雌性タンパク質1、ETSドメイン含有タンパク質Elk-3、エンピギン、タンパク質TFG、ホスホマンノムターゼ2、V型プロトンATPアーゼサブユニットG1、T-ボックス転写因子TBX20、ベーター1, 3-ガラクトシルトランスフェラーゼ5、嗅覚受容体12D2、ラミニンサブユニットアルファ-5、フォークヘッドボックスタンパク質O3、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバ18、白血球エラスターゼ阻害剤、溶質キャリアファミリ22メンバ9、ヌクレアーゼEXOG、ミトコンドリア、ロイシンリッチリピートLGIFファミリメンバ4、アノスミン-1、152kDaのセントロソームタンパク質、セレノシステイン特異的伸長因子、YRPWモチーフタンパク質1を有するヘアリー/エンハンサーオブスプリット (Hairly/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 1)、足場付着因子B1、シトクロムb-c1複合体サブユニット2、ミトコンドリア、テトラトリコペプチドリピータンパク質8、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ1、リン脂質ホスファターゼ5、ジंकフィンガタンパク質623、ジंकフィンガタンパク質791、KRAB及びSCANDドメイン1を有するジंकフィンガタンパク質 (Zinc finger protein with KRAB and SCAN domains 1)、ジंकフィンガタンパク質397、O-アセチル-A DP-リボースデアセチラーゼMACROD1、Igラムダ鎖V-I領域BOH、Ig kappa鎖V-I領域ウォーカー、MYCBP関連タンパク質、60Sリボソームタンパク質L36a、ホスホリパーゼABHD3、TBC1ドメインファミリメンバ9、Ras GTPase活性化タンパク質1、溶質キャリアファミリ35メンバE2B、カルシウムチャネルフラワーホモログ、T細胞特異的表面糖タンパク質CD28、滅菌アルファモチーフドメイン含有タンパク質9様、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ様タンパク質2、トリパータイトモチーフ含有タンパク質26、ビタミンD25-ヒドロキシラーゼ、プレmRNAスプライシング因子SLU7、WDリピート含有タンパク質75、ジंकフィンガタンパク質213、ジंकフィンガタンパク質845、Ras関連タンパク質Rab-6A、ジंकフィンガタンパク質264、エストラジオール17-ベーターデヒドロゲナーゼ8、二重特異性プロテインホスファターゼ16、プロテインlin-7ホモログC、主要ヴォールトプロテイン、インターフェロン誘導タンパク質44、ゴルジpHレギュレータA、エタノールアミンキナーゼ1、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ調節サブユニットアルファ、プロテインホスファターゼ1K、ミトコンドリア、膜貫通タンパク質222、DC-STAMPドメイン含有タンパク質2、基本的な唾液プロリンリッチタンパク質4 (Basic salivary proline-rich protein 4)、Ig kappa鎖V-I領域WAT、フィブロネクチン、FERMドメイン含有タンパク質3、ジंकフィンガタンパク質507、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1アルファサブ複合体サブユニット8、嗅覚受容体8I2、ホスホチロシン及び3-ホスホチロシンと3-ホスホイノシチドのデュアルアダプター、スプライシング因子3Aサブユニット2、ダイニン重鎖6、軸糸、HLAクラスI組織適合抗原、A-30アルファ鎖、トリプトファン2, 3-ジオキシゲナーゼ、MKL/ミオカルジン様タンパク質1、Rhoグアニンヌクレオチド交換因子5、タンパク質ホスファターゼ2C様ドメイン含有タンパク質1、ヒスタチン3、60Sリボソームタンパク質L36a様、癌/精巣抗原47A、97kDaの中心体タンパク質、甲状腺ホルモン受容体関連タンパク質3、ベーターガラクトシドアルファ-2, 6-シアリルトランスフェラーゼ2、転写因子ETV6、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ1、腫瘍形成抑制18タンパク質 (Supp

10

20

30

40

50

ression of tumorigenicity 18 protein)、カル
 パイン12、ニューロペプチドFF受容体1、AP-1複合体サブユニットガンマ様2、
 未特性化タンパク質C2orf16、プログラム細胞死タンパク質10、TBC1ドメイ
 ンファミリーメンバ2B、造血SH2ドメイン含有タンパク質、トロンボスポンジン1型ド
 メイン含有タンパク質7B、ベアボックスタンパク質Pax-9、ムチン-3A、5-ホ
 スホヒドロキシ-L-リジンホスホリアーゼ、細胞外マトリックスタンパク質FRAS1
 、膜貫通タンパク質201、モノアシルグリセロールリパーゼABHD12、低密度リポ
 タンパク質受容体関連タンパク質1B、DENNDドメイン含有タンパク質1A、基本的な
 ヘリックスループヘリックスドメイン含有タンパク質KIAA2018、嗅覚受容体5H
 15、ロイシンリッチリピート含有タンパク質16A、カルシウム／カルモジュリン依存
 性プロテインキナーゼタイプ1、Gタンパク質結合受容体98、腫瘍抑制因子キャンディ
 デート2、ストレス関連小胞体タンパク質1、アネキシンA7、テトラスパニン-8
 、60Sリボソームタンパク質L12、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX52、
 リブ्रोス-リン酸3-エピメラーゼ、真核生物翻訳開始因子5B、ユビキチンカルボキ
 シル末端ヒドロラーゼ40、微量アミン関連受容体6、テトラペプチドリピートホメオボ
 ックスタンパク質1、セリン／スレオニンタンパク質ホスファターゼ4調節サブユニット
 2、タンパク質カピクアホモログ (Protein capicua homolog)
 、スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ3、ナトリウムチャンネルタンパク質タイプ5
 サブユニットアルファ、カルシニューリンサブユニットBタイプ2、メチルクロトノイル
 -CoAカルボキシラーゼサブユニットアルファ、ミトコンドリア、ケルチリピート及び
 BTBドメイン含有タンパク質12、チチン、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ
 ン] 1ベータサブ複合体サブユニット1、プレmRNAスプライシング因子SYF2、ジンク
 フィンガタンパク質215、コラーゲンアルファ-6 (VI) 鎖、ジンクフィンガタンパ
 ク質491、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、サイトゾル [GTP]、ジ
 ンクフィンガタンパク質726、PDZドメイン含有タンパク質8、ジンクフィンガタン
 パク質470、グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ、タンパク質バスーン (Pro
 tein bassoon)、毛様体形成関連TTC17相互作用タンパク質、ヘパラン
 硫酸6-O-スルホトランスフェラーゼ2、スタビリン-2、デスモグレイン-2、腫瘍
 壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバ11、アルギナーゼ-1、レペチン、カリウム
 輸送ATPaseアルファ鎖1、C1GALT1特異的シャペロン1、UPF0729タ
 ンパク質C18orf32、コレステロール24ヒドロキシラーゼ、スペルミジンシント
 ーゼ、FHAドメイン含有プロテインを有するATRA相互作用タンパク質 (TRA
 F-interacting protein with FHA domain-con
 taining protein A)、プロテインFAM173B、ライディッヒ細胞
 腫瘍10kDaタンパク質ホモログ、脳特異的血管新生阻害剤1関連タンパク質2様タン
 パク質1、一般転写因子3Cポリペプチド4、シナプトジャニン-2、タンパク質KIA
 A2022、調節因子X-関連タンパク質、プレフォルディンサブユニット3、ポリ (A
 DPリボース) グリコヒドロラーゼ、ソーティングネキシン29、3-ヒドロキシイソブ
 チリル-CoAヒドロラーゼ、ミトコンドリア、オキシステロール結合タンパク質1、F
 -BAR及びダブルSH3ドメインタンパク質2 (F-BAR and double
 SH3 domains protein 2)、リモデリング及びスペーシング因子1
 、チモーゲン顆粒タンパク質16ホモログB、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ
 3、Rapグアニンヌクレオチド交換因子2、ダイニン重鎖1、軸糸、細胞質分裂タンパ
 ク質のデディケーター3、ヌクレオポリンp58/p45、MARCKS関連タンパク質、
 MARVELドメイン含有タンパク質2、ADPリボシル化因子結合タンパク質GGA2
 、癌関連ヌクレオシドトリホスファターゼ、非従来型ミオシン-VIIb、サイクリン依
 存性キナーゼ様5、Dol-P-Glc:Glc (2) Man (9) GlcNAc (2)
 -PP-Dolアルファ-1, 2-グルコシルトランスフェラーゼ、ロイシンリッチリピ
 ート含有タンパク質40、溶質キャリアファミリー7メンバ13、アロマターゼ、トロンボ
 キサン-Aシントーゼ、低酸素アップレギュレートタンパク質1 (Hypoxia up

10

20

30

40

50

-regulated protein 1)、トランスリン、ADPリボシル化因子様
 タンパク質11、ペプチジルプロリルイソメラーゼドメイン及びWDリピート含有タンパ
 ク質1、プロトオンコジーンvav、タンパク質mab-21様3、腫瘍形成性サプレッ
 サ7タンパク質様 (Suppressor of tumorigenicity 7
 protein-like)、アポリボタンパク質B受容体、ジストロフィン関連タンパ
 ク質2、オレキシン受容体タイプ1、核小体タンパク質16、60Sリボソームタンパク
 質L29、カリウム輸送ATPaseアルファ鎖2、ナトリウム駆動塩化水素重炭酸交換
 体 (Sodium-driven chloride bicarbonate exc
 hanger)、未特性化タンパク質C9orf171、アンキリンリピート及びLEM
 ドメイン含有タンパク質1、バソヒビン2、推定ヌクレアーゼHARBI1、ヒアルロニ
 ダーゼ4、Gタンパク質結合受容体ファミリーCグループ6メンバA、ヌクレオポリンN
 up43、デルタ(14)ーステロールレダクターゼ、リン脂質輸送ATPアーゼID、
 GTP結合タンパク質1、Gパッチドメイン含有タンパク質8、IQモチーフ及びSEC
 7ドメイン含有タンパク質1、セレノプロテインS、DnaJホモログサブファミリーCメ
 ンバ13、ロイシンリッチリピート及びフィブロネクチンIII型ドメイン含有タンパク
 質4、ダイニン重鎖9、軸糸、ダイニン重鎖10、軸糸、棘皮動物微小管関連タンパク質
 様4、メラトニン受容体タイプ1A、CTPシンターゼ2、ユビキチン様修飾因子活性化
 酵素ATG7、カルボキシ末端ドメインRNAポリメラーゼIIポリペプチドA小ホスフ
 アターゼ1、好中球サイトゾル因子4、コラーゲンアルファ-2 (IV) 鎖、タンパク質
 unc-13ホモログC、TBC1ドメインファミリーメンバ4、アシルコエンザイムAシ
 ンターゼACSM5、ミトコンドリア、FH1/FH2ドメイン含有タンパク質1、F
 YVE、RhoGEF及びPHドメイン含有タンパク質5、繊毛及び鞭毛関連タンパク質
 54、アルファケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼalkBホモログ7、ミトコンド
 リア、WDリピート含有タンパク質7、転写因子SOX-30、カチオン性アミノ酸輸送
 体3、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ10、グリピカン-4、
 メタロホスホエステラーゼドメインを有する膜貫通タンパク質、転写因子SOX-6、2
 8Sリボソームタンパク質S14、ミトコンドリア、ステロイド21-ヒドロキシラーゼ
 、XK関連タンパク質5、N-アセチル化アルファ結合酸性ジペプチダーゼ2 (N-ac
 etylated-alpha-linked acidic dipeptidase
 2)、ムチン-17、ブチロフィリン様タンパク質8、ジンクフィンガタンパク質28、
 主要ファシリテータースーパーファミリドメイン含有タンパク質9、小核リボヌクレオタ
 ンパク質関連タンパク質N、コイルドコイルドメイン含有タンパク質42A、フリズルド
 -4 (Friszled-4)、推定トリパータイトモチーフ含有タンパク質49B、C
 Cケモカイン受容体タイプ9、72kDaの中心体タンパク質、アデノシン受容体A2b
 、タンパク質CREG1、P2Xプリン受容体7、Fボックスのみタンパク質44、BE
 NDドメイン含有タンパク質7、Rhoグアニンヌクレオチド交換因子11、致死(3)悪
 性脳腫瘍様タンパク質3、メタロレダクターゼSTEAP2、CD97抗原、推定未特性
 化タンパク質ENSP00000381562、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラー
 ゼアイソザイムL3、膜貫通タンパク質114、ロイシン20ホメオボックス、タンパク
 質Tob1、デオキシリボヌクレアーゼ1様1、ニューロンアセチルコリン受容体サブユ
 ニットアルファ4、リンパ球抗原86、象牙質マトリックス酸性リンタンパク質1、スト
 リアチン相互作用タンパク質1、ジンクフィンガタンパク質425、不活性ホスホリパー
 ゼC様タンパク質1、チロシントタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ2、SPARC
 関連モジュラーカルシウム結合タンパク質1、NACHT、LRR及びPYDドメイン含
 有タンパク質4、嗅覚受容体4K1、BUB3相互作用及びGLEBSモチーフ含有タン
 パク質ZNF207、タンパク質SSX4、推定未特性化タンパク質ENSP00000
 383407、フォンウィルブランド因子Aドメイン含有タンパク質5B2、シトクロム
 cオキシダーゼサブユニット8C、ミトコンドリア、レトロトランスポゾンgagドメイ
 ン含有タンパク質1、核受容体コアクチベータ2、ラミニンサブユニットアルファ-2、
 Toll様受容体3、膜貫通チャネル様タンパク質2、クラスリンコートアセンブリタン

10

20

30

40

50

パク質 A P 1 8 0、RING フィンガタンパク質 1 4 8、ジンクフィンガタンパク質 Z F
 P M 2、脳ドーパミン神経栄養因子、精巣及び卵巣特異的 P A Z ドメイン含有タンパク質
 1、鋤鼻器 1 型受容体 3、受容体発現増強タンパク質 2、セクレトグラニン-1、プロト
 カドヘリン-19、タンパク質 R M D 5 ホモログ A、タンパク質ドペイ-2、タンパク質
 F A M 1 9 3 A、小胞輸送タンパク質 S F T 2 B、C-X-C ケモカイン受容体タイプ 4
 、シアル酸結合 I g 様レクチン 9、ロイシンリッチリピート及びカルボニン相同ドメイン
 含有タンパク質 2、ダイニン調節複合体タンパク質 1、ガンマアミノ酪酸受容体サブユニ
 ットデルタ、後期促進複合体サブユニット C D C 2 6、核転写因子 Y サブユニットアルフ
 ア、非従来型ミオシン X V、嗅覚受容体 5 D 1 8、ナトリウム及び塩素依存性グリシン輸
 送体 2、ペルオキシレドキシン-4、ロイシンリッチリピート含有タンパク質 2 6、ジス
 トロフィアミオトニカ W D リピート含有タンパク質 (D y s t r o p h i a m y o t o n i c a
 W D r e p e a t e r - c o n t a i n i n g p r o t e i n)、ジンクフィ
 ンガタンパク質 8 5 3、インテグリンベーター 6、A F 4 / F M R 2 ファミリメンバ 2、
 R A S グアニル放出タンパク質 2、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 8、コルヌリ
 ン、結腸癌タンパク質に転移関連 1 (M e t a s t a s i s - a s s o c i a t e d i n
 c o l o n c a n c e r p r o t e i n 1)、ミトコンドリアインポート内膜
 トランスロカーゼサブユニット T i m 1 7 - B、プロトカドヘリンファット 4 (P r o t
 o c a d h e r i n F a t 4)、膜貫通タンパク質 2 0 5、C X 3 C ケモカイン受容
 体 1、イノシトールポリリン酸 5-ホスファターゼ K、トルシン-3 A、P A X 相互作用
 タンパク質 1、神経突起伸長の G タンパク質調節インデューサー 3 (G p r o t e i n
 - r e g u l a t e d i n d u c e r o f n e u r i t e o u t g r o w t h
 3)、クラス A の基本的なヘリックスループヘリックスタンパク質 1 5、グルタチオンペ
 ルオキシダーゼ 7、N 末端 E F ハンドカルシウム結合タンパク質 2、I g 重鎖 V-I I 領
 域 M C E、C D G S H 鉄硫黄ドメイン含有タンパク質 3、ミトコンドリア、アポリポタン
 パク質 L 6、シナプシン-2、塩化物輸送タンパク質 6、d C T P ピロホスファターゼ 1
 、ヒスタミン H 1 受容体、ピルビン酸デヒドロゲナーゼタンパク質 X コンポーネント、ミ
 トコンドリア、ミスマッチ修復エンドヌクレアーゼ P M S 2、C D 1 6 0 抗原、溶質キャ
 リアファミリ 1 5 メンバ 3、t R N A ジメチルアリルトランスフェラーゼ、ミトコンドリア、
 電圧依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 D、R a s 関連タンパ
 ク質 R a b - 3 0、結腸直腸変異癌タンパク質、ベーター 1, 4-ガラクトシルトランス
 フェラーゼ 6、エキソフィリン-5、リボソーム生合成タンパク質 T S R 3 ホモログ、ア
 クチンフィラメント関連タンパク質 1 様 2、真核生物ペプチド鎖放出因子 G T P 結合サブ
 ユニット E R F 3 B、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 5 A、ミトコンドリア、タ
 ンパク質 E N L、C D 2 抗原細胞質尾部結合タンパク質 2、ノイラビン-2、フォンウィ
 ルブランド因子 A ドメイン含有タンパク質 9、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ
 4 7、ミトコンドリアキャリアホモログ 2、最大結合タンパク質 M N T、核膜孔複合体タ
 ンパク質 N u p 8 5、N-アルファアセチルトランスフェラーゼ 3 5、N a t C 補助サブ
 ユニット、サイクリック G M P - A M P シンターゼ、ミオシン軽鎖キナーゼ 2、骨格/心
 筋、C 型レクチンドメインファミリ 4 メンバ F、プロテアソームアセンブリシャペロン 4
 、シトクロム c オキシダーゼアセンブリタンパク質 C O X 1 5 ホモログ、R 3 H ドメ
 イン含有タンパク質 2、タンパク質 F A M 4 6 A、D n a J ホモログサブファミリ C メン
 バ 1 0、アンドログロビン、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 1 3 C、アイア
 ブセントホモログ 1、ヒストンリジン N-メチルトランスフェラーゼ E Z H 2、ピスティ
 ン、ジペプチジルペプチダーゼ 3、悪性脳腫瘍で削除された 1 タンパク質 (D e l e t e
 d i n m a l i g n a n t b r a i n t u m o r s 1 p r o t e i n)、プ
 レクストリン相同ドメイン含有ファミリ B メンバ 1、多剤耐性関連タンパク質 4、C a p
 Z 相互作用タンパク質、ムチン-2 0、A F G 3 様タンパク質 2、オブスキュリン、リパ
 ーゼメンバ J、タンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 1 4 B、キネシン様タンパ
 ク質 K I F C 2、ソーティングネキシン-1 9、ムチン-7、推定未特性化タンパク質 F
 L J 3 7 2 1 8、タンパク質 F A M 7 8 A、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 7 B

10

20

30

40

50

、ミトコンドリア、39Sリボソームタンパク質L17、ミトコンドリア、CLOCK相互作用ペースメーカー、DNA結合タンパク質RFX7、タンパク質EVI2B、銅輸送ATPase2、NADHデヒドロゲナーゼ[ユビキノ]1ベータサブ複合体サブユニット8、ミトコンドリア、コア結合因子サブユニットベータ、CWF19様タンパク質2、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRING1、ユビキチン結合酵素E2A、デオキシリボヌクレアーゼ2アルファ、鞭毛内輸送タンパク質80ホモログ、タンパク質イッピー様3、カルシウム依存性分泌活性化因子1、タンパク質YIPF1、7-デヒドロコレステロールレダクターゼ、ガンマチューブリン複合体コンポーネント6、鞭毛内輸送タンパク質140ホモログ、核膜孔糖タンパク質210様、リボヌクレアーゼ3、タンパク質S100-A7、タンパク質AF-17、ファンコニ貧血グループEタンパク質、NEDD8活性化酵素E1触媒サブユニット、WDリピート含有タンパク質97、血液学的及び神経学的発現1タンパク質(Hematological and neurological expressed 1 protein)、未特性化タンパク質C20orf195、推定グリコシル化依存性細胞接着分子1、核小体及びコイル状体リンタンパク質1、鞭毛内輸送タンパク質88ホモログ、シンデカン-1、XK関連タンパク質9、未特性化タンパク質C9orf78、cTAGEFファミリーメンバ5、グルタリルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、BMP/レチノイン酸誘導性神経特異的タンパク質2、ホメオドメイン相互作用タンパク質キナーゼ3、骨髄間質抗原2、筋細胞特異的エンハンサー因子2C、間質細胞由来因子2、リンパ制限膜タンパク質、ミオシン結合タンパク質H様、WDリピート含有タンパク質5、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質17、脳海綿状血管腫2タンパク質、DNA dC->dU編集酵素APOBEC-3C、タンパク質FAM185A、ファーアップストリームエレメント結合タンパク質2、液胞タンパク質ソーティングアッソ関連タンパク質VTA1ホモログ、TBC1ドメインファミリーメンバ30、細胞間接着分子1、小胞、癌で過剰発現、生存促進タンパク質1(Vesicular, overexpressed in cancer, prosurvival protein 1)、転座鎖関連膜タンパク質2(Translocating chain-associated membrane protein 2)、Nesh-SH3の標的、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼVRK1、未特性化タンパク質DKFZp434B061、推定コイルドコイルヘリックスコイルドコイルヘリックドメイン含有タンパク質CHCHD2P9、ミトコンドリア、アタキシン-7、真核生物翻訳開始因子3サブユニットG、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A 65kDa調節サブユニットAベータアイソフォーム、エキソシスト複合体コンポーネント3、カテプシンB、G1/S特異的サイクリンE1、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ30、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ51、インターロイキン-1受容体アクセサリタンパク質様1、アンキリン-1、膜貫通タンパク質106C、ホスファチジルイノシトール転移タンパク質アルファアイソフォーム、トランスポーチン-2、ポリホメオティック様タンパク質3、荷電多胞体タンパク質2b、ユビキチンD、RINGフィンガタンパク質非修飾ホモログ(RING finger protein unkempt homolog)、タンパク質SMG7、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF144A、RNAポリメラーゼII転写サブユニット15のメディエータ、シトクロムcオキシダーゼサブユニット8A、ミトコンドリア、NADHデヒドロゲナーゼ[ユビキノ]フラボプロテイン3、ミトコンドリア、カルシプレッシン-1、小胞融合ATPase、推定ATP依存RNAヘリカーゼDHX33、アルファシヌクレイン、炭酸脱水酵素2、補体因子H、RabP1関連Epsドメイン含有タンパク質2、セマフォリン3A、コアヒストンマクロH2A.2、メラノトランスフェリン、SKIファミリー転写コリプレッサ2、コラーゲンアルファ1(VI)鎖、ダックスフンドホモログ1、タンパク質BTG1、サイクリン依存性キナーゼ18、Tボックス転写因子TBX2、IgGfc結合タンパク質、電圧依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1C、ジンクフィンガタンパク質516、グアニンヌクレオチド結合タンパク質G(olf)サブユニットアルファ、メラノーマ関連抗原9、プロトカドヘリ

10

20

30

40

50

ンガンマーB2、RINGフィンガタンパク質112、転写因子SOX-10、ペルオキシソームアセンブリタンパク質12、コラーゲンアルファ-1(XI)鎖、トリパータイトモチーフ含有タンパク質67、H(+)/Cl(-)交換輸送体5、推定リン脂質輸送ATPaseVB、アルドースレダクターゼ、受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼゼータ、キネシン様タンパク質KIF2A、アルギニルトRNAタンパク質トランスフェラーゼ1、ATPシンターゼサブユニットイブシロン、ミトコンドリア、アルファプロテインキナーゼ2、推定ヘキソキナーゼHKDC1、転移関連タンパク質MTA1、発作6様タンパク質2、塩化物チャネルタンパク質2、RNA3'末端リン酸シクラーゼ、ポリ(rC)結合タンパク質4、酸化抵抗性タンパク質1、キネシン軽鎖4、E3ユビキチン-プロテインリガーゼTRIM33、受容体型チロシンプロテインホスファターゼガンマ、クロモボックスタンパク質ホモログ8、カテプシンF、インテグリンベーター8、C型レクチンドメインファミリー11メンバA、ケラチン、I型細胞骨格27、アンキリンリピート及びSAMドメイン含有タンパク質1A、真核生物翻訳開始因子2-アルファキナーゼ4、形質転換成長因子-ベータ誘導タンパク質ig-h3、ジャッキータンパク質ホモログ、フコース-1-リン酸グアニリルトランスフェラーゼ、ATP結合カセットサブファミリーAメンバ13、ナトリウム-依存性リン酸輸送体2、外密繊維タンパク質2様(Outer dense fiber protein 2-like)、G1/S特異的サイクリンD1、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ触媒サブユニットタイプ3、免疫関連GTPaseファミリーQタンパク質、膜貫通O-メチルトランスフェラーゼ、硫酸塩輸送体、タンパク質eva-1ホモログA、推定チロシンプロテインホスファターゼオーキシリン、アンキリンリピート及びSOCsボックスプロテイン11、プロテインコードンブルー、ベストロフィン-1、推定リボソーム結合因子A、ミトコンドリア、プロトカドヘリンガンマーA2、フォルミン-1、核受容体サブファミリー1グループDメンバ2、インターロイキン-17受容体D、ルートレチン、セリンインコーポレーター5、グルタミン酸受容体イオノトロピック、カイネート3、プレキシニン-A2、tRNA(ウラシル-5)-メチルトランスフェラーゼホモログA、WDリピート含有タンパク質60、ヘミセンチン-1、E3ユビキチン-タンパク質リガーゼMIB2、リソソーム関連膜糖タンパク質1、ダイニン重鎖ドメイン含有タンパク質1、未特性化タンパク質C17orf51、UPF0669タンパク質C6orf120、La関連タンパク質7、DNA結合タンパク質RFX5、アルファ-1-シントロフィン、ナンス・ホラン症候群タンパク質、Dickkopf関連タンパク質3、電圧依存性T型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1H、HLAクラスI組織適合抗原、A-69アルファ鎖、Fボックス/LRRリピートタンパク質18、アレスチンドメイン含有タンパク質1、膜関連グアニル酸キナーゼ、WW及びPDZドメイン含有タンパク質2、受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼmu、チオレドキシンドメイン含有タンパク質12、接着Gタンパク質結合受容体A3、プロリンシンターゼ共転写細菌ホモログタンパク質、溶質キャリアファミリー52、リボフラビン輸送体、メンバ2、嚢胞性線維症膜コンダクタンスレギュレータ、キネシン様タンパク質KIF3C、エンドセリンB受容体、シデロフレキシニン-3、チューブリナルファ-3E鎖、SH3ドメイン含有RINGフィンガタンパク質3、GTP結合タンパク質Dieras2、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質2、ピリン、トリヌクレオチドリピート含有遺伝子6Cタンパク質、ファンconi貧血グループBタンパク質、凝固因子VIIII、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM13、リゾホスファチジン酸受容体1コラーゲンアルファ-1(XXII)鎖、低親和性ナトリウムグルコース共輸送体、密度調節タンパク質、未特性化タンパク質C15orf52、ジンクフィンガSWIMドメイン含有タンパク質6、プロトカドヘリンガンマA12、インポーチンサブユニットアルファ-3、キュビリン、推定セグメント極性タンパク質ディシェブルドホモログDVL1P1(Putative segment polarity protein dishevelled homolog DVL1P1)、アグリカンコアタンパク質、プロヒビチン-2、RhoGTPアーゼ活性化タンパク質33、ミオチューブラリン関連タンパク質3、ホスホリラーゼbキナーゼ調節サブユニットアルファ、骨

10

20

30

40

50

格筋アイソフォーム、ビオチンタンパク質リガーゼ、1-ホスファチジルイノシトール4
 , 5-ビスリン酸ホスホジエステラーゼベーター4、プロテインAHNAK2、イノシン
 ミリン酸ピロホスファターゼ、カドヘリン-2、DNAヘリカーゼMCM9、推定シグナ
 ルペプチダーゼ複合体触媒サブユニットSEC11B、マエストロ熱様リピート含有タン
 パク質ファミリメンバ6、プロリル4-ヒドロキシラーゼサブユニットアルファ-2、内
 在性膜タンパク質DGC R2 / IDD、ジンクフィンガタンパク質469、ソルビン及び
 SH3ドメイン含有タンパク質1、多剤耐性関連タンパク質5、ダウン症候群重要領域タ
 ンパク質3、Vセット及び免疫グロブリンドメイン含有タンパク質10様、コロニン-6
 、キネシン様タンパク質KIF13B、Tribblesホモログ2、STAM結合タン
 パク質、ジンクフィンガEボックス結合ホメオボックス2、FERMドメイン含有タンパ
 ク質5、トロボモジュリン-2、リンパ系エンハンサー結合因子1、ホスホイノシチド1
 関連足場タンパク質の一般受容体、細胞質分裂タンパク質10のデディケータ、タンパク
 質ITFG3、熱ショックタンパク質ベーター8、分泌ホスホリパーゼA2受容体、FY
 VE、RhogEF及びPHドメイン含有タンパク質6、アンキリンリピートドメイン含
 有タンパク質SOWAHB、ヌリム、内在性膜タンパク質GPR137C、ケラチン、I
 I型細胞骨格1b、ネトリン受容体UNC5A、受容体型チロシンタンパク質ホスファ
 ーゼC、UPF0606タンパク質KIAA1549、RNA結合タンパク質Nova-
 1、ジンクフィンガタンパク質317、リゾホスファチジルコリンアシルトランスフェ
 ーゼ2、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ミトコンドリア、ヒストンリジンN
 -メチルトランスフェラーゼSETDB1、フリズルド-1、ATP結合カセットサブ
 ファミリCメンバ11、SH3ドメイン、ANKリピート及びPHドメイン含有タンパク質
 3を有するArf-GAP、ナトリウム依存性リン酸輸送タンパク質2C、ダイニン軽鎖
 4、軸系、サイクリン依存性キナーゼ3、ビタミンK依存性ガンマカルボキシラーゼ、B
 TB / POZドメイン含有タンパク質KCTD15、サイクリン関連タンパク質FAM5
 8A、トリパータイトモチーフ含有タンパク質2、カルシウム / カルモジュリン依存性3
 ' , 5 ' -環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ1C、グアニンヌクレオチド結合タン
 パク質サブユニットベーター4、ユビキチン様結合酵素ATG10、タンパク質SMG8、
 推定二機能性UDP-N-アセチルグルコサミントランスフェラーゼ及び脱ユビキチン化
 酵素ALG13、タンパク質ネイキッドクチクラホモログ1、タンパク質S100-A1
 、腫瘍随伴抗原Ma2、膜貫通タンパク質106B、ヘファエスチン、POUDドメイン、
 クラス2、転写因子1、マルターゼ-グルコアミラーゼ、腸、ケルチドメイン含有タン
 パク質8B、VWFA及びキャッシュドメイン含有タンパク質1、アデニル酸キナーゼアイ
 ソエンザイム5、BTB / POZドメイン含有タンパク質KCTD9、アンキリン-3、
 TBC1ドメインファミリメンバ8B、鞭毛内輸送タンパク質56、G-タンパク質結合
 受容体56、プロトカドヘリンファット3、コルタクチン結合タンパク質2、5、6-ジ
 ヒドロキシインドール-2-カルボン酸オキシダーゼ、多剤及び毒素排出タンパク質1、
 ペルオキシソーム生合成因子1、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1アルファサ
 ブ複合体サブユニット9、ミトコンドリア、ロップリン-1A、ヒストンデアセチラーゼ
 11、コラーゲンアルファ-1 (VII) 鎖、ジンクフィンガHITドメイン含有タン
 パク質1、シトロンRh o相互作用キナーゼ、未特性化タンパク質C20orf194、
 ナトリウム / カリウム / カルシウム交換体1、ベアボックスタンパク質Pax-1、ホメ
 オボックスタンパク質TGIF1、膜貫通9スーパーファミリメンバ4、CUB及びスシ
 ドメイン含有タンパク質1 (CUB and sushi domain-containing protein 1)、FRAS1関連細胞外マトリックスタンパク質1、ロ
 イシンリッチリピートタンパク質1、タンパク質FAM127B、2-ヒドロキシアシル
 スフィンゴシン1-ベーターガラクトシルトランスフェラーゼ、グリオーマ腫瘍サプレッ
 サキャンディデート領域遺伝子1タンパク質、テクトニック-1、ジンクフィンガタン
 パク質618、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ1、セリン / スレオニンタンパク
 質キナーゼ36、テトラトリコペプチドリピータンパク質31、ニューロビーチン、ア
 デノシルホモシステイナーゼ3、鎌状尾部タンパク質ホモログ、フィブロシスチン、マス

10

20

30

40

50

ターマインド様タンパク質 2 (Mastermind-like protein 2)、フリズルドー 8、小胞輸送タンパク質 SFT2C、Pecanex 様タンパク質 2、腫瘍形成性 5 抑制タンパク質 (Suppression of tumorigenicity 5 protein)、ジンクフィンガ及び BTB ドメインタンパク質 10 を含む、マトリックスメタロプロテイナーゼ 24、ベルオキシソーム生合成因子 19、タンパク質ピッコロ、プロスタグランジンレダクターゼ 1、エレクトロジェニック重炭酸ナトリウム共輸送体 4、ニューロン PAS ドメイン含有タンパク質 3、ホメオボックス均等スキップタンパク質 2 (Homeobox even-skipped homolog protein 2)、ケラチン、II 型細胞骨格 3、タンパク質ジュモンジ (Protein Jumonji)、リポタンパク質リパーゼ、インターフェロンアルファ誘導性タンパク質 27、ミトコンドリア、ジンクフィンガ ZZ 型及び EF ハンドドメイン含有タンパク質 1、中胚葉誘導初期応答タンパク質 3、平衡ヌクレオシド輸送体 1、プロミニン 2、ジンクフィンガ及び BTB ドメイン含有タンパク質 39、熱ショック 70 kDa タンパク質 12A、ナトリウム及び塩化物依存性クレアチン輸送体 1、Rho GTPase 活性化タンパク質 23、毛様体単核神経栄養因子 (Ciliary neurotrophic factor)、ナトリウム依存性マルチビタミン輸送体、エラスチン、二機能性ヘパラン硫酸 N-デアセチラーゼ / N-スルホトランスフェラーゼ 3、28 kDa の熱及び酸安定性リンタンパク質、受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼ T、タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼサブユニットベータ、コンタクチン関連タンパク質様 3B、DnaJ ホモログサブファミリー B メンバ 11、アクチン様タンパク質 6B、G タンパク質結合受容体 143、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、精巣アニオン輸送体 1、ディスコ相互作用タンパク質 2 ホモログ C、亜鉛輸送体 ZIP14、RNA シュードウリジル酸シンターゼドメイン含有タンパク質 1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ HERC2、リゾホスファチジン酸ホスファターゼ 6 型、グルココルチコイド調節エレメント結合タンパク質 2、補体受容体 1 型、フィブリリン 2、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体 1 型基質、ミオシン I I I b、コラーゲンアルファ-2 (X I) 鎖、コラーゲンアルファ-1 (I I I) 鎖、コラーゲンアルファ-3 (I V) 鎖、REST コリプレッサ 2、コラーゲンアルファ-1 (V) 鎖、チロシンプロテインホスファターゼ非受容体タイプ 21、FH2 ドメイン含有タンパク質 1、CDK 活性化キナーゼアセンブリ因子 MAT1、アルファ-1, 3-マンノシル糖タンパク質 4-ベーター-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ B、タンパク質-メチオニンスルホキシドオキシダーゼ MICAL1、A-キナーゼアンカータンパク質 8、リボソームタンパク質 S6 キナーゼアルファ-6、ケラチン、II 型細胞骨格 71、PH 相互作用タンパク質、ポリアデニル酸結合タンパク質 2、ヘミセンチン-2、補体 C3、ピオチニダーゼ、T 細胞免疫調節タンパク質、ジンクフィンガ C C C H ドメイン含有タンパク質 14、神経細胞接着分子、ロップリン-1B、中心体タンパク質 C10orf90、成長 / 分化因子 15、中足様タンパク質上の性交 2 (Sex comb on midleg-like protein 2)、棘皮動物微小管関連タンパク質様 6、フィブロシスチン-L、DIS3 様エキソヌクレアーゼ 1、炭酸脱水酵素 14、小胞トラフィッキングタンパク質 SEC22c、ロイシンリッチリピート含有タンパク質 C10orf11、ジンクフィンガタンパク質 879、UDP-ガラクトーストランスロケター、アルファ / ベータヒドロラーゼドメイン含有タンパク質 13、タンパク質 EURL ホモログ、ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ、微小管関連タンパク質 1A / 1B 軽鎖 3B、メラノーマ由来成長調節タンパク質、血小板由来成長因子 D、推定ジメチルアデノシントランスフェラーゼ、Ras 結合ドメイン含有タンパク質 5、コンソルチン、転写因子 Sp1、Derlin-2、溶質キャリアファミリー 25 メンバ 35、イノシトール 1, 4, 5-三リン酸受容体タイプ 2、マンノース-6-リン酸イソメラーゼ、RNA 結合 Raly 様タンパク質、シタキシン-7、エキソヌクレアーゼ 3'-5' ドメイン含有タンパク質 2、グロボシドアルファ-1, 3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1、アシル-CoA シンターゼ短鎖ファミリーメンバ 3、ミトコンドリア、プレクストリン相同性ドメイン含有ファミリー H メンバ 1、ミトコンドリ

ア t R N A 特異的 2-チオウリジラーゼ 1、UDP-グルコース 4-エピメラーゼ、電圧依存性カルシウムチャネルサブユニットアルファ-2/デルター-2、キネシン様タンパク質 K I F 1 B、炭酸脱水酵素関連タンパク質、トリブルズホモログ 1 (T r i b b l e s h o m o l o g 1)、レシチンレチノールアシルトランスフェラーゼ、組織型プラスミノーゲン活性化因子、ラミニンサブユニットベータ 1、ジンクフィンガタンパク質バソヌクリン 1、Tリンパ腫浸潤及び転移誘導タンパク質 1、脂肪細胞エンハンサー結合タンパク質 1、エストラジオール 17 ベータデヒドロゲナーゼ 11、L I N E-1 レトロトランスポーザブルエレメント O R F 2 タンパク質、ジンクフィンガ及び S C A N D メイン含有タンパク質 25、A P 2 関連タンパク質キナーゼ 1、線維鞘相互作用タンパク質 2、熱ショック因子タンパク質 4、ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質結合受容体 6 インターフェロン誘導膜貫通タンパク質 10、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ R N F 13、カリウム/ナトリウム過分極活性化環状ヌクレオチドゲートチャンネル 4 (P o t a s s i u m / s o d i u m h y p e r p o l a r i z a t i o n - a c t i v a t e d c y c l i c n u c l e o t i d e - g a t e d c h a n n e l 4)、タンパク質 w n t l e s s ホモログ、インテグリン-アルファ F G - G A P リピート含有タンパク質 2、ネプリライシン、ロイシンリッチリピート含有タンパク質 34、アルマジロリピート含有 X 連鎖タンパク質 2、G タンパク質結合受容体キナーゼ 4、G タンパク質結合受容体キナーゼ 6、T 細胞表面糖タンパク質 C D 8 ベータ鎖、ソーティングネキシン-13、メチルクロットオノイル-CoA カルボキシラーゼベータ鎖、ミトコンドリア、伸長複合体タンパク質 4、ミトコンドリアカルシウムユニポーターレギュレーター 1、ジンクフィンガタンパク質 382、ユビキチン結合酵素 E2 N、ジアシルグリセロールキナーゼゼータ、タンパク質 u n c - 119 ホモログ A、アルファ-2-マクログロブリン、スプラウティ関連、E V H 1 ドメイン含有タンパク質 1、ジンクフィンガタンパク質キャスターホモログ 1、タンパク質メチオニンスルホキシドオキシダーゼ M I C A L 3、ホスホリラーゼ b キナーゼ調節サブユニットベータ、チューブリンアルファ-1A 鎖、多剤耐性関連タンパク質 7、B 細胞 C L L / リンパ腫 9 タンパク質、コラーゲンアルファ-1 (I V) 鎖、ネブリン、セリン/アルギニンリッチスプライシング因子 4、非従来型ミオシン-V I I a、カルシウム結合ミトコンドリアキャリアタンパク質 S C a M C - 2、28S リボソームタンパク質 S 2、ミトコンドリア、アップストリーム刺激因子 2、ナトリウム/カリウム/カルシウム交換体 5、タンパク質サイドキック-1 (P r o t e i n s i d e k i c k - 1)、メラノーマ関連抗原 6、小胞輸送タンパク質 U S E 1、S L I T - R O B O R h o G T P a s e 活性化タンパク質 2 C、プレキシン A 3、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ R N F 139、推定 A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ D H X 58、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ S g k 3、キノブ I R R E 様プロテイン 1、ラクトペルオキシダーゼ、S H 3 ドメイン結合タンパク質 4、セントロメアプロテイン R、プレクストリン相同ドメイン含有ファミリー M メンバ 2、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体 2、ラミニンサブユニットベータ-2、ジンクフィンガタンパク質 Z I C 1、プラトロフィン-1、高親和性 c A M P 特異的及び I B M X 非感受性 3', 5'-環状ホスホジエステラーゼ 8 B、スレオニンシターゼ様 2、インターロイキン-24、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスリン酸 3 キナーゼ触媒サブユニットベータアイソフォーム、ニューロンナビゲーター 1、K D E L モチーフ含有タンパク質 1、セラミドシターゼ 1、C O X アセンブリミトコンドリアタンパク質ホモログ、D n a J ホモログサブファミリー A メンバ 4、アニオン交換タンパク質 3、アデニル酸シクラーゼタイプ 1、プレキシン-D 1、プロコラーゲンガラクトシルトランスフェラーゼ 1、インスリン様成長因子 1 受容体、転写タンパク質 S W T 1、コピン-9、タンパク質 H E G ホモログ 1、膜貫通タンパク質 98、ジンクフィンガタンパク質 Z I C 2、R A C ガンマセリン/スレオニンプロテインキナーゼ、タンパク質 F A M 184 A、転写因子 D p - 2、非受容体型チロシンプロテインキナーゼ T N K 1、G P I マンノシルトランスフェラーゼ 1、溶質キャリアファミリー 41 メンバ 2、R N A 結合モチーフタンパク質、X 染色体、アルファフェトプロテイン、膜プロゲスチン受容体アルファ、135 k D a の中心体タンパク質、メラノーマ関連抗原 B

1 プロテインライフガード4、ジンクフィンガプロテインZ F A T、ジンクフィンガプロ
 テイン92、ジンクフィンガプロテイン708、消化器官拡張因子ホモログ、プロテイン
 シーサー4、アルファ2-マクログロブリン様タンパク質1、コラーゲンアルファ1
 (X X)鎖、ミトコンドリアジカルボキシレートキャリア、電圧依存性カルシウムチャネ
 ルサブユニットアルファ2/デルター1、チオレドキシンドメイン含有タンパク質15
 、カルパイン-2触媒サブユニット、タンパク質-グルタミンガンマーグルタミルトラン
 スフェラーゼ5、CCR4-NOT転写複合体サブユニット3、推定RNAエキソヌクレ
 アーゼNEF-sp、トルシン-1B、一般転写因子IIHサブユニット3、RWDドメ
 イン含有タンパク質1、N末端キナーゼ様タンパク質、膜貫通及びコイルドコイルドメ
 イン含有タンパク質3、コンタクチン関連タンパク質様4、velo-cardio-fa
 c i a l症候群で欠失したアルマジロリピートタンパク質、RNA結合タンパク質20、
 コイルドコイルドメイン含有タンパク質180、タンパク質Bop、セリン/スレオニン
 タンパク質キナーゼMRCKガンマ、推定パルミトイルトランスフェラーゼZDHHC2
 4、ジンクフィンガX連鎖タンパク質ZXDA、亜鉛輸送体ZIP1、タスチン、ミトコ
 ンドリアダイナミクスタンパク質MID49、膜貫通タンパク質132B、エフリンB型
 受容体3、グリピカン-6、Fボックスのみタンパク質46、推定E3 SUMO-タン
 パク質リガーゼRNF212、マトリックスメタロプロテイナーゼ-17、セリン/スレ
 オニン-プロテインキナーゼ32A、接着Gタンパク質結合受容体F3、ソーティングネ
 キシン-10、BTB/POZドメイン含有タンパク質1、ホスファチジルイノシトール
 5-リン酸4-キナーゼ2型ベータ、PPARガンマ様タンパク質2の構成的コアクチベ
 ータ、カリウム/ナトリウム過分極活性化環状ヌクレオチドゲートチャンネル3、ATフッ
 ク含有転写因子、レグマイン、レチノイン酸受容体RXR-ベータ、ムチン-19、ユビ
 キチンドメイン含有タンパク質UBFD1、Ras関連タンパク質Rab-38、プロモ
 ドメイン含有タンパク質4、Cap特異的mRNA(ヌクレオシド-2'-O-)-メチ
 ルトランスフェラーゼ1、ユビキチン関連タンパク質1、ペリアキシン、タンパク質O-
 マンノシルトランスフェラーゼ1、メタロホスホエステラーゼMPPE2、NAD依存
 性タンパク質デアセチラーゼサーチュイン-2、NAD依存性タンパク質デアセチラーゼ
 サーチュイン-3、ミトコンドリア、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマコア
 クチベータ関連タンパク質1、ジンクフィンガホメオボックスタンパク質2、プロリンリ
 ッチ膜貫通タンパク質3、亜鉛輸送体ZIP12、ホスホリラーゼbキナーゼ調節サブユ
 ニットアルファ、肝臓アイソフォーム、カプリン-2、UFM1特異的ペプチダーゼドメ
 インタンパク質を有するジンクフィンガ(Zinc finger with UFM1
 -specific peptidase domain protein)、プロトカ
 ドヘリン-15、POUDメイン、クラス6、転写因子2、インスリン様成長因子結合タ
 ンパク質複合体酸不安定サブユニット、腺腫性大腸ポリポーシスタンパク質2(Ade
 n o m a t o u s p o l y p o s i s c o l i p r o t e i n 2)、チオレドキシ
 ンレダクターゼ2、ミトコンドリア、ケルチ様タンパク質29、DNA結合タンパク質R
 F X A N K、GPIマンノシルトランスフェラーゼ2、切断及びポリアデニル化特異性因
 子サブユニット6、ミオチュブラリン関連タンパク質12、SUNDメイン含有骨化因子
 、溶質キャリアファミリ25メンバ34、NTF2関連エクスポートタンパク質2、タン
 パク質CLN8、ベータガラクトシダーゼ1様タンパク質、マイトジェン活性化タンパク
 質キナーゼ1、EHDメイン含有タンパク質3、6.8kDaミトコンドリアプロテオリ
 ビッド、死関連タンパク質キナーゼ1、RB1誘導性コイルドコイルタンパク質1、エキ
 ソトシン様1、カップB結合タンパク質に関連する核因子、ジンクフィンガタンパク質5
 12B、ジヒドロピリミジン-ゼ関連タンパク質3、不活性ユビキチンカルボキシル末端
 ヒドロラーゼ53、神経膜糖タンパク質M6-a、DNA結合タンパク質SATB1、フ
 ォークヘッドボックスタンパク質C1、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ2
 A調節サブユニットB”サブユニットアルファ、RNA結合モチーフ、一本鎖相互作用タ
 ンパク質3、プロトカドヘリンガンマーA9、RNA結合タンパク質Nova-2、グリ
 セルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、精巣特異的、CMP-シアル酸輸送体、

10

20

30

40

50

G P I エタノールアミンリン酸トランスフェラーゼ 3、タンパク質 E F R 3 ホモログ B、C U B 及びスシドメイン含有タンパク質 3、クリュッペル様因子 1 5、受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼカッパ、ナトリウム依存性プロリン輸送体、タンパク質ホスファターゼスリングショットホモログ 1、ベーター A l a - H i s ジペプチダーゼ、スシリピート含有タンパク質 S R P X、カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質 3、組織因子経路阻害剤 2、ホスホイノシチド 3 キナーゼ調節サブユニット 5、S H 3 及びマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質 1、ホメオボックスタンパク質 S I X 5、推定エキソヌクレアーゼ G O R、未特性化タンパク質 K I A A 0 5 5 6、膜貫通及び T P R リピート含有タンパク質 1、S H 2 ドメイン含有タンパク質 3 A、シャドウオブプリオンタンパク質 (Shadow of prion protein)、ムチン-5 B、A T P シンターゼサブユニット d、ミトコンドリア、形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質 2、膜貫通タンパク質 2 3 8、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ W N K 2、アクロシン、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 8、B A I 1 関連タンパク質 3、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ I C K、ダブルセックス及び m a b - 3 関連転写因子 A 2 (Doublesex- and mab-3-related transcription factor A2)、U P F 0 6 0 9 タンパク質 C 4 o r f 2 7、一本鎖 DNA 結合タンパク質 3、エノラーゼ様タンパク質 E N O 4、細胞質分裂タンパク質のデディケーター 6、核分布タンパク質 n u d E 様 1、グリコゲニン-1、スカベンジャー受容体システインリッチ 1 型タンパク質 M 1 6 0、スタスミン-3、マイトジェン-活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 5、タンパク質輸送タンパク質 S e c 2 4 D、プロタンパク質コンベルターゼスブチリシン／ケキシントイプ 7、セリン／スレオニンタンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 1 0、ダイニン重鎖 8、軸系、デヒドロゲナーゼ／レダクターゼ S D R ファミリメンバ 2、ミトコンドリア、補体因子 I、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ T R I M 6 3、リプリン-アルファ-2、プロテインシュルーム 4、カリウム電圧ゲートチャネルサブファミリ H メンバ 2、R h o G T P アーゼ活性化タンパク質 3 1、テトラトリコペプチドリピートタンパク質 3 7、光受容体間マトリクスプロテオグリカン 1、ノーダルモジュレーター 1、受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼデルタ、リボソーム成熟タンパク質 S B D S、A T P 結合カセットサブファミリ A メンバ 2、ジンクフィンガタンパク質 4 2 3、転写因子 S O X - 5、フォークヘッドボックスタンパク質 D 3、タンパク質 N i p S n a p ホモログ 2、未特性化タンパク質 C 1 1 o r f 9 6、コラーゲンアルファ-2 (V) 鎖、アルファ-グロビン転写因子 C P 2、エリス・ファンクレフェルト症候群タンパク質、E M I L I N - 1、ケラチン、I 型細胞骨格 2 4、アポリポプロテイン E、システイン及びグリシンリッチタンパク質 2、タンパク質ファントム、ホメオボックスタンパク質 H o x - B 9、アポリポタンパク質 C - I I、G タンパク質シグナル伝達調節因子 1 2 (Regulator of G-protein signaling 12)、W D リピート含有タンパク質 9 0、Y r d C ドメイン含有タンパク質、ミトコンドリア、ジンクフィンガ B E D ドメイン含有タンパク質 6、脱スモイル化イソペプチダーゼ 1、タンパク質アステロイドホモログ 1、ミトコンドリア 2 - オキソグルタル酸／リンゴ酸キャリアタンパク質、グリコシル化リソソーム膜タンパク質、コンドロイチン硫酸シンターゼ 2, 6 - ホスホフルクト-2 - キナーゼ／フルクトース-2, 6 - ビスホスファターゼ 2、V P S 1 0 ドメイン含有受容体 S o r C S 1、U P F 0 5 2 4 タンパク質 C 3 o r f 7 0、チオ硫酸硫黄トランスフェラーゼ／ロダネーゼ様ドメイン含有タンパク質 2、マンノシルオリゴ糖 1, 2 - アルファ-マンノシダーゼ I B、P D Z ドメイン含有タンパク質 2、成長停止特異的タンパク質 6、ホメオボックスタンパク質 H o x - A 4、E T S 相同因子、D B I R D 複合体サブユニット Z N F 3 2 6、サイクリン依存性キナーゼ 5 活性化因子 1、シグナルペプチダーゼ複合体サブユニット 3、プロテインフックホモログ 3、T G F - ベータ受容体タイプ-1、ホスファチジルセリンシンターゼ 1、H L A クラス I I 組織適合抗原、D M ベータ鎖、溶質キャリアファミリ 2 2 メンバ 6、ムコリピン-1、R a b 1 1 ファミリ相互作用タンパク質 5、翻訳開始因子 e I F - 2 B サブユニットアルファ、リボソーム R

10

20

30

40

50

N A プロセッシングタンパク質 8、ニドゲン 2、ポリコームグループ R I N G フィンガタン
 パク質 1、主要セントロメア自己抗原 B、膜貫通タンパク質 1 2 1、F ボックス／L R R
 ーリピートタンパク質 7、H L A クラス I 組織適合性抗原、C w - 1 7 アルファ鎖、ジン
 クフィンガ及び B T B ドメイン含有タンパク質 1 1、異種核リボヌクレオタンパク質 H 2
 、F T S 及びフック相互作用タンパク質、ロイシンリッチリピート L G I ファミリメンバ
 3、ジンクフィンガタンパク質 4 5、ロイシンリッチリピート膜貫通ニューロンタンパク
 質 3、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 1 3、運動ニューロン及び膵臓ホメオボ
 ックスタンパク質 1、転写因子 M a f F、P R ドメインジンクフィンガタンパク質 8、ア
 ルマジロリピート含有タンパク質 1、ホスホグルコムターゼ - 1、セリン／スレオニンタ
 ンパク質ホスファターゼ 2 A 調節サブユニット B ”サブユニットガンマ、微小管関連タン
 パク質 9、免疫グロブリンスーパーファミリメンバ 3、S a l 様タンパク質 1、ホメオボ
 ックスタンパク質 H o x - D 9、ジンクフィンガタンパク質 1 7 5、A T P 依存性 R N A
 ヘリカーゼ D D X 3 9 A、プロテインホスファターゼ 1 J、血漿プロテアーゼ C 1 阻害剤
 、プロテインホスファターゼ 1 調節サブユニット 3 F、膜貫通チャネル様タンパク質 4、
 アデニル酸キナーゼ 9、ラフトリン - 2、サイクリック A M P 依存性転写因子 A T F - 6
 アルファ、セストリン - 2、成長因子受容体結合タンパク質 1 0、G タンパク質シグナル
 伝達調節因子 2 0 (R e g u l a t o r o f G - p r o t e i n s i g n a l i n g 2 0)、サイトカイン受容体共通サブユニットベータ、マンノシルオリゴ糖 1, 2 -
 アルファマンノシダーゼ I A、ウラシルホスホリボシルトランスフェラーゼホモログ、カ
 スパーゼ - 4、小胞性グルタミン酸輸送体 2、推定リン脂質輸送 A T P アーゼ I H、タン
 パク質 L M B R 1 L、メタロホスホエステラーゼ 1、デルフィリン、オキシステロール結
 合タンパク質関連タンパク質 5、マトリクスメタロプロテイナーゼ - 1 4、エタノールア
 ミンキナーゼ 2、タンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 2 1、アルファケトグル
 タル酸依存性ジオキシゲナーゼ a l k B ホモログ 3、コイルドコイルドメイン含有タンパ
 ク質 9 1、2 9 0 k D a の中心体タンパク質、転写因子 H I V E P 3、転写因子 A P - 2
 - イプシロン、アリアルスルファターゼ B、膜マグネシウム輸送体 1、タンパク質 Y I P
 F 4、グルタミルペプチドシクロトランスフェラーゼ、ジンクフィンガタンパク質 1 6
 0、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ 3、アルデヒドデヒドロゲナーゼ、ミトコン
 ドリア、R h o グアニンヌクレオチド交換因子 2 6、ナトリウム依存性中性アミノ酸輸送
 体 B (0) A T 2、免疫グロブリンスーパーファミリメンバ 1 1、コラーゲントリプルヘ
 リックスリピート含有タンパク質 1、デルタ様タンパク質 3、R P A 相互作用タンパク質
 、R h o G T P a s e 活性化タンパク質 3 2、ジンクフィンガ C C H C ドメイン含有タ
 ンパク質 2 4、非常に大きい A キナーゼアンカータンパク質、R a s 会合及び希釈ドメ
 イン含有タンパク質、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質、バソリン、アルファ 1 D アドレナリン
 受容体、サイクリン依存性キナーゼ様 3、好中球コラゲナーゼ、トランスデューシン様エ
 ンハンサータンパク質 3、タンパク質 L Z I C、C X X C 型ジンクフィンガタンパク質 5
 、ジンクフィンガ C C H C ドメイン含有タンパク質 3、ジンクフィンガタンパク質 5 1 8
 B、G D N F 誘導性ジンクフィンガタンパク質 1、ホスホリパーゼ B 様 1、グルタチオン
 レダクターゼ、ミトコンドリア、ヒストンリジン N - メチルトランスフェラーゼ S E T D
 1 B、ジメチルアデノシントランスフェラーゼ 1、ミトコンドリア、P R ドメインジンク
 フィンガタンパク質 2、腫瘍形成抑制因子 7 タンパク質 (S u p p r e s s o r o f
 t u m o r i g e n i c i t y 7 p r o t e i n)、セマフォリン - 3 D、レトロト
 ランスポゾング a g ドメイン含有タンパク質 4、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ T R
 I M 5 8、トリオキナーゼ／F M N シクラーゼ、アルファ - 1, 6 - マンノシル糖タンパ
 ク質 6 - ベータ - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ A、R a b - 3 A のグ
 アニンヌクレオチド交換因子、大型中性アミノ酸輸送体小サブユニット 1、S H 3 ドメ
 イン結合タンパク質 5、N H L リピート含有タンパク質 2、テロメアリピート結合因子 1、
 ジンクフィンガタンパク質 4 8 0、ジンクフィンガタンパク質 9 8、ヒストン - リジン N
 - メチルトランスフェラーゼ、H 3 リジン - 3 6 及び H 4 リジン - 2 0 特異的、血管内皮
 成長因子受容体 2、膜貫通プロテアーゼセリン 9、エタノールアミンホスホトランスフェ

10

20

30

40

50

ラーゼ 1、WDリピート含有タンパク質 73、カルシウム依存性分泌活性化因子 2、RINGフィンガタンパク質 150、プロテイナーゼ活性化受容体 1、ペプチジル tRNA ヒドロラーゼ 2、ミトコンドリア、エタノールアミンリン酸ホスホリアーゼ、必須MCUレギュレータ、ミトコンドリア、液胞タンパク質選別関連タンパク質 25、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ KAT2B、コイルドコイルドメイン及びアンキリンリピートを有するブドウ膜自己抗原、セリン／スレオニンプロテインキナーゼULK2、WDリピート含有タンパク質 5B、二機能性リシン特異的デメチラーゼ及びヒスチジルヒドロキシラーゼNO66、ユビキチン結合酵素E2G1、細胞質ポリアデニル化エレメント結合タンパク質 2、ガンマアミノ酪酸受容体サブユニットベータ2、ジンクフィンガタンパク質 354B、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF169、ガラクトース-3-O-スルホトランスフェラーゼ4、ミオシンIIIIa、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ14、シグナル誘導増殖関連1様タンパク質3、ラント関連転写因子1、膜貫通タンパク質9、DNAアニーリングヘリカーゼ及びエンドヌクレアーゼZRANB3、リアノジン受容体2、ジアミンアセチルトランスフェラーゼ1、膜貫通タンパク質231、軟骨酸性タンパク質1、UPF0415タンパク質C7orf25、タンパク質NLR C3、免疫グロブリンスーパーファミリDCCサブクラスメンバ4、多剤耐性関連タンパク質6、ダイニン重鎖17、軸糸、タンパク質ホスファターゼ1調節サブユニット12B、低コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルタンパク質2、タンパク質FAM13B、セリン／アルギニンリッチスプライシング因子2、推定tRNAメチルトランスフェラーゼ9様タンパク質、COP9シグナロソーム複合体サブユニット7b、ジンクフィンガタンパク質518A、ウロコルチン-2、推定細胞質鉄硫黄タンパク質アセンブリタンパク質CIAO1、膜貫通タンパク質94、エズリンのカルボキシル末端ドメインと会合するタンパク質 (Protein-associating with the carboxy-terminal domain of ezrin)、タンパク質ミサトホモログ1、プロトカドヘリンベータ8、スリットホモログ3タンパク質、スリットホモログ2タンパク質、キシロシルトランスフェラーゼ1、ネクチン-3、エンドグリン、溶質キャリアファミリ2、促進されたグルコース輸送体メンバ14、COMMドメイン含有タンパク質7、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ1、Fボックス／WDリピート含有タンパク質9、スペクトリンベータ鎖、非赤血球5、ミトコンドリアピルビン酸キャリア1、アニオン交換タンパク質、微小管関連タンパク質、大型中性アミノ酸輸送体小サブユニット2、接着Gタンパク質結合受容体F5、熱ショック転写因子、X連鎖、溶質キャリアファミリ26メンバ10、ABCB9タンパク質、癌／精巣抗原55、カルシウム結合ミトコンドリアキャリアタンパク質SCaMC-1、N-アシルグルコサミン2-エピメラーゼ、UBXドメイン含有タンパク質6、トリパータイトモチーフ含有タンパク質55、多嚢胞腎疾患2様1タンパク質、ジンクフィンガタンパク質529、ポリヌクレオチド5'-ヒドロキシルキナーゼNOL9、腎臓ミトコンドリアキャリアタンパク質1、スプラウティ関連、EVH1ドメイン含有タンパク質2、レプチン受容体遺伝子関連タンパク質、GDPフコースタンパク質O-フコシルトランスフェラーゼ1、溶質キャリアファミリ12メンバ2、コイルドコイルドメイン含有タンパク質34、MAGUKp55サブファミリメンバ5、タンパク質SSX5、ATP結合カセットサブファミリCメンバ8、チロシンプロテインキナーゼ受容体、イノシトール三リン酸3-キナーゼA、チオレドキシンドメイン含有タンパク質16、電気中性重炭酸ナトリウム交換体1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM36、マエストロ熱様リピート含有タンパク質ファミリメンバ7、タンパク質ドペイ-1、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼA-Raf、推定Gタンパク質結合受容体158、PHDフィンガタンパク質20、エクスポーチン-7、TBC1ドメインファミリメンバ16、ホメオドメイン相互作用タンパク質キナーゼ4、SLIT及びNTRK様タンパク質2、プロモ隣接ホモロジードメイン含有1タンパク質、プロトカドヘリンファット2、HLAクラス組織適合抗原、B-49アルファ鎖、CASP8及びFADD様アポトーシスレギュレータ、ニューロリギン-3、カタニンp60 ATPアーゼ含有サブユニットA1、タンパク質FAM72C、核

10

20

30

40

50

内受容体コアクチベータ1、RNAポリメラーゼII転写サブユニットのメディエータ8、
 ペアボックスタンパク質Pax-2、グルタミルアミノペプチダーゼ、Eg19ホモロ
 グ3、タンパク質-リジン6-オキシダーゼ、インスリン様成長因子結合タンパク質3、
 トロンボスポンジン-1、トロンボスポンジン-2、マトリライシン、チオレドキシン関
 連膜貫通タンパク質4、ATPシンターゼサブユニットガンマ、ミトコンドリア、グアニ
 ル酸キナーゼ、カルシウム結合ミトコンドリアキャリアタンパク質Aralar2、イロ
 コイクラスホメオドメインタンパク質IRX-2 (Iroquois-class ho
 meodomain protein IRX-2)、Bcl-2結合コンポーネント3
 、タンパク質シュルム2、LRRN4 C末端様タンパク質、神経ペントラキシン受容
 体、UBA様ドメイン含有タンパク質1、マクロファージキャッピングタンパク質、リン
 ゴ酸デヒドロゲナーゼ、細胞質、Numb様タンパク質、t-SNAREホモログ1Bと
 の相互作用による小胞輸送 (Vesicle transport through i
 nteraction with t-SNAREs homolog 1B)、タンパ
 ク質SFI1ホモログ、メタロプロテイナーゼ阻害剤2、ALKチロシンキナーゼ受容体
 、MAD2L1結合タンパク質、ユーイング腫瘍関連抗原1、Rho関連GTP結合タン
 パク質RhoQ、セリンデヒドラターゼ様、Kvチャネル相互作用タンパク質2、ホスフ
 アチジルイノシトール3-キナーゼ調節サブユニットベータ、トロポモジュリン-1、ベ
 ーター1、4-グルクロニルトランスフェラーゼ1、17-ベータヒドロキシステロイド
 デヒドロゲナーゼ14、TATAボックス結合タンパク質様タンパク質1、リボヌクレア
 ーゼ腓臓、NADPHオキシダーゼ5、スプライセオソーム関連タンパク質CWC15ホ
 モログ、セリン/スレオニンプロテインキナーゼPRP4ホモログ、サイトグロビン、ホ
 ーマータンパク質ホモログ3、転移サプレッサタンパク質1、1-アシル-sn-グリセ
 ロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼガンマ、神経様タンパク質4 (Neura
 lized-like protein 4)、コイルドコイルドメイン含有タンパク質
 154、HRAS様サプレッサ3、神経芽腫ブレークポイントファミリメンバ6、セパリン
 、フコースムタロターゼ、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質SOWAHC、
 プロテインAAR2ホモログ、アテリン、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タン
 パク質7、CD276抗原、細胞質ポリアデニル化エレメント結合タンパク質1、E3ユビ
 キチンタンパク質リガーゼMSL2、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリM
 メンバ1、IKBKEのサプレッサ1、68kDaの中心体タンパク質、スプリットのア
 ミノ末端エンハンサー (Amino-terminal enhancer of sp
 lit)、SH2Bアダプタータンパク質3、タンパク質アルゴノート1、酸化ストレス
 誘導成長阻害剤1、アポリポタンパク質D、セマフォリン5A、ネフロシスチン3、F-
 BARドメインのみタンパク質2、液胞選別タンパク質SNF8、セプチン4、真核生物
 翻訳開始因子3サブユニットJ、RanBP型及びC3HC4型ジンクフィンガ含有タン
 パク質1、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim13、c
 DNA FLJ78342、アルマジロリピート含有X連鎖タンパク質5、アデノシン3
 ' -ホスホ5' -ホスホ硫酸輸送体2、RINGフィンガタンパク質37、ジンクフィンガ
 タンパク質28ホモログ、プロリンリッチタンパク質13、インターロイキン-1受容体
 アクセサリータンパク質、グルタミン酸受容体イオノトロピック、NMDA 2A、プレ
 クストリン相同ドメイン含有ファミリAメンバ1、ヒアルロニダーゼ-2、72kDaタ
 イプIVコラゲナーゼ、カルシニューリンサブユニットBタイプ1、プロテインホスファ
 ターゼ1B、デルター1-ピロリン-5-カルボキシレートシンターゼ、28Sリボソ
 ームタンパク質S22、ミトコンドリア、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDDX58、
 トリメチルリジンジオキシゲナーゼ、ミトコンドリア、パントテン酸キナーゼ2、ミトコ
 ンドリア、R3H及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質1、CUGBP Elav
 様ファミリメンバ5、推定フィブロシン-1、微小管関連セリン/トレオニンタンパク質
 キナーゼ4、カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼキナーゼ2、グリコ
 ーゲン [スターチ] シンターゼ、筋肉、EPM2A相互作用タンパク質1、コイルドコイ
 ルドメイン含有タンパク質22、ジンクフィンガタンパク質1ホモログ、KAT8調節性

10

20

30

40

50

N S L 複合体サブユニット 2、G T P a s e K R a s、サイクリン G 1、ナンセンス転
 写産物のレギュレーター 3 B、テロメラーゼ結合タンパク質 E S T 1 A、活性化 T 細
 胞の核因子、細胞質 3、核小体タンパク質 4 様、ガンマグルタミルアミンシクロトランス
 フェラーゼ、B c l-2 様タンパク質 1 2、メチルトランスフェラーゼ様タンパク質 1 3
 、メチルチオリボース-1-リン酸イソメラーゼ、アポトーシスタンパク質 1、ミトコン
 ドリア、U T P-グルコース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ、G タンパク質結
 合受容体 1 2 6、G パッチドメイン含有タンパク質を有するジンクフィンガ C C C H タイ
 プ、C 2 ドメイン含有タンパク質 5、細胞質ポリアデニル化エレメント結合タンパク質 4
 、U P F 0 4 8 9 タンパク質 C 5 o r f 2 2、中間フィラメントファミリーオーファン 1、
 核内受容体サブファミリー 4 グループ A メンバ 2、ペプチジルグリシンアルファ-アミド化
 モノオキシゲナーゼ、エタノールアミン-リン酸シチジルトランスフェラーゼ、ジンク
 フィンガ C C C H ドメイン含有タンパク質 1 3、推定 G T P 結合タンパク質 6、W D リピ
 ートドメイン含有タンパク質 8 3、DNA 除去修復タンパク質 E R C C-8、セリン/ス
 レオニンタンパク質キナーゼ N 3、M O B キナーゼ活性化因子 2、アンキリンリピート及
 び B T B / P O Z ドメイン含有タンパク質 1、カプチン、カベオリン-1、死エフェクタ
 ドメイン含有タンパク質、紡錘体及び動原体関連タンパク質 1、伸長因子 G、ミトコンド
 リア、コエンザイム Q 結合タンパク質 C O Q 1 0 ホモログ B、ミトコンドリア、膜貫通タ
 ンパク質 1 6 8、P R K R 相互作用タンパク質 1、コイルドコイルタンパク質 2 を有する
 R I B 4 3 A 様 (R I B 4 3 A - l i k e w i t h c o i l e d - c o i l s p r o t e i n 2)、T A T A ボックス結合タンパク質関連因子 RNA ポリメラーゼ I サブ
 ユニット C、D C N 1 様タンパク質 4、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラー
 ゼ H、グリピカン-1、キャットアイ症候群重要領域タンパク質 5、シスタチオニンガン
 マリアーゼ、タンパク質 G R E B 1、A T P 依存性 DNA ヘリカーゼ Q 4、金属輸送体 C
 N N M 3、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ、ミトコンドリア、小内在性膜タンパク質 8、
 N-リジンメチルトランスフェラーゼ S M Y D 2、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ P
 r a j a-1、T N F 受容体関連因子 5、L I X 1 様タンパク質、レナラーゼ、トラフィ
 ッキングタンパク質粒子複合体サブユニット 1 2、タンパク質 マゴナシホモログ 2 (P
 r o t e i n m a g o n a s h i h o m o l o g 2)、膜貫通タンパク質 1 5 0 C
 、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1 アルファサブ複合体サブユニット 1 1、アル
 ファ及びガンマアダプチン結合タンパク質 p 3 4、リボソーム放出因子 2、ミトコンド
 リア、ジンクフィンガタンパク質 3 2 2、A F 4 / F M R 2 ファミリーメンバ 3、シュゴシ
 ン様 2、N E D D 4 結合タンパク質 1、R h o - G A P ドメインを有する A r f - G A P
 、A N K リピート及び P H D ドメイン含有タンパク質 2、ペルオキシソーム N A D H ピロホ
 スファターゼ N U D T 1 2、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質 (M i x e d l i
 n e a g e k i n a s e d o m a i n - l i k e p r o t e i n)、M R G / M O
 R F 4 L 結合タンパク質、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体タイプ 3、プロス
 タサイクリンシンターゼ、タンパク質 F A M 4 6 D、転写リプレッサ N F-X 1、オリゴ
 デンドロサイト転写因子 2、F Y V E 及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質 1、ト
 リパータイトモチーフ含有タンパク質 4 2、1 1 2 k D a の中心体タンパク質、T H O 複
 合体サブユニット 3、未特性化タンパク質 C 2 0 o r f 9 6、L i s H ドメイン含有タン
 パク質 F O P N L、サイクリン依存性キナーゼ 1 7、ヒストン-リジン N-メチルトラン
 スフェラーゼ S U V 4 2 0 H 1、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ N e k 2、R N
 A ポリメラーゼ I I 伸長因子 E L L 2、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ T A O 3
 、F ボックスのみタンパク質 3 4、DNA 複製複合体 G I N S タンパク質 P S F 2、動原
 体関連タンパク質 D S N 1 ホモログ、イノシトール-3-リン酸シンターゼ 1、1 5-ヒ
 ドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ [N A D (+)]、マイトジェン活性化プ
 ロテインキナーゼ 8、T H O 複合体サブユニット 1、二重特異性タンパク質ホスファター
 ゼ 1 9、タンパク質 f e m-1 ホモログ B、プロリルエンドペプチダーゼ F A P、2 8 S
 リボソームタンパク質 S 1 8 b、ミトコンドリア、セリン/スレオニンタンパク質キナー
 ゼ N e k 3、細胞分裂サイクル関連タンパク質 7、二重特異性タンパク質キナーゼ T T K

10

20

30

40

50

、E R分解促進アルファマンノシダーゼ様タンパク質2、G A T Aジンクフィンガドメイン含有タンパク質1、セラミドシンターゼ4、ロイシンリッチリピート含有タンパク質9、シトクロムb5ドメイン含有タンパク質1、コイルドコイルドメイン含有タンパク質158、転写エンハンサー因子T E F - 1、O T U Dドメイン含有タンパク質7B、エキソヌクレアーゼ1、ラクトシルセラミドアルファ-2, 3-シアリルトランスフェラーゼ、H L AクラスI組織適合抗原、A - 66アルファ鎖、Y L Pモチーフ含有タンパク質1、アルファ-1, 3-マンノシル糖タンパク質2-ベーターN-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、エキソシスト複合体コンポーネント8、チューダードメイン含有タンパク質7、推定プレmRNAスプライシング因子A T P依存性RNAヘリカーゼD H X 32、デホスホC o Aキナーゼドメイン含有タンパク質、テロメアリピート結合因子2、未特性化タンパク質C 7 o r f 43、ヌクレオシドニリン酸キナーゼホモログ5、アルファアミノアジピンセミアルデヒドシンターゼ、ミトコンドリア、T B C 1ドメインファミリメンバ10A、G R I P及びコイルドコイルドメイン含有タンパク質1、ミトコンドリアR h o G T Pアーゼ1、液胞タンパク質選別関連タンパク質36、膜貫通タンパク質260、H A U Sオーグミン様複合体サブユニット2、d T D P - D - グルコース4, 6-デヒドラターゼ、S期キナーゼ関連タンパク質2、X P - A細胞を補完するDNA修復タンパク質、タンパク質L T V 1ホモログ、U P F 0462タンパク質C 4 o r f 33、アルファセントラクチン、L I Mドメイン結合タンパク質3、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリMメンバ7、E T S関連転写因子E l f - 2、リボソームリサイクル因子、ミトコンドリア、カルニチンO-アセチルトランスフェラーゼ、セリン-tRNAリガーゼ、ミトコンドリア、E3ユビキチン-タンパク質リガーゼR F W D 3、R h o G T P a s e活性化タンパク質26、プレmRNAスプライシングレギュレーターW T A P、未特性化タンパク質C 1 o r f 112、28Sリボソームタンパク質S 23、ミトコンドリア、スフィンゴ糖脂質リッチマイクロドメインに関連するリンタンパク質1 (P h o s p h o p r o t e i n a s s o c i a t e d w i t h g l y c o s p h i n g o l i p i d - e n r i c h e d m i c r o d o m a i n s 1)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ、トラフィックキネシン結合タンパク質1、核内受容体2C2関連タンパク質、エキソシスト複合体コンポーネント7、C Cモチーフケモカイン28、ミオトニンタンパク質キナーゼ、コンデンシン複合体サブユニット2、プロテインホスファターゼ1H、5'-ヌクレオチダーゼ、c D N A F L J 60317、アミノアシラーゼ-1 (E C 3. 5. 1. 14)に非常に類似、エンドフィリン-B2、F A S Tキナーゼドメイン含有タンパク質5、ジンクフィンガ及びS C A Nドメイン含有タンパク質30、コイルドコイルドメイン含有タンパク質136、R C C 1及びB T Bドメイン含有タンパク質2、ホスファターゼ及びアクチンレギュレータ1、アリアル炭化水素受容体核トランスロケーター2、2-メトキシ-6-ポリプレニル-1, 4-ベンゾキノールメチラーゼ、ミトコンドリア、アルファ/ベータヒドロラーゼドメイン含有タンパク質17A、S H 3及びP Xドメイン含有タンパク質2A、ミトコンドリアリボヌクレアーゼPタンパク質3、S H 3及びP Xドメイン含有タンパク質2B、タンパク質ホスファターゼ1調節サブユニット37、タンパク質T M E P A I、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ11、エキソソーム複合体コンポーネントR R P 43、コフィリン-2、プロテインF R A 10A C 1、プロテインC I P 2 A、C R E B 3調節因子、シュードポディウムリッチ非定型キナーゼ1、A T P結合カセットサブファミリアメンバ5、リン脂質スクランブラーゼ2、翻訳開始因子e I F - 2 Bサブユニットガンマ、R a s会合ドメイン含有タンパク質8、R a s関連G T P結合タンパク質D、パキテンチェックポイントタンパク質2ホモログ (P a c h y t e n e c h e c k p o i n t p r o t e i n 2 h o m o l o g)、エストラジオール17ベータデヒドロゲナーゼ1、ユビキチン関連タンパク質1様、M A G E C 3タンパク質、タンパク質F A M 118A、プロコラーゲンCエンドペプチダーゼエンハンサー2、mRNAターンオーバータンパク質4ホモログ、タンパク質N A T D 1、タンパク質F A M 135B、メッケル症候群1型タンパク質、ラクタドヘリン、推定ブチロフィリンサブファミリ2メンバA3、ブチロフィリンサ

