

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【公表番号】特表2011-500035(P2011-500035A)

【公表日】平成23年1月6日(2011.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-001

【出願番号】特願2010-529192(P2010-529192)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月8日(2011.12.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階を含む、同じポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドにより付与される免疫応答より、哺乳動物における標的抗原に対して、強いまたは増強された免疫応答を付与するポリペプチドを生成可能な合成ポリヌクレオチドを構築するための方法であって、該免疫応答が(1)細胞性免疫応答、または(2)細胞性免疫応答および液性免疫応答から選択され、該ポリペプチドが該標的抗原の少なくとも一部に対応する、前記方法：

(a)同義のコドンと交換するために親ポリヌクレオチドの第一のコドンを選択する段階；および

(b)該合成ポリヌクレオチドを構築するために該第一のコドンを該同義のコドンに交換する段階であって、該第一のコドンおよび該同義コドンが以下の表3から選択される、前記段階。

(表3)

第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCG}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCA}
		Leu ^{TTG}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCT}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGT}			Ser ^{AGC}	Ser ^{TCA}
Arg ^{CGG}	Arg ^{AGA}	Phe ^{TTC}	Phe ^{TTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCC}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGA}			Ser ^{TCC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGT}	Pro ^{CCG}	Pro ^{CCT}	Ser ^{TCA}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{AGA}	Pro ^{CCA}	Pro ^{CCT}	Ser ^{TCT}	Ser ^{TCG}
Glu ^{GAG}	Glu ^{GAA}			Thr ^{ACT}	Thr ^{ACG}
				Thr ^{ACT}	Thr ^{ACA}
Gly ^{GGC}	Gly ^{GGA}			Thr ^{ACA}	Thr ^{ACG}
Gly ^{GGT}	Gly ^{GGA}			Thr ^{ACC}	Thr ^{ACG}
Gly ^{GGG}	Gly ^{GGA}			Val ^{GTA}	Val ^{GTT}

【請求項 2】

(a) 免疫応答選択性の比較において第二のコドンより高い免疫応答選択性を示すに基づいて選択される同義のコドンに交換するために、親ポリヌクレオチドの第二のコドンを選択する段階；および(b) コドンの免疫応答選択性の比較が以下の表4によって表される、該第二のコドンを同義のコドンに交換する段階、をさらに含む、請求項1記載の方法。

（表4）

第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCG}
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCC}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATT}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATT}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCC}			Ser ^{AGT}	Ser ^{TCC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTG}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCG}
		Leu ^{TTA}	Leu ^{CTC}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCT}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCA}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCC}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{CGG}	Arg ^{AGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTG}	Ser ^{TCA}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTC}	Ser ^{TCT}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTA}		
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTT}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{AGA}	Leu ^{CTT}	Leu ^{CTG}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACC}
		Leu ^{CTT}	Leu ^{CTC}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACA}
Asn ^{AAT}	Asn ^{AAC}	Leu ^{CTA}	Leu ^{CTG}	Thr ^{ACA}	Thr ^{ACG}
		Leu ^{CTA}	Leu ^{CTC}	Thr ^{ACA}	Thr ^{ACC}
Asp ^{GAT}	Asp ^{GAC}			Thr ^{ACC}	Thr ^{ACG}
		Phe ^{TTC}	Phe ^{TTT}		
Cys ^{TGT}	Cys ^{TGC}			Tyr ^{TAT}	Tyr ^{TAC}
		Pro ^{CCG}	Pro ^{CCC}		
Glu ^{GAG}	Glu ^{GAA}	Pro ^{CCG}	Pro ^{CCT}	Val ^{GTA}	Val ^{GTG}
		Pro ^{CCA}	Pro ^{CCC}	Val ^{GTA}	Val ^{GTC}
Gly ^{GGC}	Gly ^{GGA}	Pro ^{CCA}	Pro ^{CCT}	Val ^{GTA}	Val ^{GTT}
Gly ^{GGT}	Gly ^{GGA}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCC}	Val ^{GTT}	Val ^{GTG}
Gly ^{GGG}	Gly ^{GGA}			Val ^{GTT}	Val ^{GTC}

【請求項3】

キメラ構築物を提供するために、合成ポリヌクレオチドに調節ポリヌクレオチドを機能的に接続する段階をさらに含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

