(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-59774
(P2019-59774A)
(43)公開日　平成31年4月18日(2019.4.18)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/00	***(2006.01)***	A61K	39/00	ZNAH	4C076
A61P 37/04	***(2006.01)***	A61P	37/04		4C084
A61P 31/00	***(2006.01)***	A61P	31/00		4C085
A61P 31/12	***(2006.01)***	A61P	31/12		4C086
A61P 31/04	***(2006.01)***	A61P	31/04		

審査請求 有　請求項の数 6　ＯＬ　（全 74 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-233216(P2018-233216)
(22)出願日　平成30年12月13日(2018.12.13)
(62)分割の表示　特願2017-75169(P2017-75169)の分割
原出願日　平成24年2月29日(2012.2.29)
(31)優先権主張番号　EP2011/001047
(32)優先日　平成23年3月2日(2011.3.2)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(71)出願人　509014386
キュアバック　アーゲー
ドイツ連邦共和国，７２０７６　テュービンゲン，パウル－エアリッヒ－シュトラーセ　１５
Ｐａｕｌ－Ｅｈｒｌｉｃｈ－Ｓｔｒ．１５，７２０７６　Ｔｕｅｂｉｎｇｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100107515
弁理士　廣田　浩一
(74)代理人　100107733
弁理士　流　良広
(74)代理人　100115347
弁理士　松田　奈緒子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新生児及び乳幼児におけるワクチン接種

(57)【要約】　（修正有）
【課題】２歳以下、好ましくは１歳以下、より好ましくは９ヶ月以下又は更に６ヶ月以下の年齢を好ましくは示す新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける疾患の治療における使用のためのワクチンの提供。
【解決手段】少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを含むワクチンであって、前記治療が、新生児又は乳幼児のワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児における免疫応答を誘発するワクチン。新生児又は乳幼児における逸疫応答の誘発が、Ｔｈ１免疫応答を誘発することを含むワクチン。更に、そのようなワクチン及びその成分を含むキット及び部品のキット、並びにそのようなワクチン又はキットを適用する方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
２歳以下の年齢を示す新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける疾患の予防及び治療の少なくともいずれかにおける使用のための、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを含むワクチンであって、前記治療が、前記新生児又は乳幼児のワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児における免疫応答を誘発することを特徴とするワクチン。
【請求項２】
患者における免疫応答の誘発が、Ｔｈ１免疫応答を誘発することを含む請求項１に記載の使用のためのワクチン。
【請求項３】
新生児又は乳幼児が、１）男性又は女性、哺乳動物、又はヒトである、又は、２）３歳以下、２歳以下、１．５歳以下、１歳（１２ヶ月）以下、９ヶ月以下、６ヶ月以下又は３ヶ月以下の年齢を示す、或いは１）及び２）の両方である請求項１又は２に記載の使用のためのワクチン。
【請求項４】
疾患が、感染症、ウイルス性感染症、細菌性感染症又は原虫性感染症、自己免疫疾患、アレルギー又はアレルギー性疾患、又は癌又は腫瘍疾患から選択される請求項１から３のいずれかに記載の使用のためのワクチン。
【請求項５】
抗原が、タンパク質抗原及びペプチド抗原、腫瘍抗原、自己抗原（ｓｅｌｆ－ａｎｔｉｇｅｎ）又は自己抗原（ａｕｔｏ－ａｎｔｉｇｅｎ）、自己免疫自己抗原、病原性抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、真菌抗原、原生生物抗原、動物抗原、及びアレルギー抗原から選択される請求項１から４のいずれかに記載の使用のためのワクチン。
【請求項６】
ワクチンが、非経口で、経口で、経鼻で、経肺で、吸入で、局所的に、経直腸的に、口腔的に、経膣的に、又は埋込み型容器を介して投与される請求項１から５のいずれかに記載の使用のためのワクチン。
【請求項７】
少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡが、そのネイキッドの形態で投与されるか、又はカチオン性又はポリカチオン性の化合物と伴うか又は複合体化される請求項１から６のいずれかに記載の使用のためのワクチン。
【請求項８】
少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡが、以下の合計式（Ｉ）を有する以下のオリゴペプチドから選択されるか、繰り返し単位として以下の下位式（Ｉａ）を有するオリゴペプチドを含むジスルフィド架橋したカチオン成分から選択されるか、又は繰り返し単位として以下の下位式（Ｉｂ）を有するオリゴペプチドを含むジスルフィド架橋したカチオン成分から選択されるジスルフィド架橋したカチオン性成分によって形成されるポリマー担体と複合体を形成しており、
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$　式（Ｉ）
ここで、ｌ＋ｍ＋ｎ＋ｏ＋ｘ＝３～１００であり、ｌ、ｍ、ｎ又はｏは、互いに独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０、８１～９０及び９１～１００から選択される任意の数であり（但し、Ａｒｇ（アルギニン）、Ｌｙｓ（リジン）、Ｈｉｓ（ヒスチジン）及びＯｒｎ（オルニチン）の総含有量が式（Ｖ）のオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも１０％を占める）、Ｘａａは、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ又はＯｒｎを除くネイティブの（天然の）又は非ネイティブのアミノ酸から選択され、ｘは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、