10

20

30

40

50

ブファミリ2メンバA1、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ4、タンパク質FAM111B、NADHユビキノンオキシドレダクターゼ75kDaサブユニット、ミトコンドリア、プロトンマイオイノシトール共輸送体、転写因子TFIIIBコンポーネントB”ホモログ、ゼノトロピック及びポリトロピックレトロウイルス受容体1(Xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1)、プロスタグランジンEシターゼ2、リボヌクレオタンパク質PTB結合2、テネウリン4、EHドメイン結合タンパク質1様タンパク質1、ホルミン結合タンパク質4、NGFⅠ-A結合タンパク質1、グルタミン酸デカルボキシラーゼ1、推定ATP依存性RNAヘリカーゼTDRD9、DCN1様タンパク質5、3ベータヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ7、テトラトリコペプチドリピータンパク質5、ジアシルグリセロールキナーゼシータ、39Sリボソームタンパク質L21、ミトコンドリア、放射状スポークヘッド10ホモログB2、転写因子SOX-13、非従来型ミオシン-IXb、DDB1-及びCUL4関連因子7、チロシンプロテインキナーゼABL1、筋肉LMNA相互作用タンパク質、rRNAメチルトランスフェラーゼ2、ミトコンドリア、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ7、キネシン様タンパク質KIF14、メラノーマ関連抗原C1、ホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸3-ホスファターゼ及び二重特異性タンパク質ホスファターゼPTEN、アポリポタンパク質B-100、推定tRNA(ウラシル-O(2)-)-メチルトランスフェラーゼ、ポリホスホイノシチドホスファターゼ、タンパク質アルゴノート-3、タンパク質FAM102B、推定グアニンヌクレオチド交換因子MCF2L2、チューブリンポリグルタミラーゼ複合体サブユニット1、ネフロシチン-4、口唇口蓋裂膜貫通タンパク質1様タンパク質、TNF受容体関連因子4、FAD依存性オキシドレダクターゼドメイン含有タンパク質2、ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質7A、WDリピート含有タンパク質89、カルシウム輸送ATPaseタイプ2Cメンバ1、補体因子H関連タンパク質2、ロイシンジッパー推定腫サプレッサ2、推定N-アセチルトランスフェラーゼ16、オルニチンアミノトランスフェラーゼ、ミトコンドリア、ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ16、2'-5'-オリゴアデニル酸シターゼ様タンパク質、溶質キャリアファミリ25メンバ33、U7 snRNA関連Sm様タンパク質LSm10、オートファジー関連タンパク質2ホモログA、BMP及びアクチビン膜結合阻害剤ホモログ、二機能性リシン特異的デメチラーゼ及びヒスチジルヒドロキシラーゼMINA、未特性化タンパク質KIAA1841、間質膜関連タンパク質2、タンパク質FAM98A、CAP-Glyドメイン含有リンカータンパク質3、タンパク質SCAI、アノクタミン-4、HLAクラスI組織適合抗原、B-50アルファ鎖、フィタノイル-CoAジオキシゲナーゼ、ペルオキシソーム、ディスレクシア関連タンパク質KIAA0319様タンパク質、28Sリボソームタンパク質S16、ミトコンドリア、レチノールデヒドロゲナーゼ8、39Sリボソームタンパク質L41、ミトコンドリア、ミトコンドリア中間体ペプチダーゼ、タンパク質FAM83D、MpV17導入遺伝子、マウスホモログ、糸球体硬化症、アイソフォームCRA__f、ソルシン、推定生殖細胞なしタンパク質様1様(Putative germ cell-less protein-like 1-like)、タンパク質グルタミンガンマグルタミルトランスフェラーゼ6、形質転換成長因子ベータ受容体関連タンパク質1、中足様タンパク質上の性交 4、インスリン様成長因子結合タンパク質7、推定RNA-結合タンパク質Luc7様1、モノカルボン酸輸送体5、カドヘリン19、推定熱ショックタンパク質HSP 90ベータ3、Gタンパク質結合受容体キナーゼ5、レチノールデヒドロゲナーゼ14、UBXドメイン含有タンパク質2A、ヒストンH3様セントロメアプロテインA、UPF0536プロテインC12orf66、推定ATP依存RNAヘリカーゼTDRD12、NADHユビキノンオキシドレダクターゼ鎖4、チアミンピロホスホキナーゼ1、スルホトランスフェラーゼ1C2、ジンクフィンガSWIMドメイン含有タンパク質3、カテニンデルター2、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリアメンバ1、アルストローム症候群タンパク質1、チューブリンアルファー3C/D鎖、40Sリボソームタンパク質S20、アデニンDNAグリコシラーゼ

10

20

30

40

50

、タンパク質 O 結合型マンノースペクター 1, 2-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 1、CD 63 抗原、ジンクフィンガタンパク質 D Z I P 1、ディスコイジン、C U B 及び L C C L ドメイン含有タンパク質 1、タンパク質ペロタホモログ、チューブリンポリグルタミラーゼ T T L L 5、S-メチル-5'-チオアデノシンホスホリラーゼ、血清学的に定義された結腸癌抗原 8、細胞質タンパク質 N C K 2、アルファ-1, 6-マンノシル糖タンパク質 6-ペクター-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ B、イロコイクラスホメオドメインタンパク質 I R X-5、コハク酸デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] フラボタンパク質サブユニット、ミトコンドリア、テトラトリコペプチドリピートタンパク質 38、アプラタキシン、ナトリウム依存性リン酸輸送体 1、オキシドレダクターゼ様ドメイン含有タンパク質 1、P タンパク質、タンパク質バイコード C ホモログ 1、電圧依存性カリウムチャネルサブユニットベータ 1、テロメア伸長ヘリカーゼ調節因子 1 (Regulator of telomere elongation helicase 1)、推定ホスホリピド輸送 ATP アーゼ I I B、シデロフレキシン-1、ホスホリボシルホルミルグリシナミジンシンターゼ、テトラトリコペプチドリピートタンパク質 39 B、未特性化タンパク質 K I A A 1 2 1 0、N-アシル-芳香族-L-アミノ酸アミドヒドロラーゼ (カルボキシレート形成)、形質転換成長因子ベータ受容体タイプ 3、メタロプロテイナーゼ阻害剤 4、ベータアドレナリン受容体キナーゼ 2、ジペプチジルペプチダーゼ 4、タンパク質 S M G 5、P 抗原ファミリメンバ 5、炭水化物スルホトランスフェラーゼ 9、ジンクフィンガ及び S C A N ドメイン含有タンパク質 21、ジンクフィンガタンパク質 7、ジンクフィンガタンパク質 430、X a a-Pro ジペプチダーゼ、タンパク質 E C T 2、タンパク質 F A M 1 6 1 A、N F-カップ-B 阻害剤ゼータ、ジンクフィンガタンパク質 860、R h o グアニンヌクレオチド交換因子 40、R a s 関連タンパク質 R a l-A、R a s 関連タンパク質 R a b-17、ヘテロ接合性の消失 12 染色体領域 1 タンパク質 (Loss of heterozygosity 12 chromosomal region 1 protein)、R a s 関連タンパク質 R a b-13、R a s 関連タンパク質 R a b-34、フィラミン A 相互作用タンパク質 1 様、核内受容体サブファミリ 4 グループ A メンバ 3、アルマジロリピート含有 X 連鎖タンパク質 1、CD 302 抗原、ジンクフィンガタンパク質 141、チューダードメイン含有タンパク質 3、R a n B P 2 様及び G R I P ドメイン含有タンパク質 3、クレアチンキナーゼ S タイプ、ミトコンドリア、ダイニン重鎖 5、軸系、E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ U B R 3、W D リピート及び H M G-ボックス DNA 結合タンパク質 1、レチナルデヒド結合タンパク質 1、ユビキチン結合酵素 E 2 Q 1、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼプロエンザイム、R U N 及び F Y V E ドメイン含有タンパク質 2、バーデット・ビードル症候群 5 タンパク質、トレスリン、ギャップジャンクションアルファ-3 タンパク質、二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ 3、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリ M メンバ 2、M I C A L 様タンパク質 1、アリアル炭化水素受容体核トランスロケーター、5-デメトキシユビキノヒドロキシラーゼ、ミトコンドリア、円形精子細胞塩基性タンパク質 1 (Round spermatid basic protein 1)、グルタチオン S-トランスフェラーゼシーター 2 B、E F ハンドカルシウム結合ドメイン含有タンパク質 14、D n a J ホモログサブファミリ C メンバ 4、タンパク質シミエート、60 S リボソームタンパク質 L 35 a、L O N ペプチダーゼ N 末端ドメイン及び R I N G フィンガタンパク質 2、二機能性 U D P-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ、代替タンパク質 M K K S、T B C 1 ドメインファミリメンバ 15、P H D フィンガ様ドメイン含有タンパク質 5 A、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバ 14、タンパク質 P R R 5-A R H G A P 8、ミトコンドリア内膜プロテアーゼ A T P 23 ホモログ、ハンチンチン相互作用タンパク質 1 関連タンパク質、プロテアソームサブユニットアルファタイプ 1、転写因子 I I I A、ポリ (A) 特異的リボヌクレアーゼ P A R N 様ドメイン含有タンパク質 1、ミオシン調節軽鎖 10、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ 2 A 活性化因子、カスパーゼ-2、S L I T-R O B O R h o G T P a s e 活性化タンパク質 1、B 細胞 C L L /リンパ腫

10

20

30

40

50

7 タンパク質ファミリーB、未特性化タンパク質C10orf88、39Sリボソームタン
 パク質L51、ミトコンドリア、ジンクフィンガCCHCタイプ及びRNA結合モチーフ
 含有タンパク質1、DNAヘリカーゼMCM8、Fc受容体様タンパク質3、トリパー
 イトモチーフ含有タンパク質35、Rho GTPase活性化タンパク質11B、リボ
 ソームタンパク質S6キナーゼアルファ-2、二重特異性タンパク質ホスファターゼ3、
 膜貫通タンパク質8A、セリンプロテアーゼ56、ras3のキナーゼサプレッサのコネ
 クタエンハンサー (Connector enhancer of kinase su
 ppressor of ras 3)、タンパク質FAM167B、コイルドコイルド
 メイン含有タンパク質77、水頭症誘導タンパク質ホモログ、セリンベータラクタマーゼ
 様タンパク質LACTB、ミトコンドリア、溶質キャリアファミリー40メンバ1、リソ
 ーム関連膜貫通タンパク質4B、ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニットSAP3
 0L、リボキシゲナーゼ相同ドメイン含有タンパク質1、アルファ1アンチキモトリプシ
 ン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ、推定セリンカ
 ルボキシペプチダーゼCPVL、ティーシャツホモログ3 (Teashirt homo
 log 3)、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2、ソーティング
 ネキシン-21、トルシン-1A相互作用タンパク質2、アイソフォームIFRG15、
 DSTタンパク質、カルボキシペプチダーゼN触媒鎖、アスパラギン酸ベータヒドロキシ
 ラーゼドメイン含有タンパク質1、タンパク質FAM69B、エクトヌクレオチドピロホ
 スファターゼ／ホスホジエステラーゼファミリーメンバ1、コイルドコイルドメイン含有タ
 ンパク質13、ジンクフィンガタンパク質703、低親和性免疫グロブリンガンマFc領
 域受容体II-b、推定ステレオシリン様タンパク質、EFハンドカルシウム結合ドメイ
 ン含有タンパク質6、ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質34、グルタチ
 オンS-トランスフェラーゼシター-1、アンホテリン誘導タンパク質1、デルタ及びノ
 ッチ様上皮成長因子関連受容体、シナプト染色体関連タンパク質23、不活性ロンボイド
 タンパク質2、チミジンホスホリラーゼ、嗅覚受容体4M2、タンパク質マゴナシホモロ
 グ、ニドゲン-1、前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1タンパク質、ADPリボシル化因子様タ
 ンパク質5B、TBC1ドメインファミリーメンバ7 SEC14様タンパク質2、ATP
 シンターゼサブユニットe、ミトコンドリア、NGF1-A結合タンパク質2、ペプチダ
 ーゼ阻害剤15、小グルタミンリッチテトラトリコペプチドリピート含有タンパク質アル
 ファ、ロイシンリッチリピート含有タンパク質4C、RNAポリメラーゼ関連タンパク質
 RTF1ホモログ、転写開始因子IIAサブユニット2、シュードウリジン-5'-ホス
 ファターゼ、ジンクフィンガタンパク質583、ジンクフィンガタンパク質280D、D
 NA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC10、フェニルアラニン-tRNA
 リガーゼベータサブユニット、フルクトース-ビスリン酸アルドラーゼC、短鎖／分枝
 鎖特異的アシルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、ゲラニルゲラニルトランスフ
 ェラーゼ2型サブユニットベータ、tRNA (グアニン (37)-N1)-メチルトラン
 スフェラーゼ、推定クロスオーバージャンクションエンドヌクレアーゼEME2、ニュー
 ロンアセチルコリン受容体サブユニットアルファ-3、炭水化物スルホトランスフェラ
 ーゼ5、チロシンプロテインホスファターゼ非受容体タイプ20、ロイシンリッチリピート
 含有タンパク質15、メチルトランスフェラーゼ様タンパク質25、ヒストンリジンNメ
 チルトランスフェラーゼSUV39H1、PH及びSEC7ドメイン含有タンパク質3、
 ジンクフィンガ及びBTBドメイン含有タンパク質37、染色体関連キネシンKIF4A
 、電圧ゲートカリウムチャネルサブユニットベータ2、ナトリウム／マイオイノシトール
 共輸送体、ケルチ様タンパク質42、推定E3ユビキチンタンパク質リガーゼUNKL、
 インターロイキン13受容体サブユニットアルファ-1、295kDaのセントロソーム
 タンパク質、Sec1ファミリードメイン含有タンパク質2、キシルロースキナーゼ、未特
 性化タンパク質KIAA0930、グアニンヌクレオチド交換因子DBS、ALXホメオ
 ボックスタンパク質1、液胞タンパク質選別関連タンパク質72ホモログ、ベーターシト
 リルグルタミン酸シンターゼB、60Sリボソームタンパク質L3様、タンパク質ora
 i-2、B細胞リンパ腫3タンパク質、セリン／スレオニン-プロテインキナーゼNek

10

20

30

40

50

9、プロテイン l i n - 9 ホモログ、N - アルファ - アセチルトランスフェラーゼ 1 1、
 インターセクチン - 2、R a s 応答性エレメント結合タンパク質 1、細胞質ダイニン 1 中
 間鎖 1、デキサメタゾン誘発 R a s 関連タンパク質 1、膜貫通チャネル様タンパク質 6、
 R a b 様タンパク質 3、DNA ミスマッチ修復タンパク質 M s h 3、P O M 1 2 1 及び Z
 P 3 融合タンパク質、膜貫通タンパク質 2 3 0、セリン / スレオニンタンパク質ホスファ
 ターゼ 2 A 調節サブユニット B ” サブユニットベータ、ペルオキシソーム生合成因子 1 0
 、アクチンフィラメント関連タンパク質 1 様 1、コリンキナーゼアルファ、未特性化タン
 パク質 C 1 o r f 2 1、シナプトネマ複合体中心エレメントタンパク質 1、リボソームタ
 ンパク質 6 3、ミトコンドリア、RNA 結合 E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ M E X 3
 C、アンキリンリピート及び S O C S ボックスタンパク質 4、長鎖脂肪酸輸送タンパク質 10
 3、核 RNA エクスポート因子 1、カリウム電圧ゲートチャネルサブファミリ G メンバ 3
 、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 1 3 8、未特性化タンパク質 C 1 9 o r f 6 0
 、ホメオボックスタンパク質カット様 1、アルマジロリピート含有タンパク質 2、2 8 S
 リボソームタンパク質 S 5、ミトコンドリア、クロマチンアセンブリ因子 1 サブユニット
 A、R h o グアニンヌクレオチド交換因子 3 9、転写因子 S P T 2 0 ホモログ、E 3 ユビ
 キチン - タンパク質リガーゼ R N F 1 4、グリオーマ腫瘍サプレッサキャンディデート領
 域遺伝子 2 タンパク質、デヒドロドリコリルニリン酸シンターゼ複合体サブユニット D H
 D D S、核受容体相互作用タンパク質 3、ベータ - 1, 3 - N - アセチルグルコサミニル
 トランスフェラーゼラジカルフリッジ、膜貫通タンパク質 5 1、スカベンジャー受容体ク
 ラス A メンバ 5、タンパク質 F A M 1 6 7 A、プロトゲニン、E F ハンドドメイン含有タ
 ンパク質 D 2、コイルドコイルドメイン含有タンパク質 1 4 4 A、クリプトクロム - 2、
 A D P リボシル化因子様タンパク質 4 D、分割欠陥 6 ホモログベータ、H C G 2 0 0 2 5
 9 4、アイソフォーム C R A _ c、ロイシンリッチリピート及び W D リピート含有タン
 パク質 1、6 0 S リボソームタンパク質 L 3 9、減数分裂核分裂タンパク質 1 ホモログ、c
 D N A F L J 5 7 7 2 6、異種核リボヌクレオタンパク質 H 3 に非常に類似、中脳星状
 細胞由来神経栄養因子 (M e s e n c e p h a l i c a s t r o c y t e - d e r i v e d n e u r o t r o p h i c f a c t o r)、アルギニン / セリンリッチコイルド
 コイルタンパク質 2、シトクロム P 4 5 0 2 U 1、T H A P ドメイン含有タンパク質 1
 、H o m s 2、タンパク質 C R E G 2、F L Y W C H 型ジンクフィンガ含有タンパク
 質 1、ロンボイド様タンパク質、セリン / スレオニンタンパク質キナーゼ V R K 2、アシ
 ル補酵素 A チオエステラーゼ T H E M 4、U H R F 1 - 結合タンパク質 1、E W S R N
 A 結合タンパク質変異体 6、精巣特異的 Y コード化タンパク質 1、ブチロフィリンサブ
 ファミリ 2 メンバ A 2、C D K N 2 A I P N 末端様タンパク質、H I R A 相互作用タン
 パク質 3、タンパク質 F A M 1 9 9 X、多胞体サブユニット 1 2 B、紡錘体及び中心小体関
 連タンパク質 1、C O B W ドメイン含有タンパク質 2、グリセロールキナーゼ、(E 3 非
 依存性) E 2 ユビキチン結合酵素、未特性化タンパク質 K I A A 1 2 1 1、ヒストンリジ
 ン N - メチルトランスフェラーゼ S E T M A R、アルギニンバソプレシン誘導タンパク質
 1、コンドロイチン硫酸シンターゼ 3、カスパーゼ - 9、S H C 変換タンパク質 3、腫瘍
 タンパク質 D 5 3、E N T H ドメイン含有タンパク質 1、未特性化タンパク質 C 1 9 o r f
 5 2、1 4 - 3 - 3 タンパク質シグマ、B 細胞 C L L / リンパ腫 7 タンパク質ファミリ
 A、A T P a s e ファミリ A A A ドメイン含有タンパク質 3 A、荷電多胞体タンパク質 1
 b、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ 2、細胞質、A D P リボシル化因子 G T P a
 s e 活性化タンパク質 1、N A D H デヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1 アルファサブ複
 合体サブユニット 6、メチルトランスフェラーゼ様タンパク質 8、フォリスタチン関連タ
 ンパク質 5、A T P 結合カセットサブファミリ B メンバ 6、ミトコンドリア、タンパク質 f
 e m - 1 ホモログ C、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 2 0 B、心室ゾーン発
 現 P H ドメイン含有タンパク質ホモログ 1、ギャップ結合ベータ 1 タンパク質、ビタミン
 K エポキシドレダクターゼ複合体サブユニット 1、フラタキシン、ミトコンドリア、E 3
 ユビキチンタンパク質リガーゼ T R I M 3 2、タンパク質マエストロ、受容体相互作用セ
 リン / スレオニンタンパク質キナーゼ 1、2 ' - 5 ' オリゴアデニル酸シンターゼ 2、ナン

10

20

30

40

50

センス転写産物の調節因子2 (Regulator of nonsense transcripts 2)、ATP感受性内方整流カリウムチャンネル10 (ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 10)、微小管関連腫瘍サプレッサ1、メタロプロテインナーゼ阻害剤3、ホメオボックスタンパク質SEBOX、核内受容体サブファミリー4グループAメンバ1、カルボキシペプチダーゼM、小グルタミンリッチテトラトリコペプチドリピート含有タンパク質ベータ、アルファアミノアジピンセミアルデヒドデヒドロゲナーゼ、システインプロテアーゼATG4C、IL6ST nirs変異体1、60Sリボソームタンパク質L38、転写補助因子HES-6、未特性化タンパク質C17orf98、RINGフィンガタンパク質10、アルファクリスタリンB鎖、推定ATP依存性RNAヘリカーゼDHX40、トランスコバミン-1、タンパク質アルゴノート-2、タンパク質アルゴノート-4、プレクストリン相同様ドメインAメンバ2、アルギニン／セリンリッチタンパク質1、チューブリン特異的シャペロンE、ELL関連因子1、ホスファターゼ及びアクチンレギュレータ、Fボックス様／WDリピート含有タンパク質TBL1XR1、オステオポンチン、炭水化物スルホトランスフェラーゼ11、嗅覚受容体52E1、HBS1様タンパク質、ジンクフィンガタンパク質43、COMMドメイン含有タンパク質10、補体成分1 Qサブコンポーネント結合タンパク質、ミトコンドリア、転写開始因子TFIIDサブユニット6、転写開始因子TFIIDサブユニット7様、潜在形質転換成長因子ベータ結合タンパク質2、ジンクフィンガタンパク質280B、N-アセチルグルコサミン-1-ホスホジエステルアルファ-N-アセチルグルコサミニダーゼ、Myb関連タンパク質B、ジンクフィンガタンパク質212、カルシウム取り込みタンパク質1、ミトコンドリア、E3ユビキチンタンパク質リガーゼZNR1、ホスホホメバロン酸キナーゼ、ミトコンドリア塩基性アミノ酸輸送体、タンパク質トゥイーティーホモログ2、BMP-2誘導性タンパク質キナーゼ、ヒストンアセチルトランスフェラーゼKAT7、Ras関連タンパク質Rab-6B、BTB／POZドメイン含有タンパク質9、脂質リン酸ホスファターゼ関連タンパク質タイプ3、ファンコニ貧血グループAタンパク質、Ran特異的GTPase活性化タンパク質、39Sリボソームタンパク質L48、ミトコンドリア、CTPシンターゼ1、ジンクフィンガMYM型タンパク質6、タンパク質トゥイーティーホモログ3、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ1、核分布タンパク質nudEホモログ1、クリュッペル様因子5、Bcl-2関連タンパク質A1、CDC42小エフェクタタンパク質2、GRAMドメイン含有タンパク質1A、131kDaの中心体タンパク質、イノシトールヘキサキスリン酸及びジホスホイノシトール-ペンタキスリン酸キナーゼ2、プレシーケンスプロテアーゼ、ミトコンドリア、未特性化膜タンパク質C19orf24、MAM及びLDL受容体クラスAドメイン含有タンパク質1、NADH-ユビキノノキシドレダクターゼ鎖2、DBH様モノオキシゲナーゼタンパク質1、ビリベルジンレダクターゼA、テトラスパニン-14、NADH-ユビキノノキシドレダクターゼ鎖4L、カルシウム透過性ストレスゲートカチオンチャンネル1、60Sリボソームタンパク質L14、コイルドコイルを有するWWドメイン含有アダプタータンパク質、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ11、KNモチーフ及びアンキリンリピートドメイン含有タンパク質4、メチルCpG結合ドメインタンパク質6、IQドメイン含有タンパク質G、グルタミン酸受容体イオノトロピック、カイネート5、p53タンパク質1のアポトーシス刺激、トランスフォーマー-2タンパク質ホモログベータ、スクシニル-CoAリガーゼ[ADP/GDP形成]サブユニットアルファ、ミトコンドリア、ニューロフィラメントライトポリペプチド、アミノアシルtRNAシンターゼ複合体相互作用多機能タンパク質2、タンパク質FAM73B、ポリウム調節アニオンチャンネルサブユニットLRRC8B、嗅覚受容体51G2、ユビキチンカルボキシル-末端ヒドロラーゼ24、インテグリンアルファ-2、DnaJホモログサブファミリーBメンバ1、プロスタグランジンE2受容体EP4亜型、膜貫通タンパク質186、RNA結合タンパク質ムサシホホモログ2、ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-三リン酸5-ホスファターゼ2、ナトリウム／ヨウ化物共輸送体、プロトカドヘリン-18、トラフィッキングタンパク質粒子複合体サブユニッ

10

20

30

40

50

ト8、プロトカドヘリンアルファ-1、NF-カッパーB阻害剤イプシロン、ペルオキシ
 ソームトランス-2-エノイル-CoAレダクターゼ、タンパク質GPR108、ADP
 /ATPトランスロカーゼ1、未特性化タンパク質C4orf36、MAMドメイン含有
 グリコシルホスファチジルイノシトールアンカータンパク質1、ナトリウム利尿ペプチド
 A、PAB依存性ポリ(A)特異的リボヌクレアーゼサブユニットPAN3、KRAB及
 びSCANドメインを有するジンクフィンガタンパク質2 (Zinc finger p
 rotein with KRAB and SCAN domains 2)、未特性
 化タンパク質C11orf63、短鎖特異的アシルCoAデヒドロゲナーゼ、ミトコンド
 リア、チロシンプロテインキナーゼTXK、リンパ球抗原6E、OX-2膜糖タンパク質
 、アネキシンA9、パッパリシン-1、チオ硫酸硫黄トランスフェラーゼ、トレオニンt
 RNAリガーゼ、ミトコンドリア、ジンクフィンガタンパク質362、ベータカテニン相
 互作用タンパク質1、リシルオキシダーゼホモログ4、HLAクラスI組織適合性抗原、
 Cw-8アルファ鎖、非従来型ミオシン-Vb、非従来型ミオシン-XIX、GPIイノ
 シトールデアシラーゼ、メチル-CpG-結合ドメインタンパク質4、PDZ及びLIM
 ドメインタンパク質2、スフィンゴシン-1-リン酸リアーゼ1、CBP80/20依存
 性翻訳開始因子、核内受容体ROR-ベータ、スルフヒドリルオキシダーゼ2、Y14及
 びmagoのパートナー、プレキシン-A1、シアロムチンコアタンパク質24、神経細
 胞接着分子L1様タンパク質、リソソーム膜タンパク質2、ATP結合カセットサブファ
 ミリアメンバ1、シグナル調節タンパク質デルタ。

10

20

30

40

50

【0098】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも
 1つのコード領域によってコードされる少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質
 は、以下から選択される変異腫瘍抗原に由来することができる。即ち、ZFHX3 (R1
 893G)、XPO1 (E571K)、VHL (S111N; S65*; S68*), V
 HL (L89H)、UBR5 (E2121K)、U2AF1 (S34F)、TSC2 (ス
 プライス変異体)、TRRAP (S722F)、TP53 (A159P; A159V; A
 161T; C135F; C135Y; C141Y; C176F; C176Y; C229Y
 ; C238F; C238Y; C242A; C242F; C275F; C275Y; C27
 7F; D259Y; D281N; D281Y; E198*; E204*; E221*; E
 224D; E271K; E285*; E285K; E286K; E294*; E298*
 ; E56*; F134L; G154A; G244C; G244D; G244S; G245
 C; G245D; G245S; G245V; G262V; G266*; G266E; G2
 66R; G266V; H179L; H179R; H179Y; H193L; H193P;
 H193R; H193Y; H214R; I195T; I255F; K132E; K132
 N; K132R; L130F; L194R; M237I; N239*; N239S; P1
 51H; P151S; P152L; P177R; P250L; P278A; P278L;
 P278R; P278S; P27L; Q104*; Q136*; Q144*; Q167*
 ; Q192*; Q317*; Q331*; R110L; R156P; R158G; R15
 8H; R158L; R175G; R175H; R196*; R196P; R213*; R
 213Q; R248Q; R248W; R249G; R249M; R249S; R249W
 ; R267P; R273C; R273H; R273L; R273P; R280G; R28
 0I; R280K; R280T; R282W; R306*; R337C; R337L; R
 342*; S127F; S127Y; S183*; S215I; S215R; S241F
 ; T125T; T155N; T155P; V122D; V157F; V173L; V17
 3M; V216M; V272M; V274A; V73W; W146*; W91*; Y16
 3C; Y205C; Y220C; Y234C; Y236C)、STK11 (スプライス変
 異体)、STIP1 (スプライス変異体)、STAG2 (スプライス変異体)、SPOP
 (F133L)、SPEN (R806T)、SOX17 (S403I)、SMO (L41
 2F)、SMARCA4 (G1232S; R1135W; T910M)、SMARCA1
 (スプライス変異体)、SMAD4 (R361C; R361H; R445*)、SF3B

1 (G742D; K700E)、SETD2 (スプライス変異体)、SCAI (Q155H)、RUNX1 (R201*)、RRAS2 (Q72L)、RQCD1 (P131L)、RPSAP58 (Q111E)、RNF43 (G659V)、RHOA (E40Q)、RHEB (Y35N)、RB1 (R579*)、RAC1 (P29S)、PTPRB (D1778N)、PTPN11 (G503V; T468M)、PTEN (A328Q; P248T; Q298*; R130*; R130G; R130L; R130P; R130Q; R233*; R335*; S170N; T319*; Y27D)、PPP6C (R301C; S307L)、PPP2R1A (P179R; R183W)、POLE (スプライス変異体)、PIK3R1 (G376R; K567E; N564D)、PIK3CA (C420R; C901F; D350G; E110deLE; E453K; E542K; E545A; E545G; E545K; E726K; E81K; G1049R; G118D; H1047L; H1047R; K111E; K111N; M1043I; M1043V; N1044K; N345K; Q546K; Q546P; Q546R; R108H; R38H; R88Q; R93Q; V344G; V344M)、PBRM1 (スプライス変異体)、PABPC3 (A313R)、NRAS (G12C; G12D; G13D; G13R; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R)、NPM1 (Q289S; W288L)、NOTCH1 (E2515V)、NFE2L2 (D29H; E79Q; R34G)、NF1 (K1661G; R440*)、NCOR1 (スプライス変異体)、MYD88 (L265P)、MYCN (P44L)、MUC4 (H4205Q)、MLL3 (スプライス変異体)、MLL2 (スプライス変異体)、MGA (R2435Q)、MED12 (L1224F)、MAX (H28R; R60Q)、MAP2K4 (S184L)、MAP2K1 (E203K; P124S)、LRPPRC (スプライス変異体)、KRAS (A146T; G12A; G12C; G12D; G12F; G12R; G12S; G12V; G13C; G13D; K117N; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R)、KIT (D816V)、KDR (S1100F)、KDM6A (Q555*)、ING1 (R339*)、IDH2 (R140Q; R172K)、IDH1 (R132C; R132G; R132H; R132S)、HRAS (G12D; G13V; Q61K; Q61R)、HIST1H3B (E74K)、HERC2 (スプライス変異体)、GNAS (R201C)、GATA3 (P409A)、FRG1 (E176*)、FLT3 (D835Y)、FGFR3 (S249C)、FGFR2 (N550K; S252W)、FBXW7 (G423V; R465C; R465H; R479Q; R505C; R505G)、FAT1 (スプライス変異体)、FANCD2 (スプライス変異体)、ERBB4 (R711C)、ERBB3 (D297Y; V104L; V104M)、ERBB2 (D769Y; L755S; R678Q; S310F; V842I)、EP300 (D1399N)、EIF2AK3 (R911E)、EGFR (A289T; A289V; G598V; L858R; L861Q; R108K; R222C)、EEF1B2 (S43G)、DNMT3A (R882C; R882H)、CUL3 (スプライス変異体)、CUL1 (E485K)、CTNNB1 (D32N; D32Y; G34E; G34R; S33C; S33F; S33Y; S37A; S37C; S37F; S37Y; S45F; T41A; T41I)、CTCF (R448*)、CSNK2A1 (H236R)、CREBBP (R1446C)、CR1 (E2220*; R2194*)、CNOT3 (E20K)、CLOCK (L123*)、CLC1 (P406Q)、CLASP2 (M965W)、CIC (R215W)、CHD8 (スプライス変異体)、CHD4 (R1162W; R975H)、CEP290 (I556N)、CDKN2A (D84N; E120*; E88*; H83Y; P114L; P48L; Q50*; R58*; R80*; W110*)、CDH1 (スプライス変異体)、CARM1 (A202V)、BRAF (G466V; K601E; N581S; V600E; V600K)、BAP1 (スプライス変異体)、B2M (L15F)、ATRX (R1426*)、ATM (スプライス変異体)、ARID2 (S297F)、ARID1A (R1276*; R1335*; R1989*; R2158*; R693*、ARFGAP3 (N299M)、APC (E1374*; F1491L; Q1367*; Q1378*

10

20

30

40

50

； R 1 1 1 4 * ； R 1 4 5 0 * ； R 2 1 3 * ； R 2 1 6 * ； R 3 0 2 * ； R 5 6 4 * ； R 8 0 5 * ； R 8 7 6 * ； S 1 3 4 6 * ； T 1 5 5 6 N ）、 A L K （ F 1 1 7 4 L ； R 1 2 7 5 Q ）、 A K T 1 （ E 1 7 K ）、 A C V R 2 A （ K 4 3 7 R ）、前立腺特異抗原前駆体、北九州肺癌抗原 1、栄養膜糖タンパク質、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 A、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 A、アイソフォーム 1 / 2 / 3、マルチプル腫瘍サプレッサ 1 / サイクリン依存性キナーゼ 4 阻害剤 p 1 6、G T P アーゼ N R a s、又は前記変異腫瘍抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せ。（アスタリスクで表されるタンパク質レベルでの配列変化は、アミノ酸欠失として記載され、即時翻訳停止コドンを導入する）。

【0099】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも 1 つのコード領域において、配列番号 3 7 1 9 ~ 2 7 9 4 5、7 6 4 2 0 ~ 7 6 4 3 9、7 6 4 4 0 ~ 7 6 4 7 4 のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなる少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードすることができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %、好ましくは少なくとも 7 0 %、より好ましくは少なくとも 8 0 %、更により好ましくは少なくとも 8 5 %、更により好ましくは少なくとも 9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 %、又は更に 9 7 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

【0100】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも 1 つのコード領域において、国際公開第 2 0 1 7 1 8 2 6 3 4 号の配列番号 1 ~ 5 0 4 （表 1 に記載）に係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなる少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードすることができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %、好ましくは少なくとも 7 0 %、より好ましくは少なくとも 8 0 %、更により好ましくは少なくとも 8 5 %、更により好ましくは少なくとも 9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 %、又は更に 9 7 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

【0101】

したがって、本発明に係る人工核酸分子のコード領域は、好ましくは、配列番号 2 7 9 4 6 ~ 5 2 1 7 2、7 6 4 9 5 ~ 7 6 5 1 4、5 2 1 7 3 ~ 7 6 3 9 9、7 6 5 7 0 ~ 7 6 5 8 9、7 6 5 1 5 ~ 7 6 5 4 9、7 6 5 9 0 ~ 7 6 6 2 4 のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体若しくは誘導体を含むことができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも 5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %、好ましくは少なくとも 7 0 %、より好ましくは少なくとも 8 0 %、更により好ましくは少なくとも 8 5 %、更により好ましくは少なくとも 9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 %、又は更に 9 7 % の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

【0102】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも 1 つのコード領域において、国際公開第 2 0 1 7 1 8 2 6 3 4 号の配列番号 5 0 5 ~ 4 5 3 6 （表 1 に記載）に係る少なくとも 1 つの核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなる少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコード

することができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、好ましさが高くなる順で、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

【0103】

特に好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、BRAF、PIK3CA、KRAS、IDH1、TP53、NRAS、AKTI、SF3B1、CDKN2A、RPSAP58、EGFR、NY-ESO1、MUC-1、5T4、Her2、MAGE-A3、LY6K、CEACAM6、CEA、MCAK、KK-LC1、ガストリン、VEGFR2、MMP-7、MPHOSPH1、MAGE-A4、MAGE-A1、MAGE-C1、PRAME、サバイビン、MAGE-A9、MAGE-C2、FGFR2、WT1、PSA、PSMA、前立腺特異抗原前駆体、北九州肺癌抗原1、栄養膜糖タンパク質、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、アイソフォーム1/2/3、マルチプル腫瘍サプレッサ1/サイクリン依存性キナーゼ4阻害剤p16、GTPアーゼNRas、又は前記腫瘍抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せから選択される腫瘍抗原に由来する抗原性ペプチド又はタンパク質をコードすることができる。

【0104】

細菌、ウイルス、原生動物、真菌抗原

更に好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、細菌、ウイルス、原生動物、又は真菌抗原に由来する少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。

【0105】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード領域によってコードされる前記少なくとも1つの抗原ペプチド又はタンパク質は、以下に由来する細菌、ウイルス、原生動物、又は真菌抗原に由来することができる。即ち、アグロバクテリウム・ツメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*)、アジェロマイセスロマイセス・ダーマティティス (*Ajellomyces dermatitidis*) ATCC60636、アルファパピローマウイルス (*Alpha papillomavirus*) 10、アンデス・オルソハンタウイルス (*Andes orthohantavirus*)、アンデスウイルスCHI-7913、アスペルギウスステレウス (*Aspergillus terreus*) NIH2624、トリE型肝炎ウイルス (*Avian hepatitis E virus*)、バベシア・ミクロティ (*Babesia microti*)、バチルス・アンシラシス (*Bacillus anthracis*)、バクテリア、ベトコロナウイルス イングランド (*Betacoronavirus England*) 1、ブラッテラ・ゲルマニカ (*Blattella germanica*)、ボルデテラ・パートシス (*Bordetella pertussis*)、ボルナ疾患ウイルスギーセン株 (*Borna disease virus Giessen strain*) He/80、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) B31、ボレリア・ブルグドルフェリCA12、ボレリア・ブルグドルフェリN40、ボレリア・ブルグドルフェリZS7、ボレリア・ガリニイ (*Borrelia garinii*) IP90、ボレリア・ヘルムシイ (*Borrelia hermsii*)、ボレリア・アフゼリイ (*Borrelia afzelii*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ボレリア・ガリニイ (*Borrelia garinii*)、ボス・タウルス (*Bos taurus*)、ブルセラ・メリテンシス (*Brucella meliten*

sis)、ブルジア・マライ (*Brugia malayi*)、バンディビューギョ・エボラウイルス (*Bundibugyo ebolavirus*)、バークホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*)、バークホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*) K96243、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・ウプサリエンシス (*Campylobacter upsaliensis*)、カンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*)、カビア・ポルセラス (*Cavia porcellus*)、チクングニアウイルス (*Chikungunya virus*)、チクングニアウイルスMY/08/065、チクングニアウイルスシンガポール/11/2008、チクングニアウイルス株LR2006__OPY1IMT/レユニオンアイランド/2006、チクングニアウイルス株S27-アフリカンプロトタイプ、クラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*)、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、クラミジア・トラコマチス血清型D (*Chlamydia trachomatis* Serovar D)、クラミジア、クロストリディオイデスディフィシレ (*Clostridioides difficile*)、クロストリジウムディフィシレBI/NAP1/027、クロストリジウムテタニ (*Clostridium tetani*)、コンビクトクリーク107ウイルス (*Clostridium tetani*, Convict Creek 107 virus)、コリネバクテリウムジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、コボックスウイルス (ブライントンレッド) ホワイトポック (*Cowpox virus* (Brighton Red) White-pock)、コクサッキーウイルス (*Coxsackievirus*) A16、コクサッキーウイルスA9、コクサッキーウイルスB1、コクサッキーウイルスB2、コクサッキーウイルスB3、コクサッキーウイルスB4、クリミアコンゴ出血熱オルソナイロウイルス (*Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus*)、クリプトスポリジウムパルバム (*Cryptosporidium parvum*)、デングウイルス、デングウイルス1、デングウイルス1ナウル/ウエストパック1974 (*Dengue virus* 1 Nauru/West Pac/1974)、デングウイルス1 PVP159、デングウイルス1シンガポール/S275/1990、デングウイルス2、デングウイルス2 D2/SG/05K4155DK1/2005、デングウイルス2ジャマイカ/1409/1983、デングウイルス2プエルトリコ/PR159-S1/1969、デングウイルス2株43、デングウイルス2タイ/16681/84、デングウイルス2タイ/NGS-C/1944、デングウイルス3、デングウイルス4、デングウイルス4ドミニカ/814669/1981、デングウイルス4タイ/0348/1991、デングウイルスタイプ1ハワイ、エボラウイルス-マイリング、ザイル、1976、エボラウイルス、エキノコッカス・グラニョロサス (*Echinococcus granulosus*)、エキノコッカス・マルチロキョロリス (*Echinococcus multilocularis*)、エコーウイルス (*Echovirus*) E11、エコーウイルスE9、エーリキア・カニス株ジェイク (*Ehrlichia canis* str. Jake)、エーリキア・チャフェエンシス (*Ehrlichia chaffeensis*)、エーリキア・チャフェエンシス株アーカンソー (*Ehrlichia chaffeensis* str. Arkansas)、エンタメーバ・ヒストリチカ (*Entamoeba histolytica*) エンタメーバ・ヒストリチカYS-27、エンテロコッカス・フェカーリス (*Enterococcus faecium*)、エンテロウイルス (*Enterovirus*) A、エンテロウイルスA71、エンテロウイルスC、エシェリキア・コリ、ファシオラ・ギガンティカ (*Fasciola gigantica*)、ファシオラ・ヘパティカ (*Fasciola hepatica*)、フォーコーナーズハンタウイルス (*Four Corners hantavirus*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、フランシセラ・ツラレンシスsubsp. ホラル

10

20

30

40

50

クティカ (*Francisella tularensis* subsp. *holarctica*) LVS、フランシセラ・ツラレンシス subsp. ツラレンシス SCHU S4、ガンビエルディスカス・トキシカス (*Gambierdiscus toxicus*)、GBウイルスC、グロシナ・モルシタンスモルシタンス (*Glossina morsitans morsitans*)、グナソストマ・ビヌクレアタム (*Gnathostoma binucleatum*)、Gp160、H1N1亜型、H5N1亜型、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*) NTH i 1128、ヘモフィルス・インフルエンザ血清型B (*Haemophilus influenzae* Serotype B)、ヘモフィルス・インフルエンザ亜型1H、ハンターン・オルソハンタウイルス (*Hantaan orthohantavirus*)、ハンターンウイルス76-118 (*Hantaan virus* 76-118)、HBV遺伝子型D、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ヘリコバクター・ピロリ26695、ヘリグモソモイデス・ポリギルス (*Heligmosomoides polygyrus*)、B型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスadr4、B型肝炎ウイルスayw/フランス/チオレイス/1979 (*Hepatitis B virus* ayw/France/Tiollais/1979)、B型肝炎ウイルス遺伝子型D (*Hepatitis B virus* genotype D)、B型肝炎ウイルス亜型adr (*Hepatitis B virus* subtype adr)、B型肝炎ウイルス亜型adw、B型肝炎ウイルス亜型adw2、B型肝炎ウイルス亜型adyw、B型肝炎ウイルス亜型AYR、B型肝炎ウイルス亜型ayw、C型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス(分離株1)、C型肝炎ウイルス(分離株BK)、C型肝炎ウイルス(分離株Con1)、C型肝炎ウイルス(分離株Glasgow)、C型肝炎ウイルス(分離株H)、C型肝炎ウイルス(分離株H77)、C型肝炎ウイルス(分離株HC-G9)、C型肝炎ウイルス(分離株HC-V-K3a/650)、C型肝炎ウイルス(分離株日本)、C型肝炎ウイルス(分離株JK049)、C型肝炎ウイルス(分離株NZL1)、C型肝炎ウイルス(分離株台湾)、C型肝炎ウイルス遺伝子型1、C型肝炎ウイルス遺伝子型2、C型肝炎ウイルス遺伝子型3、C型肝炎ウイルス遺伝子型4、C型肝炎ウイルス遺伝子型5、C型肝炎ウイルス遺伝子型6、C型肝炎ウイルスHCT18、C型肝炎ウイルスHC-V-KF、C型肝炎ウイルス分離株HC-J1、C型肝炎ウイルス分離株HC-J6、C型肝炎ウイルス分離株HC-J8、C型肝炎ウイルスJFH-1、C型肝炎ウイルス亜型1a、C型肝炎ウイルス亜型1a Chiron Corp.、C型肝炎ウイルス亜型1b、C型肝炎ウイルス亜型1b AD78、C型肝炎ウイルス亜型1b分離株BE-11、C型肝炎ウイルス亜型1b JK1、C型肝炎ウイルス亜型2a、C型肝炎ウイルス亜型2b、C型肝炎ウイルス亜型3a、C型肝炎ウイルス亜型5a、C型肝炎ウイルス亜型6a、D型肝炎ウイルス (*Hepatitis delta virus*)、D型肝炎ウイルスW2667、E型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス(株ビルマ)、E型肝炎ウイルス(株メキシコ)、E型肝炎ウイルスSAR-55、E型肝炎ウイルスタイプ3Kernow-C1、E型肝炎ウイルスタイプ4JAK-Sai、A型肝炎ウイルス、ヘロンB型肝炎ウイルス (*Heron hepatitis B virus*)、単純ヘルペスウイルス(タイプ1/株17)、ヘルペスウイルス科 (*Herpesviridae*)、HIV-1 CRF01_AE、HIV-1 グループ O、HIV-1 M:A、HIV-1 M:B、HIV-1 M:B_89.6、HIV-1 M:B_HXB2R、HIV-1 M:B_MN、HIV-1 M:C、HIV-1 M:CRF01_AE、HIV-1 M:G、HIV-1 O_ANT70、ヒトアデノウイルス11、ヒトアデノウイルス2、ヒトアデノウイルス40、ヒトアデノウイルス5、ヒトアルファヘルペスウイルス1、ヒトアルファヘルペスウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス3、ヒトベータヘルペスウイルス5、ヒトベータヘルペスウイルス6B、ヒトボカウイルス1、ヒトボカウイルス2、ヒトボカウイルス3、ヒトコロナウイルス229E、ヒトコロナウイルスOC43、ヒト内因性レトロウイルス、ヒト内因性レトロウイルスH、ヒト内因性レトロウイルスK、ヒトエンテロウイルス71遺伝子亜群C4、ヒトガ

10

20

30

40

50

ンマヘルペスウイルス4、ヒトガンマヘルペスウイルス8、ヒトA型肝炎ウイルスHu／
 オーストラリア／HM175／1976、ヒトヘルペスウイルス1株KOS、ヒトヘルペ
 スウイルス2株333、ヒトヘルペスウイルス2株HG52、ヒトヘルペスウイルス3
 H-551、ヒトヘルペスウイルス3株Okawakuchin、ヒトヘルペスウイルス4株B9
 5-8、ヒトヘルペスウイルス4タイプ1、ヒトヘルペスウイルス4タイプ2、ヒ
 トヘルペスウイルス5株AD169、ヒトヘルペスウイルス5株Towne、ヒトヘルペ
 スウイルス6（株ウガンダー1102）、ヒトヘルペスウイルス7株JI、ヒト免疫不全
 ウイルス1、ヒト免疫不全ウイルス2、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1（分離株YU2）
 、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1（JRCSEF ISOLATE）、ヒト免疫不全ウイル
 スタイプ1（NEW YORK-5 ISOLATE）、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1
 （SF162 ISOLATE）、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1（SF33 ISOL
 ATE）、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1 BH10、ヒトメタニューモウイルス、ヒト
 オルトニューモウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパピローマウイルスタイプ11
 、ヒトパピローマウイルスタイプ16、ヒトパピローマウイルスタイプ18、ヒトパピロ
 ーマウイルスタイプ29、ヒトパピローマウイルスタイプ31、ヒトパピローマウイルス
 タイプ33、ヒトパピローマウイルスタイプ35、ヒトパピローマウイルスタイプ39、
 ヒトパピローマウイルスタイプ44、ヒトパピローマウイルスタイプ45、ヒトパピロ
 ーマウイルスタイプ51、ヒトパピローマウイルスタイプ52、ヒトパピローマウイル
 スタイプ58、ヒトパピローマウイルスタイプ59、ヒトパピローマウイルスタイプ6、ヒト
 パピローマウイルスタイプ68、ヒトパピローマウイルスタイプ6b、ヒトパピローマウ
 イルスタイプ73、ヒトパラインフルエンザ3ウイルス（株NIH47885）、ヒトパ
 レコウイルス1、ヒトパルボウイルス4、ヒトパルボウイルスB19、ヒトポリオウイル
 ス1、ヒトポリオウイルス1マホニー、ヒトポリオウイルス3、ヒトポリオーマウイルス
 1、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（Human respiratory syncyti
 al virus）（株RSB1734）、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（株RSB619
 0）、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（株RSB6256）、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（株
 RSB642）、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（亜群B／株18537）、ヒト呼吸器合胞
 体ウイルスA、ヒト呼吸器合胞体ウイルスA株ロング（Human respirato
 ry syncytial virus A strain Long）、ヒト呼吸器合
 胞体ウイルスA2、ヒト呼吸器合胞体ウイルスS2、ヒトレスピロウイルス3（Huma
 n respirovirus 3）、ヒトライノウイルスA89、ヒトロタウイルスA
 、ヒトT細胞リンパ球増殖性ウイルスタイプ1（Human T-cell lymph
 otrophic virus type 1）（カリブ分離株）、ヒトT細胞リンパ球
 増殖性ウイルスタイプ1（分離株MT-2）、ヒトT細胞リンパ球増殖性ウイルスタイプ
 1（株ATK）、ヒトT細胞リンパ球増殖性ウイルスタイプ1（アフリカ分離株）、ヒト
 T細胞リンパ球増殖性ウイルス1、ヒトT細胞リンパ球増殖性ウイルス2、インフルエン
 ザAウイルス、インフルエンザAウイルス（A／Anhui／1／2005（H5N1）
 ）、インフルエンザAウイルス（A／Anhui／PA-1／2013（H7N9））、
 インフルエンザAウイルス（A／アルゼンチン／3779／94（H3N2））、インフ
 ルエンザAウイルス（A／オーストラリア／1／2009（H1 N1））、インフルエン
 ザAウイルス（A／インドガン／青海省／61／05（H5N1））、インフルエンザAウ
 イルス（A／ブレビグミッション／1／1918（H1 N1））、インフルエンザAウ
 イルス（A／カリフォルニア／04／2009（H1 N1））、インフルエンザAウイル
 ス（A／カリフォルニア／07／2009（H1 N1））、インフルエンザAウイル
 ス（A／カリフォルニア／08／2009（H1 N1））、インフルエンザAウイルス
 （A／カリフォルニア／10／1978（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A
 ／クライストチャーチ／2／1988（H3N2））、インフルエンザAウイルス（Aコ
 ルドバ／3278／96（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／フランス／7
 5／97（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／福建省／411／2002（
 H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／香港／01／2009（H1 N1））

10

20

30

40

50

、インフルエンザAウイルス（A／香港／1／1968（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／インドネシア／CDC699／2006（H5N1））、インフルエンザAウイルス（A／イラン／1／1957（H2N2））、インフルエンザAウイルス（A／メンフィス／13／1978（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／メンフィス／4／1980（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／南昌／58／1993（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ニューヨーク／232／2004（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ニューヨーク／15／94（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ニューヨーク／17／94（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／オハイオ／3／95（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／オタゴ／5／2005（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／プエルトリコ／8／1934（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／山東省／5／94（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ソロモン諸島／3／2006（卵継代）（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／サウスカロライナ／1／1918（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／豚／香港／126／1982（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／豚／アイオワ／15／1930（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／シドニー／05／97様（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／テキサス／1／1977（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ウドーン／307／1972（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ウルグアイ／716／2007（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／USSR／26／1985（H3N2））、インフルエンザAウイルス（A／ベトナム／1203／2004（H5N1））、インフルエンザAウイルス（A／ベトナム／1194／2004（H5N1））、インフルエンザAウイルス（A／ウェリントン／75／2006（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／ウイルソーンズミス／1933（H1 N1））、インフルエンザAウイルス（A／武漢／359／1995（H3N2））、インフルエンザAウイルス（STRAIN A／EQUINE／NEW MARKET／76）、インフルエンザBウイルス、日本脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス株ナカヤマ、日本脳炎ウイルスVellore P20778、JCポリオーマウイルス、（フニンマンマレナウイルス（Junin mammarenavirus）、クレブシエラニューモニアエ、クムリングウイルス（Kumlinge virus）、ビクトリア湖マルブルクウイルスーポップ（Lake Victoria marburg virus - Popp）、ラッサマンマレナウイルス、ラッサウイルスジョシア（Lassa virus Josiah）、リーシュマニア、リーシュマニア・エチオピカ（Leishmania aethiopica）、リーシュマニア・ブラジリエンシス（Leishmania braziliensis）、リーシュマニア・ブラジリエンシスMHOM／BR／75／M2904、リーシュマニア・チャガシ（Leishmania chagasi）、リーシュマニア・ドノバニ（Leishmania donovani）、リーシュマニア・インファントム（Leishmania infantum）、リーシュマニア・メジャー（Leishmania major）、リーシュマニア・メジャー株フリードリン（Leishmania major strain Friedlin）、リーシュマニア・パナメンシス（Leishmania panamensis）、リーシュマニア・ピファノイ（Leishmania pifanoi）、レプトスピラ・インタロガンズ（Leptospira interrogans）、レプトスピラ・インタロガンズ血清型オーストラリス（Leptospira interrogans serovar Australis）、レプトスピラ・インタロガンズ血清型コペンハーゲニ（Leptospira interrogans serovar Copenhageni）、レプトスピラ・インタロガンズ血清型コペンハーゲニstr. Fiocruz L1-130、レプトスピラ・インタロガンズ血清型Lai、レプトスピラ・インタロガンズ血清型Lai str. HY-1、レプトスピラ・インタロガンズ血清型ボモナ（Leptospira interrogans serovar Pomona）、リトルチェリーウイルス1（Little cherry virus

10

20

30

40

50

1)、リンパ球性脈絡髄膜炎マンマレナウイルス (*Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus*)、麻疹モルビリウイルス (*Measles morbillivirus*)、麻疹ウイルス株エドモンストン (*Measles virus strain Edmonston*)、メルケル細胞ポリオーマウイルス (*Merkel cell polyomavirus*)、モバラマンマレナウイルス (*Mobala mammarenavirus*)、修飾ワクシニアアンカラウイルス (*Modified Vaccinia Ankara virus*)、モラクセラ・カタラーリス035E (*Moraxella catarrhalis* 035E)、ムパピロマウイルス1 (*Mupapillomavirus* 1)、ハツカネズミ (*Mus musculus*)、マイコバクテリウム・アブセスス (*Mycobacterium abscessus*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・アビウム血清型8、マイコバクテリウム・アビウム亜種パラ結核 (*Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*)、マイコバクテリウム・ボビスAN5 (*Mycobacterium bovis* AN5)、マイコバクテリウム・ボビスBCG、マイコバクテリウム・ボビスBCG str. パスツール1173P2、マイコバクテリウム・ホルツイツム亜種ホルツイツム (*Mycobacterium fortuitum subsp. fortuitum*)、マイコバクテリウム・ギルバム (*Mycobacterium gilvum*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・カンサシ (*Mycobacterium kansasii*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、マイコバクテリウム・レプラエTN、マイコバクテリウム・マリナム (*Mycobacterium marinum*)、マイコバクテリウム・ネオアウラム (*Mycobacterium neoaurum*)、マイコバクテリウム・フレイ (*Mycobacterium phlei*)、マイコバクテリウム・スメグマチス (*Mycobacterium smegmatis*)、結核菌、結核菌CDC1551、結核菌H37Ra、結核菌H37Rv、マイコバクテリウム・ウルセランス (*Mycobacterium ulcerans*)、マイコプラズマ・ニューモニア (*Mycoplasma pneumoniae*)、マイコプラズマ・ニューモニアFH、マイコプラズマ・ニューモニアM129、アメリカ鉤虫 (*Necator americanus*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoea*)、髄膜炎菌血清群B H44/76 (*Neisseria meningitidis* serogroup B H44/76)、ニパヘニパウイルス (*Nipah henipavirus*)、ノロウイルス遺伝子群2カンバーウェル1890 (*Norovirus genogroup 2 Camberwell* 1890)、回旋糸状虫 (*Onchocerca volvulus*)、オリエンティア・ツツガムシ (*Orientia tsutsugamushi*)、アナウサギ (*Oryctolagus cuniculus*)、チンパンジー (*Pan troglodytes*)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidiodioides brasiliensis*)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシスB339、プラスモジウム・ファルシパルム (*Plasmodium falciparum*)、プラスモジウム・ファルシパルム3D7、プラスモジウム・ファルシパルム7G8、プラスモジウム・ファルシパルムFC27/パプアニューギニア、プラスモジウム・ファルシパルムFCR-3/ガンビア、プラスモジウム・ファルシパルム分離株WELLCOME、プラスモジウム・ファルシパルムK1、プラスモジウム・ファルシパルムLE5、プラスモジウム・ファルシパルムMad20/パプアニューギニア、プラスモジウム・ファルシパルムNF54、プラスモジウム・ファルシパルムパロアルト/ウガンダ、プラスモジウム・ファルシパルムRO-33、プラスモジウム・レイチェノウイ (*Plasmodium reichenowi*)、プラスモジウム・ビバクス (*Plasmodium vivax*)、プラスモジウム・ビバクスNK、プラスモジウム・ビバクスSal-1、プラスモジウム・ビバクス株

10

20

30

40

50

ベレム (*Plasmodium vivax strain Belem*)、プラスモジ
 ウム・ビバクス様 *sp.* (*Plasmodium vivax-like sp.*)、ポ
 ルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*)
 、ポルフィロモナス・ジンジバリス 381、ポルフィロモナス・ジンジバリス OMZ 4
 09、プレボテラ *sp.* オーラルタクソン 472 str. F0295 (*Prevotella sp. oral taxon 472 str. F0295*)、緑膿菌
 (*Pseudomonas aeruginosa*)、プーマラ・オルトハンタウイルス
 (*Puumala orthohantavirus*)、プーマラウイルス (株 Umea
 /hu)、プーマラウイルス sotkamo/v-2969/81、フィチウム・イン
 シジオスム (*Pythium insidiosum*)、Ravn ウイルス-Ravn、
 ケニヤ、1987、呼吸器合胞体ウイルス、ロドコッカス・ファシエンス (*Rhodococcus fascians*)、ロドコッカス・ホアジイ (*Rhodococcus hoagii*)、風疹ウイルス (*Rubella virus*)、風疹ウイルス株 M33
 、風疹ウイルス株 Therien、風疹ウイルスワクチン株 RA27/3、サッカロマイ
 セス・セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、サイミリ・
 ガンマヘルペスウイルス 2 (*Saimiriine gammaherpesvirus 2*)、サルモネラ・エンテリカ亜種エンテリカ血清型 Typhi (*Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi*)、
 サルモネラ「グループ A」、サルモネラ「グループ D」、サルモネラ *sp.* 「グループ B」
 、サッポロラットウイルス (*Sapporo rat virus*)、SARS コロナ
 ウイルス、SARS コロナウイルス BJ01、SARS コロナウイルス TJF、SARS
 コロナウイルス Tor2、SARS コロナウイルス Urbani、住血吸虫 (*Schistosoma*)、日本住血吸虫 (*Schistosoma japonicum*)、マン
 ソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*)、マンソン住血吸虫プエルト
 リコ、シンノンブレオルトハンタウイルス (*Sin Nombre orthohantavirus*)、シンドビスウイルス (*Sindbis virus*)、スタフィロカオ
 ッカス・オーレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロカオ
 ッカス・オーレウス亜種オーレウス COL (*Staphylococcus aureus subsp. aureus COL*)、スタフィロカオッカス・オーレウス亜種
 オーレウス MRSA252、ストレプトコッカス (*Streptococcus*)、スト
 レプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*)、ストレ
 プトコッカス・ミュータンス MT 8148、ストレプトコッカス・オラリス (*Streptococcus oralis*)、ストレプトコッカス・ニューモニア (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス血清型 M24、ストレプトコッカス・ピオゲネス血清型 M3 D58、ストレプトコッカス・ピオゲネス血清型 M5、ストレプトコッカス・ピオゲネス血清型 M6、ストレプトコッカス *sp.* 「グループ A」、タエニア・クラッシケプス (*Taenia crassiceps*)、タエニア・サギナタ (*Taenia saginata*)、タエニア・ソリウム (*Taenia solium*)、ダニ媒介性脳炎ウイルス (*Tick-borne encephalitis virus*)、イヌ回虫 (*Toxocara canis*)、トキソプラズマ・ゴンジ (*Toxoplasma gondii*)、トキソプラズマ・ゴンジ ME49、トキソプラズマ・ゴンジ RH、トキソプラズマ・ゴンジタイプ I、トキソプラズマ・ゴンジタイプ II、トキソプラズマ・ゴンジタイプ III、トキソプラズマ・ゴンジ VEG、トレポネーマ・パリズム (*Treponema pallidum*)、トレポネーマ・パリズム亜種パリダム str. ニコルス (*Treponema pallidum subsp. pallidum str. Nichols*)、膺トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)、コムギ (*Triticum aestivum*)、トリパノソーマ・ブルセイブルセイ (*Trypanosoma brucei brucei*)、トリパノソーマ・ブルセイガンビエンス (*Trypanosoma*

10

20

30

40

50

brucei gambiense)、トリパノソーマ・クルジ (Trypanosoma cruzi)、トリパノソーマ・クルジ Dm28c、トリパノソーマ・クルジ株 CL Brener、ワクシニアウイルス、水胞性口炎ウイルス (Vesicular stomatitis virus)、コレラ菌 (Vibrio cholerae)、ウエストナイルウイルス、ウエストナイルウイルス NY-99、バンクロフト糸状虫 (Wuchereria bancrofti)、黄熱ウイルス 17D/Tiantan、エルシニア・エンテロコリチカ (Yersinia enterocolitica)、ザイルエボラウイルス (Zaire ebolavirus)、ジカウイルス、又は前記細菌、ウイルス、原生動物、真菌抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せ。

10

【0106】

同種抗原 (Allogeneic antigens)

更に好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子 (好ましくは RNA) は、その少なくとも 1 つのコード領域において、同種抗原に由来する少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。

【0107】

「同種抗原」又は「アロ抗原」又は「イソ抗原」は、ある種において代替 (対立遺伝子) 形態で存在する抗原であり、したがって、同一種のメンバにおいて、例えば、輸血、組織又は臓器の移植、又は時には妊娠時に、アロ免疫 (又はイソ免疫) を誘導することができる。典型的な同種抗原としては、組織適合性抗原及び血液型抗原が挙げられる。本発明の文脈において、同種抗原は好ましくはヒト起源のものである。同種抗原に由来する抗原性タンパク質又はペプチドをコードする人工核酸 (好ましくは RNA) の提供は、例えば、前記同種抗原に対する免疫寛容を誘導するために使用することができる。

20

【0108】

好ましくは、本発明の人工核酸分子 (好ましくは RNA) の少なくとも 1 つのコード領域によってコードされる前記少なくとも 1 つの抗原ペプチド又はタンパク質は、以下に由来する又は選択される同種抗原に由来することができる。即ち、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 2B17 前駆体、MHC クラス I 抗原 HLA-A2、凝固因子 VII 前駆体、凝固因子 VII、トロンボポエチン前駆体 (巨核球コロニー刺激因子) (骨髓増殖性白血病ウイルス癌遺伝子リガンド) (Cmpl リガンド) (ML) (巨核球成長及び発達因子) (MGDF)、インテグリンベータ-3、組織適合性 (マイナー) HLA-1、SMCY、サイモシンベータ-4、Y 染色体、ヒストンデメチラーゼ UTY、HLA クラス II 組織適合性抗原、DP (W2) ベータ鎖、リジン特異的デメチラーゼ 5D アイソフォーム 1、ミオシン-Ig、推定ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ FAF-Y、プロカテプシン H、DRB1、MHC DR ベータ DRw13 変異体、HLA クラス II 組織適合性抗原、DRB1-15 ベータ鎖、HLA クラス II 組織適合性抗原、DRB1-1 ベータ鎖前駆体、マイナー組織適合性タンパク質 HMSD 変異体型、HLA-DR3、鎖 B、内因性ペプチドと複合化した Hla-Dr1 (Dra, Drb1 0101) ヒトクラス II 組織適合性タンパク質 (細胞外ドメイン)、MHC クラス II HLA-DRB1、MHC クラス I HLA-A、ヒト白血球抗原 B、RAS タンパク質活性化因子-3、アノクタミン-9、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DDx3Y、プロトカドヘリン-11 Y 連鎖、KIAA0020、血小板糖タンパク質 IIIa ロイシン 33 型特異的抗体軽鎖可変領域、デッドボックス、Y アイソフォーム、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DDx3X アイソフォーム 2、HLA-DRB1 タンパク質、ランケートインテグリンベータ 3、糖タンパク質 IIIa、血小板膜糖タンパク質 IIb、炭酸脱水酵素 1、HLA クラス I 組織適合性抗原、A-11 アルファ鎖前駆体、HLA-A11 抗原 A11.2、HLA クラス I 組織適合性抗原、A-68 アルファ鎖、MHC HLA-B51、MHC クラス I 抗原 HLA-A30、HLA クラス I 組織適合性抗原、A-1 アルファ鎖前駆体変異体、HLA クラス I 組織適合性抗原 B-57、MHC クラス I 抗原、MHC クラス II 抗原、MHC HLA-DR-ベータ細胞表面糖タンパク質、DR7 ベータ鎖糖

30

40

50

タンパク質、MHC DR-β、リンパ球抗原、コラーゲンV型アルファ1、コラーゲンアルファ-2 (V) 鎖プレプロタンパク質、sp110核体タンパク質アイソフォームd、インテグリン、アルファ2b (IIb/IIa複合体の血小板糖タンパク質IIb、抗原CD41)、アイソフォームCRA__c、40Sリボソームタンパク質S4、Yアイソフォーム1、未特性化タンパク質KIAA1551、因子VII、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ2B17、HLAクラスI組織適合性抗原、A-2アルファ鎖、トロンボポエチン、マイナー組織適合性タンパク質HA-1、リジン特異的デメチラーゼ5D、HLAクラスII組織適合性抗原、DPβ1鎖、非従来型ミオシン-Ig、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-13β鎖、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-1β鎖、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-3鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、B-46アルファ鎖、プミリオホモログ3、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X、インテグリンアルファ-IIb、HLAクラスI組織適合性抗原、A-11アルファ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、B-51アルファ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、A-30アルファ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、A-1アルファ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、B-57アルファ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、B-40アルファ鎖、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-7β鎖、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-12β鎖、コラーゲンアルファ-1 (V) 鎖、コラーゲンアルファ-2 (V) 鎖、Sp110核体タンパク質、又は前記同種抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せ。

10

20

【0109】

自己抗原 (Autoantigens)

更に好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子 (好ましくはRNA) は、その少なくとも1つのコード領域において、自己抗原に由来する少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。

【0110】

「自己抗原」は、内因性の「自己」抗原であり、正常な身体構成成分であるにもかかわらず、宿主で自己免疫反応を誘発する。本発明の文脈において、自己抗原は、好ましくはヒト起源のものである。自己抗原に由来する抗原性タンパク質又はペプチドをコードする人工核酸 (好ましくはRNA) の提供は、例えば、前記自己抗原に対する免疫寛容を誘導するために使用することができる。

30

【0111】

好ましくは、本発明の人工核酸分子 (好ましくはRNA) の少なくとも1つのコード領域によってコードされる前記少なくとも1つの抗原ペプチド又はタンパク質は、以下に由来する又は選択される自己抗原に由来する抗原ペプチド又はタンパク質をコードすることができる。即ち、60kDaシャペロニン2、リボタンパク質LpqH、T細胞によって認識されるメラノーマ抗原1、MHCクラスIポリペプチド関連配列A、親タンパク質、構造ポリタンパク質、チロシナーゼ、ミエリンプロテオリピッドタンパク質、エプスタイン-バー核抗原1、エンベロープ糖タンパク質GP350、ゲノムポリタンパク質、コラーゲンアルファ-1 (II) 鎖、アグリカンコアタンパク質、メラニン細胞刺激ホルモン受容体、アセチルコリン受容体サブユニットアルファ、60kDa熱ショックタンパク質、ミトコンドリア、ヒストンH4、ミオシン-11、グルタミン酸デカルボキシラーゼ2、60kDaシャペロニン、PqqC様タンパク質、サイモシンベター-10、ミエリン塩基性タンパク質、エプスタイン-バー核抗原4、メラノサイトタンパク質PME1、HLAクラスII組織適合性抗原、DQβ1鎖、潜伏膜タンパク質2、インテグリンベター-3、核タンパク質、60Sリボソームタンパク質L10、タンパク質BOLF1、60S酸性リボソームタンパク質P2、潜在膜タンパク質1、コラーゲンアルファ-2 (VI) 鎖、エキソデオキシリボヌクレアーゼV、ガンマ、トランス活性化タンパク質BZLF1、S-アレスチン、HLAクラスI組織適合抗原、A-3アルファ鎖、タンパク質CT__579、マトリン-3、エンベロープ糖タンパク質B、ATP依存性亜鉛メタロプ

40

50

ロテアーゼ F t s H、U 1 小核リボヌクレオタンパク質 7 0 k D a、C D 4 8 抗原、チューブリンベータ鎖、アクチン、細胞質 1、エプスタインバー核抗原 3、N E D D 4 ファミリ相互作用タンパク質 1、6 0 S リボソームタンパク質 L 2 8、即時初期タンパク質 2 (I m m e d i a t e - e a r l y p r o t e i n 2)、インスリン、アイソフォーム 2、ケラチン、I I 型細胞骨格 3、マトリックスタンパク質 1、ヒストン H 2 A、Z、m R N A エクスポート因子 I C P 2 7 ホモログ、小核リボヌクレオタンパク質関連タンパク質 B 及び B'、大システインリッチペリプラズムタンパク質 O m c B、スムーセリン、小核リボヌクレオタンパク質 S m D 1、アセチルコリン受容体サブユニットイブシロン、インベインシリピートファミリホスファターゼ、アルファクリスタリン B 鎖、H L A クラス I I 組織適合性抗原、D R B 1 - 1 3 ベータ鎖、H L A クラス I I 組織適合抗原、D R B 1 - 4 ベータ鎖、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体のジヒドロリポイルリジン残基アセチルトランスフェラーゼコンポーネント、ミトコンドリア、ケラチン、I 型細胞骨格 1 8、エプスタインバー核抗原 6、タンパク質 T a x - 1、ビメンチン、ケラチン、I 型細胞骨格 1 6 ケラチン、I 型細胞骨格 1 0、H L A クラス I 組織適合性抗原、B - 2 7 アルファ鎖、サイログロブリン、アセチルコリン受容体サブユニットガンマ、シャペロンタンパク質 D n a K、タンパク質 U 2 4、N a (+) - 転座 N A D H - キノンレダクターゼサブユニット A、6 5 k D a リン酸化タンパク質、推定 A T P 依存性 C l p プロテアーゼ A T P 結合サブユニット、推定外膜タンパク質 P m p C、熱ショック 7 0 k D a タンパク質 1 B、血球凝集素、テタナス毒素、エノラーゼ、R a s - 関連及びプレクストリン相同ドメイン含有タンパク質 1、ケラチン、I I 型細胞骨格 7、ミオシン - 9、ヒストン H 1 様タンパク質 H c 1、エンベローブ糖タンパク質 g p 1 6 0、ウレアーゼサブユニットベータ、血管作動性腸管ポリペプチド受容体 1、ウイルスインターロイキン 1 0 ホモログ、ヒストン H 3、3、複製タンパク質 A 3 2 k D a サブユニット、推定外膜タンパク質 P m p D、インスリン - 2、ロードパクロムトートメラゼ、ケラチン、I 型細胞骨格 9、エンベローブ糖タンパク質 H、DNA ポリメラーゼ触媒サブユニット、ベーター 2 - 糖タンパク質 1、エンベローブ糖タンパク質 g p 6 2、血清アルブミン、主要 DNA 結合タンパク質、H L A クラス I 組織適合抗原、A - 2 アルファ鎖、ミエロブラスチン、P O T E アンキリンドメインファミリ I、タンパク質 E 7、予測排出タンパク質 (P r e d i c t e d E f f l u x P r o t e i n)、複製及び転写活性化因子、G a g - P r o - P o l ポリタンパク質、カプシドタンパク質 V P 2 6、主要カプシドタンパク質、アポトーシスレギュレータ B H R F 1、エプスタインバー核抗原 2、H L A クラス I 組織適合性抗原、B - 7 アルファ鎖、カルレティキュリン、ガンマセクレターゼ C 末端断片 5 9、インスリン、グルコース - 6 - ホスファターゼ 2、膵島アミロイドポリペプチド、受容体型チロシンプロテインホスファターゼ N 2、受容体型チロシンプロテインホスファターゼ様 N、膵島細胞自己抗原 1、B o s d 6、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 1、6 0 S リボソームタンパク質 L 2 9、2 8 S リボソームタンパク質 S 3 1、ミトコンドリア、H L A クラス I I 組織適合抗原、D R B 1 - 1 6 ベータ鎖、コラーゲンアルファ - 3 (I V) 鎖、グルコース - 6 - ホスファターゼ、グルコース - 6 - ホスファターゼ 3、コラーゲンアルファ - 5 (I V) 鎖、タンパク質 N e f、グリア線維性酸性タンパク質、フィブリリン - 1、テネイン、ストロメリシン - 1、間質コラゲナーゼ、カルパイン - 2 触媒サブユニット、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4、フィブリノーゲンベータ鎖、シャペロンタンパク質 D n a J、キチナーゼ 3 様タンパク質 1、マトリクスメタロプロテイナーゼ - 1 6、DNA トポイソメラーゼ 1、フォリスタチン関連タンパク質 1、I g ガンマー 1 鎖 C 領域、I g ガンマー 3 鎖 C 領域、コラーゲンアルファ - 2 (X I) 鎖、デスモグレイン - 3、フィブリノーゲンアルファ鎖、フィラグリリン、T 細胞受容体ベータ鎖 V 領域 C T L - L 1 7、T 細胞受容体ベータ 1 鎖 C 領域、I g 重鎖 V I 領域 E U、コラーゲンアルファ - 1 (I V) 鎖、H L A クラス I 組織適合抗原、C w - 7 アルファ鎖、H L A クラス I 組織適合抗原、B - 3 5 アルファ鎖、H L A クラス I 組織適合抗原、B - 3 8 アルファ鎖、高移動度グルーブタンパク質 B 2、I g 重鎖 V - I I 領域 A R H - 7 7、H L A クラス I I 組織適合抗原、D R ベータ 4 鎖、I g カッパ鎖 C 領域、アルファエノラーゼ、リソソ

