

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-515831

(P2009-515831A)

(43) 公表日 平成21年4月16日(2009.4.16)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 39/02 (2006.01)	A 61 K 39/02	4 B 02 4
C07K 14/195 (2006.01)	C 07 K 14/195 Z N A	4 B 06 5
A61P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02	4 C 08 5
C07K 16/12 (2006.01)	C 07 K 16/12	4 H 04 5
C12N 1/20 (2006.01)	C 12 N 1/20 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く

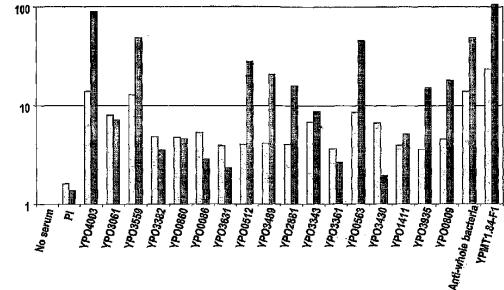
(21) 出願番号	特願2008-537233 (P2008-537233)	(71) 出願人	507238285 ノバルティス ヴァクシinz アンド ダ イアグノスティクス エスアールエル イタリア国 イ-53100 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ, 1
(86) (22) 出願日	平成18年10月25日 (2006.10.25)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月11日 (2008.6.11)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/IB2006/003843	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02007/049155		
(87) 國際公開日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		
(31) 優先権主張番号	60/730,182		
(32) 優先日	平成17年10月25日 (2005.10.25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/817,838		
(32) 優先日	平成18年6月30日 (2006.6.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ペスト菌 (Yersinia pestis) 抗原を含む組成物

(57) 【要約】

特に併用される場合に、予防接種の目的に特に適しているいくつかのペスト菌 (Y. pestis) 抗原が開示される。また、本発明により Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物が提供され、上記組み合わせには、以下からなる群より選択される 2 つ以上 (すなわち、2 個または 3 個全て) の Y. pestis 抗原が含まれる: (1) YPO0512 抗原; (2) YPO0563 抗原; および (3) YPO3489 抗原。これらの 3 つの抗原は「第 1 の抗原のグループ」を形成する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、YPO4003抗原、YPO1604抗原、YPO3489抗原、およびYPO0499抗原からなる群より選択される2つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 2】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、YPO0065抗原、YPO0086抗原、YPO0496抗原、YPO0499抗原、YPO0501抗原、YPO0502抗原、YPO0505抗原、YPO0809抗原、YPO0860抗原、YPO1070抗原、YPO1123抗原、YPO1224抗原、YPO1411抗原、YPO1604抗原、YPO2506抗原、YPO2881抗原、YPO3935抗原、YPO3061抗原、YPO3065抗原、YPO3382抗原、YPO3489抗原、YPO3551抗原、YPO3553抗原、YPO3579抗原、YPO3631抗原、YPO3982抗原、YPO4003抗原、YPO3987抗原、YPO1354抗原、YPO2190抗原、およびYPO3417抗原からなる群より選択される2つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

10

【請求項 3】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0512抗原；(2) YPO0563抗原；および(3) YPO3489抗原からなる群より選択される2つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

20

【請求項 4】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0512抗原；(2) YPO0563抗原；(3) YPO3489抗原；(4) YPO4003抗原；および(5) YPO1604抗原からなる群より選択される2つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 5】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0512抗原；(2) YPO0563抗原；(3) YPO3489抗原；(4) YPO4003抗原；(5) YPO1604抗原；(6) YPO3061抗原；(7) YPO3559抗原；(8) YPO3382抗原；(9) YPO0860抗原；(10) YPO0086抗原；(11) YPO3631抗原；(12) YPO2881抗原；(13) YPO3343抗原；(14) YPO3361抗原；(15) YPO3430抗原；(16) YPO1411抗原；(17) YPO3935抗原；(18) YPO0809抗原；(19) YPO1123抗原；(20) YPO3065抗原；および(21) YPO1070抗原からなる群より1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

30

【請求項 6】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0102抗原；(2) YPO0570抗原；(3) YPO1053抗原；(4) YPO1435抗原；(5) YPO2674抗原；(6) YPO2292抗原；(7) YPO3050抗原；(8) YPO2615抗原；(9) YPO1507抗原；(10) YPO4111抗原；(11) YPO0015抗原；(12) YPO0195抗原；(13) YPO2342抗原；(14) YPO0501抗原；(15) YPO0502抗原；(16) YPO0819抗原；(17) YPO3644抗原；(18) YPO1746抗原；(19) YPO0351抗原；(20) YPO0468抗原；(21) YPO0203抗原；(22) YPO0216抗原；(23) YPO3536抗原；(24) YPO0233抗原；(25) YPO0067抗原；(26) YPO3643抗原；(27) YPO3375抗原；(28) YPO0494抗原；(29) YPO1052抗原；(30) YPO1906抗原；(31) YPO0663抗原；(32) YPO1222抗原；(33) YPO2905抗原；(34) YPO4070抗原；(35) YPPCP1.07抗原；および/または(36) YPMT1.42抗原からなる群より1つ以上の抗原が含ま

40

50

れている、免疫原性組成物。

【請求項 7】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0457 抗原；(2) YPO0514 抗原；(3) YPO0694 抗原；(4) YPO0805 抗原；(5) YPO0982 抗原；(6) YPO1354 抗原；(7) YPO1408 抗原；(8) YPO1792 抗原；(9) YPO2506 抗原；(10) YPO2713 抗原；(11) YPO2950 抗原；(12) YPO3026 抗原；(13) YPO3417 抗原；(14) YPO3551 抗原；(15) YPO3646 抗原；(16) YPO3982 抗原；(17) YPO0065 抗原；(18) YPO0499 抗原；(19) YPO0505 抗原；(20) YPO0500 抗原；(21) YPO050 10
3 抗原；(22) YPO0506 抗原；(23) YPO0508 抗原；(24) YPO0509 抗原；(25) YPO3579 抗原；および／または(26) YPO4040 抗原からなる群より1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 8】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに：(1) YPO0496 抗原；(2) YPO1224 抗原；(3) YPO3553 抗原；(4) YPO3987 抗原；および(5) YPO2190 抗原からなる群より1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 9】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項5のグループから選択される1つ以上の抗原と、請求項6のグループの1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 10】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項5のグループから選択される1つ以上の抗原と、Y. pestis F1 抗原およびV抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 11】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項6のグループから選択される1つ以上の抗原と、Y. pestis F1 抗原およびV抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 12】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項5のグループから選択される1つ以上の抗原、請求項6のグループから選択される1つ以上の抗原と、Y. pestis F1 抗原およびV抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 13】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項5のグループから選択される1つ以上の抗原と、請求項7のグループの1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 14】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項6のグループから選択される1つ以上の抗原と、請求項7のグループの1つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 15】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項7のグループから選択される1つ以上の抗原と、Y. pestis F1 抗原およびV抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 16】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項5のグループから選択される1つ以上の抗原、請求項6のグループから選択される1

10

20

30

30

40

50

つ以上の抗原、請求項 7 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、Y. pestis F 1 抗原および V 抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 17】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項 5 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、請求項 8 のグループの 1 つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 18】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項 6 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、請求項 8 のグループの 1 つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

10

【請求項 19】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせに、請求項 7 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、請求項 8 のグループの 1 つ以上の抗原が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 20】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせに、請求項 8 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、Y. pestis F 1 抗原および V 抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

20

【請求項 21】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項 5 のグループから選択される 1 つ以上の抗原、請求項 6 のグループから選択される 1 つ以上の抗原、請求項 7 のグループから選択される 1 つ以上の抗原、請求項 8 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、Y. pestis F 1 抗原および V 抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 22】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせに、請求項 1 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、Y. pestis F 1 抗原および V 抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

30

【請求項 23】

Y. pestis 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせに、請求項 2 のグループから選択される 1 つ以上の抗原と、Y. pestis F 1 抗原および V 抗原のうちの一方または両方が含まれている、免疫原性組成物。

【請求項 24】

20 個未満の Y. pestis 抗原が含まれている、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

30

【請求項 25】

少なくとも 1 つの前記抗原が融合タンパク質である、請求項 1 から 24 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 26】

少なくとも 2 つの前記抗原が 1 つのポリペプチド鎖として発現される、請求項 1 から 24 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

40

【請求項 27】

前記組成物に 1 つ以上の免疫調節剤が含まれている、請求項 1 から 26 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 28】

(i) 免疫原として、(ii) 治療における、および / または (iii) 哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1) YPO0512 抗原；(2) YPO0563 抗原；(3) YPO3489 抗原；(4) YPO4003 抗原；(5) YPO1604 抗原；(6) YPO3061 抗原；(7) YPO3559 抗原；(8) YPO3382 抗原；(9) YPO0860 抗原；(10) YPO0086 抗原；

50

原；(11)YPO3631抗原；(12)YPO2881抗原；(13)YPO3343抗原；(14)YPO3361抗原；(15)YPO3430抗原；(16)YPO1411抗原；(17)YPO3935抗原；(18)YPO0809抗原；(19)YPO1123抗原；(20)YPO3065抗原；および／または(21)YPO1070抗原のうちの1つ以上。

【請求項29】

哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1)YPO0512抗原；(2)YPO0563抗原；(3)YPO3489抗原；(4)YPO4003抗原；(5)YPO1604抗原；(6)YPO3061抗原；(7)YPO3559抗原；(8)YPO3382抗原；(9)YPO0860抗原；(10)YPO0086抗原；(11)YPO3631抗原；(12)YPO2881抗原；(13)YPO3343抗原；(14)YPO3361抗原；(15)YPO3430抗原；(16)YPO1411抗原；(17)YPO3935抗原；(18)YPO0809抗原；(19)YPO1123抗原；(20)YPO3065抗原；および／または(21)YPO1070抗原のうちの1つ以上の使用。

10

【請求項30】

(i)免疫原として、(ii)治療における、および／または(iii)哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1)YPO0102抗原；(2)YPO0570抗原；(3)YPO1053抗原；(4)YPO1435抗原；(5)YPO2674抗原；(6)YPO2292抗原；(7)YPO3050抗原；(8)YPO2615抗原；(9)YPO1507抗原；(10)YPO4111抗原；(11)YPO0015抗原；(12)YPO0195抗原；(13)YPO2342抗原；(14)YPO0501抗原；(15)YPO0502抗原；(16)YPO0819抗原；(17)YPO3644抗原；(18)YPO1746抗原；(19)YPO0351抗原；(20)YPO0468抗原；(21)YPO0203抗原；(22)YPO0216抗原；(23)YPO3536抗原；(24)YPO0233抗原；(25)YPO0067抗原；(26)YPO3643抗原；(27)YPO3375抗原；(28)YPO0494抗原；(29)YPO1052抗原；(30)YPO1906抗原；(31)YPO0663抗原；(32)YPO1222抗原；(33)YPO2905抗原；(34)YPO4070抗原；(35)YPPCP1.07抗原；および／または(36)YPMT1.42抗原のうちの1つ以上。

20

30

【請求項31】

哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1)YPO0102抗原；(2)YPO0570抗原；(3)YPO1053抗原；(4)YPO1435抗原；(5)YPO2674抗原；(6)YPO2292抗原；(7)YPO3050抗原；(8)YPO2615抗原；(9)YPO1507抗原；(10)YPO4111抗原；(11)YPO0015抗原；(12)YPO0195抗原；(13)YPO2342抗原；(14)YPO0501抗原；(15)YPO0502抗原；(16)YPO0819抗原；(17)YPO3644抗原；(18)YPO1746抗原；(19)YPO0351抗原；(20)YPO0468抗原；(21)YPO0203抗原；(22)YPO0216抗原；(23)YPO3536抗原；(24)YPO0233抗原；(25)YPO0067抗原；(26)YPO3643抗原；(27)YPO3375抗原；(28)YPO0494抗原；(29)YPO1052抗原；(30)YPO1906抗原；(31)YPO0663抗原；(32)YPO1222抗原；(33)YPO2905抗原；(34)YPO4070抗原；(35)YPPCP1.07抗原；および／または(36)YPMT1.42抗原のうちの1つ以上の使用。

40

【請求項32】

(i)免疫原として、(ii)治療における、および／または(iii)哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1)YPO0457抗原；(2)YPO0514抗原；(3)YPO0694抗原；(4)YPO0805

50

抗原；(5) YPO0982抗原；(6) YPO1354抗原；(7) YPO1408抗原；(8) YPO1792抗原；(9) YPO2506抗原；(10) YPO2713抗原；(11) YPO2950抗原；(12) YPO3026抗原；(13) YPO3417抗原；(14) YPO3551抗原；(15) YPO3646抗原；(16) YPO3982抗原；(17) YPO0065抗原；(18) YPO0499抗原；(19) YPO0505抗原；(20) YPO0500抗原；(21) YPO0503抗原；(22) YPO0506抗原；(23) YPO0508抗原；(24) YPO0509抗原；(25) YPO3579抗原；および／または(26) YPO4040抗原のうちの1つ以上。

【請求項33】

哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1) YPO0457抗原；(2) YPO0514抗原；(3) YPO0694抗原；(4) YPO0805抗原；(5) YPO0982抗原；(6) YPO1354抗原；(7) YPO1408抗原；(8) YPO1792抗原；(9) YPO2506抗原；(10) YPO2713抗原；(11) YPO2950抗原；(12) YPO3026抗原；(13) YPO3417抗原；(14) YPO3551抗原；(15) YPO3646抗原；(16) YPO3982抗原；(17) YPO0065抗原；(18) YPO0499抗原；(19) YPO0505抗原；(20) YPO0500抗原；(21) YPO0503抗原；(22) YPO0506抗原；(23) YPO0508抗原；(24) YPO0509抗原；(25) YPO3579抗原；および／または(26) YPO4040抗原のうちの1つ以上の使用。

10

20

20

30

40

50

【請求項34】

(i) 免疫原として、(ii) 治療における、および／または(iii) 哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1) YPO0496抗原；(2) YPO1224抗原；(3) YPO3553抗原；(4) YPO3987抗原；および／または(5) YPO2190抗原のうちの1つ以上。

【請求項35】

哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1) YPO0496抗原；(2) YPO1224抗原；(3) YPO3553抗原；(4) YPO3987抗原；および／または(5) YPO2190抗原のうちの1つ以上の使用。

30

【請求項36】

請求項1から27のいずれか1項に記載の組成物の有効量を投与する工程が含まれる、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための方法。

【請求項37】

免疫原として使用される、染色体によってコードされるY. pestisタンパク質。

【請求項38】

治療において使用される、請求項1から8のいずれか1項に列挙された抗原に特異的な抗体。

【請求項39】

請求項1から8のいずれか1項に列挙された抗原をコードする遺伝子のうちの1つ以上の発現がノックアウトされている、Y. pestis細菌。

40

【請求項40】

YPO1025、YPO1121、YPO1122、YPO1123、YPO1124、および／またはYPO1125の発現がノックアウトされている、Y. pestis細菌。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書中で引用される全ての文献はそれらの全体が引用により組み入れられる。

【0002】

(政府による支援)

本発明は、全体または一部が、米国の国立アレルギー感染病研究所 (U.S. National Institute of Allergy and Infectious Disease) による助成金番号 1U01 A156513-01 によって支援された。米国政府は本発明において一定の権利を有し得る。

【0003】

(技術分野)

本発明は、免疫学およびワクチン接種 (vaccinology) の分野にある。具体的には、本発明はペスト菌 (*Yersinia pestis*) 由来の抗原と、予防接種におけるそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

ヒトのペストには3種類の明らかになっている形態：腺ペスト、敗血症ペスト、および肺ペストがある。全てが *Yersinia pestis* 細菌 (*Pasteurella pestis*、*Bacterium pestis*、および *Pestisella pestis* としても知られている) によって引き起こされる。*Y. pestis* は、オーストラリアを除く世界中の全ての大陸上で流行しており [1]、毎年およそ 1700 のペストの症例が生じている。これは、グラム陰性、非運動性の好気性細桿菌である。

20

【0005】

腺ペストは最も一般的な疾患の形態であり、感染した動物に先についていたノミに噛まれた後に起こる。最初の感染部位から、細菌は広まって、リンパ節に流れ、リンパ節は腫れ、腫脹を起こす。

【0006】

敗血症ペストは、腫脹の発症を伴わずに、菌血症が存在する場合に起こり、体温の上昇、悪寒、頭痛、倦怠感、および胃腸障害を特徴とする。これらの症状の広汎性の性質の理由から、ペストの診断は、多くの場合に遅れ、そして、医学的介入が行われてもなお、患者のうちの 50% が、おそらくは全身性炎症反応症候群の誘導の結果として、死亡する。

30

【0007】

最も心配されるペストの形態は、肺炎を引き起こす肺胞腔のコロニー形成が存在する場合に起こり、肺ペストを生じる。肺ペストは、咳によって生じた細菌を含む飛沫（これは、感染しやすい個体によって吸い込まれ得る）によって広まる。この疾患の肺形態は、この疾患が発症する早さ（1～3日）、感染した個体における高い死亡率（約 100%）、および人から人への疾患の迅速な拡散の理由から恐れられている。

【0008】

肺ペストの高い感染性と死亡率の理由から、*Y. pestis* は、生物学的脅威となる可能性がある物質であると考えられている（非特許文献 1）[2]。

【0009】

米国で認可されている唯一のペストワクチンは「U.S.P.ワクチン」であるホルムアルdehyドで死滅させられた *Y. pestis* の調製物であるが、これはもう生産されていない。このワクチンは、種となる免疫原として F1 被膜タンパク質に依存している。これは皮下でのチャレンジに対しては有効であると示されているが、エアロゾルでのチャレンジに対する有効性はなく [3]、そして不快な副作用が報告されている。このワクチンは、*Y. pestis* の F1- 变異体に対しても防御することができない。*Y. pestis* の F1- 变異体は、齧歯類においても同様に伝染力が高く [4, 5]、そして少なくとも 1 人の犠牲者から単離されている [6]。

40

【0010】

より最近の研究は、組み換え体であるサブユニットワクチンに焦点が集まっている。精製された、または組み換え体 F1 抗原は、腺ペストと肺ペストの両方に対する防御を付与し得る [7]。なぜなら、V 抗原であり得るからである [8]。V 抗原は細胞表面上で見

50

られ、そして良好な *Y. pestis* の伝染に不可欠なマクロファージの活性化のプロックに関与している [1] IL-10 の合成の誘導に関係している。組み換え体 V 抗原は、F1⁺ 株と F1⁻ 株のいずれによる非経口チャレンジおよびエアロゾルチャレンジに対しても防御を付与することが示されている [8]。F1 抗原と V 抗原の両方を含む完全な組み換え体サブユニットワクチンは、経皮的予防接種用および皮内予防接種用のいずれかのコレラ毒素とともに処方されている [9]。このワクチンの 3 回の予防接種によって、動物は、伝染力の高い *Y. pestis* が低用量で注射されたチャレンジから防御された。同じ F1 / V の組み合わせが水酸化アルミニウムでアジュvant 化されており、これにより、様々な遺伝的背景のマウス株においてエアロゾルチャレンジに対する良好な防御が付与された [10]。重要なことは、防御は 1 用量のこのワクチンの後に得られたが、必要な用量は、2 ヶ月以上にわたって生じさせることが必要な V 抗原に対する高く、そして防御性の抗体力値である [11]。ヒトにおいて安全に使用されるためには、参考文献 12 は、V 抗原が、免疫調節特性を低下させるためにアミノ酸残基 271 から 300 を欠失させないように変更されるべきであることを示唆している。

10

【0011】

これらの研究は、ヒトで使用される組換え体 *Y. pestis* タンパク質をベースとする有効なサブユニットワクチンの開発が実現可能であることを示している。

【0012】

F1 抗原と V 抗原は、予防用ワクチンに含められることが期待される候補であるが、これらは、この病原体に対する防御性の抗原であることが知られているにすぎず、これらの抗原が単独でヒトに十分な防御を与えられるかどうか、またはこれらが免疫療法用のワクチンにおいて有用であるかどうかは不明である。実際、ヒトでの F1 に対する応答のばらつきが報告されている（非特許文献 2）[13]。参考文献 14 は、ペストに対する最適なワクチンには、F1 に加えて、不可欠な毒性因子が免疫原として含まれるべきであることを示唆している。さらに、自然界に存在している F1⁻ 株は同様に伝染性であるようであり、現在の技術を用いて、そのような株を操作することは容易であり [5]、それにより、何らかの F1 をベースとする免疫がバイパスされる。加えて、*Y. pestis* の LcrV 遺伝子の、*Y. pseudotuberculosis* または *Y. enterocolitidis* の LcrV 遺伝子での置換が心配される。なぜなら、これらの異なる種間には少し交差防御が存在するからである [15]。したがって、2 倍の F1 / V ワクチンは、生物テロに対して使用するには不適切である。

20

【非特許文献 1】Inglesby ら、Jama 2001 283: 2281-90

【非特許文献 2】Marshall ら、J Infect Dis 1974 129: S26-29

【非特許文献 3】Worsham ら、Contrib Microbiol Immunol 13:325-328

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、*Yersinia* に対する予防接種に使用される F1 抗原および V 抗原に代わるもの同定すること、そして特に、全ての起こりうる変異体および操作された株に対する広く防御性の多価ワクチンの開発が依然として必要である [2]。

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

（発明の開示）

発明者らは、効果的な *Y. pestis* ワクチンにはいくつかの抗原性成分が必要であり、これらの成分には F1 抗原または V 抗原が含まれる場合も、また含まれない場合もあると考えている。

【0015】

これを考慮して、彼らは、特に併用される場合に、予防接種の目的に特に適している様々な表面に露出している *Y. pestis* 抗原を同定した。参考文献 16（毒性の強い株 CO92）、17（毒性の強い株 KIM）、および 18（非病原性株 91001）のゲノ

50

ム配列の公開に基づいてこれらのタンパク質の存在が想定されているが、それらの免疫原性の使用は開示されていない。抗原は細菌表面上に露出しており、「表面削り (surface shaving)」技術を使用するか、またはインサイチュで標識された細胞表面の *Y. pestis* タンパク質（例えば、ビオチニル化による）を検出することによって、同定されている。

【 0 0 1 6 】

したがって、本発明により Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物が提供され、上記組み合わせには、以下からなる群より選択される 2 つ以上（すなわち、2 個または 3 個全て）の Y. pestis 抗原が含まれる：（1）YPO0512 抗原；（2）YPO0563 抗原；および（3）YPO3489 抗原。これらの 3 つの抗原は「第 1 の抗原のグループ」を形成する。

【 0 0 1 7 】

本発明によってはまた、Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、以下からなる群より選択される2つ以上（すなわち、2個、3個、4個、または5個全て）のY. pestis 抗原が含まれる：（1）YPO0512抗原；（2）YPO0563抗原；（3）YPO3489抗原；（4）YPO4003抗原；および（5）YPO1604抗原。これらの5つの抗原は「第2の抗原のグループ」を形成し、これには、第1の抗原のグループの3つの抗原が含まれる。

〔 0 0 1 8 〕

本発明によってはまた、Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、以下からなる群から 1 つ以上（すなわち、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、または 21 個全て）の Y. pestis 抗原が含まれる：（1）YPO0512 抗原；（2）YPO0563 抗原；（3）YPO3489 抗原；（4）YPO4003 抗原；（5）YPO1604 抗原；（6）YPO3061 抗原；（7）YPO3559 抗原；（8）YPO3382 抗原；（9）YPO0860 抗原；（10）YPO0086 抗原；（11）YPO3631 抗原；（12）YPO2881 抗原；（13）YPO3343 抗原；（14）YPO3361 抗原；（15）YPO3430 抗原；（16）YPO1411 抗原；（17）YPO3935 抗原；（18）YPO0809 抗原；（19）YPO1123 抗原；（20）YPO3065 抗原；および（21）YPO1070 抗原。これらの 21 個の抗原は「第 3 の抗原のグループ」を形成し、これには、第 2 の抗原のグループの 5 個の抗原が含まれる。

〔 0 0 1 9 〕

34) YPO4070抗原；(35) YPPCP1.07抗原；および(36) YPM1.42抗原。これらの36個の抗原は「第4の抗原のグループ」を形成し、これは、第1、第2、または第3の抗原のグループとは重複しない。

【0020】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て）のY. pestis抗原（好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる）と、第4の抗原のグループの1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て）のY. pestis抗原が含まれる。

10

【0021】

生物学的機能がわかっている、および生物学的機能が不明である他のY. pestis抗原の免疫原性は、第1の抗原のグループおよび/または第2の抗原のグループおよび/または第3の抗原のグループおよび/または第4の抗原のグループのいずれかによる1つ以上のY. pestis抗原との組み合わせによって改善され得る。生物学的機能がわかっている、および生物学的機能が不明であるそのような他のY. pestis抗原には、F1抗原および/またはV抗原が含まれる。これらの2つの抗原は「第5の抗原基」を形成する。

20

【0022】

したがって、本発明により、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物が提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て）のY. pestis抗原（好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる）と、第5の抗原のグループによる1個または2個のY. pestis抗原が含まれる。

30

【0023】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第4の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て）のY. pestis抗原と、第5の抗原のグループによる1個または2個のY. pestis抗原が含まれる。

40

【0024】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て）のY. pestis抗原（好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる）、第4の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て）のY. pestis

50

抗原と、第5の抗原のグループによる1個または2個のY. pestis抗原が含まれる。

【0025】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、以下からなる群より選択される1つ以上の（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て）Y. pestis抗原が含まれる：（1）YPO0457抗原；（2）YPO0514抗原；（3）YPO0694抗原；（4）YPO0805抗原；（5）YPO0982抗原；（6）YPO1354抗原；（7）YPO1408抗原；（8）YPO1792抗原；（9）YPO2506抗原；（10）YPO2713抗原；（11）YPO2950抗原；（12）YPO3026抗原；（13）YPO3417抗原；（14）YPO3551抗原；（15）YPO3646抗原；（16）YPO3982抗原；（17）YPO0065抗原；（18）YPO0499抗原；（19）YPO0505抗原；（20）YPO0500抗原；（21）YPO0503抗原；（22）YPO0506抗原；（23）YPO0508抗原；（24）YPO0509抗原；（25）YPO3579抗原；および（26）YPO4040抗原。これらの26個の抗原は「第6の抗原のグループ」を形成し、これは、第1、第2、第3、第4、または第5の抗原のグループとは重複しない。

10

20

30

40

【0026】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個）のY. pestis抗原（好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる）と、第6の抗原のグループの1つ以上の（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て）Y. pestis抗原が含まれる。

30

【0027】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第4の抗原のグループの1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て）のY. pestis抗原と、第6の抗原のグループの1つ以上の（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て）Y. pestis抗原が含まれる。

40

【0028】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第6の抗原のグループから選択される1つ以上の（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て）Y. pestis抗原と、第5の抗原のグループによる1個または2個のY. pestis抗原が含まれる。

50

【0029】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、

2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て)のY. pestis抗原(好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる)、第4の抗原のグループから選択される1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て)のY. pestis抗原、第5の抗原のグループによる1個または2個のY. pestis抗原と、第6の抗原のグループから選択される1つ以上の(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て)Y. pestis抗原が含まれる。

【0030】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、以下からなる群より1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て)のY. pestis抗原が含まれる：(1) YPO0496抗原；(2) YPO1224抗原；(3) YPO3553抗原；(4) YPO3987抗原；および(5) YPO2190抗原。これらの5個の抗原は「第7の抗原のグループ」を形成し、これは、第1、第2、第3、第4、第5、または第6の抗原のグループと重複しない。

【0031】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て)のY. pestis抗原(好ましくは、第2のグループによる抗原が含まれ、そしてより好ましくは第1の抗原のグループによる抗原が含まれる)と、第7の抗原のグループの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て)のY. pestis抗原が含まれる。

【0032】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第4の抗原のグループから選択される1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て)のY. pestis抗原と、第7の抗原のグループの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て)のY. pestis抗原が含まれる。