キメラ構築物が、それがアジュバンドのコード配列を含むように構築される、請求項3記載の方法。

【請求項5】

アジュvantが以下からなる群より選択される、請求項4記載の方法：

細菌ADPリボシル化毒素の無毒変異体、ジフテリア毒素、百日咳毒素、コレラ毒素、大腸菌熱不安定毒素、シュードモナスエンテロトキシンA、ボツリヌス菌C2およびC3毒素、ウェルシュ菌(C. perfringens)、C.スピリフォルマ(C. spiriforma)、およびC.ディフィシレ(C. difficile)由来の毒素、ならびにタンパク質脱安定化エレメント。

【請求項6】

タンパク質脱安定化エレメントが、ポリペプチドのアミノ末端での脱安定化アミノ酸、

PEST領域またはユビキチンから選択される、請求項5記載の方法。

【請求項7】

経皮投与のために、表皮投与のために、皮膚投与のために、皮内投与のために、バイオリストイック送達のために、マイクロニードル送達のために、または皮内注射のために、前記キメラ構築物を製剤化して組成物にする段階をさらに含む、請求項3～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項8】

SEQ ID NO: 82に記載の核酸配列を含む、合成ポリヌクレオチド。

【請求項9】

調節ポリヌクレオチドに機能的に接続される、請求項8の合成ポリヌクレオチドを含むキメラ構築物。

【請求項10】

請求項9のキメラ構築物と、薬学的に許容される賦形剤および／または担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項11】

アジュバントをさらに含む、請求項10記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

本発明のなおさらなる局面は、その応答が、標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする第一のポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答の質を増強する方法を包含する。これらの方法は一般的に、調節ポリヌクレオチドに機能的に接続した第一のポリヌクレオチドを含む第一の核酸構築物と、調節ポリヌクレオチドに機能的に接続して、第一のポリヌクレオチドのコドンに対応するイソtRNAをコードする第二のポリヌクレオチドを含む第二の核酸構築物とを哺乳動物に同時に導入する段階を含み、コドンは低いまたは中間の免疫応答選択性を有し、以下からなる群より選択される：

Ala^{GCA}, Ala^{GCG}, Ala^{GCC}, Arg^{AGG}, Arg^{CGG}, Asn^{AAT}, Asp^{GAT}, Cys^{TGT}, Glu^{GAG},
Gly^{GGG}, Gly^{GGT}, Gly^{GCG}, Ile^{ATA}, Ile^{ATT}, Leu^{TTG}, Leu^{TTA}, Leu^{CTA}, Leu^{CTT}, Phe^{TTC}, Pro^{CCA},
Pro^{CCG}, Pro^{CCT}, Ser^{AGC}, Ser^{AGT}, Ser^{TCT}, Ser^{TCA}, Ser^{TCC}, Thr^{ACA}, Thr^{ACT}, Tyr^{TAT}, Val^{GTA}および
Val^{GTT}

特定の態様において、コドンは、「低い」免疫応答選択性を有し、以下からなる群より選択される：

Ala^{GCA}, Ala^{GCG}, Arg^{AGG}, Arg^{CGG}, Asn^{AAT}, Asp^{GAT},
Cys^{TGT}, Glu^{GAG}, Gly^{GGG}, Gly^{GGT}, Gly^{GCG}, Ile^{ATA}, Leu^{TTG}, Leu^{TTA}, Phe^{TTC}, Pro^{CCA}, Pro^{CCG},
Ser^{AGC}, Ser^{AGT}, Thr^{ACT}, Tyr^{TAT}およびVal^{GTA}

。

【請求項1001】

以下の段階を含む、同じポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドにより付与される免疫応答とは異なった質で、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答を付与するポリペプチドを生成可能な合成ポリヌクレオチドを構築するための方法であって、該ポリペプチドは該標的抗原の少なくとも一部に対応する、方法：

(a) 同義のコドンと交換するために親ポリヌクレオチドの第一のコドンを選択する段階で

あって、該同義のコドンは、免疫応答選択性の比較において、免疫応答の付与に関して第一のコドンとは異なる選択性（「免疫応答選択性」）を示すことに基づいて選択される、段階；および

(b) 該合成ポリヌクレオチドを構築するために該第一のコドンを該同義のコドンに交換する段階であって、コドンの免疫応答選択性の比較が以下の表1によって表される、段階；

(表1)