10

20

30

40

50

ーム関連膜貫通タンパク質5、HLAクラスI組織適合性抗原、B-52アルファ鎖、異種リボヌクレオタンパク質A2/B1、T細胞受容体ベータ鎖V領域YT35、Igガンマ4鎖C領域、T細胞受容体ベータ2鎖C領域、DnaJホモログサブファミリーBメンバ2、DnaJホモログサブファミリーAメンバ1、Igカップ鎖V-I V領域Len、Ig重鎖V-I I領域OU、Igカップ鎖V-I V領域B17、2'、3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ、Ig重鎖V-I I領域MCE、Igカップ鎖V-I I I領域HIC、Ig重鎖V-I I領域COR、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、Igカップ鎖V-I I領域RPMI6410、Igカップ鎖V-I I領域GM607、免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド5、Ig重鎖V-I I領域WAH、ビオチンタンパク質リガーゼ、オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質、トランスアルドラーゼ、DNAヘリカーゼ/プライマーゼ複合体関連タンパク質、インターフェロンベータ、ミエリン関連オリゴデンドロサイト基本タンパク質、ミエリン関連糖タンパク質、融合糖タンパク質F0、ミエリンタンパク質P0、Igラムダ鎖V-I I領域MGC、DNAプライマーゼ、マイナーカプシドタンパク質L2、ミエリンP2タンパク質、末梢ミエリンタンパク質22レチノール結合タンパク質3、ブチロフィリンサブファミリー1メンバA1、アルカリ性ヌクレアーゼ、クローディン-11、N-アセチルムラモイル-L-アラニンアミダーゼCwlH、GTPase Der、推定トランスポザーゼ、ABC輸送体、ATP結合タンパク質、推定、コラーゲンアルファ-2 (IV) 鎖、カルパスタチン、Igカップ鎖V-I I I領域SIE、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM68、グルタミン酸受容体イオノトロピック、NMDA 2A、スペクトリンアルファ鎖、非赤血球1、ループスLaタンパク質、補体C1qサブコンポーネントサブユニットA、U1小核リボヌクレオタンパク質A、60kDa SS-A/Roリボヌクレオタンパク質、DNA修復タンパク質XRCC4、ヒストンH3様動原体タンパク質A、ヒストンH1.4、推定HTLV-1関連内因性配列、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-3鎖、HLAクラスII組織適合抗原、DRB1-1ベータ鎖、小核リボヌクレオタンパク質Sm D3、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバ6、ホスホマンノムターゼ/ホスホグルコムターゼ、トリパータイトテルミナーゼサブユニットUL15、プロテアソームサブユニットベータタイプ3、増殖細胞核抗原、インナーキャプシドタンパク質シグマー2、ヒストンH2Bタイプ1、E3ユビキチンタンパク質リガーゼTRIM21、DNA指向RNAポリメラーゼIIサブユニットRPB1、X線修復交差補完タンパク質6 (X-ray repair cross-complementing protein 6)、U1小核リボヌクレオタンパク質C、カスパーゼ-8、60Sリボソームタンパク質L7、5-ヒドロキシトリプタミン受容体4、小核リボヌクレオタンパク質関連タンパク質N、エクスポーチン-1、60S酸性リボソームタンパク質P0、ニューロフィラメント重ポリペプチド、推定env、T細胞受容体アルファ鎖C領域、T細胞受容体アルファ鎖V領域CTL-L17、RNAポリメラーゼシグマ因子SigA、小核リボヌクレオタンパク質Sm D2、免疫グロブリンイオタ鎖、Igカップ鎖V-I I I領域WOL、ヒストンH2Bタイプ1-F/J/L、高移動度グルーブタンパク質B1、X線修復交差補完タンパク質5、ムスカリン性アセチルコリン受容体M3、主要ウイルス転写因子ICP4、電圧依存性P/Q型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1A、熱ショックタンパク質HSP90-ベータ、DNAトポイソメラーゼ2-ベータ、ヒストンH3.1、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバ6、ホスホ-N-アセチルムラモイル-ペンタペプチドトランスフェラーゼ、ヘモグロビンサブユニットアルファ、アポリポタンパク質E、CD99抗原、ATPシンターゼサブユニットベータ、ミトコンドリア、アセチルコリン受容体サブユニットデルタ、アシルCoAデヒドロゲナーゼファミリーメンバ10、KNモチーフ及びアンキリンリピートドメイン含有タンパク質3、SAM及びSH3ドメイン含有タンパク質1、伸長因子1アルファ1、GTP結合核タンパク質Ran、ミオシン-7、Sal様タンパク質1、IgGfc結合タンパク質、E3ユビキチンタンパク質リガーゼSIAH1、マッスルブラインド様タンパク質2、アネキシンA1、タンパク質PET117ホモログ、ミトコンドリア、核ユビキタスカゼイン及びサイクリン-依存性キ

10

20

30

40

50

ナーゼ基質1、多面レギュレータ1 (Pleiotropic regulator 1)
)、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1アルファサブ複合体サブユニット3、グ
 アニンヌクレオチド結合タンパク質G (o) サブユニットアルファ、微小管関連タンパク
 質1B、L-セリンデヒドラターゼ / L-スレオニンデアミナーゼ、セントロメアタンパ
 ク質J、SH3及び複数のアンキリンリピートドメインタンパク質3、フマル酸ヒドラタ
 ーゼ、ミトコンドリア、コフィリン-1、Rho GTPase 活性化タンパク質9、ホ
 スファチジン酸シチジルトランスフェラーゼ1、ニューロフィラメント軽ポリペプチド、
 カルシテニン-1、GPIトランスアミダーゼコンポーネントPIG-T、ペリリピン
 -3、タンパク質unc-13ホモログD、WD40リピート含有タンパク質SMU1、
 ニューロフィラメントミディウムポリペプチド、タンパク質S100-B、カルボキシ
 ペプチダーゼE、ニューレキシン-2-ベータ、NAD依存性タンパク質デアセチラーゼ
 サーチュイン-2、トリパータイトモチーフ含有タンパク質40、ニューレキシン-1-
 ベータ、アネキシンA11、ヘモグロビンサブユニットベータ、グリセルアルデヒド-3
 -リン酸デヒドロゲナーゼ、ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質3、AT
 Pシンターゼサブユニットe、ミトコンドリア、10kDa熱ショックタンパク質、ミト
 コンドリア、細胞腫瘍抗原p53、白血球関連免疫グロブリン様受容体1、チューブリン
 アルファ-1B鎖、スプライシング因子、プロリン及びグルタミンリッチ、嗅覚受容体1
 0A4、ヒストンH2Bタイプ2-F、カルモジュリン、RNA結合タンパク質Rally
 、ホスホイノシチド-3-キナーゼ-相互作用タンパク質1、アルファ-2-マクログロ
 ブリン、グリコーゲンホスホリラーゼ、脳型、THO複合体サブユニット4、神経芽細胞
 分化関連タンパク質AHNAK、ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ、ミトコンドリア
 ア葉酸輸送体 / キャリア、セントリン特異的プロテアーゼ3、サイトゾルFe-Sクラス
 ターアセンブリ因子NUBP2、ヒストン脱アセチル化酵素7、セリン / スレオニンタン
 パク質ホスファターゼ2A 55kDa調節サブユニットBアルファアイソフォーム、セ
 リン / スレオニンタンパク質ホスファターゼ2A調節サブユニットB”サブユニットアル
 ファ、ゲルゾリン、インスリン様成長因子II、タイトジャンクションタンパク質ZO-
 1、Hsc70相互作用タンパク質、FXFDドメイン含有イオン輸送レギュレータ6、
 AP-1複合体サブユニットmu-1、シンテニン-1、NADHデヒドロゲナーゼ [ユ
 ビキノ] 鉄硫黄タンパク質7、ミトコンドリア、低密度リポタンパク質受容体、LIM
 ドメイン転写因子LMO4、スペクトリンベータ鎖、非赤血球1、ATP結合カセットサ
 ブファミリアメンバ2、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] 1サブユニットC2、
 SPARC様タンパク質1、電子伝達フラボタンパク質サブユニットアルファ、ミトコン
 ドリア、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ1、ミトコンドリア、コンプレキシン-2、タン
 パク質-セリンO-パルミトイルオイトランスフェラーゼポークピン (Protein-serine O-palmitoleoyl transferase porcu
 pine)、プレキシンドメイン含有タンパク質2、スレオニンシンターゼ様2、テスト
 イカン-2、C-X-Cケモカイン受容体タイプ1、アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ
 活性化タンパク質、ニューロギジン、脂肪酸2-ヒドロキシラーゼ、核因子1 Xタイプ
 、LanC様タンパク質1、グルタミシンテターゼ、リソソーム関連膜糖タンパク質1
 、アポリポタンパク質AI、アルファ-アドデュシン、グアニンヌクレオチド結合タンパ
 ク質G (I) / G (S) / G (T) サブユニットベータ-3、内在性膜タンパク質GPR
 137B、ユビキリン-1、アルドースレダクターゼ、クラスリン軽鎖B、V型プロトン
 ATPアーゼサブユニットF、アポリポタンパク質D、40Sリボソームタンパク質SA
 、Bcl-2関連転写因子1、ホスファチジン酸シチジルトランスフェラーゼ2、ATP
 シンターゼ結合因子6、ミトコンドリア、受容体チロシンタンパク質キナーゼerbB-
 2、棘皮動物微小管関連タンパク質様5、ホスファチジルエタノールアミン結合タンパク
 質1、Mybボックス依存性相互作用タンパク質1、膜関連ホスファチジルイノシトール
 転移タンパク質1、40Sリボソームタンパク質S29、小酸性タンパク質、ガレクチン
 3結合タンパク質、脂肪酸シンターゼ、バキュロウイルスIAPリピート含有タンパク質
 5、セプチン-2、cAMP依存性タンパク質キナーゼII型アルファサブユニット、リ

10

20

30

40

50

ーリン、アポトーシスファシリテーター Bcl-2 様タンパク質 14、ブドウ球菌ヌクレアーゼドメイン含有タンパク質 1、メチル CpG 結合ドメインタンパク質 2、形質転換／転写ドメイン関連タンパク質、転写因子 HES-1、タンパク質輸送タンパク質 Sec23B、パラレミン-2、C-Cモチーフケモカイン 15、ナトリウム／カリウム輸送 ATPアーゼサブユニットアルファ-1、スタスミン、異種核リボヌクレオタンパク質 L 様、ノーダルモジュレーター 3、インターフェロン誘導 GTP 結合タンパク質 Mx2、インテグリンアルファ-D、低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質 5 様タンパク質、マクロファージ遊走阻害因子、フェリチン軽鎖、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質 2、神経細胞膜糖タンパク質 M6-b、ATP 結合カセットサブファミリー A メンバ 5、シナプトソーム関連タンパク質 25、インスリン様成長因子 I、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 29、タンパク質スピンスターホモログ 3、ペフリン、コンタクチン-1、ミクロフィブリル関連糖タンパク質 3、フォンウィルブランド因子、小核リボヌクレオタンパク質 G、インターロイキン-12 受容体サブユニットベータ-1、エポキシドヒドロラーゼ 1、シトクロム b-c1 複合体サブユニット 10、モノグリセリドリパーゼ、セロトランスフェリン、アルファシヌクレイン、サイトゾル非特異的ジペプチダーゼ、トランスゲリン-2、テストシン、Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド、ノエリン-2、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ DCLK1、インターフェロンアルファ-2、アセチルコリン受容体サブユニットベータ、ヒストン H2A タイプ 1、ベータ-2 アドレナリン受容体、プトレシニアミノトランスフェラーゼ、インターフェロンアルファ-1／13、タンパク質 NEDD1、DnaJ ホモログサブファミリー B メンバ 1、チューブリンベータ 6 鎖、非ヒストン染色体タンパク質 HMG-17、ポリタンパク質、エキソソームコンポーネント 10、天然の細胞毒性トリガー受容体 3 リガンド 1、Gag ポリタンパク質、バンド 3 アニオン輸送タンパク質、プロテアーゼ、ヒスチジン-tRNA リガーゼ、細胞質、コラーゲンアルファ-1 (XVII) 鎖、エンボプラキン、ヒストン H2B タイプ 1-C／E／F／G／I、ジアミノピメリン酸デカルボキシラーゼ、ヒストン H2B タイプ 2-E、シトクロム P450 2D6、2-オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体のジヒドロリポイルリジン残基スクシニルトランスフェラーゼ成コンポーネント、ヒストン H2B タイプ 1-H、甲状腺ペルオキシダーゼ、プロリンリッチ膜貫通タンパク質 2、ペリプラキン、インテグリンアルファ-6、ジストニン、デスモプラキン、ヒストン H2B タイプ 1-J、ヒストン H2B タイプ 1-B、6, 7-ジメチル-8-リビチルルマジシンターゼ、チロトロピン受容体、インテグリンアルファ-IIb、核膜孔膜糖タンパク質 210、タンパク質 U2、DST タンパク質、プレクチン、SLI0397 タンパク質、Bosd 10、外部カプシドタンパク質 VP4、5, 6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸オキシダーゼ、O-ホスホセリル-tRNA (Sec) セレントランスフェラーゼ、ATP 依存性 Clp プロテアーゼタンパク質分解サブユニット、リンパ球活性化遺伝子 3 タンパク質、ホスホタンパク質 85、L1 タンパク質、アクチン、アルファ骨格筋肉、ジヒドロリポイルデヒドロゲナーゼ、2-オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体のジヒドロリポイルリジン残基スクシニルトランスフェラーゼコンポーネント、ミトコンドリア、肝臓カルボキシルエステラーゼ 1、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体のジヒドロリポイルリジン残基アセチルトランスフェラーゼコンポーネント、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体のアセチルトランスフェラーゼコンポーネント、ピルビン酸デヒドロゲナーゼプロテイン X コンポーネント、ミトコンドリア、ジヒドロリポアミドアセチルトランスフェラーゼ、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ A3、フロチリン-2、ベータガラクトシダーゼ、TSHR タンパク質、分岐鎖アルファ-ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体のリポアミドアシルトランスフェラーゼコンポーネント、ミトコンドリア、核自己抗原 Sp-100、デスモグレイン-1、グルカゴン受容体、膜糖タンパク質 US8、ナトリウム／ヨウ化物共輸送体、ORF2、キャプシドタンパク質、未特性化タンパク質 LF3、ホルムイミドイルトランスフェラーゼ-シクロデアミナーゼ、コアキャプシド架橋タンパク質、神経毒性因子 ICP34.5、推定 RNA 結合タンパク質、コレステロール側鎖切断酵素、ミトコンドリア、ヒストン H1.0、非ヒストン染色体タンパク質 HMG

10

20

30

40

50

-14、ヒストンH5、60S酸性リボソームタンパク質P1、ピルビン酸デヒドロゲナーゼE1コンポーネントサブユニットアルファ、体細胞型、ミトコンドリア、レイオモジーン-1、未特性化タンパク質RP382、未特性化タンパク質U95、(タイプIV)線毛アセンブリタンパク質PilB、2-スクシニルベンゾエート-CoAリガーゼ、TAZタンパク質、タファジン、推定ラクトース特異的ホスホトランスフェラーゼシステム(PTS)、IIBCコンポーネント、クローディン-17、ペリセントリオラーマテリアル1タンパク質(Pericentriolar material 1 protein)、Yopタンパク質転座タンパク質L、ラミニンサブユニットアルファ-1、ディスインテグリン及びトロンプスポンジンモチーフを含むメタロプロテイナーゼ13(dissintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13)、ケラチン、I型細胞骨格14、凝固第VII因子、ケラチン、I型細胞骨格17、好中球デフェンシン1、Igアルファ1鎖C領域、BRCA1関連RINGドメインタンパク質1、トリヌクレオチドリピート含有遺伝子6Aタンパク質、トロンプスポンジン、プラスミノゲン結合タンパク質PgbA、ステロイド17-アルファ-ヒドロキシラーゼ/17,20リアーゼ、核小体RNAヘリカーゼ2、ヒストンH2Bタイプ1-N、ステロイド21-ヒドロキシラーゼ、UreB、メラニン濃縮ホルモン受容体1、血液型Rh(CE)ポリペプチド、HLAクラスII組織適合性抗原、DPベータ1鎖、血小板糖タンパク質Ibアルファ鎖、ムスカリン性アセチルコリン受容体M1、外側キャプシド糖タンパク質VP7、フィブロネクチン、HLAクラスII組織適合性抗原、B-8アルファ鎖、AhpC、細胞骨格関連タンパク質5、スクラーゼイソマルターゼ、腸、ロイコトリエンB4受容体2、グルタチオンペルオキシダーゼ2、コラーゲンアルファ-1(VII)鎖、ヌクレオソームアセンブリタンパク質1様4、アラニンtRNAリガーゼ、細胞質、細胞外カルシウムセンシング受容体、主要セントロメア自己抗原B、大テグメントタンパク質デネジラーゼ(Large tegument protein deneddylase)、血液型Rh(D)ポリペプチド、キノゲン-1、ペルオキシレドキシン-2、エズリン、DNA複製及び修復タンパク質RecF、ケラチン、II型細胞骨格6C、トリガー因子、セルピンB5、熱ショックタンパク質ベータ-1、タンパク質アルギニンデイミナーゼタイプ4、カリウム輸送ATPアーゼアルファ鎖1、カリウム輸送ATPアーゼサブユニットベータ、フォークヘッドボックスタンパク質E3、コンデンシン-2複合体サブユニットD3、ミオトニンタンパク質キナーゼ、亜鉛輸送体8、ABC輸送体、基質結合タンパク質、推定、アクアポリン-4、軟骨中間層タンパク質1、HLAクラスII組織適合性抗原、DRベータ5鎖、小核リボヌクレオタンパク質F、小核リボヌクレオタンパク質E、Igカップ鎖VV領域L7、Ig重鎖Mem5、Ig重鎖V-IIII領域J606、ヘモグロビンサブユニットデルタ、コラーゲンアルファ-1(XV)鎖、78kDaグルコース調節タンパク質、60Sリボソームタンパク質L22、アルファ-1-酸糖タンパク質1、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、60Sリボソームタンパク質L8、セリンプロテアーゼHTRA2、ミトコンドリア、60Sリボソームタンパク質L23a、補体C3、コラーゲンアルファ-1(XII)鎖、アンジオテンシノーゲン、タンパク質S100-A9、アネキシンA2、アルファアクチニン-4、HLAクラスII組織適合性抗原、DQアルファ1鎖、アポリタンパク質A-IV、アクチン、大動脈平滑筋、HLAクラスII組織適合性抗原、DPアルファ1鎖、クレアチンキナーゼB型、HLAクラスII組織適合性抗原、DRベータ3鎖、ヒストンH1x、異種核リボヌクレオタンパク質U様タンパク質2、基底膜特異的ヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質、カドヘリン-5、40Sリボソームタンパク質S13、アルファ-1-アンチトリプシン、マルチメリン-2、セントロメアタンパク質F、40Sリボソームタンパク質S18、40Sリボソームタンパク質S25、Na(+)/H(+)交換調節補因子NHE-RF1、アクチン、細胞質2、ヘモグロビンサブユニットガンマ1、ヘモグロビンサブユニットガンマ2、プロテインNipSnapホモログ3A、カテプシンD、1-ホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸ホスホジエステラーゼイプシロン-1、40Sリボソームタンパク質S17、アポ

10

20

30

40

50

リボタンパク質 B-100、ヒストン H2B タイプ 1-K、コラーゲンアルファ-1 (I) 鎖、コラーゲンアルファ-2 (I) 鎖、3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ
 タイプ 2、60S リボソームタンパク質 L27、ヒストン H1.2、ニドゲン-2、カド
 ヘリン-1、60S リボソームタンパク質 L27a、HLA クラス II 適合抗原、DR ア
 ルファ鎖、ジペプチジルペプチダーゼ 1、ユビキチン-40S リボソームタンパク質 S2
 7a、クエン酸シンターゼ、ミトコンドリア、Tax1 結合タンパク質 1、ミエロペルオ
 キシダーゼ、プレキシンドメイン含有タンパク質 1、グリコーゲンシンターゼ、[ピルビ
 ン酸デヒドロゲナーゼ [アセチル転移]]-ホスファターゼ 1、ミトコンドリア、ホルボ
 ール-12-ミリステート-13-アセテート誘導タンパク質 1、ペルオキシレドキシン
 -5、ミトコンドリア、14-3-3 タンパク質ゼータ/デルタ、ATP シンターゼサブ
 ユニット d、ミトコンドリア、ピトロネクチン、リポ多糖結合タンパク質、Ig 重鎖 V-
 III 領域 GAL、タンパク質 CREG1、60S リボソームタンパク質 L6、スタビリ
 ン-1、血漿プロテアーゼ C1 阻害剤、Ig カッパ鎖 V-III 領域 VG、インター-ア
 ルファトリプシン阻害剤重鎖 H4、アルファ-1B-糖タンパク質、酒石酸耐性酸性ホ
 スファターゼタイプ 5、スルフヒドリルオキシダーゼ 1、補体成分 C6、グリコーゲンホ
 スホリラーゼ、筋肉型、SH3 ドメイン結合グルタミン酸リッチ様タンパク質 3、形質転
 換タンパク質 RhoA、アルブミン、アイソフォーム CRA_k、V 型プロトン ATP a
 se サブユニット G1、フラビンレダクターゼ (NADPH)、熱ショックコグネイト
 71kDa タンパク質、リボタンパク質リパーゼ、プラスミノゲン、アネキシン、シン
 タキシン-7、膜貫通糖タンパク質 NMB、凝固因子 XIIII A 鎖、アポリポタンパク
 質 A-II、N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ、補体 C1q サブコンポー
 ネントサブユニット B、タンパク質 S100-A10、ミクロフィブリル関連糖タンパク
 質 4、72kDa タイプ IV コラゲナーゼ、コラーゲンアルファ-1 (XI) 鎖、カテプ
 シン B、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1、マクロシアリン、ヒストン H1.
 1、ヒストン H1.5、フィブロモジュリン、トロンボスポンジン-1、Rho GDP
 解離阻害剤 2、アルファガラクトシダーゼ A、スーパーオキシドジスムターゼ [Cu-
 Zn]、HLA クラス I 組織適合性抗原、アルファ鎖 E、ホスファチジルコリン-ステロ
 ールアシルトランスフェラーゼ、レグマイン、低親和性免疫グロブリンガンマ Fc 領域受
 容体 II-c、フルクトース-ビスリン酸アルドラーゼ A、シトクロム c オキシダーゼサ
 ブユニット 8A、ミトコンドリア、ピルビン酸キナーゼ PKM、エンドグリン、Nes h
 -SH3 の標的、シトクロム c オキシダーゼサブユニット 5A、ミトコンドリア、EGF
 含有フィブリン様細胞外マトリックスタンパク質 2、精巣上体分泌タンパク質 E1、カテ
 プシン S、アネキシン A5、同種移植炎症因子 1、デコリン、補体 C1s サブコンポー
 ネント、低親和性免疫グロブリンガンマ Fc 領域受容体 II-b、ロイシンリッチアルファ
 -2-糖タンパク質、リソソームアルファ-グルコシダーゼ、ディスインテグリン及びメ
 タロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 9、トランスサイレチン、リンゴ酸デヒドロ
 ゲナーゼ、細胞質、フィラミン A、レチノイン酸受容体レスポンドタンパク質 1、T 細胞
 表面糖タンパク質 CD4、プロコラーゲンリジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲ
 ナーゼ 1、フィブリノーゲンガンマ鎖、コラーゲンアルファ-2 (V) 鎖、シスタチン-
 B、リソソーム保護タンパク質、グラヌリン、コラーゲンアルファ-1 (XIV) 鎖、C
 反応性タンパク質、ベーター 1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼ 1、プロ低密度リ
 ボタンパク質受容体関連タンパク質 1、Ig 重鎖 V-III 領域 23、ホスホグリセリン
 酸キナーゼ 1、アルファ-2-アンチプラスミン、V セット及び免疫グロブリンドメイン
 含有タンパク質 4、推定セリンカルボキシペプチダーゼ CPVL、NEDD8、ガングリ
 オシド GM2 活性化因子、クラスチリン、アルファ-2-HS 糖タンパク質、HLA クラ
 ス I 組織適合性抗原、B-37 アルファ鎖、アデノシンデアミナーゼ CECR1、HLA
 クラス II 組織適合性抗原、DRB1-11 ベータ鎖、単球分化抗原 CD14、赤血球バ
 ンド 7 内在性膜タンパク質、プロフィリン-1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ TR
 IM9、トリパータイトモチーフ含有タンパク質 67、TNF 受容体関連因子 1、アルフ
 アクリスタリン A 鎖、有糸分裂チェックポイントセリン/スレオニンプロテインキナーゼ

10

20

30

40

50

BUB1、TATA結合タンパク質関連因子2N、サイクリンF、セントロメアプロテインC、アポトーシスレギュレータBcl-2、2-オキソイソバレレートデヒドロゲナーゼサブユニットベータ、ミトコンドリア、コイリン、ヌクレオプラスミン-3、ホメオボックスタンパク質Hox-A1、セリン／スレオニンプロテインキナーゼChk1、有糸分裂チェックポイントタンパク質BUB3、デオキシリボヌクレアーゼ-1、rRNA 2'-O-メチルトランスフェラーゼフィブリラリン、ヒストンH1.3、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC1、DNA指向RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC2、セントロメア関連タンパク質E、キネシン様タンパク質KIF11、ヒストンH4様タンパク質タイプG、チロシン3-モノオキシゲナーゼ、ABC輸送体、パーミアーゼ／ATP-結合タンパク質、翻訳開始因子IF-1、タンパク質FAN、レティキュロン-4受容体、骨髄細胞核分化抗原、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、高親和性免疫グロブリンガンマFc受容体I、トリプトファン5-ヒドロキシラーゼ1、トリプトファン5-ヒドロキシラーゼ2、分泌性ホスホリパーゼA2受容体、アクアポリンTIP4-1、ヒストンH2BタイプF-S、ヒストンH2AX、ヒストンH2Aタイプ1-C、ATP感受性内方整流カリウムチャネル10、pVII、仮想タンパク質TTV27__gp4、仮想タンパク質TTV25__gp2、アルファ-1Dアドレナリン受容体、アルファ-1Bアドレナリン受容体、パッケージングタンパク質3、仮想タンパク質TTV14__gp2、KRR1小サブユニットプロセスコンポーネントホモログ、ベストロフィン-4、アルファ-2Cアドレナリン受容体、未特性化ORF3タンパク質、レチノイン酸受容体ベータ、レチノイン酸受容体アルファ、B細胞リンパ腫3タンパク質、炭水化物スルホトランスフェラーゼ8、ハーモニン、プロラクチン放出ペプチド受容体、スフィンゴシン1-リン酸受容体1、アシルCoA結合ドメイン含有タンパク質5、ORF1、仮想タンパク質TTMV3__gp2、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim17-B、仮想タンパク質TTV2__gp2、ミエローマ1タンパク質に存在しない(Absent in melanoma 1 protein)、仮想タンパク質TTV28__gp1、仮想タンパク質TTV26__gp2、仮想タンパク質TTV4__gp2、仮想タンパク質TTV28__gp4、中脳星状細胞由来神経栄養因子、仮想タンパク質TTMV7__gp2、仮想タンパク質TTV19__gp2、pORF1、プレヒストン様核タンパク質、仮想タンパク質TTV8__gp4、仮想タンパク質TTV16__gp2、仮想タンパク質TTV15__gp2、ORF2/4タンパク質、P2Xプリン受容体2、膜糖タンパク質E3 CR1-ベータ、D(2)ドーパミン受容体、Toll様受容体9、ホスファチジルコリン輸送タンパク質、転写因子HIVEP2、推定ペプチジルアルギニンデイミナーゼ、60Sリボソームタンパク質L9、インテグリンベータ-4、ケラチン、II型細胞骨格1、クロモグラニン-A、ヒストンH3.1t、電圧依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1D、熱ショック70kDaタンパク質1様、ABC輸送体関連、UDP-N-アセチルグルコサミンピロホスホリラーゼ、タンパク質GREB1、アルド／ケトレダクターゼ、TOM(外膜のトランスロカーゼ)複合体のコンポーネント、エキシヌクレアーゼABC Cサブユニットドメインタンパク質、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ、アリラセタミドデアセチラーゼ様4、ダイニン重鎖10、軸糸、推定ウラシル-DNAグリコシラーゼ、胞子発芽タンパク質PE、テネウリン-1、推定デヒドロゲナーゼ、多糖生合成タンパク質、VCBS、グルタミン酸／アスパラギン酸輸送システムパーミアーゼタンパク質GltK、ノギン、スクレロスチン、HLAクラスI組織適合性抗原、A-30アルファ鎖、HLAクラスI組織適合抗原、A-69アルファ鎖、HLAクラスI組織適合抗原、B-15アルファ鎖、グルタミン酸受容体イオントロピック、NMDA1、NarH、40Sリボソームタンパク質S21、セルロプラスミン、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ、60Sリボソームタンパク質L30、HLAクラスII組織適合性抗原ガンマ鎖、HLAクラスI組織適合性抗原、Cw-6アルファ鎖、HLAクラスI組織適合抗原、Cw-16アルファ鎖、リソソームアルファーマンノシダーゼ、熱ショックタンパク質HSP90-アルファ、ヒストンH3.2、ヒストンH2A.J、電圧依存性T型カルシ

10

20

30

40

50

ウムチャネルサブユニットアルファ-1 G、シンシチン-1、カテリシジン抗菌ペプチド、チューブリンベーター3鎖、ストレス70タンパク質、ミトコンドリア、推定1, 4-アルファグルカン分岐酵素 R v 3 0 3 1、ヌクレアーゼ感受性エレメント結合タンパク質1、補体因子H関連タンパク質1、グルタレドキシン-1、ガンマーエノラーゼ、血小板由来成長因子受容体アルファ、コラーゲンアルファ-1 (V I I I) 鎖、マトリクスメタロプロテイナーゼ-25、インターフェロン調節因子5、シトクロムcオキシダーゼサブユニット7C、ミトコンドリア、熱ショック関連70kDaタンパク質2、システインリッチタンパク質1、NADHデヒドロゲナーゼ [ユビキノ] フラボタンパク質2、ミトコンドリア、グルタチオンS-トランスフェラーゼP、HLAクラスI組織適合性抗原、A-68アルファ鎖、HLAクラスII組織適合性抗原、DMベータ鎖、フルクトースニリン酸アルドラーゼC、ベータ2-ミクログロブリン、シトクロムcオキシダーゼサブユニット5B、ミトコンドリア、熱ショック70kDaタンパク質13、ATPシンターゼタンパク質8、60Sリボソームタンパク質L13a、tRNAヌクレオチジルトランスフェラーゼファミリー酵素、フェレドキシン依存性グルタミン酸シンターゼ2、アルカリホスファターゼ、組織非特異的アイソザイム、SLAMファミリーメンバ5、スリットホモログ3タンパク質、形質転換成長因子ベータ誘導タンパク質ig-h3、マンノース結合タンパク質C、カルパイン1触媒サブユニット、アクチン、ガンマ腸管平滑筋、クレアチンキナーゼM型、タンパク質THEM6、ヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼASH1L、C2カルシウム依存性ドメイン含有タンパク質4A、Ras会合ドメイン含有タンパク質10、肝細胞細胞接着分子、ADAMTS様タンパク質5、HLAクラスII組織適合性抗原、DRB1-15ベータ鎖、アノクタミン-2、ホスホグリセリン酸ムターゼ1、Por分泌系タンパク質porV (Pg27、lptO)、ベータエノラーゼ、受容体抗原A、3-オキソアシル- [アシル-キャリアータンパク質] シンターゼ2、推定熱ショックタンパク質HSP 90-ベータ2、ラディキシン、チューブリンベーター1鎖、液胞タンパク質選別関連タンパク質26A、セリン/スレオニンタンパク質ホスファターゼ5、カタラーゼ、トランスケトララーゼ、タンパク質S100-A1、アルファセントラクチン、チューブリンベーター4A鎖、ベータセントラクチン、推定リン酸化グリセリン酸ムターゼ4、ベータアクチン様タンパク質2、チューブリンベーター4B鎖、ホスホグリセリン酸ムターゼ2、アルファ-インターネキシン、チューブリンベーター2A鎖、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質3、推定熱ショックタンパク質HSP 90-ベータ-3、フルクトース-ビスリン酸アルドラーゼB、タンパク質P、エンドプラスミン、ATPシンターゼサブユニットO、ミトコンドリア、熱ショック70kDaタンパク質6、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、精巣特異的、新生ポリペプチド関連複合体サブユニットアルファ-2、炭酸脱水酵素2、アネキシンA6、E3ユビキチンタンパク質リガーゼRNF13、骨髄由来成長因子、チロシンプロテインホスファターゼ非受容体型基質1、ラミニンサブユニットガンマー1、トリコヒアリン、トロンプスポンジン-2、シアロードヘシン、GTPaseIMAPファミリーメンバ1、C4b結合タンパク質アルファ鎖、電圧依存性アニオン選択性チャネルタンパク質1、ヘモペキシン、補体C5、FYVE、RhogEF及びPHドメイン含有タンパク質2、ハプトグロビン、シトクロムP450 1B1、タイチン、骨髄腫過剰発現遺伝子2タンパク質、脂肪細胞エンハンサー結合タンパク質1、タンパク質グルタミンガンマグルタミルトランスフェラーゼ2、タンパク質トリム21、ADAMTS様タンパク質3、N-アルファ-アセチルトランスフェラーゼ16、NatA補助サブユニット、形質転換成長因子ベーター1、エラスチン、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼA5、プラスチン-2、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーBメンバ1、ヒスタミンH2受容体、伸長因子2、カベオリン-1、Igガンマー2鎖C領域、ロイシンリッチリピートタンパク質を含有する免疫グロブリンスーパーファミリー、40Sリボソームタンパク質S9、プロリル4-ヒドロキシラーゼサブユニットアルファ-1、小胞体-ゴルジ中間コンパートメントタンパク質1、テトラネクチン、セリンプロテアーゼHTRA1、異種核リボヌクレオタンパク質A1、ホスデューシン様タンパク質3、Igラムダ鎖V-VI領域EB4、フィブロネク

10

20

30

40

50

チンタイプⅡⅡドメイン含有タンパク質 1、ケラチン、タイプⅡⅡ細胞骨格 2 表皮、フェリチン重鎖、Y ボックス結合タンパク質 3、補体 C 4-B、HLA クラスⅡ組織適合抗原、Cw-15 アルファ鎖、HLA クラスⅡ組織適合抗原、B-42 アルファ鎖、コラーゲンアルファ-1 (V) 鎖、HLA クラスⅡ組織適合抗原、B-73 アルファ鎖、内在性膜タンパク質 2B、リソソーム関連膜糖タンパク質 3、プロテオグリカン 4、リボソームタンパク質 S 6 キナーゼアルファ-6、メタロプロテイナーゼ阻害剤 2、HLA クラスⅡ組織適合抗原、DRB 1-12 ベータ鎖、ATP 感受性内方整流カリウムチャンネル 15、ビタミン D 結合タンパク質、オステオポンチン、デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ末端相互作用タンパク質 2、嗅覚受容体 5K 4、ミオシン軽鎖キナーゼ 2、骨格／心筋、非 P O U ドメイン含有オクタマー結合タンパク質、ユビキリン-2、HLA クラスⅡ組織適合抗原、B-51 アルファ鎖、マイナー組織適合抗原 H 13、グリコホリン-C、好酸球カチオン性タンパク質、SWI/SNF 複合体サブユニット S M A R C C 2、マクロファージマンノース受容体 1、tRNA スプライシングリガーゼ R t c B ホモログ、レチキュロカルビン-2、異種核リボヌクレオタンパク質 L、40S リボソームタンパク質 S 30、コラーゲンアルファ-3 (V I) 鎖、マトリックスメタロプロテイナーゼ-14、アンチトロピンⅡⅡ、60S リボソームタンパク質 L 10 a、レチノール結合タンパク質 4、異種核リボヌクレオタンパク質 R、リトスタチン-1-アルファ、R e t フィンガタンパク質様 2、亜鉛アルファ-2-糖タンパク質、カルボキシペプチダーゼ Q、HLA クラスⅡ組織適合性抗原、B-56 アルファ鎖、コンドロアドヘリン、システインリッチタンパク質 2、プロサポシン、補体成分 C 9、アポリポタンパク質 C-ⅡⅡ、プロトカドヘリン-16、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー B メンバ 4、ガラクトキナーゼ、補体因子 H、未特性化タンパク質 Y E L 0 1 4 C、グリセロホスホコリンホスホジエステラーゼ G P C P D 1、棘皮動物微小管関連タンパク質様 6、又は前記自己抗原の断片、変異体、若しくは誘導体、又はその任意の組合せ。

10

20

30

40

50

【0112】

アレルゲン

更に好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子（好ましくは RNA）は、その少なくとも 1 つのコード領域において、アレルゲンに由来する少なくとも 1 つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする。

【0113】

「アレルゲン」とは、アレルギー、典型的には、吸入、摂取、注射、又は皮膚接触によって導入される（以前に遭遇した）異物に対する身体の異常な免疫反応を誘発する任意の物質、特にタンパク質又はペプチドである。

【0114】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の少なくとも 1 つのコード領域によってコードされる前記少なくとも 1 つの抗原ペプチド又はタンパク質は、以下に由来する又は選択されるアレルゲンに由来することができる。即ち、アレルゲン P e n n 18、抗原名、A r a h 2.01 アレルゲン、T 細胞によって認識されるメラノーマ抗原 1、非特異的脂質輸送タンパク質前駆体 (L T P) (アレルゲン M a l d 3)、オボアルブミン、パルブアルブミンベータ、花粉アレルゲン L o l p V A 前駆体、花粉アレルゲン P h l p 5 b 前駆体、p r u p 1、花粉アレルゲン P h l p 5 a、D e r p 1 アレルゲン前駆体、花粉アレルゲン K B G 60 前駆体、主要アレルゲン T u r c 1-ターボコーナッツ (T u r b o c o r n u t u s)、ダニ群 2 アレルゲン L e p d 2 前駆体、L e p D 2 前駆体、主要ラテックスアレルゲン H e v b 5、主要アレルゲン C o r a 1.0401、主要花粉アレルゲン A r t v 1 前駆体、主要花粉アレルゲン B e t v 1-A、ベータラクトグロブリン前駆体、アルファアミラーゼ阻害剤 0.28 前駆体 (C I I I) (W M A I-1)、グループ V アレルゲン P h l p 5.0203 前駆体、ポリガラクトツロナーゼ前駆体、花粉アレルゲン P h l p I、D e r f 2 アレルゲン、推定非特異的脂質輸送タンパク質 2 前駆体、毒アレルゲン 5 前駆体、花粉アレルゲン P h l p 1 前駆体、グループ V アレルゲン、鎖

A、カルシウム結合花粉アレルゲンの結晶構造 Phl P 7 (ポルカルシン) At 1.75 Angstrom、Tri r 2 アレルゲン、病因関連タンパク質前駆体、グロビン CTT-III 前駆体、主要アレルゲン Alt a 1、13S グロブリン種子貯蔵タンパク質 3 前駆体 (レグミン様タンパク質 3) (アレルゲン Fag e 1)、Lit v 1 トロポミオシン、ゴム伸長因子タンパク質、オボムコイド前駆体、小ゴム粒子タンパク質、Mag 3、アレルゲン Ara h 1、クローン P41B 前駆体、13S グロブリン種子貯蔵タンパク質 1 前駆体 (レグミン様タンパク質 1)、花粉アレルゲン Lol p 1 前駆体、主要花粉アレルゲン Jun a 1 前駆体、スギ塩基性タンパク質前駆体、プロフィリン、グロビン CTT-IV 前駆体、アルカリ性セリンプロテアーゼ、グリシニン、コングルチン-7 前駆体、2S タンパク質 1、グロビン CTT-VI 前駆体、リボヌクレアーゼミトギリ前駆体、主要花粉アレルゲン Cyn d 1、メラノサイト刺激ホルモン受容体、P34 推定チオールプロテアーゼ前駆体、ビシリン様タンパク質、主要アレルゲン Equ c 1 前駆体、主要アレルゲン Bet v 1、主要アレルゲン Can f 1 前駆体、Bd 30K (34kDa 成熟種子タンパク質)、主要花粉アレルゲン、主要花粉アレルゲン Hol l 1 前駆体、カップカゼイン前駆体、主要アレルゲン Dau c 1 / 1、ストレス誘発タンパク質 SAM22、主要アレルゲン Api g 1、グリシニン G2 前駆体、アレルゲン Ara h 3 / Ara h 4、Der f 1 アレルゲン、ペプチダーゼ 1 前駆体 (ダニグループ 1 アレルゲン Eur m 1) (アレルゲン Eur m I)、オリジン前駆体、アルファ S1 カゼイン、主要花粉アレルゲン Cha o 1 前駆体、非特異的脂質輸送タンパク質 1、コラーゲン、I 型、アルファ 2、Der P 1、ペプチダーゼ 1 前駆体 (主要ダニ糞便アレルゲン Der p 1) (アレルゲン Der p I)、花粉アレルゲン Bet v 1、ホスホリパーゼ A2 前駆体、ダニ群 2 アレルゲン Der p 2、アレルゲン Mag、主要尿タンパク質前駆体、主要アレルゲン I ポリペプチド鎖 2 前駆体、Pen a 1 アレルゲン、Fag e 1、血清アルブミン前駆体、花粉アレルゲン Amb a 3、推定アルファ-アミラーゼ阻害剤 0.28、アルブミン種子貯蔵タンパク質、2S 硫黄リッチ種子貯蔵タンパク質前駆体 (アレルゲン Ber e 1)、種子貯蔵タンパク質 SSP2、プロヘベイン前駆体、花粉アレルゲン、Der p 2 アレルゲン前駆体、2S 種子貯蔵タンパク質 1 前駆体、プロヘベイン、2s アルブミン、主要アレルゲン I、ポリペプチド鎖 1、主要アレルゲン I ポリペプチドチェーン 1 前駆体、Cry j IB 前駆体、ダニグループ 2 アレルゲン Der f 2 前駆体、ベータカゼイン前駆体、Lep D 2 アレルゲン前駆体、アレルゲン Cry j 2 (花粉アレルゲン)、KIAA1224 タンパク質、疎水性種子タンパク質、アレルゲン Bos d 2 前駆体、アレルゲン II、ダニグループ 2 アレルゲン Der p 2 前駆体、ダニアレルゲン Blo t 5、ペプチダーゼ 1 前駆体 (主要ダニ糞便アレルゲン Der f 1) (アレルゲン Der f I)、Par j、Can f I、花粉アレルゲン Lol p 2-A (Lol p II-A)、パラミオシン、アルファ-S2-カゼイン前駆体、P34 推定チオールプロテアーゼ、ベータラクトグロブリン、主要アレルゲン Phl p 5、鎖 A、1.4 オングストロームの解像度で洗練された異なるリガンド状態のエリスロクルオリンの構造 (Structure Of Erythrocrucorin In Different Ligand States Refined At 1.4 Angstroms Resolution)、グロビン CTT-VIII、主要アレルゲン Asp f 2 前駆体、トロポミオシン、コアタンパク質 [B 型肝炎ウイルス]、オメガグリジン貯蔵タンパク質、アルファ/ベータグリジン AV、グループ 14 アレルゲンタンパク質、花粉アレルゲン Amb a 1.1 前駆体、グリシニン G1 前駆体、花粉アレルゲン Amb a 2 前駆体、Cry j 1 前駆体、アレルゲン Ziz m 1、グリシンリッチ細胞壁構造タンパク質 1.8 前駆体、推定ペクチン酸リアーゼ 17 前駆体、ペクチン酸リアーゼ、ペクチン酸リアーゼ前駆体、推定ペクチン酸リアーゼ 18 前駆体、主要アレルゲンベータラクトグロブリン、主要アレルゲン Mal d 1、アルファ-S1-カゼイン前駆体、2S 種子貯蔵タンパク質 1、プレクトロウイルス spv1-r8a2b orf 14 膜貫通タンパク質、アレル

10

20

30

40

50

ゲンI/a、アレルゲンCr-P I、推定非特異的脂質輸送タンパク質1、Cr-P I I
 アレルゲン、メラノーマ抗原gp100、アルファラクトアルブミン前駆体、鎖A、ア
 ルファラクトアルブミンの異常部分構造 (Anomalous Substructure Of Alpha-Lactalbumin)、ピロスリン-1前駆体 (主要アレ
 ルゲンMyrp1) (Myrp I)、花粉アレルゲンLolp3 (Lolp
 I I I)、リボカリン1 (涙プレアルブミン)、主要花粉アレルゲンCupa1、メ
 ラニン細胞タンパク質Pmel17前駆体、主要ハウスダストアレルゲン、非特異的脂
 質輸送タンパク質1 (LTP1) (主要アレルゲンPrud3)、非特異的脂質伝
 達タンパク質1 (LTP1) (主要アレルゲンPruar3)、花粉アレルゲンL
 olp1、アルファグリアジン、Cr-P I I、アルブミン、アルファ-S1-カゼ
 イン、主要アレルゲンI、リボヌクレアーゼ・ミトギリン、ベーターカゼイン、UA3 認
 識アレルゲン、2S硫黄リッチ種子貯蔵タンパク質1、アンネームタンパク質製品 (un
 named protein product)、ポリガラクトツロナーゼ、主要アレルゲ
 ンPruav1、Derp1アレルゲン、リアーゼアレルゲン、主要花粉アレ
 ルゲンBetv1-F/I、ガンマーグリアジン前駆体、5-ヒドロキシトリプタミン
 受容体2C (5-HT-2C) (セロトニン受容体2C) (5-HT2C) (5-HTR
 2C) (5HT-1C)、オメガ-5グリアジン、エノラーゼ1 (2-ホスホグリセリン
 酸デヒドラターゼ) (2-ホスホ-D-グリセリン酸ヒドロリアーゼ)、推定非特異的
 脂質輸送タンパク質、アレルゲンSina1、グルテニン、低分子量サブユニット前駆
 体、主要ピーナッツアレルゲンAraH1、mal d3、真核生物翻訳開始因子
 3サブユニットD、チロシナーゼ関連タンパク質2、PC4及びSFRS1相互作用タン
 パク質、RAD51様1アイソフォーム1、抗菌ペプチド2、プロテアソームサブユニッ
 トアルファタイプ3、ニューロフィラメント重ポリペプチド (NF-H) (ニューロフィ
 ラメントトリプレットHタンパク質) (200kDaニューロフィラメントタンパク質)
 、スーパーオキシドジスムターゼ、主要花粉アレルゲンCor a1アイソフォーム5
 、6、11、16、チェリーアレルゲンPRUA1、アレルゲンAspf4前駆体、
 鎖A、主要ハウスダストダニのアレルゲンDerP2、Nmr、10構造の三次構造
 (Tertiary Structure Of The Major House D
 ust Mite Allergen DerP2, Nmr, 10 Struct
 ures)、RNA結合タンパク質NOB1、デルマタン硫酸エピメラーゼ前駆体、T細
 胞によって認識される扁平上皮癌抗原3、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラー
 ゼB前駆体、推定グリコシダーゼcrf1、鎖A、バーチ花粉プロフィリン、プロフィリ
 ン-1、アベニン前駆体 (クローンpAv122)-エンバク (oat)、ガンマ3アベ
 ニン、コエリアック免疫反応性タンパク質2、CIP-2、プロラミン2 {N-末端}、
 アベニンガンマ-3-小ネイキッドエンバク (断片)、主要花粉アレルゲンOlee
 1、シトクロムP4503A1、Olee1タンパク質、Olee1.010
 2タンパク質、Derf2、GroEL様シャペロニン、主要アレルゲンArah1
 、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ、ベーター-1,3-グルカナーゼ様タンパク質
 、Ara h1アレルゲン、主要アレルゲンAlta1前駆体、Bla g4ア
 レルゲン、Per a4アレルゲン変異体1、Lyc e2.0101、ペクチン酸
 リアーゼ2、アレルゲン、仮想タンパク質、ペクチン酸リアーゼP59、花粉アレルゲン
 Amb a1.4、パタチン-2-クラス1、カルシウム結合タンパク質、ビシリン
 種子貯蔵タンパク質、主要アレルギー性タンパク質Mal f4、pelタンパク質、熟
 成関連ペクチン酸リアーゼ、ペクチン酸リアーゼ/Ambアレルゲン、Betv4、
 ポルカルシン Betv4、ダニアレルゲンDerf6、アレルゲンAlta
 2、細胞外エラスチン分解性メタロプロテイナーゼ、ペクチン酸リアーゼ様タンパク質、
 ペクチン酸リアーゼE、プロフィリン-2、ベノムアレルゲン5、ククミシン、推定ペル
 オキシレドキシン、推定ペクチン酸リアーゼ前駆体、血清アルブミン、花粉アレルゲンP
 hlp11、セリン (又はシステイン) プロテイナーゼ阻害剤、クレードB (オボア
 ルブミン)、メンバ3、アレルゲンBla g4前駆体 (Bla gIV)、アレル

10

20

30

40

50

ゲン Pen n 13、ヒアルロニダーゼA、ペクチン酸リアーゼホモログ、推定アレ
 ルゲンCup A 1、主要花粉アレルゲンJun v 1、推定アレルゲンjun o
 1、花粉アレルゲンAmb a 1. 2、推定ペクチン酸リアーゼ13、P8タンパク質
 、シトクロムc、グルカンエンドー1, 3-ベータ-グルコシダーゼ、基本的な液胞アイ
 ソフォーム、13Sグロブリン、ベータ-1, 3-グルカナーゼ、ベータ-1, 3-グル
 カナンゼ、グルテニン、高分子量サブユニットDX5前駆体、X型HMWグルテニン、グ
 ルテニン、高分子サブユニットDX5、高分子量グルテニンサブユニット1Dx2. 1、
 高分子量グルテニンサブユニット、11Sグロブリン様タンパク質、種子貯蔵タンパク質
 、アルファ-L-Fucp-(1->3)-[アルファ-D-Manp-(1->6)-
 [ベータ-D-Xylp-(1->2)]-ベータ-D-Manp-(1->4)-ベ
 ータ-D-Glc pNAc-(1->4)]-D-Glc pNAc、ベータカゼインB、タ
 イプ1非特異的脂質輸送タンパク質前駆体、Fas AMA、カス
 パーゼ-8前駆体、H抗原糖タンパク質、H抗原gl、熱ショックタンパク質HSP 9
 0-ベータ、ジヒドロリポアミドS-アセチルトランスフェラーゼ(ピルビン酸デヒドロ
 ゲナーゼ複合体のE2成分)、アイソフォームCRA__a、グループVアレルゲンPhl
 p 5. 0103前駆体、Phl p6アレルゲン前駆体、グループVアレルゲンPhl
 p 5、主要花粉アレルゲンPhl p 4前駆体、花粉アレルゲンPhl p V、P
 hl p 3アレルゲン、花粉アレルゲンPhl p I前駆体、鎖A、Phl P 1の
 結晶構造、主要チモシーグラス花粉アレルゲン、花粉アレルゲンPhl p 4、プロフ
 ィリン-3、プロフィリン-2/4、花粉アレルゲンPhl p 2、Phl p6 I
 gE結合断片、Phl p5、鎖N、Phl P 6の結晶構造、亜鉛と共結晶化した主要
 チモシーグラス花粉アレルゲン、グループVアレルゲンPhl p 5. 0206前駆体
 、アレルゲン性タンパク質、主要アレルゲンAni s 1、アレルゲンAna o 2
 、ENSP様タンパク質、BW 16kDaアレルゲン、アルファ2(I)コラーゲン、
 コラーゲナ2(I)、タイプ1コラーゲンアルファ2、Cyn d 1、主要花粉アレ
 ルゲンAln g 1(アレルゲンAln g I)、アレルゲンLen c 1. 01
 01、ガラクトマンナン、アスパラギン酸プロテアーゼBla g 2、アルコールデヒ
 ドロゲナーゼ、脂質輸送タンパク質前駆体、アルファ/ベータグリジン前駆体、Der
 f 7アレルゲン、Der p 7アレルゲンポリペプチド、非特異的脂質輸送タンパク
 質、主要アレルゲンIポリペプチド鎖1、プルニン1前駆体、プルニン2前駆体、11S
 レグミンタンパク質、Ara h 7アレルゲン前駆体、ビシリン様タンパク質前駆体、
 アレルゲンAra h 6、パルブアルブミン様2、パルブアルブミン1、カゼインカップ、
 リボソーム生合成タンパク質LAS1L、Pen c 1、SchS21タンパク質、不
 活性ヒアルロニダーゼB、Mup1タンパク質、マクロファージ遊走阻害因子、真核生物
 翻訳開始因子2サブユニット3、CR2/CD21/C3d/エプスタイン・バーウィル
 ス受容体前駆体、DNAトポイソメラーゼ2-アルファ、花粉アレルゲンCyn d 2
 3、主要アレルゲンBla g 1. 02、ペクチンメチルエステラーゼアレルゲン性タ
 ンパク質、主要アレルゲンPha a 5アイソフォーム、2Sアルブミン種子貯蔵タン
 パク質、アルデヒドデヒドロゲナーゼ(NAD+)、花粉アレルゲンPoap 5、B
 la g 1. 02変異体アレルゲン、部分的、主要花粉アレルゲンLol p 5b、
 アレルゲンBla g 6. 0301、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、推定マン
 ニトールデヒドロゲナーゼ、花粉アレルゲンLol p 4、アスパラギン酸プロテアー
 ぜpep1、エノラーゼ、IgE結合タンパク質、マイナーアレルゲンAlt a 5、
 HDMアレルゲン、鎖A、Mbp-Der Pの結晶構造7融合タンパク質(Cryst
 al Structure Of An Mbp-Der P 7 Fusion Pro
 tein)、アレルゲンBla g 6. 0201、主要アレルゲンBla g 1. 0
 101、アルファアミラーゼ、マイナーアレルゲン、リボソームタンパク質P2、メタロ
 プロテアーゼ(MEP)、オートファジーセリンプロテアーゼAlp2、アレルギー性イ
 ソフラボンレダクターゼ様タンパク質Bet v 6. 0102、鎖A、抗体とアレルゲ
 ンBla G 2の複合体の結晶構造(Crystal Structure Of T

10

20

30

40

50

he Complex Of Antibody And The Allergen Bla G 2)、マイナーアレルゲン、チオレドキシン Trx A、エノラーゼ、アレルゲン Cla h 6、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、分子シャペロン及びアレルゲン Mod-E/Hsp90/Hsp1、主要アレルゲン Asp F2、ダニアレルゲン Der p 3、鎖B、アスペルギルス・フミガーツス Mnsod の結晶構造 (Crystal Structure Of Aspergillus Fumigatus Mnsod)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST クラス-シグマ) (主要アレルゲン Bla g 5)、マイナーアレルゲン Cla h 7、未知タンパク質、アレルギー性セラトプラタニン Asp F13、art v 2 アレルゲン、ポルカルシン A ln g 4、主要アレルゲン及び細胞毒 Asp F1、花粉アレルゲン Que a 1 アイソフォーム、トリプシン様セリンプロテアーゼ、ダニグループ6アレルゲン Der p 6、アレルゲン Asp F7、細胞壁タンパク質 Phi A、60 kDa アレルゲン Der f 18p、hsp70、Sal k 3 花粉アレルゲン、酸性リボソームタンパク質 P2、鎖B、クラドスポリウムハーバルムからの Nadp 依存マンニトールデヒドロゲナーゼの結晶構造 (Crystal Structure Of The Nadp-Dependent Mannitol Dehydrogenase From Cladosporium Herbarum.)、Art v 3.0301 アレルゲン前駆体、60S リボソームタンパク質 L3、Der p 20 アレルゲン、花粉アレルゲン Sal k 1、Per a 6 アレルゲン、ゲルソリン様アレルゲン Der f 16、鎖A、主要ネコアレルゲン Fel D 1 の四量体形態の構造特性 (Structural Characterization Of The Tetrameric Form Of The Major Cat Allergen Fel D 1)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、Fel d 4 アレルゲン、主要花粉アレルゲン Dac g 4、グループI アレルゲン Ant o I (形態1)、花粉、アレルゲン Bla g 6.0101、シスタチン、ダニアレルゲン Der p 5、アレルゲン Fra e 1、アレルゲン Asp F4、主要抗原様タンパク質、PR5 アレルゲン Cup s 3.1 前駆体、熱ショックタンパク質、アレルゲン前駆体、アルギニンエステラーゼ前駆体、Sal k 4 花粉アレルゲン、60S 酸性リボソームタンパク質 P1、花粉アレルゲン Jun o 4、ポルカルシン Cyn d 7、グループI 花粉アレルゲン、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ/シクロフィリン、推定、プロフィリン2、花粉アレルゲン Cyn d 15、Der f 13 アレルゲン、Can f 2、ペルオキシソーム様タンパク質、ペプチジル-プロリルイソメラーゼ (シクロフィリン)、MHC クラスII 抗原、BETV 4 タンパク質、主要花粉アレルゲン Pla l 1、ペプチダーゼ、MPA3 アレルゲン、オオバコ花粉主要アレルゲン、Pla l 1.0103、主要アレルゲン Bla g 1.0101、部分的、花粉アレルゲン Amb p 5a、Der f 16 アレルゲン、花粉アレルゲン Dac g 2、IgE 結合タンパク質 C 末端断片 (148 AA)、花粉アレルゲン Dac g 3、PPIase、rAsp f 9、ダニアレルゲン Der p 7、チオレドキシン、ヒドロラーゼ、主要花粉アレルゲン Pha a 1、Der p 13 アレルゲン、鎖B、Der P 2 のX線構造、主要ハウスダストダニアレルゲン、オレオシン3、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ、鎖A、主要ハウスダストダニアレルゲンの結晶構造、Der f 2、鎖A、主要アレルゲン結晶構造、ゴキブリ由来の Bla G 4、Amb a 1 様タンパク質、D型LMWグルテニンサブユニット、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ2、酸性 Cyn d 1 イソアレルゲンアイソフォーム4前駆体、アルブミン種子貯蔵タンパク質前駆体、チロシン3-モノオキシゲナーゼアイソフォームb、N糖タンパク質、FAD 結合オキシドレクターゼ BG60、Blo t 21 アレルゲン、ユビキチンD、ヌクレオポリン Nup37、非POUDメイン含有オクタマー結合タンパク質、転写伸長因子 SPT 5、主要アレルゲン Mal d 1 (Ypr10 タンパク質)、セルピン Z2B、Pas n 1 アレルゲン前駆体、アルギニンキナーゼ、Lit v 3 アレルゲンミオシン軽鎖、筋小胞体カルシウム結合タンパク質、ベータコングリシニンのアルファサブユニット、

10

20

30

40

50

ブルニン、アレルゲンCry j 2、プレキシシンA4、非特異的脂質輸送タンパク質、
 低分子量グルテニンサブユニット前駆体、ガンマグリアジン、GATA-1のフレンド（
 friend of GATA-1）、ウィルムス腫瘍タンパク質、ユビキチン結合酵素
 E2 C、脂肪酸シンターゼ、ヒストンH4、フルクトースビスホスファートアルドラ
 ゼA、オキシドレダクターゼ、ラクトグロブリンベータ、免疫グロブリンガンマ3重鎖定
 常領域、Phlp5前駆体、ダストダニアレルゲン前駆体、熱ショックタンパク質70、
 主要アレルゲンIポリペプチド鎖2、アルファラクトアルブミン前駆体タンパク質、3
 0kDa花粉アレルゲン、グループ5アレルゲン前駆体、グループ1アレルゲンDac
 g 1.01前駆体、未特性化タンパク質、未知チモシーグラスタンパク質、カップカゼ
 イン、アルファS1カゼイン、SXPRAL-2ファミリタンパク質、リポカリン1前
 駆体、アルファプロチオニン、主要アレルゲンBet v 1.01A、P2タンパク質
 、オスモチン、主要ピーナッツアレルゲンAra H 2、Der f 3アレルゲン、
 コングルチン、Ara h 6アレルゲン、カテリシジン抗菌ペプチド、コリンエステラ
 ーゼ、Per 2アレルゲン、顎下腺アンドロゲン調節タンパク質3B、キチナーゼ、部
 分的、アレルゲンCan f 4前駆体、Can f 4変異体アレルゲン前駆体、新生
 ポリペプチド関連複合体サブユニットアルファ-2、ポルカルシンPhlp 7（カル
 シウム結合花粉アレルゲンPhlp 7）（P7）、Der p IIAアレルゲン、主
 要アレルゲンAra h 1、アレルゲンAra h 2.02、脂肪酸結合タンパク質、
 グルタミン酸受容体、グリシニンA3B4サブユニット、プロフィリンイソアレルゲン2
 、花粉アレルゲンAmb p 5b、カルシウム結合タンパク質イソアレルゲン2、カル
 シウム結合タンパク質イソアレルゲン1、システインプロテアーゼ、プロフィリンイソ
 アレルゲン1、Art v 1前駆体ブタクサホモログ、Amb p 5、Art v 1
 のブタクサ（ragweed）ホモログ（アイソフォーム1）、部分的、抗原E、推定ペ
 クチン酸リアーゼ前駆体、部分的、花粉アレルゲンAmb a 5、Amb p Vアレ
 ルゲン、ヘモシアニンサブユニット6、主要花粉アレルゲンCha o 2、トリコヒア
 リン、アスパルチルエンドペプチダーゼ、NCRA10、アレルゲンbla g 8、ビ
 テロジェニン、NCRA3、NCRA4、アレルゲンBla g 3アイソフォーム2前
 駆体、部分低、NCRA2、NCRA13、NCRA8、NCRA1、Bla g 11
 、活性化プロテインキナーゼC様の受容体（receptor for activat
 ed protein kinase C-like）、NCRA5、NCRA14、トリ
 オースリン酸イソメラーゼ、NCRA12、NCRA7、NCRA11、トリプシン、
 トリオースリン酸イソメラーゼ、部分的、NCRA6、構造タンパク質、NCRA15、
 NCRA9、NCRA16、Der f 4アレルゲン、Der f 5アレルゲン、P
 hlp6アレルゲン、Der f Gal d 2アレルゲン、Der p__19830
 、グルコシルセラミダーゼ、カルボキシペプチダーゼ、Der f 8アレルゲン、部
 分的、フルクトースニリン酸アルドラゼ、ATPシンターゼ、Der f Alt a
 10アレルゲン、グルタミンシンテターゼ、Der p__c23425、ミオシン、Der
 f 8アレルゲン、Lyt FM、Der f 11アレルゲン、セリンプロテアーゼ、グ
 ルタチオントランスフェラーゼmu、トリオースリン酸イソメラーゼ、ユビキノール
 シトクロムcレダクターゼ結合タンパク質様タンパク質、フェ
 リチン、イソメラーゼ、フィラミンC、Der p 5、Mag 44、部分的、毒、筋肉
 特異的タンパク質、Der f 5.02アレルゲン、Mag 44、Der p__c214
 62、グループ18アレルゲンタンパク質、Der f__c9409、ナピン型2Sアルブ
 ミン1前駆体、ナピン型2Sアルブミン3、イソフラボンレダクターゼ様タンパク質CJ
 P-6、ペクチン酸リアーゼ1、アレルゲンCry j 2、部分的、主要アレルゲンD
 au c 1、フィラミンC、推定、Pis v 5.0101アレルゲン11Sグロブ
 リン前駆体、Pis v 5、48-kDa糖タンパク質前駆体、ビシリン、又は前記ア
 レルゲンのいずれかの変異体、断片、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せ。

【0115】

シグナルペプチド（SIG）

10

20

30

40

50

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、少なくとも1つのシグナルペプチドを更にコードする。

【0116】

「シグナルペプチド」（シグナル配列、ターゲティングシグナル、局在化シグナル、局在化配列、輸送ペプチド、リーダー配列、又はリーダーペプチドと呼ぶこともある）は、通常、短い（5～30アミノ酸長）N末端ペプチドである。

【0117】

好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1つのシグナルペプチドをコードする核酸配列は、少なくとも1つのIRST_{epm}由来アミノ酸配列又は少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする核酸配列に（インフレームで）融合されることができる。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の発現は、好ましくは、（任意に適切なペプチドリinkerを介して）前記IRST_{epm}由来アミノ酸配列及び／又は前記抗原性タンパク質又はペプチドに結合した前記少なくとも1つのシグナルペプチドを含む融合タンパク質をもたらす得る。前記更なるアミノ酸配列は、抗原性ペプチド又はタンパク質を原形質膜に向けることが好ましく、抗原性ペプチド又はタンパク質は、TMDメインを介して固定され、MHCクラスI、より好ましくはMHCクラスIプロセシングコンパートメントにリサイクルされ、MHCクラスI及び好ましくはMHCクラスIIの両方の提示の向上をもたらす。シグナルペプチドは、好ましくは、画定された細胞コンパートメント（内）に、特に原形質膜の外側への抗原構築物の輸送を媒介又は支持することが想定される。

【0118】

一般に、本発明では、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる抗原融合タンパク質において、本明細書に記載のシグナルペプチドのいずれかと、抗原性ペプチド又はタンパク質のいずれか、IRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列のいずれか、及びlinkerのいずれかとの、適切な順序での組合せが想定される。

【0119】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、以下の表4に示されるシグナルペプチドから選択される少なくとも1つのシグナルペプチド、又は、前記シグナルペプチドのいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体をコードすることができる。

【0120】

【表4-1】

表4：シグナルペプチド

#	UniProt 識別子	略称	タンパク質名	アミノ酸 位置	配列 番号 (AA)	全長	遺伝子名	配列番号 野生型及び 最適化 核酸配列
76	P14207	FOLR2	葉酸受容体ヘーテ(FRヘーテ)(葉酸受容体2)(葉酸受容体、胎児/胎盤)(胎盤葉酸結合タンパク質)(FBP)	1-16	1	255	FOLR2	209, 417, 625, 833, 1041, 1249, 1457, 1665, 1873, 2081, 2289, 2497, 2705

【0121】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

77	O75787	RENIR	レニン受容体(ATPase H(+)-輸送リソソームアキセサリタンパク質 2)(ATPase H(+)-輸送リソソーム相互作用タンパク質 2)(ER 局在 I 型膜貫通アミノ酸輸送因子 10)(N14F)(レニン/アンギオテンシン受容体)(液胞 ATP シンターゼ 膜セクター関連タンパク質 M8-9)(ATP6M8-9)(V-ATPase M8.9 サブユニット)	1-16	2	350	ATP6AP2 ATP6IP2 CAPER ELDF10 HT028 MSTP009 PSEC0072	210, 418, 626, 834, 1042, 1250, 1458, 1666, 1874, 2082, 2290, 2498, 2706
78	P07359	GP1BA	血小板糖タンパク質 Ib アルファ鎖(GP-Ib アルファ)(GP1b-アルファ)(GP1bA)(糖タンパク質 Ib アルファ)(抗原 CD42b-アルファ)(CD 抗原 CD42b)[糖リコリシンに切断]	1-16	3	652	GP1BA	211, 419, 627, 835, 1043, 1251, 1459, 1667, 1875, 2083, 2291, 2499, 2707
79	P08637	FCG3A	低親和性免疫グロブリン Gc 領域受容体 III-A(CD16a 抗原)(Fc-γ3R III-アルファ)(Fc-γ3R III)(Fc-γ3R IIIa)(FcR III)(FcR IIIa)(FcR-10)(IgG Fc 受容体 III-2)(CD 抗原 CD16a)	1-16	4	254	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	212, 420, 628, 836, 1044, 1252, 1460, 1668, 1876, 2084, 2292, 2500, 2708
808 1	P07237	PDIA1	タンパク質シスプロテオソーム(PI)(EC 5.3.4.1)(細胞性甲状腺ホルモン結合タンパク質)(プロリン 4-ヒド록シラーゼ サブユニットヘクター)(p55)	1-17	5	508	P4HB ERBA2L PDI PDIA1 PO4DB	213, 421, 629, 837, 1045, 1253, 1461, 1669, 1877, 2085, 2293, 2501, 2709
82	O60911	CATL2	カテプシン L2(EC 3.4.22.43)(カテプシン U)(カテプシン V)	1-17	6	334	CTSV CATL2 CTSL2 CTSU UNQ268/PRO 305	214, 422, 630, 838, 1046, 1254, 1462, 1670, 1878, 2086, 2294, 2502, 2710
83	P20138	CD33	骨髄細胞表面抗原 CD33(シアル酸結合 Ig 様レクチン 3)(Siglec-3)(gp67)(CD 抗原 CD33)	1-17	7	364	CD33 SIGLEC3	215, 423, 631, 839, 1047, 1255, 1463, 1671, 1879, 2087, 2295, 2503, 2711
848 5	P27797	CALR	カルレチキュリン(CRP55)(カルレクチン)(小胞体常駐タンパク質 60)(ERp60)(HACBP)(grp60)	1-17	8	417	CALR CRTC	216, 424, 632, 840, 1048, 1256, 1464, 1672, 1880, 2088, 2296, 2504, 2712
86	P10747	CD28	T 細胞特異的表面糖タンパク質 CD28(TP44)(CD 抗原 CD28)	1-18	9	220	CD28	217, 425, 633, 841, 1049, 1257, 1465, 1673, 1881, 2089, 2297, 2505, 2713
87	O75487	GPC4	グリコリピン-4(K-グリコリピン)[分泌型グリコリピン-4 に切断]	1-18	10	556	GPC4 UNQ474/PRO 937	218, 426, 634, 842, 1050, 1258, 1466, 1674, 1882, 20920, 2298, 2506, 2714
888 9	P07996	TSP1	トロンボスポンジン-1	1-18	11	1170	THBS1 TSP TSP1	219, 427, 635, 843, 1051, 1259, 1467, 1675, 1883, 2091, 2299, 2507, 2715
90	P22748	CAH4	炭酸脱水酵素 4(EC 4.2.1.1)(炭酸脱水酵素 IV)(炭酸脱水酵素 IV)(CA-IV)	1-18	12	312	CA4	220, 428, 636, 844, 1052, 1260, 1468, 1676, 1884, 2092, 2300, 2508, 2716
91	Q15762	CD226	CD226 抗原(DNAX アクセサリ分子 1)(DNAM-1)(CD 抗原 CD226)	1-18	13	336	CD226 DNAM1	221, 429, 637, 845, 1053, 1261, 1469, 1677, 1885, 2093, 2301, 2509, 2717

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

929 3	P30273	FCERG	高親和性免疫グロブリンイグM受容体サブユニットガンマ(Fc受容体ガンマ鎖)(FcRガンマ)(Fc-イグM RIガンマ)(IgE Fc受容体サブユニットガンマ)(FcεRIガンマ)	1-18	14	86	FCER1G	222, 430, 638, 846, 1054, 1262, 1470, 1678, 1886, 2094, 2302, 2510, 2718
94	P38570	ITAE	インテグリンα ₅ β ₁ -E(HML-1抗原)(インテグリンα ₅ β ₁ -IEL)(粘膜リンパ球1抗原)(CD抗原CD103)(インテグリンα ₅ β ₁ -E軽鎖;インテグリンα ₅ β ₁ -E重鎖に切断)	1-18	15	1179	ITGAE	223, 431, 639, 847, 1055, 1263, 1471, 1679, 1887, 2095, 2303, 2511, 2719
95	Q01638	ILRL1	インターロイキン-1受容体様1(タンパク質ST2)	1-18	16	556	IL1RL1 DER4 ST2 T1	224, 432, 640, 848, 1056, 1264, 1472, 1680, 1888, 2096, 2304, 2512, 2720
96	Q9NZQ7	PD1L1	プログラム細胞死1リガント1(PD-L1)(PDCD1リガント1)(プログラム細胞死リガント1)(B7ホモログ1)(B7-H1)(CD抗原CD274)	1-18	17	290	CD274 B7H1 PDCD1L1 PDCD1LG1 PDL1	225, 433, 641, 849, 1057, 1265, 1473, 1681, 1889, 2097, 2305, 2513, 2712
97	P30443	HLA-A	HLAクラスI組織適合性抗原、A-1アルファ鎖(MHCクラスI抗原A*1)	1-18	76948	365	HLA-A HLAA	76952, 76956, 76960, 76964, 76968, 76972, 76976, 76980, 76984, 76988, 76992, 76996, 77000
98	Q6GPI1	CTRB2	キモトリプシノーゲンB2	1-18	76949	263	CTRB2	76953, 76957, 76961, 76965, 76969, 76973, 76977, 76981, 76985, 76989, 76993, 76997, 77001
99	P02768	ALB	血清アルブミン(ALB)(ALBU)(ヒト血清アルブミン)	1-18	76950	609	ALB ALBU HSA	76954, 76958, 76962, 76966, 76970, 76974, 76978, 76982, 76986, 76990, 76994, 76998, 77002
100	AAB594 24.1	IGHE	Ig重鎖イグM-1(V-D-J領域)	1-18	76951	574	IgE, IgHE	76955, 76959, 76963, 76967, 76971, 76975, 76979, 76983, 76987, 76991, 76995, 76999, 77003
101	P13591	NCAM1	神経細胞接着分子1(N-CAM-1)(NCAM-1)(CD抗原CD56)	1-19	18	858	NCAM1 NCAM	226, 434, 642, 850, 1058, 1266, 1474, 1682, 1890, 2098, 2306, 2514, 2722
102	P26842	CD27	CD27抗原(CD27L受容体)(T細胞活性化抗原CD27)(T14)(腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリメンバー7)(CD抗原CD27)	1-19	19	260	CD27 TNFRSF7	227, 435, 643, 851, 1059, 1267, 1475, 1683, 1891, 2099, 2307, 2515, 2723
103	P15391	CD19	Bリンパ球抗原CD19(Bリンパ球表面抗原B4)(分化抗原CD19)(T細胞表面抗原Leu-12)(CD抗原CD19)	1-19	20	556	CD19	228, 436, 644, 852, 1060, 1268, 1476, 1684, 1892, 2100, 2308, 2516, 2724

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

104	Q8NI17	IL31R	インターロイキン 31 受容体サブユニットアルファ (IL-31 受容体サブユニットアルファ)(IL-31R サブユニットアルファ)(IL-31R-α)(IL-31RA)(サイトカイン受容体様 3)(GLM-R)(hGLM-R) (Gp130 様単球受容体)(Gp130 様受容体)(ZcytoR17)	1-19	21	732	IL31RA CRL3 GPL UNQ6368/PRO2 1384	229, 437, 645, 853, 1061, 1269, 1477, 1685, 1893, 2101, 2309, 2517, 2725
105	P08571	CD14	単球分化抗原 CD14(骨髄細胞特異的ロイシシリン糖タンパク質)(CD 抗原 CD14)[単球分化抗原 CD14、尿中形態; 単球分化抗原 CD14、膜結合型に切断]	1-19	22	375	CD14	230, 438, 646, 854, 1062, 1270, 1478, 1686, 1894, 2102, 2310, 2518, 2726
106	P05154	IPSP	血漿セリンプロテアーゼ阻害剤(先体セリンプロテアーゼ阻害剤)(プラスミノゲン活性化因子阻害剤 3)(PAI-3)(PAI3)(タンパク質 C 阻害剤)(PCI)(セルビシン A5)	1-19	23	406	SERPINA5 PCI PLANH3 PROCI	231, 439, 647, 855, 1063, 1271, 1479, 1687, 1895, 2103, 2311, 2519, 2727
107	P02787	TRFE	セロトランスフェリン(トランスフェリン)(ヘータ 1 金属結合グロブリン)(シテロフィリン)	1-19	24	698	TF PRO1400	232, 440, 648, 856, 1064, 1272, 1480, 1688, 1896, 2104, 2312, 2520, 2728
108	P02671	FIBA	フィブリノゲンアルファ鎖[フィブリノゲン A; フィブリノゲンアルファ鎖に切断]	1-19	25	866	FGA	233, 441, 649, 857, 1065, 1273, 1481, 1689, 1897, 2105, 2313, 2521, 2729
109	P04216	THY1	Thy-1 膜糖タンパク質(CDw90)(Thy-1 抗原)(CD 抗原 CD90)	1-19	26	161	THY1	234, 442, 650, 858, 1066, 1274, 1482, 1690, 1898, 2106, 2314, 2522, 2730
110	P00747	PLMN	プラスミノゲン(EC 3.4.21.7)[プラスミン重鎖 A; 活性化ヘパチン; アンキオスタチン; プラスミン重鎖 A、短い形態; プラスミン軽鎖 B に切断]	1-19	27	810	PLG	235, 443, 651, 859, 1067, 1275, 1483, 1691, 1899, 2107, 2315, 2523, 2731
111	P01764	HV323	免疫グロブリン重鎖可変 3-23(Ig 重鎖 V-III 領域 LAY)(Ig 重鎖 V-III 領域 POM)(Ig 重鎖 V-III 領域 TEI)(Ig 重鎖 V-III 領域 TIL)(Ig 重鎖 V-III 領域 TUR)(Ig 重鎖 V-III 領域 VH26)(Ig 重鎖 V-III 領域 WAS)(Ig 重鎖 V-III 領域 ZAP)	1-19	28	117	IGHV3-23	236, 444, 652, 860, 1068, 1276, 1484, 1692, 1900, 2108, 2316, 2524, 2732
112	P16150	LEUK	ロイコアリン(カラクト糖タンパク質)(GALGP)(白血球シアロ糖タンパク質)(シアロリン)(CD 抗原 CD43)	1-19	29	400	SPN CD43	237, 445, 653, 861, 1069, 1277, 1485, 1693, 1901, 2109, 2317, 2525, 2733
113	Q6DN72	FCRL6	Fc 受容体様タンパク質 6(FcR 様タンパク質 6)(FcRL6)(Fc 受容体ホモログ 6)(FcRH6)(IFGP6)	1-19	30	434	FCRL6 FCRH6	238, 446, 654, 862, 1070, 1278, 1486, 1694, 1902, 2110, 2318, 2526, 2734
114	Q01151	CD83	CD83 抗原(hCD83)(B 細胞活性化タンパク質)(細胞表面タンパク質 HB15)(CD 抗原 CD83)	1-19	31	205	CD83	239, 447, 655, 863, 1071, 1279, 1487, 1695, 1903, 2111, 2319, 2527, 2735