【0033】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第5の抗原のグループから選択される1個または2個のY. pestis抗原と、第7の抗原のグループの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て)のY. pestis抗原が含まれる。

【0034】

本発明によってはまた、Y. pestis抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第6の抗原のグループから選択される1つ以上の(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て)Y. pestis抗原と、第7の抗原のグループの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て)のY. pestis

10

20

30

40

50

抗原が含まれる。

【0035】

本発明によってはまた、Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、または21個全て）のY. pestis 抗原（好ましくは、第2のグループによる抗原、より好ましくは、第1の抗原のグループからの抗原が含まれることが好ましい）、第4の抗原のグループから選択される1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、または36個全て）のY. pestis 抗原、第5の抗原のグループから1個または2個のY. pestis 抗原、第6の抗原のグループから選択される1つ以上の（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または26個全て）Y. pestis 抗原と、第7の抗原のグループの1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個全て）のY. pestis 抗原が含まれる。本発明によってはまた、Y. pestis 抗原の組み合わせを含む組成物も提供され、上記組み合わせには、第3の抗原のグループからa抗原、第4の抗原のグループからb抗原、そして第5の抗原のグループからc抗原が含まれる。ここでは、aは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21から選択され；bは、0、1、2、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、31、32、33、34、35、または36から選択され；そしてcは、0、1、または2から選択される；ただし、a+b+cは少なくとも2（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）である。好ましくは、aは0ではない。好ましくは、cは0ではない。

【0036】

そのような組成物には、状況に応じて、第6の抗原のグループからd抗原が含まれる。ここでは、dは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、または26から選択される；ただし、a+b+c+dは、少なくとも2（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）である。好ましくは、aは0ではない。好ましくは、cは0ではない。

【0037】

そのような組成物には、状況に応じて、第7の抗原のグループによるe抗原が含まれる。ここでは、eは、0、1、2、3、4、または5から選択される；ただし、a+b+c+d+eは、少なくとも2（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）である。好ましくは、aは0ではない。好ましくは、cは0ではない。

【0038】

上記組成物には、第1、第2、第3、第4、第5、または第6の抗原のグループのいずれのメンバーでもない、さらなるY. pestis 抗原も含まれ得る。例えば、組成物には、ペストシン（pesticin）（YP CPCP1.05c）、W抗原、pH6抗原（YPO1303）、FeまたはMnスーパーオキシドジスムターゼ（Fe YPO2386；Mn YPO4061）、YOP抗原（例えば、YP CD1.34c）、鉄調節膜タンパク質（iron regulated membrane protein）（例えば、YPO1313）、マウス毒素（YPM T1.74）、ヘミン貯蔵タンパク質（例えば、YPO0281）などが含まれ得る。好ましくは、本発明の組成物にはさらに、参考文献19に記載されるようにOppA抗原（YPO2182）が含まれ得る。

【0039】

本発明の組成物の中に見ることができるY. pestis抗原の数には上限がある。好みしくは、本発明の組成物中のY. pestis抗原の数は、20未満（例えば、19未満、18未満、17未満、16未満、15未満、14未満、13未満、12未満、11未満、10未満、9未満、8未満、7未満、6未満、5未満、4未満、または3未満）である。具体的には、本発明の組成物中のY. pestis抗原の数は、6未満、5未満、または4未満が好みしい。

【0040】

第3の抗原のグループから選択される好みしい抗原は、第2の抗原のグループに含まれるものであり、そして第2の抗原のグループから選択される好みしい抗原は、第1の抗原のグループに含まれるものである。10

【0041】

本発明の好みしい組成物には、YPO0499抗原、YPO1604抗原、YPO3489抗原、およびYPO4003抗原のうちの1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、または4個全て）が含まれ得る。

【0042】

さらに好みしい本発明の組成物には、YPO0065抗原、YPO0086抗原、YPO0496抗原、YPO0499抗原、YPO0501抗原、YPO0502抗原、YPO0505抗原、YPO0809抗原、YPO0860抗原、YPO1070抗原、YPO1123抗原、YPO1224抗原、YPO1411抗原、YPO1604抗原、YPO2506抗原、YPO2881抗原、YPO3935抗原、YPO3061抗原、YPO3065抗原、YPO3382抗原、YPO3489抗原、YPO3551抗原、YPO3553抗原、YPO3579抗原、YPO3631抗原、YPO3982抗原、YPO4003抗原、YPO3987抗原、YPO1354抗原、YPO2190抗原、およびYPO3417抗原のうちの1つ以上（すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、または31個全て）が含まれ得る。20

【0043】

さらに好みしい本発明の組成物には、YPO0468抗原(DnaK)、YPO0351抗原(GroEL)、YPO0203抗原(EF-Tu)、およびYPO1222抗原(OmpC)のうちの1つ以上が含まれ得る。組成物にはまた、状況に応じて、YPO1792抗原(F1hE)が含まれ得る。30

【0044】

第1の抗原のグループ

(1) YPO0512

「YPO0512」の配列は、「推定のリボタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120843を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0512のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号1として示される。さらに、YPO0512は3型分泌機構(Type Three Secretion System(3TSS))の一部を形成すると仮定される。40

【0045】

本発明と共に使用される好みしいYPO0512タンパク質には、(a)配列番号1に対して50%またはそれ以上（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上）の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号1の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上）であるアミ

ノ酸配列が含まれる。これらのYPO0512タンパク質には、配列番号1の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号1に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号1のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0046】

(2) YPO0563

「YPO0563」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120891を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0563のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号3として示される。このタンパク質は、推定の被輸出タンパク質(exported)であり、さらに、分泌モニター前駆体(Secretion Monitor Precursor)(SecM)タンパク質であると仮定される。

10

【0047】

本発明と共に使用される好ましいYPO0563タンパク質には、(a)配列番号3に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号3の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0563タンパク質には、配列番号3の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号3に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号3のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0048】

(3) YPO3489

「YPO3489」配列は、「リポタンパク質N1pI」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123635を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3489のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号17として示される。

30

【0049】

本発明と共に使用される好ましいYPO3489タンパク質には、(a)配列番号17に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号17の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3489タンパク質には、配列番号17の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号17に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号17のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。

40

50

上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0050】

第2の抗原のグループ

(4) YPO4003

「YPO4003」配列は、「ペリプラズムジペプチド輸送タンパク質 (periplasmic dipeptide transport protein)」と参考文献16に注釈が付けられており (GI: 16124128を参照のこと)、dppAとしても知られている。参考の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO4003のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号21として示される。

10

【0051】

本発明と共に使用される好ましいYPO4003タンパク質には、(a)配列番号21に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号21の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO4003タンパク質には、配列番号21の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号21に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号21のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0052】

(5) YPO1604

「YPO1604」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている (GI: 16121872を参照のこと)。参考の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1604のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号9として示される。このタンパク質は推定の被輸出タンパク質であると本明細書中で仮定される。

30

【0053】

本発明と共に使用される好ましいYPO1604タンパク質には、(a)配列番号9に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号9の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1604タンパク質には、配列番号9の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号9に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号9のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【0054】

第3の抗原のグループ

50

(6) YPO3061

「YPO3061」配列は、「リポタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられており(GI:16123238を参照のこと)、nlpBとしても知られている。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3061のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号11として示される。

【0055】

本発明と共に使用される好ましいYPO3061タンパク質には、(a)配列番号11に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号11の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3061タンパク質には、配列番号11の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号11に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号11のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

20

【0056】

(7) YPO3559

「YPO3559」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123703を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3559のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号18として示される。

30

【0057】

本発明と共に使用される好ましいYPO3559タンパク質には、(a)配列番号18に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号18の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3559タンパク質には、配列番号18の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号18に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号18のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【0058】

(8) YPO3382

「YPO3382」配列は、「グローバルなストレス要求タンパク質(globa1 stress requirement protein)GsrA」と参考文献16に注釈が付けられており(GI:16123531を参照のこと)、htrAまたはdegPとしても知られている。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3382のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号15として示され

50

る。

【0059】

本発明と共に使用される好ましいYPO3382タンパク質には、(a)配列番号15に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号15の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3382タンパク質には、配列番号15の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号15に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号15のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0060】

(9) YPO0860

「YPO0860」配列は、「糖結合ペリプラズムタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121168を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0860のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号5として示される。

20

【0061】

本発明と共に使用される好ましいYPO0860タンパク質には、(a)配列番号5に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号5の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0860タンパク質には、配列番号5の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号5に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号5のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0062】

(10) YPO0086

「YPO0086」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120437を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0086のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号2として示される。このタンパク質は推定の被輸出タンパク質であると本明細書中で仮定される。

40

【0063】

本発明と共に使用される好ましいYPO0086タンパク質には、(a)配列番号2に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または

50

(b) 配列番号2の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0086タンパク質には、配列番号2の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号2に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号2のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0064】

(11) YPO3631

「YPO3631」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123773を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3631のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号19として示される。このタンパク質は推定の被輸出タンパク質であると本明細書中で仮定される。

【0065】

本発明と共に使用される好ましいYPO3631タンパク質には、(a)配列番号19に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号19の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3631タンパク質には、配列番号19の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号19に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号19のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0066】

(12) YPO2881

「YPO2881」配列は、「推定の線毛生合成タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123073を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2881のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号10として示される。

30

【0067】

本発明と共に使用される好ましいYPO2881タンパク質には、(a)配列番号10に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号10の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2881タンパク質には、配列番号10の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号10に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号10のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3

40

50

個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0068】

(13) YPO3343

「YPO3343」配列は、「予想される細胞外溶質結合タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123493を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3343のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号13として示される。

10

【0069】

本発明と共に使用される好ましいYPO3343タンパク質には、(a)配列番号13に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号13の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3343タンパク質には、配列番号13の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号13に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号13のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0070】

(14) YPO3361

「YPO3361」配列は、「4-ジホスホシチジル-2C-メチル-D-エリスリトールシンターゼ」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123511を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3361のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号14として示される。

30

【0071】

本発明と共に使用される好ましいYPO3361タンパク質には、(a)配列番号14に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号14の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3361タンパク質には、配列番号14の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号14に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号14のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【0072】

50

(15) YPO3430

「YPO3430」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123579を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3430のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号16として示される。

【0073】

本発明と共に使用される好ましいYPO3430タンパク質には、(a)配列番号16に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号16の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3430タンパク質には、配列番号16の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号16に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号16のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0074】

(16) YPO1411

「YPO1411」配列は、「推定の外膜ポリンCタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121691を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1411のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号8として示される。

【0075】

本発明と共に使用される好ましいYPO1411タンパク質には、(a)配列番号8に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号8の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1411タンパク質には、配列番号8の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号8に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号8のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0076】

(17) YPO3935

「YPO3935」配列は、「膜タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16124063を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3935のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号20として示される。

【0077】

本発明と共に使用される好ましいYPO3935タンパク質には、(a)配列番号20

10

20

30

40

40

50

に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 20 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO3935 タンパク質には、配列番号 20 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 20 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 20 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【 0078 】

(18) YPO0809

「 YPO0809 」配列は、「一般的な分泌経路のタンパク質 K (general secretion pathway protein K) 」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16121121 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y. pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO0809 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 4 として示される。

20

【 0079 】

本発明と共に使用される好ましい YPO0809 タンパク質には、 (a) 配列番号 4 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 4 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO0809 タンパク質には、配列番号 4 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 4 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 4 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【 0080 】

(19) YPO1123

「 YPO1123 」配列は、「 TolA コリシン輸入膜タンパク質 (TolA colicin import membrane protein) 」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16121423 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y. pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO1123 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 7 として示される。

40

【 0081 】

本発明と共に使用される好ましい YPO1123 タンパク質には、 (a) 配列番号 7 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 7 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 7 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 7 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

50

0、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1123タンパク質には、配列番号7の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号7に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号7のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0082】

(20) YPO3065

10

「YPO3065」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123242を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3065のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号12として示される。

【0083】

本発明と共に使用される好ましいYPO3065タンパク質には、(a)配列番号12に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号12の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3065タンパク質には、配列番号12の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号12に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号12のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

30

【0084】

(21) YPO1070

「YPO1070」配列は、「推定のリポタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられており(GI:16121371を参照のこと)、rcsFとしても知られている。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1070のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号6として示される。

40

【0085】

本発明と共に使用される好ましいYPO1070タンパク質には、(a)配列番号6に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号6の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1070タンパク質には、配列番号6の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号6に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号6のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミ

50

ノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0086】

第4の抗原のグループ

(1) YPO0102

「YPO0102」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120449を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0102のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号44として示される。

【0087】

本発明と共に使用される好ましいYPO0102タンパク質には、(a)配列番号44に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号44の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0102タンパク質には、配列番号44の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号44に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号44のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0088】

(2) YPO0570

「YPO0570」配列は、「推定の膜タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120899を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0570のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号35として示される。

【0089】

本発明と共に使用される好ましいYPO0570タンパク質には、(a)配列番号35に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号35の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0570タンパク質には、配列番号35の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号35に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号35のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0090】

(3) YPO1053

「YPO1053」配列は、「陽イオン性の19kDaの外膜タンパク質前駆体」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16121353を参照のこと)。参照の目

50

的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1053のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号33として示される。このタンパク質は、タンパク質のOmpHファミリーのメンバーであると本明細書中で仮定される。

【0091】

本発明と共に使用される好ましいYPO1053タンパク質には、(a)配列番号33に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号33の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1053タンパク質には、配列番号33の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号33に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号33のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

【0092】

(4) YPO1435

「YPO1435」配列は、「推定の外膜ポリンAタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121713を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1435のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号32として示される。

30

【0093】

本発明と共に使用される好ましいYPO1435タンパク質には、(a)配列番号32に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号32の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1435タンパク質には、配列番号32の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号32に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号32のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【0094】

(5) YPO2674

「YPO2674」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122879を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2674のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号26として示される。

50

【0095】

本発明と共に使用される好ましいYPO2674タンパク質には、(a)配列番号26に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号26の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2674タンパク質には、配列番号26の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号26に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号26のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号26の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2674タンパク質には、配列番号26の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号26に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号26のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0096】

(6) YPO2292

「YPO2292」配列は、「推定のリポタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122516を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2292のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号29として示される。

20

【0097】

本発明と共に使用される好ましいYPO2292タンパク質には、(a)配列番号29に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号29の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2292タンパク質には、配列番号29の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号29に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号29のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0098】

(7) YPO3050

「YPO3050」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123227を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3050のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号25として示される。

40

【0099】

本発明と共に使用される好ましいYPO3050タンパク質には、(a)配列番号25に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号25の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3050タンパク質には、配列番号25の変異

50

体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号25に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号25のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0100】

(8) YPO2615

「YPO2615」配列は、「推定のアミノ酸結合タンパク質前駆体」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16122828を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2615のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号27として示される。

10

【0101】

本発明と共に使用される好ましいYPO2615タンパク質には、(a)配列番号27に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号27の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2615タンパク質には、配列番号27の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号27に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号27のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0102】

(9) YPO1507

「YPO1507」配列は、「ガラクトース結合タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16121780を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1507のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号31として示される。

30

【0103】

本発明と共に使用される好ましいYPO1507タンパク質には、(a)配列番号31に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号31の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1507タンパク質には、配列番号31の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号31に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号31のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落して

40

50

いる。

【0104】

(10) YPO4111

「YPO4111」配列は、「推定のペリプラズム溶質結合タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16124219を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO4111のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号47として示される。

【0105】

本発明と共に使用される好ましいYPO4111タンパク質には、(a)配列番号47に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号47の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO4111タンパク質には、配列番号47の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号47に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号47のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0106】

(11) YPO0015

「YPO0015」配列は、「分泌型チオール：ジスルフィド交換タンパク質DsbA」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120369を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0015のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号46として示される。

【0107】

本発明と共に使用される好ましいYPO0015タンパク質には、(a)配列番号46に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号46の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0015タンパク質には、配列番号46の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号46に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号46のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

40

【0108】

(12) YPO0195

「YPO0195」配列は、「ペプチジル-プロピルシス-トランスイソメラーゼ」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120534を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0195のア

50

ミノ酸配列が、本明細書中に配列番号43として示される。

【0109】

本発明と共に使用される好ましいYPO0195タンパク質には、(a)配列番号43に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号43の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0195タンパク質には、配列番号43の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号43に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号43のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0110】

(13) YPO2342

「YPO2342」配列は、「チオールペルオキシダーゼ」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122566を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2342のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号28として示される。

20

【0111】

本発明と共に使用される好ましいYPO2342タンパク質には、(a)配列番号28に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号28の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2342タンパク質には、配列番号28の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号28に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号28のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0112】

(14) YPO0501

「YPO0501」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120831を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0501のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号37として示される。しかし、YPO0501は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中で仮定される。

40

【0113】

本発明と共に使用される好ましいYPO0501タンパク質には、(a)配列番号37に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号37の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0501タンパク質には、配列番号37の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号37に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号37のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

50

9%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号37の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0501タンパク質には、配列番号37の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号37に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号37のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0114】

(15) YPO0502

「YPO0502」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120832を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0502のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号36として示される。しかし、YPO0502は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中に仮定される。

20

【0115】

本発明と共に使用される好ましいYPO0502タンパク質には、(a)配列番号36に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号36の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0502タンパク質には、配列番号36の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号36に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号36のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0116】

(16) YPO0819

「YPO0819」配列は、「推定の炭酸脱水酵素」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121130を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0819のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号34として示される。

40

【0117】

本発明と共に使用される好ましいYPO0819タンパク質には、(a)配列番号34に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号34の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0819タンパク質には、配列番号34の変異

50

体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号34に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号34のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0118】

(17) YPO3644

「YPO3644」配列は、「主要な低温ショックタンパク質CspA1」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123786を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3644のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号22として示される。

10

【0119】

本発明と共に使用される好ましいYPO3644タンパク質には、(a)配列番号22に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号22の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3644タンパク質には、配列番号22の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号22に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号22のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0120】

(18) YPO1746

「YPO1746」配列は、「低温ショックタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122003を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1746のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号30として示される。

30

【0121】

本発明と共に使用される好ましいYPO1746タンパク質には、(a)配列番号30に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号30の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1746タンパク質には、配列番号30の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号30に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号30のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落して

40

50

いる。

【0122】

(19) YPO0351

「YPO0351」配列は、「60kDaのシャペロニン」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120686を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0351のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号39として示される。

【0123】

本発明と共に使用される好ましいYPO0351タンパク質には、(a)配列番号39に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号39の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0351タンパク質には、配列番号39の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号39に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号39のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。YPO0351抗原は、参考文献20において抗原性タンパク質としての使用に適している外膜タンパク質であることが示されている。

10

20

30

40

【0124】

(20) YPO0468

「YPO0468」配列は、「シャペロンタンパク質DnaK」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120797を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0468のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号38として示される。

30

【0125】

本発明と共に使用される好ましいYPO0468タンパク質には、(a)配列番号38に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号38の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0468タンパク質には、配列番号38の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号38に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号38のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。YPO0468抗原は、参考文献20において抗原性タンパク質としての使用に適している外膜タンパク質であることが示されている。

40

【0126】

(21) YPO0203

「YPO0203」配列は、「伸張因子Tu」と参考文献16に注釈が付けられている

50

(G I : 1 6 1 2 0 5 4 2 を参照のこと)。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 0 2 0 3 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 4 2 として示される。

【 0 1 2 7 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 0 2 0 3 タンパク質には、(a) 配列番号 4 2 に対して 5 0 % またはそれ以上 (例えは、6 0 % 、6 5 % 、7 0 % 、7 5 % 、8 0 % 、8 5 % 、9 0 % 、9 1 % 、9 2 % 、9 3 % 、9 4 % 、9 5 % 、9 6 % 、9 7 % 、9 8 % 、9 9 % 、9 9 . 5 % 、またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 4 2 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上 (例えは、8 、1 0 、1 2 、1 4 、1 6 、1 8 、2 0 、2 5 、3 0 、3 5 、4 0 、5 0 、6 0 、7 0 、8 0 、9 0 、1 0 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 5 0 、またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 0 2 0 3 タンパク質には、配列番号 4 2 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 4 2 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 4 2 の C 末端から 1 つ以上 (例えは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 5 個、2 0 個、2 5 個、またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 5 個、2 0 個、2 5 個、またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。Y P O 0 2 0 3 抗原は、参考文献 2 0 において抗原性タンパク質としての使用に適している外膜タンパク質であることが示されている。

【 0 1 2 8 】

(2 2) Y P O 0 2 1 6

「 Y P O 0 2 1 6 」配列は、「 3 0 S リポソームタンパク質 S 3 」と参考文献 1 6 に注釈が付けられている (G I : 1 6 1 2 0 5 5 3 を参照のこと)。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 0 2 1 6 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 4 1 として示される。

【 0 1 2 9 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 0 2 1 6 タンパク質には、(a) 配列番号 4 1 に対して 5 0 % またはそれ以上 (例えは、6 0 % 、6 5 % 、7 0 % 、7 5 % 、8 0 % 、8 5 % 、9 0 % 、9 1 % 、9 2 % 、9 3 % 、9 4 % 、9 5 % 、9 6 % 、9 7 % 、9 8 % 、9 9 % 、9 9 . 5 % 、またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 4 1 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上 (例えは、8 、1 0 、1 2 、1 4 、1 6 、1 8 、2 0 、2 5 、3 0 、3 5 、4 0 、5 0 、6 0 、7 0 、8 0 、9 0 、1 0 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 5 0 、またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 0 2 1 6 タンパク質には、配列番号 4 1 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 4 1 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 4 1 の C 末端から 1 つ以上 (例えは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 5 個、2 0 個、2 5 個、またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 5 個、2 0 個、2 5 個、またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【 0 1 3 0 】

(2 3) Y P O 3 5 3 6

「 Y P O 3 5 3 6 」配列は、「 5 0 S リポソームタンパク質 L 9 」と参考文献 1 6 に注釈が付けられている (G I : 1 6 1 2 3 6 8 2 を参照のこと)。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 3 5 3 6 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 2 4 として示される。

【 0 1 3 1 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 3 5 3 6 タンパク質には、(a) 配列番号 2 4

10

20

30

40

50

に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 24 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO3536 タンパク質には、配列番号 24 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 24 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 24 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

50

【 0132 】

(24) YPO0233

「 YPO0233 」配列は、「 30S リポソームタンパク質 S4 」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16120571 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y . pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO0233 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 40 として示される。

【 0133 】

本発明と共に使用される好ましい YPO0233 タンパク質には、 (a) 配列番号 40 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 40 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO0233 タンパク質には、配列番号 40 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 40 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 40 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【 0134 】

(25) YPO0067

「 YPO0067 」配列は、「 タンパク質輸出タンパク質 (protein-export protein) 」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16120418 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y . pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO0067 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 45 として示される。

【 0135 】

本発明と共に使用される好ましい YPO0067 タンパク質には、 (a) 配列番号 45 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 45 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) である

アミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0067タンパク質には、配列番号45の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号45に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号45のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0136】

(26) YPO03643

10

「YPO3643」配列は、「主要な低温ショックタンパク質CspA2」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123785を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3643のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号23として示される。

【0137】

本発明と共に使用される好ましいYPO3643タンパク質には、(a)配列番号23に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号23の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3643タンパク質には、配列番号23の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号23に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号23のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

30

【0138】

(27) YPO3375

「YPO3375」配列は、「スーパーオキシドジスムター ζ [Cu-Zn]前駆体」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123524を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3375のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号58として示される。

40

【0139】

本発明と共に使用される好ましいYPO3375タンパク質には、(a)配列番号58に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号58の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3375タンパク質には、配列番号58の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号58に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号58のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

50

上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0140】

(28) YPO0494

「YPO0494」配列は、「生存性タンパク質(survival protein)SurA前駆体(ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼ)」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120824を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0494のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号53として示される。

【0141】

本発明と共に使用される好ましいYPO0494タンパク質には、(a)配列番号53に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号53の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0494タンパク質には、配列番号53の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号53に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号53のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

20

30

40

【0142】

(29) YPO1052

「YPO1052」配列は、「推定の表面抗原」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16121352を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1052のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号51として示される。

【0143】

本発明と共に使用される好ましいYPO1052タンパク質には、(a)配列番号51に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号51の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1052タンパク質には、配列番号51の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号51に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号51のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0144】

(30) YPO1906

「YPO1906」配列は、「ペストシン/エルシニアバクチン(pesticin/

50

yersinia bacteria)受容体タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122154を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1906のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号56として示される。

【0145】

本発明と共に使用される好ましいYPO1906タンパク質には、(a)配列番号56に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号56の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1906タンパク質には、配列番号56の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号56に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号56のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0146】

(31) YPO0663

「YPO0663」配列は、「ABC輸送外膜成分」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120988を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0663のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号54として示される。

【0147】

本発明と共に使用される好ましいYPO0663タンパク質には、(a)配列番号54に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号54の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0663タンパク質には、配列番号54の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号54に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号54のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0148】

(32) YPO1222

「YPO1222」配列は、「外膜タンパク質C、ポリン」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121511を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1222のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号55として示される。

【0149】

本発明と共に使用される好ましいYPO1222タンパク質には、(a)配列番号55

50

に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 55 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO1222 タンパク質には、配列番号 55 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 55 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 55 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。YPO1222 抗原は、参考文献 20 に抗原性タンパク質としての使用に適している外膜タンパク質であることが示されている。
10

【 0150 】

(33) YPO2905

「 YPO2905 」配列は、「付着侵襲遺伝子座タンパク質 (attachment invasion locus protein) 」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16123096 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y. pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO2905 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 57 として示される。
20

【 0151 】

本発明と共に使用される好ましい YPO2905 タンパク質には、 (a) 配列番号 57 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 57 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以上 (例えば、 8、 10、 12、 14、 16、 18、 20、 25、 30、 35、 40、 50、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの YPO2905 タンパク質には、配列番号 57 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 57 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 57 の C 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えば、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個、 20 個、 25 個、 またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、 1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。
30

【 0152 】

(34) YPO4070

「 YPO4070 」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献 16 に注釈が付けられている (GI : 16124183 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y. pestis CO92 株の中で見られる全長の YPO4070 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 52 として示される。
40

【 0153 】

本発明と共に使用される好ましい YPO4070 タンパク質には、 (a) 配列番号 52 に対して 50 % またはそれ以上 (例えば、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 99.5 %、 またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 52 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、 n が 7 以
50

上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO4070タンパク質には、配列番号52の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号52に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号52のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0154】

(35) Y P P C P 1 . 0 7

「Y P P C P 1 . 0 7」配列は、「プラスミノーゲン活性化因子プロテアーゼ前駆体」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16082686を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のY P P C P 1 . 0 7のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号50として示される。

【0155】

本発明と共に使用される好ましいY P P C P 1 . 0 7タンパク質には、(a)配列番号50に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号50の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのY P P C P 1 . 0 7タンパク質には、配列番号50の変異体(例えば、対立遺伝子変異体、多形形態、ホモログ、オルトログ、パラログ、突然変異体など)が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号50に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号50のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0156】

(36) Y P M T 1 . 4 2

「Y P M T 1 . 4 2」配列は、「推定のペリプラズムタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16082828を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のY P M T 1 . 4 2のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号59として示される。

30

【0157】

本発明と共に使用される好ましいY P M T 1 . 4 2タンパク質には、(a)配列番号59に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号59の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのY P M T 1 . 4 2タンパク質には、配列番号59の変異体(例えば、対立遺伝子変異体、多形形態、ホモログ、オルトログ、パラログ、突然変異体など)が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号59に由来するエピト-

40

50

プが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 5 9 の C 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【 0 1 5 8 】

第 5 の抗原のグループ

(1) F 1 抗原

「 F 1 」抗原は、 Y . p e s t i s のエンベロープタンパク質または莢膜タンパク質であり、その名称は「画分 1 (f r a c t i o n 1) 」に由来する。これはまた「 c a f 1 」としても知られており、プラスミド上にコードされる。F 1 遺伝子のクローニングおよび配列決定は、1990 年に参考文献 2 1 (G I : 1 1 5 4 3 7) に報告された。参考文献 1 6 では、F 1 抗原は「 Y P M T 1 . 8 4 」と呼ばれている (G I : 1 6 0 8 2 8 7 6 を参照のこと)。参照の目的のために、 Y . p e s t i s C O 9 2 株に由来する全長の F 1 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 4 8 として示される。