アミノ酸	同義のコドンに関する免疫応答選択性の序列
Ala	Ala ^{GCT} > Ala ^{GCC} > (Ala ^{GCA} , Ala ^{GCG})
Arg	(Arg ^{CGA} , Arg ^{CGC} , Arg ^{CGT} , Arg ^{AGA}) > (Arg ^{AGG} , Arg ^{CGG})
Asn	Asn ^{AAC} > Asn ^{AAT}
Asp	Asp ^{GAC} > Asp ^{GAT}
Cys	Cys ^{TGC} > Cys ^{TGT}
Glu	Glu ^{GAA} > Glu ^{GAG}
Gln	Gln ^{CAA} = Gln ^{CAG}
Gly	Gly ^{GGA} > (Gly ^{GGG} , Gly ^{GGT} , Gly ^{GGC})
His	His ^{CAC} = His ^{CAT}
Ile	Ile ^{ATC} >> Ile ^{ATT} > Ile ^{ATA}
Leu	(Leu ^{CTG} , Leu ^{CTC}) > (Leu ^{CTA} , Leu ^{CTT}) >> Leu ^{TTG} > Leu ^{TTA}
Lys	Lys ^{AAG} = Lys ^{AAA}
Phe	Phe ^{TTT} > Phe ^{TTC}
Pro	Pro ^{CCC} > Pro ^{CCT} >> (Pro ^{CCA} , Pro ^{CCG})
Ser	Ser ^{TCG} >> (Ser ^{TCT} , Ser ^{TCA} , Ser ^{TCC}) >> (Ser ^{AGC} , Ser ^{AGT})
Thr	Thr ^{ACG} > Thr ^{ACC} >> Thr ^{ACA} > Thr ^{ACT}
Tyr	Tyr ^{TAC} > Tyr ^{TAT}
Val	(Val ^{GTG} , Val ^{GTC}) > Val ^{GTT} > Val ^{GTA}

[請求項1002]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより強いまたは増強された免疫応答を付与し、かつ、第一のコドンおよび同義のコドンが以下の表2から選択される、請求項1001記載の方法：

(表2)

第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCG}
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCC}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATT}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATT}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCC}			Ser ^{AGT}	Ser ^{TCC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTG}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCG}
		Leu ^{TTA}	Leu ^{CTC}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCT}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCA}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCC}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{CGG}	Arg ^{AGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTG}	Ser ^{TCA}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTC}	Ser ^{TCT}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTA}		
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTT}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACG}

Arg^{AGG}	Arg^{AGA}	Leu^{CTT}	Leu^{CTG}	Thr^{ACT}	Thr^{ACC}
		Leu^{CTT}	Leu^{CTC}	Thr^{ACT}	Thr^{ACA}
Asn^{AAT}	Asn^{AAC}	Leu^{CTA}	Leu^{CTG}	Thr^{ACA}	Thr^{ACG}
		Leu^{CTA}	Leu^{CTC}	Thr^{ACA}	Thr^{ACC}
Asp^{GAT}	Asp^{GAC}			Thr^{ACC}	Thr^{ACG}
		Phe^{TTC}	Phe^{TTT}		
Cys^{TGT}	Cys^{TGC}			Tyr^{TAT}	Tyr^{TAC}
		Pro^{CCG}	Pro^{CCC}		
Glu^{GAG}	Glu^{GAA}	Pro^{CCG}	Pro^{CCT}	Val^{GTA}	Val^{GTG}
		Pro^{CCA}	Pro^{CCC}	Val^{GTA}	Val^{GTC}
Gly^{GGC}	Gly^{GGA}	Pro^{CCA}	Pro^{CCT}	Val^{GTA}	Val^{GTT}
Gly^{GGT}	Gly^{GGA}	Pro^{CCT}	Pro^{CCC}	Val^{GTT}	Val^{GTG}
Gly^{GGG}	Gly^{GGA}			Val^{GTT}	Val^{GTC}

。 [請求項1003]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより強い、または増強された免疫応答を付与し、かつ、第一のおよび同義のコドンが以下の表3から選択される、請求項1001記載の方法：

(表3)