【 0 1 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

115	P07093	GDN	グリア由来神経因子(GDN)(ペプチド阻害剤 7)(PI-7)(ペプチド阻害剤 1)(PN-1)(ペプチド阻害剤 1)(セルビリン E2)	1-19	32	398	SERPINE2 PI7 PN1	240, 448, 656, 864, 1072, 1280, 1488, 1696, 1904, 2112, 2320, 2528, 2736
116	Q8WW Q8	STAB2	スタビリン-2(FAS1 EGF 様および X 連鎖トランスフェリン含有接着分子 2)(ファシリン、EGF 様、アミノ型 EGF 様および リンクトランスフェリン含有スカルビン受容体 2)(FEEL-2)(エンドサイトーシス用ヒアルロン酸受容体)[開裂:190 kDa 形態スタビリン-2(エンドサイトーシス用 190 kDa ヒアルロン酸受容体)]	1-19	33	2551	STAB2 FEEL2 FELL FEX2 HARE	241, 449, 657, 865, 1073, 1281, 1489, 1697, 1905, 2113, 2321, 2529, 2737
117	Q13291	SLAF1	シナル伝達リンパ球活性化分子(CDw150)(IPO-3)(SLAM ファミリーメンバー 1)(CD 抗原 CD150)	1-20	34	335	SLAMF1 SLAM	242, 450, 658, 866, 1074, 1282, 1490, 1698, 1906, 2114, 2322, 2530, 2738
118	P35225	IL13	インターロイキン-13(IL-13)	1-20	35	146	IL13 NC30	243, 451, 659, 867, 1075, 1283, 1491, 1699, 1907, 2115, 2323, 2531, 2739
119	P25942	TNR5	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 5(B 細胞表面抗原 CD40)(Bp50)(CD40L 受容体)(CDw40)(CD 抗原 CD40)	1-20	36	277	CD40 TNFRSF5	244, 452, 660, 868, 1076, 1284, 1492, 1700, 1908, 2116, 2324, 2532, 2740
120	P52803	EFNA5	エフリン-A5(AL-1)(EPH 関連受容体チロシンキナーゼリガンド 7)(LERK-7)	1-20	37	228	EFNA5 EPLG7 LERK7	245, 453, 661, 869, 1077, 1285, 1493, 1701, 1909, 2117, 2325, 2533, 2741
121	Q15116	PDCD1	プログラム細胞死タンパク質 1(タンパク質 PD-1)(hPD-1)(CD 抗原 CD279)	1-20	38	288	PDCD1 PD1	246, 454, 662, 870, 1078, 1286, 1494, 1702, 1910, 2118, 2326, 2534, 2742
122	P05556	ITB1	インテグリンベータ 1(フィブロネクチン受容体サブユニットベータ)(糖タンパク質 IIa)(GPIIa)(VLA-4 サブユニットベータ)(CD 抗原 CD29)	1-20	39	798	ITGB1 FNRB MDF2 MSK12	247, 455, 663, 871, 1079, 1287, 1495, 1703, 1911, 2119, 2327, 2535, 2743
123	Q12891	HYAL2	ヒアルロニダーゼ-2(Hyal-2)(EC 3.2.1.35)(ヒアルロニダゼ-2)(肺癌タンパク質 2)(LuCa-2)	1-20	40	473	HYAL2 LUCA2	248, 456, 664, 872, 1080, 1288, 1496, 1704, 1912, 2120, 2328, 2536, 2744
124	Q8IV16	HDBP1	グリコシルホスファチジルイノシトール固定高密度リポタンパク質結合タンパク質 1(GPI-HBP1)(GPI 固定 HDL 結合タンパク質 1)(高密度リポタンパク質結合タンパク質 1)	1-20	41	184	GPIHBP1 HBP1	249, 457, 665, 873, 1081, 1289, 1497, 1705, 1913, 2121, 2329, 2537, 2745
125	Q03167	TGFR3	トランスフォーミング成長因子ベータ受容体タイプ 3(TGF-ベータ受容体タイプ 3)(TGFR-3)(ベータリガン)(トランスフォーミング成長因子ベータ受容体 III)(TGF-ベータ受容体タイプ III)	1-20	42	851	TGFR3	250, 458, 666, 874, 1082, 1290, 1498, 1706, 1914, 2122, 2330, 2538, 2746
126	Q14246	AGRE1	接着 G タンパク質共役受容体 E1(EGF 様モジュール受容体 1)(EGF 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 1)(EMR1 ホルモン受容体)	1-20	43	886	ADGRE1 EMR1 TM7LN3	251, 459, 667, 875, 1083, 1291, 1499, 1707, 1915, 2123, 2331, 2539, 2747

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

127	P16871	IL7RA	インターロイキン-7 受容体サブユニットα(IL-7 受容体サブユニットα)(IL-7R サブユニットα)(IL-7R-α)(IL-7RA)(CDw127)(CD 抗原 CD127)	1-20	44	459	IL7R	252, 460, 668, 876, 1084, 1292, 1500, 1708, 1916, 2124, 2332, 2540, 2748
128	P61769	B2MG	ベータ-2-ミクログロブリン[ベータ-2-ミクログロブリン形態 pI 5.3 に切断]	1-20	45	119	B2M CDABP0092 HDCMA22P	253, 461, 669, 877, 1085, 1293, 1501, 1709, 1917, 2125, 2333, 2541, 2749
129	Q9Y6W8	ICOS	誘導性 T 細胞共刺激因子(活性化誘導性リンパ球免疫媒介分子)(CD 抗原 CD278)	1-20	46	199	ICOS AILIM	254, 462, 670, 878, 1086, 1294, 1502, 1710, 1918, 2126, 2334, 2542, 2750
130	P10966	CD8B	T 細胞表面糖タンパク質 CD8 ベータ鎖(CD 抗原 CD8b)	1-21	47	210	CD8B CD8B1	255, 463, 671, 879, 1087, 1295, 1503, 1711, 1919, 2127, 2335, 2543, 2751
131	Q9BZW8	CD244	ナチュラルキラー細胞受容体 2B4(NK 細胞活性化誘導リガンド)(NAIL)(NK 細胞 I 型受容体タンパク質 2B4)(NKR2B4)(h2B4)(SLAM ファミリーメンバー 4)(SLAMF4)(シグナル伝達リンパ球活性化分子 4)(CD 抗原 CD244)	1-21	48	370	CD244 2B4	256, 464, 672, 880, 1088, 1296, 1504, 1712, 1920, 2128, 2336, 2544, 2752
132	P02778	CXL10	C-X-C モチーフケモカイン 10(10 kDa インターフェロンガンマ誘導タンパク質)(カンマー IP10)(IP-10)(小誘導性サイトカイン B10)[CXCL10(1-73)に切断]	1-21	49	98	CXCL10 INP10 SCYB10	257, 465, 673, 881, 1089, 1297, 1505, 1713, 1921, 2129, 2337, 2545, 2753
133	P18564	ITB6	インテグリンベータ-6	1-21	50	788	ITGB6	258, 466, 674, 882, 1090, 1298, 1506, 1714, 1922, 2130, 2338, 2546, 2754
134	O14525	ASTN1	アストロタクシン-1	1-21	51	1302	ASTN1 ASTN KIAA0289	259, 467, 675, 883, 1091, 1299, 1507, 1715, 1923, 2131, 2339, 2547, 2755
135	P01130	LDLR	低密度リポタンパク質受容体(LDL 受容体)	1-21	52	860	LDLR	260, 468, 676, 884, 1092, 1300, 1508, 1716, 1924, 2132, 2340, 2548, 2756
136	P01732	CD8A	T 細胞表面糖タンパク質 CD8 アルファ鎖(T リンパ球分化抗原 T8 / Leu-2)(CD 抗原 CD8a)	1-21	53	235	CD8A MAL	261, 469, 677, 885, 1093, 1301, 1509, 1717, 1925, 2133, 2341, 2549, 2757
137	P48061	SDF1	間質細胞由来因子 1(SDF-1)(hSDF-1)(C-X-C モチーフケモカイン 12)(肝臓におけるインターグリンの減少)(IRH)(hIRH)(プレ B 細胞成長刺激因子)(PBSF)(SDF-1-ベータ(3-72); SDF-1-アルファ(3-67)に切断]	1-21	54	93	CXCL12 SDF1 SDF1A SDF1B	262, 470, 678, 886, 1094, 1302, 1510, 1718, 1926, 2134, 2342, 2550, 2758
138	P01589	IL2RA	インターロイキン 2 受容体サブユニットα(IL-2 受容体サブユニットα)(IL-2-RA)(IL-2R サブユニットα)(IL2-RA)(TAC 抗原)(p55)(CD 抗原 CD25)	1-21	55	272	IL2RA	263, 471, 679, 887, 1095, 1303, 1511, 1719, 1927, 2135, 2343, 2551, 2759

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

139	Q86T13	CLC14	C型レクチン・メインファミリー 14 メンバー A(表皮成長因子受容体 5)(EGFR-5)	1-21	56	490	CLEC14A C14orf27 EGFR5 UNQ236/PRO 269	264, 472, 680, 888, 1096, 1304, 1512, 1720, 1928, 2136, 2344, 2552, 2760
140	Q5DID0	UROL1	ウロモジリン様 1(オルファクトリン)	1-21	57	1318	UMODL1	265, 473, 681, 889, 1097, 1305, 1513, 1721, 1929, 2137, 2345, 2553, 2761
141	P40189	IL6RB	インターロイキン-6 受容体サブユニットヘータ (IL-6 受容体サブユニットヘータ)(IL-6R サブユニットヘータ)(IL-6R-ヘータ)(IL- 6RB)(CDw130)(インターロイキン-6 シグナ ルトランスデューサー)(膜糖タンパク質 130)(gp130)(オンスコチン-M 受容体サ ブユニットアルファ)(CD 抗原 CD130)	1-22	58	918	IL6ST	266, 474, 682, 890, 1098, 1306, 1514, 1722, 1930, 2138, 2346, 2554, 2762
142	Q86YL7	PDPN	ポドパニン(アケルス)(糖タンパク質 36)(Gp36)(PA2.26 抗原)(T1-アルファ A)(T1A)	1-22	59	162	PDPN GP36 PSEC0003 PSEC0025	267, 475, 683, 891, 1099, 1307, 1515, 1723, 1931, 2139, 2347, 2555, 2763
143	P55075	FGF8	線維芽細胞成長因子 8(FGF-8)(ア ントロゲン誘導成長因子)(AIGF)(ヘ パリン結合成長因子 8)(HBGF-8)	1-22	60	233	FGF8 AIGF	268, 476, 684, 892, 1100, 1308, 1516, 1724, 1932, 2140, 2348, 2556, 2764
144	Q30201	HFE	遺伝性ヘモクロマトーシスタンパク質(HLA- H)	1-22	61	348	HFE HLAH	269, 477, 685, 893, 1101, 1309, 1517, 1725, 1933, 2141, 2349, 2557, 2765
145	P07766	CD3E	T細胞表面糖タンパク質 CD3 イプシ ロン鎖(T細胞表面抗原 T3 / Leu-4 イ プシロン鎖)(CD 抗原 CD3e)	1-22	62	207	CD3E T3E	270, 478, 686, 894, 1102, 1310, 1518, 1726, 1934, 2142, 2350, 2558, 2766
146	P18827	SDC1	シンデカン-1(SYND1)(CD 抗原 CD138)	1-22	63	310	SDC1 SDC	271, 479, 687, 895, 1103, 1311, 1519, 1727, 1935, 2143, 2351, 2559, 2767
147	P55290	CAD13	カトヘリン-13(心臓カトヘリン)(H-カトヘリ ン)(P105)(トランケートされたカトヘリ ン)(T-cad)(T-カトヘリン)	1-22	64	713	CDH13 CDHH	272, 480, 688, 896, 1104, 1312, 1520, 1728, 1936, 2144, 2352, 2560, 2768
148	P37173	TGFR2	TGF-ヘータ受容体タイプ 2(TGFR- 2)(EC 2.7.11.30)(TGF-ヘータ受容 体タイプ II)(トランスフォーミング成長因子 ヘータ受容体タイプ II)(TGF-ヘータ受 容体タイプ II)(Tヘータ R-II)	1-22	65	567	TGFR2	273, 481, 689, 897, 1105, 1313, 1521, 1729, 1937, 2145, 2353, 2561, 2769
149	Q07325	CXCL9	C-X-C モチーフケモカイン 9(カクソマイン-フェロ ン誘導モカイン)(インターフェロンガンマによ って誘導されるモカイ ン)(HuMIG)(MIG)(小さな誘導性サイ トカイン B9)	1-22	66	125	CXCL9 CMK MIG SCYB9	274, 482, 690, 898, 1106, 1314, 1522, 1730, 1938, 2146, 2354, 2562, 2770
150	P04156	PRIO	主要プリオンタンパク質 (PrP)(ASCR)(PrP27-30)(PrP33- 35C)(CD 抗原 CD230)	1-22	67	253	PRNP ALTPRP PRIP PRP	275, 483, 691, 899, 1107, 1315, 1523, 1731, 1939, 2147, 2355, 2563, 2771

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

151	P31785	IL2RG	サイトカイン受容体共通サブユニット(インターロイキン 2 受容体サブユニットマ)(IL-2 受容体サブユニットマ)(IL-2R サブユニットマ)(IL-2RG)(ガンマ C)(p64)(CD 抗原 CD132)	1-22	68	369	IL2RG	276, 484, 692, 900, 1108, 1316, 1524, 1732, 1940, 2148, 2356, 2564, 2772
152	P01579	IFNG	インターフェロンガンマ(IFN-ガンマ)(免疫インターフェロン)	1-23	69	166	IFNG	277, 485, 693, 901, 1109, 1317, 1525, 1733, 1941, 2149, 2357, 2565, 2773
153	P23229	ITA6	インテグリンアルファ-6(CD49 抗原様ファミリーメンバ F)(VLA-6)(CD 抗原 CD49f)(インテグリンアルファ-6 重鎖;インテグリンアルファ-6 軽鎖;加工後インテグリンアルファ-6(アルファ 6p)に切断]	1-23	70	1130	ITGA6	278, 486, 694, 902, 1110, 1318, 1526, 1734, 1942, 2150, 2358, 2566, 2774
154	O60494	CUBN	グベリン(460 kDa 受容体)(腸内因子受容体)(内因子-コハラミン受容体)(内因子-ビタミン B12 受容体)	1-23	71	3623	CUBN IFCR	279, 487, 695, 903, 1111, 1319, 1527, 1735, 1943, 2151, 2359, 2567, 2775
155	P08575	PTPRC	受容体型チロシンプロテインホスファターゼ C(EC 3.1.3.48)(白血球共通抗原)(L-CA)(T200)(CD 抗原 CD45)	1-23	72	1304	PTPRC CD45	280, 488, 696, 904, 1112, 1320, 1528, 1736, 1944, 2152, 2360, 2568, 2776
156	Q8IWW4	SCUB1	シグナルヘプタド、CUB および EGF 様ドメイン含有タンパク質 1	1-23	73	988	SCUBE1	281, 489, 697, 905, 1113, 1321, 1529, 1737, 1945, 2153, 2361, 2569, 2777
157	Q08431	MFGM	ラクトアトヘリン(乳腺上皮抗原 BA46)(HMF)(MFGM)(乳脂肪球-EGF 因子 8)(MFG-E8)(SED1)(ラクトアトヘリン短形態;メドインに切断]	1-23	74	387	MFGE8	282, 490, 698, 906, 1114, 1322, 1530, 1738, 1946, 2154, 2362, 2570, 2778
158	Q99665	IL12RB2	インターロイキン-12 受容体サブユニットヘター-2(IL-12 受容体サブユニットヘター-2)(IL-12R サブユニットヘター-2)(IL-12Rヘター-2)(IL-12RB2)	1-23	75	862	IL12RB2	283, 491, 699, 907, 1115, 1323, 1531, 1739, 1947, 2155, 2363, 2571, 2779
159	Q6Q8B3	MO2R2	細胞表面糖タンパク質 CD200 受容体 2(CD200 細胞表面糖タンパク質受容体様 2)(CD200 受容体様 2)(HuCD200R2)(CD200 細胞表面糖タンパク質受容体様 a)(CD200RLa)(細胞表面糖タンパク質 CD200 受容体 1 様)(細胞表面糖タンパク質 OX2 受容体 2)	1-23	76	271	CD200R1L CD200R2	284, 492, 700, 908, 1116, 1324, 1532, 1740, 1948, 2156, 2364, 2572, 2780
160	Q07011	TNR9	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバ 9(4-1BB リガント受容体)(CDw137)(T 細胞抗原 4-1BB ホモログ)(T 細胞抗原 ILA)(CD 抗原 CD137)	1-23	77	255	TNFRSF9 CD137 ILA	285, 493, 701, 909, 1117, 1325, 1533, 1741, 1949, 2157, 2365, 2573, 2781
161	Q8NHL6	LIRB1	白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー B メンバ 1(LIR-1)(白血球免疫グロブリン様受容体 1)(CD85 抗原様ファミリーメンバ J)(免疫グロブリン様転写物 2)(ILT-2)(単球/マクロファージ免疫グロブリン様受容体 7)(MIR-7)(CD 抗原 CD85j)	1-23	78	650	LILRB1 ILT2 LIR1 MIR7	286, 494, 702, 910, 1118, 1326, 1534, 1742, 1950, 2158, 2366, 2574, 2782

【 0 1 2 8】

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

162	P36894	BMR1A	骨形成タンパク質受容体タイプ 1A(BMP タイプ 1A 受容体)(BMPR-1A)(EC 2.7.11.30)(アチキン受容体様キナーゼ 3)(ALK-3)(セリノスレオニンバク質キナーゼ受容体 R5)(SKR5)(CD 抗原 CD292)	1-23	79	532	BMPR1A ACVRLK3 ALK3	287, 495, 703, 911, 1119, 1327, 1535, 1743, 1951, 2159, 2367, 2575, 2783
163	Q16552	IL17	インターロイキン-17A(IL-17)(IL-17A)(細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 8)(CTLA-8)	1-23	80	155	IL17A CTLA8 IL17	288, 496, 704, 912, 1120, 1328, 1536, 1744, 1952, 2160, 2368, 2576, 2784
164	P42081	CD86	T リンパ球活性化抗原 CD86(活性化 B7-2 抗原)(B70)(BU63)(CTLA-4 カンター受容体 B7.2)(FUN-1)(CD 抗原 CD86)	1-23	8	329	CD86 CD28LG2	289, 497, 705, 913, 1121, 1329, 1537, 1745, 1953, 2161, 2369, 2577, 2785
165	P43121	MUC18	細胞表面糖タンパク質 MUC18(細胞表面糖タンパク質 P1H12)(マノーマ細胞接着分子)(マノーマ関連抗原 A32)(マノーマ関連抗原 MUC18)(S-endo 1 内皮関連抗原)(CD 抗原 CD146)	1-23	82	646	MCAM MUC18	290, 498, 706, 914, 1122, 1330, 1538, 1746, 1954, 2162, 2370, 2578, 2786
166	O00206	TLR4	Toll 様受容体 4(hToll)(CD 抗原 CD284)	1-23	83	839	TLR4	291, 499, 707, 915, 1123, 1331, 1539, 1747, 1955, 2163, 2371, 2579, 2787
167	P42701	IL12RB1	インターロイキン-12 受容体サブユニットベータ-1(IL-12 受容体サブユニットベータ-1)(IL-12R サブユニットベータ-1)(IL-12R-ベータ-1)(IL-12RB1)(IL-12 受容体ベータコンポーネント)(CD 抗原 CD212)	1-23	84	662	IL12RB1 IL12R IL12RB	292, 500, 708, 916, 1124, 1332, 1540, 1748, 1956, 2164, 2372, 2580, 2788
168	P06729	CD2	T 細胞表面抗原 CD2(赤血球受容体)(LFA-2)(LFA-3 受容体)(ロゼット受容体)(T 細胞表面抗原 T11 / Leu-5)(CD 抗原 CD2)	1-24	85	351	CD2 SRBC	293, 501, 709, 917, 1125, 1333, 1541, 1749, 1957, 2165, 2373, 2581, 2789
169	P15328	FOLR1	葉酸受容体アルファ(FR-アルファ)(成体葉酸結合タンパク質)(FBP)(葉酸受容体 1)(葉酸受容体、成体)(KB 細胞 FBP)(卵巣腫瘍関連抗原 MOv18))	1-24	86	257	FOLR1 FOLR	294, 502, 710, 918, 1126, 1334, 1542, 1750, 1958, 2166, 2374, 2582, 2790
170	P05112	IL4	インターロイキン-4(IL-4)(B 細胞刺激因子 1)(BSF-1)(ヒトネトリン)(リンパ球刺激因子 1)(ヒトネトリン)	1-24	87	153	IL4	295, 503, 711, 919, 1127, 1335, 1543, 1751, 1959, 2167, 2375, 2583, 2791
171	P06127	CD5	T 細胞表面糖タンパク質 CD5(リンパ球抗原 T1 / Leu-1)(CD 抗原 CD5)	1-24	88	495	CD5 LEU1	296, 504, 712, 920, 1128, 1336, 1544, 1752, 1960, 2168, 2376, 2584, 2792
172	P32248	CCR7	CC ケモカイン受容体タイプ 7(CC CKR-7)(CC-CKR-7)(CCR-7)(BLR2)(CDw197)(エプスタイン-バーウイルス誘導 G タンパク質共役受容体 1)(EBI1)(EBV 誘導 G タンパク質共役受容体 1)(MIP-3 ベータ受容体)(CD 抗原 CD197)	1-24	89	378	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	297, 505, 713, 921, 1129, 1337, 1545, 1753, 1961, 2169, 2377, 2585, 2793

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

173	Q7Z7D3	VTCN1	V セット [®] メイン含有 T 細胞活性化阻害剤 1(B7 ホモログ [®] 4)(B7-H4)(B7h.5)(免疫共刺激タンパク質 B7-H4)(タンパク質 B7S1)(T 細胞共刺激分子 B7x)	1-24	90	282	VTCN1 B7H4 UNQ659/PRO 1291	298, 506, 714, 922, 1130, 1338, 1546, 1754, 1962, 2170, 2378, 2586, 2794
174	P54756	EPHA5	エフリン A 型受容体 5(EC 2.7.10.1)(脳特異的キナーゼ [®])(EPH 相同性キナーゼ [®] 1)(EHK-1)(EPH 様キナーゼ [®] 7)(EK7)(hEK7)	1-24	91	1037	EPHA5 BSK EHK1 HEK7 TYRO4	299, 507, 715, 923, 1131, 1339, 1547, 1755, 1963, 2171, 2379, 2587, 2795
175	Q92823	NRCAM	神経細胞接着分子(Nr-CAM)(神経表面タンパク質 Bravo)(hBravo)(NgCAM 関連細胞接着分子)(Ng-CAM 関連)	1-24	92	1304	NRCAM KIAA0343	300, 508, 716, 924, 1132, 1340, 1548, 1756, 1964, 2172, 2380, 2588, 2796
176	P19320	VCAM1	血管細胞接着タンパク質 1(V-CAM 1)(VCAM-1)(INCAM-100)(CD 抗原 CD106)	1-24	93	739	VCAM1	301, 509, 717, 925, 1133, 1341, 1549, 1757, 1965, 2173, 2381, 2589, 2797
177	Q86UN2	R4RL1	レチキュロン-4 受容体様 1(Nogo 受容体様 2)(Nogo-66 受容体ホモログ [®] 2)(Nogo-66 受容体関連タンパク質 3)(NgR3)	1-24	94	441	RTN4RL1 NGRH2 NGRL2	302, 510, 718, 926, 1134, 1342, 1550, 1758, 1966, 2174, 2382, 2590, 2798
178	P33151	CADH5	カトヘリン-5(7B4 抗原)(血管内皮カトヘリン)(VE-カトヘリン)(CD 抗原 CD144)	1-25	95	784	CDH5	303, 511, 719, 927, 1135, 1343, 1551, 1759, 1967, 2175, 2383, 2591, 2799
179	P17813	EGLN	エンドグリン(CD 抗原 CD105)	1-25	96	658	ENG END	304, 512, 720, 928, 1136, 1344, 1552, 1760, 1968, 2176, 2384, 2592, 2800
180	P25445	TNR6	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 6(Apo-1 抗原)(アポトシス媒介表面抗原 FAS)(FASLG 受容体)(CD 抗原 CD95)	1-25	97	335	FAS APT1 FAS1 TNFRSF6	305, 513, 721, 929, 1137, 1345, 1553, 1761, 1969, 2177, 2385, 2593, 2801
181	P01730	CD4	T 細胞表面糖タンパク質 CD4(T 細胞表面抗原 T4 / Leu-3)(CD 抗原 CD4)	1-25	98	458	CD4	306, 514, 722, 930, 1138, 1346, 1554, 1762, 1970, 2178, 2386, 2594, 2802
182	Q685J3	MUC17	ムチン-17(MUC-17)(小腸ムチン-3)(MUC-3)	1-25	99	4493	MUC17 MUC3	307, 515, 723, 931, 1139, 1347, 1555, 1763, 1971, 2179, 2387, 2595, 2803
183	P17787	ACHB2	神経アセチルコリン受容体サブユニットベータ 2	1-25	100	502	CHRNA2	308, 516, 724, 932, 1140, 1348, 1556, 1764, 1972, 2180, 2388, 2596, 2804
184	Q6UQ28	PLET1	胎盤発現転写物 1 タンパク質	1-25	101	207	PLET1 C11orf34	309, 517, 725, 933, 1141, 1349, 1557, 1765, 1973, 2181, 2389, 2597, 2805

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

185	P13987	CD59	CD59 糖タンパク質(1F5 抗原)(20 kDa 相同性制限因子)(HRF-20)(HRF20)(MAC 阻害タンパク質)(MAC-IP)(MEM43 抗原)(膜攻撃複合体阻害因子)(MACIF)(反応性溶解の膜阻害剤)(MIRL)(7° ロテチン)(CD 抗原 CD59)	1-25	102	128	CD59 MIC11 MIN1 MIN2 MIN3 MSK21	310, 518, 726, 934, 1142, 1350, 1558, 1766, 1974, 2182, 2390, 2598, 2806
186	P10721	KIT	マスト/幹細胞増殖因子受容体キット (SCFR)(EC 2.7.10.1)(まだら症特異タンパク質(Piebald trait protein))(PBT)(7° ロトオノシモン c-キット)(チロシンタンパク質キナーゼ c-キット)(p145 c-キット)(v-キット Hardy-Zuckerman 4 ネコ肉腫ウイルス遺伝伝子ホモログ)(CD 抗原 CD117)	1-25	103	976	KIT SCFR	311, 519, 727, 935, 1143, 1351, 1559, 1767, 1975, 2183, 2391, 2599, 2807
187	P12319	FCERA	高親和性免疫グロブリン Fc シロン受容体サブユニットアルファ(Fc-イプシロン RI-アルファ)(FcERI)(IgE Fc 受容体サブユニットアルファ)	1-25	104	257	FCER1A FCE1A	312, 520, 728, 936, 1144, 1352, 1560, 1768, 1976, 2184, 2392, 2600, 2808
188	Q9BZR6	RTN4R	レチキュロン-4 受容体(Nogo 受容体)(NgR)(Nogo-66 受容体)	1-26	105	473	RTN4R NOGOR UNQ330/PRO 526	313, 521, 729, 937, 1145, 1353, 1561, 1769, 1977, 2185, 2393, 2601, 2809
189	P25063	CD24	シグナルトランスドューサー CD24(小細胞肺癌クラスター 4 抗原)(CD 抗原 CD24)	1-26	106	80	CD24 CD24A	314, 522, 730, 938, 1146, 1354, 1562, 1770, 1978, 2186, 2394, 2602, 2810
190	Q9NR97	TLR8	Toll 様受容体 8(CD 抗原 CD288)	1-26	107	1041	TLR8 UNQ249/PRO 286	315, 523, 731, 939, 1147, 1355, 1563, 1771, 1979, 2187, 2395, 2603, 2811
191	Q8N131	PORIM	ポリリン(ケチナサイト関連膜貫通タンパク質 3)(KCT-3)(膜損傷を誘発するプロオノコース受容体)(膜貫通タンパク質 123)	1-26	108	208	TMEM123 KCT3 PSEC0111 UNQ641/PRO 1271	316, 524, 732, 940, 1148, 1356, 1564, 1772, 1980, 2188, 2396, 2604, 2812
192	P49771	FLT3L	Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガント [°] (Flt3 リガント [°])(Flt3L)(SL サイトカイン)	1-26	109	235	FLT3LG	317, 525, 733, 941, 1149, 1357, 1565, 1773, 1981, 2189, 2397, 2605, 2813
193	P02679	FIBG	フィブリンゲンカシマ鎖	1-26	110	453	FGG PRO2061	318, 526, 734, 942, 1150, 1358, 1566, 1774, 1982, 2190, 2398, 2606, 2814
194	P14784	IL2RB	インターロイキン 2 受容体サブユニットベータ(IL-2 受容体サブユニットベータ)(IL-2R サブユニットベータ)(IL-2RB)(高親和性 IL-2 受容体サブユニットベータ)(p70-75)(p75)(CD 抗原 CD122)	1-26	111	551	IL2RB	319, 527, 735, 943, 1151, 1359, 1567, 1775, 1983, 2191, 2399, 2607, 2815
195	P05362	ICAM1	細胞間接着分子 1(ICAM-1)(主要グループ ライノウイルス受容体)(CD 抗原 CD54)	1-27	112	532	ICAM1	320, 528, 736, 944, 1152, 1360, 1568, 1776, 1984, 2192, 2400, 2608, 2816

【 0 1 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

196	Q13740	CD166	CD166 抗原(活性化白血球細胞接着分子)(CD 抗原 CD166)	1-27	113	583	ALCAM MEMD	321, 529, 737, 945, 1153, 1361, 1569, 1777, 1985, 2193, 2401, 2609, 2817
197	Q13443	ADAM9	テイスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼトメイン含有タンパク質 9(ADAM 9)(EC 3.4.24.-)(細胞性テイスインテグリン関連タンパク質)(メルトリンガノマ)(メタロプロテイナーゼ)テイスインテグリン/スチンリッチタンパク質 9(骨髄腫メタロプロテイナーゼ)	1-28	114	819	ADAM9 KIAA0021 MCMP MDC9 MLTNG	322, 530, 738, 946, 1154, 1362, 1570, 1778, 1986, 2194, 2402, 2610, 2818
198	P14151	LYAM1	L-セクチン(CD62 抗原様ファミリー L)(白血球接着分子 1)(LAM-1)(白血球表面抗原 Leu-8)(白血球内皮細胞接着分子 1)(LECAM1)(リンパ節ホーミング受容体)(TQ1)(gp90-MEL)(CD 抗原 CD62L)	1-28	115	372	SELL LNHR LYAM1	323, 531, 739, 947, 1155, 1363, 1571, 1779, 1987, 2195, 2403, 2611, 2819
199	P56199	ITA1	インテグリンアルファ-1(CD49 抗原様ファミリーメンバ- A)(ラミニンおよびコラーゲン受容体)(VLA-1)(CD 抗原 CD49a)	1-28	116	1179	ITGA1	324, 532, 740, 948, 1156, 1364, 1572, 1780, 1988, 2196, 2404, 2612, 2820
200	P11279	LAMP1	リソソーム関連膜糖タンパク質 1(LAMP-1)(リソソーム関連膜タンパク質 1)(CD107 抗原様ファミリーメンバ- A)(CD 抗原 CD107a)	1-28	117	417	LAMP1	325, 533, 741, 949, 1157, 1365, 1573, 1781, 1989, 2197, 2405, 2613, 2821
201	P40259	CD79B	B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質ベータ鎖(B 細胞特異的糖タンパク質 B29)(Ig-ベータ)(免疫グロブリン関連 B29 タンパク質)(CD 抗原 CD79b)	1-28	118	229	CD79B B29 IGB	326, 534, 742, 950, 1158, 1366, 1574, 1782, 1990, 2198, 2406, 2614, 2822
202	P43681	ACHA4	神経アセチルコリン受容体サブユニットアルファ-4	1-28	119	627	CHRNA4 NACRA4	327, 535, 743, 951, 1159, 1367, 1575, 1783, 1991, 2199, 2407, 2615, 2823
203	P18627	LAG3	リンパ球活性化遺伝子 3 タンパク質 (LAG-3)(タンパク質 FDC)(CD 抗原 CD223)	1-28	120	525	LAG3 FDC	328, 536, 744, 952, 1160, 1368, 1576, 1784, 1992, 2200, 2408, 2616, 2824
204	Q5ZPR3	CD276	CD276 抗原(4lg-B7-H3)(B7 ホモログ 3)(B7-H3)(共刺激分子)(CD 抗原 CD276)	1-28	121	534	CD276 B7H3 PSEC0249 UNQ309/PRO 352	329, 537, 745, 953, 1161, 1369, 1577, 1785, 1993, 2201, 2409, 2617, 2825
205	P23415	GLRA1	グリン受容体サブユニットアルファ-1(グリン受容体 48 kDa サブユニット)(グリン受容体ストリキニーネ結合サブユニット)	1-28	122	457	GLRA1	330, 538, 746, 954, 1162, 1370, 1578, 1786, 1994, 2202, 2410, 2618, 2826
206	Q8TD46	MO2R1	細胞表面糖タンパク質 CD200 受容体 1(CD200 細胞表面糖タンパク質受容体)(細胞表面糖タンパク質 OX2 受容体 1)	1-28	123	325	CD200R1 CD200R CRTR2 MOX2R OX2R UNQ2522/PR O6015	331, 539, 747, 955, 1163, 1371, 1579, 1787, 1995, 2203, 2411, 2619, 2827
207	P17301	ITA2	インテグリンアルファ-2(CD49 抗原様ファミリー B)(コラーゲン受容体)(血小板膜糖タンパク質 Ia)(GPIa)(VLA-2 サブユニットアルファ)(CD 抗原 CD49b)	1-29	124	1181	ITGA2 CD49B	332, 540, 748, 956, 1164, 1372, 1580, 1788, 1996, 2204, 2412, 2620, 2828

10

20

30

40

【 0 1 3 2 】

【表 4 - 1 3】

208	P12821	ACE	アンギオテンシン変換酵素(ACE)(EC 3.2.1.-)(システインプロテアーゼ II)(CD 抗原 CD143)[アンギオテンシン変換酵素、可溶性に切断]	1-29	125	1306	ACE DCP DCP1	333, 541, 749, 957, 1165, 1373, 1581, 1789, 1997, 2205, 2413, 2621, 2829
209	Q14118	DAG1	シストロクリカン(シストロフィン関連糖タンパク質 1)[アルファシストロクリカン(アルファ DG); ベータシストロクリカン(ベータ DG)に切断]	1-29	126	895	DAG1	334, 542, 750, 958, 1166, 1374, 1582, 1790, 1998, 2206, 2414, 2622, 2830
210	P05231	IL6	インターロイキン-6(IL-6)(B 細胞刺激因子 2)(BSF-2)(CTL 分化因子)(CDF)(ハイブリトーム成長因子)(インターフェロンベータ-2)(IFN-ベータ-2)	1-29	127	212	IL6 IFNB2	335, 543, 751, 959, 1167, 1375, 1583, 1791, 1999, 2207, 2415, 2623, 2831
211	O00602	FCN1	フィコリン-1(コラーゲン/フィブリノゲン/メイン含有タンパク質 1)(フィコリン-A)(フィコリン-アルファ)(M-フィコリン)	1-29	128	326	FCN1 FCNM	336, 544, 752, 960, 1168, 1376, 1584, 1792, 2000, 2208, 2416, 2624, 2832
212	Q9Y6Q6	TNR11	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 11A(破骨細胞分化因子受容体)(ODFR)(NF-KB の受容体活性化因子)(CD 抗原 CD265)	1-29	129	616	TNFRSF11A RANK	337, 545, 753, 961, 1169, 1377, 1585, 1793, 2001, 2209, 2417, 2625, 2833
213	Q9ULI3	HEG1	タンパク質 HEG ホモログ 1	1-29	130	1381	HEG1 KIAA1237	338, 546, 754, 962, 1170, 1378, 1586, 1794, 2002, 2210, 2418, 2626, 2834
214	Q8NBP7	PCSK9	プロロチン変換酵素スーパーチリシン/ケシリン 9 型(EC 3.4.21.-)(神経アポトーシス調節型変換酵素 1)(NARC-1)(プロロチン転換酵素 9)(PC9)(スーパーチリシン/ケシリン様プロテアーゼ PC9)	1-30	131	692	PCSK9 NARC1 PSEC0052	339, 547, 755, 963, 1171, 1379, 1587, 1795, 2003, 2211, 2419, 2627, 2835
215	P02675	FIBB	フィブリノゲンベータ鎖[フィブリノゲンプロチド B; フィブリノゲンベータ鎖に切断]	1-30	132	491	FGB	340, 548, 756, 964, 1172, 1380, 1588, 1796, 2004, 2212, 2420, 2628, 2836
216	P06756	ITAV	インテグリンアルファ-V(ヒトトロネクチン受容体サブユニットアルファ)(CD 抗原 CD51)[インテグリンアルファ-V 重鎖; インテグリンアルファ-V 軽鎖に切断]	1-30	133	1048	ITGAV MSK8 VNRA	341, 549, 757, 965, 1173, 1381, 1589, 1797, 2005, 2213, 2421, 2629, 2837
217	O60609	GFRA3	GDNF ファミリー受容体アルファ-3(GDNF 受容体アルファ-3)(GDNFR-アルファ-3)(GFR-アルファ-3)	1-31	134	400	GFRA3 UNQ339/PRO 538/PRO3664	342, 550, 758, 966, 1174, 1382, 1590, 1798, 2006, 2214, 2422, 2630, 2838
218	P50895	BCAM	基底細胞接着分子(Aubergier B 抗原)(B-CAM 細胞表面糖タンパク質)(F8 / G253 抗原)(ルテラン抗原)(ルテラン血液型糖タンパク質)(CD 抗原 CD239)	1-31	135	628	BCAM LU MSK19	343, 551, 759, 967, 1175, 1383, 1591, 1799, 2007, 2215, 2423, 2631, 2839
219	P28906	CD34	造血前駆細胞抗原 CD34(CD 抗原 CD34)	1-31	136	385	CD34	344, 552, 760, 968, 1176, 1384, 1592, 1800, 2008, 2216, 2424, 2632, 2840

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

220	P08514	ITA2B	インテグリン α IIb(GP IIb)(血小板膜糖タンパク質 IIb)(CD 抗原 CD41)[インテグリン α IIb 重鎖;インテグリン α IIb 軽鎖、フォーム 1; インテグリン α IIb 軽鎖、フォーム 2 に切断]	1-31	137	1039	ITGA2B GP2B ITGAB	345, 553, 761, 969, 1177, 1385, 1593, 1801, 2009, 2217, 2425, 2633, 2841
221	P00742	FA10	凝固因子 X(EC 3.4.21.6)(スチュアート因子)(スチュアート-フーリー因子)[因子 X 軽鎖;因子 X 重鎖; 活性化第 Xa 因子重鎖に切断]	1-31	138	488	F10	346, 554, 762, 970, 1178, 1386, 1594, 1802, 2010, 2218, 2426, 2634, 2842
222	P26006	ITA3	インテグリン α 3(CD49 抗原様ファミリーメンバー C)(FRP-2)(カクタブ ロテイン B3)(GAPB3)(VLA-3 サブユニット α 3)(CD 抗原 CD49c)[インテグリン α 3 重鎖;インテグリン α 3 軽鎖に切断]	1-32	139	1051	ITGA3 MSK18	347, 555, 763, 971, 1179, 1387, 1595, 1803, 2011, 2219, 2427, 2635, 2843
223	P13726	TF	組織因子(TF)(凝固因子 III)(トロンボプラスチン)(CD 抗原 CD142)	1-32	140	295	F3	348, 556, 764, 972, 1180, 1388, 1596, 1804, 2012, 2220, 2428, 2636, 2844
224	P11912	CD79A	B 細胞抗原受容体複合体関連タンパク質 α 鎖(Ig- α 鎖)(MB-1 膜糖タンパク質)(膜結合免疫グロブリン関連タンパク質)(表面 IgM 関連タンパク質)(CD 抗原 CD79a)	1-32	141	226	CD79A IGA MB1	349, 557, 765, 973, 1181, 1389, 1597, 1805, 2013, 2221, 2429, 2637, 2845
225	Q9H6X2	ANTR1	炭疽毒素受容体 1(腫瘍内皮マーカー 8)	1-32	142	564	ANTXR1 ATR TEM8	350, 558, 766, 974, 1182, 1390, 1598, 1806, 2014, 2222, 2430, 2638, 2846
226	Q8IWK6	AGRA3	接着 G タンパク質共役受容体 A3(G タンパク質共役受容体 125)	1-33	143	1321	ADGRA3 GPR125 UNQ556/PRO 1113	351, 559, 767, 975, 1183, 1391, 1599, 1807, 2015, 2223, 2431, 2639, 2847
227	P58335	ANTR2	炭疽毒素受容体 2(毛細血管形態形成遺伝子 2 タンパク質)(CMG-2)	1-33	144	489	ANTXR2 CMG2	352, 560, 768, 976, 1184, 1392, 1600, 1808, 2016, 2224, 2432, 2640, 2848
228	P06731	CEAM5	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5(癌胎児性抗原)(CEA)(胎便抗原 100)(CD 抗原 CD66e)	1-34	145	702	CEACAM5 CEA	353, 561, 769, 977, 1185, 1393, 1601, 1809, 2017, 2225, 2433, 2641, 2849
229	P33681	CD80	T リンパ球活性化抗原 CD80(活性化 B7-1 抗原)(BB1)(CTLA-4 カウンター受容体 B7.1)(B7)(CD 抗原 CD80)	1-34	146	288	CD80 CD28LG CD28LG1 LAB7	354, 562, 770, 978, 1186, 1394, 1602, 1810, 2018, 2226, 2434, 2642, 2850
230	P38567	HYALP	ヒアルロニターゼ PH-20(Hyal- PH20)(EC 3.2.1.35)(ヒアルロニターゼ ミニターゼ PH-20)(精子接着分子 1)(精子表面タンパク質 PH-20)	1-35	147	509	SPAM1 HYAL3 PH20	355, 563, 771, 979, 1187, 1395, 1603, 1811, 2019, 2227, 2435, 2643, 2851
231	P16410	CTLA4	細胞傷害性 T リンパ球タンパク質 4(細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4)(CTLA-4)(CD 抗原 CD152)	1-35	148	223	CTLA4 CD152	356, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852

【 0 1 3 4】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

232	P15814	IGLL1	免疫グロブリン様タンパク質ファミリーメンバ-1(CD179 抗原様ファミリーメンバ- B)(Ig ラムダ-5)(免疫グロブリンオメガボ リンチド)(免疫グロブリン関連タンパ ク質 14.1)(CD 抗原 CD179b)	1-37	149	213	IGLL1 IGL1	357, 565, 773, 981, 1189, 1397, 1605, 1813, 2021, 2229, 2437, 2645, 2853
233	Q92956	TNR14	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメ ンバ- 14(ヘルペスウイルス侵入メデ イエター A)(ヘルペスウイルス侵入メデ イエター A)(HveA)(腫瘍壊死因子受容体様 2)(TR2)(CD 抗原 CD270)	1-38	150	283	TNFRSF14 HVEA HVEM UNQ329/PRO 509	358, 566, 774, 982, 1190, 1398, 1606, 1814, 2022, 2230, 2438, 2646, 2854
234	Q86VB7	C163A	スカベンジャー受容体システインリッチ 1 型タン パク質 M130(ヘモグロビンスカベンジャー 受容体)(CD 抗原 CD163)[可溶性 CD163(sCD163)に切断]	1-41	151	1156	CD163 M130	359, 567, 775, 983, 1191, 1399, 1607, 1815, 2023, 2231, 2439, 2647, 2855
235	P08648	ITA5	インテグリンアルファ-5(CD49 抗原様ファミリ ーメンバ- E)(フィブロネクチン受容体サブユニ ャットアルファ)(インテグリンアルファ-F)(VLA- 5)(CD 抗原 CD49e)[インテグリンアルファ -5 重鎖;インテグリン alpha-5 軽鎖に 切断]	1-41	152	1049	ITGA5 FNRA	360, 568, 776, 984, 1192, 1400, 1608, 1816, 2024, 2232, 2440, 2648, 2856
236	P16109	LYAM3	P-セレクトリン(CD62 抗原様ファミリーメンバ - P)(顆粒膜タンパク質 140)(GMP- 140)(白血球内皮細胞接着分子 3)(LECAM3)(血小板活性化依存 性顆粒外膜タンパク 質)(PADGEM)(CD 抗原 CD62P)	1-41	153	830	SELP GMRP GRMP	361, 569, 777, 985, 1193, 1401, 1609, 1817, 2025, 2233, 2441, 2649, 2857
237	O75326	SEM7A	セマフォリン-7A(CDw108)(JMH 血液 型抗原)(John-Milton-Hargen ヒト 血液型 Ag)(セマフォリン-K1)(セマ K1)(セマ フォリン-L)(セマ L)(CD 抗原 CD108)	1-44	154	666	SEMA7A CD108 SEMAL	362, 570, 778, 986, 1194, 1402, 1610, 1818, 2026, 2234, 2442, 2650, 2858
238	Q8N2Q 7	NLGN1	ニューロリギン-1	1-45	155	840	NLGN1 KIAA1070	363, 571, 779, 987, 1195, 1403, 1611, 1819, 2027, 2235, 2443, 2651, 2859
239	Q86UN3	R4RL2	レチキュロン-4 受容体様 2(Nogo 受容 体様 3)(Nogo-66 受容体ホモログ 1)(Nogo-66 受容体関連タンパク質 2)(NgR2)	1-46	156	420	RTN4RL2 NGRH1 NGRL3	364, 572, 780, 988, 1196, 1404, 1612, 1820, 2028, 2236, 2444, 2652, 2860

【0 1 3 5】

したがって、好ましい実施形態において、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも 1 つのコード領域において、配列番号 1 ~ 1 5 6、7 6 9 4 8 ~ 7 6 9 5 1 のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなるアミノ酸配列をコードすることができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、少なくとも 5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %、好ましくは少なくとも 7 0 %、より好ましくは少なくとも 8 0 %、更により好ましくは少なくとも 8 5 %、更により好ましくは少なくとも 9 0 %、最も好ましくは少なくとも 9 5 %、又は更に 9 7 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

【0 1 3 6】

したがって、好ましい実施形態において、本発明に係る人工核酸分子（好ましくは R N A）は、その少なくとも 1 つのコード領域において、配列番号 2 0 9 ~ 3 6 4、4 1 7 ~ 5 7 2、6 2 5 ~ 7 8 0、8 3 3 ~ 9 8 8、1 0 4 1 ~ 1 1 9 6、1 2 4 9 ~ 1 4 0 4、1 4 5 7 ~ 1 6 1 2、1 6 6 5 ~ 1 8 2 0、1 8 7 3 ~ 2 0 2 8、2 0 8 1 ~ 2 2 3 6、2 2 8 9 ~ 2 4 4 4、2 4 9 7 ~ 2 6 5 2、2 7 0 5 ~ 2 8 6 0、7 6 9 5 2 ~ 7 7 0 0 3 のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなる核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体

若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又はかかるなる。

【0137】

リンカー（L）

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子の少なくとも1つのコード領域は、e. 少なくとも1つのリンカーを更にコードする。

10

【0138】

用語「リンカー」は、好ましくはペプチドリンカー、即ち典型的には短い（即ち、1～150個のアミノ酸、好ましくは1～50個のアミノ酸、より好ましくは1～20個のアミノ酸を含む）直鎖アミノ酸配列であって、2つのポリペプチド配列を接続又は連結する配列を意味する。本発明に係るリンカーは、ヒト、動物、植物、細菌、又はウイルス起源の任意のタンパク質に由来し得る。本発明に係るリンカーは、天然又は人工（即ち、合成又は非天然）リンカーであり得る。好ましくは、リンカーは、非免疫原性である、即ち免疫応答を誘発しない。リンカーを使用して、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる抗原性融合タンパク質の少なくとも2つのコンポーネントを接続又は連結することができる。本発明に係る人工核酸分子のコード領域は、本明細書に記載されるように、少なくとも1つのリンカー、又は複数の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の同一又は異なるリンカーをコードすることができる。複数のリンカーが人工核酸分子によってコードされる場合、リンカーは、そのアミノ酸配列及び／又はそれぞれのリンカーをコードする核酸配列が異なることが特に好ましい。

20

【0139】

目的のペプチドリンカーは、一般に当技術分野で知られており、3つのタイプ：即ち、柔軟なリンカー、剛直なリンカー、及び切断可能なリンカーに分類され得る。柔軟なリンカーは通常、結合したポリペプチド配列がある程度の移動又は相互作用を必要とする場合に適用されます。それらは一般に、小さい非極性（Glyなど）又は極性（Ser又はThrなど）アミノ酸が豊富で、優れた柔軟性と溶解性を提供し、接続されたポリペプチド配列の移動性をサポートする。例示的な柔軟なリンカーアーム配列は、典型的には約4～約10個のグリシン残基を含む。Ser又はThrを含むと、水分子と水素結合を形成することにより水溶液中のリンカーの安定性を維持し、それにより、リンカーとタンパク質部分との間の好ましくない相互作用を低減する。

30

【0140】

最も一般的に使用される柔軟なリンカーは、主に一続きのGly及びSer残基からなる配列を有する（「GS」リンカー）。最も広く使用されている柔軟なリンカーの例は、（Gly-Gly-Gly-Gly-Ser）_nの配列を有する。コピー数「n」を調整することにより、このGSリンカーの長さを最適化して、タンパク質ドメインの適切な分離を達成したり、必要なドメイン間相互作用を維持することができる。GSリンカーの他に、多くの他の柔軟なリンカーが当技術分野で知られている。これらの柔軟なリンカーはまた、GlyやSerなどの小さい又は極性のアミノ酸が豊富であるが、柔軟性を維持するためにThrやAlaなどの更なるアミノ酸、及び溶解性を改善するためのLysやGluなどの極性アミノ酸を含むことがある。結合したポリペプチド配列の分離を確実にし、干渉又は立体障害を低減するために、剛性リンカーを使用してもよい。一方、切断可能なリンカーを導入して、インビボで遊離機能ドメインを放出することができる。例えば、切断可能なリンカーは、カテプシン又はトリプシンなどの酵素による切断に感受性なArg-Arg又はLys-Lysであり得る。Chen et al., Adv Drug Deliv Rev., 2013 Oct 15; 65(10): 1357-136

40

50

9 は、最も一般的に使用されるペプチドリンカーとその用途をレビューしており、参照によりその全体を本明細書に援用する。

【0141】

本発明の文脈において関心のあるリンカーは、特に、国際公開第2002/014478号、国際公開第2001/008636号、国際公開第2013/171505号、国際公開第2008/017517号、及び国際公開第1997/047648号に開示されており、これらの全体も参照により援用する。

【0142】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、好ましくは非免疫原性リンカーである少なくとも1つのリンカーであって、任意に以下から選択されるアミノ酸配列を含む又はからなるリンカーをコードする。即ち、SGGSGGSGG、RR、LL、GGGGSGGGGT、GGGGSGGGG、GPSL、GSTVAAPS、TVAAPSGS、GSTVAAPSGS、GGGGS、TVAAPS、GS、PAS、PAVPPP、TVSDVP、TGLDSP、HYGAERALERAG、AAY、AAAA、G、SG、GGS、GSG、SGG、GGG、GGGS、SGGG、GGGGSGGS、GGGGSGGS、GGGGSGGGGS、GGGGSGGGGGSGGGGS、AKTTPKLEEGEFSEAR、AKTTPKLEEGEFSEARV、AKTTPKLGG、SAKTTPKLGG、AKTTPKLEEGEFSEARV、SAKTTP、SAKTTPKLGG、RADAAP、RADAAPTVS、RADAAAAGGPGS、RADAAAAGGGGS、SAKTTP、SAKTTPKLGG、SAKTTPKLEEGEFSEARV、ADAAAP、ADAAPTVSIFFP、TVAAP、TVAAPSVFIFFP、QPKAAP、QPKAAPSVTLFFP、AKTTPP、AKTTPPSVTPLAP、AKTTAP、AKTTAPSVYPLAP、ASTKGP、ASTKGPSVFPLAP、GENKVEYAPALMALS、GPAKELTPLKEAKVS、及びGHEAAAVMQVQYPAS。

【0143】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、好ましくは非免疫原性リンカーである少なくとも1つのリンカーであって、任意に、配列番号2937、76400～76418、77018～77058のいずれかに係るアミノ酸配列を含む又はからなるリンカーをコードする。

【0144】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、配列番号2936、76494、76569、76475～76493、76550～76568、77059～77061のいずれかに係るアミノ酸配列、又はその（好ましくは機能的な）断片、変異体若しくは誘導体を含む核酸配列を含むことができ、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

【0145】

Tヘルパーエпитープ（TH）

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード領域は、好ましくは、f. 少なくとも1つのTヘルパーエпитープを更にコードし得る。

【0146】

好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1つのTヘルパーエпитープをコードする核酸配列は、少なくとも1つのIRST_{epm}由来アミノ酸配列又は少なくとも1つの抗

原性ペプチド又はタンパク質をコードする核酸配列に（インフレームで）融合され得る。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の発現は、好ましくは、前記IRST_{epm}由来アミノ酸配列及び／又は前記抗原性タンパク質又はペプチドと（任意に適切なペプチドリンカーを介して）結合した少なくとも1つのTヘルパーエпитープを含む融合タンパク質をもたらし得る。発現した抗原融合タンパク質はプロセッシングされ、その断片（Tヘルパーエピトープを含む）がMHC分子上にロードされ、そこで抗原特異的T細胞に提示され認識される。

【0147】

本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも1つのコード領域において、1つ又は複数の2つ以上のTヘルパーエピトープをコードし得る。一般に、本発明では、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる抗原融合タンパク質において、本明細書に記載のTヘルパーエピトープのいずれかと、抗原性ペプチド又はタンパク質のいずれか、IRST_{epm}由来の更なるアミノ酸配列のいずれか、リンカーのいずれか、及びシグナルペプチドのいずれかとの、適切な順序での組合せが想定される。

【0148】

用語「Tヘルパーエピトープ」は、MHC分子、好ましくはMHCクラスII分子に結合することができ、それによりCD4⁺Tヘルパー（Th）細胞により認識される抗原決定基を意味する。好ましくは、そのようなTヘルパーエピトープは、CD4⁺Th細胞の活性化、分化、及び／又は増殖（通常「CD4⁺Th細胞応答」と呼ばれる）を誘発又は増強する。活性化CD4⁺Th細胞は、好ましくは、（1）細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の分化及び／又は増殖（「CTL応答」）を（直接又は間接的に）誘導又は増強する、及び／又は（2）誘導又は抗体産生形質細胞の分化及び／又は増殖を（直接又は間接的に）促進する（「B細胞応答」）ことができる。この点に関して、「直接又は間接的に」とは、活性化CD4⁺Th細胞が、標的細胞又はその前駆体（例えば、B細胞）との直接相互作用により、又は他の細胞（例えば、樹状細胞）と間接的に相互作用し、続いて、標的細胞又はその前駆細胞（例えば、ナイーブCD8⁺T細胞）と直接相互作用して、それぞれの免疫応答を誘導又は増強し得ることを意味する。

【0149】

したがって、有利なことには、Tヘルパーエピトープを使用して、CD4⁺Th細胞応答、CTL応答（好ましくは細胞性免疫の増加及び増強された、例えば抗腫瘍又は抗ウイルス免疫応答を含む）を誘導又は増強する、及び／又は本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされる抗原性ペプチド又はタンパク質に対するB細胞応答（好ましくは抗体産生の増加及び増強された、例えば抗菌免疫応答を含む）を誘導又は増強することができる。

【0150】

本発明に係るTヘルパーエピトープは、ヒト、動物、植物、細菌、又はウイルス起源の任意のタンパク質に由来し得る。本発明に係るTヘルパーエピトープは、天然又は人工（即ち、合成又は非天然）エピトープであり得る。大部分のMHCクラスIIハプロタイプと相互作用することができ、したがって、好ましくは、大部分のヒト又は他の哺乳動物集団においてTh細胞応答、CTL応答、又はB細胞応答を誘導又は増強する、一般的なTヘルパー細胞エピトープ、即ち、無差別又は許容（一般）Tヘルパーエピトープ（promiscuous or permissive (generic) T helper epitopes）を使用することが好ましいことがある。

【0151】

本発明の文脈において、好ましいTヘルパーエピトープとしては、国際公開第2001/062284号、国際公開第2010/023247号、国際公開第2004/058297号、国際公開第2004/000873号、及び国際公開第2006/113792号に開示されるTヘルパーエピトープを挙げることができる。

【0152】

本発明の文脈において特に好ましいTヘルパー細胞エピトープとしては、PADREに

由来する天然又は人工のＴヘルパーエпитープ；Ｃ型肝炎ウイルス（コア）；Ｃ型肝炎ウイルス（Ｅ１）；Ｃ型肝炎ウイルス（Ｅ２）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ２）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ３）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ４）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ４ａ）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ４ｂ）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ５ａ）；Ｃ型肝炎ウイルス（ＮＳ５ｂ）；インフルエンザＡ；麻疹ウイルス（Ｆタンパク質）；イヌジステンパーウイルス（Canine distemper virus）（融合タンパク質）；ムチン１；口蹄疫ウイルス（ＶＰ３）；口蹄疫ウイルス；クロストリジウム・テタニ）；ヒト免疫不全ウイルス１（ｇｐ１２０タンパク質）；ヒト免疫不全ウイルス１（ｇａｇタンパク質）；ヒト免疫不全ウイルス１（エンベロープ糖タンパク質）；破傷風トキソイド（Tetanus Toxoid）；ヒト乳頭腫ウイルス１６（Ｅ１７）；ジフテリアトキソイド；Ｐ．ファルシパルム（ＣＳ）、又はその機能的断片、変異体、又は誘導体が挙げられる。

10

【０１５３】

国際公開第９５／０７７０７号及びAlexander J et al., 1994, Immunity 1: 751-761に記載される「PADRE」（汎ＤＲエпитープペプチド）（Ｃ及びＮ末端にＤアミノ酸を含む又は含まない）は、本発明の文脈において好ましいＴヘルパーエпитープである。

【０１５４】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸分子は、その少なくとも１つのコード領域において、配列番号３０８３～３２９４のいずれかに係るアミノ酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなるアミノ酸配列をコードし、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％、好ましくは少なくとも７０％、より好ましくは少なくとも８０％、更により好ましくは少なくとも８５％、更により好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５％、又は更に９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む又はからなる。

20

【０１５５】

したがって、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、その少なくとも１つのコード領域において、配列番号３２９５～３５０６、３５０７～３７１８のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体若しくは誘導体を含む又はからなる核酸配列を含み、前記断片、変異体若しくは誘導体は、好ましくは、これらの任意の配列に対して、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％、好ましくは少なくとも７０％、より好ましくは少なくとも８０％、更により好ましくは少なくとも８５％、更により好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５％、又は更に９７％の配列同一性を有する核酸配列を含む又はからなる。

30

【０１５６】

抗原融合タンパク質

前記したように、本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、少なくとも１つのコード領域で、本明細書で定義される少なくとも１つの抗原性融合タンパク質をコードすることができる。前記抗原融合タンパク質は、好ましくは、レシピエント宿主細胞の細胞質で発現（特に翻訳）され、プロセッシングされて断片化され、ＭＨＣクラスⅠ分子、好ましくはＭＨＣクラスⅡ分子にもロードされ得る。抗原性融合タンパク質の異なるコンポーネントは、それぞれ異なる機能的役割を果たすことが好ましい。抗原／エпитープの提示は、通常、エンドソームのリソソームコンパートメント内の抗原性融合タンパク質の分解を必要とする。IRSTEPM由来の更なるアミノ酸配列（特にＴＭ及び任意にＣＤドメイン）は、好ましくは融合抗原性ペプチド又はタンパク質の原形質膜へのトラフィッキング（所望のＭＨＣプロセッシングコンパートメントにリサイクルされることを介して）を指

40

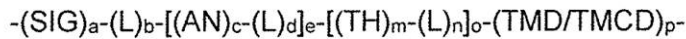
50

示し、そこで、分解されてMHCクラスI及び特にMHCクラスII分子にもロードされ抗原特異的T細胞に提示される。Tヘルパーエピトープは、好ましくは、Tヘルパー細胞応答を増強する。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、CTL応答及び抗腫瘍免疫の効果的な誘導にはCD4⁺T細胞の助けが重要であると考えられる。好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のユニークな設計が、MHC I及びMHC IIの同時提示を提供し、CD4⁺及びCD8⁺T細胞応答の両方を達成し、全体的な免疫応答の増加と治療／予防効果の向上をもたらす。

【0157】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、好ましくは5'→3'方向に、以下の式（I）の少なくとも1つのコード領域を含む。

【化1】



(I)

ここで「SIG」は、好ましくは本明細書の他の箇所で定義される、シグナルペプチドをコードし、

「L」は、好ましくは本明細書の他の箇所で定義される、リンカー配列をコードし、

「AN」は、好ましくは本明細書の他の箇所で定義される、抗原性ペプチド又はタンパク質をそれぞれ独立してコードし、

「TH」は、好ましくは本明細書の他の箇所で定義される、Tヘルパーエピトープをコードし、

「TMD／TMCD」は、好ましくは本明細書の他の箇所で定義される、外部原形質膜に位置する免疫応答シグナル伝達タンパク質に由来するアミノ酸配列、好ましくは膜貫通ドメイン、及び任意に細胞質ドメインをコードし、

b、d、m、n、oはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される整数であり、

a、c、e、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される整数である。

【0158】

好ましくは、a、e、及びpは、1であり得る、即ち、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その少なくとも1つのコード領域において、本明細書の他の箇所で定義されるシグナルペプチドをコードし、シグナルペプチドは、（任意に、本明細書の他の箇所で定義される適切なペプチドリンカーを介して）本明細書の他の箇所で定義される抗原性ペプチド又はタンパク質に接続されており、ペプチド又はタンパク質は、（本明細書の他の箇所で定義される適切なペプチドリンカーを介して）本明細書の他の箇所で定義される（任意に細胞質ドメインに接続されている）IRST_{epm}由来膜貫通ドメインに接続される。より好ましくは、a、b、c、d、e、m、n、o、及びpは、それぞれ1であってもよい、即ち、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード領域は、本明細書に記載のコンポーネントのそれぞれ1つをコードする。抗原性融合タンパク質の個々のコンポーネント（SIG、L、AN、TH、TMD／TMCD）は、任意の適切な順序で配置（及びコード）できる。

【0159】

RNA

本発明の人工核酸分子は、好ましくはRNAであり得る。用語「RNA」は、リボ核酸分子であって、前記分子を形成するために結合されるそれらのヌクレオチドの特異的な連続（即ち、それらのRNA配列）によって特徴付けられるリボ核酸分子を意味することが理解される。したがって、用語「RNA」は、それぞれの文脈において当業者によって容易に理解されるように、RNA分子又はRNA配列を意味するために使用され得る。例え

ば、本発明の文脈で使用される用語「RNA」は、好ましくはRNA分子を意味する（前記分子は、特に、その特定のRNA配列によって特徴付けられる）。配列修飾の文脈における用語「RNA」は、修飾されたRNA配列に関すると理解されるが、典型的には得られるRNA分子（それらのRNA配列に関して修飾されている）も含む。

【0160】

好ましい実施形態において、RNAは、mRNA、ウイルスRNA、又はレプリコンRNA、好ましくはmRNAであり得る。

【0161】

実施形態では、人工RNAは環状RNAである。本明細書中で使用される場合、「環状RNA」又は「circRNA」は、本明細書に定義される少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし得る環状ポリヌクレオチドと理解されなければならない。例えば、前記環状RNAは、LASV由来の少なくとも1つの抗原性ペプチド若しくはタンパク質、又はその断片若しくは変異体をコードする少なくとも1つのコード配列を含む。更に、前記circRNAは、本明細書に定義される3'-UTR及び／又は5'-UTRを含むことができる。circRNAの産生は、当技術分野で提供される様々な方法を使用して行うことができる。例えば、米国特許第6210931号明細書は、自発的切断及び自己環状化の能力を有する配列を含むプラスミドにDNA断片を挿入することによってcircRNAを合成する方法を記載する。米国特許第5773244号明細書は、RNAシクラーゼリボザイムをコードするDNA構築物を作製し、そのDNA構築物をRNAとして発現させ、次いでそのRNAを自己スプライス（これにより、インビトロでイントロンを含まないcircRNAが生成する）させることにより、circRNAを製造することを記載する。国際公開第1992/001813号は、線状ポリヌクレオチドを合成し、ハイブリダイゼーション条件下で線状ヌクレオチドを相補的連結オリゴヌクレオチドと組み合わせると、線状ポリヌクレオチドをライゲートすることによって一本鎖環状核酸を作製する方法を記載する。当業者はまた、環状RNAを製造するために国際公開第2015/034925号又は国際公開第2016/011222号に提供される方法を使用することができる。したがって、米国特許第6210931号明細書、米国特許第5773244号明細書、国際公開第1992/001813号、国際公開第2015/034925号、及び国際公開第2016/011222号に提供される環状RNAの製造方法を使用して、人工RNA、即ち、本発明のcircRNAを生成することができる。

【0162】

実施形態では、人工RNAはレプリコンRNAである。用語「レプリコンRNA」は、当業者によって認識及び理解され、例えば、最適化された自己複製人工RNAであることが意図される。そのような構築物は、例えば、アルファウイルス由来の複製エレメント（レプリカーゼ）及び目的の人工核酸による構造ウイルスタンパク質の置換を含む。或いは、レプリカーゼは、例えば、セムリキ森林ウイルス（SFV）、シンドビスウイルス（SIN）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（VEE）、ロスリバーウイルス（RRV）、又はアルファウイルスファミリーに属するウイルスなどに由来するレプリカーゼ配列を含む独立した核酸構築物上に提供され得る。レプリカーゼの下流には、第1の態様の人工RNAの複製を制御するサブゲノムプロモータが存在する。

【0163】

特に好ましい実施形態では、本発明の人工核酸はRNAであり、より好ましくはmRNAである。

【0164】

用語「mRNA」（「メッセンジャーRNA」の略語）は、当業者によって認識及び理解され、例えば、リボ核酸分子、即ちヌクレオチドからなるポリマーであることが意図される。これらのヌクレオチドは通常、いわゆる骨格に沿って互いに結合されている。骨格は、第一の糖、即ちリボースと、第二の隣接するモノマーのリン酸部分との間のホスホジエステル結合により形成される。モノマーの特定の連続は、RNA配列と呼ばれる。mRNAは通常、特定のペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列に翻訳されるコード配列を提

供する。通常、mRNAは、5'キャップ構造、UTRエレメント、及び3'ポリ(A)配列を含む。

【0165】

本発明の人工RNA（好ましくはmRNA）は、例えば、固相RNA合成などの化学合成、及びRNAインビトロ転写反応などのインビトロ法を含む、当技術分野で知られた任意の方法を使用して調製することができる。

【0166】

好ましい実施形態では、人工RNA、好ましくはmRNAは、RNAインビトロ転写により得られる。

【0167】

したがって、本発明のRNAは、インビトロ転写されたRNA、好ましくはインビトロ転写されたmRNAである。

【0168】

モノー、ビー、又はマルチシストロン性RNA

人工核酸（好ましくはRNA）は、好ましくは本明細書に定義される、モノー、ビー、又はマルチシストロン性であり得る。「ビー又はマルチシストロン性」RNAは、典型的には、2つ（ビシストロン性）又はそれ以上（マルチシストロン性）のオープンリーディングフレーム（ORF）を含む。「オープンリーディングフレーム」は、ペプチド又はタンパク質に翻訳可能なコドンの配列である。

【0169】

ビー又はマルチシストロン性人工核酸分子のORFは、互いに同一でも異なってもよい。「同一の」ORFは、100%の%配列同一性を共有し、同一の抗原融合タンパク質をコードする一方で、「異なる」ORFは、99%以下、90%以下、80%以下、70%以下、60%以下、50%以下、40%以下、30%以下、20%以下、10%以下、5%以下、又は2%以下などの100%未満の%配列同一性を共有し、同一（遺伝暗号の縮重による）又は異なる抗原融合タンパク質をコードする。

【0170】

「ビー又はマルチシストロン性」人工核酸分子（好ましくはRNA）は、異なる抗原性融合タンパク質をコードすることが好ましい場合がある。例えば、ビー又はマルチシストロン性人工核酸分子（好ましくはRNA）は、例えば、本明細書に定義される少なくとも2、3、4、5、6個以上の（好ましくは異なる）抗原性融合タンパク質をそれぞれコードする。

【0171】

本明細書で定義される2つ以上の（同一又は異なる）抗原性融合タンパク質をコードするビー又はマルチシストロン性人工核酸分子（好ましくはRNA）のORFは、少なくとも1つのIRES（内部リボソーム進入部位）配列によって分離されることができる。用語「IRES」（内部リボソーム侵入部位）は、翻訳開始を可能にするRNA配列を意味する。IRESは、唯一のリボソーム結合部位として機能することができるが、互いに独立してリボソームによって翻訳される幾つかの（同一又は異なる）人工抗原性融合タンパク質をコードする、上で定義されるビシストロン又はマルチシストロン性人工核酸分子（好ましくはRNA）を提供するように機能することもできる。

【0172】

本発明にしたがって使用することができるIRES配列の例としては、ピコルナウイルス（例えばFMDV）、ペスチウイルス（CFPV）、ポリオウイルス（PV）、脳筋炎ウイルス（ECMV）、口蹄疫ウイルス（FMDV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、古典的ブタ熱ウイルス（CSFV）、マウス白血病ウイルス（MLV）、サル免疫不全ウイルス（SIV）、又はクリケット麻痺ウイルス（CrPV）に由来するものである。

【0173】

好ましくは、人工核酸分子（好ましくはRNA）は、約50～約20000、又は100～約20000個のヌクレオチド、好ましくは約250～約20000個のヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド、より好ましくは約500～約10000個、更により好ましくは約500～約5000個の長さを有する。

【0174】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、更に、一本鎖又は二本鎖であることができる。二本鎖RNAとして提供される場合、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、好ましくはセンス鎖及び対応するアンチセンス鎖を含む。

【0175】

核酸修飾

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、修飾核酸の形態で提供されてもよい。本発明の文脈において想定される好適な核酸修飾を以下に記載する。

【0176】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、本明細書に定義されるように修飾される。本明細書に定義される「修飾」は、好ましくは前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の安定化をもたらす。したがって、より好ましくは、本発明は、「安定化された」人工核酸分子（好ましくはRNA）を提供する。

【0177】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、したがって、「安定化された」人工核酸分子（好ましくはRNA）、特にmRNAとして提供することができる。即ち、インビボ分解（例えば、エキソ-又はエンドヌクレアーゼによる）に対して本質的に耐性である。

【0178】

そのような安定化は、例えば、人工核酸分子（好ましくはRNA）の修飾されたリン酸骨格によって達成することができる。本発明に関連する骨格修飾は、前記に含まれるヌクレオチドの骨格のリン酸が化学的に修飾される修飾である。これに関連して好ましく使用され得るヌクレオチドは、例えば、ホスホロチオアート修飾リン酸骨格、好ましくはリン酸骨格に含まれるリン酸酸素の少なくとも1つが硫黄原子で置換されている。安定化された人工核酸分子（好ましくはRNA）は、例えば、帯電ホスホナート酸素が、アルキル又はアリール基に置き換わっているアルキル及びアリールホスホナート、又は帯電酸素残基がアルキル化形態で存在するホスホジエステル及びアルキルホスホトリエステルなどの非イオンホスファート類似体を更に含み得る。そのような骨格修飾は、限定することを意図するものではないが、典型的には、メチルホスホナート、ホスホルアミダート、及びホスホロチオアート（例えば、シチジン-5'-O-（1-チオホスファート）からなる群からの修飾を含む。

【0179】

以下に、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）を好ましくは「安定化」させることができる具体的な修飾に記載する。

【0180】

化学修飾

本明細書で使用される用語「修飾」は、骨格修飾並びに糖修飾又は塩基修飾を含む化学修飾を意味し得る。

【0181】

この文脈において、「修飾された」人工核酸分子（好ましくはRNA）はヌクレオチド類似体／修飾（修飾されたヌクレオチド又はヌクレオシド）、例えば、骨格修飾、糖修飾、又は塩基修飾を含み得る。

【0182】

本発明に関連する骨格修飾は、前記本明細書中の人工核酸分子（好ましくはRNA）に含まれるヌクレオチドの骨格のリン酸が化学的に修飾される修飾である。本発明に関連する糖修飾は、人工核酸分子（好ましくはRNA）のヌクレオチドの糖の化学修飾である。更に、本発明に関連する塩基修飾は、人工核酸分子（好ましくはRNA）のヌクレオチドの塩基部分の化学修飾である。この文脈において、ヌクレオチド類似体又は修飾は、転写

10

20

30

40

50

及び／又は翻訳に適用可能なヌクレオチド類似体から選択されることが好ましい。

【0183】

糖修飾：

（化学的に）修飾された核酸、特に本発明に係る人工核酸分子は、糖修飾、即ち、糖部分が修飾されたヌクレオシド／ヌクレオチドを含むことができる。

【0184】

例えば、2'ヒドロキシル基（OH）を、多数の異なる「オキシ」又は「デオキシ」置換基で修飾又は置換することができる。「オキシ」-2'ヒドロキシル基修飾の例としては、アルコキシ又はアリールオキシ（-OR、例えば、R=H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又は糖）；ポリエチレングリコール（PEG）、-O（CH₂CH₂O）_nCH₂CH₂OR；2'ヒドロキシルが、例えば、メチレン架橋などによって、同じリボース糖の4'炭素に結合された「ロックされた」核酸（LNA）；及びアミノ基（-O-アミノ、ここでアミノ基（例えば、NRR）は、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、ポリアミノであり得る）又はアミノアルコキシを含むがこれらに限定されない。

【0185】

「デオキシ」修飾は、水素、アミノ（例えば、NH₂；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、又はアミノ酸）を含み、アミノ基はリンカーを介して糖に結合することができ、リンカーは原子C、N、及びOの1つ以上を含む。

