(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-513351
(P2023-513351A)
(43)公表日　令和5年3月30日(2023.3.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	ＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ	*15/861 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/861	Ｚ	４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ	*15/863 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/863	Ｚ	４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｎ	*15/864 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ	４Ｃ０８６
Ｃ１２Ｎ	*15/867 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/867	Ｚ	４Ｃ０８７

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全305頁）　最終頁に続く

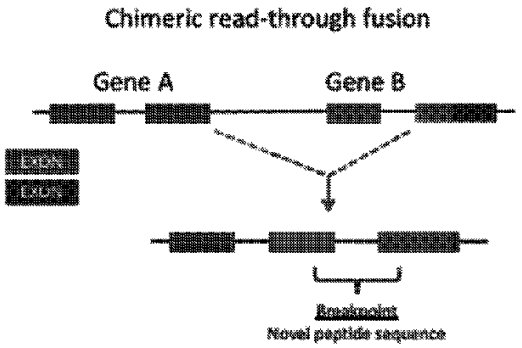
(21)出願番号　特願2022-548837(P2022-548837)
(86)(22)出願日　令和3年2月12日(2021.2.12)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月11日(2022.10.11)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/051185
(87)国際公開番号　WO2021/161245
(87)国際公開日　令和3年8月19日(2021.8.19)
(31)優先権主張番号　62/976,386
(32)優先日　令和2年2月14日(2020.2.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100186897
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　多発性骨髄腫において発現したネオ抗原及びそれらの使用

(57)【要約】
本開示は、多発性骨髄腫ネオ抗原、それらをコードするポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、組換えウイルス粒子、ネオ抗原を含むワクチン、多発性骨髄腫ネオ抗原に結合するタンパク質性分子、並びにそれらを作製及び使用する方法に関する。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ポリペプチドであって、
ａ）配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、若しくは４０５、４０７、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のアミノ酸配列、
ｂ）配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％同一である１つ以上のアミノ酸配列、
ｃ）配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１

７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のアミノ酸配列、あるいは

ｄ）配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％同一である１つ又は２つ以上のアミノ酸配列、あるいは

ｅ）配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１のアミノ酸配列、又はそれらの断片の２つ以上のタンデム反復を含む、ポリペプチド。

【請求項２】

前記１つ以上のアミノ酸配列が、任意の順序で互いに結合している、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項３】

前記１つ以上のアミノ酸配列が、リンカーなしで互いに結合している、請求項２に記載のポリペプチド。

【請求項４】

前記ポリペプチドが、１つ以上の逆ペプチド結合、アミノ酸のＤ－異性体、若しくは化学修飾、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項５】

請求項１～４のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項６】

ａ）前記ポリヌクレオチドが、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１

８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、若しくは４０６、４０８、若しくは４２２、又はそれらの断片からなる群から選択され、

ｂ）前記ポリヌクレオチドが、配列番号８、１０、１２、１４、１８、２２、２４、２６、２８、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、５４、５６、６０、６２、６４、６８、７０、７２、７６、８０、８２、８４、８８、９０、９２、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１２０、１２２、１２４、１２６、１３２、１３４、１３６、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５８、１６２、１６４、１６６、１７２、１７４、１８０、１８６、１８８、１９８、２００、２０８、２１４、２１８、２２２、２２４、２２６、２４２、２４８、２５０、２６０、２６６、２６８、２７０、２８２、２８６、２８８、２９０、２９４、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３５０、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、若しくは４２２、又はそれらの断片からなる群から選択され、

ｃ）前記ポリヌクレオチドが、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、若しくは４０６、４０８、若しくは４２２、又はそれらの断片のポリヌクレオチドと少なくとも９０％同一であるか、あるいは

ｄ）前記ポリヌクレオチドが、配列番号８、１０、１２、１４、１８、２２、２４、２

６、２８、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、５４、５６、６０、６２、６４、６８、７０、７２、７６、８０、８２、８４、８８、９０、９２、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１２０、１２２、１２４、１２６、１３２、１３４、１３６、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５８、１６２、１６４、１６６、１７２、１７４、１８０、１８６、１８８、１９８、２００、２０８、２１４、２１８、２２２、２２４、２２６、２４２、２４８、２５０、２６０、２６６、２６８、２７０、２８２、２８６、２８８、２９０、２９４、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３５０、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、若しくは４２２、又はそれらの断片のポリヌクレオチドと少なくとも９０％同一である、請求項５に記載のポリヌクレオチド。

【請求項７】

前記ポリヌクレオチドが、ＤＮＡ又はＲＮＡを含む、請求項６に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項８】

前記ＲＮＡが、ｍＲＮＡである、請求項７に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項９】

請求項５～８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項１０】

前記ベクターが、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、自己複製ＲＮＡ分子、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項９に記載のベクター。

【請求項１１】

前記アデノウイルスベクターが、ｈＡｄ５、ｈＡｄ７、ｈＡｄ１１、ｈＡｄ２６、ｈＡｄ３４、ｈＡｄ３５、ｈＡｄ４８、ｈＡｄ４９、ｈＡｄ５０、ＧＡｄ２０、Ｇａｄ１９、ＧＡｄ２１、ＧＡｄ２５、ＧＡｄ２６、ＧＡｄ２７、ＧＡｄ２８、ＧＡｄ２９、ＧＡｄ３０、ＧＡｄ３１、ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄ１０、ＣｈＡｄ１１、ＣｈＡｄＩ６、ＣｈＡｄＩ７、ＣｈＡｄＩ９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ６３、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８２、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄ１４６、ＣｈＡｄ１４７、ＰａｎＡｄ１、ＰａｎＡｄ２、又はＰａｎＡｄ３に由来する、請求項１０に記載のベクター。

【請求項１２】

前記ポックスウイルスベクターが、天然痘ウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、牛痘ウイルスベクター、サル痘ウイルスベクター、コペンハーゲンワクシニアウイルス（Ｗ）ベクター、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（ＮＹＶＡＣ）ベクター、及び改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）ベクターから選択される、請求項１０に記載のベクター。

【請求項１３】

前記ベクターが、請求項１～４のいずれか一項に記載のポリペプチドのうちのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含むアデノウイルスベクターである、請求項１０に記載のベクター。

【請求項１４】

前記ベクターが、請求項１～４のいずれか一項に記載のポリペプチドのうちのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含むポックスウイルスベクターである、請求項１０に記載のベクター。

【請求項１５】

前記ベクターが、請求項１～４のいずれか一項に記載のポリペプチドのうちのいずれか

１つをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子である、請求項１０に記載のベクター。
【請求項１６】
前記ベクターが、
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードする、あるいは
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＡｄ２６ベクターである、請求項１１に記載のベクター。
【請求項１７】
前記ベクターが、
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードする、あるいは
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１

、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７
、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９
、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１
、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＧＡｄ２０ベクターである、請求項１１に記載のベクター。

【請求項１８】

前記ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードする、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＭＶＡベクターである、請求項１１に記載のベクター。

【請求項１９】

前記ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードする、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７

、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子である、請求項１１に記載のベクター。

【請求項２０】

請求項１～４のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項２１】

請求項５～７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、医薬組成物。

【請求項２２】

請求項９～１９のいずれか一項に記載のベクターを含む組換えウイルスを含む、医薬組成物。

【請求項２３】

前記ウイルス又は組換えウイルスが、Ａｄ２６ウイルス、ＭＶＡウイルス、又はＧＡｄ２０ウイルス、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項２２に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、免疫応答の誘導を必要とする前記対象に、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項２５】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、免疫応答の誘導を必要とする前記対象に、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１

、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含み、前記組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択され、
前記投与が、前記組成物の１回以上の投与を含む、方法。
【請求項２６】
対象における多発性骨髄腫を治療するか、予防するか、その発症のリスクを低減させるか、又はその発症を遅延させる方法であって、その治療、予防、発症リスクの低減、又は発症の遅延を必要とする前記対象に、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項２７】
対象における多発性骨髄腫を治療するか、予防するか、その発症のリスクを低減させるか、又はその発症を遅延させる方法であって、その治療、予防、発症リスクの低減、又は発症の遅延を必要とする前記対象に、
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド、あるいは
配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含み、前記ウイルス又は組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択され、
前記投与が、前記組成物の１回以上の投与を含む、方法。
【請求項２８】
前記対象が、請求項１に記載の１つ以上のポリペプチドを発現するか、又は発現すると疑われる、請求項２４～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
請求項１に記載の１つ以上のポリペプチドが、多発性骨髄腫を有する対象の集団において、少なくとも約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以

上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約１６％以上、約１７％以上、約１８％以上、約１９％以上、約２０％以上、約２１％以上、約２２％以上、約２３％以上、約２４％以上、約２５％以上、約２６％以上、約２７％以上、約２８％以上、約２９％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、又は約７０％以上の頻度で存在する、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記多発性骨髄腫が、意義不明の非ＩｇＭモノクローナル免疫グロブリン異常症（ＭＧＵＳ）若しくはくすぶり型多発性骨髄腫（ＳＭＭ）、又はそれらの組み合わせである、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３１】

前記多発性骨髄腫が、再発性多発性骨髄腫又は難治性多発性骨髄腫である、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３２】

前記対象が、多発性骨髄腫を有するか、多発性骨髄腫のリスクが高いか、又はｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）；ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）；ｄｅｌ１７ｐ、ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）及びｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）、

ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）及びｄｅｌ１７ｐ、ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）及びｄｅｌ１７ｐ；若しくはｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）、ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）、及びｄｅｌ１７ｐを含む１つ以上の染色体異常を有する、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３３】

前記対象が、治療未経験である、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３４】

前記対象が、高用量化学療法（ＨＤＣ）及び幹細胞移植（ＳＣＴ）を受けた、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３５】

前記対象が、上昇したレベルのモノクローナルパラタンパク質（Ｍタンパク質）を有する、請求項２６又は２７に記載の方法。

【請求項３６】

前記対象に追加のがん治療剤を投与することを更に含む、請求項２６～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記追加のがん治療剤が、化学療法剤、免疫調節剤、グルタミン酸誘導体、プロテアソーム阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤、コルチコステロイド、放射線療法、標的療法、高用量化学療法（ＨＤＣ）及び幹細胞移植（ＳＣＴ）、チェックポイント阻害剤、腫瘍溶解性ウイルス、抗体－薬物コンジュゲート、若しくは手術、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記追加のがん治療剤が、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ４リガンド、ＰＤ－１軸阻害剤、ＰＤ－Ｌ１軸阻害剤、ＴＬＲアゴニスト、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニスト、ヒドロキシウレア、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、４１ＢＢアゴニスト、ＣＤ２８アゴニスト、ＳＴＩＮＧアンタゴニスト、ＲＩＧ－１アンタゴニスト、ＴＣＲ－Ｔ療法、ＣＡＲ－Ｔ療法、ＦＬＴ３リガンド、硫酸アルミニウム、ＢＴＫ阻害剤、ＣＤ３８抗体、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤ３３抗体、ＣＤ３７抗体、ＣＤ２５抗体、ＧＭ－ＣＳＦ阻害剤、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＣＤ３リダイレクション分子、ポマリミブ、ＩＦＮγ、ＩＦＮα、ＴＮＦα、ＶＥＧＦ抗体、ＣＤ７０抗体、ＣＤ２７抗体、ＢＣＭＡ抗体、若しくはＧＰＲＣ５Ｄ抗体、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記チェックポイント阻害剤が、イピリムマブ、セトレリマブ、ペンブロリズマブ、ニ

ボルマブ、シンチリマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、カムレリズマブ、チスレリズマブ、ドストラリマブ、スパルタリズマブ、プロルゴリマブ、バルスチリマブ、ブジガリマブ、ササンリマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、エンバホリマブ、若しくはヨーダポリマブ、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本出願は、２０２０年２月１４日に出願された、「ＮＥＯＡＮＴＩＧＥＮＳ　ＥＸＰＲＥＳＳＥＤ　ＩＮ　ＭＵＬＴＩＰＬＥ　ＭＹＥＬＯＭＡ　ＡＮＤ　ＴＨＥＩＲ　ＵＳＥＳ」と題される米国仮特許出願第６２／９７６，３８６号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の優先権を主張するものである。

【０００２】

（配列表）

本出願は、配列表（ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出済みであり、かつその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を含む。２０２１年１月２２日に作成された上記ＡＳＣＩＩコピーは、名称がＪＢＩ６２３９ＷＯＰＣＴ１＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズは１５４，４４５バイトである。

【０００３】

（発明の分野）

本開示は、多発性骨髄腫ネオ抗原、それらをコードするポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、ネオ抗原を含むワクチン、多発性骨髄腫ネオ抗原に結合するタンパク質性分子、並びにそれらを作製及び使用する方法に関する。

【背景技術】

【０００４】

多発性骨髄腫は、有意な罹患率及び死亡率を引き起こす。これは、世界中で全悪性腫瘍のおよそ１％及び血液がんの１３％を占める。欧州及び米国において、年間およそ５０，０００人の患者が多発性骨髄腫と診断され、年間３０，０００人の患者が多発性骨髄腫に起因して死亡している。

【０００５】

多発性骨髄腫を有する患者の大多数は、免疫グロブリン（immunoglobulin、Ｉｇ）であるモノクローナルタンパク質（パラタンパク質、Ｍタンパク質、若しくはＭ成分）、又はその機能を喪失したものの断片を生成する（Ｋｙｌｅ　ａｎｄ　Ｒａｊｋｕｍａｒ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ　２３：３－９，２００９、Ｐａｌｕｍｂｏ　ａｎｄ　Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３６４：１０４６－１０６０，２０１１）。正常な免疫グロブリンレベルは、患者において損なわれ、感染症の易罹患性をもたらす。増殖性多発性骨髄腫細胞は、正常な骨髄を置き換え、正常な造血組織の機能不全及び正常な骨髄構造の破壊をもたらす。これは、貧血、血清又は尿中のパラタンパク質、及びＸ線写真に示されるびまん性骨粗鬆症又は溶解性病変として見られる骨吸収などの臨床所見に反映される（Ｋｙｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍａｙｏ　Ｃｌｉｎ　Ｐｒｏｃ　７８：２１－３３，２００３）。更に、高カルシウム血症、腎機能不全又は不全、及び神経学的合併症が頻繁に見られる。多発性骨髄腫を有する患者のうちごく少数が、非分泌性である。

【０００６】

多発性骨髄腫の治療選択は、年齢、併存症、疾患の病原力、及び関連する予後因子によって異なる（Ｐａｌｕｍｂｏ　ａｎｄ　Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３６４：１０４６－１０６０，２０１１）。多発性骨髄腫を有すると新たに診断された患者は、典型的には、年齢及び治療への後続のアプローチに対する適合性によって通常定義される２つの亜集団に分類される。より若年の患者は、典型的には、導入レジメンを受け、その後、高用量化学療法（high-dose chemotherapy、ＨＤＣ）及び自家幹細胞移

植（autologous stem cell transplantation、ＡＳＣＴ）による強化治療を受ける。ＨＤＣ及びＡＳＣＴに適するとみなされない患者に対しては、アルキル化剤、高用量ステロイド、及び新規の薬剤を含む多剤併用による長期治療が、現在、標準治療とみなされている。一般に、６５歳を超えるか、又は有意な併存症を有する患者は、通常、ＨＤＣ及びＡＳＣＴに適格であるとみなされない。長年にわたり、経口併用メルファラン－プレドニゾン（melphalan－prednisone、ＭＰ）が、ＡＳＣＴに適格ではない多発性骨髄腫を有する患者に対する標準治療とみなされていた（Ｇａｙ　ａｎｄ　Ｐａｌｕｍｂｏ，Ｂｌｏｏｄ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　２５：６５－７３，２０１１）。免疫調節剤（immunomodulatory agent、ＩＭｉＤ）及びプロテアソーム阻害剤（proteasome inhibitor、ＰＩ）の出現は、移植ベースの療法に適するとみなされない新たに診断された患者に対し、多様な新しい治療選択肢をもたらした。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

多発性骨髄腫の治療を改善するための様々な試みにもかかわらず、多発性骨髄腫に対する療法の必要性が依然として残っている。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０００９】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１

、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、単離異種ポリペプチドを提供する。

【００１０】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、若しくは４２２の配列又はその断片を含む、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【００１１】

本開示はまた、本明細書に開示されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを提供する。

【００１２】

本開示はまた、本開示のベクターを含むウイルス又は組換えウイルスを提供する。

【００１３】

本開示はまた、本開示のベクター若しくは本開示の組換えウイルスを含むか、又は本開示のベクター若しくは本開示の組換えウイルスが形質導入された細胞を提供する。

【００１４】

本開示はまた、本開示のポリヌクレオチドを含むワクチンを提供する。

【００１５】

本開示はまた、本開示のポリペプチドを含むワクチンを提供する。

【００１６】

本開示はまた、本開示のベクターを含むワクチンを提供する。

【００１７】

本開示はまた、本開示の組換えウイルスを含むワクチンを提供する。

【００１８】

本開示はまた、本開示の自己複製ＲＮＡ分子を含むワクチンを提供する。

【００１９】

本開示はまた、対象における多発性骨髄腫を予防又は治療する方法であって、対象に、治療有効量の本開示の１つ以上のワクチン、又は本開示の１つ以上のウイルス若しくは組換えウイルス、又は本開示の１つ以上の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００２０】

本開示はまた、対象における配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、又は４２１の１つ以上のアミノ酸配列に対する免疫応答を誘導する方法であって、対象に、本開示の１つ以上のワクチン、若しくは本開示のポリヌクレオチドを含む本開示の１つ以上の組換えウイルスを投与することであって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、ＭＶＡである、投与すること、及び／又は本開示のポリペプチドをコードする自己複製ＲＮＡ分子を投与することを含む、方法を提供する。

【００２１】

本開示はまた、対象における多発性骨髄腫を治療又は予防する方法であって、

対象に、治療有効量の組換えウイルスを含む組成物、並びに／又は配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、

３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される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、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、若しくは２０４ポリペプチドを含む異種ポリペプチドをコードする自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、組換えウイルスは、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、又はＭＶＡウイルスである。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、投与は、組成物の１回以上の投与を含む。

【００２２】

本開示はまた、対象における多発性骨髄腫を治療又は予防する方法であって、対象に、

第１の異種ポリペプチドをコードする第１の異種ポリヌクレオチドを含む第１の組成物であって、第１の異種ポリペプチドが、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第１の組成物と、

第２の異種ポリペプチドをコードする第２の異種ポリヌクレオチドを含む第２の組成物であって、第２の異種ポリペプチドが、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第２の組成物と、を投与することを含み、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドが、異なるアミノ酸配列を有する、方法を提供する。

【００２３】

本開示はまた、対象における多発性骨髄腫を治療又は予防する方法であって、対象に、治療有効量の組換えウイルスを含む組成物、並びに／又は配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１から選択される異種ポリペプチドをコードする自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００２４】

本開示はまた、対象における免疫応答を誘導する方法であって、対象に、異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み、異種ポリペプチドが、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８

３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含み、投与が、組成物の１回以上の投与を含み、異種ポリペプチドが、異なるアミノ酸配列を有する、方法を提供する。

【００２５】

本開示はまた、対象における免疫応答を誘導する方法であって、対象に、異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み、異種ポリペプチドが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、方法を提供する。

【００２６】

本開示はまた、本開示のポリペプチドに特異的に結合する単離タンパク質性分子を提供する。

【００２７】

本開示はまた、対象における多発性骨髄腫を予防又は治療する方法であって、対象に本開示のタンパク質性分子を投与することを含む、方法を提供する。

【００２８】

本開示はまた、本明細書に開示されるポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、若しくはウイルスを含む組成物のうちのいずれかと組み合わせて、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＰＤ－１、又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することを提供する。

【００２９】

本発明の上記の実施形態は、具体的に列挙されたポリペプチド及びそれらの断片に加えて、具体的に列挙されたものとは異なる１つ以上のポリペプチドを含む追加のポリペプチド配列も含むポリペプチドを包含することを理解されたい。同様に、本発明の上記の実施形態は、具体的に列挙されたポリヌクレオチド及びそれらの断片に加えて、具体的に列挙されたものとは異なる１つ以上のポリヌクレオチドを含む追加のポリヌクレオチド配列も含むポリヌクレオチドを包含する。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１】遺伝子Ａと遺伝子Ｂとの間のキメラリードスルー融合の模式図を示す。切断点接合部にネオ抗原ペプチド配列が生じる。

【図２】ＤＮＡ転座などの染色体変化によって生じる遺伝子融合の模式図を示す。
【図３】選択的５’又は３’スプライス部位、保持されたイントロン、排除されたエキソン、又は選択的終止若しくは挿入を有するスプライスバリアントの模式図を示す。
【図４】スプライスバリアントを同定するアプローチの模式図を示す。
【図５Ａ】多発性骨髄腫（Multiple Myeloma、ＭＭ）ネオ抗原の腫瘍制限発現を表すヒートマップを示す。これらの抗原は、健常ドナーに由来する健常組織又は免疫細胞のいずれにおいても検出可能な発現を有しない。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。通常のドナー由来のＢ細胞及び形質細胞における発現を示す４つのネオ抗原（ＦＵＳ７、ＦＵＳ２０、ＡＳ４３、及びＡＳ７６）を、この群に保持した。
【図５Ｂ】多発性骨髄腫（Multiple Myeloma、ＭＭ）ネオ抗原の腫瘍制限発現を表すヒートマップを示す。これらの抗原は、健常ドナーに由来する健常組織又は免疫細胞のいずれにおいても検出可能な発現を有しない。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。通常のドナー由来のＢ細胞及び形質細胞における発現を示す４つのネオ抗原（ＦＵＳ７、ＦＵＳ２０、ＡＳ４３、及びＡＳ７６）を、この群に保持した。
【図５Ｃ】多発性骨髄腫（Multiple Myeloma、ＭＭ）ネオ抗原の腫瘍制限発現を表すヒートマップを示す。これらの抗原は、健常ドナーに由来する健常組織又は免疫細胞のいずれにおいても検出可能な発現を有しない。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。通常のドナー由来のＢ細胞及び形質細胞における発現を示す４つのネオ抗原（ＦＵＳ７、ＦＵＳ２０、ＡＳ４３、及びＡＳ７６）を、この群に保持した。
【図５Ｄ】多発性骨髄腫（Multiple Myeloma、ＭＭ）ネオ抗原の腫瘍制限発現を表すヒートマップを示す。これらの抗原は、健常ドナーに由来する健常組織又は免疫細胞のいずれにおいても検出可能な発現を有しない。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。通常のドナー由来のＢ細胞及び形質細胞における発現を示す４つのネオ抗原（ＦＵＳ７、ＦＵＳ２０、ＡＳ４３、及びＡＳ７６）を、この群に保持した。
【図６Ａ】対照（健常ドナーに由来する組織及び免疫細胞）及び腫瘍試料の両方における発現を有する多発性骨髄腫ネオ抗原候補を表すヒートマップを示す。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。
【図６Ｂ】対照（健常ドナーに由来する組織及び免疫細胞）及び腫瘍試料の両方における発現を有する多発性骨髄腫ネオ抗原候補を表すヒートマップを示す。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ

」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。
【図６Ｃ】対照（健常ドナーに由来する組織及び免疫細胞）及び腫瘍試料の両方における発現を有する多発性骨髄腫ネオ抗原候補を表すヒートマップを示す。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。
【図６Ｄ】対照（健常ドナーに由来する組織及び免疫細胞）及び腫瘍試料の両方における発現を有する多発性骨髄腫ネオ抗原候補を表すヒートマップを示す。免疫細胞型（最初の１５行）は、３人の健常ドナー（ドナーＩＤ：Ｄ００１００３１０３、Ｄ００１０００６８２、及びＤ００１００４６２２）に由来した。ＣＤ１３８＋ＭＭ試料を、接頭辞「ＭＭ」で標識する。生のＣｔ値を、内因性対照遺伝子、ＲＰＬ１３Ａの発現に対して正規化した。黒色のセルは、各試料における高発現（１５未満のΔＣｔ）を表す。
【図７Ａ】外因性自家健常ドナー再刺激アッセイを使用することによるネオ抗原の陽性免疫原性応答を示す代表的なドットプロットを示す。免疫原性応答を、ＣＤ４及び／又はＣＤ８＋Ｔ細胞集団におけるＴＮＦαＩＦＮγ二重陽性細胞を推定することによって測定した。ＴＮＦαＩＦＮγ二重陽性画分が非刺激細胞（ＤＭＳＯ陰性対照）にわたって３倍以上であり、最小頻度が≧０．０１％であった場合、応答を陽性とみなす。
【図７Ｂ】外因性自家健常ドナー再刺激アッセイを使用することによるネオ抗原の陽性免疫原性応答を示す代表的なドットプロットを示す。免疫原性応答を、ＣＤ４及び／又はＣＤ８＋Ｔ細胞集団におけるＴＮＦαＩＦＮγ二重陽性細胞を推定することによって測定した。ＴＮＦαＩＦＮγ二重陽性画分が非刺激細胞（ＤＭＳＯ陰性対照）にわたって３倍以上であり、最小頻度が≧０．０１％であった場合、応答を陽性とみなす。
【図８Ａ】遺伝子融合関連ネオ抗原の陽性免疫原性応答（ＣＤ８＋及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞）を有するドナーの数を示す。
【図８Ｂ】遺伝子融合関連ネオ抗原の陽性免疫原性応答（ＣＤ８＋及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞）を有するドナーの数を示す。
【図９Ａ】選択的スプライシング関連ネオ抗原のための陽性免疫原性応答（ＣＤ８＋及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞）を有するドナーの数を示す。
【図９Ｂ】選択的スプライシング関連ネオ抗原のための陽性免疫原性応答（ＣＤ８＋及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞）を有するドナーの数を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
定義
本明細書に引用される、特許及び特許出願を含むがそれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。
【００３２】
本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのみに使用され、限定することを意図するものではないと理解すべきである。別途定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。
【００３３】
本明細書に記載されているものと同様又は同等の任意の方法及び材料を、本開示の試験の実施において使用することができるが、例示的な材料及び方法を本明細書に記載する。本開示の説明及び特許請求において、以下の用語が使用される。
【００３４】
本明細書及び添付の「特許請求の範囲」において使用される場合、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という単数形は、その内容について別途明確に指示されない限り、複数の指示対象を包含する。したがって、例えば、「細胞（ａ ｃｅｌｌ）」という言及には、２つ

以上の細胞の組み合わせなどが含まれる。

【００３５】

移行句「備える／含む（comprising）」、「から本質的になる（consisting essentially of）」、及び「からなる（consisting）」は、特許用語において一般的に受け入れられている意味を含意することを意図しており、すなわち、（ｉ）「備える／含む（comprising）」は、「含む」、「含有する」、又は「特徴とする」と同義であり、包括的又は非制限的なものであり、その他の列挙されていない要素又は方法工程を除外するものではなく、（ｉｉ）「からなる（consisting of）」は、特許請求の範囲において指定されていない、あらゆる要素、工程、又は成分を除外し、かつ、（ｉｉｉ）「から本質的になる（consisting essentially of）」は、指定の材料又は工程、及び特許請求される開示の「基本的かつ新規の特徴に実質的に影響を与えないもの」に、特許請求の範囲の範囲を制限する。語句「備える／含む（comprising）」（又はその同等語）を伴って記載される実施形態はまた、「からなる」及び「から本質的になる」を伴って独立して記載される実施形態として提供する。

【００３６】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、語句「及びその断片」は、リストに付け加えられている場合、関連するリストの全てのメンバーを含む。リストは、一例として、語句「ペプチドＡ、Ｂ、及びＣ、並びにそれらの断片からなる群」が、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ａの断片、Ｂの断片、及び／又はＣの断片を含むマーカッシュ群を指定又は列挙するように、マーカッシュ群を含み得る。

【００３７】

「単離／単離された」とは、組換え細胞などにおける分子が産生される系の他の成分から離して実質的に分離及び／又は精製された分子の均質な集団（例えば、合成ポリヌクレオチド又はポリペプチド）、並びに少なくとも１つの精製又は単離工程に供されたタンパク質を指す。「単離／単離された」とは、他の細胞材料及び／又は化学物質を実質的に含まない分子を指し、より高い純度、例えば８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の純度まで単離された分子を包含する。

【００３８】

「ポリヌクレオチド」とは、糖－リン酸骨格鎖又は他の同等の共有結合化学によって共有結合されたヌクレオチド鎖を含む、合成分子を指す。ｃＤＮＡは、ポリヌクレオチドの典型例である。

【００３９】

「ポリペプチド」又は「タンパク質」とは、ペプチド結合によって連結されてポリペプチドを形成する少なくとも２つのアミノ酸残基を含む、分子を指す。５０個未満のアミノ酸からなる小分子ポリペプチドは、「ペプチド」と称され得る。

【００４０】

「免疫原性断片」とは、断片がＭＨＣクラスＩ又はＭＨＣクラスＩＩ分子との複合体である場合、細胞傷害性Ｔリンパ球、ヘルパーＴリンパ球、又はＢ細胞によって認識される、ポリペプチドを指す。

【００４１】

「インフレーム」とは、第１のポリヌクレオチドにおけるコドンのリーディングフレームが、互いに接合して異種ポリヌクレオチドを形成する第２のポリヌクレオチドにおけるコドンのリーディングフレームと同じであることを指す。インフレーム異種ポリヌクレオチドは、第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドの両方によってコードされる異種ポリペプチドをコードする。

【００４２】

「免疫原性」とは、１つ以上の免疫原性断片を含む、ポリペプチドを指す。

【００４３】

「異種」とは、自然界では互いに対して同じ関係で見出されることのない、２つ以上のポリヌクレオチド又は２つ以上のポリペプチドを指す。

【００４４】

「異種ポリヌクレオチド」とは、本明細書に記載の２つ以上のネオ抗原をコードする、天然には存在しないポリヌクレオチドを指す。

【００４５】

「異種ポリペプチド」とは、本明細書に記載の２つ以上のネオ抗原ポリペプチドを含む、天然には存在しないポリペプチドを指す。

【００４６】

「天然には存在しない」とは、自然界に存在しない分子を指す。

【００４７】

「ベクター」とは、生物系内で複製可能な、又はそのような系間を移動することができる、ポリヌクレオチドを指す。ベクターポリヌクレオチドは、典型的には、生物系内でこれらのポリヌクレオチドの複製又は維持を促進するように機能する複製起点、ポリアデニル化シグナル、又は選択マーカーなどのエレメントを含有する。このような生物系の例としては、細胞、ウイルス、動物、植物、及びベクターを複製することができる生物学的成分を利用する再構成生物系が挙げられ得る。ベクターを構成するポリヌクレオチドは、ＤＮＡ若しくはＲＮＡ分子又はこれらのハイブリッド分子であり得る。

【００４８】

「発現ベクター」とは、発現ベクター中に存在するポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの翻訳を指示するために、生物系又は再構成された生物系において利用することができるベクターを指す。

【００４９】

「ウイルスベクター」とは、ウイルス起源の少なくとも１つのポリヌクレオチドエレメントを含み、かつウイルスベクター粒子にパッケージングされる能力を有する、ベクター構築物を指す。

【００５０】

「ネオ抗原」とは、例えば、腫瘍細胞内の変異又は腫瘍細胞に特異的な翻訳後修飾を介して、非悪性組織中に存在する対応する野生型ポリペプチドとは異ならしめる少なくとも１つの変化を有する、多発性骨髄腫患者由来の骨髄穿刺液から単離されたＣＤ１３８$^{+}$細胞内に存在するポリペプチドを指す。変異は、フレームシフト若しくは非フレームシフト挿入若しくは欠失、ミスセンス若しくはナンセンス置換、スプライス部位変化、異常スプライスバリアント、ゲノム再編成若しくは遺伝子融合、又はネオ抗原を生じさせる任意のゲノム若しくは発現の変化を含み得る。

【００５１】

「有病率」とは、多発性骨髄腫ネオ抗原を保有している、研究された集団のパーセンテージを指す。

【００５２】

「組換え体」とは、組換え手段によって調製、発現、作製、又は単離されたポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、ウイルス、及び他の巨大分子を指す。

【００５３】

「ワクチン」とは、レシピエント（例えば、対象）において獲得免疫を誘導するために意図的に投与される、１つ以上の免疫原性ポリペプチド、免疫原性ポリヌクレオチド若しくは断片、又はそれらの任意の組み合わせを含む、組成物を指す。

【００５４】

がんなどの疾患若しくは障害を「治療する」、「治療すること」、又は「治療」とは、以下、障害の重篤度及び／若しくは期間を低減する、治療される障害に特徴的な症状の悪化を抑制する、以前に障害を有していた対象における障害の再発を制限若しくは予防する、又は障害について以前に症候性であった対象における症状の再発を制限若しくは予防する、のうちの１つ以上を達成することを指す。

【００５５】
疾患若しくは障害を「予防する」、「予防すること」、「予防（prevention）」、又は「予防（prophylaxis）」とは、障害が対象に発生することを予防することを意味する。
【００５６】
「治療に有効な量」とは、必要な用量及び期間で所望の治療結果を得るための有効量を指す。治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、及び体重などの要因、並びに個体において所望の応答を誘発する治療薬又は治療薬の組み合わせの能力によって変動し得る。有効な治療薬、又は治療薬の組み合わせの例示的な指標としては、例えば、患者の改善された健康が挙げられる。
【００５７】
「再発性」とは、治療薬による前治療後の改善期間後に疾患又は疾患の徴候及び症状が再開することを指す。
【００５８】
「難治性」とは、治療に応答しない疾患を指す。難治性疾患は、治療前若しくは治療開始時に治療に抵抗性であり得るか、又は難治性疾患は、治療中に抵抗性疾患となり得る。
【００５９】
「レプリコン」とは、それ自身のコピーの生成を指示することができ、かつＲＮＡ並びにＤＮＡを含む、ウイルス核酸を指す。例えば、アルテリウイルスゲノムの二本鎖ＤＮＡバージョンを使用して、アルテリウイルスレプリコンを構成する一本鎖ＲＮＡ転写物を生成することができる。一般に、ウイルスレプリコンは、ウイルスの完全なゲノムを含有する。「サブゲノムレプリコン」とは、ウイルスゲノムの遺伝子及び他の機構の完全相補体よりも少ないものを含有するが、それでもなお、それ自身のコピーの生成を指示することができる、ウイルス核酸を指す。例えば、アルテリウイルスのサブゲノムレプリコンは、ウイルスの非構造タンパク質については遺伝子の大部分を含有し得るが、構造タンパク質をコードする遺伝子の大部分を欠いている。サブゲノムレプリコンは、ウイルス粒子を生成することなく、ウイルスサブゲノムの複製（サブゲノムレプリコンの複製）に必要なウイルス遺伝子の全ての発現を指示することができる。
【００６０】
「ＲＮＡレプリコン」（又は「自己複製ＲＮＡ分子」）とは、許容細胞内でそれ自身の増幅又は自己複製を指示するために必要とされる遺伝情報の全てを含有する、ＲＮＡを指す。それ自身の複製を指示するために、ＲＮＡ分子は、１）ポリメラーゼ、レプリカーゼ、又はＲＮＡ増幅プロセスを触媒するためにウイルス若しくは宿主細胞由来のタンパク質、核酸、若しくはリボ核タンパク質と相互作用し得る他のタンパク質をコードし、かつ２）レプリコンをコードするＲＮＡの複製及び転写に必要とされるシス作用性ＲＮＡ配列を含有する。自己複製ＲＮＡは、典型的には、プラス鎖ＲＮＡウイルスのゲノムに由来し、かつ構造若しくは非構造遺伝子をコードするウイルス配列を置換することにより、又は構造若しくは非構造遺伝子をコードする配列の５’若しくは３’に外来配列を挿入することによって、宿主細胞への外来配列の導入の基礎として使用することができる。外来配列はまた、αウイルスのサブゲノム領域に導入され得る。自己複製ＲＮＡは、組換えαウイルス粒子などの組換えウイルス粒子にパッケージングされ得るか、又は代替的に脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle、ＬＮＰ）を使用して宿主に送達され得る。自己複製ＲＮＡは、少なくとも１ｋｂ、若しくは少なくとも２ｋｂ、若しくは少なくとも３ｋｂ、若しくは少なくとも４ｋｂ、若しくは少なくとも５ｋｂ、若しくは少なくとも６ｋｂ、若しくは少なくとも７ｋｂ、若しくは少なくとも８ｋｂ、若しくは少なくとも１０ｋｂ、若しくは少なくとも１２ｋｂ、若しくは少なくとも１５ｋｂ、若しくは少なくとも１７ｋｂ、若しくは少なくとも１９ｋｂ、若しくは少なくとも２０ｋｂのサイズであり得るか、又は１００ｂｐ～８ｋｂ、若しくは５００ｂｐ～８ｋｂ、若しくは５００ｂｐ～７ｋｂ、若しくは１～７ｋｂ、若しくは１～８ｋｂ、若しくは２～１５ｋｂ、若しくは２～２０ｋｂ、若しくは５～１５ｋｂ、若しくは５～２０ｋｂ、若しくは７～１５ｋｂ、若しくは７～１８ｋｂ、

若しくは７～２０ｋｂのサイズであり得る。自己複製ＲＮＡは、例えば、国際公開第２０１７／１８０７７０号、同第２０１８／０７５２３５号、同第２０１９／１４３９４９（Ａ２）号に記載されている。

【００６１】

「新たに診断された」とは、多発性骨髄腫などの疾患を有すると診断されたが、その治療をまだ受けていない、ヒト対象を指す。

【００６２】

「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」としては、あらゆる脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などの哺乳類及び非哺乳類が挙げられる。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され得る。

【００６３】

「～と組み合わせて」は、２つ以上の治療剤を、混合物の状態で一緒に、単剤として同時に、又は単剤として任意の順序で順次、対象に投与することを意味する。

【００６４】

「強化する」又は「誘導する」とは、免疫応答に関する場合、免疫応答のスケール及び／若しくは効率を増大させること、又は免疫応答の持続時間を延長することを指す。これらの用語は、「増強する」と互換的に使用される。

【００６５】

「免疫応答」とは、脊椎動物対象の免疫系による免疫原性ポリペプチド又はポリヌクレオチド又は断片に対する任意の応答を指す。例示的な免疫応答としては、局所及び全身の細胞性及び体液性免疫、例えば、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔリンパ球（cytotoxic T lymphocyte、ＣＴＬ）の抗原特異的誘導を含むＣＴＬ応答、Ｔ細胞増殖応答及びサイトカイン放出を含むヘルパーＴ細胞応答、並びに抗体応答を含むＢ細胞応答が挙げられる。

【００６６】

「特異的に結合する」、「特異的結合」、「特異的に結合すること」、又は「結合する」とは、タンパク質性分子が、抗原又は（例えば、多発性骨髄腫ネオ抗原に対する）抗原内のエピトープに、他の抗原に対する親和性よりも高い親和性で結合することを指す。典型的には、タンパク質性分子は、約１×１０$^{-7}$Ｍ以下、例えば約５×１０$^{-8}$Ｍ以下、約１×１０$^{-8}$Ｍ以下、約１×１０$^{-9}$Ｍ以下、約１×１０$^{-10}$Ｍ以下、約１×１０$^{-11}$Ｍ以下、又は約１×１０$^{-12}$Ｍ以下の平衡解離定数（K_D）で抗原又は抗原内のエピトープに結合し、典型的には、K_Dは、非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）への結合についてのK_Dよりも少なくとも１００倍小さい。本明細書に記載の多発性骨髄腫ネオ抗原の文脈において、「特異的結合」とは、タンパク質性分子が、野生型タンパク質（ネオ抗原はそのバリアントである）に検出可能に結合することなく、多発性骨髄腫ネオ抗原に結合することを指す。

【００６７】

「バリアント」、「変異体」又は「変化した」とは、１つ以上の改変、例えば、１つ以上の置換、挿入、又は欠失によって参照ポリペプチド又は参照ポリヌクレオチドとは異なる、ポリペプチド又はポリヌクレオチドを指す。

【００６８】

「抗体」とは、ネズミ、ヒト、ヒト化及びキメラモノクローナル抗体を含むモノクローナル抗体、抗原結合断片、二重特異性又は多重特異性抗体、二量体、四量体又は多量体抗体、単鎖抗体、ドメイン抗体、並びに必要とされる特異性の抗原結合部位を含む任意の他の修飾された立体配置の免疫グロブリン分子を含む、免疫グロブリン分子を指す。

【００６９】

「選択的スカフォールド」とは、立体構造の許容度が高い可変ドメインに会合する構造化コアを含有する、単鎖タンパク質フレームワークを指す。可変ドメインは、スカフォールドの完全性を損なうことなく導入される多型を許容するため、可変ドメインは、特異的抗原に結合するように遺伝子操作及び選択され得る。

【００７０】
「キメラ抗原受容体」又は「ＣＡＲ」とは、Ｔ細胞上にリガンド又は抗原特異性を移植する、操作されたＴ細胞受容体（例えば、ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、エフェクターメモリーＴ細胞、又はそれらの組み合わせ）を指す。ＣＡＲはまた、人工Ｔ細胞受容体、キメラＴ細胞受容体、又はキメラ免疫受容体としても知られている。ＣＡＲは、抗原、膜貫通ドメイン、及び少なくとも１つの細胞内ドメインに結合することができる、細胞外ドメインを含む。ＣＡＲ細胞内ドメインは、細胞内の生物学的プロセスの活性化又は阻害を引き起こすシグナルを伝達するドメインとして機能することが知られている、ポリペプチドを含む。膜貫通ドメインは、細胞膜に及ぶことが知られており、かつ細胞外ドメイン及びシグナル伝達ドメインを結合するように機能し得る、任意のペプチド又はポリペプチドを含む。キメラ抗原受容体は、任意選択的に、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとの間のリンカーとして機能する、ヒンジドメインを含み得る。
【００７１】
「Ｔ細胞受容体」又は「Ｔcell receptor、ＴＣＲ」とは、ＭＨＣ分子によって提示された場合にペプチドを認識することができる、分子を指す。天然に存在するＴＣＲヘテロ二量体は、Ｔ細胞の約９５％においてはアルファ（α）鎖及びベータ（β）鎖からなり、一方、Ｔ細胞の約５％は、ガンマ（γ）鎖及びデルタ（δ）鎖からなるＴＣＲを有する。天然ＴＣＲの各鎖は、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーであり、１つのＮ末端免疫グロブリン（Ｉｇ）可変（Ｖ）ドメイン、１つのＩｇ定常（Ｃ）ドメイン、膜横断／細胞膜貫通領域、及びＣ末端に短い細胞質側末端を有する。ＴＣＲα鎖及びβ鎖の両方の可変ドメインは、ＭＨＣ上に提示されるプロセシングされた抗原を認識する役割を担う、３つの超可変又は相補性決定領域（complementarity determining region、ＣＤＲ）である、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を有する。
【００７２】
ＴＣＲは、完全長α／β若しくはγ／δヘテロ二量体、又はペプチド／ＭＨＣ複合体の結合を保持するＴＣＲの細胞外ドメインの一部を含む可溶性分子であり得る。ＴＣＲは、単鎖ＴＣＲに遺伝子操作され得る。
【００７３】
「Ｔ細胞受容体複合体」又は「ＴＣＲ複合体」とは、ＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、及びＣＤ３ζ分子で構成される既知のＴＣＲ複合体を指す。いくつかの例では、ＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖は、ＴＣＲγ及びＴＣＲδ鎖によって置き換えられる。ＴＣＲ複合体を形成する様々なタンパク質のアミノ酸配列は周知である。
【００７４】
「Ｔ細胞」及び「Ｔリンパ球」は互換的であり、本明細書において同義的に使用される。Ｔ細胞には、胸腺細胞、ナイーブＴリンパ球、メモリＴ細胞、未成熟Ｔリンパ球、成熟Ｔリンパ球、静止Ｔリンパ球、又は活性化Ｔリンパ球が含まれる。Ｔ細胞は、Ｔヘルパー（Ｔhelper、Ｔｈ）細胞、例えば、Ｔヘルパー１（Ｔｈ１）又はＴヘルパー２（Ｔｈ２）細胞であり得る。Ｔ細胞は、ヘルパーＴ細胞（ＨＴＬ、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞）、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞）、腫瘍浸潤細胞傷害性Ｔ細胞（ＴＩＬ、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞）、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、又はＴ細胞の任意の他のサブセットであり得る。また、「ＮＫＴ細胞」も含まれ、これは、半不変αβＴ細胞受容体を発現するだけでなく、ＮＫ１．１などの典型的にはＮＫ細胞に関連する様々な分子マーカーも発現する、Ｔ細胞の特殊な集団を指す。ＮＫＴ細胞には、ＮＫ１．１$^{+}$及びＮＫ１．１$^{-}$、並びにＣＤ４$^{+}$、ＣＤ４$^{-}$、ＣＤ８$^{+}$、及びＣＤ８$^{-}$細胞が含まれる。ＮＫＴ細胞のＴＣＲは、ＭＨＣ　Ｉ様分子ＣＤ　Ｉｄによって提示される糖脂質抗原を認識するという点で独特である。ＮＫＴ細胞は、炎症又は免疫寛容のいずれかを促進するサイトカインを産生する能力により、保護効果又は有害効果のいずれかを有し得る。また、「ガンマデルタＴ細胞（γδＴ細胞）」も含まれ、これは、それらの表面に異なるＴＣＲを有するＴ細胞の小さなサブセットの特殊な集団を指し、ＴＣＲがα及びβ－ＴＣＲ鎖と表記される２つの糖タンパク質鎖から構成されるＴ細胞の大部分とは異なり、γδＴ細胞におけるＴＣＲは、

γ鎖及びδ鎖から構成される。γδＴ細胞は、免疫監視及び免疫調節において役割を果たすことができ、ＩＬ－１７の重要な供給源であること、及び強固なＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞応答を誘導することが見出された。また、「調節性Ｔ細胞」又は「Ｔｒｅｇ」も含まれ、これは、異常又は過剰な免疫応答を抑制し、免疫寛容における役割を果たす、Ｔ細胞を指す。Ｔｒｅｇは、典型的には、転写因子Ｆｏｘｐ３陽性ＣＤ４＋Ｔ細胞であり、かつ、ＩＬ－１０産生ＣＤ４＋Ｔ細胞である転写因子Ｆｏｘｐ３陰性調節性Ｔ細胞も含み得る。

【００７５】

「ナチュラルキラー細胞」又は「ＮＫ細胞」とは、ＣＤ１６＋ＣＤ５６＋及び／又はＣＤ５７＋ＴＣＲ－表現型を有する分化リンパ球を指す。ＮＫは、特定の細胞溶解性酵素の活性化によって「自己」ＭＨＣ／ＨＬＡ抗原を発現できない細胞に結合し、これを殺傷する能力、腫瘍細胞又はＮＫ活性化受容体のリガンドを発現する他の疾患細胞を殺傷する能力、及び免疫応答を刺激又は阻害するサイトカインと呼ばれるタンパク質性分子を放出する能力を特徴とする。

【００７６】

「約」は、当業者によって決定される特定の値について許容される誤差範囲内であることを意味し、これは、その値がどのように測定又は決定されるのか、すなわち、測定システムの制限に部分的に依存する。特定のアッセイ、結果、又は実施形態の文脈において、実施例又は明細書の他の箇所に別途明示的に記載されない限り、「約」は、当該技術分野の実施につき１つの標準偏差、又は５％までの範囲のうちのいずれか大きい方の範囲内であることを意味する。

【００７７】

「抗原提示細胞」（antigen presenting cell、ＡＰＣ）とは、ＭＨＣクラスＩ若しくはＭＨＣクラスＩＩ分子のいずれか又は両方の主要組織適合性複合体分子と会合してその表面上に抗原を提示する、任意の細胞を指す。

【００７８】

「プライム－ブースト」又は「プライム－ブーストレジメン」とは、第１のワクチンでＴ細胞応答を初回免疫し、続いて、第２のワクチンで免疫応答を追加免疫することを含む、対象を治療する方法を指す。第１のワクチン及び第２のワクチンは、典型的には異なる。これらのプライム－ブースト免疫は、同じワクチンで初回免疫及び追加免疫することによって達成され得るよりも大きくかつ広範な免疫応答を誘発する。初回免疫工程は、メモリ細胞を開始させ、追加免疫工程は、メモリ応答を拡大する。追加免疫は、１回又は複数回行われ得る。

【００７９】

「促進エレメント」とは、ポリヌクレオチド又はポリペプチドに操作可能に連結された、任意のポリヌクレオチド又はポリペプチドエレメントを指し、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、終止コドン、ヒスチジンタグなどのタンパク質タグなどが含まれる。本明細書における促進エレメントには、調節エレメントが含まれる。

【００８０】

ポリペプチド又はポリヌクレオチド配列の文脈における「異なる」とは、同一ではないポリペプチド又はポリヌクレオチド配列を指す。

【００８１】

物質の組成

本開示は、多発性骨髄腫ネオ抗原、それらをコードするポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、ネオ抗原又はネオ抗原をコードするポリヌクレオチドを含むワクチン、多発性骨髄腫ネオ抗原に結合するタンパク質性分子、並びにこれらを作製及び使用する方法に関する。本開示はまた、多発性骨髄腫がん患者の集団において一般的な本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原を含むワクチンを提供し、それによって、くすぶり型多発性骨髄腫又は進行性多発性骨髄腫などの多発性骨髄腫の様々なステージであると診断された患者の広範な集団を治療するのに有用であり得る、汎ワクチンを提供する。

【００８２】
がん細胞は、ゲノム変化及び異常な転写プログラムから生じるネオ抗原を産生する。患者におけるネオ抗原負荷は、免疫療法に対する応答に関連している（Ｓｎｙｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１４ Ｄｅｃ ４；３７１（２３）：２１８９－２１９９、Ｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１５ Ｊｕｎ ２５；３７２（２６）：２５０９－２０、Ｒｉｚｖｉ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０１５ Ａｐｒ ３；３４８（６２３０）：１２４－８、Ｖａｎ Ａｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０１５ Ｏｃｔ ９；３５０（６２５７）：２０７－２１１）。本開示は、多発性骨髄腫患者に共通する多発性骨髄腫ネオ抗原の同定に少なくとも部分的に基づいており、したがって、広範囲の多発性骨髄腫患者の治療に受け入れられる療法を開発するために利用することができる。本開示の１つ以上のネオ抗原又はネオ抗原をコードするポリヌクレオチドは、診断又は予後診断の目的のために使用することもできる。

【００８３】
ポリペプチド
本明細書に開示されるのは、対象において免疫応答を誘発し得る多発性骨髄腫ネオ抗原配列を含む、ポリペプチドである。

【００８４】
本開示は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、

２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、若しくは４２２のポリヌクレオチド配列又はその断片によってコードされる。

【００８５】

いくつかの実施形態では、単離ポリペプチドは、少なくとも２つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原配列を含み得る。

【００８６】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、単離異種ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される２つ以上のポリペプチドは、任意の順序で、タンデム反復で存在し得る。

【００８７】

本開示はまた、配列番号１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【００８８】

本開示はまた、配列番号３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【００８９】

本開示はまた、配列番号５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【００９０】

本開示はまた、配列番号７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【００９１】

本開示はまた、配列番号９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【００９２】
本開示はまた、配列番号１１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９３】
本開示はまた、配列番号１３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９４】
本開示はまた、配列番号１５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９５】
本開示はまた、配列番号１７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９６】
本開示はまた、配列番号１９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９７】
本開示はまた、配列番号２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９８】
本開示はまた、配列番号２３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【００９９】
本開示はまた、配列番号２５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１００】
本開示はまた、配列番号２７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０１】
本開示はまた、配列番号２９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０２】
本開示はまた、配列番号３１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０３】
本開示はまた、配列番号３３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０４】
本開示はまた、配列番号３５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０５】
本開示はまた、配列番号３７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０６】
本開示はまた、配列番号３９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０７】
本開示はまた、配列番号４１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１０８】
本開示はまた、配列番号４３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを

提供する。
【０１０９】
本開示はまた、配列番号４５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１０】
本開示はまた、配列番号４７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１１】
本開示はまた、配列番号４９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１２】
本開示はまた、配列番号５１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１３】
本開示はまた、配列番号５３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１４】
本開示はまた、配列番号５５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１５】
本開示はまた、配列番号５７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１６】
本開示はまた、配列番号５９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１７】
本開示はまた、配列番号６１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１８】
本開示はまた、配列番号６３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１１９】
本開示はまた、配列番号６５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２０】
本開示はまた、配列番号６７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２１】
本開示はまた、配列番号６９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２２】
本開示はまた、配列番号７１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２３】
本開示はまた、配列番号７３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２４】
本開示はまた、配列番号７５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１２５】

本開示はまた、配列番号７７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１２６】

本開示はまた、配列番号７９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１２７】

本開示はまた、配列番号８１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１２８】

本開示はまた、配列番号８３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１２９】

本開示はまた、配列番号８５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３０】

本開示はまた、配列番号８７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３１】

本開示はまた、配列番号８９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３２】

本開示はまた、配列番号９１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３３】

本開示はまた、配列番号９３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３４】

本開示はまた、配列番号９５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３５】

本開示はまた、配列番号９７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３６】

本開示はまた、配列番号９９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３７】

本開示はまた、配列番号１０１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３８】

本開示はまた、配列番号１０３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１３９】

本開示はまた、配列番号１０５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１４０】

本開示はまた、配列番号１０７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１４１】

本開示はまた、配列番号１０９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１４２】
本開示はまた、配列番号１１１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４３】
本開示はまた、配列番号１１３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４４】
本開示はまた、配列番号１１５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４５】
本開示はまた、配列番号１１７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４６】
本開示はまた、配列番号１１９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４７】
本開示はまた、配列番号１２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４８】
本開示はまた、配列番号１２３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１４９】
本開示はまた、配列番号１２５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５０】
本開示はまた、配列番号１２７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５１】
本開示はまた、配列番号１２９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５２】
本開示はまた、配列番号１３１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５３】
本開示はまた、配列番号１３３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５４】
本開示はまた、配列番号１３５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５５】
本開示はまた、配列番号１３７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５６】
本開示はまた、配列番号１３９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５７】
本開示はまた、配列番号１４１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１５８】
本開示はまた、配列番号１４３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチド

を提供する。
【０１５９】
本開示はまた、配列番号１４５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６０】
本開示はまた、配列番号１４７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６１】
本開示はまた、配列番号１４９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６２】
本開示はまた、配列番号１５１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６３】
本開示はまた、配列番号１５３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６４】
本開示はまた、配列番号１５５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６５】
本開示はまた、配列番号１５７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６６】
本開示はまた、配列番号１５９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６７】
本開示はまた、配列番号１６１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６８】
本開示はまた、配列番号１６３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１６９】
本開示はまた、配列番号１６５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７０】
本開示はまた、配列番号１６７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７１】
本開示はまた、配列番号１６９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７２】
本開示はまた、配列番号１７１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７３】
本開示はまた、配列番号１７３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７４】
本開示はまた、配列番号１７５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１７５】

本開示はまた、配列番号１７７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１７６】

本開示はまた、配列番号１７９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１７７】

本開示はまた、配列番号１８１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１７８】

本開示はまた、配列番号１８３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１７９】

本開示はまた、配列番号１８５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８０】

本開示はまた、配列番号１８７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８１】

本開示はまた、配列番号１８９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８２】

本開示はまた、配列番号１９１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８３】

本開示はまた、配列番号１９３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８４】

本開示はまた、配列番号１９５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８５】

本開示はまた、配列番号１９７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８６】

本開示はまた、配列番号１９９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８７】

本開示はまた、配列番号２０１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８８】

本開示はまた、配列番号２０３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１８９】

本開示はまた、配列番号２０５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１９０】

本開示はまた、配列番号２０７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１９１】

本開示はまた、配列番号２０９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０１９２】
本開示はまた、配列番号２１１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９３】
本開示はまた、配列番号２１３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９４】
本開示はまた、配列番号２１５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９５】
本開示はまた、配列番号２１７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９６】
本開示はまた、配列番号２１９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９７】
本開示はまた、配列番号２２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９８】
本開示はまた、配列番号２２３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０１９９】
本開示はまた、配列番号２２５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２００】
本開示はまた、配列番号２２７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０１】
本開示はまた、配列番号２２９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０２】
本開示はまた、配列番号２３１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０３】
本開示はまた、配列番号２３３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０４】
本開示はまた、配列番号２３５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０５】
本開示はまた、配列番号２３７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０６】
本開示はまた、配列番号２３９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０７】
本開示はまた、配列番号２４１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２０８】
本開示はまた、配列番号２４３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチド

を提供する。
【０２０９】
本開示はまた、配列番号２４５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１０】
本開示はまた、配列番号２４７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１１】
本開示はまた、配列番号２４９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１２】
本開示はまた、配列番号２５１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１３】
本開示はまた、配列番号２５３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１４】
本開示はまた、配列番号２５５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１５】
本開示はまた、配列番号２５７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１６】
本開示はまた、配列番号２５９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１７】
本開示はまた、配列番号２６１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１８】
本開示はまた、配列番号２６３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２１９】
本開示はまた、配列番号２６５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２０】
本開示はまた、配列番号２６７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２１】
本開示はまた、配列番号２６９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２２】
本開示はまた、配列番号２７１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２３】
本開示はまた、配列番号２７３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２４】
本開示はまた、配列番号２７５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２２５】

本開示はまた、配列番号２７７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２２６】

本開示はまた、配列番号２７９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２２７】

本開示はまた、配列番号２８１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２２８】

本開示はまた、配列番号２８３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２２９】

本開示はまた、配列番号２８５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３０】

本開示はまた、配列番号２８７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３１】

本開示はまた、配列番号２８９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３２】

本開示はまた、配列番号２９１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３３】

本開示はまた、配列番号２９３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３４】

本開示はまた、配列番号２９５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３５】

本開示はまた、配列番号２９７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３６】

本開示はまた、配列番号２９９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３７】

本開示はまた、配列番号３０１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３８】

本開示はまた、配列番号３０３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２３９】

本開示はまた、配列番号３０５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２４０】

本開示はまた、配列番号３０７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２４１】

本開示はまた、配列番号３０９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２４２】
本開示はまた、配列番号３１１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４３】
本開示はまた、配列番号３１３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４４】
本開示はまた、配列番号３１５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４５】
本開示はまた、配列番号３１７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４６】
本開示はまた、配列番号３１９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４７】
本開示はまた、配列番号３２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４８】
本開示はまた、配列番号３２３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２４９】
本開示はまた、配列番号３２５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５０】
本開示はまた、配列番号３２７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５１】
本開示はまた、配列番号３２９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５２】
本開示はまた、配列番号３３１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５３】
本開示はまた、配列番号３３３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５４】
本開示はまた、配列番号３３５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５５】
本開示はまた、配列番号３３７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５６】
本開示はまた、配列番号３３９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５７】
本開示はまた、配列番号３４１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２５８】
本開示はまた、配列番号３４３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチド

を提供する。
【０２５９】
本開示はまた、配列番号３４５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６０】
本開示はまた、配列番号３４７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６１】
本開示はまた、配列番号３４９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６２】
本開示はまた、配列番号３５１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６３】
本開示はまた、配列番号３５３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６４】
本開示はまた、配列番号３５５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６５】
本開示はまた、配列番号３５７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６６】
本開示はまた、配列番号３５９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６７】
本開示はまた、配列番号３６１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６８】
本開示はまた、配列番号３６３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２６９】
本開示はまた、配列番号３６５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７０】
本開示はまた、配列番号３６７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７１】
本開示はまた、配列番号３６９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７２】
本開示はまた、配列番号３７１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７３】
本開示はまた、配列番号３７３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７４】
本開示はまた、配列番号３７５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。
【０２７５】

本開示はまた、配列番号３７７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２７６】

本開示はまた、配列番号３７９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２７７】

本開示はまた、配列番号３８１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２７８】

本開示はまた、配列番号３８３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２７９】

本開示はまた、配列番号３８５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８０】

本開示はまた、配列番号３８７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８１】

本開示はまた、配列番号３８９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８２】

本開示はまた、配列番号３９１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８３】

本開示はまた、配列番号３９３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８４】

本開示はまた、配列番号３９５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８５】

本開示はまた、配列番号３９７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８６】

本開示はまた、配列番号３９９のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８７】

本開示はまた、配列番号４０１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８８】

本開示はまた、配列番号４０３のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２８９】

本開示はまた、配列番号４０５のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２９０】

本開示はまた、配列番号４０７のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２９１】

本開示はまた、配列番号４２１のアミノ酸配列又はその断片を含む、単離ポリペプチドを提供する。

【０２９２】
いくつかの実施形態では、断片は、約６～２５アミノ酸長である。
【０２９３】
いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも６アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも７アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも８アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも９アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１０アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１６アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１７アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１８アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１９アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２０アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約７アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１０アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１６アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１７アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１８アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１９アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２０アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６～２５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約７～２５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～２０アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１９アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１８アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１７アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１６アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１５アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約８～１４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９～１４アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９～１３アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９～１２アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９～１１アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、断片は、約９～１０アミノ酸を含む。
【０２９４】
いくつかの実施形態では、断片は、免疫原性断片である。
【０２９５】
免疫原性断片は、一般に、Ｔ細胞を活性化するペプチド、例えば、ＭＨＣ上に提示され

た場合に細胞傷害性Ｔ細胞を誘導するものである。Ｔ細胞の活性化及び／又は細胞傷害性Ｔリンパ球の誘導を評価するための方法は、周知である。例示的なアッセイでは、多発性骨髄腫患者から単離されたＰＢＭＣを、試験ネオ抗原又はその断片及びＩＬ－２５の存在下において、インビトロで培養する。培養物にＩＬ－１５及びＩＬ－２を定期的に補給し、更に１２日間培養し得る。１２日目に、培養物を試験ネオ抗原又はその断片で再刺激し、翌日、対照培養物と比較した場合のＩＦＮγ^{+}ＴＮＡα^{+}ＣＤ８$^{+}$細胞のパーセンテージを測定することによって、Ｔ細胞の活性化を評価し得る。

【０２９６】

本開示のポリペプチド及び異種ポリペプチドは、本明細書に記載の１つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原を含む。本開示のポリペプチド及び異種ポリペプチドは、本開示の組換えウイルス、細胞、及びワクチン、並びに本開示の１つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原に特異的に結合するタンパク質性分子を生成するのに有用であるか、又は様々な技術を使用して多発性骨髄腫を有する対象にそれらを送達することによって治療剤として直接使用し得る。標準的なクローニング方法を使用して、２つ以上のネオ抗原（例えば、ポリペプチド）を任意の順序でワクチンに組み込んでもよい。

【０２９７】

検証プロセスを通じて、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１の１１５個のネオ抗原ポリペプチドは、それらの発現プロファイル、有病率、及びインビトロ免疫原性に基づいて、多発性骨髄腫ワクチンに含まれるのに特に有用であると特定された。１１５個のネオ抗原のうちの２つ以上の任意の組み合わせを利用して、任意の利用可能な送達ビヒクル及び任意の利用可能な形態、例えば、ペプチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ、レプリコンを利用して、又はウイルス送達を使用して対象に送達され得る多発性骨髄腫ワクチンを生成することができると予想される。標準的なクローニング方法を使用して、２つ以上のネオ抗原（例えば、ポリペプチド）を任意の順序でワクチンに組み込んでもよい。

【０２９８】

２つ以上のポリペプチドは、任意の順序で異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドに組み立てられ得、ポリペプチドの順序は、様々な送達の選択肢間で異なり得る。一般に、特定の順序でのポリペプチドの組み立ては、既知のアルゴリズムを利用した最小数の接合エピトープの生成に基づき得る。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３

９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、ポリペプチドを提供する。

【０３００】

本開示はまた、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片の２つ以上のタンデム反復を含む、ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、本開示のポリペプチドの２、３、４、５、又は５つより多くの反復を含む。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、頭－尾接合である。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、リンカーによって分離され得る。

【０３０３】

例示的なリンカー配列としては、ＡＡＹ、ＲＲ、ＤＰＰ、ＨＨＡＡ、ＨＨＡ、ＨＨＬ、ＲＫＳＹＬ、ＲＫＳＹ、ＳＳＬ、又はＲＥＫＲが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるリンカーは、異種ポリペプチドが、対象においてインビボで、ネオ抗原配列を含むペプチド断片に切断され得、免疫応答の改善をもたらすように、プロテアーゼ切断部位を含み得る。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、リンカーを含まないリンカーなしで互いに直接接合される。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、本開示のポリペプチドは、Ｎ末端にリーダー配列又はＴ細胞エンハンサー配列（Ｔ-cell enhancer sequence、ＴＣＥ）を更に含み得る。リーダー配列は、発現を増加させ、かつ／又は免疫学的応答を増加させることができる。例示的なリーダー配列としては、Ｔ^{2}リンパ球のＴＣＲ受容体のα鎖（ＨＡＶＴ２０）（ＭＡＣＰＧＦＬＷＡＬＶＩＳＴＣ　ＬＥＦＳＭＡ、配列番号４２３）、ユビキチンシグナル配列（Ｕｂｉｑ）（ＭＱＩＦＶＫＴＬＴＧＫＴＩＴＬＥＶＥＰ　ＳＤＴＩＥＮＶＫＡＫＩＱＤＫＥＧＩＰＰＤＱＱＲＬＩＦＡＧＫＱＬＥＤＧＲＴＬＳＤＹＮＩＱＫＥＳＴＬＨＬＶＬＲＬＲＧＶＲ、配列番号４２４）、又はニシキテグリ不変鎖からの２８ａａ長のペプチド断片（ＭＧＱＫＥＱＩＨＴＬＱＫＮＳＥＲＭＳＫＱＬＴＲＳＳＱＡＶ、配列番号４２５）などのＴ細胞エンハンサー（ＴＣＥ）配列が挙げられる。リーダー配列は、本明細書に開示されるエピトープに対する免疫応答を増加させるのに役立ち得ると考えられている。