第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCG}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCA}
		Leu ^{TTG}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCT}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGT}			Ser ^{AGC}	Ser ^{TCA}
Arg ^{CGG}	Arg ^{AGA}	Phe ^{TTC}	Phe ^{TTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCC}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGA}			Ser ^{TCC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGT}	Pro ^{CCG}	Pro ^{CCT}	Ser ^{TCA}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{AGA}	Pro ^{CCA}	Pro ^{CCT}	Ser ^{TCT}	Ser ^{TCG}
Glu ^{GAG}	Glu ^{GAA}			Thr ^{ACT}	Thr ^{ACG}
				Thr ^{ACT}	Thr ^{ACA}
Gly ^{GGC}	Gly ^{GGA}			Thr ^{ACA}	Thr ^{ACG}
Gly ^{GGT}	Gly ^{GGA}			Thr ^{ACC}	Thr ^{ACG}
Gly ^{GGG}	Gly ^{GGA}				
				Val ^{GTA}	Val ^{GTT}

。 [請求項1004]

免疫応答選択性の比較において第二のコドンより高い免疫応答選択性を示すことに基づいて選択される同義のコドンに交換するために、親ボリヌクレオチドの第二のコドンを選択する段階；および（b）コドンの免疫応答選択性の比較が以下の表4によって表される、該第二のコドンを同義のコドンに交換する段階、をさらに含む、請求項1003記載の方法：（表4）

第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCG}
Ala ^{GCG}	Ala ^{GCC}	Ile ^{ATA}	Ile ^{ATT}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCT}	Ile ^{ATT}	Ile ^{ATC}	Ser ^{AGT}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCA}	Ala ^{GCC}			Ser ^{AGT}	Ser ^{TCC}

Ala ^{GCC}	Ala ^{GCT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTG}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCG}
		Leu ^{TTA}	Leu ^{CTC}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCT}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTA}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCA}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTA}	Leu ^{CTT}	Ser ^{AGC}	Ser ^{TCC}
Arg ^{CGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCC}	Ser ^{TCG}
Arg ^{CGG}	Arg ^{AGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTG}	Ser ^{TCA}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGA}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTC}	Ser ^{TCT}	Ser ^{TCG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGC}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTA}		
Arg ^{AGG}	Arg ^{CGT}	Leu ^{TTG}	Leu ^{CTT}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACG}
Arg ^{AGG}	Arg ^{AGA}	Leu ^{CTT}	Leu ^{CTG}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACC}
		Leu ^{CTT}	Leu ^{CTC}	Thr ^{ACT}	Thr ^{ACA}
Asn ^{AAT}	Asn ^{AAC}	Leu ^{CTA}	Leu ^{CTG}	Thr ^{ACA}	Thr ^{ACG}
		Leu ^{CTA}	Leu ^{CTC}	Thr ^{ACA}	Thr ^{ACC}
Asp ^{GAT}	Asp ^{GAC}			Thr ^{ACC}	Thr ^{ACG}
		Phe ^{TTC}	Phe ^{TTT}		
Cys ^{TGT}	Cys ^{TGC}			Tyr ^{TAT}	Tyr ^{TAC}
		Pro ^{CCG}	Pro ^{CCC}		
Glu ^{GAG}	Glu ^{GAA}	Pro ^{CCG}	Pro ^{CCT}	Val ^{GTA}	Val ^{GTG}
		Pro ^{CCA}	Pro ^{CCC}	Val ^{GTA}	Val ^{GTC}
Gly ^{GGC}	Gly ^{GGA}	Pro ^{CCA}	Pro ^{CCT}	Val ^{GTA}	Val ^{GTT}
Gly ^{GGT}	Gly ^{GGA}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCC}	Val ^{GTT}	Val ^{GTG}
Gly ^{GGG}	Gly ^{GGA}			Val ^{GTT}	Val ^{GTC}

。

[請求項1005]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより弱いまたは低減された免疫応答を付与し、かつ、第一のコドンおよび同義のコドンが以下の表5から選択される、請求項1001記載の方法：

(表5)

