

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成23年2月3日(2011.2.3)

【公表番号】特表2003-535824(P2003-535824A)

【公表日】平成15年12月2日(2003.12.2)

【出願番号】特願2001-579836(P2001-579836)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/002 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/008 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/015 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/112 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/118 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/13 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/21 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/23 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/235 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/245 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/29 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/12 Z N A  
 A 6 1 K 39/00 H  
 A 6 1 K 39/002  
 A 6 1 K 39/008  
 A 6 1 K 39/015  
 A 6 1 K 39/02  
 A 6 1 K 39/04  
 A 6 1 K 39/10  
 A 6 1 K 39/112  
 A 6 1 K 39/118  
 A 6 1 K 39/13  
 A 6 1 K 39/20  
 A 6 1 K 39/21  
 A 6 1 K 39/23  
 A 6 1 K 39/235  
 A 6 1 K 39/245  
 A 6 1 K 39/29  
 A 6 1 P 35/00  
 C 0 7 K 16/18

C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	5/00	B

【手続補正書】【提出日】平成22年12月10日(2010.12.10)【手続補正1】【補正対象書類名】明細書【補正対象項目名】特許請求の範囲【補正方法】変更【補正の内容】【特許請求の範囲】

【請求項1】エピトープクラスターであって、該クラスターが、標的に関連した抗原に由来し、該クラスターが、MHC受容体ペプチドが結合する溝に対して既知のもしくは予測される親和性を有する少なくとも2つの配列を含むか、またはコードし、該クラスターが、前記抗原の断片であるエピトープクラスター。

【請求項2】前記標的が、腫瘍性細胞および病原性作用物質からなる群から選択される、請求項1に記載のエピトープクラスター。

【請求項3】前記標的が、ウイルス、細菌または原生動物のような細胞内寄生生物により感染された細胞である、請求項1に記載のエピトープクラスター。

【請求項4】前記病原性作用物質が、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、プリオン、毒素、毒液、およびアレルゲンからなる群から選択される、請求項2に記載のエピトープクラスター。

【請求項5】前記クラスターが、ある長さを有するポリペプチドを含むか、またはコードし、該長さが、少なくとも10個のアミノ酸および/または約75個未満のアミノ酸である、請求項1～4のいずれか1項に記載のエピトープクラスター。

【請求項6】前記抗原が、ある長さを有し、前記クラスターが、ある長さを有するポリペプチドから構成されるか、またはそれをコードし、前記ポリペプチドの前記長さが、前記抗原の長さの約80%、約50%、または約20%未満である、請求項1～4のいずれか1項に記載のエピトープクラスター。

【請求項7】前記抗原が、Melan-A(配列番号1)である、請求項1に記載のエピトープクラスター。

【請求項8】前記クラスターが、配列番号1のアミノ酸31～48、アミノ酸56～69、アミノ酸31～39、アミノ酸56～64、アミノ酸35～43、アミノ酸32～40、アミノ酸27～35、アミノ酸29～37、アミノ酸34～42、アミノ酸61～69、アミノ酸33～41、アミノ酸22～30、アミノ酸99～107、アミノ酸36～44、アミノ酸28～36、アミノ酸87～95、アミノ酸41～49、およびアミノ酸40～48からなる群から選択される配列を含む、請求項7に記載のエピトープクラスター。

【請求項9】前記抗原がNY-ESO-1(配列番号3)である、請求項1に記載のエピトープクラスター。

【請求項10】前記クラスターが、配列番号3のアミノ酸108～116、アミノ酸148～156、アミノ酸159～167、アミノ酸127～135、アミノ酸86～94、アミノ酸132～140、アミノ酸122～130、アミノ酸120～128、アミノ酸115～123、アミノ酸96～104、アミノ酸113～121、アミノ酸91～99、アミノ酸166～174、アミノ酸161～169、アミノ酸157～165、アミノ酸151～159、アミノ酸137～145、アミノ酸79～87、アミノ酸139～147、アミノ酸131～139、アミノ酸87～95、アミノ酸152～160、アミノ酸144～152、アミノ酸129～137、アミノ酸15～23、アミノ酸155～163、アミノ酸154～162、アミノ酸145～153、アミノ酸163～171、ア