【 0 1 5 9 】

本発明と共に使用される好ましい F 1 タンパク質には、(a) 配列番号 4 8 に対して 5 0 % またはそれ以上（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれ以上）の同一性を有しているアミノ酸配列；および / または (b) 配列番号 4 8 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上）であるアミノ酸配列が含まれる。これらの F 1 タンパク質には、配列番号 4 8 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 4 8 に由来するエピトープが含まれる。そして、参考文献 4 8 には、アミノ酸 1 0 0 から 1 5 0 の間に存在する領域にそのようなエピトープが含まれることが示唆されている。他の好ましい断片は、配列番号 4 8 の C 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。例えば、参考文献 1 0 3 には、2 1 マーの N 末端シグナルペプチドが除去された F 1 タンパク質が開示されている。

【 0 1 6 0 】

(2) V 抗原

V 抗原は、 Y . p e s t i s の主要な伝染性因子と認識されている。参考文献 1 6 では、F 1 抗原は「 Y P C D 1 . 3 1 c 」と呼ばれ、「アンチホストタンパク質 / 調節因子 (a n t i h o s t p r o t e i n / r e g u l a t o r) 」をコードする (G I : 5 8 3 2 4 5 1 を参照のこと)。これはまた、「低カルシウム応答 V (l o w - c a l c i u m - r e s p o n s e V) 」について「 l c r V 」としても知られている。参照の目的のために、 Y . p e s t i s C O 9 2 株に由来する全長の V 抗原のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 4 9 として示される。参考文献 2 2 には、 Y . p e s t i s の 2 2 種類の株についての V 抗原が、同一である 2 つを除く全てが、報告されている。

【 0 1 6 1 】

本発明と共に使用される好ましい V 抗原には、(a) 配列番号 4 9 に対して 5 0 % またはそれ以上（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれ以上）の同一性を有しているアミノ酸配列；および / または (b) 配列番号 4 9 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上（例えば、8、1

10

20

30

40

50

0、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのタンパク質には、配列番号49の変異体が含まれる。例えば、G I : 17380409には、配列変異体(K18N、K72R、I135V、C273S、および324SGK326がRで置換された変異体)が報告されている。好ましい(b)の断片には、配列番号49に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号49のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0162】

第6の抗原のグループ

(1) YPO0457

「YPO0457」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(G I : 16120786を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0457のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号61として示される。このタンパク質は、推定の外膜タンパク質であると本明細書中で仮定される。

20

【0163】

本発明と共に使用される好ましいYPO0457タンパク質には、(a)配列番号61に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号61の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0457タンパク質には、配列番号61の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号61に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号61のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0164】

(2) YPO0514

「YPO0514」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(G I : 16120845を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0514のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号62として示される。このタンパク質は、推定の外膜タンパク質であると本明細書中で仮定される。しかし、YPO0514が3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すること、そしてOmpA-ファミリーのメンバーのタンパク質であることが本明細書中で仮定される。

40

【0165】

本発明と共に使用される好ましいYPO0514タンパク質には、(a)配列番号62に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号62の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以

50

上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0514タンパク質には、配列番号62の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号62に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号62のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0166】

(3) YPO0694

「YPO0694」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121015を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0694のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号63として示される。このタンパク質は、推定の膜タンパク質であり、さらに、線毛成分であると本明細書中で仮定される。

【0167】

本発明と共に使用される好ましいYPO0694タンパク質には、(a)配列番号63に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号63の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0694タンパク質には、配列番号63の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号63に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号63のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0168】

(4) YPO0805

「YPO0805」配列は、「推定のリボタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121117を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0805のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号64として示される。このタンパク質は、伝染性の関係している分泌組織のメンバーあると本明細書中で仮定される。

30

【0169】

本発明と共に使用される好ましいYPO0805タンパク質には、(a)配列番号64に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号64の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0805タンパク質には、配列番号64の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号64に由来するエピトープが含まれ

40

50

る。他の好ましい断片は、配列番号 64 の C 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0170】

(5) Y P O 0 9 8 2

「Y P O 0 9 8 2」配列は、「推定のリボタンパク質」と参考文献 16 に注釈が付けられている（G I : 1 6 1 2 1 2 8 6 を参照のこと）。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 0 9 8 2 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 65 として示される。

10

【0171】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 0 9 8 2 タンパク質には、(a) 配列番号 65 に対して 50 % またはそれ以上（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上）の同一性を有しているアミノ酸配列；および / または (b) 配列番号 65 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上）であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 0 9 8 2 タンパク質には、配列番号 65 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 65 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 65 の C 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0172】

(6) Y P O 1 3 5 4

30

「Y P O 1 3 5 4」配列は、「推定のリボタンパク質」と参考文献 16 に注釈が付けられている（G I : 1 6 1 2 1 6 3 4 を参照のこと）。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 1 3 5 4 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 66 として示される。

【0173】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 1 3 5 4 タンパク質には、(a) 配列番号 66 に対して 50 % またはそれ以上（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上）の同一性を有しているアミノ酸配列；および / または (b) 配列番号 66 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上）であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 1 3 5 4 タンパク質には、配列番号 66 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 66 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 66 の C 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

50

【0174】

(7) YPO1408

「YPO1408」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16121688を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1408のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号67として示される。このタンパク質は、推定の被輸出タンパク質であり、そしてIV型分泌システムのメンバーであると本明細書中で仮定される。

【0175】

本発明と共に使用される好ましいYPO1408タンパク質には、(a)配列番号67に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号67の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1408タンパク質には、配列番号67の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号67に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号67のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0176】

(8) YPO1792

「YPO1792」配列は、「鞭毛タンパク質F1hE前駆体」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122046を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1792のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号68として示される。

【0177】

本発明と共に使用される好ましいYPO1792タンパク質には、(a)配列番号68に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号68の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1792タンパク質には、配列番号68の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号68に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号68のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。YPO1792抗原は、Y.pestisによる致死的な呼吸器への攻撃に対する予防接種にための有効な抗原であることが示されている[23]。

【0178】

(9) YPO2506

「YPO2506」配列は、「外膜タンパク質X」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16122727を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis

50

C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 2 5 0 6 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 6 9 として示される。

【 0 1 7 9 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 2 5 0 6 タンパク質には、(a) 配列番号 6 9 に対して 50 % またはそれ以上 (例えれば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 6 9 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上 (例えれば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 2 5 0 6 タンパク質には、配列番号 6 9 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 6 9 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 6 9 の C 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

(1 0) Y P O 2 7 1 3

「 Y P O 2 7 1 3 」 配列は、「 sigma E のペリプラズムネガティブ調節因子」と参考文献 16 に注釈が付けられている (G I : 1 6 1 2 2 9 1 7 を参照のこと)。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 2 7 1 3 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 7 0 として示される。

【 0 1 8 1 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 2 7 1 3 タンパク質には、(a) 配列番号 7 0 に対して 50 % またはそれ以上 (例えれば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 7 0 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上 (例えれば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 2 7 1 3 タンパク質には、配列番号 7 0 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 7 0 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 7 0 の C 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【 0 1 8 2 】

(1 1) Y P O 2 9 5 0

「 Y P O 2 9 5 0 」 配列は、「推定の線毛タンパク質」と参考文献 16 に注釈が付けられている (G I : 1 6 1 2 3 1 3 3 を参照のこと)。参照の目的のために、Y . p e s t i s C O 9 2 株の中で見られる全長の Y P O 2 9 5 0 のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号 7 1 として示される。

【 0 1 8 3 】

本発明と共に使用される好ましい Y P O 2 9 5 0 タンパク質には、(a) 配列番号 7 1 に対して 50 % またはそれ以上 (例えれば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上) の同一性を有しているアミノ酸配列 ; および / または (b) 配列番号 7 1 の少なくとも n 個の連続しているアミノ酸の断片であり、n が 7 以上 (例えれば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらの Y P O 2 9 5 0 タンパク質には、配列番号 7 1 の変異体が含まれる。好ましい (b) の断片には、配列番号 7 1 に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号 7 1 の C 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸、および / または N 末端から 1 つ以上 (例えれば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個、20 個、25 個、またはそれ以上) のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1 つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

50

9%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号71の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2950タンパク質には、配列番号71の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号71に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号71のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0184】

(12) YPO3026

「YPO3026」配列は、「推定のリポタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123203を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3026のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号72として示される。このタンパク質は、ピリン(pilin)成分であると本明細書中で仮定される。

20

【0185】

本発明と共に使用される好ましいYPO3026タンパク質には、(a)配列番号72に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号72の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3026タンパク質には、配列番号72の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号72に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号72のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0186】

(13) YPO3417

「YPO3417」配列は、「ジヒドロリポアミドデヒドロゲナーゼ」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123566を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3417のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号73として示される。

40

【0187】

本発明と共に使用される好ましいYPO3417タンパク質には、(a)配列番号73に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号73の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3417タンパク質には、配列番号73の変異

50

体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号73に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号73のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0188】

(14) YPO3551

「YPO3551」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123695を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis C092株の中で見られる全長のYPO3551のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号74として示される。このタンパク質は、推定の被輸出タンパク質であると本明細書中で仮定される。

10

【0189】

本発明と共に使用される好ましいYPO3551タンパク質には、(a)配列番号74に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号74の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3551タンパク質には、配列番号74の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号74に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号74のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0190】

(15) YPO3646

「YPO3646」配列は、「外膜リポタンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16123788を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis C092株の中で見られる全長のYPO3646のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号75として示される。このタンパク質は、膜の完全性において役割を担っていると本明細書中で仮定される。

30

【0191】

本発明と共に使用される好ましいYPO3646タンパク質には、(a)配列番号75に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号75の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3646タンパク質には、配列番号75の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号75に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号75のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

50

4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0192】

(16) YPO3982

「YPO3982」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16124109を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3982のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号76として示される。

【0193】

本発明と共に使用される好ましいYPO3982タンパク質には、(a)配列番号76に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号76の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3982タンパク質には、配列番号76の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号76に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号76のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0194】

(17) YPO0065

「YPO0065」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120416を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0065のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号77として示される。このタンパク質は、推定の膜タンパク質であると本明細書中で仮定される。

30

【0195】

本発明と共に使用される好ましいYPO0065タンパク質には、(a)配列番号77に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号77の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0065タンパク質には、配列番号77の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号77に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号77のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0196】

(18) YPO0499

50

「YPO0499」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120829を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0499のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号78として示される。しかし、YPO0499は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中で仮定される。

【0197】

本発明と共に使用される好ましいYPO0499タンパク質には、(a)配列番号78に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号78の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0499タンパク質には、配列番号78の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号78に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号78のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0198】

(19) YPO0505

「YPO0505」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120835を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0505のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号79として示される。しかし、YPO0505は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中で仮定される。

【0199】

本発明と共に使用される好ましいYPO0505タンパク質には、(a)配列番号79に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号79の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0505タンパク質には、配列番号79の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号79に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号79のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0200】

(20) YPO0500

「YPO0500」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120830を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0500のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号80として示される。しかし、YPO0500は3型分泌機構(TTSS)の一部を形

成すると本明細書中に仮定される。

【0201】

本発明と共に使用される好ましいYPO0500タンパク質には、(a)配列番号80に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号80の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0500タンパク質には、配列番号80の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号80に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号80のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

【0202】

(21) YPO0503

「YPO0503」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120833を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0503のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号81として示される。しかし、YPO0503は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中に仮定される。

20

【0203】

本発明と共に使用される好ましいYPO0503タンパク質には、(a)配列番号81に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号81の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0503タンパク質には、配列番号81の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号81に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号81のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0204】

(22) YPO0506

「YPO0506」配列は、「推定のC1p ATPase」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120836を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0506のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号82として示される。しかし、YPO0506は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中に仮定される。

40

【0205】

本発明と共に使用される好ましいYPO0506タンパク質には、(a)配列番号82に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号82の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0506タンパク質には、配列番号82の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号82に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号82のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

50

5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号82の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0506タンパク質には、配列番号82の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号82に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号82のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

50

【0206】

(23) YPO0508

「YPO0508」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120838を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0508のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号83として示される。しかし、YPO0508は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中に仮定される。

20

【0207】

本発明と共に使用される好ましいYPO0508タンパク質には、(a)配列番号83に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号83の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0508タンパク質には、配列番号83の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号83に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号83のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

30

【0208】

(24) YPO0509

「YPO0509」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI:16120839を参照のこと)。参照の目的のために、Y.pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0509のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号84として示される。しかし、YPO0509は3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中に仮定される。

40

【0209】

本発明と共に使用される好ましいYPO0509タンパク質には、(a)配列番号84に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列; および/または(b)配列番号84の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50

、 60、 70、 80、 90、 100、 150、 200、 250、 またはそれ以上) であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0509タンパク質には、配列番号84の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号84に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号84のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0210】

10

(25) YPO3579

「YPO3579」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16123723を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3579のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号85として示される。このタンパク質は、推定の被輸出タンパク質であると本明細書で仮定される。

【0211】

本発明と共に使用される好ましいYPO3579タンパク質には、(a)配列番号85に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号85の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3579タンパク質には、配列番号85の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号85に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号85のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0212】

30

(26) YPO4040

「YPO4040」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16124160を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO4040のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号86として示される。このタンパク質は、推定の被輸出タンパク質であり、さらに、線毛タンパク質であると本明細書で仮定される。

40

【0213】

本発明と共に使用される好ましいYPO4040タンパク質には、(a)配列番号86に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号86の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO4040タンパク質には、配列番号86の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号86に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号86のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3

50

個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

【0214】

第7の抗原のグループ

(1) YPO0496

「YPO0496」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16120826を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO0496のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号87として示される。

10

【0215】

本発明と共に使用される好ましいYPO0496タンパク質には、(a)配列番号87に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号87の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO0496タンパク質には、配列番号87の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号87に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号87のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

20

【0216】

(2) YPO1224

30

「YPO1224」配列は、「推定のペニシリン結合タンパク質(putative penicillin-binding protein)」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16121513を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO1224のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号88として示される。

【0217】

本発明と共に使用される好ましいYPO1224タンパク質には、(a)配列番号88に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号88の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO1224タンパク質には、配列番号88の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号88に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号88のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落して

40

50

いる。

【0218】

(3) YPO3553

「YPO3553」配列は、「リコピン生合成促進タンパク質2 (enhancing lycopene biosynthesis protein 2)」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16123697を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3553のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号89として示される。

【0219】

本発明と共に使用される好ましいYPO3553タンパク質には、(a)配列番号89に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号89の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3553タンパク質には、配列番号89の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号89に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号89のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

【0220】

(4) YPO3987

「YPO3987」配列は、「仮想タンパク質」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16124114を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO3987のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号90として示される。このタンパク質は被輸出タンパク質であることが示唆されている。

30

【0221】

本発明と共に使用される好ましいYPO3987タンパク質には、(a)配列番号90に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列;および/または(b)配列番号90の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO3987タンパク質には、配列番号90の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号90に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号90のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

40

【0222】

(5) YPO2190

「YPO2190」配列は、「結合侵襲遺伝子座タンパク質前駆体 (attachment

50

nt invasion locus protein)」と参考文献16に注釈が付けられている(GI: 16122420を参照のこと)。参照の目的のために、Y. pestis CO92株の中で見られる全長のYPO2190のアミノ酸配列が、本明細書中に配列番号91として示される。

【0223】

本発明と共に使用される好ましいYPO2190タンパク質には、(a)配列番号91に対して50%またはそれ以上(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれ以上)の同一性を有しているアミノ酸配列；および/または(b)配列番号91の少なくともn個の連続しているアミノ酸の断片であり、nが7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上)であるアミノ酸配列が含まれる。これらのYPO2190タンパク質には、配列番号91の変異体が含まれる。好ましい(b)の断片には、配列番号91に由来するエピトープが含まれる。他の好ましい断片は、配列番号91のC末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸、および/またはN末端から1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、またはそれ以上)のアミノ酸が欠失している。他の断片は、1つ以上のタンパク質ドメインが脱落している。

10

20

30

40

50

【0224】

3型分泌機構

Y. pestisタンパク質YPO0499、YPO0500、YPO0501、YPO0502、YPO0503、YPO0504、YPO0505、YPO0506、YPO0507、YPO0508、YPO0509、YPO0510、YPO0511、YPO0512、YPO0513、YPO0514、YPO0515、およびYPO0516は、3型分泌機構(TTSS)の一部を形成すると本明細書中で仮定される。分析により、これらのタンパク質と、Icm / Dot分泌機構のタンパク質(Legionella pneumophilaのIcmF関連相同タンパク質(IAHP)遺伝子クラスターとしても知られている)の間での類似性が明らかにされている[24~28]。さらに、YPO0499~YPO0506は、Edwardsiella tardaの分泌機構を形成するEVPクラスターのタンパク質と配列類似性がある[29]。さらに別の3型分泌機構が、最近、Vibrio choleraeに記載されている。このVibrio機構の構成要素は、Y. pestisクラスターYPO0499~YPO0516のタンパク質と同一性を共有しているシステムのタンパク質と同一性を共有している。

【0225】

これらのタンパク質のうち、YPO0499、YPO0500、YPO0501、YPO0502、YPO0503、YPO0505、YPO0506、YPO0508、YPO0509、YPO0512、およびYPO0514は表面に露出しており、したがって、予防接種用の抗原として有用であると考えられる。

【0226】

したがって、特に好ましい本発明の組成物には、YPO0499、YPO0500、YPO0501、YPO0502、YPO0503、YPO0505、YPO0506、YPO0508、YPO0509、YPO0512、および/またはYPO0514のうちの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、または11個全て)が含まれる。

【0227】

融合ポリペプチドおよびハイブリッドポリペプチド

本発明で使用されるY. pestis抗原は、個々の別々のポリペプチドとして組成物中に存在し得る。しかし、1つ以上の抗原が使用される場合には、これらは、必ずしも別

々のポリペプチドとしては存在しない。代わりに、少なくとも 2 つ（例えば、2 個、3 個、4 個、5 個、またはそれ以上）の抗原を 1 つのポリペプチド鎖（「ハイブリッド」ポリペプチド）として発現させることができる。ハイブリッドポリペプチドは、2 つの主要な利点を付与する：第 1 に、安定ではない可能性、またはその自身の上ではほとんど発現されない可能性があるポリペプチドを、その問題を克服する適切なハイブリッドパートナーに付加することによって支援することができる；第 2 に、市販されている製品は、いずれも抗原的に有用である 2 つのポリペプチドを生産するために使用される必要がある発現と精製をわずかに 1 つとして単純化させられていれる。例えば、F 1 抗原と V 抗原をハイブリッドとして発現させることができる [30]。

【0228】

10

ハイブリッドポリペプチドには、第 1 の抗原のグループに由来する 2 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 2 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 2 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1、第 2、および／または第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 4 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1、第 2、および／または第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 5 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1、第 2、および／または第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 6 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。ハイブリッドポリペプチドには、第 1、第 2、および／または第 3 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列と、第 7 の抗原のグループによる 1 つ以上のポリペプチド配列が含まれ得る。

20

【0229】

本発明で使用されるハイブリッドにはまた、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、および第 7 の抗原のグループから選択される抗原の組み合わせが含まれる場合もある。

【0230】

30

2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、または 10 個の Y . p e s t i s 抗原に由来するアミノ酸配列からなるハイブリッドが好ましい。具体的には、2 個、3 個、4 個、または 5 個の Y . p e s t i s 抗原に由来するアミノ酸配列からなるハイブリッドが好ましい。2 個または 3 個の Y . p e s t i s 抗原に由来するアミノ酸配列からなるハイブリッドが特に好ましい。

【0231】

様々なハイブリッドポリペプチドが、1 つの処方物となるように一緒に混合される場合がある。そのような組み合わせには、Y . p e s t i s 抗原が、1 つ以上のハイブリッドポリペプチドの中に存在する場合も、および／またはハイブリッドではないポリペプチドとして存在する場合もある。しかし、抗原がハイブリッドとして、または非ハイブリッドとしてのいずれかで（しかし、兼ね備えることはない）存在することが好ましい。

40

【0232】

ハイブリッドポリペプチドは、式 $\text{N H}_2 - \text{A} - \{ - \text{X} - \text{L} - \} _n - \text{B} - \text{C O O H}$ によって示すことができる。式中、X は上記に記載されたような Y . p e s t i s 抗原のアミノ酸配列であり；L は適切なリンカーアミノ酸配列であり；A は適切な N 末端アミノ酸配列であり；B は適切な C 末端アミノ酸配列であり；n は 2 以上の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または 15）である。最も好ましくは、n は 2 または 3 である。

【0233】

50

- X - 部分がその野生型形態においてリーダーペプチド配列である場合には、これは、ハイブリッドタンパク質に含まれ場合も、また、ハイブリッドタンパク質においては脱落させられる場合もある。いくつかの実施形態においては、リーダーペプチドは、ハイブリッドタンパク質の N 末端にある - X - 部分のリーダーペプチドを除いて、欠失させられるであろう。すなわち、X₁ のリーダーペプチドは残されるが、X₂ . . . X_n のリーダーペプチドは脱落させられるであろう。これは、全てのリーダーペプチドを欠失させ、そして部分 - A - として X₁ のリーダーペプチドを使用することに等しい。

【 0 2 3 4 】

n 個の { - X - L } のそれぞれについて、リンカーアミノ酸配列 - L - は存在する場合も、また、存在しない場合もある。例えば、n = 2 である場合には、ハイブリッドは、N H₂ - X₁ - L₁ - X₂ - L₂ - COOH、NH₂ - X₁ - X₂ - COOH、NH₂ - X₁ - L₁ - X₂ - COOH、NH₂ - X₁ - X₂ - L₂ - COOH などであり得る。リンカーアミノ酸配列（単数または複数）- L - は、通常は短い（例えば、20 以下のアミノ酸、すなわち、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、1 個）。例としては、クローニングを容易にする短いペプチド配列、ポリ - グリシンリンカー（すなわち、Gly_n が含まれ、式中、n = 2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）、およびヒスチジンタグ（すなわち、His_n、式中、n = 3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）が挙げられる。他の適切なリンカーアミノ酸配列は、当業者に明らかであろう。有用なリンカーは、BamHI 制限部位によって形成される Gly - Ser ジペプチドを有している GSGGGG（配列番号 60）（それにより、クローニングおよび操作が補助される）、および通常はポリ - グリシンリンカーである（Gly₄ テトラペプチドである。

10

20

30

30

【 0 2 3 5 】

- A - は、適切な N 末端アミノ酸配列である。これは、通常は短い（例えば、40 以下のアミノ酸、すなわち、40 個、39 個、38 個、37 個、36 個、35 個、34 個、33 個、32 個、31 個、30 個、29 個、28 個、27 個、26 個、25 個、24 個、23 個、22 個、21 個、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、1 個）。例として、タンパク質輸送を指示するリーダー配列、またはクローニングもしくは精製を容易にする短いペプチド配列（例えば、ヒスチジンタグ、すなわち、His_n、式中、n = 3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）が挙げられる。他の適切な N 末端アミノ酸配列は当業者に明らかであろう。X₁ がその自身の N 末端メチオニンを有していない場合には、- A - は好ましくはオリゴペプチド（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または 8 個のアミノ酸を有している）であり、これによって N 末端メチオニンが提供される。

【 0 2 3 6 】

- B - は適切な C 末端アミノ酸配列である。これは、通常は短い（例えば、40 以下のアミノ酸、すなわち、39 個、38 個、37 個、36 個、35 個、34 個、33 個、32 個、31 個、30 個、29 個、28 個、27 個、26 個、25 個、24 個、23 個、22 個、21 個、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、1 個）。例として、タンパク質輸送を指示する配列、クローニングもしくは精製を容易にする短いペプチド配列（例えば、ヒスチジンタグ（すなわち、His_n、式中、n = 3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）が含まれる）、またはタンパク質の安定性を高める配列が挙げられる。他の適切な C 末端アミノ酸配列は当業者に明らかであろう。

40

【 0 2 3 7 】

好ましい融合タンパク質には、0809_GST、0809_His、0499_GST、0499_His、1070_GST、1070_His、3489_GST、3489_His、1354_GST、1354_His、3631_GST、3631_H

50

is、1604_GST、1604_His、4003_GST、4003_His、0500_His、0501_His、0502_His、0502_GST、0503_His、0503_GST、0505_His、0505_GST、0506_His、0508_GST、および/または0509_GSTのうちの1つ以上(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、またはそれ以上)が含まれる。この命名法にしたがうと、それぞれの抗原は、N末端GSTタグまたはC末端hisタグを有し得る。したがって、例えば、3489_Hisは、C末端にhisタグを有しているYPO3489であり、そして0809_GSTはN末端にGSTタグを有しているYPO0809である。

【0238】

10

特に好ましい組み合わせには、(1)0809_GSTと0499_GST、(2)1070_GSTと3489_His、(3)1354_Hisと3631_His、および/または(4)1604_Hisと4003_Hisが含まれる。そのような好ましい組み合わせは、さらにミョウバンおよび/またはCpGが含まれている免疫原性組成物の中に見られ得る。

【0239】

20

本発明によってはまた、本発明のハイブリッドポリペプチドをコードする核酸も提供される。用語「核酸」には、DNAとRNAが含まれ、それらのアナログ(例えば、修飾された骨格(例えば、ホスホロチオエートなど)を含むアナログ)も、そしてペプチド核酸(PNA)なども含まれる。

【0240】

本発明と共に使用されるポリペプチド

本発明と共に使用されるポリペプチドは様々な形態(例えば、天然のもの、融合体、グリコシリ化されたもの、グリコシリ化されていないもの、脂質化されたもの、脂質化されていないもの、リン酸化されたもの、リン酸化されていないもの、ミリストイル化されたもの、ミリストイル化されていないもの、单量体、多量体、粒子状、変性させられたものなど)であり得る。F1は、例えば、多量体の糖タンパク質の形態を含む様々な形態で存在することが知られている。リポタンパク質は、免疫原としての使用に特に好ましい。

【0241】

30

本発明とともに使用されるポリペプチドは、様々な手段(例えば、組み換え体の発現、細胞培養物からの精製、化学合成など)によって調製することができる。組み換えによって発現させられたタンパク質は、特に、ハイブリッドポリペプチドに好ましい。

【0242】

40

本発明と共に使用されるポリペプチドは、好ましくは、精製された形態、または実質的に精製された形態(すなわち、他のポリペプチドを実質的に含まない(すなわち、自然界に存在しているポリペプチドを含まない)、特に、他のYersiniaまたは宿主細胞のポリペプチドを実質的に含まない)で提供され、一般的には、少なくとも約50%(重量で)の純度であり、通常は、少なくとも約90%の純度であり、すなわち、組成物のうちの約50%未満、そしてより好ましくは約10%未満(例えば、5%)が他の発現されたポリペプチドから構成される。したがって、組成物中の抗原は、分子が発現させられる生物全体から分離される。

【0243】

本発明とともに使用されるポリペプチドは、好ましくは、Y.pestisポリペプチドである。

【0244】

50

用語「ポリペプチド」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを意味する。ポリマーは直鎖である場合も、また、分岐している場合もあり、これには、修飾されたアミノ酸が含まれる場合があり、そしてこれには、アミノ酸以外のものが介在している場合もある。この用語にはまた、自然に、または介入(例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシリ化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾(例えば、標識成分

との結合)) によって修飾されたアミノ酸のポリマーも含まれる。例えば、1つ以上のアミノ酸のアナログ(例えば、自然界には存在しないアミノ酸などを含む)、ならびに当該分野で公知の他の修飾が含まれているポリペプチドもまた含まれる。ポリペプチドは、一本鎖として存在することも、また、会合した鎖として存在することもできる。