第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCG}	Ile ^{ATC}	Ile ^{ATA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCA}	Ile ^{ATC}	Ile ^{ATT}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCC}	Ile ^{ATT}	Ile ^{ATA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCG}			Ser ^{TCG}	Ser ^{AGC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCA}	Leu ^{CTG}	Leu ^{CTA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{AGT}
		Leu ^{CTG}	Leu ^{CTT}	Ser ^{TCT}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGA}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTG}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCT}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGA}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTG}	Leu ^{TTA}	Ser ^{TCA}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGC}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{CTA}	Ser ^{TCA}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGC}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{CTT}	Ser ^{TCC}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGT}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCC}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGT}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{TTA}		
Arg ^{AGA}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTA}	Leu ^{TTG}	Thr ^{ACG}	Thr ^{ACC}
Arg ^{AGA}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTA}	Leu ^{TTA}	Thr ^{ACG}	Thr ^{ACA}
		Leu ^{CTT}	Leu ^{TTG}	Thr ^{ACG}	Thr ^{ACT}
Asn ^{AAC}	Asn ^{AAT}	Leu ^{CTT}	Leu ^{TTA}	Thr ^{ACC}	Thr ^{ACA}
		Leu ^{TTG}	Leu ^{TTA}	Thr ^{ACC}	Thr ^{ACT}
Asp ^{GAC}	Asp ^{GAT}			Thr ^{ACA}	Thr ^{ACT}
		Phe ^{TTT}	Phe ^{TTC}		
Cys ^{TGC}	Cys ^{TGT}			Tyr ^{TAC}	Tyr ^{TAT}
		Pro ^{CCC}	Pro ^{CCT}		

Glu ^{GAA}	Glu ^{GAG}	Pro ^{CCC}	Pro ^{CCA}	Val ^{G TG}	Val ^{G TT}
		Pro ^{CCC}	Pro ^{CCG}	Val ^{G TG}	Val ^{G TA}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGC}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCA}	Val ^{G TC}	Val ^{G TT}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGT}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCG}	Val ^{G TC}	Val ^{G TA}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGG}			Val ^{G TT}	Val ^{G TA}

。 [請求項1006]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより弱いまたは低減された免疫応答を付与し、かつ、第一のコドンおよび同義のコドンが以下の表6から選択される、請求項1001記載の方法：
(表6)

第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン	第一のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCG}	Leu ^{CTA}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCA}	Leu ^{CTA}	Leu ^{TTA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCC}	Leu ^{CTT}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCC}
		Leu ^{CTT}	Leu ^{TTA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGA}	Arg ^{AGG}	Leu ^{TTG}	Leu ^{TTA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGA}	Arg ^{CGG}			Ser ^{TCT}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGT}	Arg ^{AGG}	Phe ^{TTT}	Phe ^{TTC}	Ser ^{TCT}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGT}	Arg ^{CGG}			Ser ^{TCA}	Ser ^{AGC}
Arg ^{AGA}	Arg ^{AGG}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCA}	Ser ^{TCA}	Ser ^{AGT}
Arg ^{AGA}	Arg ^{CGG}	Pro ^{CCT}	Pro ^{CCG}	Ser ^{TCC}	Ser ^{AGC}
Glu ^{GAA}	Glu ^{GAG}			Thr ^{ACG}	Thr ^{ACC}
				Thr ^{ACG}	Thr ^{ACA}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGC}			Thr ^{ACG}	Thr ^{ACT}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGT}			Thr ^{ACA}	Thr ^{ACT}
Gly ^{GGA}	Gly ^{GGG}				
				Val ^{GTT}	Val ^{GTA}

。 [請求項1007]

免疫応答選択性の比較において第二のコドンより低い免疫応答選択性を示すに基づいて選択される同義のコドンに交換するために、親ボリヌクレオチドの第二のコドンを選択する段階；および（b）コドンの免疫応答選択性の比較が以下の表7によって表される、第二のコドンを同義のコドンに交換する段階、をさらに含む、請求項1006記載の方法：
（表7）

第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン	第二のコドン	同義のコドン
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCG}	Ile ^{ATC}	Ile ^{ATA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCT}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCA}	Ile ^{ATC}	Ile ^{ATT}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCA}
Ala ^{GCT}	Ala ^{GCC}	Ile ^{ATT}	Ile ^{ATA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{TCC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCG}			Ser ^{TCG}	Ser ^{AGC}
Ala ^{GCC}	Ala ^{GCA}	Leu ^{CTG}	Leu ^{CTA}	Ser ^{TCG}	Ser ^{AGT}
		Leu ^{CTG}	Leu ^{CTT}	Ser ^{TCT}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGA}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTG}	Leu ^{TTG}	Ser ^{TCT}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGA}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTG}	Leu ^{TTA}	Ser ^{TCA}	Ser ^{AGC}
Arg ^{CGC}	Arg ^{AGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{CTA}	Ser ^{TCA}	Ser ^{AGT}
Arg ^{CGC}	Arg ^{CGG}	Leu ^{CTC}	Leu ^{CTT}	Ser ^{TCC}	Ser ^{AGC}