【0186】

糖基はまた、リボース中の対応する炭素とは反対の立体化学配置を有する1つ以上の炭素を含み得る。したがって、修飾された人工核酸分子（好ましくはRNA）は、糖として例えばアラビノースを含有するヌクレオチドを含み得る。

【0187】

骨格修飾：

（化学的に）修飾された核酸、特に本発明に係る人工核酸分子は、骨格修飾、即ち、リン酸骨格が修飾されたヌクレオシド／ヌクレオチドを含むことができる。

【0188】

骨格のリン酸基は、酸素原子1つ以上を異なる置換基で置き換えることによって修飾することができる。更に、修飾されたヌクレオシド及びヌクレオチドは、本明細書に記載されるように、修飾されたリン酸による未修飾リン酸部分の完全置換を含むことができる。

【0189】

修飾されたリン酸基の例としては、ホスホロチオアート、ホスホロセレナート、ボラノホスファート、ボラノホスファートエステル、ホスホン酸水素、ホスホロアミダート、アルキル又はアリールホスホナート、及びホスホトリエステルが挙げられるが、これらに限定されない。ホスホロジチオアートは、非結合酸素の両方が硫黄によって置き換わっている。リン酸リンカーは、結合酸素を窒素（架橋されたホスホロアミダート）、硫黄（架橋されたホスホロチオアート）、及び炭素（架橋されたメチレン-ホスホナート）で置き換えることによって修飾することができる。

【0190】

塩基修飾：

（化学的に）修飾された核酸、特に本発明に係る人工核酸分子は、（核酸）塩基修飾、即ち、核酸塩基部分が修飾されたヌクレオシド／ヌクレオチドを含むことができる。

【0191】

RNA中に存在する核酸塩基の例としては、アデニン、グアニン、シトシン、及びウラシルが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本明細書に記載されるヌクレオシド及びヌクレオチドを、主溝面上で化学的に修飾することができる。幾つかの実施形態においては、主溝化学修飾は、アミノ基、チオール基、アルキル基、又はハロ基を含むこと

10

20

30

40

50

ができる。

【0192】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、2-アミノ-6-クロロプリンリボシド-5'-トリホスファート、2-アミノプリン-リボシド-5'-トリホスファート；2-アミノアデノシン-5'-トリホスファート、2'-アミノ-2'-デオキシシチジン-トリホスファート、2-チオシチジン-5'-トリホスファート、2-チオウリジン-5'-トリホスファート、2'-フルオロチミジン-5'-トリホスファート、2'-O-メチル-イノシン-5'-トリホスファート、4-チオウリジン-5'-トリホスファート、5-アミノアリルシチジン-5'-トリホスファート、5-アミノアリルウリジン-5'-トリホスファート、5-ブロモシチジン-5'-トリホスファート、5-ブロモウリジン-5'-トリホスファート、5-ブロモ-2'-デオキシシチジン-5'-トリホスファート、5-ブロモ-2'-デオキシウリジン-5'-トリホスファート、5-ヨードシチジン-5'-トリホスファート、5-ヨード-2'-デオキシシチジン-5'-トリホスファート、5-ヨードウリジン-5'-トリホスファート、5-ヨード-2'-デオキシウリジン-5'-トリホスファート、5-メチルシチジン-5'-トリホスファート、5-メチルウリジン-5'-トリホスファート、5-プロピニル-2'-デオキシシチジン-5'-トリホスファート、5-プロピニル-2'-デオキシウリジン-5'-トリホスファート、6-アザシチジン-5'-トリホスファート、6-アザウリジン-5'-トリホスファート、6-クロロプリンリボシド-5'-トリホスファート、7-デアザアデノシン-5'-トリホスファート、7-デアザグアノシン-5'-トリホスファート、8-アザアデノシン-5'-トリホスファート、8-アジダデノシン-5'-トリホスファート、ベンズイミダゾール-リボシド-5'-トリホスファート、N1-メチルアデノシン-5'-トリホスファート、N1-メチルグアノシン-5'-トリホスファート、N6-メチルアデノシン-5'-トリホスファート、O6-メチルグアノシン-5'-トリホスファート、シュードウリジン-5'-トリホスファート、又はピューロマイシン-5'-トリホスファート、キサントシン-5'-トリホスファートから選択される修飾されたヌクレオシドを含むことができる。5-メチルシチジン-5'-トリホスファート、7-デアザグアノシン-5'-トリホスファート、5-ブロモシチジン-5'-トリホスファート、及びシュードウリジン-5'-トリホスファート、又はそれらの組合せからなる塩基修飾されたヌクレオチドの群から選択される、塩基修飾のためのヌクレオチドが特に好ましい。

10

20

30

【0193】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオウリジン、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシウリジン、3-メチルウリジン、5-カルボキシメチル-ウリジン、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、5-プロピニル-ウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、5-タウリノメチルウリジン、1-タウリノメチル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-2-チオ-ウリジン、1-タウリノメチル-4-チオ-ウリジン、5-メチル-ウリジン、1-メチル-シュードウリジン、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、ジヒドロウリジン、ジヒドロシュードウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-メトキシウリジン、2-メトキシ-4-チオ-ウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、及び4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、又はそれらの組合せから選択される修飾されたヌクレオシドを含むことができる。

40

【0194】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、5-アザ-シチジン、シュードイソシチジン、3-メチル-シチジン、N4-アセチルシチジン、5-ホルミルシチジン、N4-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、1-メチル-シュードイソシチジン、ピロロ-シチジン、ピロロ-シュードイソシチジン、2-チオ-シチジン、2-チオ-

50

5-メチル-シチジン、4-チオ-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、ゼブラリン、5-アザ-ゼブラリン、5-メチル-ゼブラリン、5-アザ-2-チオ-ゼブラリン、2-チオ-ゼブラリン、2-メトキシ-シチジン、2-メトキシ-5-メチル-シチジン、4-メトキシ-シュードイソシチジン、及び4-メトキシ-1-メチル-シュードイソシチジン、又はそれらの組合せから選択される修飾されたヌクレオシドを含むことができる。

【0195】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、7-デアザ-アデニン、7-デアザ-8-アザ-アデニン、7-デアザ-2-アミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2-アミノプリン、7-デアザ-2,6-ジアミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2,6-ジアミノプリン、1-メチルアデノシン、N6-メチルアデノシン、N6-イソペンテニルアデノシン、N6-（シス-ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、2-メチルチオ-N6-（シス-ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、N6-グリシニルカルバモイルアデノシン、N6-スレオニルカルバモイルアデノシン、2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン、N6,N6-ジメチルアデノシン、7-メチルアデニン、2-メチルチオ-アデニン、及び2-メトキシ-アデニン、又はそれらの組合せから選択される修飾されたヌクレオシドを含むことができる。

【0196】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、イノシン、1-メチル-イノシン、ウィオシン（wyosine）、ウィブトシン（wybutosine）、7-デアザ-グアノシン、7-デアザ-8-アザ-グアノシン、6-チオ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-8-アザ-グアノシン、7-メチル-グアノシン、6-チオ-7-メチル-グアノシン、7-メチルイノシン、6-メトキシ-グアノシン、1-メチルグアノシン、N2-メチルグアノシン、N2,N2-ジメチルグアノシン、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシン、1-メチル-6-チオ-グアノシン、N2-メチル-6-チオ-グアノシン、及びN2,N2-ジメチル-6-チオ-グアノシン、又はそれらの組合せから選択される修飾されたヌクレオシドを含むことができる。

【0197】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、例えば、ウラシルのC-5上の水素をメチル基又はハロ基で置き換えることによって、主溝面上で修飾されたヌクレオチドを含むことができ、これは、任意に、5'-O-（1-チオホスファート）-アデノシン、5'-O-（1-チオホスファート）-シチジン、5'-O-（1-チオホスファート）-グアノシン、5'-O-（1-チオホスファート）-ウリジン、又は5'-O-（1-チオホスファート）-シュードウリジンから選択される。

【0198】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、6-アザ-シチジン、2-チオ-シチジン、 α -チオ-シチジン、シュード-イソ-シチジン、5-アミノアリル-ウリジン、5-ヨード-ウリジン、N1-メチル-シュードウリジン、5,6-ジヒドロウリジン、 α -チオ-ウリジン、4-チオ-ウリジン、6-アザ-ウリジン、5-ヒドロキシ-ウリジン、デオキシ-チミジン、5-メチル-ウリジン、ピロロ-シチジン、イノシン、 α -チオ-グアノシン、6-メチル-グアノシン、5-メチル-シチジン、8-オキソ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、N1-メチル-アデノシン、2-アミノ-6-クロロ-プリン、N6-メチル-2-アミノ-プリン、シュード-イソ-シチジン、6-クロロ-プリン、N6-メチル-アデノシン、 α -チオ-アデノシン、8-アジド-アデノシン、7-デアザ-アデノシンから選択されるヌクレオシド修飾を含むことができる。

【0199】

或いは、「修飾された」人工核酸分子（好ましくはRNA）は、本明細書に記載される

化学修飾（又は他の化学修飾）のいずれも含まなくてもよい。それにもかかわらず、そのような修飾された人工核酸は、以下に記載される脂質修飾又は配列修飾を含むことができる。

【0200】

脂質修飾

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、好ましくは少なくとも1つの脂質修飾を含むことができる。

【0201】

そのような脂質修飾された本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、典型的には、（i）本明細書に定義される人工核酸分子（好ましくはRNA）と、（ii）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）と共有結合した少なくとも1つのリンカーと、（iii）各リンカーと共有結合している少なくとも1つの脂質とを含む。

10

【0202】

或いは、脂質修飾された人工核酸分子（好ましくはRNA）は、少なくとも1つの人工核酸分子（好ましくはRNA）と、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）と（リンカーなしで）共有結合した少なくとも1つの（二官能性）脂質とを含む。

【0203】

或いは、脂質修飾された人工核酸分子（好ましくはRNA）は、（i）人工核酸分子（好ましくはRNA）と、（ii）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）と共有結合した少なくとも1つのリンカーと、（iii）各リンカーと共有結合している少なくとも1つの脂質と、また（iv）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）と（リンカーなしで）共有結合した少なくとも1つの（二官能性）脂質とを含む。

20

【0204】

この文脈においては、脂質修飾は、線状の人工核酸分子（好ましくはRNA）の末端に存在することが特に好ましい。

【0205】

配列修飾

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、「配列修飾」されてもよく、即ち、以下に記載される少なくとも1つの配列修飾を含むことができる。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、そのような配列修飾は、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の安定性を高める及び／又は発現を増強し得る。

30

【0206】

G／C含量の修飾

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子、好ましくはRNA、より好ましくはmRNAは、そのグアノシン／シトシン（G／C）含量を変更することにより、好ましくは少なくとも1つのコード配列のG／C含量を変更することにより、修飾され、したがって安定化され得る。言い換えれば、本発明の人工核酸分子、好ましくはRNA、及び好ましくはその配列は、G／C修飾されていてもよい。

【0207】

「G／C修飾された」核酸（好ましくはRNA）配列は、典型的には、修飾された野生型核酸（好ましくはRNA）配列に基づく核酸（好ましくはRNA）配列を含む核酸（好ましくはRNA）を意味し、前記野生型核酸（好ましくはRNA）配列と比較して個数が増えたり減ったりしたグアノシン及び／又はシトシンヌクレオチドを含む。そのような変更された個数のG／Cヌクレオチドは、アデノシン又はチミジンヌクレオチドを含むコドンで置換することによって生成され得る。したがって、コドン置換は、コードされたアミノ酸残基を変更せずに、核酸（好ましくはRNA）のG／C含量のみを変更することが好ましい。

40

【0208】

好ましい実施形態においては、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード配列のG／C含量が、それぞれの野生型、即ち、未修飾核酸のコード配列のG／C含量に比

50

較して変更される、特に増大される。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされるアミノ酸配列は、それぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）によってコードされるアミノ酸配列に比較して変更されないことが好ましい。

【0209】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のそのような修飾は、翻訳される任意のRNA領域の配列が、前記RNAの効率的な翻訳にとって重要であるという事実に基づく。したがって、RNAの組成及び各種ヌクレオチドの配列が重要である。特に、増大したG（グアノシン）／C（シトシン）含量を有する配列は、増大したA（アデノシン）／U（ウラシル）含量を有する配列よりも安定である。

【0210】

したがって、本発明によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコドンは、好ましくは、翻訳されるアミノ酸配列を維持しつつ、それらが増大した量のG／Cヌクレオチドを含むよう、それぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）に比較して変化させる。

【0211】

幾つかのコドンが同一のアミノ酸をコードするという事実（いわゆる遺伝コードの縮重）に関しては、安定性にとって最も好ましいコドンを選択することができる（いわゆる代替コドンの使用）。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）によってコードされるアミノ酸に応じて、その核酸配列の、その野生型配列に対する修飾について様々な可能性がある。G又はCヌクレオチドのみを含むコドンによってコードされるアミノ酸の場合、コドンの変更は必要ではない。

【0212】

したがって、Pro（CCC又はCCG）、Arg（CGC又はCGG）、Ala（GCC又はGCG）、及びGly（GGC又はGGG）のコドンは、A又はUが存在しないので変更を必要としない。対照的に、A及び／又はUヌクレオチドを含むコドンは、同じアミノ酸をコードするがA及び／又はUを含まない他のコドンの置換によって変更することができる。これらの例として、Proのコドンは、CCU又はCCAからCCC又はCCGに変更でき；Argのコドンは、CGU又はCGA又はAGA又はAGGからGGC又はGGGに変更でき；Alaのコドンは、GCU又はGCAからGCC又はGCGに変更でき；Glyのコドンは、GGU又はGGAからGGC又はGGGに変更できる。他の場合には、A又はUヌクレオチドをコドンから排除することはできないが、A及び／又はUヌクレオチドの含量がより少ないコドンを使用することによってA及びUの含量を減少させることが可能である。これらの例として、Pheのコドンは、UUUからUUCに変更でき、Leuのコドンは、UUA、UUG、CUU又はCUAからUUC又はCUGに変更でき、Serのコドンは、UCU又はUCA又はAGUからUCC、UCG又はAGCに変更でき、Tyrのコドンは、UAUからUACに変更でき、Cysのコドンは、UGUからUGCに変更でき、Hisのコドンは、CAUからCACに変更でき、Glnのコドンは、CAAからCAGに変更でき、Ileのコドンは、AUU又はAUAからAUCに変更でき、Thrのコドンは、ACU又はACAからACC又はACGに変更でき、Asnのコドンは、AAUからAACに変更でき、Lysのコドンは、AAAからAAGに変更でき、Valのコドンは、GUU又はGUAからGUC又はGUGに変更でき、Aspのコドンは、GAUからGACに変更でき、Gluのコドンは、GAAからGAGに変更でき、終止コドンUAAは、UAG又はUGAに変更できる。一方、Met（AUG）及びTrp（UGG）のコドンの場合には、配列修飾の可能性はない。本発明の人工核酸配列（好ましくはRNA配列）（又は本明細書に定義される任意の他の核酸配列）のG／C含量を、その特定の野生型核酸配列（即ち、元の配列）に比較して増大させるために、上に挙げた置換を個別に又は全ての可能な組合せで使用することができる。したがって、例えば、野生型配列中に存在するThrの全てのコドンを、ACC（又はACG）に変更することができる。しかし、例えば、前記置換可能性の以下のような組合せを使用することが好ましい。

10

20

30

40

50

元の配列（野生型RNA）中のThrをコードする全てのコドンのACC（又はACG）への置換、及び
 Serを元来コードする全てコドンのUCC（又はUCG又はAGC）への置換；元の配列中のIleをコードする全てのコドンのAUCへの置換、及び
 Lysを元来コードする全てのコドンのAAGへの置換、及び
 Tyrを元来コードする全てコドンのUACへの置換；元の配列中のValをコードする全てのコドンのGUC（又はGUG）への置換、及び
 Gluを元来コードする全てのコドンのGAGへの置換、及び
 Alaを元来コードする全てのコドンのGCC（又はGCG）への置換、及び
 Argを元来コードする全てのコドンのCGC（又はCGG）への置換、及び元の配列中のValをコードする全てコドンのGUC（又はGUG）への置換、及び
 Gluを元来コードする全てのコドンのGAGへの置換、及び
 Alaを元来コードする全てのコドンのGCC（又はGCG）への置換、及び
 Glyを元来コードする全てのコドンのGGC（又はGGG）への置換、及び
 Asnを元来コードする全てのコドンのAACへの置換；元の配列中のValをコードする全てのコドンのGUC（又はGUG）への置換、及び
 Pheを元来コードする全てのコドンのUUCへの置換、及び
 Cysを元来コードする全てのコドンのUGCへの置換、及び
 Leuを元来コードする全てのコドンのCUG（又はCUC）への置換、及び
 Glnを元来コードする全てのコドンのCAGへの置換、及び
 Proを元来コードする全てのコドンのCCC（又はCCG）への置換、などである。

10

20

30

40

50

【0213】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード配列のG／C含量は、そのそれぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）のコード配列のG／C含量に比べて、少なくとも7％、より好ましくは少なくとも15％、特に好ましくは少なくとも20％増大する。

【0214】

好ましい実施形態によれば、コード領域又は野生型RNA配列の全配列における置換可能なコドンの少なくとも5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、より好ましくは少なくとも70％、更により好ましくは少なくとも80％、最も好ましくは少なくとも90％、95％、更には100％が置換され、それによって前記配列のG／C含量が増大する。

【0215】

この文脈においては、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、好ましくはその少なくとも1つのコード配列のG／C含量を、そのそれぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）配列に比較して最大限（即ち、置換可能なコドンの100％）増大させることが特に好ましい。

【0216】

好ましい実施形態によれば、本発明は、配列番号417～624、2915、2916、2932、2935、76671～76693、76956～76959、1249～1456、76763～76785、76972～76975、1457～1664、76786～76808、76976～76979、1665～1872、76809～76831、76980～76983、1873～2080、76832～76854、76984～76987、2081～2288、76855～76877、76988～76991、2289～2496、76878～76900、76992～76995、2497～2704、76901～76923、76996～76999、2705～2912、76924～76946、77000～77003、76947、77004～77017、77059～77061、77066に係るRNA配列のいずれか、又はこれらの配列のいずれかの断片若しくは変異体を含む又はからなる少なくとも1つのコード配列を含む核酸配列（好ましくはRNA）を提供する。

【0217】

レアコドンの置換

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の更に好ましい修飾は、翻訳効率、細胞内のtRNAの出現頻度によっても決定されるという知見に基づく。したがって、いわゆる「レアコドン」が本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）中に高程度で存在する場合、対応する修飾されたRNA配列は、比較的「高頻度の」tRNAをコードするコドンが存在する場合よりも著しく低い程度で翻訳される。

【0218】

幾つかの好ましい実施形態では、本明細書に定義される修飾された人工核酸分子（好ましくはRNA）では、タンパク質をコードする領域が、細胞内において比較的稀であるtRNAをコードする野生型配列の少なくとも1つのコドンが、細胞内において比較的高頻度で存在し、且つ比較的稀なtRNAと同じアミノ酸を運搬するtRNAをコードするコドンと交換されるよう、野生型核酸（好ましくはRNA）の対応する領域と比較して修飾される。

【0219】

それによって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の配列は、高頻度で存在するtRNAが利用可能であるコドンが挿入されるように修飾される。換言すれば、本発明によれば、この修飾により、細胞内において比較的稀であるtRNAをコードする野生型配列の全てのコドンをそれぞれ、細胞内において比較的高頻度で存在し、且つそれぞれが比較的稀なtRNAと同じアミノ酸を運搬するtRNAをコードするコドンと交換することができる。どのtRNAが細胞内において比較的高頻度で存在し、逆に、比較的稀であるかについては、当業者に知られている（例えば、Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666参照）。特定のアミノ酸に対して最も高頻度で存在するtRNAを用いるコドン（例えば、（ヒト）細胞に最も高頻度で存在するtRNAを使用するGlyコドン）が特に好ましい。

【0220】

本発明によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）において増大する、特に最大となる配列G/C含量（sequential G/C content）を、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード配列によってコードされるコードされたアミノ酸配列を変更することなく、「高頻度」コドンと結び付けることが特に好ましい。そのような好ましい実施形態は、人工核酸分子（好ましくはRNA）（又は本明細書に定義される任意の他の核酸）の提供を可能にする。

【0221】

前記のような（G/C含量が増大した；tRNAが交換された）修飾人工核酸分子（好ましくはRNA）の決定は、その開示内容が本発明の全範囲に含まれる国際公開第02/098443号に説明されるコンピュータプログラムを使用して行うことができる。このコンピュータプログラムを使用して、任意の所望の核酸、特にRNAのヌクレオチド配列を、遺伝子コード又はその縮重的性質を用いて修飾することができる。この修飾は、最大のG/C含量が、細胞内で可能な限り高頻度で存在するtRNAをコードするコドンの使用との組み合わせで、修飾核酸（特にRNA）によってコードされるアミノ酸配列、好ましくは非修飾配列と比較して修飾されていないものを生じるように行われる。

【0222】

或いは、元の配列と比較してG/C含量のみ又はコドンの使用のみを修飾することも可能である。Visual Basic 6.0（使用される展開環境：Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0、Service pack 3）のソースコードも、国際公開第02/098443号に記載されている。

【0223】

A/U含量修飾

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のリボソーム結合部位の環境におけるA/U含量は、そのそれぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）のリボソーム結

10

20

30

40

50

合部位の環境における A / U 含量に比較して増加する。

【0224】

この修飾（リボソーム結合部位周辺の増加した A / U 含量）は、前記人工核酸分子（好ましくは RNA）へのリボソームの結合効率を高める。リボソーム結合部位（コザック配列、配列番号 3081）へのリボソームの効果的な結合は、次に、人工核酸分子（好ましくは RNA）の効率的な翻訳の効果を奏する。

【0225】

DSE 修飾

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、潜在的な不安定化配列エレメントに関して修飾され得る。特に、前記人工核酸分子（好ましくは RNA）のコード配列及び／又は 5' 及び／又は 3' 非翻訳領域は、それぞれの野生型核酸（好ましくは RNA）（又は前記他の野生型核酸）と比較して、不安定化配列エレメントを含まないように修飾することができ、修飾人工核酸分子（好ましくは RNA）（又は前記他の核酸、特に RNA）のコードされたアミノ酸配列は、そのそれぞれの野生型核酸（好ましくは RNA）（又は前記他の野生型核酸）と比較して修飾されていないことが好ましい。

【0226】

例えば、真核生物の RNA の配列において、不安定化配列エレメント（DSE）が生じ、それにシグナルタンパク質が結合してインビボで RNA の酵素的分解を調節することが知られている。修飾人工核酸分子（好ましくは RNA）の更なる安定化のために、任意に、その少なくとも 1 つのコード領域において、不安定化配列エレメントが含まれない又は実質的に含まれないように、野生型核酸（好ましくは RNA）の対応する領域と比較して 1 つ以上のそのような修飾を行うことができる。

【0227】

本発明によれば、非翻訳領域（3' - 及び／又は 5' - UTR）に存在する DSE も、そのような修飾によって、人工核酸分子（好ましくは RNA）から排除することができる。そのような不安定化配列は、例えば、多数の不安定な RNA の 3' - UTR 部分に存在する AU-リッチ配列（AURES）である（Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670~1674）。したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、前記エピトープコード RNA（又は前記他の核酸、特に RNA）がそのような不安定化配列を含まないように、それぞれの野生型核酸（好ましくは RNA）（又は前記それぞれの他の野生型核酸）と比較して修飾されることが好ましい。このことは、可能なエンドヌクレアーゼによって認識される配列モチーフ（例えば、トランスフェリン受容体をコードする遺伝子の 3' - UTR セグメントに含まれる配列 GAACAAG）にも当てはまる（Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969~1980）。これらの配列モチーフはまた、前記人工核酸分子（好ましくは RNA）から除去されることが好ましい。

【0228】

ヒトのコドン使用に適合させた配列：

本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の更なる好ましい修飾は、同じアミノ酸をコードするコドンが典型的には異なる頻度で存在するという知見に基づく。更に好ましい実施形態によれば、修飾された人工核酸分子（好ましくは RNA）において、コード配列を、それぞれの野生型核酸（好ましくは RNA）の対応する領域に比較して、同じアミノ酸をコードするコドンの頻度が、例えば、表 5 に示されるように、ヒトのコドンの使用にしたがう当該コドンの天然に存在する頻度に対応するように修飾される。

【0229】

例えば、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の少なくとも 1 つのコード配列によってコードされるアミノ酸配列中に存在するアミノ酸アラニン（Ala）の場合、野生型コード配列は、コドン「GCC」が 0.40 の頻度で使用され、コドン「GCT」が 0.28 の頻度で使用され、コドン「GCA」が 0.22 の頻度で使用され、コドン「GCG」が 0.10 の頻度で使用されるなどのように適合させることが好ましい（表 5 参照）

。

【表 5 - 1】

表5: ヒトのコドン使用表

アミノ酸	コドン	割合	/1000
Ala	GCG	0.10	7.4
Ala	GCA	0.22	15.8
Ala	GCT	0.28	18.5
Ala	GCC*	0.40	27.7
Cys	TGT	0.42	10.6
Cys	TGC*	0.58	12.6
Asp	GAT	0.44	21.8
Asp	GAC*	0.56	25.1
Glu	GAG*	0.59	39.6
Glu	GAA	0.41	29.0
Phe	TTT	0.43	17.6
Phe	TTC*	0.57	20.3
Gly	GGG	0.23	16.5
Gly	GGA	0.26	16.5
Gly	GGT	0.18	10.8
Gly	GGC*	0.33	22.2
His	CAT	0.41	10.9
His	CAC*	0.59	15.1
Ile	ATA	0.14	7.5
Ile	ATT	0.35	16.0
Ile	ATC*	0.52	20.8
Lys	AAG*	0.60	31.9
Lys	AAA	0.40	24.4
Leu	TTG	0.12	12.9
Leu	TTA	0.06	7.7
Leu	CTG*	0.43	39.6
Leu	CTA	0.07	7.2
Leu	CTT	0.12	13.2
Leu	CTC	0.20	19.6
Met	ATG*	1	22.0
Asn	AAT	0.44	17.0
Asn	AAC*	0.56	19.1
Pro	CCG	0.11	6.9
Pro	CCA	0.27	16.9
Pro	CCT	0.29	17.5
Pro	CCC*	0.33	19.8
Gln	CAG*	0.73	34.2
Gln	CAA	0.27	12.3
Arg	AGG	0.22	12.0
Arg	AGA*	0.21	12.1
Arg	CGG	0.19	11.4

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

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

*: 最も高頻度のコドン

【0230】

好ましい実施形態によれば、本発明は、配列番号 833～1040、76717～76739、76964～76967に係るRNA配列のいずれか、又はこれらの配列のいずれかの断片若しくは変異体を含む又はからなる少なくとも1つのコード配列を含む核酸配列、好ましくはRNA、最も好ましくはmRNAを提供する。

【0231】

コドン最適化配列：

前述したように、好ましくは、細胞内において比較的稀なtRNAをコードする野生型配列の全てのコドンを、細胞内において比較的高頻度であり、且ついずれも前記比較的稀なtRNAと同一のアミノ酸を運搬するtRNAをコードするコドンと交換することができる。

【0232】

したがって、最も高頻度のコドンが各コードアミノ酸に対して使用されることが特に好ましい（表5を参照のこと、最も高頻度のコドンはアスタリスクで示されている）。そのような最適化手順は、コドン適合度指数（CAI）を上昇させ、最終的にCAIを最大にする。本発明の文脈において、上昇又は最大化されたCAIを有する配列は、典型的には「コドン最適化」配列及び／又は「CAI上昇」及び／又は「最大化」配列と称される。

【0233】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、少なくとも1つのコード配列を含むことができ、前記コード配列は、本明細書に記載されるようにコドン最適化される。より好ましくは、少なくとも1つのコード配列のコドン適合度指数（CAI）は、少なくとも0.5、少なくとも0.8、少なくとも0.9、又は少なくとも0.95である。最も好ましくは、少なくとも1つのコード配列のコドン適合度指数（CAI）は1であることができる。

【0234】

例えば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列によってコードされるアミノ酸配列中に存在するアミノ酸アラニン（Ala）の場合、野生型コード配列が、最も高頻度のヒトコドン「GCC」が常に前記アミノ酸のために使用されるように適合される、又はアミノ酸システイン（Cys）の場合には、野生型配列が、最も高頻度のヒトコドン「TGC」が常に前記アミノ酸のために使用されるように適合される。

10

【0235】

好ましい実施形態によれば、本発明は、配列番号834～1248、76740～76762、76968～76971に係るRNA配列のいずれか、又はこれらの配列のいずれかの断片若しくは変異体を含む又はからなる少なくとも1つのコード配列を含む核酸配列、好ましくはRNA、最も好ましくはmRNAを提供する。

【0236】

C最適化配列：

20

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）、特にその少なくとも1つのコード配列におけるシトシン（C）含量を変更する、好ましくは増加させることによって修飾される。

【0237】

好ましい実施形態においては、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード配列のC含量を、それぞれの野生型（未修飾）核酸のコード配列のC含量と比較して修飾、好ましくは増加させる。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列によってコードされるアミノ酸配列は、それぞれの野生型核酸、好ましくはRNA（又はそれぞれの他の野生型核酸）によってコードされるアミノ酸配列と比較して変更がないことが好ましい。

30

【0238】

好ましくは、前記改変人工核酸分子（好ましくはRNA）は、理論的に可能な最大シトシン含量の少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、又は80%、又は少なくとも90%、更には最大シトシン含量が達成されるように改変される。

【0239】

好ましくは、野生型核酸（好ましくはRNA）のコドンの、「シトシン含量最適化可能な」少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、更には100%が、野生型配列に存在するものよりも高いシトシン含量を有するコドンによって置き換えられる。

40

【0240】

野生型コード配列の幾つかのコドンは、細胞内において比較的稀なtRNAのコドンが、細胞内において比較的高頻度のtRNAのコドンに置き換わるように改変されることが更に好ましい場合がある。ただし、比較的高頻度のtRNAの置換コドンは、元の野生型コドンの比較的稀なtRNAと同じアミノ酸を運搬する。好ましくは、シトシンを含まないコドンによってのみコードされるアミノ酸をコードするコドンを除き、又はそれぞれ同じ数のシトシンを含む2つのコドンによってコードされるグルタミン（Gln）を除き、比較的稀なtRNAのコドンの全てが、細胞内において比較的高頻度のtRNAのコドンによって置き換えられる。

【0241】

50

修飾人工核酸分子（好ましくはRNA）は、理論的に可能な最大シトシン含量、又は最大シトシン含量の少なくとも80%、又は少なくとも90%、更には最大シトシン含量が、細胞内において比較的高い頻度のtRNAをコードするコドンによって、アミノ酸配列は変化しないように修飾されることが更に好ましい場合がある。

【0242】

遺伝暗号の天然に生じる縮重のために、1超のコドンが特定のアミノ酸をコードし得る。したがって、20個の天然アミノ酸のうち18個は、1つより多いコドンによってコードされる（ただし、TrypとMetは例外である）例えば、2種類のコドン（例えば、Cys、Asp、Glu）、3種類のコドン（例えば、Ile）、4種類のコドン（例えば、Al、Gly、Pro）、又は6種類のコドン（例えば、Leu、Arg、Ser）。しかし、同じアミノ酸をコードする全てのコドンがインビボ条件下で同じ頻度で利用される訳ではない。それぞれの単一生物によって、典型的なコドン使用プロファイルが確立されている。

10

【0243】

本発明の文脈において使用される用語「シトシン含量最適化可能コドン」は、同じアミノ酸をコードする他のコドンよりも低いシトシン含量を示すコドンを意味する。したがって、同じアミノ酸をコードし、そのコドン内でより多くのシトシンを示す別のコドンによって置き換えられ得る任意の野生型コドンは、シトシン最適化可能（C最適化可能）であるとみなされる。野生型コード配列内の特定のC最適化コドンによるC最適化可能野生型コドンのそのような置換は、その全体のC含量を増加させ、Cがリッチな改変RNA配列を反映する。

20

【0244】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、特にその少なくとも1つのコード配列は、全ての潜在的なC最適化可能コドンのためのC最適化コドンを含むC最大化配列を含む又はからなることができる。したがって、理論的に置換可能なC最適化可能コドンの100%、即ち全てが、コード配列の全長に亘ってC最適化コドンによって置換されることが好ましい。

【0245】

この文脈において、シトシン含量最適化可能コドンは、同じアミノ酸をコードする他のコドンよりも少ない数のシトシンを含むコドンである。

30

コドンGCG、GCA、GCUのいずれもアミノ酸Alaをコードするが、これらは同じアミノ酸をコードするコドンGCCで交換することができる、及び／又はCysをコードするコドンUGUは、同じアミノ酸をコードするコドンUGCで交換することができる、及び／又は

AspをコードするコドンGAUは、同じアミノ酸をコードするコドンGACで交換することができる、及び／又は

PheをコードするUUUは、同じアミノ酸をコードするコドンUUCで交換することができる、及び／又は

GlyをコードするコドンGGG、GGA、GGUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンGGCで交換することができる、及び／又は

40

HisをコードするコドンCAUは、同じアミノ酸をコードするコドンCACで交換することができる、及び／又は

IleをコードするコドンAUA、AUUのいずれも、コドンAUCで交換することができる、及び／又は

LeuをコードするコドンUUG、UUA、CUG、CUA、CUUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンCUCで交換することができる、及び／又は

AsnをコードするコドンAAUは、同じアミノ酸をコードするコドンAACで交換することができる、及び／又は

ProをコードするコдонCCG、CCA、CCUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンCCCで交換することができる、及び／又は

50

ArgをコードするコドンAGG、AGA、CGG、CGA、CGUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンCGCで交換することができる、及び／又は
SerをコードするコドンAGU、AGC、UCG、UCA、UCUのいずれかも、同じアミノ酸をコードするコドンUCCで交換することができる、及び／又は
ThrをコードするコドンACG、ACA、ACUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンACCで交換することができる、及び／又は
ValをコードするコドンGUG、GUA、GUUのいずれも、同じアミノ酸をコードするコドンGUCで交換することができる、及び／又は
TyrをコードするコドンUAUは、同じアミノ酸をコードするコドンUACで交換することができる。

10

【0246】

前記の例のいずれにおいても、シトシンの数は交換されたコドン当たり1つ増加する。コード配列の全ての非C最適化コドン（C最適化可能コドンに対応する）の交換により、C最大化コード配列がもたらされる。本発明の文脈において、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列内の非C最適化コドンの少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%が、C最適化コドンによって置き換えられる。

【0247】

幾つかのアミノ酸については、C最適化コドンによって置換されたC最適化可能コドンの割合が70%未満であり、一方、他のアミノ酸については、置換されたコドンの割合が70%より高いことにより、コード配列の全てのC最適化可能野生型コドンの少なくとも70%の全体的なC最適化割合を満たすことが好ましい場合がある。

20

【0248】

好ましくは、C最適化人工核酸分子（好ましくはRNA）では、任意の所与のアミノ酸についてのC最適化可能野生型コドンの少なくとも50%がC最適化コドンによって置き換えられる。例えば、任意の改変CリッチRNA（又は他の核酸、特にRNA）は、好ましくは、前記アミノ酸Ala、Cys、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、及びTyrのいずれか1つをコードするC最適化可能野生型コドン位置に少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%のC最適化コドンを含む。

30

【0249】

この文脈において、シトシン含量を最適化可能ではないが、少なくとも2種類のコドンによってコードされるアミノ酸をコードするコドンは、更なる選択プロセスなしに使用され得る。しかし、細胞内、例えば、ヒト細胞において比較的稀なtRNAをコードする野生型配列のコドンは、細胞内において比較的高頻度のtRNAをコードするコドンと交換することができ、ここで両者とも同じアミノ酸をコードする。

【0250】

したがって、Gluをコードする比較的稀なコドンGAAは、同じアミノ酸をコードする比較的高頻度のコドンGAGで交換することができ、及び／又は
Lysをコードする比較的稀なコドンAAAは、同じアミノ酸をコードする比較的高頻度のコドンAAGで交換することができ、及び／又は
Glnをコードする比較的稀なコドンCAAは、同じアミノ酸をコードする比較的高頻度のコドンCAGで交換することができる。

40

【0251】

この文脈において、それぞれ1つのコドンのみによってコードされるアミノ酸Met（AUG）及びTrp（UGG）は変化しないままである。終止コドンは、シトシン含量について最適化されないが、比較的稀な終止コドンであるアンバー、オーカー（UAA、UAG）は、比較的高頻度の終止コドンであるオパール（UGA）で交換することができる。

【0252】

50

上に列挙した各置換は、修飾人工核酸分子（好ましくはRNA）のシトシン含量をその野生型配列と比較して最適化するために、別々に且つ可能な全ての組合せで使用することができる。

【0253】

したがって、本明細書に定義される少なくとも1つのコード配列は、少なくとも2つ以上のコドン（そのうちの1つは、1つの追加のシトシンを含む）によってコードされるアミノ酸について、それぞれの野生型核酸（好ましくはRNA）のコード配列と比較して変更することができ、そのようなコドンは、1つの追加のシトシンを含む最適化されたコドンで交換することができ、前記アミノ酸は野生型配列と比較して変化しないことが好ましい。

10

【0254】

好ましい実施形態によれば、本発明は、配列番号625～832、76694～76716、76960～76963に係るRNA配列のいずれか、又はこれらの配列のいずれかの断片若しくは変異体を含む又はからなる少なくとも1つのコード配列を含む核酸配列、好ましくはRNA、最も好ましくはmRNAを提供する。

【0255】

組み合わせ修飾

本明細書に記載の配列修飾は、本明細書に記載の人工核酸分子（好ましくはRNA）のコード配列に適用されることが特に想定される。これらの修飾（化学修飾、脂質修飾、及び配列修飾を含む）は、適切又は必要な場合、任意の組合せで互いに組み合わせることができる。ただし、組み合わせられた修飾が互いに干渉しない限り、好ましくは、コードされた抗原性融合タンパク質が、本明細書において前記したそれらの望ましい機能又は特性を保持する限りにおいて、組み合わせることができる。

20

【0256】

好ましくは、本発明に係る人工核酸、好ましくはRNAは、本明細書で定義される少なくとも1つのコード配列を含み、前記コード配列は、前記したように修飾されており、本明細書で定義される抗原融合タンパク質をコードする。

【0257】

好ましい実施形態によれば、本発明に係る人工核酸、好ましくはRNAは、本明細書に定義される少なくとも1つのコード配列を含み、（a）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列のG/C含量が、対応する野生型核酸（好ましくはRNA）の対応するコード配列のG/C含量と比較して増加し、及び／又は（b）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列のC含量が、対応する野生型核酸（好ましくはRNA）の対応するコード配列のC含量と比較して増加し、及び／又は（c）前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列中のコドンが、ヒトのコドン使用に適合されており、コドン適合度指数（CAI）が、好ましくは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列において増加又は最大化されており、前記エピトープコードRNAによってコードされるアミノ酸配列が、好ましくは、対応する野生型核酸（好ましくはRNA）によってコードされるアミノ酸配列と比較して変化しない。

30

【0258】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、配列番号625～832、76694～76716、76960～76963、833～1040、76717～76739、76964～76967、417～624、2915、2916、2932、2935、76671～76693、76956～76959、1249～1456、76763～76785、76972～76975、1457～1664、76786～76808、76976～76979、1665～1872、76809～76831、76980～76983、1873～2080、76832～76854、76984～76987、2081～2288、76855～76877、76988～76991、2289～2496、76878～76900、76992～76995、2497～2

40

50

704、76901～76923、76996～76999、2705～2912、76924～76946、77000～77003、76947、834～1248、76740～76762、76968～76971、77004～77017、77066、76569、76550～76568、2936、76494、76475～76493、77059～77061、3295～3506、3507～3718、27946～52172、76495～76514、52173～76399；76570～76589に係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの（好ましくは機能的な）断片、変異体、又は誘導体を含む又ははからなる少なくとも1のコード領域を含むことができ、前記断片、変異体、又は誘導体は、好ましくは、前記配列のいずれかに対して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、更により好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、又は更に97%の配列同一性を有する核酸配列を含む又ははからなる。

10

【0259】

5' キャップ

好ましい実施形態によれば、本明細書に定義される人工核酸分子（好ましくはRNA）は、いわゆる「5' キャップ」構造の付加によって修飾することができ、これにより、好ましくは、本明細書に記載されるように、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）が安定化する。

20

【0260】

したがって、好ましい実施形態においては、本発明の人工核酸（好ましくはRNA）は、5' キャップ構造、好ましくはm7G (m7G (5') ppp (5') G)、cap0、cap1、cap2、修飾されたcap0又は修飾されたcap1構造（以下に定義されるcapアナログを使用して生成される）を含むことができる。

【0261】

「5' -キャップ」は、一般に成熟mRNAの5' 末端を「キャップ」する実体、典型的には修飾されたヌクレオチド実体である。5' -キャップは、典型的には修飾ヌクレオチド、特にグアニンヌクレオチドの誘導体によって形成され得る。好ましくは、5' -キャップは、5' -5' -トリホスファート結合を介して5' 末端に結合する。5' -キャップは、メチル化されていてもよく、例えば、m7G ppp Nがある（ここでNは、5' -キャップを有する核酸の末端5' ヌクレオチド、典型的にはmRNAの5' 末端である）。m7G ppp Nは、ポリメラーゼIIによって転写されたmRNA中に天然に存在するので、この文脈では、修飾mRNA中に含まれる修飾と考えることが好ましい5' -キャップ構造である。したがって、「修飾された」人工核酸分子（好ましくはRNA）は、5' -キャップとしてm7G ppp Nを含むことができるが、これに加えて、前記修飾人工核酸分子（好ましくはRNA）は、本明細書に定義される少なくとも1つの更なる修飾を含む。

30

【0262】

好ましくは、5' -キャップは、5' -5' -三リン酸結合（m7G ppp Nとも呼ばれる）を使用して付加される。5' キャップ構造の更なる例としては、グリセリル、反転デオキシ脱塩基残基（部分）、4' , 5' メチレンヌクレオチド、1-（ベータ-D-エリスロフラノシル）ヌクレオチド、4' -チオヌクレオチド、炭素環式ヌクレオチド、1, 5-アンヒドロヘキシトールヌクレオチド、L-ヌクレオチド、アルファ-ヌクレオチド、修飾塩基ヌクレオチド、トレオ-ペンントフラノシルヌクレオチド、非環式3' , 4' -セコヌクレオチド、非環式3, 4-ジヒドロキシブチルヌクレオチド、非環式3, 5-ジヒドロキシペンチルヌクレオチド、3' -3' -反転ヌクレオチド部分、3' -3' -反転脱塩基部分、3' -2' -反転脱塩基部分、3' -2' -反転脱塩基部分、1, 4-ブタンジオールホスファート、3' -ホスホルアミダート、ヘキシルホスファート、アミノヘキシルホス

40

50

ファート、3'-ホスファート、3'-ホスホロチオアート、ホスホロジチオアート、又は架橋若しくは非架橋メチルホスホナート部分が挙げられる。これらの修飾5'-キャップ構造は、この文脈において、少なくとも1つの改変とみなされる。

【0263】

特に好ましい「修飾」5'-キャップ構造は、cap1 (m7Gの隣接ヌクレオチドのリボースのメチル化)、cap2 (m7Gの下流の2番目のヌクレオチドのリボースの更なるメチル化)、cap3 (m7Gの下流の3番目のリボースの更なるメチル化)、cap4 (m7Gの下流の4番目のヌクレオチドのリボースのメチル化)、ARCA (アンチリバースキャップ類似体、改変ARCA (例えば、ホスホチオアート修飾ARCA)、イノシン、N1-メチル-グアノシン、2'-フルオロ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、2-アミノ-グアノシン、LNA-グアノシン、及び2-アジド-グアノシンである。

10

【0264】

本発明の好ましい実施形態によれば、人工核酸分子（特にRNA）は、m7GpppN又はcap1から選択される5'-キャップ構造を含む。

【0265】

5'-キャップ (cap0又はcap1) 構造は、キャップ類似体を使用した化学的RNA合成又はRNAインビトロ転写（共転写キャッピング）で形成することができる。

【0266】

本明細書で使用される用語「キャップアナログ」は、当業者によって認識及び理解され、例えば、核酸分子の5'末端に組み込まれたときに、翻訳又は局在化を促進する、及び／又は核酸分子（特にRNA分子）の分解を防ぐという点でキャップ機能を有する非重合性ジヌクレオチドを意味することが意図される。非重合性とは、キャップアナログが5'三リン酸を有さず、テンプレート依存性ポリメラーゼ（特にテンプレート依存性RNAポリメラーゼ）によって3'方向に伸長できないため、キャップアナログが5'末端にのみ組み込まれることを意味する。キャップアナログの例としては、m7GpppG、m7GpppA、m7GpppCからなる群から選択される化学構造；非メチル化キャップアナログ（例えば、GpppG）；ジメチル化キャップアナログ（例えば、m2,7GpppG）、トリメチル化キャップアナログ（例えば、m2,2,7GpppG）、ジメチル化対称キャップアナログ（例えば、m7Gpppm7G）、又はアンチリバースキャップアナログ（例えば、ARCA；m7,2'OmeGpppG、m7,2'dGpppG、m7,3'OmeGpppG、m7,3'dGpppG、及びそれらの四リン酸誘導体）が挙げられるが、これらに限定されない。更なるキャップアナログが、これまでに記載されている（国際公開第2008/016473号、国際公開第2008/157688号、国際公開第2009/149253号、国際公開第2011/015347号、及び国際公開第2013/059475号）。その文脈における更なる適切なキャップアナログは、国際公開第2017/066793号、国際公開第2017/066781号、国際公開第2017/066791号、国際公開第2017/066789号、国際公開第2017/053297号、国際公開第2017/066782号、国際公開第2018075827号、及び国際公開第2017/066797号に記載されており、キャップアナログに関する開示を参照により本明細書に援用する。

20

30

40

【0267】

実施形態において、修飾されたcap1構造は、国際公開第2017/053297号、国際公開第2017/066793号、国際公開第2017/066781号、国際公開第2017/066791号、国際公開第2017/066789号、国際公開第2017/066782号、国際公開第2018075827号、及び国際公開第2017/066797号に開示されるキャップアナログを使用して生成される。特に、国際公開第2017/053297号の請求項1～5に開示される構造に由来し得る任意のキャップ構造を好適に使用して、修飾されたcap1構造を共転写的に生成することができる。更に、国際公開第2018075827号の請求項1又は請求項21で定義された構造に由

50

来し得る任意のキャップ構造を好適に使用して、修飾された $cap1$ 構造を共転写的に生成することができる。

【0268】

好ましい実施形態では、5'キャップ構造は、本明細書で定義されるRNAインビトロ転写反応において本明細書で定義されるキャップ類似体を使用して同時転写的に適切に付加され得る。本発明の文脈における好ましいキャップ類似体は、 $m7G(5')ppp(5')G(m7G)$ 又は $3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G$ である。本発明の文脈における更に好ましいキャップ類似体は、同時転写的に $cap1$ 構造を生成する $m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG$ 又は $m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG$ である。

10

【0269】

他の実施形態では、キャッピング酵素（例えば、ワクシニアウイルスキャッピング酵素及び／又はキャップ依存性2'-Oメチルトランスフェラーゼ）を使用する酵素キャッピングにより、5'キャップ構造を付加して、 $cap0$ 又は $cap1$ 又は $cap2$ 構造を生成する。固定化されたキャッピング酵素及び／又は国際公開第2016/193226号に開示される方法及び手段を使用するキャップ依存性2'-Oメチルトランスフェラーゼを使用して、5'キャップ構造（ $cap0$ 又は $cap1$ ）を付加することができる。

【0270】

したがって、第1の態様のRNAは、5'キャップ構造、好ましくは $m7G(m7G(5'))$ 、 $m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)$ 、又は $m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)$ を含み得る。

【0271】

ポリ(A)

更なる好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、ポリ(A)配列を含むことができる。

【0272】

「ポリ(A)配列」（これは、「ポリ(A)テール」又は「3'-ポリ(A)テール」とも呼ばれる）は、典型的にはアデノシンヌクレオチドの配列、例えば最大約400個のアデノシンヌクレオチドの配列、例えば約20～約400個、好ましくは約50～約400個、より好ましくは約50～約300個、更により好ましくは約50～約250個、最も好ましくは約60～約250個のアデノシンヌクレオチドの配列であると理解される。本明細書中で使用される場合、ポリ(A)配列はまた、約10～200個のアデノシンヌクレオチド、好ましくは約10～100個のアデノシンヌクレオチド、より好ましくは約40～80個のアデノシンヌクレオチド、又は更により好ましくは約50～70個のアデノシンヌクレオチドを含み得る。ポリ(A)配列は、典型的には、RNA、特にmRNAの3'末端に位置する。

30

【0273】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、その3'末端に、典型的には約10～200個のアデノシンヌクレオチド、好ましくは約10～100個のアデノシンヌクレオチド、より好ましくは約40～80個のアデノシンヌクレオチド、又は更により好ましくは約50～70個のアデノシンヌクレオチドのポリ(A)テールを含むことができる。

40

【0274】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、RNAインビトロ転写によってDNA鋳型から誘導され得る。

【0275】

或いは、ポリ(A)配列はまた、必ずしもDNA前駆体から転写されることなく、一般的な化学合成法によってインビトロで得ることができる。

【0276】

更に、ポリ(A)配列、又はポリ(A)テールは、市販のポリアデニル化キット及び当

50

技術分野において公知の対応するプロトコルを使用して、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の酵素的ポリアデニル化によって生成され得る。「ポリアデニル化」は、典型的には、RNA分子（例えば未成熟mRNA）などの核酸分子へのポリ（A）配列の付加であると理解される。ポリアデニル化は、いわゆるポリアデニル化シグナルによって誘発され得る。このシグナルは、ポリアデニル化されるmRNAの3'末端の幾つかのヌクレオチド内に位置することが好ましい。

【0277】

ポリアデニル化シグナルは、典型的には、アデニン及びウラシル／チミンヌクレオチドからなるヘキサマー、好ましくはヘキサマー配列AAUAAAを含む。他の配列、好ましくはヘキサマー配列も考えられる。ポリアデニル化は、典型的にはプレmRNA（未成熟mRNAとも呼ばれる）のプロセッシング中に生じる。典型的には、（プレmRNAから成熟mRNAへの）RNA成熟は、ポリアデニル化の工程を含む。

【0278】

したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、特定のタンパク質因子（例えば、切断及びポリアデニル化特異性因子（CPSF）、切断刺激因子（CstF）、切断因子I及びII（CFI及びCFII）、ポリ（A）ポリメラーゼ（PAP））によってポリアデニル化を（転写）RNAに伝達するポリアデニル化シグナルを含み得る。この文脈において、NN（U／T）ANAコンセンサス配列を含むコンセンサスポリアデニル化シグナルが好ましい。特に好ましい態様においては、ポリアデニル化シグナルは以下の配列のうちの1つを含む：AA（U／T）AAA又はA（U／T）（U／T）AAA（ここで、ウリジンは通常、RNA中に存在し、チミジンは通常、DNA中に存在する）。

【0279】

ポリ（C）

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、3'末端に、典型的には約10～200個のシトシンヌクレオチド、好ましくは約10～100個のシトシンヌクレオチド、より好ましくは約20～70個のシトシンヌクレオチド、更により好ましくは約20～60個、更には10～40個のシトシンヌクレオチドのポリ（C）テールを含むことができる。

【0280】

UTR

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、少なくとも1つの5'－及び／又は3'－UTRエレメントを含む。「UTRエレメント」は、任意の天然に存在する遺伝子の5'－又は3'－UTRに由来する、又は遺伝子の5'－又は3'－UTRの断片、ホモログ、若しくは変異体に由来する核酸配列を含む又はからなる。好ましくは、5'－又は3'－UTRエレメントは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列に対して異種であることができる。天然に存在する遺伝子に由来する5'－又は3'－UTRエレメントが好ましい場合があるとしても、合成的に操作されたUTRエレメントも本発明の文脈において使用することができる。

【0281】

3'UTR

用語「3'UTRエレメント」は、典型的には、3'UTR又は3'UTRの変異体に由来する核酸配列を含む又はからなる核酸配列を意味する。一般に、用語「3'－UTR」は、オープンリーディングフレームの3'（即ち、「下流」）に位置し、タンパク質に翻訳されない核酸分子の一部を意味する。本発明の文脈において、3'－UTRは、タンパク質コード配列の終止コドン（好ましくはタンパク質コード配列の終止コドンに対してすぐ3'側）と、任意に、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）のポリ（A）配列との間に位置する配列に対応する。

【0282】

用語「対応する」は、3'－UTR配列が、3'－UTR配列を定義するために使用され

10

20

30

40

50

る mRNA 配列などにおける RNA 配列、又はそのような RNA 配列に対応する DNA 配列であり得ることを意味する。本発明の文脈においては、「リボソームタンパク質遺伝子の 3' - UTR」などの「遺伝子の 3' - UTR」という用語は、この遺伝子に由来する成熟 mRNA、即ち、遺伝子の転写及び成熟前 mRNA の成熟によって得られる mRNA の 3' - UTR に対応する配列である。「遺伝子の 3' - UTR」という用語は、3' - UTR の DNA 配列と RNA 配列（センス鎖とアンチセンス鎖の両方、成熟型と未成熟型の両方）を包含する。

【0283】

本発明の意味における 3' UTR エLEMENT は、RNA、好ましくは mRNA の 3' UTR を表し得る。したがって、本発明の意味において、好ましくは、3' UTR ELEMENT は RNA、好ましくは mRNA の 3' UTR であり得る、又は RNA の 3' UTR のための転写テンプレートであり得る。したがって、3' UTR ELEMENT は、好ましくは、RNA の 3' UTR に対応する、好ましくは mRNA、例えば、遺伝子操作されたベクター構築物の転写によって得られる mRNA の 3' UTR に対応する核酸配列である。好ましくは、3' UTR ELEMENT は、3' UTR の機能を果たす、又は 3' UTR の機能を果たす配列をコードする。

【0284】

好ましくは、少なくとも 1 つの 3' UTR ELEMENT は、脊索動物遺伝子、好ましくは脊椎動物遺伝子、より好ましくは哺乳動物遺伝子、最も好ましくはヒト遺伝子の 3' UTR、又は脊索動物遺伝子、好ましくは脊椎動物遺伝子、より好ましくは哺乳動物遺伝子、最も好ましくはヒト遺伝子の 3' UTR 変異体に由来する核酸配列を含む又はからなる。

【0285】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、（安定な mRNA を提供する）半減期が延長された mRNA に関する遺伝子から誘導することができる 3' UTR ELEMENT、例えば、以下に定義され記載される 3' UTR ELEMENT を含む。好ましくは、3' UTR ELEMENT は、好ましくは安定な mRNA をコードする遺伝子の 3' UTR、又は前記遺伝子のホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列である。

【0286】

3' UTR ELEMENT は、アルブミン遺伝子、アルファグロビン遺伝子、ベータグロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、コラーゲンアルファ 1（I）遺伝子）からなる群から選択される遺伝子の 3' UTR に由来する、又はアルブミン遺伝子、アルファグロビン遺伝子、ベータグロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、及びコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、国際公開第 2013/143700 号（その開示内容を参照により本明細書に援用する）の配列番号 1369 ~ 1390 に係るコラーゲンアルファ 1（I）遺伝子）からなる群から選択される遺伝子の 3' UTR の変異体に由来する、又はそのホモログ、断片、若しくは変異体に由来する核酸配列を含む又はからなることが特に好ましい場合がある。

【0287】

「[...] 遺伝子の 3' UTR に由来する核酸配列」という用語は、好ましくは、[...] 遺伝子の 3' UTR 配列又はその一部に基づく核酸配列を意味する。例えば、アルブミン遺伝子、アルファグロビン遺伝子、ベータグロビン遺伝子、チロシンヒドロキシラーゼ遺伝子、リポキシゲナーゼ遺伝子、又はコラーゲンアルファ遺伝子（例えば、コラーゲンアルファ 1（I）遺伝子）の 3' UTR などに基づく核酸配列を意味する。この用語は、遺伝子の 3' UTR の変異体の全配列に対応する配列（即ち、遺伝子の全長変異体 3' UTR 配列）、及び遺伝子の変異体 3' UTR 配列の断片に対応する配列を含む。この文脈における断片は、好ましくは全長変異体 3' UTR 中の連続する一続きのヌクレオチドに対応する連続する一続きのヌクレオチドからなり、これは全長変異体 3' UTR の少なくとも 20%、好ましくは少なくとも 30%、より好ましくは少なくとも 40%、より好ましくは少なくとも 50%、更により好ましくは少なくとも 60%、更により好

ましくは少なくとも70%、更により好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%である。本発明の意味において、変異体のそのような断片は、本明細書に記載される変異体の機能的断片であることが好ましい。

【0288】

アルブミン由来の3'UTR

好ましくは、3'UTRエレメントは、アルブミン遺伝子、好ましくは脊椎動物アルブミン遺伝子、より好ましくは哺乳動物アルブミン遺伝子、最も好ましくは配列番号3073に係るヒトアルブミン遺伝子又は対応するRNA配列（配列番号3074）の3'UTRに由来する核酸配列を含む又ははからなることができる。

【0289】

ヒトアルブミン3'UTR配列番号3073：

CATCACATTTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAAAT
AAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTTC ATC
TGTTTTT CTTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG
TCTAAAAAAC ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCT
TTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA GAA
TCT（国際公開第2013/143700号として公開された特許出願第PCT/E P
2013/000938号の配列番号1369に対応）

【0290】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）は、国際公開第2013/143700号の配列番号1369～1390に係る核酸に由来する対応するRNA配列を含む3'-UTRエレメントを含むことができる。

【0291】

好ましくは、3'-UTRエレメントは、配列番号3075又は3077に係るヒトアルブミン遺伝子の断片に由来する核酸配列を含むことができる。

【0292】

アルブミン7'3'UTR

CATCACATTTT AAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAAATAAG
AGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTTCATCTCTTTTTT
CTTTTTTCGTTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAAC
ATAAATTTCTTTTAATCATTTT TGCCTCTTTTCTCTGTGCTT
CAATTAATAAAAAAATGGAAAGAACCT（国際公開第2013/143
700号の配列番号1376に対応する配列番号3075）

【0293】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）の3'-UTRエレメントは、好ましくは、配列番号3076又は3078に係る核酸配列の対応するRNA配列を含む又ははからなることができる。

【0294】

グロビン由来の3'UTR

別の特に好ましい実施形態では、3'UTRエレメントは、アルファグロビン遺伝子、好ましくは脊椎動物のアルファ又はベータグロビン遺伝子、より好ましくは哺乳動物のアルファ又はベータグロビン遺伝子、最も好ましくは配列番号3065、3067、若しくは3069に係るヒトのアルファ又はベータグロビン遺伝子又は対応するRNA配列の3'UTRに由来する核酸配列を含む又ははからなる。

【0295】

ホモサピエンスヘモグロビンの3'-UTR、アルファ1（HBA1）

GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCCTTGGGGCCT
CCCCCAGCCCCCTCCTCCCCCTTCTGCACCCGTACCCCCG
TGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

（国際公開第2013/143700号の配列番号1370に対応する配列番号3065

10

20

30

40

50

)

ホモサピエンスヘモグロビンの3'-UTR、アルファ2 (HBA2)

GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCTCTGCCCCGCTGGGCCCT
CCCAACGGGCCCTCCTCCCCCTCCTTGCAACCGGCCCTTCTCT
GGTCTTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCAG

(国際公開第2013/143700号の配列番号1371に対応する配列番号3067)

)

ホモサピエンスヘモグロビンの3'-UTR、ベータ (HBB)

GCTCGCTTTTCTTGCTGTCCAATTCTATTAAAGGTTCTCTT
TGTTCCCTAAGTCCAACCTACTAAACTGGGGGATATTATGA
AGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAATAACATT
TATTTTTCATTGC

(国際公開第2013/143700号の配列番号1372に対応する配列番号3069)

)

【0296】

例えば、3'UTRエレメントは、ヒトのアルファ-グロビン遺伝子などのアルファ-グロビン遺伝子、又は(好ましくは配列番号3071に係る)アルファ-グロビン遺伝子のホモログ、断片、若しくは変異体の3'UTRの中央のアルファ複合体結合部分を含む又はからなることができる。

【0297】

アルファグロビン遺伝子の3'UTRの中央のアルファ複合体結合部分(「muag」)

GCCCGATGGGCCTCCCAACGGGGCCCTCCTCCCCCTCTTGCA
ACCG (国際公開第2013/143700号の配列番号1393に対応する配列番号3071)

【0298】

5'UTR

「5'-UTR」は、通常、メッセンジャーRNA (mRNA) の特定のセクションであると理解される。それは、mRNAのオープンリーディングフレームの5'に位置する。典型的には、5'-UTRは転写開始部位から開始し、オープンリーディングフレームの開始コドン前1ヌクレオチドで終結する。5'-UTRは、調節エレメントとも呼ばれる遺伝子発現を制御するためのエレメントを含んでもよい。そのような調節エレメントは、例えば、リボソーム結合部位であり得る。5'-UTRは、例えば5'-キャップの付加によって、転写後に改変することができる。本発明の文脈においては、5'-UTRは、5'-キャップと開始コドンとの間に位置する成熟mRNAの配列に対応する。好ましくは、5'-UTRは、3'から5'-キャップまでに位置するヌクレオチドから、好ましくは3'直近から5'-キャップまでに位置するヌクレオチドから、タンパク質コード配列の開始コドンの5'側に位置するヌクレオチドまで、好ましくはタンパク質コード配列の開始コドンの5'直近に位置するヌクレオチドまで延びる配列に対応する。成熟mRNAの3'直近から5'-キャップに位置するヌクレオチドは、典型的には、転写開始部位に対応する。「対応する」という用語は、5'-UTR配列が、5'-UTR配列を定義するために使用されるmRNA配列などにおけるRNA配列、又はそのようなRNA配列に対応するDNA配列であり得ることを意味する。本発明の文脈においては、「遺伝子の5'-UTR」という用語は、この遺伝子に由来する成熟mRNA、即ち、遺伝子の転写と成熟前mRNAの成熟によって得られるmRNAの5'-UTRに対応する配列である。「遺伝子の5'-UTR」という用語は、5'-UTRのDNA配列とRNA配列を包含する。本発明の実施形態においては、そのような5'-UTRは、コード配列の5'末端に設けられ得る。その長さは、典型的には500、400、300、250個、又は200個未満のヌクレオチドである。他の実施形態では、その長さは少なくとも10、20、30、又は40個から、好ましくは100又は150個までのヌクレオチドの範囲であり得る。

【0299】

10

20

30

40

50

本発明の文脈においては、TOP遺伝子の5' UTRに由来する、又はTOP遺伝子の5' UTRの断片、ホモログ、若しくは変異体に由来する核酸配列を含む又はからなる5' UTRが特に好ましい場合がある。

【0300】

5'末端オリゴピリミジントラクト(TOP)は、典型的には核酸分子の5'末端領域、例えば特定のmRNA分子の5'末端領域又は特定の遺伝子の機能的実体(例えば、転写領域)の5'末端領域に位置する一続きのピリミジンヌクレオチドである。配列は、シチジンで始まり、通常、これは転写開始部位に対応し、続いて、通常約3~30個のピリミジンヌクレオチドが続く。例えば、TOPは、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個、更にはそれ以上のヌクレオチドを含むことができる。一続きのピリミジンは、したがって5' TOPは、TOPの下流に位置する最初のプリンヌクレオチドに対して5'側の1ヌクレオチドで終結する。5'末端オリゴピリミジントラクトを含むmRNAは、しばしばTOP mRNAと呼ばれる。したがって、そのようなメッセンジャーRNAを提供する遺伝子は、TOP遺伝子と呼ばれる。TOP配列は、例えば、ペプチド伸長因子及びリボソームタンパク質をコードする遺伝子及びmRNA中に見出されている。

【0301】

TOP遺伝子は、典型的には、5'末端オリゴピリミジントラクト(TOP)の存在によって特徴付けられる。更に、大部分のTOP遺伝子は、成長に関連した翻訳調節によって特徴付けられる。しかし、組織特異的翻訳調節を有するTOP遺伝子も知られている。上で定義したように、TOP遺伝子の5' UTRは、TOP遺伝子に由来する成熟mRNAの5' UTRの配列に対応し、TOP遺伝子は、好ましくは、3'から5'-キャップまでに位置するヌクレオチドから、5'から開始コドンまでに位置するヌクレオチドまで延びることが好ましい。TOP遺伝子の5' UTRは、典型的には開始コドンを含まず、好ましくは上流のAUG(uAUG)又は上流のオープンリーディングフレーム(uORF)を含まない。その中で、上流のAUG及び上流のオープンリーディングフレームは、典型的には、翻訳されるべきオープンリーディングフレームの開始コドン(AUG)の5'に存在するAUG及びオープンリーディングフレームであると理解される。TOP遺伝子の5' UTRは、通常、幾分短い。TOP遺伝子の5' UTRの長さは、20ヌクレオチドから500ヌクレオチドの間であり、典型的には、約200ヌクレオチド未満、好ましくは約150ヌクレオチド未満、より好ましくは約100ヌクレオチド未満である。本発明の意味におけるTOP遺伝子の例示的な5' UTRは、国際公開第2013/143700号(その開示内容を参照により本明細書に援用する)の配列番号1~1363に係る配列における、位置5のヌクレオチドから開始コドン(例えば、ATG)に対して5'直近に位置するヌクレオチドまで延びる核酸配列である。この文脈において、TOP遺伝子の5' UTRの特に好ましい断片は、5' TOPモチーフを欠くTOP遺伝子の5' UTRである。「TOP遺伝子の5' UTR」又は「5'-TOP UTR」という用語は、好ましくは、天然に存在するTOP遺伝子の5' UTRを意味する。

【0302】

本発明の文脈において、「TOPモチーフ」は、上で定義されるように5' TOPに対応する核酸配列である。したがって、本発明の文脈におけるTOPモチーフは、好ましくは、3~30ヌクレオチドの長さを有する一続きのピリミジンヌクレオチドである。好ましくは、TOPモチーフは、少なくとも3個のピリミジンヌクレオチド、好ましくは少なくとも4個のピリミジンヌクレオチド、好ましくは少なくとも5個のピリミジンヌクレオチド、より好ましくは少なくとも6個のピリミジンヌクレオチド、更に好ましくは少なくとも7個のピリミジンヌクレオチド、最も好ましくは少なくとも8個のピリミジンヌクレオチドからなり、一続きのピリミジンヌクレオチドは、その5'末端において、シトシンヌクレオチドで始まるのが好ましい。TOP遺伝子及びTOP mRNAにおいて、TOPモチーフは、好ましくは、その5'末端において、転写開始部位で開始し、前記遺伝子又

は mRNA の最初のプリン残基に対して 5' 側の 1 ヌクレオチドで終結する。本発明の意味における TOP モチーフは、好ましくは、5' UTR を表す配列の 5' 末端、又は 5' UTR をコードする配列の 5' 末端に位置する。したがって、好ましくは、3 個以上の一続きのピリミジンヌクレオチドは、この一続きがそれぞれの配列（例えば、人工核酸分子、人工核酸分子の 5' UTR エlement、又は本明細書に記載される TOP 遺伝子の 5' UTR に由来する核酸配列）の 5' 末端に位置する場合、本発明の意味において「TOP モチーフ」と呼ばれる。換言すれば、5' UTR 又は 5' UTR Element の 5' 末端ではなく、5' UTR 又は 5' UTR Element 内の任意の場所に位置する 3 個以上の一続きのピリミジンヌクレオチドは、「TOP モチーフ」と呼ばないことが好ましい。

【0303】

10

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の 5' UTR Element は、定義される TOP モチーフ又は 5' TOP を含まないことができる。

【0304】

TOP 遺伝子の 5' UTR に由来する 5' UTR Element の核酸配列は、好ましくは、その 3' 末端において、それが由来する遺伝子又は mRNA の開始コドン（例えば、A（U/T）G）の上流の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 位に位置するヌクレオチドで終結することができる。したがって、5' UTR Element は、タンパク質コード配列のいかなる部分も含まない。

【0305】

したがって、好ましくは、本発明の少なくとも 1 つの人工核酸分子（好ましくは RNA）のアミノ酸コード部分は、コード配列によってのみ提供される。

20

【0306】

TOP 遺伝子の 5' UTR に由来する核酸配列は、好ましくは真核生物の TOP 遺伝子、好ましくは植物又は動物の TOP 遺伝子、より好ましくは脊索動物の TOP 遺伝子、更により好ましくは脊椎動物の TOP 遺伝子、最も好ましくは哺乳動物の TOP 遺伝子（例えば、ヒト TOP 遺伝子など）に由来することができる。

【0307】

例えば、5' UTR Element は、好ましくは、国際公開第 2013/143700 号（その開示内容を参照により本明細書に援用する）の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 からなる群から選択される核酸配列、国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 のホモログ、その変異体、又は好ましくは対応する RNA 配列に由来する核酸配列を含む又はからなることができる。「国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 のホモログ」という用語は、国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 に係る配列と相同である、ホモサピエンス以外の他の種の配列を意味する。

30

【0308】

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）の 5' UTR Element は、国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 からなる群から選択される核酸配列のヌクレオチド位置 5（即ち、配列中の位置 5 に位置するヌクレオチド）から開始コドン（配列の 3' 末端に位置する）の 5' 側の直近のヌクレオチド位置（例えば、ATG 配列の 5' 側直近のヌクレオチド位置）まで延びる核酸配列、国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 のホモログ、その変異体、又は対応する RNA 配列に由来する核酸配列を含む又はからなることができる。5' UTR Element は、国際公開第 2013/143700 号の配列番号 1~1363、配列番号 1395、配列番号 1421、及び配列番号 1422 からなる群から選択される核酸配列の 5' TOP の 3' 側直近のヌクレオチド位置から開始コドン（配列の 3' 末端に位置する）の 5' 側直近のヌクレオチド位置（例えば、ATG 配列の 5' 側直近の

40

50

ヌクレオチド位置)まで延びる核酸配列、国際公開第2013/143700号の配列番号1~1363、配列番号1395、配列番号1421、及び配列番号1422のホモログ、その変異体、又は対応するRNA配列に由来することが特に好ましい。

【0309】

5'UTRエレメントは、リボソームタンパク質をコードするTOP遺伝子の5'UTR、又はリボソームタンパク質をコードするTOP遺伝子の5'UTRの変異体に由来する核酸配列を含む又はからなることが特に好ましい場合がある。例えば、5'UTRエレメントは、好ましくは、国際公開第2013/143700号の配列番号67、170、193、244、259、554、650、675、700、721、913、1016、1063、1120、1138、及び1284~1360のいずれかに係る核酸配列の5'UTR、対応するRNA配列、そのホモログ、又は本明細書に記載されるその変異体(好ましくは5'TOPモチーフを欠いている)に由来する核酸配列を含む又はからなることができる。前記したように、位置5からATG(これは、配列の3'末端に位置する)の5'側直近のヌクレオチドまで延びる配列は、前記配列の5'UTRに対応する。

【0310】

したがって、本発明の人工核酸分子(好ましくはRNA)は、哺乳動物などの脊椎動物のTOP遺伝子(例えば、ヒトのTOP遺伝子)の5'UTRに由来する核酸配列を含む又はからなる5'UTRエレメントを含むことができ、これは、RPSA、RPS2、RPS3、RPS3A、RPS4、RPS5、RPS6、RPS7、RPS8、RPS9、RPS10、RPS11、RPS12、RPS13、RPS14、RPS15、RPS15A、RPS16、RPS17、RPS18、RPS19、RPS20、RPS21、RPS23、RPS24、RPS25、RPS26、RPS27、RPS27A、RPS28、RPS29、RPS30、RPL3、RPL4、RPL5、RPL6、RPL7、RPL7A、RPL8、RPL9、RPL10、RPL10A、RPL11、RPL12、RPL13、RPL13A、RPL14、RPL15、RPL17、RPL18、RPL18A、RPL19、RPL21、RPL22、RPL23、RPL23A、RPL24、RPL26、RPL27、RPL27A、RPL28、RPL29、RPL30、RPL31、RPL32、RPL34、RPL35、RPL35A、RPL36、RPL36A、RPL37、RPL37A、RPL38、RPL39、RPL40、RPL41、RPLP0、RPLP1、RPLP2、RPLP3、RPLP0、RPLP1、RPLP2、EEF1A1、EEF1B2、EEF1D、EEF1G、EEF2、EIF3E、EIF3F、EIF3H、EIF2S3、EIF3C、EIF3K、EIF3EIP、EIF4A2、PABPC1、HNRNPA1、TPT1、TUBB1、UBA52、NPM1、ATP5G2、GNB2L1、NME2、UQCRCB、又はそのホモログ若しくは変異体から選択され、好ましくは5'UTRエレメントは、前記遺伝子のTOPモチーフ又は5'TOPを含まず、任意に、5'UTRエレメントは、5'末端オリゴピリミジントラクト(TOP)の下流の位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10に位置するヌクレオチドで、その5'末端で始まり、更に任意に、TOP遺伝子の5'UTRに由来する5'UTRエレメントは、それが由来する遺伝子の開始コドン(A(U/T)G)の上流の位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10に位置するヌクレオチドで、その3'末端で終結する。

【0311】

好ましくは、5'UTRエレメントは、リボソームタンパク質ラージ32遺伝子(RPL32)、リボソームタンパク質ラージ35遺伝子(RPL35)、リボソームタンパク質ラージ21遺伝子(RPL21)、ATPシンターゼ、H⁺輸送ミトコンドリアF1複合体、アルファサブユニット1、心筋(ATP5A1)遺伝子、ヒドロキシステロイド(17-β)デヒドロゲナーゼ4遺伝子(HSD17B4)、アンドロゲン誘導1遺伝子(AIG1)、チトクロームcオキシダーゼサブユニットVIc遺伝子(COX6C)、若しくはN-アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ(酸性セラミダーゼ)1遺伝子(ASAH1)、又はその変異体に由来する核酸配列、好ましくは脊椎動物のリボソーム

タンパク質ラージ 3 2 遺伝子 (R P L 3 2)、脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ 3 5 遺伝子 (R P L 3 5)、脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ 2 1 遺伝子 (R P L 2 1)、脊椎動物の A T P シンターゼ、H + 輸送ミトコンドリア F 1 複合体、アルファサブユニット 1、心筋 (A T P 5 A 1) 遺伝子、脊椎動物のヒドロキシステロイド (1 7 - ベータ) デヒドロゲナーゼ 4 遺伝子 (H S D 1 7 B 4)、脊椎動物のアンドロゲン誘導 1 遺伝子 (A I G 1)、脊椎動物のチトクローム c オキシダーゼサブユニット V I c 遺伝子 (C O X 6 C)、若しくは脊椎動物の N - アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ (酸性セラミダーゼ) 1 遺伝子 (A S A H 1)、又はその変異体に由来する核酸配列、より好ましくは哺乳動物のリボソームタンパク質ラージ 3 2 遺伝子 (R P L 3 2)、リボソームタンパク質ラージ 3 5 遺伝子 (R P L 3 5)、リボソームタンパク質ラージ 2 1 遺伝子 (R P L 2 1)、哺乳動物の A T P シンターゼ、H + 輸送ミトコンドリア F 1 複合体、アルファサブユニット 1、心筋 (A T P 5 A 1) 遺伝子、哺乳動物のヒドロキシステロイド (1 7 - ベータ) デヒドロゲナーゼ 4 遺伝子 (H S D 1 7 B 4)、哺乳動物のアンドロゲン誘導 1 遺伝子 (A I G 1)、哺乳動物のチトクローム c オキシダーゼサブユニット V I c 遺伝子 (C O X 6 C)、若しくは哺乳動物の N - アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ (酸性セラミダーゼ) 1 遺伝子 (A S A H 1)、又はその変異体に由来する核酸配列、最も好ましくはヒトのリボソームタンパク質ラージ 3 2 遺伝子 (R P L 3 2)、ヒトのリボソームタンパク質ラージ 3 5 遺伝子 (R P L 3 5)、ヒトのリボソームタンパク質ラージ 2 1 遺伝子 (R P L 2 1)、ヒトの A T P シンターゼ、H + 輸送ミトコンドリア F 1 複合体、アルファサブユニット 1、心筋 (A T P 5 A 1) 遺伝子、ヒトのヒドロキシステロイド (1 7 - ベータ) デヒドロゲナーゼ 4 遺伝子 (H S D 1 7 B 4)、ヒトのアンドロゲン誘導 1 遺伝子 (A I G 1)、ヒトのチトクローム c オキシダーゼサブユニット V I c 遺伝子 (C O X 6 C)、若しくはヒトの N - アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ (酸性セラミダーゼ) 1 遺伝子 (A S A H 1) の 5 ' U T R、又はその変異体に由来する核酸配列を含む又ははからなることができ、好ましくは 5 ' U T R エLEMENT は、前記遺伝子の 5 ' T O P を含まない。