【０３０６】

ポリヌクレオチド

本開示はまた、本明細書に開示されるポリペプチドのうちのいずれかをコードする、ポリヌクレオチドを提供する。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５

、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０３０８】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１のポリペプチド又はその断片と少なくとも９０％同一であるポリペプチドをコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０３０９】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１

６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、若しくは４２２のポリヌクレオチド配列又はその断片を含む、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０３１０】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、若しくは４２２のポリヌクレオチド配列又はその断片と少なくとも９０％同一であるポリヌクレオチド配列を含む、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０３１１】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２

６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、及び４２２、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリヌクレオチドを含む、単離異種ポリヌクレオチドを提供する。

【０３１２】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む異種ポリペプチドをコードする、単離異種ポリヌクレオチドを提供する。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも１８ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２１ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２４ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも２７ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも３０ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも３３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも３６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも３９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも４２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも４５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも４８ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも５１ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも５４ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも５７ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも６０ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも６３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも６６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも６９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも７２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、少なくとも７５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１８

ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２１ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約３０ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約３３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約３６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約３９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約４２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約４５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約４８ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約５１ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約５４ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約５７ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６０ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約６９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約７２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約７５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約１８～７５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２１～７５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～７５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～７２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～６９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～６６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～６３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～６０ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～５７ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～５４ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～５１ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～４８ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～４５ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２４～４２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７～４２ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７～３９ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７～３６ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７～３３ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、断片は、約２７～３０ヌクレオチドを含む。

【０３１４】

本開示のポリヌクレオチド及び異種ポリヌクレオチドは、本明細書に記載の２つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原を含む、多発性骨髄腫ネオ抗原及び異種ポリペプチドをコードする。本開示のポリヌクレオチド及び異種ポリヌクレオチドは、本開示のポリペプチド、異種ポリペプチド、ベクター、組換えウイルス、細胞、及びワクチンを生成するのに有用である。本開示のポリヌクレオチド及び異種ポリヌクレオチドは、本明細書に記載のウイルスベクター又は同様に本明細書に記載の他の送達技術を含む様々な技術を使用して、多発性骨髄腫を有する対象にそれらを送達することによって治療薬として利用することができる。

【０３１５】

本開示はまた、配列番号１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３１６】

本開示はまた、配列番号３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３のポリペプチド又はその断片は、配列番号４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３１７】

本開示はまた、配列番号５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５のポリペプチド又はその断片は

、配列番号６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３１８】
本開示はまた、配列番号７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７のポリペプチド又はその断片は、配列番号８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３１９】
本開示はまた、配列番号９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２０】
本開示はまた、配列番号１１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２１】
本開示はまた、配列番号１３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２２】
本開示はまた、配列番号１５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２３】
本開示はまた、配列番号１７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２４】
本開示はまた、配列番号１９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２５】
本開示はまた、配列番号２１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２６】
本開示はまた、配列番号２３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２７】
本開示はまた、配列番号２５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２８】
本開示はまた、配列番号２７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３２９】
本開示はまた、配列番号２９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３３０】

本開示はまた、配列番号３１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３１】

本開示はまた、配列番号３３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３２】

本開示はまた、配列番号３５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３３】

本開示はまた、配列番号３７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３４】

本開示はまた、配列番号３９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９のポリペプチド又はその断片は、配列番号４０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３５】

本開示はまた、配列番号４１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４１のポリペプチド又はその断片は、配列番号４２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３６】

本開示はまた、配列番号４３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４３のポリペプチド又はその断片は、配列番号４４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３７】

本開示はまた、配列番号４５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４５のポリペプチド又はその断片は、配列番号４６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３８】

本開示はまた、配列番号４７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４７のポリペプチド又はその断片は、配列番号４８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３３９】

本開示はまた、配列番号４９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４９のポリペプチド又はその断片は、配列番号５０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３４０】

本開示はまた、配列番号５１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５１のポリペプチド又はその断片は、配列番号５２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３４１】

本開示はまた、配列番号５３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５３のポリペプチド又はその断片は、配列番号５４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３４２】

本開示はまた、配列番号５５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５５のポリペプチド又はその断

片は、配列番号５６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４３】
本開示はまた、配列番号５７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５７のポリペプチド又はその断片は、配列番号５８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４４】
本開示はまた、配列番号５９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号５９のポリペプチド又はその断片は、配列番号６０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４５】
本開示はまた、配列番号６１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号６１のポリペプチド又はその断片は、配列番号６２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４６】
本開示はまた、配列番号６３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号６３のポリペプチド又はその断片は、配列番号６４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４７】
本開示はまた、配列番号６５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号６５のポリペプチド又はその断片は、配列番号６６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４８】
本開示はまた、配列番号６７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号６７のポリペプチド又はその断片は、配列番号６８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３４９】
本開示はまた、配列番号６９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号６９のポリペプチド又はその断片は、配列番号７０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５０】
本開示はまた、配列番号７１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７１のポリペプチド又はその断片は、配列番号７２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５１】
本開示はまた、配列番号７３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７３のポリペプチド又はその断片は、配列番号７４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５２】
本開示はまた、配列番号７５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７５のポリペプチド又はその断片は、配列番号７６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５３】
本開示はまた、配列番号７７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７７のポリペプチド又はその断片は、配列番号７８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５４】
本開示はまた、配列番号７９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号７９のポリペプチド又はその断片は、配列番号８０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３５５】

本開示はまた、配列番号８１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号８１のポリペプチド又はその断片は、配列番号８２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３５６】

本開示はまた、配列番号８３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号８３のポリペプチド又はその断片は、配列番号８４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３５７】

本開示はまた、配列番号８５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号８５のポリペプチド又はその断片は、配列番号８６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３５８】

本開示はまた、配列番号８７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号８７のポリペプチド又はその断片は、配列番号８８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３５９】

本開示はまた、配列番号８９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号８９のポリペプチド又はその断片は、配列番号９０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６０】

本開示はまた、配列番号９１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９１のポリペプチド又はその断片は、配列番号９２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６１】

本開示はまた、配列番号９３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９３のポリペプチド又はその断片は、配列番号９４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６２】

本開示はまた、配列番号９５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９５のポリペプチド又はその断片は、配列番号９６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６３】

本開示はまた、配列番号９７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９７のポリペプチド又はその断片は、配列番号９８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６４】

本開示はまた、配列番号９９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号９９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１００のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６５】

本開示はまた、配列番号１０１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１０１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１０２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６６】

本開示はまた、配列番号１０３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１０３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１０４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３６７】

本開示はまた、配列番号１０５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１０５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号１０６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３６８】
本開示はまた、配列番号１０７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１０７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１０８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３６９】
本開示はまた、配列番号１０９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１０９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１１０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７０】
本開示はまた、配列番号１１１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１１２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７１】
本開示はまた、配列番号１１３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１１４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７２】
本開示はまた、配列番号１１５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１１６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７３】
本開示はまた、配列番号１１７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１１８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７４】
本開示はまた、配列番号１１９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１１９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７５】
本開示はまた、配列番号１２１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１２１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７６】
本開示はまた、配列番号１２３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１２３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７７】
本開示はまた、配列番号１２５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１２５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７８】
本開示はまた、配列番号１２７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１２７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１２８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３７９】
本開示はまた、配列番号１２９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１２９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１３０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３８０】

本開示はまた、配列番号１３１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１３２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８１】

本開示はまた、配列番号１３３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１３４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８２】

本開示はまた、配列番号１３５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１３６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８３】

本開示はまた、配列番号１３７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１３８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８４】

本開示はまた、配列番号１３９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１３９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８５】

本開示はまた、配列番号１４１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１４１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８６】

本開示はまた、配列番号１４３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１４３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８７】

本開示はまた、配列番号１４５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１４５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８８】

本開示はまた、配列番号１４７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１４７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１４８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３８９】

本開示はまた、配列番号１４９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１４９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１５０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３９０】

本開示はまた、配列番号１５１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１５２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３９１】

本開示はまた、配列番号１５３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１５４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０３９２】

本開示はまた、配列番号１５５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号１５６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９３】
本開示はまた、配列番号１５７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１５８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９４】
本開示はまた、配列番号１５９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１５９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９５】
本開示はまた、配列番号１６１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１６１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９６】
本開示はまた、配列番号１６３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１６３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９７】
本開示はまた、配列番号１６５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１６５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９８】
本開示はまた、配列番号１６７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１６７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１６８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０３９９】
本開示はまた、配列番号１６９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１６９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１７０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４００】
本開示はまた、配列番号１７１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１７２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４０１】
本開示はまた、配列番号１７３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１７４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４０２】
本開示はまた、配列番号１７５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１７６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４０３】
本開示はまた、配列番号１７７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１７８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４０４】
本開示はまた、配列番号１７９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１７９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４０５】

本開示はまた、配列番号１８１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１８１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４０６】

本開示はまた、配列番号１８３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１８３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４０７】

本開示はまた、配列番号１８５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１８５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４０８】

本開示はまた、配列番号１８７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１８７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１８８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４０９】

本開示はまた、配列番号１８９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１８９のポリペプチド又はその断片は、配列番号１９０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１０】

本開示はまた、配列番号１９１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９１のポリペプチド又はその断片は、配列番号１９２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１１】

本開示はまた、配列番号１９３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９３のポリペプチド又はその断片は、配列番号１９４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１２】

本開示はまた、配列番号１９５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９５のポリペプチド又はその断片は、配列番号１９６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１３】

本開示はまた、配列番号１９７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９７のポリペプチド又はその断片は、配列番号１９８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１４】

本開示はまた、配列番号１９９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号１９９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２００のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１５】

本開示はまた、配列番号２０１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２０１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２０２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１６】

本開示はまた、配列番号２０３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２０３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２０４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４１７】

本開示はまた、配列番号２０５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２０５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号２０６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４１８】
本開示はまた、配列番号２０７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２０７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２０８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４１９】
本開示はまた、配列番号２０９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２０９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２１０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２０】
本開示はまた、配列番号２１１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２１２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２１】
本開示はまた、配列番号２１３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２１４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２２】
本開示はまた、配列番号２１５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２１６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２３】
本開示はまた、配列番号２１７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２１８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２４】
本開示はまた、配列番号２１９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２１９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２５】
本開示はまた、配列番号２２１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２２１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２６】
本開示はまた、配列番号２２３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２２３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２７】
本開示はまた、配列番号２２５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２２５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２８】
本開示はまた、配列番号２２７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２２７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２２８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４２９】
本開示はまた、配列番号２２９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２２９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２３０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４３０】

本開示はまた、配列番号２３１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２３２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３１】

本開示はまた、配列番号２３３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２３４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３２】

本開示はまた、配列番号２３５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２３６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３３】

本開示はまた、配列番号２３７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２３８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３４】

本開示はまた、配列番号２３９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２３９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３５】

本開示はまた、配列番号２４１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２４１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３６】

本開示はまた、配列番号２４３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２４３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３７】

本開示はまた、配列番号２４５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２４５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３８】

本開示はまた、配列番号２４７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２４７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２４８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４３９】

本開示はまた、配列番号２４９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２４９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２５０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４４０】

本開示はまた、配列番号２５１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２５２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４４１】

本開示はまた、配列番号２５３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２５４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４４２】

本開示はまた、配列番号２５５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号２５６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４３】
本開示はまた、配列番号２５７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２５８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４４】
本開示はまた、配列番号２５９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２５９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４５】
本開示はまた、配列番号２６１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２６１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４６】
本開示はまた、配列番号２６３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２６３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４７】
本開示はまた、配列番号２６５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２６５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４８】
本開示はまた、配列番号２６７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２６７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２６８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４４９】
本開示はまた、配列番号２６９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２６９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２７０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５０】
本開示はまた、配列番号２７１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２７２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５１】
本開示はまた、配列番号２７３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２７４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５２】
本開示はまた、配列番号２７５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２７６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５３】
本開示はまた、配列番号２７７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２７８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５４】
本開示はまた、配列番号２７９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２７９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４５５】

本開示はまた、配列番号２８１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２８１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４５６】

本開示はまた、配列番号２８３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２８３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４５７】

本開示はまた、配列番号２８５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２８５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４５８】

本開示はまた、配列番号２８７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２８７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２８８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４５９】

本開示はまた、配列番号２８９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２８９のポリペプチド又はその断片は、配列番号２９０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６０】

本開示はまた、配列番号２９１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９１のポリペプチド又はその断片は、配列番号２９２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６１】

本開示はまた、配列番号２９３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９３のポリペプチド又はその断片は、配列番号２９４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６２】

本開示はまた、配列番号２９５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９５のポリペプチド又はその断片は、配列番号２９６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６３】

本開示はまた、配列番号２９７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９７のポリペプチド又はその断片は、配列番号２９８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６４】

本開示はまた、配列番号２９９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号２９９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３００のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６５】

本開示はまた、配列番号３０１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３０１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３０２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６６】

本開示はまた、配列番号３０３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３０３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３０４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４６７】

本開示はまた、配列番号３０５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３０５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号３０６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４６８】
本開示はまた、配列番号３０７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３０７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３０８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４６９】
本開示はまた、配列番号３０９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３０９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３１０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７０】
本開示はまた、配列番号３１１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３１２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７１】
本開示はまた、配列番号３１３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３１４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７２】
本開示はまた、配列番号３１５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３１６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７３】
本開示はまた、配列番号３１７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３１８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７４】
本開示はまた、配列番号３１９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３１９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７５】
本開示はまた、配列番号３２１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３２１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７６】
本開示はまた、配列番号３２３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３２３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７７】
本開示はまた、配列番号３２５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３２５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７８】
本開示はまた、配列番号３２７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３２７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３２８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４７９】
本開示はまた、配列番号３２９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３２９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３３０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４８０】

本開示はまた、配列番号３３１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３３２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８１】

本開示はまた、配列番号３３３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３３４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８２】

本開示はまた、配列番号３３５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３３６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８３】

本開示はまた、配列番号３３７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３３８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８４】

本開示はまた、配列番号３３９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３３９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８５】

本開示はまた、配列番号３４１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３４１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８６】

本開示はまた、配列番号３４３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３４３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８７】

本開示はまた、配列番号３４５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３４５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８８】

本開示はまた、配列番号３４７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３４７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３４８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４８９】

本開示はまた、配列番号３４９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３４９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３５０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４９０】

本開示はまた、配列番号３５１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３５２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４９１】

本開示はまた、配列番号３５３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３５４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０４９２】

本開示はまた、配列番号３５５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号３５６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９３】
本開示はまた、配列番号３５７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３５８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９４】
本開示はまた、配列番号３５９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３５９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９５】
本開示はまた、配列番号３６１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３６１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９６】
本開示はまた、配列番号３６３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３６３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９７】
本開示はまた、配列番号３６５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３６５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９８】
本開示はまた、配列番号３６７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３６７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３６８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０４９９】
本開示はまた、配列番号３６９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３６９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３７０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５００】
本開示はまた、配列番号３７１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３７２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５０１】
本開示はまた、配列番号３７３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３７４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５０２】
本開示はまた、配列番号３７５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３７６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５０３】
本開示はまた、配列番号３７７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３７８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５０４】
本開示はまた、配列番号３７９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３７９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５０５】

本開示はまた、配列番号３８１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３８１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５０６】

本開示はまた、配列番号３８３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３８３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５０７】

本開示はまた、配列番号３８５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３８５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５０８】

本開示はまた、配列番号３８７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３８７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３８８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５０９】

本開示はまた、配列番号３８９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３８９のポリペプチド又はその断片は、配列番号３９０のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１０】

本開示はまた、配列番号３９１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９１のポリペプチド又はその断片は、配列番号３９２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１１】

本開示はまた、配列番号３９３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９３のポリペプチド又はその断片は、配列番号３９４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１２】

本開示はまた、配列番号３９５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９５のポリペプチド又はその断片は、配列番号３９６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１３】

本開示はまた、配列番号３９７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９７のポリペプチド又はその断片は、配列番号３９８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１４】

本開示はまた、配列番号３９９のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号３９９のポリペプチド又はその断片は、配列番号４００のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１５】

本開示はまた、配列番号４０１のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４０１のポリペプチド又はその断片は、配列番号４０２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１６】

本開示はまた、配列番号４０３のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４０３のポリペプチド又はその断片は、配列番号４０４のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。

【０５１７】

本開示はまた、配列番号４０５のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４０５のポリペプチド又はそ

の断片は、配列番号４０６のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５１８】
本開示はまた、配列番号４０７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４０７のポリペプチド又はその断片は、配列番号４０８のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５１９】
本開示はまた、配列番号３８７のポリペプチド又はその断片をコードする、単離ポリヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、配列番号４２１のポリペプチド又はその断片は、配列番号４２２のポリヌクレオチド又はその断片によってコードされている。
【０５２０】
いくつかの実施形態では、異種ポリヌクレオチドは、インフレーム異種ポリヌクレオチドである。
【０５２１】
様々な宿主において発現させるために、既知の方法を利用してポリヌクレオチドをコドン最適化してもよい。
【０５２２】
いくつかの実施形態では、単離異種ポリヌクレオチドは、インフレーム異種ポリヌクレオチドである。
【０５２３】
いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＤＮＡ又はＲＮＡを含む。
【０５２４】
いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＲＮＡを含む。
【０５２５】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡは、ｍＲＮＡである。
【０５２６】
本開示の遺伝子操作されたポリヌクレオチド、ポリペプチド、異種ポリヌクレオチド、及び異種ポリペプチドのバリアント
ポリヌクレオチド、ポリペプチド、異種ポリヌクレオチド、及び異種ポリペプチドのバリアント、又はこれらの断片は、本開示の範囲内である。例えば、バリアントは、親と比較した場合にバリアントが改善された特徴（免疫原性又は安定性など）を保持しているか又は有している限り、１つ以上の置換、欠失、又は挿入を含み得る。いくつかの実施形態では、配列同一性は、親とバリアントとの間で約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％であり得る。いくつかの実施形態では、バリアントは、保存的置換により生成される。
【０５２７】
いくつかの実施形態では、同一性は、約８０％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約８５％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９０％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９１％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９１％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９２％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９３％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９４％である。いくつかの実施形態では、同一性は、９４％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９５％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９６％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９７％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９８％である。いくつかの実施形態では、同一性は、約９９％である。
【０５２８】
２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアライメントのために導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した、配列により共有される同一の位置の数の関数（すなわち、同一性％＝同一の位置の数／位置の総数×１００）である。２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．

０）に組み込まれているＥ．Ｍｅｙｅｒｓ及びＷ．Ｍｉｌｌｅｒ（Ｃｏｍｐｕｔ Ａｐｐｌ Ｂｉｏｓｃｉ ４：１１－１７（１９８８））のアルゴリズムを使用し、ＰＡＭ１２０重み付き残基表を使用してギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４で決定することができる。更に、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ＿／／＿ｗｗｗ＿ｇｃｇ＿ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムに組み込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈ（Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ４８：４４４－４５３（１９７０））のアルゴリズムを使用して、Ｂｌｏｓｓｕｍ ６２マトリクス又はＰＡＭ２５０マトリクスのいずれかと、ギャップ重み付け１６、１４、１２、１０、８、６、又は４、及び長さ重み付け１、２、３、４、５、又は６を使用して決定することもできる。

【０５２９】

１つのアミノ酸変化を含有するポリペプチド若しくは異種ポリペプチド又はそれらの断片のバリアントは、一般に、親に対して同様の三次構造及び抗原性を保持している。場合によっては、バリアントはまた、バリアントの抗原性を増大させる、ＴＣＲ若しくは抗体、又は両方に対する結合親和性を増大させる、少なくとも１つのアミノ酸変化を含有し得る。ポリペプチド又は異種ポリペプチドのバリアントはまた、ＨＬＡ分子に結合する能力が改善されている場合がある。

【０５３０】

本開示のバリアントは、保存的置換を含有するように遺伝子操作され得る。保存的置換は、本明細書では、以下の５つのグループのうちの１つ内での交換として定義される：グループ１－小さな脂肪族の非極性又はわずかに極性の残基（Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｐｒｏ、Ｇｌｙ）、グループ２－極性の負に帯電した残基及びそのアミド（Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ｇｌｕ、Ｇｉｎ）、グループ３－極性の正に帯電した残基（Ｈｉｓ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ）、グループ４－大きな脂肪族の非極性残基（Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、ｌｉｅ、Ｖａｌ、Ｃｙｓ）、並びにグループ５－大きな芳香族残基（Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ）。

【０５３１】

本開示のバリアントは、それほど保存的ではない置換、例えば、アラニンのイソロイシン残基による置換など、あるアミノ酸の、類似の特徴を有するが大きさが若干異なる別のアミノ酸による置換を含有するように遺伝子操作され得る。本開示のバリアントはまた、極性であるか、又は更には塩基性の特徴であるものを酸性アミノ酸で置換することを伴い得る、高度に非保存的な置換を含有するように遺伝子操作され得る。

【０５３２】

本開示のバリアントを生成するために行われ得る更なる置換としては、共通のＬ－アミノ酸以外の構造を伴い得る置換が挙げられる。したがって、Ｄ－アミノ及び非標準アミノ酸（すなわち、一般的な天然に存在するタンパク質原性アミノ酸以外）も、親と比較した場合に強化された免疫原性を有するバリアントを生成するために置換目的で使用され得る。

【０５３３】

複数の位置において置換が見られ、その結果、実質的に等価若しくはより高い免疫原性を有するポリペプチド又は異種ポリペプチドが得られた場合、これらの置換の組み合わせを試験して、組み合わされた置換がバリアントの免疫原性に対して相加効果又は相乗効果をもたらすかどうかを判定し得る。

【０５３４】

ＴＣＲとの相互作用に実質的に寄与しないアミノ酸残基は、組み込まれてもＴ細胞応答性に実質的に影響を及ぼさず、かつ関連するＭＨＣへの結合を排除しない、他のアミノ酸で置換することによって改変され得る。ＴＣＲとの相互作用に実質的に寄与しないアミノ酸残基はまた、Ｔ細胞応答性に実質的に影響を及ぼさず、かつ関連するＭＨＣへの結合を排除しない限り、欠失され得る。

【０５３５】

加えて、ポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はそれらの断片、又はバリアント

は、より強力な免疫応答を誘発するために、安定性及び／又はＭＨＣ分子に対する結合を改善するように更に改変され得る。ペプチド配列をこのように最適化するための方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、逆ペプチド結合又は非ペプチド結合の導入が挙げられる。逆ペプチド結合では、アミノ酸残基は、ペプチド（－ＣＯ－ＮＨ－）結合によって接合されるのではなく、ペプチド結合が逆である。そのようなレトロインベルソ型ペプチド模倣体は、例えば、Ｍｅｚｉｅｒｅ ｅｔ ａｌ（１９９７）（Ｍｅｚｉｅｒｅ ｅｔ ａｌ．，１９９７）に記載されているものなど、当該技術分野で既知の方法を使用して作製され得る。このアプローチは、側鎖の配向ではなく、主鎖に関与する変化を含有する疑似ペプチドを作製することを伴う。Ｍｅｚｉｅｒｅ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｚｉｅｒｅ ｅｔ ａｌ．，１９９７）は、ＭＨＣ結合及びＴヘルパー細胞応答のために、これらの疑似ペプチドが有用であることを示す。ＣＯ－ＮＨペプチド結合の代わりにＮＨ－ＣＯ結合を含有するレトロインベルソ型ペプチドは、タンパク質分解に対する耐性がはるかに強い。使用することができる追加の非ペプチド結合は、例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ、－ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$－、及び－ＣＨ$_2$ＳＯ－である。

【０５３６】

ペプチドの安定性、生物学的利用能、及び／又は親和性を強化するために、アミノ及び／又はカルボキシ末端に追加の化学基が存在する本開示のポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はこれらの断片、又はバリアントを合成してもよい。例えば、カルボベンゾキシル、ダンシル、又はｔ－ブチルオキシカルボニル基などの疎水性基をアミノ末端に付加してもよい。同様に、アセチル基又は９－フルオレニルメトキシ－カルボニル基をアミノ末端に配置してもよい。更に、疎水基、ｔ－ブチルオキシカルボニル、又はアミド基をカルボキシ末端に付加してもよい。

【０５３７】

更に、本開示のポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はこれらの断片、又はバリアントを、その立体配置を変化させるように合成してもよい。例えば、通常のＬ－異性体ではなく、ペプチドのアミノ酸残基のうちの１つ以上のＤ－異性体を使用してもよい。

【０５３８】

同様に、本開示のポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はこれらの断片、又はバリアントは、本開示のポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はこれらの断片、又はバリアントを合成する前又は後のいずれかに特定のアミノ酸を反応させることによって化学的に修飾してもよい。そのような修飾の例は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｒ．Ｌｕｎｄｂｌａｄ，Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅａｇｅｎｔ ｆｏｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ，３ｒｄ ｅｄ．ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，２００４（Ｌｕｎｄｂｌａｄ，２００４）（参照により本明細書に組み込まれる）に要約されている。アミノ酸の化学修飾としては、限定されないが、アシル化による修飾、アミド化、リジンのピリドキシル化、還元的アルキル化、２，４，６－トリニトロベンゼンスルホン酸（ＴＮＢＳ）によるアミノ基のトリニトロベンジル化、カルボキシル基のアミド修飾及びシステインのシステイン酸への過ギ酸酸化によるスルフヒドリル修飾、水銀誘導体の形成、他のチオール化合物との混合ジスルフィドの形成、マレイミドとの反応、ヨード酢酸又はヨードアセトアミドによるカルボキシメチル化、並びにアルカリｐＨでのシアン酸塩によるカルバモイル化が挙げられるが、これらに限定されない。この点に関して、当業者は、タンパク質の化学修飾に関するより広範な方法論について、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｅｄｓ．Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ ＮＹ １９９５－２０００）（Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９５）のＣｈａｐｔｅｒ１５を参照する。

【０５３９】

簡潔に述べると、例えば、タンパク質中のアルギニン残基の修飾は、多くの場合、付加体を形成するための、フェニルグリオキサール、２，３－ブタンジオン、及び１，２－シクロヘキサンジオンなどの近接するジカルボニル化合物の反応に基づく。別の例は、メチ

ルグリオキサールとアルギニン残基との反応である。システインは、リジン及びヒスチジンなどの他の求核部位を同時に修飾することなく修飾することができる。その結果、システインを修飾するために多数の試薬が利用可能である。Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈなどの企業のウェブサイト（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｓｉｇｍａ－ａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）が、特定の試薬に関する情報を提供している。タンパク質中のジスルフィド結合の選択的還元も一般的である。ジスルフィド結合は、バイオ医薬品の熱処理中に形成され、酸化され得る。ウッドワード試薬Ｋを使用して、特定のグルタミン酸残基を修飾することもできる。Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドを使用して、リジン残基とグルタミン酸残基との間に分子内架橋を形成することができる。例えば、ジエチルピロカーボネートは、タンパク質中のヒスチジル残基を修飾するための試薬である。ヒスチジンは、４－ヒドロキシ－２－ノネナールを使用して修飾することもできる。リジン残基及び他のα－アミノ基の反応は、例えば、ペプチドの表面への結合又はタンパク質／ペプチドの架橋に有用である。リジンは、ポリ（エチレン）グリコールの結合部位、及びタンパク質のグリコシル化における修飾の主要部位である。タンパク質中のメチオニン残基は、例えば、ヨードアセトアミド、ブロモエチルアミン、及びクロルアミンＴで修飾することができる。チロシン残基の修飾には、テトラニトロメタン及びＮ－アセチルイミダゾールを使用することができる。ジチロシンの形成を介した架橋は、過酸化水素／銅イオンで達成することができる。トリプトファンの修飾に関する最近の研究では、Ｎ－ブロモスクシンイミド、２－ヒドロキシ－５－ニトロベンジルブロミド、又は３－ブロモ－３－メチル－２－（２－ニトロフェニルメルカプト）－３Ｈ－インドール（ＢＰＮＳ－スカトール）が使用されている。治療用タンパク質及びペプチドのＰＥＧによる修飾の成功は、多くの場合、循環半減期の延長に関連するが、ヒドロゲルの調製にはタンパク質とグルタルアルデヒド、ポリエチレングリコールジアクリレート、及びホルムアルデヒドとの架橋が使用される。免疫療法のためのアレルゲンの化学修飾は、多くの場合、シアン酸カリウムによるカルバミン化によって達成される。

【０５４０】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、又は４２１のポリヌクレオチドと約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０５４１】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、又は４２２のポリヌクレオチドと約８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である、単離ポリヌクレオチドを提供する。

【０５４２】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、又は４２１のアミノ酸配列、及びその断片を含む、単離ポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、１つ以上の逆ペプチド結合を含む。

【０５４３】

いくつかの実施形態では、逆ペプチド結合は、ＮＨ－ＣＯ結合を含む。

【０５４４】

いくつかの実施形態では、逆ペプチド結合は、CH_2－ＮＨ、－CH_2Ｓ－、－CH_2CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯCH_2－、－ＣＨ（ＯＨ）CH_2－、又は－CH_2Ｓ

Ｏ－結合を含む。

【０５４５】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、又は４２１のアミノ酸配列を含む、単離ポリペプチドを提供し、ポリペプチドは、１つ以上の化学修飾を含む。

【０５４６】

いくつかの実施形態では、１つ以上の化学修飾は、カルボベンゾキシル、ダンシル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、９－フルオレニルメトキシ－カルボニル、又はアミノ酸のＤ－異性体による修飾を含む。

【０５４７】

本開示のポリヌクレオチド及びポリペプチドの作製方法

本開示のポリヌクレオチド又はバリアントは、クローニングによって得られる又は合成的に生成される、ＲＮＡの形態又はＤＮＡの形態であり得る。ＤＮＡは、二本鎖又は一本鎖であり得る。

【０５４８】

本開示のポリヌクレオチド及び異種ポリヌクレオチド又はバリアントを生成する方法は、当該技術分野において既知であり、化学合成、酵素合成（例えば、インビトロ転写）、より長い前駆体の酵素的又は化学的切断、ポリヌクレオチドのより小さな断片を化学合成した後に断片をライゲーションする、又は既知のＰＣＲ方法が挙げられる。合成されるポリヌクレオチド配列は、所望のアミノ酸配列に適切なコドンを用いて設計され得る。一般に、好ましいコドンは、その配列が発現のために使用される、意図する宿主のために選択され得る。

【０５４９】

本開示のポリペプチド及び異種ポリペプチドを作製する方法は、当該技術分野において既知であり、ポリペプチドのクローニング及び発現、並びにポリペプチドの化学合成のための標準的な分子生物学的技術が挙げられる。

【０５５０】

ペプチドは、Ｌｕｋａｓら（Ｌｕｋａｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８１）及び本明細書に開示される参照文献によって開示される固相ペプチド合成のＦｍｏｃ－ポリアミドモードによって合成され得る。９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）基によって、一時的なＮ－アミノ基保護が与えられる。この高度に塩基不安定性である保護基の反復開裂は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中２０％ピペリジンを用いて行われる。側鎖官能

基は、そのブチルエーテル（セリンスレオニン及びチロシンの場合）、ブチルエステル（グルタミン酸及びアスパラギン酸の場合）、ブチルオキシカルボニル誘導体（リジン及びヒスチジンの場合）、トリチル誘導体（システインの場合）、及び４－メトキシ－２，３，６－トリメチルベンゼンスルホニル誘導体（アルギニンの場合）として保護され得る。グルタミン又はアスパラギンがＣ末端残基である場合、側鎖アミド官能基を保護するために４，４’－ジメトキシベンズヒドリル基が使用される。固相支持体は、３つのモノマー、ジメチルアクリルアミド（主鎖モノマー）、ビスアクリロイルエチレンジアミン（架橋剤）、及びアクリロイルサルコシンメチルエステル（官能化剤）から構成されるポリジメチル－アクリルアミドポリマーに基づく。使用されるペプチド－樹脂開裂可能連結剤は、酸不安定性の４－ヒドロキシメチル－フェノキシ酢酸誘導体である。全てのアミノ酸誘導体は、アスパラギン及びグルタミンを除いて、その予め形成された対称無水物誘導体として付加され、これは、逆Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシル－カルボジイミド／１ヒドロキシベンゾトリアゾール介在カップリング手順を用いて付加される。全てのカップリング及び脱保護反応は、ニンヒドリン、トリニトロベンゼンスルホン酸、又はイソチン（isotin）試験手順を使用してモニタリングされる。合成が完了すると、５０％スカベンジャーミックスを含有する９５％トリフルオロ酢酸で処理することにより側鎖保護基を除去すると同時に、ペプチドを樹脂支持体から切断する。一般に使用されるスカベンジャーとしては、エタンジチオール、フェノール、アニソール、及び水が挙げられ、的確な選択は、合成されるペプチドの構成アミノ酸に依存する。また、ペプチドを合成するための固相及び液相方法の組み合わせも可能である（例えば、（Ｂｒｕｃｋｄｏｒｆｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）及びその中に引用されている参照文献を参照されたい）。

【０５５１】

米国特許第４，８９７，４４５号は、標準的な手順によって合成されるポリペプチド含むポリペプチド鎖中の非ペプチド結合（－ＣＨ$_2$－ＮＨ）及びＮａＣＮＢＨ$_3$の存在下でアミノアルデヒドとアミノ酸とを反応させることによって合成される非ペプチド結合の固相合成のための方法を提供している。

【０５５２】

本開示のベクター及び組換えウイルス

本開示はまた、本開示のポリヌクレオチド又は異種ポリヌクレオチドを含むベクターを提供する。本開示はまた、本明細書に開示されるポリペプチドのうちの１つ以上をコードするポリヌクレオチドを含むベクターを提供する。

【０５５３】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１

、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１、又はそれらの断片の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５４】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、若しくは４２２、又はそれらの断片の１つ以上のポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５５】

本開示はまた、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５６】

本開示はまた、配列番号８、１０、１２、１４、１８、２２、２４、２６、２８、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、５４、５６、６０、６２、６４、６６、７０、７２、７６、８０、８２、８４、８６、９０、９２、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１２０、１２２、１２４、１２６、１３２、１３４、１３６、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５８、１６２、１６４、１６６、１７２、１７４、１８０、１８６、１８８、１９８、２００、２０８、２４３、２１８、２２２、２２４、２２６、２４２、２４８、２５０、２６０、２６６、２６８、２７０、２８２、２８６、２８８、２９０、２９４、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３５０、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８

、３７０、３７２、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、若しくは４２２、又はそれらの断片の１つ以上のポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５７】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５８】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、及び４２２、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリヌクレオチドを含む異種ポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５５９】

本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、

２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される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、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、又は２０４ポリペプチドを含む異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。

【０５６０】

本開示はまた、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２

４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、４０６、４０８、及び４２２、並びにそれらの断片からなる群から選択される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、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、又は２０４ポリヌクレオチドを含む異種ポリヌクレオチドを含むベクターを提供する。

【０５６１】

いくつかの実施形態では、ベクターは、発現ベクターである。ベクターは、細菌、酵母、又は哺乳類などの任意の宿主における本開示のポリヌクレオチド又は異種ポリヌクレオチドの発現を意図するベクターであり得る。好適な発現ベクターは、典型的には、エピソームとして、又は宿主染色体ＤＮＡの不可欠な部分として、宿主生物において複製可能である。通常、発現ベクターは、所望のＤＮＡ配列で形質転換若しくは形質導入された細胞の検出を可能にするため、アンピシリン耐性、ヒグロマイシン耐性、テトラサイクリン耐性、カナマイシン耐性、又はネオマイシン耐性などの選択マーカーを含む。例示的なベクターは、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルスベクター、トランスポゾン、又は人工染色体である。

【０５６２】

好適なベクターは既知であり、多くが、組換え構築物を生成するために市販されている。例えば以下のベクターが提供されている。細菌系：ｐＢｓ、ｐｈａｇｅｓｃｒｉｐｔ、ＰｓｉＸ１７４、ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔ　ＳＫ、ｐＢｓ　ＫＳ、ｐＮＨ８ａ、ｐＮＨ１６ａ、ｐＮＨ１８ａ、ｐＮＨ４６ａ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆ．，ＵＳＡ）；ｐＴｒｃ９９Ａ、ｐＫＫ２２３－３、ｐＫＫ２３３－３、ｐＤＲ５４０、及びｐＲＩＴ５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）である。真核生物：ｐＷＬｎｅｏ、ｐＳＶ２ｃａｔ、ｐＯＧ４４、ＰＸＲ１、ｐＳＧ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）、ｐＳＶＫ３、ｐＢＰＶ、ｐＭＳＧ、及びｐＳＶＬ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）。トランスポゾンベクター：Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン及びＰｉｇｇｙＢａｃトランスポゾン。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、ベクターは、ウイルスベクターである。本開示のベクターを利用して、本開示のベクターを含む組換えウイルスを生成する、又は本開示のポリペプチドを発現させることができる。ウイルスベクターは、天然に存在するウイルスゲノムに由来し、典型的には複製不全、例えば、非複製性になるように改変される。非複製ウイルスは、複製のためにトランスにタンパク質を提供することを必要とする。典型的には、これらのタンパク質は、ウイルス生成細胞株において安定的に又は一過的に発現し、それによってウイルスの複製を可能にする。したがって、ウイルスベクターは、典型的には感染性及び非複製性である。ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus、ＡＡＶ）ベクター（例えば、ＡＡＶ５型及び２型）、αウイルスベクター（例えば、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（Venezuelan equine encephalitis virus、ＶＥＥ）、シンドビスウイルス（Sindbis virus、ＳＩＮ）、セムリキ森林ウイルス（Semliki forest virus、ＳＦＶ）、及びＶＥＥ－ＳＩＮキメラ）、ヘルペスウイルスベクター（例えば、アカゲザルサイトメガロウイルス（rhesus cytomegalovirus、ＲｈＣＭＶ）のようなサイトメガロウイルスに由来するベクター）、アレナウイルスベクター（例えば、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（lymphocytic choriomeningitis virus、ＬＣＭＶ）ベクター）、麻疹ウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、ワクシニアウイルス、改変ワクシニアウイルアンカラ（modified vaccinia virus Ankara、ＭＶＡ）、ＮＹＶＡＣ（ワクシニアのコペンハーゲン株に由来）、及びトリポックスベクター：カナリアポックス（ＡＬＶＡＣ）及び鶏痘（ＦＰＶ）ベクター）、水疱性口内炎ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ウイルス様粒子、バキュロウイルスベクター、及び細菌胞子であり得る。本開示のベクターは、既知の技術を使用して生成することができる。

【０５６４】

アデノウイルスベクター

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、アデノウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、ベクターを含む組換えウイルスは、アデノウイルスに由来する。

【０５６５】

アデノウイルスベクターは、ヒトアデノウイルス（human adenovirus、Ａｄ）由来だけでなく、ウシアデノウイルス（例えば、ウシアデノウイルス３、ＢＡｄＶ３）、イヌアデノウイルス（例えばＣＡｄＶ２）、ブタアデノウイルス（例えば、ＰＡｄＶ３又は５）、又はチンパンジー（Ｐａｎ）、ゴリラ（Ｇｏｒｉｌｌａ）、オランウータン（Ｐｏｎｇｏ）、ボノボ（Ｐａｎ　ｐａｎｉｓｃｕｓ）、及びナミチンパンジー（Ｐａｎ　ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓ）などの大型類人猿などの他の種に感染するアデノウイルス由来であり得る。典型的には、天然に存在する大型類人猿アデノウイルスは、それぞれの大型類人猿の糞便試料から単離される。

【０５６６】

ヒトアデノウイルスベクターは、様々なアデノウイルス血清型、例えば、ヒトアデノウイルス血清型ｈＡｄ５、ｈＡｄ７、ｈＡｄ１１、ｈＡｄ２６、ｈＡｄ３４、ｈＡｄ３５、ｈＡｄ４８、ｈＡｄ４９、又はｈＡｄ５０（血清型は、Ａｄ５、Ａｄ７、Ａｄ１１、Ａｄ２６、Ａｄ３４、Ａｄ３５、Ａｄ４８、Ａｄ４９、又はＡｄ５０とも称される）に由来し得る。

【０５６７】

大型類人猿アデノウイルスベクターは、様々なアデノウイルス血清型、例えば、大型類人猿アデノウイルス血清型ＧＡｄ２０、Ｇａｄ１９、ＧＡｄ２１、ＧＡｄ２５、ＧＡｄ２６、ＧＡｄ２７、ＧＡｄ２８、ＧＡｄ２９、ＧＡｄ３０、ＧＡｄ３１、ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄ１０、ＣｈＡｄ１１、ＣｈＡｄ１６、ＣｈＡｄＩ７、ＣｈＡｄ１９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ６３、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８２、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄ１４６、ＣｈＡｄ１４７、ＰａｎＡｄ１、ＰａｎＡｄ２、又はＰ

ａｎＡｄ３に由来し得る。
【０５６８】
アデノウイルスベクターは、当該技術分野において既知である。ヒト及び非ヒトアデノウイルスの大部分の配列は既知であり、その他については、常法を用いて得ることができる。Ａｄ２６の例示的なゲノム配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＥＦ１５３４７４及び国際公開第２００７／１０４７９２号の配列番号１に見出される。Ａｄ３５の例示的なゲノム配列は、国際公開第２０００／７００７１号の図６に見出される。Ａｄ２６に基づくベクターは、例えば、国際公開第２００７／１０４７９２号に記載されている。Ａｄ３５に基づくベクターは、例えば、米国特許第７，２７０，８１１号及び国際公開第２０００／７００７１号に記載されている。ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄ１０、ＣｈＡｄ１１、ＣｈＡｄ１６、ＣｈＡｄ１７、ＣｈＡｄ１９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ６３、及びＣｈＡｄ８２に基づくベクターは、国際公開第２００５／０７１０９３号に記載されている。ＰａｎＡｄ１、ＰａｎＡｄ２、ＰａｎＡｄ３、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄ１４６、及びＣｈＡｄ１４７に基づくベクターは、国際公開第２０１０／０８６１８９号に記載されている。
【０５６９】
アデノウイルスベクターは、アデノウイルス領域Ｅ１、Ｅ２、及びＥ４のうちの１つ以上などのウイルス複製に必須である遺伝子産物の少なくとも１つが機能的に欠失するか又は完全に除去され、それによって、アデノウイルスが複製できなくなるように遺伝子操作される。Ｅｌ領域の欠失は、ＥＩＡ、ＥＩＢ　５５Ｋ、若しくはＥＩＢ　２１Ｋの欠失、又はこれらの任意の組み合わせを含み得る。複製欠損アデノウイルスは、ヘルパープラスミドを利用して欠失領域にコードされているタンパク質を生成細胞によりトランスに提供することによって、又は生成細胞を遺伝子操作して必要なタンパク質を発現させることによって増殖する。アデノウイルスベクターはまた、複製に不要であるＥ３領域に欠失を有していてもよく、したがって、このような欠失は、相補される必要はない。本開示のアデノウイルスベクターは、Ｅ１領域及びＥ３領域の少なくとも一部が機能的に欠失しているか又は完全に除去されていてもよい。本開示のアデノウイルスベクターは、更に、Ｅ４領域及び／又はＥ２領域が機能的に欠失しているか又は完全に除去されていてもよい。利用することができる好適な生成細胞は、Ｅｌによって不死化したヒト網膜細胞、例えば、９１１又はＰＥＲ．Ｃ６細胞（例えば、米国特許第５，９９４，１２８号を参照されたい）、Ｅｌ－形質転換羊膜細胞（例えば、欧州特許第１２３０３５４号を参照されたい）、Ｅ１－形質転換Ａ５４９細胞（例えば、国際公開第１９９８／３９４１１号、米国特許第５，８９１，６９０号を参照されたい）である。使用することができる例示的なベクターは、Ｅ４オープンリーディングフレーム６／７が欠失していない限り、ウイルス複製に十分な機能的Ｅ１コード領域を含み、Ｅ３コード領域が欠失しており、かつＥ４コード領域が欠失しているＡｄ２６である（例えば、米国特許第９，７５０，８０１号を参照されたい）。
【０５７０】
いくつかの実施形態では、アデノウイルスベクターは、ヒトアデノウイルス（Ａｄ）ベクターである。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ５に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ１１に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ２６に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ３４に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ３５に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ４８に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ４９に由来する。いくつかの実施形態では、Ａｄベクターは、Ａｄ５０に由来する。
【０５７１】
いくつかの実施形態では、アデノウイルスベクターは、大型類人猿アデノウイルス（ｇ

reat ape adenovirus、ＧＡｄ）ベクターである。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２０に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ１９に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２１に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２５に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２６に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２７に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２８に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ２９に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ３０に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＧＡｄ３１に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ４に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ５に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ６に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ７に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ８に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ９に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ２０に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ２２に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ２４に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ２６に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３０に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３１に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３２に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３３に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３７に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ３８に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ４４に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ５５に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ６３に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ６８に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ７３に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ８２に由来する。いくつかの実施形態では、ＧＡｄベクターは、ＣｈＡｄ８３に由来する。

【０５７２】

本開示のポリペプチド又は異種ポリペプチドは、得られる組換えウイルスのウイルス生存能力に影響を及ぼさないベクター内の部位又は領域（挿入領域）に挿入することができる。本開示のポリペプチド又は異種ポリペプチドは、欠失したＥ１領域に平行に（５’→３’に転写）又は逆平行（ベクター主鎖に対して３’→５’方向に転写）の配向で挿入され得る。加えて、使用のためにベクターが調製される哺乳類宿主細胞において本開示のポリペプチド又は異種ポリペプチドの発現を指示することができる適切な転写調節エレメントは、本開示のポリペプチド又は異種ポリペプチドに操作可能に連結され得る。「操作可能に連結された」配列は、それらの配列が調節する核酸配列に隣接する発現制御配列と、トランスに作用するか又は調節される核酸配列を制御するための距離にある調節配列とを両方含む。

【０５７３】

組換えアデノウイルス粒子は、ウイルス複製に必要な欠損ウイルス遺伝子をトランスに供給する相補細胞株又はヘルパーウイルスを使用して、当該技術分野における任意の従来技術（例えば、国際公開第１９９６／１７０７０号）に従って調製し、増殖させることができる。細胞株２９３（Ｇｒａｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１９７７，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．３６：５９－７２）、ＰＥＲ．Ｃ６（例えば、米国特許第５，９９４，１２８号を参照されたい）、Ｅ１　Ａ５４９、及び９１１は、Ｅｌ欠失を相補するために一般的に使用される。他の細胞株は、欠陥ベクターを相補するように遺伝子操作されている（Ｙｅｈ，ｅｔ　ａｌ．，１９９６，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７０：５５９－５６５、Ｋｒｏｕｇｈａｋ　ａｎｄ　Ｇｒａｈａｍ，１９９５，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．６：１５７５－１５８６、Ｗａｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，１９９５，Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．２：７７５－７８３

、Ｌｕｓｋｙ，ｅｔ　ａｌ．，１９９８，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７２：２０２２－２０３、欧州特許第９１９６２７号、及び国際公開第１９９７／０４１１９号）。アデノウイルス粒子は、培養上清からだけでなく、溶解後の細胞からも回収することができ、任意選択的に、標準的な技術に従って更に精製してよい（例えば、国際公開第１９９６／２７６７７号、国際公開第１９９８／００５２４号、国際公開第１９９８／２６０４８号、及び国際公開第２０００／５０５７３号に記載されているようなクロマトグラフィー、超遠心分離）。アデノウイルスベクターの構築及び増殖方法は、例えば、米国特許第５，５５９，０９９号、同第５，８３７，５１１号、同第５，８４６，７８２号、同第５，８５１，８０６号、同第５，９９４，１０６号、同第５，９９４，１２８号、同第５，９６５，５４１号、同第５，９８１，２２５号、同第６，０４０，１７４号、同第６，０２０，１９１号及び同第６，１１３，９１３号に記載されている。

【０５７４】

本開示は、本開示のベクターを含む組換えアデノウイルスを提供する。本開示はまた、本開示のベクターを含む組換えヒトアデノウイルス（ecombinant human adenovirus、ｒＡｄ）を提供する。本開示はまた、本開示のベクターを含む血清型２６に由来する組換えヒトアデノウイルス（ｒＡｄ２６）を提供する。

本開示のポリヌクレオチドのうちのいずれかを含むウイルスベクターが、本明細書で提供され、ベクターは、ｈＡｄ２６に由来する（Ａｄ２６を有するとも称される）。

【０５７５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１の、又は配列番号１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５７６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３の、又は配列番号３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５７７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５の、又は配列番号５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５７８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７の、又は配列番号７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９の、又は配列番号９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１の、又は配列番号１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３の、又は配列番号１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５の、又は配列番号１５と

少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７の、又は配列番号１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９の、又は配列番号１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１の、又は配列番号２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３の、又は配列番号２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５の、又は配列番号２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７の、又は配列番号２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５８９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９の、又は配列番号２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１の、又は配列番号３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３の、又は配列番号３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５の、又は配列番号３５と

少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７の、又は配列番号３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９の、又は配列番号３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４１の、又は配列番号４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４３の、又は配列番号４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４５の、又は配列番号４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４７の、又は配列番号４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４９の、又は配列番号４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６００】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５１の、又は配列番号５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５３の、又は配列番号５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５５の、又は配列番号５５と

少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５７の、又は配列番号５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号５９の、又は配列番号５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号６１の、又は配列番号６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号６３の、又は配列番号６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号６５の、又は配列番号６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号６７の、又は配列番号６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６０９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号６９の、又は配列番号６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７１の、又は配列番号７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７３の、又は配列番号７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７５の、又は配列番号７５と

少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７７の、又は配列番号７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７９の、又は配列番号７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号８１の、又は配列番号８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号８３の、又は配列番号８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号８５の、又は配列番号８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号８７の、又は配列番号８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６１９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号８９の、又は配列番号８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９１の、又は配列番号９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９３の、又は配列番号９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９５の、又は配列番号９５と

少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９７の、又は配列番号９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号９９の、又は配列番号９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１０１の、又は配列番号１０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１０３の、又は配列番号１０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１０５の、又は配列番号１０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１０７の、又は配列番号１０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６２９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１０９の、又は配列番号１０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１１の、又は配列番号１１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１３の、又は配列番号１１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１５の、又は配列番号１１

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１７の、又は配列番号１１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１１９の、又は配列番号１１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１２１の、又は配列番号１２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１２３の、又は配列番号１２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１２５の、又は配列番号１２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１２７の、又は配列番号１２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６３９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１２９の、又は配列番号１２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３１の、又は配列番号１３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３３の、又は配列番号１３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３５の、又は配列番号１３

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３７の、又は配列番号１３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１３９の、又は配列番号１３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１４１の、又は配列番号１４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１４３の、又は配列番号１４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１４５の、又は配列番号１４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１４７の、又は配列番号１４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６４９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１４９の、又は配列番号１４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５１の、又は配列番号１５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５３の、又は配列番号１５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５５の、又は配列番号１５

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５７の、又は配列番号１５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１５９の、又は配列番号１５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１６１の、又は配列番号１６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１６３の、又は配列番号１６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１６５の、又は配列番号１６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１６７の、又は配列番号１６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１６９の、又は配列番号１６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７１の、又は配列番号１７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７３の、又は配列番号１７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７５の、又は配列番号１７

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７７の、又は配列番号１７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１７９の、又は配列番号１７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１８１の、又は配列番号１８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１８３の、又は配列番号１８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１８５の、又は配列番号１８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１８７の、又は配列番号１８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１８９の、又は配列番号１８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９１の、又は配列番号１９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９３の、又は配列番号１９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９５の、又は配列番号１９

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９７の、又は配列番号１９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号１９９の、又は配列番号１９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２０１の、又は配列番号２０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２０３の、又は配列番号２０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２０５の、又は配列番号２０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２０７の、又は配列番号２０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６７９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２０９の、又は配列番号２０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１１の、又は配列番号２１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１３の、又は配列番号２１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１５の、又は配列番号２１

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１７の、又は配列番号２１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２１９の、又は配列番号２１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２２１の、又は配列番号２２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２２３の、又は配列番号２２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２２５の、又は配列番号２２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２２７の、又は配列番号２２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６８９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２２９の、又は配列番号２２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３１の、又は配列番号２３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３３の、又は配列番号２３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３５の、又は配列番号２３

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３７の、又は配列番号２３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２３９の、又は配列番号２３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２４１の、又は配列番号２４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２４３の、又は配列番号２４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２４５の、又は配列番号２４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２４７の、又は配列番号２４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０６９９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２４９の、又は配列番号２４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７００】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５１の、又は配列番号２５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５３の、又は配列番号２５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５５の、又は配列番号２５

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５７の、又は配列番号２５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２５９の、又は配列番号２５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２６１の、又は配列番号２６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２６３の、又は配列番号２６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２６５の、又は配列番号２６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２６７の、又は配列番号２６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７０９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２６９の、又は配列番号２６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７１の、又は配列番号２７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７３の、又は配列番号２７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７５の、又は配列番号２７

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７７の、又は配列番号２７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２７９の、又は配列番号２７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２８１の、又は配列番号２８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２８３の、又は配列番号２８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２８５の、又は配列番号２８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２８７の、又は配列番号２８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７１９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２８９の、又は配列番号２８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９１の、又は配列番号２９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９３の、又は配列番号２９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９５の、又は配列番号２９

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９７の、又は配列番号２９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号２９９の、又は配列番号２９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３０１の、又は配列番号３０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３０３の、又は配列番号３０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３０５の、又は配列番号３０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３０７の、又は配列番号３０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７２９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３０９の、又は配列番号３０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１１の、又は配列番号３１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１３の、又は配列番号３１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１５の、又は配列番号３１

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１７の、又は配列番号３１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３１９の、又は配列番号３１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３２１の、又は配列番号３２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３２３の、又は配列番号３２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３２５の、又は配列番号３２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３２７の、又は配列番号３２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７３９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３２９の、又は配列番号３２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３１の、又は配列番号３３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３３の、又は配列番号３３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３５の、又は配列番号３３

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３７の、又は配列番号３３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３３９の、又は配列番号３３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３４１の、又は配列番号３４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３４３の、又は配列番号３４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３４５の、又は配列番号３４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３４７の、又は配列番号３４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７４９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３４９の、又は配列番号３４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５１の、又は配列番号３５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５３の、又は配列番号３５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５５の、又は配列番号３５

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５７の、又は配列番号３５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３５９の、又は配列番号３５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３６１の、又は配列番号３６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３６３の、又は配列番号３６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３６５の、又は配列番号３６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３６７の、又は配列番号３６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７５９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３６９の、又は配列番号３６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７１の、又は配列番号３７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７３の、又は配列番号３７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７５の、又は配列番号３７

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７７の、又は配列番号３７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３７９の、又は配列番号３７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３８１の、又は配列番号３８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３８３の、又は配列番号３８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３８７の、又は配列番号３８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７６９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３８９の、又は配列番号３８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９１の、又は配列番号３９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７１】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９３の、又は配列番号３９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７２】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９５の、又は配列番号３９

５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７３】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９７の、又は配列番号３９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７４】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号３９９の、又は配列番号３９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７５】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４０１の、又は配列番号４０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７６】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４０３の、又は配列番号４０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７７】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７８】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４０７の、又は配列番号４０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７７９】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号４２１の、又は配列番号４２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８０】

いくつかの実施形態では、Ａｄ２６ベクターは、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３

８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片から選択されるポリペプチドのうちの２つ以上のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８１】

本開示はまた、本開示のベクターを含む組換え大型類人猿アデノウイルス（recombinant great ape adenovirus、ｒＧＡｄ）を提供する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２０に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ１９に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２１に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２５に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２６に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２７に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２８に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ２９に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ３０に由来する。いくつかの実施形態では、ｒＧＡｄは、ＧＡｄ３１に由来する。ＧＡｄ１９－２１及びＧＡｄ２５－３１は、国際公開第２０１９／００８１１１号に記載されており、一般的なヒト集団において高い免疫原性を有し、既存の免疫は有しない株を表す。ＧＡｄ２０ゲノムのポリヌクレオチド配列は、国際公開第２０１９／００８１１１号に開示されている。

【０７８２】

本開示はまた、本開示のベクターを含む血清型２０に由来する組換えチンパンジーアデノウイルス（recombinant chimpanzee adenovirus derived from serotype ２０、ｒＣｈＡｄ２０）を提供する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、本開示のポリヌクレオチドのうちのいずれかを含み、ベクターは、ＧＡｄ２０に由来する。

【０７８３】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１の、又は配列番号１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８４】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３の、又は配列番号３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８５】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５の、又は配列番号５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８６】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７の、又は配列番号７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８７】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９の、又は配列番号９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８８】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１の、又は配列番号１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０７８９】

いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３の、又は配列番号１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含

む。
【０７９０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５の、又は配列番号１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７の、又は配列番号１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９の、又は配列番号１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１の、又は配列番号２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３の、又は配列番号２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５の、又は配列番号２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７の、又は配列番号２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９の、又は配列番号２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１の、又は配列番号３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０７９９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３の、又は配列番号３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含

む。
【０８００】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５の、又は配列番号３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７の、又は配列番号３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９の、又は配列番号３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４１の、又は配列番号４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４３の、又は配列番号４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４５の、又は配列番号４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４７の、又は配列番号４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４９の、又は配列番号４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５１の、又は配列番号５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８０９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５３の、又は配列番号５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含

む。
【０８１０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５５の、又は配列番号５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５７の、又は配列番号５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号５９の、又は配列番号５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号６１の、又は配列番号６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号６３の、又は配列番号６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号６５の、又は配列番号６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号６７の、又は配列番号６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号６９の、又は配列番号６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７１の、又は配列番号７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８１９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７３の、又は配列番号７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含

む。
【０８２０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７５の、又は配列番号７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７７の、又は配列番号７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７９の、又は配列番号７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号８１の、又は配列番号８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号８３の、又は配列番号８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号８５の、又は配列番号８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号８７の、又は配列番号８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号８９の、又は配列番号８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９１の、又は配列番号９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８２９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９３の、又は配列番号９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含

む。
【０８３０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９５の、又は配列番号９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９７の、又は配列番号９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号９９の、又は配列番号９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１０１の、又は配列番号１０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１０３の、又は配列番号１０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１０５の、又は配列番号１０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１０７の、又は配列番号１０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１０９の、又は配列番号１０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１１の、又は配列番号１１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８３９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１３の、又は配列番号１１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８４０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１５の、又は配列番号１１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１７の、又は配列番号１１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１１９の、又は配列番号１１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１２１の、又は配列番号１２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１２３の、又は配列番号１２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１２５の、又は配列番号１２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１２７の、又は配列番号１２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１２９の、又は配列番号１２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３１の、又は配列番号１３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８４９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３３の、又は配列番号１３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８５０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３５の、又は配列番号１３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３７の、又は配列番号１３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１３９の、又は配列番号１３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１４１の、又は配列番号１４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１４３の、又は配列番号１４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１４５の、又は配列番号１４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１４７の、又は配列番号１４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１４９の、又は配列番号１４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５１の、又は配列番号１５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８５９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５３の、又は配列番号１５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８６０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５５の、又は配列番号１５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５７の、又は配列番号１５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１５９の、又は配列番号１５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１６１の、又は配列番号１６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１６３の、又は配列番号１６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１６５の、又は配列番号１６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１６７の、又は配列番号１６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１６９の、又は配列番号１６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７１の、又は配列番号１７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８６９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７３の、又は配列番号１７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８７０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７５の、又は配列番号１７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７７の、又は配列番号１７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１７９の、又は配列番号１７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１８１の、又は配列番号１８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１８３の、又は配列番号１８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１８５の、又は配列番号１８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１８７の、又は配列番号１８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１８９の、又は配列番号１８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９１の、又は配列番号１９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８７９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９３の、又は配列番号１９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８８０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９５の、又は配列番号１９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９７の、又は配列番号１９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号１９９の、又は配列番号１９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２０１の、又は配列番号２０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２０３の、又は配列番号２０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２０５の、又は配列番号２０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２０７の、又は配列番号２０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２０９の、又は配列番号２０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１１の、又は配列番号２１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８８９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１３の、又は配列番号２１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０８９０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１５の、又は配列番号２１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１７の、又は配列番号２１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２１９の、又は配列番号２１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２２１の、又は配列番号２２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２２３の、又は配列番号２２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２２５の、又は配列番号２２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２２７の、又は配列番号２２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２２９の、又は配列番号２２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３１の、又は配列番号２３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０８９９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３３の、又は配列番号２３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９００】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３５の、又は配列番号２３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３７の、又は配列番号２３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２３９の、又は配列番号２３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２４１の、又は配列番号２４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２４３の、又は配列番号２４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２４５の、又は配列番号２４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２４７の、又は配列番号２４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２４９の、又は配列番号２４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５１の、又は配列番号２５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９０９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５３の、又は配列番号２５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９１０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５５の、又は配列番号２５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５７の、又は配列番号２５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２５９の、又は配列番号２５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２６１の、又は配列番号２６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２６３の、又は配列番号２６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２６５の、又は配列番号２６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２６７の、又は配列番号２６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２６９の、又は配列番号２６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７１の、又は配列番号２７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９１９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７３の、又は配列番号２７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９２０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７５の、又は配列番号２７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７７の、又は配列番号２７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２７９の、又は配列番号２７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２８１の、又は配列番号２８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２８３の、又は配列番号２８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２８５の、又は配列番号２８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２８７の、又は配列番号２８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２８９の、又は配列番号２８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９１の、又は配列番号２９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９２９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９３の、又は配列番号２９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９３０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９５の、又は配列番号２９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９７の、又は配列番号２９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号２９９の、又は配列番号２９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３０１の、又は配列番号３０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３０３の、又は配列番号３０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３０５の、又は配列番号３０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３０７の、又は配列番号３０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３０９の、又は配列番号３０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１１の、又は配列番号３１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９３９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１３の、又は配列番号３１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９４０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１５の、又は配列番号３１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１７の、又は配列番号３１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３１９の、又は配列番号３１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３２１の、又は配列番号３２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３２３の、又は配列番号３２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３２５の、又は配列番号３２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３２７の、又は配列番号３２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３２９の、又は配列番号３２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３１の、又は配列番号３３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９４９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３３の、又は配列番号３３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９５０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３５の、又は配列番号３３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３７の、又は配列番号３３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３３９の、又は配列番号３３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３４１の、又は配列番号３４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３４３の、又は配列番号３４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３４５の、又は配列番号３４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３４７の、又は配列番号３４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３４９の、又は配列番号３４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５１の、又は配列番号３５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９５９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５３の、又は配列番号３５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９６０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５５の、又は配列番号３５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５７の、又は配列番号３５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３５９の、又は配列番号３５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３６１の、又は配列番号３６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３６３の、又は配列番号３６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３６５の、又は配列番号３６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３６７の、又は配列番号３６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３６９の、又は配列番号３６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７１の、又は配列番号３７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９６９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７３の、又は配列番号３７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９７０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７５の、又は配列番号３７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７７の、又は配列番号３７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３７９の、又は配列番号３７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３８１の、又は配列番号３８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３８３の、又は配列番号３８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３８７の、又は配列番号３８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３８９の、又は配列番号３８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９１の、又は配列番号３９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９７９】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９３の、又は配列番号３９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド

を含む。
【０９８０】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９５の、又は配列番号３９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８１】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９７の、又は配列番号３９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８２】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号３９９の、又は配列番号３９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８３】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４０１の、又は配列番号４０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８４】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４０３の、又は配列番号４０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８５】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８６】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８７】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【０９８８】
いくつかの実施形態では、ＧＡｄ２０ベクターは、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、

２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片から選択されるポリペプチドのうちの２つ以上のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【０９８９】

ポックスウイルスベクター

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、ポックスウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、ベクターを含む組換えウイルスは、ポックスウイルスに由来する。

【０９９０】

ポックスウイルス（ポックスウイルス科）ベクターは、天然痘ウイルス（痘瘡）、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス、又はサル痘ウイルスに由来し得る。例示的なワクシニアウウイルスは、コペンハーゲンワクシニアウイルス（Ｗ）、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（New York Attenuated Vaccinia Virus、ＮＹＶＡＣ）、ＡＬＶＡＣ、ＴＲＯＶＡＣ、及び改変ワクシニアアンカラ（Modified Vaccinia Ankara、ＭＶＡ）である。

【０９９１】

ＭＶＡは、Ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（Ａｎｋａｒａ，Ｔｕｒｋｅｙ）において長年維持され、ヒトのワクチン接種の基礎として使用されてきた皮膚ワクシニア株アンカラ（アンカラ絨毛尿膜ワクシニア（Chorioallantois vaccinia Ankara、ＣＶＡ）ウイルス）を起源とする。しかしながら、ワクシニアウイルス（vaccinia virus、ＶＡＣＶ）に関連する重度のワクチン後合併症が多いことから、より弱毒化された、より安全な天然痘ワクチンを生成するいくつかの試みが行われた。