【0245】

本発明により、配列 - P - Q - 、または - Q - P - を含むポリペプチドが提供される。式中、 - P - は、上記で定義されたアミノ酸配列であり、 - Q - は上記で定義された配列ではない。すなわち、本発明により融合タンパク質が提供される。F1の融合タンパク質は、例えば、参考文献103から公知であり、ここでは、異種アンカードメインが、通常は分泌されるタンパク質の細胞表面提示を可能にするために結合させられている。 - P - のN末端コドンがATGではなく、このコドンがポリペプチドのN末端には存在しない場合には、これは、Metではないそのコドンについての標準的なアミノ酸として翻訳されるであろう。しかし、このコドンがポリペプチドのN末端にある場合には、これはMetとして翻訳されるであろう。本発明と共に使用されるポリペプチドは、GST-融合タンパク質および/またはHisタグ融合タンパク質として調製され得る。

10

【0246】

本発明によってはまた、本発明のポリペプチドを生産するためのプロセスも提供される。これには、本発明の核酸で形質転換された宿主細胞を、ポリペプチドの発現を誘導する条件下で培養する工程が含まれる。

20

【0247】

本発明により、本発明のポリペプチドを生産するためのプロセスが提供される。これには、化学的手段によってポリペプチドの少なくとも一部を合成する工程が含まれる。

【0248】

株

本発明のポリペプチドには、Y. pestisの次亜種であるAntiqua、Mediaevalis、Orientalis、および/またはMicrotusの中で見られるアミノ酸配列が含まれ得、次亜種Orientalisが好ましい[31]。

【0249】

本発明のポリペプチドには、リボタイプA、B、C、Q、R、および/またはTのY. pestisにおいて見られるアミノ酸配列が含まれ得る。

30

【0250】

本発明の好ましいポリペプチドには、Y. pestis CO92株[16]、KIM株[17]、91001株[18]、685株など(参考文献31および100に列挙されている株を含む)において見られるアミノ酸配列が含まれる。配列は、他のYersinia種(例えば、Y. pseudotuberculosis(GI:51587641として入手することができる全ゲノム配列[32])またはY. enterocolitica)の中でも見られ得る。

【0251】

ハイブリッドポリペプチドが使用される場合は、ハイブリッドの中の個々の抗原(すなわち、個々の - X - 部分)は1つ以上の株に由来し得る。例えば、n = 2である場合には、X₂は、X₁と同じ株に由来する場合も、また、異なる株に由来する場合もある。n = 3の場合は、株は、(i) X₁ = X₂ = X₃、(ii) X₁ = X₂ X₃、(iii) X₁ X₂ = X₃、(iv) X₁ X₂ X₃、または(v) X₁ = X₃ X₂などであり得る。

40

【0252】

異種宿主

本発明のポリペプチドの発現はYersiniaの中で行われ得るが、本発明では異種宿主を利用することが好ましい。異種宿主は原核生物(例えば、細菌)である場合も、また、真核生物である場合もある。これはE. coliであることが好ましいが、他の適切な宿主としては、Bacillus subtilis、Vibrio cholera

50

e、*Salmonella typhi*、*Salmonella typhimurium*、*Neisseria lactamica*、*Neisseria cinerea*、*Mycobacteria*（例えば、*M. tuberculosis*）、酵母などが挙げられる。

【0253】

免疫原性組成物および医薬品

本発明の組成物は、好ましくは、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）である。組成物のpHは、好ましくは6から8の間であり、約7が好ましい。pHは、緩衝液の使用によって維持することができる。リン酸緩衝液が一般的である。組成物は滅菌である場合があり、そして／または発熱物質が含まれない場合がある。組成物にグルテンが含まれない場合がある。組成物には、ホルムアルデヒド、フェノール、ウシの心臓の抽出物、酵母抽出物、および／または寒天が実質的には含まれない場合がある。組成物には、*Y. pestis* DNAに由来するものは含まれない場合がある。組成物は、ヒトに関して等張性であり得る。

10

【0254】

本発明のワクチンは、予防的（すなわち、感染を予防するため）または治療的（すなわち、感染を処置するため）のいずれかであり得るが、通常は予防的であろう。したがって、本発明には、*Yersinia* 感染にかかりやすい動物における*Y. pestis* 感染の治療的または予防的処置のための方法が含まれる。この方法には、上記動物に、本発明の免疫原性組成物の治療有効量または予防有効量を投与する工程が含まれる。

20

【0255】

組成物には、（特に、多用量の形式でパッケージされる場合には）保存剤が含まれ得る。

【0256】

組成物には、界面活性剤（例えば、*Tween*（ポリソルベート）、例えば、*Tween* 80）が含まれる場合がある。界面活性剤は、通常、低濃度（例えば、<0.01%）で存在する。

20

【0257】

組成物には、等張性を得るためのナトリウム塩（例えば、塩化ナトリウム）が含まれる場合がある。 $10 \pm 2 \text{ mg / ml}$ の NaCl の濃度が一般的である。

30

【0258】

組成物には、特に、それらが凍結乾燥させられる場合、またはそれに凍結乾燥させられた材料から再構成された材料が含まれる場合には、糖アルコール（例えば、マンニトール）または二糖（例えば、スクロースもしくはトレハロース）が、例えば、およそ15～30 mg / ml（例えば、25 mg / ml）で含まれる場合がある。

40

【0259】

本発明の免疫原性組成物にはまた、1つ以上の免疫調節剤が含まれる場合がある。好ましくは、1つ以上の免疫調節剤には、1つ以上のアジュバントが含まれる。アジュバントには、以下でさらに議論される TH1 アジュバントおよび／または TH2 アジュバントが含まれ得る。

【0260】

本発明の組成物において使用され得るアジュバントとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

A. ミネラルを含む組成物

本発明のアジュバントとしての使用に適しているミネラルを含む組成物としては、無機塩（例えば、アルミニウム塩およびカルシウム塩）が挙げられる。本発明には、無機塩（例えば、水酸化物（例えば、オキシ水酸化物）、リン酸塩（例えば、ヒドロキシリノン酸塩、オルトリン酸塩）、硫酸塩など）[例えば、参考文献33の第8章および第9章を参照のこと]、または、任意の適切な形態（例えば、ゲル、結晶、不定形など）をとる化合物を含み、そして吸収に好ましい様々なミネラル化合物の混合物が含まれる。ミネラルを含

50

む組成物はまた、金属塩の粒子としても処方され得る [3 4] 。

【 0 2 6 1 】

リン酸アルミニウムが、特に、H. influenzae 糖抗原を含む組成物に特に好ましく、典型的なアジュバントは、0.6 mg の $A1^{3+}$ / ml で含まれる、0.84から0.92の間の PO_4 / $A1$ モル比を有している不定形のヒドロキシリノ酸アルミニウムである。低用量のリン酸アルミニウムを用いた吸収が、例えば、1用量あたりの結合体あたり50から100 μg の間の $A1^{3+}$ で使用され得る。1つ以上の結合体が組成物の中には存在する場合には、必ずしも全ての結合体が吸収される必要はない。

【 0 2 6 2 】

B . 油乳剤

本発明においてアジュバントとしての使用に適している油乳剤組成物としては、スクワレン - 水エマルジョン、例えば、MF59 [参考文献 33 の第 10 章 ; 参考文献 35 もまた参考のこと] (マイクロフルイダイザーを使用して 1 ミクロン未満の粒子になるように処方された 5 % のスクワレン、0.5 % の Tween 80、および 0.5 % の Span 85)。完全フロイントアジュバント (CFA) および不完全フロイントアジュバント (IFA) もまた、使用される場合がある。

【 0 2 6 3 】

C . サポニン処方物 [参考文献 33 の第 22 章]

サポニン処方物もまた、本発明においてアジュバントとして使用することができる。サポニンは、多種多様な植物種の樹皮、葉、茎、根、さらには花において見られる、ステロールグリコシドおよびトリテルペノイドグリコシドの異種グループである。キラヤ (Quillaja saponaria Molina) の木の樹皮に由来するサポニンは、アジュバントとして広く研究されている。Smilax ornata (サルサパリラ)、Gypsophilla paniculata (シュッコンカスミソウ)、および Saponaria officinalis (ソープワート) に由来するサポニンはまた、市販によって入手することができる。サポニンアジュバント処方物には、精製された処方物 (例えば、QS21)、ならびに脂質処方物 (例えば、ISCOM) が含まれる。QS21は Stimulon (登録商標) として市販されている。

【 0 2 6 4 】

サポニン組成物は、HPLC および RP - HPLC を使用して精製されている。特異的な精製された画分がこれらの技術を使用して同定されており、これには、QS7、QS17、QS18、QS21、QH-A、QH-B、およびQH-C が含まれる。好ましくは、サポニンはQS21である。QS21の生産方法は、参考文献 36 に開示されている。サポニン処方物にはまた、ステロール (例えば、コレステロール) が含まれる場合がある [37] 。

【 0 2 6 5 】

サポニンとコレステロールの組み合わせは、免疫刺激複合体 (ISCOM) と呼ばれる特有の粒子を形成させるために使用することができる [参考文献 33 の第 23 章] 。ISCOMには、通常、リン脂質 (例えば、ホスファチジルエタノールアミンまたはホスファチジルコリン) も含まれる。任意の公知のサポニンをISCOMにおいて使用することができる。好ましくは、ISCOMには、Quillaia、QHA、およびQHC のうちの 1 つ以上が含まれる。ISCOMは、参考文献 37 ~ 39 にさらに記載されている。状況に応じて、ISCOMにはさらなる界面活性剤は含まれない場合がある [40] 。

【 0 2 6 6 】

サポニンをベースとするアジュバントの開発の概要は、参考文献 41 および 42 に見ることができる。

【 0 2 6 7 】

D . ヴィロソームおよびウイルス様粒子

ヴィロソームおよびウイルス様粒子 (VLP) もまた、本発明においてアジュバントとして使用することができる。これらの構造には、通常、状況に応じてリン脂質と組み合わ

せられた、またはリン脂質とともに処方されたウイルスに由来する1つ以上のタンパク質が含まれる。これらは、通常、非病原性であり、複製せず、そして一般的には、天然のウイルスゲノムは全く含まれない。ウイルスタンパク質は、組み換えによって生産することができ、また完全なウイルスから単離することもできる。ヴィロソームまたはVLPにおける使用に適しているこれらのウイルスタンパク質には、インフルエンザウイルス（例えば、H A またはN A ）、B型肝炎ウイルス（例えば、コアタンパク質またはキャプシドタンパク質）、E型肝炎ウイルス、麻疹ウイルス、シンドビスウイルス、ロタウイルス、口蹄疫ウイルス、レトロウイルス、ノーウォークウイルス、ヒトパピローマウイルス、HIV、RNA-ファージ、Q-ファージ（例えば、外殻タンパク質）、GA-ファージ、fr-ファージ、AP205ファージ、およびTy（例えば、レトロトランスポゾンTyタンパク質p1）に由来するタンパク質が挙げられる。VLPは、参考文献43～48においてさらに議論されている。ヴィロソームは、例えば、参考文献49においてさらに議論されている。

10

【0268】

E. 細菌誘導体または微生物誘導体

本発明での使用に適しているアジュバントとしては、細菌誘導体または微生物誘導体（例えば、腸内細菌のリポ多糖（LPS）の非毒性誘導体、Lipid A誘導体、免疫刺激オリゴヌクレオチド、ならびに、ADP-リボシル化毒素およびそれらの解毒された誘導体）が挙げられる。

20

【0269】

LPSの非毒性誘導体としては、モノホスホリルリピッドA（MPL）、および3-O-脱アシル化MPL（3dMPL）が挙げられる。3dMPLは、4個、5個、または6個のアシル化された鎖を有している3つの脱-O-アシル化モノホスホリルリピッドAの混合物である。3つの脱-O-アシル化モノホスホリルリピッドAの好ましい「小さい粒子」形態は参考文献50に開示されている。そのような3dMPLの「小さい粒子」は、0.22μmの膜を介して濾過滅菌されるに十分に小さい[50]。他の非毒性のLPS誘導体としては、モノホスホリルリピッドA模倣物（例えば、リン酸アミノアルキルグルコサミニド誘導体、例えば、RC-529）が挙げられる[51、52]。

【0270】

Lipid A誘導体としては、Escherichia coli由来のリピッドAの誘導体、例えば、OM-174が挙げられる。OM-174は、例えば、参考文献53および54に記載されている。

30

【0271】

本発明においてアジュバントとしての使用に適している免疫刺激オリゴヌクレオチドとしては、CpGモチーフが含まれているヌクレオチド配列（グアノシンに対してリン酸結合によって連結させられたメチル化されていないシトシンが含まれているジヌクレオチド配列）が挙げられる。パリンドロームまたはポリ(dG)配列を含む二本鎖のRNAおよびオリゴヌクレオチドもまた、免疫刺激性であることが照明されている。

【0272】

CpGには、ホスホチオエート修飾のようなヌクレオチドの修飾／アナログが含まれ得、そして二本鎖でも、また一本鎖でもあり得る。参考文献55、56、および57には、可能なアナログでの置換（例えば、2'-デオキシ-7-デアザグアノシンでのグアノシンの置換）が開示されている。CpGオリゴヌクレオチドのアジュバント効果は、参考文献58～63でさらに議論されている。

40

【0273】

CpG配列は、TLR9（例えば、モチーフGTCGTTまたはTTCGTT）に対して指向させられ得る[64]。CpG配列は、Th1免疫応答を誘導することについて特異的であり得る（例えば、CpG-AODN）か、またはこれは、B細胞応答を誘導することについてより特異的であり得る（例えば、CpG-BODN）。CpG-AおよびCpG-BODNは、参考文献65～67で議論されている。好ましくは、CpGは

50

CpG - A ODNである。

【0274】

好ましくは、CpGオリゴヌクレオチドは、5'末端を受容体の認識のために利用できるように構築される。状況に応じて、2つのCpGオリゴヌクレオチド配列をそれらの3'末端に結合させて、「イムノマー」を形成させることができる。例えば、参考文献64および68~70を参照のこと。

【0275】

細菌のADP-リボシリ化毒素およびその解毒された誘導体が、本発明においてアジュバントとして使用される場合がある。好ましくは、タンパク質は、E.coli (E.coli)の熱不安定性腸毒素「LT」)、コレラ(「CT」)、または破傷風(「PT」)に由来する。解毒されたADP-リボシリ化毒素の粘膜アジュバントとしての使用は、参考文献71に記載されており、そして非経口アジュバントとしての使用は参考文献72に記載されている。毒素またはトキソイドは、好ましくは、ハロトキシンの形態であり、これには、AサブユニットとBサブユニットの両方が含まれる。好ましくは、Aサブユニットには、解毒変異体が含まれ；好ましくは、Bサブユニットは変異させられていない。好ましくは、アジュバントは、解毒させられたLT変異体(例えば、LT-K63、LT-R72、およびLT-G192)である。ADP-リボシリ化毒素およびその解毒された誘導体(特に、LT-K63およびLT-R72)のアジュバントとしての使用は、参考文献73~80に見ることができる。アミノ酸の置換についての多数の参考文献は、好ましくは、参考文献81(その全体が引用により具体的に本明細書中に組み入れられる)に示されているADP-リボシリ化毒素のAサブユニットとBサブユニットのアラインメントに基づく。

【0276】

F. ヒト免疫調節剤

本発明においてアジュバントとしての使用に適しているヒト免疫調節剤としては、サイトカイン(例えば、インターロイキン(例えば、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12 [82]など) [83]、インターフェロン(例えば、インターフェロン-)、マクロファージコロニー刺激因子、および腫瘍壊死因子が挙げられる。好ましい免疫調節剤はIL-12である。

【0277】

G. 生体接着剤(bioadhesive)および粘膜接着剤

生体接着剤および粘膜接着剤もまた、本発明においてアジュバントとして使用される場合がある。適切な生体接着剤としては、エステル化されたヒアルロン酸マイクロスフェア「84」、または粘膜接着剤(例えば、ポリ(アクリル酸)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、多糖類、およびカルボキシメチルセルロースの架橋された誘導体)が挙げられる。キトサンおよびその誘導体もまた、本発明においてアジュバントとして使用される場合がある[85]。

【0278】

H. 微粒子

微粒子もまた、本発明においてアジュバントとして使用される場合がある。ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)とともに、生体分解性であり非毒性の材料(例えば、ポリ(-ヒドロキシ酸)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリカプロラクトンなど)から形成された微粒子(すなわち、約100nmから約150μmの直径、より好ましくは、約200nmから約30μmの直径、そして最も好ましくは、約500nmから約10μmの直径)が好ましく、状況に応じて、負電荷を有する表面(例えば、SDSを用いて)または正電荷を有する表面(例えば、陽イオン性界面活性剤(例えば、CTAB)を用いて)を持つように処理される。

【0279】

I. リポソーム(参考文献33の第13章および第14章)

アジュバントとしての使用に適しているリポソーム処方物の例は、参考文献86~88

10

20

30

40

50

に記載されている。

【0280】

J. ポリオキシエチレンエーテルおよびポリオキシエチレンエステル処方物

本発明での使用に適しているアジュバントとしては、ポリオキシエチレンエーテルとポリオキシエチレンエステルが挙げられる [89]。そのような処方物にはさらに、ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤が、オクトキシノールと組み合わせて [90]、さらには、ポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはエステル界面活性剤が、オクトキシノールのような少なくとも1つのさらに別の非イオン性界面活性剤と組み合わせて [91] 含まれる。好ましいポリオキシエチレンエーテルは、以下のグループから選択される：ポリオキシエチレン - 9 - ラウリルエーテル（ラウレス9）、ポリオキシエチレン - 9 - ステオリルエーテル、ポリオキシエチレン - 8 - ステオリルエーテル、ポリオキシエチレン - 4 - ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン - 35 - ラウリルエーテル、およびポリオキシエチレン - 23 - ラウリルエーテル。

10

【0281】

K. ポリホスファゼン（P C P P）

P C P P 処方物は、例えば、参考文献92および93に記載されている。

【0282】

L. ムラミルペプチド

本発明においてアジュバントとしての使用に適しているムラミルペプチドの例としては、N - アセチル - ムラミル - L - スレオニル - D - イソグルタミン (t h r - M D P)、N - アセチル - ノルムラムル - L - アラニル - D - イソグルタミン (n o r - M D P)、およびN - アセチルムラミル - 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) - エチルアミン M T P - P E が挙げられる。

20

【0283】

M. イミダゾキノロン化合物

本発明においてアジュバントとしての使用に適しているイミダゾキノロン化合物の例としては、参考文献94および95にさらに記載されている、イミキアモド（I m i q u a m o d）およびそのホモログ（例えば、「R e s i q u i m o d 3 M」）が挙げられる。

30

【0284】

本発明にはまた、上記で同定された1つ以上のアジュバントについての複数の態様の組み合わせも含まれ得る。例えば、以下のアジュバント組成物が本発明において使用され得る：（1）サポニンと油中水エマルジョン [96]；（2）サポニン（例えば、Q S 21）+ 非毒性LPS誘導体（例えば、3dMPL）[97]；（3）サポニン（例えば、Q S 21）+ 非毒性LPS誘導体（例えば、3dMPL）+ コレスステロール；（4）サポニン（例えば、Q S 21）+ 3dMPL + I L - 12（状況に応じて、+ステロール）[98]；（5）例えば、Q S 21および/または油中水エマルジョンとの、3dMPLの組み合わせ [99]；（6）10%のスクワレン、0.4%のT w e e n 80（登録商標）、5%のブルロニック - ブロックポリマー L 121、およびt h r - M D Pを含むS A F（1ミクリン未満のエマルジョンになるようにマイクロフルイダイズされたか、またはより大きな粒子の大きさのエマルジョンを生じるようにボルテックスされたもののいずれか）；（7）2%のスクワレン、0.2%のT w e e n 80と、モノホスホリルリピッドA（MPL）、トレハロースジミコレート（T D M）、および細胞壁骨格（C W S）からなる群より選択される1つ以上の細菌細胞壁成分（好ましくは、MPL + C W S（D e t o x（登録商標））を含む、R i b i（登録商標）アジュバントシステム（R A S）（R i b i I m m u n o c h e m）；ならびに、（8）1つ以上の無機塩（例えば、アルミニウム塩）+ LPSの非毒性誘導体（例えば、3dMPL）。

40

【0285】

免疫刺激剤として作用する他の物質は、参考文献33の第7章に開示されている。

50

【0286】

水酸化アルミニウムおよび／またはリン酸アルミニウムアジュバントの使用が特に好ましく、複数の抗原が通常はこれらの塩に吸着される。リン酸カルシウムは別の好ましいアジュバントである。他の好ましいアジュバントの組み合わせとしては、T h 1アジュバントとT h 2アジュバントの組み合わせ（例えば、C p Gとミョウバン、またはレシキモッド（resiquimod）とミョウバン）が挙げられる。

【0287】

無機塩（例えば、アルミニウム塩）と、C p Gモチーフを含むオリゴヌクレオチドの組み合わせの使用によっては、高い免疫応答が提供される。したがって、本発明により、C p Gモチーフを含むオリゴヌクレオチド、アルミニウム塩のような無機塩と、上記で定義された1つ以上のY . p e s t i s抗原を含む組成物が提供される。本発明によってはまた、A D Pリボシル化毒素（例えば、解毒されたA D Pリボシル化毒素）、C p Gモチーフを含むオリゴヌクレオチドと、上記で定義された1つ以上のY . p e s t i s抗原を含む組成物も提供される。

10

【0288】

本発明の組成物は、好ましくは、Y e r s i n i aの細胞内感染に対して効率よく対処するための、細胞媒介性免疫応答と体液性免疫応答の両方を誘発するであろう。この免疫応答は、好ましくは、Y e r s i n i aと接触すると迅速に応答することができる（例えば、中和）抗体および細胞媒介性免疫を長時間にわたって誘導するであろう。

20

【0289】

T細胞の2つのタイプ（C D 4とC D 8細胞）は、一般的には、細胞媒介性免疫および体液性免疫を開始させる、および／または高めるために不可欠であると考えられている。C D 8 T細胞はC D 8共受容体を発現することができ、そして一般的には細胞傷害性Tリンパ球（C T L）と呼ばれている。C D 8 T細胞は、M H CクラスI分子上に提示された抗原を認識するか、またはそれと相互作用することができる。

20

【0290】

C D 4 T細胞はC D 4共受容体を発現することができ、一般的には、Tヘルパー細胞と呼ばれている。C D 4 T細胞は、M H CクラスI I分子に結合した抗原性ペプチドを認識することができる。M H CクラスI I分子と相互作用すると、C D 4細胞はサイトカインのような因子を分泌することができる。これらの分泌されたサイトカインはB細胞、細胞傷害性T細胞、マクロファージ、および免疫応答に関与している他の細胞を活性化させることができる。ヘルパーT細胞またはC D 4 + 細胞は、さらに2つの機能的に異なるサブセットに分けることができる：T H 1表現形およびT H 2表現形。これらは、それらのサイトカインおよびエフェクター機能が異なる。

30

【0291】

活性化させられたT H 1細胞は細胞性免疫を高め（抗原特異的C T L生産の増大を含む）、したがって、これは細胞内感染に反応する特定の値である。活性化させられたT H 1細胞は、I L - 2、I F N - 、およびT N F - のうちの1つ以上を分泌し得る。T H 1免疫応答によっては、マクロファージ、N K（ナチュラルキラー）細胞、およびC D 8細胞傷害性T細胞（C T L）の活性化による局所的な炎症反応が生じ得る。T H 1免疫応答はまた、I L - 1 2でのB細胞およびT細胞の増殖の刺激により、免疫応答を拡大するようにも作用し得る。T H 1によって刺激されたB細胞はI g G 2 aを分泌し得る。

40

【0292】

活性化させられたT H 2細胞は抗体の生産を促進し、したがってこれは、細胞外感染に反応する値である。活性化させられたT H 2細胞は、I L - 4、I L - 5、I L - 6、およびI L - 1 0のうちの1つ以上を分泌し得る。T H 2免疫応答によっては、さらなる防御のためのI g G 1、I g E、I g A、およびメモリーB細胞の生産が生じ得る。

【0293】

高い免疫応答には、高いT H 1免疫応答およびT H 2免疫応答の1つ以上が含まれ得る。

50

【0294】

TH1免疫応答には、CTLの増加、TH1免疫応答に関係しているサイトカイン（例えば、IL-2、IFN-、およびTNF-）のうちの1つ以上の増加、活性化させられたマクロファージの増加、NK活性の増大、あるいはIgG2aの生産の増大のうちの1つ以上が含まれ得る。好ましくは、高いTH1免疫応答には、IgG2aの生産の増大が含まれるであろう。

【0295】

TH1免疫応答は、TH1アジュバントを使用して誘発され得る。TH1アジュバントは、一般的には、アジュバントを伴わない抗原での予防接種と比較して、IgG2aの生産レベルの増大を誘発するであろう。本発明での使用に適しているTH1アジュバントとしては、例えば、サポニン処方物、ヴィロソーム、およびウイルス様粒子、腸内細菌リポ多糖（LPS）の非毒性誘導体、免疫刺激オリゴヌクレオチドを挙げることができる。免疫刺激オリゴヌクレオチド（例えば、CpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド）が、本発明での使用に好ましいTH1アジュバントである。

10

【0296】

TH2免疫応答には、TH2免疫応答に関係しているサイトカイン（例えば、IL-4、IL-5、IL-6、およびIL-10）のうちの1つ以上の増大、あるいは、IgG1、IgE、IgA、およびメモリーB細胞の生産の増大のうちの1つ以上が含まれ得る。好ましくは、高いTH2免疫応答には、IgG1の生産の増大が含まれるであろう。

20

【0297】

TH2免疫応答は、TH2アジュバントを使用して誘発され得る。TH2アジュバントは、通常、アジュバントを伴わない抗原での予防接種と比較して、IgG1の高い生産レベルを誘発するであろう。本発明での使用に適しているTH2アジュバントとしては、例えば、ミネラルを含む組成物、油乳剤、およびADPリボシル化毒素とその解毒された誘導体が挙げられる。ミネラルを含む組成物（例えば、アルミニウム塩）が、本発明での使用に好ましいTH2アジュバントである。

30

【0298】

好ましくは、本発明には、TH1アジュバントとTH2アジュバントの組み合わせを含む組成物が含まれる。好ましくは、そのような組成物により、高いTH1応答と高いTH2応答が誘発される、すなわち、アジュバントを伴わない予防接種と比較して、IgG1の生産とIgG2aの生産の両方の増大が誘発される。なおさらには、TH1アジュバントとTH2アジュバントの組み合わせを含む組成物は、1つのアジュバントでの予防接種と比較して（すなわち、TH1アジュバントだけでの予防接種、またはTH2アジュバントだけでの予防接種と比較して）高いTH1免疫応答および/または高いTH2免疫応答を誘発する。

30

【0299】

免疫応答は、TH1免疫応答とTH2免疫応答のうちの一方または両方であり得る。好ましくは、免疫応答によって、高いTH1応答と高いTH2応答のうちの一方または両方が提供される。

40

【0300】

高い免疫応答は、全身的免疫応答および粘膜免疫応答のうちの一方または両方であり得る。好ましくは、免疫応答により、高い全身的免疫応答および高い粘膜免疫応答のうちの一方または両方が提供される。好ましくは、粘膜免疫応答はTH2免疫応答である。好ましくは、粘膜免疫応答には、IgAの生産の増大が含まれる。

【0301】

処置方法および医学的使用

本発明により、（i）免疫原として、（ii）治療における、および/または（iii）哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、（1）YPO0512抗原；（2）YPO0563抗原；（3）YPO3489抗原；（4）YPO4003抗原；（5）YPO1604抗原；（6）YPO3061抗原；（7）