ミノ酸 108 ~ 140、アミノ酸 148 ~ 167、アミノ酸 79 ~ 104、アミノ酸 108 ~ 174、アミノ酸 86 ~ 171、およびアミノ酸 144 ~ 171 からなる群から選択される配列を含む、請求項 9 に記載のエピトープクラスター。

【請求項 11】前記 MHC 受容体が、クラス I HLA 受容体およびクラス II HLA 受容体からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のエピトープクラスター。

【請求項 12】免疫原性組成物を取得する方法であって、  
標的細胞に関連した第 1 の抗原に由来するエピトープが、ハウスキーピングプロテアソームが主に活性である細胞中で産生されるハウスキーピングエピトープであることを確認することを含む、前記標的細胞に関連した第 1 の抗原に由来するエピトープを同定する工程、

前記標的細胞に関連した第 2 の抗原に由来する、免疫エピトープを含むエピトープクラスターを同定する工程、

前記ハウスキーピングエピトープと前記エピトープクラスターを免疫原性組成物中に混在させる工程、及び

プロフェッショナル抗原提示細胞集団に前記ハウスキーピングエピトープを提示させるための手段を包含する免疫原性組成物を取得する工程、  
を含む方法。

【請求項 13】前記免疫原性組成物は、プロフェッショナル抗原提示細胞集団に前記免疫エピトープを提示させるようにさらに適合された、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】前記標的細胞が腫瘍性細胞である、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】前記腫瘍性細胞が、白血病、癌腫、リンパ腫、星状細胞腫、肉腫、神経膠腫、網膜芽細胞腫、黒色腫、ウィルムス腫、膀胱癌、乳癌、結腸癌、肝細胞癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、肝臓癌、胃癌、子宮頸癌、精巣癌、腎細胞癌、および脳癌からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】前記第 1 の抗原又は前記第 2 の抗原が、MelanA (MART-1)、gp100 (Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、CEA、RAGE、NY-ESO、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、H-Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン・バーウイルス抗原、EBNA、ヒトパピローマウイルス (HPV) 抗原 E6 および E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、 $\alpha$ -カテニン、CDK4、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、PSCA、CT7、テロメラゼ、43-9F、5T4、791Tgp72、 $\beta$ -フェトプロテイン、 $\beta$ -HCG、BCA225、BTA A、CA125、CA15-3 (CA27.29\BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 (Mac-2 結合性タンパク質/サイクロフィリン C 関連タンパク質)、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、および GA733-2\KSA からなる群から選択される、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 17】前記標的細胞が細胞内寄生生物により感染される、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 18】前記細胞内寄生生物がウイルスである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】前記ウイルスが、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス 1、単純ヘルペスウイルス 2、ヒトヘルペスウイルス 6、水痘帯状疱疹ウイルス、B 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、パピローマウイルス、パルボウイルス B19、ポリオーマウイルス BK、ポリオーマウイルス JC、C 型

肝炎ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）、ヒトT細胞白血病ウイルスI、およびヒトT細胞白血病ウイルスII、ロタウイルス、レオウイルス、ピコルナウイルス、ヘパドナウイルス、アデノウイルス、およびパポバウイルスからなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】前記第1の抗原又は前記第2の抗原が、ウイルス関連抗原である請求項18または19に記載の方法。

【請求項21】前記細胞内寄生生物が、細菌、原生動物、真菌、またはプリオンである、請求項17に記載の方法。

【請求項22】前記細胞内寄生生物が、クラミジア属、リステリア属、サルモネラ属、レジオネラ属、ブルセラ属、コクシエラ属、リケッチア属、ミコバクテリア属、リーシュマニア属、トリパノソーマ属、トキソプラズマ属、およびプラスモディウム属からなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】前記第1の抗原又は前記第2の抗原が、寄生生物関連抗原である、請求項17～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】前記エピトープクラスターが、少なくとも10アミノ酸長のポリペプチドを含むか、またはコードする、請求項12～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】前記ポリペプチドの長さが約75アミノ酸未満である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】前記エピトープクラスターが、前記第2の抗原の長さの約80%未満の長さを有するポリペプチドから構成されるか、またはコードする、請求項12～25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】前記ポリペプチドの長さが、前記第2の抗原の長さの約50%未満である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】前記ポリペプチドの長さが、前記第2の抗原の長さの約20%未満である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】請求項12に記載の方法で取得した免疫原性組成物。