Arg^{CGT}	Arg^{AGG}	Leu^{CTC}	Leu^{TTG}	Ser^{TCC}	Ser^{AGT}
Arg^{CGT}	Arg^{CGG}	Leu^{CTC}	Leu^{TTA}		
Arg^{AGA}	Arg^{AGG}	Leu^{CTA}	Leu^{TTG}	Thr^{ACG}	Thr^{ACC}
Arg^{AGA}	Arg^{CGG}	Leu^{CTA}	Leu^{TTA}	Thr^{ACG}	Thr^{ACA}
		Leu^{CTT}	Leu^{TTG}	Thr^{ACG}	Thr^{ACT}
Asn^{AAC}	Asn^{AAT}	Leu^{CTT}	Leu^{TTA}	Thr^{ACC}	Thr^{ACA}
		Leu^{TTG}	Leu^{TTA}	Thr^{ACC}	Thr^{ACT}
Asp^{GAC}	Asp^{GAT}			Thr^{ACA}	Thr^{ACT}
		Phe^{TTT}	Phe^{TTC}		
Cys^{TGC}	Cys^{TGT}			Tyr^{TAC}	Tyr^{TAT}
		Pro^{CCC}	Pro^{CCT}		
Glu^{GAA}	Glu^{GAG}	Pro^{CCC}	Pro^{CCA}	Val^{GTG}	Val^{GTT}
		Pro^{CCC}	Pro^{CCG}	Val^{GTG}	Val^{GTA}
Gly^{GGA}	Gly^{GGC}	Pro^{CCT}	Pro^{CCA}	Val^{GTC}	Val^{GTT}
Gly^{GGA}	Gly^{GGT}	Pro^{CCT}	Pro^{CCG}	Val^{GTC}	Val^{GTA}
Gly^{GGA}	Gly^{GGG}			Val^{GTT}	Val^{GTA}

。

[請求項1008]

請求項1001～1007のいずれか1項に従って構築される、合成ポリヌクレオチド。

[請求項1009]

合成ポリヌクレオチドが調節ポリヌクレオチドに機能的に接続される、請求項1008に従って構築される合成ポリヌクレオチド構築物を含むキメラ構築物。

[請求項1010]

標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する、免疫応答をモジュレートするために有用な、キメラ構築物と薬学的に許容される賦形剤および／または担体を含む薬学的組成物であって、ここで、該キメラ構築物は、調節ポリヌクレオチドに機能的に接続された合成ポリヌクレオチドであり、かつ、親ポリヌクレオチドにおける第一のコドンを、第一のコドンとは異なる免疫応答選択性を有する同義のコドンへ交換されることによって該親ポリヌクレオチドとは区別される合成ポリヌクレオチドを含み、ここで、該第一のコドンおよび同義のコドンが表2、3、5および6のいずれか1つに従って選択される、薬学的組成物。

[請求項1011]

免疫応答の有効性を増強するアジュバントをさらに含む、請求項1010記載の組成物。

[請求項1012]

経皮投与のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1013]

表皮投与のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1014]

皮膚投与のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1015]

皮内投与のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1016]

バイオリストイック送達のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1017]

マイクロニードル送達のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1018]

皮内注射のために製剤化される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1019]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより強いまたは増強された免疫応答を付与し、かつ、第一のコドンおよび同義のコドンが表2または3に従って選択される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1020]

合成ポリヌクレオチドが、同じ条件下で親ポリヌクレオチドより弱いまたは低減された免疫応答を付与し、かつ、第一のコドンおよび同義のコドンが表5または6に従って選択される、請求項1010記載の組成物。

[請求項1021]

以下の段階を含む、標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答の質をモジュレートする方法：調節ポリヌクレオチドに機能的に接続されており、かつ、親ポリヌクレオチドにおける第一のコドンを、第一のコドンとは異なる免疫応答選択性を有する同義のコドンに交換することによって親ポリヌクレオチドとは区別される合成ポリヌクレオチドであって、ここで、第一のコドンおよび同義のコドンが表2、3、5および6のいずれか1つに従って選択される合成ポリヌクレオチドを哺乳動物に導入する段階。

[請求項1022]

合成ポリヌクレオチドの発現によって、同じ条件下で親ポリヌクレオチドの発現を通して得られた免疫応答とは異なる質の免疫応答が得られる、請求項1021記載の方法。

[請求項1023]