50

YPO3559抗原；(8)YPO3382抗原；(9)YPO0860抗原；(10)YPO0086抗原；(11)YPO3631抗原；(12)YPO2881抗原；(13)YPO3343抗原；(14)YPO3361抗原；(15)YPO3430抗原；(16)YPO1411抗原；(17)YPO3935抗原；(18)YPO0809抗原；(19)YPO1123抗原；(20)YPO3065抗原；および/または(21)YPO1070抗原のうちの1つ以上が提供される。

【0302】

本発明によってはまた、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1)YPO0512抗原；(2)YPO0563抗原；(3)YPO3489抗原；(4)YPO4003抗原；(5)YPO1604抗原；(6)YPO3061抗原；(7)YPO3559抗原；(8)YPO3382抗原；(9)YPO0860抗原；(10)YPO0086抗原；(11)YPO3631抗原；(12)YPO2881抗原；(13)YPO3343抗原；(14)YPO3361抗原；(15)YPO3430抗原；(16)YPO1411抗原；(17)YPO3935抗原；(18)YPO0809抗原；(19)YPO1123抗原；(20)YPO3065抗原；および/または(21)YPO1070抗原のうちの1つ以上の使用も提供される。

【0303】

本発明により、(i)免疫原として、(ii)治療における、および/または(iii)哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1)YPO0102抗原；(2)YPO0570抗原；(3)YPO1053抗原；(4)YPO1435抗原；(5)YPO2674抗原；(6)YPO2292抗原；(7)YPO3050抗原；(8)YPO2615抗原；(9)YPO1507抗原；(10)YPO4111抗原；(11)YPO0015抗原；(12)YPO0195抗原；(13)YPO2342抗原；(14)YPO0501抗原；(15)YPO0502抗原；(16)YPO0819抗原；(17)YPO3644抗原；(18)YPO1746抗原；(19)YPO0351抗原；(20)YPO0468抗原；(21)YPO0203抗原；(22)YPO0216抗原；(23)YPO3536抗原；(24)YPO0233抗原；(25)YPO0067抗原；(26)YPO3643抗原；(27)YPO3375抗原；(28)YPO0494抗原；(29)YPO1052抗原；(30)YPO1906抗原；(31)YPO0663抗原；(32)YPO1222抗原；(33)YPO2905抗原；(34)YPO4070抗原；(35)YPPCP1.07抗原；および/または(36)YPMT1.42抗原のうちの1つ以上が提供される。

【0304】

本発明によってはまた、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1)YPO0102抗原；(2)YPO0570抗原；(3)YPO1053抗原；(4)YPO1435抗原；(5)YPO2674抗原；(6)YPO2292抗原；(7)YPO3050抗原；(8)YPO2615抗原；(9)YPO1507抗原；(10)YPO4111抗原；(11)YPO0015抗原；(12)YPO0195抗原；(13)YPO2342抗原；(14)YPO0501抗原；(15)YPO0502抗原；(16)YPO0819抗原；(17)YPO3644抗原；(18)YPO1746抗原；(19)YPO0351抗原；(20)YPO0468抗原；(21)YPO0203抗原；(22)YPO0216抗原；(23)YPO3536抗原；(24)YPO0233抗原；(25)YPO0067抗原；(26)YPO3643抗原；(27)YPO3375抗原；(28)YPO0494抗原；(29)YPO1052抗原；(30)YPO1906抗原；(31)YPO0663抗原；(32)YPO1222抗原；(33)YPO2905抗原；(34)YPO4070抗原；(35)YPPCP1.07抗原；および/または(36)YPMT1.42抗原のうちの1つ以上の使用も提供される。

【0305】

本発明により、(i)免疫原として、(ii)治療における、および/または(iii)

10

20

30

40

50

) 哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1) YPO0457抗原；(2) YPO0514抗原；(3) YPO0694抗原；(4) YPO0805抗原；(5) YPO0982抗原；(6) YPO1354抗原；(7) YPO1408抗原；(8) YPO1792抗原；(9) YPO2506抗原；(10) YPO2713抗原；(11) YPO2950抗原；(12) YPO3026抗原；(13) YPO3417抗原；(14) YPO3551抗原；(15) YPO3646抗原；(16) YPO3982抗原；(17) YPO0065抗原；(18) YPO0499抗原；(19) YPO0505抗原；(20) YPO0500抗原；(21) YPO0503抗原；(22) YPO0506抗原；(23) YPO0508抗原；(24) YPO0509抗原；(25) YPO3579抗原；および／または(26) YPO4040抗原のうちの1つ以上が提供される。 10

【0306】

本発明により、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1) YPO0457抗原；(2) YPO0514抗原；(3) YPO0694抗原；(4) YPO0805抗原；(5) YPO0982抗原；(6) YPO1354抗原；(7) YPO1408抗原；(8) YPO1792抗原；(9) YPO2506抗原；(10) YPO2713抗原；(11) YPO2950抗原；(12) YPO3026抗原；(13) YPO3417抗原；(14) YPO3551抗原；(15) YPO3646抗原；(16) YPO3982抗原；(17) YPO0065抗原；(18) YPO0499抗原；(19) YPO0505抗原；(20) YPO0500抗原；(21) YPO0503抗原；(22) YPO0506抗原；(23) YPO0508抗原；(24) YPO0509抗原；(25) YPO3579抗原；および／または(26) YPO4040抗原のうちの1つ以上の使用が提供される。 20

【0307】

本発明により、(i) 免疫原として、(ii) 治療における、および／または(iii) 哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における使用のための、(1) YPO0496抗原；(2) YPO1224抗原；(3) YPO3553抗原；(4) YPO3987抗原；および／または(5) YPO2190抗原のうちの1つ以上が提供される。 30

【0308】

本発明により、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための医薬品の製造における、(1) YPO0496抗原；(2) YPO1224抗原；(3) YPO3553抗原；(4) YPO3987抗原；および／または(5) YPO2190抗原のうちの1つ以上の使用が提供される。 40

【0309】

これらの医薬品は好ましいワクチンである。

【0310】

本発明によってはまた、哺乳動物において免疫応答を惹起させるための方法も提供される。この方法には、有効量の本発明の組成物を投与する工程が含まれる。免疫応答は、好ましくは防御性であり、これには好ましくは、抗体および／または細胞媒介性免疫が含まれる。この方法により、追加免疫応答が惹起され得る。 40

【0311】

これらの用途および方法によって哺乳動物において免疫応答を惹起させることにより、哺乳動物は、Y. pestis 感染に対して防御される。さらに具体的には、哺乳動物は、腺ペスト、敗血症ペスト、および／または肺ペストを含むペストに対して防御され得る。他の関連する疾患としては、皮膚結合織ペストおよびペスト髄膜炎が挙げられる。医薬品は、好ましくは、肺ペストに対して哺乳動物を防御するためのものである。

【0312】

本発明の組成物は、好ましくは、A、B、C、Q、R、および／またはTのうちの1つ以上を含むY. pestis リボタイプに対して防御することができる [100、101 50

]。

【0313】

本発明の組成物は、好ましくは、antiqua、mediaevalis、orientalis、および/またはmicrotusの1つ以上を含むY.pestisの次亜種に対して防御することができる[102]

本発明によってはまた、第1の成分と第2の成分が含まれているキットも提供される。ここでは、第1の成分と第2の成分はいずれも、上記に記載された本発明の組成物ではないが、ここでは、第1の成分と第2の成分は上記に記載された本発明の組成物を提供するために混合され得る。このキットにはさらに、以下の1つ以上を含む第3の成分が含まれ得る：説明書、注射器または他の送達デバイス、アジュバント、あるいは薬学的に許容される処方用の溶液。

【0314】

本発明によってはまた、本発明の免疫原性組成物があらかじめ充填された送達デバイスも提供される。

【0315】

哺乳動物は好ましくはヒトである。ワクチンが予防的用途のためのものである場合には、ヒトは好ましくは、小児（例えば、2～4歳の幼児または乳児）あるいは、10代の子供である；ワクチンが治療的用途のためのものである場合には、ヒトは、好ましくは、10代の子供または成人である。小児用に意図されるワクチンはまた、例えば、安全性、投与量、免疫原性などを評価するために成人に投与される場合がある。

【0316】

治療的処置の効力を調べる1つの方法には、本発明の組成物の投与後のY.pestis感染をモニターする工程が含まれる。予防的処置の効力を調べる1つの方法には、組成物の投与後の、本発明の組成物中のY.pestis抗原に対する、全身的免疫応答（例えば、IgG1およびIgG2aの生産レベルをモニターする）および/または粘膜免疫応答（例えば、IgAの生産レベルをモニターする）をモニターする工程が含まれる。通常、血清のYersinia特異的抗体応答は予防接種後であるがチャレンジ前に決定され、一方、粘膜のYersinia特異的抗体応答は、予防接種前とチャレンジ後に決定される。組成物の防御効果は、参考文献8のマウスのエアロゾルチャレンジモデルを含む標準的な動物モデルにおいて試験することができる。

【0317】

本発明の組成物の免疫原性を評価する別 の方法は、免疫プロットおよび/またはマイクロアレイにより、患者の血清または粘膜分泌物をスクリーニングするために、組み換えによってタンパク質を発現させることである。タンパク質と患者の試料との間でのポジティブな反応は、患者が目的のタンパク質に対して高い免疫応答を有していることを示している。この方法は、免疫優性抗原および/または抗原の中のエピトープを同定するために使用される場合もある。

【0318】

本発明のワクチン組成物は、宿主（例えば、ヒト）への投与のまえに、インビトロおよびインビボの動物モデルにおいて評価することができる。例えば、インビトロでの中和は、Y.pestisに対するワクチン組成物の試験に適している。

【0319】

ワクチン組成物の効力もまた、Y.pestis感染の動物モデル（例えば、モルモットまたはマウス）をワクチン組成物でチャレンジすることによって、インビボで決定することができる。例えば、参考文献103には、Y.pestisに対するマウスの予防接種、その後のF1抗原でのチャレンジが記載されている。投与される組成物は、チャレンジ株と同じ株に由来する場合も、また、同じ株には由来しない場合もある。組成物は、チャレンジ株と同じ株に由来することが好ましい。インビボでの効力のモデルとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：（1）ヒトについて伝染性であるY.pestis株を使用するマウス感染モデル；（ii）マウス適応型のY.pestis株（例え

10

20

30

40

50

ば、マウスにおいて特に伝染性である株)を使用するマウス疾患モデル; および(iii)ヒトの株を使用する霊長類モデル。

【0320】

本発明の組成物は、一般的には、患者に直接投与されるであろう。直接の投与は、非経口注射(例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、または、組織の間質腔への)によって、あるいは、粘膜から(例えば、直腸、経口(例えば、錠剤、噴霧)、腔、局所、経皮(例えば、参考文献104を参照のこと)または経皮的(例えば、参考文献9、105、および106を参照のこと)、鼻腔内(例えば、参考文献107を参照のこと)、眼、耳、肺、あるいは他の粘膜への投与)行うことができる。

【0321】

本発明は、全身的免疫および/または粘膜免疫を誘発するために、好ましくは、高い全身的免疫および/または粘膜免疫を誘発するために使用される場合もある。

【0322】

好ましくは、高い全身的免疫および/または粘膜免疫は、高いTH1および/またはTH2免疫応答に反映される。好ましくは、高い免疫応答には、IgG1および/またはIgG2aおよび/またはIgAの生産の増大が含まれる。

【0323】

投与による処置は、1用量のスケジュールであっても、また、多用量のスケジュールであってもよい。多用量は、初回予防接種スケジュールにおいて、そして/または追加予防接種スケジュールにおいて使用され得る。多用量のスケジュールにおいては、様々な用量が同じ経路で投与される場合も、また、異なる経路(例えば、非経口での初回免疫と粘膜による追加免疫、粘膜による初回免疫と非経口での追加免疫など)によって投与される場合もある。

【0324】

Yersinia感染は体の様々な部分に影響を及ぼし、その結果、本発明の組成物は様々な形態で調製され得る。例えば、組成物は、注射できるものとして、液体溶液または懸濁液のいずれかとして調製され得る。注射の前に液体の媒体の中に溶液または懸濁液にされるのに適している固体の形態もまた、調製することができる(例えば、凍結乾燥させられた組成物または噴霧凍結乾燥させられた組成物)。組成物は、局所投与用に、例えば、軟膏、クリーム剤、または散剤として調製することもできる。組成物は、経口投与用に、例えば、錠剤もしくはカプセル剤として、噴霧剤として、またはシロップ剤(状況に応じて、香味付けされた)として調製することもできる。組成物は、肺投与用に、例えば、微粉末または噴霧を使用する吸入剤として調製される場合もある。組成物は、坐剤またはペッサリーとして調製される場合もある。組成物は、鼻腔、耳、または眼への投与のために、例えば、点滴剤として調製される場合もある。組成物は、組み合わせられた組成物が患者への投与の直前に再構成されるように設計されたキットの形態である場合がある。そのようなキットには、液体形態の1つ以上の抗原と、1つ以上の凍結乾燥させられた抗原が含まれ得る。

【0325】

組成物が使用の前にその場で調製されるためのものであり(例えば、組成物が凍結乾燥させられた形態で提示される場合)、キットとして提示される場合には、キットには、2つのバイアルが含まれる場合も、また、キットには1つの予め充填された注射器と、注射前にバイアルの内容物をよく反応させるために使用される注射器の内容物を有している1つのバイアルが含まれる場合もある。

【0326】

ワクチンとして使用される免疫原性組成物には、免疫学的有効量の抗原(单数または複数)、ならびに、必要に応じて任意の他の成分が含まれる。「免疫学的有効量」によつては、個体へのその量の投与(单回用量、またはシリーズの一部としてのいずれか)が処置または予防に有効であることを意味する。この量は、処置される個体の健康状態および体調、年齢、処置される個体の分類群(例えば、ヒト以外の霊長類、霊長類など)、抗体を

10

20

30

40

50

合成する個体の免疫系の能力、所望される防御の程度、ワクチンの処方、処置を行う医師による医学的状況の評価、ならびに他の関連する要因に応じて様々である。この量は、日常的に行われる試験によって決定することができる比較的広い範囲に入るであろう。

【0327】

組成物のさらなる成分

本発明の *Yersinia* 抗原は、薬学的に許容される担体と混合することができる。そのような担体には、それ自体は組成物が投与される個体に対して有害な抗体の生産を誘導しない任意の担体が含まれる。そのような担体は、当業者に周知である。組成物にはまた、希釈剤（例えば、水、生理食塩水、グリセロールなど）が含まれる場合もある。加えて、補助物質（例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質など）が存在する場合もある。滅菌の発熱物質を含まないリン酸緩衝化生理食塩水が典型的な担体である。薬学的に許容される賦形剤についての十分な議論は、参考文献 108 に見ることができる。

10

【0328】

本発明によりさらに、薬学的製品を調製するための方法が提供される。この方法には：（a）上記のような *Yersinia* 抗原を調製する工程；（b）抗原を 1 つ以上の薬学的に許容される担体と混合する工程；および（c）抗原 / 担体混合物を容器（例えば、バイアルまたは注射器）にパッケージングして、薬学的製品を得る工程が含まれる。注射器への挿入は、工場で、または手術室で行われ得る。

【0329】

組成物にはまた、*Yersinia* 以外の免疫原も含めることができる。したがって、組成物には、以下の 1 つ以上が含まれ得る：炭疽菌感染に対する防御のための *Bacillus anthracis* に由来する免疫原（例えば、PA 抗原 [109]、胞子抗原など）；野兎病に対する防御のための *Francisella* 属（例えば、*F. tularensis*）の細菌に由来する免疫原；*Pasteurella* 属の細菌に由来する免疫原；ブルセラ症に対する防御のための *Brucella* 属の細菌（例えば、*B. abortus*、*B. melitensis*、または *B. suis*）に由来する免疫原；*Burkholderia* 属の細菌（例えば、鼻疽に対する防御のための *B. mallei*、または類鼻疽症に対する防御のための *B. pseudomallei*）に由来する免疫原；*Chlamydia* 属の細菌（例えば、オウム病に対する防御のための *Chlamydia psittaci*）に由来する免疫原；*Clostridium* 属の細菌（例えば、ボツリヌス中毒症に対する防御のための *C. botulinum*、またはイブシロン毒素に対する防御のための *C. perfringens*）に由来する免疫原；*Francisella* 属の細菌（例えば、ツラレミアに対する防御のための *F. tularensis*）に由来する免疫原；コレラに対する防御のための *Vibrio cholerae* に由来する免疫原；Q 热に対する防御のための *Coxiella burnetii* 細菌に由来する免疫原；出血熱に対する防御のための、エボラウイルスおよび / またはマールブルグウイルスおよび / またはラッサ熱ウイルスおよび / またはマチュボウイルスに由来する免疫原；*Rickettsia* 属の細菌に由来する（例えば、発疹チフスに対する防御のための *R. prowazekii* 細菌に由来する）かまたは *R. rickettsii* に由来する免疫原；*Coccidioides* 属の真菌（例えば、*C. immitis* または *C. posadasii*）に由来する免疫原など。

20

30

30

40

【0330】

染色体抗原および予防接種に使用されるエピトープ

上記のように、F1 抗原および V 抗原が予防接種のために使用される。これらの 2 つの抗原は、*Y. pestis* プラスミドによってコードされる。したがって、より一般的には、本発明により、1 つ以上の染色体 *Y. pestis* タンパク質を含む免疫原性組成物が提供される。免疫原として使用される染色体 *Y. pestis* タンパク質もまた提供される。上記のように、医薬品の製造における染色体 *Y. pestis* タンパク質の使用もまた提供される。

【0331】

50

染色体タンパク質は、例えば、リボソームタンパク質であり得、例えば、50Sまたは30Sリボソームタンパク質であり得る。染色体タンパク質はリポタンパク質である場合もある。染色体タンパク質は、ペリプラズムタンパク質である場合もある。染色体タンパク質は膜タンパク質である場合もある。染色体タンパク質は、熱ショックタンパク質である場合も、また、低温ショックタンパク質である場合もある。染色体タンパク質は酵素である場合もある。染色体タンパク質はシャペロンである場合も、また、シャペロンである場合もある。

【0332】

組成物には、染色体によってコードされる全長のタンパク質、ハイブリッドタンパク質（上記）、または染色体タンパク質の断片（上記）の形態の染色体タンパク質が含まれる場合がある。

10

【0333】

核酸の予防接種

上記免疫原性組成物には、Y. pestis に由来するポリペプチド抗原が含まれる。しかし、全ての場合に、ポリペプチド抗原はこれらのポリペプチドをコードする核酸（通常はDNA）によって置き換えることができ、核酸での予防接種をベースとする組成物、方法、および使用が生じる。核酸での予防接種は現在開発されている分野であり（例えば、参考文献103および110から117などを参照のこと）、そしてY. pestis ワクチンに適用されている[118～123]。

20

【0334】

免疫原をコードする核酸は、患者への投与後にインビオで発現され、そして発現された免疫原は、その後、免疫系を刺激する。有効成分は、通常、以下を含む核酸ベクターの形態をとるであろう：(i) プロモーター；(ii) プロモーターに動作可能であるように連結された免疫原をコードする配列；および状況に応じて、(iii) 選択マーカー。好ましいベクターにはさらに、(iv) 複製起点と、(v) (ii) に動作可能であるように連結された下流の転写終結因子が含まれる場合がある。一般的には、(i) と(v) は真核生物のものであり、そして(ii) と(iv) は原核生物のものであろう。

【0335】

好ましいプロモーターはウイルスのプロモーターであり、例えば、サイトメガロウイルス(CMV)に由来するプロモーターである。ベクターにはまた、プロモーターに加えて転写調節配列（例えば、エンハンサー）が含まれ、これは、プロモーターと機能的に相互作用する。好ましいベクターには、前初期CMVエンハンサー/プロモーターが含まれ、そしてさらに好ましいベクターには、CMVイントロンAも含まれる。プロモーターは、免疫原をコードする下流の配列に動作可能であるように連結され、その結果、免疫原をコードする配列の発現はプロモーターの制御下にある。

30

【0336】

マーカーが使用される場合には、これは微生物宿主の中（例えば、原核生物の中、細菌の中、酵母の中）で機能することが好ましい。マーカーは、好ましくは、原核生物の選択マーカーである（例えば、原核生物のプロモーターの制御下で転写される）。便宜上、典型的なマーカーは抗生物質耐性遺伝子である。

40

【0337】

本発明のベクターは、好ましくは、自律複製するエピソームベクターまたは染色体外ベクター（例えば、プラスミド）である。

【0338】

本発明のベクターには、複製起点が含まれることが好ましい。複製起点は、原核生物においては活性であるが、真核生物においては活性ではないことが好ましい。

【0339】

したがって、好ましいベクターには、ベクターの選択のための原核生物のマーカー、原核生物の複製起点が含まれるが、免疫原をコードする配列の転写を駆動するための真核生物のプロモーターが含まれる。したがって、ベクターは、(a) ポリペプチドが発現され

50

ることなく原核生物である宿主の中で増幅させられ、そして選択されるであろうが、(b)真核生物宿主の中では増幅されることなく発現される。この配置は、核酸での予防接種用ベクターにとって理想的である。

【0340】

本発明のベクターには、コード配列の下流に真核生物の転写終結配列が含まれる場合がある。これは転写レベルを高めることができる。コード配列がその自身のものを有していない場合には、本発明のベクターには、好ましくは、ポリアデニル化配列が含まれる。好ましいポリアデニル化配列は、ウシの成長ホルモンに由来する。

【0341】

本発明のベクターには、マルチクローニング部位が含まれる場合がある。

10

【0342】

免疫原およびマーカーをコードする配列に加えて、ベクターには、第2の真核生物のコード配列が含まれる場合がある。ベクターにはまた、免疫原と同じ転写物からの第2の真核生物ポリペプチドの転写を可能にするための上記第2の配列の上流にIRESも含まれる場合がある。あるいは、免疫原をコードする配列は、IRESの下流に存在し得る。

20

【0343】

本発明のベクターには、メチル化されていないCpGモチーフ(例えば、メチル化されていないDNA配列)が含まれる場合があり、これは、2つの5'プリンおよび2つの3'ピリミジンが隣接している、シトシンが前にあるグアノシンを、一般的には有する。それらのメチル化されていない形態において、これらのDNAモチーフは、いくつかのタイプの免疫細胞の強力な刺激因子であることが明らかにされている。

20

【0344】

ベクターは、標的化された方法で送達することができる。受容体媒介性のDNA送達技術は、例えば、参考文献124から129に記載されている。核酸を含む治療用組成物は、遺伝子治療プロトコールでの局所投与のために、約100ngから約200mgのDNAの範囲で投与される。約500ngから約50mg、約1μgから約2mg、約5μgから約500μg、そして約20μgから約100μgのDNAの濃度の範囲もまた、遺伝子治療プロトコールの間に使用することができる。作用方法(例えば、コードされる遺伝子産物のレベルを高めるまたは阻害するため)、ならびに、形質転換および発現の効率のような要因が、最終的な効率に必要な投与量に影響を与えるであろうと考えられる。より大きな組織の範囲にわたってより高い発現が所望される場合には、より多量のベクター、または良好な投与プロトコールにおいて再投与される同じ量、または様々なアジュvantもしくは近い組織部分への数回の投与が、ポジティブな治療結果を得るために必要である場合がある。全ての場合に、臨床試験において日常的に行われる実験によって、最適な治療効果のための特異的な範囲が決定されるであろう。

30

【0345】

ベクターは、遺伝子送達媒体を使用して送達することができる。遺伝子送達媒体は、ウイルス起源のものであっても、また、ウイルス以外の起源のものであってもよい(一般的には、参考文献130から133を参照のこと)。

40

【0346】

所望される核酸の送達、および所望される細胞の中での発現のためのウイルスをベースとするベクターは当該分野で周知である。例示的なウイルスをベースとする媒体としては、組み換え体レトロウイルス(例えば、参考文献134から144)、アルファウイルスをベースとするベクター(例えば、シンドビスウイルスベクター、セムリキ森林ウイルス(ATCC VR-67; ATCC VR-1247)、ロス川ウイルス(ATCC VR-373; ATCC VR-1246)、およびベネズエラウマ脳炎ウイルス(ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR-1249; ATCC VR-532);これらのウイルスのハイブリッドもしくはキメラもまた使用される場合がある)、ポックスウイルスベクター(例えば、ワクシニアウイルス、ニワトリポックスウイルス、カナリア痘ウイルス、修飾されたワクシニアAnkaraウイルスなど)、ア

50

デノウイルスベクター、およびアデノ随伴ウイルス(A V V)ベクターが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、参考文献 145 から 150 を参照のこと)。死滅させられたアデノウイルスに連結させられた D N A の投与 [151] もまた使用することができる。

【 0 3 4 7 】

ウイルス以外の送達媒体および方法も使用することができ、これには、死滅させられたアデノウイルスだけに連結させられた、または連結させられていないポリカチオン性の縮合させられた D N A [例えば、 151] 、リガンドに連結させられた D N A [152] 、真核生物細胞の送達媒体細胞 [例えば、参考文献 153 から 157] 、および核電化の中和、あるいは細胞膜との融合が含まれるが、これらに限定されない。裸の D N A もまた使用することができる。例示的な裸の D N A の導入方法は、参考文献 158 および 159 に記載されている。遺伝子送達媒体として作用し得るリポソーム(例えば、免疫リポソーム)は、参考文献 160 から 164 に記載されている。さらなるアプローチが参考文献 165 および 166 に記載されている。

10

【 0 3 4 8 】

使用に適しているさらなるウイルス以外の送達としては、参考文献 166 に記載されているアプローチのような、機械による送達システムが挙げられる。さらに、そのようなコード配列および発現産物は、光重合させられたヒドロゲル材料の蒸着、または電離放射線の使用によって送達することができる [例えば、参考文献 167 および 168] 。コード配列の送達に使用することができる遺伝子送達のための他の従来の方法としては、例えば、手で握れる形の遺伝子導入用パーティクルガン [169] の使用、または、導入された遺伝子を活性化させるための電離放射線の使用 [167 および 170] が挙げられる。

20

【 0 3 4 9 】

P L G { ポリ(ラクチド - コ - グリコリド) } 微粒子を使用する D N A の送達(例えば、微粒子の吸着による)が特に好ましい方法であり、これは状況に応じて、負電荷を有する表面(例えば、 S D S で処理される)または正電荷を有する表面(例えば、陽イオン性界面活性剤(例えば、 C T A B)で処理される)を持つように処理される。

30

【 0 3 5 0 】

抗体

Y . p e s t i s 抗原に対する抗体は、受動免疫に使用することができる [171] 。したがって、本発明により、第 1 、第 2 、第 3 、または第 4 の抗原のグループの抗原に特異的な抗体が提供される。本発明によってはまた、治療におけるそのような抗体の使用も提供される。本発明によってはまた、医薬品の製造におけるそのような抗体の使用も提供される。本発明によってはまた、有効量の本発明の抗体を投与する工程を含む、哺乳動物を処置するための方法も提供される。免疫原性組成物について上記に記載されたように、これらの方法および使用により、哺乳動物を Y . p e s t i s 感染に対して防御することができる。

30

【 0 3 5 1 】

用語「抗体」には、完全な免疫グロブリン分子、ならびにその断片が含まれ、これらは、抗原に結合することができる。これらには、ハイブリッド(キメラ)抗体分子 [172 、 173] ; F (a b ') 2 および F (a b) 断片、および F v 分子；非共有ヘテロ二量体 [174 、 175] ；单鎖 F v 分子(s F v) [176] ；二量体および三量体抗体断片構築物；ミニボディー [177 、 178] ；ヒト化抗体分子 [179 ~ 181] 、およびそのような分子から得られる任意の機能的断片、ならびに、ファージディスプレイのような非従来的プロセスによって得られる抗体が含まれる。好ましくは、抗体はモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体を得る方法は当該分野で周知である。