３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０及び８１～９０から選択される任意の数であり（但し、Ｘａａの総含有量が式（Ｉ）のオリゴペプチドの全アミノ酸の９０％を超えない）、
｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ’）$_{x}$（Ｃｙｓ）$_{y}$｝　式（Ｉａ）
ここで、（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；及びｘは、好ましくは式（Ｉ）に対して上記で定義したものであり、Ｘａａ’は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ｏｒｎ又はＣｙｓを除くネイティブの（天然の）又は非ネイティブのアミノ酸から選択され、ｙは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０及び８１～９０から選択される任意の数であり（但し、Ａｒｇ（アルギニン）、Ｌｙｓ（リジン）、Ｈｉｓ（ヒスチジン）及びＯｒｎ（オルニチン）の総含有量がオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも１０％を占める）、
Cys^{1}{（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$}Cys^{2}　式（Ｉｂ）
ここで、式（Ｉｂ）中の成分｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$｝（式（Ｉ））は、本明細書中で定義するものであり、下位式（Ｉｂ）の中核部を形成し、Cys^{1}及びCys^{2}は、（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$の近位又は末端にあるシステインである、
請求項１から６のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項９】
少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡが、一般式（ＶＩ）で表されるポリマー担体と複合体を形成しており、
$L-P^{1}-S-[S-P^{2}-S]_{n}-S-P^{3}-L$　一般式（ＶＩ）
ここで、
P^{1}及びP^{3}は、互いに異なるか又は同一であり、直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖を表し、各々のP^{1}及びP^{3}は、成分P^{2}との縮合によりジスルフィド結合を形成可能な、少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示し、前記直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖は、互いに独立して、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ－２－（メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン、ポリ（ヒドロキシアルキルＬ－アスパラギン）、ポリ（２－（メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン）、ヒドロキシエチルデンプン、又はポリ（ヒドロキシアルキルＬ－グルタミン）から選択され、ここで、前記親水性ポリマー鎖は、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａの分子量を示し、
P^{2}は、約３～１００アミノ酸長を有するカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質であるか、又は、P^{2}は、約０．５ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を有するカチオン性又はポリカチオン性のポリマーであり、各P^{2}は、更なる成分P^{2}、又は成分P^{1}及び成分P^{3}の少なくともいずれかとの縮合によりジスルフィド結合を形成可能な少なくとも２つの－ＳＨ部分を提示し、
－Ｓ－Ｓ－は、（可逆の）ジスルフィド結合であり、
Ｌは、存在してもしなくてもよい任意的なリガンドであり、互いに独立して、ＲＧＤ、トランスフェリン、葉酸、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核酸局在化シグナル又は核酸局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）、ＴＡＴ、ＫＡＬＡ、受容体のリガンド、サイトカイン、ホルモン、成長因子、小分子、炭水化物、マンノース、ガラクトース、合成リガンド、小分子アゴニスト、受容体の阻害剤又はアンタゴニスト、又はＲＧＤペプチド模倣薬類似体から選択され、
ｎは、約１～５０の範囲、好ましくは約１、２、３、４又は５～１０の範囲、より好ましくは約１、２、３又は４～９の範囲から選択される整数である、
請求項１から６のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項１０】