【請求項30】前記第1の抗原又は前記第2の抗原が、MelanA (MART-1)、gp100 (Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、CEA、RAGE、NY-ESO、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、H-Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン・バーウイルス抗原、EBNA、ヒトパピローマウイルス (HPV) 抗原E6およびE7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、        -カテニン、CDK4、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、PSCA、CT7、テロメラゼ、43-9F、5T4、791Tgp72、        -フェトプロテイン、        -HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3 (CA27.29\BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 (Mac-2結合性タンパク質/サイクロフィリンC関連タンパク質)、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、およびGA733-2\KSAからなる群から選択される、請求項29に記載の免疫原性組成物。

【請求項31】前記第1の抗原又は前記第2の抗原が、ウイルス関連抗原である、請求項29に記載の免疫原性組成物。

【請求項32】前記第1の抗原又は前記第2の抗原が、寄生生物関連抗原である、請求項29に記載の免疫原性組成物。

【請求項33】前記エピトープが約6～23アミノ酸長のポリペプチドを含むか、またはコードする、請求項29～32のいずれか1項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 4】前記ポリペプチドが 9 または 10 アミノ酸長である、請求項 3 3 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 5】前記エピトープは核酸を含む、請求項 2 9 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 6】前記エピトープが、合成ポリペプチドを含む、請求項 2 9 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 7】前記免疫原性組成物が、緩衝液、洗浄剤、界面活性剤、抗酸化剤、または還元剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの成分をさらに含む、請求項 2 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 8】前記エピトープが MHC の少なくとも 1 つの対立遺伝子に特異的である、請求項 2 9 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3 9】前記対立遺伝子が、A 2 型をコードする、請求項 3 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 0】前記対立遺伝子が、A 1、A 3、A 1 1、および A 2 4 からなる群から選択される型をコードする、請求項 3 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 1】前記対立遺伝子が、A 2 6、A 2 9、B 7、B 8、B 1 4、B 1 8、B 2 7、B 3 5、B 4 4、B 6 2、B 6 0、および B 5 1 からなる群から選択される型をコードする、請求項 3 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 2】前記第 1 の抗原および前記第 2 の抗原が、同一である、請求項 2 9 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 3】前記ハウスキーピングエピトープが、MHC の第 1 の対立遺伝子に特異的であり、前記免疫エピトープが、MHC の第 2 の対立遺伝子に特異的である、請求項 2 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 4】前記第 1 の対立遺伝子および前記第 2 の対立遺伝子が、同一である、請求項 4 3 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 5】前記第 1 の対立遺伝子および前記第 2 の対立遺伝子が、同一でない、請求項 4 3 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 6】前記エピトープクラスターが、少なくとも 10 アミノ酸の長さを有するポリペプチドを含むか、またはコードする、請求項 2 9 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 7】前記ポリペプチドの長さが、約 60 アミノ酸未満である、請求項 4 6 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 8】前記エピトープクラスターが、前記第 2 の抗原の長さの約 80 % 未満のポリペプチドから構成されるか、またはコードする、請求項 2 9 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4 9】前記ポリペプチドの長さが、前記第 2 の抗原の長さの約 50 % 未満である、請求項 4 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 0】前記ポリペプチドの長さが、前記第 2 の抗原の長さの約 20 % 未満である、請求項 4 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 1】第 2 の標的細胞に関連した第 3 の抗原に由来する第 2 のハウスキーピングエピトープをさらに含む、請求項 2 9 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 2】前記第 1 の抗原、前記第 2 の抗原、および前記第 3 の抗原が同一である、請求項 5 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 3】前記第 1 の抗原、前記第 2 の抗原、および前記第 3 の抗原が同一でない、請求項 5 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 4】前記第 1 の標的細胞と前記第 2 の標的細胞が同一である、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5 5】前記第 1 の標的細胞と前記第 2 の標的細胞が同一でない、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0170