キメラ構築物が、哺乳動物の抗原提示細胞に構築物を送達することによって、哺乳動物に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1024]

キメラ構築物が、哺乳動物の皮膚および／または表皮に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1025]

キメラ構築物が、経皮投与によって哺乳動物に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1026]

キメラ構築物が、表皮投与によって哺乳動物に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1027]

キメラ構築物が、皮内投与によって哺乳動物に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1028]

キメラ構築物が、腹部の皮膚または表皮に導入される、請求項1021記載の方法。

[請求項1029]

免疫応答が細胞性免疫応答および液性免疫応答から選択される、請求項1021記載の方法。

。

[請求項1030]

免疫応答が液性免疫応答である、請求項1021記載の方法。

[請求項1031]

以下の段階を含む、標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答の質を増強する方法：調節ポリヌクレオチドに機能的に接続されており、かつ、親ポリヌクレオチドにおける第一のコドンを、第一のコドンより高い免疫応答選択性を有する同義のコドンに交換することによって親ポリヌクレオチドとは区別される合成ポリヌクレオチドであって、ここで、第一のコドンおよび同義のコドンが表2または3に従って選択され、それによって導入された合成ポリヌクレオチドの発現が、同じ条件下で親ポリヌクレオチドの発現によって付与された免疫応答よりも強いまたは増強された免疫応答を付与する合成ポリヌクレオチドを含むキメラ構築物を哺乳動物に導入する段階。

[請求項1032]

以下の段階を含む、標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする親ポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答の質を低減させる方法：調節ポリヌクレオチドに機能的に接続されており、かつ、親ポリヌクレオチドにおける第一のコドンを、第一のコドンより低い免疫応答選択性を有する同義のコドンに交換することによって親ポリヌクレオチドとは区別される合成ポリヌクレオチドであって、ここで、第一のおよび同義のコドンが表5または6に従って選択され、それによって導入された合成ポリヌクレオチドの発現が、同じ条件下で親ポリヌクレオチドの発現によって付与された免疫応答よりも弱いまたは低減された免疫応答を付与する合成ポリヌクレオチドを含むキメラ構築物を哺乳動物に導入する段階。

[請求項1033]

以下の段階を含む、標的抗原の少なくとも一部に対応するポリペプチドをコードする第一のポリヌクレオチドの発現によって付与される、哺乳動物における標的抗原に対する免疫応答の質を増強する方法：コドンが、低いまたは中間の免疫応答選択性を有し、

Ala^{GCA}, Ala^{GCG}, Ala^{GCC}, Arg^{AGG}, Arg^{CGG}, Asn^{AAT}, Asp^{GAT}, Cys^{TGT},
Glu^{GAG}, Gly^{GGG}, Gly^{GGT}, Gly^{GGC}, Ile^{ATA}, Ile^{ATT}, Leu^{TTG}, Leu^{TTA}, Leu^{CTA}, Leu^{CTT},
Phe^{TTC}, Pro^{CCA}, Pro^{CCG}, Pro^{CCT}, Ser^{AGC}, Ser^{AGT}, Ser^{TCT}, Ser^{TCA}, Ser^{TCC}, Thr^{ACA}, Thr^{ACT},
Tyr^{TAT}, Val^{GTA} および Val^{GTT}

からなる群より選択される、調節ポリヌクレオチドに機能的に接続した第一のポリヌクレオチドを含む第一の核酸構築物と、調節ポリヌクレオチドに機能的に接続しており、かつ、第一のポリヌクレオチドのコドンに対応するイソtRNAをコードする第二のポリヌクレオチドを含む第二の核酸構築物とを哺乳動物に同時導入する段階。

[請求項1034]

コドンが、「低い」免疫応答選択性を有し、

Ala^{GCA}, Ala^{GCG},
Arg^{AGG}, Arg^{CGG}, Asn^{AAT}, Asp^{GAT}, Cys^{TGT}, Glu^{GAG}, Gly^{GGG}, Gly^{GGT}, Gly^{GGC}, Ile^{ATA},
Leu^{TTG}, Leu^{TTA}, Phe^{TTC}, Pro^{CCA}, Pro^{CCG}, Ser^{AGC}, Ser^{AGT}, Ser^{TCT}, Thr^{ACT}, Tyr^{TAT} および Val^{GTA}

からなる群より選択される、請求項1033記載の方法。