40

【 0 3 5 2 】

ヒト化抗体または完全なヒト抗体が好ましい。

【 0 3 5 3 】

ノックアウト変異体

50

本発明によってはまた、第3または第4の抗原のグループの抗原をコードする遺伝子のうちの1つ以上を発現がノックアウトされているYersinia細菌も提供される。

【0354】

細菌は、任意のYersinia種(Y. pestis、Y. pseudotuberculosis、またはY. enterocoliticusが含まれる)であり得る。しかし、好ましくは、これはY. pestisである。第3および第4の抗原のグループのpestis抗原をコードする遺伝子に対応する相同な非pestis遺伝子は、配列類似性および/または染色体位置に基づいて容易に同定することができる。

【0355】

細菌の中での遺伝子ノックアウトのための技術は周知であり、Yersiniaノックアウト変異体は以前に報告されている(例えば、参考文献182~186など)。

【0356】

ノックアウトは、好ましくは、コード領域の同系欠失を使用して行われるが、任意の他の適切な技術(例えば、プロモーターの欠失もしくは変異、開始コドンの欠失もしくは変異、アンチセンス阻害、阻害性RNAなど)が使用される場合もある。しかし、得られる細菌においては、目的の抗原をコードするmRNAは存在せず、そして/または、その翻訳が阻害されるであろう(例えば、野生型のレベルの1%未満に)。

【0357】

細菌には、ノックアウトされた遺伝子の代わりにマーカー遺伝子(例えば、抗生物質耐性マーカー)が含まれる場合がある。

【0358】

YPO0154のノックアウト、ならびに、YPO1121、YPO1122、YPO1123、YPO1124、およびYPO1125を含むオペロンの1つ以上の遺伝子のノックアウトがそうであるように、第3および第4のグループのYersinia抗原のノックアウトと同様に、YPO1025のノックアウトもまた可能である。重ねて、Y. pseudotuberculosisまたはY. enterocoliticusの相同遺伝子は容易に同定することができる。

【0359】

本発明によってはまた、上記ノックアウト細菌から得ることができるタンパク質小胞も提供される。これらの小胞は、細菌の増殖の間に培養培地に自発的に放出され得る。小胞には、脂質とタンパク質が含まれ、これは免疫原として有用である。小胞を含む組成物には、好ましくは、いずれの生存している細菌および/または完全な細菌も含まれない。

【0360】

小胞には、好ましくは、第3の抗原のグループおよび/または第4の抗原のグループおよび/または第5の抗原のグループに由来する抗原が(例えば、表面に露出している形態で)含まれる。

【0361】

動物モデル

防御効力についての抗原の事前のスクリーニングのためには、単純な動物モデルが有用である。例えば、参考文献8には、マウスのエアロゾルチャレンジモデルが開示されている。本発明により、抗原の、または新規の抗原処方物(例えば、新しいアジュバント、または新しい組み合わせ)の防御効力を迅速に評価するために有用である、新規の動物モデルが提供される。

【0362】

本発明により、Y. pestis抗原を含む組成物(例えば、本発明の組成物)の防御効力を評価するための方法が提供される。ここでは、この方法には、動物に組成物を予防接種する工程;動物から抗血清を回収する工程;抗血清をY. pseudotuberculosisまたはY. enterocolitica細菌と共に補体の存在下でインキュベートする工程;および細菌の増殖を評価する工程が含まれる。

【0363】

10

20

30

40

50

本発明によってはまた、*Y. pestis* 抗原を含む組成物（例えば、本発明の組成物）の防御効力を評価するための方法も提供される。ここでは、この方法には、抗血清を、*Y. pestis* 以外の *Yersinia* 細菌と共に補体の存在下でインキュベートする工程（ここでは、抗血清は、組成物が予防接種された動物から得られる）；および細菌の増殖を評価する工程が含まれる。

【0364】

動物は、好ましくは齧歯類（例えば、マウス）であり、そして好ましくは、同系交配された研究用のマウス株である。

【0365】

Yersinia 細菌は、好ましくは、*Y. pseudotuberculosis* または *Y. enterocolitica* である。 10

【0366】

補体は、好ましくは、ウサギの補体である。

【0367】

細菌の増殖の評価においては、通常は、細菌が、いずれの抗血清も存在しない条件下、またはネガティブ対照である抗血清の存在下のいずれかで増殖させられた、ネガティブ対照または参照試料との比較が行われるであろう。ネガティブ対照と比較された増殖の阻害（または細菌の死滅）の程度は、組成物の防御効力の程度を示す。同様に、防御性であることが公知である物質（例えば、抗血清）の存在下のいずれかで細菌が増殖させられた、ポジティブ対照または参照試料との比較が行われる場合もある。 20

【0368】

対照の増殖は、本発明の方法と平行して行われる場合も、また、別々に行われる場合もある。

【0369】

抗血清は、様々な稀釀で試験され得、そしてアッセイの結果が、増殖の阻害が起こらない稀釀として提供される。細菌活性が失われる手前の必要な稀釀の程度は、組成物の防御効力の程度を示す。

【0370】

細菌の増殖工程は、37 未満、例えば、25～32、または約28 で行うことができる。 30

【0371】

一般論

抗原は、「YPO」（または場合によっては「YPPCP」）の命名法を参照して上記で定義される。この命名法は、*Y. pestis* の CO92 株の中のオープンリーディングフレームの一意的識別のための、参考文献 16 において使用されている番号付けを意味する。任意の「YPO」または「YPPCP」番号についての基本となる参照配列は、公的な遺伝子データベースにおいて容易に見ることができる。例えば、登録番号 NC_003143 (GI : 16120353) は完全な CO92 ゲノム配列 (4, 653, 728 bp) であり、そして個々の YPO 配列は、ゲノム配列の「特徴的な」部分の「遺伝子座タグ (locus_tag)」部分として提供される。同様に、NC_003132 (GI : 16082679) は pPCP1 プラスミドの完全な配列であり、「遺伝子座タグ」領域は、YPPCP 数を提供する。したがって、任意の所定の YPO または YPPCP 数についてのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、明白に確立することができる。 40

【0372】

「GI」番号もまた、上記で使用される。GI 番号、すなわち、「GenInfo Identifier」は、配列がそのデータベースに加えられた時に NCBI によって処理され記録された、個々の配列に対する連続して割り当てられる一連の数字である。GI 番号には、記録された配列の登録番号に対する類似性はない。配列がアップデートされると（例えば、補正のため、またはさらに注釈もしくは情報を付け加えるため）、これには新しい GI 番号が与えられる。したがって、配列は、GI 番号が与えられた配列は決して 50

変わることはない。

【0373】

本発明が「エピトープ」に関する場合には、このエピトープはB細胞エピトープおよび/またはT細胞エピトープであり得る。そのようなエピトープは経験によって(例えば、PEPSCAN[187、188]または同様の方法を使用して)同定することができるか、あるいは、それらは、(例えば、Jameson-Wolff抗原性指数[189]、マトリックスをベースとするアプローチ[190]、TEPITOPE[191、192]、神経ネットワーク[193]、OptiMer & EpiMer[194、195]、ADEPT[196]、Tsites[197]、親水性[198]、抗原性指数[199]、または参考文献200に開示されている方法などを使用して)予測することができる。エピトープは、抗体またはT細胞受容体の抗原結合部位によって認識され、それに結合する抗原の一部であり、これらはまた、「抗原性決定基」と呼ばれる場合もある。

10

【0374】

複数の配列番号の変異体には、対立遺伝子変異体、多形形態、ホモログ、オルトログ、パラログ、突然変異体などが含まれる。

【0375】

本発明のポリペプチドは、CO92の参照配列と比較される場合があり、これには、1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個など)の保存的アミノ酸置換(すなわち、関連する側鎖を有している別のアミノ酸での1つのアミノ酸の置換)が含まれる。遺伝的にコードされるアミノ酸は、一般的には、4つのファミリーに分けられる:(1)酸性、すなわち、アスパラギン酸、グルタミン酸;(2)塩基性、すなわち、リジン、アルギニン、ヒスチジン;(3)非極性、すなわち、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン;ならびに、(4)電荷を有していない極性、すなわち、グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン(cystine)、セリン、スレオニン、チロシン。フェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシンは、芳香族アミノ酸としてまとめられる場合もある。一般的には、これらのファミリーの中の1つのアミノ酸の置換は、生物学的活性に対しては主要な影響は及ぼさない。ポリペプチドにはまた、CO92の配列と比較して、1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個など)の1アミノ酸の欠失が含まれる場合もある。ポリペプチドにはまた、CO92配列と比較して1つ以上(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個など)の挿入(例えば、それぞれが1個、2個、3個、4個、または5個のアミノ酸のもの)が含まれる場合もある。

20

【0376】

抗原「ドメイン」が脱落している場合には、これには、シグナルペプチドの脱落、細胞質ドメインの脱落、膜貫通ドメインの脱落、細胞外ドメインの脱落などが含まれ得る。

【0377】

用語「含む」には、「含まれる」さらには「からなる」が含まれ、例えば、Xを「含む」組成物は、Xだけから構成される場合も、また、場合によってはさらに別のものが含まれる(例えば、X+Y)場合もある。

30

【0378】

用語「約」は、数値Xに関しては、例えば、 $X \pm 10\%$ を意味する。

【0379】

所望される場合には、抗原を、免疫原性を高めるために担体タンパク質に結合させることができる。

【0380】

2つのアミノ酸配列の間での配列同一性の割合(%)の言及は、アミノ酸のこの割合(%)は、アラインメントされた場合に2つの配列の比較において同じであることを意味する。このアラインメントおよび相同性の割合(%)、または配列同一性は、当該分野で公

40

50

知のソフトウェアプログラム（例えば、参考文献 201 のセクション 7.7.18 に記載されているもの）を使用して決定することができる。好みのアラインメントは、12 のギャップ開放ペナルティーと 2 のギャップ伸張ペナルティー、62 の BLOSUM マトリックスを用いるアフィンギャップ検索 (affine gap search) を使用する Smith-Waterman 相同検索アルゴリズムによって決定される。Smith-Waterman 相同検索アルゴリズムは、参考文献 202 に開示されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0381】

抗原の同定

Y. pestis ゲノムには、4000 を超えるオープンリーディングフレームが含まれ、その注釈には、有用な免疫原の同定に有用な情報が少し含まれている。これらの 400 の可能性のあるものから有用な免疫原を同定するためには、4 種類のアプローチを利用した。最初に、ゲノムのコンピューターによる分析を使用して有用な免疫原を同定した。第 2 に、転写プロフィールを使用して、インビトロおよびインビボの増殖条件下で、そして、特に、28 から 37 に温度を変化させた（これは、ノミから哺乳動物への自然界での宿主の変化を模倣する）後に、高度に発現される遺伝子を同定した。第 3 に、比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) を使用して、主要な次亜種の典型である様々な Y. pestis の臨床単離物の中で保存されている遺伝子を同定した [203]。第 4 に、表面削り (surface shaving) および標識を使用して、表面に露出しているタンパク質を同定した（例えば、参考文献 204）。

10

20

30

40

【0382】

最初の 3 つのアプローチによって、約 90 % の ORF を排除した。残りの約 400 の ORF を、(a) 殺菌性の免疫応答を誘導することができる抗原を同定するためのインビトロおよびインビボモデルにおけるスクリーニング、ならびに (b) 細胞性の局在化を確認するための FACS 分析およびウェスタンプロットを一緒に用いて、クローニング、精製、および予防接種試験のために選択した。抗原を、通常は、E. coli において N 末端 GST 融合体として、または C 末端もしくは N 末端ヘキサ-His 融合体として発現させ、これにより、増幅させられたコード配列からは通常はシグナルペプチドが脱落し、細胞内発現が生じた。しかし、GST または His 融合パートナーを伴わない発現もまた可能である。360 の ORF をうまくクローニングでき、2 つの融合形態のうちの少なくとも 1 つで発現させた。個々の組み換え体タンパク質を使用して、4 匹の C57BL/6J マウスのグループに予防接種した。

【0383】

FACS

マウスに由来する血清を、最後の予防接種の 2 週間後に回収し、精製した組換え体タンパク質、および Y. pestis の全抽出物の両方に対して免疫プロット分析によって試験した。一般的には、全ての血清が、予防接種に使用した対応する組換え体タンパク質と、全細胞抽出物中の予想される分子量を有しているタンパク質種を特異的に認識した。ポリクローナル抗体の特異性を確認し、血清を、完全な細菌についてのフローサイトメトリー分析 (FACS) に使用して、360 個の発現させた抗原のうちのどれがそれらの特異的抗体と相互作用するために十分に接近できるかを定義した。CO92 株は pMT1 プラスミドを有しており、F1 荚膜抗原を発現するので、抗 F1 抗原抗体をそれぞれの実験においてポジティブ対照として使用した。GST タグ化タンパク質と His タグ化タンパク質の多量の E. coli 混入物に対して惹起させた抗血清を得、これを使用して FACS ポジティブ抗原の実験によるカットオフを定義した。

【0384】

分析した 360 個の血清のうちのおよそ 150 個が、ネガティブ対照血清よりも高い蛍光値を生じ、これは、対応する抗原が Y. pestis の表面上に露出していることを示している。これらの 150 個の抗原を、Y. pestis に対する防御活性についてさらに分析した。

50

【0385】

Yersinia 表面のタンパク質分解および得られるペプチドの分析

Y. pestis の感染性の形態を細胞培養物の中で増殖させ、文献に記載されているように勾配遠心分離によって精製した。輸送緩衝液 (transport buffer) の中でおよそ 10^7 IFU をトリプシンで消化させた（短く切った）。制限消化は、20 μg のトリプシン (Promega, Madison, WI, USA) を用いて、37 で 30 分間行った。

【0386】

消化混合物を、表面でのタンパク質分解によって解離させられたペプチドから *Yersinia* 細胞を分離するために、4 で 30 分間、14,000 g で Eppendorf 遠心分離機の中で遠心分離した。トリプシン消化によって解離させられたペプチドを含む上清を、Centrificon チューブの中で 4 での遠心分離によって残りの細胞から濾過した。濾液をギ酸 (0.1% のギ酸、最終濃度) で処理し、解離させられたペプチドの同定、および結果としての *Yersinia* 表面に露出しているタンパク質の同定のためのプロテオーム解析を行った。

10

【0387】

2 つの異なる実験プラットフォームを、ペプチドのクロマトグラフィーによる分離のために使用して、さらなる同定をタンデムな質量スペクトル分析 (MS/MS) によって行った。

20

【0388】

第 1 のプラットフォームにおいては、分析の前に、0.1% のギ酸中の 2 ~ 80% のアセトニトリル (ACN) の 7 分間の勾配を用いてオフライン HPLC によって塩を除去した。ペプチド画分を、Speed-vac 遠心分離機 (Savant, Holbrook, NY) で濃縮し、さらなる分析まで -20 で維持した。ペプチドを 2 次元 (2-D) ナノ-液体クロマトグラフィー (Dionex, Amsterdam, The Netherlands) によって分離した。1 つ目の容器 (first dimension) では、ペプチドを強酸性カチオン交換 (SCX) カラム (10 cm \times 320 μg i.d.) 上にロードし、5 種類の塩濃度 (0.01, 0.05, 0.1, 0.5、および 1M の NaCl) によって溶出させた。2 つ目の容器 (second dimension) では、C18 トランプカラム (PepMap (登録商標) C18 μ -プレカラム、300 μm i.d. \times 1 mm、Dionex) を介してペプチドを逆相 C18 分析用カラム (15 cm \times 75 μm i.d.、C18 PepMap 100TM、3 μm 、100) によって分離した。ペプチドを、0.1% のギ酸中の 80% の ACN の、5 から 50% までの 45 分間の勾配を用いて溶出させた。流速は 30 nL / 分とした。溶出物を、アセトン中の -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸 (hydroxycinnamic acid) の飽和溶液の薄層を用いて調製した Anchor-Chip (登録商標) MALDI 標的上に、Protein engineer FC ポットを使用して 60 s おきに連続してスポットした。画分の回収後、スポットを、0.6 μl のエタノール / アセトン / 0.1% のトリフルオロ酢酸 (6 : 3 : 1) を用いて再結晶化させた。質量スペクトル分析を、Ultraflex MALDI TOF-TOF 装置を用いて、WARP LC ソフトウェアの制御下で自動で行った。

30

【0389】

第 2 のプラットフォームにおいては、ペプチドを、ナノスプレー源を取り付けた Q-Tof Micro ES/ESI 質量スペクトル計につないだ CapLC HPLC システム上のナノ-LC によって分離した。試料を、C18 トランプカラム (300 μm i.d. \times 5 mm) を介して Atlantis C18 NanoEase カラム (100 μm i.d. \times 100 mm) 上にロードした。ペプチドを、400 nL / 分の流速で、95% の ACN、0.1% のギ酸の 2% から 60% までの 50 分間の勾配を用いて溶出させた。溶出させたペプチドについて、MassLynx ソフトウェアを使用する自動データ依存性収集 (acquisition) プログラムを行った。いずれのプラットフォームにつ

40

50

いても、ペプチドの検索および同定を、ローカルデータベースの M A S C O T の認可されたバージョンを用いて、バッチモードで行った。

【 0 3 9 0 】

そぎ落とし (s h a v i n g) によって以下の抗原を同定した : Y P O 1 5 0 7 、 Y P O 2 6 7 4 、 Y P O 4 1 1 1 、 Y P O 1 4 3 5 、 Y P O 0 0 1 5 、 Y P O 2 2 9 2 、 Y P O 3 3 7 5 、 Y P O 3 0 5 0 、 および Y P O 0 4 9 4 。加えて、 Y P O 0 5 0 1 および Y P O 0 5 0 2 を、基準となるシグナルペプチドが欠けている表面成分として同定し、これは、 i n s i l i c o での分析を使用しては予想することはできなかった。

【 0 3 9 1 】

細菌表面のビオチニル化

表面タンパク質を、細菌表面のビオチニル化、細菌の断片化、およびその後のビオチニル化されたタンパク質の単離によって得た。その後、これらのタンパク質をゲル上で分離させ、切り出し、そしてトリプシン消化を行った。その後、ペプチドの質量のフィンガープリントを使用して、タンパク質の断片を同定した。この技術によって以下の抗原を同定した : Y P O 1 0 5 2 、 Y P O 1 9 0 6 、 Y P O 0 6 6 3 、 Y P O 1 4 3 5 、 Y P O 1 2 2 2 、 Y P O 1 4 1 1 、 Y P O 2 9 0 5 、 Y P O 4 9 0 5 、 Y P O 4 0 7 0 、 および Y P P C P 1 . 0 7 。

【 0 3 9 2 】

免疫原の使用のために選択した O R F

これらの様々な分析によって、以下の同定に至った : Y P O 0 0 1 5 、 Y P O 0 0 6 7 、 Y P O 0 0 8 6 、 Y P O 0 1 0 2 、 Y P O 0 1 9 5 、 Y P O 0 2 0 3 、 Y P O 0 2 1 6 、 Y P O 0 2 3 3 、 Y P O 0 3 5 1 、 Y P O 0 4 6 8 、 Y P O 0 5 0 1 、 Y P O 0 5 0 2 、 Y P O 0 5 1 2 、 Y P O 0 5 6 3 、 Y P O 0 5 7 0 、 Y P O 0 8 0 9 、 Y P O 0 8 1 9 、 Y P O 0 8 6 0 、 Y P O 1 0 5 3 、 Y P O 1 0 7 0 、 Y P O 1 1 2 3 、 Y P O 1 4 1 1 、 Y P O 1 4 3 5 、 Y P O 1 5 0 7 、 Y P O 1 6 0 4 、 Y P O 1 7 4 6 、 Y P O 2 2 9 2 、 Y P O 2 3 4 2 、 Y P O 2 6 1 5 、 Y P O 2 6 7 4 、 Y P O 2 8 8 1 、 Y P O 3 0 5 0 、 Y P O 3 0 6 1 、 Y P O 3 0 6 5 、 Y P O 3 3 4 3 、 Y P O 3 3 6 1 、 Y P O 3 3 8 2 、 Y P O 3 4 3 0 、 Y P O 3 4 8 9 、 Y P O 3 5 3 6 、 Y P O 3 5 5 9 、 Y P O 3 6 3 1 、 Y P O 3 6 4 3 、 Y P O 3 6 4 4 、 Y P O 3 9 3 5 、 Y P O 4 0 0 3 、 および Y P O 4 1 1 1 。これらの 4 7 個の抗原を、様々な技術を使用してさらに特性決定した。

【 0 3 9 3 】

機能についての実験

様々な抗原を、 C O 9 2 p L C R - 細胞に対して、ヒトの単球を使用してオプソニン食作用アッセイにおいて試験した。アッセイは、活性な補体と不活性な補体の両方を使用して行った。これによって、 T F N で活性化させられた単球による Y . p e s t i s の食作用を増大させる抗体の能力が測定される。このアッセイを使用する合理性は、 V 抗原に対する抗血清が、マクロファージによる細菌の食作用を促進することが示されていることである [2 0 5 、 2 0 6] 。したがって、オプソニン食作用は Y . p e s t i s 感染に対する防御の重要な機構であるようである。

【 0 3 9 4 】

アッセイにしたがって、 Y . p e s t i s p L C R - 細菌を、試験タンパク質に対して惹起させたそれぞれの血清と共にインキュベートし、続いて、 M o n o m a c 6 細胞株 (5 0 U / m l の I F N - γ で 2 日間予め刺激した) とともにインキュベートした。1 時間のインキュベーション後、単球の表面に付着している細菌を抗生物質での処理によって死滅させ、インターナライズされた細菌の数を、 1 % のサポニンでの細胞の溶解後にコロニーをカウントすることによって決定した。

【 0 3 9 5 】

簡単に説明すると、このアッセイのプロトコールは以下である : 9 6 ウエルプレートの中での細菌の様々な血清との混合 (5 . 5 μ l の稀釀していない血清を含む 1 6 0 μ l の細菌) 、 および 3 7 \circ で 3 0 分間の攪拌 (1 2 0 r p m) 下でのインキュベーション ; オ

10

20

30

40

50

プソニン化後に、細菌を細胞に直接加え（すなわち、洗浄工程を行わない）；20 μ l のそれぞれの試料を単球（60 μ l の培地の中に再懸濁した）を含むプレートに加え；20 μ l の補体を加え；37 で1時間、そして5%のCO₂を含むインキュベーターの中で37 で20時間インキュベートし；100 μ l の2%のサボニン（kanを含まない RPMI の中に稀釀した）を加えることによって全ての細菌を評価し；そして37 で15分間放置し、その後、10⁻² および10⁻³ でプレートし；「u底」の96ウェルプレートの中に全量（100 μ l）を移すことによってインターナライゼーションを評価し、ペレットを100 μ l のゲンタマイシン200 μ g / mlとともに再懸濁し、そして37 で1時間インキュベートし、1ウェルあたり20 μ l の培地で1回洗浄し、100 μ l の1%のサボニン（kanを含まない RPMI の中に稀釀した）を加え、そして37 で10～15分間放置し、その後、混合した。

10

【0396】

Y. pestis pLCR - 細菌を、完全な細菌およびF1タンパク質（ポジティブ対照）に対する血清でオプソニン化した場合には、Monomac 6細胞株の食作用能力の40倍および100倍の増大が、免疫前血清に関してそれぞれ観察された。したがって、食作用細胞による細菌の取り込みを増大させることができる血清の検索において、OPAアッセイを使用して、FACS - ポジティブ抗原に特異的な抗血清をスクリーニングした。

【0397】

37 での3時間の増殖を用いた実験の第1のセットによる結果を図1に示し、これは、使用した抗血清に対する食作用（倍数増加）として表した。37 で一晩の増殖を用いた実験の第2のセットによる結果を図2に示す。抗原の多くは、食作用の増大を導く血清応答を誘導することができた。以下の21個の抗原に対して惹起させられた抗血清が最良の結果を生じた：YPO4003、YPO3061、YPO3559、YPO3382、YPO0860、YPO0086、YPO3631、YPO0512、YPO3489、YPO2881、YPO3343、YPO3361、YPO0563、YPO3430、YPO1411、YPO3935、YPO0809、YPM1.84、YPO1123、YPO3065、およびYPO1070。YPM1.84（例えば、F1抗原）をこのグループに含めることは、有用な確証的なポジティブ対照である。

20

【0398】

食作用ポジティブである血清を、pLCR - 株であるCO92に対して、3人のドナーに由来する血液を使用して血液細胞により細菌の死滅を誘導するそれらの能力について試験した。このアッセイでは、細菌細胞を、抗原特異的抗血清とともに30分間インキュベートし、続いて、4人の異なる健常なドナー（26歳から65歳の年齢の範囲）に由来するヒトの血液に曝した。細菌の死滅を誘導する血清の能力を、3時間の間、様々な時点で37 で評価した。これらの実験条件下では、免疫前血清とのインキュベーションによっては血液中の細菌の増殖を防ぐことはできなかったが、抗F1タンパク質血清とのインキュベーションによっては、4つの血液試料のうちの3つにおいて、3時間のインキュベーション後に生存している細菌の1 10^g 10を超える減少が生じた。

30

【0399】

簡単に説明すると、このアッセイのプロトコールは以下のとおりである：10 μ l（およそ1000CFU）のY. pestis CO92 LCR - pgm - 細菌を10 μ l の血清（56 で30分間、除補体（de complemented）させた）とともに37 で30分間インキュベートし（「血清を含まない」対照試料には、抗生素質を含まない、10 μ l のRPMI、10%のFCSを使用した）；ヘパリン（200 μ l のヘパリン「liquemil」/10mlの血液）を含む80 μ l の血液を添加し；0時点でマイクロタイタープレートの中で、20 μ l のRPMI - 10%のFCS - gln - 抗生素質なしの中に20 μ l を稀釀し（1:2）、そして10⁰、10⁻¹、10⁻²、10⁻³ 希釀物（20 μ l）をプレートし；37 でプラットフォームを震盪させ、ピペットティングによって1時間後に混合し；プレーティングのために20 μ l を取り出し、そして

40

50

震盪させているプラットフォームの中でインキュベーションを継続し；2時間後に再び混合し、そして震盪させているプラットフォーム上でのインキュベーションを続け；1時間後および3時間後のプレートし；先と同様に稀釀し(1:2)、そして10⁰、10⁻¹希釀物(20μl)をプレートした。

【0400】

結果を、免疫前血清と比較して、死滅した細菌の割合(%)として、図3(1時間でのアッセイ)および図4(3時間でのアッセイ)に示す。最も良い結果は、YPO4003、YPO1604、YPO0512、YPO0563、およびYPO3489を用いた場合に見られた。

【0401】

死滅を、ヒトの血液を用いて、CO92 pgm⁻株とpLCR⁻株の間で比較した。結果を図5に示す。最も良い結果は、YPO0512、YPO0563、およびYPO3489を用いた場合に見られた。これらの抗原に対して惹起させた血清は、抗F1抗血清を用いて観察されるレベルに匹敵するレベルで、3つの血液試料の全てにおいて細菌の死滅を促進した。具体的には、タンパク質YPO0512およびYPO0563に対する血清は、試験した4つの血液試料の全てにおいてY. pestisを死滅させた。したがって、F1抗原よりもはるかにうまく機能した。注目すべきは、これらの2つの血清もまた、ヒトドナーのうちの1人の血液中で試験した際には、ほとんど弱毒化されていないCO92 pgm⁻pst⁻株(102kbの色素沈着遺伝子座が欠失させられたCO92由来の変異体)を死滅させることができたことである。

10

20

【0402】

結論として、これらの機能についての実験により、F1に加えて、インピトロで食作用を促進する抗体を誘発することができる抗原の数が明らかになった。2つの既知の防御抗原(V抗原[206]およびF1抗原)に対する血清もまた食作用特性を有していることを考慮すると、同定された抗原は、抗Y. pestisワクチンに含めるための非常に魅力的な候補である。さらに、5つの抗原(特に、YPO4003、YPO1604、およびYPO3489)は、食作用を刺激することに加えて、ヒトの血液の存在下で実質的な細菌の死滅をも促進する血清を誘発する。