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0170】

本発明の別の態様では、ECRはその絶対長に関して限定され得る。したがってこの定義により、9アミノ酸長エピトープに関する最小クラスターは、10個のアミノ酸残基を含み、そして共通して8個のアミノ酸を伴う2つの重複9アミノ酸長を有する。好ましい実施形態では、クラスターは約15～75アミノ酸長である。さらに好ましい実施形態では、クラスターは約20～60アミノ酸長である。最も好ましい実施形態では、クラスターは約30～40アミノ酸長である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0234

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0234】

実施例3．アルゴリズム的モデリングを用いた予測MHC Iペプチドの溝に結合するペプチドの生成 ヒト癌胎児性抗原前駆物質（CEA）（GENBANKアクセッションP06731）のアミノ酸配列から生成される候補MHC I結合性ペプチド集団をアルゴリズムを用いて作り出した。特定のアルゴリズムは、上述のように、<<<http://134.2.96.221/scripts/hlaserver.dll/EpPredict.htm>>>にて利用可能である。このアルゴリズムがいったんアクセスされると、CEAに関するアミノ酸配列が提供された。次に、所定のエピトープの長さ（10アミノ酸長）および特定MHC対立遺伝子（H2-Db）に関するパラメータが選択された。この後、データは、アルゴリズム的分析のために提出された。得られた結果のデータを第7表に示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0287

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0287】

実施例21～24はすべて、HLA-A2.1により提示される9アミノ酸長エピトープの予測に関連するが、手法は、任意のHLA型、またはエピトープ長に同様に適用可能であり、予測アルゴリズムまたはMHC結合アッセイが利用可能である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0288

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0288】

実施例21．Melan-A/MART-1（配列番号1）

この黒色腫瘍関連抗原（TAA）は、118アミノ酸長である。110の考え得る9アミノ酸長のうち、16個が、SYFPEITHI/Rammenseeアルゴリズムによりスコア16が与えられる（第8表を参照）。これらは、考え得るペプチドの14.5%、およびアミノ酸1個当たり0.136のタンパク質上の平均エピトープ密度を表す。配列番号1のアミノ酸22～49を網羅する12個のこれらの重複は、0.428のクラスターに関するエピトープ密度をもたらし、3.15の上述の比を与える。別の2つの予測エピトープは、配列番号1のアミノ酸56～69と重複し、0.143のクラスターに関するエピトープ密度を与え、ちょうど1.05の比を有し、平均と明らかに異なる。図15を参照

。

## 【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0290

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0290】

B I M A S - N I H / Parker アルゴリズムによる 5 分の解離半減期を有すると予測される 9 アミノ酸長 に分析を制限することにより、たったの 5 つになる（第 9 表を参照）。タンパク質中のエピトープの平均密度はここでは、アミノ酸 1 個当たりわずか 0.042 である。タンパク質の重複ペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸 31 ~ 48 を網羅し、他の 2 つは先述の配列番号 1 の 56 ~ 69 を網羅し、それぞれ 3.93、および 3.40 の比を与える（第 10 表を参照）。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0293

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0293】

実施例 22. S S X - 2 / H O M - M E L - 40（配列番号 2）

この黒色腫瘍関連抗原（TAA）は、188 アミノ酸長である。180 の考え得る 9 アミノ酸長 のうち、11 個が、S Y F P E I T H I / Rammensee アルゴリズムによりスコア 16 が与えられる（第 11 表を参照）。これらは、考え得るペプチドの 6.1%、およびアミノ酸 1 個当たり 0.059 のタンパク質上の平均エピトープ密度を表す。配列番号 2 のアミノ酸 99 ~ 114 を網羅する 3 個のこれらの重複は、0.188 のクラスターに関するエピトープ密度をもたらし、3.18 の上述の比を与える。また、配列番号 2 のアミノ酸 16 ~ 28、57 ~ 67、および 167 ~ 183 にて予測エピトープの重複対が存在し、それぞれ 2.63、3.11、および 2.01 の比を与える。配列番号 2 のアミノ酸 5 ~ 28 を網羅するさらなる予測エピトープクラスターが存在する。3 つのエピトープを含有する配列番号 2 の領域 5 ~ 28 を評価することにより、エピトープ密度 0.125 および比 2.14 が提供される（第 12 表を参照）。