少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡが、式（ＶＩａ）で表されるポリマー担体と複合体を形成しており、

$$L-P^{1}-S-\{[S-P^{2}-S]_{a}[S-(AA)_{x}-S]_{b}\}-S-P^{3}-L$$ 式（ＶＩａ）

ここで、Ｓ、Ｌ、P^{1}、P^{2}及びP^{3}は、好ましくは式（ＶＩ）に対して上記で定義したものであり、

ａ及びｂは、整数であり、ここで、ａ＋ｂ＝ｎであり、ｎは式（ＶＩ）に対して上記で定義したものであり、

ｘは、約１～１００の範囲から選択される整数であり、

（ＡＡ）は、芳香族、親水性、親油性、又は弱塩基性のアミノ酸又はペプチドから選択されるか、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核酸局在化シグナル又は核酸局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、又は細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）であるか、抗原由来、腫瘍抗原由来、病原性抗原由来、動物抗原由来、ウイルス抗原由来、原生動物抗原由来、細菌抗原由来、アレルギー性抗原由来、自己免疫抗原由来、アレルゲン由来、抗体由来、免疫刺激性のタンパク質又はペプチド由来、又は抗原特異的Ｔ細胞受容体由来の治療効果のあるタンパク質又はペプチドから選択される、

請求項９に記載の使用のためのワクチン。

【請求項１１】

ワクチンが、ａ）カチオン性又はポリカチオン性の化合物、及び請求項７又は８のいずれかに従って定義するポリマー担体の少なくともいずれかと複合体を形成した少なくとも１つの（ｍ）ＲＮＡを含む、又はこれらからなる（アジュバント）成分と、ｂ）請求項１及び５のいずれかに従って定義する抗原をコードする少なくとも１つの遊離ｍＲＮＡと、を含むように製剤化される請求項１から１０のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項１２】

（ｍ）ＲＮＡが、請求項１から５のいずれかに従って定義するｍＲＮＡ、免疫刺激性核酸、ＣｐＧ核酸、ＣｐＧ－ＲＮＡ、ＣｐＧ－ＤＮＡ、又は免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）である請求項１１に記載の使用のためのワクチン。

【請求項１３】

ワクチンが、薬学的に許容される担体及び賦形剤の少なくともいずれかを更に含む請求項１から１２のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項１４】

ワクチンが、リポ多糖、ＴＮＦ－α、ＣＤ４０リガンド、又は、サイトカイン、モノカイン、リンホカイン、インターロイキン又はケモカイン、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－２５、ＩＬ－２６、ＩＬ－２７、ＩＬ－２８、ＩＬ－２９、ＩＬ－３０、ＩＬ－３１、ＩＬ－３２、ＩＬ－３３、ＩＦＮα、ＩＦＮβ、ＩＦＮγ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＬＴ－β、ＴＮＦ－α、成長因子、及びｈＧＨ、ヒトのトール様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９又はＴＬＲ１０のリガンド、マウスのトール様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２又はＴＬＲ１３のリガンド、ＮＯＤ様受容体のリガンド、ＲＩＧ－Ｉ様受容体のリガンド、免疫刺激性核酸、免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）、ＣｐＧ－ＤＮＡ、抗菌剤、又は抗ウイルス剤から選択される補助物質又はアジュバントの少なくとも１種を更に含む請求項１から１２のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項１５】