10

20

30

40

50

【0312】

A T P 5 A 1 由来の 5 ' U T R

好ましくは、本発明の人工核酸分子 (好ましくは R N A) は、ミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファをコードする T O P 遺伝子の 5 ' U T R に由来する、又はミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファをコードする T O P 遺伝子の 5 ' U T R のホモログ若しくは変異体 (好ましくは 5 ' T O P モチーフを欠く) に由来する核酸配列を含む又ははからなる 5 ' U T R エLEMENT を含むことができる

【0313】

この文脈においては、5 ' U T R エLEMENT は、好ましくは、ミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ遺伝子の 5 ' U T R、好ましくは脊椎動物のミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子、より好ましくは哺乳動物のミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子、最も好ましくはヒトのミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子、又はミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ遺伝子の 5 ' U T R、好ましくは脊椎動物のミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子、より好ましくは哺乳動物のミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子、最も好ましくはヒトのミトコンドリア A T P シンターゼサブユニットアルファ (A T P 5 A 1) 遺伝子の変異体に由来する核酸配列を含む又ははからなり、好ましくは 5 ' U T R エLEMENT は、前記遺伝子の 5 ' T O P を含まない。

【0314】

したがって、特に好ましい実施形態においては、5 ' U T R エLEMENT は、配列番号 3 0 6 3 に係る核酸配列 (5 ' 末端オリゴピリミジントラクトを欠く A T P 5 A 1 の 5 ' - U T R : G C G G C T C G G C C A T T T T G T C C C A G T C A G T C C G G C T G C A

G A A G T A C C G C C T G C G G T A A C T G C A A A G ; 国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 3 7 0 0 号の配列番号 1 4 1 4 に対応)、又は好ましくは対応する RNA 配列に対して、少なくとも約 4 0 %、好ましくは少なくとも約 5 0 %、好ましくは少なくとも約 6 0 %、好ましくは少なくとも約 7 0 %、より好ましくは少なくとも約 8 0 %、より好ましくは少なくとも約 9 0 %、更により好ましくは少なくとも約 9 5 %、更により好ましくは少なくとも約 9 9 % の同一性を有する核酸配列を含む又ははからなる、又は 5 ' U T R エlement は、配列番号 3 0 6 3 に係る核酸配列又はより好ましくは対応する RNA 配列に対して、少なくとも約 4 0 %、好ましくは少なくとも約 5 0 %、好ましくは少なくとも約 6 0 %、好ましくは少なくとも約 7 0 %、より好ましくは少なくとも約 8 0 %、より好ましくは少なくとも約 9 0 %、更により好ましくは少なくとも約 9 5 %、更により好ましくは少なくとも約 9 9 % の同一性を有する核酸配列の断片を含む又ははからなり、好ましくは、前記断片は上に記載されたものであり、即ち、完全長 5 ' U T R の、例えば、少なくとも 2 0 % を表す連続した一続きのヌクレオチドである。好ましくは、前記断片は、少なくとも約 2 0 ヌクレオチド以上、好ましくは少なくとも約 3 0 ヌクレオチド以上、より好ましくは少なくとも約 4 0 ヌクレオチド以上の長さを示す。好ましくは、前記断片は、本明細書に記載の機能的断片である。

10

【0315】

L 3 2 由来の 5 ' U T R

好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくは RNA）は、リボソームラージタンパク質（RPL）をコードする TOP 遺伝子の 5 ' U T R、又はリボソームラージタンパク質（RPL）をコードする TOP 遺伝子の 5 ' U T R のホモログ若しくは変異体に由来する核酸配列を含む又ははからなる 5 ' U T R エlement を含むことができる。例えば、5 ' U T R エlement は、国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 3 7 0 0 号の配列番号 6 7、2 5 9、1 2 8 4 ~ 1 3 1 8、1 3 4 4、1 3 4 6、1 3 4 8 ~ 1 3 5 4、1 3 5 7、1 3 5 8、1 4 2 1、及び 1 4 2 2 のいずれかに係る核酸配列の 5 ' U T R、対応する RNA 配列、そのホモログ、又は本明細書に記載されるその変異体（好ましくは 5 ' T O P モチーフを欠く）に由来する核酸配列を含む又ははからなる。

20

【0316】

この文脈においては、5 ' U T R エlement は、好ましくはリボソームタンパク質ラージ 3 2 遺伝子の 5 ' U T R、好ましくは脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子、より好ましくは哺乳動物のリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子、最も好ましくはヒトのリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子、又はリボソームタンパク質ラージ 3 2 遺伝子の 5 ' U T R の変異体、好ましくは脊椎動物のリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子、より好ましくは哺乳動物のリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子、最も好ましくはヒトのリボソームタンパク質ラージ 3 2（L 3 2）遺伝子に由来する核酸配列を含む又ははからなることができ、好ましくは 5 ' U T R エlement は、前記遺伝子の 5 ' T O P を含まない。

30

【0317】

したがって、5 ' U T R エlement は、好ましくは、配列番号 3 0 6 1 に係る核酸配列（5 ' 末端オリゴピリミジントラクトを欠くヒトのリボソームタンパク質ラージ 3 2 の 5 ' U T R : G G C G C T G C C T A C G G A G G T G G C A G C C A T C T C C T T C T C G G C A T C ; 国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 3 7 0 0 号の配列番号 1 3 6 8 に対応）、又は好ましくは対応する RNA 配列に対して、少なくとも約 4 0 %、好ましくは少なくとも約 5 0 %、好ましくは少なくとも約 6 0 %、好ましくは少なくとも約 7 0 %、より好ましくは少なくとも約 8 0 %、より好ましくは少なくとも約 9 0 %、更により好ましくは少なくとも約 9 5 %、更により好ましくは少なくとも約 9 9 % の同一性を有する核酸配列を含む又ははからなることができ、又は少なくとも 1 つの 5 ' U T R エlement は、配列番号 3 0 6 1 に係る核酸配列又はより好ましくは対応する RNA 配列に対して、少なくとも約 4 0 %、好ましくは少なくとも約 5 0 %、好ましくは少なくとも約 6 0 %、好ましくは少なくとも約 7 0 %、より好ましくは少なくとも約 8 0 %、より好ましくは少なくとも約 9 0

40

50

ヒストンシステムループ

10

【化 1】



30

40

50

配列－３’、又は

５’－コード配列－ヒストンステムループ－ヒストンステムループ－ポリアデニル化シグナル－３’、又は

５’－コード配列－安定化配列－ポリ（Ａ）／（Ｃ）配列－ヒストンステムループ－３’、又は

５’－コード配列－安定化配列－ポリ（Ａ）／（Ｃ）配列－ポリ（Ａ）／（Ｃ）配列－ヒストンステムループ－３’、など。

【０３２７】

更なる実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、以下の構造エレメントのうちの少なくとも１つを更に含むことが好ましい：ヒストンステムループ構造（好ましくは、その３’非翻訳領域におけるヒストンステムループ）；５’－キャップ構造；ポリＡテール；又はポリ（Ｃ）配列。

【０３２８】

幾つかの実施形態によれば、本明細書に記載される（ポリ）ペプチド又はタンパク質に加えて、更なるペプチド又はタンパク質が本明細書に定義される少なくとも１つのコード配列によってコードされ、前記更なるペプチド又はタンパク質は、好ましくはヒストンタンパク質ではない、レポータータンパク質（例えば、ルシフェラーゼ、ＧＦＰ、及びその変異体（例えば、ｅＧＦＰ、ＲＦＰ、又はＢＦＰ））ではない、及び／又はマーカー又は選択タンパク質（例えば、アルファグロビン、ガラクトキナーゼ、及びキサンチン：グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＧＰＴ）、ヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ）、ベーターガラクトシダーゼ、ガラクトキナーゼ、アルカリホスファターゼ、分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）、又は耐性遺伝子（例えば、ネオマイシン、ピューロマイシン、ハイグロマイシン、及びゼオシンに対する耐性遺伝子など）ではない。好ましい実施形態では、本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、レポーター遺伝子又はマーカー遺伝子をコードしない。本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、ルシフェラーゼをコードしない。他の実施形態では、本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）は、ＧＦＰ又はその変異体をコードしない。

【０３２９】

具体的には、本発明に係る人工核酸分子（特にＲＮＡ）は、好ましくは５’→３’方向に以下のエレメントを含むことができる：

- a) ５’－キャップ構造、好ましくは m^7GpppN 又は $Cap1$ 、
- b) 好ましくは配列番号３０６１、３０６３、又はそのホモログ、断片、変異体に係る核酸配列に対応する核酸配列を含む、本明細書で定義される５’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含む又はからなる５’－ＵＴＲエレメント、
- c) 本明細書で定義される少なくとも１つのコード配列、
- d) 好ましくは配列番号３０６５、３０６７、３０６９、３０７１、３０７３、３０７５、３０７７、又はそのホモログ、断片、変異体に係る核酸配列に対応する核酸配列を含む、本明細書で定義される３’－ＵＴＲに由来する核酸配列を含む又はからなる３’－ＵＴＲエレメント、
- e) 任意に、好ましくは１０～１０００、１０～５００、１０～３００、１０～２００、１０～１００、４０～８０、又は５０～７０個のアデノシンヌクレオチドからなるポリ（Ａ）テール、
- f) 任意に、好ましくは１０～２００、１０～１００、２０～７０、２０～６０、又は１０～４０のシトシンヌクレオチドからなるポリ（Ｃ）テール、及び
- g) 任意に、ヒストンステムループ。

【０３３０】

複合体化

本発明のいくつかの実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはＲＮＡ）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸（例えば、免疫賦活性核酸）は、「ネイキ

10

20

30

40

50

ッド」の形態、即ち、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は任意の他の核酸のトランスフェクション効率及び／又は免疫賦活特性を高めるための更なるビヒクル、トランスフェクション又は複合体化剤に会合することなく提供することができる。

【0331】

他の好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸（例えば、免疫賦活性核酸）は、複合化形態で提供される。その中で、少なくとも人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は前記他の核酸のトランスフェクション効率及び／又は免疫賦活特性を高めるための適切なビヒクル、トランスフェクション又は複合体化剤と会合することができる。

10

【0332】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸（例えば、免疫賦活性核酸）は、1以上の（ポリ）カチオン性化合物、好ましくは（ポリ）カチオンポリマー、（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質、例えば、プロタミン、（ポリ）カチオン性多糖類及び／又は〔（ポリ）カチオン性〕脂質などと複合体化又は会合されて提供される。この文脈においては、用語「複合体化された」又は「会合された」は、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は前記他の核酸と前記化合物の1以上との、共有結合を介さない、より大きな複合体又はアセンブリへの本質的に安定な組合せを意味する。

【0333】

脂質

好ましい実施形態によれば、本明細書に開示される人工核酸分子（好ましくはRNA）又は任意の他の核酸は、1つ以上の脂質と複合体化し、脂質ナノ粒子及び／又は好ましくはナノリポソームを形成する。

20

【0334】

したがって、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される前記他の核酸を含む脂質ベースの製剤の形態、特にリポソーム、リポプレックス、及び／又は脂質ナノ粒子の形態で提供することができる。

【0335】

用語「脂質ナノ粒子」（これは「LNP」とも呼ばれる）は、特定の形態に限定されず、例えば、水性環境及び／又はRNAの存在下で、カチオン性脂質と、任意に1つ以上の更なる脂質が組み合わされるときに生成される任意の形態を含む。例えば、リポソーム、脂質複合体、リポプレックスなどは、脂質ナノ粒子（LNP）の範囲内である。

30

【0336】

脂質ナノ粒子

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、脂質（特にカチオン性及び／又は中性脂質）と複合体化又は会合し、1以上の脂質ナノ粒子を形成することができる。

【0337】

好ましくは、脂質ナノ粒子（LNP）は、（a）少なくとも1つの本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸、（b）カチオン性脂質、（c）凝集低減剤（例えば、ポリエチレングリコール（PEG）脂質又はPEG改変脂質）、（d）任意に、非カチオン性脂質（例えば、中性脂質）、及び（e）任意に、ステロールを含む。特に、LNPは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸に加えて、（i）少なくとも1つのカチオン性脂質；（ii）中性脂質；（iii）ステロール、例えば、コレステロール；及び（iv）約20～60%のカチオン性脂質；5～25%の中性脂質；25～55%のステロール；0.5～15%PEG-脂質のモル比のPEG脂質を含むことができる。

40

【0338】

50

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸）は、アミノアルコールリポイドに製剤化することができる。本発明に使用できるアミノアルコールリポイドは、その全体を参照により本明細書に援用する米国特許第8,450,298号に記載される方法によって調製することができる。

【0339】

LNPは、典型的には、カチオン性脂質と、中性脂質、荷電脂質、ステロイド、及びポリマー結合脂質（例えば、PEG化脂質）から選択される1つ以上の賦形剤とを含む。RNAは、LNPの脂質部分、又はLNPの脂質部分の一部又は全体で覆われた水性空間に封入することができる。RNA又はその一部はまた、LNPと会合及び複合化することができる。LNPは、核酸が結合される又は1つ以上の核酸が封入される粒子を形成することができる任意の脂質を含み得る。好ましくは、核酸を含むLNPは、1つ以上のカチオン性脂質、及び1つ以上の安定化脂質を含む。安定化脂質は、中性脂質及びPEG化脂質を含む。

10

【0340】

LNPのカチオン性脂質はカチオン化可能、即ち、pHが脂質のイオン化可能基のpKを下回るとプロトン化されるが、pH値が高くなると次第に中性になる。pK未満のpH値では、脂質は、負に帯電した核酸と会合できる。特定の実施形態では、カチオン性脂質は、pH低下時に正電荷を帯びる双性イオン性脂質を含む。

【0341】

(i) カチオン性脂質

LNPは、脂質ナノ粒子を形成するのに適した任意のカチオン性脂質を含み得る。好ましくは、カチオン性脂質は、ほぼ生理学的pHで正味の正電荷を帯びている。

20

【0342】

カチオン性脂質は、アミノ脂質であり得る。本明細書で使用される場合、用語「アミノ脂質」は、1つ又は2つの脂肪酸又は脂肪アルキル鎖及び生理学的pHでプロトン化してカチオン性脂質を形成し得るアミノヘッド基（アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を含む）を有する脂質を含むことを意味する。

【0343】

カチオン性脂質は、例えば、N,N-ジオレイル-N,N-ジメチルアンモニウムクロリド（DODAC）、N,N-ジステアシル-N,N-ジメチルアンモニウムブロミド（DDAB）、1,2-ジオレオイルトリメチルアンモニウムプロパンクロリド（DOTAP）（N-（2,3-ジオレオイルオキシ）プロピル）-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド及び1,2-ジオレイルオキシ-3-トリメチルアミノプロパンクロリド塩としても知られる）、N-（1-（2,3-）ジオイルオキシ）プロピル）-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）、N,N-ジメチル-2,3-ジオレイルオキシ）プロピルアミン（DODMA）、1,2-ジリノレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン（DLinDMA）、1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン（DLenDMA）、1,2-ジイリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン（γ-DLenDMA）、1,2-ジリノレイルカルバモイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン（DLin-C-DAP）、1,2-ジリノレイルオキシ-3-（ジメチルアミノ）アセトキシプロパン（DLin-DAC）、1,2-ジリノレイルオキシ-3-モルホリノプロパン（DLin-MA）、1,2-ジリノレオイル-3-ジメチルアミノプロパン（DLinDAP）、1,2-ジリノレイルチオ-3-ジメチルアミノプロパン（DLin-S-DMA）、1-リノレオイル-2-リノレイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン（DLin-2-DMAP）、1,2-ジリノレイルオキシ-3-トリメチルアミノプロパンクロリド塩（DLin-TMA.Cl）、1,2-ジリノレオイル-3-トリメチルアミノプロパンクロリド塩（DLin-TAP.Cl）、1,2-ジリノレイルオキシ-3-（N-メチルピペラジノ）プロパン（DLin-MPZ）又は3-（N,N-ジリノレイルアミノ）-1,2-プロパンジオール（DLinAP）、3-（N,N-ジオレイルアミノ）-1,2-プロパンジオール（DOAP）、1

30

40

50

、2-ジリノレイルオキシ-3-(2-N, N-ジメチルアミノ)エトキシプロパン(D L i n-E G-D M A)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1, 3]-ジオキソラン(D L i n-K-D M A)又はその類似体、(3 a R, 5 s, 6 a S)-N, N-ジメチル-2, 2-ジ((9 Z, 12 Z)-オクタデカ-9, 12-ジエニル)テトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-5-アミン、(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)ブタノアート(M C 3)、1, 1'-(2-(4-(2-(2-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチルアザンジイル)ジドデカン-2-オール(C 12~200)、2, 2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 3]-ジオキソラン(D L i n-K-C 2-D M A)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1, 3]-ジオキソラン(D L i n-K-D M A)、(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)ブタノアート(D L i n-M-C 3-D M A)、3-(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イルオキシ)-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン(M C 3エーテル)、4-(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イルオキシ)-N, N-ジメチルブタン-1-アミン(M C 4エーテル)、又はこれらの任意の組合せであることができる。

10

20

【0344】
他のカチオン性脂質としては、N, N-ジステアリル-N, N-ジメチルアンモニウムブロミド(D D A B)、3 P-(N-(N', N'-ジメチルアミノエタン)-カルバモイル)コレステロール(D C-C h o l)、N-(1-(2, 3-ジオレイルオキシ)プロピル)-N-2-(スベルミン-カルボキサミド)エチル)-N, N-ジメチルアンモニウムトリフルオロアセタート(D O S P A)、ジオクタデシルアミドグリシルカルボキシルスベルミン(D O G S)、1, 2-ジレオイル-sn-3-ホスホエタノールアミン(D O P E)、1, 2-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウムプロパン(D O D A P)、N-(1, 2-ジミリスチルオキシプロパン-3-イル)-N, N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド(D M R I E)、及び2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1, 3]-ジオキソラン(X T C)が挙げられるが、これらに限定されない。更に、例えば、L I P O F E C T I N (D O T M A及びD O P Eなど、G I B C O/B R Lから入手可能)及びL I P O F E C T A M I N E (D O S P A及びD O P Eなど、G I B C O/B R Lから入手可能)などのカチオン性脂質の市販調製物を使用することができる。

30

40

【0345】
他の適切なカチオン性脂質は、国際公開第09/086558号、国際公開第09/127060号、国際公開第10/048536号、国際公開第10/054406号、国際公開第10/088537号、国際公開第10/129709号、及び国際公開第2011/153493号；米国特許公開第2011/0256175号明細書、米国特許公開第2012/0128760号明細書、及び米国特許公開第2012/0027803号明細書；米国特許第8, 158, 601号明細書；L o v e e t a l, P N A S, 107(5), 1864-69, 2010に開示されている。

【0346】
いくつかの実施形態では、脂質は、98N12-5、C12-200、及びc k k-E12からなる群から選択される。

【0347】
別の実施形態では、イオン化可能脂質は、参照によりその全体を本明細書に援用する国際公開第2015/074085号(即ち、A T X-001~A T X-032又は請求項1~26に記載の化合物)、米国特許出願第61/905, 724号明細書及び同第15/614, 499号明細書又は米国特許第9, 593, 077号明細書及び同第9, 56

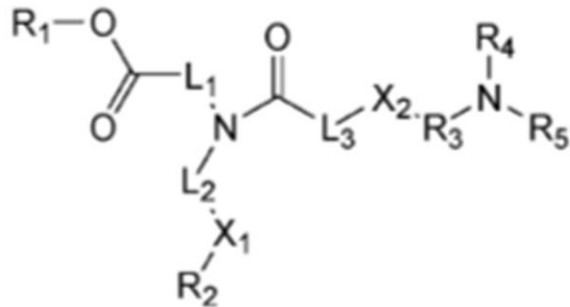
50

7, 296号明細書に開示される化合物であることもできる。

【0348】

その文脈においては、一般式（LNP-I）から誘導される脂質、又はその薬学的に許容される塩を好適に使用することができる。

【化1】



(LNP-I)

式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なり、それぞれ1～9個の炭素からなる直鎖又は分岐アルキル、2～11個の炭素からなるアルケニル又はアルキニルであり、 L_1 及び L_2 は同一又は異なり、それぞれ5～18個の炭素からなる直鎖アルキレン又はアルケニレンである、又はNと複素環を形成し、 X_1 は結合又は $-CO-O-$ であり、それにより $-L_2-CO-O-R_2$ が形成され、 X_2 はS又はOであり、 L_3 は結合又は1～6個の炭素からなる直鎖又は分岐アルキレンである、又はNと複素環を形成し、 R_3 は1～6個の炭素からなる直鎖又は分岐アルキレンであり、 R_4 及び R_5 は同一又は異なり、それぞれ水素、又は1～6個の炭素からなる直鎖又は分岐アルキルである。

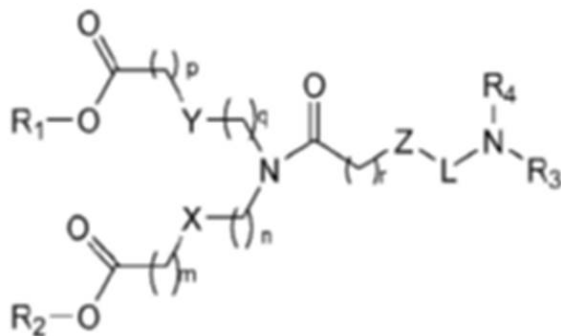
【0349】

他の実施形態では、適切なカチオン性脂質は、参照によりその全体を本明細書に援用する国際公開第2017/117530A1号に開示される化合物（即ち、脂質13、14、15、16、17、18、19、20、又は特許請求の範囲に記載される化合物）であることもできる。

【0350】

その文脈においては、一般式（LNP-II）から誘導される脂質、又はその薬学的に許容される塩である。

【化2】



式中、

X は、直鎖又は分岐状のアルキレン又はアルケニレン、単環式、二環式、又は三環式のアレン又はヘテロアレンであり、

Y は、結合、エテン、又は非置換又は置換の芳香環又は複素芳香環であり、 Z は、S又はOであり、

10

20

30

40

50

L は、炭素数 1 から 6 の直鎖又は分岐状のアルキレンであり、
 R₃ 及び R₄ は、独立して、炭素数 1 から 6 の直鎖又は分岐状のアルキルであり、
 R₁ 及び R₂ は、独立して、炭素数 1 から 20 の直鎖又は分岐状のアルキル又はアルケニルであり、r は、0 ～ 6 であり、m、n、p、及び q は、独立して、1 ～ 18 であり、
 n = q、m = p、及び R₁ = R₂ であるとき、X と Y とが異なり、
 X = Y、n = q、m = p であるとき、R₁ と R₂ とが異なり、
 X = Y、n = q、及び R₁ = R₂ であるとき、m と p とが異なり、
 X = Y、m = p、及び R₁ = R₂ であるとき、n と q とが異なる。

【0351】

好ましい実施形態では、式 (LNP-III) から誘導される脂質、又はその薬学的に許容される塩を好適に使用することができ、X は、結合、直鎖又は分岐状のアルキレン又はアルケニレン、単環式、二環式、又は三環式のアレーン又はヘテロアレーンであり、Y は、単環式、二環式、又は三環式のアレーン又はヘテロアレーンであり、Z は、S 又は O であり、L は、炭素数 1 から 6 の直鎖又は分岐状のアルキレンであり、R₃ 及び R₄ は、独立して、炭素数 1 から 6 の直鎖又は分岐状のアルキルであり、R₁ 及び R₂ は、独立して、炭素数 1 から 20 の直鎖又は分岐状のアルキル又はアルケニルであり、r は、0 ～ 6 であり、m、n、p、及び q は、独立して、1 ～ 18 である。

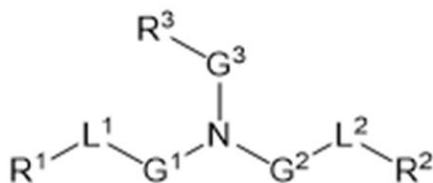
【0352】

好ましい実施形態では、イオン化可能脂質は、PCT 出願第 PCT/EP 2017/077517 に開示される脂質化合物（即ち、PCT/EP 2017/077517 の式 I、II、及び III から誘導される脂質化合物、又は PCT/EP 2017/077517 の請求項 1 ～ 12 に記載される脂質化合物）から選択することもできる（PCT/EP 2017/077517 の開示の全体を参照により本明細書に援用する）。その文脈において、PCT/EP 2017/077517 の表 7 に開示される脂質化合物（例えば、式 I-1 ～ I-41 から誘導される脂質化合物）及び PCT/EP 2017/077517 の表 8 に開示される脂質化合物（例えば、式 II-1 ～ II-36 から誘導される脂質化合物）は、本発明の文脈において好適に使用することができる。したがって、PCT/EP 2017/077517 の式 I-1 ～ 式 I-41 及び式 II-1 ～ 式 II-36、及びそれらに関連する具体的な開示を、参照により本明細書に援用する。

【0353】

第 2 の態様の特に好ましい実施形態では、適切な脂質は、式 (LNP-III) に係るカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、又は立体異性体であることができる。

【化 3】



式中、R¹、R²、R³、L¹、L²、G¹、G²、及び G³ は、以下の通りである。

【0354】

式 (LNP-III) は、更に、次のように定義される。

L¹ 又は L² のいずれかが、-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-S(O)_x-、-S-S-、-C(=O)S-、SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、-NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)NR^a-、又は -NR^aC(=O)O- であり、L¹ 又は L² の他方が、-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-S(O)_x-、-S-S-、-C(=O)S-、SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、-NR^aC(

$=O)NR^a-$ 、 $-OC(=O)NR^a-$ 、若しくは $-NR^aC(=O)O-$ 、又は直接結合であり、

G^1 及び G^2 は、それぞれ独立して、 C_1-C_{12} アルキレン又は C_1-C_{12} アルケニレンであり、

G^3 は、 C_1-C_{24} アルキレン、 C_1-C_{24} アルケニレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_3-C_8 シクロアルケニレンであり、

R^a は、H 又は C_1-C_{12} アルキルであり、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 C_6-C_{24} アルキル又は C_6-C_{24} アルケニルであり、

R^3 は、H、 OR^5 、 CN 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、又は $-NR^5C(=O)R^4$ であり、 10

R^4 は、 C_1-C_{12} アルキルであり、

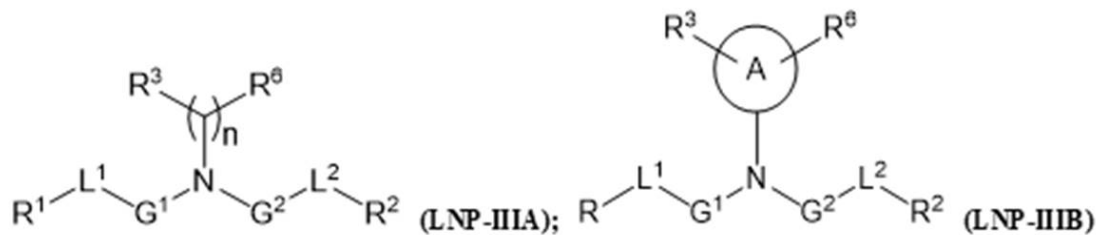
R^5 は、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

x は、0、1、又は2である。

【0355】

式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、脂質は、以下の構造 (LNP-III A) 又は (LNP-III B) のいずれかを有する。

【化4】



式中、

A は、3～8員環のシクロアルキル又はシクロアルキレン環であり、 R^6 は、各出現において、独立してH、OH、又は C_1-C_{24} アルキルであり、 n は、1～15の整数である。 30

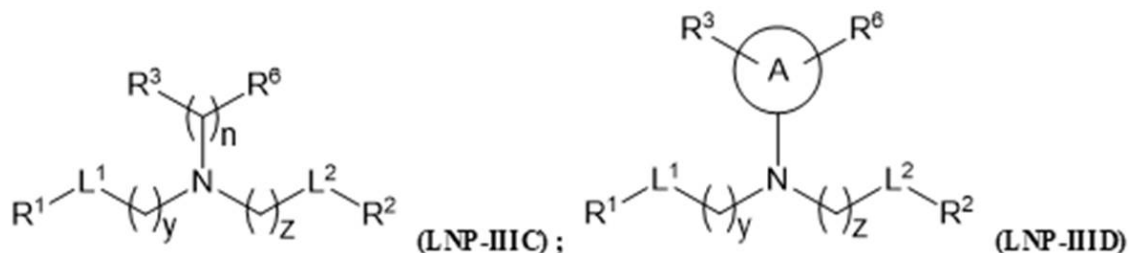
【0356】

式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、脂質は、構造 (LNP-III A) を有し、他の実施形態では、脂質は、構造 (LNP-III B) を有する。

【0357】

式 (LNP-III) の他の実施形態では、脂質は、以下の構造 (LNP-III C) 又は (LNP-III D) のいずれかを有する。

【化5】



式中、 y 及び z は、それぞれ独立して、1～12の整数である。

【0358】

式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、 L^1 又は L^2 のいずれかが $-O(C=O)-$ である。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 及び L^2 のそれぞれが $-$ 50

O (C=O) - である。前述のいずれかのいくつかの異なる実施形態では、 L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して - (C=O) O - 又は - O (C=O) - である。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 及び L^2 のそれぞれが - (C=O) O - である。

【0359】

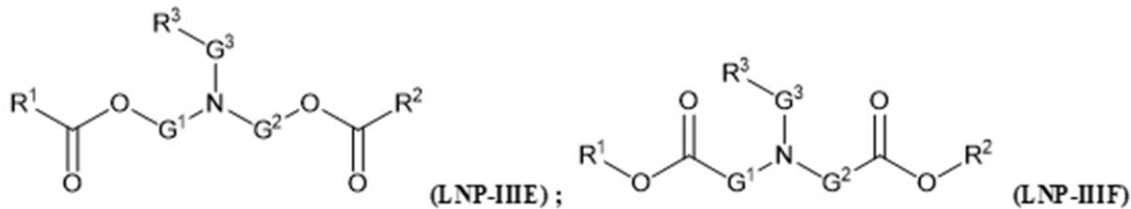
好ましい実施形態では、LNPのカチオン性脂質は、式 (LNP-III) の化合物であり、式中、

L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して、- O (C=O) - 又は (C=O) - O - であり、 G^3 は、 C_{1-24} アルキレン又は C_{1-24} アルケニレンであり、 R^3 は、H 又は OR⁵ である。

【0360】

式 (LNP-III) のいくつかの異なる実施形態では、脂質は、以下の構造 (LNP-III E) 又は (LNP-III F) のいずれかを有する。

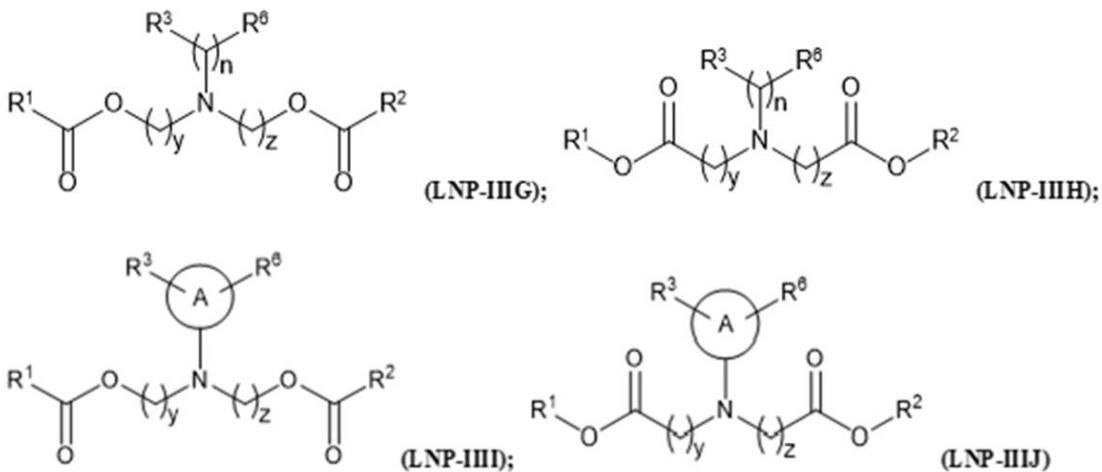
【化6】



【0361】

式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、脂質は、以下の構造 (LNP-III G)、(LNP-III H)、(LNP-III I)、又は (LNP-III J) のいずれかを有する。

【化7】



【0362】

式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、 n は、2 ~ 12、例えば、2 ~ 8 又は 2 ~ 4 の整数である。いくつかの実施形態では、 n は 3、4、5、又は 6 である。いくつかの実施形態では、 n は 3 である。いくつかの実施形態では、 n は 4 である。いくつかの実施形態では、 n は 5 である。いくつかの実施形態では、 n は 6 である。式 (LNP-III) の前述の実施形態の他のいくつかでは、 y 及び z は、それぞれ独立して、2 ~ 10 の整数である。例えば、いくつかの実施形態では、 y 及び z は、それぞれ独立して、4 ~ 9 又は 4 ~ 6 の整数である。式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、 R^6 が H である。前述の実施形態の他のいくつかでは、 R^6 が C_{1-24} アルキルである。他の実施形態では、 R^6 が OH である。式 (LNP-III) のいくつかの実施形態では、 G^3 が非置換である。他の実施形態では、 G^3 が置換されている。様々な異

なる実施形態では、 G^3 が直鎖 $C_{1}-C_{24}$ アルキレン又は直鎖 $C_{1}-C_{24}$ アルケニレンである。式 (LNP-III) のいくつかの他の前述の実施形態において、 R^1 又は R^2 、又は両方は、 C_6-C_{24} アルケニルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、以下の構造を有する。

【化 8】



10

式中、

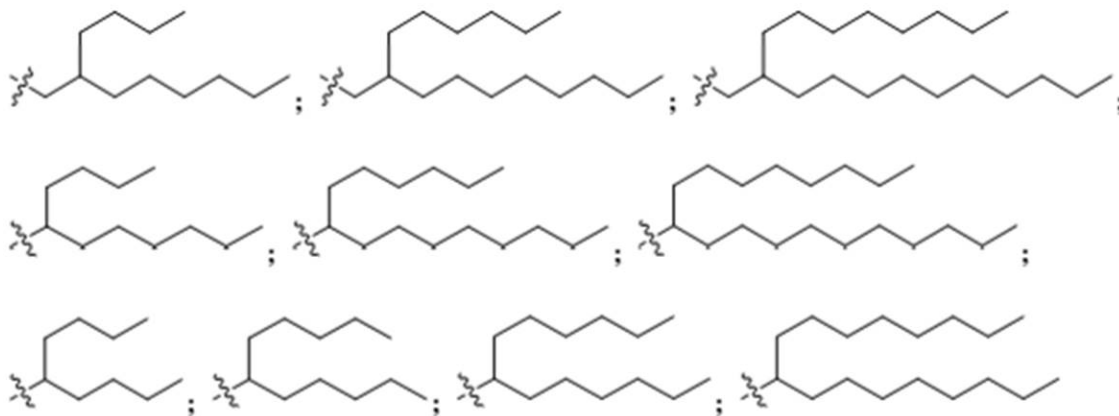
R^{7a} 及び R^{7b} は、各出現時に、独立して H 又は $C_{1}-C_{12}$ アルキルであり、 a は、 $2 \sim 12$ の整数であり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、及び a はそれぞれ、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して $6 \sim 20$ 個の炭素原子を含むように選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 a は、 $5 \sim 9$ 又は $8 \sim 12$ の整数である。式 (LNP-III) の前述の実施形態のいくつかでは、 R^{7a} の少なくとも 1 つの出現は、H である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、各出現において H である。前述の他の異なる実施形態において、 R^{7b} の少なくとも 1 つの出現は $C_{1}-C_8$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 $C_{1}-C_8$ アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ヘキシル、又は n -オクチルである。

20

【0363】

式 (LNP-III) の異なる実施形態では、 R^1 又は R^2 、又はその両方は、以下の構造のいずれかを有する。

【化 9】



30

【0364】

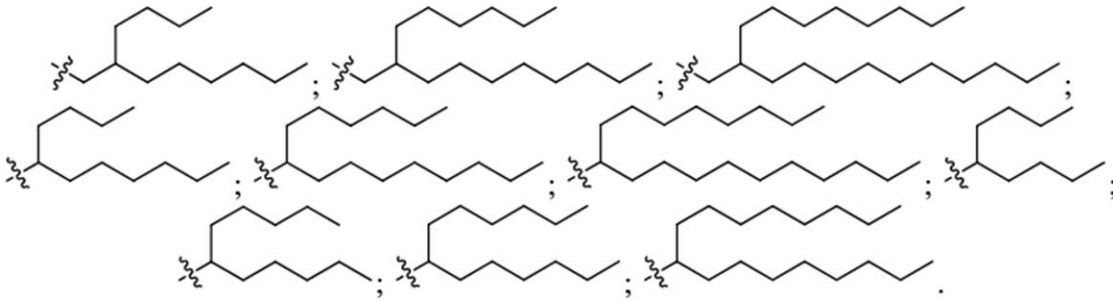
好ましい実施形態では、LNP のカチオン性脂質は、式 (LNP-III) の化合物であり、式中、

L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して、 $-O(C=O)-$ 又は $(C=O)-O-$ であり、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、以下の構造のいずれかを有する。

40

50

【化 10】



10

【0365】

式（LNP-III）の前述の実施形態のいくつかでは、 R^3 は、OH、CN、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、又は $-NHC(=O)R^4$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチル又はエチルである。

【0366】

第2の態様の好ましい実施形態では、LNPのカチオン性脂質は、式（LNP-III）の化合物であり、式中、 R^3 はOHである。

【0367】

特に好ましい実施形態では、第1の態様の人工核酸（好ましくはRNA）は、1つ以上の脂質と複合体化して、構造（LNP-III-1）～（LNP-III-36）から選択される（表6を参照）脂質ナノ粒子（LNP）を形成する。

20

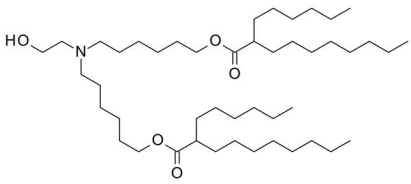
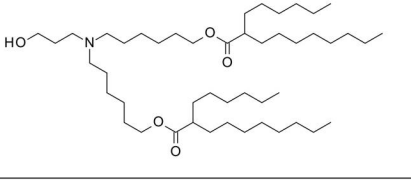
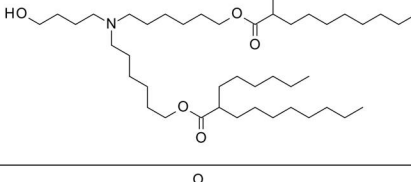
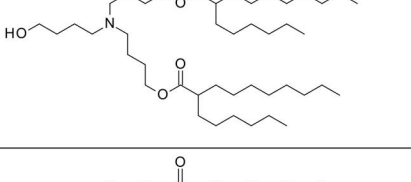
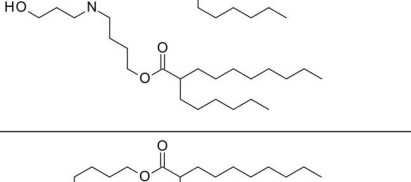
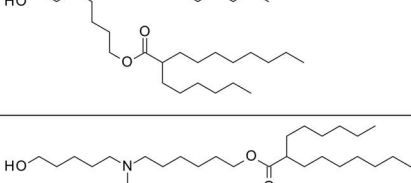
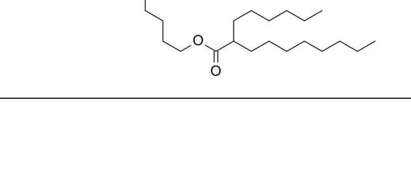
30

40

50

【表 6－1】

表 6：式（LNP－I I I）から誘導される代表的な脂質化合物

番号	構造
LNP-III-1	
LNP-III-2	
LNP-III-3	
LNP-III-4	
LNP-III-5	
LNP-III-6	
LNP-III-7	

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

番号	構造
LNP-III-8	
LNP-III-9	
LNP-III-10	
LNP-III-11	
LNP-III-12	
LNP-III-13	
LNP-III-14	
LNP-III-15	

10

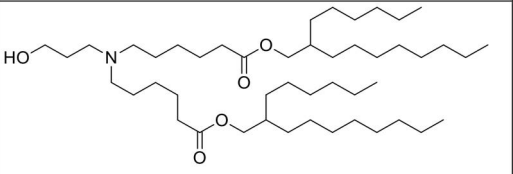
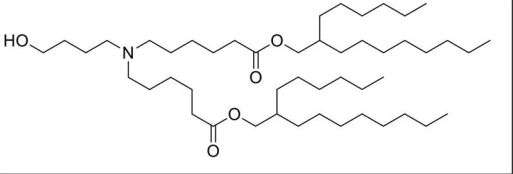
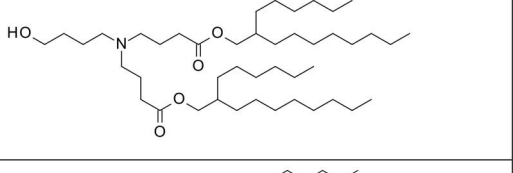
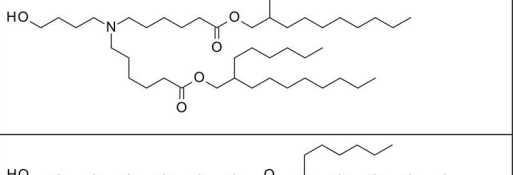
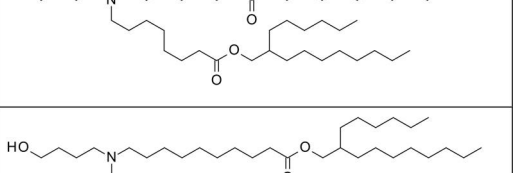
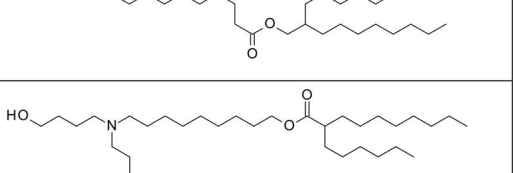
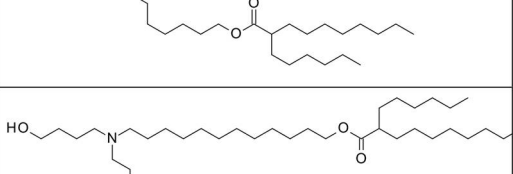
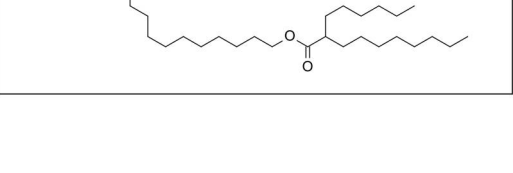
20

30

40

50

【表 6－3】

番号	構造
LNP-III-16	
LNP-III-17	
LNP-III-18	
LNP-III-19	
LNP-III-20	
LNP-III-21	
LNP-III-22	
LNP-III-23	

10

20

30

40

50

【表 6－4】

番号	構造
LNP-III-24	
LNP-III-25	
LNP-III-26	
LNP-III-27	
LNP-III-28	
LNP-III-29	
LNP-III-30	

10

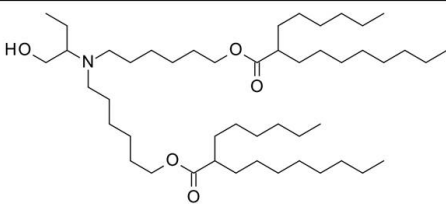
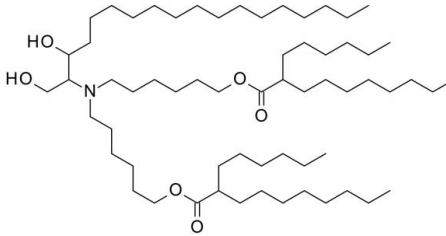
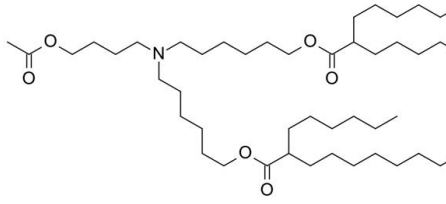
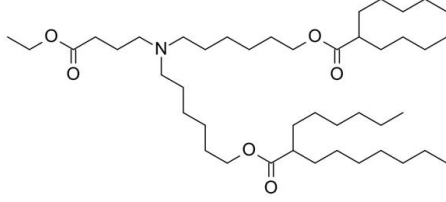
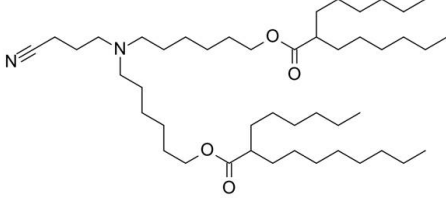
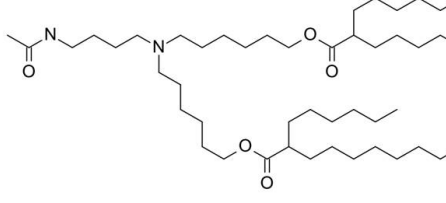
20

30

40

50

【表 6 - 5】

番号	構造
LNP-III-31	
LNP-III-32	
LNP-III-33	
LNP-III-34	
LNP-III-35	
LNP-III-36	

10

20

30

40

【0368】

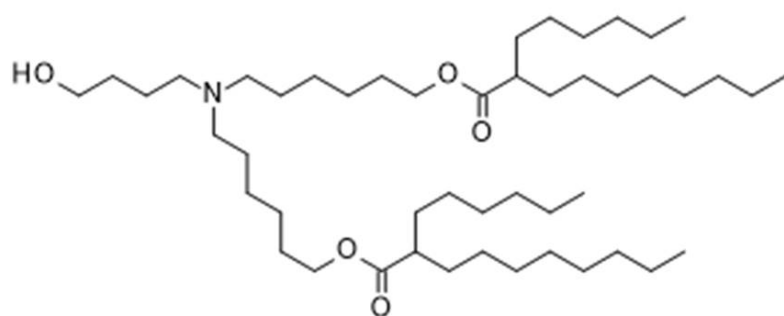
いくつかの実施形態では、LNPは、式（LNP-III）の脂質と、第1の態様の人工核酸（好ましくはRNA）と、中性脂質、ステロイド、及びPEG化脂質から選択される1つ以上の賦形剤とを含む。いくつかの実施形態では、式（LNP-III）の脂質は、化合物（LNP-III-3）である。いくつかの実施形態では、式（LNP-III）の脂質は、化合物（LNP-III-7）である。

【0369】

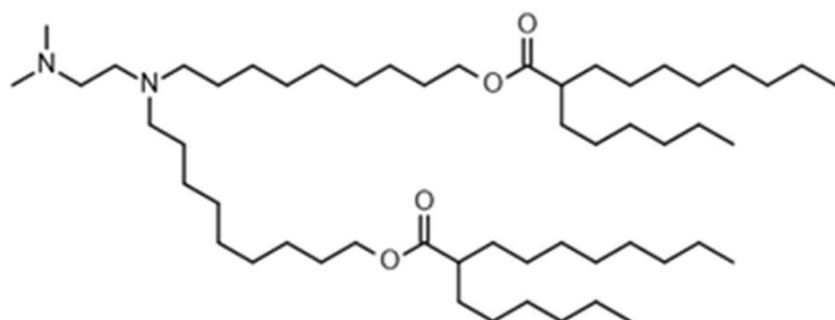
好ましい実施形態では、LNPは、以下から選択されるカチオン性脂質を含む。

50

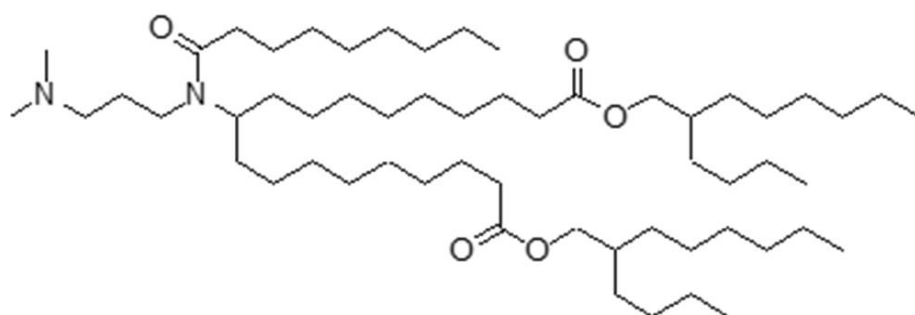
【化 1 1】



10

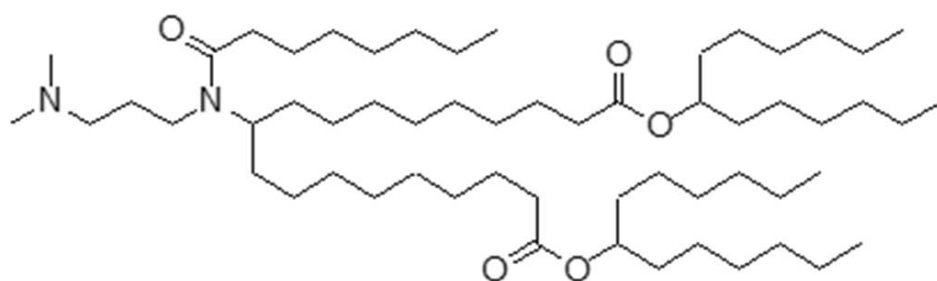


20



30

及び

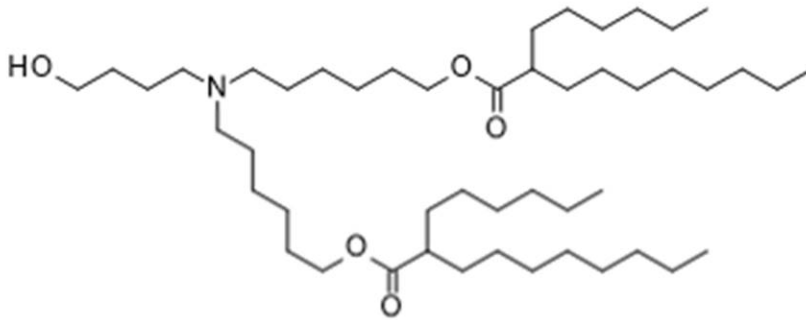


40

【0370】

特に好ましい実施形態では、第1の態様の人工核酸（好ましくはRNA）は、1つ以上の脂質と複合化して、以下のカチオン性脂質（表6の式LNP-III-3に係る脂質）を含む脂質ナノ粒子（LNP）を形成する。

【化 1 2】



10

【0371】

特定の実施形態では、本明細書で定義されるカチオン性脂質、好ましくは表 6 に開示されるもの、より好ましくはカチオン性脂質化合物 LNP-III-3 は、LNP の合計脂質含有量に対して約 30 ～約 95 モルパーセントの量で LNP 中に存在する。1 超のカチオン性脂質が LNP に含有される場合、その割合は、組み合わせられたカチオン性脂質に適用される。

【0372】

一実施形態では、カチオン性脂質は、約 30 ～約 70 モルパーセントの量で LNP 中に存在する。一実施形態では、カチオン性脂質は、約 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、又は 60 モルパーセントなど、約 40 ～約 60 モルパーセントの量で LNP 中に存在する。実施形態では、カチオン性脂質は、約 47.0、47.1、47.2、47.3、47.4、47.5、47.6、47.7、47.8、47.9、50.0 モルパーセントなど、約 47 ～約 48 モルパーセントの量で LNP 中に存在するが、47.7 モルパーセントが特に好ましい。

20

【0373】

いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、LNP 中に存在する合計脂質の約 20 mol % ～約 70 又は 75 mol %、又は約 45 ～約 65 mol %、又は約 20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、又は約 70 mol % の割合で存在する。更なる実施形態では、LNP は、カチオン性脂質のモル基準で約 25 % ～約 75 %、例えば、モル基準で約 20 ～約 70 %、約 35 ～約 65 %、約 45 ～約 65 %、約 60 %、約 57.5 %、約 57.1 %、約 50 %、又は約 40 % (脂質ナノ粒子中の脂質の総モル 100 % に基づく)。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質の、第 1 の態様の核酸、好ましくは人工 RNA に対する比は、約 3 ～約 15、例えば、約 5 ～約 13 又は約 7 ～約 11 である。

30

【0374】

本発明のいくつかの実施形態では、LNP は、前記した任意の脂質の組合せ又は混合物を含む。

40

【0375】

他の好適な (カチオン性) 脂質は、国際公開第 2009/086558 号、国際公開第 2009/127060 号、国際公開第 2010/048536 号、国際公開第 2010/054406 号、国際公開第 2010/088537 号、国際公開第 2010/129709 号、国際公開第 2011/153493 号、米国特許公開第 2011/0256175 号明細書、米国特許公開第 2012/0128760 号明細書、米国特許公開第 2012/0027803 号明細書、米国特許第 8158601 号明細書、国際公開第 2016118724 号、国際公開第 2016118725 号、国際公開第 2017070613 号、国際公開第 2017070620 号、国際公開第 2017099823 号、及び国際公開第 2017112865 号に開示される。この文脈において、LNP に好適な (カ

50

チオン性) 脂質に具体的に関連する国際公開第2009/086558号、国際公開第2009/127060号、国際公開第2010/048536号、国際公開第2010/054406号、国際公開第2010/088537号、国際公開第2010/129709号、国際公開第2011/153493号、米国特許公開第2011/0256175号明細書、米国特許公開第2012/0128760号明細書、米国特許公開第2012/0027803号明細書、米国特許第8158601号明細書、国際公開第2016118724号、国際公開第2016118725号、国際公開第2017070613号、国際公開第2017070620号、国際公開第2017099823号、及び国際公開第2017112865号の開示内容を、参照により本明細書に援用する。

【0376】

10

いくつかの実施形態において、本明細書で定義されるアミノ又はカチオン性脂質は、脂質が生理学的pH(例えばpH7.4)以下のpHで正に荷電し、好ましくは第2のpH、好ましくは生理学的pH以上で中性になるように、少なくとも1つのプロトン化可能又は脱プロトン化可能基を有する。言うまでもなく、pHの関数としてのプロトンの付加又は除去は平衡プロセスであり、荷電脂質又は中性脂質への言及は主となる種の性質を意味し、全ての脂質が、荷電又は中性の形態で存在しなければならないことを必要としないことが理解される。1超のプロトン化可能又は脱プロトン化可能基を有する脂質、又は双性イオン性である脂質は除外されず、本発明の文脈において同様に好適であり得る。

【0377】

いくつかの実施形態では、プロトン化可能脂質は、約4~約11の範囲のプロトン化可能基のpKa、例えば、約5~約7のpKaを有する。

20

【0378】

LNPは、2以上の(異なる)カチオン性脂質を含み得る。カチオン性脂質は、種々の有利な特性に寄与するように選択することができる。例えば、アミンpKa、化学的安定性、循環中の半減期、組織中の半減期、組織中の正味の蓄積、又は毒性などの性質が異なるカチオン性脂質をLNPに使用することができる。特に、カチオン性脂質は、混合LNPの特性が個々の脂質の単一LNPの特性よりも望ましくなるように選択することができる。

【0379】

恒久的なカチオン性脂質又はリポイドの量は、核酸カーゴの量を考慮して選択することができる。一実施形態では、これらの量は、ナノ粒子又は組成物のN/P比が約0.1~約20の範囲になるように選択される。この文脈において、N/P比は、脂質又はリポイドの塩基性窒素含有基の窒素原子(「N」)の、カーゴとして使用されるRNAのリン酸基(「P」)に対するモル比として定義される。N/P比は、例えばRNAが塩基の統計的分布を示すという条件で、例えば1µgのRNAが典型的に約3nmolのリン酸残基を含むということに基づいて計算することができる。脂質又はリポイドの「N」値は、その分子量と、恒久的なカチオン性基、及び(存在する場合には)カチオン化可能基の相対含有量に基づいて計算することができる。

30

【0380】

LNPのインビボにおける特性及び挙動を、親水性ポリマーコーティング、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)をLPN表面に付加して変更し、立体安定性を付与することができる。更に、LNPは、リガンド(例えば、抗体、ペプチド、及び炭水化物)をその表面又は結合したPEG鎖の末端に(例えば、PEG化脂質を介して)結合させることにより、特定のターゲティングに使用できる。

40

【0381】

いくつかの実施形態では、LNPは、ポリマー結合脂質を含む。用語「ポリマー結合脂質」は、脂質部分とポリマー部分の両方を含む分子を意味する。ポリマー結合脂質の例は、PEG化脂質である。用語「PEG化脂質」は、脂質部分とポリエチレングリコール部分の両方を含む分子を意味する。PEG化脂質は当技術分野で知られており、1-(モノメトキシーポリエチレングリコール)-2,3-ジミリスチルグリセロール(PEG-

50

s-DMG)などが挙げられる。

【0382】

他の適切なアミノ脂質としては、アルキル置換基が異なるもの（例えば、N-エチル-N-メチルアミノ-、及びN-プロピル-N-エチルアミノ-）を含む、代替の脂肪酸基及び他のジアルキルアミノ基を有するものが挙げられる。一般に、飽和度の低いアシル鎖を有するアミノ脂質は、特に、フィルター滅菌の目的で複合体を約0.3ミクロン未満のサイズにしなければならない場合に、より容易にサイズ調整される。C14~C22の範囲の炭素鎖長を有する不飽和脂肪酸を含有するアミノ脂質が使用され得る。アミノ基とアミノ脂質の脂肪酸又は脂肪アルキル部分とを分離するために他の足場を使用することもできる。

10

【0383】

アミノ又はカチオン性脂質は、脂質が生理学的pH（例えばpH7.4）以下のpHで正に帯電し、第2のpH、好ましくは生理学的pH以上で中性になるように少なくとも1つのプロトン化可能又は脱プロトン化可能基を有することができる。当然のことながら、pHの関数としてのプロトンの付加又は脱離は平衡プロセスであり、帯電脂質又は中性脂質への言及は、主となる種の性質を意味し、全ての脂質が、帯電又は中性の形で存在することを必要としないと理解される。1超のプロトン化可能基又は脱プロトン化可能基を有する、又は双性イオン性である脂質は、本発明での使用から除外されない。

【0384】

プロトン化可能脂質は、約4~約11の範囲のプロトン化可能基のpKa、例えば、約5~約7のpKaを有する。

20

【0385】

LNPは、2以上のカチオン性脂質を含み得る。カチオン性脂質は、種々の有利な特性に寄与するように選択することができる。例えば、アミンpKa、化学的安定性、循環中の半減期、組織中の半減期、組織中の正味の蓄積、又は毒性などの性質が異なるカチオン性脂質をLNPに使用することができる。特に、カチオン性脂質は、混合LNPの特性が個々の脂質の単一LNPの特性よりも望ましくなるように選択することができる。

【0386】

カチオン性脂質は、LNP中に存在する総脂質の約20モル%~約70若しくは75モル%、又は約45~約65モル%、又は約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、又は約70モル%の割合で存在することができる。LNPは、カチオン性脂質を、モル基準で約25%~約75%含むことができ、例えば、（脂質ナノ粒子中の脂質の総モル（100%）に基づく）モル基準で、約20~約70%、約35~約65%、約45~約65%、約60%、約50%、又は約40%含む。核酸に対するカチオン性脂質の比は、約3~約15、例えば、約5~約13又は約7~約11であることができる。具体的には、リポソームは、その全体を参照により本明細書に援用する国際公開番号2013/006825A1号に記載されているように、カチオン性脂質中の窒素原子の、RNA中のリン酸に対するモル比（N:P比）が1:1~20:1であることができる。或いは、リポソームは、20:1超又は1:1未満のN:P比を有することができる。

30

【0387】

(ii) 中性及び非カチオン性脂質

非カチオン性脂質は、中性脂質、アニオン性脂質、又は両親媒性脂質であり得る。存在する場合、中性脂質は、生理学的pHで非帯電又は中性双性イオン形態のいずれかで存在する任意の数の脂質種から選択することができる。そのような脂質には、例えば、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、セラミド、スフィンゴミエリン、ジヒドロスフィンゴミエリン、セファリン、及びセレブロシドが含まれる。本明細書に記載の粒子における使用のための中性脂質の選択は、一般に、例えば、LNPサイズ及び血流中でのLNPの安定性を考慮することによって導かれる。好ましくは、中性脂質は、2つのアシル基を有する脂質（例えば、ジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミン）である。

40

50

【0388】

中性脂質は、 $C_{10} \sim C_{20}$ の範囲の炭素鎖長を有する飽和脂肪酸を含有する。他の実施形態では、 $C_{10} \sim C_{20}$ の範囲の炭素鎖長を有するモノ又はジ不飽和脂肪酸を有する中性脂質が使用される。追加的に又は代替的に、飽和及び不飽和脂肪酸鎖の混合物を有する中性脂質を使用することができる。

【0389】

好適な中性脂質としては、限定されるものではないが、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン (DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、ジオレオイルーホスファチジルエタノールアミン (DOPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (POPC)、パルミトイルオレオイルーホスファチジルエタノールアミン (POPE)、ジオレオイルーホスファチジルエタノールアミン4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート (DOPE-mal)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE)、ジミリストイルホスホエタノールアミン (DMPE)、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、ジステアロイルーホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、SM、16-0-モノメチルPE、16-0-ジメチルPE、18-1-トランスPE、L-ステアロイル-2-オレオイルーホスファチジルエタノールアミン (SOPE)、コレステロール、又はそれらの混合物が挙げられる。LN 20 Pでの使用に適したアニオン性脂質としては、限定されるものではないが、ホスファチジルグリセロール、カルジオリピン、ジアシルーホスファチジルセリン、ジアシルホスファチジル酸、N-ドデカノイルホスファチジルエタノールアミン、N-スクシニルホスファチジルーエタノールアミン、N-グルタリルホスファチジルエタノールアミン、リシルホスファチジルグリセロール、及び他のアニオン性修飾基が結合した中性脂質が挙げられる。

【0390】

両親媒性脂質は、脂質材料の疎水性部分が疎水性相に向き、親水性部分が水相に向く任意の適切な材料を意味する。そのような化合物としては、限定されるものではないが、リン脂質、アミノ脂質、及びスフィンゴ脂質が挙げられる。代表的なリン脂質としては、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルーオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、又はジリノレオイルホスファチジルコリンが挙げられる。スフィンゴ脂質、グリコスフィンゴ脂質ファミリー、ジアシルグリセロール、及びベーター-アシルオキシ酸などの他のリン欠乏化合物も使用することができる。

【0391】

いくつかの実施形態では、LNPは、DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、DOPE、及びSMから選択される中性脂質を含む。様々な実施形態では、カチオン性脂質の中性脂質に対するモル比は、約2:1~約8:1である。

【0392】

好ましい実施形態では、中性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC) である。カチオン性脂質のDSPCに対するモル比は、約2:1~8:1であり得る。

【0393】

非カチオン性脂質は、LNP中に存在する総脂質の約5モル%~約90モル%、約5モル%~約10モル%、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、又は約90モル%の割合で存在することができる。

10

20

30

40

50

【0394】

LNPは、中性脂質をモル基準で、約0%～約15又は45%、例えば、約3～約12%又は約5～約10%含むことができる。例えば、LNPは、(LNP中の脂質の総モル(100%)に基づく)モル基準で、約15%、約10%、約7.5%、又は約7.1%の中性脂質を含み得る。

【0395】

(iii) ステロール

ステロールは、好ましくはコレステロールであることができる。

ステロールは、LNPの約10モル%～約60モル%又は約25モル%～約40モル%の割合で存在することができる。ステロールは、LNP中に存在する全脂質の約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、又は約60モル%の割合で存在することができる。LNPは、ステロールをモル基準で、約5%～約50%、例えば、(LNP中の脂質の総モル(100%)に基づく)モル基準で、約15%～約45%、約20%～約40%、約48%、約40%、約38.5%、約35%、約34.4%、約31.5%、又は約31%を含むことができる。

【0396】

(iv) 凝集低減剤

凝集低減剤は、凝集を低減することができる脂質であることができる。

そのような脂質の例としては、限定されるものではないが、ポリエチレングリコール(PEG)修飾脂質、モノシアロガングリオシドGml、及びポリアミドオリゴマー(PAO)、例えば、その全体を参照により本明細書に援用する米国特許第6,320,017号に記載されているものなどが挙げられる。PEG、Gml、又はATTAのような、処方中の凝集を防ぐ、帯電していない親水性の立体障壁部分を有する他の化合物も脂質に結合することができる。ATTA-脂質は、例えば、米国特許第6,320,017号に記載されており、PEG-脂質コンジュゲートは、例えば、米国特許第5,820,873号、第5,534,499号、及び第5,885,613号に記載されている(これらのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

【0397】

凝集低減剤は、例えば、限定するものではないが、PEG-ジアシルグリセロール(DAG)、PEG-ジアルキルグリセロール、PEG-ジアルキルオキシプロピル(DAA)、PEG-リン脂質、PEG-セラミド(Cer)、又はそれらの混合物(PEG-Cer₁₄又はPEG-Cer₂₀など)を含むポリエチレングリコール(PEG)-脂質から選択することができる。PEG-DAAコンジュゲートは、例えば、PEG-ジラウリルオキシプロピル(C₁₂)、PEG-ジミリスチルオキシプロピル(C₁₄)、PEG-ジパルミチルオキシプロピル(C₁₆)、又はPEG-ジステアリルオキシプロピル(C₁₈)であり得る。他のペグ化脂質としては、限定するものではないが、ポリエチレングリコール-ジミリストイルグリセロール(C₁₄-PEG又はPEG-C₁₄、ここで、PEGは2000Daの平均分子量を有する)(PEG-DMG)；(R)-2,3-ビス(オクタデシルオキシ)プロピル-1-(メトキシポリ(エチレングリコール)2000)プロピルカルバマート)(PEG-DSG)；PEG-カルバモイル-1,2-ジミリスチルオキシプロピルアミン、ここで、PEGは2000Daの平均分子量を有する(PEG-cDMA)；N-アセチルガラクトサミン-(R)-2,3-ビス(オクタデシルオキシ)プロピル-1-(メトキシポリ(エチレングリコール)2000)プロピルカルバマート)(GalNAc-PEG-DSG)；mPEG(mw2000)-ジアステアロイルホスファチジル-エタノールアミン(PEG-DSPE)；及びポリエチレングリコール-ジパルミトイルグリセロール(PEG-DPG)が挙げられる。

【0398】

好ましくは、凝集低減剤は、PEG-DMG又はPEG-c-DMAから選択することができる。

【0399】

10

20

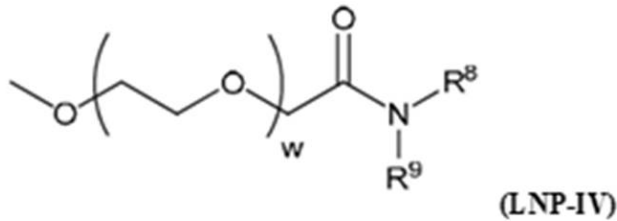
30

40

50

好ましい実施形態において、第1の態様の人工核酸（好ましくはRNA）は、1つ以上の脂質と複合体化して、脂質ナノ粒子（LNP）を形成し、このLNPは、式（LNP-I V）のPEG化脂質、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、又は立体異性体を更に含む。

【化13】



10

式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、10～30個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、アルキル鎖には1つ以上のエステル結合が介在していてもよく、 w は、30～60の平均値を有する。

【0400】

式（LNP-I V）に係るPEG化脂質の前述の実施形態のいくつかでは、 w が42である場合、 R^8 及び R^9 は、いずれも n -オクタデシルではない。他のいくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、10～18個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。いくつかの実施形態において、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、12～16個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。いくつかの実施形態において、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、14個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。他の実施形態において、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、16個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。更に他の実施形態では、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、18個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。更に他の実施形態では、 R^8 は、12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、 R^9 は、14個の炭素原子を含む直鎖又は分岐状の飽和又は不飽和アルキル鎖である。

20

30

【0401】

様々な実施形態において、 w は、式（LNP-I V）に係るPEG化脂質のPEG部分が、約400～約6000 g/molの平均分子量を有するように選択される範囲に亘る。いくつかの実施形態では、平均 w は、約50である。

【0402】

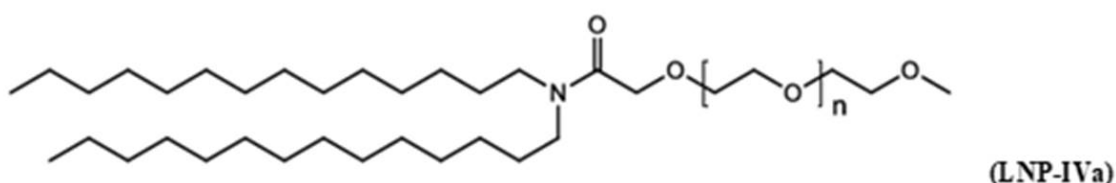
第2の態様の好ましい実施形態では、式（LNP-I V）に係るPEG化脂質の R^8 及び R^9 は、飽和アルキル鎖である。

【0403】

第2の態様の特に好ましい実施形態では、第1の態様の人工RNAは、1つ以上の脂質と複合体化して、脂質ナノ粒子（LNP）を形成し、このLNPは、更にPEG化脂質を含み、このPEG脂質は、式（LNP-I V a）を有する。

40

【化14】



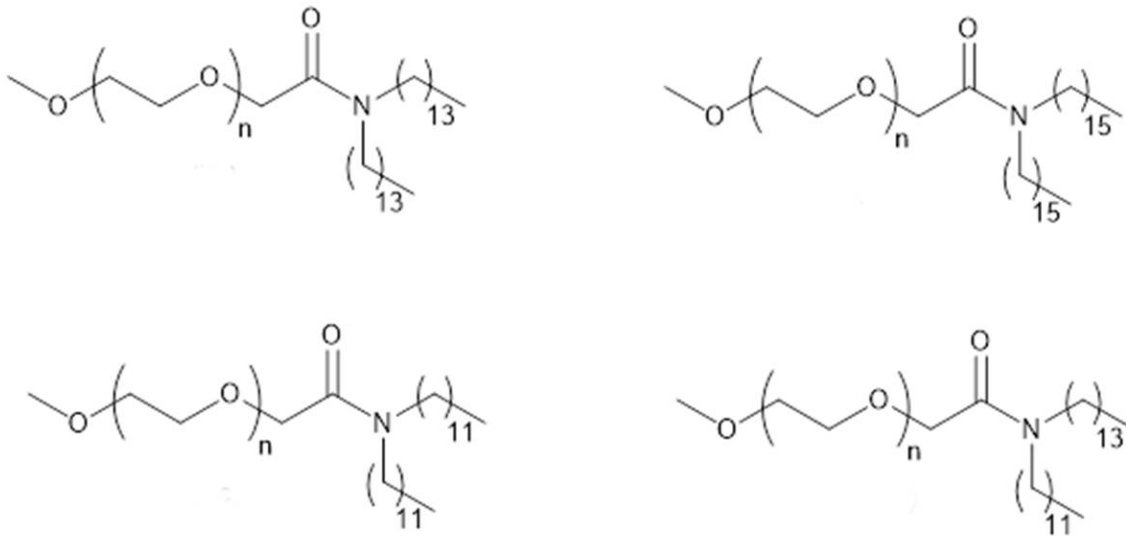
50

式中、 n は、約28～約32、約30～約34、32～約36、約34～約38、36～約40、約38～約42、40～約44、約42～約46、44～約48、約46～約50、48～約52、約50～約54、52～約56、約54～約58、56～約60、約58～62などの、30～60の範囲の平均値を有する。好ましい実施形態では、 n は、約45、46、47、48、49、50、51、52、53、54である。最も好ましい実施形態では、 n は、49の平均値を有する。

【0404】

他の実施形態では、PEG化脂質は、以下の構造のうちのいずれかを有する。

【化15】



式中、 n は、PEG化脂質の平均分子量が約2500 g/molであるように選択される整数であり、最も好ましくは n は、約49である。

【0405】

この文脈において好適なPEG脂質の更なる例は、米国特許公開第20150376115A1号明細書及び国際公開第2015199952号に示されており、これらのそれぞれの全体を参照により援用する。

【0406】

いくつかの実施形態では、LNPは、LNP中の脂質の総モルに基づき、約3、2、又は1モルパーセント未満のPEG又はPEG修飾脂質を含む。更なる実施形態では、LNPは、(LNP中の脂質の総モル100%に基づく)モル基準で約0.1%～約20%、例えば、モル基準で約0.5～約10%、約0.5～約5%、約10%、約5%、約3.5%、約3%、約2.5%、約2%、約1.5%、約1%、約0.5%、又は約0.3%のPEG修飾脂質を含む。好ましい実施形態では、LNPは、(LNP中の脂質の総モル100%に基づく)モル基準で約1.0%～約2.0%、例えば、約1.2～約1.9%、約1.2～約1.8%、約1.3～約1.8%、約1.4～約1.8%、約1.5～約1.8%、約1.6～約1.8%、特に約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、最も好ましくは1.7%のPEG修飾脂質を含む。様々な実施形態では、カチオン性脂質のPEG化脂質に対するモル比は、約100:1～約25:1である。

【0407】

LNP組成

LNPの組成は、特に、カチオン性脂質成分の選択、カチオン性脂質飽和度、PEG化の性質、全成分の比率、及びそのサイズなどの生物物理学的パラメータによって影響され得る。Simpleらによる1例では(Simple et al. Nature Biotech. 2010 28: 172-176; その全体を参照により本明細書に

10

20

30

40

50

援用する)、LNP組成物は、57.1%のカチオン性脂質、7.1%のジパルミトイルホスファチジルコリン、34.3%のコレステロール、及び1.4%のPEG-cから構成された(Basha et al. Mol Ther. 2011 19:2186-2200;その全体を参照により本明細書に援用する)。

【0408】

LNPは、約35~約45%のカチオン性脂質、約40%~約50%のカチオン性脂質、約50%~約60%のカチオン性脂質、及び/又は約55%~約65%のカチオン性脂質を含み得る。脂質の核酸に対する比は、約5:1~約20:1、約10:1~約25:1、約15:1~約30:1、及び/又は少なくとも30:1であることができる。

【0409】

PEG修飾脂質中のPEG部分の平均分子量は、約500~約8,000ダルトン(例えば、約1,000~約4,000ダルトン)の範囲であり得る。好ましい一実施形態では、PEG部分の平均分子量は、約2,000ダルトンである。

【0410】

凝集低減剤の濃度は、LNP中の脂質の総モル100%当たり、約0.1~約15モル%の範囲であり得る。幾つか実施形態においては、LNPは、LNP中の脂質の総モルに基づいて、約3.2、又は1モルパーセント未満のPEG又はPEG修飾脂質を含む。更なる実施形態では、LNPは、PEG修飾脂質をモル基準で、約0.1%~約20%、例えば、(LNP中の脂質の総モル(100%)に基づく)モル基準で、約0.5~約10%、約0.5~約5%、約10%、約5%、約3.5%、約1.5%、約0.5%、又は約0.3%含む。