【０９９２】

ＭＶＡは、ＣＶＡウイルスのニワトリ胚線維芽細胞を５１６回連続継代することによって生成されている（Ｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．，７２：１０３１－１０３８（１９９１）及び米国特許第１０，０３５，８３２号を参照されたい）。これらの長期継代の結果として、得られたＭＶＡウイルスは、そのゲノム配列の約３１キロベースが欠失しており、したがって、高度にトリ細胞に限定された宿主細胞として記載されていた（Ｍｅｙｅｒ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．，Ｍａｐｐｉｎｇ ｏｆ ｄｅｌｅｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｏｍｅ ｏｆ ｔｈｅ ｈｉｇｈｌｙ ａｔｔｅｎｕａｔｅｄ ｖａｃｃｉｎｉａ ｖｉｒｕｓ ＭＶＡ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｉｎｆｌｕｅｎｃｅ ｏｎ ｖｉｒｕｌｅｎｃｅ，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．７２，１０３１－１０３８，１９９１；Ｍｅｉｓｉｎｇｅｒ－Ｈｅｎｓｃｈｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｉｃ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ ｃｈｏｒｉｏａｌｌａｎｔｏｉｓ ｖａｃｃｉｎｉａ ｖｉｒｕｓ Ａｎｋａｒａ，ｔｈｅ ａｎｃｅｓｔｏｒ ｏｆ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｖａｃｃｉｎｉａ ｖｉｒｕｓ Ａｎｋａｒａ，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．８８，３２４９－３２５９，２００７）。ＭＶＡゲノムをその親ＣＶＡと比較すると、合計３１，０００塩基対のゲノムＤＮＡの６つの主要な欠失（欠失Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、及びＶＩ）が明らかになった。（Ｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．７２：１０３１－８（１９９１））。得られたＭＶＡは著しく弱毒性であることが、様々な動物モデルで示された（Ｍａｙｒ，Ａ．＆Ｄａｎｎｅｒ，Ｋ．Ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ ａｇａｉｎｓｔ ｐｏｘ ｄｉｓｅａｓｅｓ ｕｎｄｅｒ ｉｍｍｕｎｏｓｕｐｐｒｅｓｓｉｖｅ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ，Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．Ｓｔａｎｄ．４１：２２５－３４，１９７８）。多くの継代を使用してＭＶＡを弱毒化させることで、ＭＶＡ ４７６ ＭＧ／１４／７８、ＭＶＡ－５７１、ＭＶＡ－５７２、ＭＶＡ－５７４、ＭＶＡ－５７５、及びＭＶＡ－ＢＮなどの、ＣＥＦ細胞における継代数に応じて多数の異なる株又は単離株が存在する。ＭＶＡ ４７６ ＭＧ／１４／７８は、例えば国際公開第２０１９／１１５８１６（Ａ１）号に記載されている。ＭＶＡ－５７２株は、１９９４年１月２７日に寄託番号ＥＣＡＣＣ ９４０１２７０７でＥｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕ

ｌｔｕｒｅｓ（「ＥＣＡＣＣ」），Ｈｅａｌｔｈ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ Ａｇｅｎｃｙ，Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ（Ｐｏｒｔｏｎ Ｄｏｗｎ，Ｓａｌｉｓｂｕｒｙ ＳＰ４ ０ＪＧ，Ｕｎｉｔｅｄ Ｋｉｎｇｄｏｍ（「ＵＫ」））に寄託された。ＭＶＡ－５７５株は、２０００年１２月７日に寄託番号ＥＣＡＣＣ ００１２０７０７でＥＣＡＣＣに寄託された。ＭＶＡ－Ｂａｖａｒｉａｎ Ｎｏｒｄｉｃ（「ＭＶＡ－ＢＮ」）株は、２０００年８月３０日に寄託番号Ｖ０００８００３８でＥＣＡＣＣに寄託された。ＭＶＡ－ＢＮ及びＭＶＡ－５７２のゲノム配列は、ＧｅｎＢａｎｋ（それぞれ、アクセッション番号ＤＱ９８３２３８及びＤＱ９８３２３７）で入手可能である。他のＭＶＡ株のゲノム配列は、標準的なシーケンシング法を用いて得ることができる。

【０９９３】

本開示のベクター及びウイルスは、任意のＭＶＡ株又はＭＶＡ株の更なる誘導体に由来し得る。更なる例示的なＭＶＡ株は、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）（Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖａ．２０１０８，ＵＳＡ）に寄託された寄託物ＶＲ－１５０８である。

【０９９４】

ＭＶＡの「誘導体」とは、親ＭＶＡと本質的に同一の特徴を示すが、そのゲノムの１つ以上の部分において相違を示すウイルスを指す。

【０９９５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ ４７６ ＭＧ／１４／７８に由来する。いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ－５７１に由来する。いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ－５７２に由来する。いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ－５７４に由来する。いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ－５７５に由来する。いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、ＭＶＡ－ＢＮに由来する。

【０９９６】

本開示のポリヌクレオチド又は異種ポリヌクレオチドは、得られる組換えウイルスのウイルス生存能力に影響を及ぼさないＭＶＡベクター内の部位又は領域（挿入領域）に挿入することができる。このような領域は、組換えウイルスのウイルス生存能力に深刻な影響を及ぼすことなく組換え体形成を可能にする領域について、ウイルスＤＮＡのセグメントを試験することによって容易に同定することができる。チミジンキナーゼ（thymidine kinase、ＴＫ）遺伝子は、使用することができる挿入領域であり、例えば、全ての調べられたポックスウイルスゲノム中など、多くのウイルスに存在する。更に、ＭＶＡは、６つの天然欠失部位を含有し、これらは各々、挿入部位として使用され得る（例えば、欠失Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、及びＶＩ；例えば、米国特許第５，１８５，１４６号及び米国特許第６．４４０，４４２号を参照されたい）。ＭＶＡの１つ以上の遺伝子間領域（ｉｎｔｅｒｇｅｎｉｃ ｒｅｇｉｏｎ、ＩＧＲ）、例えば、ＩＧＲ ＩＧＲ０７／０８、ＩＧＲ ４４／４５、ＩＧＲ ６４／６５、ＩＧＲ ８８／８９、ＩＧＲ １３６／１３７、及びＩＧＲ １４８／１４９を挿入部位として使用してもよい（例えば、米国特許出願公開第２０１８／００６４８０３号を参照されたい）。更なる好適な挿入部位は、国際公開第２００５／０４８９５７号に記載されている。

【０９９７】

ｒＭＶＡなどの組換えポックスウイルス粒子は、当該技術分野において記載されているように調製される（Ｐｉｃｃｉｎｉ，ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １５３：５４５－５６３；米国特許第４，７６９，３３０号、米国特許第４，７７２，８４８号、米国特許第４，６０３，１１２号、米国特許第５，１００，５８７号、及び米国特許第５，１７９，９９３号を参照されたい）。例示的な方法では、ウイルスに挿入されるＤＮＡ配列を、ＭＶＡのＤＮＡの一部に対して相同なＤＮＡが挿入されている大腸菌プラスミド構築物に入れることができる。別々に、挿入されるＤＮＡ配列をプロモーターにライゲーションすることができる。プロモーター遺伝子連結は、非必須遺伝子座を含有するＭＶＡ ＤＮＡ領域に隣接するＤＮＡ配列に相同なＤＮＡに両

末端が隣接するように、プラスミド構築物内に位置していてよい。得られたプラスミド構築物は、大腸菌細菌内で増殖することによって増幅され、単離され得る。挿入されるＤＮＡ遺伝子配列を含有する単離プラスミドを、例えばニワトリ胚線維芽細胞（chicken embryo fibroblast、ＣＥＦ）の細胞培養物にトランスフェクトしてよく、同時に培養物にＭＶＡを感染させる。それぞれプラスミド及びウイルスゲノムにおける相同ＭＶＡＤＮＡ間の組換えによって、外来ＤＮＡ配列の存在によって改変されたＭＶＡを生成することができる。ｒＭＶＡ粒子は、溶解工程（例えば、化学溶解、凍結／解凍、浸透性ショック、超音波処理など）後に培養上清又は培養細胞から回収することができる。溶菌斑の連続精製ラウンドを使用して、夾雑野生型ウイルスを除去することができる。次いで、当該技術分野において既知の技術（例えば、クロマトグラフィー法、又は塩化セシウム若しくはスクロース勾配における超遠心分離）を使用して、ウイルス粒子を精製することができる。

【０９９８】

本開示のポリヌクレオチドのうちのいずれかを含むウイルスベクターが、本明細書で提供され、ベクターは、ＭＶＡに由来する。本開示はまた、本開示のベクターを含む組換え改変ワクシニアアンカラ（recombinant modified vaccinia Ankara、ｒＭＶＡ）を提供する。

【０９９９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１の、又は配列番号１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０００】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３の、又は配列番号３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５の、又は配列番号５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７の、又は配列番号７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９の、又は配列番号９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１の、又は配列番号１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３の、又は配列番号１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５の、又は配列番号１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７の、又は配列番号１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９の、又は配列番号１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１００９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１の、又は配列番号２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３の、又は配列番号２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５の、又は配列番号２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７の、又は配列番号２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９の、又は配列番号２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１の、又は配列番号３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３の、又は配列番号３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５の、又は配列番号３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７の、又は配列番号３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９の、又は配列番号３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０１９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４１の、又は配列番号４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なく

とも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２０】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４３の、又は配列番号４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２１】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４５の、又は配列番号４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２２】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４７の、又は配列番号４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２３】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４９の、又は配列番号４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２４】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５１の、又は配列番号５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２５】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５３の、又は配列番号５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２６】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５５の、又は配列番号５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２７】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５７の、又は配列番号５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２８】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号５９の、又は配列番号５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０２９】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号６１の、又は配列番号６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０３０】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号６３の、又は配列番号６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０３１】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号６５の、又は配列番号６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０３２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号６７の、又は配列番号６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号６９の、又は配列番号６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７１の、又は配列番号７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７３の、又は配列番号７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７５の、又は配列番号７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７７の、又は配列番号７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７９の、又は配列番号７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０３９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号８１の、又は配列番号８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０４０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号８３の、又は配列番号８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０４１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号８５の、又は配列番号８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０４２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号８７の、又は配列番号８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０４３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号８９の、又は配列番号８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０４４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９１の、又は配列番号９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なく

とも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０４５】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９３の、又は配列番号９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０４６】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９５の、又は配列番号９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０４７】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９７の、又は配列番号９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０４８】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号９９の、又は配列番号９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０４９】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１０１の、又は配列番号１０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５０】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１０３の、又は配列番号１０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５１】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１０５の、又は配列番号１０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５２】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１０７の、又は配列番号１０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５３】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１０９の、又は配列番号１０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５４】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１１の、又は配列番号１１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。
【１０５５】
いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１３の、又は配列番号１１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０５６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１５の、又は配列番号１１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０５７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１７の、又は配列番号１１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０５８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１１９の、又は配列番号１１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０５９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１２１の、又は配列番号１２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１２３の、又は配列番号１２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１２５の、又は配列番号１２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１２７の、又は配列番号１２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１２９の、又は配列番号１２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３１の、又は配列番号１３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３３の、又は配列番号１３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３５の、又は配列番号１３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３７の、又は配列番号１３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１３９の、又は配列番号１３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０６９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１４１の、又は配列番号１４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１４３の、又は配列番号１４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１４５の、又は配列番号１４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１４７の、又は配列番号１４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１４９の、又は配列番号１４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５１の、又は配列番号１５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５３の、又は配列番号１５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５５の、又は配列番号１５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５７の、又は配列番号１５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１５９の、又は配列番号１５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０７９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１６１の、又は配列番号１６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１６３の、又は配列番号１６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１６５の、又は配列番号１６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１６７の、又は配列番号１６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１６９の、又は配列番号１６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７１の、又は配列番号１７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７３の、又は配列番号１７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７５の、又は配列番号１７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７７の、又は配列番号１７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１７９の、又は配列番号１７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０８９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１８１の、又は配列番号１８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１８３の、又は配列番号１８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１８５の、又は配列番号１８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１８７の、又は配列番号１８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１８９の、又は配列番号１８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９１の、又は配列番号１９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９３の、又は配列番号１９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９５の、又は配列番号１９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９７の、又は配列番号１９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号１９９の、又は配列番号１９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１０９９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２０１の、又は配列番号２０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１００】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２０３の、又は配列番号２０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２０５の、又は配列番号２０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２０７の、又は配列番号２０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２０９の、又は配列番号２０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１１の、又は配列番号２１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１３の、又は配列番号２１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１５の、又は配列番号２１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１７の、又は配列番号２１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２１９の、又は配列番号２１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１０９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２２１の、又は配列番号２２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２２３の、又は配列番号２２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２２５の、又は配列番号２２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２２７の、又は配列番号２２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２２９の、又は配列番号２２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３１の、又は配列番号２３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３３の、又は配列番号２３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３５の、又は配列番号２３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３７の、又は配列番号２３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２３９の、又は配列番号２３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１１９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２４１の、又は配列番号２４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２４３の、又は配列番号２４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２４５の、又は配列番号２４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２４７の、又は配列番号２４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２４９の、又は配列番号２４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５１の、又は配列番号２５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５３の、又は配列番号２５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５５の、又は配列番号２５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５７の、又は配列番号２５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２５９の、又は配列番号２５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１２９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２６１の、又は配列番号２６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２６３の、又は配列番号２６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２６５の、又は配列番号２６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２６７の、又は配列番号２６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２６９の、又は配列番号２６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７１の、又は配列番号２７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７３の、又は配列番号２７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７５の、又は配列番号２７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７７の、又は配列番号２７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２７９の、又は配列番号２７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１３９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２８１の、又は配列番号２８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２８３の、又は配列番号２８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２８５の、又は配列番号２８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２８７の、又は配列番号２８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２８９の、又は配列番号２８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９１の、又は配列番号２９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９３の、又は配列番号２９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９５の、又は配列番号２９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９７の、又は配列番号２９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号２９９の、又は配列番号２９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１４９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３０１の、又は配列番号３０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３０３の、又は配列番号３０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３０５の、又は配列番号３０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３０７の、又は配列番号３０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３０９の、又は配列番号３０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１１の、又は配列番号３１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１３の、又は配列番号３１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１５の、又は配列番号３１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１７の、又は配列番号３１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３１９の、又は配列番号３１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１５９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３２１の、又は配列番号３２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３２３の、又は配列番号３２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３２５の、又は配列番号３２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３２７の、又は配列番号３２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３２９の、又は配列番号３２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３１の、又は配列番号３３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３３の、又は配列番号３３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３５の、又は配列番号３３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３７の、又は配列番号３３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３３９の、又は配列番号３３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１６９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３４１の、又は配列番号３４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３４３の、又は配列番号３４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３４５の、又は配列番号３４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３４７の、又は配列番号３４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３４９の、又は配列番号３４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５１の、又は配列番号３５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５３の、又は配列番号３５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５５の、又は配列番号３５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５７の、又は配列番号３５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３５９の、又は配列番号３５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１７９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３６１の、又は配列番号３６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３６３の、又は配列番号３６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３６５の、又は配列番号３６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３６７の、又は配列番号３６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３６９の、又は配列番号３６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７１の、又は配列番号３７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７３の、又は配列番号３７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７５の、又は配列番号３７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７７の、又は配列番号３７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３７９の、又は配列番号３７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１８９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３８１の、又は配列番号３８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９０】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３８３の、又は配列番号３８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３８７の、又は配列番号３８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３８９の、又は配列番号３８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９１の、又は配列番号３９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９５】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９３の、又は配列番号３９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少

なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９６】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９５の、又は配列番号３９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９７】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９７の、又は配列番号３９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９８】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号３９９の、又は配列番号３９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１１９９】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４０１の、又は配列番号４０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２００】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４０３の、又は配列番号４０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２０１】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２０２】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２０３】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号４０５の、又は配列番号４２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２０４】

いくつかの実施形態では、ＭＶＡベクターは、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４

９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片から選択されるポリペプチドのうちの２つ以上のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２０５】

自己複製ＲＮＡ分子

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、αウイルスに由来する自己複製ＲＭＡ分子である。

【１２０６】

自己複製ＲＮＡ分子は、αウイルスに由来し得る。αウイルスは、ＶＥＥＶ／ＥＥＥＶ群、又はＳＦ群、又はＳＩＮ群に属し得る。ＳＦ群αウイルスの非限定的な例としては、セムリキ森林ウイルス、オニョンニョンウイルス、ロスリバーウイルス、ミドルバーグウイルス、チクングニアウイルス、バーマ森林ウイルス、ゲタウイルス、マヤロウイルス、サギヤマウイルス、ベバルウイルス、及びウナウイルスが挙げられる。ＳＩＮ群αウイルスの非限定的な例としては、シンドビスウイルス、ガードウッドＳ．Ａ．ウイルス、南アフリカアルボウイルスＮｏ．８６、オケルボウイルス、アウラウイルス、ババンキウイルス、ワタロアウイルス、及びキジラガウイルスが挙げられる。ＶＥＥＶ／ＥＥＥＶ群αウイルスの非限定的な例としては、東部ウマ脳炎ウイルス（Eastern equine encephalitis virus、ＥＥＥＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（Venezuelan equine encephalitis virus、ＶＥＥＶ）、エバーグレーズウイルス（Everglades virus、ＥＶＥＶ）、ムカンボウイルス（Mucambo virus、ＭＵＣＶ）、ピクスナウイルス（Pixuna virus、ＰＩＸＶ）、ミドルバーグウイルス（Middleburg virus、ＭＩＤＶ）、チクングニアウイルス（Chikungunya virus、ＣＨＩＫＶ）、オニョンニョンウイルス（O'Nyong-Nyong virus、ＯＮＮＶ）、ロスリバーウイルス（Ross River virus、ＲＲＶ）、バーマ森林ウイルス（Barmah Forest virus、ＢＦ）、ゲタウイルス（Getah virus、ＧＥＴ）、サギヤマウイルス（Sagiyama virus、ＳＡＧＶ）、ベバルウイルス（Bebaru virus、ＢＥＢＶ）、マヤロウイルス（Mayaro virus、ＭＡＹＶ）、及びウナウイルス（Una virus、ＵＮＡＶ）が挙げられる。

【１２０７】

自己複製ＲＮＡ分子は、αウイルスゲノムに由来し得、これは、それらがαウイルスゲノムの構造的特徴のいくつかを有するか、又はそれらと同様であることを意味する。自己複製ＲＮＡ分子は、改変αウイルスゲノムに由来し得る。

【１２０８】

自己複製ＲＮＡ分子は、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、エバーグレーズウイルス（ＥＶＥＶ）、ムカンボウイルス（ＭＵＣＶ）、セムリキ森林ウイルス（ＳＦＶ）、ピクスナウイルス（ＰＩＸＶ）、ミドルバーグウイルス（ＭＩＤＶ）、チクングニアウイルス（ＣＨＩＫＶ）、オニョンニョンウイルス（ＯＮＮＶ）、ロスリバーウイルス（ＲＲＶ）、バーマ森林ウイルス（ＢＦ）、ゲタウイルス（ＧＥＴ）、サギヤマウイルス（ＳＡＧＶ）、ベバルウイルス（ＢＥＢＶ）、マヤロウイルス（ＭＡＹＶ）、ウナウイルス（ＵＮＡＶ）、シンドビスウイルス（Sindbis virus、ＳＩＮＶ）、アウラウイルス（Aura virus、ＡＵＲＡＶ）、ワタロアウイルス（Whataroa virus、ＷＨＡＶ）、ババンキウイルス（Babanki virus、ＢＡＢＶ）、キジラガウイルス（Kyzylagach virus、ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（Western equine encephalitis virus、ＷＥＥＶ）、ハイランドＪウイルス（Highland J virus、ＨＪＶ）、フォートモーガンウイルス（Fort Morgan virus、ＦＭＶ）、ヌドゥムウイルス（Ndumu、ＮＤＵＶ）、及びバギークリークウイルスに由来し得る。病原性及び非病原性αウイルス株は、両方とも好適である。いくつかの実施形態では、αウイルスＲＮＡレプリコンは、シンドビスウイルス（ＳＩＮ）、セムリキ森林ウイルス（ＳＦＶ）

、ロスリバーウイルス（ＲＲＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、又は東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）のものである。

【１２０９】

いくつかの実施形態では、αウイルス由来の自己複製ＲＮＡ分子は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）である。

【１２１０】

自己複製ＲＮＡ分子は、野生型新世界型又は旧世界型αウイルスゲノム（又は、それによってコードされるアミノ酸配列）からのＲＮＡ配列を含有することができる。本明細書に開示される自己複製ＲＮＡ分子のいずれかは、野生型αウイルスゲノム配列に「由来する」又は「基づく」ＲＮＡ配列を含むことができ、これは、それが、新世界型又は旧世界型αウイルスゲノムであり得る、野生型ＲＮＡαウイルスゲノム由来のＲＮＡ配列（対応するＲＮＡ配列であり得る）と、少なくとも６０％、若しくは少なくとも６５％、若しくは少なくとも６８％、若しくは少なくとも７０％、若しくは少なくとも８０％、若しくは少なくとも８５％、若しくは少なくとも９０％、若しくは少なくとも９５％、若しくは少なくとも９７％、若しくは少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％、若しくは１００％、又は８０～９９％、若しくは９０～１００％、若しくは９５～９９％、若しくは９５～１００％、若しくは９７～９９％、若しくは９８～９９％同一の配列を有することを意味する。

【１２１１】

自己複製ＲＮＡ分子は、許容細胞内でそれら自身の増幅又は自己複製を指示するために必要な全ての遺伝情報を含有する。それら自身の複製を指示するために、自己複製ＲＮＡ分子は、ポリメラーゼ、レプリカーゼ、又はＲＮＡ増幅プロセスを触媒するためにウイルス若しくは宿主細胞に由来するタンパク質、核酸、若しくはリボ核タンパク質と相互作用し得る他のタンパク質をコードし、レプリコンをコードするＲＮＡの複製及び転写に必要なシス作用性ＲＮＡ配列を含有する。したがって、ＲＮＡ複製は、複数の娘ＲＮＡの生成につながる。これらの娘ＲＮＡ、及び同一線上のサブゲノム転写物は、目的の遺伝子のｉｎ　ｓｉｔｕ発現を提供するように翻訳され得るか、又は目的の遺伝子のｉｎ　ｓｉｔｕ発現を提供するように翻訳される、送達されたＲＮＡと同じセンスの転写物を更に提供するように転写され得る。この転写の配列の全体的な結果として、導入されたレプリコンＲＮＡの数が大きく増幅されるため、目的のコード化遺伝子は、細胞の主要なポリペプチド産物になる。

【１２１２】

αウイルス、非構造（non-structural、ｎｓ）及び構造遺伝子のゲノムには、２つのオープンリーディングフレーム（open reading frame、ＯＲＦ）がある。ｎｓＯＲＦは、ウイルスＲＮＡの転写及び複製に必要なタンパク質（ｎｓＰ１－ｎｓＰ４）をコードし、ポリタンパク質として生成され、ウイルス複製機構である。構造ＯＲＦは、コアヌクレオカプシドタンパク質Ｃ、並びにヘテロ二量体として会合するエンベロープタンパク質Ｐ６２及びＥｌの３つの構造タンパク質をコードする。ウイルス膜アンカード表面糖タンパク質は、受容体認識を担い、膜融合によって標的細胞内に入る。４つのｎｓタンパク質遺伝子は、ゲノムの５’２／３の遺伝子によってコードされ、３つの構造タンパク質は、ゲノムの３’１／３で同一線上のサブゲノムｍＲＮＡから翻訳される。

【１２１３】

自己複製ＲＮＡ分子は、構造遺伝子をコードしているウイルス配列を置換することにより、又は構造遺伝子をコードする配列の５’若しくは３’に外来配列を挿入することによって、宿主細胞への外来配列の導入の基礎として使用することができる。それらは、サブゲノムプロモーターの制御下にあるレプリカーゼの下流にあるウイルス構造遺伝子を、目的の遺伝子（genes of interest、ＧＯＩ））、例えば、本開示のポリペプチドのうちのいずれかをコードするポリヌクレオチドのうちのいずれかによって置き換えるように操作され得る。トランスフェクションにより、直ちに翻訳されたレプリカーゼは、ゲノムＲＮＡの５’及び３’末端と相互作用し、相補的ゲノムＲＮＡコピーを合成する。これらは、新

規のプラス鎖キャップ化かつポリアデニル化ゲノムコピー、及びサブゲノム転写物の合成のためのテンプレートとして機能する。増幅は最終的に、細胞当たり最大２×１０^{5}個のコピーの非常に多いＲＮＡコピー数をもたらす。その結果、ワクチンの有効性又は治療の治療的影響に影響を及ぼし得る、ＧＯＩ（例えば、本開示のポリペプチドのうちの１つ以上をコードするポリヌクレオチド）の均一なかつ／又は増強された発現が生じる。したがって、自己複製ＲＮＡ分子に基づくワクチンは、従来のウイルスベクターと比較して、生成されたＲＮＡの非常に多いコピーに起因して、非常に低いレベルで投与され得る。

【１２１４】

本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原ポリペプチドのうちの１つ以上をコードするＲＮＡを含む本開示の自己複製ＲＮＡ分子は、本明細書に記載のウイルスベクター又は同様に本明細書に記載の他の送達技術を含む様々な技術を使用して、多発性骨髄腫を有する対象又は多発性骨髄腫のリスクがある対象にそれらを送達することによって、治療薬として利用され得る。

【１２１５】

本開示の多発性骨髄腫がんネオ抗原ポリヌクレオチドは、サブゲノムプロモーターの制御下で発現させることができる。特定の実施形態では、天然サブゲノムプロモーターの代わりに、サブゲノムＲＮＡは、脳性心筋炎ウイルス（encephalomyocarditis virus、ＥＭＣＶ）、ウシウイルス性下痢症ウイルス（Bovine Viral Diarrhea Virus、ＢＶＤＶ）、ポリオウイルス、口蹄疫ウイルス（Foot-and-mouth disease virus、ＦＭＤ）、エンテロウイルス７１、又はＣ型肝炎ウイルスに由来する配列内リボソーム進入部位（internal ribosome entry site、ＩＲＥＳ）の制御下に置かれ得る。サブゲノムプロモーターは、２４ヌクレオチド（シンドビスウイルス）から１００ヌクレオチド超（ビート壊疽性葉脈黄化ウイルス）の範囲であり、通常、転写開始の上流に見られる。

【１２１６】

本開示は、許容細胞内でそれ自身の増幅又は自己複製を指示するために必要な全ての遺伝情報を含有する、自己複製ＲＮＡ分子を提供する。

【１２１７】

本開示はまた、構造遺伝子をコードするウイルス配列を置き換えることによって、宿主細胞（例えば、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原ポリペプチド）に外来配列を導入することの基礎として使用することができる、自己複製ＲＮＡ分子を提供する。

【１２１８】

本開示のポリヌクレオチドのうちのいずれかを含むウイルスベクターが、本明細書で提供され、ベクターは、自己複製ＲＮＡ分子に由来する。

【１２１９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１の、又は配列番号１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするＲＮＡ配列を含む。

【１２２０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３の、又は配列番号３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５の、又は配列番号５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７の、又は配列番号７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９の、又は配列番号９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１の、又は配列番号１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３の、又は配列番号１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５の、又は配列番号１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７の、又は配列番号１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９の、又は配列番号１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２２９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１の、又は配列番号２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３の、又は配列番号２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５の、又は配列番号２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７の、又は配列番号２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９の、又は配列番号２９

と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１の、又は配列番号３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３の、又は配列番号３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５の、又は配列番号３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７の、又は配列番号３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９の、又は配列番号３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２３９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４１の、又は配列番号４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４３の、又は配列番号４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４５の、又は配列番号４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４７の、又は配列番号４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４９の、又は配列番号４９

と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５１の、又は配列番号５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５３の、又は配列番号５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５５の、又は配列番号５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５７の、又は配列番号５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号５９の、又は配列番号５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２４９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号６１の、又は配列番号６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号６３の、又は配列番号６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号６５の、又は配列番号６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号６７の、又は配列番号６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号６９の、又は配列番号６９

と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７１の、又は配列番号７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７３の、又は配列番号７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７５の、又は配列番号７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７７の、又は配列番号７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７９の、又は配列番号７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２５９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号８１の、又は配列番号８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号８３の、又は配列番号８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号８５の、又は配列番号８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号８７の、又は配列番号８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号８９の、又は配列番号８９

と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９１の、又は配列番号９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９３の、又は配列番号９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９５の、又は配列番号９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９７の、又は配列番号９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号９９の、又は配列番号９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２６９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１０１の、又は配列番号１０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１０３の、又は配列番号１０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１０５の、又は配列番号１０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１０７の、又は配列番号１０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１０９の、又は配列番号１

０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１１の、又は配列番号１１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１３の、又は配列番号１１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１５の、又は配列番号１１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１７の、又は配列番号１１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１１９の、又は配列番号１１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２７９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１２１の、又は配列番号１２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１２３の、又は配列番号１２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１２５の、又は配列番号１２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１２７の、又は配列番号１２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１２９の、又は配列番号１

２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３１の、又は配列番号１３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３３の、又は配列番号１３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３５の、又は配列番号１３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３７の、又は配列番号１３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１３９の、又は配列番号１３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２８９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１４１の、又は配列番号１４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１４３の、又は配列番号１４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１４５の、又は配列番号１４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１４７の、又は配列番号１４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１４９の、又は配列番号１

４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５１の、又は配列番号１５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５３の、又は配列番号１５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５５の、又は配列番号１５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５７の、又は配列番号１５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１５９の、又は配列番号１５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１２９９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１６１の、又は配列番号１６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３００】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１６３の、又は配列番号１６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１６５の、又は配列番号１６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１６７の、又は配列番号１６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１６９の、又は配列番号１

６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７１の、又は配列番号１７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７３の、又は配列番号１７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７５の、又は配列番号１７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７７の、又は配列番号１７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１７９の、又は配列番号１７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３０９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１８１の、又は配列番号１８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１８３の、又は配列番号１８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１８５の、又は配列番号１８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１８７の、又は配列番号１８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１８９の、又は配列番号１

８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９１の、又は配列番号１９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９３の、又は配列番号１９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９５の、又は配列番号１９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９７の、又は配列番号１９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号１９９の、又は配列番号１９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３１９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２０１の、又は配列番号２０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２０３の、又は配列番号２０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２０５の、又は配列番号２０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２０７の、又は配列番号２０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２０９の、又は配列番号２

０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１１の、又は配列番号２１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１３の、又は配列番号２１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１５の、又は配列番号２１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１７の、又は配列番号２１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２１９の、又は配列番号２１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３２９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２２１の、又は配列番号２２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２２３の、又は配列番号２２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２２５の、又は配列番号２２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２２７の、又は配列番号２２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２２９の、又は配列番号２

２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３１の、又は配列番号２３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３３の、又は配列番号２３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３５の、又は配列番号２３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３７の、又は配列番号２３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２３９の、又は配列番号２３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３３９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２４１の、又は配列番号２４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２４３の、又は配列番号２４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２４５の、又は配列番号２４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２４７の、又は配列番号２４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２４９の、又は配列番号２

４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５１の、又は配列番号２５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５３の、又は配列番号２５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５５の、又は配列番号２５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５７の、又は配列番号２５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２５９の、又は配列番号２５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３４９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２６１の、又は配列番号２６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２６３の、又は配列番号２６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２６５の、又は配列番号２６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２６７の、又は配列番号２６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２６９の、又は配列番号２

６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７１の、又は配列番号２７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７３の、又は配列番号２７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７５の、又は配列番号２７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７７の、又は配列番号２７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２７９の、又は配列番号２７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３５９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２８１の、又は配列番号２８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２８３の、又は配列番号２８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２８５の、又は配列番号２８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２８７の、又は配列番号２８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２８９の、又は配列番号２

８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９１の、又は配列番号２９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９３の、又は配列番号２９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９５の、又は配列番号２９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９７の、又は配列番号２９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号２９９の、又は配列番号２９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３６９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３０１の、又は配列番号３０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３０３の、又は配列番号３０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３０５の、又は配列番号３０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３０７の、又は配列番号３０７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３０９の、又は配列番号３

０９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１１の、又は配列番号３１１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１３の、又は配列番号３１３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１５の、又は配列番号３１５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１７の、又は配列番号３１７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３１９の、又は配列番号３１９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３７９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３２１の、又は配列番号３２１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３２３の、又は配列番号３２３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３２５の、又は配列番号３２５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３２７の、又は配列番号３２７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３２９の、又は配列番号３

２９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３１の、又は配列番号３３１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３３の、又は配列番号３３３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３５の、又は配列番号３３５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３７の、又は配列番号３３７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３３９の、又は配列番号３３９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３８９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３４１の、又は配列番号３４１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３４３の、又は配列番号３４３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３４５の、又は配列番号３４５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３４７の、又は配列番号３４７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３４９の、又は配列番号３

４９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５１の、又は配列番号３５１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５３の、又は配列番号３５３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５５の、又は配列番号３５５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５７の、又は配列番号３５７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３５９の、又は配列番号３５９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１３９９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３６１の、又は配列番号３６１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４００】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３６３の、又は配列番号３６３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３６５の、又は配列番号３６５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３６７の、又は配列番号３６７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３６９の、又は配列番号３

６９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７１の、又は配列番号３７１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７３の、又は配列番号３７３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７５の、又は配列番号３７５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７７の、又は配列番号３７７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３７９の、又は配列番号３７９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４０９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３８１の、又は配列番号３８１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３８３の、又は配列番号３８３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３８７の、又は配列番号３８７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３８９の、又は配列番号３

８９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９１の、又は配列番号３９１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９３の、又は配列番号３９３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９５の、又は配列番号３９５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９７の、又は配列番号３９７と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号３９９の、又は配列番号３９９と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４１９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４０１の、又は配列番号４０１と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４２０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４０３の、又は配列番号４０３と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４２１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号４０５の、又は配列番号４０５と少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有する、アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４２２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、

１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片から選択されるポリペプチドのうちの２つ以上のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１４２３】

上記の自己複製ＲＮＡ分子のうちのいずれかは、

・　１つ以上の非構造遺伝子、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４；

・　ＤＬＰモチーフ、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、及びポリＡのうちの少なくとも１つ；並びに

・　サブゲノムプロモーターのうちの１つ又は２つ以上を更に含み得る。

【１４２４】

いくつかの実施形態では、例えば、自己複製ＲＮＡ分子は、

・　１つ以上の非構造遺伝子、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４；

・　ＤＬＰモチーフ、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、及びポリＡのうちの少なくとも１つ；並びに

・　サブゲノムプロモーター、並びに

・　本開示の、サブゲノムプロモーターに操作可能に連結されたポリペプチドのうちのいずれかをコードするＲＮＡのうちの１つ又は２つ以上を含み得る。

【１４２５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、タンパク質又はペプチドをコードするＲＮＡ配列、５’及び３’αウイルス非翻訳領域、新世界型αウイルスＶＥＥＶ非構造タンパク質ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４に由来するアミノ酸配列をコードするＲＮＡ配列、タンパク質をコードするＲＮＡ配列に操作可能に連結され、その翻訳を調節するサブゲノムプロモーター、５’キャップ及び３’ポリＡ尾部、プラス鎖一本鎖ＲＮＡ、非構造タンパク質１（non-structural protein 1、ｎｓＰ１）の上流のシンドビスウイルスからのＤＬＰ、２Ａリボソームスキッピングエレメント、並びに５’－ＵＴＲの下流及びＤＬＰの上流でのｎｓｐ１ヌクレオチド反復を含む。

【１４２６】

いくつかの実施形態で、自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも１ｋｂ、若しくは少なくとも２ｋｂ、若しくは少なくとも３ｋｂ、若しくは少なくとも４ｋｂ、若しくは少なくとも５ｋｂ、若しくは少なくとも６ｋｂ、若しくは少なくとも７ｋｂ、若しくは少なくとも８ｋｂ、若しくは少なくとも１０ｋｂ、若しくは少なくとも１２ｋｂ、若しくは少なくとも１５ｋｂ、若しくは少なくとも１７ｋｂ、若しくは少なくとも１９ｋｂ、若しくは少なくとも２０ｋｂのサイズであり得るか、又は１００ｂｐ～８ｋｂ、若しくは５００ｂｐ～８ｋｂ、若しくは５００ｂｐ～７ｋｂ、若しくは１～７ｋｂ、若しくは１～８ｋｂ、若しくは２～１５ｋｂ、若しくは２～２０ｋｂ、若しくは５～１５ｋｂ、若しくは５～２０ｋｂ、若しくは７～１５ｋｂ、若しくは７～１８ｋｂ、若しくは７～２０ｋｂのサイズであり得る。

【１４２７】

上で開示した自己複製ＲＮＡ分子のいずれかは、自己プロテアーゼペプチド（例えば、自己触媒的自己切断ペプチド）のコード配列を更に含むことができ、自己プロテアーゼのコード配列は、任意選択的に第２の核酸配列の上流に操作可能に連結される。

【１４２８】

一般に、当該技術分野で既知の任意のタンパク質分解切断部位は、本開示の核酸分子内に組み込まれることができ、例えば、プロテアーゼによる生産後に切断される、タンパク質分解切断配列であり得る。更に好適なタンパク質分解切断部位には、外部プロテアーゼの添加後に切断され得る、タンパク質分解切断配列も含まれる。本明細書で使用する場合

、「自己プロテアーゼ」という用語は、自己タンパク質分解活性を有し、それ自身をより大きなポリペプチド部分から切断することができる「自己切断」ペプチドを指す。口蹄疫ウイルス（foot-and-mouth disease virus、ＦＭＤＶ）で初めて同定され、ピコルナウイルス群のメンバーであるウマ鼻炎Ａウイルス（Equine Rhinitis A Virus、Ｅ２Ａ）、ブタテッショウウイルス－１（porcine teschovirus-1、Ｐ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ　ａｓｉｇｎａウイルス（Thosea asigna virus、Ｔ２Ａ）からの「２Ａ様」ペプチドのようないくつかの自己プロテアーゼがその後同定され、タンパク質分解切断でのそれらの活性は、様々なｅｘ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏ真核生物系にて示されている。したがって、多くの天然に存在する自己プロテアーゼ系が同定されているので、自己プロテアーゼの概念は、当業者に利用可能である。十分に研究された自己プロテアーゼ系は、例えば、ウイルスプロテアーゼ、発生タンパク質（例えば、ＨｅｔＲ、ヘッジホッグタンパク質）、ＲｕｍＡ自己プロテアーゼドメイン、ＵｍｕＤなど）である。本開示の組成物及び方法に好適な自己プロテアーゼペプチドの非限定的な例としては、ブタテッショウウイルス－１　２Ａ（Ｐ２Ａ）、口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）２Ａ（Ｆ２Ａ）、ウマ鼻炎Ａウイルス（Equine Rhinitis A Virus、ＥＲＡＶ）２Ａ（Ｅ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ　ａｓｉｇｎａウイルス２Ａ（Ｔ２Ａ）、細胞質多角体病ウイルス２Ａ（ＢｍＣＰＶ２Ａ）、軟化病ウイルス２Ａ（ＢｍＩＦＶ２Ａ）、又はこれらの組み合わせからのペプチド配列が挙げられる。

【１４２９】

いくつかの実施形態では、自己プロテアーゼペプチドのコード配列は、ＤＬＰモチーフの下流、並びに第１及び第２のポリヌクレオチドの上流に操作可能に連結される。

【１４３０】

いくつかの実施形態では、自己プロテアーゼペプチドは、ブタテッショウウイルス－１２Ａ（Ｐ２Ａ）、口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）２Ａ（Ｆ２Ａ）、ウマ鼻炎Ａウイルス（ＥＲＡＶ）２Ａ（Ｅ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ　ａｓｉｇｎａウイルス２Ａ（Ｔ２Ａ）、細胞質多角体病ウイルス２Ａ（ＢｍＣＰＶ２Ａ）、軟化病ウイルス２Ａ（ＢｍＩＦＶ２Ａ）、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、ペプチド配列を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、自己プロテアーゼペプチドは、ブタテッショウウイルス－１　２Ａ（Ｐ２Ａ）のペプチド配列を含む。

【１４３１】

いくつかの実施形態では、自己プロテアーゼペプチドは、ブタテッショウウイルス－１２Ａ（Ｐ２Ａ）である。

【１４３２】

本開示の改変ウイルスＲＮＡレプリコンにおけるＰ２Ａペプチドの組み込みは、カプシド－ＧＯＩ融合からのＧＯＩによってコードされるタンパク質（例えば、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原ポリペプチド）の遊離を可能にする。

【１４３３】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態では、ブタテッショウウイルス－１　２Ａ（Ｐ２Ａ）ペプチド配列は、ＤＬＰ配列の直後にインフレームで操作され、全てのＧＯＩのすぐ上流にインフレームで操作される。

【１４３４】

上に開示される自己複製ＲＮＡ分子のいずれかは、コード配列下流ループ（downstream Loop、ＤＬＰ）モチーフを更に含み得る。

【１４３５】

いくつかのウイルスは、カプシド遺伝子発現を調節する、例えば増加させる、１つ以上のステムループ構造を形成することができる、配列を有する。本明細書で使用されるウイルスカプシド増強剤は、そのようなステムループ構造を形成することができる配列を含む、調節エレメントを指す。いくつかの例では、ステムループ構造は、カプシドタンパク質のコード配列内の配列によって形成され、下流ループ（ＤＬＰ）配列と呼ばれる。本明細書に開示されるように、これらのステムループ構造又はそのバリアントは、例えば、目的

の遺伝子の発現レベルを調節する、例えば増加させる、ために使用することができる。例えば、これらのステムループ構造又はバリアントは、その下流に操作可能に連結されたコード配列の転写及び／又は翻訳を増強するために、組換えベクター（例えば、異種ウイルスゲノム中）で使用することができる。

【１４３６】

宿主細胞でのαウイルス複製は、二本鎖ＲＮＡ依存性タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）を誘導することが知られている。ＰＫＲは、真核生物翻訳開始因子２α（eukaryotic translation initiation factor 2α、ｅＩＦ２α）をリン酸化する。ｅＩＦ２αのリン酸化は、ｍＲＮＡの翻訳開始を阻害し、そうすることで、ウイルスが生産的複製サイクルを完了できないようにする。αウイルス属のメンバーは、ウイルス２６Ｓ転写物内に存在する下流ループ（ＤＬＰ）による抗ウイルスＲＮＡ活性化タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）の活性化に抵抗し得、これにより、これらのｍＲＮＡのｅＩＦ２非依存性翻訳開始が可能になる。ＤＬＰ構造は、野生型ＡＵＧ上でリボソームを停止させることができ、これは、機能的ｅＩＦ２αを必要とせずに、サブゲノムｍＲＮＡの翻訳をサポートする。ＤＬＰ構造は、最初にシンドビスウイルス（ＳＩＮＶ）２６Ｓ　ｍＲＮＡで特徴付けられ、セムリキ森林ウイルス（ＳＦＶ）でも検出された。同様のＤＬＰ構造は、新世界（例えば、ＭＡＹＶ、ＵＮＡＶ、ＥＥＥＶ（ＮＡ）、ＥＥＥＶ（ＳＡ）、ＡＵＲＡＶ）及び旧世界（ＳＶ、ＳＦＶ、ＢＥＢＶ、ＲＲＶ、ＳＡＧ、ＧＥＴＶ、ＭＩＤＶ、ＣＨＩＫＶ及びＯＮＮＶ）メンバーを含む、αウイルス属の少なくとも１４個の他のメンバーに存在することが報告されている。ＤＬＰは、ＳＩＮＶ２６Ｓ　ｍＲＮＡ及びαウイルス属の他のメンバーにおいて、ＡＵＧの下流に位置する。

【１４３７】

いくつかの実施形態では、本開示の核酸分子は、ＤＬＰモチーフ及び／又はＤＬＰモチーフのコード配列に操作可能に連結された、目的の遺伝子（ＧＯＩ）のコード配列を含み得る。

【１４３８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子のＤＬＰは、シンドビスウイルスに由来する。

【１４３９】

いくつかの実施形態では、下流ループ（ＤＬＰ）は、少なくとも１つのＲＮＡ－ステムループを含む。

【１４４０】

場合によっては、ＤＬＰ活性は、ＤＬＰモチーフと開始コドンＡＵＧ（ＡＵＧｉ）との間の距離に依存する。αウイルス２６Ｓ　ｍＲＮＡのＡＵＧ－ＤＬＰ間隔は、ＤＬＰによって停止した４０Ｓサブユニットの Ｐ部位にＡＵＧｉを配置し、ｅＩＦ２の関与なしにＭｅｔ－ｔＲＮＡの組み込みを可能にする方法で、リボソーム１８Ｓ　ｒＲＮＡのＥＳ６Ｓ領域のトポロジーに調整される。シンドビスウイルスの場合、ＤＬＰモチーフは、シンドビスサブゲノムＲＮＡの最初の約１５０ｎｔに見られる。ヘアピンは、シンドビスカプシドＡＵＧ開始コドンの下流に位置し（シンドビスサブゲノムＲＮＡのｎｔ５０にあるＡＵＧ）、その結果、正しいカプシド遺伝子ＡＵＧを使用して翻訳を開始するように、リボソームを停止させる。

【１４４１】

いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、任意のＧＯＩのコード配列の上流にＤＬＰモチーフを配置すると、通常、ヘアピン領域でコードされるＮ末端キャプシドアミノ酸とＧＯＩコード化タンパク質との融合タンパク質が生成されると考えられており、なぜなら、開始は、ＧＯＩ　ＡＵＧではなく、カプシドＡＵＧで起こるからである。

【１４４２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、非構造タンパク質１（ｎｓＰ１）の上流に配置された、下流ループを含む。

【１４４３】

いくつかの実施形態では、下流ループは、非構造タンパク質１（ｎｓＰ１）の上流に配置され、ブタテッショウウイルス－１　２Ａ（Ｐ２Ａ）リボソームスキッピングエレメントによってｎｓＰ１に結合される。

【１４４４】

本開示のＤＬＰ含有自己複製ＲＮＡはまた、対象における自然免疫系に対する耐性を付与するのに有用であり得る。非改変ＲＮＡレプリコンは、それらが導入される、細胞の初期自然免疫系状態に感受性である。細胞／個体が高度に活性な自然免疫系状態にある場合、ＲＮＡレプリコンの性能（例えば、ＧＯＩの複製及び発現）が悪影響を受ける可能性がある。ＤＬＰを操作して、特に非構造タンパク質のタンパク質翻訳の開始を制御することによって、自然免疫系の既存の活性化状態が、効率的なＲＮＡレプリコン複製に及ぼす影響を除去又は軽減させる。その結果、ワクチンの有効性又は治療の治療的影響に影響を及ぼし得る、ＧＯＩのより均一なかつ／又は増強された発現が生じる。

【１４４５】

本開示の自己複製ＲＮＡのＤＬＰモチーフは、細胞ｍＲＮＡ翻訳が阻害される細胞環境において、効率的なｍＲＮＡ翻訳を付与することができる。ＤＬＰがレプリコンベクターの非構造タンパク質遺伝子の翻訳と連結している場合、レプリカーゼ及び転写酵素タンパク質は、ＰＫＲ活性化細胞環境で機能的複製を開始することができる。ＤＬＰがサブゲノムｍＲＮＡの翻訳と連結している場合、自然免疫活性化により細胞内ｍＲＮＡが制限されても、強固なＧＯＩ発現が可能である。したがって、非構造タンパク質遺伝子及びサブゲノムｍＲＮＡの両方の翻訳を駆動するのを助けるためにＤＬＰ構造を含有する、自己複製ＲＮＡを操作することは、自然免疫活性化を克服する強力な方法を提供する。

【１４４６】

ＤＬＰモチーフを含む自己複製ＲＮＡベクターの例は、米国特許出願公開第２０１８／０１７１３４０号、及び国際公開第２０１８／１０６６１５号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【１４４７】

上に開示した自己複製ＲＮＡ分子のいずれかは、非構造遺伝子ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及び／又はｎｓＰ４を更に含み得る。

【１４４８】

αウイルスゲノムは、非構造タンパク質ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４をコードし、これは、Ｐ１２３４（又はｎｓＰ１～４若しくはｎｓＰ１２３４）と呼ばれることもある、単一のポリプロテイン前駆体として生成され、タンパク質分解によって成熟タンパク質に切断される。ｎｓＰ１は約６０ｋＤａの大きさで、メチルトランスフェラーゼ活性を持ち得、ウイルスのキャッピング反応に関与し得る。ｎｓＰ２は約９０ｋＤａの大きさで、ヘリカーゼ及びプロテアーゼ活性を有し得、ｎｓＰ３は約６０ｋＤａで、マクロドメイン、中心（又はαウイルス固有）ドメイン、及び超可変ドメイン（ypervariable domain、ＨＶＤ）の３つのドメインを含有する。ｎｓＰ４は約７０ｋＤａの大きさで、コアＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ（ＲｄＲｐ）触媒ドメインを含有する。感染後、αウイルスゲノムＲＮＡを翻訳して、Ｐ１２３４ポリタンパク質を得る。これは、個々のタンパク質に切断される。

【１４４９】

αウイルスゲノムはまた、コアヌクレオカプシドタンパク質Ｃ、並びにヘテロ二量体として会合するエンベロープタンパク質Ｐ６２及びＥ１の３つの構造タンパク質をコードする。構造タンパク質は、サブゲノムプロモーターの制御下にあり、目的の遺伝子（ＧＩＯ）によって置き換えることができる。

【１４５０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、機能的ウイルス構造タンパク質をコードしない。

【１４５１】

本開示のいくつかの実施形態で、自己複製ＲＮＡは、構造ウイルスタンパク質（例えば

、ヌクレオカプシドタンパク質Ｃ、エンベロープタンパク質Ｐ６２、６Ｋ、及びＥ１）のうちの少なくとも１つ（又は、全て）の配列を欠く（又は、含まない）ことができる。これらの実施形態では、１つ以上の構造遺伝子をコードする配列は、例えば、少なくとも１つのタンパク質又はペプチド（又は、他の目的の遺伝子（ＧＯＩ））のコード配列、例えば、本開示の多発性骨髄腫がんネオ抗原ポリペプチドなどの１つ以上の配列で置換され得る。

【１４５２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡは、αウイルス構造タンパク質をコードする、配列を欠くか、又はαウイルス（又は、任意選択的に他の任意の）構造タンパク質をコードしない。いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、１つ以上のウイルス構造タンパク質の一部又は全コード領域を更に欠く。例えば、αウイルス発現系は、ウイルスカプシドタンパク質Ｃ、Ｅ１糖タンパク質、Ｅ２糖タンパク質、Ｅ３タンパク質、及び６Ｋタンパク質のうちの１つ以上のコード配列の一部、又は全体を欠いていてもよい。

【１４５３】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、構造的ウイルスタンパク質のうちの少なくとも１つのコード配列を含有しない。これらの例において、構造遺伝子をコードする配列は、例えば、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原ポリヌクレオチドのコード配列などの１つ以上の配列で置換され得る。

【１４５４】

本開示はまた、非構造遺伝子ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３及びｎｓＰ４を含む自己複製ＲＮＡ分子を提供し、自己複製ＲＮＡ分子は、機能的ウイルス構造タンパク質をコードしない。

【１４５５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、１つ以上の非構造ウイルスタンパク質を含み得る。特定の実施形態では、１つ以上の非構造ウイルスタンパク質は、同じウイルスに由来する。他の実施形態では、１つ以上の非構造タンパク質は、異なるウイルスに由来する。

【１４５６】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又は少なくとも４つの非構造ウイルスタンパク質（例えば、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、ｎｓＰ４）のコード配列を含む、自己複製ＲＮＡ分子を提供する。レプリコンによってコードされるｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３及びｎｓＰ４タンパク質は、機能的又は生物学的活性タンパク質である。

【１４５７】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも１つの非構造ウイルスタンパク質の一部のコード配列を含む。例えば、自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも１つの非構造ウイルスタンパク質のコード配列の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、１００％、又はこれらの値のうちのいずれか２つの間の範囲を含み得る。いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも１つの非構造ウイルスタンパク質の実質的な部分のコード配列を含むことができる。本明細書で使用する場合、非構造ウイルスタンパク質をコードする核酸配列の「実質的な部分」とは、当業者による配列の手動評価、又はＢＬＡＳＴなどのアルゴリズムを用いたコンピュータによる自動配列比較及び同定のいずれかによって、そのタンパク質の推定上の識別を可能にするのに十分な非構造ウイルスタンパク質をコードする核酸配列を含む（例えば、「Ｂａｓｉｃ　Ｌｏｃａｌ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｓｅａｒｃｈ　Ｔｏｏｌ」；Ａｌｔｓｃｈｕｌ　Ｓ　Ｆ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０，１９９３を参照）。

【１４５８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、少なくとも１つの非構造タンパク質のコード配列全体を含み得る。いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、天然の

ウイルス非構造タンパク質の実質的に全てのコード配列を含む。

【１４５９】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）由来のｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３及びｎｓＰ４配列、並びにシンドビスウイルス（ＳＩＮ）由来のＤＬＰモチーフを含む。

【１４６０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子はまた、αウイルスｎｓＰ３マクロドメインに由来するアミノ酸配列をコードするＲＮＡサブ配列、及びαウイルスｎｓＰ３中央ドメインに由来するアミノ酸配列をコードするＲＮＡサブ配列を有する。様々な実施形態では、マクロドメイン及び中央ドメインは、両方とも新世界型野生型αウイルスｎｓＰ３に由来し得るか、又は両方とも旧世界型野生型αウイルスｎｓＰ３タンパク質に由来し得る。他の実施形態では、マクロドメインは、新世界型野生型αウイルスマクロドメインに由来し得、中央ドメインは、旧世界型野生型αウイルス中央ドメインに由来し得るか、又はその逆であり得る。様々なドメインは、本明細書に記載の任意の配列のものであり得る。自己複製ＲＮＡ分子はまた、旧世界型αウイルスｎｓＰ３超可変ドメインから完全に由来する、アミノ酸配列をコードするＲＮＡサブ配列を有し得、又は、新世界型αウイルスｎｓＰ３超可変ドメインに由来する部分と、旧世界型αウイルスｎｓＰ３超可変ドメインに由来する部分と、を有するアミノ酸配列を有することができ、すなわち、超可変ドメイン（ＨＶＤ）は、ハイブリッド又はキメラ新世界型／旧世界型配列であり得る。

【１４６１】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、野生型新世界型αウイルスｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３及びｎｓＰ４タンパク質配列に由来するアミノ酸配列をコードする、ＲＮＡ配列を有することができる。

【１４６２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、非ＶＥＥＶ非構造タンパク質ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４を含有する。

【１４６３】

蓄積された実験的証拠により、ＶＥＥＶ及び他のαウイルスゲノムの複製／増幅が示され、それらの欠陥干渉（defective interfering、ＤＩ）ＲＮＡは、３つのプロモーターエレメント、（ｉ）保存３’末端配列エレメント（conserved 3'-terminal sequence element、３’ＣＳＥ）及びそれに続くポリ（Ａ）尾部と、（ｉｉ）マイナス鎖及びプラス鎖両方のＲＮＡ合成のための重要なプロモーターエレメントとして機能する５’ＵＴＲと、（ｉｉｉ）ｎｓＰ１コード配列に存在し、αウイルスゲノム複製のエンハンサーとして機能する、５１－ｎｔ保存配列エレメント（51-nt conserved sequence element、５１－ｎｔＣＳＥ）とによって決定される（Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ，２０１４，１１１：１０７０８－１０７１３）。

【１４６４】

５’及び３’非翻訳領域は、レプリコンによってコードされる他の配列のいずれかに操作可能に連結され得る。ＵＴＲは、他のコード化配列の認識及び転写に必要な配列及び間隔を提供することによって、タンパク質若しくはペプチドをコードする、プロモーター及び／又は配列に操作可能に連結され得る。

【１４６５】

上に開示した自己複製ＲＮＡ分子のいずれかは、非改変５’非翻訳領域（5'untranslated region、５’ＵＴＲ）を更に含み得る。

【１４６６】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、改変５’非翻訳領域（５’－ＵＴＲ）を含む。例えば、改変５’－ＵＴＲは、１位、２位、４位、又はそれらの組み合わせで１つ以上のヌクレオチド置換を含み得る。好ましくは、改変５’－ＵＴＲは、２位にヌクレオチド置換を含み、より好ましくは、改変５’－ＵＴＲは、２位にＵ－＞Ｇ置換を有する。そのような自己複製ＲＮＡ分子の例は、米国特許出願公開第２０１８／０１０４３５９

号、及び国際公開第２０１８／０７５２３５号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【１４６７】

いくつかの実施形態では、ＵＴＲは、野生型新世界型又は旧世界型αウイルスＵＴＲ配列、又はそれらのいずれかに由来する配列であり得る。５’ＵＴＲは、約６０ｎｔ、又は５０～７０ｎｔ、又は４０～８０ｎｔなどの任意の好適な長さであり得る。いくつかの実施形態では、５’ＵＴＲはまた、保存された一次又は二次構造（例えば、１つ以上のステムループ）を有し得、αウイルス又はレプリコンＲＮＡの複製に関与し得る。３’ＵＴＲは、最大数百個のヌクレオチドであり得、例えば、５０～９００、又は１００～９００、又は５０～８００、又は１００～７００、又は２００ｎｔ～７００ｎｔであり得る。３’ＵＴＲはまた、二次構造、例えばステップループを有することができ、その後にポリアデニル化域又はポリＡ尾部が続くことができる。

【１４６８】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、３’ポリＡ尾部を有することができる。それはまた、その３’末端にポリＡポリメラーゼ認識配列（例えば、ＡＡＵＡＡＡ）を含むことができる。

【１４６９】

自己複製ＲＮＡ分子が組換えαウイルス粒子内にパッケージングされる場合、それは、粒子形成につながるαウイルス構造タンパク質との相互作用を開始する役割を果たす、いわゆるパッケージングシグナルと呼ばれる、１つ以上の配列を含有し得る。いくつかの実施形態では、αウイルス粒子は、１つ以上のαウイルスに由来するＲＮＡ、及び構造タンパク質のうちの少なくとも１つが２つ以上のαウイルスに由来する、構造タンパク質を含む。

【１４７０】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、構造ウイルスタンパク質（例えば、ヌクレオカプシドタンパク質Ｃ、並びにエンベロープタンパク質Ｐ６２、６Ｋ、及びＥ１）が除去され、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原ポリヌクレオチドのコード配列によって置き換えられる、ＶＥＥＶ由来ベクターを含む。

【１４７１】

これまでの研究で、ＶＥＥＶ及びシンドビスウイルス感染時には、ウイルスの非構造タンパク質（nonstructural protein、ｎｓＰ）のごく一部だけがｄｓＲＮＡ複製中間体に共在化することが明らかにされている。したがって、ｎｓＰの大部分はＲＮＡ複製に関与していない（Ｇｏｒｃｈａｋｏｖ Ｒ，ｅｔ ａｌ．（２００８）Ａ ｎｅｗ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｎｓ ｐｏｌｙｐｒｏｔｅｉｎ ｃｌｅａｖａｇｅ ｉｎ Ｓｉｎｄｂｉｓ ｖｉｒｕｓ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ．Ｊ Ｖｉｒｏｌ８２（１３）：６２１８－６２３１）。これは、通常、サブゲノムプロモーターから転写され、更に増幅されない、目的のタンパク質をコードするサブゲノムＲＮＡの増幅に十分に使用されていないｎｓタンパク質を利用する機会を提供する。

【１４７２】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡ分子のｎｓＰ１の断片は、５’－ＵＴＲの下流及びＤＬＰの上流に複製される。いくつかの実施形態では、ｎｓＰ１の最初の１９３個のヌクレオチドは、５’ＵＴＲの下流及びＤＬＰの上流に複製される。

【１４７３】

他のウイルスベクター及び組換えウイルス

本開示のポリヌクレオチドを含むウイルスベクターは、ＡＡＶ－２（adeno-associated virus type 2、アデノ随伴ウイルス２型）などのヒトアデノ随伴ウイルスに由来するベクターを含む、他のウイルスベクターに由来し得る。ＡＡＶベクターの魅力的な特徴は、いかなるウイルス遺伝子も発現しないことである。ＡＡＶベクターに含まれる唯一のウイルスＤＮＡ配列は、１４５ｂｐの逆位末端反復（inverted terminal repeat、ＩＴＲ）である。したがって、ネイキッドＤＮＡによる免疫において見られるように、発現

する唯一の遺伝子は、抗原又は抗原キメラのものである。加えて、ＡＡＶベクターは、ヒト末梢血単球由来樹状細胞などの分裂及び非分裂細胞の両方を、持続的に導入遺伝子が発現するように、並びに粘膜免疫を生じさせるための経口及び鼻腔内送達が可能であるように形質導入することが知られている。更に、必要とされるＤＮＡの量は、数桁とはるかに少ないと考えられ、５０μｇ又は約10^{15}個のコピーのネイキッドＤＮＡ用量とは対照的に、10^{10}～10^{11}個の粒子又はＤＮＡのコピーの用量で応答が最大になる。ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ　ＩＴＲキメラタンパク質をコードする構築物に含まれるＤＮＡと、ＩＴＲを含まずにＡＡＶコード領域（ＡＡＶ　ｒｅｐ及びｃａｐ遺伝子）を含有するＡＡＶヘルパープラスミドＡＣＧ２とを好適な細胞株（例えば、ヒト２９３細胞）にコトランスフェクションすることによってパッケージングされる。続いて、細胞にアデノウイルスＡｄ５を感染させる。ベクターは、当該技術分野において既知の方法（例えば、塩化セシウム密度勾配超遠心分離など）を使用して細胞溶解物から精製することができ、（例えば、細胞変性効果バイオアッセイによって）検出可能な複製可能ＡＡＶ又はアデノウイルスを確実に含まないことが検証される。

【１４７４】

レトロウイルスベクターを用いてもよい。レトロウイルスは、ウイルスＲＮＡゲノムを複製して、感染細胞（例えば、標的細胞）の染色体ＤＮＡに組み込まれる二本鎖ＤＮＡにするために、ウイルスにコードされている逆転写酵素を使用して複製する統合ウイルスの分類である。このようなベクターとしては、マウス白血病ウイルス、特にモロニー（Ｇｉｌｂｏａ，ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ａｄｖ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ　２４１：２９）又はフレンドＦＢ２９株（国際公開第１９９５／０１４４７号）に由来するものが挙げられる。一般に、レトロウイルスベクターは、ウイルス遺伝子ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖの全て又は一部が欠失しており、５’及び３’ＬＴＲ並びにキャプシド形成配列は保持している。これらのエレメントは、レトロウイルスベクターの発現レベル又は安定性を増大させるように改変され得る。このような改変としては、ＶＬ３０などのレトロトランスポゾンのうちの１つによるレトロウイルスキャプシド形成配列の置換が挙げられる（例えば、米国特許第５，７４７，３２３号を参照されたい）。本開示のポリヌクレオチドは、レトロウイルスゲノムに対して反対方向など、キャプシド形成配列の下流に挿入されてもよい。レトロウイルス粒子は、ヘルパーウイルスの存在下で、又はレトロウイルスベクターが欠いているレトロウイルス遺伝子（例えば、ｇａｇ／ｐｏｌ及びｅｎｖ）がゲノムに組み込まれている、適切な相補（パッケージング）細胞株において調製される。このような細胞株は、先行技術に記載されている（Ｍｉｌｌｅｒ　ａｎｄ　Ｒｏｓｍａｎ，１９８９，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　７：９８０；Ｄａｎｏｓ　ａｎｄ　Ｍｕｌｌｉｇａｎ，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：６４６０；Ｍａｒｋｏｗｉｔｚ，ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｖｉｒｏｌ．１６７：４００）。ｅｎｖ遺伝子の生成物は、標的細胞の表面上に存在するウイルス受容体へのウイルス粒子の結合に関与し、したがって、レトロウイルス粒子の宿主範囲を決定する。したがって、広宿主性エンベロープタンパク質を含有するＰＡ３１７細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　９０７８）又は２９３ＥＩ６（国際公開第９７／３５９９６号）などのパッケージング細胞株を使用して、ヒト及び他の種の標的細胞に感染させられるようにすることができる。レトロウイルス粒子は、培養上清から回収され、任意選択的に、標準的な技術（例えば、クロマトグラフィー、超遠心分離）に従って更に精製され得る。

【１４７５】

調節エレメント

本開示のポリヌクレオチド又は異種ポリヌクレオチドは、ベクター内の１つ以上の調節エレメントに操作可能に連結され得る。調節エレメントは、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、リプレッサーなどを含み得る。本明細書で使用する場合、「操作可能に連結された」という用語は、その最も広い妥当な文脈で解釈されるべきであり、機能的な関係にあるポリヌクレオチドエレメントの連結を指す。ポリヌクレオチドは、別のポリヌクレオチドと機能的関係に置かれるときに「操作可能に連結されて」いる。例

えば、プロモーターは、コード配列の転写に影響する場合、コード配列に操作可能に連結している。

【１４７６】

発現ベクター及びウイルスベクターで一般的に使用されるエンハンサー及びプロモーター配列の一部は、例えば、ヒトサイトメガロウイルス（human cytomegalovirus、ｈＣＭＶ）、ワクシニアＰ７．５初期／後期プロモーター、ＣＡＧ、ＳＶ４０、マウスＣＭＶ（ｍｏｕｓｅ　ＣＭＶ、ｍＣＭＶ）、ＥＦ－ｌ、及びｈＰＧＫプロモーターである。その高い効力及び約０．８ｋＢの中程度の大きさから、ｈＣＭＶプロモーターが、これらのプロモーターのうちで最も一般的に使用されているものの１つである。ｈＰＧＫプロモーターは、小さなサイズ（約０．４ｋＢ）を特徴とするが、ｈＣＭＶプロモーターよりも効力が低い。他方、サイトメガロウイルス初期エンハンサーエレメント、プロモーター、ニワトリベーターアクチン遺伝子の第１エキソン及びイントロン、並びにウサギベータグロビン遺伝子のスプライス受容体からなるＣＡＧプロモーターは、ｈＣＭＶプロモーターに匹敵する非常に強力な遺伝子発現を指示することができるが、サイズが大きいことから、例えば、アデノウイルスベクター（adenoviral vector、ＡｄＶ）、アデノ随伴ウイルスベクター（adeno-associated viral vector、ＡＡＶ）、又はレンチウイルスベクター（lentiviral vector、ＬＶ）において、空間的制約が重大な懸念となり得るウイルスベクターにはあまり適していない。