請求項１から１４のいずれかに従って定義するワクチンを含むキットであって、少なくとも１つの抗原をコードする各ｍＲＮＡが、キットの別の部分に設けられていることを特徴とするキット。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、２歳以下、好ましくは１歳以下、より好ましくは９ヶ月以下又は更に６ヶ月以下の年齢を好ましくは示す新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける疾患の治療における使用のための、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを含むワクチンであって、前記治療が、新生児又は乳幼児のワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児における免疫応答を引き起こすワクチンに関する。本発明は、更に、そのようなワクチン及びその成分を含むキット及び部品のキット、並びにそのようなワクチン又はキットを適用する方法を対象とする。
【背景技術】
【０００２】
新生児及び乳幼児における感染症及びアレルギーの診断、予防及び治療は、世界的に大きな関心を呼んでおり、ますます熱心に研究されているテーマである。これに関連して、新生児及び乳幼児の免疫系のメカニズムについての深い学識が非常に重要である。広く知られているように、免疫系の主な役割は、病原体に対して生命体を防御することであるが、そのような病原体に対する免疫系の応答は、全生涯にわたって等しい訳ではない。免疫系の応答は加齢に伴う変化を受けることが、更に知られている。同様に、新生児及び乳幼児の免疫系の応答は、成人のものとは等しくない。特に、Ｔ細胞及びＢ細胞の応答は、多くの面で異なっており、実際、胎児の免疫系の出生前の要件の必要性、及び出産時の外部条件への移行に寄与する。
【０００３】
よく知られているように、身体の全ての器官系は、保護された子宮内の生活から外界の根本的に異なる環境への出産時の劇的な遷移を経る。この急性の移行の後、段階的な年齢依存の成熟が続く。非特許文献１により考察されているように、胎児及び新生児の免疫系は、通常、母体と胎児との接合部分におけるウイルス性及び細菌性の病原体を含む感染に対する防御、潜在的に有害な母親と胎児との間の同種免疫反応を誘導し得る炎症誘発／Ｔヘルパー１（Ｔｈ１）細胞の極性化反応の回避、及び微生物による肌及び腸管への初期の定着を含む通常は無菌である子宮内環境の外界の外来抗原に富んだ環境への移行の仲介の３部からなる、生理的な要求と関連する。子宮内での限定的な抗原への暴露、及びよく示されている新生児の適応免疫の欠陥を考慮すると、新生児は、防御のためにかなりの程度まで自然免疫系に依存しなければならない。自然免疫系は、適応免疫応答を指示することができるので、Ｔｈ１細胞極性化サイトカインに対する偏りを含む新生児の自然免疫の特徴的な機能発現が、新生児の適応免疫応答の特徴的パターンに寄与する。山程の証拠が、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）及びインターロイキン－１β（ＩＬ－１β）を含む感染により誘発される炎症誘発／Ｔｈ１細胞極性化サイトカインの産生が早期分娩及び早産と関連することを示している。特に、ＴＮＦの産生は、胎盤及び胎児細胞におけるアポトーシスの誘導を介して中絶を支援していると考えられる。自然流産を誘発する炎症性サイトカインの能力は、複数の哺乳動物種の母体及び胎児の免疫系のＴＨ２細胞極性化サイトカインへの強い偏りの重要な理由のようである（上記の非特許文献２を参照）。
【０００４】
Ｔｈ１細胞関連サイトカインのこの産生障害のため、当初は新生児の自然免疫系は一般的に損なわれるか又は弱められると考えられいたが、新生児の単球及び抗原提示細胞（ＡＰＣ）による刺激により誘発される特定のサイトカイン（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－１０及びＩＬ－２３）の生産は、実際には成人のそれを超えている（非特許文献３～５を参照）。それにもかかわらず、Ｔｈ１細胞極性化サイトカインに対する偏りが依然として現れ、これが新生児を微生物感染に対して影響を受け易いままにし、殆どのワクチンへの新生児の免疫応答の機能障害に寄与し、これによって、この影響を受け易い集団を防御する取組みを妨げている。出生後、年齢依存の免疫応答の成熟がある。知られているように、自然免疫を活性化することができる出産前及び出産後の環境微生物産物への暴露が、この成

熟工程を加速させる可能性があり、暴露が時間をかけて繰り返し発生する場合は特に、ＴＨ２細胞の極性化の減少及びＴＨ１細胞の極性化の増強の少なくともいずれかを行い、これによって衛生仮説に従って潜在的にアレルギー及びアトピーを減少させる（上記の非特許文献２を再度参照）。

【０００５】

若年期、特に新生児における、Ｔ細胞により仲介される免疫応答は、非特許文献６により考察されている。そこに述べられているように、循環性の新生児のＴリンパ球は、成人のナイーブＴ細胞とは根本的に異なっており、胸腺移出細胞の特性を有する。それらは、細胞分裂時に複製されずに希釈されるＴＣＲα鎖再構成のエピソーマルＤＮＡ副産物である高濃度のＴ細胞受容体切除サークル（ＴＲＥＣ）を含んでいる。成人ナイーブ細胞のように、殆どの新生児のＴリンパ球は、ＣＤ４５　ＲＡ$^{+}$アイソフォーム、並びに共刺激分子ＣＤ２７及びＣＤ２８を発現する。成人ナイーブリンパ球とは対照的に、新生児のリンパ球は、ＣＤ３８分子を発現する。加えて、高比率の循環性新生児Ｔ細胞は、循環しており、細胞の高代謝回転を示すアポトーシスに対する感受性の増加を示す。ナイーブＴリンパ球の増殖はまた、胎児期においても検出することができ、５歳迄は持続し得る。若年期において観察される高い細胞代謝回転は、恐らくはＴ細胞レパートリーの樹立において中心的な役割を果たしている。それらの高い代謝回転にもかかわらず、Ｔ細胞は、高い構成的テロメラーゼ活性を介して長いテロメア配列を保持する。新生児のＴリンパ球のインビトロでのアポトーシスは、ＩＬ－２受容体のγ鎖、即ちＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、及びＩＬ－１５を介したサイトカイン情報伝達によって妨げられ得る。これらのサイトカインの中でも、ＩＬ－７及びＩＬ－１５もまた、他の刺激がない場合は、新生児のＴリンパ球の増殖を誘導する。ＩＬ－７は、Ｔ細胞受容体再構成に先立つ段階における胸腺細胞発生に関与する。ＩＬ－１５は、ＣＤ４＋　Ｔ細胞よりも優先的にＣＤ８細胞の増殖を刺激する。ＩＬ－７とは対照的に、ＩＬ－１５は、インビトロでＣＤ８＋　Ｔリンパ球の分化を誘導する（上記の非特許文献６を参照）。