【0411】

(脂質ナノ粒子中の脂質の総モルに基づく)モル基準で、カチオン性脂質、非カチオン性(又は中性)脂質、ステロール(例えば、コレステロール)、及び凝集低減剤(例えば、PEG修飾脂質)を各種モル比で有する各種LNPを以下の表7に示す。好ましい実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子製剤は、約20~70%のカチオン性脂質:5~45%の中性脂質:20~55%のコレステロール:0.5~15%のPEG修飾脂質のモル比、より好ましくは、約20~60%のカチオン性脂質:5~25%の中性脂質:25~55%のコレステロール:0.5~15%のPEG修飾脂質のモル比の脂質混合物から本質的になる。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7：脂質ベース製剤

#	脂質のモル比 (脂質ナノ粒子中の脂質の総モル(100%)に基づく)			
	カチオン性脂質	非カチオン性 (又は中性)脂質	ステロール	凝集低減剤 (例えば、 PEG-脂質)
1	約 35%~約 65%	約 3%~約 12% 又は 15%	約 15%~約 45%	約 0.1%~約 10% (好ましくは、 約 0.5%~約 2% 又は 3%)
2	約 20%~約 70%	約 5%~約 45%	約 20%~約 55%	約 0.1%~約 10% (好ましくは、 約 0.5%~約 2% 又は 3%)
3	約 45%~約 65%	約 5%~約 10%	約 5%~約 45%	約 0.1%~約 3%
4	約 20%~約 60%	約 5%~約 25%	約 25%~約 40%	約 0.1%~約 5% (好ましくは、 約 0.1%~約 3%)
5	約 40%	約 10%	約 25%~約 55%	約 10%
6	約 35%	約 15%		約 10%
7	約 52%	約 13%		約 5%
8	約 50%	約 10%		約 1.5%

【0412】

LNP は、以下で更に詳細に説明されるリポソーム又はリポプレックスとなる場合がある。

【0413】

好ましくは、脂質ナノ粒子 (LNP) は、(a) 少なくとも 1 つの人工核酸、好ましくは RNA、(b) カチオン性脂質、(c) 凝集低減剤 (例えば、ポリエチレングリコール (PEG) 脂質又は PEG 修飾脂質)、(d) 任意に、非カチオン性脂質 (例えば、中性脂質)、及び (e) 任意に、ステロールを含む。

【0414】

いくつかの実施形態では、LNP は、式 (LNP-III) の脂質、上で定義した人工核酸 (好ましくは RNA)、中性脂質、ステロイド、及び PEG 化脂質を含む。好ましい実施形態では、式 (LNP-III) の脂質が脂質化合物 (LNP-III-3) であり、中性脂質が DSPC であり、ステロイドがコレステロールであり、PEG 化脂質が式 (LNP-IVa) の化合物である。

【0415】

好ましい実施形態では、LNP は、約 20~60% のカチオン性脂質：5~25% の中性脂質：25~55% のステロール：0.5~15% の PEG 脂質のモル比で、(i) 少なくとも 1 つのカチオン性脂質、(ii) 中性脂質、(iii) ステロール、例えば、コレステロール、及び (iv) PEG 脂質、例えば、PEG-DMG 又は PEG-cDMA

から本質的になる。

【0416】

第2の態様の特に好ましい実施形態では、第1の態様の人工核酸（好ましくはRNA）は、1つ以上の脂質と複合体化して、脂質ナノ粒子（LNP）を形成し、このLNPは、（i）本明細書で定義される少なくとも1つのカチオン性脂質、好ましくは式（LNP-III）の脂質、より好ましくは脂質（LNP-III-3）、（ii）本明細書で定義される中性脂質、好ましくは1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、（iii）本明細書で定義されるステロイド又はステロイド類似体、好ましくはコレステロール、及び（iv）本明細書で定義されるPEG脂質、例えば、PEG-DMG又はPEG-cDMA、好ましくは式（LNP-IVa）のPEG化脂質から本質的になり、（i）～（iv）は、約20～60%のカチオン性脂質：5～25%の中性脂質：25～55%のステロール：0.5～15%のPEG脂質のモル比である。

10

【0417】

1つの好ましい実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（LNP-III）を有するカチオン性脂質及び／又は式（LNP-IV）を有するPEG脂質、任意に中性脂質、好ましくは1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、及び任意にステロイド、好ましくはコレステロールを含み、カチオン性脂質のDSPCに対するモル比が、約2：1～8：1であり、カチオン性脂質のコレステロールに対するモル比は、任意に約2：1～1：1である。

20

【0418】

特に好ましい実施形態では、脂質ナノ粒子（LNP）は、約50：10：38.5：1.5、好ましくは47.5：10：40.8：1.7、又はより好ましくは47.4：10：40.9：1.7のモル比（即ち、カチオン性脂質（好ましくは脂質LNP-III-3）、DSPC、コレステロール、及びPEG脂質（好ましくはn=49の式（LNP-IVa）のPEG脂質）；エタノールに可溶化）の割合（モル%）を有する。

【0419】

脂質ナノ粒子中の核酸（好ましくはRNA）の総量は変わることがあり、例えば、RNAの総脂質に対するw/w比によって定義される。本発明の一実施形態では、人工核酸（好ましくはRNA）の総脂質に対する比は、0.06w/w未満、好ましくは0.03w/w～0.04w/wである。

30

【0420】

LNPサイズ

幾つか実施形態によれば、LNPは、約50nm～約300nmのメジアン径サイズを有し、例えば、約50nm～約250nm、例えば、約50nm～約200nmのメジアン径サイズを有する。

【0421】

幾つか実施形態によれば、より小さなLNPを使用することができる。そのような粒子は、0.1μm未満で100nmまでの直径を有することができ、例えば、限定するものではないが、0.1μm未満、1.0μm未満、未満、5μm未満、10μm未満、15μm未満、20μm未満、25μm未満、30μm未満、35μm未満、40μm未満、50μm未満、55μm未満、未満、60μm未満、65μm未満、70μm未満、75μm未満、80μm未満、85μm未満、90μm未満、95μm未満、100μm未満、125μm未満、150μm未満、175μm未満、200μm未満、225μm未満、250μm未満、275μm未満、300μm未満、325μm未満、350μm未満、375μm未満、400μm未満、425μm未満、450μm未満、475μm未満、500μm未満、525μm未満、550μm未満、575μm未満、600μm未満、625μm未満、650μm未満、675μm未満、700μm未満、725μm未満、750μm未満、775μm未満、800μm未満、825μm未満、850μm未満、875μm未満、900μm未満、925μm未満、950μm未満、975μm未満である。別の実施形態においては、より小さいLNPを用いて核酸を送達することができ

40

50

、このLNPは、約1nm～約100nm、約1nm～約10nm、約1nm～約20nm、約1nm～約30nm、約1nm～約40nm、約1nm～約50nm、約1nm～約60nm、約1nm～約70nm、約1nm～約80nm、約1nm～約90nm、約5nm～約100nm、約5nm～約10nm、約5nm～約20nm、約5nm～約30nm、約5nm～約40nm、約5nm～約50nm、約5nm～約60nm、約5nm～約70nm、約5nm～約80nm、約5nm～約90nm、約10～約50nm、約20～約50nm、約30～約50nm、約40～約50nm、約20～約60nm、約30～約60nm、約40～約60nm、約20～約70nm、約30～約70nm、約40～約70nm、約50～約70nm、約60～約70nm、約20～約80nm、約30～約80nm、約40～約80nm、約50～約80nm、約60～約80nm、約20～約90nm、約30～約90nm、約40～約90nm、約50～約90nm、約60～約90nm、及び／又は約70～約90nmの直径を有することができる。

10

【0422】

幾つか実施形態によれば、LNPは、100nm超、150nm超、200nm超、250nm超、300nm超、350nm超、400nm超、450nm超、500nm超、550nm超、600nm超、650nm超、700nm超、750nm超、800nm超、850nm超、900nm超、950nm超、又は1000nm超の直径を有することができる。

【0423】

他の実施形態によれば、LNPは、シングルモード粒度分布を有する（即ち、それらは二峰性又は多峰性ではない）。

20

【0424】

他の成分

LNPは、上記のものに加えて、1以上の脂質及び／又は他の成分を更に含み得る。

【0425】

脂質の酸化を防止するため、又はリガンドをリポソーム表面に付着させるためなどの様々な目的のために、他の脂質をリポソーム組成物に含有させることができる。両親媒性、中性、カチオン性、及びアニオン性脂質を含む、任意の多数の脂質がLNP中に存在し得る。そのような脂質は、単独で又は組み合わせて使用することができる。

【0426】

LNP中に存在し得る更なる成分としては、ポリアミドオリゴマー（例えば、その全体を参照により本明細書に援用する米国特許第6,320,017号を参照）、ペプチド、タンパク質、及び洗剤などの二層安定化成分が挙げられる。

30

【0427】

リポソーム

幾つか実施形態では、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、リポソームとして製剤化される。

【0428】

カチオン性脂質ベースのリポソームは、静電的相互作用を介して負に帯電した核酸（例えば、RNA）と複合化を形成することができ、生体適合性、低毒性、及びインビボ臨床用途に必要な大規模生産の可能性を提供する複合体をもたらす。リポソームは取り込みのために原形質膜と融合することができる。一旦細胞内に入ると、リポソームはエンドサイトーシス経路を介してプロセッシングされ、次いで核酸は、エンドソーム／担体から細胞質内に放出される。リポソームは基本的に生体膜の類似体であり、天然及び合成リン脂質の両方から調製できることから、リポソームはその優れた生体適合性のために薬物送達媒体として長年認識されている（Int J Nanomedicine, 2014; 9: 1833-1843）。

40

【0429】

リポソームは、典型的には、カチオン性、アニオン性、又は中性（ホスホ）脂質と、水性コアを取り囲むコレステロールとから構成することができる脂質二重層からなる。脂質

50

二重層及び水性空間の両方は、それぞれ疎水性又は親水性化合物を組み込むことができる。リポソームは1つ以上の脂質膜を有し得る。リポソームは、ユニラメラと呼ばれる単層、又はマルチラメラと呼ばれる多層であることができる。

【0430】

インビボでのリポソームの特徴及び挙動は、親水性ポリマーコーティング（例えば、ポリエチレングリコール（PEG））をリポソーム表面に加えて、立体安定化を付与することによって改変することができる。更に、リポソームは、リガンド（例えば、抗体、ペプチド、及び炭水化物）をその表面又は結合したPEG鎖の末端に結合させることによって、特異的標的化に使用することができる（Front Pharmacol. 2015 Dec 1; 6: 286）。

10

【0431】

リポソームは、典型的には、球状小胞として存在し、20 nmから数ミクロンのサイズの範囲であり得る。

【0432】

リポソームは、直径が数百ナノメートルであることがあり、狭い水性コンパートメントによって分離された一連の同心二重層を含むことがあるマルチラメラ小胞（MLV）、直径が50 nmよりも小さいことがある小さい単細胞小胞（SUV）、及び直径が50～500 nmであることがある大きいユニラメラ小胞（LUV）などの異なるサイズのものであり得るが、これらに限定されない。リポソーム設計は、リポソームの不健康な組織への結合を改善するため、又は限定されるものではないが、エンドサイトーシスなどの事象を活性化するために、オブソニン又はリガンドを含み得るが、これらに限定されない。リポソームは、医薬製剤の送達を改善するために低い又は高いpHを有し得る。

20

【0433】

非限定的な例として、合成膜小胞などのリポソームは、米国特許公開第20130177638号明細書、米国特許公開第20130177637号明細書、米国特許公開第20130177636号明細書、米国特許公開第20130177635号明細書、米国特許公開第20130177634号明細書、米国特許公開第20130177633号明細書、米国特許公開第20130183375号明細書、米国特許公開第20130183373号明細書、及び米国特許公開第20130183372号明細書（これらのそれぞれの内容の全体を参照により本明細書に援用する）に記載された方法、装置、及びデバイスによって製造することができる。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、リポソームによってカプセル化されてもよく、及び／又は水性コアに含有された後、リポソームによってカプセル化されてもよい（国際公開第2012031046号、国際公開第2012031043号、国際公開第2012030901号、及び国際公開第2012006378号、及び米国特許公開第20130189351号明細書、米国特許公開第20130195969号明細書、及び米国特許公開第20130202684号明細書（これらのそれぞれの内容の全体を参照により本明細書に援用する）を参照）。

30

【0434】

幾つか実施形態では、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、限定するものではないが、Dila2リポソーム（Marina Biotech、ボセル、WA）、SMARTICLES（登録商標）（Marina Biotech、ボセル、WA）、中性DOPC（1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン）ベースのリポソーム（例えば、卵巣癌に対するsiRNA送達（Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5（12）1708-1713）；全体を参照により本明細書に援用する）ヒアルロナン被覆リポソーム（Quiet Therapeutics、イスラエル）などのリポソームに製剤化することができる。

40

【0435】

リポブックス

50

幾つか実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、リポプレックス、即ち、核酸層の間に挟まれたカチオン性脂質二重層として提供／製剤化される。

【0436】

DOTAP、（1，2－ジオレオイル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン）及びDOTMA（N－[1－（2，3－ジオレオイルオキシ）プロピル]－N，N，N－トリメチル－アンモニウムメチルサルファート）などのカチオン性脂質は、負に帯電した核酸と複合体又はリポプレックスを形成し、静電的相互作用によってナノ粒子を形成し、高いインビトロトランスフェクション効率を提供することができる。

【0437】

ナノリポソーム

幾つか実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、1，2－ジオレオイル－sn－グリセロ－3－ホスファチジルコリン（DOPC）ベースのナノリポソームなどの中性脂質ベースのナノリポソームとして提供／製剤化される（Adv Drug Deliv Rev. 2014 Feb; 66: 110－116.）。

【0438】

エマルジョン

幾つか実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、エマルジョンとして提供／製剤化される。別の実施形態では、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、カチオン性水中油型エマルジョンに製剤化され、エマルジョン粒子は、オイルコアとカチオン性脂質を含み、カチオン性脂質は、核酸と相互作用し、該分子をエマルジョン粒子に固定することができる（国際公開第2012006380号を参照；その全体を参照により本明細書に援用する）。幾つか実施形態では、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、親水性相が分散している連続疎水性相を含む油中水型エマルジョンに製剤化される。非限定的な例として、エマルジョンは、国際公開第201087791号に記載される方法によって製造することができ、その内容の全体を参照により本明細書に援用する。

【0439】

（ポリ）カチオン化合物及びポリマー担体

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、カチオン性又はポリカチオン性化合物（「（ポリ）カチオン性化合物」）及び／又はポリマー担体と複合体化又は会合する。

【0440】

「（ポリ）カチオン性化合物」という用語は、典型的には、1～9のpH値、好ましくは9以下（例えば、5～9）、8以下（例えば、5～8）、7以下（例えば、5～7）のpH値、最も好ましくは生理学的pH（例えば、7.3～7.4）で正に帯電する（カチオン）帯電分子を通常意味する。

【0441】

したがって、「（ポリ）カチオン性化合物」は、生理学的条件下、特にインビボでの生理学的条件下で正に帯電する任意の正電荷を帯びた化合物又はポリマー、好ましくはカチオン性ペプチド又はタンパク質であり得る。以下に記載されるように、「（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質」は、少なくとも1つの正電荷を帯びたアミノ酸、又は1超の正電荷を帯びたアミノ酸（例えば、Arg、His、Lys、又はOrnから選択される）を含有することができる。

【0442】

（ポリ）カチオン性アミノ酸、ペプチド、及びタンパク質

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸の複合体化又は会合のための特に好ましい剤である（ポリ）カチオン性化合物としては、

10

20

30

40

50

プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン、又はスペルミジン、又は他のカチオン性ペプチド又はタンパク質、例えば、ポリ-L-リジン（PLL）、ポリアルギニン、塩基性ポリペプチド、細胞透過性ペプチド（CPP）（HIV結合ペプチドを含む）、HIV-1 Tat（HIV）、Tat由来ペプチド、ペネトラチン、VP22由来又は類似体ペプチド、HSV VP22（単純ヘルペス）、MAP、KALA、又はタンパク質導入ドメイン（PTD）、PpT620、プロリンリッチペプチド、アルギニンリッチペプチド、リジンリッチペプチド、MPG-ペプチド、Pep-1、L-オリゴマー、カルシトニンペプチド、アンテナペディア由来ペプチド（特に、ショウジョウバエアンテナペディア）、pAntp、pIsl、FGF、ラクトフェリン、トランスポータン、ブフォリン-2、Bac715-24、SynB、SynB（1）、pVEC、hCT由来ペプチド、SAP、又はヒストンが挙げられる。より好ましくは、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、プロタミン又はオリゴフェクタミン、最も好ましくはプロタミンと共に複合体化される。

10

【0443】

代替的に又は追加的に、そのようなカチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質は、以下の式（CAT-I）のタンパク質又はペプチドから選択することができる。

【化16】

$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\};$

(CAT-I)

20

式中、 $l+m+n+o+x=8\sim 15$ であり、 l 、 m 、 n 又は o は、互いに独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15から選択される任意の数であるが、但し、Arg、Lys、His及びOrnの全体含量がオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも50%を表し；Xaaは、Arg、Lys、His又はOrnを除くネイティブの（＝天然）又は非ネイティブのアミノ酸から選択される任意のアミノ酸であってよく； x は、0、1、2、3又は4から選択される任意の数であってよいが、但し、Xaaの全体含量がオリゴペプチドの全アミノ酸の50%を超えない）を有する以下のタンパク質又はペプチドから選択してよい。この状況において特に好ましいカチオン性ペプチドは、例えば、Arg₇、Arg₈、Arg₉、H₃R₉、R₉H₃、H₃R₉H₃、YSSR₉SSY、（RKH）₄、及びY（RKH）₂Rなどである。

30

【0444】

この文脈において、国際公開第2009／030481号の開示を参照により本明細書に援用する。

【0445】

（ポリ）カチオン性多糖類

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸の複合体化又は会合のための更なる好ましい（ポリ）カチオン性化合物としては、カチオン性多糖類、例えば、キトサン、ポリブレン、カチオン性ポリマー、例えば、ポリエチレンイミン（PEI）などが挙げられる。

【0446】

（ポリ）カチオン性脂質

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸の複合体化又は会合のための更なる好ましい（ポリ）カチオン性化合物としては、例えば、DOTMA：[1-（2，3-シオレイルオキシ）プロピル]-N，N，N-トリメチルアンモニウムクロリド、DMRIE、ジ-C14-アミジン、DOTIM、SAINT、DC-Chol、BGTC、CTAP、DOPC、DODAP、DOPE：ジオレイルホスファチジルエタノール-アミン、DOSPA、DODAB、DOIC、DMEPC、DOGS：ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン、DIMRI：ジミリスト-オキシプロピルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、DOTAP：ジオレオイルオキシ-3-（トリメチルアンモニオ）プロパン、DC-6-14：O，O-ジテトラデ

40

50

カノイルーNー（アルファートリメチルアンモニオーアセチル）ジエタノールアミンクロリド、CLIP1：racー〔（2，3）ージオクタデシルオキシプロピル）（2ーヒドロキシエチル）〕ージメチルアンモニウムクロリド、CLIP6：racー〔2（2，3ージヘキサデシルオキシプロピルーオキシメチルオキシ）エチル〕トリメチルアンモニウム、CLIP9：racー〔2（2，3ージヘキサデシルーオキシプロピルーオキシスクシニルオキシ）エチル〕ートリメチルアンモニウム、又はオリゴフェクタミンなどのカチオン性脂質が挙げられる。

【0447】

（ポリ）カチオン性ポリマー

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸の複合体化又は会合のための更なる好ましい（ポリ）カチオン性化合物としては、（ポリ）カチオン性ポリマー、例えば、変性ポリアミノ酸（例えば、ベーターアミノ酸ーポリマー又は逆ポリアミドなど）、変性ポリエチレン（例えば、PVP（ポリ（Nーエチルー4ービニルピリジニウムブロミド））など、変性アクリラート（例えば、pDMAEMA（ポリ（ジメチルアミノエチルメチルアクリラート））など、変性アミドアミン（例えば、pAMAM（ポリ（アミドアミン））など、変性ポリベータアミノエステル（PBAE）（例えば、ジアミン末端変性1，4ーブタンジオールジアクリラートーcoー5ーアミノー1ーペンタノールポリマーなど、デンドリマー（例えば、ポリプロピレンアミンデンドリマー又はpAMAMベースデンドリマーなど）、ポリイミン（例えば、PEI：ポリ（エチレンイミン）、ポリ（プロピレンイミン））など、ポリアリルアミン、糖骨格ベースポリマー（例えば、シクロデキストリン系ポリマー、デキストラン系ポリマー、キトサンなど）、シラン骨格系ポリマー（例えば、PMOXAーPDMSコポリマー）など、又は1以上のカチオン性ブロック（例えば、前記したカチオン性ポリマーから選択される）と1以上の親水性又は疎水性ブロック（ポリエチレングリコール）との組合せからなるブロックポリマー、などが挙げられる。

【0448】

ポリマー担体

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、ポリマー担体と複合体化又は会合する。

【0449】

本発明にしたがって使用される「ポリマー担体」は、ジスルフィド架橋カチオン性成分によって形成されるポリマー担体であり得る。ジスルフィド架橋カチオン性成分は、互いに同一でも異なってもよい。ポリマー担体はまた、更なる成分を含み得る。

【0450】

本発明にしたがって使用されるポリマー担体は、カチオン性ペプチド、タンパク質又はポリマーと、任意に、本明細書に記載されるジスルフィド結合によって架橋される本明細書に定義される更なる成分との混合物を含むことも特に好ましい。この文脈においては、国際公開第2012／013326号の開示を参照により本明細書に援用する。

【0451】

この文脈においては、ジスルフィド架橋によってポリマー担体の基礎を形成するカチオン性成分は、通常、この目的に適した任意の適切な（ポリ）カチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマー、特に、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸と複合体化でき、それによって好ましくは縮合できる任意の（ポリ）カチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーから選択される。（ポリ）カチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーは、好ましくは線状分子であるが、分枝状（ポリ）カチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーもまた使用され得る。

【0452】

前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化するために使用され得るポリマー担体のジスルフィド架橋（ポリ）カチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーはいずれも、好ましくは、少なくとも1つのーSH部分

、最も好ましくは少なくとも1つのシステイン残基、又は、本明細書に記載されるポリマー担体のカチオン成分として少なくとも1つの更なる（ポリ）カチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーとの縮合時にジスルフィド結合を形成することができる-SH部分を示す任意の更なる化学基を含む。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化するために使用できるポリマー担体は、好ましくは、ジスルフィド架橋（ポリ）カチオン性成分によって形成され得る。

【0453】

（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質を含むポリマー担体

第一の代替案によれば、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化するために使用できるポリマー担体の少なくとも1つの（ポリ）カチオン性成分は、（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質から選択することができる。そのような（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質は、好ましくは、約3～100個のアミノ酸の長さ、好ましくは約3～50個のアミノ酸の長さ、より好ましくは約3～25個のアミノ酸の長さ、例えば、約3～10個、5～15個、10～20個、又は15～25個のアミノ酸の長さを示す。代替的又は追加的に、そのような（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質は、約0.5kDa～約100kDa、好ましくは約10kDa～約50kDa、更により好ましくは約10kDa～約30kDaの分子量を含む、約0.01kDa～約100kDaの分子量を示すことができる。

【0454】

ポリマー担体のカチオン性成分が（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質を含む特定の場合において、ポリマー担体が（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質から完全に構成される場合には、（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質又はポリマー担体全体のカチオン特性は、カチオン性アミノ酸の含有量によって決定され得る。

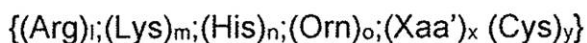
【0455】

好ましくは、（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質及び／又はポリマー担体中のカチオン性アミノ酸の含有量は、少なくとも10%、20%、又は30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、又は70%であり、また、好ましくは少なくとも80%、90%、又は更に95%、96%、97%、98%、99%、又は100%、最も好ましくは少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%、又は約10%～90%の範囲、より好ましくは約15%～75%の範囲、更により好ましくは約20%～50%の範囲、例えば20、30、40、又は50%、又は前記した値のいずれか2つによって形成される範囲内であり、ただし、ポリマー担体がカチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質から完全に構成される場合、（ポリ）カチオン性ペプチド若しくはタンパク質又はポリマー担体全体における全てのアミノ酸（例えば、カチオン性、親油性、親水性、芳香族、及び更なるアミノ酸）の含有量を100%とする。

【0456】

好ましい実施形態によれば、ポリマー担体の（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質は、上に示す通り、式{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x}（式(CAT-I)）にしたがって定義され、少なくとも1つの-SH部分を含む又は含むように更に改変されているとき、限定されるものではないが、部分式(CAT-Ia)から選択してよい。

【化17】



(CAT-Ia)

式中、(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;及びxは、本明細書に定義する通りであり、Xaa'は、Arg、Lys、His、Orn、又はCysを除くネイティブ（即ち、天然）又は非ネイティブなアミノ酸から選択される任意のアミノ

酸であり、 y は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21～30、31～40、41～50、51～60、61～70、71～80、81～90から選択される任意の数であるが、但し、 Arg （アルギニン）、 Lys （リジン）、 His （ヒスチジン）及び Orn （オルニチン）の総含量は、オリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも10%である。

【0457】

この実施形態は、例えば、上に示す通り、経験式 $\{(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x\}$ （式（CAT-I））にしたがって定義される
とき、ポリマー担体の（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質が、前記した意味にお
いて、少なくとも1つのシステインを-SH部分として含む又はそれにより改変されてお
り、カチオン成分としてのカチオン性又はポリカチオン性ペプチドが、ポリマー担体の他
の成分とジスルフィド結合を形成することができる少なくとも1つのシステインを有する
状況に適用され得る。

10

【0458】

例には、以下の配列のいずれかが含まれ得る。

$Cys (Arg)_7$ （配列番号3048）、 $Cys (Arg)_8$ （配列番号3049）、
 $Cys (Arg)_9$ （配列番号3050）、 $Cys (Arg)_{10}$ （配列番号3051）、
 $Cys (Arg)_{11}$ （配列番号3052）、 $Cys (Arg)_{12}$ （配列番号3047）、
 $Cys (Arg)_{13}$ （配列番号3053）、 $Cys (Arg)_{14}$ （配列番号3054）、
 $Cys (Arg)_{15}$ （配列番号3055）、 $Cys (Arg)_{16}$ （配列番号3056）、
 $Cys (Arg)_{17}$ （配列番号3057）、 $Cys (Arg)_{18}$ （配列番号3058）、
 $Cys (Arg)_{19}$ （配列番号3059）、 $Cys (Arg)_{20}$ （配列番号3060）。

20

【0459】

別の特に好ましい実施形態によれば、ポリマー担体の（ポリ）カチオン性ペプチド又は
タンパク質は、上に示す通り、式 $\{(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x\}$ （式（CAT-I））にしたがって定義されるとき、限定される
ものではないが、部分式（CAT-Ib）から選択してよい。

【化18】

$Cys1 \{(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x\} Cys2$

30

(CAT-Ib)

式中、経験式 $\{(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x\}$ （式（CAT-I））は、本明細書に定義する通りであり、（半経験）式（CAT-II）に係るアミノ酸配列のコアを形成し、 $Cys1$ 及び $Cys2$ は、 $(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x$ に近接するか又は末端に存在するシステインである。例には、2つの Cys と以下の配列が隣接する前記配列のいずれかが含まれ得る。

$Cys (Arg)_7 Cys$ （配列番号3033）、 $Cys (Arg)_8 Cys$ （配列番号3034）、 $Cys (Arg)_9 Cys$ （配列番号3035）、 $Cys (Arg)_{10} Cys$ （配列番号3036）、 $Cys (Arg)_{11} Cys$ （配列番号3037）、 $Cys (Arg)_{12} Cys$ （配列番号3046）、 $Cys (Arg)_{13} Cys$ （配列番号3038）、 $Cys (Arg)_{14} Cys$ （配列番号3039）、 $Cys (Arg)_{15} Cys$ （配列番号3040）、 $Cys (Arg)_{16} Cys$ （配列番号3041）、 $Cys (Arg)_{17} Cys$ （配列番号3042）、 $Cys (Arg)_{18} Cys$ （配列番号3043）、 $Cys (Arg)_{19} Cys$ （配列番号3044）、 $Cys (Arg)_{20} Cys$ （配列番号3045）。

40

【0460】

この実施形態は、例えば、上に示す通り、経験式 $\{(Arg)_l; (Lys)_m; (His)_n; (Orn)_o; (Xaa)_x\}$ （式（CAT-I））にしたがって定義される

50

$i s)_n; (O r n)_o; (X a a)_x\}$ (式 (CAT-I)) にしたがって定義されるとき、ポリマー担体の (ポリ) カチオン性ペプチド又はタンパク質が、前記した意味において、-SH 部分としての少なくとも 2 つのシステインにより改変されており、カチオン成分としてのカチオン性又はポリカチオン性ペプチドが、ポリマー担体の他の成分とジスルフィド結合を形成することができる少なくとも 2 つの (末端) システインを有する状況に適用され得る。

【0461】

好ましい実施形態では、ポリマー担体は、ペプチド $C y s A r g_{12} C y s (C R R R R R R R R R R C)$ (配列番号 3046) 又は $C y s A r g_{12} (C R R R R R R R R R R R R R R R)$ (配列番号 3047) によって形成される、含む、又はからなる。

10

【0462】

非ペプチドポリマーを含むポリマー担体

第 2 の代替例によれば、ポリマー担体の少なくとも 1 つの (ポリ) カチオン成分は、例えば、この文脈において適した任意の (非ペプチド) (ポリ) カチオン性ポリマーから選択することができ、但し、この (非ペプチド) (ポリ) カチオン性ポリマーは、(ポリ) カチオン性ポリマーを、本明細書で定義されるポリマー担体の別の成分と結合させるジスルフィド結合を提供する少なくとも 1 つの -SH 部分を示す又は示すように修飾される。したがって、本明細書で定義されるのと同様に、ポリマー担体は、同一又は異なる (ポリ) カチオン性ポリマーを含むことができる。

【0463】

ポリマー担体のカチオン性成分が (非ペプチド性) (ポリ) カチオン性ポリマーを含む特定の場合において、(非ペプチド性) (ポリ) カチオン性ポリマーのカチオン特性は、カチオン性ポリマーの成分の全体的な電荷と比較した場合のカチオン電荷の含有量によって決定され得る。好ましくは、本明細書で定義される (生理学的) pH でのカチオン性ポリマー中のカチオン電荷の含有量は、少なくとも 10%、20%、又は 30%、好ましくは少なくとも 40%、より好ましくは少なくとも 50%、60%、又は 70% であり、また、好ましくは少なくとも 80%、90%、又は更に 95%、96%、97%、98%、99%、又は 100%、最も好ましくは少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100%、又は約 10%~90% の範囲、より好ましくは約 30%~100% の範囲、更により好ましくは約 50%~100% の範囲、例えば 50、60、70、80%、90%、又は 100%、又は前記した値のいずれか 2 つによって形成される範囲内であり、ただし、カチオン性ポリマー全体における本明細書で定義される (生理学的) pH での全ての電荷 (例えば、正及び負電荷) の含有量を 100% とする。

20

30

【0464】

好ましくは、ポリマー担体の (非ペプチド) カチオン性成分は、(ポリ) カチオン性ポリマーを表し、これは、典型的には、約 0.1 又は 0.5 kDa~約 100 kDa、好ましくは約 1 kDa~約 75 kDa、より好ましくは約 5 kDa~約 50 kDa、更により好ましくは約 5 kDa~約 30 kDa の分子量、又は約 10 kDa~約 50 kDa、更により好ましくは約 10 kDa~約 30 kDa の分子量を示す。更に、(非ペプチド性) (ポリ) カチオン性ポリマーは、典型的には、少なくとも 1 つの -SH 部分を示し、これは、本明細書で定義されるポリマー担体の他の成分又は他のカチオン成分と縮合してジスルフィド結合を形成することができる。

40

【0465】

上の文脈において、ポリマー担体の (非ペプチド性) カチオン成分は、アクリレート、pDMAEMA (ポリ (ジメチルアミノエチルメチルアクリレート)) などの変性アクリレート、キトサン、アジリジン、又は 2-エチル-2-オキサゾリン (オリゴエチレンイミン又は変性オリゴエチレンイミンを形成する)、ビスアクリレートとアミンとの反応により得られるポリマー (オリゴベータアミノエステル又はポリアミドアミンを形成する)、又はポリエステル、ポリカーボネートなどの他のポリマーから選択することができる。

50

これらの（非ペプチド性）カチオン性又はポリカチオン性ポリマーの各分子は、典型的には、少なくとも1つの-SH部分を示し、これらの少なくとも1つの-SH部分は、例えば、イモノチオラン、3-チオプロピオン酸を使用する、又はシステインやその他の（修飾された）アミノ酸などの-SH部分含有アミノ酸の導入などの化学修飾により（非ペプチド性）カチオン性又はポリカチオン性ポリマーに導入することができる。そのような-SH部分は、好ましくは、既に上で定義した通りのものである。

【0466】

ジスルフィド架橋カチオン性成分は、互いに同一であっても異なってもよい。ポリマー担体は、更なる成分も含むことができる。本発明にしたがって使用されるポリマー担体は、また、本明細書に記載のジスルフィド結合により架橋されたカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマー及び任意に本明細書に定義される更なる成分の混合物を含むことが特に好ましい。これに関連して、国際公開第2012/013326号の開示を、参照により本明細書に援用する。

【0467】

この文脈において、ジスルフィド架橋によりポリマー担体の基礎を形成するカチオン性成分は、典型的には、この目的に適した適切なカチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマー、特に、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に記載の使用のための本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化し、それにより、好ましくは前記人工核酸及び／又は前記他の核酸と縮合することができるカチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーから選択される。カチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーは、好ましくは線状分子である。しかし、分岐状カチオン性又はポリカチオン性ペプチド、タンパク質、又はポリマーも使用することができる。

【0468】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に記載の使用のための本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化するために使用され得るポリマー担体のジスルフィド架橋カチオン又はポリカチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーはいずれも、本明細書で記載されるポリマー担体のカチオン性成分としての少なくとも1つの更なるカチオン性又はポリカチオン性タンパク質、ペプチド、又はポリマーの縮合時にジスルフィド結合を形成することができる少なくとも1つの-SH部分、最も好ましくは少なくとも1つのシステイン残基又は-SH部分を示す任意の更なる化学基を含む。

【0469】

上に定義したように、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は本明細書に記載される使用のための本明細書に開示される任意の他の核酸を複合体化するために使用され得るポリマー担体は、ジスルフィド架橋されたカチオン性（又はポリカチオン性）成分によって形成することができる。

【0470】

本発明の人工核酸（好ましくはRNA）などの核酸の複合体、及び／又はそのようなポリマー担体と複合体化した、本明細書に記載の使用のための本明細書に開示される任意の他の核酸も、本明細書では「ポリマー担体カーゴ複合体」と呼ぶ。好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸（好ましくはisRNA、好ましくは配列番号2938～3032に対応するRNA配列を含む又はからなる）は、好ましくはジスルフィド架橋されたカチオン性ペプチド（好ましくはCys-Arg₁₂及び／又はCys-Arg₁₂-Cys）を含むポリマー担体と、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は他の核酸とによって形成されるポリマー担体カーゴ複合体の形態で提供され得る。

【0471】

幾つか実施形態では、ポリマー担体は、一般式（CAT-EE）に係るポリマー担体分子から選択することができる。

10

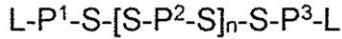
20

30

40

50

【化 19】



(CAT-II)

式中

P^1 及び P^3 は、互いに異なるか又は同一であり、直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖を表し、各々の P^1 及び P^3 は、成分 P^2 との縮合により、或いは、 (AA) 、 $(AA)_x$ 又は $[(AA)_x]_z$ (そのような成分が P^1 及び P^2 又は P^3 及び P^2 の間のリンカーとして使用される場合)、及び／又は更なる成分 (例えば、 (AA) 、 $(AA)_x$ 、 $[(AA)_x]_z$ 又は L) との縮合によりジスルフィド結合を形成可能な、少なくとも 1 つの $-SH$ 部分を提示し、前記直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖は、互いに独立して、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリ-N-(2-ヒドロキシプロピル) メタクリルアミド、ポリ-2-(メタクリロイルオキシ) エチルホスホリルコリン、ポリ(ヒドロキシアルキル-アスパラギン)、ポリ(2-(メタクリロイルオキシ) エチルホスホリルコリン)、ヒドロキシエチルデンプン、又はポリ(ヒドロキシアルキル-グルタミン) から選択され、ここで、前記親水性ポリマー鎖は、約 1 kDa ~ 約 100 kDa、好ましくは約 2 kDa ~ 約 25 kDa、より好ましくは約 2 kDa ~ 約 10 kDa、例えば約 5 kDa ~ 約 25 kDa 又は 5 kDa ~ 約 10 kDa の分子量を示し、

10

P^2 は、例えば、ジスルフィド架橋カチオン性成分によって形成されるポリマー担体について上で定義される、好ましくは約 3 ~ 100 アミノ酸長を有し、より好ましくは約 3 ~ 約 50 アミノ酸長を有し、更により好ましくは約 3 ~ 約 25 アミノ酸長、例えば約 3 ~ 10 アミノ酸長、5 ~ 15 アミノ酸長、10 ~ 20 アミノ酸長又は 15 ~ 25 アミノ酸長、より好ましくは約 5 ~ 20 アミノ酸長、及び更により好ましくは約 10 ~ 約 20 アミノ酸長を有する (ポリ) カチオン性のペプチド又はタンパク質である、又は、

20

P^2 は、例えば、ジスルフィド架橋カチオン性成分によって形成されるポリマー担体について上で定義される、典型的には、約 1 kDa ~ 約 20 kDa、更に好ましくは約 1.5 kDa ~ 約 10 kDa の分子量を含む約 0.5 kDa ~ 約 30 kDa の分子量を有する、又は、約 10 kDa ~ 約 50 kDa、更に好ましくは約 10 kDa ~ 約 30 kDa の分子量を含む約 0.5 kDa ~ 約 100 kDa の分子量を有する (ポリ) カチオン性のペプチド又はタンパク質であり、

30

各 P^2 は、更なる成分 P^2 、又は成分 P^1 及び／又は成分 P^3 と、或いは代替的に更なる成分 (例えば、 (AA) 、 $(AA)_x$ 、又は $[(AA)_x]_z$) との縮合によりジスルフィド結合を形成可能な少なくとも 2 つの $-SH$ 部分を提示し、

$-S-S-$ は、(可逆の) ジスルフィド結合 (読み易くするために括弧は省略されている) であり、ここで、 S は、好ましくは、硫黄、又は (可逆の) ジスルフィド結合を形成した $-SH$ 担持部分を表す。前記 (可逆の) ジスルフィド結合は、好ましくは、成分 P^1 及び P^2 、 P^2 及び P^2 、又は P^2 及び P^3 、或いは任意に本明細書で定義する更なる成分 (例えば、 L 、 (AA) 、 $(AA)_x$ 、 $[(AA)_x]_z$ など) のいずれかの $-SH$ 部分の縮合により形成され、前記 $-SH$ 部分は、これらの成分の構造の一部であるか、又は以下で定義する修飾によって付加されてもよく、

40

L は、存在してもしなくてもよい任意のリガンドであり、互いに独立して、RGD、トランスフェリン、葉酸、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核酸局在化シグナル又は核酸局在化配列 (NLS)、抗体、細胞透過性ペプチド (例えば、TAT、又は KALA)、受容体のリガンド (例えば、サイトカイン、ホルモン、成長因子など)、低分子 (例えば、マンノース、ガラクトース、又は合成リガンドなどの炭水化物)、低分子アゴニスト、受容体の阻害剤又はアンタゴニスト (例えば、RGD ペプチド模倣薬類似体)、又は本明細書に定義する任意の更なるタンパク質から選択することができ、

n は、典型的には、例えば、約 4 ~ 9、4 ~ 10、3 ~ 20、4 ~ 20、5 ~ 20 又は

50

10～20の範囲、約3～15、4～15、5～15又は10～15の範囲、或いは約6～11又は7～10の範囲を含む、約1～50の範囲、好ましくは約1、2又は3～30の範囲、より好ましくは約1、2、3、4又は5～25の範囲、約1、2、3、4又は5～20の範囲、約1、2、3、4又は5～15の範囲、又は約1、2、3、4又は5～10の範囲から選択される整数である。最も好ましくは、 n は、約1、2、3、4又は5～10の範囲、より好ましくは約1、2、3又は4～9の範囲、約1、2、3又は4～8の範囲、又は約1、2又は3～7の範囲である。

【0472】

この文脈において、国際公開第2011/026641号の開示を、参照により本明細書に援用する。親水性ポリマー P^1 及び P^3 のそれぞれは、典型的には、少なくとも1つの-SH部分を示し、ここで少なくとも1つの-SH部分は、成分 P^2 又は成分(AA)若しくは(AA) $_x$ (以下に定義されるように、 P^1 及び P^2 又は P^3 及び P^2 の間のリンカーとして使用される場合)及び任意に更なる成分(例えば、L及び/又は(AA)若しくは(AA) $_x$)(例えば、2つ以上の-SH部分が含まれる場合)との反応でジスルフィド結合を形成することができる。前記一般式(CAT-III)に包含される次の下位式「 $P^1-S-S-P^2$ 」及び「 $P^2-S-S-P^3$ 」(読み易くするために括弧は省略されている)(式中、S、 P^1 、及び P^3 はいずれも本明細書で定義した通りであり、典型的には、状況(situation)を表し、親水性ポリマー P^1 及び P^3 の一方の-SH部分が前記一般式(CAT-III)の成分 P^2 の一方の-SH部分と縮合しており、これらの-SH部分の両方の硫黄が、本明細書において式(CAT-III)に定義されている通りジスルフィド結合-S-S-を形成する。これらの-SH部分は、典型的には、親水性ポリマー P^1 及び P^3 のそれぞれによって、例えば、内部システイン、又は他の(修飾された)アミノ酸、或いは-SH部分を有する化合物を介して提供される。したがって、下位式「 $P^1-S-S-P^2$ 」及び「 $P^2-S-S-P^3$ 」は、-SH部分がシステインによって提供される場合、「 $P^1-Cys-Cys-P^2$ 」及び「 $P^2-Cys-Cys-P^3$ 」と表記することもでき、ここで、Cys-Cysという用語は、ペプチド結合ではなくジスルフィド結合を介して結合した2つのシステインを表す。この場合、これらの式中の用語「-S-S-」もまた、「-S-Cys」、「-Cys-S」、「又は「-Cys-Cys-」と表記することがある。これに関連して、用語「-Cys-Cys-」は、ペプチド結合ではなく、ジスルフィド結合を形成するためのこれらの-SH部分を介した2つのシステインの結合を表す。したがって、用語「-Cys-Cys-」はまた、通常「-(Cys-S)-(S-Cys)-」として理解することもでき、この特定の場合においては、Sは、システインの-SH部分の硫黄を示す。同様に、用語「-S-Cys」及び「-Cys-S」は、-SH含有部分とシステインとの間のジスルフィド結合を示し、これはまた、「-S-(S-Cys)」及び「-(Cys-S)-S」と表記するもできる。或いは、親水性ポリマー P^1 及び P^3 は、親水性ポリマー P^1 及び P^3 のそれぞれが少なくとも1つのそのような-SH部分を有するように、好ましくは-SH部分を有する化合物との化学反応を介して-SH部分で修飾され得る。-SH部分を有するそのような化合物は、例えば、-SH部分を有する(追加の)システイン又は任意の更なる(修飾された)アミノ酸であり得る。そのような化合物はまた、本明細書で定義されるように親水性ポリマー P^1 及び P^3 に-SH部分を含有させる又は導入することを可能にする任意の非アミノ化合物又は部分であり得る。そのような非アミノ化合物は、化学反応又は化合物の結合を介して本発明に係るポリマー担体の式(CAT-III)の親水性ポリマー P^1 及び P^3 に結合することができ、例えば、3-チオプロピオン酸又はチオモランの結合、アミド形成(例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミンなど)、マイケル付加(例えば、マレインイミド部分、 α 、 β -不飽和カルボニル、など)、クリック化学(例えば、アジド又はアルキン)、アルケン/アルキンメタセシス(例えば、アルケン又はアルキン)、イミン又はヒドラゾン形成(アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン)、複合体形成反応(アビジン、ビオチン、プロテインG)、又は S_N 型置換反応を許容する化合物(例えば、ハロゲン化アルカン、チオール

10

20

30

40

50

、アルコール、アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分によって結合することができる。この文脈において特に好ましいPEG誘導体は、アルファーマトキシオメガメルカプトポリ（エチレングリコール）である。それぞれの場合において、例えばシステイン又は任意の更なる（修飾）アミノ酸又は化合物のSH部分は、親水性ポリマーP¹及びP³の任意の位置の末端又は内部に存在していてもよい。本明細書で定義するように、各々の親水性ポリマーP¹及びP³は、典型的には、好ましくは1つの末端における少なくとも1つの-SH部分を提示するが、2つ又はそれ以上の-SH部分を含んでいてもよく、これらは、本明細書で定義する更なる成分、好ましくは、更なる機能性ペプチド又はタンパク質、例えばリガンド、アミノ酸成分（AA）又は（AA）_x、抗体、細胞透過性ペプチド又はエンハンサーペプチド（例えば、TAT、KALA）などを追加で付加するために使用されてもよい。

10

【0473】

重量比とN/P比

本発明のいくつかの実施形態では、人工核酸分子（好ましくはRNA）（又は前記他の核酸）は、（ポリ）カチオン性化合物又はポリマー担体と、任意に、核酸の（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する重量比として約6：1（w/w）～約0.25：1（w/w）、より好ましくは約5：1（w/w）～約0.5：1（w/w）、更により好ましくは約4：1（w/w）～約1：1（w/w）又は約3：1（w/w）～約1：1（w/w）、最も好ましくは約3：1（w/w）～約2：1（w/w）の範囲から選択される重量比で、又は任意に、人工核酸分子（好ましくはRNA）の（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する窒素／ホスファート（N/P）比として約0.1～10の範囲、好ましくは約0.3～4又は0.3～1、最も好ましくは約0.5～1又は0.7～1の範囲、更に最も好ましくは約0.3～0.9又は0.5～0.9の範囲で会合又は複合体化される。より好ましくは、少なくとも1つのエピトープコード（又は他の）RNAの1以上のポリカチオンに対するN/P比は、約0.1～10の範囲であり、約0.3～4、約0.5～2、約0.7～2、及び約0.7～1.5の範囲を含む。

20

【0474】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）はまた、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）のトランスフェクション効率を高めるためのビヒクル、トランスフェクション、又は複合体化剤と会合し得る。

30

この文脈において、本発明の（医薬）組成物は、人工核酸分子（好ましくはRNA）を含むことが特に好ましい。この文脈において、国際公開第2010/037539号及び国際公開第2012/113513号の開示を、参照により本明細書に援用する。「部分的に」とは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の一部のみが（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体と複合体を形成し、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の残りの部分は、複合体を形成しない形態で存在する（「遊離」）ことを意味する。

【0475】

好ましくは、複合体化された人工核酸分子（好ましくはRNA）の、遊離の人工核酸分子（好ましくはRNA）に対するモル比は、約1：1の比を含む約0.001：1～約1：0.001のモル比から選択される。より好ましくは、複合体化された人工核酸分子（好ましくはRNA）の、遊離の人工核酸分子（好ましくはRNA）に対するモル比は、約5：1（w/w）～約1：10（w/w）の範囲、より好ましくは約4：1（w/w）～約1：8（w/w）、更により好ましくは約3：1（w/w）～約1：5（w/w）又は1：3（w/w）の範囲から選択され、最も好ましくは、複合体化された人工核酸分子（好ましくはRNA）の、遊離の人工核酸分子（好ましくはRNA）に対するモル比は、約1：1（w/w）の比から選択される。

40

【0476】

本発明の複合体化された人工核酸分子（好ましくはRNA）は、好ましくは第1の工程にしたがって、人工核酸分子（好ましくはRNA）を、好ましくは本明細書に定義される

50

(ポリ) カチオン性化合物及び／又はポリマー担体と、安定な複合体を形成するための特定の比率で複合体化させることにより調製する。これに関連して、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）を複合体化した後の複合体化された人工核酸分子（好ましくはRNA）の画分中に、遊離の（ポリ）カチオン性化合物若しくはポリマー担体が存在しない、又は無視できる程度に僅かな量しか残らないことが非常に好ましい。したがって、複合体化されたRNAの画分中の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体の比率は、典型的には、人工核酸分子（好ましくはRNA）が完全に複合体化され、前記画分中に遊離の（ポリ）カチオン性化合物若しくはポリマー担体が存在しない、又は無視できる程度に僅かな量しか残らないような範囲で選択される。

【0477】

10

好ましくは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の、好ましくは本明細書に定義される（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する比は、約6：1（w/w）～0.25：1（w/w）、より好ましくは約5：1（w/w）～約0.5：1（w/w）、更により好ましくは約4：1（w/w）～約1：1（w/w）又は約3：1（w/w）～約1：1（w/w）の範囲から選択され、最も好ましくは約3：1（w/w）～約2：1の比である。

【0478】

或いは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の、（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体に対する比はまた、複合体全体の窒素／ホスファート比（N/P比）に基づき計算することがもできる。本発明の文脈において、N/P比は、複合体中の人工核酸分子（好ましくはRNA）の、（ポリ）カチオン性化合物及び／又はポリマー担体（好ましくは本明細書に定義されるもの）に対する比に関して、好ましくは約0.1～10の範囲、好ましくは約0.3～4の範囲、最も好ましくは約0.5～2又は0.7～2の範囲であり、最も好ましくは約0.7～1.5、0.5～1、又は0.7～1の範囲、更に最も好ましくは約0.3～0.9又は0.5～0.9の範囲であり、ただし、複合体中の（ポリ）カチオン性化合物は、（ポリ）カチオン性タンパク質又はペプチド、及び／又は上で定義したポリマー担体であることが好ましい。

20

【0479】

他の実施形態では、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）は、更なるビヒクル、トランスフェクション、又は複合体化剤と会合されることなく、遊離又はネイキッドの形態で提供、使用され得る。

30

【0480】

（医薬）組成物

更なる態様において、本発明は、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤とを含む組成物を提供する。本発明に係る組成物は、好ましくは、医薬組成物又はワクチンとして提供される。

【0481】

「ワクチン」は、典型的には、少なくとも1つの抗原、好ましくは抗原性ペプチド又はタンパク質を提供する予防又は治療材料であると理解される。「少なくとも1つの抗原を提供する」は、例えば、ワクチンが抗原を含むこと、又はワクチンが、例えば抗原をコードする分子を含むことを意味する。

40

【0482】

本発明に係る（医薬）組成物又はワクチンは、抗原性ペプチド又はタンパク質をコードする少なくとも1つのコード配列を含む少なくとも1つの人工核酸分子（好ましくはRNA）を含む。前記抗原ペプチド又はタンパク質は、好ましくは、腫瘍抗原、細菌、ウイルス、真菌、又は原生動物の抗原、自己抗原、アレルゲン、又は同種抗原に由来し得る。その発現及び免疫系への提示は、好ましくは、腫瘍抗原、又は細菌、ウイルス、真菌、又は原生動物抗原に対する免疫応答を誘発するか、自己抗原、アレルゲン、又は同種抗原に対する免疫寛容を誘発し得る。

【0483】

50

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、本明細書に記載されるように、好ましくは少なくとも1つ、好ましくは複数の少なくとも2つの人工核酸分子（好ましくはRNA）を含む。前記複数の少なくとも2つの人工核酸分子（好ましくはRNA）は、本明細書に記載のモノシストロン性、ビシストロン性、又はマルチシストロン性であり得る。

【0484】

本発明の（医薬）組成物又はワクチンの人工核酸分子（好ましくはRNA）のそれぞれは、本明細書で定義される少なくとも1つ又は複数の少なくとも2つの（同一又は異なる）抗原性融合タンパク質をコードすることができる。医薬組成物中の「異なる」人工核酸種は、「異なる」I R S T e p m由来アミノ酸配列、「異なる」シグナルペプチド、「異なる」Tヘルパーエпитープ、「異なる」リンカー、又は好ましくは「異なる」抗原性ペプチド又はタンパク質をコードすることができる。

10

【0485】

したがって、本発明のいくつかの実施形態では、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、本明細書に記載の複数の少なくとも2つの人工核酸分子（好ましくはRNA）を含み、好ましくは、前記複数の人工核酸分子の少なくとも2つが、好ましくは本明細書に記載される異なる抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片、変異体、若しくは誘導体をコードする。

【0486】

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、本明細書に記載されるように、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、又は更なる成分（例えば、追加の活性剤など）を更に含み得る。

20

【0487】

薬学的に許容される賦形剤及び担体

好ましくは、本発明に係る（医薬）組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む。「薬学的に許容される」という用語は、1つ以上の活性剤（ここでは、人工核酸分子、好ましくはRNA）と適合性があり、それらの薬学的活性を妨害及び／又は実質的に低下させない化合物又は剤を意味する。薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤は、好ましくは、治療される被験者への投与に適するように十分に高い純度及び十分に低い毒性を有する。

【0488】

30

賦形剤

薬学的に許容される賦形剤は、種々の機能的役割を示すことができ、限定するものではないが、希釈剤、フィラー、増量剤、担体、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、滑剤、コーティング剤、溶媒及び共溶媒、緩衝剤、保存剤、補助剤、酸化防止剤、湿潤剤、消泡剤、増粘剤、甘味剤、香味剤、及び保湿剤が挙げられる。

【0489】

液体形態の（医薬）組成物の場合、一般に、有用な薬学的に許容される賦形剤としては、溶媒、（パイロジェンフリー）水などの希釈剤又は担体、リン酸又はクエン酸緩衝食塩水などの（等張）食塩水、固定油、植物油（例えば、落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）；レシチン；界面活性剤；ベンジルアルコール、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどの保存剤；糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、又は塩化ナトリウムなどの等張剤；モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチン；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張度調整剤が挙げられる。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整することができる。緩衝剤は、特定の参照媒体に関して高張性、等張性、又は低張性であり得る、即ち、緩衝剤は、特定の参照媒体に関してより高い、同一、又はより低い塩含量を有することができ、前記塩を、浸透又は他の濃度の影響による細胞の損傷をもたら

40

50

さないそのような濃度で 사용할 ことができることが好ましい。参照媒体は、例えば、血液、リンパ液、サイトゾル液、又は他の体液などの「インピボ」法で生じる液体、又は一般的な緩衝液又は液体などの「インピトロ」法で参照媒体として使用され得る液体である。そのような一般的な緩衝液又は液体は当業者に知られている。リンゲルラクトート溶液は、液体ベースとして特に好ましい。

【0490】

(半) 固体形態の(医薬)組成物の場合、有用な薬学的に許容される賦形剤としては、微結晶セルロース、トラガカントガム、又はゼラチンなどの結合剤；デンプン又はラクトース；例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；例えば、コーンスターチ又はポテトスターチなどのデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなど；アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤；硫酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素など；スクロース又はサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香味料などの香味剤などが挙げられる。

【0491】

担体

適切な薬学的に許容される担体は、典型的には、(医薬)組成物の処方に基づいて選択される。

【0492】

注射(特に、i.v.注射)により投与される液体(医薬)組成物又はワクチンは、製造及び保存の条件下で無菌且つ安定であるべきである。そのような組成物は、典型的には、パイロジェンフリーであり、適切なpHを有し、等張性であり、活性成分の安定性を維持する、非経口的に許容される水溶液として処方される。

【0493】

本発明に係る液体(医薬)組成物のための特に有用な薬学的に許容される担体としては、水、典型的にはパイロジェンフリー水；等張食塩水又は緩衝(水)溶液、例えば、リン酸塩、クエン酸塩などの緩衝溶液が挙げられる。特に、本発明の(医薬)組成物の注射のためには、水又は好ましくは緩衝液、より好ましくは水性緩衝液を使用することができ、これは、ナトリウム塩、好ましくは少なくとも50mMのナトリウム塩、カルシウム塩、好ましくは少なくとも0.01mMのカルシウム塩、及び任意にカリウム塩、好ましくは少なくとも3mMのカリウム塩を含有する。

【0494】

好ましい実施形態によれば、ナトリウム塩、カルシウム塩、及び任意にカリウム塩は、それらのハロゲン化物の形態(例えば、塩化物、ヨウ化物、又は臭化物)、それらの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、又は硫酸塩などで存在してもよい。限定するものではないが、ナトリウム塩の例としては、例えば、 NaCl 、 NaI 、 NaBr 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Na_2SO_4 が挙げられ、任意のカリウム塩の例としては、例えば、 KCl 、 KI 、 KBr 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 K_2SO_4 が挙げられ、カルシウム塩の例としては、例えば、 CaCl_2 、 CaI_2 、 CaBr_2 、 CaCO_3 、 CaSO_4 、 Ca(OH)_2 が挙げられる。更に、前記カチオンの有機アニオンも緩衝剤中に含有されてもよい。

【0495】

より好ましい実施形態によれば、上に定義される注射目的に適した緩衝剤は、塩化ナトリウム(NaCl)、塩化カルシウム(CaCl_2)、及び任意に塩化カリウム(KCl)から選択される塩を含むことができ、前記塩化物に加えて更なるアニオンが存在してもよい。 CaCl_2 はまた、 KCl のような他の塩で置き換えることができる。典型的には、注射緩衝液中の塩は、少なくとも50mMの塩化ナトリウム(NaCl)、少なくとも3mMの塩化カリウム(KCl)、及び少なくとも0.01mMの塩化カルシウム(CaCl_2)の濃度で存在する。注射緩衝液は、特定の参照媒体に関して高張性、等張性、又

は低張性であり得る、即ち、緩衝剤は、特定の参照媒体に関してより高い、同一、又はより低い塩含量を有し得る。前記塩を、浸透又は他の濃度の影響による細胞の損傷をもたらさないそのような濃度で使用する事ができることが好ましい。参照媒体は、例えば、血液、リンパ液、サイトゾル液、又は他の体液などの「インビボ」法で生じる液体、又は一般的な緩衝液又は液体などの「インビトロ」法で参照媒体として使用され得る液体である。そのような一般的な緩衝液又は液体は当業者に知られている。リンゲルラクタート溶液は、液体ベースとして特に好ましい。

【0496】

複合体化

本発明の（医薬）組成物又はワクチンの一部を形成する本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は任意に他の任意の核酸は、本明細書の他の箇所に記載の「複合体」又は「ネイキッド」の形態、又はその混合物として提供することができる。

10

【0497】

好ましい実施形態によれば、本発明の（医薬）組成物又はワクチンの人工核酸分子（好ましくはRNA）又は本明細書に開示される任意の他の核酸は、1つ以上のカチオン性又はポリカチオン性化合物、好ましくはカチオン性又はポリカチオン性ポリマー、カチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質、例えば、プロタミン、カチオン性又はポリカチオン性多糖類、及び／又はカチオン性又はポリカチオン性脂質と複合体化される。

【0498】

「複合体化された」人工核酸分子（好ましくはRNA）を提供するための手段及び方法は、「複合体化」と題されたセクションに記載されており、本発明の（医薬）組成物及びワクチンに適宜変更を加えて適用できる。具体的には、本発明の（医薬）組成物又はワクチンの一部を形成する人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は任意に他の任意の核酸は、脂質、（ポリ）カチオン性化合物及び担体と複合体化することができ、これらは、好ましくは、前記した（ポリ）カチオン性アミノ酸、ペプチド及びタンパク質、（ポリ）カチオン性多糖、（ポリ）カチオン性脂質、（ポリ）カチオン性ポリマー、又はポリマー担体から選択される。

20

【0499】

好ましい実施形態によれば、本発明の（医薬）組成物又はワクチンの一部を形成する人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は任意に他の任意の核酸は、ジスルフィド架橋されたカチオン成分、好ましくはジスルフィド架橋されたカチオンペプチド（好ましくは前記した式（CAT-I）、（CAT-Ia）、及び／又は（CAT-Ib）に係るペプチド及び／又は式（Cat-II）（ $L-P^1-S-[S-P^2-S]_nS-P^3-L$ ）に係る化合物を含む）により形成されるポリマー担体と複合化され得る。

30

【0500】

処方

一般に、局所投与用の（医薬）組成物は、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、又は散剤として処方することができる。経口投与用の（医薬）組成物は、錠剤、カプセル剤、液剤、散剤として、又は持続放出形式で処方することができる。しかし、好ましい実施形態によれば、本発明の（医薬）組成物は、特に皮内又は筋肉内注射を介して非経口的に投与され、したがって、典型的には、本明細書中の他の箇所で記載される、非経口投与用の液体形態又は凍結乾燥形態で提供される。非経口製剤は、典型的にはバイアル、IVバッグ、アンプル、カートリッジ、又はプレフィルドシリンジに保管され、注射剤、吸入剤、又はエアロゾルとして投与することができるが、注射剤が好ましい。

40

【0501】

凍結乾燥製剤

更に好ましい実施形態では、（医薬）組成物又はワクチンは、凍結乾燥形態で提供される。好ましくは、凍結乾燥（医薬）組成物又はワクチンは、投与前に、有利には水性担体に基づく、適切な緩衝液中で再構成される。これは、例えば、リンゲルラクタート溶液（これが好ましい）、リンゲル溶液、リン酸緩衝溶液である。幾つかの実施形態では、本発

50

明に係る（医薬）組成物は、少なくとも2、3、4、5、6、又はそれ以上の人工核酸分子（好ましくはRNA）を含み、これらは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）の各々の個々の投与が可能となるように、（任意に、少なくとも1つの更なる添加剤と共に）凍結乾燥形態で別々に提供され、それらの使用前に適切な緩衝液（例えば、リンゲルラクトート溶液）中で別々に再構成されることが好ましい。

【0502】

液体製剤

更に好ましい実施形態では、（医薬）組成物は、食塩水又は脂質ベース製剤の形態で提供される。脂質ベース製剤は、「複合体化」と題されたセクションに記載されるリポソーム、リポプレックス、ナノリポソーム、及び脂質ナノ粒子を含むことができる。

10

【0503】

アジュバント

更なる実施形態によれば、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、少なくとも1つのアジュバントを更に含むことができる。

【0504】

最も広い意味での「アジュバント」又は「アジュバント成分」は、典型的には、他の活性剤、例えば、治療薬又はワクチンの効果を変更、例えば、向上し得る薬理学的及び／又は免疫学的物質である。これに関連して、「アジュバント」は、本発明に係る組成物の投与及び送達を支援するのに好適な任意の化合物として理解され得る。具体的には、アジュバントは、好ましくは、それが添加される（医薬）組成物又はワクチンの免疫賦活性を向上させることができる。更に、そのようなアジュバントは、拘束されるものではないが、先天性免疫系の免疫応答、即ち、非特異的免疫応答を開始又は増大させ得る。

20

【0505】

「アジュバント」は通常、適応免疫応答を誘発しない。その限りにおいて、「アジュバント」は抗原として適格ではない。換言すれば、投与されると、前記（医薬）組成物又はワクチンは、典型的には、前記（医薬）組成物又はワクチンに含有される人工核酸分子（好ましくはRNA）の少なくとも1つのコード配列によってコードされる抗原性ペプチド又はタンパク質による適応免疫応答を開始する。更に、前記（医薬）組成物又はワクチン中に存在するアジュバントは、（支援的）先天性免疫応答を生じ得る。

【0506】

適切なアジュバントは、当業者に公知であり、本発明の場合に好適な、即ち、哺乳類における免疫応答の誘導を支援するアジュバントから選択することができ、限定するものではないが、TDM、MDP、ムラミルジペプチド、プルロニック、ミョウバン溶液、水酸化アルミニウム、ADJUMER（商標）（ポリホスファゼン）、リン酸アルミニウムゲル、藻類由来のグルカン、アルガミュリン（algammulin）、水酸化アルミニウムゲル（ミョウバン）、高タンパク質吸着性水酸化アルミニウムゲル、低粘度水酸化アルミニウムゲル、AF又はSPT（スクアレン（5%）、Tween 80（0.2%）、Pluronic L121（1.25%）、及びpH 7.4のリン酸緩衝生理食塩水のエマルジョン）、AVRIDINE（商標）（プロパンジアミン）、BAY R1005（商標）（（N-（2-デオキシ-2-L-ロイシルアミノ-b-D-グルコピラノシル）-N-オクタデシルドデカノイルアミドヒドロアセタート）、CALCITRIOL（商標）（1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD3）、リン酸カルシウムゲル、CAP（商標）（リン酸カルシウムナノ粒子）、コレラホロトキシン、コレラ毒素A1-プロテインA-D断片融合タンパク質、コレラ毒素のBサブユニット、CRL 1005（ブロックコポリマーP1205）、サイトカイン含有リポソーム、DDA（ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド）、DHEA（デヒドロエピアンドロステロン）、DMPG（ジミリストイルホスファチジルグリセロール）、DOC／ミョウバン複合体（デオキシコール酸ナトリウム塩）、フロイントの完全アジュバント、フロイントの不完全アジュバント、ガンマイヌリン、Gerbuアジュバント（以下の混合物：i）N-アセチルグルコサミニル-（PL-4）-N-アセチル

30

40

50

ムラミル-L-アラニル-D-グルタミン (GM DP)、i i) ジメチルジオクタデシル
 アンモニウムクロリド (DDA)、i i i) 亜鉛L-プロリン塩複合体 (Z n P r o - 8
)、GM - C S F、GM DP (N-アセチルグルコサミニル-(b 1 - 4) - N-アセチ
 ルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン)、イミキモド (i m i q u i m o d)
 (1 - (2 - メチプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン-4 - アミン)、
 Imm T h e r (商標) (N-アセチルグルコサミニル-N-アセチルムラミル-L-A
 l a - D - イソ G l u - L - A l a - グリセロールジパルミタート)、D R V 類 (脱水-
 再水和小胞から調製した免疫リボソーム)、インターフェロン-ガンマ、インターロイキ
 ン-1 ベータ、インターロイキン-2、インターロイキン-7、インターロイキン-12
 、I S C O M S (商標)、I S C O P R E P 7 . 0 . 3 . (商標)、リボソーム、L O
 X O R I B I N E (商標) (7-アリル-8-オキソグアノシン)、L T 経口アジュバ
 ント (大腸菌 (E . c o l i) 不安定内毒素プロトキシン)、任意の組成物の微小球体及
 び微小粒子、M F 5 9 (商標)、(スクアレン水エマルジョン)、M O N T A N I D E
 I S A 5 1 (商標) (精製不完全フロイントアジュバント)、M O N T A N I D E I
 S A 7 2 0 (商標) (代謝可能油アジュバント)、M P L (商標) (3-Q-デスアシ
 ル-4"-モノホスホリル脂質A)、M T P - P E 及び M T P - P E リボソーム ((N-
 アセチル-L-アラニル-D-イソグルタミニル-L-アラニン-2-(1, 2-ジパル
 ミトイル-s n-グリセロ-3-(ヒドロキシホスホリルオキシ))-エチルアミド、一
 ナトリウム塩)、M U R A M E T I D E (商標) (N a c - M u r - L - A l a - D - G
 l n - O C H 3)、M U R A P A L M I T I N E (商標) 及び D - M U R A P A L M I T
 I N E (商標) (N a c - M u r - L - T h r - D - イソ G l n - s n - グリセロールジ
 パルミトイル)、N A G O (ノイラミニダーゼ-ガラクトースオキシダーゼ)、任意の組
 成物のナノスフェア又はナノ粒子、N I S V 類 (非イオン性界面活性剤小胞)、P L E U
 R A N (商標) (ベータ-グルカン)、P L G A、P G A 及び P L A (乳酸及びグリコー
 ル酸のホモポリマー及びコポリマー、ミクロスフェア/ナノスフェア)、P L U R O N I
 C L 1 2 1 (商標)、P M M A (ポリメチルメタクリレート)、P O D D S (商標) (ブ
 ロテイノイドミクロスフェア)、ポリエチレンカルバマート誘導体、ポリr A : ポリr
 U (ポリアデニル酸-ポリウリジル酸複合体)、ポリソルベート80 (T w e e n 8 0
)、渦巻き型タンパク質 (P r o t e i n C o c h l e a t e s) (A v a n t i P
 o l a r L i p i d s , I n c . 、アラバマ州アラバスター)、S T I M U L O N (30
 商標) (Q S - 2 1)、Q u i l - A (Q u i l - A サポニン)、S - 2 8 4 6 3 (4-
 アミノ-オテック-ジメチル-2-エトキシメチル-LH-イミダゾ [4, 5 - c] キ
 ノリン-1-エタノール)、S A F - 1 (商標) (S y n t e x アジュバント配合物)
 、センダイプロテオリボソーム及びセンダイ含有脂質マトリックス、S p a n - 8 5 (ト
 リオレイン酸ソルビタン)、S p e c o l (M a r c o l 5 2、S p a n 8 5 及び T
 w e e n 8 5 のエマルジョン)、スクアレン又は R o b a n e (登録商標) (2, 6,
 10, 15, 19, 23-ヘキサメチルテトラコサン及び2, 6, 10, 15, 19, 2
 3-ヘキサメチル-2, 6, 10, 14, 18, 22テトラコサヘキサン)、ステアリル
 チロシン (オクタデシルチロシンヒドロクロリド)、T h e r a m i d (登録商標) (N
 -アセチルグルコサミニル-N-アセチルムラミル-L-A l a - D - イソ G l u - L -
 A l a - ジパルミトキシプロピルアミド)、スレオニル-M D P (T e r m u r t i d e
 (商標) 又は [t h r 1] - M D P、N-アセチルムラミル-L-スレオニル-D-イソ
 グルタミン)、T y 粒子 (T y - V L P 又はウイルス様粒子)、P a m 3 C y s を含む W
 a l t e r - R e e d リボソーム (水酸化アルミニウムに吸着させた脂質Aを含有するリ
 ボソーム)、特に、A d j u - p h o s、A l h y d r o g e l 及び R e h y d r a g e l
 等のアルミニウム塩、C F A、S A F、I F A、M F 5 9、P r o v a x、T i t e r
 M a x、M o n t a n i d e 及び V a x f e c t i n を含むエマルジョン、O p t i v a
 x (C R L 1 0 0 5)、L 1 2 1 及び P o l o a x m e r 4 0 1 0 を含むコポリマー、S
 t e a l t h を含むリボソーム、B I O R A L を含む渦巻き型のもの、Q S 2 1、Q u i
 l A、I s c o m a t r i x 及び I S C O M を含む植物由来のアジュバント、T o m a 40
 50

t i n eを含む同時刺激に好適なアジュバント、P L G、P M M及びI n u l i nを含むバイオポリマー、R o m u r t i d e、D E T O X、M P L、C W S、マンノース、C p G 核酸配列、C p G 7 9 0 9、ヒトT L R 1-1 0のリガンド、マウスT L R 1-1 3のリガンド、I S S-1 0 1 8、I C 3 1、イミダゾキノリン類、A m p l i g e n、R i b i 5 2 9、I M O x i n e、I R I V 類、V L P 類、コレラ毒素、易熱性毒素、P a m 3 C y s、F l a g e l l i n、G P I アンカー、L N F P I I I / L e w i s X、抗菌ペプチド、U C-1 V 1 5 0、R S V 融合タンパク質及びc d i G M Pを含む微生物由来のペプチド、並びにC G R P 神経ペプチドを含むアンタゴニストとして好適なアジュバントが挙げられる。

【0507】

適切なアジュバントはまた、複合体化剤として本明細書に記載の（ポリ）カチオン性化合物（「複合体化」と題されたセクション参照）、特に、本明細書に記載の（ポリ）カチオン性ペプチド又はタンパク質、（ポリ）カチオン性多糖、（ポリ）カチオン性脂質、又は（ポリ）カチオン性担体から選択され得る。好ましくは、（医薬）組成物又はワクチンの人工核酸分子を、記載される（ポリ）カチオン性化合物と会合又は複合体化させることにより、アジュバント特性がもたらされ、安定化効果を付与することができる。

【0508】

アジュバント成分中の人工核酸分子（好ましくはRNA）の（ポリ）カチオン性化合物に対する比は、複合体全体の窒素／ホスファート比（N／P比）、即ち、（ポリ）カチオン性化合物の正に帯電した（窒素）原子の人工核酸分子（好ましくはRNA）の負に帯電したホスファート原子に対する比に基づいて計算することができる。

【0509】

以下、「RNA」に言及するとき、そのそれぞれの開示は、他の人工核酸分子にも適宜変更を加えて適用できることが理解される。

【0510】

例えば、1 μ g のRNAは、前記RNAが塩基の統計的分布を示すならば、典型的には約3 n m o l のリン酸残基を含むことができる。更に、分子量及び塩基性アミノ酸の数に依存して、1 μ g のペプチドは、典型的には約x n m o l の窒素残基を含む。例示的に（A r g）₉（分子量1424 g / m o l、9個の窒素原子）について計算すると、1 μ g の（A r g）₉は、約700 p m o l（A r g）₉を含み、したがって、700 $\times$ 9 = 6300 p m o l 塩基性アミノ酸 = 6.3 n m o l の窒素原子となる。約1：1のRNA /（A r g）₉の質量比について、約2のN／P比を計算することができる。2 μ g のRNAを用いて約2：1の質量比でプロタミン（サケ由来のプロタミンを用いる場合、分子量約4250 g / m o l、21個の窒素原子）について例示的に計算すると、6 n m o l のリン酸がRNAについて計算されることになり、1 μ g のプロタミンは、約235 p m o l のプロタミン分子を含み、したがって、235 $\times$ 21 = 4935 p m o l の塩基性窒素原子 = 4.9 n m o l の窒素原子となる。約2：1のRNA / プロタミンの質量比について、約0.81のN／P比が計算することができる。約8：1のRNA / プロタミンの質量比について、約0.2のN／P比を計算することができる。本発明の文脈において、N／P比は、複合体中のRNA：ペプチドの比に関して、好ましくは約0.1～10の範囲、好ましくは約0.3～4の範囲、最も好ましくは約0.5～2又は0.7～2の範囲であり、最も好ましくは約0.7～1.5の範囲である。

【0511】

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、前記（医薬）組成物又はワクチンに含まれる人工核酸分子（好ましくはRNA）の効率的な免疫賦活効果及び効率的な翻訳の両方を得るために2つの別々の工程で得ることができる。

【0512】

第1の工程では、RNAを特定の比で（ポリ）カチオン性化合物と複合体化させて安定な複合体（「複合体化（RNA）」）を形成する。この文脈において、複合体化RNAの画分中に遊離の（ポリ）カチオン性化合物が存在しない、又は無視できる程度に僅かな量

しか残っていないことが重要である。したがって、RNAと（ポリ）カチオン性化合物との比は、典型的には、RNAが完全に複合体化され、前記組成物中に遊離の（ポリ）カチオン性化合物若しくはポリマー担体が存在しない、又は無視できる程度に僅かな量しか残らないような範囲で選択される。好ましくは、RNAの（ポリ）カチオン性化合物に対する比は、約6：1（w/w）～約0.25：1（w/w）、より好ましくは約5：1（w/w）～約0.5：1（w/w）、より好ましくは約4：1（w/w）～約1：1（w/w）又は約3：1（w/w）～約1：1（w/w）、最も好ましくは約3：1（w/w）～約2：1（w/w）の比の範囲から選択される。

【0513】

第2の工程において、本発明の（医薬）組成物又はワクチンを得るために、RNAが、複合体化されたRNAに添加される。そこでは、前記添加されたRNAは遊離RNAとして、好ましくは遊離mRNAとして存在し、これは他の化合物と複合体を形成しない。添加前、遊離RNAは複合体化されておらず、好ましくは、複合体化されたRNAへの添加に際して検出可能な又は有意な複合体化反応を受けない。これは、（ポリ）カチオン性化合物が、複合体化したRNAに強く結合しているためである。換言すれば、遊離のRNAが複合体化RNAに添加したときに、前記遊離RNAと複合体を形成し得る遊離の（ポリ）カチオン性化合物が存在しない又は実質的に存在しないことが好ましい。したがって、本発明の（医薬）組成物又はワクチンの遊離RNAは、インビボで効率的に転写することができる。