【１４７７】

使用することができる追加のプロモーターは、国際公開第２０１８／１４６２０５号に記載されているヨザルヘルペスウイルス１主要最初期プロモーター（ＡｏＨＶ－１プロモーター）である。プロモーターは、リプレッサータンパク質の存在下でプロモーターの発現を抑制するために、リプレッサータンパク質が結合することができるリプレッサー作動配列に操作可能に連結され得る。特定の実施形態では、リプレッサー作動配列は、ＴｅｔＯ配列又はＣｕＯ配列である（例えば、米国特許第９７９０２５６号を参照されたい）。

【１４７８】

特定の場合では、同じベクターから少なくとも２つの別個のポリペプチドを発現させることが望ましい場合がある。この場合、各ポリヌクレオチドは、同じ又は異なるプロモーター及び／若しくはエンハンサー配列に操作可能に連結されてもよく、又は例えば脳性心筋炎ウイルスからの配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）を利用することによって周知のバイシストロニックな発現系を使用してもよい。代替的に、ｈＣＭＶ－ｒｈＣＭＶプロモーター及び国際公開第２０１７／２２０４９９号に記載の他のプロモーターなどの双方向合成プロモーターを使用してもよい。

【１４７９】

ポリアデニル化シグナルは、ＳＶ４０又はウシ成長ホルモン（bovine growth hormone、ＢＧＨ）に由来し得る。

【１４８０】

本開示の自己複製ＲＮＡベクターのポリヌクレオチド又は異種ポリヌクレオチドは、ベクター内の１つ以上の調節エレメントに操作可能に連結され得る。本開示のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、自己複製ＲＮＡベクターは、ベクターのポリヌクレオチド配列によってコードされる、本開示のポリペプチドの複製及び発現を含むが、これらに限定されない、ベクターの従来の機能を確立するための任意の調節エレメントを更に含み得る。調節エレメントとしては、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、翻訳終止コドン、リボソーム結合エレメント、転写ターミネーター、選択マーカー、複製起点などが挙げられるが、これらに限定されない。ベクターは、１つ以上の発現カセットを含むことができる。「発現カセット」は、ＲＮＡ及びタンパク質を作製するための細胞機構を指向するベクターの一部である。発現カセットは、通常、プロモーター配列と、オープンリーディングフレームと、任意選択的にポリアデニル化シグナルを含む３’非翻訳領域（untranslated region、ＵＴＲ）と、の３つの構成要素を含む。オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）は、開始コドンから終止コドンへの目的のタンパク質

（例えば、本開示のポリペプチド）のコード配列を含むリーディングフレームである。発現カセットの調節エレメントは、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列に操作可能に連結され得る。本明細書に記載の発現カセットでの使用に好適な任意の構成要素は、本出願のベクターを調製するために任意の組み合わせで、かつ任意の順序で使用することができる。

【１４８１】

ベクターは、本開示のポリペプチドの発現を制御するために、好ましくは発現カセット内にプロモーター配列を含むことができる。

【１４８２】

自己複製ＲＮＡでは、ベクターは、発現転写物を安定化させ、ＲＮＡ転写物の核輸送を向上させ、かつ／又は転写翻訳カップリングを改善する、追加のポリヌクレオチド配列を更に含むことができる。そのような配列の例としては、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサー配列が挙げられる。ポリアデニル化シグナルは、通常、ベクターの発現カセット内の目的のタンパク質（例えば、本開示のポリペプチド）のコード配列の下流に位置する。エンハンサー配列は、転写因子によって結合したときに関連する遺伝子の転写を向上させる調節ＤＮＡ配列である。エンハンサー配列は、好ましくは、本開示のポリペプチドをコードするが、ベクターの発現カセット内のプロモーター配列の下流にある、ポリヌクレオチド配列の上流に位置する。

【１４８３】

本開示を考慮して当業者に既知の任意のエンハンサー配列を使用することができる。

【１４８４】

本開示の自己複製ＲＮＡベクターの構成要素又は配列のいずれかは、構成要素又は配列のうちの他の任意のものに機能的又は操作可能に連結され得る。

【１４８５】

コード配列に機能的に連結しているプロモーター又はＵＴＲは、適当な酵素が存在しているとき、コード配列の転写及び発現に影響を及ぼすことができる。プロモーターは、その発現を導くように機能する限り、コード配列に隣接している必要はない。したがって、タンパク質又はペプチドをコードするＲＮＡ配列と調節配列（例えば、プロモーター又はＵＴＲ）との間の操作可能な結合は、目的のポリヌクレオチドの発現を可能にする機能的連結である。操作可能に連結されているとは、また、ＲｄＲｐ（例えば、ｎｓＰ４）、ｎｓＰ１～４、ＵＴＲ、プロモーターをコードする配列、及びＲＮＡレプリコンでコードする他の配列が、ポリペプチドの転写及び翻訳、並びに／又はレプリコンの複製を可能にするように連結されているような配列を指すことができる。ＵＴＲは、他のコード化配列のリボソームによる認識及び翻訳に必要な配列及び間隔を提供することによって、操作可能に連結することができる。

【１４８６】

分子は、天然（又は野生型）対応分子と同じ活性の少なくとも５０％を実行する場合、機能的又は生物学的活性であるが、機能的分子は、その天然（又は野生型）対応分子と同じ活性の少なくとも６０％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも９０％、又は少なくとも９５％、又は１００％を実行することもできる。自己複製ＲＮＡ分子はまた、野生型αウイルスアミノ酸配列に由来する、又はそれに基づくアミノ酸配列をコードすることができ、これは、新世界型又は旧世界型αウイルスゲノムであり得る、野生型ＲＮＡαウイルスゲノムによってコードされるアミノ酸配列（対応する配列であり得る）と少なくとも６０％、又は少なくとも６５％、又は少なくとも６８％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも９０％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９％、又は１００％、又は８０～９９％、又は９０～１００％、又は９５～９９％、又は９５～１００％、又は９７～９９％、又は９８～９９％同一の配列を有することを意味する。他の配列に由来する配列は、元の配列よりも最大５％、若しくは最大１０％、若しくは最大２０％、若しくは最大３０％長くてもよく又は短くてもよい。実施形態のいず

れかにて、配列同一性は、上にＧ３ＢＰ又はＦＸＲ結合部位（又はＧ３ＢＰ又はＦＸＲ結合部位を有するアミノ酸配列）をコードする任意のヌクレオチド配列について、少なくとも９５％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９％、又は１００％であり得る。これらの配列はまた、元の配列よりも最大５％、若しくは最大１０％、若しくは最大２０％、若しくは最大３０％長くてもよく又は短くてもよい。

【１４８７】

本開示の細胞

本開示はまた、本開示の１つ以上のベクター若しくは本開示の１つ以上の組換えウイルスを含むか、又は本開示の１つ以上のベクター若しくは本開示の１つ以上の組換えウイルスが形質導入された細胞を提供する。

【１４８８】

好適な細胞としては、原核細胞及び真核細胞、例えば、Ｈｅｋ２９３、ＣＨＯ、ＰＥＲ．Ｃ６、又はニワトリ胚線維芽細胞（chicken embryonic fibroblast、ＣＥＦ）細胞などの哺乳類細胞、酵母、真菌、及び細菌（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）が挙げられる。細胞は、例えば研究のため、又はポリペプチド若しくはウイルスを産生するためにインビトロで使用することができ、あるいは細胞は、インビボで使用することができる。いくつかの実施形態では、細胞は、筋肉細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、抗原提示細胞（ＡＰＣ）である。好適な抗原提示細胞としては、樹状細胞、Ｂリンパ球、単球、及びマクロファージが挙げられる。

【１４８９】

本開示のポリヌクレオチド又はベクターでトランスフェクトされた細胞は、典型的には、ＡＴＣＣなどの細胞培養リポジトリを介して得ることができる。ＡＰＣは、白血球フェレーシス及び「フィコール／ハイパック」密度勾配遠心分離（フィコール及び不連続なパーコール密度勾配による段階的遠心分離）を使用して末梢血から得ることができる。ＡＰＣは、既知の方法を用いて単離、培養、及び遺伝子操作することができる。例えば、未成熟及び成熟樹状細胞は、既知の方法を使用して末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell、ＰＢＭＣ）から生成され得る。例示的な方法では、単離したＰＢＭＣを前処理して、免疫磁気技術によってＴ細胞及びＢ細胞を枯渇させる。次いで、リンパ球が枯渇したＰＢＭＣを、ヒト血漿（好ましくは自家血漿）及びＧＭ－ＣＳＦ／ＩＬ－４を補給したＲＰＭＩ培地９中で培養（例えば、約７日間）して樹状細胞を生成する。樹状細胞は、その単球前駆細胞と比較して非接着性である。したがって、約７日目に、更なる処理のために非接着細胞を収集する。ＧＭ－ＣＳＦ及びＩＬ－４の存在下でＰＢＭＣから誘導された樹状細胞は、非接着特性を失い、サイトカイン刺激が培養から除去された場合にマクロファージ細胞運命に戻ることができるという点で、未成熟である。未成熟状態の樹状細胞は、ＭＨＣクラスＩＩ制限経路のネイティブタンパク質抗原のプロセシングにおいて有効である（Ｒｏｍａｎｉ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６９：１１６９，１９８９）。培養樹状細胞の更なる成熟は、必要な成熟因子を含有するマクロファージ馴化培地（conditioned medium、ＣＭ）中で３日間培養することによって達成される。成熟樹状細胞は、提示のために新たなタンパク質を捕捉することはあまりできないが、成長及び分化のための静止Ｔ細胞（ＣＤ４及びＣＤ８の両方）の刺激についてははるかに優れている。成熟樹状細胞は、より多くの運動性細胞質突起の形成などの形態の変化によって、その非接着性によって、以下のマーカー：ＣＤ８３、ＣＤ６８、ＨＬＡ－ＤＲ、若しくはＣＤ８６のうちの少なくとも１つの存在によって、又はＣＤ１１５などのＦｃ受容体の喪失によって、同定することができる（Ｓｔｅｉｎｍａｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：２７１，１９９１に概説されている）。成熟樹状細胞は、ＦＡＣＳｃａｎ及びＦＡＣＳｔａｒなどの典型的な細胞蛍光法並びに細胞選別技術及び装置を使用して回収及び分析することができる。フローサイトメトリーに使用される一次抗体は、成熟樹状細胞の細胞表面抗原に特異的なものであり、市販されている。二次抗体は、ビオチン化されたＩｇ、続いて、ＦＩＴＣ又はＰＥコンジュゲートストレプトアビジンであり得る。本開示のベクター及び組換えウイルスは、トランスフェクション、エレクトロポレーショ

ン、融合、マイクロインジェクション、ウイルスベースの送達、又は細胞ベースの送達を含むがこれらに限定されない、当該技術分野において既知の方法を用いて、ＡＰＣを含む細胞に導入することができる。

【１４９０】

本開示のワクチン及び医薬組成物

本開示はまた、本明細書に開示されるポリヌクレオチドのうちのいずれか、ポリペプチドのうちのいずれか、及びベクターのうちのいずれかを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に開示されるヌクレオチドのうちのいずれかを含むベクターを含み得、ベクターは、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、ＭＶＡ、又は自己複製ＲＮＡ分子から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に開示されるポリペプチド又はネオ抗原のうちのいずれかを発現する組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含み得る。いくつかの実施形態では、組換えウイルスは、Ａｄ２６ウイルス、ＧＡｄ２０ウイルス、又はＭＶＡウイルスであり得る。

【１４９１】

上述の組成物のうちのいずれかは、組成物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含んでいてもよく、又は医薬組成物内に製剤化されてもよい。

【１４９２】

ポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はそれらの断片、あるいははそれらをコードするポリヌクレオチドは、対象に投与するのに好適な任意の既知の送達ビヒクルを利用して対象に送達されてもよい。ポリペプチド、異種ポリペプチド、又はこれらの断片は、使用される送達ビヒクルにかかわらず、対象において免疫原性であることが予想される。ポリヌクレオチドは、ＤＮＡ若しくはＲＮＡ、又はこれらの誘導体であり得る。ＲＮＡは、オリゴヌクレオチドＲＮＡ、ｔＲＮＡ（トランスファーＲＮＡ）、ｓｎＲＮＡ（核内低分子ＲＮＡ）、ｒＲＮＡ（リボソームＲＮＡ）、ｍＲＮＡ（メッセンジャーＲＮＡ）、アンチセンスＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ（低分子干渉ＲＮＡ）、自己複製ＲＮＡ、リボザイム、キメラ配列、又はこれらの群の誘導体の形態であり得る。

【１４９３】

本開示はまた、本開示のポリヌクレオチドを含むワクチンを提供する。

【１４９４】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＤＮＡである。

【１４９５】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＲＮＡである。

【１４９６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡは、ｍＲＮＡである。

【１４９７】

本開示はまた、本開示のベクターを含むワクチンを提供する。

【１４９８】

本開示はまた、本開示のｒＡｄ２６を含むワクチンを提供する。

【１４９９】

本開示はまた、本開示のｒＭＶＡを含むワクチンを提供する。

【１５００】

本開示はまた、本開示のｒＧＡｄを含むワクチンを提供する。

【１５０１】

本開示はまた、本開示のｒＧＡｄ２０を含むワクチンを提供する。

【１５０２】

本開示はまた、本開示のＣｈＡｄ２０を含むワクチンを提供する。

【１５０３】

本開示はまた、本開示の自己複製ＲＮＡ分子を含むワクチンを提供する。

【１５０４】

本開示はまた、本開示の細胞を含むワクチンを提供する。

【１５０５】
ワクチン組成物の調製は周知である。ワクチンは、ワクチン及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含んでいてもよく、又は医薬組成物に製剤化されてもよい。
【１５０６】
「薬学的に許容される」とは、使用される投与量及び濃度で、投与される対象において望ましくない効果も有害な効果も引き起こさず、担体、バッファ、安定剤、又は当業者に周知の他の材料を含む賦形剤を指す。担体又は他の材料の厳密な性質は、投与経路、例えば、筋肉内、皮下、経口、静脈内、皮膚、粘膜内（例えば、腸内）、鼻腔内、又は腹腔内経路に依存し得る。水、石油、動物油又は植物油、鉱油又は合成油などの液体担体が含まれていてよい。生理食塩水、デキストロース若しくは他の糖液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールが含まれていてもよい。例示的なウイルス処方は、アデノウイルス世界標準（Ｈｏｇａｎｓｏｎ ｅｔａｌ，２００２）：２０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ８、２５ｍＭ ＮａＣｌ、２．５％グリセロール；又は２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、２ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、スクロース１０％ｗ／ｖ、ポリソルベート－８０ ０．０２％ｗ／ｖ、又は１０～２５ｍＭクエン酸バッファｐＨ５．９～６．２、４～６％（ｗ／ｗ）ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＢＣＤ）、７０～１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０１８～０．０３５％（ｗ／ｗ）ポリソルベート－８０、及び任意選択的に０．３～０．４５％（ｗ／ｗ）エタノールである。多くの他のバッファを使用することができ、精製された医薬製剤の保管及び医薬投与のための好適な処方の例が知られている。
【１５０７】
アジュバント
ワクチン又は医薬組成物は、１つ以上のアジュバントを含んでいてもよい。そのようなアジュバントの例としては、無機アジュバント（例えば、リン酸アルミニウム又は水酸化アルミニウムなどの無機金属塩）、有機アジュバント（例えば、サポニン又はスクアレン）、油性アジュバント（フロイント完全アジュバント及びフロイント不完全アジュバント）、リポソーム、又は生分解性微小球）、ビロソーム、細菌アジュバント（例えば、モノホスホリル脂質Ａ、又はムラミルペプチド）、合成アジュバント（例えば、非イオン性ブロックコポリマー、ムラミルペプチド類似体、又は合成脂質Ａ）、又は合成ポリヌクレオチドアジュバント（例えば、ポリアルギニン又はポリリジン）が挙げられるが、これらに限定されない。好適なアジュバントとしては、ＱＳ－２１、Ｄｅｔｏｘ－ＰＣ、ＭＰＬ－ＳＥ、ＭｏＧＭ－ＣＳＦ、ＴｉｔｅｒＭａｘ－Ｇ、ＣＲＬ－１００５、ＧＥＲＢＵ、ＴＥＲａｍｉｄｅ、ＰＳＣ９７Ｂ、Ａｄｊｕｍｅｒ、ＰＧ－０２６、ＧＳＫ－Ｉ、ＧｃＭＡＦ、Ｂ－アレチン、ＭＰＣ－０２６、Ａｄｊｕｖａｘ、ＣｐＧ ＯＤＮ、ベータフェクチン、アラム、及びＭＦ５９が挙げられる。使用することができる他のアジュバントとしては、レクチン、成長因子、サイトカイン及びリンホカイン、例えば、αインターフェロン、γインターフェロン、血小板由来成長因子（platelet derived growth factor、ＰＤＧＦ）、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor、ｇＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte macrophage colony stimulating factor、ｇＭＣＳＦ）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor、ＴＮＦ）、上皮成長因子（epidermal growth factor、ＥＧＦ）、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、又はＴＬＲアゴニストが挙げられる。
【１５０８】
「アジュバント」及び「免疫刺激剤」は、本明細書において互換的に使用され、免疫系の刺激を引き起こす１つ以上の物質として定義される。この文脈において、アジュバントは、本明細書に記載のワクチン又はウイルスベクターに対する免疫応答を強化するために使用される。
【１５０９】
本開示による医薬組成物は、特定の実施形態では、本開示のワクチンであり得る。

【１５１０】
同様に、本開示のポリヌクレオチド、異種ポリヌクレオチド、ポリペプチド、及び異種ポリペプチドは、ポリヌクレオチド、異種ポリヌクレオチド、ポリペプチド、及び異種ポリペプチド、並びに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に製剤化してもよい。
【１５１１】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アジュバントを含まない。
【１５１２】
ナノ粒子
いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、ナノ粒子を含んでもよい。本開示のポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はそれらの断片、それらをコードするポリヌクレオチド、又はポリヌクレオチドを含むベクターは、対象に送達するためにナノ粒子に結合又は接触させてもよい。ナノ粒子を使用する、ポリペプチド若しくは異種ポリペプチド、又はそれらの断片、それらをコードするポリヌクレオチド、又はポリヌクレオチドを含むベクターの送達は、ワクチン組成物中にウイルス又はアジュバントを含める必要性を排除し得る。ナノ粒子は、ペプチドに対する免疫応答を有効に誘導するのに役立つ免疫危険シグナルを含有し得る。ナノ粒子は、強固な免疫応答に必要な樹状細胞（dendritic cell、ＤＣ）の活性化及び成熟を誘導し得る。ナノ粒子は、細胞、例えば、抗原提示細胞によるナノ粒子、ひいては、ペプチドの取り込みを改善する非自己成分を含有していてもよい。
【１５１３】
ナノ粒子は、典型的には、直径約１ｎｍ～約１００ｎｍ、例えば約２０ｎｍ～約４０ｎｍである。２０～４０ｎｍの平均直径を有するナノ粒子は、ナノ粒子のサイトゾルへの取り込みを促進し得る（例えば、国際公開第２０１９／１３５０８６号を参照されたい）。例示的なナノ粒子は、ポリマーナノ粒子、無機ナノ粒子、リポソーム、脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle、ＬＮＰ）、免疫刺激複合体（immune stimulating complex、ＩＳＣＯＭ）、ウイルス様粒子（virus-like particle、ＶＬＰ）、又は自己集合タンパク質である。
【１５１４】
ナノ粒子は、リン酸カルシウムナノ粒子、シリコンナノ粒子、又は金ナノ粒子であり得る。ポリマーナノ粒子は、ポリ（ｄ，ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧ）、ポリ（ｄ，ｌ－乳酸－コグリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ｇ－グルタミン酸）（ｇ－ＰＧＡ）mポリ（エチレングリコール）（poly(ethylene glycol)、ＰＥＧ）、若しくはポリスチレンなどの１つ以上の合成ポリマー、又は多糖類、例えば、プルラン、アルギネート、イヌリン、及びキトサンなどの１つ以上の天然ポリマーを含み得る。ポリマーナノ粒子の使用は、ナノ粒子中に含まれ得るポリマーの特性に起因して有利であり得る。例えば、上に列挙した天然ポリマー及び合成ポリマーは、良好な生体適合性及び生分解性、非毒性の性質、並びに／又は所望の形状及びサイズに加工される能力を有し得る。ポリマーナノ粒子はまた、可撓性メッシュサイズ、多価コンジュゲーションのための大きな表面積、高い含水量、及び抗原についての高い負荷容量を含む好ましい特性を有する、ヒドロゲルナノ粒子、親水性三次元ポリマーネットワークを形成することができる。ポリ（Ｌ－乳酸）（ＰＬＡ）、ＰＬＧＡ、ＰＥＧ、及び多糖類などのポリマーは、ヒドロゲルナノ粒子を形成するのに好適である。無機ナノ粒子は、典型的には、強固な構造を有し、抗原がカプセル化されるシェル、又は抗原が共有結合し得るコアを含む。コアは、金（Ａｕ）、銀（Ａｇ）、銅（Ｃｕ）原子、Ａｕ／Ａｇ、Ａｕ／Ｃｕ、Ａｕ／Ａｇ／Ｃｕ、Ａｕ／Ｐｔ、Ａｕ／Ｐｄ、又はＡｕ／Ａｇ／Ｃｕ／Ｐｄ、又はリン酸カルシウム（ＣａＰ）などの１つ以上の原子を含み得る。
【１５１５】
いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、リポソームであり得る。リポソームは、典型的には、生分解性の非毒性リン脂質から形成され、水性コアを有する自己集合リン脂質二重層シェルを含む。リポソームは、単一のリン脂質二重層を含む単層ベシクル、又は水層に

よって分離されているいくつかの同心性リン脂質シェルを含む多層ベシクルであり得る。結果として、リポソームは、リン脂質二重層内の水性コア又は疎水性分子に親水性分子を組み込むように調整され得る。リポソームは、本開示のポリヌクレオチド、又はポリペプチド、又はこれらの断片を、送達のためにコア内にカプセル化し得る。リポソーム及びリポソーム製剤は、標準的な方法に従って調製することができ、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ；Ａｋｉｍａｒｕ，１９９５，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１：１９７－２１０；Ａｌｖｉｎｇ，１９９５，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．１４５：５－３１；Ｓｚｏｋａ，１９８０，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｂｉｏｅｎｇ．９：４６７；米国特許第４，２３５，８７１号、同第４，５０１，７２８号、及び同第４，８３７，０２８号を参照されたい。リポソームは、リポソーム複合体に特定の細胞型を標的とさせるための標的分子を含み得る。標的分子は、血管又は標的組織に見られる細胞の表面上の生体分子（例えば、受容体又はリガンド）の結合パートナー（例えば、リガンド又は受容体）を含み得る。リポソームの電荷は、血液からのリポソームクリアランスにおける重要な決定因子であり、負に帯電したリポソームは、細網内皮系によってより急速に取り込まれ（Ｊｕｌｉａｎｏ，１９７５，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．６３：６５１）、したがって、血流中でより短い半減期を有する。ホスファチジルエタノールアミン誘導体が組み込まれると、リポソームの凝集を防止することにより循環時間が延長される。例えば、Ｎ－（ω－カルボキシ）アシルアミドホスファチジルエタノールアミンをＬ－α－ジステアロイルホスファチジルコリンの大きな単層ベシクルに組み込むと、ｉｎ ｖｉｖｏにおけるリポソーム循環寿命が劇的に増加する（例えば、Ａｈｌ，１９９７，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ １３２９：３７０－３８２）。典型的には、リポソームは、約５～１５モルパーセントの負に帯電したリン脂質、例えば、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、又はホスファチジルイノシトールを用いて調製される。また、ホスファチジルグリセロールなどの負に帯電したリン脂質の添加は、自発的なリポソーム凝集を防止する機能を有し、したがって、小ぶりのリポソーム凝集体形成のリスクが最小限に抑えられる。少なくとも約５０モルパーセントの濃度のスフィンゴミエリン又は飽和中性リン脂質及び５～１５モルパーセントのモノシアリルガングリオシドなどの膜硬化剤はまた、望ましくは、剛性などのリポソーム特性を付与し得る（例えば、米国特許第４，８３７，０２８号を参照されたい）。加えて、リポソーム懸濁液は、保管時に脂質を遊離ラジカル及び脂質過酸化的損傷から保護する脂質保護剤を含んでいてよい。α－トコフェロールなどの親油性フリーラジカルクエンチャー及びフェリオキシアニンなどの水溶性鉄特異的キレート剤が好ましい。

【１５１６】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、不均一なサイズの多層膜小胞を含み得る。例えば、ベシクル形成脂質を好適な有機溶媒又は溶媒系に溶解させ、真空下又は不活性ガス下で乾燥させて、薄い脂質膜を形成することができる。必要に応じて、膜を三級ブタノールなどの好適な溶媒に再溶解させ、次いで凍結乾燥して、より容易に水和する粉末状の形態であるより均質な脂質混合物を形成することができる。この膜を、ポリペプチド又はポリヌクレオチドの水溶液で被覆し、典型的には撹拌しながら１５～６０分間にわたって水和させる。

【１５１７】

得られた多層ベシクルのサイズ分布は、より激しい撹拌条件下で脂質を水和させることによって、又はデオキシコール酸塩などの可溶化洗剤を添加することによって、より小さいサイズにシフトさせることができる。水和培地は、最終的なリポソーム懸濁液中のリポソームの内部容積において望ましい濃度の核酸を含み得る。多層ベシクルを形成するために使用することができる好適な脂質としては、ＤＯＴＭＡ

ＤＯＧＳ又はＴｒａｎｓｆｅｃｔａｉｎ（商標）、ＤＮＥＲＩＥ又はＤＯＲＩＥ、ＤＣ－ＣＨＯＬ、ＤＯＴＡＰ（商標）、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（商標）及びグリセロ脂質化合物が挙げられる。

【１５１８】
いくつかの実施形態で、ナノ粒子は、免疫刺激複合体（ＩＳＣＯＭ）であり得る。ＩＳＣＯＭは、典型的にはコロイド状サポニン含有ミセルから形成される、かご様粒子である。ＩＳＣＯＭは、コレステロール、リン脂質（ホスファチジルエタノールアミン又はホスファチジルコリンなど）、及びサポニン（ｔｒｅｅ　Ｑｕｉｌｌａｉａ　ｓａｐｏｎａｒｉａ製のＱｕｉｌ　Ａなど）を含み得る。
【１５１９】
いくつかの実施形態で、ナノ粒子は、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）であり得る。ＶＬＰは、生体適合性カプシドタンパク質の自己集合によって形成される、感染性核酸を有しない自己集合性ナノ粒子である。ＶＬＰの直径は、典型的には約２０～約ｌ５０ｎｍ、例えば、約２０～約４０ｎｍ、約３０～約ｌ４０ｎｍ、約４０～約ｌ３０ｎｍ、約５０～約ｌ２０ｎｍ、約６０～約１１０ｎｍ、約７０～約１００ｎｍ、又は約８０～約９０ｎｍである。ＶＬＰは、有利には、免疫系との相互作用のために天然に最適化されている、進化したウイルス構造の力を利用する。天然に最適化されたナノ粒子サイズ及び反復構造秩序とは、アジュバントの非存在下であってもＶＬＰが強力な免疫応答を誘導することを意味する。
【１５２０】
カプセル化された自己複製ＲＮＡ分子
自己複製ＲＮＡ分子及び／又はそれを含む組成物はまた、これらに限定されないが、リン酸カルシウム、ポリマーなどのポリマー、脂質、及び／又は他の生分解性薬剤の組み合わせを使用して、ナノ粒子として製剤化することができる。構成成分は、本開示の分子及び／又は組成物の送達を向上させることができるように、コアシェル、ハイブリッド、及び／又は多層構造で組み合わせて、ナノ粒子の微調整を可能にすることができる。
【１５２１】
開示された自己複製ＲＮＡ分子及び／又は本開示のポリペプチドのうちのいずれかをコードする自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物は、１つ以上のリポソーム、リポプレックス、及び／又は脂質ナノ粒子を使用してカプセル化され得る。リポソームは、主に脂質二重層からなり得、ポリヌクレオチド及び自己複製ＲＮＡ分子の投与のための送達ビヒクルとして使用され得る、人工的に調製された小胞である。リポソームは、これに限定されないが、直径数百ナノメートルであり得る多層膜小胞（multilamellar vesicle、ＭＬＶ）などの異なるサイズのものであり得、狭い水性区画によって分離された一連の同心二層、直径５０ｎｍ未満であり得る小さな単細胞小胞（small unicellular vesicle、ＳＵＶ）、及び直径５０ｎｍ～５００ｎｍであり得る大きな単層小胞（large unilamellar vesicle、ＬＵＶ）を含有し得る。リポソーム設計には、不健康な組織へのリポソームの付着を改善するため、又は限定されないが、エンドサイトーシスなどの事象を活性化するために、オプソニン又はリガンドが含まれ得るが、これらに限定されない。リポソームは、本明細書に開示されるポリヌクレオチド及び自己複製ＲＮＡ分子の送達を改善するために、低ｐＨ又は高ｐＨを含有し得る。
【１５２２】
リポソームの形成は、これらに限定されない、封入される医薬製剤及びリポソーム成分、脂質小胞が分散される媒質の性質、封入される物質の有効濃度及びその潜在的毒性などの物理化学的特徴、小胞の適用及び／又は送達に関与する任意の追加プロセス、意図する用途に対する小胞の最適化サイズ、多分散性及び保存期間、並びに安全かつ効率的なリポソーム製品のバッチ間の再現性及び大規模生産の可能性に依存し得る。
【１５２３】
いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、リポソーム、リポプレックス、脂質ナノ粒子、又はこれらの組み合わせにカプセル化、結合、又は吸着され、好ましくは、自己複製ＲＮＡ分子は、脂質ナノ粒子中にカプセル化される。
【１５２４】
いくつかの実施形態では、本開示のポリペプチドのうちのいずれかをコードする自己複

製ＲＮＡ分子は、粒子の脂質部分内に完全にカプセル化され得、それによってＲＮＡをヌクレアーゼ分解から保護する。「完全にカプセル化される」とは、血清又は遊離ＲＮＡを著しく分解するヌクレアーゼアッセイに曝露した後、ＲＮＡが著しく分解されないことを意味する。完全にカプセル化されると、通常、遊離核酸を１００％分解する処理で、好ましくは粒子中の核酸の２５％未満、より好ましくは１０％未満、最も好ましくは粒子中の核酸の５％未満が分解される。「完全にカプセル化される」とはまた、ｉｎ　ｖｉｖｏ投与の際に、核酸－脂質粒子が、それらの構成成分部分に急速に分解されないことを意味する。

【１５２５】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子及び／又はそれを含む本開示の組成物は、機能化脂質二層間に架橋を有し得る脂質小胞中に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡ分子及び／又は組成物は、脂質－ポリカチオン複合体中に製剤化することができる。脂質－ポリカチオン複合体の形成は、当該技術分野で既知の方法によって達成することができる。非限定的な例として、ポリカチオンは、ポリリジン、ポリオルニチン及び／又はポリアルギニン並びにカチオン性ペプチドなどの、カチオン性ペプチド又はポリペプチドを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される自己複製ＲＮＡ分子及び／又は組成物は、これらに限定されないが、コレステロール又はジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（dioleoyl phosphatidylethanolamine、ＤＯＰＥ）などの中性脂質を更に含み得る、脂質－ポリカチオン複合体中に製剤化され得る。脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質成分の選択、カチオン性脂質飽和度、ＰＥＧ化の性質、全ての成分の比率、及びサイズなどの生物物理学的パラメータによって影響され得るが、これらに限定されない。

【１５２６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される自己複製ＲＮＡ分子は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にカプセル化される。脂質ナノ粒子は、通常、４つの異なる脂質－イオン化可能な脂質、中性ヘルパー脂質、コレステロール、及び拡散性ポリエチレングリコール（polyethylene glycol、ＰＥＧ）脂質を含む。ＬＮＰは、リポソームと類似しているが、わずかに異なる機能及び組成を有する。ＬＮＰは、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、及びｓＲＮＡなどのポリヌクレオチドをカプセル化するように設計される。従来のリポソームは、１つ以上の脂質二重層によって取り囲まれた水性コアを含有する。ＬＮＰは、非水性コア内にポリヌクレオチドをカプセル化するミセル様構造を想定し得る。ＬＮＰは、典型的には、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、及び粒子の凝集を防止する脂質（例えば、ＰＥＧ－脂質コンジュゲート）を含有する。静脈内（intravenous、ｉ．ｅ．）注射後に長期にわたる循環寿命を呈し、遠位部位（すなわち、投与部位から物理的に離れている部位）に蓄積するので、ＬＮＰは全身用途に有用である。ＬＮＰは、約５０ｎｍ～約１５０ｎｍ、例えば、約６０ｎｍ～約１３０ｎｍ、又は約７０ｎｍ～約１１０ｎｍ、又は約７０ｎｍ～約９０ｎｍの平均直径を有し得、実質的に非毒性である。ポリヌクレオチドがロードされたＬＮＰの調製は、例えば、米国特許第５，９７６，５６７号、同第５，９８１，５０１号、同第６，５３４，４８４号、同第６，５８６，４１０号、同第６，８１５，４３２号、及び国際公開第９６／４０９６４号に開示されている。ポリヌクレオチド含有ＬＮＰは、例えば、国際公開第２０１９／１９１７８０号に記載されている。

【１５２７】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質（例えば、本明細書に記載の１つ以上のカチオン性脂質又はその塩）、リン脂質、及び粒子の凝集を阻害するコンジュゲート化脂質（例えば、１つ以上のＰＥＧ－脂質コンジュゲート）を含む。脂質粒子はまた、コレステロールを含み得る。脂質粒子は、１つ以上のポリペプチドをコードする、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の自己複製ＲＮＡ分子をカプセル化し得る。

【１５２８】

いくつかの実施形態では、ポリカチオン性組成物を含むＬＮＰ製剤は、ｉｎ　ｖｉｖｏ

及び／又はｅｘ　ｖｉｔｒｏで本明細書に記載の自己複製ＲＮＡ分子の送達に使用することができる。本開示は、カチオン性脂質を含むＬＮＰ製剤を更に提供する。

【１５２９】

「カチオン性脂質」及び「アミノ脂質」という用語は、１、２、３、又はそれ以上の脂肪酸又は脂肪アルキル鎖、及びｐＨ調整可能なアミノ先頭基（例えば、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ先頭基）を有する、それらの脂質並びにその塩を含むように、互換的に使用される。カチオン性脂質は、通常、カチオン性脂質のｐＫａ未満のｐＨでプロトン化（すなわち、正に帯電）され、ｐＫａ超のｐＨで実質的に中性である。カチオン性脂質はまた、滴定可能なカチオン性脂質とも呼ばれ得る。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、プロトン化可能な三級アミン（例えば、ｐＨ滴定可能な）先頭基と、各アルキル鎖が独立して０～３個（例えば、０、１、２、又は３個）の二重結合を有するＣ１８アルキル鎖と、先頭基とアルキル鎖との間のエーテル、エステル又はケタール結合と、を含む。そのようなカチオン性脂質には、ＤＳＤＭＡ、ＤＯＤＭＡ、ＤＬｉｎＤＭＡ、ＤＬｅｎＤＭＡ、γ－ＤＬｅｎＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ２－ＤＭＡ（ＤＬｉｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ、ＸＴＣ２、及びＣ２Ｋとしても知られる）、ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ３－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ４－ＤＭＡ、ＤＬｅｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ、ｙ－ＤＬｅｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｍ－Ｃ２－ＤＭＡ（ＭＣ２としても知られる）、ＤＬｉｎ－Ｍ－Ｃ３－ＤＭＡ（ＭＣ３としても知られる）、及び（ＤＬｉｎ－ＭＰ－ＤＭＡ）（１－Ｂ１　１としても知られる）が含まれるが、これらに限定されない。

【１５３０】

本開示はまた、カチオン性脂質がプロトン化可能な三級アミンを含む、カプセル化された自己複製ＲＮＡ分子を提供する。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、ジ（（Ｚ）－ノン－２－エン－１－イル）８，８’－（（（（２－（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）アザンジイル）ジオクタノエートである。

【１５３１】

いくつかの実施形態では、カチオン性脂質化合物は、相対的に非細胞毒性である。カチオン性脂質化合物は、生体適合性及び生分解性であり得る。カチオン性脂質は、約５．５～約７．５の範囲、より好ましくは約６．０～約７．０の範囲のｐＫａを有し得る。

【１５３２】

本明細書に記載のカチオン性脂質化合物は、いくつかの理由のための薬物送達にとって特に魅力的である。それらの理由は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、他のポリヌクレオチド及び他の負に帯電した物質と相互作用するため、ｐＨの緩衝化のため、エンド－オスモライシスを生じさせるため、送達される自己複製ＲＮＡ分子の保護のためのアミノ基を包含している、市販の出発材料から合成され得る、及び／又はｐＨ応答性があり、所望のｐＫａで設計することができる、である。

【１５３３】

カチオン性脂質を、急速に排除される脂質ナノ粒子（rapidly eliminated lipid nanoparticle、ｒｅＬＮＰ）として知られている生分解性カチオン性脂質と置き換えることによって、脂質ナノ粒子製剤を改善することができる。これらに限定されないが、ＤＬｉｎＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、及びＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡなどのイオン化可能なカチオン性脂質は、経時的に血漿及び組織に蓄積され、潜在的な毒性源であり得ることが示されている。急速に排除される脂質の迅速な代謝は、ラットの１ｍｇ／ｋｇ投与から１０ｍｇ／ｋｇ投与まで、脂質ナノ粒子の忍容性及び治療指数を１桁改善することができる。酵素分解されたエステル結合を含めることにより、ｒｅＬＮＰ製剤の活性を維持したまま、カチオン性成分の分解及び代謝プロファイルを改善することができる。エステル結合は、脂質鎖内に内部配置されるか、又は脂質鎖の末端に末端配置されることができる。内部エステル結合は、脂質鎖中の任意の炭素を置き換えることができる。

【１５３４】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、ポリアミドアミン、樹状ポリリジン、ポリエチレンイリニン、又はポリプロピレンｈ－９、ポリリジン、キトサン、ＤＮＡ－

ゼラチンの粗大化剤若しくはＤＥＡＥデキストラン、デンドリマー、又はポリエチレンイミン（polyethylenimine、ＰＥＩ）などのカチオン性分子に包装又はカプセル化され得る。

【１５３５】

いくつかの実施形態では、脂質粒子は、脂質コンジュゲートを含み得る。コンジュゲート化脂質は、粒子の凝集を防止するという点で有用である。好適なコンジュゲート化脂質には、ＰＥＧ－脂質コンジュゲート、カチオン性ポリマー－脂質コンジュゲート、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【１５３６】

ＰＥＧは、２つの末端ヒドロキシル基を有するエチレンＰＥＧ反復単位の直鎖水溶性ポリマーである。ＰＥＧは、それらの分子量によって分類され、以下のモノメトキシポリエチレングリコール（ＭｅＰＥＧ－ＯＨ）、モノメトキシポリエチレングリコール－スクシナート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ）、モノメトキシポリエチレングリコール－スクシンイミジルスクシナート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－アミン（ＭｅＰＥＧ－ＮＨ２）、モノメトキシポリエチレングリコール－トレシラート（ＭｅＰＥＧ－ＴＲＥＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－イミダゾリル－カルボニル（ＭｅＰＥＧ－ＩＭ）、及び末端メトキシ基の代わりに末端水酸基を含有するような化合物（例えば、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ、ＨＯ－ＰＥＧ－ＮＨ２）を含む。

【１５３７】

本明細書に記載のＰＥＧ－脂質コンジュゲートのＰＥＧ部分は、５５０ダルトン～１０，０００ダルトンの範囲の平均分子量を含み得る。ＰＥＧ－脂質の例としては、ジアルキルオキシプロピルに結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＡ）、ジアシルグリセロールに結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＧ）、ホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質に結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＰＥ）、セラミドにコンジュゲートしたＰＥＧ、コレステロールにコンジュゲートしたＰＥＧ、又はそれらの誘導体、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＰＥＧコンジュゲート化脂質は、ＤＭＧ－ＰＥＧ－２０００である。

【１５３８】

自己複製ＲＮＡ分子はまた、非カチオン性脂質を含む粒子中に製剤化することができる。好適な非カチオン性脂質としては、例えば、安定した複合体を生成することができる、中性非荷電性、双性イオン性、又はアニオン性脂質が挙げられる。非カチオン性脂質の非限定的な例としては、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン（egg sphingomyelin、ＥＳＭ）、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、ジセチルホスフェート、ジステアロイルホスファチジルコリン（distearoylphosphatidylcholine、ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（dioleoylphosphatidylcholine、ＤＯＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（dipalmitoylphosphatidylcholine、ＤＰＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（dioleoylphosphatidylglycerol、ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（dipalmitoylphosphatidylglycerol、ＤＰＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（dioleoylphosphatidylethanolamine、ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルコリン（palmitoyloleoyl-phosphatidylcholine、ＰＯＰＣ）、パルミトイルオ－レオイル－ホスファチジルエタノールアミン（palmitoylo-leoyl-phosphatidylethanolamine、ＰＯＰＥ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルグリセロール（palmitoyloleyol-phosphatidylglycerol、ＰＯＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－ｌ－カルボキシレート（ＤＯＰＥ－ｍａｌ）、ホスファチジルエタノールアミン　ホスファチジルエタノールアミン　ホスファチジルエタノールアミン　ホスファチジルエタノールアミン、ホス

ファチジルエタノールアミン、ホスファチジルエタノールアミンジパルミトイル－ジミリストイル－ジステアロイル－モノメチル－ジメチル－ジエライドイル－ステアロイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、リゾホスファチジルコリン、ジリノレイルホスファチジルコリン、及びそれらの混合物などのリン脂質が挙げられる。他のジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミンリン脂質も使用することができる。これらの脂質中のアシル基は、好ましくは、Ｃ１０～Ｃ２４炭素鎖を有する脂肪酸、例えば、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、又はオレオイルに由来するアシル基である。

【１５３９】

非カチオン性脂質の追加の例としては、コレステロール及びその誘導体などのステロールが挙げられる。コレステロール誘導体の非限定的な例としては、５ａ－コレスタノール、５ａ－コプロスタノール、コレステリル－（２’－ヒドロキシ）－エチルエーテル、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテル、及び６－ケトコレスタノールなどの極性類似体；５ａ－コレスタン、コレステノン、５ａ－コレスタノン、５ａ－コレスタノン、及びコレステリルデカノエートなどの非極性類似体；並びにそれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、コレステロール誘導体は、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテルなどの極性類似体である。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ＤＳＰＣである。いくつかの実施形態では、脂質粒子中に存在する非カチオン性脂質は、１つ以上のリン脂質、及びコレステロール若しくはその誘導体の混合物を含むか、又はそれからなる。脂質粒子が、リン脂質、及びコレステロール又はその誘導体の混合物を含有するいくつかの実施形態では、混合物は、粒子中に存在する全脂質の最大４０モル％、４５モル％、５０モル％、５５モル％、又は６０モル％を含み得る。

【１５４０】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、３０～７０％のカチオン性脂質化合物、０～６０％のコレステロール、０～３０％のリン脂質、及び１～１０％のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含み得る。

【１５４１】

いくつかの実施形態では、カチオン性脂質、双性イオン脂質、コレステロール、及びコンジュゲート化脂質は、それぞれ、脂質ナノ粒子中に５０：７：４０：３のモル比で組み合わされる。

【１５４２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＬＮＰ製剤は、透過性エンハンサー分子を更に含むことができる。

【１５４３】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子製剤は、炭水化物担体及び自己複製ＲＮＡ分子を含む、炭水化物ナノ粒子であり得る。非限定的な例として、炭水化物担体は、無水変性フィトグリコーゲン又はグリコーゲン型材料、フィトグリコーゲンオクテニルスクシナート、フィトグリコーゲンβ－デキストリン、及び無水変性フィトグリコーゲンβ－デキストリンを含むことができるが、これらに限定されない。

【１５４４】

キット

本開示はまた、本開示の１つ以上の組成物、１つ以上のポリヌクレオチド、１つ以上のポリペプチド、又は１つ以上のベクターを含む、キットを提供する。本開示はまた、本開示の１つ以上の組換えウイルスを含むキットを提供する。キットは、本明細書に記載の方法の実施を容易にするために使用することができる。いくつかの実施形態では、キットは、脂質ベースの製剤又はウイルスパッケージング材料などの、本開示のワクチンの細胞への進入を容易にするための試薬を更に含む。

【１５４５】

いくつかの実施形態では、キットは、本開示のポリヌクレオチドのいずれかを含む、１つ以上のＡｄ２６ベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示のポリヌ

クレオチドのいずれかを含む、１つ以上のＭＶＡベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示のポリヌクレオチドのいずれかを含む、１つ以上のＧＡｄ２０ベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示のポリヌクレオチドのいずれかを含む、１つ以上の自己複製ＲＮＡ分子を含む。

【１５４６】

いくつかの実施形態では、キットは、本開示のＡｄ２６ベクター、及び本開示のＭＶＡベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示のＧＡｄ２０ベクター、及び本開示のＭＶＡベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示のＡｄ２６ベクター、及び本開示のＧａｄ２０ベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の自己複製ＲＮＡ分子、及び本開示のＧａｄ２０ベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の自己複製ＲＮＡ分子、及び本開示のＭＶＡベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の自己複製ＲＮＡ分子、及び本開示のＡｄ２６ベクターを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の１つ以上のポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の１つ以上のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、キットは、本開示の１つ以上の細胞を含む。

【１５４７】

いくつかの実施形態では、キットは、

Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡに由来する組換えウイルス、又は異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む第１のワクチンであって、異種ポリペプチドが、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第１のワクチンと、

Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡに由来する組換えウイルス、又は異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む第２のワクチンであって、異種ポリペプチドが、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、

１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第２のワクチンと、を含む。

【１５４８】

いくつかの実施形態では、キットは、

ＡｄＣＯＮ２６、ＧＡｄＣＯＮ２０、若しくはＭＶＡに由来する組換えウイルス、又は異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む第１のワクチンであって、異種ポリペプチドが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第１のワクチンと、

ＡｄＣＯＮ２６、Ｇａｄ２０、若しくはＭＶＡに由来する組換えウイルス、又は異種ポリペプチドをコードする異種ポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む第２のワクチンであって、異種ポリペプチドが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択される２つ以上のポリペプチドを含む、第２のワクチンと、を含む。

【１５４９】

他の分子

多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体

本開示はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原及びＨＬＡを含むタンパク質複合体を提供する。本開示はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原の断片及びＨＬＡを含むタンパク質複合体を提供す

る。本開示はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原のバリアント及びＨＬＡを含むタンパク質複合体を提供する。本開示はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原の断片のバリアント及びＨＬＡを含むタンパク質複合体を提供する。

【１５５０】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫ネオ抗原は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５　４０７、及び４２１、並びにそれらの断片からなる群から選択されるポリペプチド配列を含む。

【１５５１】

いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、クラスＩ　ＨＬＡである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、クラスＩＩ　ＨＬＡである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ａである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ｂである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ｃである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－ＤＰである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－ＤＱである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－ＤＲである。いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１、Ａ＊０２：０１、Ａ＊０３：０１、Ａ＊２４：０２、Ｂ＊０７：０２、又はＢ＊０８：０１である。

【１５５２】

多発性骨髄腫ネオ抗原とＨＬＡとの複合体は、例えば、インビトロ又はインビボで同種Ｔ細胞を単離するために使用することができる。多発性骨髄腫ネオ抗原とＨＬＡとの複合体はまた、検出可能な標識にコンジュゲートさせ、同種ＴＣＲ又は同種ＴＣＲを発現しているＴ細胞を検出、可視化、又は単離するための検出剤として使用してもよい。多発性骨髄腫ネオ抗原とＨＬＡとの複合体はまた、細胞傷害性剤にコンジュゲートさせ、同種ＴＣＲを発現する細胞を枯渇させるか又は数を減少させるために使用してもよい。複合体は、そのネイティブな構成であってもよく、又は代替的に、多発性骨髄腫ネオ抗原及び／又はＨＬＡを遺伝子操作してもよい。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質複合体は、検出剤又は細胞傷害性剤とコンジュゲートしている。

【１５５３】

遺伝子操作の概念は、例えば、切断可能であり得る共有結合性リンカーを使用することによって、ペプチドをＨＬＡに共有結合させることを含む。多発性骨髄腫ネオ抗原及びＨＬＡ複合体は、単量体であっても多量体であり得る。多発性骨髄腫ネオ抗原及びＨＬＡ複合体は、毒素又は検出剤にカップリングさせてもよい。様々な遺伝子操作の概念は、複合体を共有結合性多発性骨髄腫ネオ抗原β２－α２－α１－β１鎖として、又は多発性骨髄

腫ネオ抗原－β鎖を、例えば可溶性複合体として発現させることを含む。少なくとも１５アミノ酸長であるリンカーを、多発性骨髄腫ネオ抗原とＨＬＡとの間で使用することができる。代替的に、複合体は、共有結合した多発性骨髄腫ネオ抗原単鎖β１－α１として発現させてもよい。多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原がα鎖のＮ末端に共有結合している完全長ＨＬＡαβ鎖として発現させてもよく、又は代替的に多発性骨髄腫ネオ抗原は、非共有結合性相互作用を介してαβ鎖と会合する。様々な発現フォーマットが、米国特許第５９７６５５１号、同第５７３４０２３号、同第５８２０８６６号、同第７１４１６５６（Ｂ２）号、同第６２７０７７２（Ｂ１）号、及び同第７０７４９０５（Ｂ２）号に開示されている。加えて、ＨＬＡは、米国特許第８３７７４４７（Ｂ２）号及び同第８８２８３７９（Ｂ２）号に記載のとおり、α１鎖が変異しているか、又はα２及びβ２ドメインを介したジスルフィド結合を介して安定化されている単鎖構築物として発現させてもよい。多発性骨髄腫ネオ抗原又はその断片は、米国特許第９０７９９４１（Ｂ２）号に記載のとおり、感光性又は過ヨウ素酸感受性の切断可能なリンカーを介して、ＨＬＡにカップリングし得る。多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体は、多量体フォーマットに遺伝子操作されてもよい。米国特許第７０７４９０４（Ｂ２）号に記載のとおり、２つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体の架橋を促進するために、ＨＬＡのα又はβ鎖のＣ末端に反応性側鎖を組み込むことによって、多量体フォーマットを生成することができる。代替的に、米国特許第５６３５３６号に記載のとおり、ビオチン化認識配列ＢｉｒＡを、後でビオチン化されるＨＬＡのα又はβ鎖のＣ末端に組み込んでもよく、アビジン／ストレプトアビジンに結合することよって多量体が形成される。多量体多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体は、米国特許第６１９７３０２（Ｂ１）号、同第６２６８４１１（Ｂ１）号、米国特許出願公開第２０１５／０３２９６１７（Ａ１）号、欧州特許第１６７０８２３（Ｂ１）号、同第１８８２７００（Ｂ１）号、同第２０６１８０７（Ｂ１）号、米国特許出願公開第２０１２／００９３９３４（Ａ１）号、同第２０１３／０２８９２５３（Ａ１）号、同第２０１７／００９５５４４（Ａ１）号、同第２０１７／０００３２８８（Ａ１）号、及び国際公開第２０１７／０１５０６４（Ａ１）号に記載のとおり、Ｆｃ融合を利用し、デキストラン担体中の多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体をカップリングし、コイルドコイルドメインを介してオリゴマー化し、追加のビオチン化ペプチドを利用するか、又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体をナノ粒子若しくはキレート担体にコンジュゲートして、更に生成され得る。

【１５５４】

ヒト白血球抗原（human leucocyte antigen、ＨＬＡ）及び配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３

９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１のアミノ酸配列、又はそれらの断片を含む本開示のポリペプチドを含む、タンパク質複合体を提供する。

【１５５５】

いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、クラスＩ又はクラスＩＩを含み得る。

【１５５６】

いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、又はＨＬＡ－Ｃを含み得る。

【１５５７】

いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＱ、又はＨＬＡ－ＤＲを含み得る。

【１５５８】

いくつかの実施形態では、ＨＬＡは、クラスＩ対立遺伝子ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１、Ａ＊０２：０１、Ａ＊０３：０１、Ａ＊２４：０２、Ｂ＊０７：０２、又はＢ＊０８：０１を含み得る。

【１５５９】

タンパク質性分子

本開示はまた、本開示のポリペプチド、又はＨＬＡとポリペプチドの複合体に特異的に結合する、単離されたタンパク質性分子を提供する。

【１５６０】

いくつかの実施形態で、タンパク質性分子は、抗体、選択的スカフォールド、キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor、ＣＡＲ）、又はＴ細胞受容体（T cell receptor、ＴＣＲ）である。

【１５６１】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、又は４２１のポリペプチドに結合するタンパク質性分子を提供する。タンパク質性分子は、ネオ抗原がそのバリアントである野生型タンパク質とごくわずかな結合を有する。

【１５６２】

本開示はまた、多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に結合するタンパク質性分子を提供し、多発性骨髄腫ネオ抗原は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、

４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０７、若しくは４２１、又はそれらの断片のポリペプチドを含む。

【１５６３】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、抗体の抗原結合断片である。

【１５６４】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、多重特異的分子である。いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、二重特異的分子である。いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、三重特異的分子である。いくつかの実施形態では、多重特異的分子は、２つ以上の異なる多発性骨髄腫ネオ抗原に結合する。いくつかの実施形態では、多重特異的分子は、多発性骨髄腫ネオ抗原及びＴ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体に結合する。いくつかの実施形態では、多重特異的分子は、２つ以上の異なる多発性骨髄腫ネオ抗原及びＴ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体に結合する。

【１５６５】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、抗体である。

【１５６６】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、多重特異的抗体である。いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、二重特異的抗体である。いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、三重特異的抗体である。いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、Ｔ細胞リダイレクティング分子である。

【１５６７】

本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原がタンパク質の細胞外ドメインの一部である場合、多発性骨髄腫ネオ抗原は、腫瘍細胞上の多発性骨髄腫ネオ抗原に選択的に結合する抗原結合ドメインを利用して、Ｔ細胞を腫瘍に動員するか、又はＣＡＲ－Ｔ及び他の細胞療法に腫瘍を標的とさせるための腫瘍関連抗原として使用することができる。

【１５６８】

多発性骨髄腫ネオ抗原が細胞内ドメインの一部である場合、細胞傷害性剤又は治療剤にコンジュゲートした細胞内区画に送達される能力を有する抗原結合ドメインを治療薬として使用することができる。代替的に、多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に結合する同種ＴＣＲを発現するように遺伝子操作された細胞を治療薬として使用してもよい。

【１５６９】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、選択的スカフォールドである。

【１５７０】

いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【１５７１】
いくつかの実施形態では、タンパク質性分子は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）である。
【１５７２】
本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体へのタンパク質性分子の結合は、任意の好適な方法を使用して実験的に判定され得る。このような方法では、ＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６、Ｂｉａｃｏｒｅ３０００、若しくはＫｉｎＥｘＡ装置、ＥＬＩＳＡ、又は当業者に公知の競合的結合アッセイを利用することができる。測定される結合は、異なる条件（例えば、オスモル濃度、ｐＨ）下で測定した場合に異なり得る。したがって、親和性及びその他の結合パラメータ（例えば、K_D、Ｋｏｎ、Ｋｏｆｆ）の測定は、典型的には、標準的な条件、及び例えば本明細書に記載のバッファなどの標準化バッファを用いて行われる。例えばＢｉａｃｏｒｅ３０００又はＰｒｏｔｅＯｎを用いた親和性測定での内部誤差（標準偏差（standard deviation、ＳＤ）として測定されるもの）は通常、典型的な検出範囲内で測定した場合、５～３３％の範囲内であり得ることが当業者には分かるであろう。「ごくわずかな」とは、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原へのタンパク質性分子の測定された結合と比較して、１００倍未満である結合を指す。本開示のタンパク質性分子は、多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体を発現している細胞を殺傷するタンパク質性分子の能力など、既知の方法及び本明細書に記載されているものを使用して、その活性及び機能を更に特性評価することができる。
【１５７３】
抗体及び抗原結合ドメイン
多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗体及び抗原結合ドメインは、既知の方法を使用して生成され得る。このような抗体は、任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）、又はサブクラスの免疫グロブリン分子を含み得る。
【１５７４】
例えば、Ｋｏｈｌｅｒ　ａｎｄ　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５，１９７５のハイブリドーマ法を使用してモノクローナル抗体を生成することができる。ハイブリドーマ法では、マウス又は他の宿主動物、例えばハムスター、ラット、若しくはサルを、１つ又は２つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体で免疫した後、標準的な方法を使用して免疫させた動物からの脾臓細胞を骨髄腫細胞と融合させて、ハイブリドーマ細胞を形成する（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，１９８６））。単一の不死化したハイブリドーマ細胞から発生したコロニーを、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原に対する結合特異性及び親和性などの所望の特性を有する抗体の生成についてスクリーニングする。
【１５７５】
様々な宿主動物を使用して、抗体を生成することができる。例えば、Ｂａｌｂ／ｃマウス、ラット、又はニワトリを使用して、ＶＨ／ＶＬ対を含有する抗体を生成することができ、ラマ及びアルパカを使用して、標準的な免疫化プロトコルを用いて重鎖のみ（ＶＨＨ）抗体を生成することができる。非ヒト動物において作製された抗体を、よりヒトに近い配列を生成するための様々な技術を使用してヒト化してもよい。
【１５７６】
ヒト受容体フレームワークの選択を含む代表的なヒト化技術は既知であり、ＣＤＲ移植（米国特許第５，２２５，５３９号）、ＳＤＲ移植（米国特許第６，８１８，７４９号）、リサーフェシング（Ｐａｄｌａｎ，（１９９１）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２８：４８９－４９９）、特異性決定残基リサーフェシング（米国特許出願公開第２０１０／０２６１６２０号）、ヒトフレームワーク適合（米国特許第８，７４８，３５６号）及び超ヒト化（米国特許第７，７０９，２２６号）が挙げられる。これらの方法では、親フレームワ

ークに対する全体的な相同性に基づいて、ＣＤＲの長さの類似性若しくはカノニカル構造の同一性に基づいて、又はこれらの任意の組み合わせで選択され得るヒトフレームワークに親抗体のＣＤＲを移植する。

【１５７７】

ヒト化抗体は、国際公開第１０９０／００７８６１号及び同第１９９２／２２６５３号に記載されているものなどの技術によって、結合親和性を保存するように変化させたフレームワーク支持残基を組み込むことによって（復帰変異）、又は任意のＣＤＲに変異を導入して、例えば抗体の親和性を改善することによって、所望の抗原に対するその選択性又は親和性を改善するように更に最適化させてもよい。

【１５７８】

ゲノム中にヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）遺伝子座を有するマウス又はラットなどのトランスジェニック動物を使用して、多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体の多発性骨髄腫ネオ抗原に対するヒト抗体を生成することができ、これは、例えば、以下に記載されている：米国特許第６，１５０，５８４号、国際公開第９９／４５９６２号、同第２００２／０６６６３０号、同第２００２／４３４７８号、同第２００２／０４３４７８号、及び同第１９９０／０４０３６号、Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ（１９９４）Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－９、Ｇｒｅｅｎ ｅｔ ａｌ（１９９４）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．７：１３－２１、Ｇｒｅｅｎ＆Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ（１９９８）Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８：４８３－９５、Ｌｏｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｈｕｓｚａｒ（１９９５）Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３：６５－９３、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２１：１３２３－１３２６、Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １４：８４５－８５１、Ｍｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ １５：１４６－１５６、Ｇｒｅｅｎ（１９９９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：１１－２３、Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５９：１２３６－１２４３、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ａｎｄ Ｔａｕｓｓｉｇ（１９９７）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ８：４５５－４５８。このような動物の内在的な免疫グロブリン遺伝子座を破壊又は欠失させてもよく、相同又は非相同組換えを使用して、導入染色体（transchromosome）を使用して、又はミニ遺伝子を使用して、少なくとも１つの完全な又は部分的なヒト免疫グロブリン遺伝子座を動物のゲノムに挿入してもよい。Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ＿ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ＿ｃｏｍ）、Ｈａｒｂｏｕｒ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ＿ｈａｒｂｏｕｒａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ＿ｃｏｍ）、Ｏｐｅｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．（ＯＭＴ）（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ＿ｏｍｔｉｎｃ＿ｎｅｔ）、ＫｙＭａｂ（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ＿ｋｙｍａｂ＿ｃｏｍ）、Ｔｒｉａｎｎｉ（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ．ｔｒｉａｎｎｉ＿ｃｏｍ）、及びＡｂｌｅｘｉｓ（ｈｔｔｐ：／／＿ｗｗｗ＿ａｂｌｅｘｉｓ＿ｃｏｍ）などの企業は、上記の技術を使用して、選択抗原を標的としたヒト抗体を提供するべく取り組んでいる場合がある。

【１５７９】

ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリから選択することができ、この場合、ファージは、ヒト免疫グロブリン又はその一部、例えば、Ｆａｂ、単鎖抗体（single chain antibodies、ｓｃＦｖ）、ドメイン抗体又は不対若しくは対合抗体の可変領域を発現するように遺伝子操作されている（Ｋｎａｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２９６：５７－８６、Ｋｒｅｂｓ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ ２５４：６７－８４、Ｖａｕｇｈａｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４：３０９－３１４、Ｓｈｅｅｔｓ ｅｔ ａｌ．，（１９９８）ＰＩＴＡＳ（ＵＳＡ）９５：６１５７－６１６２、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ（１９９１）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２７：３８１、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２２：５８１）。本発明の抗体は、例えば、Ｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，（２０１０）Ｊ Ｍｏｌ Ｂ

ｉｏｌ　３９７：３８５－９６、及び国際公開第０９／０８５４６２号）に記載されるバクテリオファージｐＩＸ被覆タンパク質との異種ポリペプチドとして抗体の重鎖及び軽鎖可変領域を発現するファージディスプレイライブラリから単離され得る。多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に結合するファージについてライブラリをスクリーニングしてよく、得られた陽性クローンを更に特性評価してよく、クローン溶解物からＦａｂを単離し、完全長ＩｇＧとして発現させる。ヒト抗体を単離するためのそのようなファージディスプレイ法は、例えば、米国特許第５，２２３，４０９号、同第５，４０３，４８４号、同第５，５７１，６９８号、同第５，４２７，９０８号、同第５，５８０，７１７号、同第５，９６９，１０８号、同第６，１７２，１９７号、同第５，８８５，７９３号、同第６，５２１，４０４号、同第６，５４４，７３１号、同第６，５５５，３１３号、同第６，５８２，９１５号、及び同第６，５９３，０８１号に記載されている。ＨＬＡ／ネオ抗原複合体又はネオ抗原単独への結合について、抗体を更に試験してもよい。

【１５８０】

免疫原性抗原の調製及びモノクローナル抗体の生成は、組換えタンパク質生成又はペプチドの化学合成などの任意の好適な技術を使用して実施することができる。免疫原性抗原は、精製タンパク質、あるいは全細胞又は細胞若しくは組織抽出物を含むタンパク質混合物の形態で動物に投与されてもよく、抗原は、当該抗原又はその一部分をコードする核酸から動物の体内で新規に（ｄｅ ｎｏｖｏ）形成されてもよい。

【１５８１】

多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗原結合ドメインは、本明細書に記載の抗体に由来していてもよい。抗原結合ドメインとしては、単鎖抗体、Ｆａｂ断片、Ｆｖ断片、単鎖Ｆｖ断片（ｓｉｎｇｌｅ-ｃｈａｉｎ Ｆｖ ｆｒａｇｍｅｎｔ、ｓｃＦｖ）、ＶＨＨドメイン、ＶＨ、ＶＬ、選択的スカフォールド（例えば、非抗体抗原結合ドメイン）、二価抗体断片、例えば、（Ｆａｂ）２’－断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、イントラボディ、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、及びデカボディが挙げられる。

【１５８２】

多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体及び第２の抗原に特異的に結合する二重特異的及び多重特異的抗体は、既知の方法を使用して生成することができる。第２の抗原は、Ｔ細胞受容体複合体（ＴＣＲ複合体）であり得る。第２の抗原は、ＴＣＲ複合体内のＣＤ３であり得る。本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体及び第２の抗原に特異的に結合する二重特異的及び多重特異的抗体は、多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体及び第２の抗原に特異的に結合する任意の既知の抗原結合ドメインフォーマットを使用して任意の多価フォーマットに遺伝子操作することができる。多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗原結合ドメインは、１つ以上のＦｃドメイン若しくはその断片に、又は任意選択的にアルブミン、ＰＥＧ若しくはトランスフェリンを含む半減期延長部分などの他のスカフォールドにコンジュゲートさせてもよい。

【１５８３】

２つ以上の多発性骨髄腫ネオ抗原に特異的に結合する多重特異性抗体は、多発性骨髄腫ネオ抗原を発現している腫瘍細胞の標的化における特異性の改善という観点から利益をもたらし得る。