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0294

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0294】

B I M A S - N I H / Parker アルゴリズムによる 5 分の解離半減期を有すると予測される 9 アミノ酸長 に分析を制限することにより、たったの 6 つになる（第 13 表を参照）。タンパク質中のエピトープの平均密度はここでは、アミノ酸 1 個当たりわずか 0.032 である。単一对のみが配列番号 2 の 167 ~ 180 で重複し、4.48 の比を与える。しかしながら、上位のペプチドは、その領域が配列番号 2 のアミノ酸 41 ~ 65 が比が 2.51 であると評価される場合、別の単一予測エピトープに近く、平均値とは実質的な差異を表す（図 16 および第 14 表を参照）。

## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

## 実施例 23 . N Y - E S O ( 配列番号 3 )

この黒色腫瘍関連抗原 ( T A A ) は、180アミノ酸長である。172の考え得る9アミノ酸長のうち、25個が、S Y F P E I T H I / Rammenseeアルゴリズムによりスコア16が与えられる ( 第15表を参照 ) 。上記のM e l a n - Aと同様に、これらは、考え得るペプチドの14.5%、およびアミノ酸1個当たり0.136のタンパク質上の平均エピトープ密度を表す。しかしながら、分布は、全く異なっている。ほぼ半分のタンパク質は、最初の78個のアミノ酸中にまさに1つの予測エピトープを有して空である。高度な重複ペプチドの非常に密接なクラスターが存在していたM e l a n - Aとは異なり、N Y - E S Oでは、重複は、より小さく、タンパク質の残部のほとんどにわたって伸長している。19個の重複ペプチドの1群は、配列番号3のアミノ酸108~174を網羅し、2.04の比をもたらす。別の5個の予測エピトープは、配列番号3の79~104を網羅し、ちょうど1.38の比を提供する ( 第16表を参照 ) 。

## 【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0301

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0301】

B I M A S - N I H / Parkerアルゴリズムによる5分の解離半減期を有すると予測される9アミノ酸長に分析を制限することにより、14個のペプチドを考慮する ( 第17表を参照 ) 。タンパク質中のエピトープの平均密度はここでは、アミノ酸1個当たり0.078である。10重複ペプチドの単一群は、4.59の比で、配列番号3のアミノ酸144~171を網羅することが観察される。14個のペプチドすべてが配列番号3の領域86~171に収まり、さらに2.09倍のタンパク質中のエピトープの平均密度である。このような大きなクラスターが、本発明者が理想とみなすよりも大きいと、全タンパク質を用いて作動させることによる有意な利点をさらに提供する ( 図17および第18表を参照 )

## 【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0306

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0306】

## 実施例 24 . チロシナーゼ ( 配列番号 4 )

この黒色腫瘍関連抗原 ( T A A ) は、529アミノ酸長である。521の考え得る9アミノ酸長のうち、52個が、S Y F P E I T H I / Rammenseeアルゴリズムによりスコア16が与えられる ( 第19表を参照 ) 。上記のM e l a n - Aと同様に、これらは、考え得るペプチドの10%、およびアミノ酸1個当たり0.098のタンパク質上の平均エピトープ密度を表す。それぞれ2.03~4.41の範囲の比を有する、2~13個の予測エピトープをそれぞれ含有する重複ペプチドの5群が存在する。それぞれ1.20~1.85の範囲の比を有する、2~4個の予測エピトープをそれぞれ含有する重複ペプチドのさらなる7群が存在する。上記13個の重複ペプチドを含む、配列番号4の領域444~506における17個のペプチドは、2.20の比を有するクラスターを構成する ( 第20表を参照 ) 。

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0307

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0307】

B I M A S - N I H / Parkerアルゴリズムによる5分の解離半減期を有すると予測される

9 アミノ酸長に分析を制限することにより、28個のペプチドを考慮する（第21表を参照）。この条件下におけるタンパク質中のエピトープの平均密度は、アミノ酸1個当たり0.053である。この密度では、どの重複も2倍を超えるエピトープの平均密度を表す。それぞれ2.22～4.9の範囲の比を有する、2～7個の予測エピトープをそれぞれ含有する重複ペプチドの5群が存在する（第22表を参照）。これらのクラスターのうちたった3つが、2つのアルゴリズムに共通している。これらのクラスターの幾つか（但し、すべてではない）は、それらおよび隣接予測エピトープを含有する領域を評価することによって拡張され得る（図18を参照）。