【0514】

遊離RNAが、治療の特定の要件に応じて複合体化RNAと同一又は異なり得ることが好ましい場合がある。更により好ましくは、本発明の組合せ、（医薬）組成物、又はワクチンに含まれる遊離RNAは、複合体化RNAと同一である。換言すれば、組合せ、（医薬）組成物、又はワクチンは、遊離の形態及び複合体の形態の両方の、そうでなければ同一のRNAを含む。

【0515】

特に好ましい実施形態では、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、本明細書に定義されるRNAを含み、前記RNAは、前記（医薬）組成物又はワクチン中、一部遊離RNAとして、一部複合体化RNAとして存在する。好ましくは、本明細書に定義されるRNA（好ましくはmRNA）は、前記のように複合体化され、次いで、同じ（m）RNAが遊離RNAの形態で添加され、好ましくは、エピトープコードRNAを複合体化するために使用される化合物が、遊離RNAの添加時に、遊離形態で組成物中に存在しない。

【0516】

複合体化RNAと遊離RNAの比は、具体的な治療の特定の要件に応じて選択され得る。典型的には、複合体化RNAと遊離RNAとの比は、複合体化RNAの存在により先天性免疫系の有意な刺激が誘発されるように選択される。これと共に、かなりの量の遊離RNAがインビボで提供され、インビボで発現した抗原性融合タンパク質の効率的な翻訳及び濃縮をもたらすことができるように、比が選択される。好ましくは、本発明の（医薬）組成物又はワクチン中の複合体化RNAの遊離RNAに対する比は、約5：1（w/w）～約1：10（w/w）の範囲、より好ましくは約4：1（w/w）～約1：8（w/w）の範囲、更により好ましくは約3：1（w/w）～約1：5（w/w）又は1：3（w/w）の範囲、最も好ましくは約1：1（w/w）から選択される。

【0517】

追加的又は代替的に、複合体化RNAと遊離RNAとの比は、RNA複合体全体の窒素／ホスファート比（N／P比）に基づいて計算することができる。本発明の文脈において、N／P比は、複合体中のRNA：ペプチドの比に関して、好ましくは約0.1～10の範囲、好ましくは約0.3～4の範囲、最も好ましくは約0.5～2又は0.7～2の範囲であり、最も好ましくは約0.7～1.5の範囲である。

【0518】

追加的又は代替的に、複合体化RNAと遊離RNAの比はまた、両RNAの互いに対す

るモル比に基づいて選択され得る。典型的には、複合体化RNAの遊離RNAに対するモル比は、モル比が、前記 (w/w) 及び／又は N/P の定義を満足するように選択され得る。より好ましくは、複合体化RNAの遊離RNAに対するモル比は、例えば、以下のモル比から選択することができる：約 $0.001:1$ 、 $0.01:1$ 、 $0.1:1$ 、 $0.2:1$ 、 $0.3:1$ 、 $0.4:1$ 、 $0.5:1$ 、 $0.6:1$ 、 $0.7:1$ 、 $0.8:1$ 、 $0.9:1$ 、 $1:1$ 、 $1:0.9$ 、 $1:0.8$ 、 $1:0.7$ 、 $1:0.6$ 、 $1:0.5$ 、 $1:0.4$ 、 $1:0.3$ 、 $1:0.2$ 、 $1:0.1$ 、 $1:0.01$ 、 $1:0.001$ 、など、又は前記値の任意の2つによって形成される任意の範囲、例えば、約 $0.001:1 \sim 1:0.001$ から選択される範囲、例えば、約 $0.01:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.1:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.2:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.3:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.4:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.5:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.6:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.7:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.8:1 \sim 1:0.001$ 、 $0.9:1 \sim 1:0.001$ 、 $1:1 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.9 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.8 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.7 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.6 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.5 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.4 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.3 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.2 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.1 \sim 1:0.001$ 、 $1:0.01 \sim 1:0.001$ の範囲、又は約 $0.01:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.1:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.2:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.3:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.4:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.5:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.6:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.7:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.8:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.9:1 \sim 1:0.01$ 、 $1:1 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.9 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.8 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.7 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.6 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.5 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.4 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.3 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.2 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.1 \sim 1:0.01$ 、 $1:0.01 \sim 1:0.01$ の範囲、又は約 $0.001:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.1$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.2$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.3$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.4$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.5$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.6$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.7$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.8$ 、 $0.001:1 \sim 1:0.9$ 、 $0.001:1 \sim 1:1$ 、 $0.001 \sim 0.9:1$ 、 $0.001 \sim 0.8:1$ 、 $0.001 \sim 0.7:1$ 、 $0.001 \sim 0.6:1$ 、 $0.001 \sim 0.5:1$ 、 $0.001 \sim 0.4:1$ 、 $0.001 \sim 0.3:1$ 、 $0.001 \sim 0.2:1$ 、 $0.001 \sim 0.1:1$ の範囲、又は約 $0.01:1 \sim 1:0.01$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.1$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.2$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.3$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.4$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.5$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.6$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.7$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.8$ 、 $0.01:1 \sim 1:0.9$ 、 $0.01:1 \sim 1:1$ 、 $0.001 \sim 0.9:1$ 、 $0.001 \sim 0.8:1$ 、 $0.001 \sim 0.7:1$ 、 $0.001 \sim 0.6:1$ 、 $0.001 \sim 0.5:1$ 、 $0.001 \sim 0.4:1$ 、 $0.001 \sim 0.3:1$ 、 $0.001 \sim 0.2:1$ 、 $0.001 \sim 0.1:1$ の範囲、など。

10

20

30

40

50

【0519】

更により好ましくは、複合体化RNAの遊離RNAに対するモル比は、例えば、約 $0.01:1 \sim 1:0.01$ の範囲から選択することができる。最も好ましくは、複合体化RNAの遊離RNAに対するモル比は、例えば、約 $1:1$ のモル比から選択することができる。(w/w) 及び／又は N/P 比に関する前記定義のいずれも適用することができる。

【0520】

好ましい実施形態によれば、(医薬)組成物又はワクチンは、好ましくはアジュバントとして別の核酸を含む。

【0521】

したがって、本発明の(医薬)組成物又はワクチンは、低分子干渉RNA (siRNA)、アンチセンスRNA (asRNA)、環状RNA (circRNA)、リボザイム、アプタマー、リボスイッチ、免疫賦活RNA (isRNA)、トランスファーRNA (tRNA)、リボソームRNA (rRNA)、核内低分子RNA (snRNA)、核小体低

分子RNA (snoRNA)、マイクロRNA (miRNA)、Piwi結合RNA (piRNA) からなる群から選択される非コード核酸 (好ましくはRNA) を更に含む。

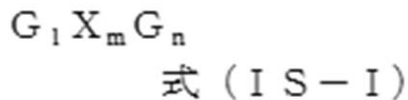
【0522】

本発明の文脈において、特に興味深い非コード核酸 (好ましくはRNA) は、「免疫賦活」又は「is」核酸 (好ましくはRNA) を含む。「免疫賦活性」又は「is」核酸又はRNAは、典型的には、本発明に係る (医薬) 組成物又はワクチンのアジュバントとして使用される。

【0523】

特に好ましい実施形態によれば、アジュバント核酸は、以下の式 (IS-I) 又は (IS-II) の核酸を含む。

【化20】



式中：

Gは、グアニン、ウラシル、又はグアニン若しくはウラシルの類似体を含むヌクレオチドであり；

Xは、グアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含むヌクレオチドであり；

lは、1～40の整数であり、

ここで、l=1のとき、Gは、グアニン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

l>1のとき、ヌクレオチドの少なくとも50%がグアニン又はその類似体を含む；

mは、整数で、少なくとも3であり、

ここで、m=3のとき、Xは、ウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

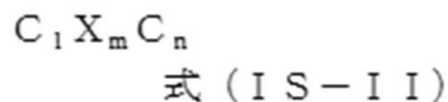
m>3のとき、ウラシル又はウラシルの類似体を含む少なくとも3つの連続したヌクレオチドが生じ、

nは、1～40の整数であり、

ここで、n=1のとき、Gは、グアニン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

n>1のとき、ヌクレオチドの少なくとも50%がグアニン又はその類似体を含む。

【化21】



式中：

Cは、シトシン、ウラシル、又はシトシン若しくはウラシルの類似体を含むヌクレオチドであり；

Xは、グアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含むヌクレオチドであり；

lは、1～40の整数であり、

ここで、l=1のとき、Cは、シトシン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

10

20

30

40

50

$l > 1$ のとき、ヌクレオチドの少なくとも 50 % がシトシン又はその類似体を含み；

m は、整数で、少なくとも 3 であり、

ここで、 $m = 3$ のとき、 X は、ウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

$m > 3$ のとき、ウラシル又はウラシルの類似体を含む少なくとも 3 つの連続したヌクレオチドが生じ、

n は、1 ~ 40 の整数であり、

ここで、 $n = 1$ のとき、 C は、シトシン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

$n > 1$ のとき、ヌクレオチドの少なくとも 50 % がシトシン又はその類似体を含む。

10

【0524】

$i sRNA$ として使用され得る式 (IS-I) 又は (IS-II) の核酸は、約 5 ~ 100 (特定の実施形態では、100 ヌクレオチドよりも長くてもよい、例えば、最長 200 ヌクレオチド)、5 ~ 90 又は 5 ~ 80 ヌクレオチド、好ましくは約 5 ~ 70 の長さ、より好ましくは約 8 ~ 60 の長さ、更に好ましくは約 15 ~ 60 ヌクレオチドの長さ、より好ましくは 20 ~ 60、最も好ましくは 30 ~ 60 ヌクレオチドの典型的な長さを有する比較的短い核酸分子であり得る。 $i sRNA$ が、例えば、100 ヌクレオチドの最大長を有する場合、 m は、典型的には ≤ 98 である。

20

【0525】

式 (IS-I) の核酸中のヌクレオチド「G」の数は、 l 又は n によって決定される。 l 及び n は、互いに独立して、それぞれ 1 ~ 40 の整数であり、 l 又は $n = 1$ のとき、 G は、グアニン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、 l 又は $n > 1$ のとき、ヌクレオチドの少なくとも 50 % がグアニン、又はその類似体を含む。

【0526】

例えば、限定を意味するものではないが、 l 又は $n = 4$ のとき、 G_l 又は G_n は、例えば、GUGU、GGUU、UGUG、UUGG、GUUG、GGGU、GGUG、GUGG、UGGG、又はGGGGなどであり得る。 l 又は $n = 5$ のとき、 G_l 又は G_n は、例えば、GGGUU、GGUGU、GUGGU、UGGGU、UGGUG、UGUGG、UUGGG、GUGUG、GGGGU、GGGUG、GGUGG、GUGGG、UGGGG、又はGGGGGなどであり得る。

30

【0527】

式 (IS-I) の核酸中の X_m に隣接するヌクレオチドは、好ましくはウラシルを含まない。

【0528】

同様に、式 (IS-II) の核酸中のヌクレオチド「C」の数は、 l 又は n によって決定される。 l 及び n は、互いに独立して、それぞれ 1 ~ 40 の整数であり、 l 又は $n = 1$ のとき、 C は、シトシン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、 l 又は $n > 1$ のとき、ヌクレオチドの少なくとも 50 % がシトシン、又はその類似体を含む。

40

【0529】

例えば、限定を意味するものではないが、 l 又は $n = 4$ のとき、 C_l 又は C_n は、例えば、CUCU、CCUU、UCUC、UUCU、CUUC、CCCU、CCUC、CUCU、UCCC、又はCCCCなどであり得る。 l 又は $n = 5$ のとき、 C_l 又は C_n は、例えば、CCCCU、CCUCU、CUCUU、UCCCC、UCCUC、UCUCC、UUCUU、CUCUC、CCCCU、CCCCU、CCUCC、CUCUU、UCCCC、又はCCCCCなどであり得る。

【0530】

式 (IS-II) の核酸中の X_m に隣接するヌクレオチドは、ウラシルを含まないことが好ましい。好ましくは、式 (IS-I) について、 l 又は $n > 1$ のとき、ヌクレオチド

50

の少なくとも60%、70%、80%、90%、又は100%さえもが、上に定義したグアニン又はその類似体を含む。

【0531】

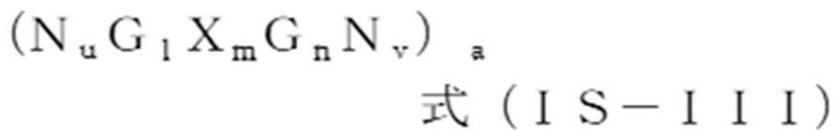
フランキング配列G₁及び／又はG_n中の100%までの残りのヌクレオチド（グアニンを含むヌクレオチドが100%未満のヌクレオチドを構成するとき）は、ウリジン又は上で定義したその類似体である。また好ましくは、l及びnは、互いに独立して、それぞれ2～30の整数、より好ましくは2～20の整数、更により好ましくは2～15の整数である。l又はnの下限は、必要に応じて変動することがあり、少なくとも1であり、好ましくは少なくとも2、より好ましくは少なくとも3、4、5、6、7、8、9、又は10である。この定義は、式（IS-I I）にも同様に適用される。

10

【0532】

更に好ましい実施形態によれば、本明細書に記載のisRNAは、式（IS-I I I）又は（IS-I V）の核酸からなる又は含む。

【化22】



20

式中：

Gは、グアニン、ウラシル、又はグアニン若しくはウラシルの類似体を含む、好ましくはグアニン若しくはその類似体を含むヌクレオチドであり；

Xは、グアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含む、好ましくはウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり；

Nは、約4～50、好ましくは約4～40、より好ましくは約4～30、又は4～20の核酸の長さを有する核酸配列であり、各Nは、独立してグアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含むヌクレオチドから選択され；

aは、1～20、好ましくは1～15、最も好ましくは1～10の整数であり；

lは、1～40の整数であり、

30

ここで、l=1のとき、Gは、グアニン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

l>1のとき、これらのヌクレオチドの少なくとも50%がグアニン又はその類似体を含み；

mは、整数であり、少なくとも3であり、

ここで、m=3のとき、Xは、ウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

m>3のとき、ウラシル又はウラシルの類似体を含む少なくとも3つの連続したヌクレオチドが生じ；

nは、1～40の整数であり、

40

ここで、n=1のとき、Gは、グアニン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

n>1のとき、これらのヌクレオチドの少なくとも50%がグアニン又はその類似体を含み；

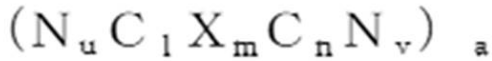
u、vは、互いに独立して0～50の整数であり得

好ましくは、u=0のとき、v≥1、又はv=0のとき、u≥1であり；

式（IS-I I I）の核酸分子は、少なくとも50ヌクレオチド、好ましくは少なくとも100ヌクレオチド、より好ましくは少なくとも150ヌクレオチド、更により好ましくは少なくとも200ヌクレオチド、最も好ましくは少なくとも250ヌクレオチドの長さを有する。

50

【化 2 3】



式 (I S - I V)

式中：

C は、シトシン、ウラシル、又はシトシン若しくはウラシルの類似体を含む、好ましくはシトシン若しくはその類似体を含むヌクレオチドであり；

10

X は、グアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含む、好ましくはウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり；

N は、約 4 ～ 50、好ましくは約 4 ～ 40、より好ましくは約 4 ～ 30、又は 4 ～ 20 の核酸の長さを有する核酸配列であり、各 N は、独立してグアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含むヌクレオチドから選択され；

a は、1 ～ 20、好ましくは 1 ～ 15、最も好ましくは 1 ～ 10 の整数であり；

l は、1 ～ 40 の整数であり、

ここで、 $l = 1$ のとき、C は、シトシン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

$l > 1$ のとき、これらのヌクレオチドの少なくとも 50 % がグアニン又はその類似体を含み；

20

m は、整数であり、少なくとも 3 であり、

ここで、 $m = 3$ のとき、X は、ウラシル又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

$m > 3$ のとき、ウラシル又はウラシルの類似体を含む少なくとも 3 つの連続したヌクレオチドが生じ；

n は、1 ～ 40 の整数であり、

ここで、 $n = 1$ のとき、C は、シトシン又はその類似体を含むヌクレオチドであり、

$n > 1$ のとき、これらのヌクレオチドの少なくとも 50 % がシトシン又はその類似体を含み；

30

u、v は、互いに独立して 0 ～ 50 の整数であり得

好ましくは、 $u = 0$ のとき、 $v \geq 1$ 、又は $v = 0$ のとき、 $u \geq 1$ であり；

本発明に係る式 (I S - I V) の核酸分子は、少なくとも 50 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも 100 ヌクレオチド、より好ましくは少なくとも 150 ヌクレオチド、更により好ましくは少なくとも 200 ヌクレオチド、最も好ましくは少なくとも 250 ヌクレオチドの長さを有する。

【0533】

式 (I S - I V) について、元素 N (即ち、 N_u 及び N_v) 及び X (X_m) についての前記定義のいずれか、特に上に定義したコア構造、並びに整数 a、l、m、n、u、及び v は、式 (C A T - I I) の元素にも同様に適用され、式 (I S - I V) において、コア構造は、 $C_l X_m C_n$ によって定義される。境界エレメント N_u 及び N_v の定義は、 N_u 及び N_v について上で与えた定義と同一である。

40

【0534】

特に、前記式 (I S - I) ～ (I S - I V) の文脈において、「ヌクレオチド」は、含窒素塩基 (好ましくはアデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T)、又はウラシル (U) から選択される) と、ペントース糖 (リボース又はデオキシリボース) と、少なくとも 1 つのリン酸基とからなる分子と理解される。「ヌクレオシド」は、核酸塩基とペントース糖とからなる (即ち、「リン酸基を有しないヌクレオチド」とも言うことができる)。したがって、特定の塩基 (A、C、G、T 又は U) を含む「ヌクレオ

50

チド」は、好ましくは、それぞれのヌクレオシド（それぞれアデノシン、シチジン、グアノシン、チミジン、又はウリジン）と、1つ（2つ、3つ、又はそれ以上）のリン酸基を含む。

【0535】

即ち、「ヌクレオチド」という用語は、ヌクレオシドーリン酸（AMP、CMP、GMP、TMP、及びUMP）、ヌクレオシドニリン酸（ADP、CDP、GDP、TDP、及びUDP）、ヌクレオシド三リン酸（ATP、CTP、GTP、TTP、及びUTP）を含む。前記式（IS-I）～（IS-IV）の文脈においては、ヌクレオシドーリン酸が特に好ましい。表現「（・・・）又はその類似体を含むヌクレオチド」は、修飾（リン酸）骨格、ペントース糖、又は核酸塩基を含む修飾ヌクレオチドを意味する。この文脈においては、核酸塩基の修飾が特に好ましい。例として、「グアニン、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、又はそれらの類似体を含むヌクレオチド」に言及する場合、「それらの類似体」という用語は、ヌクレオチド及び列挙された核酸塩基の両方、好ましくは列挙された核酸塩基を意味する。

10

【0536】

好ましい実施形態では、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、式（IS-I）（ $G_L X_m G_n$ ）、式（IS-II）（ $C_L X_m C_n$ ）、式（IS-II I）（ $N_u G_L X_m G_n N_v$ ）_a、及び／又は式（IS-IV）（ $N_u C_L X_m C_n N_v$ ）_aに係る核酸配列を含む又はからなる少なくとも1つの免疫賦活性RNAを含む。特に好ましい実施形態では、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、配列番号2938～3032のいずれかに係る核酸配列を含む又はからなる少なくとも1つの免疫賦活性RNAを含む。

20

【0537】

特に好ましい実施形態では、本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、好ましくはジスルフィド架橋カチオン性ペプチド、好ましくはCys-Arg₁₂及び／又はCys-Arg₁₂-Cysを含むポリマー担体によって形成されるポリマー担体カーゴ複合体と、好ましくは配列番号2938～3032のいずれかに記載の核酸配列を含む又はからなる少なくとも1つのisRNAとを含む。

【0538】

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、所望により、その免疫原性又は免疫賦活能を高めるために、更に1以上の補助物質を含んでもよい。本明細書に定義される（医薬）組成物又はワクチン中に任意に含まれていてもよい、補助物質と本明細書に定義される本発明のポリマー担体カーゴ複合体との相乗作用が、それによって達成されることが好ましい。

30

【0539】

補助物質の様々な種類に応じて、この点に関し、様々なメカニズムを考慮することができる。例えば、樹状細胞（DC）の成熟を可能にする化合物、例えばリポ多糖、TNF-α、又はCD40リガンドは、適切な補助物質の第一のクラスを形成する。一般に、免疫応答を標的としてこれを強化する及び／又は影響を与える「危険シグナル」（LPS、GP96、など）又はサイトカイン（例えば、GM-CSFなど）のように免疫系に影響を及ぼす任意の剤を補助物質として使用することが可能である。特に好ましい補助物質は、先天性免疫応答を更に促進するモノカイン、リンホカイン、インターロイキン、又はケモカインなどのサイトカインであり、例えば、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、G-CSF、M-CSF、LT-β又はTNF-α、成長因子（例えば、hGHなど）が挙げられる。

40

【0540】

50

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、ヒトToll様受容体TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10に対する（リガンドとしての）その結合親和性により、又はマウスToll様受容体TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12、又はTLR13に対する（リガンドとしての）その結合親和性により、免疫賦活性であることが知られている任意の更なる化合物を更に含み得る。

【0541】

本発明の（医薬）組成物又はワクチンは、CpG核酸、特にCpG-RNA又はCpG-DNAを更に含むことができる。CpG-RNA又はCpG-DNAは、一本鎖CpG-DNA（ss CpG-DNA）、二本鎖CpG-DNA（dsDNA）、一本鎖CpG-RNA（ss CpG-RNA）、又は二本鎖CpG-RNA（ds CpG-RNA）であり得る。CpG核酸は、好ましくはCpG-RNAの形態、より好ましくは一本鎖CpG-RNA（ss CpG-RNA）の形態である。CpG核酸は、少なくとも1つ以上の（分裂促進性）シトシン／グアニンジヌクレオチド配列（CpGモチーフ）を含むことが好ましい。第1の好ましい代替例によれば、これらの配列に含まれる少なくとも1つのCpGモチーフ、即ち、CpGモチーフのC（シトシン）及びG（グアニン）はメチル化されていない。これらの配列に任意に含まれる全ての更なるシトシン又はグアニンは、メチル化又は非メチル化のいずれかであり得る。しかし、更に好ましい代替例によれば、CpGモチーフのC（シトシン）及びG（グアニン）はまた、メチル化形態で存在し得る。

【0542】

キット

更なる態様では、本発明は、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又は（医薬）組成物又はワクチン、並びに任意に液体ビヒクル及び／又は任意に、人工核酸分子又は組成物の用法及び用量に関する情報を含む技術的指示を含むキット又はキットオブパーツに関する。

【0543】

任意に、キットオブパーツは、医薬組成物、抗菌剤、RNAse阻害剤、可溶化剤、緩衝剤などの文脈において本明細書に定義される少なくとも1つの更なる剤を含み得る。好ましい実施形態では、キットは、リンゲルラクトート溶液を一部として含むことができる。

【0544】

キット又はキットオブパーツは、2つ以上のパーツのキットであることができ、典型的には適切な容器中に本明細書に記載の各成分を含む。例えば、容器が成分の適時前の混合を防止するように構成されている限り、各容器は、バイアル、ボトル、スクイズボトル、ジャー、密封スリーブ、エンベロープ若しくはポーチ、チューブ若しくはブリスターパッケージ、又は他の好適な形態であり得る。異なる成分はそれぞれ、別々に提供されてもよく、又は異なる構成要素の幾つかは、一緒に（即ち同じ容器内に）提供されてもよい。薬剤師又は医師による意図的な混合の前に、1つのコンパートメントの内容物が別のコンパートメントの内容物と物理的に関連することができないという限り、容器は、バイアル、チューブ、ジャー、又はエンベロープ、又はスリーブ、又はブリスターパッケージ、又はボトル内のコンパートメント又はチャンバーでもあり得る。

【0545】

キットは、その成分のいずれかの投与及び投与量に関する情報を含む技術的な説明書を更に含み得る。

【0546】

医療用途と治療

更なる態様において、本発明は、ヒト及び獣医学的目的、好ましくはヒトの医学的目的のための、本発明の人工核酸分子、好ましくはRNA、（医薬）組成物若しくはワクチン

、又はキットを提供する。

【0547】

したがって、更なる態様によれば、本発明は、医薬として使用するための、人工核酸分子、好ましくはRNA、又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットオブパーツに関する。

【0548】

人工核酸分子、好ましくはRNA、又は（医薬）組成物、又はキットオブパーツは、特に、癌、ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物による感染を含む感染症、自己免疫疾患、移植片対宿主病（GVHD）、又はアレルギーの治療及び／又は予防における使用のために提供される。

【0549】

疾患の「治療」又は「治療すること」という用語は、その疾患を予防又はそれに対し防御すること（即ち、臨床症状が発症しないようにすること）；疾患を阻害すること（即ち、臨床症状の発症を阻止又は抑制すること、及び／又は疾患を軽減すること（即ち、臨床症状の後退を引き起こすこと）を含む。理解されるように、最終的な1つ又は複数の誘発事象は未知又は潜在的であり得るので、疾患又は障害を「予防する」と「抑制すること」とを区別することは常に可能という訳ではない。したがって、用語「予防」は、「予防すること」及び「抑制すること」の両方を包含する一種の「治療」を構成すると理解される。したがって、用語「治療」は「予防」を含む。

【0550】

本明細書で使用される「被験体」、「患者」、又は「個体」という用語は、一般に、ヒト及び非ヒト動物、好ましくは哺乳動物（例えば、マーモセット、タマリン、クモザル、フクロウザル、ベルベットサル、リスザル、ヒヒ、マカク、チンパンジー、オランウータン、ゴリラ；ウシ；ウマ；ヒツジ；ブタ；トリ；ネコ；イヌ；マウス；ラット；ウサギ；モルモットなどの非ヒト霊長類）、例えば、キメラ及びトランスジェニック動物並びに疾患モデルを含む。本発明の文脈において、「被験体」という用語は、好ましくは非ヒト霊長類又はヒト、最も好ましくはヒトを意味する。

【0551】

好ましい実施形態によれば、癌、ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症、自己免疫疾患、移植片対宿主病（GVHD）、又はアレルギーの治療は、それを必要とする被験体に、本発明に係る少なくとも1つの人工核酸分子、好ましくはRNA、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットを投与することにより達成される。好ましくは、投与は非経口的に、好ましくは皮内、筋肉内、結節内、経皮、皮下、又は腫瘍内で達成される。好ましくは、注射は、従来の針注射又は（針なし）ジェット注射、好ましくは（針なし）ジェット注射を使用することによる注射により行われる。投与前に、治療は、前記人工核酸分子、好ましくはRNA、又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットを調製する任意の工程を含むことができる。

【0552】

本発明は更に、癌、ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症、自己免疫疾患、移植片対宿主病（GVHD）、又はアレルギーを治療する方法に関し、（a）任意に、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットを調製する工程と、（b）それを必要とする被験体に、本発明に係る少なくとも1つの人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットを投与する工程とを含む。

【0553】

本発明は更に、好ましくは、癌、ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症、自己免疫疾患、移植片対宿主病（GVHD）、又はアレルギーを治療するための医薬を製造するための、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物又はキットの使用に関する。

【0554】

10

20

30

40

50

投与経路

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットは、例えば、全身的又は局所的に投与することができる。

【0555】

全身投与のための経路としては、一般に、例えば、経皮、経口、非経口経路が挙げられ、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、及び腹腔内注射、及び／又は鼻腔内投与経路を含む。

【0556】

局所投与のための経路としては、一般に、例えば、局所投与経路だけでなく、皮内、経皮、皮下、若しくは筋肉内注射又は病巣内、腫瘍内、腫瘍周囲、画像誘導局所領域投与（*imaging guided locoregional administration*）、頭蓋内、肺内、心臓内、結節内、及び舌下注射も含む。

【0557】

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）及び／又はキットの異なる部分に対して異なる投与経路を使用することが更に考えられる。

【0558】

好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットは、非経口的に、好ましくは皮内、筋肉内、結節内、経皮、画像誘導局所領域投与、又は腫瘍内で投与される。好ましくは、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットは、注射、例えば、皮下、筋肉内、又は皮内注射（これは無針注射及び／又は針注射であり得る）によって投与される。したがって、好ましい実施形態において、本発明に係る医学的使用及び／又は治療方法は、皮下、筋肉内、皮内注射、又は腫瘍内注射による前記人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの投与を含む。このような注射は、従来の針注射又は（針なし）ジェット注射、好ましくは（針なし）ジェット注射を用いて行うことができる。

【0559】

投与計画

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）又は（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキット（又はそれらの成分又は部分）は、それを必要とする被験体に、1日間に数回、1日間に1回、1日間おき、1週間に1回、又は1ヶ月間に1回投与することができ、任意に上に定義した異なる投与経路を介して、順次又は同時に投与することができる。

【0560】

いくつかの好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキット（又はそれらの成分又は部分）は、同時に（即ち、同一又は異なる投与経路を介して同時に）投与される。

【0561】

他の好ましい実施形態によれば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキット（又はそれらの成分又は部分）は、別々に（即ち、異なる時点で及び／又は異なる投与経路を介して順次）投与される。そのような順次投与スキームは、「時間差」投与とも呼ばれる。

【0562】

用量

本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキット（又はそれらの成分又は部分）は、好ましくは、安全且つ治療的に有効な量で投与される。

【0563】

本明細書で使用するとき、「安全且つ治療上有効な量」は、求められている組織、システム、動物、又はヒトにおける所望の生物学的又は医学的応答を引き起こすのに十分な活性剤の量を意味する。「安全且つ治療上有効な量」とは、好ましくは、治療される疾患の

10

20

30

40

50

積極的な変化をもたらす、即ち、治療される疾患の症状の緩和、疾患の進行の低減、又は予防される疾患の症状の予防に十分である。しかし、同時に、「安全且つ治療上有効な量」は、深刻な副作用を回避するのに十分に低い、即ち、利益とリスクの間に良好な関係をもたらすほど十分に低い。

【0564】

「安全且つ治療上有効な量」は、治療される具体的な状態、及び治療される患者の年齢、身体状態、体重、性別、及び食事、状態の重篤度、治療期間、付随する治療の性質、使用される特定の薬学的に許容される担体又は賦形剤、治療計画、及び類似の要因に関連して更に変化する。それは、使用される人工核酸分子（好ましくはRNA）が、モノシストロン性、ビスシストロン性、又はマルチシストロン性であるかどうかによって更に変化し得る。

10

【0565】

活性剤の治療効果及び毒性は、例えば、LD50（集団の50%致死量）及びED50（集団の50%に治療的に有効な用量）を決定するための、細胞培養又は実験動物における標準的な医薬手続によって決定できる。毒性効果と治療効果との間の用量比が治療指数であり、比LD50/ED50として表すことができる。大きな治療指数を示す活性剤が一般に好ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトに使用するための投与量の範囲を処方するのに使用することができる。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性が殆どない又は全くないED50を含む血中濃度の範囲内にある。

【0566】

20

例えば、本明細書に記載の本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの治療有効用量は、投与単位当たり約0.001mg～10mg、好ましくは約0.01mg～5mg、より好ましくは約0.1mg～2mg、又は投与単位当たり約0.01nmol～1mmol、特に、投与単位当たり1nmol～1mmol、好ましくは投与単位当たり1μmol～1mmolである。本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの治療有効用量は、（体重1kg当たり）約0.01mg/kg～10g/kg、好ましくは約0.05mg/kg～5g/kg、より好ましくは約0.1mg/kg～2.5g/kgの範囲であり得ることもまた想定される。

【0567】

30

投与される本発明に係る本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの安全且つ治療上有効な量は、通常の実験、例えば、動物モデルを使用して決定することができる。そのようなモデルとしては、限定するものではないが、ウサギ、ヒツジ、マウス、ラット、イヌ、及び非ヒト霊長類モデルが挙げられる。

【0568】

疾患

癌

好ましい実施形態では、人工核酸（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットは、癌の治療又は予防に使用される。

40

【0569】

いくつかの実施形態では、本発明に係る人工核酸（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットは、特に腫瘍又は癌疾患の治療のための医薬として使用することができる。この文脈において、治療は、特に腫瘍内注射による腫瘍内適用を含むことが好ましい。したがって、本発明に係る人工核酸（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットは、腫瘍又は癌疾患の治療用の医薬の調製に使用することができ、前記医薬は、腫瘍又は癌疾患の治療のための腫瘍内適用（投与）に特に適する。

【0570】

好ましくは、本明細書に記載される腫瘍及び癌疾患は、好ましくは、例えば以下を含む腫瘍又は癌疾患から選択される。即ち、例えば、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白

50

血病、副腎皮質癌、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、小脳星細胞腫、脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣細胞腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚経路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、バーキットリンパ腫、小児カルチノイド腫瘍、胃腸カルチノイド腫瘍、原発不明の癌、原発中枢神経系リンパ腫、小児小脳星細胞腫、小児脳星細胞腫／悪性神経膠腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング腫瘍ファミリーのユーイング肉腫、小児頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼内ミエローマ、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌（胃臓癌）、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、頭蓋外、性腺外又は卵巣の胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、脳幹の神経膠腫、小児脳星細胞腫、小児視覚経路及び視床下部、胃カルチノイド、毛様細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、小児視床下部及び視覚経路神経膠腫、眼内ミエローマ、膵島細胞癌（内分泌膵臓）、カボジ肉腫、腎臓癌（腎細胞癌）、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、口唇及び口腔癌、脂肪肉腫、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症、骨／骨肉腫の悪性線維性組織球腫、小児髄芽腫、メラノーマ、眼内（眼）メラノーマ、メルケル細胞癌、成体悪性中皮腫、小児中皮腫、オカルト原発転移性扁平頸部上皮癌、口腔癌、小児多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成体急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫（骨髄の癌）、慢性骨髄増殖性疾患、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、卵巣上皮癌（表面上皮間質腫瘍）、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、膵島細胞膵臓癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体星細胞腫、松果体胚細胞腫、小児松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腺腫、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌（腎臓癌）、腎盂及び尿管の癌、網膜芽細胞腫、小児横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング腫瘍ファミリーの肉腫、カボジ肉腫、軟部組織肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚癌（非ミエローマ）、オカルト原発転移性扁平頸部上皮癌、小児のテント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽頭癌、小児胸腺腫、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、小児甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、妊娠性絨毛腫瘍、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、陰癌、小児視覚経路及び視床下部神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストロームマクログロブリン血症、及び小児ウィルムス腫瘍（腎臓癌）。

10

20

30

40

50

【0571】

腫瘍内投与に適した腫瘍又は癌の特に好ましい例としては、前立腺癌、肺癌、乳癌、脳癌、頭頸部癌、甲状腺癌、結腸癌、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、卵巣癌、皮膚癌、膀胱、子宮、及び子宮頸部が挙げられる。

【0572】

感染症

本発明の組合せ、医薬組成物、又はキットは、感染症を治療するために使用することができる。「感染」又は「感染症」という用語は、体内に通常存在しない細菌、ウイルス、及び寄生虫などの微生物の侵入及び増殖に関する。感染は、症状を引き起こさず無症状である場合、又は症状を引き起こし、臨床的に明らかになる場合がある。感染は限局性のままである、又はそれが血液又はリンパ系を介して拡散し全身性になることがある。この文脈における感染症は、好ましくは、ウイルス性、細菌性、真菌性、又は原生動物性の感染症を含む。

【0573】

併用療法

いくつかの好ましい実施形態によれば、本発明の医学的使用及び治療方法は、患者に併用療法を施すことを含むことができる。本明細書に記載の疾患、障害、及び状態（特に、癌、感染症、自己免疫疾患、移植片対宿主疾患、及びアレルギー）を治療又は予防するのに適した任意の療法は、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬品）組成物、又はキットの投与と共に／これに加えて使用することができる。組み合わせ療法は、一般に、本発明の前記人工核酸分子、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの投与の前、同時、又は後に行うことができ、特に、治療される疾患、障害、又は状態の種類及び重症度に依存する。

【0574】

癌

癌の治療は、本発明の人工核酸分子、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットの投与に加えて、以下のうちの1つ以上を含むことができる。即ち、化学療法（例えば、第1選択又は第2選択化学療法）、放射線療法、化学放射線療法（化学療法と放射線療法の併用）、キナーゼ阻害剤、抗体療法及び／又はチェックポイントモジュレーター（例えば、CTLA4阻害剤、PD1経路阻害剤）又は国際公開第2012/089225号に開示されるペプチドプロセッシング障害に関連するT細胞エピートプ（TEIPP）の発現を誘導する阻害剤。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の人工核酸分子、（医薬）組成物、又はワクチンを投与される被験体は、化学療法（例えば、第1選択又は第2選択化学療法）、放射線療法、化学放射線療法（化学療法と放射線療法の併用）、キナーゼ阻害剤、抗体療法及び／又はチェックポイントモジュレーター（例えば、CTLA4阻害剤、PD1経路阻害剤）又は国際公開第2012/089225号に開示されるペプチドプロセッシング障害に関連するT細胞エピートプ（TEIPP）の発現を誘導する阻害剤を投与された又は投与されている癌又は腫瘍罹患者、又は上に記載した治療の1つ以上を受けた後に部分奏効又は疾患の安定を達成した患者であることができる。

【0575】

例えば、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットオブパーツが投与されている被験体は、化学療法（例えば、第1選択又は第2選択化学療法）、放射線療法、化学放射線療法（化学療法と放射線療法の併用）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤）、抗体療法及び／又は阻害性及び／又は刺激性チェックポイント分子（例えば、PD1、PD-L1、又はCTLA4阻害剤）が投与されている、好ましくは本明細書に定義される癌又は関連する状態を有する患者、又は、又は上で特定した治療のうちの1つ以上を受けた後、部分奏効を達成した又は疾患が安定した患者であり得る。或いは、本発明に係る人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットオブパーツが投与される被験体は、抗生物療法、抗真菌療法、又は抗ウイルス療法を受けている、好ましくは本明細書に定義される感染症を有する患者であり得る。

【0576】

更なる態様において、本発明は、したがって、人工核酸分子、（医薬）組成物、又はキットによる治療が有効な癌、感染症、又は任意の他の疾患の別の治療を支援するための本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットオブパーツの使用にも関する。

【0577】

癌の治療又は予防の「支援」は、例えば、外科手術、放射線療法、化学療法（例えば、第1選択又は第2選択化学療法）、化学放射線療法、チロシンキナーゼ阻害剤による治療、阻害性及び／又は刺激性チェックポイント分子による治療、好ましくはPD1、PD-L1、又はCTLA4阻害剤、抗体療法、又はこれらの任意の組合せ、並びに本明細書に定義される本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットオブパーツを用いる療法などの従来の癌治療法の任意の組合せであり得る。

【0578】

10

20

30

40

50

本発明に係る本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物、又はキットオブパーツの投与は、別の治療薬の投与すること、又は治療対象の特定の疾患又は状態の治療に有用な別の治療を患者に施すことの前、それと同時に、及び／又はその後に達成できる。

【0579】

インビトロ法

更なる態様において、本発明は、（a）細胞をインビトロで提供すること、（b）前記細胞を、本発明の人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットと接触させることを含む、インビトロ細胞培養又は細胞処理方法に関する。

【0580】

特定の理論に拘束されることを望むものではないが、前記細胞培養／治療法は、樹状細胞（DC）などの抗原提示細胞（APC）を調製し、その後のインビトロ又はインビボでのT細胞拡大に特に有用であると想定される。細胞は、適切な細胞培養培地中で、前記人工核酸分子（好ましくはRNA）、（医薬）組成物若しくはワクチン、又はキットと接触させることが好ましい。工程（b）は、特に、任意に前記（医薬）組成物若しくはワクチン又はキットに含まれる人工核酸分子（好ましくはRNA）で細胞をトランスフェクトする工程を含み得る。トランスフェクション、即ち人工核酸分子（好ましくはRNA）を生細胞に意図的に導入する行為は、例えば、マイクロインジェクション又はエレクトロポレーションを伴い得る。レシピエント細胞に導入されると、人工核酸分子（好ましくはRNA）が好ましくは翻訳されて、本発明の抗原性融合タンパク質を生成し、これが、後にMHC複合体を介して提示される。

【図面の簡単な説明】

【0581】

【図1】図1は、MHCクラスI及びII含有細胞コンパートメントへのエピトープ又は抗原のターゲティングを可能にするRNA構築物の一般的な設計を示す。

【図2】図2は、PADREによるマウスTrp2エピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8⁺T細胞の誘導を示す。

【図3】図3は、IRST_{epm}-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するマウスTrp2エピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8⁺T細胞の誘導を示す。

【図4】図4は、IRST_{epm}-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するオボアルブミンエピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8⁺T細胞の誘導を示す。

【図5】図5は、IRST_{epm}-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するOVAエピトープをコードするRNAによるワクチン接種が、E.G7-OVA担腫瘍マウスにおいて有意な抗腫瘍応答を誘導することを示す。

【図6】図6は、IRST_{epm}-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するOVAエピトープをコードするRNAによって誘導される抗腫瘍応答は、対応するペプチドとアジュバントとのワクチン接種に比較して優れている。

【実施例】

【0582】

実施例

実施例1：

C57BL/6マウスの4部位に、T細胞ヘルパーエピトープ（PADRE）に連結されたTrp2エピトープをコードするRNA構築物（50μlのPBS中の64μgのRNA）を皮内（i.d.）注射した。Trp2ペプチドSVYDFFWLは、確認済みのCD8⁺T細胞エピトープである。

【0583】

実験の0、3、7、10、及び14日目に、マウスに、以下の表8にしたがって、リンゲルラクトート緩衝液に溶解させたmRNAをi.d.注射した。皮内ワクチン接種の総

10

20

30

40

50

量は80 μlで、4つの注射部位に分けた。最後のワクチン接種の6日後、ICSを行ってエпитープ特異的CD8⁺T細胞応答を評価した。そのため、CD8⁺T細胞を対応するペプチドで刺激し、対照として無関係なペプチドで刺激した。いずれの群においても、エпитープ特異的CD8⁺T細胞応答は観察されなかった（図2）。

【表8】

表8：群、処置、及びRNA希釈

群	構築物 (RNA の量)	マウスの数	配列番号
A	Trp2-PADRE (64μg)	6	2931
B	緩衝液	6	-

10

【0584】

実施例2

C57BL/6マウスの4部位に、CTLA4ターゲティングアプローチ（50 μlのPBS中の64 μgのRNA）を用いて、T細胞ヘルパーエпитープ（PADRE）に連結されたオボアルブミン又はTrp2エпитープをコードするRNA構築物を皮内（i.d.）注射した。オボアルブミンのペプチド（LESIIINFELTE）及びTrp2（SVYDFFWL）のペプチドは、知られたCD8⁺T細胞エпитープである。

20

【0585】

実験の0、3、7、10、及び14日目に、マウスに、以下の表9にしたがって、リンゲラクター緩衝液に溶解させたmRNAをi.d.注射した。皮内ワクチン接種の総量は80 μlで、4つの注射部位に分けた。最後のワクチン接種の6日後、ICSを行ってエпитープ特異的CD8⁺T細胞応答を評価した。そのため、CD8⁺T細胞を対応するペプチドで刺激し、対照として無関係なペプチドで刺激した。いずれの群においても、エпитープ特異的CD8⁺T細胞応答は観察された（図3及び図4）。

【表9】

表9：群、処置、及びRNA希釈

群	構築物 (RNA の量)	マウスの数	配列番号
A*	CTLA4-OVA-PADRE (64μg)	6	2913
B	CTLA4-Trp2-PADRE (64μg)	6	2914
C	緩衝液	6	

30

より詳細には、Aに係る構築物は、好ましくは、以下の次の構造を有する：HsCTLA4（1-35）__リンカー__GgOva（249-273）__リンカー__PADRE__リンカー__HsCTLA4（162-223）

40

【0586】

実施例3

実験0日目に、C57BL/6マウスの右側腹部に、マウス1頭当たり3×10⁵個のE.G7-OVA細胞（100 μlのPBS中）を皮下（s.c.）注射した。腫瘍接種後4日目に、C57BL/6マウスの4部位に、CTLA4ターゲティングアプローチ（80 μlのリンゲラクター緩衝液中の64 μgのRNA）を用いて、オボアルブミンのエпитープ（LESIIINFELTE）とT細胞ヘルパーエпитープ（PADRE）をコードするRNA構築物をi.d.注射した。更なる2つの群に、mRNA（RNA c t i v e）によってコードされたオボアルブミン全長タンパク質（図5）又はRNA d j u v a n tと組み合わせたオボアルブミンペプチド（図6）をi.d.でワクチン接種し

50

た。

【 0 5 8 7 】

実験の 0、3、7、10、及び 14 日目に、マウスに、以下の表 10 及び 11 に係る RNA 又はペプチドを i. d. 注射した。

【 0 5 8 8 】

腫瘍成長は、ノギスを使用して腫瘍サイズを 3 次元で測定することでモニターした。腫瘍体積は、次の式にしたがって計算した。

【数 1】

$$\text{体積}(mm^3) = \frac{\text{長さ}(mm) \times \pi \times \text{幅}^2(mm^2)}{6}$$

10

【 0 5 8 9 】

結果：

CTLA4 ターゲティングアプローチを使用した OVA エピトープをコードする RNA のワクチン接種は、E. G7-OVA 担腫瘍マウスに有意な抗腫瘍応答を誘導する（図 5 及び図 6）。ターゲティングアプローチで OVA エピトープをコードする RNA によって誘導される抗腫瘍応答は、対応するペプチドと RNA ベースのアジュバント（RNA d j u v a n t）によるワクチン接種と比較してより優れている（図 6）。

20

【表 10】

表 10：群、処置、及び RNA 希釈

群	構築物 (RNA の量)	マウスの数	配列番号
A	OVA RNAActive (完全長タンパク質) (32µg)	8	2935
B	CTLA4-OVA-PADRE (64µg)	8	2913
C	緩衝液	8	

30

表 10：群、処置、及び RNA 希釈

群	構築物 (RNA の量)	マウスの数	配列番号
A	OVA (peptide, 50µg) + RNAAdjuvant (50µg)	8	2927 + 3029
B	CTLA4-OVA-PADRE (64µg)	8	2913
C	緩衝液	8	

40

【 0 5 9 0 】

実施例 4

C57BL / 6 マウスの 4 部位に、CTLA4 ターゲティングアプローチ（50 µl の PBS 中の 32 µg の mRNA）を用いて、T 細胞ヘルパーエピトープ（PADRE）に連結された異なるオボアルブミンエピトープをコードする mRNA 構築物を皮内（i. d.）注射した。オボアルブミンの短いペプチド（LESIIINFELTE）及びオボアルブミンの長いエピトープ（EVSGLLEQLESIINFELTEWTS SNV）は、オボアルブミンの知られた CD8⁺T 細胞エピトープをカバーする。

【 0 5 9 1 】

実験の 0、7、及び 14 日目に、マウスに、以下の表 11 にしたがって、リングルラク

50

タート緩衝液に溶解させたmRNAをi.d.注射した。皮内ワクチン接種の総量は80μlで、4つの注射部位に分けた。最後のワクチン接種の6日後、ICSを行ってエピソード特異的CD8⁺T細胞応答を評価した。そのため、CD8⁺T細胞を対応するペプチドで刺激し、対照として無関係なペプチドで刺激した。いずれの群においても、エピソード特異的CD8⁺T細胞応答は観察された(図7)。

【表11】

表11：群、処置、及びRNA希釈

群	構築物 (RNA の量)	マスの数	配列番号
A	CTLA4-OVA-PADRE (長ペプチド)	6	77062
B	CTLA4-OVA-PADRE (短ペプチド)	6	2913
C	緩衝液	3	-

10

【0592】

項目

本発明は、以下の項目によって特徴付けることができる。

1. 少なくとも1つのコード領域を含む人工核酸分子であって、前記少なくとも1つのコード領域が、

20

a. 少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質と、

外部原形質膜に位置する少なくとも1つの免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質に由来する少なくとも1つの更なるアミノ酸配列とをコードすることを特徴とする人工核酸分子。

2. 前記外部原形質膜に位置する前記免疫応答活性化シグナル伝達タンパク質 (IRSTe p m) が、CTLA4 (細胞傷害性Tリンパ球タンパク質4)、CD36 (血小板糖タンパク質4)、TRBC2 (T細胞受容体ベータ2鎖C領域)、TRDC (T細胞受容体デルタ鎖C領域)、TLR4 (Toll様受容体4)、CD4 (T細胞表面糖タンパク質CD4)、TRBC1 (T細胞受容体ベータ1鎖C領域)、CD3E (T細胞表面糖タンパク質CD3イプシロン鎖)、PTPRC (受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼC)、FCG3A (低親和性免疫グロブリンガンマFc領域受容体LNPIIIA)、CD28 (T細胞特異的表面糖タンパク質CD28)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連タンパク質アルファ鎖)、CD19 (Bリンパ球抗原CD19)、NKG2D (NKG2-D II型内在性膜タンパク質)、FCERG (高親和性免疫グロブリンイプシロン受容体サブユニットガンマ)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連タンパク質ベータ鎖)、CD86 (Tリンパ球活性化抗原CD86)、CD226 (CD226抗原)、MUC17 (ムチン-17)、CD209 (CD209抗原)、TLR8 (Toll様受容体8)、又は前記タンパク質のいずれかの変異体、断片、又は誘導体から選択される項目1に記載の人工核酸分子。

30

3. 前記少なくとも1つの更なるアミノ酸配列が、

40

b. 少なくとも1つの膜貫通ドメインと、任意に、

c. 少なくとも1つの細胞質ドメインと

を含む又はからなる項目1から2のいずれかに記載の人工核酸分子。

4. 前記少なくとも1つのコード領域が、

d. 少なくとも1つのシグナルペプチド

を更にコードする前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

5. 前記少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質が、腫瘍抗原、ウイルス、細菌、原生動物、真菌、又は同種抗原から選択される又は由来する前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

6. 前記少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質が、配列番号3719~279

50

45、76420～76439、76440～76474のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号27946～52172、76495～76514、52173～76399、76570～76589、76515～76549、76590～76624のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる項目5に記載の人工核酸分子。

7. 前記腫瘍抗原が、BRAF、PIK3CA、KRAS、IDH1、TP53、NRAS、AKTI、SF3B1、CDKN2A、RPSAP58、EGFR、NY-ESO1、MUC-1、ST4、Her2、MAGE-A3、LY6K、CEACAM6、CEA、MCAK、KK-LC1、ガストリン、VEGFR2、MMP-7、MPHOSPH1、MAGE-A4、MAGE-A1、MAGE-C1、PRAME、サバイビン、MAGE-A9、MAGE-C2、FGFR2、WT1、PSA、PSMA、前立腺特異抗原前駆体、北九州肺癌抗原1、栄養膜糖タンパク質、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、アイソフォーム1/2/3、マルチプル腫瘍サブレッサ1/サイクリン依存性キナーゼ4阻害剤p16、GTPアーゼNRas、又は前記腫瘍抗原のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体、又はそれらの任意の組合せから選択される項目5から6のいずれかに記載の人工核酸分子。

8. 前記IRST_{epm}が、配列番号157～179のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号365～387、573～595、781～803、989～1011、1197～1219、1405～1427、1613～1635、1821～1843、2029～2051、2237～2259、2445～2467、2653～2675、2861～2883のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

9. 前記少なくとも1つの更なるアミノ酸配列が、少なくとも1つの膜貫通ドメインと、配列番号76625～76647のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなる少なくとも1つの細胞質ドメインとを含む又はからなり、任意に、配列番号76648～76947、77004～77017、77066のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、又は誘導体によってコードされる項目3から8のいずれかに記載の人工核酸分子。

10. 前記膜貫通ドメインが、配列番号180～208のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号388～416、596～624、804～832、1012～1040、1220～1248、1428～1456、1636～1664、1844～1872、2052～2080、2260～2288、2468～2496、2676～2704、2884～2912のいずれかに対応する核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる項目3から8のいずれかに記載の人工核酸分子。

11. 前記シグナルペプチドが、配列番号1～156、76948～76951のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号209～364、76952～76955、625～780、76960～76963、833～988、76964～76967、417～572、76956～76959、1249～1404、76972～76975、1457～1612、76976～76979、1665～1820、76980～76983、1873～2028、76984～76987、2081～2236、76988～76991、2289～2444、76992～76995、2497～2652、76996～76999、2705～2860、77000～77003、1041～1196、又は76968～76971のいずれかに係る核酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる項目4から10のいずれかに記載の人工核酸分子。

12. 前記少なくとも1つのコード領域に、

e. 少なくとも1つのリンカー

10

20

30

40

50

を更にコードする前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

13. 前記リンカーが、非免疫原性リンカーであり、前記非免疫原性リンカーが、配列番号2936、76494、76569、76475～76493、76550～76568、77059～77061のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によって任意にコードされる配列番号2937、76400～76418、77018～77058のいずれかに係るアミノ酸配列を任意に含む又はからなる項目12に記載の人工核酸分子。

14. 前記少なくとも1つのコード領域が、
f. 少なくとも1つのTヘルパーエピトープ

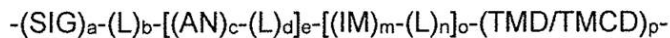
を更にコードする前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

10

15. 前記ヘルパーエピトープ配列が、配列番号3083～3294のいずれかに対応するアミノ酸配列、又はその断片、変異体、若しくは誘導体を含む又はからなり、任意に、配列番号3295～3506、3507～3718のいずれかに係る核酸配列、又は前記配列のいずれかの断片、変異体、若しくは誘導体によってコードされる項目14に記載の人工核酸分子。

16. 以下の式(I)の少なくとも1つのコード領域を好ましくは5'→3'方向に含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

【化24】



20

(I)

(式中、

「SIG」は、好ましくは項目11で定義される、シグナルペプチドをコードし、

「L」は、好ましくは項目13で定義される、リンカー配列をコードし、

各「AN」は、好ましくは項目5、6、及び7のいずれかで定義される、同一又は異なる抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし、

「IM」は、好ましくは項目14から15のいずれかで定義される、ヘルパーエピトープをコードし、

30

「TMD/TMCD」は、外部原形質膜に位置する免疫応答シグナル伝達タンパク質に由来するアミノ酸配列、好ましくは項目10で定義される好ましくは膜貫通ドメイン、及び任意に、好ましくは項目9で定義される細胞質ドメインをコードし、

b、d、m、n、oはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される整数であり、

a、c、e、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される整数である。)

17. 前記少なくとも1つのコード領域において、少なくとも1つ、又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の複数の抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし、前記抗原性ペプチド又はタンパク質が、任意に、項目5から6のいずれかに係る少なくとも1つの抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片、変異体、若しくは誘導体、又は前記抗原性ペプチド又はタンパク質の組合せ、又はそれらの断片、変異体、若しくは誘導体から選択される前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子。

40

18. 前記人工核酸分子が、RNAである項目1から17のいずれかに記載の人工核酸分子。

19. 前記RNAが、mRNA、ウイルスRNA、レプリコンRNA、又は環状RNAである項目18に記載の人工核酸分子。

20. 前記人工核酸分子が、モノ、ビ、又はマルチストロン性である前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

50

21. 前記人工核酸分子が修飾され、好ましくは安定化される前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

22. 前記少なくとも1つのコード領域のG/C含量が、対応する野生型人工核酸の対応するコード配列のG/C含量と比較して増加している、及び/又は、

前記少なくとも1つのコード領域のC含量が、対応する野生型人工核酸の対応するコード配列のC含量と比較して増加している、及び／又は

前記少なくとも1つのコード領域のコドンが、ヒトのコドン使用に適合されており、コドン適合度指数（CAI）が、好ましくは、前記人工核酸の前記少なくとも1つのコード配列において増加又は最大化されており、

前記人工核酸によってコードされるアミノ酸配列が、好ましくは、前記対応する野生型人工核酸によってコードされるアミノ酸配列と比較して変化しない前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

23. 前記少なくとも1つのコード領域が、配列番号417~2912、76671~76947、77004~77017、77066のいずれかに対応する核酸配列を含む又はからなる項目22に記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

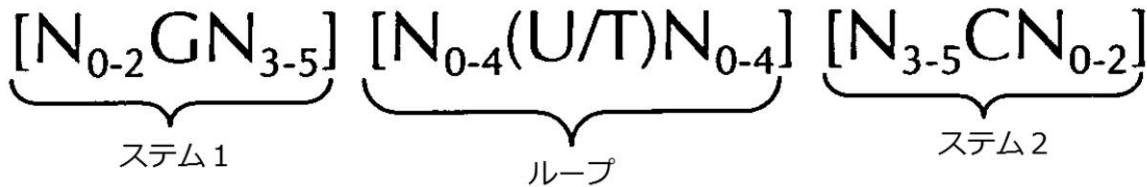
24. 5'-キャップ構造、好ましくはm7GpppN又はCap1を含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

25. 少なくとも1つのヒストンステムループを含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

26. 前記少なくとも1つのヒストンステムループが、以下の式(II)又は(III)に係る核酸配列を含む項目25に記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

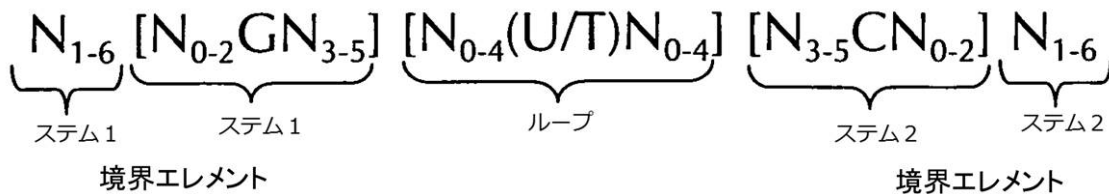
式 (I I) (ステム境界エレメントを含まないステムループ配列) :

【化 2 5】



式 (I I I) (ステム境界エレメントを含むステムループ配列) :

【化 2 6】



(式中、

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

ステム1〔N₀-2GN₃-5〕は、エレメントステム2に対して逆相補的であるか又は部分的に逆相補的であり、且つ5~7個のヌクレオチドの連続配列であり、

$N_0 - 2$ は、0 ~ 2 個、好ましくは 0 ~ 1 個、より好ましくは 1 個の N の連続配列であり、各 N は、互いに独立して、A、U、T、G、及び C から選択されるヌクレオチド、又はそれらのヌクレオチド類似体から選択され、

N₃₋₅は、3～5個、好ましくは4～5個、より好ましくは4個のNの連続配列であり、各Nは、互いに独立して、A、U、T、G、及びCから選択されるヌクレオチド、又はそれらのヌクレオチド類似体から選択され、

Gは、グアノシン又はその類似体であり、任意にシチジン又はその類似体によって置換されてもよく、但し、ステム2におけるその相補的ヌクレオチドであるシチジンがグアノシンによって置換され、

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

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

U/Tは、ウリジン又は任意にチミジンを表し、

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

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

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

Cは、シチジン又はその類似体であり、任意にグアノシン又はその類似体によって置換されてもよく、但し、ステム1におけるその相補的ヌクレオチドであるグアノシンがシチジンによって置換され、

ステム1及びステム2は、互いに塩基対合することができ、

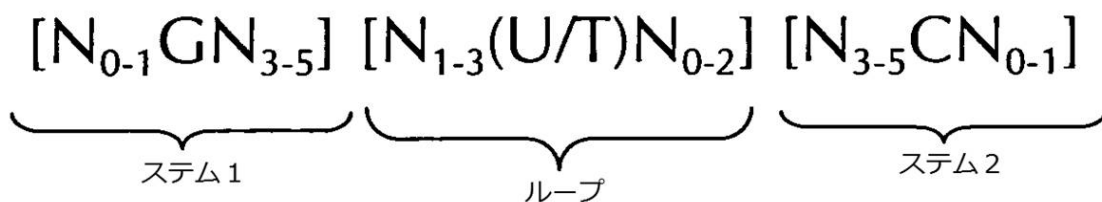
前記塩基対合がステム1とステム2との間で生じ得る、逆相補的配列を形成する、又は

不完全な塩基対合がステム1とステム2との間で生じ得る、部分的に逆相補的な配列を形成する。))

27. 前記少なくとも1つのヒストンステムループが、以下の式 (I I a) 又は (I I I a) に係る核酸配列を含む項目25から26のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

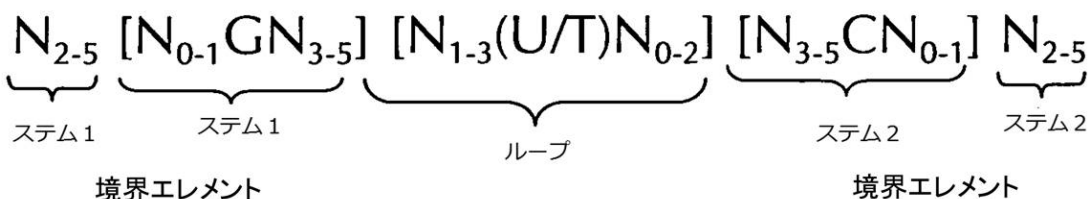
式 (I I a) (ステム境界エレメントを含まないステムループ配列) :

[化27]



式 (I I I a) (ステム境界エレメントを含むステムループ配列) :

[化28]



28. 好ましくは10～200個、10～100個、40～80個、又は50～70個のアデノシンヌクレオチドを含むポリ (A) 配列を任意に含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

29. 好ましくは10～200個、10～100個、20～70個、20～60個、又は10～40個のシトシンヌクレオチドを含むポリ(C)配列を任意に含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

30. 以下のエレメントを好ましくは5'→3'方向に含む前記項目のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA。

a) 5'-キャップ構造、好ましくはm7GpppN、ARCA Cap、又はCap1、

b) 任意に、好ましくは配列番号3061又は3063に係る核酸配列に対応する核酸配列、又はその断片、変異体、若しくは対応するRNA配列を含む又はからなる5'-UTRエレメント、

c) 前記項目のいずれかで定義される少なくとも1つのコード配列、

d) 任意に、好ましくは配列番号3065、3067、3069、3071、3073、3075、又は3077に係る核酸配列、又はその断片、変異体、若しくは対応するRNA配列に対応する核酸配列を含む又はからなる3'-UTRエレメント、

e) 任意に、好ましくは10～1000個、10～500個、10～300個、10～200個、10～100個、40～80個、又は50～70個のアデノシンヌクレオチドからなるポリ(A)テール、

f) 任意に、好ましくは10～200個、10～100個、20～70個、20～60個、又は10～40個のシトシンヌクレオチドからなるポリ(C)テール、及び

g) 任意に、配列番号3079又は3080に対応する核酸配列を任意に含む又はからなるヒストンステムループ。

31. 項目1から30のいずれかに記載の少なくとも1つの人工核酸分子、好ましくはRNA、及び薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含むことを特徴とする組成物。

32. 項目1から30のいずれかに記載の少なくとも2つの複数の人工核酸分子を含み、好ましくは前記複数の人工核酸分子の少なくとも2つは、異なる抗原性ペプチド又はタンパク質をコードし、前記抗原性ペプチド又はタンパク質は、任意に、項目5、6、及び7のいずれかで定義される抗原性ペプチド又はタンパク質、又はその断片、変異体、若しくは誘導体から選択される項目31に記載の組成物。

33. 前記組成物が、医薬組成物、任意にワクチンである項目31から32のいずれかに記載の組成物。

34. 前記人工核酸分子、好ましくはRNAが、1つ以上のカチオン性又はポリカチオン性化合物、好ましくはカチオン性又はポリカチオン性ポリマー、カチオン性又はポリカチオン性ペプチド又はタンパク質、例えば、プロタミン、カチオン性又はポリカチオン性多糖、及び／又はカチオン性又はポリカチオン性脂質と複合体化される項目33に記載の(医薬)組成物又はワクチン。

35. 前記カチオン性又はポリカチオン性化合物が、ポリマー担体である項目34に記載の(医薬)組成物又はワクチン。

36. 前記人工核酸分子、好ましくはRNAの、前記1つ以上のカチオン性又はポリカチオン性化合物に対するN/P比が、約0.3～4、約0.5～2、約0.7～2、及び約0.7～1.5の範囲を含む約0.1～10の範囲である項目34に記載の(医薬)組成物又はワクチン。

37. 前記人工核酸分子、好ましくはRNAが、1つ以上の脂質と複合体を形成して、脂質ナノ粒子、リポプレックス、及び／又は好ましくはリポソームを形成する項目31から36のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン。

38. 前記組成物が、低分子干渉RNA(sRNA)、アンチセンスRNA(asRNA)、環状RNA(circRNA)、リボザイム、アプタマー、リボスイッチ、免疫賦活RNA(isRNA)、トランスファーRNA(tRNA)、リボソームRNA(rRNA)、核内低分子RNA(snRNA)、核小体低分子RNA(snoRNA)、マイクロRNA(miRNA)、及びPiwi結合RNA(piRNA)からなる群から選択される非コードRNAを更に含む項目31から37のいずれかに記載の(医薬)組成物又

10

20

30

40

50

はワクチン。

39. 前記免疫賦活RNAが、式 (IS-I) ($C_L X_m C_n$)、式 (IS-II) ($C_L X_m C_n$)、式 (IS-III) ($N_u G_L X_m G_n N_v$)_a、及び／又は式 (IS-IV) ($N_u C_L X_m C_n N_v$)_aに係る少なくとも1つのRNA配列を含む項目38に記載の(医薬)組成物又はワクチン。

40. 前記免疫賦活RNAが、配列番号2938～3032のいずれかに対応する少なくとも1つのRNA配列を含む項目39に記載の(医薬)組成物又はワクチン。

41. 前記組成物が、ポリマー担体カーゴ複合体を含み、前記ポリマー担体カーゴ複合体が、ポリマー担体、好ましくはジスルフィド架橋されたカチオン性ペプチド、好ましくはCys-Arg₁₂及び／又はCys-Arg₁₂-Cysと、好ましくは配列番号2938～3032に対応するRNA配列を含む又はからなるisRNAとによって形成される項目31から40のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン。

42. 項目1から30のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA、又は項目31から41のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチンと、任意に液体ビヒクル及び／又は任意に前記人工核酸分子又は前記組成物の用法及び用量に関する情報を含む技術的指示とを含むことを特徴とするキット、好ましくはキットオブパーツ。

43. 前記キットが、リンゲルラクトート液を一部として含む項目42に記載のキット。

44. 医薬としての使用のための、項目1から30のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA、項目31から41のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン、又は項目42から43のいずれかに記載のキット。

45. 癌；ウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症；自己免疫疾患；移植片対宿主病(GvHD)；又はアレルギーの治療又は予防の方法における使用のための、項目1から30のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA、項目31から41のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン、又は項目42から44のいずれかに記載のキット。

46. 項目45に係る使用のための人工核酸分子、好ましくはRNAであって、前記使用が、(a)それを必要とする被験体に、前記人工核酸分子、好ましくはRNA、前記(医薬)組成物若しくはワクチン、又は前記キットを投与することを含む人工核酸分子、好ましくはRNA。

47. 投与が、非経口、好ましくは皮内、皮下、静脈内、筋肉内、結節内、経皮、又は腫瘍内で行われる項目46に係る使用のための人工核酸分子、好ましくはRNA。

48. 癌、自己免疫疾患、又はウイルス、細菌、真菌、又は原生動物感染を含む感染症を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、項目1から30のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA、項目31から41のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン、又は項目42から43のいずれかに記載のキットの有効量を投与することを含むことを特徴とする方法。

49. 前記患者を以下の追加療法の少なくとも1つ以上に供することを更に含む項目44から47のいずれかに記載の使用又は項目48に記載の方法：化学療法(例えば、第1選択又は第2選択化学療法)、放射線療法、化学放射線療法(化学療法と放射線療法の組合せ)、キナーゼ阻害剤、抗体療法及び／又はチェックポイントモジュレーター(例えば、CTLA4阻害剤、PD1経路阻害剤)又はペプチドプロセッシング障害に関連するT細胞エпитープ(TEIPP)の発現を誘導する阻害剤。

50. 前記追加療法が、前記人工核酸分子、(医薬)組成物若しくはワクチン、又はキットの投与の前、同時、又は後に行われる項目49に記載の使用。

51. インビトロ細胞培養又は細胞処理方法であって、(a)細胞をインビトロで提供すること、(b)前記細胞を、項目1から30のいずれかに記載の人工核酸分子、好ましくはRNA、項目31から41のいずれかに記載の(医薬)組成物又はワクチン、又は項目42から43のいずれかに記載のキットと接触させることを含むインビトロ細胞培養又は細胞処理方法。

10

20

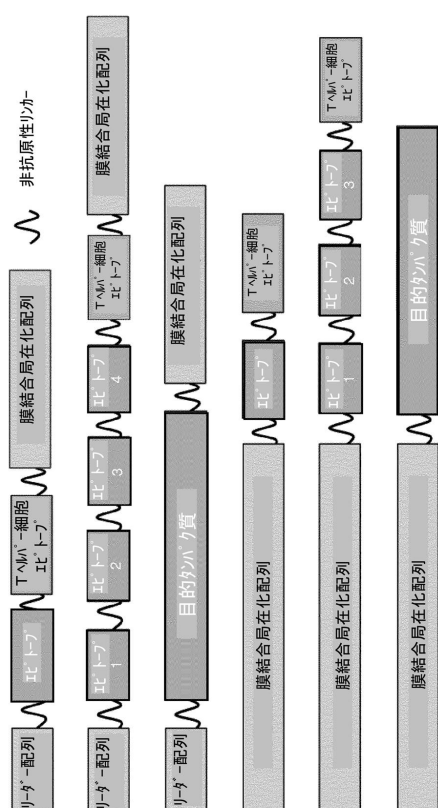
30

40

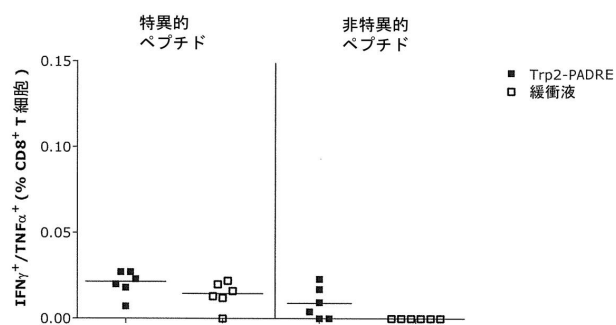
50

【図面】

【図 1】



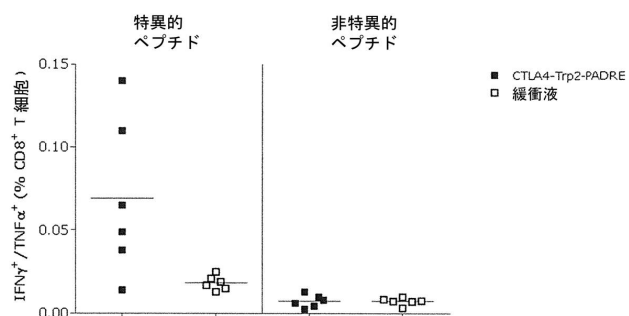
【図 2】



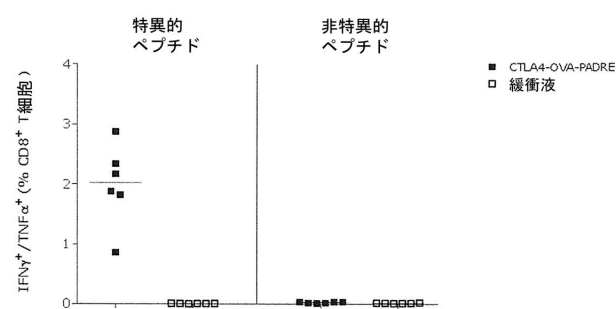
10

20

【圖 3】



【図 4】



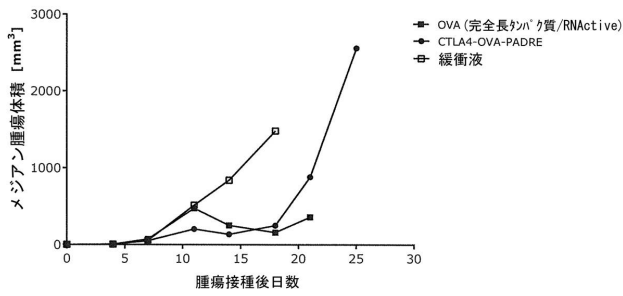
30

40

50

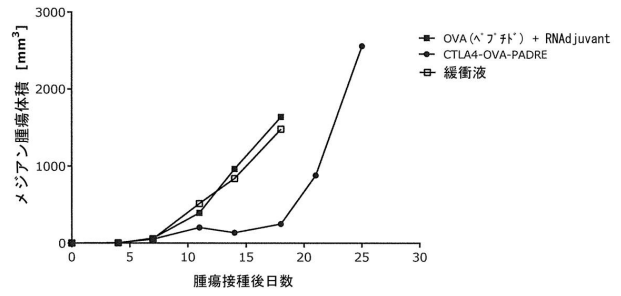
【図 5】

E. G7-OVA担腫瘍マウスのメジアン腫瘍成長



【図 6】

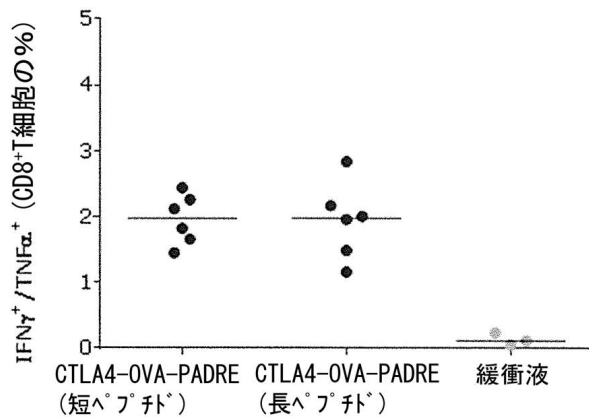
E. G7-OVA担腫瘍マウスのメジアン腫瘍成長



10

【図 7】

SIINFEKLによる刺激



20

【配列表】

202312373900001.xml

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月28日(2023.7.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0581

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0581】

【図1】図1は、MHCクラスI及びII含有細胞コンパートメントへのエピトープ又は抗原のターゲティングを可能にするRNA構築物の一般的な設計を示す。

10

【図2】図2は、PADREによるマウスTrp2エピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8+T細胞の誘導を示す。

【図3】図3は、IRSTepm-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するマウスTrp2エピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8+T細胞の誘導を示す。

【図4】図4は、IRSTepm-(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するオボアルブミンエピトープをコードするRNAによるワクチン接種後のエピトープ特異的CD8+T細胞の誘導を示す。

【図5】図5は、IRSTepm(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するOVAエピトープをコードするRNAによるワクチン接種が、E.G7-OVA担腫瘍マウスにおいて有意な抗腫瘍応答を誘導することを示す。

20

【図6】図6は、IRSTepm(CTLA4)由来のターゲティング配列を有するOVAエピトープをコードするRNAによって誘導される抗腫瘍応答は、対応するペプチドとアジュバントとのワクチン接種に比較して優れている。

【図7】図7は、実施例4の結果を示す図である。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 37/04**A 6 1 P 35/00**

(72)発明者 マリオラ・フォティン＝ムレチェク

ドイツ連邦共和国 7 2 7 0 6 テュービンゲン パウル エアリッヒ シュトラーセ 1 5 キュアバ
ック アーゲー アイピー デパートメント内

(72)発明者 カーチャ・フィードラー

ドイツ連邦共和国 7 2 7 0 6 テュービンゲン パウル エアリッヒ シュトラーセ 1 5 キュアバ
ック アーゲー アイピー デパートメント内

(72)発明者 アレクサンドラ・コヴァルチック

ドイツ連邦共和国 7 2 7 0 6 テュービンゲン パウル エアリッヒ シュトラーセ 1 5 キュアバ
ック アーゲー アイピー デパートメント内

(72)発明者 レジーナ・ハイデンライヒ

ドイツ連邦共和国 7 2 7 0 6 テュービンゲン パウル エアリッヒ シュトラーセ 1 5 キュアバ
ック アーゲー アイピー デパートメント内