【１５８４】

多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗原結合ドメインは、Ｆａｂアーム交換を使用して生成され、インビトロでＦａｂアーム交換を促進するＩｇ定常領域ＣＨ３ドメイン内の２つの単一特異的二価抗体に置換が導入されている、完全長多重特異的抗体に遺伝子操作されてもよい。この方法では、ヘテロ二量体の安定性を促進する特定の置換をＣＨ３ドメインに有するように、２つの単一特異性二価抗体を遺伝子操作する。これらの抗体は、ヒンジ領域におけるシステインがジスルフィ

ド結合を異性化させるために十分な還元条件下においてともにインキュベーションされ、それにより、Ｆａｂアーム交換により二重特異性抗体が生成される。インキュベート条件は、最適には、非還元条件に戻され得る。使用され得る代表的な還元剤は、２－メルカプトエチルアミン（２-mercaptoethylamine、２－ＭＥＡ）、ジチオスレイトール（dithiothreitol、ＤＴＴ）、ジチオエリスリトール（dithioerythritol、ＤＴＥ）、グルタチオン、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（tris(2-carboxyethyl)phosphine、ＴＣＥＰ）、Ｌ－システイン、及びβ－メルカプトエタノールであり、好ましくは、２－メルカプトエチルアミン、ジチオスレイトール、及びトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィンからなる群から選択される還元剤である。例えば、少なくとも２０℃の温度で、少なくとも２５ｍＭの２－ＭＥＡの存在下又は少なくとも０．５ｍＭのジチオスレイトールの存在下で、ｐＨ５～８、例えばｐＨ７．０又はｐＨ７．４で、少なくとも９０分間のインキュベートを用いることができる。

【１５８５】

使用され得るＣＨ３変異としては、ノブインホール変異（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、静電的マッチ変異（Ｃｈｕｇａｉ、Ａｍｇｅｎ、ＮｏｖｏＮｏｒｄｉｓｋ、Ｏｎｃｏｍｅｄ）、鎖交換遺伝子操作ドメインボディ（Ｓｔｒａｎｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｄｏｍａｉｎ ｂｏｄｙ、ＳＥＥＤｂｏｄｙ）（ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ）、Ｄｕｏｂｏｄｙ（登録商標）変異（Ｇｅｎｍａｂ）、及び他の非対称変異（例えば、Ｚｙｍｅｗｏｒｋｓ）などの技術が挙げられる。

【１５８６】

ノブインホール変異は、例えば、国際公開第１９９６／０２７０１１号に開示されており、小さい側鎖（ホール）を有するアミノ酸が第１のＣＨ３領域に導入され、大きな側鎖（ノブ）を有するアミノ酸が第２のＣＨ３領域に導入され、第１のＣＨ３領域と第２のＣＨ３領域との間に優先的な相互作用をもたらす、ＣＨ３領域の界面上の変異が含まれる。ノブ及びホールを形成する例示的なＣＨ３領域変異は、Ｔ３６６Ｙ／Ｆ４０５Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｆ４０５Ｗ、Ｆ４０５Ｗ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３９４Ｗ／Ｙ４０７Ｔ、Ｔ３９４Ｓ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、Ｆ４０５Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、及びＴ３６６Ｗ／Ｔ３６６Ｓ＿Ｌ３６８Ａ＿Ｙ４０７Ｖである。

【１５８７】

重鎖ヘテロ二量体形成は、米国特許出願公開第２０１０／００１５１３３号、同第２００９／０１８２１２７号、同第２０１０／０２８６３７号、又は同第２０１１／０１２３５３２号に記載のように、第１のＣＨ３領域上の正に荷電した残基及び第２のＣＨ３領域上の負に荷電した残基を置換することにより、静電相互作用を使用することによって促進され得る。

【１５８８】

重鎖ヘテロ二量体化を促進するために使用することができる他の非対称変異は、米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号又は同第２０１３／０１９５８４９号（Ｚｙｍｅｗｏｒｋｓ）に記載のＬ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３９４Ｗ、Ｔ３６６Ｉ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、又はＴ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗである。

【１５８９】

ＳＥＥＤボディ変異は、米国特許出願公開第２００７／０２８７１７０号に記載のように、選択されたＩｇＧ残基をＩｇＡ残基と置換して、重鎖ヘテロ二量体化を促進することを伴う。

【１５９０】

使用され得る他の例示的な変異は、国際公開第２００７／１４７９０１号、国際公開第２０１１／１４３５４５号、国際公開第２０１３／１５７９５４号、国際公開第２０１３

／０９６２９１号、及び米国特許出願公開第２０１８／０１１８８４９号に記載のＲ４０９Ｄ＿Ｋ３７０Ｅ／Ｄ３９９Ｋ＿Ｅ３５７Ｋ、Ｓ３５４Ｃ＿Ｔ３６６Ｗ／Ｙ３４９Ｃ＿Ｔ３６６Ｓ＿Ｌ３６８Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｙ３４９Ｃ＿Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃ＿Ｔ３６６Ｓ＿Ｌ３６８Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｄ、Ｌ３５１Ｋ／Ｙ３４９Ｅ、Ｌ３５１Ｋ／Ｙ３４９Ｄ、Ｌ３５１Ｋ／Ｌ３６８Ｅ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｋ３９２Ｄ／Ｄ３９９Ｋ、Ｋ３９２Ｄ／Ｅ３５６Ｋ、Ｋ２５３Ｅ＿Ｄ２８２Ｋ＿Ｋ３２２Ｄ／Ｄ２３９Ｋ＿Ｅ２４０Ｋ＿Ｋ２９２Ｄ、Ｋ３９２Ｄ＿Ｋ４０９Ｄ／Ｄ３５６Ｋ＿Ｄ３９９Ｋである。

【１５９１】

Ｄｕｏｂｏｄｙ（登録商標）変異（Ｇｅｎｍａｂ）は、例えば、米国特許第９１５０６６３号及び米国特許公開第２０１４／０３０３３５６号に記載されており、Ｆ４０５Ｌ／Ｋ４０９Ｒ、野生型／Ｆ４０５Ｌ＿Ｒ４０９Ｋ、Ｔ３５０Ｉ＿Ｋ３７０Ｔ＿Ｆ４０５Ｌ／Ｋ４０９Ｒ、Ｋ３７０Ｗ／Ｋ４０９Ｒ、Ｄ３９９ＡＦＧＨＩＬＭＮＲＳＴＶＷＹ／Ｋ４０９Ｒ、Ｔ３６６ＡＤＥＦＧＨＩＬＭＱＶＹ／Ｋ４０９Ｒ、Ｌ３６８ＡＤＥＧＨＮＲＳＴＶＱ／Ｋ４０９ＡＧＲＨ、Ｄ３９９ＦＨＫＲＱ／Ｋ４０９ＡＧＲＨ、Ｆ４０５ＩＫＬＳＴＶＷ／Ｋ４０９ＡＧＲＨ、及びＹ４０７ＬＷＱ／Ｋ４０９ＡＧＲＨの変異が含まれる。

【１５９２】

多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗原結合ドメインを組み込むことができる更なる二重特異的又は多重特異的構造としては、二重可変ドメイン免疫グロブリン（Ｄｕａｌ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎ、ＤＶＤ）が挙げられ（国際公開第２００９／１３４７７６号、ＤＶＤは、ＶＨ１－リンカー－ＶＨ２－ＣＨ構造を有する重鎖と、ＶＬ１－リンカー－ＶＬ２－ＣＬ構造を有する軽鎖とを含む完全長抗体であり、リンカーは任意である）、構造は、異なる特異性を有する２つの抗体アームを結合するための様々な二量化ドメイン、例えば、ロイシンジッパー又はコラーゲン二量化ドメイン（国際公開第２０１２／０２２８１１号、米国特許第５，９３２，４４８号、米国特許第６，８３３，４４１号）、一緒にコンジュゲートされた２つ以上のドメイン抗体（ｄＡｂｓ）、ダイアボディ、ラクダ科抗体及び遺伝子操作されたラクダ科抗体などの重鎖のみ抗体、二重標的（Ｄｕａｌ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ、ＤＴ）－Ｉｇ（ＧＳＫ／Ｄｏｍａｎｔｉｓ）、２ｉｎ１抗体（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、架橋Ｍａｂ（Ｋａｒｍａｎｏｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｎｔｅｒ）、ｍＡｂ２（Ｆ－Ｓｔａｒ）及びＣｏｖＸ－ボディ（ＣｏｖＸ／Ｐｆｉｚｅｒ）、ＩｇＧ様二重特異的（ＩｎｎＣｌｏｎｅ／Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、Ｔｓ２Ａｂ（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ／ＡＺ）及びＢｓＡｂ（Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ）、ＨＥＲＣＵＬＥＳ（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ）及びＴｖＡｂ（Ｒｏｃｈｅ）、ＳｃＦｖ／Ｆｃ融合（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）、ＳＣＯＲＰＩＯＮ（Ｅｍｅｒｇｅｎｔ ＢｉｏＳｏｌｕｔｉｏｎｓ／Ｔｒｕｂｉｏｎ，Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ／ＢＭＳ））、二重親和性再標的技術（Ｄｕａｌ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｒｅｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｆｃ－ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）及び二重（ＳｃＦｖ）２－Ｆａｂ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ－－Ｃｈｉｎａ）、二重活性又はＢｉｓ－Ｆａｂ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、Ｄｏｃｋ－ａｎｄ－Ｌｏｃｋ（ＤＮＬ）（ＩｍｍｕｎｏＭｅｄｉｃｓ）、二価二重特異的（Ｂｉｏｔｅｃｎｏｌ）及びＦａｂ－Ｆｖ（ＵＣＢ－Ｃｅｌｌｔｅｃｈ）を含む。ＳｃＦｖ抗体、ダイアボディに基づく抗体、及びドメイン抗体には、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）（Ｍｉｃｒｏｍｅｔ）、タンデムダイアボディ（Ｔａｎｄａｂ）（Ａｆｆｉｍｅｄ）、二重親和性再標的技術（Ｄｕａｌ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｒｅｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）、一本鎖ダイアボディ（Ａｃａｄｅｍｉｃ）、ＴＣＲ様抗体（ＡＩＴ、ＲｅｃｅｐｔｏｒＬｏｇｉｃｓ）、ヒト血清アルブミンＳｃＦｖ融合体（Ｍｅｒｒｉｍａｃｋ）、及びＣＯＭＢＯＤＹ（Ｅｐｉｇｅｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、二重標的ナノボディ（Ａｂｌｙｎｘ）、二重標的重鎖のみドメイン抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【１５９３】

選択的スカフォールド

当該技術分野において既知であり、本明細書に記載されている様々なスカフォールドを使用して、多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する選択的スカフォールド（抗体模倣物質とも称される）を生成することができる。選択的スカフォールドは、タンパク質スカフォールドとしてのフィブロネクチン若しくはテネイシンのフィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン（Ｆｎ３）（米国特許第６，６７３，９０１号；同第６，３４８，５８４号）、又は米国特許出願公開第２０１０／０２１６７０８及び米国特許公開第２０１０／０２５５０５６号に記載されているテンコンなどの合成ＦＮ３ドメインを組み込むように設計されたモノボディであり得る。追加の選択的スカフォールドは、Ａｄｎｅｃｔｉｎ（商標）、ｉＭａｂ、Ａｎｔｉｃａｌｉｎ（登録商標）、ＥＴＩ－ＩＩ／ＡＧＲＰ、クニッツドメイン、チオレドキシンペプチドアプタマー、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）、ＤＡＲＰｉｎ、Ａｆｆｉｌｉｎ、Ｔｅｔｒａｎｅｃｔｉｎ、Ｆｙｎｏｍｅｒ、及びＡｖｉｍｅｒを含む。選択的スカフォールドは、可変ドメイン内の挿入、欠失、又は他の置換を許容する立体構造許容性の高い可変ドメインに会合する高度に構造化されたコアを含有する単鎖ポリペプチドフレームワークである。多様性を１つ以上の可変ドメインに、場合によっては構造化コアに導入するライブラリは、既知のプロトコルを使用して生成することができ、得られたライブラリは、本開示のネオ抗原への結合についてスクリーニングすることができ、同定された結合剤は、既知の方法を使用して、その特異性について更に特性評価することができる。選択的スカフォールドは、プロテインＡ、特にそのＺドメイン（アフィボディ）、ＩｍｍＥ７（免疫タンパク質）、ＢＰＴＩ／ＡＰＰＩ（クニッツドメイン）、Ｒａｓ結合タンパク質ＡＦ－６（ＰＤＺ－ドメイン）、カリブドトキシン（サソリ毒）、ＣＴＬＡ－４、Ｍｉｎ－２３（ノッチン）、リポカリン（アンチカリン）、ネオカリジノスタチン、フィブロネクチンドメイン、アンキリンコンセンサスリピートドメイン、又はチオレドキシン（Ｓｋｅｒｒａ，Ａ．，「Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ Ｎｏｎ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ ｆｏｒ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ，」Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１８：２９５－３０４（２００５）、Ｈｏｓｓｅ ｅｔ ａｌ．，「Ａ Ｎｅｗ Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｉｓｐｌａｙ Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ ｆｏｒ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ，」Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１５：１４－２７（２００６）、Ｎｉｃａｉｓｅ ｅｔ ａｌ．，「Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｂｙ ＣＤＲ Ｇｒａｆｔｉｎｇ ｏｎ ａ Ｎｏｎｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ Ｓｃａｆｆｏｌｄ，」Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１３：１８８２－１８９１（２００４）、Ｎｙｇｒｅｎ ａｎｄ Ｕｈｌｅｎ，「Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ ｆｏｒ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｎｏｖｅｌ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｓｉｔｅｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，」Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃ．Ｂｉｏｌ．７：４６３－４６９（１９９７）を参照のこと）から導出され得る。

【１５９４】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗原結合ドメインをＣＡＲの細胞外ドメインに組み込むことにより、多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に結合するＣＡＲを生成することができる。ＣＡＲは、遺伝的に操作された受容体である。これらの操作された受容体は、当該技術分野で既知の技術に従って、Ｔ細胞を含む免疫細胞に容易に挿入し、それらによって発現させることができる。ＣＡＲによって、単一の受容体は、特定の抗原を認識し、その抗原に結合したときに、免疫細胞を活性化して、その抗原を担持する細胞を攻撃及び破壊するようにプログラミングすることができる。これらの抗原が腫瘍細胞上に存在する場合、ＣＡＲを発現する免疫細胞は、腫瘍細胞を標的とし、それらを殺傷することができる。

【１５９５】

ＣＡＲは、典型的には、抗原（例えば、多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体）に結合する細胞外ドメイン、任意選択のリンカー、膜貫通ドメイン、並びに共刺激ドメイン及び／又はシグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメインを含む。

【１５９６】
ＣＡＲの細胞外ドメインは、所望の抗原（例えば、多発性骨髄腫ネオ抗原）に特異的に結合する任意のポリペプチドを含有していてよい。細胞外ドメインは、抗体の一部分又は選択的スカフォールドであるｓｃＦｖを含み得る。ＣＡＲはまた、タンデムに配置され、リンカー配列によって分離され得る２つ以上の所望の抗原に結合するように遺伝子操作されてもよい。例えば、１つ以上のドメイン抗体、ｓｃＦｖ、ラマＶＨＨ抗体、又は他のＶＨのみ抗体断片を、リンカーを介してタンデムに構成して、ＣＡＲに二重特異性又は多重特異性を提供してもよい。
【１５９７】
ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８の膜貫通ドメイン、Ｔ細胞受容体のアルファ、ベータ、若しくはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤＩ　ｌａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、４－１ＢＢＬ、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦＩ）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒ　ａ、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤＩ　Ｉｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤＩ　ｌａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤＩ　ｌｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤＩ　ｌｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴ　ＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙｌ０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＮＫＧ２Ｄ、及び／又はＮＫＧ２Ｃに由来し得る。
【１５９８】
ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、１つ以上の共刺激分子の細胞内ドメインに由来し得る。共刺激分子は、抗原への結合時にＴリンパ球の効率的な活性化及び機能に必要な第２のシグナルを提供する、抗原受容体又はＦｃ受容体以外の周知の細胞表面分子である。ＣＡＲにおいて使用され得る例示的な共刺激ドメインは、４－１ＢＢ、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤ５４（ＩＣＡＭ）、ＣＤ８３、ＣＤ１３４（ＯＸ４０）、ＣＤ１５０（ＳＬＡＭＦ１）、ＣＤ１５２（ＣＴＬＡ４）、ＣＤ２２３（ＬＡＧ３）、ＣＤ２７０（ＨＶＥＭ）、ＣＤ２７８（ＩＣＯＳ）、ＤＡＰ１０、ＬＡＴ、ＮＫＤ２Ｃ　ＳＬＰ７６、ＴＲＩＭ、ＢＴＬＡ、ＧＩＴＲ、ＣＤ２２６、ＨＶＥＭ、及びＺＡＰ７０の細胞内ドメインである。
【１５９９】
ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、例えば、ＣＤ３ζ、ＣＤ３ε、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ３９　ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、Ｆｃε受容体Ｉγ鎖（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃＲβ、ＣＤ３δ、ＣＤ３γ、ＣＤ５、ＣＤ２２６、又はＣＤ７９Ｂのシグナル伝達ドメインに由来し得る。「細胞内シグナル伝達ドメイン」は、標的抗原への有効なＣＡＲ結合のメッセージの、免疫エフェクター細胞の内部への形質導入に関与して、エフェクター細胞機能、例えば、活性化、サイトカイン産生、増殖、及び細胞傷害性活性（細胞傷害性因子のＣＡＲ結合標的細胞への放出、又は細胞外ＣＡＲドメインへの抗原結合後に引き出される他の細胞応答を含む）を誘発するＣＡＲポリペプチドの一部を指す。
【１６００】
細胞外ドメインと膜貫通ドメインとの間に位置するＣＡＲの任意選択のリンカーは、約２～１００アミノ酸長のポリペプチドであり得る。リンカーは、隣接するタンパク質ドメインが互いに対して自由に移動するように、グリシン及びセリンなどの柔軟性残基を含み

得るか、又は残基で構成され得る。２つの隣接するドメインが互いに立体的に干渉しないことを確実にすることが望ましい場合、より長いリンカーを使用することができる。リンカーは、開裂可能又は開裂不可能であり得る。開裂可能なリンカーの例には、２Ａリンカー（例えば、Ｔ２Ａ）、２Ａ様リンカー、又はこれらの機能的等価物及びこれらの組み合わせが含まれる。リンカーはまた、任意の免疫グロブリンのヒンジ領域又はヒンジ領域の一部分に由来し得る。リンカーの非限定的な例としては、ヒトＣＤ８α鎖の一部、ＣＤ２８の部分的細胞外ドメイン、ＦｃｙＲｌｌｌａ受容体、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、Ｉｇヒンジ、又はこれらの機能断片が挙げられる。

【１６０１】

使用することができる例示的なＣＡＲは、例えば、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原に結合する細胞外ドメイン、ＣＤ８膜貫通ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含有するＣＡＲである。他の例示的なＣＡＲは、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原に結合する細胞外ドメイン、ＣＤ８又はＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８、４１ＢＢ、又はＯＸ４０共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含有する。

【１６０２】

ＣＡＲは、標準的な分子生物学的技術によって生成される。所望の抗原に結合する細胞外ドメインは、本明細書に記載の技術を使用して生成された抗体又はそれらの抗原結合断片に由来し得る。

【１６０３】

Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）

多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に結合するＴＣＲを生成することができる。ＴＣＲは、多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体へのＴ細胞結合に基づいて、インビボ又はインビトロ系として、例えば、ネオ抗原結合ＨＬＡ分子の多量体複合体として同定され、Ｔ細胞を単離し、Ｔ細胞で発現したＴＣＲを配列決定することができる。同定されたＴＣＲは、αβＴ細胞又はγδＴ細胞から同定されてもよい。同定されたＴＣＲは、その親和性、安定性、溶解度などを改善するために更に遺伝子操作されてもよい。ＴＣＲは、免疫グロブリンを親和性成熟させるために利用されるのと同じ技術を利用して親和性成熟させることができる。ＴＣＲは、システイン安定化された可溶性ＴＣＲとして発現させてもよく、それらは、遺伝子操作してα／β相互作用表面における変異、例えば、α鎖上のＧ１９２Ｒ及びβ鎖上のＲ２０８Ｇを導入することによって安定化することができる。ＴＣＲはまた、米国特許第７３２９７３１号、同第７８７１８１７（Ｂ２）号、同第７５６９６６４号、同第９１３３２６４号、同第９６２４２９２号、米国特許出願公開第２０１２／０２５２７４２（Ａ１）号、同第２０１６／０１３０３１９号、欧州特許第３２１５１６４（Ａ１）号、同第３２８６２１０（Ａ１）号、国際公開第２０１７／０９１９０５（Ａ１）号、又は米国特許第９８８４０７５号に記載のとおり、ジスルフィド結合を形成するシステイン残基を遺伝子操作してＴＣＲ定常ドメインに導入することによって、α鎖の１１、１３、１９、２１、５３、７６、８９、９１、又は９４位などの疎水性コアに変異を導入することによって、α及びβ鎖Ｖドメイン、膜貫通ドメイン、又は定常ドメインの間の交換を含むドメイン交換を利用して、安定化することもできる。

【１６０４】

本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞

本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体の本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原に特異的に結合するＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞は、本開示の範囲内である。本開示はまた、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む、単離細胞を提供する。いくつかの実施形態では、単離細胞に本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを形質導入し、その結果、本開示のＣＡＲ又はＴＣＲが細胞表面上で構成的に発現する。本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞は、１つ以上の共刺激分子を発現するように更に遺伝子操作してもよい。例示的な共刺激分子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＬＩＧＨＴ、ＧＩＴＲ、４－１ＢＢ、及びＯＸ４０である。本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞は、ＴＮＦα、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、又はＩＬ－

２１などの１つ以上のサイトカイン又はケモカイン又は炎症促進性メディエータを産生するように更に遺伝子操作してもよい。細胞は、既知の遺伝子編集技術を使用して不活性化された内因性ＴＣＲ遺伝子座及び／又はＨＬＡ遺伝子座を有し得る。いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを含む細胞は、リンパ系細胞を分化させることができるＴ細胞、ナチュラルキラー（natural killer、ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（cytotoxic T lymphocyte、ＣＴＬ）、調節性Ｔ細胞（regulatory T cell、Ｔｒｅｇ）、ヒト胚性幹細胞、リンパ球前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、多能性幹細胞、又は誘導多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell、ｉＰＳＣ）である。

【１６０５】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又はＴＣＲを含む単離細胞は、Ｔ細胞である。Ｔ細胞は、例えば初代Ｔ細胞などの培養Ｔ細胞、又は例えばＪｕｒｋａｔ、ＳｕｐＴ１などの培養Ｔ細胞株からのＴ細胞、又は哺乳類から得られるＴ細胞などの任意のＴ細胞であり得る。哺乳類から得られる場合、Ｔ細胞は、骨髄、血液、リンパ節、胸腺、又は他の組織若しくは体液を含む任意の供給源から得ることができる。Ｔ細胞はまた、富化又は精製されてもよい。Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞であり得る。Ｔ細胞は、ヒトから単離されたＴ細胞であり得る。Ｔ細胞は、任意のタイプのＴ細胞であってもよく、任意の発達段階のものであってもよく、ＣＤ４$^+$ＣＤ８$^+$二重陽性Ｔ細胞、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞）、ＣＤ４$^+$ヘルパーＴ細胞（例えば、Ｔｈ１及びＴｈ２細胞）、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、末梢血白血球（peripheral blood leukocyte、ＰＢＬ）、腫瘍浸潤細胞、メモリＴ細胞、ナイーブＴ細胞などを含む。Ｔ細胞は、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞又はＣＤ４$^+$Ｔ細胞であり得る。Ｔ細胞は、αβＴ細胞又はγδＴ細胞であり得る。

【１６０６】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、ＮＫ細胞である。

【１６０７】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、αβＴ細胞である。

【１６０８】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、γδＴ細胞である。

【１６０９】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、ＣＴＬである。

【１６１０】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、ヒト胚性幹細胞である。

【１６１１】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、リンパ球前駆細胞である。

【１６１２】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、多能性幹細胞である。

【１６１３】

いくつかの実施形態では、本開示のＣＡＲ又は本開示のＴＣＲを含む単離細胞は、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）である。

【１６１４】

本開示の細胞は、既知の方法を使用して、所望のＣＡＲ又はＴＣＲを含むレンチウイルスベクターを細胞に導入することによって生成することができる。本開示の細胞は、インビボで複製することができ、その結果、持続的な腫瘍制御につながる可能性のある長期持続性をもたらす。

【１６１５】
細胞傷害性剤、薬物、検出可能な標識などとのコンジュゲート
ポリペプチド、異種ポリペプチド、及びこれらに結合するタンパク質性分子は、細胞傷害性剤、治療薬、検出可能な標識などにコンジュゲートさせてもよい。これらの分子は、本明細書では免疫複合体と称される。多発性骨髄腫ネオ抗原を含む免疫複合体を使用して、多発性骨髄腫ネオ抗原に結合するＨＬＡ分子を発現している細胞を検出し、ペイロードを送達するか、又は殺傷することができる。多発性骨髄腫ネオ抗原又は多発性骨髄腫ネオ抗原／ＨＬＡ複合体に特異的に結合する抗体、抗原結合断片、又は選択的スカフォールドを含む免疫複合体を使用して、より大きなタンパク質の状況で若しくはＨＬＡとの複合体で表面上に多発性骨髄腫ネオ抗原を発現する細胞を検出し、ペイロードを送達するか、若しくは殺傷することができる、又は細胞の溶解後に細胞内多発性骨髄腫ネオ抗原を検出することができる。
【１６１６】
いくつかの実施形態では、免疫複合体は、検出可能な標識を含む。
【１６１７】
いくつかの実施形態では、免疫複合体は、細胞傷害性剤を含む。
【１６１８】
いくつかの実施形態では、免疫複合体は、治療薬を含む。
【１６１９】
検出可能な標識としては、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、又は化学的手段を介して可視化することができる組成物が挙げられる。検出可能な標識はまた、細胞傷害性剤を含んでいてもよく、細胞傷害性剤は検出可能な標識を含んでいてもよい。
【１６２０】
例示的な検出可能な標識としては、放射性同位体、磁気ビーズ、金属ビーズ、コロイド粒子、蛍光染料、電子密度試薬、酵素（例えば、一般的にＥＬＩＳＡにおいて使用される）、ビオチン、ジゴキシゲニン、ハプテン、発光分子、化学発光分子、蛍光色素、フルオロフォア、蛍光消光剤、有色分子、放射性同位体、シンチレート（scintillates）、アビジン、ストレプトアビジン、プロテインＡ、プロテインＧ、抗体又はその断片、ポリヒスチジン、Ni^{2+}、Ｆｌａｇタグ、ｍｙｃタグ、重金属、酵素、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ、電子供与体／受容体、アクリジニウムエステル、及び比色基質が挙げられる。
【１６２１】
検出可能な標識は、例えば、検出可能な標識が放射性同位体であるときなど、自発的にシグナルを発し得る。他の場合、検出可能な標識は、外部場によって刺激された結果として、シグナルを発する。
【１６２２】
例示的な放射性同位体は、γ放出、オージェ放出、β放出、α放出、又はポジトロン放出性の放射性同位体であり得る。例示的な放射性同位体としては、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{15}N、^{18}F、^{19}F、^{55}Co、^{57}Co、^{60}Co、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{72}As、^{75}Br、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Sr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{115}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{211}At、^{212}Bi、^{213}Bi、^{223}Ra、^{226}Ra、^{225}Ac、及び^{227}Acが挙げられる。
【１６２３】
例示的な金属原子は、２０超の原子番号を有する金属、例えば、カルシウム原子、スカンジウム原子、チタン原子、バナジウム原子、クロム原子、マンガン原子、鉄原子、コバルト原子、ニッケル原子、銅原子、亜鉛原子、ガリウム原子、ゲルマニウム原子、ヒ素原子、セレン原子、臭素原子、クリプトン原子、ルビジウム原子、ストロンチウム原子、イットリウム原子、ジルコニウム原子、ニオブ原子、モリブデン原子、テクネチウム原子、ルテニウム原子、ロジウム原子、パラジウム原子、銀原子、カドミウム原子、インジウム原子、スズ原子、アンチモン原子、テルル原子、ヨウ素原子、キセノン原子、セシウム原

子、バリウム原子、ランタン原子、ハフニウム原子、タンタル原子、タングステン原子、レニウム原子、オスミウム原子、イリジウム原子、白金原子、金原子、水銀原子、タリウム原子、鉛原子、ビスマス原子、フランシウム原子、ラジウム原子、アクチニウム原子、セリウム原子、プラセオジム原子、ネオジム原子、プロメチウム原子、サマリウム原子、ユウロピウム原子、ガドリニウム原子、テルビウム原子、ジスプロシウム原子、ホルミウム原子、エルビウム原子、ツリウム原子、イッテルビウム原子、ルテチウム原子、トリウム原子、プロトアクチニウム原子、ウラン原子、ネプツニウム原子、プルトニウム原子、アメリシウム原子、キュリウム原子、バーケリウム原子、カリホルニウム原子、アインスタイニウム原子、フェルミウム原子、メンデレビウム原子、ノーベリウム原子、又はローレンシウム原子である。

【１６２４】

いくつかの実施形態では、金属原子は、２０超の原子番号を有するアルカリ土類金属であり得る。

【１６２５】

いくつかの実施形態では、金属原子は、ランタニドであり得る。

【１６２６】

いくつかの実施形態では、金属原子は、アクチニドであり得る。

【１６２７】

いくつかの実施形態では、金属原子は、遷移金属であり得る。

【１６２８】

いくつかの実施形態では、金属原子は、卑金属であり得る。

【１６２９】

いくつかの実施形態では、金属原子は、金原子、ビスマス原子、タンタル原子、及びガドリニウム原子であり得る。

【１６３０】

いくつかの実施形態では、金属原子は、５３（すなわち、ヨウ素）～８３（すなわち、ビスマス）の原子番号を有する金属であり得る。

【１６３１】

いくつかの実施形態では、金属原子は、磁気共鳴映像法に好適な原子であり得る。

【１６３２】

金属原子は、Ba^{2+}、Bi^{3+}、Cs^{+}、Ca^{2+}、Cr^{2+}、Cr^{3+}、Cr^{6+}、Co^{2+}、Co^{3+}、Cu^{+}、Cu^{2+}、Cu^{3+}、Ga^{3+}、Gd^{3+}、Au^{+}、Au^{3+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、F^{3+}、Pb^{2+}、Mn^{2+}、Mn^{3+}、Mn^{4+}、Mn^{7+}、Hg^{2+}、Ni^{2+}、Ni^{3+}、Ag^{+}、Sr^{2+}、Sn^{2+}、Sn^{4+}、及びZn^{2+}などの＋１、＋２、又は＋３酸化状態の形態の金属イオンであり得る。金属原子は、金属酸化物、例えば、酸化鉄、酸化マンガン、又は酸化ガドリニウムを含み得る。

【１６３３】

好適な色素としては、例えば、５（６）－カルボキシフルオレセイン、ＩＲＤｙｅ　６８０ＲＤマレイミド、又はＩＲＤｙｅ　８００ＣＷ、ルテニウムポリピリジル色素などの任意の市販の色素が挙げられる。

【１６３４】

好適なフルオロフォアは、フルオレセインイソチオシアネート（fluorescein isothiocyanate、ＦＩＴＣ）、フルオレセインチオセミカルバジド、ローダミン、テキサスレッド、ＣｙＤｙｅ（例えば、Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒｓ（例えば、Ａｌｅｘａ４８８、Ａｌｅｘａ５５５、Ａｌｅｘａ５９４、Ａｌｅｘａ６４７）、近赤外（near infrared、ＮＩＲ）（７００～９００ｎｍ）蛍光染料、並びにカルボシアニン及びアミノスチリル染料である。

【１６３５】

検出可能な標識を含む免疫複合体は、造影剤として使用することもできる。

【１６３６】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性剤は、化学療法剤、薬物、増殖阻害剤、毒素（例えば、細菌、真菌、植物、若しくは動物由来の酵素活性を有する毒素、又はその断片）、又は放射性同位体（すなわち、放射性コンジュゲート）である。

【１６３７】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性剤は、ダウノマイシン、ドキソルビシン、メトトレキサート、ビンデシン、ジフテリア毒素などの細菌毒素、リシン、ゲルダナマイシン、マイタンシノイド、又はカリケアマイシンである。細胞傷害性剤は、チューブリン結合、ＤＮＡ結合、又はトポイソメラーゼ阻害を含む機構によってその細胞傷害性又は細胞増殖抑制作用を誘発し得る。

【１６３８】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性剤は、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の未結合活性断片、エキソトキシンＡ鎖（Pseudomonas aeruginosa）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、α－サルシン、シナアブラギリ（Aleurites fordii）タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ（Phytolaca americana）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ニガウリ（momordica charantia）阻害剤、クルシン、クロチン、サボン草（sapaonaria officinalis）阻害剤、ゲロニン、マイトジェリン（mitogellin）、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、並びにトリコテセン（tricothecenes）などの酵素活性毒素である。

【１６３９】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性剤は、^{212}Ｂｉ、^{131}Ｉ、^{131}Ｉｎ、^{90}Ｙ、及び^{186}Ｒｅなどの放射性核種である。

【１６４０】

いくつかの実施形態では、細胞傷害性剤は、ドラスタチン又はドロスタチンのペプチド類似体及び誘導体、アウリスタチン又はモノメチルアウリスタチンフェニルアラニンである。例示的な分子は、米国特許第５，６３５，４８３号及び同第５，７８０，５８８号に開示されている。ドラスタチン及びアウリスタチンは、微小管動態、ＧＴＰの加水分解、並びに核及び細胞の分裂に干渉し（Ｗｏｙｋｅ ｅｔ ａｌ （２００１）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．４５（１２）：３５８０～３５８４）、抗がん及び抗真菌活性を有することが示されている。ドラスタチン及びアウリスタチン薬剤部位は、ペプチド薬剤部位のＮ（アミノ）末端若しくはＣ（カルボキシル）末端を介して（国際公開第０２／０８８１７２号）、又は抗体内に遺伝子操作された任意のシステインを介して、本発明の抗体に結合することができる。

【１６４１】

免疫複合体は、既知の方法を用いて作製することができる。

【１６４２】

いくつかの実施形態では、検出可能な標識は、キレート剤と複合体を形成している。

【１６４３】

検出可能な標識、細胞傷害性剤、又は治療薬は、ポリペプチド、異種ポリペプチド、又はポリペプチド若しくは異種ポリペプチドに結合するタンパク質性分子に直接又はリンカーを介して間接的に連結し得る。好適なリンカーは、当該技術分野において既知であり、例えば、補欠分子族、非フェノールリンカー（Ｎ－スクシミジル－ベンゾエートの誘導体、ドデカボラート）、大環状及び非環式の両キレート剤のキレート部分、例えば、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０，四酢酸（ＤＯＴＡ）の誘導体、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）の誘導体、Ｓ－２－（４－イソチオシアナトベンジル）－１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４，７－三酢酸（ＮＯＴＡ）の誘導体、及び１，４，８，１１－テトラアザシクロドデカン－１，４，８，１１－四酢酸（ＴＥＴＡ）の誘導体、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオール）プロピオナート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えば、ジメチルアジピミダートＨＣｌ）、活性エステル（例えば、ジスクシンイミジルスベラート）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ビスアジド化合物（例えば、

ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス－ジアゾニウム誘導体（例えば、ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン）、ジイソシアナート（例えば、トルエン２，６－ジイソシアナート）、及びビス－活性フッ素化合物（例えば、１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）、並びに他のキレート部分が挙げられる。好適なペプチドリンカーは周知である。

【１６４４】

本明細書の組成物のうちのいずれかの治療、使用、及び投与の方法

本明細書に開示される組成物を用いて対象を治療するための方法が、本明細書に提供される。本明細書で提供される方法は、本開示のポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、及び組換えウイルスのうちのいずれかを含む組成物を投与することを含む。本開示のポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、組換えウイルス、及び投与レジメンを含む組成物は、臨床状態のリスクを治療、予防、又は低減するために使用され得る。

【１６４５】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、多発性骨髄腫である。

【１６４６】

「多発性骨髄腫」とは、１つ以上の悪性形質細胞の制御されていない及び進行性の増殖を特徴とする形質細胞の悪性障害を指す。形質（骨髄腫）細胞の異常な増殖は、造血組織の機能不全及び骨髄構造の破壊をもたらす正常な骨髄の置き換えを引き起こし、進行性の罹患率及び最終的な死亡率をもたらす。

【１６４７】

患者の大多数において、多発性骨髄腫は、意義不明の非ＩｇＭモノクローナル免疫グロブリン異常症（monoclonal gammopathy of undetermined significance、ＭＧＵＳ）又はくすぶり型多発性骨髄腫（smoldering multiple myeloma、ＳＭＭ）などの前悪性無症候性形質細胞障害から進化し、これは、骨髄のモノクローナル形質細胞増殖並びに腎不全、貧血、及び溶解性骨病変などの末端器官損傷の不在を特徴とする。くすぶり型多発性骨髄腫は、全ての骨髄腫患者の１３％～１５％を占め、最初の５年間にわたって１年当たり１０％の速度で症候性多発性骨髄腫に進行し、続く５年間にわたって１年当たり３％まで減少する。

【１６４８】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、意義不明の非ＩｇＭモノクローナル免疫グロブリン異常症（ＭＧＵＳ）又はくすぶり型多発性骨髄腫（ＳＭＭ）である。

【１６４９】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、新たに診断された多発性骨髄腫である。

【１６５０】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、再発、難治性、又は再発及び難治性の両方である。

【１６５１】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、抗ＣＤ３８抗体、グルタミン酸誘導体、プロテアソーム阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤、レナリノミド、ボルテゾミブ、ポマリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ、イキサゾミブ、メルファラン若しくはサリドマイド、又はそれらの任意の組み合わせによる治療に対して再発又は難治性である。

【１６５２】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、抗ＣＤ３８抗体による治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、グルタミン酸誘導体による治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、プロテアソーム阻害剤による治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、アルキル化剤による治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、微小管剤による治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、レナリドミドによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、ボルテゾミブによる治療に対して再発

又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、カルフィルゾミブによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、エロトズマブによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、イキサゾミブによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、メルファランによる治療に対して再発又は難治性である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、サリドマイドによる治療に対して再発又は難治性である。

【１６５３】

いくつかの実施形態では、対象は、高リスク多発性骨髄腫を有する。対象は、以下の細胞遺伝学的異常：ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）、ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３、又はｄｅｌ１７ｐのうちの１つ又は２つ以上を有する場合、「高リスク」として分類され得る。したがって、高リスク多発性骨髄腫を有する対象は、

ａ．　ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）；

ｂ．　ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）；

ｃ．　ｄｅｌ１７ｐ、

ｄ．　ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）及びｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）；

ｅ．　ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）及びｄｅｌ１７ｐ、

ｆ．　ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）及びｄｅｌ１７ｐ、又は

ｇ．　ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）、ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）、及びｄｅｌ１７ｐのうちのいずれか１つ又は２つ以上を有する。

【１６５４】

細胞遺伝学的異常は、例えば、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（fluorescent in situ hybridization、ＦＩＳＨ）によって検出され得る。両方の染色体転座において、がん遺伝子は、染色体１４ｑ３２上のＩｇＨ領域に転座され、これらの遺伝子の制御不全がもたらされる。ｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２）は、線維芽細胞成長因子受容体３（fibroblast growth factor receptor 3、ＦＧＦＲ３）及び多発性骨髄腫ＳＥＴドメイン含有タンパク質（multiple myeloma SET、ＭＭＳＥＴ）（別名、ＷＨＳＣ１／ＮＳＤ２）の転座を伴い、ｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ２３）は、ＭＡＦ転写因子Ｃ－ＭＡＦの転座を伴う。１７ｐ欠失（ｄｅｌ１７ｐ）は、ｐ５３遺伝子座の喪失を伴う。

【１６５５】

いくつかの実施形態では、対象は、治療未経験である。

【１６５６】

いくつかの実施形態では、対象は、高用量化学療法（ＨＤＣ）及び幹細胞移植（stem cell transplant、ＳＣＴ）を受けた。

【１６５７】

いくつかの実施形態では、対象は、上昇したレベルのモノクローナルパラタンパク質（Ｍタンパク質）を有する。Ｍタンパク質レベルはまた、高用量化学療法（ＨＤＣ）後及び幹細胞移植（ＳＣＴ）後レベルと比較され得る。多発性骨髄腫に罹患している対象は、ＣＲＡＢ（calcium elevation,renal insufficiency,anemia and bone abnormalities、カルシウム上昇、腎不全、貧血及び骨異常）基準を満たし、クローン骨髄形質細胞≧１０％又は生検で証明済みの骨若しくは髄外形質細胞腫、及び測定可能な疾患を有する。測定可能な疾患は、以下のうちのいずれかとして定義される。

－　ＩｇＧ骨髄腫：血清モノクローナルパラタンパク質（Ｍタンパク質）レベル≧１．０ｇ／ｄＬ若しくは尿Ｍタンパク質レベル≧２００ｍｇ／２４時間、又は

－　ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、若しくはＩｇＥ多発性骨髄腫：血清Ｍタンパク質レベル≧０．５ｇ／ｄＬ若しくは尿Ｍタンパク質レベル≧２００ｍｇ／２４時間、又は

－　血清若しくは尿における測定可能な疾患を伴わない軽鎖多発性骨髄腫：血清免疫グロブリン遊離軽鎖≧１０ｍｇ／ｄＬ及び異常な血清免疫グロブリンκλ遊離軽鎖比。

【１６５８】
ＣＲＡＢ基準は、以下によって定義される。
・　高カルシウム血症：正常範囲の上限値［ＵＬＮ］よりも高い血清カルシウム＞０．２５ｍＭ／Ｌ（＞１ｍｇ／ｄＬ）又は＞２．７５ｍＭ／Ｌ（＞１１ｍｇ／ｄＬ）
・　腎不全：クレアチニンクリアランス＜４０ｍＬ／分又は血清クレアチニン＞１７７μＭ／Ｌ（＞２ｍｇ／ｄＬ）
・　貧血：正常範囲の下限値を下回るヘモグロビン＞２ｇ／ｄＬ又はヘモグロビン＜１０ｇ／ｄＬ
・　骨病変：骨格放射線撮影、ＣＴ、又はＰＥＴ－ＣＴに対する１つ以上の骨溶解性病変。
【１６５９】
治療に対する応答は、表１に示すように、国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group、ＩＭＷＧ）の治療効果判定統一基準勧告（国際治療効果判定統一基準コンセンサス勧告）を使用して評価することができる。
【１６６０】

【表１】

表１．

応答	応答基準
厳格な完全奏功（Stringent complete Response、sCR）	・ 下記に定義されるようなCR、*加えて* ・ 正常なFLC比、*及び* ・ 免疫組織化学、免疫蛍光、又は２～４色フローサイトメトリーによるクローナルPCの不在
完全奏功（Complete response、CR）	・ 血清及び尿の陰性免疫固定、*並びに* ・ 軟組織形質細胞腫の消失、*並びに* ・ 骨髄中＜５％ PC
非常に良い部分奏功（Very good partial Response、VGPR）	・ 免疫固定によって検出可能であるが、電気泳動によって検出可能でない血清及び尿M成分 *又は* ・ 血清Mタンパク質の≧９０％低減に加えて、尿Mタンパク質＜１００mg／２４時間
部分奏功（Partial response、PR）	・ 血清Mタンパク質の≧５０％低減及び２４時間尿Mタンパク質の≧９０％又は＜２００mg／２４時間までの低減 ・ 血清及び尿Mタンパク質が測定可能ではない場合、Mタンパク質基準の代わりに、関与するFLCレベルと関与しないFLCレベルとの間の差における≧５０％の減少が必要である。 ・ 血清及び尿Mタンパク質が測定可能ではなく、血清遊離軽鎖アッセイも測定可能でない場合、Mタンパク質の代わりに骨髄PCの≧５０％の低減が必要であるが、但し、ベースライン骨髄形質細胞パーセンテージが≧３０％であることを条件とする。 ・ 上記の基準に加えて、ベースラインに存在する場合、軟組織形質細胞腫のサイズの≧５０％の低減も必要とされる。
安定した疾患（Stable disease、SD）	・ CR、VGPR、PR、又は進行性疾患の基準を満たしていない
進行性疾患（Progressive disease、PD）	以下のうちのいずれか１つにおける最低応答値から２５％の増加： ・ 血清M成分（絶対的増加は≧０．５g／dLでなければならない）、 ・ 尿M成分（絶対的増加は≧２００mg／２４時間でなければならない）、 ・ 測定可能な血清及び尿Mタンパク質レベルを有しない対象においてのみ：関与するFLCレベルと関与しないFLCレベルとの間の差（絶対的増加は＞１０mg／dLでなければならない） ・ 測定可能な血清及び尿Mタンパク質レベルを有しない、かつFLCレベルによって測定可能を有しない対象においてのみ：骨髄PCパーセンテージ（絶対的パーセンテージは≧１０％でなければならない） ・ 骨髄形質細胞パーセンテージ：絶対的パーセンテージは＞１０％でなければならない ・ 新しい骨病変若しくは軟組織形質細胞腫の明確な発生、又は既存の骨病変若しくは軟組織形質細胞腫のサイズの明確な増加 ・ PC増殖性障害にのみ起因し得る高カルシウム血症（補正血清カルシウム＞１１．５mg／dL）の発生
EBMT＝欧州血液骨髄移植学会（European Group for Blood and Marrow Transplantation）、FLC＝遊離軽鎖（free light chain）、PC＝形質細胞	

【１６６１】

本明細書で提供されるのは、対象における多発性骨髄腫を治療する、予防する、又はそのリスクを低減するための方法であり、対象に本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原を導入するために使用することができる本開示の様々な組成物を投与することを含み、例えば、本開示のポリヌクレオチド、異種ポリヌクレオチド、ポリペプチド、異種ポリペプチド、ベクター、組換えウイルス、及びワクチンを使用して、対象における多発性骨髄腫を治療することができる。更に、本開示の多発性骨髄腫ネオ抗原に結合するタンパク質性分子は、本開示の方法において使用され得る。

【１６６２】

本開示はまた、対象における免疫応答を誘導するための方法であって、対象に本開示の多発性骨髄腫がんネオ抗原を導入するために使用することができる本開示の様々な組成物、例えば、ポリヌクレオチド、異種ポリヌクレオチド、ポリペプチド、異種ポリペプチド、ベクター、組換えウイルス、及び本開示のワクチンを投与することを含む、方法も提供する。

【１６６３】
いくつかの実施形態では、本明細書で同定される多発性骨髄腫ネオ抗原は、多発性骨髄腫を有する対象の集団において、少なくとも約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約１６％以上、約１７％以上、約１８％以上、約１９％以上、約２０％以上、約２１％以上、約２２％以上、約２３％以上、約２４％以上、約２５％以上、約２６％以上、約２７％以上、約２８％以上、約２９％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、又は約７０％以上の頻度で存在する。

【１６６４】
いくつかの実施形態では、対象における多発性骨髄腫がんを治療する、予防する、その発症のリスクを低減させる、又はその発症を遅延させる方法は、多発性骨髄腫がんを治療する、予防する、その発症のリスクを低減させる、又はその発症を遅延させる方法を必要とする対象に、本明細書に開示される組成物のうちのいずれかを投与することを含み、投与は、組成物の１回以上の投与を含む。

【１６６５】
いくつかの実施形態では、免疫応答を誘導する方法は、免疫応答の誘導を必要とする対象に、本明細書に開示される組成物のうちのいずれかを投与することを含み、投与は、組成物の１回以上の投与を含む。

【１６６６】
本明細書に開示される方法のうちのいずれにおいても、対象に投与される組成物は、アデノウイルス、αウイルス、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルスから選択される組換えウイルスを含み得るか、又は自己複製ＲＮＡ分子、若しくはそれらの組み合わせを含み得る。

【１６６７】
いくつかの実施形態では、組換えウイルスは、本開示の多発性骨髄腫がんネオ抗原、例えば、本開示のポリヌクレオチド、異種ポリヌクレオチド、ポリペプチド、異種ポリペプチド、及びベクターを含む。

【１６６８】
いくつかの実施形態では、ウイルス又は組換えウイルスは、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０、及びそれらの組み合わせから選択される。

【１６６９】
いくつかの実施形態では、ワクチンは、本開示のｒＡｄ２６を含む。

【１６７０】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＭＶＡを含む。

【１６７１】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＧＡｄを含む。

【１６７２】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＧＡｄ２０を含む。

【１６７３】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＣｈ２０を含む。

【１６７４】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＡｄ２６及び本開示のｒＭＶＡを含む。

【１６７５】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のｒＧＡｄ２０及び本開示のｒＭＶＡを含む。

【１６７６】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示の自己複製ＲＮＡ分子、及び本開示のｒＭ

ＶＡを含む。
【１６７７】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示の異種ポリペプチドを含む。
【１６７８】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示の異種ポリヌクレオチドを含む。
【１６７９】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のポリヌクレオチドを含む。
【１６８０】
いくつかの実施形態では、組成物は、本開示のポリペプチドを含む。
【１６８１】
第２の投与
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示で提供される組成物の１回以上の投与を含む。例えば、方法は、第１の投与、その後、２回の投与の間の期間を伴う、第２の投与を含む。
【１６８２】
いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、同じ又は異なる組成物を含み得る。例えば、第１の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は本開示のポリペプチドのうちのいずれか、若しくはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含み得る。いくつかの実施形態では、第２の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は本開示のポリペプチドのうちのいずれか、若しくはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含み得る。
【１６８３】
いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、対象の寿命中に１回投与される。いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、対象の寿命中に２回又は３回以上投与される。
【１６８４】
いくつかの実施形態では、第１の投与と第２の投与との間の期間は、約１週間～約２週間、約１週間～約４週間、約１週間～約６週間、約１週間～約８週間、約１週間～約１２週間、約１週間～約２０週間、約１週間～約２４週間、又は約１週間～約５２週間である。
【１６８５】
いくつかの実施形態では、第１の投与と第２の投与との間の期間は、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、約１２週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約１６週間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、約２０週間、約２１週間、約２２週間、約２３週間、約２４週間、約２５週間、約２６週間、約２７週間、約２８週間、約２９週間、約３０週間、約３１週間、約３２週間、約３３週間、約３４週間、約３５週間、約３６週間、約３７週間、約３８週間、約３９週間、約４０週間、約４１週間、約４２週間、約４３週間、約４４週間、約４５週間、約４６週間、約４７週間、約４８週間、約４９週間、約５０週間、約５１週間、又は約５２週間である。
【１６８６】
いくつかの実施形態では、第１の投与と第２の投与との間の期間は、約２週間である。
【１６８７】
いくつかの実施形態では、第１の投与と第２の投与との間の期間は、約４週間である。
【１６８８】
いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、サイクルを構成し、治療レジメンは、２つ以上のサイクルを含むことができ、各サイクルは、約１か月、約２か月、約３か月、約４か月、約５か月、約６か月、約７か月、約８か月、約９か月、約１０か月、

約１１か月、又は約１２か月間離間される。

【１６８９】

本明細書に開示された実施形態の一部を更に記載するために、以下の実施例が提供される。これらの実施例は、例示を目的とするものであって、本開示の実施形態を制限するものではない。いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又はそれらの任意の組み合わせを含む、表２に提供される組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子の任意の組み合わせを含み得る。

【１６９０】

【表２】

表２．第１及び第２の投与における組換えウイルス及び自己複製ＲＮＡ分子組成物

第1の投与	第2の投与
Ad26	MVA
Ad26	GAd20
Ad26	自己複製RNA分子
Ad26	Ad26
MVA	Ad26
MVA	GAd20
MVA	自己複製RNA分子
MVA	MVA
GAd20	Ad26
GAd20	MVA
GAd20	自己複製RNA分子
GAd20	GAd20
自己複製RNA分子	Ad26
自己複製RNA分子	MVA
自己複製RNA分子	GAd20
自己複製RNA分子	自己複製RNA分子

【１６９１】

いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、本開示の任意のポリペプチド又はそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される任意のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせ

をコードするポリヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、本開示の任意のポリペプチドの２つ以上のタンデム反復をコードするポリヌクレオチドを含み得る。

【１６９２】

いくつかの実施形態では、第１の投与及び第２の投与は、異なる組換えウイルスを含み得る。

【１６９３】

いくつかの実施形態では、第１及び第２の投与は、異なるアミノ酸配列のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルスを含む。

【１６９４】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答を誘導する方法、又は多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、若しくはその発症を遅延させる方法は、治療サイクルを含み、各サイクルは、

本開示の１つ以上のポリペプチド、又はそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス若しくは自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含む第１の投与であって、ウイルス又は組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

本開示の任意のポリペプチド、又はそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス若しくは自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含む第２の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、を含む。

【１６９５】

第３の投与

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のうちのいずれかは、第３の投与を更に含み得る。例えば、方法は、各投与の間の期間を伴う、第１の投与、第２の投与、その後の第３の投与を含み得る。

【１６９６】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与及び第３の投与は、同じ又は異なる組成物を含み得る。例えば、第１の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は組成物のポリペプチドのうちのいずれか、若しくはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含み得る。いくつかの実施形態では、第２の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は組成物のポリペプチドのうちのいずれか、若しくはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含み得る。いくつかの実施形態では、第３の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は組成物のポリペプチドのうちのいずれか、若しくはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含み得る。

【１６９７】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、及び第３の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、ＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９

、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含む。

【１６９８】

いくつかの実施形態では、第１、第２、又は第３の投与は、本開示の任意のポリペプチドの２つ以上のタンデム反復をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１６９９】

いくつかの実施形態では、第１、第２、又は第３の投与は、異なる組換えウイルスを含み得る。

【１７００】

いくつかの実施形態では、第１、第２、又は第３の投与は、異なるアミノ酸配列のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルスを含み得る。

【１７０１】

例えば、第１の投与は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、第２の投与は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、第３の投与は、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、

３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含み得る。

【１７０２】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与及び第３の投与は、対象の寿命中に１回投与される。いくつかの実施形態では、第１、第２、及び第３の投与は、対象の寿命中に２回以上投与される。

いくつかの実施形態では、第２の投与と第３の投与との間の期間は、約１週間～約２週間、約１週間～約４週間、約１週間～約６週間、約１週間～約８週間、約１週間～約１２週間、約１週間～約２０週間、約１週間～約２４週間、又は約１週間～約５２週間である。

【１７０３】

いくつかの実施形態では、第２の投与と第３の投与との間の期間は、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、約１２週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約１６週間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、約２０週間、約２１週間、約２２週間、約２３週間、約２４週間、約２５週間、約２６週間、約２７週間。約２８週間、約２９週間、約３０週間、約３１週間、約３２週間、約３３週間、約３４週間、約３５週間、約３６週間、約３７週間、約３８週間、約３９週間、約４０週間、約４１週間、約４２週間、約４３週間、約４４週間、約４５週間、約４６週間、約４７週間、約４８週間、約４９週間、約５０週間、約５１週間、又は約５２週間である。

【１７０４】

いくつかの実施形態では、第２の投与と第３の投与との間の期間は、約６週間である。

【１７０５】

いくつかの実施形態では、第２の投与と第３の投与との間の期間は、約８週間である。

【１７０６】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、及び第３の投与は、一緒にサイクルを構成し、治療レジメンは、２つ以上のサイクルを含むことができ、各サイクルは、約１か月、約２か月、約３か月、約４か月、約５か月、約６か月、約７か月、約８か月、約９か月、約１０か月、約１１か月、又は約１２か月間離間される。

【１７０７】

本明細書にて開示した実施形態のいくつかを更に説明するために、以下の実施例を提供する。本明細書に開示される方法で使用される第１、第２、及び第３の投与は、表３に提供されるエピトープ及び組成物の任意の組み合わせを含み得る。

【１７０８】

【表３－１】

表３．第１、第２、及び第３の投与における組換えウイルス及び自己複製ＲＮＡ分子組成物

第1の投与	第2の投与	第3の投与
Ad26	Ad26	Ad26
Ad26	Ad26	MVA
Ad26	Ad26	GAd20
Ad26	Ad26	自己複製RNA分子
Ad26	MVA	Ad26
Ad26	MVA	MVA
Ad26	MVA	GAd20
Ad26	MVA	自己複製RNA分子
Ad26	GAd20	Ad26
Ad26	GAd20	MVA
Ad26	GAd20	GAd20

【１７０９】

【表３－２】

（表３の続き）

第1の投与	第2の投与	第3の投与
Ad26	GAd20	自己複製RNA分子
Ad26	自己複製RNA分子	Ad26
Ad26	自己複製RNA分子	MVA
Ad26	自己複製RNA分子	GAd20
Ad26	自己複製RNA分子	自己複製RNA分子
MVA	Ad26	Ad26
MVA	Ad26	MVA
MVA	Ad26	GAd20
MVA	Ad26	自己複製RNA分子
MVA	MVA	Ad26
MVA	MVA	MVA
MVA	MVA	GAd20
MVA	MVA	自己複製RNA分子
MVA	GAd20	Ad26
MVA	GAd20	MVA
MVA	GAd20	GAd20
MVA	GAd20	自己複製RNA分子
MVA	自己複製RNA分子	Ad26
MVA	自己複製RNA分子	MVA
MVA	自己複製RNA分子	GAd20
MVA	自己複製RNA分子	自己複製RNA分子
GAd20	Ad26	Ad26
GAd20	Ad26	MVA
GAd20	Ad26	GAd20
GAd20	Ad26	自己複製RNA分子
GAd20	MVA	Ad26
GAd20	MVA	MVA
GAd20	MVA	GAd20
GAd20	MVA	自己複製RNA分子
GAd20	GAd20	Ad26
GAd20	GAd20	MVA
GAd20	GAd20	GAd20

【１７１０】

【表３－３】

（表３の続き）

第1の投与	第2の投与	第3の投与
GAd20	GAd20	自己複製RNA分子
GAd20	自己複製RNA分子	Ad26
GAd20	自己複製RNA分子	MVA
GAd20	自己複製RNA分子	GAd20
GAd20	自己複製RNA分子	自己複製RNA分子
自己複製RNA分子	Ad26	Ad26
自己複製RNA分子	Ad26	MVA
自己複製RNA分子	Ad26	GAd20
自己複製RNA分子	Ad26	自己複製RNA分子
自己複製RNA分子	MVA	Ad26
自己複製RNA分子	MVA	MVA
自己複製RNA分子	MVA	GAd20
自己複製RNA分子	MVA	自己複製RNA分子
自己複製RNA分子	GAd20	Ad26
自己複製RNA分子	GAd20	MVA
自己複製RNA分子	GAd20	GAd20
自己複製RNA分子	GAd20	自己複製RNA分子
自己複製RNA分子	自己複製RNA分子	Ad26
自己複製RNA分子	自己複製RNA分子	MVA
自己複製RNA分子	自己複製RNA分子	GAd20
自己複製RNA分子	自己複製RNA分子	自己複製RNA分子

【１７１１】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答を誘導する方法、又は多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、若しくはその発症を遅延させる方法は、治療サイクルを含み、各サイクルは、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含む第１の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含む第２の投与であって、組換えウイルス

が、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、
本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第３の組成物を含む第３の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第３の投与と、を含む。

【１７１２】

第４の投与

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のうちのいずれかは、第４の投与を更に含み得る。例えば、方法は、各投与の間の期間を伴う、第１の投与、第２の投与、第３の投与、その後の第４の投与を含み得る。いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、第３の投与、及び第４の投与は、同じ又は異なる組成物を含み得る。

例えば、第４の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は本開示の１つ以上のポリペプチドをコードする自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含み得る。

【１７１３】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、第３の投与、及び第４の投与は、Ａｄ２６、ＧＡｄ２０、若しくはＭＶＡから選択される組換えウイルス、又は配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、及び４２１からなる群から選択される１つ以上のポリペプチド、並びにそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を含む。

【１７１４】

いくつかの実施形態では、第１、第２、第３、又は第４の投与は、本開示の任意のポリペプチドの２つ以上のタンデム反復をコードするポリヌクレオチドを含む。

【１７１５】

いくつかの実施形態では、第１、第２、第３、又は第４の投与は、異なる組換えウイルスを含み得る。

【１７１６】

いくつかの実施形態では、第１、第２、第３、又は第４の投与は、異なるアミノ酸配列のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルスを含み得る。

【１７１７】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、第３の投与、及び第４の投与は、対象の寿命中に１回投与される。いくつかの実施形態では、第１、第２、第３、及び第４の投与は、対象の寿命中に２回以上投与される。

【１７１８】

いくつかの実施形態では、第３の投与と第４の投与との間の期間は、約１週間～約２週間、約１週間～約４週間、約１週間～約６週間、約１週間～約８週間、約１週間～約１２週間、約１週間～約２０週間、約１週間～約２４週間、又は約１週間～約５２週間である。

【１７１９】

いくつかの実施形態では、第３の投与と第４の投与との間の期間は、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１

１週間、約１２週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約１６週間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、約２０週間、約２１週間、約２２週間、約２３週間、約２４週間、約２５週間、約２６週間、約２７週間。約２８週間、約２９週間、約３０週間、約３１週間、約３２週間、約３３週間、約３４週間、約３５週間、約３６週間、約３７週間、約３８週間、約３９週間、約４０週間、約４１週間、約４２週間、約４３週間、約４４週間、約４５週間、約４６週間、約４７週間、約４８週間、約４９週間、約５０週間、約５１週間、又は約５２週間である。

【１７２０】

いくつかの実施形態では、第３の投与と第４の投与との間の期間は、約４週間である。

【１７２１】

いくつかの実施形態では、第３の投与と第４の投与との間の期間は、約８週間である。

【１７２２】

いくつかの実施形態では、第１の投与、第２の投与、第３の投与、及び第４の投与は、一緒にサイクルを構成し、治療レジメンは、２つ以上のサイクルを含むことができ、各サイクルは、約１か月、約２か月、約３か月、約４か月、約５か月、約６か月、約７か月、約８か月、約９か月、約１０か月、約１１か月、又は約１２か月間離間される。

【１７２３】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答を誘導する方法、又は多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、若しくはその発症を遅延させる方法は、治療サイクルを含み、各サイクルは、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含む第１の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含む第２の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第３の組成物を含む第３の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０、又は自己複製ＲＮＡ分子から選択される、第３の投与と、

本開示の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第４の組成物を含む第４の投与であって、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０から選択される、第４の投与と、を含む。

【１７２４】

維持投与

いくつかの実施形態では、方法は、治療サイクル中に一定間隔で組成物を対象に投与することを更に含み、治療サイクルが終了した後でも継続し得る。例えば、組成物は、治療レジメン中に毎月対象に投与され得、更に６か月間継続され得る。いくつかの実施形態では、組成物を２つの治療サイクルの間に投与できる。いくつかの実施形態では、組成物は、Ａｄ２６ベクター、ＧＡｄ２０ベクター、ＭＶＡベクターから選択されるベクター、又はエピトープ配列をコードする自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物など、本明細書に開示される組成物のうちのいずれかであり得る。

【１７２５】

投与量及び投与経路

本開示の組成物は、皮下、局所、経口、及び筋肉内などの様々な経路によって対象に投与することができる。組成物の投与は、経口的又は非経口的に達成され得る。非経口送達の方法としては、局所、動脈内（組織へ直接）、筋肉内、皮内、皮下、髄内、髄腔内、脳室内、静脈内、腹腔内、又は鼻腔内投与が挙げられる。本開示はまた、予防及び治療方法で使用するための好適な局所、経口、全身及び非経口製剤を提供する目的を有する。

【１７２６】

いくつかの実施形態で、ワクチン組成物の筋肉内投与は、針を使用することによって達成することができる。代替案は、組成物を投与するための無針注射装置（例えば、Ｂｉｏｊｅｃｔｏｒ（商標）の使用）又はワクチンを含有する凍結乾燥粉末の使用である。

【１７２７】

静脈内、皮膚若しくは皮下注射、又は罹患部位への注射では、ワクチン組成物は、パイロジェンフリーであり、好適なｐＨ、等張性、及び安定性を有する非経口的に許容される水溶液の形態であり得る。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、乳酸リンゲル注射剤などの等張性ビヒクルを使用して好適な溶液を調製することが可能である。必要に応じて、防腐剤、安定剤、緩衝剤、酸化防止剤、及び／又は他の添加剤を含めることができる。徐放性製剤を使用することもできる。

【１７２８】

典型的には、投与は、多発性骨髄腫がんの症状の発症前に多発性骨髄腫ネオ抗原に対する免疫応答を生じさせる予防的目的を有する。

【１７２９】

本開示の組成物は、対象に投与されて、対象における免疫応答を引き起こす。検出可能な免疫応答を誘導することができるワクチンの量は、「免疫学的に有効な用量」であると定義される。本開示の組成物は、体液性及び細胞性免疫応答を誘導し得る。典型的な実施形態では、免疫応答は、保護免疫応答である。

【１７３０】

いくつかの実施形態では、対象における多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、又はその発症を遅延させる方法は、対象に治療有効量の本開示の１つ以上のワクチンを投与することを含む。

【１７３１】

いくつかの実施形態では、対象における多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、又はその発症を遅延させる方法は、対象に治療有効量の本開示の１つ以上の組成物を投与することを含む。

【１７３２】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答を生じさせる方法は、対象に免疫学的に治療有効量の本開示の１つ以上の組成物を投与することを含む。