【０００６】

幾つかのメカニズムが、若年期におけるＴヘルパー１（Ｔｈ１）型の応答を制限する。子宮内において、Ｔｈ１応答は、胎盤に有毒であり、トロホブラスト由来のＩＬ－１０及びプロゲステロンによって阻害される。出生時、Ｔｈ１応答は、生涯における後年よりも大きさがまだ小さい。インビトロでは、新生児のＣＤ４＋　Ｔ細胞は、成人のナイーブＴ細胞よりも低いレベルのＩＦＮγを生産し、ＩＦＮγプロモーター内のＣｐＧ部位及び非ＣｐＧ部位が高メチル化される。準最適なＣＤ２８の共刺激の存在下、ＩＬ－１２は、新生児のＣＤ４　Ｔリンパ球によるＩＬ－４及びＩＦＮγの両方の産生を刺激するのに対して、成人の細胞は、同様の条件下でＩＬ－４を産生しない。ポリクローナル又はスーパー抗原の活性化に応答して、出生後の胸腺細胞は、Ｔｈ２サイトカイン産生ＣＤ４細胞へと成長する一方で、ＩＦＮγの産生を刺激するためにＩＬ－１２が必要である。対照的に、新生児のＣＤ８＋　Ｔ細胞は、同様のレベルのＩＦＮγを産生し、ナイーブ成人細胞に匹敵するＩＦＮγプロモーターのメチル化のパターンを有する。加えて、新生児のＣＤ８　Ｔリンパ球は、ＩＬ－４産生細胞へと分化するプライミング時のＩＬ－４の存在に厳密に依存している。Ｂリンパ球及びＣＤ８＋　Ｔ細胞の補助において重要な役割を果たしている分子であるＣＤ４０リガンド（ＣＤ１５４）を発現する新生児のＣＤ４　Ｔリンパ球の能力は、依然として議論の余地がある（上記の非特許文献６も参照）。

【０００７】

同時に、利用可能なデータは、ナイーブＴリンパ球が、新生児におけるのと成人におけるのとでは異なってプログラムされていることを示す。要約すると、新生児のＣＤ４＋　Ｔ細胞のＩＦＮγを産生する能力と新生児のＤＣのＴｈ１応答を促進する能力とは、インビトロの研究においては成人と比べて低い。加えて、インビボでの多くのワクチン及び感染性病原体へのＴｈ１応答は、若年の間は低い。しかしながら、成熟したＴｈ１応答は、恐らくはより効率的なＤＣの活性化と関連して、新生児のＢＣＧワクチン接種及び百日咳菌感染症等の特定の条件において発現し得る。従って、新生児が弱い又は寛容原性の応答

しか発現しない無力なＴリンパ球を有するという古典的なパラダイムは、再考する必要がある。成熟した細胞性免疫応答が若年期において発現され得るという所見は、適切な刺激条件下で新生児のＴリンパ球が細胞内病原体と戦うよう指示され得ることを示唆している（上記の非特許文献６も参照）。