30

【0403】

さらなる実験によって、Y. pestis pLCR-細菌を、完全な細菌に対する血清、およびF1タンパク質に対する血清(ポジティブ対照)でそれぞれオプソニン化した場合には、免疫前血清に関するMonomac 6細胞株の食作用能力の55倍および70倍の増大が明らかになった。

【0404】

さらなる実験によって、以下の23個の抗原が、食作用の増大を導く特に良好な血清応答を誘導したことが明らかになった：YPO4003、YPO1604、YPO3061、YPO0065、YPO3382、YPO0860、YPO0086、YPO1123、YPO1224、YPO3631、YPO3579、YPO3551、YPO3553、YPO0496、YPO3489、YPO2881、YPO3065、YPO1070、YPO2506、YPO1411、YPO3982、TP00809、およびYPO3935(図11を参照のこと)。上記のように、YPMT1.84(F1抗原)を含むことは、確証的なポジティブ対照としてである。

40

【0405】

FACS-ポジティブである血清を、細菌の死滅を誘導するそれらの能力について試験した。細菌細胞を、抗原特異的血清と共にインキュベートし、その後、5人の様々な健常なドナーに由来するヒトの血液に曝した。免疫前血清とのインキュベーションによっては、血液中の細菌の増殖を防ぐことはできなかったが、抗F1タンパク質血清とのインキュベーションによって、試験した5つの血液試料のうちの3つにおいて生存している細菌の1 log₁₀を超える減少が生じた。結果を図12、6、および10に、免疫前血清と比較した死滅した細菌の割合(%)として示す(上記と同じプロトコール)。最も良い

50

結果は、YPO4003、YPO1604、およびYPO3489を用いた場合に見られた。

【0406】

さらなる実験

抗原のインビポでの防御活性の特異性を確認するために、抗原をコードする遺伝子をY. pestis株から欠失させ、オプソニン食作用および/または死滅アッセイを、ノックアウト株に対して繰り返し行った。ノックアウト株は、血清のオプソニン食作用活性/死滅活性に対して鈍感であろうと予想した。Y. pestis変異体は、原則として、以前に記載された[186]とおりに作成されるであろう。簡単に説明すると、Y. pestis CO92 pLCR-弱毒化株を、ara誘導性プロモーターの制御下にあるファージRedリコンビナーゼ[207]とトリメトプリン(tp)耐性カセットを有しているプラスミドで形質転換した。アラビノース誘導性Redリコンビナーゼの存在が原因で高い組み換え頻度を有しているプラスミドを有している誘導体を、遺伝子変異体のレシピエントとして使用した。変異体の構築には、欠失させる遺伝子の上流と下流の500bpの領域を、Y. pestis CO92ゲノムDNAから増幅させ、PCRによってカナマイシン耐性カセットのいずれかの側に融合させた。得られたPCR産物を使用してtp耐性Y. pestisコンピテンント細胞を形質転換し、ポジティブクローンを、kmとtpを含むBHIプレート上で同定した。遺伝子の欠失を、得られたtpr-kmrクローンのゲノムDNAについてのPCRによって確認した。最終的には、変異体は、Tpを含まないBHIプレート上の継代を繰り返すことにより、ファージRedリコンビナーゼをコードするプラスミドが回復する。欠失させた遺伝子に対応するタンパク質の発現がないことを、ウェスタンプロットおよび/またはFACS分析によって確認した。

10

20

30

【0407】

ノックアウト変異体はまた、ノックアウトさせた遺伝子の生物学的役割を解明するためにも有用である。

【0408】

それらのインビトロでの機能的活性の分析に加えて、抗原を、BL4施設においてエアロゾルチャレンジのマウスモデルを使用して、インビポでそれらの防御活性について試験した。

【0409】

30

予防接種実験

抗原を、本発明の組成物を得るために組み合わせるために選択した。BALB/cマウスを、以下のように9個のグループに分け、そして予防接種した：

【0410】

【化1】

グループ	予防接種用の組成物	投与経路
1	抗原の混合物 (10-20μgのタンパク質/各々) + CFA (完全フロイントアジュバント)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
2	抗原の混合物 (5 μg/各々) + 水酸化 Al (200μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
3	抗原の混合物 (10-20μgのタンパク質/各々) + CpG (10μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
4	抗原の混合物 (10-20μgのタンパク質/各々) + 水酸化 Al (200μg) + CpG (10μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
5	CFA	腹腔内または鼻腔内 または皮下
6	抗原の混合物 (10-20μgのタンパク質/各々) + LTK63 (5μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
7	水酸化 Al (200μg) + CpG (10μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
8	CpG (10μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下
9	LTK63 (5μg)	腹腔内または鼻腔内 または皮下

10

20

30

40

50

マウスを2週間の間隔で予防接種した。最後の予防接種の2週間後または3週間後に、全てのマウスに、適切なY. pestis株をチャレンジした。粘膜免疫(例えば、鼻腔内)を使用した場合には、動物モデルには、粘膜の免疫原の防御効果を試験するために、粘膜からもまたチャレンジした。チャレンジの直前に、投与した抗原に対する抗体力値を決定するために、マウスを採血した。

【0411】

IgGサブタイプとIgG1/IgG2Aサブタイプの合計は、完全な細胞に対する、および精製した組み換え体タンパク質に対するELISAアッセイを使用することによって、様々な予防接種レジュメによって得られたマウスの血清の中で測定することができる。さらに、予防接種したマウスから単離した脾臓細胞および/またはPBM Cの中の抗原特異的CD4+およびCD8+T h -細胞の評価は、多パラメーターFACS分析によって行うことができ、抗原特異的T細胞のサイトカイン発現プロフィールを評価することができる。特に、IFN- α およびIL-5の生産は、精製した抗原および/または完全なY. pestis細胞でのT細胞のインビトロでの刺激後に測定することができる。加えて、個々の抗原/ワクチン処方物を予防接種したマウスに由来する脾臓細胞および/またはPBM Cは、最後の予防接種の用量の10~12日後に回収され得、そして完全なY. pestis細菌で刺激され得る。刺激の4時間後に、Brefeldin Aが、その後の12時間をかけて細胞に加えられて、サイトカインの分泌がブロックされる。その後、細胞が固定され、IFN- α およびIL-5を発現しているY. pestis特異的T細胞を検出するために抗体で染色される。

【0412】

マウスのチャレンジのために、伝染性の強い細菌は、0.2%のキシロースを含む心臓注入液(heart infusion broth)(HIB)の中で30で増殖させられるであろう。細菌を遠心分離によって回収し、再懸濁させ、そしてチャレンジ接種のためにHIBの中に段階稀釈した。BALB/cマウスを、Class IIIバイオキャビネットの中に含まれる1μm-generating Collectionネブライザーを使用してチャレンジした。マウスを、温度および湿度が制御されているwhole-body暴露室で暴露させた。エアロゾルを、HIBを含む全てがガラス製のインピングジャー(impinger)(AGI)によって継続してサンプリングした。吸入量は、Guyton[208]によって決定された式にしたがって、AGI試料の段階稀釈物

および培養物から決定した。マウスを、暴露後30日間、毎日観察した。これらの最初の実験のために、伝染力の強いC092株を、100LD₅₀単位の用量で、チャレンジのために使用した。

【0413】

外膜小胞

外膜小胞を、液体培養物の中での増殖の間に、多種多様なグラム陰性細菌によって生産させた。OMVが作成される機構は完全には解明されていないが、これらは、小胞を形成する傾向がある細菌膜の自発的な解離を示すようである。一般的には、解離されるOMVの量は非常に少ない。しかし、膜および細胞壁のアセンブリに関係している複数のタンパク質における欠損は、OMVの生産に好ましいこと(favour)が報告されている。
10 具体的には、主要なリポタンパク質(Lpp)のE.coli変異体においては、Tol-Palシステムの5つのタンパク質のうちの任意のものが、培養上清中のOMVの蓄積を促進する。Salmonella entericaにおいては、DNAアデニンメチラーゼ(Dam)変異体が、Pal、TolB、OmpA、およびLppの量の減少を示し、そしてDamメチル化が生じないことの結果として、OMVが培養培地に放出される。E.coli mltAに相同な溶解性のトランスグリコシラーゼをコードするN.meningitidis gna33遺伝子の欠失によっては、大量の小胞が生じる。
gna33 N.meningitidis変異体に由来する小胞は、強い抗体媒介性の防御活性を誘発する。

【0414】

この髄膜炎菌の作用と一致して、Tol-Palシステムホモログ(YPO1121-1125オペロン)をコードするY.pestis遺伝子である、DNAアデニンメチラーゼホモログ(YPO0154)、およびGNA33ホモログ(YPO01025)をノックアウトさせ、そして変異体を、小胞を放出するそれらの能力について試験した。その後、小胞を、Y.pestis感染に対してマウスを防御するそれらの能力について試験した。

【0415】

3型分泌機構

Y.pestis遺伝子クラスターYPO0499~YPO0516は、他の生物体の同様の機構との相同性の理由から、3型分泌機構の一部であると本明細書中で仮定される。多数のこれらのタンパク質はまた表面に露出しており、したがって、免疫応答を惹起させるために有用である。

【0416】

YPO0510およびYPO0514を除き、このクラスターの遺伝子を全てクローニングし、精製した。抗血清もまた、これらのタンパク質のほとんどに対して惹起させた。得られた抗血清を、28度一晩(O/N)、37度O/N、および28度O/N、続いて37度2時間増殖させたY.pestisの全タンパク質抽出物に対するウェスタンプロットによって試験した。ウェスタンプロット分析はまた、ヒト細胞との相互作用がタンパク質発現レベルに影響を与えるかどうかを評価するために、ヒトJ774.1マクロファージ細胞株の存在下またはそれが存在しない条件下でも行った。表1に示すように、マイクロアレイのデータ(表2を参照のこと)と一致して、一般的には、タンパク質は、37ではなく、28で最も高い発現を示した。いくつかの場合には、タンパク質は、両方の温度で高く発現された(YPO0499、YPO0502、YPO0505、YPO0508、およびYPO0509)。

【0417】

その後、ウェスタンプロット分析を行って、マウスのマクロファージ細胞株とのY.pestis C092の相互作用がクラスターの成分の分泌を誘導することができるかどうかを確認した。BHI培地中で28または37度一晩増殖させた細菌を、1日後に1:20に稀釀し、同じ温度で、または28から37に変更して、O.D.₆₀₀=0.4(=対数期)に達するまで増殖させた。細菌を、3,500gで10分間の遠心分

10

20

30

40

50

離によって回収し、D M E M 高グルコース + 2 % の F C S 中で 1 回洗浄し、そして同じ細胞培地に再懸濁した。その後、細菌を、6 ウェルプレートの中で、 1×10^6 細胞 / ウェルの密度でプレートしたマウスのマクロファージ細胞株 J 774 . 1 に、10 : 1 (細菌 : 細胞) の M . O . I . で加えた。細胞を含まないプレートの中でインキュベートした細菌もまた、並行して準備した。250 g で 5 分間の遠心分離の後、プレートを 37 、5 % の C O₂ で 30 分間インキュベートした。細菌を遠心分離によって回収し、L S B 1 X の中に溶解させた；細菌から分離した上清を T C A で沈殿させた。細胞の単層を P B S + 0 . 1 % の triton X の中に溶解させた。試料を、クラスターに属する 7 つのタンパク質 (= Y P O 0 4 9 9 ~ 0 5 0 0 ~ 0 5 0 1 ~ 0 5 0 2 ~ 0 5 0 3 ~ 0 5 0 5 ~ 0 5 0 6) とネガティブな溶解対照 (= Y P O 0 2 1 3 、リボソームタンパク質) に対する抗血清を用いて、ウェスタンプロットにおいて試験した。上清の中で検出された唯一のタンパク質は、Y P O 0 5 0 2 であった (図 7 を参照のこと)。

【 0 4 1 8 】

Y P O 0 5 0 2 の構造の予想にしたがって、このタンパク質は宿主細胞の浸透性を変化させることにおいて役割を担うことができるとの仮説を立てた。このタンパク質が細菌の上清の中に分泌されるという事実は、この仮説を強固にする。これを確認するために、真核生物細胞と相互作用するタンパク質の能力を評価した。この目的のために、精製した組み換え体タンパク質を、様々な濃度の J 774 . 1 細胞の存在下でインキュベートした。J 774 . 1 表面に結合する Y P O 0 5 0 2 の能力を、特異的抗血清を使用する細胞内染色によって評価した。ネガティブ対照として、無関係なタンパク質 (2634_His) をアッセイに含めた。以下の方法を使用した。J 774 細胞を、 2×10^6 細胞 / ウェルの濃度で 12 ウェルプレートに播種し、37 、5 % の C O₂ でインキュベートした。24 時間のインキュベーションの後、組み換え体 0 5 0 2_His および 2634_His の精製した調製物を、0 、 5 、または 12 μg / ml の最終濃度で細胞に添加し、さらに 1 時間インキュベートした。0 μg / ml の 0 5 0 2_His についての対照として、細胞を、12 μg / ml の 2634_His と共にインキュベートした (そして逆に、0 μg / ml の 2634_His 細胞を、12 μg / ml の 0 5 0 2_His とともにインキュベートした)。その後、細胞を P B S で洗浄し、そして 2 % のパラホルムアルデヒドで固定した (室温で 15 分間)。次いで、細胞を透過溶液 (permieabilizing solution) (P S : 1 % のウシ血清アルブミンおよび 0 . 5 % のサポニンを含む P B S) で透過化させた (室温で 20 分間)。透過化の後、細胞を P S で洗浄し、P S 中の 20 % のウサギ血清と共に室温で 10 分間、続いて、P S 中の 0 5 0 2_His または 2634_His (1 : 200) のいずれかに対して惹起させた抗マウス血清とともに室温で 30 分間インキュベートした。その後、細胞を P S で洗浄し、続いて、二次抗体である (1 : 300) R - Phycoerythrin - conjugated AffiniPure F(ab')₂ Fragment Goat Anti - Mouse IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc. # 115 - 116 - 072) とともに室温で 30 分間インキュベートした。1 % の B S A を含む P B S での洗浄後、試料を、F A C S C a n t o 装置 (B e c t o n D i c k i n s o n) を使用して分析した。この分析により、Y P O 0 5 0 2 が J 774 . 1 細胞に結合できることが明らかになった (図 8 を参照のこと)。

【 0 4 1 9 】

クラスターの様々なタンパク質を、それらの抗原性能力について試験した。クラスターの様々な抗原に特異的な抗血清を、ヒトの血液を用いたインビトロでの殺菌アッセイを使用して試験した。この分析により、Y P O 0 4 9 9 抗血清 (n a t i s e r u m) が、様々なドナーに由来する血液の存在下で Y , p e s t i s を死滅させることができることが明らかになった (図 9 を参照のこと)。さらに、Y P O 0 5 0 5 、Y P O 0 5 0 2 、および Y P O 0 5 0 1 は、機能性の抗体を誘導することもできた (データは示さない)。

【 0 4 2 0 】

本発明は、例によって記載されているに過ぎず、変更を本発明の範囲および精神の中に

10

20

30

40

50

留めたまま行うことができる事が理解されるであろう。

【0421】

配列表の簡単な説明

【0422】

【化2】

配列番号	名称	GI
1	YPO0512	16120843
2	YPO0086	16120437
3	YPO0563	16120891
4	YPO0809	16121121
5	YPO0860	16121168
6	YPO1070	16121371
7	YPO1123	16121423
8	YPO1411	16121691
9	YPO1604	16121872
10	YPO2881	16123073
11	YPO3061	16123238
12	YPO3065	16123242
13	YPO3343	16123493
14	YPO3361	16123511
15	YPO3382	16123531
16	YPO3430	16123579
17	YPO3489	16123635
18	YPO3559	16123703
19	YPO3631	16123773
20	YPO3935	16124063
21	YPO4003	16124128
22	YPO3644	16123786
23	YPO3643	16123785
24	YPO3536	16123682
25	YPO3050	16123227
26	YPO2674	16122879
27	YPO2615	16122828
28	YPO2342	16122566
29	YPO2292	16122516
30	YPO1746	16122003
31	YPO1507	16121780
32	YPO1435	16121713
33	YPO1053	16121353
34	YPO0819	16121130
35	YPO0570	16120899
36	YPO0502	16120832
37	YPO0501	16120831
38	YPO0468	16120797
39	YPO0351	16120686
40	YPO0233	16120571
41	YPO0216	16120553
42	YPO0203	16120542
43	YPO0195	16120534
44	YPO1002	16120449
45	YPO0067	16120418

配列番号	名称	GI
46	YPO0015	16120369
47	YPO4111	16124219
48	YPM1.84	16082876
49	YPCD1.31c	5832451
50	YPPCP1.07	16082686
51	YPO1052	16121352
52	YPO4070	16124183
53	YPO0494	16120824
54	YPO0663	16120988
55	YPO1222	16121511
56	YPO1906	16122154
57	YPO2905	16123096
58	YPO3375	16123524
59	YPM1.42	16082828
60	Linker	-
61	YPO0457	16120786
62	YPO0514	16120845
63	YPO0694	16121015
64	YPO0805	16121117
65	YPO0982	16121286
66	YPO1354	16121634
67	YPO1408	16121688
68	YPO1792	16122046
69	YPO2506	16122727
70	YPO2713	16122917
71	YPO2950	16123133
72	YPO3026	16123203
73	YPO3417	16123566
74	YPO3551	16123695
75	YPO3646	16123788
76	YPO3982	16124109
77	YPO0065	16120416
78	YPO0499	16120829
79	YPO0505	16120835
80	YPO0500	16120830
81	YPO0503	16120833
82	YPO0506	16120836
83	YPO0508	16120838
84	YPO0509	16120839
85	YPO3579	16123723
86	YPO4040	16124160
87	YPO0496	16120826
88	YPO1224	16121513
89	YPO3553	16123697
90	YPO3987	16124114
91	YPO2190	16122420

で2時間の増殖後の様々なタンパク質の表面発現。a: 平均値は免疫血清と免疫前血清の間の差である; b: 精製したタンパク質の不溶性調製物に対して惹起させた血清;そして、c: GSTを可溶性GST融合体のネガティブ対照として使用した。

【0423】

【化3】

タンパク質	融合のタイプ	37°Cで一晩の増殖		28°Cで一晩、続いて37°Cで2時間の増殖		28°Cで一晩の増殖	
		△平均値 ^a	蛍光 免疫／免疫前	△平均値 ^a	蛍光 免疫／免疫前	△平均値 ^a	蛍光 免疫／免疫前
YPO0499	HIS ^b	6,6	1,7	18,8	4,8	19,0	4,1
YPO0499	GST	62,0	6,5	42,0	6,2	52,3	5,9
YPO0500	HIS ^b	4,6	1,4	23,8	3,7	26,1	3,7
YPO0501	HIS ^b	3,9	1,3	25,8	4,3	25,4	3,6
YPO0502	HIS ^b	1,0	1,0	26,1	3,7	30,6	4,2
YPO0502	GST	50,2	11,4	42,4	6,3	51,0	5,8
YPO0503	HIS ^b	-3,7	0,8	11,8	1,7	10,9	1,5
YPO0503	GST ^b	23,1	6,5	29,0	6,9	39,5	6,7
YPO0505	HIS ^b	24,6	2,7	38,8	3,4	31,4	2,4
YPO0505	GST ^b	65,2	12,3	65,6	11,3	118,7	12,7
YPO0506	HIS ^b	12,1	1,6	29,1	2,7	28,1	2,3
YPO508	GST	131,2	8,4	50,1	11,4	58,2	9,3
YPO509	GST ^b	31,8	6,8	35,7	7,3	51,1	6,5
GST ^c	-	13,1	2,5	10,4	3,3	24,4	4,1

表2：様々な温度での様々なタンパク質の発現プロファイルを決定するためのマイクロアレイ実験の結果

【0424】

【化4】

遺伝子	pval	37°Cに対する28°Cの割合	注釈
YPO0495	4.01E-05	2.10	YPO0495, 有機溶媒耐性タンパク質前駆体
YPO0498	2.06E-09	39.20	YPO0498, 仮想タンパク質
YPO0499	2.04E-07	39.26	YPO0499, 仮想タンパク質
YPO0500	1.08E-06	27.68	YPO0500, 保存されている仮想タンパク質
YPO0501	2.37E-07	30.97	YPO0501, 保存されている仮想タンパク質
YPO0502	3.01E-07	32.73	YPO0502, 保存されている仮想タンパク質
YPO0503	1.86E-07	36.30	YPO0503, 保存されている仮想タンパク質
YPO0504	7.88E-07	46.94	YPO0504, 保存されている仮想タンパク質
YPO0505	2.40E-06	40.05	YPO0505, 保存されている仮想タンパク質
YPO0506	1.87E-07	21.88	YPO0506, 推定のCIP ATPase
YPO0507	1.43E-07	24.88	YPO0507, 保存されている仮想タンパク質
YPO0508	1.20E-07	28.36	YPO0508, 仮想タンパク質
YPO0510	6.32E-05	3.12	YPO0510, 仮想タンパク質
YPO0511	5.45E-07	3.20	YPO0511, 仮想タンパク質
YPO0511a	2.03E-04	6.98	YPO0511a, 仮想タンパク質
YPO0513	7.06E-04	15.09	YPO0513, 保存されている仮想タンパク質
YPO0513_2	5.71E-05	3.41	
YPO0514	7.31E-05	2.65	YPO0514, 推定のOmpA-ファミリーの膜タンパク質

参考文献（これらの内容が、参考としてその全体が本明細書に援用される）

【0425】

10

20

30

40

【化5】

- [1] Perry & Fetherstone 1997 *Clin Microbiol Rev* 10:35-66.
- [2] Inglesby *et al.* 2001 *Jama* 283:2281-90.
- [3] Titball & Williamson 2001 *Vaccine* 19:4175-84.
- [4] Drozdov *et al.* 1995 *J Med Microbiol* 42:264-268.
- [5] Worsham *et al.* 1995 *Contrib Microbiol Immunol* 13:325-328.
- [6] Winter 1960 *Bull W.H.O.* 23:408-409.
- [7] Miller *et al.* 1998 *FEMS Immunol Med Microbiol* 21:213-221. 10
- [8] Anderson *et al.* 1996 *Infect Immunol* 64:4580-4585.
- [9] Eyles *et al.* 2004 *Vaccine* 22:4365-73.
- [10] Jones *et al.* 2000 *Vaccine* 19:358-366.
- [11] Williamson *et al.* 2000 *Vaccine* 19:566-571.
- [12] Overheim *et al.* 2005 *Infect Immun* 73:5152-9.
- [13] Marshall *et al.* 1974 *J Infect Dis* 129:S26-29.
- [14] Friedlander *et al.* (1995) *Clin Infect Dis* 21 Suppl 2:S178-81.
- [15] Roggenkamp *et al.* 1997 *Lancet* 353:51-56.
- [16] Parkhill *et al.* 2001 *Nature* 413:523-7.
- [17] Deng *et al.* 2002 *J Bacteriol.* 184(16):4601-11. 20
- [18] Song *et al.* (2004) *DNA Res.* 11:179-97.
- [19] Tanabe *et al.* (2006) *Infect. Immun.* 74(6):3687-3691.
- [20] Smither *et al.* (2006) *J. Microbiol Methods* E-publication 17/07/06.
- [21] Galyov *et al.* (1990) *FEBS Lett* 277(1-2):230-2.
- [22] Adair *et al.* 2000 *J Clin Microbiol* 38:1516-1519.
- [23] Honko *et al.* (2006) *Infect. Immun* 74(2):1113-1120.
- [24] Segal *et al.* 2005 *FEMS Microbiol Rev* 29(1):65-81.
- [25] Das *et al.* 2003 *In Silico Biol.* 3:287-300.
- [26] Brand *et al.* 1994 *Mol Microbiol* 14(4):797-808. 30
- [27] VanRheenen *et al.* 2004 *Infect Immun* 72(10):5972-82.
- [28] Sexton *et al.* 2004 *Infect Immun* 72(10):5983-92.
- [29] Zheng *et al.* 2005 *Infect Immun* 73(7):4127-37.
- [30] Powell *et al.* (2005) *Biotechnol Prog* 21(5):1490-510.
- [31] Drancourt *et al.* (2004) *Emerg Infect Dis* 10:1585-92.
- [32] Chain *et al.* (2004) *PNAS USA* 101(38):13826-13831.
- [33] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
- [34] WO00/23105.
- [35] WO90/14837.
- [36] US 5,057,540. 40
- [37] WO96/33739.
- [38] EP-A-0109942.
- [39] WO96/11711.
- [40] WO00/07621.
- [41] Barr *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.

【化6】

- [42] Sjolanderet *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [43] Niikura *et al.* (2002) *Virology* 293:273-280.
- [44] Lenz *et al.* (2001) *J Immunol* 166:5346-5355.
- [45] Pinto *et al.* (2003) *J Infect Dis* 188:327-338.
- [46] Gerber *et al.* (2001) *J Virol* 75:4752-4760.
- [47] WO03/024480
- [48] WO03/024481
- [49] Gluck *et al.* (2002) *Vaccine* 20:B10-B16. 10
- [50] EP-A-0689454.
- [51] Johnson *et al.* (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [52] Evans *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [53] Meraldi *et al.* (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- [54] Pajak *et al.* (2003) *Vaccine* 21:836-842.
- [55] Kandimalla *et al.* (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
- [56] WO02/26757.
- [57] WO99/62923.
- [58] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835. 20
- [59] McCluskie *et al.* (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185.
- [60] WO98/40100.
- [61] US 6,207,646.
- [62] US 6,239,116.
- [63] US 6,429,199.
- [64] Kandimalla *et al.* (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658.
- [65] Blackwell *et al.* (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
- [66] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65.
- [67] WO01/95935. 30
- [68] Kandimalla *et al.* (2003) *BBRC* 306:948-953.
- [69] Bhagat *et al.* (2003) *BBRC* 300:853-861.
- [70] WO03/035836.
- [71] WO95/17211.
- [72] WO98/42375.
- [73] Beignon *et al.* (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
- [74] Pizza *et al.* (2001) *Vaccine* 19:2534-2541.
- [75] Pizza *et al.* (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461.
- [76] Scharton-Kersten *et al.* (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313.
- [77] Ryan *et al.* (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280. 40
- [78] Partidos *et al.* (1999) *Immunol Lett* 67:209-216.
- [79] Peppoloni *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293.
- [80] Pine *et al.* (2002) *J Control Release* 85:263-270.
- [81] Domenighini *et al.* (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
- [82] WO99/40936.
- [83] WO99/44636.
- [84] Singh *et al.* (2001) *J Cont Release* 70:267-276.