【１７３３】

いくつかの実施形態では、対象における多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減させる、又はその発症を遅延させる方法は、対象に治療有効量の配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むワクチン又は組成物を投与し、それによって対象における多発性骨髄腫を治療する、予防する、その発症のリスクを低減する、又はその発症を遅延させることを含み、投与は、組成物の１回以上の投与を含む。

【１７３４】

本明細書に開示される方法のうちのいずれにおいても、対象に投与される組成物は、アデノウイルス、αウイルス、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルスから選択される組換えウイルスを含み得るか、又は自己複製ＲＮＡ分子、及びそれらの組み

合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、対象は、多発性骨髄腫を有すると疑われるか、又は発症すると疑われる。

【１７３５】

実際の投与量、並びに投与速度及び時間経過は、治療対象の性質及び重篤度によって決まる。治療の処方、例えば、投与量などの決定は、一般開業医及び他の医師の責任の範囲内であり、典型的には、治療される障害、個々の患者の状態、送達部位、投与の方法、及び開業医に既知の他の要因を考慮する。

【１７３６】

いくつかの実施形態では、組換えアデノウイルスを含む組成物は、約１×１０^{4}ＩＦＵ（Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｕｎｉｔ、感染単位）～約１×１０^{12}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{11}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{10}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{9}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{8}ＩＦＵ／用量、又は約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{6}ＩＦＵ／用量の用量で投与される。

【１７３７】

いくつかの実施形態で、組換えアデノウイルスを含む組成物は、約１×１０^{6}ＶＰ（ｖｉｒａｌ ｐａｒｔｉｃｌｅ、ウイルス粒子）～約１×１０^{14}ＶＰ／用量、約１×１０^{6}ＶＰ～約１×１０^{12}ＶＰ／用量、約１×１０^{6}ＶＰ～約１×１０^{10}ＶＰ／用量、約１×１０^{6}ＶＰ～約１×１０^{8}ＶＰ／用量、又は約１×１０^{6}ＶＰ～約１×１０^{7}ＶＰ／用量の用量で投与される。

【１７３８】

いくつかの実施形態では、組換えＡｄ２６ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{10}ＩＦＵ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＡｄ２６ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{11}ＩＦＵ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＡｄ２６ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{10}ＶＰ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＡｄ２６ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{11}ＶＰ／用量で投与される。

【１７３９】

いくつかの実施形態では、組換えＧＡｄ２０ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{8}ＩＦＵ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＧＡｄ２０ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{10}ＩＦＵ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＧＡｄ２０ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{10}ＶＰ／用量で投与される。いくつかの実施形態では、組換えＧＡｄ２０ウイルスを含む組成物は、約１×１０^{11}ＶＰ／用量で投与される。

【１７４０】

いくつかの実施形態で、組換えポックスウイルスを含む組成物は、約１×１０^{4}ＩＦＵ（感染単位）～約１×１０^{12}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{11}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{10}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{9}ＩＦＵ／用量、約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{8}ＩＦＵ／用量、又は約１×１０^{4}ＩＦＵ～約１×１０^{6}ＩＦＵ／用量の用量で投与される。

【１７４１】

いくつかの実施形態では、組換えＭＶＡウイルスを含む組成物は、約１×８^{10}ＩＦＵ／用量から投与される。いくつかの実施形態では、組換えＭＶＡウイルスを含む組成物は、約１×１０^{10}ＩＦＵ／用量で投与される。

【１７４２】

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物は、約１マイクログラム～約１００マイクログラム、約１マイクログラム～約９０マイクログラム、約１マイクログラム～約８０マイクログラム、約１マイクログラム～約７０マイクログラム、約１マイクログラム～約６０マイクログラム、約１マイクログラム～約５０マイクログラム、約１マイクログラム～約４０マイクログラム、約１マイクログラム～約３０マイクログラム、約１マイクログラム～約２０マイクログラム、約１マイクログラム～約１０マイクログラム

、又は約１マイクログラム～約５マイクログラムの自己複製ＲＮＡ分子の用量で投与される。

【１７４３】

１つの例示的なレジメンでは、アデノウイルスを含む組成物を、約10^{4}～10^{12}個のウイルス粒子／ｍＬの濃度を含有する約１００μＬ～約１０ｍＬの範囲の体積で（例えば、筋肉内に）投与する。アデノウイルスベクターは、０．２５～１．０ｍＬの範囲の体積、例えば０．５ｍＬの体積で投与してよい。

【１７４４】

アデノウイルスは、１回の投与中に約10^{9}～約10^{12}個のウイルス粒子（ｖｐ）の量で、より典型的には約10^{10}～約10^{12}ｖｐの量でヒト対象に投与され得る。

【１７４５】

１つの例示的なレジメンでは、本開示のｒＭＶＡウイルスを含む組成物を、約１×10^{7}ＴＣＩＤ$_{50}$～１×10^{9}ＴＣＩＤ$_{50}$（５０％Ｔｉｓｓｕｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｉｎｆｅｃｔｉｖｅ　Ｄｏｓｅ、組織培養感染用量）又はＩｎｆ．Ｕ（感染単位）の用量を含有する、約１００μＬ～約１０ｍＬの範囲の体積の生理食塩水で（例えば、筋肉内に）投与する。ｒＭＶＡは、０．２５～１．０ｍＬの範囲の体積で投与され得る。組成物は、初回組成物の投与の数週間又は数か月後、例えば、第１の組成物の初回投与の約１又は２週間、又は３週間、又は４週間、又は６週間、又は８週間、又は１２週間、又は１６週間、又は２０週間、又は２４週間、又は２８週間、又は３２週間、又は１～２年間後に２回以上投与され得る。組成物の追加の投与を、追加免疫工程（ｂ）の６週間～５年間後、例えば、初回追加免疫接種の６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、若しくは２５週間、又は７、８、９、１０、１１、若しくは１２か月、又は２、３、４、若しくは５年後に投与され得る。任意選択的に、更なる投与工程（ｃ）を必要に応じて１回以上繰り返してもよい。

【１７４６】

併用療法

本開示のワクチン及び組成物は、多発性骨髄腫を治療するための少なくとも１つの追加のがん治療剤と組み合わせて使用され得る。

【１７４７】

追加のがん治療剤は、化学療法剤、免疫調節剤、コルチコステロイド、放射線療法、標的療法、高用量化学療法（ＨＤＣ）及び幹細胞移植（ＳＣＴ）、チェックポイント阻害剤、抗生物質、免疫刺激剤、又は細胞療法、又は手術、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。

【１７４８】

例示的な化学療法剤は、プロテアソーム阻害剤；アルキル化剤；微小管阻害剤；ニトロソウレア；抗腫瘍性抗代謝剤；抗腫瘍性抗生物質；植物アルキロイド；タキサン；ホルモン剤；並びに種々の剤、例えば、ブスルファン、プラチン化合物（例えば、カルボプラチン、シスプラチン）、クロラムブシル、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、塩酸メクロレタミン、メルファラン、プロカルバジン、チオテパ、ウラシルマスタード、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、カペシタビン、シトシンアラビノシド、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、チオグアニン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、及びミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、パクリタキセル、及びドセタキセルである。

【１７４９】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、プロテアソーム阻害剤である。

【１７５０】

いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブ、若しくはイキサゾミブ、又はそれらの任意の組み合わせである。

【１７５１】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アルキル化剤である。
【１７５２】
「アルキル化剤」は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、又はニトロソウレアを含むＤＮＡアルキル化剤のファミリーを指す。シクロホスファミドは、Ｃｙｃｌｏｓｔｉｎ（商標）の商品名で市販されている。イホスファミドは、Ｈｏｌｏｘａｎ（商標）の商品名で市販されている。メルファランは、ＡＬＫＥＲＡＮ（登録商標）の商品名で市販されている。ニトロソウレアとしては、カルムスチン、ロムスチン、及びセムスチンが挙げられる。カルムスチンは、ＢｉＣＮＵ（登録商標）の商品名で市販されている。ロムスチンは、ＧＬＥＯＳＴＩＮＥ（登録商標）の商品名で市販されている。
【１７５３】
いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、メルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、若しくはニトロソウレア、又はそれらの任意の組み合わせである。
【１７５４】
いくつかの実施形態では、化学療法剤は、微小管阻害剤である。
【１７５５】
「微小管阻害剤」（microtubule inhibitor、ＭＴＩ）は、パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサンを含む微小管脱安定化化合物及び微小管重合阻害剤、ビンブラスチン又は硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン又は硫酸ビンクリスチン、及びビノレルビンなどのビンカアルカロイドを指す。パクリタキセルは、ＴＡＸＯＬ（登録商標）の商品名で市販されている。ドセタキセルは、ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）の商品名で市販されている。ビンブラスチン硫酸塩は、Ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎ　Ｒ．Ｐ（商標）の商品名で市販されている。ビンクリスチン硫酸塩は、Ｆａｒｍｉｓｔｉｎ（商標）の商品名で市販されている。ビノレルビンは、ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）の商品名で市販されている。
【１７５６】
いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、タキサン若しくはビンカアルカロイド、又はそれらの任意の組み合わせである。
【１７５７】
いくつかの実施形態では、ビンカアルカロイドは、ビンクリスチンである。
【１７５８】
いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗腫瘍代謝拮抗薬である。
【１７５９】
「抗腫瘍代謝拮抗薬」は、５－フルオロウラシル又は５－ＦＵ、カペシタビン、ゲムシタビン、ＤＮＡ脱メチル化化合物（例えば、５－アザシチジン及びデシタビン）、メトトレキサート、及びエダトレキサート、並びに葉酸アンタゴニスト（例えば、ペメトレキセド）を含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、ＸＥＬＯＤＡ（登録商標）の商品名で市販されている。ゲムシタビンは、ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）の商品名で市販されている。
【１７６０】
例示的な免疫調節剤としては、グルタミン酸誘導体が挙げられ、
「グルタミン酸誘導体」は、レナリドミド、サリドマイド、及びポマリドマイドなどのグルタミン酸の誘導体である免疫調節薬を指す。レナリノミドは、ＲＥＶＬＩＭＩＤ（登録商標）の商品名で市販されている。サリドマイドは、ＴＨＡＬＯＭＩＤ（登録商標）の商品名で市販されている。ポマリドミドは、ＰＯＭＡＬＹＳＴ（登録商標）の商品名で市販されている。
【１７６１】
いくつかの実施形態では、グルタミン酸誘導体は、レナリノミド、ポマリドミド若しくはサリドマイド、又はそれらの任意の組み合わせである。
【１７６２】
例示的なコルチコステロイドは、デキサメタゾン若しくはプレドニゾン、又はそれらの

任意の組み合わせを含む。
【１７６３】
放射線療法は、外部照射療法、内部放射線療法、インプラント放射線、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法、及び永久的又は一時的な間質近接照射療法を含む、様々な方法を使用して投与され得る。外部照射療法は、照射野が設計されている三次元原体照射療法、局所放射線（例えば、予め選択された標的又は器官を対象とする放射線）、又は集束放射線を含む。集中放射線は、定位放射線手術、分割定位放射線手術、又は強度変調放射線療法から選択され得る。集束放射線は、放射線源として、粒子ビーム（プロトン）、コバルト－６０（光子）直線加速器（Ｘ線）を有し得る（例えば、国際公開第２０１２／１７７６２４号を参照されたい）。「近接照射療法」は、腫瘍又は他の増殖性組織疾患部位又はその付近で体内に挿入された空間的に閉じ込められた放射性材料によって送達される放射線療法を指し、放射性同位体（例えば、Ａｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２、及びＬｕ放射性同位体）への曝露を含む。細胞コンディショナとして使用するのに好適な放射線源は、固体と液体との両方を含む。放射線源は、固体源としてのＩ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、Ｉｒ－１９２、固体源としてのＩ－１２５などの放射性核種、又は光子、ベータ粒子、ガンマ線、若しくは他の治療用光線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性材料はまた、放射性核種の任意の溶液、例えばＩ－１２５若しくはＩ－１３１の溶液から作製された流体であってもよく、又はＡｕ－１９８、Ｙ－９０などの固体放射性核種の小粒子を含有する好適な流体のスラリーを使用して、放射性流体を生成することができる。放射性核種は、ゲル又は放射性ミクロスフィア中で具現化されてもよい。
【１７６４】
標的療法には、抗ＣＤ３８抗体（例えば、ダラツムマブ及びエロツズマブ）、抗ＢＣＭＡ抗体若しくはＣＡＲ－Ｔ、抗ＧＰＲＣ５Ｄ抗体若しくはＣＡＲ－Ｔ、及び抗ＳＬＡＭＦ７抗体（例えば、エロツズマブ）が含まれるが、これらに限定されない。
【１７６５】
幹細胞移植（ＳＣＴ）は、自家ＳＣＴ（ＡＳＣＴ）、同種異系ＳＣＴ、又は同系ＳＣＴであり得る。いくつかの実施形態では、ＳＣＴは、ＡＳＣＴである。
【１７６６】
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを含む。
【１７６７】
いくつかの実施形態では、ボルテゾミブは、約１．３ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与され、デキサメタゾンは、約２０ｍｇの用量で投与される。
【１７６８】
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、レナリドミド及びデキサメタゾンを含む。
【１７６９】
いくつかの実施形態では、レナリドミドは、約２５ｍｇの用量で投与され、デキサメタゾンは、約２０ｍｇ～約４０ｍｇの用量で投与される。
【１７７０】
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ポマリドミド及びデキサメタゾンを含む。
【１７７１】
いくつかの実施形態では、ポマリドミドは、約２５ｍｇの用量で投与され、デキサメタゾンは、約２０ｍｇ～約４０ｍｇの用量で投与される。
【１７７２】
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ボルテゾミブ、メルファラン、及びプレドニゾンを含む。
【１７７３】
いくつかの実施形態では、ボルテゾミブは、約１．３ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与され、メルファランは、約９ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与され、プレドニゾンは、約６０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。

【１７７４】
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ボルテゾミブ、サリドマイド、及びデキサメタゾンを含む。
【１７７５】
いくつかの実施形態では、ボルテゾミブは、約１．３ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与され、サリドマイドは、約２５ｍｇの用量で投与され、デキサメタゾンは、約２０ｍｇ～約４０ｍｇの用量で投与される。
【１７７６】
いくつかの実施形態では、対象は、高用量化学療法（ＨＤＣ）及び幹細胞移植（ＳＣＴ）に適格である。
【１７７７】
「高用量化学療法」（ＨＤＣ）及び「自家幹細胞移植」（ＡＳＣＴ）は、適合とみなされる新たに診断された多発性骨髄腫を有する対象の治療を指す（例えば、対象は「適格」である）。ＨＤＣ及びＡＳＣＴの耐容性に悪影響を与える可能性が高い１つ以上の併存症を有する６５歳未満の対象、又は６５歳以上の対象は、通常、死亡率及び移植関連合併症のリスクを増加させる虚弱の物理的状態のために、ＨＤＣ及びＡＳＣＴに適格であるとみなされない（例えば、対象は「不適格」である）。例示的な併存症は、腎機能不全である。例示的なＨＤＣレジメンは、２００ｍｇ／ｍ^{2}の体表面積の用量でのメルファランであり、年齢及び腎機能、シクロホスファミド及びメルファラン、カルムスチン、エトポシド、シクロホスファミド、及びメルファラン（ＢＥＡＭ）、高用量イダルビシン、シクロホスファミド、チオテパ、ブスルファン、シクロホスファミド、ブスルファン及びメルファラン、並びに高用量レナリドミドに基づく用量低下を伴う（Ｍａｈａｊａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒ Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ ９：１２３－１３３，２０１８）。シクロホスファミドは、Ｃｙｃｌｏｓｔｉｎ（商標）の商品名で市販されている。メルファランは、ＡＬＫＥＲＡＮ（登録商標）の商品名で市販されている。カルムスチンは、ＢｉＣＮＵ（登録商標）の商品名で市販されている。エトポシドは、ＶＥＰＥＳＩＤ（登録商標）の商品名で市販されている。シタラビンは、ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ（登録商標）の商品名で市販されている。イダルビシンは、ＩＤＡＭＹＣＩＮ（登録商標）の商品名で市販されている。Ｔｈｉｔｅｐａは、ＴＨＩＯＰＬＥＸ（登録商標）の商品名で市販されている。レナリドミドは、ＲＥＶＬＩＭＩＤ（登録商標）の商品名で市販されている。
【１７７８】
いくつかの実施形態では、ＳＣＴは、自家ＳＣＴ（ＡＳＣＴ）、同種異系ＳＣＴ、又は同系ＳＣＴである。
【１７７９】
いくつかの実施形態では、ＳＣＴは、ＡＳＣＴである。
【１７８０】
いくつかの実施形態では、ＨＤＣは、メルファランである。
【１７８１】
例示的なチェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＮＬ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＨＶＥＭ、ＨＨＬＡ２、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＬＡＩＲ１、ＴＧＦβ、ＩＬ－１０、シグレックファミリータンパク質、ＫＩＲ、ＣＤ９６、ＴＩＧＩＴ、ＮＫＧ２Ａ、ＣＤ１１２、ＣＤ４７、ＳＩＲＰＡ、又はＣＤ２４４のアンタゴニストである。「アンタゴニスト」とは、細胞タンパク質に結合したとき、タンパク質の天然のリガンドによって誘導される少なくとも１つの反応又は活性を抑制する分子を指す。分子は、少なくとも１つの反応若しくは活性が、アンタゴニストの非存在下（例えば、陰性対照）で抑制される少なくとも１つの反応若しくは活性よりも少なくとも約３０％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％多く抑制されるとき、又はアンタゴニストの非存在下における抑制と比較して抑制が統計的に有意であるとき、アンタゴニストである。アンタゴニストは、抗体

、可溶性リガンド、低分子、ＤＮＡ、又はｓｉＲＮＡなどのＲＮＡであり得る。チェックポイント阻害剤の例示的なアンタゴニストは、米国特許出願公開第２０１７／０１２１４０９号に記載されている。

【１７８２】

いくつかの実施形態では、本開示の１つ以上のワクチン又は組成物は、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ４リガンド、ＰＤ－１軸阻害剤、ＰＤ－Ｌ１軸阻害剤、ＴＬＲアゴニスト、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニスト、ヒドロキシウレア、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、４１ＢＢアゴニスト、ＣＤ２８アゴニスト、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＲＩＧ－Ｉアゴニスト、ＴＣＲ－Ｔ療法、ＣＡＲ－Ｔ療法、ＦＬＴ３リガンド、硫酸アルミニウム、ＢＴＫ阻害剤、ＣＤ３８抗体、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤ３３抗体、ＣＤ３７抗体、ＣＤ２５抗体、ＧＭ－ＣＳＦ阻害剤、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＣＤ３リダイレクション分子、ポマリミブ、ＩＦＮγ、ＩＦＮα、ＴＮＦα、ＶＥＧＦ抗体、ＣＤ７０抗体、ＣＤ２７抗体、ＢＣＭＡ抗体、若しくはＧＰＲＣ５Ｄ抗体、又はそれらの任意の組み合わせと組み合わせて投与される。

【１７８３】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ、セトレリマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、シンチリマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、カムレリズマブ、チスレリズマブ、ドストラリマブ、スパルタリズマブ、プロルゴリマブ、ＡＫ－１０５、ＨＬＸ－１０、バルスチリマブ、ＭＥＤＩ－０６８０、ＨＸ－００８、ＧＬＳ－０１０、ＢＩ－７５４０９１、ゲノリムズマブ、ＡＫ－１０４、ＭＧＡ－０１２、Ｆ－５２０、６０９Ａ、ＬＹ－３４３４１７２、ＡＭＧ－４０４、ＳＬ－２７９２５２、ＳＣＴ－Ｉ１０Ａ、ＲＯ－７１２１６６１、ＩＣＴＣＡＲ－０１４、ＭＥＤＩ－５７５２、ＣＳ－１００３、ＸｍＡｂ－２３１０４、Ｓｙｍ－０２１、ＬＺＭ－００９、ｈＡＢ２１、ＢＡＴ－１３０６、ＭＧＤ－０１９、ＪＴＸ－４０１４、ブジガリマブ、ＸｍＡｂ－２０７１７、ＡＫ－１０３、ＭＧＤ－０１３、ＩＢＩ－３１８、ササンリマブ、ＣＣ－９０００６、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ＣＳ－１００１、ビントラフスプα、エンバホリマブ、ＣＸ－０７２、ＧＥＮ－１０４６、ＧＳ－４２２４、ＫＬ－Ａ１６７、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２、ＩＬ－１０３、ＫＮ－０４６、ＺＫＡＢ－００１、ＣＡ－１７０、ＴＧ＿１５０１、ＬＰ－００２、ＩＮＣＢ－８６５５０、ＡＤＧ－１０４、ＳＨＲ－１７０１、ＢＣＤ－１３５、ＩＭＣ－００１、ＭＳＢ－２３１１、ＦＰＴ－１５５、ＦＡＺ－０５３、ＨＬＸ－２０、ヨーダポリマブ、ＦＳ－１１８、ＢＭＳ－９８６１８９、ＡＫ－１０６、ＭＣＬＡ－１４５、ＩＢＩ－３１８、若しくはＣＫ－３０１、又はそれらの任意の組み合わせである。

【１７８４】

いくつかの実施形態では、本開示の１つ以上のワクチン又は組成物は、イピリムマブ、セトレリマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、シンチリマブ、セミプリマブ、トリパリマブ、カムレリズマブ、チスレリズマブ、ドストラリマブ、スパルタリズマブ、プロルゴリマブ、バルスチリマブ、ブジガリマブ、ササンリマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、エンバホリマブ、若しくはヨーダポリマブ、又はそれらの任意の組み合わせと組み合わせて投与される。

【１７８５】

いくつかの実施形態では、本開示の１つ以上のワクチン又は組成物は、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ４リガンド、ＰＤ－１軸阻害剤、ＰＤ－Ｌ１軸阻害剤、ＴＬＲアゴニスト、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニスト、ヒドロキシウレア、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、４１ＢＢアゴニスト、ＣＤ２８アゴニスト、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＲＩＧ－Ｉアゴニスト、ＴＣＲ－Ｔ療法、ＣＡＲ－Ｔ療法、ＦＬＴ３リガンド、硫酸アルミニウム、ＢＴＫ阻害剤、ＣＤ３８抗体、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤ３３抗体、ＣＤ３７抗体、ＣＤ２５抗体、ＧＭ－ＣＳＦ阻害剤、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＣＤ３再配向分子、ポマリミブ、ＩＦＮγ、ＩＦＮα、ＴＮＦα、ＶＥＧＦ抗体、ＣＤ７０抗体、ＣＤ２７抗体、ＢＣＭＡ抗体、若しくはＧＰＲＣ５Ｄ抗体、又はそれらの任意の組み合わせと組み合わせ

て投与される。
【１７８６】
いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、第１の投与の第１の組成物、又は第２の投与の第２の組成物、又は第３の投与の第３の組成物、又は第４の投与の第４の組成物と組み合わせて投与され得る。
【１７８７】
いくつかの実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、本開示の組成物の第１、又は第２、又は第３、又は第４の投与のいずれかと組み合わされる。
【１７８８】
いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本開示の組成物の第１、又は第２、又は第３、又は第４の投与のいずれかと組み合わされる。
【１７８９】
いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、約０．５～約５ｍｇ／ｋｇ、約５～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０～約１５ｍｇ／ｋｇ、約１５～約２０ｍｇ／ｋｇ、約２０～約２５ｍｇ／ｋｇ、約２０～約５０ｍｇ／ｋｇ、約２５～約５０ｍｇ／ｋｇ、約５０～約７５ｍｇ／ｋｇ、約５０～約１００ｍｇ／ｋｇ、約７５～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１００～約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１２５～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０～約１７５ｍｇ／ｋｇ、約１７５～約２００ｍｇ／ｋｇ、約２００～約２２５ｍｇ／ｋｇ、約２２５～約２５０ｍｇ／ｋｇ、又は約２５０～約３００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。
【実施例】
【１７９０】
本明細書にて開示した実施形態のいくつかを更に説明するために、以下の実施例を提供する。これらの実施例は、例示を目的とするものであって、本開示の実施形態を制限するものではない。
【１７９１】
実施例１：バイオインフォマティクスによるネオ抗原の同定
計算的枠組みを開発して、バイオインフォマティクス手段によって様々な多発性骨髄腫ＲＮＡ－ｓｅｑデータセットを分析して、新規のペプチド配列の生成、イントロン保持、代替的にスプライシングされたバリアント、発生的にサイレンシングされた遺伝子又は点変異の異常発現をもたらした遺伝子融合事象から生じる共通の多発性骨髄腫ネオ抗原を同定した。
【１７９２】
検索したデータセットは、以下のとおりであった：
・　Ｇｅｎｏｔｙｐｅ－Ｔｉｓｓｕｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ（ＧＴＥｘ）Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ。このデータセットは、４９個の正常組織からの６１３７個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットを包含し、正常組織における多発性骨髄腫ネオ抗原候補の頻度を評価するために使用した。
・　免疫細胞型特異的ＲＮＡ－ｓｅｑデータセット。この内部研究は、５人の健常ドナーに由来する２０個の免疫細胞型（Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、及び骨髄細胞型）から得られた１１０個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットで構成された。
・　ＭＭＲＦ　ＣｏＭＭｐａｓｓ研究（ｈｔｔｐｓ：／／ｔｈｅｍｍｒｆ．ｏｒｇ／ｗｅ－ａｒｅ－ｃｕｒｉｎｇ－ｍｕｌｔｉｐｌｅ－ｍｙｅｌｏｍａ／ｍｍｒｆ－ｃｏｍｍｐａｓｓ－ｓｔｕｄｙ／）。この研究は、新たに診断された多発性骨髄腫患者から得られた８０７個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットを包含する。
・　ＳＭＭ２００１研究。この研究は、くすぶり型多発性骨髄腫を有する患者から得られた１３０個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットで構成された。
・　ＭＭＹ３００７研究。この研究は、ダラツムマブ臨床試験に登録された患者から得られた５８６個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットを包含する。
・　ＭＭＹ３００３－３００４研究。この研究は、ダラツムマブ臨床試験に登録された患者から得られた８６１個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットを包含する。

【１７９３】
ＲＮＡ－ｓｅｑデータベース（上記のＭＭＲＦ及び臨床試験研究）に含まれる全ての試料は、患者骨髄吸引物から富化されたＣＤ１３８＋細胞である。
【１７９４】
分析前に生データのクオリティコントロール（Quality control、ＱＣ）を実施した。まず、シーケンシングリードをトリミングしてＩｌｌｕｍｉｎａのアダプター配列を除去し、ヒトｔＲＮＡ及びｒＲＮＡにマッピングされたリードを、下流分析から除去した。またリードを、クオリティの低い塩基コール（＜１０　Ｐｈｒｅｄクオリティスコア、１０個のうち１個の確率で不正確である塩基を示す）でいずれかの末端においてトリミングした。２５塩基対（base pair、ｂｐ）未満のトリミングされたリードをデータセットから除去した。更に、続くＱＣ工程は、低品質のリードを除去するとみなされ、１５未満の最大塩基クオリティスコアを有するリードを除去し、１０未満の平均塩基クオリティスコアを有するリードを除去し、＞８０％のポリＡＴＣＧ率を有するリードを除去し、２つのリードのうち１つが失敗したＲＮＡ配列を除去した。
【１７９５】
後に、ＡｒｒａｙＳｔｕｄｉｏ（（ｈｔｔｐｓ＿／／ｗｗｗ＿ｏｍｉｃｓｏｆｔ＿ｃｏｍ／ａｒｒａｙ－ｓｔｕｄｉｏ／）プラットフォームを使用して、リードをＨｕｍａｎ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｕｉｌｄ　３８にマッピングした。ＮＣＢＩのＲｅｆｓｅｑ遺伝子モデル（発売日２０１７年６月６日）を使用して、リードをヒトゲノムの既知のエキソン領域にマッピングした。
【１７９６】
遺伝子融合事象の同定
ＦｕｓｉｏｎＭａｐアルゴリズム（Ｇｅ　Ｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２０１１　Ｊｕｌ　１５；２７（１４）：１９２２－８）を使用して、上記のがんデータセットにおける遺伝子融合事象を同定した。ＦｕｓｉｏｎＭａｐは、シーケンシングリードの中央領域に融合位置を含むリードに基づいて融合接合部を検出した。これに続いて、シードリードのコンセンサスから可能な融合接合位置を探索した。ＦｕｓｉｏｎＭａｐは、疑似融合ライブラリに基づいて参照インデックスを構築し、この疑似参照に対してマッピングされていない潜在的な融合リードをアラインメントさせた。このステップ中にマッピングされたリードは、レスキューリードとみなされた。
【１７９７】
このアルゴリズムは、図１に示されるようなキメラリードスルー融合体及び図２に示されるような染色体転位から生じる遺伝子融合事象の両方を同定した。遺伝子融合事象を、以下の基準が満たされたときにＲＮＡ－ｓｅｑデータセットで呼び出した：ゲノム中の異なるマッピング位置を有する少なくとも２つのシードリード、融合接合部を支持する少なくとも４つのシード及びレスキューリード、並びにリード対にわたる少なくとも１つの接合部。高い配列類似性を共有する遺伝子対に由来する遺伝子融合事象（オルソログ及びタンパク質ファミリー）は、下流分析から無視された。
【１７９８】
遺伝子融合事象に由来する共有ネオ抗原は、以下の基準を使用して同定された：疾患コホートにおける遺伝子融合事象の発生率は、５％超であり、遺伝子融合事象の発生は、寛大な基準（少なくとも２つのシードリード及び１つの接合部にわたるリード）を使用してＧＴＥｘデータセット全体で１％未満であり、遺伝子融合事象の発生は、正常な免疫細胞型に由来する≦２個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットであった。遺伝子Ａからのオープンリーディングフレーム（図１及び図２）を使用して、同定された新規接合部に由来するタンパク質配列を得た。
【１７９９】
スプライスバリアントの同定
ペアエンドＲＮＡ－ｓｅｑデータを分析して、選択的スプライシング事象から生じる潜在的なネオ抗原を同定するために、カスタムバイオインフォマティックソフトウェアを開

発した。開発されたプロセスを利用して、図３に示すとおり、選択的５’又は３’スプライス部位、保持されたイントロン、排除されたエキソン、選択的終止、又は新規カセットの挿入を有するスプライスバリアントを同定した。このプロセスは、２つの主要な機能を介してＮＣＢＩのＲｅｆＳｅｑ遺伝子モデルには存在しなかったスプライスバリアントを同定した。１）＞５塩基対のアラインメントギャップ及びギャップの各側にアラインメントされた≧１５塩基対を有するシーケンシングリードに基づく新規接合部の同定（以後スプリットマッピングされたリードと称される）。各ＲＮＡ－ｓｅｑデータセットについて、新規接合部は、それらが少なくとも５つのスプリットマッピングされたリード、及び１対の接合部にわたるリードによって支持される場合に呼び出された。２）アラインメントされたリードのアイランドの同定（以後カバレッジアイランドと称される）。図４は、アプローチの模式図を示す。

【１８００】

各試料におけるシグナル対ノイズ比を評価するために、ゲノムＤＮＡ及びプレｍＲＮＡがノイズに対する潜在的な寄与である場合、２つのパラメータが２００個の高度に発現したハウスキーピング遺伝子のセットから計算された。

１．　イントロンのカバレッジ深度（intron depth of coverage、ＩＤＣ）：全ハウスキーピングイントロン塩基について９０パーセンタイルのカバレッジ深度。特定の領域のカバレッジがこの値を下回った場合、これが生じた第1の塩基をカバレッジアイランド境界として定義した。

２．　イントロン／エキソンカバレッジ比（intron/exon coverage ratio、ＩＥＣＲ）：イントロンカバレッジの中央値と全ハウスキーピング遺伝子イントロンの最近接上流エキソンのカバレッジの中央値との比の９０パーセンタイル。以下の基準を使用して、様々なスプライスバリアントを分類した。

【１８０１】

選択的３’／５’スプライス部位の同定：

－ 新規スプライス部位境界を、スプリットマッピングされたリードによって画定した。

－　スプライス部位を使用して得られたイントロン領域（適用可能な場合）はＩＥＣＲを超え、領域全体はＩＤＣを超えていた。

【１８０２】

新規カセットの同定：

－　イントロン領域における２つの新規スプライス部位を、スプリットマッピングされたリードによって画定した

－　２つのスプライス部位間の領域はＩＥＣＲを超え、領域全体はＩＤＣを超えていた

【１８０３】

イントロン保持の同定：

－　イントロン領域はＩＥＣＲを超え、領域全体はＩＤＣを超えていた

－　少なくとも５つのリードが、イントロン－エキソン境界の両方にまたがり、境界の各側に少なくとも１５ｂｐがアラインメントされた。

【１８０４】

選択的終止の同定：

－　３’境界を、正準エキソンの３’末端の６０ｂｐ内に収まらなかったカバレッジアイランドの縁部として画定した

－　正準エキソンの５’末端と３’境界との間の任意のイントロン領域はＩＥＣＲを超え、領域全体はＩＤＣを超えていた

【１８０５】

エキソン排除の同定：

－　新規接合部を、１つ以上の正準エキソンがスキップされたスプリットマッピングされたリードによって画定した

【１８０６】

異常なスプライシング事象に由来する共有ネオ抗原は、以下の基準を使用して同定され

た：疾患コホートにおけるスプライシング事象の発生率は、５％超であり、スプライシング事象の発生は、寛大な基準（少なくとも２つのスプリットマッピングされたリード）を使用して、ＧＴＥｘ全体で１％未満であり、スプライシング事象は、正常な免疫細胞型に由来する≦２個のＲＮＡ－ｓｅｑデータセットに存在するものとした。エキソン排除、新規カセット、及び選択的３’／５’スプライス部位について、事象は、１００万個のマッピングされたリード当たりのスプリットマッピングされたリードカウントの中央値（ＣＰＭ）≧０．０５、及びスプラスインパーセント（percent spliced-in、ＰＳＩ）の中央値≧０．１を有し、以下の式を使用して計算された。

【１８０７】

【数１】

$$PSI = \frac{\text{包含リード}}{\text{包含＋排除リード}}$$

異常にスプライシングされた遺伝子が疾患コホート対健常組織分化遺伝子発現の分析において２倍上方制御されることが見出された場合、０．０５≧ＰＳＩ≧０．１の中央値を有する事象を選択した。選択的終止及び保持イントロンの場合、事象は、スプリットマッピングされたＣＰＭ数の中央値≧０．１及びＰＳＩの中央値＞０．５を有することとした。それらはまた、少なくとも２つの疾患コホートの≧１％において検出されるものとした。

【１８０８】

アイソフォーム予測及び翻訳：

代替的にスプライシングされたネオ抗原を含有するアイソフォームを組み立てるために、スプリットマッピングされたリードを使用して、新規のスプライシングされた特徴部に隣接する正準エキソンを同定した。予測ネオエピトープを潜在的に含有する可能性がある最も高度に発現したアイソフォームは、適切なオープンリーディングフレームの選択によって対応するタンパク質への翻訳のために選択された。タンパク質配列のネオエピトープ部分を抽出し、最初の変化したアミノ酸の上流の追加の８個のアミノ酸残基と連結した。次いで、このタンパク質配列をその後の検証研究に使用した。

【１８０９】

ＤＮＡ変異／ネオ抗原の同定

多発性骨髄腫を有する患者からのエキソームシーケンシングデータを含有するＢｒｏａｄ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅによって生成されたデータセット（Ｌｏｈｒ，Ｊ．Ｇ．ｅｔ．ａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２０１４，Ｊａｎ １３；２５（１）９１－１０１）を調べた。このデータセットを生成したコンソーシアムによって公開された変異コールをダウンロードし、患者集団の＞５％に又はがんの重要なドライバーであることが知られている遺伝子内に存在していた遺伝子変異を同定した。これらの遺伝子について、更なる研究のために最も再発性の点変異を選択し、位置に再発性点変異を有していなかった遺伝子を考慮から除外した。選択された各単一点変異について、その中心に変異したアミノ酸を有する１７ｍｅｒペプチドを、更なる検証研究のために同定した。

【１８１０】

スプライシングアイソフォームの予測

特定の場合では、ネオエピトープ配列に先行する正準ペプチド配列に影響を及ぼし得る、同定されたスプライシング事象の上流に複数のリーティングフレーム及びエキソンが存在していた。これらの遺伝子では、エキソン境界に存在するスプリットマッピングされたリードに基づいて、どの正準エキソンが各ネオエピトープの特徴部に隣接しているかを決定した。予測されるネオエピトープを含有し得る事象の有病率が最も高い疾患コホートにおいて最も高い平均発現を有する最も高度に発現したアイソフォームを、アイソフォームに関連するオープンリーディングフレームの選択によって、対応するタンパク質への翻訳のために選択した。タンパク質配列のネオエピトープ部分を抽出したところ、最初の変化したアミノ酸の上流に追加の８個のアミノ酸残基が含まれており、その後の検証研究に使

用した。同様の手順に従って、ＤＮＡフレームシフト変化から推定免疫原性抗原を同定した。フレームシフト欠失及び挿入の両方について、得られたＤＮＡ配列を、適切なオープンリーディングフレームの選択によって対応するタンパク質に翻訳し、タンパク質配列のフレームシフトが変化した部分を抽出したところ、最初の変化したアミノ酸の上流に追加の８個のアミノ酸残基が含まれていた。

【１８１１】

表５は、遺伝子の起源、及び遺伝子融合（ＦＵＳ）事象から生じた同定されたネオ抗原のアミノ酸配列を示す。表５において、太字は、遺伝子１の正準アミノ酸を示す。イタリック体は、フレーム内遺伝子融合事象の遺伝子２からの正準アミノ酸を示す。太字でない文字は、フレーム外遺伝子融合事象から生成された新規アミノ酸配列を示す。表６は、融合遺伝子の完全名を示す。表７は、それらの対応するポリヌクレオチド配列を示す。

【１８１２】

【表４－１】

表５.

ネオ抗原ID	融合遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
FUS1	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**ISNKIALL**QTF	1
FUS2	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**WLVKQRGW**ANLLEKSAEQICTGEFKAKASQS	3
FUS3	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**NHETAFQG**KPFREVS	5
FUS4	CD5L->FCRL1	**DVAVICSG***RRSARDP*	7
FUS5	CD5L->FCRL1	**DVAVICSG***VPVADVS*	9
FUS6	CD5L->FCRL1	**EDVAVICS***ELFLIASP*	11
FUS7	FAM98A->LOC105374454	**GRAGQGGG**MISVSQEFIK	13
FUS8	ANKRD44->ANKRD44-IT1	**AVLKLTDQ**HNAVKMGEERCVSSEI	15
FUS9	EAF2->SLC15A2	**SGLLMNTL**T*VLILYFLY*	17
FUS10	DDX21->JCHAIN	**APKPKKMK***NHLLFW*	19
FUS11	GAB1->SMARCA5	**GKSTPPRK***EIFDDASP*	21
FUS12	NUDT12->LINC02115	**ARWFTREQ**GSEN	23
FUS13	KCNQ5->KCNQ5-IT1	**AFIYHAFV**GSTKTAWRTTL	25
FUS14	UBE2J1->GABRR2	**LARQISFK**SLI	27
FUS15	UBE2J1->GABRR2	**QPRDNHTD**QVTYIRRTLM	29
FUS16	UBE2J1->GABRR2	**PRDNHTDH**ENPRGSDGQGRWKCPSQVTYIRRTLM	31
FUS17	HBS1L->ALDH8A1	**AAGVVTEI***EAAVKA*	33
FUS18	CADPS2->RNF148	**NAVRSYYE***GTENIVAV*	35
FUS19	CADPS2->RNF148	**NAVRSYYE**TNGG*MSFLRITP*	37

【１８１３】

【表４－２】

（表５の続き）

ネオ抗原ID	融合遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
FUS20	PTGES2->SLC25A25-AS1	**ISKRLKSR**RRSGWQLNRAGNR GLSPGLGLFPRGCCRWGGAYTR LPSANQT	39
FUS21	FOSB->KLF6	**PPTAAASQ***TCLELER*	41
FUS22	IGLL5->COMMD3-BMI1,BMI1	**ACGACGAG**FFIKQKCIEQRESRS LS	43
FUS23	NDUFB8->SEC31B	**VYPVYQPV**VSQAGLGELWQWA SGKLRGYCWRRGQWHAYSIQC DPHPVFGEGACDCSETEAHGGC QSPRLESFPGQPPGFRGQRF	45
FUS24	B2M->DUSP5	**SGLEAIQR***GYETFYSE*	47
FUS25	CTSD->IFITM10	**SPEDYTLK***AQGPGQCP*	49
FUS26	P2RY6->ARHGEF17	**ARHLLTLG**TCGSTWP	51
FUS27	TBCEL->TECTA	**PQEEVPFR**SITTELFPSMC	53
FUS28	NCOR2->UBC	**QIIYDENR***TMQIFVKT*	55
FUS29	TPM4->UBC	**GERERREK***TMQIFVKT*	57
FUS30	ZFP36->UBC	**MDLTAIYE***TMQIFVKT*	59
FUS31	FOSB->UBC	**PPTAAASQ***TMQIFVKT*	61
FUS32	GANC->CAPN3	**SSVTTHSS**GNLRESPIYH	63
FUS33	B2M->KLF2	**SGLEAIQR***EKPYHCNW*	65
FUS34	CLN6->CALML4	**VAPSGLYY**CG	67
FUS35	TMED3->KIAA1024	**NRVTALTQ**N	69
FUS36	TNFRSF17->SNX29	**IEKSISAR**ITEQ	71
FUS37	NLRP1->LOC728392	**PSDCSIRK**TLLSLPGGVETGTRR SCLTRRPRPGSVRDSRDLWLQTP PARRPRAGALLRMRLWGP	73
FUS38	CD79B->GH1	**GEVKWSV***GSRTSLLL*	75
FUS39	TPM4->KLF2	**LTEKKASD**VRSPTTATGTAAAG SLRAQTSSRATTESTRATGHSSA ICAIVPSRAPITWRCT	77
FUS40	KLF2->TPM4	**CRERGLQE***AEGDVAAL*	79

【１８１４】

【表４－３】
（表５の続き）

ネオ抗原ID	融合遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
FUS41	FOSB->KLF2	**PPTAAASQ**VRSPTTATGTAAAG SLRAQTSSRATTESTRATGHSSA ICAIVPSRAPITWRCT	81
FUS42	RBM42->ETV2	**GGPPFVGP**LRGPRAQPSLSGLC GRRTGSRDTIKIPGQT	83
FUS43	STX16->STX16-NPEPL1,NPEPL1,NPEPL1	**GLKQLHKA**GYEEETQNNRSGL WNY*MELWQAAL*	85
FUS44	ZGPAT->LIME1	**LDQCVET***LCSLSKSD*	87
FUS45	IFNAR2->IL10RB	**LLPPGQES**A*IIGPPGMQ*	89
FUS46	GCNA->LOC101059915	**YECTGCKT**SFPHRSQS	91
FUS47	CCAR1->SNORD98	**QHPARLVK**CGTQ	93
FUS48	NDUFA11->FUT5	**GLTLGART**TLTHGSPGPSQATV AVAPLSGRAAVSAAGGCVFLLL PACVPRRCHWIP	95
FUS49	ZFP36->PLEKHG2	**MDLTAIYE***CCNLSVSE*	97
FUS50	ZNF772->VN1R1	**VIVDPIQG**YLRQWQLLD	99
FUS51	POU2AF1->COLCA1	**PPLITNVT**EKPWKHTRIEMPLA RLTRP	101
FUS52	SELPLG->TMEM119	**MEPTTKRG**PGGT*MVSAAAPS*	103
FUS53	PTPRG->C3orf14	**RPGVFTDI**L	105
FUS54	ZFP36->PLEKHG2	**MDLTAIYE**DSAGPLSHA	107
FUS55	FAM214A->ARPP19	**LRYLIHLR**KWKIK	109
FUS56	ZNF772->VN1R1	**FALMASL***GIPQTMAA*	111
FUS57	MED12->NLGN3	**RQLQQQLS**SLSGPEGVPFLKLW CLDDLLSTLLGTCRCPSRAQF	113

【１８１５】
【表５－１】
表６.

ネオ抗原ID	融合遺伝子1の完全名	融合遺伝子2の完全名
FUS1	BCL2ファミリーアポトーシス調節因子	ADAMTSL4アンチセンスRNA1
FUS2	BCL2ファミリーアポトーシス調節因子	ADAMTSL4アンチセンスRNA1

【１８１６】

【表５－２】

（表６の続き）

ネオ抗原ID	融合遺伝子1の完全名	融合遺伝子2の完全名
FUS3	BCL2ファミリーアポトーシス調節因子	ADAMTSL4アンチセンスRNA1
FUS4	CD5分子様	Fc受容体様1
FUS5	CD5分子様	Fc受容体様1
FUS6	CD5分子様	Fc受容体様1
FUS7	配列類似性を有するファミリー98メンバーA	特徴付けられていないLOC105374454
FUS8	アンキリン反復ドメイン44	ANKRD44イントロン転写物1
FUS9	ELL関連因子2	溶質担体ファミリー15メンバー2
FUS10	DExDーボックスヘリカーゼ21	多量体IgA及びIgMの結合鎖
FUS11	GRB2関連結合タンパク質1	SWI／SNF関連、マトリクス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー5
FUS12	nudixヒドロラーゼ12	長い遺伝子間非タンパク質コードRNA 2115
FUS13	カリウム電位依存性チャネルサブファミリーQメンバー5	KCNQ5イントロン転写物1
FUS14	ユビキチン結合酵素E2 J1	γーアミノ酪酸タイプA受容体rho2サブユニット
FUS15	ユビキチン結合酵素E2 J1	γーアミノ酪酸タイプA受容体rho2サブユニット
FUS16	ユビキチン結合酵素E2 J1	γーアミノ酪酸タイプA受容体rho2サブユニット
FUS17	HBS1様翻訳GTPアーゼ	アルデヒドデヒドロゲナーゼ8ファミリーメンバーA1
FUS18	カルシウム依存性分泌活性化因子2	ringフィンガータンパク質148
FUS19	カルシウム依存性分泌活性化因子2	ringフィンガータンパク質148
FUS20	プロスタグランジンEシンターゼ2	SLC25A25アンチセンスRNA1
FUS21	FosBがん原遺伝子、AP－1転写因子サブユニット	Kruppel様因子6
FUS22	免疫グロブリンλ様ポリペプチド5	COMMD3－BMI1リードスルー、ポリコーム複合体タンパク質BMI－1

【１８１７】

【表５－３】

（表６の続き）

ネオ抗原ID	融合遺伝子1の完全名	融合遺伝子2の完全名
FUS23	NADH：ユビキノン酸化還元酵素 サブユニットB8	SEC31ホモログB、COPII コート複合体成分
FUS24	β－2－ミクログロブリン	二重特異性ホスファターゼ5
FUS25	カテプシンD	インターフェロン誘導性膜貫通型 タンパク質10
FUS26	ピリミジン作動性受容体P2Y6	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子17
FUS27	チューブリン折り畳み補因子E様	テクトリンα
FUS28	核内受容体コリプレッサー2	ユビキチンC
FUS29	トロポミオシン4	ユビキチンC
FUS30	ZFP36　ringフィンガータンパク質	ユビキチンC
FUS31	FosBがん原遺伝子、AP－1 転写因子サブユニット	ユビキチンC
FUS32	グルコシダーゼα、中性C	カルパイン3
FUS33	β－2－ミクログロブリン	Kruppel様因子2
FUS34	セロイドリポフスチン症、ニューロン6、 後期乳児、バリアント	カルモジュリン様4
FUS35	膜貫通p24輸送タンパク質3	主要な本質的に不規則な Notch2結合受容体1
FUS36	TNF受容体スーパーファミリーメンバー17	ソーティングネキシン29
FUS37	NLRファミリーパイリンドメイン含有1	特徴付けられていないLOC728392
FUS38	CD79b分子	成長ホルモン1
FUS39	トロポミオシン4	Kruppel様因子2
FUS40	Kruppel様因子2	トロポミオシン4
FUS41	FosBがん原遺伝子、AP－1 転写因子サブユニット	Kruppel様因子2
FUS42	RNA結合モチーフタンパク質42	ETSバリアント2
FUS43	シンタキシン16	STX16－NPEPL1リードスルー、 アミノペプチダーゼ様1
FUS44	ジンクフィンガーCCCH型及び Gパッチドメイン含有	Lck相互作用膜貫通アダプター1
FUS45	インターフェロンα及び β受容体サブユニット2	インターロイキン10受容体サブユニットβ

【１８１８】

【表５－４】
（表６の続き）

ネオ抗原ID	融合遺伝子1の完全名	融合遺伝子2の完全名
FUS46	生殖細胞核抗原	X染色体オープンリーディングフレーム49様
FUS47	細胞分裂周期及びアポトーシス調節因子1	小核性RNA、C／Dボックス98
FUS48	NADH：ユビキノン酸化還元酵素 サブユニットA11	フコシルトランスフェラーゼ5
FUS49	ZFP36　ringフィンガータンパク質	プレクストリン相同及びRhoGEF ドメイン含有G2
FUS50	ジンクフィンガータンパク質772	鋤鼻1受容体1
FUS51	POUクラス2関連因子1	結腸直腸がん関連1
FUS52	セレクチンPリガンド	膜貫通型タンパク質119
FUS53	タンパク質チロシンホスファターゼ、 受容体タイプG	第3染色体オープンリーディングフレーム14
FUS54	ZFP36　ringフィンガータンパク質	プレクストリン相同及びRhoGEF ドメイン含有G2
FUS55	配列類似性を有するファミリー214メンバーA	cAMP調節ホスホタンパク質19
FUS56	ジンクフィンガータンパク質772	鋤鼻1受容体1
FUS57	メディエータ複合体サブユニット12	ニューロリギン3

【１８１９】
【表６－１】
表７．

ネオ抗原ID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
FUS1	ATATCTAATAAGATAGCCTTACTGCAAACCTTT	2
FUS2	TGGCTAGTTAAACAAAGAGGCTGGGCAAACCTTTTAGAGAAGTCAGCTGAGCAAATATGTACAGGTGAATTCAAAGCAAAAGCCTCACAAAGT	4
FUS3	AACCACGAGACGGCCTTCCAAGGCAAACCTTTTAGAGAAGTCAGC	6
FUS4	GATGTGGCTGTCATCTGCTCAGGAAGACGTTCAGCCAGGGATCCA	8
FUS5	GATGTGGCTGTCATCTGCTCAGGGGTCCCTGTCGCTGATGTGAGC	10

【１８２０】

【表６－２】

（表７の続き）

ネオ抗原ID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
FUS6	GAAGATGTGGCTGTCATCTGCTCAGAGCTGTTTTTGATAGCCAGCCCC	12
FUS7	GGTCGTGCAGGCCAGGGAGGAGGCATGATTTCTGTGAGTCAGGAATTCATTAAG	14
FUS8	GCAGTGCTCAAACTCACCGACCAGCATAATGCAGTGAAGATGGGTGAAGAGAGATGTGTTTCATCTGAAATT	16
FUS9	AGTGGCCTTCTGATGAATACTTTAACTGTGCTGATCCTGTATTTCCTGTAT	18
FUS10	GCTCCTAAGCCCAAGAAGATGAAGAACCATTTGCTTTTCTGG	20
FUS11	GGGAAATCCACACCACCACGTAAGGAAATATTTGATGATGCGTCACCT	22
FUS12	GCCCGCTGGTTCACTAGAGAACAGGGCAGTGAAAAC	24
FUS13	GCGTTCATCTACCACGCTTTCGTTGGGTCAACCAAAACCGCATGGCGTACTACTCTC	26
FUS14	CTGGCTAGGCAAATAAGCTTTAAGTCACTTATA	28
FUS15	CAGCCAAGAGACAACCACACTGATCAAGTCACTTATATAAGAAGAACCTTGATG	30
FUS16	CCAAGAGACAACCACACTGATCATGAAAACCCAAGAGGAAGCGATGGACAGGGCAGGTGGAAATGCCCAAGCCAAGTCACTTATATAAGAAGAACCTTGATG	32
FUS17	GCTGCTGGTGTTGTCACTGAGATCGAAGCCGCGGTCAAGGCC	34
FUS18	AACGCAGTTCGGAGTTATTATGAGGGGACGGAAAATATAGTCGCGGTG	36
FUS19	AACGCAGTTCGGAGTTATTATGAGACAAATGGAGGCATGAGCTTCCTTAGAATTACCCCT	38
FUS20	ATCAGCAAGCGACTCAAGAGCAGAAGGAGATCCGGTTGGCAGCTAAACCGCGCTGGGAACAGGGGCCTGAGTCCTGGACTAGGGCTCTTTCCCCGGGGCTGCTGCAGATGGGGAGGAGCCTACACCCGCCTCCCGAGTGCTAATCAGACC	40
FUS21	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGACCTGCCTAGAGCTGGAACGT	42

【１８２１】

【表６－３】

（表７の続き）

ネオ抗原ID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
FUS22	GCCTGCGGAGCCTGTGGGGCAGGATTTTTTATCAAGCAGAAATGCATCGAACAACGAGAATCAAGATCACTGAGC	44
FUS23	GTGTACCCTGTCTACCAGCCTGTGGTTTCACAAGCTGGTCTGGGGGAGCTTTGGCAGTGGGCTTCTGGAAAGCTCCGGGGTTATTGTTGGCGGCGGGGACAATGGCATGCTTATTCTATACAATGTGACCCACATCCTGTCTTCGGGGAAGGAGCCTGTGATTGCTCAGAAACAGAAGCACACGGGGGCTGTCAGAGCCCTCGACTTGAATCCTTTCCAGGGCAACCTCCTGGCTTCAGGGGCCAGCGATTC	46
FUS24	TCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGGGGATATGAGACTTTCTACTCGGAA	48
FUS25	TCCCCAGAGGACTACACGCTCAAGGCCCAGGGCCCCGGCCAGTGCCCA	50
FUS26	GCGAGGCACTTGCTAACTCTTGGGACATGCGGAAGCACGTGGCCA	52
FUS27	CCACAGGAAGAAGTGCCATTCAGGTCAATAACAACGGAGTTGTTTCCTTCAATGTGC	54
FUS28	CAGATCATCTACGACGAGAACCGGACAATGCAGATCTTCGTGAAGACT	56
FUS29	GGCGAGCGCGAGCGGCGCGAGAAAACAATGCAGATCTTCGTGAAGACT	58
FUS30	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGACAATGCAGATCTTCGTGAAGACT	60
FUS31	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGACAATGCAGATCTTCGTGAAGACT	62
FUS32	TCTTCTGTGACTACCCACTCATCTGGAAATTTGCGAGAATCCCCGATTTATCAT	64
FUS33	TCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGAAGCCCTACCACTGCAACTGG	66
FUS34	GTGGCACCCAGTGGCCTGTACTACTGTGGA	68
FUS35	AACAGGGTCACAGCTCTCACCCAGAAC	70
FUS36	ATAGAGAAATCAATTTCTGCTAGGATCACAGAACAA	72

【１８２２】

【表６－４】

（表７の続き）

ネオ抗原ID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
FUS37	CCAAGTGACTGCTCCATTCGGAAGACTTTGTTGTCGCTGCCC GGAGGAGTCGAGACTGGTACCCGGAGGAGCTGTCTCACCAG GAGACCACGTCCTGGAAGTGTCCGGGACTCGCGGGACCTGT GGCTGCAGACCCCGCCGGCACGCAGGCCCAGAGCTGGCGCA CTCCTGAGGATGAGACTCTGGGGGCCC	74
FUS38	GGGGAAGTGAAGTGGTCTGTAGGCTCCCGGACGTCCCTGCT CCTG	76
FUS39	CTCACGGAGAAGAAGGCCTCCGACGTGAGAAGCCCTACCAC TGCAACTGGGACGGCTGCGGCTGGAAGTTTGCGCGCTCAGA CGAGCTCACGCGCCACTACCGAAAGCACACGGGCCACCGGC CATTCCAGTGCCATCTGTGCGATCGTGCCTTCTCGCGCTCCG ATCACCTGGCGCTGCACA	78
FUS40	TGCCGCGAGCGCGGCCTGCAGGAGGCTGAAGGTGATGTGGC CGCCCTC	80
FUS41	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGGTGAGAAGCCCTACCAC TGCAACTGGGACGGCTGCGGCTGGAAGTTTGCGCGCTCAGA CGAGCTCACGCGCCACTACCGAAAGCACACGGGCCACCGGC CATTCCAGTGCCATCTGTGCGATCGTGCCTTCTCGCGCTCCG ATCACCTGGCGCTGCACA	82
FUS42	GGTGGCCCTCCTTTTGTAGGCCCGCTTCGGGGGCCGCGTGCC CAGCCTAGCCTATCCGGACTGTGCGGGAGGCGGACGGGGAG CAGAGACACAATAAAAATTCCCGGTCAAACC	84
FUS43	GGTTTGAAACAGCTTCACAAGGCAGGTTATGAAGAAGAAAC TCAAAATAACAGGAGTGGCTTATGGAACTACATGGAGCTCT GGCAGGCTGCCCTG	86
FUS44	CTGGACCAGTGTGTGGAGACCCTCTGCTCCCTCAGCAAGTCG GAC	88
FUS45	CTCCTTCCACCTGGCCAGGAATCAGCCATTATTGGACCCCCT GGAATGCAA	90
FUS46	TATGAATGTACTGGATGCAAAACGAGCTTCCCACACAGAAG CCAGAGC	92
FUS47	CAACATCCTGCTAGACTTGTTAAGTGTGGAACACAA	94

【１８２３】

【表６－５】

（表７の続き）

ネオ抗原ID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
FUS48	GGCCTGACTCTGGGAGCACGCACTACTCTGACCCATGGATC CCCTGGGCCCAGCCAAGCCACAGTGGCTGTGGCGCCGCTGT CTGGCCGGGCTGCTGTTTCAGCTGCTGGTGGCTGTGTGTTTC TTCTCCTACCTGCGTGTGTCCCGAGACGATGCCACTGGATCC CC	96
FUS49	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGTGCTGCAACCTGAGCGT GAGCGAG	98
FUS50	GTAATTGTGGACCCTATACAGGGATACCTCAGACAATGGCA GCTTTTGGAT	100
FUS51	CCGCCACTCATCACCAATGTCACGGAAAAGCCGTGGAAACA CACCCGGATTGAAATGCCCCTGGCCCGCCTGACCCGACCC	102
FUS52	ATGGAACCTACTACCAAAAGAGGTCCTGGGGGCACCATGGT TTCGGCGGCAGCCCCCAGC	104
FUS53	AGGCCTGGAGTATTCACAGACATTCTT	106
FUS54	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGGACTCTGCTGGGCCGCTC AGCCATGCC	108
FUS55	TTACGCTACCTCATACATCTGAGGAAATGGAAGATAAAG	110
FUS56	TTTGCACTTATGGCCTCTCTGGGGATACCTCAGACAATGGCA GCT	112
FUS57	CGGCAACTTCAACAACAGCTCTCTAGCCTGTCTGGCCCTGAG GGAGTCCCCTTTCTGAAGCTGTGGTGCTTGGACGACCTGCTC TCTACATTGCTGGGCACCTGTAGGTGTCCCTCGAGAGCTCAG TTT	114

【１８２４】

表８は、遺伝子の起源、及び選択的スプライシング（alternative splicing、ＡＳ）事象から生じた同定されたネオ抗原のアミノ酸配列を示す。太字は、野生型タンパク質からの配列を表し、一方、通常文字は、選択的スプライシング事象から生じる変異体配列を表す。表９は、選択的スプライシング事象のゲノム座標及び完全遺伝子名を示す。表１０は、それらの対応するポリヌクレオチド配列を示す。

【１８２５】

【表７－１】

表８.