【０００８】

Ｔ細胞応答の違いだけでなく、Ｂ細胞応答の違いもまた、成人と比較して新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける免疫防御に深刻な影響を示すように見える。肺炎球菌、インフルエンザ菌Ｂ（Ｈｉｂ）、及び髄膜炎菌等の被包性細菌に対する１８ヶ月～２４ヶ月より若い年齢の小児の脆弱性は、殆どの細菌性多糖類へのＴ細胞非依存Ｂ細胞応答の生成の一般的な機能不全を反映すると、長い間考えられてきた（非特許文献７を参照）。しかしながら、新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける免疫系の未成熟もまた、Ｔ細胞依存性タンパク質抗原に対する抗体応答の大きさに直接的影響を有する。若年期におけるＢ細胞応答を形成するメカニズムは、早い年齢で投与されるワクチンに対する免疫応答の主な制限を再現するために開発された、新生児マウスの免疫化モデルを使用して研究が行われた（上記の非特許文献７を参照）。ヒトの末梢Ｂ細胞の比較では違いが少ないものの、新生児と成体マウスとの脾臓Ｂ細胞の間には多くの違いがある。具体的には、ヒト新生児Ｂ細胞は、共刺激分子ＣＤ４０、ＣＤ８０及びＣＤ８６を低レベルで発現し、これが、それらのＴ細胞により発現されるＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）及びインターロイキン－１０（ＩＬ－１０）への応答を減少させる。脾性辺縁帯の乳幼児Ｂ細胞は、ＣＤ２１を低レベルで発現し、これがそれらの多糖－補体複合体に応答する能力を制限する。重要な共刺激受容体であるＴＡＣＩ（ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂとしても知られる、トランスメンブレンアクチベーター及びカルシウム調節サイクロフィリン配位子インタラクタ）の発現もまた、新生児マウス及び新生児ヒトＢ細胞の両方において、特に未熟児において減少している。加えて、若年期におけるＢ細胞応答は、多くの外部要因によって影響を受ける。母体起源の抗体は、エピトープ特異的にワクチン抗原に対して結合し、従って、乳幼児Ｂ細胞が免疫優勢ワクチンエピトープに接近するのを妨げる。更に、ヒト新生児及びマウス新生児は、低レベルの血清補体成分Ｃ３を有しており、これが抗原－Ｃ３ｄ複合体へのそれらの応答を制限する。ヒトの脾臓は、新生児においては成人と比べて含まれる辺縁帯マクロファージ（粒子状抗原の捕捉を介する抗体応答の誘導に重要な役割を持っている）が少なく、細胞のサイトカインを産生する能力が異なっている。乳幼児マウスでは、Ｂ細胞応答は、Ｂ細胞介在リンホトキシン－αシグナル伝達に応答するＦＤＣ前駆体の機能不全に起因する濾胞樹状細胞（ＦＤＣ）ネットワークの成熟の著しい遅延によって制限されている。抗原特異的Ｂ細胞を引き付けることによるＦＤＣの核胚中心反応は、Ｂ細胞に対して高度に刺激性の免疫複合体の形で抗原を保持し、体細胞超変異及びクラススイッチ組換えに繋がるシグナルを提供する。ＦＤＣネットワークの未成熟は、従って、成体様Ｂ細胞、Ｔ細胞及びＤＣの活性化パターンを誘導する強力なアジュバントを使用する場合であっても、胚中心反応の誘導を遅延させ、かつその大きさを制限する。抗体応答の出生後成熟に加えて、インビボでの抗体持続性が重要な効果を示す。短い半減期を有する特異的抗体の長期的な維持は、抗体産生Ｂ細胞の持続性を必要とし、これは記憶Ｂ細胞のプールから継続的に製造することができるか、又は長寿命形質細胞として持続することができる。形質細胞に影響を与えない、抗体が仲介する記憶Ｂ細胞の枯渇は、形質細胞段階は記憶Ｂ細胞のプールから独立していることを示している。また、インビボでの抗体の持続性は環境要因によって影響され得ることが示されている。これは、若年期における抗体応答の制限された持続性が環境抗原の大きな負荷への暴露に起因し、これが骨髄における制限された一連の形質細胞の生存の場への接近の競合をもたらすという仮説を支持している（上記の非特許文献７を参照）。

【０００９】

以前から知られているように、出生時のワクチンの単回投与は、特定の抗体を導き損ね兼ねないと同時に、その後の二次応答のプライミングを行い、これは新生児の分化経路が形質細胞よりむしろ記憶Ｂ細胞に向けて優先的であることを示す。幾つかの要因が、この