【化7】

- [85] WO99/27960.
- [86] US 6,090,406
- [87] US 5,916,588
- [88] EP-A-0626169.
- [89] WO99/52549.
- [90] WO01/21207.
- [91] WO01/21152.
- [92] Andrianov *et al.* (1998) *Biomaterials* 19:109-115. 10
- [93] Payne *et al.* (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
- [94] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
- [95] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
- [96] WO99/11241.
- [97] WO94/00153.
- [98] WO98/57659.
- [99] European patent applications 0835318, 0735898 and 0761231.
- [100] Huang *et al.* (2002) *J Clin Microbiol.* 40(4):1164-73.
- [101] Grif *et al.* (2003) *Diagn Microbiol Infect Dis* 47(1):313-20. 20
- [102] Zhou *et al.* (2004) *Bacteriol* 186(15):5147-52.
- [103] WO98/24912
- [104] WO99/27961
- [105] WO02/074244
- [106] WO02/064162
- [107] WO03/028760
- [108] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [109] Williamson *et al.* (2005) *Infect Immun* 73(9):5978-87.
- [110] Donnelly *et al.* (1997) *Annu Rev Immunol* 15:617-648. 30
- [111] Strugnell *et al.* (1997) *Immunol Cell Biol* 75(4):364-369.
- [112] Cui (2005) *Adv Genet* 54:257-89.
- [113] Robinson & Torres (1997) *Seminars in Immunol* 9:271-283.
- [114] Brunham *et al.* (2000) *J Infect Dis* 181 Suppl 3:S538-43.
- [115] Svanholm *et al.* (2000) *Scand J Immunol* 51(4):345-53.
- [116] *DNA Vaccination - Genetic Vaccination* (1998) eds. Koprowski *et al.* (ISBN 3540633928).
- [117] *Gene Vaccination : Theory and Practice* (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).
- [118] Wang *et al.* (2004) *Vaccine* 22:3348-57.
- [119] Titball & Williamson (2004) *Expert Opin Biol Ther* 4:965-73. 40
- [120] Garmory *et al.* (2004) *Vaccine* 22:947-57.
- [121] Grosfeld *et al.* (2003) *Infect Immun* 71(1):374-83.
- [122] Williamson *et al.* (2002) *Vaccine* 20:2933-41.
- [123] Bennett *et al.* (1999) *Vaccine* 18(7-8):588-96.
- [124] Findeis *et al.*, *Trends Biotechnol.* (1993) 11:202
- [125] Chiou *et al.* (1994) *Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer*. ed. Wolff

【化8】

- [126] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1988) 263:621
- [127] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1994) 269:542
- [128] Zenke *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1990) 87:3655
- [129] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1991) 266:338
- [130] Jolly, *Cancer Gene Therapy* (1994) 1:51
- [131] Kimura, *Human Gene Therapy* (1994) 5:845
- [132] Connelly, *Human Gene Therapy* (1995) 1:185
- [133] Kaplitt, *Nature Genetics* (1994) 6:148
- [134] WO 90/07936
- [135] WO 94/03622
- [136] WO 93/25698
- [137] WO 93/25234
- [138] US patent 5,219,740
- [139] WO 93/11230
- [140] WO 93/10218
- [141] US patent 4,777,127
- [142] GB Patent No. 2,200,651
- [143] EP-A- 0 345 242
- [144] WO 91/02805
- [145] WO 94/12649
- [146] WO 93/03769
- [147] WO 93/19191
- [148] WO 94/28938
- [149] WO 95/11984
- [150] WO 95/00655
- [151] Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3:147
- [152] Wu, *J. Biol. Chem.* (1989) 264:16985
- [153] US patent 5,814,482
- [154] WO 95/07994
- [155] WO 96/17072
- [156] WO 95/30763
- [157] WO 97/42338
- [158] WO 90/11092
- [159] US patent 5,580,859
- [160] US patent 5,422,120
- [161] WO 95/13796
- [162] WO 94/23697
- [163] WO 91/14445
- [164] EP 0524968
- [165] Philip, *Mol. Cell Biol.* (1994) 14:2411
- [166] Woffendin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1994) 91:11581
- [167] US patent 5,206,152
- [168] WO 92/11033

【化9】

- [169] US patent 5,149,655
- [170] WO 92/11033
- [171] WO2005/047309.
- [172] Winter *et al.*, (1991) *Nature* 349:293-99
- [173] US 4,816,567
- [174] Inbar *et al.*, (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69:2659-62. 10
- [175] Ehrlich *et al.*, (1980) *Biochem* 19:4091-96.
- [176] Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5897-83.
- [177] Pack *et al.*, (1992) *Biochem* 31, 1579-84.
- [178] Cumber *et al.*, (1992) *J. Immunology* 149B, 120-26.
- [179] Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332, 323-27.
- [180] Verhoeven *et al.*, (1988) *Science* 239, 1534-36.
- [181] GB 2,276,169
- [182] Ruckdeschel *et al.* (2001) *Infect Immun* 69(12):7652-62.
- [183] Goure *et al.* (2005) *J Infect Dis* 192(2):218-25.
- [184] Elvin & Williamson (2004) *Microb Pathog.* 37(4):177-84.
- [185] Sauvionnet *et al.* (2002) *J Biol Chem.* 277(28):25133-42. 20
- [186] Conchas & Carniel (1990) *Gene* 87:133-137.
- [187] Geysen *et al.* (1984) *PNAS USA* 81:3998-4002.
- [188] Carter (1994) *Methods Mol Biol* 36:207-23.
- [189] Jameson, BA *et al.* 1988, *CABIOS* 4(1):181-186.
- [190] Raddrizzani & Hammer (2000) *Brief Bioinform* 1(2):179-89.
- [191] De Lalla *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:1725-29.
- [192] Kwok *et al.* (2001) *Trends Immunol* 22:583-88.
- [193] Brusic *et al.* (1998) *Bioinformatics* 14(2):121-30
- [194] Meister *et al.* (1995) *Vaccine* 13(6):581-91.
- [195] Roberts *et al.* (1996) *AIDS Res Hum Retroviruses* 12(7):593-610. 30
- [196] Maksyutov & Zagrebelnaya (1993) *Comput Appl Biosci* 9(3):291-7.
- [197] Feller & de la Cruz (1991) *Nature* 349(6311):720-1.
- [198] Hopp (1993) *Peptide Research* 6:183-190.
- [199] Welling *et al.* (1985) *FEBS Lett.* 188:215-218.
- [200] Davenport *et al.* (1995) *Immunogenetics* 42:392-297.
- [201] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [202] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.
- [203] Hinchliffe *et al.* (2003) *Genome Res* 13:2018-2029.
- [204] Montigiani *et al.* (2002) *Infect Immun* 70(1):368-79. 40
- [205] Weeks *et al.* (2002) *Microb. Pathog.* 32:227-237.
- [206] Cowan *et al.* (2005) *Infect. Immun.* 73: 6127-6137.
- [207] Datsenko & Wanner (2000) *PNAS USA* 97:6640-6645.
- [208] Guyton (1947) *Am. J. Physiol.* 150:70-77.

【図面の簡単な説明】

【0430】

【図1】図1は、オプソニン食作用アッセイ (opsonophagocytosis) の結果を示す。2つの棒はそれぞれのアッセイを示す：左側は活性な補体を用い、そして右側は不活性な補体を使用した。Y軸は、食作用の倍数増加を示し、X軸は抗血清を誘発

させるために使用した抗原を示す。

【図2】図2は、オプソニン食作用アッセイ (opsonophagocytosis) の結果を示す。2つの棒はそれぞれのアッセイを示す：左側は活性な補体を用い、そして右側は不活性な補体を使用した。Y軸は、食作用の倍数増加を示し、X軸は抗血清を誘発させるために使用した抗原を示す。

【図3】図3は、殺菌アッセイの結果を示す。細菌の死滅は、0の時点と3時間でのコロニー形成単位 (cfu) の差を示している。

【図4】図4は、殺菌アッセイの結果を示す。細菌の死滅は、0の時点と3時間でのコロニー形成単位 (cfu) の差を示している。

【図5】図5は、殺菌アッセイの結果を示す。細菌の死滅は、0の時点と3時間でのコロニー形成単位 (cfu) の差を示している。図5においては、黒色の棒はpLCR-株についてのデータであり、灰色の棒は、pgm-pst-株についてのデータである。

【図6】図6は、ヒトの血液を用いた血清の殺菌アッセイを示す。Y. pestis CO92 pLCR-BacteriaをBHI中で37で増殖させたON培養物から再度接種し、OD₆₀₀ = 0.4になるまで約4時間、37でインキュベートした。細菌を、37で30'、Y. pestis抗原に特異的なマウスの抗血清 (10 μl) (表において報告する)でオプソニン化させ、続いて、5人の異なる健常なドナーの血液 (80 μl)とともに、37、6%のCO₂でインキュベートした。コロニーのカウントを、0時間と、血液との3時間のインキュベーション後に行った。全ての試料は2連とした。細菌の死滅を、0時間とおよび3時間での、10g₁₀として表したコロニー形成単位 (cfu) の差を決定することによって評価した。

【図7】図7は、YPO0502の分泌を示しているウェスタンプロットを示す。A：血清抗YPO0502 (19kDa)、B：血清抗YPO0503 (17kDa)、およびC：血清抗YPO0213 (30kDa)。レーン1～13は以下のとおりである：(1)細菌抽出物、28；(2)細胞溶解物、28；(3)細菌抽出物、28-37に切り替え；(4)細胞溶解物、28-37に切り替え；(5)細菌抽出物、37；(6)細胞溶解物、37；(7)細菌上清、28；(8)細胞上清、28；(9)細菌上清、28-37に切り替え；(10)細胞上清、28-37に切り替え；(11)細菌上清、28；(12)細胞上清、28；および(13)細胞上清。

【図8】図8は、J774細胞とのO502-His (A)および2634-His (B)の結合を示す。細胞を、ネガティブ对照としての、0 μg/ml、5 μg/ml、または12 μg/mlの組み換え体O502-Hisまたは2634-Hisとともに1時間インキュベートした。結合およびインターナライゼーションを、個々のそれぞれのタンパク質に対して惹起させた抗マウス血清を使用して、直接的な免疫蛍光によって定量した。

【図9】図9は、細菌の死滅を誘導するためのO499-GSTに対して惹起させた血清の能力を示す。

【図10】図10は、ヒトの血液を用いた血清の殺菌アッセイを示す(図6と同じプロトコール)。

【図11】図11は、ヒトのプロ-骨髄単球性Monomac 6細胞株を用いたオプソニン食作用アッセイを示す。Monomac 6細胞を、37、6%のCO₂で、RPMI-10%のFCS中で二次培養し、50U/mlのIFN-αで2日間刺激し、そして96wプレートに分配した(4 × 10⁵細胞/ウェル)。感染のために、細菌を、OD₆₀₀ = 0.4になるまでBHI中で37で増殖させた。細菌を、37で30'、特異的なもの (1:30稀釀)でオプソニン化させ、細胞あたり1細菌の感染多度 (MOI)で細胞に添加した。オプソニン化していない細菌、ならびに、Pre-Immune血清およびIMAC-精製によって得られたE. coli混入タンパク質に対する抗血清に対する血清でオプソニン化した細菌を、アッセイのネガティブ对照として含めた。37で1時間のインキュベーションの後、結合していない細菌を、十分な洗浄によって除去し、依然として強く結合している(externally determinedly associated)細菌を、200 μg/mlのゲンタマイシンとの1時間のインキュ

10

20

30

40

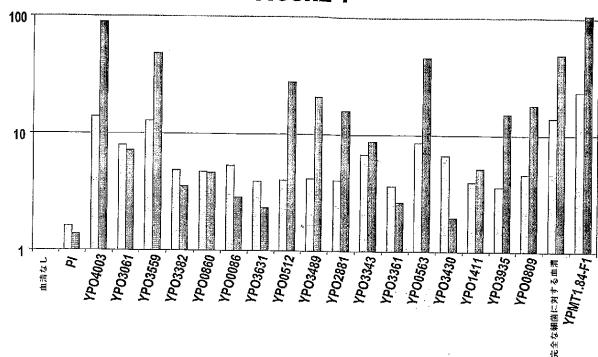
50

ベーションによって死滅させた。細胞内細菌を、1%のサボニンでの細胞溶解後に、生存している数をカウントすることによって測定した。全ての試料は3連とした。それぞれの試料について、食作用の割合(%)を、オプソニン化されていない細菌と比較して評価した。

【図12】図12は、ヒトの血液を用いた血清の殺菌アッセイを示す(図6と同じプロトコール)。

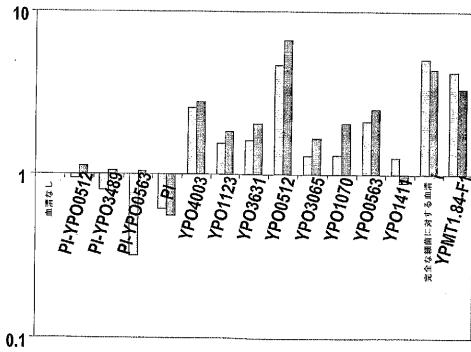
【図1】

FIGURE 1



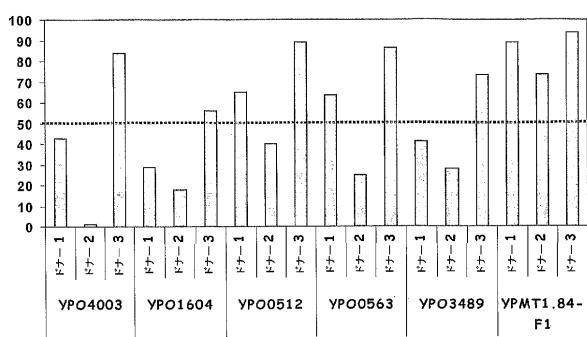
【図2】

FIGURE 2



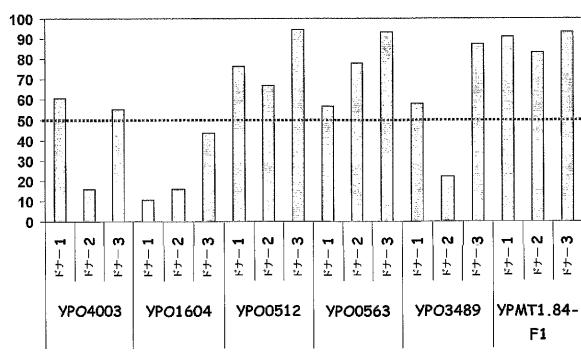
【図3】

FIGURE 3



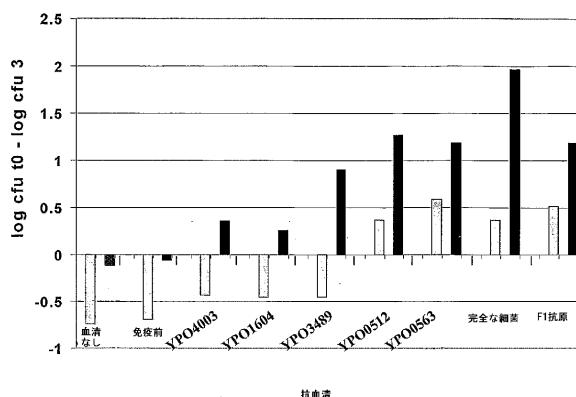
【図4】

FIGURE 4



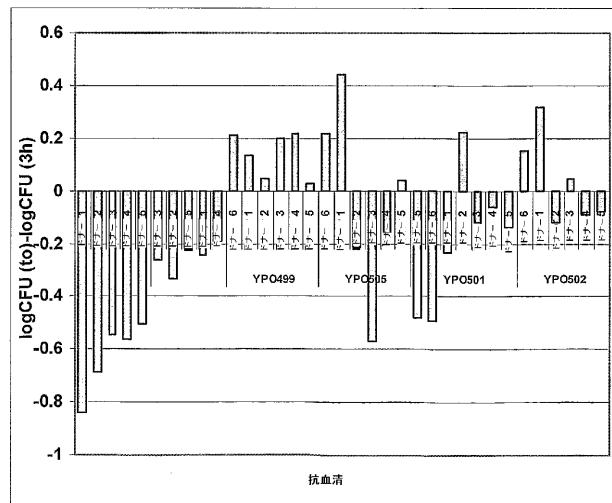
【図5】

FIGURE 5



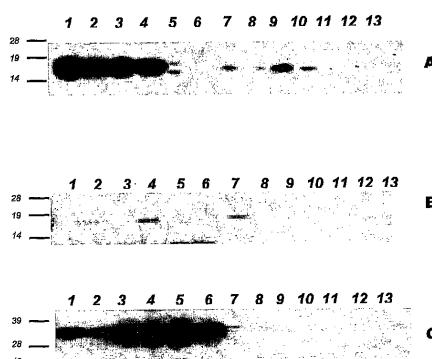
【図6】

FIGURE 6



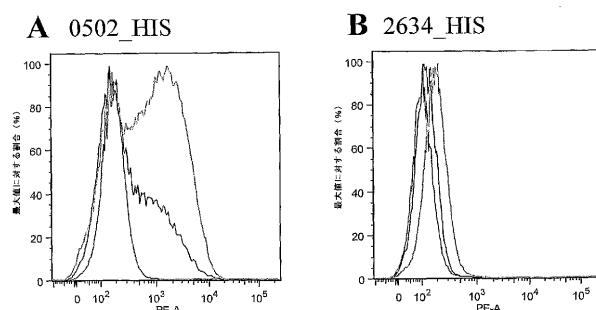
【図7】

FIGURE 7



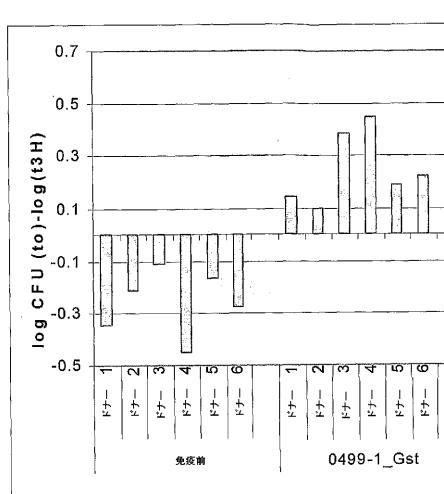
【図8】

FIGURE 8

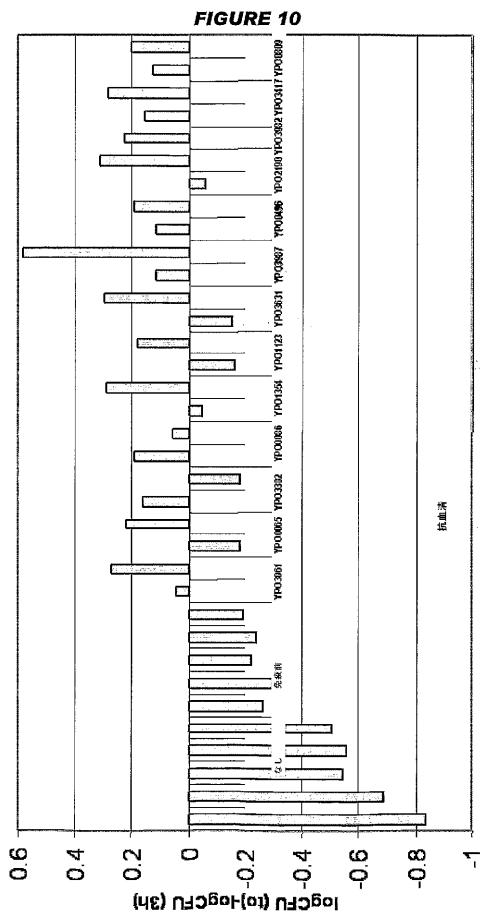


【図9】

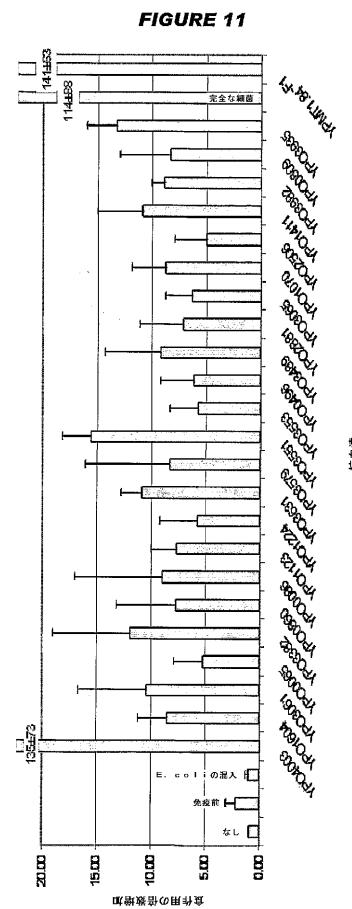
FIGURE 9



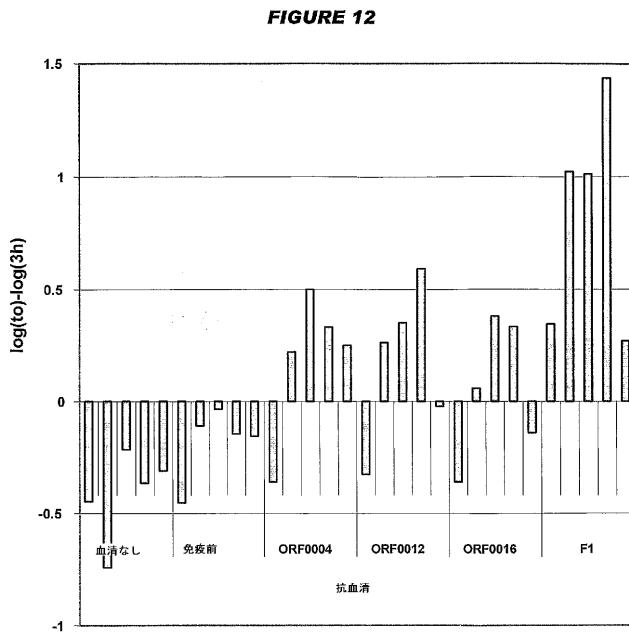
【図10】



【 図 1 1 】



【図12】



【配列表】

2009515831000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月16日(2008.9.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2009515831000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2006/003843
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/02 A61P31/04 C12N1/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FLASHNER YEHUDA ET AL: "Generation of Yersinia pestis attenuated strains by signature-tagged mutagenesis in search of novel vaccine candidates." INFECTION AND IMMUNITY FEB 2004, vol. 72, no. 2, February 2004 (2004-02), pages 908-915, XP002441453 ISSN: 0019-9567 abstract	1, 2, 4, 5, 24-29, 36
A	LI BEI ET AL: "Protein microarray for profiling antibody responses to Yersinia pestis live vaccine." INFECTION AND IMMUNITY JUN 2005, vol. 73, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 3734-3739, XP002441454 ISSN: 0019-9567 the whole document	1, 2, 4, 5, 24-29, 36-40
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2007		Date of mailing of the international search report 26/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lechner, Oskar

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/003843

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TITBALL R W ET AL: "YERSINIA PESTIS (PLAQUE) VACCINES" EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, ASHLEY, LONDON, GB, vol. 4, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 965-973, XP009062833 ISSN: 1471-2598 the whole document	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	ZHOU ET AL: "Transcriptome analysis of the Mg ²⁺ -responsive PhoP regulator in Yersinia pestis" FEMS MICROBIOLOGY LETTERS, AMSTERDAM, NL, vol. 250, no. 1, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 85-95, XP005021271 ISSN: 0378-1097 the whole document	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	CHAIN P S G ET AL: "Insights into the evolution of Yersinia pestis through whole-genome comparison with Yersinia pseudotuberculosis." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 21 SEP 2004, vol. 101, no. 38, 21 September 2004 (2004-09-21), pages 13826-13831, XP002441455 ISSN: 0027-8424 abstract	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	DENG W ET AL: "Genome Sequence of Yersinia pestis KIM" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 184, no. 16, August 2002 (2002-08), pages 4601-4611, XP003005391 ISSN: 0021-9193 the whole document	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	PARKHILL J ET AL: "Genome sequence of Yersinia pestis, the causative agent of plague" NATURE (LONDON), vol. 413, no. 6855, 4 October 2001 (2001-10-04), pages 523-527, XP002441456 ISSN: 0028-0836 the whole document	1,2,4,5, 24-29, 36-40
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/003843

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SONG Y ET AL: "Complete genome sequence of <i>Yersinia pestis</i> strain 91001, an isolate avirulent to humans" DNA RESEARCH 2004 JAPAN, vol. 11, no. 3, 2004, pages 179-197, XP002441457 ISSN: 1340-2838 the whole document -----	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	GRANDI GUIDO ET AL: "The impact of genomics in vaccine discovery: achievements and lessons." EXPERT REVIEW OF VACCINES DEC 2004, vol. 3, no. 6, December 2004 (2004-12), pages 621-623, XP009086130 ISSN: 1744-8395 the whole document -----	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	ANISIMOV ANDREY P ET AL: "Intraspecific diversity of <i>Yersinia pestis</i> ." CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 17, no. 2, April 2004 (2004-04), pages 434-464, XP002441458 ISSN: 0893-8512 the whole document -----	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	SERRUTO D ET AL: "Biotechnology and vaccines: application of functional genomics to <i>Neisseria meningitidis</i> and other bacterial pathogens" JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 113, no. 1-3, 30 September 2004 (2004-09-30), pages 15-32, XP004569596 ISSN: 0168-1656 the whole document -----	1,2,4,5, 24-29, 36-40
A	CAPECCHI BARBARA ET AL: "The genome revolution in vaccine research" CURRENT ISSUES IN MOLECULAR BIOLOGY, vol. 6, 2004, pages 17-27, XP002441459 ISSN: 1467-3037 -----	1,2,4,5, 24-29, 36-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/003843

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 36 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 2, 4, 5, 24-29, 36-40 (all in part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2006/003843

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 4, 5, 24-29, 36-40 (all in part)

An immunogenic composition comprising a combination of Y. pestis antigens, said combination comprising at least antigen YP04003, its therapeutic use, anti-YP04003 Ab and a Y. pestis bacterium in which expression of said Ag has been knocked out

2. claims: 1, 2, 4, 5, 24-29, 36-40 (all in part)

An immunogenic composition comprising a combination of Y. pestis antigens, said combination comprising at least antigen YP01604, its therapeutic use, anti-YP01604 Ab and a Y. pestis bacterium in which expression of said Ag has been knocked out

3. claims: 1-5, 24-29, 36-40 (all in part)

An immunogenic composition comprising a combination of Y. pestis antigens, said combination comprising at least antigen YP03489, its therapeutic use, anti-YP03489 Ab and a Y. pestis bacterium in which expression of said Ag has been knocked out

4. claims: 1, 2, 7, 24-27, 32, 33, 36-40 (all in part)

An immunogenic composition comprising a combination of Y. pestis antigens, said combination comprising at least antigen YP00499, its therapeutic use, anti-YP00499 Ab and a Y. pestis bacterium in which expression of said Ag has been knocked out

5. claims: 1, 2, 5, 7, 24-29, 32, 33, 36-40 (all in part)

An immunogenic composition comprising a combination of Y. pestis antigens, said combination comprising at least antigen YP00065, its therapeutic use, anti-YP00065 Ab and a Y. pestis bacterium in which expression of said Ag has been knocked out

6. claims: invention 6-84: claims 2-40 (all in part)

International Application No. PCT/IB2006 /003843

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**inventions 6-84:**

An immunogenic composition comprising a combination of *Y. pestis* antigens, said combination comprising at least one antigen, its therapeutic use, specific Ab and a *Y. pestis* bacterium in which expression of said Ag has been knocked out;

wherein the antigen is selected from:

YPMT1.42, YP00015, YP00086, YP00195, YP00203, YP00216, YP00233, YP00351, YP00457, YP00468, YP00494, YP00496, YP00500, YP00501, YP00502, YP00503, YP00505, YP00506, YP00508, YP00509, YP00512, YP00514, YP00560, YP00563, YP00570, YP00663, YP00694, YP00805, YP00809, YP00819, YP00982, YP01002, YP01052, YP01053, YP01070, YP01123, YP01222, YP01224, YP01354, YP01405, YP01411, YP01435, YP01507, YP01746, YP01792, YP01906, YP02292, YP02342, YP02506, YP02615, YP02674, YP02713, YP02881, YP02905, YP02950, YP03026, YP03050, YP03061, YP03065, YP03343, YP03361, YP03375, YP03382, YP03417, YP03430, YP03536, YP03551, YP03559, YP03579, YP03631, YP03643, YP03644, YP03646, YP03935, YP03982, YP04040, YP04070, YP04111, YPPCP1.07

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/00 A

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,L,A,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 グランディ, グイド

イタリア国 イ-53100 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ, 1, ノバルティス
 ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス エス.アール.エル.

(72) 発明者 テルフォード, ジョン

イタリア国 イ-53100 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ, 1, ノバルティス
 ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス エス.アール.エル.

(72) 発明者 グリファンティーニ, レナータ マリア

イタリア国 イ-53100 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ, 1, ノバルティス
 ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス エス.アール.エル.

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA31 CA02 DA06 GA11

4B065 AA01Y AA26X AB01 BA02 CA24 CA44 CA46

4C085 AA04 BA07 CC05 EE03

4H045 AA11 AA30 BA10 CA11 CA40 DA75 DA86 EA29 FA74