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS1	ASPM	**LKTTNRAS**VSISQLPFFKIIFLWS	115
AS2	ATP8B2	**RLASIYEE**LLGATAIE	117
AS3	BBS9	**SLLSLFPG**KTVEITCLQHQKC	119
AS4	BTBD3	**TQRLPGHK**VSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPVT WCGQLADVRQCMFHSIRERAHPLQRALATLNF FFVSFYTALYLTHPLLTLQTWEVVVTVCFSCW ELCVPCDVLRRTCRGQR	121
AS5	C3orf79	**LQAILQPG**NFILVNEI	123
AS6	CTHRC1	**RQREVVDL**VSPREPSRDRRAGGGDLAARPTG RASVWLLGVSVCTAVCRVSCCAGVSCFLFTGE EGPGYACSESWNSEGRPKWEAIVERTCDMGP**Y NGMCLQG**	125
AS7	ERC2	**LVHQLKQQ**VGPPARQ**TQNRMKLM**	127
AS8	FRA10AC1	**FHLIAMDA**VSFFYFQIFITSRIF	129
AS9	GAS2	**GEKILFIR**VKFYFSLILFLWEDSEFELGEI	131
AS10	PDK1	**MKQFLDFG**ECGPGPWAFLRGPGRGAAAAAPG RVGAGQLSPEAHPSSSAFPPPAP	133
AS11	TSG101	**QLKKMVSK**VRLRRARLPGRAHRSLPRPVESVP AQPSKLPRRAGSPGAVLSDLLRTPPRGACRLVR ESPYGSWEGGGRRQSTKAWSGGYLTPAAHPPS SLPLSLELSVGQCSFSFVFINTNKGSYLVVDLRQ SSTPVPI	135
AS12	XRN1	**DALIQNQH**VSTVVCIVSFRIDKLLKY	137
AS13	ANKRD36B	**GGNNSNQQ**LDDARNKA	139
AS14	ARMC2	**NSGHLLVQ**RWSLALSPRPECSGMISAHCNLHL PGSSSSPASASQVDGITGTCRHFFNDVFVNGKE TAIFYLWGFLPIKELPAA	141

【１８２６】

【表７－２】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS15	B4GALT2	**YGVYYVINQ**KGHSGCIWSMDGEGRLETAWPVWKRGRCPGKRR	143
AS16	CAMSAP1	**SRAPIKMS**VLGQGHSRCLLHCLCLVAPMAFPVRLRVPCGG	145
AS17	DCC	**SATTRSIT**GQDILSLEKERR	147
AS18	FCRLB	**LTALLLLA**STPTP	149
AS19	GABRR2	**FSMRPAFG**ETALGCKKW	151
AS20	IGLL5	**SSLRSLWGSRLLLQPSP**	153
AS21	KLHL14	**QLPPMQER**ATISLQGTEYPKY	155
AS22	KMT2C	**TFTHLKQQ**LSLLPLMEPIIGVNFAHFLPYGSGQFNSGNRLLGTFGSATLEGVSDYYSQLIYKVCFSAKVLSCFIFG	157
AS23	KMT2C	**CKVCQNCK**NPKMARAS	159
AS24	ST3GAL6	**DLFDEFDN**SRLVSRSWFFFYLRNKWNLALGF	161
AS25	TBCEL	**RSISLHKS**DPSLLSPN	163
AS26	AGFG1	**FLQKHGNE**NTVLMLETLSEIRYGYVSCVCCPLLSPYGRCLN	165
AS27	AKAP9	**PPEILSNE**SLHGGIWPLRFWLPHWIISMERSQYGTQTRKTVYEN	167
AS28	ARHGAP26	**EAMDGREP**HLLDKNDDRSISW	169
AS29	ARHGAP42	**SLLIGALR**ITWKREAGRKSFFKCGLRVHMWKGLQFIEITRRNWMLIFQSCSLFGTSQYRSLTKKCQLCFRFKRVSSKGSDITDKREVTH	171
AS30	BLNK	**TVPASQKL**SCSLDPKHLRQFHL	173
AS31	BMP6	**MVMSFVNL**ALARLTQLQQESPARVWPSWEEGSSVRFSPLNCRLLPPNLECSFPTETFRESDSGWEL	175
AS32	CARMIL1	**LEDLDTCM**KPHAFQHAMMTFASTTFRLCQKSSKLSLLSS	177
AS33	CFAP54	**FGTSHMMV**RHF	179
AS34	CNTN5	**GHFESIRA**VLFHWIPVTTLLVSQVIYK	181
AS35	DYRK1A	**MHTG**TISQHCQLLDCSLGAILHIGYTK	183

【１８２７】

【表７－３】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS36	EPHA6	**EIEGSCHG**GMITMDIKMGSYSCDYLKHSETLS AMVVSCGISFLFLFPRKKIAKLIFKEQVP	185
AS37	FAM13A	**CEIMPLQS**YILL	187
AS38	FEM1C	**VNRKSVKG**FHVAHLPSA	189
AS39	GOSR2	**FQDKYFMI**ATN	191
AS40	ITGA8	**VAQVEIRG**LEPPVHDQ	193
AS41	KMT2A	**GGGGGSGE**LTTQIPCSWRTKGHIHDKKTEPFR LLAWSWCLNVS	195
AS42	LARP1B	**VAPSQSRQ**EECWRHKMSW	197
AS43	LYSMD3	**IALQYCCT**CSISQ	199
AS44	NBEA	**SAVDDMIA**AFPFKRA	201
AS45	NEDD9	**MWTR**KARGTTICDRRRQICRWRE	203
AS46	NLGN4X	**INYRLGIL**DNVS	205
AS47	NRG3	**TSTSPKFP**VFIFRLVCWVRTELVLR	207
AS48	NSRP1	**MAIPGRQ**NIVLRSHRKRVGI	209
AS49	OXR1	**EAEFDKTT**RTFLQIFNRKRGKIQ	211
AS50	PDZRN4	**KLLYEVSQ**KMVL	213
AS51	PHC3	**WAFIHSLP**ALLGIFSYPPSR	215
AS52	PRDM5	**SSLQEHRK**LLS	217
AS53	RUFY4	**RFSRRYPC**SARTSLGREESEPPGEAAMWRWRL WRGRASGHPSGEGRPPETNQGHSTGR	219
AS54	SETBP1	**ERSHSKKK**DGLVRNDGPGFPPMFSTSENTNLD	221
AS55	TYW5	**AGDVLFIP**GISLKVHKVQHSKVINICN	223
AS56	ADGRE5	**IENEGGQV**RSRPAPS	225
AS57	ALOX5AP	**LISVVQNG**KESPSLREEQKGRFSLMVVWKSGL NNCVCVCACTNTFTLSLFSSFYLNV	227
AS58	ATP11B	**EHQRNSSK**VFYGVIDCVIKETITWHD	229
AS59	CASP10	**DSLPKTEM**VSGSYRMGLCEHCLNQ	231
AS60	DDX3Y	**RPRKDTWK**VRDPALRYTPLLIQSLDSRLAESC AVFIWYCIFTLGDTCRSRPVEN	233
AS61	DOCK8	**PVGSVSFQ**VGCVQLFP	235

【１８２８】

【表７－４】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS62	FCAR	**QRIQAQEG**KCPVNLSQPL	237
AS63	GAB1	**NLKPDRKG**KESMAK	239
AS64	ITGA8	**DLNQDGYN**GNLNQSVEVIYVSSPLHKGDHAC FKVFSMVCVGAVIITDF	241
AS65	MORF4L1	**APHLLRLF**GNMSCRK	243
AS66	MTCH1	**SLKKVVKE**VGVESWRGRGAWRGA	245
AS67	MTMR14	**PVILFKGK**VRPIP	247
AS68	NFKB1	**QILEQPKQ**VRLKGWDFKC	249
AS69	PARP8	**IATGAQVV**TQDTNYFLFCFEKFVPVH	251
AS70	PDZRN4	**LLYEVSQV**SAGSDTSN	253
AS71	PPFIBP2	**WKLKATKV**NGTPDAYGESMRALWGGSAFQL GGFQ	255
AS72	RGPD2	**SPAIYKLK**VNIQNIKGENLRHNHF	257
AS73	SMC5	**DMEVFLKE**ASTNQHNTLIHLTLTFST	259
AS74	TBC1D23	**LQANQLQG**VSKGNPVC	261
AS75	TFG	**LTDDQVSG**KLVSNSFTPFVSFIFPFFPFLLSLIEE	263
AS76	TLE4	**QRDRDSIK**VGLKIYRLRNGLKGL	265
AS77	TRAF3	**KRYGCVFQ**VSIRHLSFPVTDILP	267
AS78	UBE2B	**EGTPFEDG**KSYSLCFL	269
AS79	USP38	**SMTQALCRY**FFMTLLMVIVDLGKRKYFVFCE	271
AS80	WASHC4	**LLDGMIFQ**VSRSVSDCNSGAHIRRQSSEL	273
AS81	ZNF215	**EIPRKTIF**GKNQVDMRP	275
AS82	ANKRD36	**SQKQPAEK**CLLRNNQLRRLQVTRKILFQI	277
AS83	ANKRD36	**SRKKPALK**CLLRNNQH	279
AS84	ANKRD36	**SQKQPALK**CLLRNNRP	281
AS85	ANKRD36C	**SEQPPGLK**CLLGKKQP	283
AS86	ATP10B	**VYYLYKNV**AYKGSDID	285
AS87	BMP6	**QLSVVTRD**DYNSSELK	287
AS88	CADPS2	**LEDKELGR**ISVCPWTEGLEKMEKTLLCSSSG	289
AS89	CCDC88A	**ENQRLSKK**DLVSEKLK	291

【１８２９】

【表７－５】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS90	CSAG1	**MSATT**GSQDNPEGKRDPSRKFQEQKALPKRPPLQKNLRNGVGQHYPATLTSRTRNSIKMRHSRTTRARRPPPSPVLPWAASNSQARPETSSLSEKSPEV	293
AS91	KMT2B	**QDLATEDT**GSVTK	295
AS92	MSI2	**DPTTKRSR**LTPKLHFLVERNPRWSQEQRKYL	297
AS93	TJP1	**ILAQKKKD**ELSS	299
AS94	TTLL7	**AKFWSDIS**INRAPSFG	301
AS95	WDR64	**LDPPHDEK**ALACPQWTLLWIFWTAKAL	303
AS96	ANKRD28	**KKEDVNFQ**VKQLIH	305
AS97	ANKRD28	**GNVLVRYV**SLYVYYILLN	307
AS98	ARHGAP26	**QRSFIKAA**SKSFLSQF	309
AS99	DST	**FSGRSRSR**GKTRRDGFLRATRNN	311
AS100	HDAC9	**RESKRHQG**KRWTLFPHR	313
AS101	IZUMO4	**HLAIPAKI**SECRSPAQSRLPRQRDPGAGRSPGFSSCPQPGRSWTKWRQQCTR	315
AS102	MAGEC3	**LDLANPQG**KGPKGELRDFAPRTEEAPVCPALP	317
AS103	PLEKHG2	**RDLRSIVE**VRRADTRGQWVPRPAPWPP	319
AS104	QRICH2	**LLTEMDNK**VRQGHGGALHPTALPPGSGQHHLLLGQPPTCFLRGPLAPLSPPQ**LDRLELDP**	321
AS105	ST3GAL6	**MLR**RCPCVTNVVLAL	323
AS106	TEX14	**AGKERSTQ**VRVGPTL	325
AS107	TEX9	**AGRSLCLT**VSSTPGSWGASGFRRLGRLTSFNFGSESLWLFYREAAFQGLRSRHPFSNPLHLDPTSSPWRKNISV	327
AS108	ACIN1	**VEDEEKKE**AGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPATTLRREVF	329
AS109	ADAMTS15	**TAILFTRQ**QSKALPSLGITNRHGFWAGQGNTVMHGRDSDGKQVKGTVVILAQGAFHQ	331
AS110	CCDC88A	**NASLHEVK**DFFVPFPLPLLHLTSLKRNKLFN	333
AS111	CD55	**GTTRLLSG**EDFS	335

【１８３０】

【表７－６】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS112	CFAP54	**SEMVAHER**YVFEATGNDSFRTLCLLMK	337
AS113	CLCC1	**IIMALAILD**LFAVLKIEAHKQLLLK**SFCYGAG K**	339
AS114	CNTN5	**QIRVPSYS**DEG	341
AS115	CTHRC1	**RQREVVDL**VKKDLVMRAVSLGTQRGDQNGR PSWSGHAIWARIMECAYKGQQECLVETGALGP MAFRVHLGSQVGMDSKEKRGNV	343
AS116	FCRL5	**VHLDFSSA**EMGFPHAAQANVELLGSSDLLT	345
AS117	GAS2	**GEKILFIR**GLHGCDYISTAKAKQTFK**MLHNK HVM**	347
AS118	IARS	**GFFETEMA**VPFFSRKIRKVRRAIMKWTFCCYF Y	349
AS119	NBEA	**DSQVETTV**WGVGNRQEWREILYGSTQNFASL L	351
AS120	NCAM1	**WTRPEKQE**LNSSCCSLIL	353
AS121	OGT	**LGRLEEAK**SFETEEN	355
AS122	OGT	**LGRLEEAK**VPLKMLLF	357
AS123	PCNX3	**WLLRTWER**ADSGL	359
AS124	PDZRN4	**LVARPEIQ**IFMEEDVMKVE	361
AS125	PRDM5	**RHQENVH**TVLVHGKVKGLFYI	363
AS126	RAB2B	**IMLIGNKS**NCQKQLLRDMKILNEFYHGLILTLQ LS	365
AS127	ST3GAL6	**PKVFPKNQ**VISLIPKAQEDPEHT	367
AS128	STARD5	**GWKICREGI**GPVMLTMTSGEWSFSFLEAICGV SREPVPRRRHCIWDTRGGVGLCEASCWRPTSE VG	369
AS129	TET1	**IDPSSPLH**TYYERITKGRNPERRYMKPERISPG HEAM**EKNLEDNL**	371
AS130	TMTC2	**NMADMLYN**FLSQTSAAAKLNLQFEMITAVFR LNRCAECL**GLLLQENS**	373
AS131	USP25	**QILQQALK**KLPFSLCITECETIAYHLAR**DSNGN LEL**	375

【１８３１】

【表７－７】

（表８の続き）

ネオエピトープID	遺伝子	アミノ酸配列	配列番号
AS132	USP25	**QILQQALK**IAFLKVVVPLKLHPYSFCH	377
AS133	WNT10A	**YESPIFSR**DRVNPGALSGSLGQARAACWRTLG SLKPGGEFRAAEQRRAGWVPGAPGFTCSLISSR FPRERFCLRHRSSWRGARRVQCVCPGQTEGLW L	379
AS134	XPO1	**FSQNMNTK**MIRGTERKQQ**YYGLQILE**	381
AS135	ZBP1	**GEPGEDAGI**GRPEEREREEEMADQ	383
AS136	ZNF592	**PPGGHSPQ**DLSIREIFCLGHKEVC	385
AS137	ZNF680	**NYRNLVFL**DPCFQENL	387
AS138	BTBD3	**TQRLPGHK**VSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPVT WCGQLADVRQCMFHSIRERAHPLQRALATLNF FFVSFYTALYLTHPLLTLQTWEVVVTGQESRM FTLLLEISYVSYYCMYLVMRGHVH	421

【１８３２】

【表８－１】

表９.

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS1	ASPM.197087073	異常スピンドル微小管アセンブリ
AS2	ATP8B2.154344039	ATPaseリン脂質輸送8B2
AS3	BBS9.33358079	バルデー・ビードル症候群9
AS4	BTBD3.11919423	BTBドメイン含有3
AS5	C3orf79.153486182	第3染色体オープンリーディングフレーム79
AS6	CTHRC1.103372064	コラーゲン三重ヘリックス反復含有1
AS7	ERC2.55734750	ELKS／RAB6相互作用／CAST ファミリーメンバー2
AS8	FRA10AC1.93695770	FRA10A関連CGG反復1
AS9	GAS2.22756255	成長停止特異的2
AS10	PDK1.172556874	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ1
AS11	TSG101.18525661	腫瘍易罹患性101
AS12	XRN1.142376697	5’－3’エキソリボヌクレアーゼ1
AS13	ANKRD36B.97511347	アンキリン反復ドメイン36B
AS14	ARMC2.108920209	アルマジロ反復含有2

【１８３３】
【表８－２】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS15	B4GALT2.43982817	β－１，４－ガラクトシルトランスフェラーゼ２
AS16	CAMSAP1.135882376	カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質１
AS17	DCC.53388643	DCCネトリン１受容体
AS18	FCRLB.161723047	Fc受容体様B
AS19	GABRR2.89272016	γ－アミノ酪酸タイプA受容体rho2サブユニット
AS20	IGLL5.22893697	免疫グロブリンλ様ポリペプチド５
AS21	KLHL14.32680935	ケルチ様ファミリーメンバー１４
AS22	KMT2C.152157925	リジンメチルトランスフェラーゼ２C
AS23	KMT2C.152263362	リジンメチルトランスフェラーゼ２C
AS24	ST3GAL6.98784799	ST3　β－ガラクトシドα－２，３－シアリルトランスフェラーゼ６
AS25	TBCEL.121057508	チューブリン折り畳み補因子E様
AS26	AGFG1.227510727	FG反復1を有するArfGAP
AS27	AKAP9.92043282	A－キナーゼアンカータンパク質９
AS28	ARHGAP26.142961909	Rho　GTPアーゼ活性化タンパク質２６
AS29	ARHGAP42.100738266	Rho　GTPアーゼ活性化タンパク質４２
AS30	BLNK.96257140	B細胞リンカー
AS31	BMP6.7727950	骨形態形成タンパク質６
AS32	CARMIL1.25563202	キャッピングタンパク質調節因子及びミオシン1リンカー1
AS33	CFAP54.96645158	毛様体及び鞭毛関連タンパク質５４
AS34	CNTN5.100202717	コンタクチン５
AS35	DYRK1A.37421774	二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ１A
AS36	EPHA6.97028432	EPH受容体A６
AS37	FAM13A.88822753	配列類似性を有するファミリー１３メンバーA
AS38	FEM1C.115529578	フェムー１ホモログC
AS39	GOSR2.46948943	ゴルジSNAP受容体複合体メンバー２
AS40	ITGA8.15580920	インテグリンサブユニットα８
AS41	KMT2A.118439024	リジンメチルトランスフェラーゼ２A

【１８３４】

【表８－３】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS42	LARP1B.128168818	Laリボ核タンパク質ドメインファミリーメンバー1B
AS43	LYSMD3.90520461	LysMドメイン含有3
AS44	NBEA.35042719	ニューロビーチン
AS45	NEDD9.11272293	神経前駆細胞を発現した、発生的に下方制御された9
AS46	NLGN4X.5936111	ニューロリギン4、X連鎖
AS47	NRG3.81880826	ニューレグリン3
AS48	NSRP1.30117302	核スペックルスプライシング調節タンパク質1
AS49	OXR1.106690929	耐酸化1
AS50	PDZRN4.41462796	PDZドメイン含有ringフィンガー4
AS51	PHC3.170102305	ポリホメオティックホモログ3
AS52	PRDM5.120808021	PR／SETドメイン5
AS53	RUFY4.218089687	RUN及びFYVEドメイン含有4
AS54	SETBP1.44758802	SET結合タンパク質1
AS55	TYW5.199934863	tRNAーyW合成タンパク質5
AS56	ADGRE5.14405748-QVRSRPAPS*	接着Gタンパク質結合受容体E5
AS57	ALOX5AP.30735508-LFSSFYLNV*	アラキドン酸5ーリポキシゲナーゼ活性化タンパク質
AS58	ATP11B.182857878-IKETITWHD*	ATPaseリン脂質輸送11B
AS59	CASP10.201187706-GLCEHCLNQ*	カスパーゼ10
AS60	DDX3Y.12905705-TCRSRPVEN*	DEADーボックスヘリカーゼ3、Y連鎖
AS61	DOCK8.434783-QVGCVQLFP*	細胞質分裂のデディケーター8
AS62	FCAR.54875330-CPVNLSQPL*	IgA受容体のFc断片
AS63	GAB1.143440079-RKGKESMAK*	GRB2関連結合タンパク質1

【１８３５】

【表８－４】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS64	ITGA8.15647051-VGAVIITDF*	インテグリンサブユニットα８
AS65	MORF4L1.78894058-LFGNMSCRK*	死亡率第４因子様１
AS66	MTCH1.36978155-STSCKWMVR*	ミトコンドリア担体１
AS67	MTMR14.9662267-FKGKVRPIP*	ミオチューブラリン関連タンパク質１４
AS68	NFKB1.102533845-RLKGWDFKC*	核因子κＢサブユニット１
AS69	PARP8.50815432-RIATGIKTE*	ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼファミリーメンバー８
AS70	PDZRN4.41437739-VSAGSDTSN*	ＰＤＺドメイン含有ringフィンガー４
AS71	PPFIBP2.7620935-SAFQLGGFQ*	ＰＰＦＩＡ結合タンパク質２
AS72	RGPD2.86953498-GENLRHNHF*	ＲＡＮＢＰ２様及びＧＲＩＰドメイン含有２
AS73	SMC5.70305247-IHLTLTFST*	染色体５の構造維持
AS74	TBC1D23.100297923-GVSKGNPVC*	ＴＢＣ１ドメインファミリーメンバー２３
AS75	TFG.100732508-PFLLSLIEE*	ＴＲＫ融合遺伝子
AS76	TLE4.79654059-RLRNGLKGL*	スプリット４のトランスデューシン様エンハンサー
AS77	TRAF3.102889560-SFPVTDILP*	ＴＮＦ受容体関連因子３
AS78	UBE2B.134376669-GKSYSLCFL*	ユビキチンコンジュゲート酵素Ｅ２Ｂ
AS79	USP38.143187826-KRKYFVFCE*	ユビキチン特異的ペプチダーゼ３８
AS80	WASHC4.105122118-HIRRQSSEL*	ＷＡＳＨ複合体サブユニット４

【１８３６】

【表８－５】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS81	ZNF215.6943546-GKNQVDMRP*	ジンクフィンガータンパク質215
AS82	ANKRD36.97179766-97181598	アンキリン反復ドメイン36
AS83	ANKRD36.97194754-97211546	アンキリン反復ドメイン36
AS84	ANKRD36.97142668-97144518	アンキリン反復ドメイン36
AS85	ANKRD36C.95895590-95903053	アンキリン反復ドメイン36C
AS86	ATP10B.160589696-160602577	ATPアーゼリン脂質輸送10B
AS87	BMP6.7861599-7879074	骨形態形成タンパク質6
AS88	CADPS2.122513315-122581179	カルシウム依存性分泌活性化因子2
AS89	CCDC88A.55332693-55339464	コイルドコイルドメイン含有88A
AS90	CSAG1.152727863-152732445	軟骨肉腫関連遺伝子1
AS91	KMT2B.35722718-35723447	リジンメチルトランスフェラーゼ2B
AS92	MSI2.57257547-57262151	ムサシRNA結合タンパク質2
AS93	TJP1.29732815-29734274	タイトジャンクションタンパク質1
AS94	TTLL7.83929230-83937852	チューブリンチロシンリガーゼ様7
AS95	WDR64.241780062-241787849	WD反復ドメイン64
AS96	ANKRD28.15781656-15795222	アンキリン反復ドメイン28
AS97	ANKRD28.15795307-15796395	アンキリン反復ドメイン28
AS98	ARHGAP26.143056087-143057641	Rho GTPアーゼ活性化タンパク質26
AS99	DST.56953820-56954406	ジストニン
AS100	HDAC9.18590502-18591515	ヒストンデアセチラーゼ9
AS101	IZUMO4.2097163-2097251	IZUMOファミリーメンバー4

【１８３７】

【表８－６】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS102	MAGEC3.141895408-141895484	MAGEファミリーメンバーC3
AS103	PLEKHG2.39415261-39415338	プレクストリン相同及びRhoGEFドメイン含有G2
AS104	QRICH2.76280155-76280286	グルタミンリッチ2
AS105	ST3GAL6.98782969-98784944	ST3　βーガラクトシドαー2，3ーシアリルトランスフェラーゼ6
AS106	TEX14.58621787-58622846	精巣発現した14、細胞間架橋形成因子
AS107	TEX9.56365478-56365578	精巣発現した9
AS108	ACIN1.23067314-23068008	アポトーシスクロマチン縮合誘導因子1
AS109	ADAMTS15.130456502-130458465	トロンボスポンジン1型モチーフを有するADAMメタロペプチダーゼ15
AS110	CCDC88A.55297925-55298414	コイルドコイルドメイン含有88A
AS111	CD55.207345733-207347256	補体減衰促進因子
AS112	CFAP54.96638664-96638718	毛様体及び鞭毛関連タンパク質54
AS113	CLCC1.108938166-108938216	塩化物チャネルCLIC様1
AS114	CNTN5.100352805-100352912	コンタクチン5
AS115	CTHRC1.103371967-103372064	コラーゲン三重ヘリックス反復含有1
AS116	FCRL5.157546188-157546283	Fc受容体様5
AS117	GAS2.22770929-22770982	成長停止特異的2
AS118	IARS.92255535-92255620	イソロイシルーtRNAシンテターゼ
AS119	NBEA.35095996-35096101	ニューロビーチン
AS120	NCAM1.113221738-113224044	神経細胞接着分子1
AS121	OGT.71544734-71545037	O結合型Nーアセチルグルコサミン（GlcNAc）トランスフェラーゼ
AS122	OGT.71544997-71545037	O結合型Nーアセチルグルコサミン（GlcNAc）トランスフェラーゼ
AS123	PCNX3.65635969-65636031	Pecanex様タンパク質3
AS124	PDZRN4.41564311-41564348	PDZドメイン含有ringフィンガー4

【１８３８】

【表８－７】

（表９の続き）

ネオエピトープID	ASゲノム座標	完全遺伝子名
AS125	PRDM5.120812551-120812814	PR／SETドメイン5
AS126	RAB2B.21466652-21466752	RAB2B、メンバーRASがん遺伝子ファミリー
AS127	ST3GAL6.98789807-98791015	ST3 βーガラクトシドαー2，3ーシアリルトランスフェラーゼ6
AS128	STARD5.81323802-81323835	StAR関連脂質移動ドメイン含有5
AS129	TET1.68673401-68673487	tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ1
AS130	TMTC2.82964071-82964160	膜貫通及びテトラトリコペプチド反復含有2
AS131	USP25.15764238-15764297	ユビキチン特異的ペプチダーゼ25
AS132	USP25.15764805-15764884	ユビキチン特異的ペプチダーゼ25
AS133	WNT10A.218884155-218884323	Wntファミリーメンバー10A
AS134	XPO1.61525492-61525521	エキスポーチン1
AS135	ZBP1.57605234-57605602	Zー DNA結合タンパク質1
AS136	ZNF592.84800773-84801603	ジンクフィンガータンパク質592
AS137	ZNF680.64544077-64544201	ジンクフィンガータンパク質680
AS138	BTBD3.11919177-11919717	BTBドメイン含有3

【１８３９】

【表９－１】

表１０．

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS1	CTGAAGACAACAAATAGAGCCTCTGTAAGTATTAGTCAGTTGCCTTTCTTTAAGATTATTTTTCTGTGGTCT	116
AS2	AGGCTGGCTAGCATCTATGAGGAGCTGCTGGGTGCAACGGCCATTGAG	118
AS3	AGTCTTCTTAGTCTCTTCCCAGGTAAGACTGTTGAAATAACATGCCTGCAGCATCAAAAATGC	120
AS4	ACTCAACGGTTGCCAGGACACAAAGTAAGCAACAGCTGCATGACCGGTTTAGTCCTGACGTTTACAAAGAGGGACCCTTTCCATAAGCCTGTAACTTGGTGTGGGCAGCTTGCCGATGTCAGGCAGTGCATGTTTCACTCGATTAGGGAGAGAGCGCACCCTCTCCAGAGGGCTTTGGCCACGCTTAATTTTTTCTTTGTTTCCT	122

【１８４０】
【表９－２】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	TCTATACTGCTTTATATCTCACACATCCCCTCTTAACTCTCC AGACATGGGAAGTTGTTGTGACAGTATGTTTTAGCTGTTGG GAGCTCTGTGTTCCATGCGATGTTTTACGGAGAACTTGCAG AGGACAAAGA	
AS5	TTGCAGGCAATTTTGCAACCAGGTAACTTCATTCTGGTCAA CGAGATT	124
AS6	CGGCAGAGGGAGGTGGTGGACCTGGTGAGTCCGAGGGAGC CGAGCCGGGACCGCCGCGCTGGTGGAGGGGACCTGGCCGC GCGCCCCACGGGCAGGGCGTCAGTCTGGCTGTTGGGGGTG TCTGTCTGTACAGCTGTGTGTCGTGTGTCTTGCTGCGCCGG GGTGTCATGCTTTTTATTTACAGGTGAAGAAGGACCTGGTT ATGCGTGCAGTGAGTCTTGGAACTCAGAGGGGAGACCAAA ATGGGAGGCCATCGTGGAGCGGACATGCGATATGGGCCCG TATAATGGAATGTGCTTACAAGGG	126
AS7	CTAGTACATCAATTAAAGCAGCAGGTGGGGCCTCCTGCAA GACAGACCCAGAACAGAATGAAGTTGATG	128
AS8	TTTCATCTCATAGCTATGGATGCTGTATCCTTTTTTTATTTC CAGATTTTTATAACTAGTAGAATATTT	130
AS9	GGAGAAAAGATCCTCTTCATTAGGGTAAAGTTTTACTTTTC ACTTATCTTGTTTTTATGGGAAGATTCAGAATTTGAGTTAG GGGAAATA	132
AS10	ATGAAGCAGTTCCTGGACTTCGGTGAGTGCGGCCCGGGAC CTTGGGCCTTTTTGCGCGGTCCCGGGCGGGGAGCTGCGGCC GCTGCCCCAGGCCGGGTCGGCGCCGGCCAGCTCTCGCCTGA GGCGCACCCCTCCTCCTCAGCGTTTCCGCCCCCAGCGCCT	134
AS11	CAGCTCAAGAAAATGGTGTCCAAGGTGAGGCTGCGACGCG CTCGCCTCCCAGGGCGCGCCCACCGCTCCCTTCCGCGCCCT GTCGAGTCCGTCCCGGCCCAGCCAAGCAAGCTTCCCAGAC GGGCCGGAAGCCCCGGTGCAGTCCTTAGCGACCTCCTCAG AACCCCGCCCCGAGGCGCCTGTCGCCTGGTGCGGGAATCCC CGTACGGGAGCTGGGAGGGTGGGGGACGGCGACAGTCAAC AAAGGCGTGGAGCGGAGGCTACCTGACACCTGCCGCCCAC CCGCCCTCCTCTCTTCCACTGAGTTTGGAGCTGTCTGTGGG	136

【１８４１】

【表９－３】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	GCAGTGTAGTTTTTCGTTTGTTTTTATAAACACAAACAAGG GATCATACTTAGTTGTAGATCTGAGGCAATCCTCTACTCCT GTCCCAATC	
AS12	GATGCTTTAATACAGAACCAGCATGTGAGTACAGTAGTTTG TATTGTTTCATTTAGAATTGATAAACTTTTAAAATAT	138
AS13	GGAGGAAATAATTCAAATCAGCAACTGGATGATGCTCGCA ACAAAGCT	140
AS14	AATTCGGGCCACTTGCTAGTCCAGAGATGGAGTCTTGCTCT GTCGCCCAGGCCAGAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCTCACT GCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGCAGTTCTCCTGCCTCA GCCTCCCAAGTAGATGGGATTACAGGCACGTGCCGCCACTT TTTTAATGATGTATTTGTTAATGGGAAGGAGACAGCTATTT TCTACTTATGGGGCTTCCTTCCTATAAAAGAATTGCCAGCA GCA	142
AS15	TACGGCGTCTATGTCATCAACCAGAAAGGTCACTCTGGTTG CATATGGAGCATGGATGGAGAGGGGAGATTAGAGACAGCG TGGCCCGTTTGGAAGAGAGGACGATGCCCAGGAAAGAGGC GG	144
AS16	AGTCGCGCACCCATAAAAATGAGCGTTCTGGGTCAGGGCC ATTCTCGGTGCCTCCTGCACTGCCTTTGTTTGGTTGCTCCCA TGGCGTTCCCGGTGAGACTGCGGGTGCCGTGCGGTGGT	146
AS17	AGTGCCACCACCAGGTCTATAACCGGACAAGATATCTTGA GCCTGGAGAAGGAAAGAAGA	148
AS18	CTGACAGCCCTTCTGCTCCTGGCTTCCACTCCAACCCCC	150
AS19	TTCAGCATGAGACCCGCCTTCGGAGAGACAGCCCTGGGAT GTAAAAAGTGG	152
AS20	TCCAGCCTGCGGAGCCTGTGGGGCAGCAGGCTCCTGCTCCA GCCCAGCCCC	154
AS21	CAACTTCCACCCATGCAGGAAAGAGCTACGATATCCTTACA AGGTACCGAATATCCCAAATAT	156
AS22	ACGTTTACCCACTTGAAACAGCAGCTCTCTCTGCTCCCTCT AATGGAACCAATCATTGGAGTGAACTTTGCGCACTTTCTTC CTTATGGCAGTGGCCAATTTAATAGTGGGAATCGACTTCTA	158

【１８４２】

【表９－４】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	GGAACTTTTGGCAGTGCTACCCTGGAAGGGGTTTCGGACTACTATTCTCAGTTGATCTACAAGGTATGTTTCTCTGCCAAGGTGTTGTCTTGCTTCATCTTTGGG	
AS23	TGCAAAGTGTGCCAGAACTGCAAGAATCCTAAAATGGCTAGAGCAAGT	160
AS24	GATCTCTTTGATGAGTTTGACAACTCTAGACTTGTAAGTCGCAGTTGGTTCTTTTTCTACTTGCGCAACAAGTGGAATTTGGCACTGGGTTTC	162
AS25	CGATCCATCAGCCTCCACAAGTCAGATCCATCTCTCCTGTCACCAAAT	164
AS26	TTCTTACAAAAACATGGAAATGAAAACACAGTTCTGATGTTAGAGACCTTAAGTGAAATAAGGTATGGGTATGTGAGCTGTGTGTGCTGCCCTTTACTAAGTCCTTATGGTAGATGTCTGAAT	166
AS27	CCTCCTGAGATTTTGTCTAATGAAAGCTTGCATGGAGGAATTTGGCCCCTAAGATTTTGGCTTCCCCATTGGATCATCAGTATGGAACGCAGTCAGTATGGAACTCAAACAAGAAAGACAGTGTATGAAAAT	168
AS28	GAAGCCATGGATGGCCGGGAACCTCATCTGTTAGACAAAAATGACGACAGATCCATTTCCTGG	170
AS29	TCTCTGCTCATTGGGGCGTTGAGGATAACGTGGAAGCGGGAAGCTGGGAGAAAGTCATTTTTTAAATGTGGATTGAGAGTTCATATGTGGAAAGGGCTGCAATTCATTGAAATAACCAGGAGAAATTGGATGCTGATATTTCAGAGCTGCAGTCTGTTTGGAACCTCACAGTACCGCAGTCTAACAAAGAAGTGCCAGCTTTGTTTTAGATTTAAAAGAGTATCATCTAAAGGATCTGACATTACAGACAAAAGAGAGGTAACTCAC	172
AS30	ACCGTCCCCGCCAGTCAGAAGTTGAGCTGCTCACTGGACCCGAAACATCTCAGACAGTTTCACCTC	174
AS31	ATGGTCATGAGCTTTGTGAACCTGGCTCTGGCCAGGTTAACTCAACTGCAGCAGGAGAGTCCAGCCCGAGTGTGGCCATCCTGGGAAGAGGGCTCTTCAGTACGATTTTCCCCTCTAAACTG	176

【１８４３】

【表９－５】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	CCGCCTTTTGCCCCCTAACTTGGAGTGCAGTTTTCCCACCG AGACTTTTAGGGAATCCGACAGCGGCTGGGAACTT	
AS32	TTGGAAGATCTGGATACCTGTATGAAACCTCATGCTTTTCA ACATGCCATGATGACATTTGCATCAACGACGTTTCGTTTAT GTCAAAAAAGCTCCAAATTATCACTGCTTTCCAGT	178
AS33	TTTGGCACATCACATATGATGGTCAGACATTTT	180
AS34	GGACATTTTGAAAGCATCAGGGCCGTATTATTTCATTGGAT TCCTGTAACTACACTGTTAGTCAGCCAAGTTATATATAAA	182
AS35	ATGCATACAGGAACTATTTCTCAGCATTGTCAGCTCCTGGA TTGCTCCTTGGGCGCTATACTGCACATTGGCTATACCAAG	184
AS36	GAAATTGAGGGTTCTTGCCATGGTGGTATGATCACTATGGA TATCAAAATGGGAAGTTACAGTTGCGATTACTTAAAACATT CAGAAACATTATCTGCTATGGTGGTTAGCTGTGGAATATCC TTTCTCTTTCTCTTTCCAAGGAAAAAAATTGCAAAATTGATT TTTAAGGAACAAGTACCA	186
AS37	TGTGAAATCATGCCTCTGCAAAGTTATATCCTTCTC	188
AS38	GTTAATAGAAAAAGTGTCAAAGGCTTCCACGTGGCTCATCT TCCTTCTGCC	190
AS39	TTCCAGGACAAGTACTTTATGATAGCTACGAAC	192
AS40	GTAGCGCAGGTGGAAATAAGAGGACTAGAACCACCAGTGC ATGATCAA	194
AS41	GGCGGGGGAGGCGGCAGCGGAGAGCTAACAACACAGATC CCATGTAGTTGGAGAACCAAAGGCCACATACATGACAAAA AGACTGAACCGTTCAGGTTACTTGCATGGAGTTGGTGCTTA AATGTGAGT	196
AS42	GTAGCACCTTCACAGTCCAGGCAAGAGGAATGCTGGCGTC ATAAAATGAGTTGG	198
AS43	ATAGCCCTTCAGTACTGTTGTACGTGTTCCATTTCTCAA	200
AS44	AGTGCTGTAGATGACATGATAGCAGCATTTCCCTTCAAAAG AGCT	202
AS45	ATGTGGACAAGGAAAGCAAGAGGAACTACCATTTGTGATA GACGAAGACAGATTTGCAGGTGGAGGGAG	204
AS46	ATTAACTACCGTCTGGGAATACTAGATAATGTTTCA	206

【１８４４】

【表９－６】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS47	ACTAGCACCAGCCCCAAATTTCCTGTTTTTATCTTTAGACTC GTGTGTTGGGTAAGGACAGAGCTGGTACTGCGT	208
AS48	ATGGCGATTCCGGGCAGGCAGAATATTGTTCTGAGAAGCC ACAGAAAAAGGGTAGGCATA	210
AS49	GAGGCTGAATTTGATAAGACCACTAGAACATTTCTACAAAT TTTCAATCGCAAAAGAGGAAAAATACAA	212
AS50	AAACTGCTGTATGAAGTTTCCCAGAAAATGGTCTTA	214
AS51	TGGGCCTTCATCCATTCTTTGCCTGCACTACTGGGTATTTTC TCATACCCCCCAAGTCGA	216
AS52	TCAAGCCTACAGGAACATAGAAAGCTTCTCTCC	218
AS53	CGATTTTCTCGGCGGTATCCATGCAGTGCTAGGACCAGCCT TGGGAGAGAGGAAAGTGAGCCACCAGGAGAAGCTGCCATG TGGAGGTGGAGGCTCTGGAGGGGTCGGGCATCAGGACACC CTTCAGGAGAGGGGAGACCTCCTGAGACAAACCAAGGGCA TTCCACTGGGAGA	220
AS54	GAAAGAAGCCACTCCAAAAAGAAGGATGGTCTTGTGAGAA ATGACGGACCTGGATTCCCACCTATGTTTTCCACATCAGAA AATACCAACTTGGAT	222
AS55	GCTGGTGATGTATTATTCATTCCTGGCATTAGTTTGAAAGT CCATAAAGTTCAACACAGCAAGGTAATTAACATCTGTAAT	224
AS56	ATCGAGAACGAAGGCGGCCAGGTGAGGTCCCGCCCCGCTC CCTCC	226
AS57	CTCATCAGCGTGGTCCAGAATGGTAAGGAAAGCCCTTCACT CAGGGAAGAACAGAAGGGGAGATTTTCTTTGATGGTTGTTT GGAAGTCAGGCTTAAACAATTGTGTCTGTGTGTGCGCATGC ACAAACACTTTTACCTTATCTTTATTTTCTTCTTTTTATTTGA ATGTA	228
AS58	GAACATCAAAGAAATAGCAGTAAGGTATTTTATGGTGTTAT TGACTGTGTCATAAAGGAAACTATTACTTGGCACGAT	230
AS59	GACTCGCTTCCCAAAACTGAAATGGTGAGTGGGTCATACA GAATGGGTCTGTGTGAGCACTGTCTTAATCAA	232
AS60	CGCCCGCGGAAAGACACCTGGAAGGTTAGAGATCCAGCAT TGCGCTACACCCCTTTGTTAATTCAGTCACTGGACAGCCGC	234

【１８４５】

【表９－７】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	CTAGCCGAGAGCTGTGCGGTTTTTATATGGTATTGTATCTTTACTTTAGGCGATACATGCAGAAGTCGTCCGGTAGAAAAC	
AS61	CCCGTGGGCAGTGTCAGCTTCCAGGTAGGGTGTGTGCAGCTTTTCCCT	236
AS62	CAGAGGATTCAGGCACAGGAAGGTAAGTGTCCTGTAAATCTCTCCCAGCCCCTT	238
AS63	AACCTCAAGCCAGACAGAAAAGGTAAGGAGAGCATGGCAAAG	240
AS64	GACCTGAACCAAGATGGATACAATGGTAATTTAAACCAAAGCGTGGAAGTCATTTATGTGTCGTCACCACTGCATAAAGGAGACCATGCCTGTTTTAAAGTATTCAGTATGGTGTGTGTGGGTGCAGTTATTATTACTGATTTT	242
AS65	GCGCCACATCTCCTGAGATTATTTGGTAATATGTCATGTAGAAAA	244
AS66	TCCCTGAAGAAAGTTGTGAAGGAGGTGGGTGTTGAGAGTTGGAGAGGGAGAGGTGCGTGGAGGGGAGCC	246
AS67	CCAGTAATCCTGTTCAAGGGCAAGGTAAGGCCCATACCA	248
AS68	CAAATATTAGAGCAACCTAAACAGGTAAGATTAAAGGGGTGGGACTTTAAATGT	250
AS69	ATAGCAACTGGAGCTCAGGTAGTAACACAGGATACTAATTATTTCTTATTTTGCTTTGAAAAATTTGTTCCAGTCCAC	252
AS70	CTGCTGTATGAAGTTTCCCAGGTGAGTGCAGGGTCTGATACCAGCAAC	254
AS71	TGGAAGCTAAAGGCCACTAAGGTAAACGGCACTCCTGATGCTTATGGAGAGAGTATGAGGGCCTTGTGGGGAGGGTCTGCATTCCAACTTGGGGGTTTCCAG	256
AS72	AGTCCTGCAATTTATAAACTAAAGGTAAACATACAAAACATAAAGGGAGAAAACTTAAGACATAACCATTTC	258
AS73	GATATGGAGGTTTTCCTCAAAGAGGCAAGTACTAACCAACACAACACTTTGATTCACTTGACACTTACTTTCAGCACT	260
AS74	CTTCAAGCGAATCAGCTACAAGGGGTAAGTAAAGGAAACCCAGTTTGT	262

【１８４６】

【表９－８】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS75	TTAACAGATGATCAGGTTTCAGGTAAGTTGGTTTCCAACTC CTTTACACCCTTCGTTTCCTTCATCTTTCCGTTCTTCCCTTTC CTTCTTTCTTTAATTGAAGAA	264
AS76	CAAAGAGACAGAGACTCCATCAAGGTAGGACTCAAAATTT ACAGACTAAGGAATGGCTTAAAAGGGCTG	266
AS77	AAGCGCTATGGCTGCGTTTTTCAGGTCAGTATCCGACATTT GTCCTTCCCAGTCACTGACATTCTGCCA	268
AS78	GAAGGGACACCTTTTGAAGATGGTAAGTCATACTCATTATG TTTTCTA	270
AS79	AGTATGACCCAAGCCCTTTGCAGGTACTTCTTCATGACACT ATTAATGGTAATTGTAGATTTGGGGAAGAGGAAGTATTTTG TATTTTGTGAG	272
AS80	TTACTGGATGGAATGATATTCCAGGTAAGTAGGTCTGTATC AGACTGTAACAGTGGGGCTCATATTAGACGACAAAGCTCA GAATTA	274
AS81	GAAATACCAAGGAAGACTATTTTTGGTAAGAACCAGGTAG ATATGAGGCCA	276
AS82	TCTCAGAAACAACCAGCTGAGAAGTGTCTTCTCAGAAACA ACCAGCTGAGAAGGCTACAAGTGACGAGAAAGATTCTGTT TCAAATA	278
AS83	TCTCGGAAAAAACCAGCCTTGAAGTGTCTTCTCCGAAACAA CCAGCAT	280
AS84	TCTCAGAAACAACCAGCCTTGAAGTGTCTTCTCAGAAACAA CCGGCCT	282
AS85	TCTGAGCAACCACCAGGCTTGAAGTGTCTTCTCGGAAAAAA GCAGCCT	284
AS86	GTGTACTACCTCTACAAGAACGTGGCCTATAAGGGCTCTGA TATAGAT	286
AS87	CAGCTGAGCGTGGTGACAAGGGATGATTACAACAGCAGTG AATTGAAA	288
AS88	CTGGAAGATAAAGAACTGGGAAGGATATCTGTATGCCCTT GGACAGAAGGTTTGGAAAAGATGGAAAAAACGTTACTTTG TTCTAGTTCAGGT	290

【１８４７】

【表９－９】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS89	GAAAATCAAAGGCTCAGTAAAAAGGATTTGGTGAGTGAAA AGTTGAAG	292
AS90	ATGTCGGCGACTACAGGTTCCCAAGACAACCCAGAAGGGA AAAGGGACCCGTCAAGGAAGTTCCAGGAACAAAAGGCTCT CCCTAAAAGACCACCGCTTCAAAAAAACCTGAGGAATGGA GTGGGCCAACACTATCCAGCCACTCTGACCAGCCGAACGA GGAACTCAATCAAAATGCGCCATAGCAGGACCACAAGGGC AAGGAGACCACCGCCTTCTCCAGTGCTTCCTTGGGCAGCCA GTAATTCCCAGGCAAGGCCAGAGACTTCAAGTCTATCTGAA AAGTCTCCAGAAGTC	294
AS91	CAGGACCTCGCCACAGAGGATACCGGAAGTGTGACAAAA	296
AS92	GATCCCACTACGAAACGCTCCAGATTGACCCCAAAGTTGCA TTTCCTCGTCGAGCGCAACCCAAGATGGTCACAAGAACAA AGAAAATATTTG	298
AS93	ATATTGGCTCAGAAGAAGAAGGATGAGCTGAGCAGC	300
AS94	GCTAAGTTTTGGAGTGATATTTCAATTAACCGAGCCCCAAG CTTTGGA	302
AS95	CTGGATCCACCTCATGATGAAAAGGCTCTGGCATGCCCTCA ATGGACATTATTGTGGATATTTTGGACAGCGAAGGCTCTT	304
AS96	AAGAAAGAAGATGTTAACTTTCAGGTAAAACAGTTAATTC AC	306
AS97	GGAAATGTATTGGTAAGATATGTAAGTTTATATGTTTACTA TATTCTACTGAAC	308
AS98	CAAAGAAGTTTCATCAAAGCAGCAAGTAAGTCTTTTTTGTC TCAGTTT	310
AS99	TTCTCGGGTCGTTCAAGAAGCCGAGGTAAGACACGCCGCG ACGGGTTTCTGCGGGCTACCAGGAACAAT	312
AS100	CGAGAAAGTAAGAGGCACCAGGGTAAACGATGGACTCTCT TTCCTCATCGT	314
AS101	CACCTGGCCATCCCCGCCAAGATCAGTGAGTGCCGGAGCC CAGCCCAGTCCCGACTACCCCGCCAGCGAGACCCCGGGGC AGGCCGGTCACCTGGCTTCTCCTCCTGCCCGCAGCCCGGGA GAAGCTGGACCAAGTGGCGACAGCAGTGTACCAGA	316

【１８４８】

【表９－１０】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS102	TTAGACCTGGCCAATCCTCAAGGTAAGGGCCCTAAGGGAG AACTGAGGGACTTCGCACCAAGGACAGAAGAAGCCCCGGT CTGCCCTGCGCTGCCA	318
AS103	AGGGACCTCCGCAGCATCGTGGAGGTAAGGCGGGCAGACA CCAGAGGGCAGTGGGTACCCAGGCCAGCCCCTTGGCCCCC A	320
AS104	CTGCTCACAGAGATGGACAACAAGGTGAGGCAGGGGCATG GCGGGGCTCTCCATCCCACAGCCTTGCCCCCAGGATCGGGA CAGCACCACCTTCTCCTGGGTCAGCCCCCTACCTGCTTCCTT AGAGGTCCCCTGGCCCCTCTTTCCCCGCCACAGCTGGACCG CCTGGAGCTGGACCCA	322
AS105	ATGCTCAGAAGGTGCCCATGTGTGACAAATGTGGTCCTGGC ATTG	324
AS106	GCAGGAAAGGAGCGTAGCACCCAGGTAAGGGTGGGTCCCA CTCTG	326
AS107	GCGGGGCGAAGTCTGTGTCTCACGGTCAGTTCAACTCCAGG CTCCTGGGGAGCGTCTGGGTTCCGGCGACTAGGACGCCTAA CTTCCTTTAACTTCGGGTCTGAAAGTCTGTGGCTCTTTTACA GAGAAGCAGCGTTCCAGGGACTCCGTTCCCGCCACCCGTTC AGCAACCCTCTACACCTGGACCCGACCTCCTCGCCTTGGAG GAAGAATATAAGCGTT	328
AS108	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGCAGGGACTCATTTCA TCCACCTGACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTGAG GAGATGCCAGCCACAACTCTCCGAAGAGAAGTATTC	330
AS109	ACTGCCATCCTCTTCACCAGGCAGCAAAGCAAGGCCCTCCC ATCCTTGGGGATTACAAACAGACATGGATTTTGGGCTGGAC AAGGAAATACAGTGATGCATGGCAGAGATTCGGATGGGAA ACAAGTTAAAGGTACAGTAGTAATACTAGCGCAGGGTGCT TTTCACCAG	332
AS110	AATGCTTCACTACATGAAGTCAAAGATTTCTTTGTTCCTTTC CCACTCCCACTACTTCATTTGACTAGCCTTAAAAGAAATAA ATTATTTAAT	334
AS111	GGTACTACCCGTCTTCTATCTGGGGAGGACTTTTCC	336

【１８４９】

【表９－１１】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS112	TCTGAAATGGTGGCACATGAAAGGTATGTTTTTGAAGCTAC CGGAAATGATTCTTTTAGAACTCTTTGTTTATTGATGAAA	338
AS113	ATAATTATGGCATTAGCCATCCTGGACCTCTTTGCAGTCTT AAAAATTGAAGCCCACAAACAGCTCTTACTTAAGAGTTTCT GCTATGGTGCTGGAAAA	340
AS114	CAAATTAGGGTACCATCATATTCAGATGAAGGC	342
AS115	CGGCAGAGGGAGGTGGTGGACCTGGTGAAGAAGGACCTGG TTATGCGTGCAGTGAGTCTTGGAACTCAGAGGGGAGACCA AAATGGGAGGCCATCGTGGAGCGGACATGCGATATGGGCC CGTATAATGGAATGTGCTTACAAGGGCCAGCAGGAGTGCC TGGTCGAGACGGGAGCCCTGGGGCCAATGGCATTCCGGGT ACACCTGGGATCCCAGGTCGGGATGGATTCAAAGGAGAAA AGGGGGAATGTC	344
AS116	GTGCACTTGGATTTTTCTTCAGCAGAGATGGGATTTCCTCA TGCTGCCCAGGCTAATGTTGAACTCCTGGGCTCAAGTGATC TGCTCACC	346
AS117	GGAGAAAAGATCCTCTTCATTAGGGGTCTTCATGGTTGTGA CTATATCTCCACAGCCAAAGCAAAGCAGACATTTAAGATG CTGCACAACAAACATGTCATG	348
AS118	GGCTTCTTTGAGACTGAAATGGCAGTCCCCTTCTTTTCCAG AAAAATTAGAAAAGTCAGAAGAGCAATAATGAAATGGACA TTTTGCTGTTATTTCTAT	350
AS119	GACAGTCAAGTGGAAACAACTGTCTGGGGAGTTGGAAATA GGCAAGAATGGAGAGAAATTTTGTATGGCAGTACACAGAA TTTTGCAAGTTTATTG	352
AS120	TGGACTCGACCAGAGAAGCAAGAGCTCAACTCATCTTGTTG CTCACTTATTTTA	354
AS121	CTGGGTCGCTTGGAAGAAGCCAAGTCCTTTGAAACTGAGG AAAAC	356
AS122	CTGGGTCGCTTGGAAGAAGCCAAGGTGCCATTGAAAATGC TGCTCTTC	358
AS123	TGGCTCCTGCGCACCTGGGAGAGAGCTGACAGTGGCCTT	360

【１８５０】

【表９－１２】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
AS124	CTTGTTGCAAGGCCAGAGATTCAGATCTTTATGGAAGAAGA TGTCATGAAAGTAGAG	362
AS125	AGACACCAGGAAAATGTCCACACTGTATTAGTACATGGAA AAGTGAAAGGCCTGTTTTATATA	364
AS126	ATCATGCTCATTGGGAATAAGAGCAACTGCCAGAAACAGC TTCTCAGAGATATGAAGATATTGAACGAATTTTATCATGGT CTGATATTGACATTGCAACTGTCT	366
AS127	CCAAAAGTGTTTCCCAAAAATCAGGTAATATCTTTAATTCC AAAAGCACAGGAAGACCCTGAGCATACT	368
AS128	GGCTGGAAGATTTGCCGGGAAGGCATTGGGCCTGTTATGCT CACAATGACTTCAGGTGAATGGAGTTTCAGTTTCCTGGAGG CCATCTGTGGAGTTTCCAGGGAACCTGTACCGAGGAGAAG GCATTGTATATGGGACACTAGAGGAGGTGTGGGACTGTGT GAAGCCAGCTGTTGGAGGCCTACGAGTGAAGTGGGA	370
AS129	ATTGATCCAAGCTCTCCCTTACATACCTACTATGAAAGAAT TACTAAAGGACGTAATCCAGAAAGAAGATATATGAAACCG GAACGAATCAGTCCGGGACACGAGGCCATGGAAAAAAACC TTGAAGATAACTTA	372
AS130	AACATGGCTGACATGCTTTATAATTTCCTTTCACAGACCTC AGCAGCTGCCAAGTTGAATCTGCAATTTGAGATGATAACA GCAGTATTCAGGCTCAATAGATGTGCGGAATGTCTAGGGCT ACTTCTCCAGGAGAACAGC	374
AS131	CAGATACTACAGCAAGCCTTGAAGAAACTGCCTTTTTCATT ATGTATTACTGAGTGTGAGACCATAGCCTATCACCTTGCCA GGGATAGTAATGGAAACTTGGAATTA	376
AS132	CAGATACTACAGCAAGCCTTGAAGATAGCATTTTTGAAAGT GGTGGTGCCTTTGAAACTGCATCCTTACTCCTTTTGTCAC	378
AS133	TATGAGAGTCCCATCTTCAGCAGAGACCGAGTGAATCCAG GTGCCCTGAGTGGCTCGCTGGGTCAGGCCCGCGCGGCCTGC TGGAGGACCTTGGGGTCTTTGAAGCCTGGGGGAGAGTTCA GAGCGGCAGAACAGCGCAGGGCTGGCTGGGTGCCAGGCGC TCCCGGGTTCACCTGCAGTTTAATAAGCTCGAGGTTTCCGA GAGAGCGCTTTTGCCTACGCCATCGCAGCAGCTGGCGTGGT	380

【１８５１】

【表９－１３】

（表１０の続き）

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
	GCACGCCGTGTCCAATGCGTGTGCCCTGGGCAAACTGAAG GCCTGTGGCTG	
AS134	TTTTCTCAGAATATGAATACGAAAATGATTAGAGGAACAG AAAGAAAGCAACAGTACTATGGACTACAAATTTTGGAA	382
AS135	GGGGAGCCAGGGGAGGACGCAGGAATAGGGAGGCCTGAG GAGAGGGAGAGAGAGGAGGAGATGGCTGATCAG	384
AS136	CCTCCGGGTGGACATTCCCCTCAGGATTTGTCTATTAGAGA GATCTTTTGCCTTGGGCATAAAGAAGTCTGC	386
AS137	AACTACAGAAACCTGGTCTTCCTGGATCCCTGTTTTCAAGA AAATCTT	388
AS138	ACTCAACGGTTGCCAGGACACAAAGTAAGCAACAGCTGCA TGACCGGTTTAGTCCTGACGTTTACAAAGAGGGACCCTTTC CATAAGCCTGTAACTTGGTGTGGGCAGCTTGCCGATGTCAG GCAGTGCATGTTTCACTCGATTAGGGAGAGAGCGCACCCTC TCCAGAGGGCTTTGGCCACGCTTAATTTTTTCTTTGTTTCCT TCTATACTGCTTTATATCTCACACATCCCCTCTTAACTCTCC AGACATGGGAAGTTGTTGTGACAGGTCAGGAAAGTCGTAT GTTTACCCTTCTCCTAGAAATTAGTTATGTAAGCTATTATTG TATGTATTTAGTAATGAGGGGACATGTGCAT	422

【１８５２】

表１１は、遺伝子の起源、完全遺伝子名、変異、及び点変異事象から生じた同定されたネオ抗原のアミノ酸配列を示す。点変異は、太字で示されている。表９は、それらの対応するポリヌクレオチド配列を示す。

【１８５３】

【表１０】

表１１．

ネオエピトープID	遺伝子	完全遺伝子名	変異	タンパク質	配列番号
M1	KRAS	GTPase KRas	G12A	YKLVVVGAAGVGKSALT	389
M2	KRAS	GTPase KRas	G12D	YKLVVVGADGVGKSALT	391
M3	KRAS	GTPase KRas	G13D	KLVVVGAGDVGKSALTI	393
M4	KRAS	GTPase KRas	G13R	KLVVVGAGRVGKSALTI	395
M5	KRAS	GTPase KRas	Q61H	LDILDTAGHEEYSAMRD	397
M6	KRAS	GTPase KRas	Q61R	LDILDTAGREEYSAMRD	399
M7	KRAS	GTPase KRas	Q61K	LDILDTAGKEEYSAMRD	401
M8	DIS3	エキソソーム複合体エキソヌクレアーゼRRP44	R780K	YTHFTSPIKRYADVIVH	403
M9	BRAF	セリン／スレオニンータンパク質キナーゼB－raf	V600E	IGDFGLATEKSRWSGSH	405
M10	BRAF	セリン／スレオニンータンパク質キナーゼB－raf	G469A	QRIGSGSFATVYKGKWH	407

【１８５４】

【表１１】

表１２.

ネオエピトープID	ポリヌクレオチド配列	配列番号
M1	TATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGCTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG	390
M2	TATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGATGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG	392
M3	AAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGACGTAGGCAAGAGTGCCTTGACGATA	394
M4	AAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTCGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACGATA	396
M5	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTCACGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	398
M6	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTCGAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	400
M7	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTAAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	402
M8	TACACACATTTTACTTCACCCATTAAAAGATACGCAGATGTCATTGTTCAT	404
M9	ATAGGTGATTTTGGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAGTGGGTCCCAT	406
M10	CAAAGAATTGGATCTGGATCATTTGCAACAGTCTACAAGGGAAAGTGGCAT	408

【１８５５】

実施例２：腫瘍及び正常組織における多発性骨髄腫ネオ抗原の定量的ＰＣＲ分析

以下の試料におけるそれらの発現について、多発性骨髄腫（Multiple Myeloma、ＭＭ）ネオ抗原候補を試験した。

・　２０個のＭＭ患者に由来するＣＤ１３８＋形質細胞

・　２０個のＭＭ及びリンパ腫細胞株（ＮＡＬＭ６、Ｄａｕｄｉ、ＭＭ１Ｒ、ＭＯＬＰ８、ＪＩＭ３、ＥＬＭ、Ｈ９２９、ＯＰＭ２、ＲＰＭＩ８２２６、ＭＭ．１Ｓ、ＫＭＳ１１、ＡＲＨ７７、ＩＭ９、ＪＩＭ１、ＫＭＳ１２－ＢＭ、ＭＯＰ２、ＨＵＮＳ１、Ｕ２６６Ｂ１、及びＨＴＫ）

・　１１個の健常ドナーから得られたＰＢＭＣ（若年者ドナー（３０歳未満）から５個及び高齢者ドナー（６０歳超）から６個）

・　３人の健常ドナーに由来するソートされた免疫細胞（Ｂ細胞、形質細胞、Ｔ細胞、ＰＢＭＣ、及び単球）、並びに

・　１８個の健常ドナーに由来する組織（肝臓、腎臓、膵臓、前立腺、乳腺、結腸、胃、骨格筋、肺、卵巣、胎盤、小腸、脊髄、子宮、脾臓、脳、心臓、及び膀胱）

【１８５６】

定量的ＰＣＲプライマーは、Ｐｒｉｍｅｒ　Ｅｘｐｒｅｓｓソフトウェア（バージョン３．０．１）を使用してブレークポイントジャンクション配列にまたがるように設計され

た。６０℃のＴｍを有するプライマー、３０～８０％のＧＣ含有量、及び安定な二次構造を形成する可能性が低いことを、発現分析のために選択した。

【１８５７】

これらの試料からのＲＮＡを、製造元のプロトコルに従ってＱｉａｇｅｎ　ＲＮＡ単離キット（＃４３００９８０９４）を使用して単離した。相補的ＤＮＡライブラリは、２００ｎｇの全ＲＮＡからの高容量ｃＤＮＡ逆転写キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ－部品番号１１９０４０１８）で提供されたオリゴｄＴプライマーを使用して調製した。次に、ＴａｑＭａｎ事前増幅キット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、＃４３８４２６７）を使用して、１５ｕＬの事前増幅混合物中で１０回のＰＣＲサイクルで３～１０ｎｇのｃＤＮＡを事前増幅した。各試料について、入力ｃＤＮＡを、１３～１５Ｃｔ値の範囲内の内因性対照（ＲＰＬ１３Ａ、ＧＡＰＤＨ、ＨＰＲＴ１、Ｂ２Ｍ）のＣｔ値を維持するために推定した。試験対照遺伝子の中で、ＲＰＬ１３Ａは、健常組織間で最も一貫した発現を示した。最後に、事前増幅されたｃＤＮＡを5回希釈し、Ｆｌｕｉｄｉｇｍ　Ｂｉｏｍａｒｋ（商標）ＨＤに装填し、４０サイクルのＰＣＲ増幅を行った。

【１８５８】

ネオ抗原候補（Ｃｔ値）の発現は、内因性対照ＲＰＬ１３Ａに対して正規化された。ΔＣｔ＜１５のカットオフ値（約３２，０００の倍率変化）を使用して、生体試料中のネオ抗原候補の発現を決定した。全ての腫瘍制限ネオ抗原候補についての発現プロファイルの結果を、図５Ａ、図５Ｂ、図５Ｃ、及び図５Ｄに示す。対照試料及び腫瘍試料の両方で発現を有する抗原を、図６Ａ、図６Ｂ、図６Ｃ、及び図６Ｄに示す。

【１８５９】

実施例３：ネオ抗原のインビトロ免疫原性評価

ネオ抗原の免疫原性を、既知の方法を使用して評価した。実施例２で選択された９ｍｅｒ断片を、ＣＤ８$^+$Ｔ及びＣＤ４$^+$Ｔ細胞によるＴＮＦα及びＩＦＮγ産生を読出しとして使用して、既知のアッセイを使用してＴ細胞を活性化するそれらの能力について評価した。ペプチドを、純度＞８０％のＧｅｎＳｃｒｉｐｔによって合成した。凍結乾燥させたペプチドを１００％　ＤＭＳＯに可溶化した。

【１８６０】

外因性自家健常ドナー再刺激アッセイ

重複する１５－ｍｅｒペプチドを、示された各ネオ抗原にまたがるように設計した。Ｔ細胞を活性化するそれらの能力を、外因性自家健常ドナー再刺激アッセイとして欠損したアッセイなどの既知の方法を使用して評価した。ＣＤ８$^+$Ｔ及びＣＤ４$^+$Ｔ細胞によるＴＮＦα及びＩＦＮγ産生を読出しとして使用し、ペプチドをプールとして使用した。ペプチドの各プールについて、ＣＤ８$^+$ＴＮＦα$^+$ＩＦＮγ$^+$及びＣＤ４$^+$ＴＮＦα$^+$ＩＦＮγ$^+$Ｔ細胞の最大頻度及びバックグラウンドにわたる最大倍率変化を分析し、これらを正常なペプチドについて評価されたＣＤ８$^+$ＴＮＦα$^+$ＩＦＮγ$^+$及びＣＤ４$^+$ＴＮＦα$^+$ＩＦＮγ$^+$Ｔ細胞の最高頻度及び正常なドナーにわたって得られた倍率変化として計算した。

【１８６１】

ヒト健常ＰＢＭＣから単離されたＣＤ１ｃ＋樹状細胞（ＣＤ１ｃ＋ＤＣ）を、培地（グルタミン、ＨＥＰＥＳ、５％ヒト血清（Ｓｉｇｍａ）、及び１×Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐを補足したＩＭＤＭ（Ｇｉｂｃｏ））を使用して解凍した。ＩＬ－４（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、２０ｎｇ／ｍＬ）及びＧＭ－ＣＳＦ（Ｇｉｂｃｏ、２０ｎｇ／ｍＬ）を補足した培地にＤＣ細胞を再懸濁させ、６ウェルマイクロプレートにプレーティングし、３７℃及び５％ＣＯ２インキュベーターで一晩静置した。次の日、ＤＣ細胞を計数し、３０，０００生細胞／ウェルの濃度で９６ウェル丸底マイクロプレートにプレーティングした。凍結乾燥されたネオ抗原ペプチドプール（８ｍｅｒ重複ペプチド配列を有する１５ｍｅｒペプチド）を、１００％　ＤＭＳＯに可溶化し、ストック濃度の２０ｍｇ／ｍＬのネオ抗原ペプチドプーを最終濃度１０μｇ／ｍＬになるようにＤＣに添加し、３７℃及び５％　ＣＯ２インキュベーターで２時間静置した。ＣＥＦペプチドプール「Ｐｌｕｓ」（Ｃｅｌｌｕｌａｒ

Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｌｔｄ．）を陽性対照として利用し（最終濃度４ｕｇ／ｍＬの各ウイルスペプチド）、実験ペプチドと同じ最終濃度（０．０５％）のＤＭＳＯを陰性対照として利用した。２時間後、ＤＣ細胞に５０グレイの電離放射線を照射した。ヒト正常ＰＢＭＣから単離された自家ＣＤ３＋汎Ｔ細胞を、培地を使用して解凍した。照射後、１ウェル当たり３００，０００個の生細胞で、照射されたＤＣに自家汎Ｔ細胞を添加した。ヒトＩＬ－１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ）を最終濃度１０ｎｇ／ｍＬで全てのウェルに添加した。プレートを３７℃及び５％　ＣＯ２インキュベーターで合計１２日間インキュベートした。ＩＬ－１５（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍ、最終濃度１０ｎｇ／ｍＬ）及びＩＬ－２（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ、最終濃度１０ＩＵ／ｍＬ）を用いて、２～３日ごとに培地を新しくした。

【１８６２】

１１日目に、１日目のペプチド刺激と同じ濃度の同一の実験ペプチドプール又は対照で細胞を再刺激した。タンパク質阻害剤カクテル（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を全てのウェルに添加し、プレートを３７℃及び５％　ＣＯ２インキュベーターで一晩、１４～１６時間インキュベートした。１２日目に、表面及び細胞内フローサイトメトリー分析のために細胞を染色した。細胞をＰＢＳで洗浄し、Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ａｑｕａ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ　ｓｔａｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）で染色した。Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ染色に続いて、Ｂｉｏｔｉｎ－Ｆｒｅｅ　Ｆｃ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｂｌｏｃｋｅｒ（Ａｃｃｕｒａｔｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　＆　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｃｏｒｐ）を使用して細胞をブロッキングした。細胞外細胞流パネル（５０μＬ中１ウェル当たり１μＬ／抗体）は、ＣＤ３　ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、ＣＤ４　ＢＶ４２１（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、及びＣＤ８ＡＰＣ－Ｃｙ７（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）からなっていた。細胞外染色後、細胞をＦｏｘｐ３／転写因子染色バッファセット（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を使用して固定及び透過性化し、ＴＮＦαＦＩＴＣ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）及びＩＦＮγＢＶ７８５（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用して細胞内タンパク質（１：５０希釈）について染色した。細胞を洗浄し、染色バッファに再懸濁させ、分析し、ＢＤ　Ｃｅｌｅｓｔａフローサイトメーターで記録した。

【１８６３】

フローサイトメトリー分析は、ＦｌｏｗＪｏ　ｖ１０．６ソフトウェアで行った。細胞を、生細胞、シングレット細胞、ＣＤ３＋、ＣＤ４＋、及びＣＤ８＋Ｔ細胞でゲーティングした。ＣＤ８＋及びＣＤ４＋Ｔ細胞を、ＴＮＦα及びＩＦＮγ発現について分析した。

【１８６４】

以下の基準が満たされた場合、免疫原性応答は、ペプチドプールについて陽性とみなされた。

・　実験ペプチドプールで刺激したときの二重陽性ＴＮＦα／ＩＦＮγＣＤ８＋及び／又はＴＮＦα／ＩＦＮγ　ＣＤ４＋Ｔ細胞の頻度は、ＤＭＳＯ対照よりも３倍以上高かった。

・　二重陽性ＴＮＦα／ＩＦＮγ　ＣＤ８＋及び／又は二重陽性ＴＮＦα／ＩＦＮγＣＤ４＋Ｔ細胞の頻度は、少なくとも０．０１％であった。

【１８６５】

ネオ抗原の免疫原性を、最初に５～７人の健常ドナーで調査した。非反応性ネオ抗原を、２２人の健常ドナーの新しいコホートで更に試験した。ネオ抗原についての免疫原性データを、表１３に要約する。図７Ａ及び図７Ｂは、いくつかのネオ抗原について達成されたゲーティング戦略及び免疫原性応答を示す代表的なドットプロットを示す。興味深いことに、ネオ抗原の大部分は、複数のドナーにおいて免疫原性応答を示した（図８Ａ、図８Ｂ、図９Ａ、及び図９Ｂ）。

【１８６６】

【表１２－１】

表１３．全ての腫瘍特異的ネオ抗原の免疫原性データの要約。各ネオ抗原について、最大ＣＤ８＋及びＣＤ４＋Ｔ細胞応答（ＴＮＦα及びＩＦＮγ）が報告される。報告された応答は、ドナー非依存性である。