Ｂ細胞分化パターンに貢献しているようである。抗原特異的なナイーブＢ細胞の運命、及びそれらの短寿命形質細胞、長命形質細胞又は記憶Ｂ細胞への分化は、初期Ｂ細胞の活性化シグナルによって制御される。中程度の親和性のＢ細胞は、二次リンパ器官において記憶Ｂ細胞として残るのに対して、高親和性のＢ細胞は、形質細胞のプールに積極的に補充される。従って、初期のＢ細胞受容体の親和性の減少、及び新生児ナイーブＢ細胞の親和性成熟の遅延の少なくともいずれかは、シグナルの強度を低下させて記憶Ｂ細胞の分化を支援している可能性がある。

【００１０】

乳幼児Ｂ細胞によるＣＤ２１の制限された発現はまた、記憶Ｂ細胞の生成を支援して形質細胞の分化を障害しており、これは、ＣＤ４０介在シグナル伝達、ＩＬ－２１等のサイトカイン、及びＢ細胞活性化因子（ＴＮＦＳＦ１３Ｂとしても知られるＢＡＦＦ）、及びＡＰＲＩＬ等のリガンドとの相互作用から支持される。驚くべきことに、付加的な活性化シグナルがＤＣ及びＴ細胞活性化を増強するために提供されない限り、これらの形質細胞支援因子は全て、若年期では低レベルで発現される。更に、若年期のＢ細胞は、胚中心内の限られた資源を獲得するために競合しなければならず、これが抗体応答を障害する。形質細胞の分化は、このようにして、付加的なＤＣ活性化シグナルを提供することによって若年期において「強制」される。従って、因子の組合せは、一定のパターンで長寿命形質細胞の代わりに記憶Ｂ細胞へ向けた若年期Ｂ細胞の優先的分化をもたらすものと思われる。重要なのは、記憶Ｂ細胞のプールが若年期に形成可能であることが示されているが、これは、その大きさ又は持続性が免疫学的に成熟した宿主において誘発されるものと同様であることの証拠と考えるべきではないということである。乳幼児期においてＢ型肝炎ウイルスに対してプライミングされた青年期又は若年成人において追加免疫ワクチンが記憶応答を誘発することができないという最近の所見は、乳幼児に誘発される記憶Ｂ細胞が一生に渡り続かないことを示唆している。これが乳幼児におけるより小さいＢ細胞のプール及び未だ未定義の恒常性因子の影響の少なくともいずれかを反映しているかどうかは、未だ決定されていない。要約すると、数多くのＢ細胞内因子及び外因性決定因子が、若年期における抗体を分泌する形質細胞の誘導及び持続性を制限するために協働していると同時に、記憶Ｂ細胞応答の優先的な誘導を支援していると思われる（上記の非特許文献７を参照）。

【００１１】

Ｔ細胞応答に加えてＢ細胞応答における変化は、上述のように、病原体に対する免疫防御だけでなく、感染症と戦う場合の新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおけるワクチン接種方法、場合によってはアレルギー、自己免疫疾患、又は更なる疾患にも顕著な効果を示す。上記の制限の少なくとも幾つかを克服することができる可能性がある効率的なワクチンを提供するための多くの試みが行われている。

【００１２】

ウイルス由来のインフルエンザワクチンに関連して命題となる不備を克服する１つの以前の取組みは、新生児及び成体のマウスに予防接種することで防御免疫応答をプライミングするための、インフルエンザウイルスの神経病原性株Ａ／ＷＳＮ／３３に由来するヘマグルチニン（ＨＡ）を発現するネイキッドＤＮＡプラスミド（ｐＨＡ）の投与に言及している（非特許文献８を参照）。非特許文献８によって示されているように、新生児のＤＮＡ免疫付与後の抗原の少量投与への継続的な暴露は、耐性誘導よりもむしろ特定のＢ細胞及びＴｈ細胞のプライミングに繋がる可能性がある。しかしながら、成体マウスのｐＨＡ免疫付与は、強く偏ったＴｈ１応答をプライミングするのみであったが、一方で新生児においてそれはＴｈ１／Ｔｈ２混合の応答を誘導した。同じ研究グループの更なる非常に類似した取組みの１つは、インフルエンザウイルスの核タンパク質（ＮＰ）又はヘマグルチニン（ＨＡ）を発現するプラスミドの併用投与を対象としている。ＢＡＬＢ／ｃマウスの新生児免疫付与に続いて、耐性よりもむしろＢ細胞、Ｔｈ細胞、及びＣＴＬのプライミングが行われる（非特許文献９を参照）。しかしながら、同種又は異種の菌株の致死的曝露に対する生存の観点での防御が完全であることは報告されていない。更に、ＮＰを発現す