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
FUS4	7	CD5L->FCRL1	DVAVICSGRRSARDP	3.1	0.04	7.13	0.029	いいえ
FUS5	9	CD5L->FCRL1	DVAVICSGVPVADVS	4.59	0.079	6.97	0.021	はい
FUS6	11	CD5L->FCRL1	EDVAVICSELFLIASP	NA	NA	NA	NA	NA
FUS7	13	FAM98A->LOC105374454	GRAGQGGGMISVSQEFIK	3.04	0.093	17.18	0.21	はい
FUS9	17	EAF2->SLC15A2	SGLLMNTLTVLILYFLY	5.53	0.13	3.08	0.031	はい
FUS11	21	GAB1->SMARCA5	GKSTPPRKEIFDDASP	7.36	0.013	11.4	0.008	はい
FUS12	23	NUDT12->LINC02115	ARWFTREQGSEN	24.68	0.58	2.77	0.027	はい
FUS13	25	KCNQ5->KCNQ5-IT1	AFIYHAFVGSTKTAWRTTL	3.96	0.033	8.79	0.057	はい
FUS14	27	UBE2J1->GABRR2	LARQISFKSLI	3.27	0.005	256.93	0.19	はい
FUS16	31	UBE2J1->GABRR2	PRDNHTDHENPRGSDGQGRWKCPS	8.86	0.12	4.388	0.027	はい

【１８６７】

【表１２－２】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			QVTYIRRTLM					
FUS17	33	HBS1L->ALDH8A1	AAGVVTEIEAAVKA	5.31	0.13	2.11	0.012	はい
FUS18	35	CADPS2->RNF148	NAVRSYYEGTENIVAV	542.51	0.671	0.95	0.005	はい
FUS19	37	CADPS2->RNF148	NAVRSYYETNGGMSFLRITP	12.96	0.016	1.26	0.009	はい
FUS20	39	PTGES2->SLC25A25-AS1	ISKRLKSRRRSGWQLNRAGNRGLSPGLGLFPRGCCRWGGAYTRLPSANQT	511.064	4.85	11.664	0.068	はい
FUS21	41	FOSB->KLF6	PPTAAASQTCLELER	4.24	0.04	8.08	0.023	はい
FUS22	43	IGLL5->COMMD3-BMI1,BMI1	ACGACGAGFFIKQKCIEQRESRSLS	89.07	0.11	0.86	0.006	はい
FUS23	45	NDUFB8->SEC31B	VYPVYQPVVSQAGLGELWQWASGKLRGYCWRRGQWHAYSIQCDPHPVFGEGACDCSETEAHGGCQSPRLESFPGQPPGFRGQRF	42.81	0.064	1.94	0.011	はい
FUS24	47	B2M->DUSP5	SGLEAIQRGYETFYSE	259.11	0.48	3.13	0.014	はい

【１８６８】

【表１２－３】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
FUS26	51	P2RY6->ARHGEF17	ARHLLTLGTCGSTWP	7.07	0.1	2.46	0.026	はい
FUS27	53	TBCEL->TECTA	PQEEVPFRSITTELFPSMC	3.38	0.009	3.3	0.038	はい
FUS 28	55	NCOR2->UBC	QIIYDENRTMQIFVKT	247.49	0.37	1.13	0.009	はい
FUS30	59	ZFP36->UBC	MDLTAIYETMQIFVKT	3.5	0.13	51.81	0.1	はい
FUS31	61	FOSB->UBC	PPTAAASQTMQIFVKT	14.72	0.022	0.7	0.004	はい
FUS32	63	GANC->CAPN3	SSVTTHSSGNLRESPIYH	12.04	0.018	3.08	0.008	はい
FUS34	67	CLN6->CALML4	VAPSGLYYCG	8.7	0.013	8.33	0.015	はい
FUS35	69	TMED3->KIAA1024	NRVTALTQN	3.24	0.049	2.28	0.019	はい
FUS36	71	TNFRSF17->SNX29	IEKSISARITEQ	8.7	0.013	4.69	0.008	はい
FUS38	75	CD79B->GH1	GEVKWSVGSRTSLLL	23.41	0.18	4.06	0.007	はい
FUS40	79	KLF2->TPM4	CRERGLQEAEGDVAAL	18.3	0.43	1.26	0.024	はい
FUS41	81	FOSB->KLF2	PPTAAASQVRSPTTATGTAAAGSLRAQTSSRATTESTRATGHSSAICAIVPSRAPITWRCT	37.46	0.056	6.84	0.002	はい
FUS42	83	RBM42->ETV2	GGPPFVGPLRGPRAQPSLSGLCGRRTG	14.72	0.027	9.54	0.11	はい

【１８６９】

【表１２－４】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			SRDTIKIPGQT					
FUS44	87	ZGPAT->LIME1	LDQCVETLCSLSKSD	4.82	0.097	4.8	0.024	はい
FUS45	89	IFNAR2->IL10RB	LLPPGQESAIIGPPGMQ	88.8	0.43	10.56	0.1	はい
FUS46	91	GCNA->LOC101059915	YECTGCKTSFPHRSQS	143.71	1.33	9.3	0.017	はい
FUS51	101	POU2AF1->COLCA1	PPLITNVTEKPWKHTRIEMPLARLTRP	200	0.06	11.93	0.061	はい
FUS52	103	SELPLG->TMEM119	MEPTTKRGPGGTMVSAAAPS	46.95	2.09	6.831	0.02	はい
FUS53	105	PTPRG->C3orf14	RPGVFTDIL	76.5	0.78	6.29	0.041	はい
FUS54	107	ZFP36->PLEKHG2	MDLTAIYEDSAGPLSHA	15.176	2.58	9.66	0.063	はい
FUS55	109	FAM214A->ARPP19	LRYLIHLRKWKIK	13.57	0.38	74.67	0.056	はい
FUS56	111	ZNF772->VN1R1	FALMASLGIPQTMAA	2.73	0.007	115.03	0.75	はい
FUS57	113	MED12->NLGN3	RQLQQQLSSLSGPEGVPFLKLWCLDDLLSTLLGTCRCPSRAQF	17.2	0.14	11.65	0.24	はい
AS3	119	BBS9	SLLSLFPGKTVEITCLQHQKC	92.41	0.28	3.43	0.026	はい
AS4	121	BTBD3	TQRLPGHKVSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPVTWCGQLADVR	17.3	0.77	7.26	0.025	はい

【１８７０】

【表１２－５】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			QCMFHSIRERAHPLQRALATLNFFFVSFYTALYLTHPLLTLQTWEVVVTVCFSCWELCVPCDVLRRTCRGQR					
AS5	123	C3orf79	LQAILQPGNFILVNEI	4.64	0.068	19.14	0.14	はい
AS6	125	CTHRC1	RQREVVDLVSPREPSRDRRAGGGDLAARPTGRASVWLLGVSVCTAVCRVSCCAGVSCFLFTGEEGPGYACSESWNSEGRPKWEAIVERTCDMGPYNGMCLQG	2700	0.27	57.613	0.072	はい
AS9	131	GAS2	GEKILFIRVKFYFSLILFLWEDSEFELGEI	358.4	1.99	20.874	0.099	はい
AS10	133	PDK1	MKQFLDFGECGPGPWAFLRGPGRGAAAAAPGRVGAGQLSPEAHPSSSAFPPPAP	70.588	12	76.818	0.028	はい
AS11	135	TSG101	QLKKMVSKVRLRRARLPGRAHRSLPRPVESVPAQPSKLPRRAGSPGAVLSDLLRTPPRGACR	4	0.033	69.02	0.45	はい

【１８７１】

【表１２－６】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			LVRESPYGSWEGGGRRQSTKAWSGGYLTPAAHPPSSLPLSLELSVGQCSFSFVFINTNKGSYLVVDLRQSSTPVPI					
AS15	143	B4GALT2	YGVYVINQKGHSGCIWSMDGEGRLETAWPVWKRGRCPGKRR	290	0.029	2469.136	0.9	はい
AS16	145	CAMSAP1	SRAPIKMSVLGQGHSRCLLHCLCLVAPMAFPVRLRVPCGG	8200	0.82	15.062	0.011	はい
AS17	147	DCC	SATTRSITGQDILSLEKERR	14.05	0.13	7.078	0.028	はい
AS18	149	FCRLB	LTALLLLASTPTP	7.33	0.082	12.922	0.006	はい
AS19	151	GABRR2	FSMRPAFGETALGCKKW	140	0.031	23.16	0.12	はい
AS23	157	KMT2C	CKVCQNCKNPKMARAS	3.05	0.065	18	0.063	はい
AS24	161	ST3GAL6	DLFDEFDNSRLVSRSWFFFYLRNKWNLALGF	1300	0.13	613.88	3.14	はい
AS25	163	TBCEL	RSISLHKSDPSLLSPN	43.6	0.028	57.01	0.061	はい
AS26	165	AGFG1	FLQKHGNENTVLMLETLSEIRYGYVSC	84.36	0.75	5.7	0.097	はい

【１８７２】

【表１２－７】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			VCCPLLSPYGRCLN					
AS29	171	ARHGAP42	SLLIGALRITWKREAGRKSFFKCGLRVHMWKGLQFIEITRRNWMLIFQSCSLFGTSQYRSLTKKCQLCFRFKRVSSKGSDITDKREVTH	1100	0.29	15.34	0.1	はい
AS30	173	BLNK	TVPASQKLSCSLDPKHLRQFHL	13.86	0.082	2.23	0.012	はい
AS33	179	CFAP54	FGTSHMMVRHF	47.27	0.49	2.78	0.009	はい
AS36	185	EPHA6	EIEGSCHGGMITMDIKMGSYSCDYLKHSETLSAMVVSCGISFLFLFPRKKIAKLIFKEQVP	100	17	111.44	0.57	はい
AS37	187	AM13A	CEIMPLQSYILL	17.37	0.32	576.132	0.21	はい
AS42	197	LARP1B	VAPSQSRQEECWRHKMSW	40	0.076	3.83	0.025	はい
AS43	199	LYSMD3	IALQYCCTCSISQ	NA	NA	NA	NA	NA
AS47	207	NRG3	TSTSPKFPVFIFRLVCWVRTELVLR	53.5	0.25	1.907	0.011	はい
AS50	213	PDZRN4	KLLYEVSQKMVL	3.032	0.038	8.29	0.041	はい

【１８７３】

【表１２－８】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
AS52	217	PRDM5	SSLQEHRKLLS	12.72	0.18	1.9	0.012	はい
AS54	221	SETBP1	ERSHSKKKDGLVRNDGPGFPPMFSTSENTNLD	0.73	0.008	90.535	0.033	はい
AS55	223	TYW5	AGDVLFIPGISLKVHKVQHSKVINICN	96.05	0.17	27.71	0.042	はい
AS56	225	ADGRE5	IENEGGQVRSRPAPS	5	0.069	3.71	0.019	はい
AS64	241	ITGA8	DLNQDGYNGNLNQSVEVIYVSSPLHKGDHACFKVFSMVCVGAVIITDF	6.83	0.8	376.11	0.57	はい
AS67	247	MTMR14	PVILFKGKVRPIP	28.23	0.52	8.57	0.071	はい
AS68	249	NFKB1	QILEQPKQVRLKGWDFKC	4	0.022	21.77	0.033	はい
AS73	259	SMC5	DMEVFLKEASTNQHNTLIHLTLTFST	3	0.02	72.58	0.11	はい
AS76	265	TLE4	QRDRDSIKVGLKIYRLRNGLKGL	6.15	0.54	224.35	0.34	はい
AS77	267	TRAF3	KRYGCVFQVSIRHLSFPVTDILP	369.64	1.12	7.547	0.046	はい
AS78	269	UBE2B	EGTPFEDGKSYSLCFL	29.32	0.52	3.14	0.024	はい
AS84	281	ANKRD36	SQKQPALKCLLRNNRP	162.14	4.54	10.66	0.019	はい

【１８７４】

【表１２－９】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
AS86	285	ATP10B	VYYLYKNVAYKGSDID	2.7	0.018	12.54	0.019	はい
AS87	287	BMP6	QLSVVTRDDYNSSELK	44.64	1.25	4.45	0.016	はい
AS88	289	CADPS2	LEDKELGRISVCPWTEGLEKMEKTLLCSSSG	4.55	0.025	79.18	0.12	はい
AS90	293	CSAG1	MSATTGSQDNPEGKRDPSRKFQEQKALPKRPPLQKNLRNGVGQHYPATLTSRTRNSIKMRHSRTTRARRPPPSPVLPWAASNSQARPETSSLSEKSPEV	6327.68	11.2	79.18	0.12	はい
AS92	297	MSI2	DPTTKRSRLTPKLHFLVERNPRWSQEQRKYL	41.24	0.073	31.67	0.048	はい
AS93	299	TJP1	ILAQKKKDELSS	1.44	0.014	9.9	0.015	はい
AS94	301	TTLL7	AKFWSDISINRAPSFG	97.14	2.72	62.53	0.63	はい
AS95	303	WDR64	LDPPHDEKALACPQWTLLWIFWTAKAL	1.58	0.13	19.58	0.014	はい
AS96	305	ANKRD28	KKEDVNFQVKQLIH	7.34	0.15	5.47	0.027	はい
AS97	307	ANKRD28	GNVLVRYVSLYVYYILLN	13446.33	23.8	96.12	0.57	はい
AS108	329	ACIN1	VEDEEKKEAGTHFIHLTG	1406.07	12.5	179.31	1.06	はい

【１８７５】

【表１２－１０】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			TTVSAGVPEEMPATTLRREVF					
AS109	331	ADAMTS15	TAILFTRQQSKALPSLGITNRHGFWAGQGNTVMHGRDSDGKQVKGTVVILAQGAFHQ	4.15	0.019	42.23	0.064	はい
AS110	333	CCDC88A	NASLHEVKDFFVPFPLPLLHLTSLKRNKLFN	228.56	4.21	36.021	0.21	はい
AS111	335	CD55	GTTRLLSGEDFS	1.16	0.012	16.71	0.06	はい
AS112	337	CFAP54	SEMVAHERYVFEATGNDSFRTLCLLMK	35.03	0.062	7.92	0.012	はい
AS113	339	CLCC1	IMALAILDLFAVLKIEAHKQLLLKSFCYGAGK	5.07	0.38	5.7	0.009	はい
AS114	341	CNTN5	QIRVPSYSDEG	7.6	0.14	2.05	0.02	はい
AS115	343	CTHRC1	RQREVVDLVKKDLVMRAVSLGTQRGDQNGRPSWSGHAIWARIMECAYKGQQECLVETGALGPMAFRVHLGSQVGMDSKEKRGNV	288.14	0.51	223.78	0.16	はい
AS116	345	FCRL5	VHLDFSSAEMGFPHAAQ	192.71	1.42	6.32	0.076	はい

【１８７６】

【表１２－１１】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			ANVELLGSSDLLT					
AS118	349	IARS	GFFETEMAVPFFSRKIRKVRRAIMKWTFCCYFY	106.428	1.01	7.692	0.15	はい
AS120	353	NCAM1	WTRPEKQELNSSCCSLIL	13.03	0.24	3.71	0.018	はい
AS121	355	OGT	LGRLEEAKSFETEEN	194.72	0.59	1.41	0.02	はい
AS122	357	OGT	LGRLEEAKVPLKMLLF	3.63	0.044	13.71	0.048	はい
AS123	359	PCNX3	WLLRTWERADSGL	5.371	0.046	2.25	0.05	いいえ
AS124	361	PDZRN4	LVARPEIQIFMEEDVMKVE	5.27	0.089	7.31	0.064	はい
AS125	363	PRDM5	RHQENVHTVLVHGKVKGLFYI	28.62	0.78	6.57	0.023	はい
AS126	365	RAB2B	IMLIGNKSNCQKQLLRDMKILNEFYHGLILTLQLS	161.72	0.49	6.861	0.04	はい
AS127	367	ST3GAL6	PKVFPKNQVISLIPKAQEDPEHT	1.44	0.08	7.179	0.14	はい
AS128	369	STARD5	GWKICREGIGPVMLTMTSGEWSFSFLEAICGVSREPVPRRRHCIWDTRGGVGLCEASCWRPTSEVG	874.02	7.77	44.35	0.081	はい
AS129	371	TET1	IDPSSPLHTYYERITKGRN	19.08	0.27	9.79	0.022	はい

【１８７７】

【表１２－１２】

（表１３の続き）

ネオーペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			PERRYMKPERISPGHEAMEKNLEDNL					
AS131	375	USP25	QILQQALKKLPFSLCITECETIAYHLARDSNGNLEL	299.44	0.53	10.53	0.008	はい
AS132	377	USP25	QILQQALKIAFLKVVVPLKLHPYSFCH	4.73	0.026	181.82	0.17	はい
AS133	379	WNT10A	YESPIFSRDRVNPGALSGSLGQARAACWRTLGSLKPGGEFRAAEQRRAGWVPGAPGFTCSLISSRFPRERFCLRHRSSWRGARRVQCVCPGQTEGLWL	38.74	0.095	12.303	0.071	はい
AS134	381	XPO1	FSQNMNTKMIRGTERKQQYYGLQILE	4.51	0.091	1.429	0.02	はい
AS135	383	ZBP1	GEPGEDAGIGRPEERREREEMADQ	2.68	0.092	3.73	0.03	いいえ
AS136	385	ZNF592	PPGGHSPQDLSIREIFCLGHKEVC	5.91	0.072	10.86	0.07	はい
AS138	421	BTBD3	TQRLPGHKVSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPVTWCGQLADVRQCMFHSIRERAHPLQRAL	NA	NA	NA	NA	NA

【１８７８】

【表１２－１３】
（表１３の続き）

ネオ－ペプチドID	配列番号	遺伝子ID	ネオ抗原配列	倍率変化（CD8＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD8 T細胞）	倍率変化（CD4＋）対DMSO	頻度（TNFα＋IFNγ＋CD4 T細胞）	免疫原性（はい／いいえ）
			ATLNFFFVS FYTALYLTH PLLTLQTWE VVVTGQES RMFTLLLEIS YVSYYCMYL VMRGHVH					

【１８７９】
実施例４：ＨＬＡ結合予測
実施例１に記載の様々なアプローチを使用して同定されたネオ抗原のアミノ酸配列を、全ての可能な固有の連続する９ｍｅｒアミノ酸断片に分割し、ｎｅｔＭＨＣｐａｎ４．０を使用してこれら９ｍｅｒの各々について、６つの共通ＨＬＡ対立遺伝子（ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１、ＨＬＡ－Ａ＊０３：０１、ＨＬＡ－Ａ＊２４：０２、ＨＬＡ－Ｂ＊０７：０２、ＨＬＡ－Ｂ＊０８：０１）に対するＨＬＡ結合予測を実施した。試験したＨＬＡ対立遺伝子のうちの１つ以上に結合する可能性及び多発性骨髄腫患者における有病率によるランキングに基づいて、更なる解析のためにいくつかの９ｍｅｒ断片を選択した。
【１８８０】
実施例５：ＨＬＡに対するネオ抗原のインビトロ結合
ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１、ＨＬＡ－Ａ＊０３：０１、ＨＬＡ－Ａ＊２４：０２、ＨＬＡ－Ｂ＊０７：０２、及びＨＬＡ－Ｂ＊０８：０１、又は任意の他のＨＬＡへのそれらの断片の選択されたネオ抗原の結合は、既知の方法を使用して評価される。方法の原理については以下に簡潔に記載するが、２つの部分からなっており、１つは、紫外線（Ultraviolet、ＵＶ）放射によって誘導される陽性対照へのペプチドの交換を伴い、２つ目は、安定なＨＬＡ－ペプチド及び空のＨＬＡ複合体を検出するための酵素イムノアッセイである。
【１８８１】
ＨＬＡ結合ペプチドは、ＨＬＡ複合体の安定性にとって重要である。「条件付きＨＬＡクラスＩ複合体」は、各ＨＬＡに異なるペプチド（Ｐｏｓ）を利用するＵＶ不安定ペプチドによって安定化され（Ｐｏｓ：ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１：ＣＴＥＬＫＬＳＤＹ（配列番号４０９）、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１：ＮＬＶＰＭＶＡＴＶ（配列番号４１０）、ＨＬＡ－Ａ＊０３：０１：ＬＩＹＲＲＲＬＭＫ（配列番号４１１）、ＨＬＡ－Ａ＊２４：０２：ＬＹＳＡＣＦＷＷＬ（配列番号４１２）、ＨＬＡ－Ｂ＊０７：０２：ＮＰＫＡＳＬＬＳＬ（配列番号４１３）、ＨＬＡ－Ｂ＊０８：０１：ＥＬＲＳＲＹＷＡＩ（配列番号４１４））、これはＨＬＡ分子に結合されたとき、ＵＶ照射によって切断され得る。切断時に、得られたペプチド断片はＨＬＡクラスＩ複合体から解離するが、その理由は、安定的にＨＬＡに結合するのに不十分な長さであるためである。ペプチド切断を実施した条件（中性ｐＨ、溶けかけの氷上）下で、ペプチドを含まないＨＬＡ複合体は安定したままであった。したがって、選択した別のＨＬＡクラスＩペプチドの存在下で切断を実施した場合、この反応により、切断されたＵＶ不安定性ペプチドＰｏｓと選択されたペプチドとの正味の交換が生じた（Ｒｏｄｅｎｋｏ，Ｂ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏ

ｃｏｌｓ １：１１２０－３２，Ｔｏｅｂｅｓ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｎａｔ Ｍｅｄ １２：２４６－５１，Ｂａｋｋｅｒ，ＡＨ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０５：３８２５－３０）。

【１８８２】

対象とするペプチドとＰｏｓとの間の交換効率を、ＨＬＡクラスＩ ＥＬＩＳＡを使用して分析する。技術を組み合わせることにより、潜在的に免疫原性である、対象となるＨＬＡ分子のリガンドを同定することが可能になる。

【１８８３】

交換対照ペプチドＰｏｓは、関連するＨＬＡクラスＩ対立遺伝子に対する高親和性結合剤であり、一方、交換対照ペプチドＮｅｇは、非結合剤であった。ＵＶ対照は、レスキューペプチドの非存在下における条件付きＨＬＡクラスＩ複合体のＵＶ照射を表す。交換対照ペプチドＮｅｇ（ＨＬＡ－Ａ＊０１：０１：ＮＰＫＡＳＬＬＳＬ（配列番号４１５）、ＨＬＡ－Ａ＊０２－０１：ＩＶＴＤＦＳＶＩＫ（配列番号４１６）、ＨＬＡ－Ａ＊０３：０１：ＮＰＫＡＳＬＬＳＬ（配列番号４１７）、ＨＬＡ－Ａ＊２４：０２：ＮＬＶＰＭＶＡＴＶ（配列番号４１８）、ＨＬＡ－Ｂ＊０７：０２：ＬＩＹＲＲＬＭＫ（配列番号４１９）、ＨＬＡ－Ｂ＊０８：０１：ＮＬＶＰＭＶＡＴＶ（配列番号４２０））及び実験ペプチドの結合を、交換対照ペプチドＰｏｓの結合と比較して評価する。後者のペプチドの吸光度を１００％に設定する。この手順により、使用したＨＬＡ対立遺伝子ごとに異なる実験ペプチドの親和性を反映した様々な異なる交換率が得られる。

【１８８４】

ＨＬＡクラスＩ ＥＬＩＳＡは、（ペプチド安定化）ＨＬＡクラスＩ複合体のβ２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）の検出に基づく酵素イムノアッセイである。この目的のために、ストレプトアビジンをポリスチレンマイクロタイターウェルに結合させる。洗浄及びブロッキング後、交換反応混合物又はＥＬＩＳＡ対照中に存在するＨＬＡ複合体を、そのビオチン化重鎖を介してマイクロタイタープレート上のストレプトアビジンによって捕捉する。非結合材料を洗浄により除去する。続いて、ヒトＢ２Ｍに対する西洋ワサビペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase、ＨＲＰ）コンジュゲート抗体を添加する。ＨＲＰコンジュゲート抗体は、マイクロタイターウェル中に存在するインタクトなＨＬＡ複合体にのみ結合するが、その理由は、ペプチド交換が不成功であった結果、ＵＶ照射時に元のＵＶ感受性ＨＬＡ複合体が崩壊するためである。後者の場合、洗浄工程中にＢ２Ｍが除去される。洗浄により非結合ＨＲＰコンジュゲートを除去した後、基質溶液をウェルに添加する。試料中に存在するインタクトなＨＬＡ複合体の量に比例して、着色生成物が形成される。停止溶液の添加によって反応を終了させた後、マイクロタイタープレートリーダーで吸光度を測定する。交換対照ペプチドの吸光度（１００％を表す）に対して吸光度を正規化した。ＨＬＡクラスＩ分子に対して中～低の親和性を有するペプチドの準最適ＨＬＡ結合もまた、このＥＬＩＳＡ技術（Ｒｏｄｅｎｋｏ，Ｂ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ １：１１２０－３２）により検出することができる。

【１８８５】

本明細書に記載されるプロトコルによれば、試験されるＨＬＡ対立遺伝子は、対応する陽性対照（Ｐｏｓ）及び対象のペプチドが交換される陰性対照（Ｎｅｇ）ペプチドを有する。Ｐｏｓとの交換率が１００％であることは、対象とするペプチドのＨＬＡ対立遺伝子に対する結合親和性が、陽性対照ペプチドと同じであることを意味する。更なる評価のために検討される６つのＨＬＡ対立遺伝子のうちの少なくとも１つについて、対応するＰｏｓペプチドと少なくとも１０％の交換率を有するペプチド。より高い百分率は、ＨＬＡ対立遺伝子に対するより強力な結合に対応する。

【１８８６】

実施形態

以下の実施形態のリストは、前述の説明を置き換え又は取って代わるものではなく、補完することを意図している。

実施形態１． 配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、

２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、若しくは４０５、４０７、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のペプチド配列を含む、ポリペプチド。

実施形態２．　配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のペプチド配列を含む、ポリペプチド。

実施形態３．　配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片の２つ以上のタンデム反復を含む、ポリペプチド。

実施形態４．　ポリペプチド配列が、任意の順序で互いに結合している、実施形態１～３のいずれか１つに記載のポリペプチド。

実施形態５．　ポリペプチドが、

配列番号７の、又は配列番号７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、

配列番号９の、又は配列番号９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１１の、又は配列番号１１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１３の、又は配列番号１３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１７の、又は配列番号１７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２１の、又は配列番号２１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２３の、又は配列番号２３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２５の、又は配列番号２５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２７の、又は配列番号２７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３１の、又は配列番号３１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３の、又は配列番号３３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３５の、又は配列番号３５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３７の、又は配列番号３７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３９の、又は配列番号３９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号４１の、又は配列番号４１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号４３の、又は配列番号４３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号４５の、又は配列番号４５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号４７の、又は配列番号４７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号５１の、又は配列番号５１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号５３の、又は配列番号５３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号５５の、又は配列番号５５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号５９の、又は配列番号５９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号６１の、又は配列番号６１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号６３の、又は配列番号６３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号６７の、又は配列番号６７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号６９の、又は配列番号６９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、

配列番号７１の、又は配列番号７１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号７５の、又は配列番号７５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号７９の、又は配列番号７９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号８１の、又は配列番号８１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号８３の、又は配列番号８３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号８７の、又は配列番号８７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号８９の、又は配列番号８９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号９１の、又は配列番号９１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１０１の、又は配列番号１０１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１０３の、又は配列番号１０３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１０５の、又は配列番号１０５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１０９の、又は配列番号１０９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１１１の、又は配列番号１１１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１１３の、又は配列番号１１３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１１９の、又は配列番号１１９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１２１の、又は配列番号１２１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１２３の、又は配列番号１２３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１２５の、又は配列番号１２５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１３１の、又は配列番号１３１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１３３の、又は配列番号１３３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１３５の、又は配列番号１３５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１４３の、又は配列番号１４３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１４５の、又は配列番号１４５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１４７の、又は配列番号１４７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１４９の、又は配列番号１４９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、

配列番号１５１の、又は配列番号１５１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１５７の、又は配列番号１５７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１６１の、又は配列番号１６１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１６３の、又は配列番号１６３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１６５の、又は配列番号１６５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１７１の、又は配列番号１７１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１７３の、又は配列番号１７３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１７９の、又は配列番号１７９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１８５の、又は配列番号１８５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１８７の、又は配列番号１８７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１９７の、又は配列番号１９７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号１９９の、又は配列番号１９９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２０７の、又は配列番号２０７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２１３の、又は配列番号２１３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２１７の、又は配列番号２１７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２２１の、又は配列番号２２１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２２３の、又は配列番号２２３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２２５の、又は配列番号２２５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２４１の、又は配列番号２４１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２４７の、又は配列番号２４７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２４９の、又は配列番号２４９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２５９の、又は配列番号２５９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２６５の、又は配列番号２６５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２６７の、又は配列番号２６７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２６９の、又は配列番号２６９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、

配列番号２８１の、又は配列番号２８１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２８５の、又は配列番号２８５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２８７の、又は配列番号２８７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２８９の、又は配列番号２８９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２９３の、又は配列番号２９３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２９７の、又は配列番号２９７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号２９９の、又は配列番号２９９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３０１の、又は配列番号３０１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３０３の、又は配列番号３０３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３０５の、又は配列番号３０５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３０７の、又は配列番号３０７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３２９の、又は配列番号３２９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３１の、又は配列番号３３１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３３の、又は配列番号３３３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３５の、又は配列番号３３５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３７の、又は配列番号３３７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３３９の、又は配列番号３３９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３４１の、又は配列番号３４１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３４３の、又は配列番号３４３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３４５の、又は配列番号３４５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３４９の、又は配列番号３４９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３５９の、又は配列番号３５９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３６１の、又は配列番号３６１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３６３の、又は配列番号３６３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３６５の、又は配列番号３６５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、

配列番号３６７の、又は配列番号３６７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３６９の、又は配列番号３６９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３７１の、又は配列番号３７１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３７５の、又は配列番号３７５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３７７の、又は配列番号３７７と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３７９の、又は配列番号３７９と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３８１の、又は配列番号３８１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３８３の、又は配列番号３８３と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号３８５の、又は配列番号３８５と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
配列番号４２１の、又は配列番号４２１と少なくとも９０％の配列同一性を有する、アミノ酸配列、
及びそれらの組み合わせから選択される、実施形態２に記載のポリペプチド。

実施形態６．　実施形態１～５のいずれか１つに記載のポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

実施形態７．　配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２、４０４、若しくは４０６、４０８、若しくは４２２、又はそれらの断片からなる群から選択される、実施形態６に記載のポリヌクレオチド。

実施形態８．　実施形態６又は実施形態７に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

実施形態９．　ベクターが、アデノウイルスベクター、αウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、自己複製ＲＮＡ分子、及びそれらの組み合わせから選択される、実施形態８に記載のベクター。

実施形態１０．　アデノウイルスベクターが、ｈＡｄ５、ｈＡｄ７、ｈＡｄ１１、ｈＡｄ２６、ｈＡｄ３４、ｈＡｄ３５、ｈＡｄ４８、ｈＡｄ４９、ｈＡｄ５０、ＧＡｄ２０、Ｇａｄ１９、ＧＡｄ２１、ＧＡｄ２５、ＧＡｄ２６、ＧＡｄ２７、ＧＡｄ２８、ＧＡｄ２９、ＧＡｄ３０、ＧＡｄ３１、ＣｈＡｄ３、ＣｈＡｄ４、ＣｈＡｄ５、ＣｈＡｄ６、ＣｈＡｄ７、ＣｈＡｄ８、ＣｈＡｄ９、ＣｈＡｄ１０、ＣｈＡｄ１１、ＣｈＡｄ１６、ＣｈＡｄＩ７、ＣｈＡｄ１９、ＣｈＡｄ２０、ＣｈＡｄ２２、ＣｈＡｄ２４、ＣｈＡｄ２６、ＣｈＡｄ３０、ＣｈＡｄ３１、ＣｈＡｄ３７、ＣｈＡｄ３８、ＣｈＡｄ４４、ＣｈＡｄ５５、ＣｈＡｄ６３、ＣｈＡｄ７３、ＣｈＡｄ８２、ＣｈＡｄ８３、ＣｈＡｄ１４６、ＣｈＡｄ１４７、ＰａｎＡｄ１、ＰａｎＡｄ２、及びＰａｎＡｄ３から選択される、実施形態９に記載のベクター。

実施形態１１．　ポックスウイルスベクターが、天然痘ウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、牛痘ウイルスベクター、サル痘ウイルスベクター、コペンハーゲンワクシニアウイルス（Ｗ）ベクター、ニューヨーク弱毒化ワクシニアウイルス（ＮＹＶＡＣ）ベクター、及び改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）ベクターから選択される、実施形態９に記載のベクター。

実施形態１２．　ベクターが、実施形態１～５のいずれか１つに記載のポリペプチドのうちのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含むアデノウイルスベクターである、実施形態９に記載のベクター。

実施形態１３．　ベクターが、実施形態１～５のいずれか１つに記載のポリペプチドのうちのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含むポックスウイルスベクターである、実施形態９に記載のベクター。

実施形態１４．　ベクターが、実施形態１～５のいずれか１つに記載のポリペプチドのうちのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子である、実施形態９に記載のベクター。

実施形態１５．　実施形態１～５のいずれか１つに記載のポリペプチドを含む、医薬組成物。

実施形態１６．　実施形態６又は７に記載のポリヌクレオチドを含む、医薬組成物。

実施形態１７．　実施形態８～１４のいずれか１つに記載のベクターを含む、医薬組成物。

実施形態１８．　ベクターが、Ａｄ２６ベクター、ＭＶＡベクター、ＧＡｄ２０ベクター、自己複製ＲＮＡ分子、及びそれらの組み合わせから選択される、実施形態１７に記載の医薬組成物。

実施形態１９．　ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５

、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＡｄ２６ベクターである、実施形態１８に記載の医薬組成物。

実施形態２０．　ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＧＡｄ２０ベクターである、実施形態１８に記載の医薬組成物。

実施形態２１．　ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＭＶＡベクターである、実施形態１８に記載の医薬組成物。

実施形態２２．　ベクターが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、あるいは

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む自己複製ＲＮＡ分子である、実施形態１８に記載の医薬組成物。

実施形態２３．　対象における免疫応答を誘導する方法であって、免疫応答の誘導を必要とする対象に、実施形態１５～２２のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

実施形態２４．　対象における免疫応答を誘導する方法であって、免疫応答の誘導を必要とする対象に、組換えウイルスを含む組成物及び／又は自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含み、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子が、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、

１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、方法。

実施形態２５．　対象が、請求項１に記載の１つ以上のポリペプチドを発現するか、又は発現すると疑われる、実施形態２３又は２４に記載の方法。

実施形態２６．　対象における多発性骨髄腫を治療するか、予防するか、その発症のリスクを低減させるか、又はその発症を遅延させる方法であって、その治療、予防、発症リスクの低減、又は発症の遅延を必要とする対象に、実施形態１５～２２のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

実施形態２７．　対象における多発性骨髄腫を治療するか、予防するか、その発症のリスクを低減させるか、又はその発症を遅延させる方法であって、その治療、予防、発症リスクの低減、又は発症の遅延を必要とする対象に、組換えウイルスを含む組成物及び／又は自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含み、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子が、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、方法。

実施形態２８．　対象における多発性骨髄腫を治療するか、予防するか、その発症のリスクを低減させるか、又はその発症を遅延させる方法であって、その治療、予防、発症リスクの低減、又は発症の遅延を必要とする対象に、組換えウイルスを含む組成物及び／又は自己複製ＲＮＡ分子を含む組成物を投与することを含み、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子が、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群から選択される少なくとも１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、投与が、組成物の１回以上の投与を含む、方法。

実施形態２９．　ウイルス又は組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、ＧＡｄ２０、及

びそれらの組み合わせから選択される、実施形態２３～２８のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３０．　組換えウイルスが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＡｄ２６ウイルスである、実施形態２９に記載の方法。

実施形態３１．　組換えウイルスが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＧＡｄ２０ウイルスである、実施形態２９に記載の方法。

実施形態３２．　組換えウイルスが、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＭＶＡウイルスである、実施形態２９に記載の方法。

実施形態３３．　自己複製ＲＮＡ分子が、配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、

３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２９に記載の方法。

実施形態３４．　１つ以上の治療サイクルを含み、各サイクルが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含み、当該組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、を含む、実施形態２３～３３のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３５．　１つ以上の治療サイクルを含み、各サイクルが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３

７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルスを含む第２の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第３の投与と、を含む、実施形態２３～３３のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３６．　１つ以上の治療サイクルを含み、各サイクルが、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第１の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第１の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１

、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第２の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第３の投与と、

配列番号７、９、１１、１３、１７、２１、２３、２５、２７、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、５３、５５、５９、６１、６３、６７、６９、７１、７５、７９、８１、８３、８７、８９、９１、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１９、１２１、１２３、１２５、１３１、１３３、１３５、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５７、１６１、１６３、１６５、１７１、１７３、１７９、１８５、１８７、１９７、１９９、２０７、２１３、２１７、２２１、２２３、２２５、２４１、２４７、２４９、２５９、２６５、２６７、２６９、２８１、２８５、２８７、２８９、２９３、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、若しくは４２１、又はそれらの断片からなる群からの１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えウイルス又は自己複製ＲＮＡ分子を含む第２の組成物を含み、組換えウイルスが、Ａｄ２６、ＭＶＡ、又はＧＡｄ２０から選択される、第４の投与と、を含む、実施形態２３～３３のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３７．　第１、第２、第３、又は第４の投与が、異なる組換えウイルスを含む、実施形態３４～３６に記載の方法。

実施形態３８．　第１、第２、第３、又は第４の投与が、異なるアミノ酸配列のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組換えウイルスを含む、実施形態３４～３７に記載の方法。

実施形態３９．　ＣＴＬＡ－４抗体、ＰＤ－１抗体、ＰＤ－Ｌ１抗体、ＴＬＲアゴニスト、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニスト、ヒドロキシウレア、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、４１ＢＢアゴニスト、ＣＤ２８アゴニスト、ＦＬＴ３リガンド、硫酸アルミニウム、ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＤ３８抗体、ＣＤＫ阻害剤、ＣＤ３３抗体、ＣＤ３７抗体、ＣＤ２５抗体、ＧＭ－ＣＳＦ阻害剤、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＩＦＮγ、ＩＦＮα、ＴＮＦα、ＶＥＧＦ抗体、ＣＤ７０抗体、ＣＤ２７抗体、ＢＣＭＡ抗体、ＧＰＲＣ５Ｄ抗体、及びそれらの組み合わせから選択される第２の治療剤を投与することを更に含む、実施形態２６～３８のいずれか１つに記載の方法。

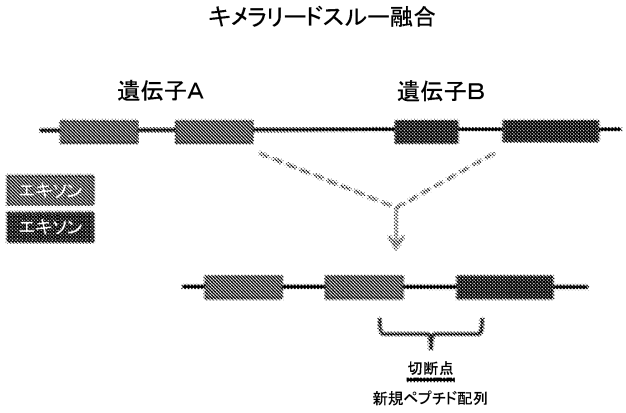
実施形態４０．　多発性骨髄腫が、意義不明の非ＩｇＭモノクローナル免疫グロブリン

異常症（ＭＧＵＳ）若しくはくすぶり型多発性骨髄腫（ＳＭＭ）、又はそれらの組み合わせである、実施形態２５～３９に記載の方法。

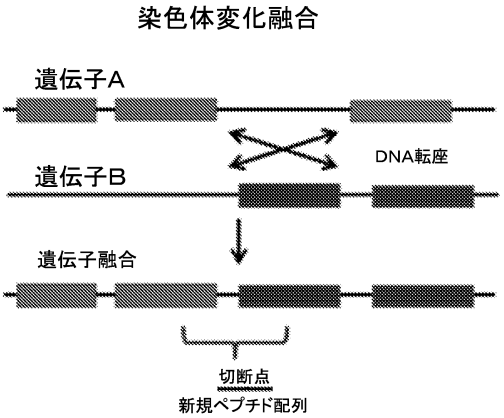
実施形態４１．　請求項１に記載の１つ以上のポリペプチドが、多発性骨髄腫を有する対象の集団において、少なくとも約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約１６％以上、約１７％以上、約１８％以上、約１９％以上、約２０％以上、約２１％以上、約２２％以上、約２３％以上、約２４％以上、約２５％以上、約２６％以上、約２７％以上、約２８％以上、約２９％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、又は約７０％以上の頻度で存在する、実施形態２３～４０に記載の方法。

【図面】

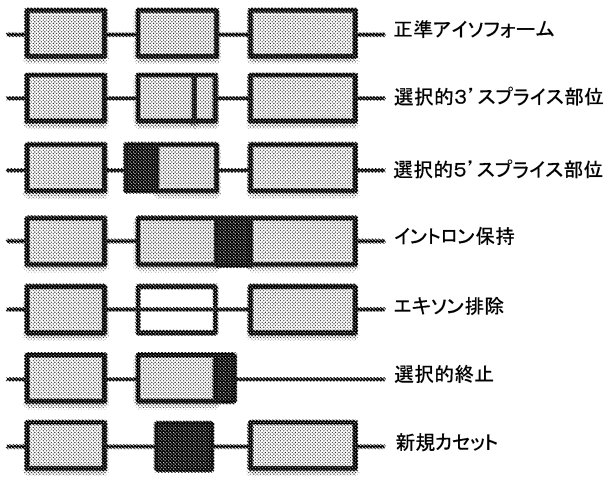
【図１】



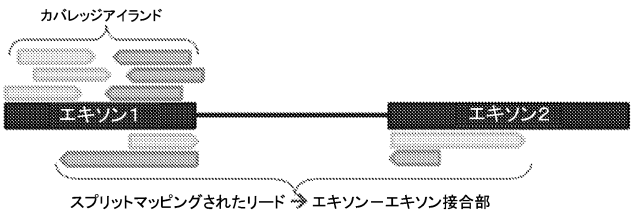
【図２】



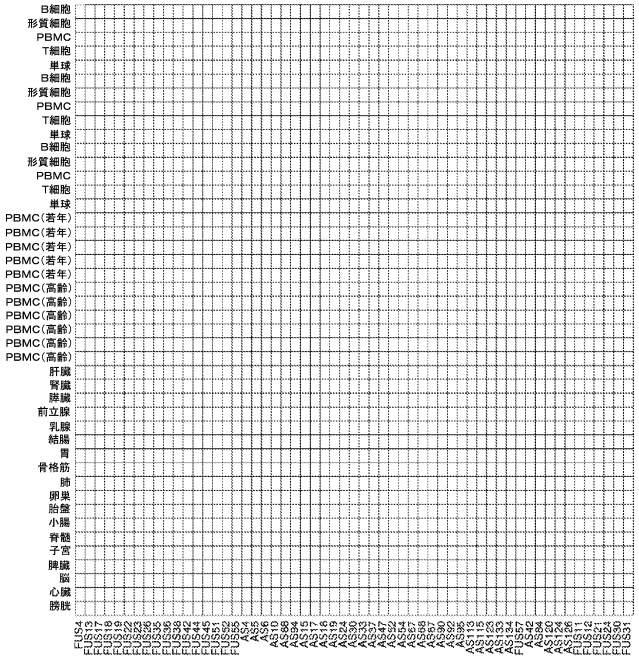
【図３】



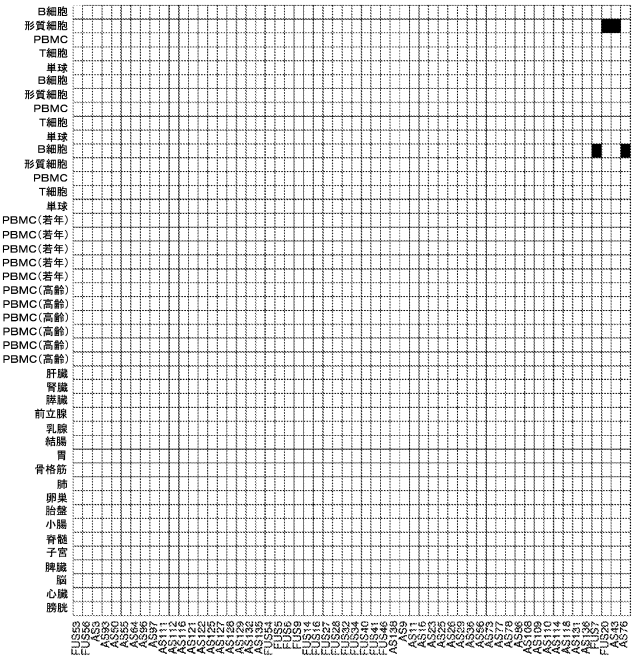
【図４】



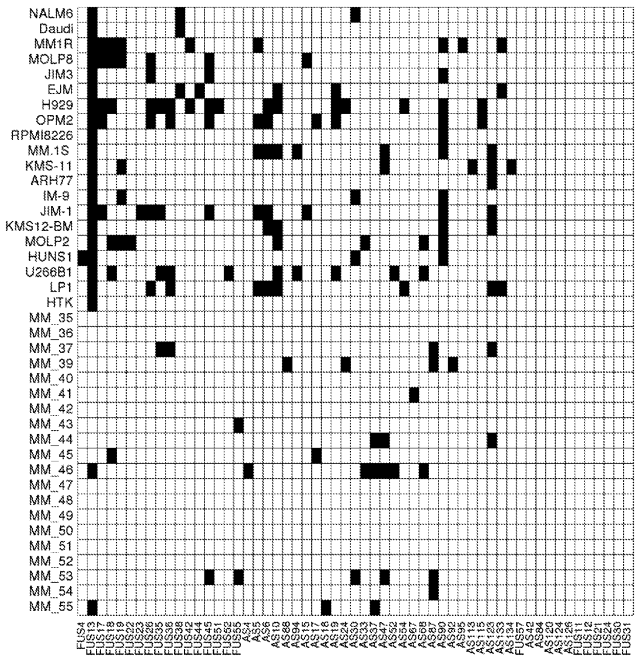
【図５Ａ】



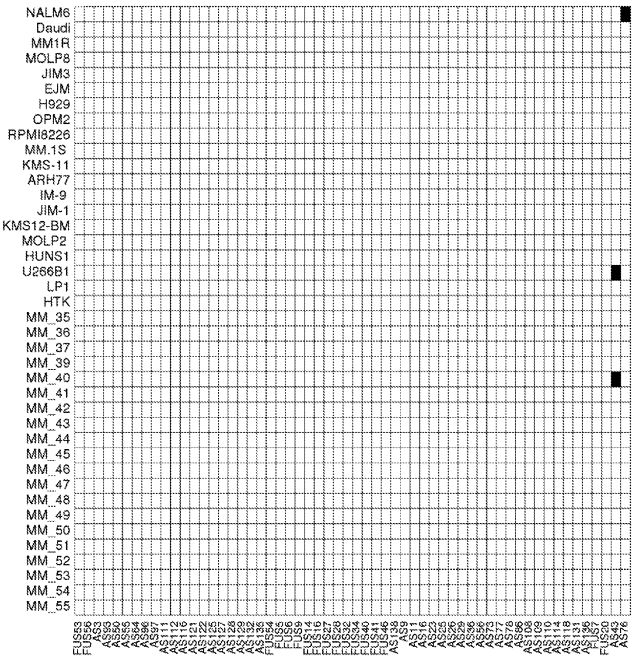
【図５Ｂ】



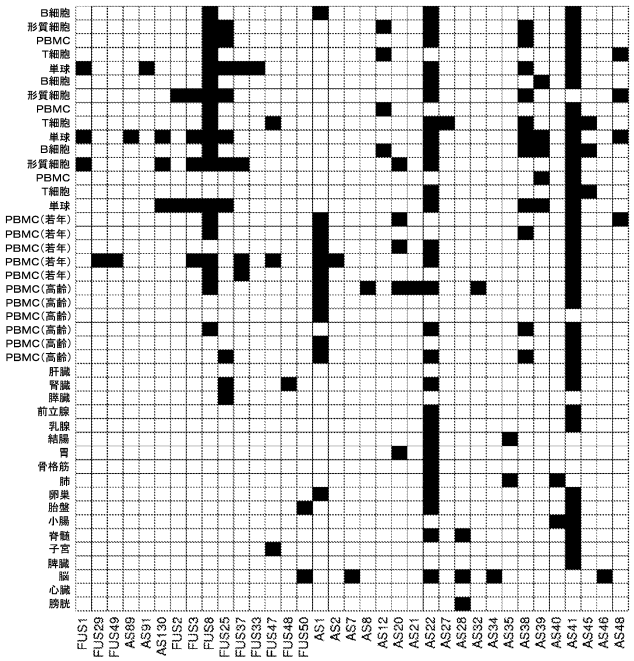
【図５Ｃ】



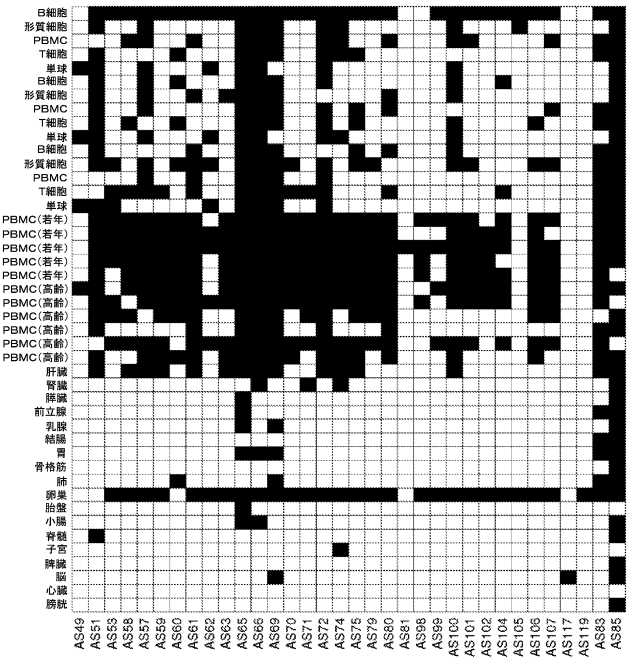
【図５Ｄ】



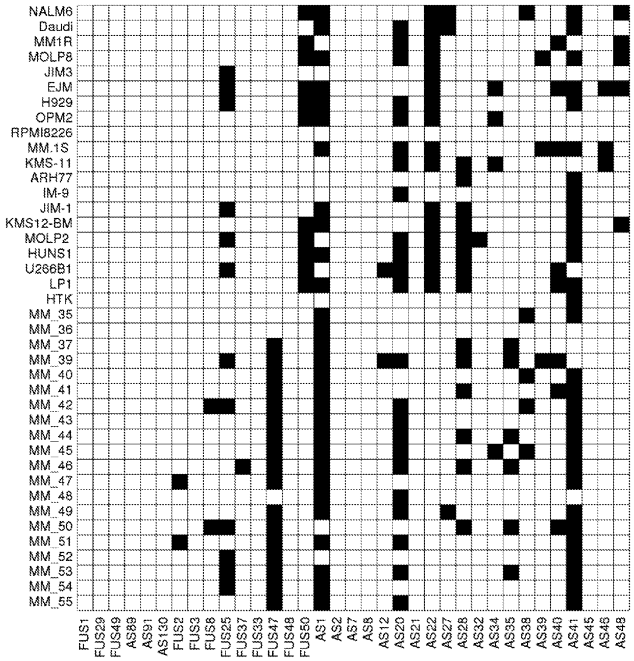
【図６Ａ】



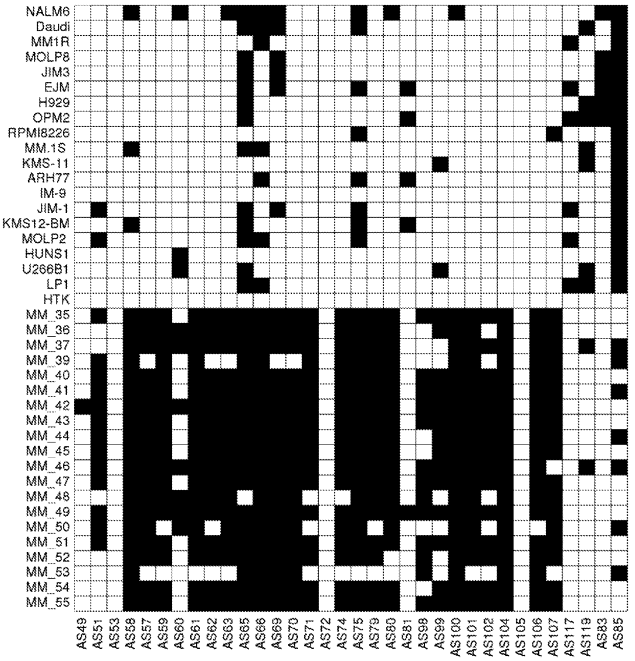
【図６Ｂ】



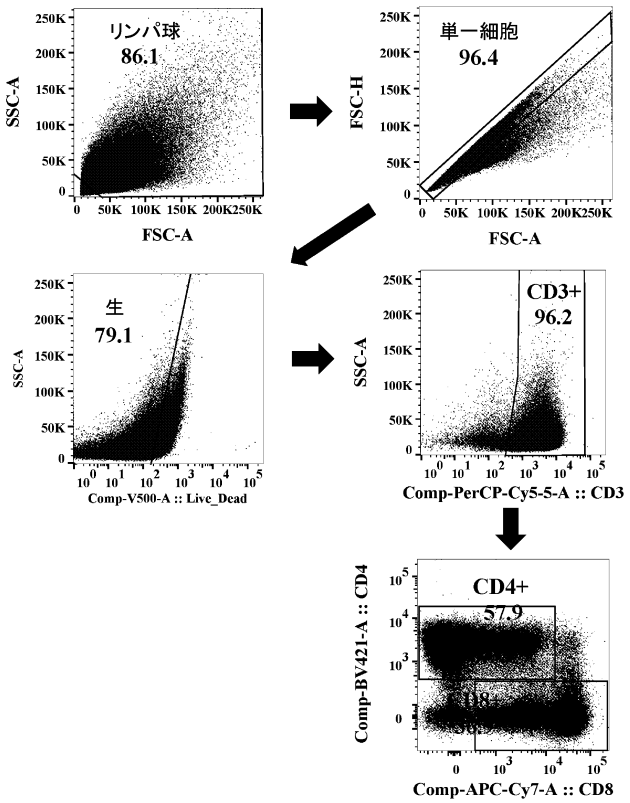
【図６Ｃ】



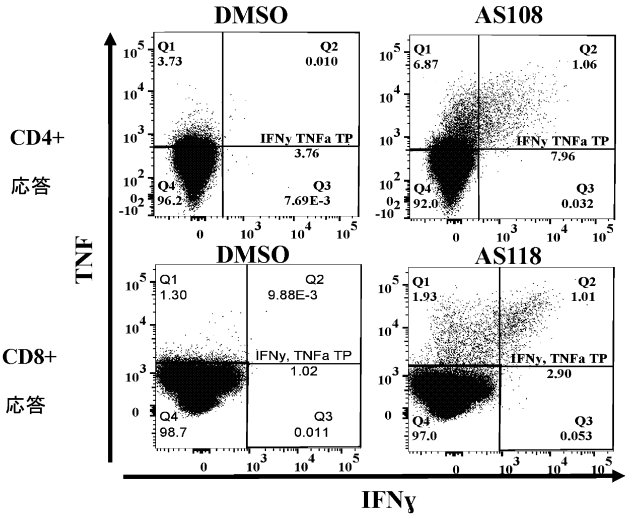
【図６Ｄ】



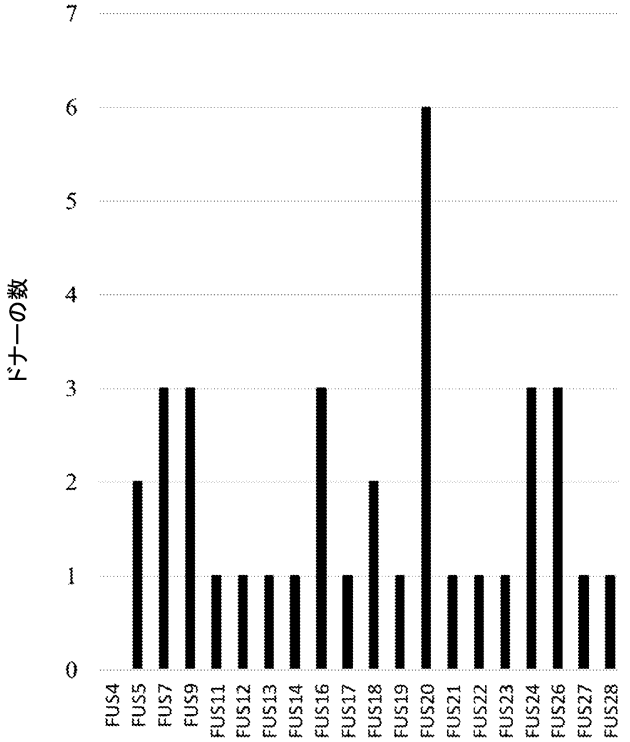
【図７Ａ】



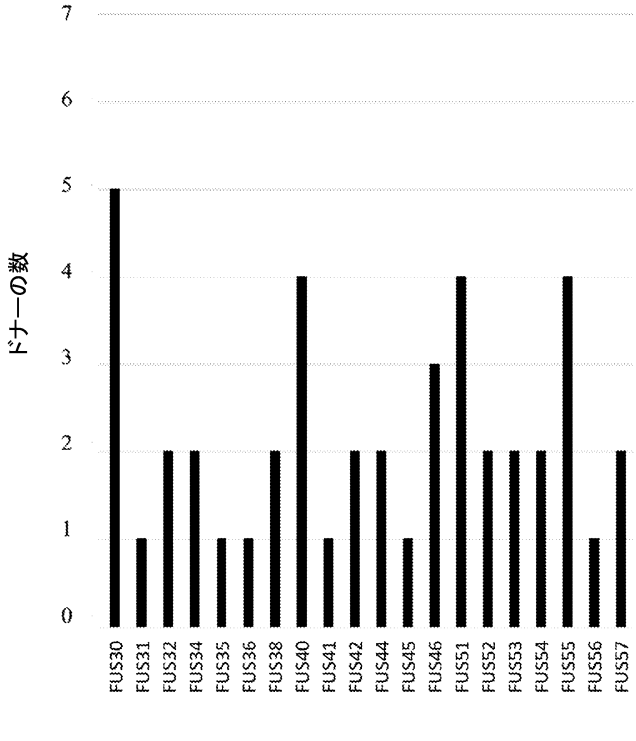
【図７Ｂ】



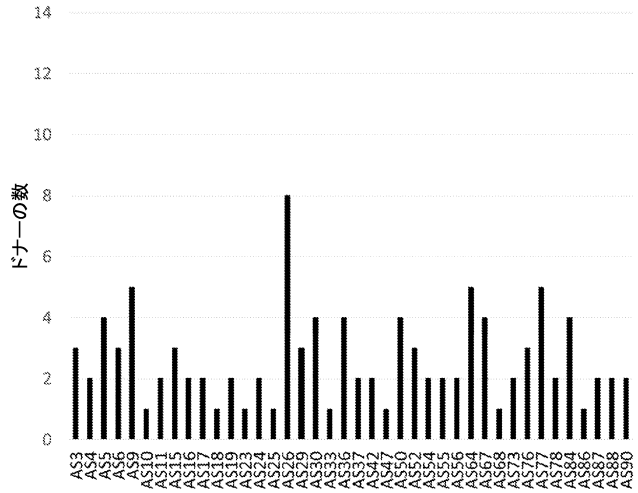
【図８Ａ】



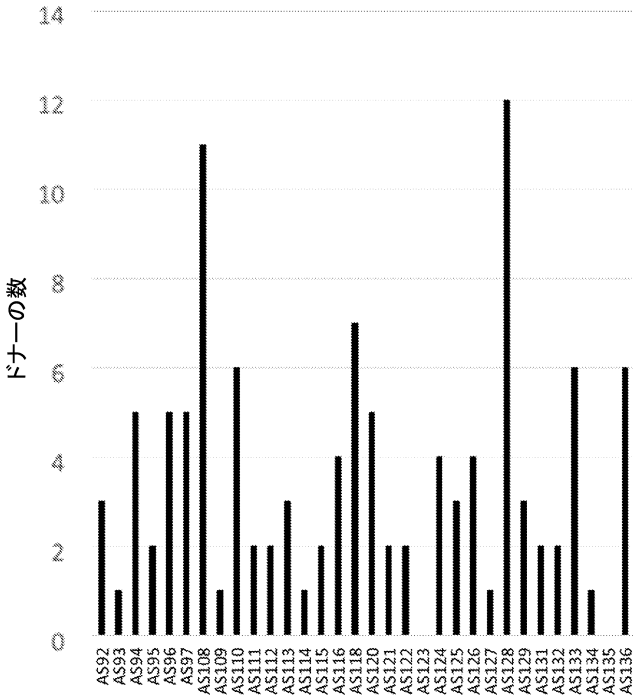
【図８Ｂ】



【図９Ａ】



【図９Ｂ】



【配列表】

2023513351000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/051185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00 A61P35/00 C07K14/47
ADD.

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 A61P C07K

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PERUMAL DEEPAK ET AL: "Mutation-derived Neoantigen-specific T-cell Responses in Multiple Myeloma.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 15 01 2020, vol. 26, no. 2, 15 January 2020 (2020-01-15), pages 450-464, XP002802955, ISSN: 1557-3265 the whole document ----- -/--	1-39

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] 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 application or patent 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2021	22/07/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Noë, Veerle

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/051185

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Bekri Selma: "Neoantigen Synthetic Peptide Vaccine for Multiple Myeloma Elicits T Cell Immunity in a Pre-Clinical Model ¦ Blood ¦ American Society of Hematology", Blood, 1 January 2017 (2017-01-01), XP055803871, Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/1868/71234/Neoantigen-Synthetic-Peptide-Vaccine-for-Multiple [retrieved on 2021-05-11] the whole document	1-39
Y	Foltz Steven: "Fusion gene detection across a large cohort of multiple myeloma patients - Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia", , 1 October 2019 (2019-10-01), XP055803892, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)31488-0/fulltext [retrieved on 2021-05-12] the whole document	1-39
A	Samur Anil: "A First In-Depth Analysis of Alternate Splicing Landscape in Multiple Myeloma with Significant Potential Biological and Clinical Implications - Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia", , 1 October 2019 (2019-10-01), XP055803900, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)31405-3/pdf [retrieved on 2021-05-12] the whole document	1-39
X	DATABASE UniProt [Online] 6 April 2016 (2016-04-06), XP002802956, Database accession no. UPI000B2300DD the whole document	1,5
X	DATABASE UniProt [Online] 10 January 2020 (2020-01-10), XP002802957, Database accession no. UniParc - UPI00131566CB the whole document	1,5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/051185

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/051185

Box No. 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:

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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:

1-39(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/IB2021/051185

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-39(partially)

A polypeptide comprising SEQ ID No:1; a polynucleotide encoding the polypeptide; a vector comprising the polynucleotide;a pharmaceutical composition comprising the polypeptide, polynucleotide or vector; methods of treatment using the compositions.

2-211. claims: 1-39(partially)

A polypeptide comprising a peptide from the peptides with SEQ ID No:3, 5, ..., 421 (each peptide corresponds with one invention) ; a polynucleotide encoding the polypeptide; a vector comprising the polynucleotide;a pharmaceutical composition comprising the polypeptide, polynucleotide or vector; methods of treatment using the compositions.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/85 (2006.01)*	C12N	15/85	Z	4H045
C07K	*14/82 (2006.01)*	C07K	14/82		
A61K	*39/00 (2006.01)*	A61K	39/00	H	
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088		
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*37/04 (2006.01)*	A61P	37/04		
A61P	*7/00 (2006.01)*	A61P	7/00		
A61K	*35/761(2015.01)*	A61K	35/761		
A61K	*35/76 (2015.01)*	A61K	35/76		
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00		
A61K	*47/68 (2017.01)*	A61K	47/68		
A61K	*39/395(2006.01)*	A61K	39/395	U	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　平川 さやか

(72)発明者　バルガヴァ，ヴィプル
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　クリシュナ，ヴィノッド
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　パテル，ジェイマラ
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　ポカリコ，デイヴィッド ジェイ．
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　ラジプロヒット，ヤショダ ラニ
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　サファバクシュ，ペガ
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者　セプルヴェダ，マニュエル アレジャンドロ
アメリカ合衆国 １９４７７ ペンシルベニア州，スプリング ハウス，ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

Ｆターム（参考）　4C076　CC07 CC14 CC27 EE59
4C084　AA19 MA02 NA13 NA14 ZA51 ZB09 ZB26 ZC75
4C085　AA02 AA14 BB01 CC21 CC23 EE01 EE03
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA13 NA14 ZA51
ZB09 ZB26 ZC75
4C087　AA01 AA02 BC83 CA12 NA13 NA14 ZA51 ZB09 ZB26 ZC75
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA41 DA86 EA20 FA74