るプラスミドの場合、新生児の免疫付与により誘発される防御免疫が発現するのに、成体の免疫付与と比較してより長い時間を必要とする。非特許文献８及び非特許文献９のいずれも、新生児における良好なＴｈ１応答を示していない。更に、いずれの論文においても、ＤＮＡワクチンが、出生後の最も初期の段階でインフルエンザウイルスへの幅広い体液性免疫応答及び細胞性免疫応答を生成するために効率的で安全な手段を表していることが強調されているが、その一方で、ＤＮＡは、ゲノムへの望まれない挿入に起因する危険を生じさせる。このようなＤＮＡ由来のワクチン接種は、機能遺伝子の妨害及び癌、又は抗ＤＮＡ抗体の形成にすら繋がる可能性があり、それ故、今日では焦点がずれている。

【００１３】

更なる取組みは、若年期のワクチン応答を最適化する免疫刺激剤の運搬システム及び管理の改善を対象としていた。非特許文８は、非常に若い時期の病原体に対するワクチン接種の試みから生じる問題、並びに、（ｉ）迅速に適切なアイソタイプの強い抗体応答を誘導すること、（ｉｉ）乳幼児期を越えて延び持続された抗体応答を誘発すること、（ｉｉｉ）若年期の応答の優先的なＴｈ２の極性化にもかかわらず、効率的なＴｈ１応答及びＣＴＬ応答を誘導すること、（ｉｖ）母親由来抗体により介在されるワクチン応答の阻害を免れること、（ｖ）若年期における許容可能な反応源性を示すこと、及び（ｖｉ）必要な注射回数を減らすために複数のワクチン抗原の単一製剤への取込みを許容すること（非特許文８を参照）に使用され得る選択的アジュバントの役割に着目している。非特許文献１０は、とりわけ、粒子状物質、エマルジョン、リポソーム、ビロソーム、ミクロスフェア、生ワクチン、ベクター及びＤＮＡワクチンの投与等の異なる抗原輸送システムだけでなく、ＭＰＬ誘導体、ＱＳ２１誘導体、ＭＤＰ誘導体、サイトカイン、インターフェロン、及びオリゴデオキシヌクレオチド等の免疫刺激剤、並びに抗原提示システムと免疫刺激剤との組合せの使用について議論している。しかしながら、非特許文献１０に同様に示されているように、これらの組合せの多くは、仮定に基づくものであり、効率的なＴｈ１応答すら提供しておらず、或いは望ましくない副作用にすら繋がる可能性がある。

【００１４】

同様に、非特許文献１１は、未成熟な抗原提示細胞を活性化してＤＮＡワクチンの新生児免疫原性を高めるための細菌のＣｐＧモチーフの使用を示唆している。加えて、非特許文献１１は、従来のワクチンを使用した後続の追加免疫との組合せを示唆している。それにもかかわらず、この論文で概説されている方法は、確証的なＴｈ１応答に繋がるものではない。更に、該方法は、ＤＮＡワクチンの使用に基づいているが、上記で概説したように潜在的に危険であると見なすことができる。

【００１５】

有望であるが非常に具体的な更なる方法は、特定の新規のアジュバントＩＣ３１の使用に依存している。当技術分野で知られているように、ヒトへの使用が承認されたアジュバントはごく僅かである。ヒトへの使用が承認された１つの主要なアジュバントは、例えば、アルミニウム塩由来のアジュバントであるミョウバンである。しかしながら、ヒトへの使用は承認されたものの、アルミニウム塩等は、他のワクチン接種方法においても同様に期待され得る効果である、初期のヒト臨床試験における季節性インフルエンザワクチンの免疫反応の十分な増強を提供できていない。更なるライセンスを取得したアジュバントのインフルエンザワクチンとしては、サブユニットワクチン製剤との組合せでＭＦ５９を含むＦｌｕａｄ（登録商標）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｖａｃｃｉｎｅｓ）、ビロソームワクチンＩｎｆｌｅｘａｌ（登録商標）Ｖ （Ｂｅｒｎａ Ｂｉｏｔｅｃｈ, ａ Ｃｒｕｃｅｌｌ ｃｏｍｐａｎｙ）、及びＩｎｖｉｖａｃ（登録商標）（Ｓｏｌｖａｙ）が挙げられる。動物実験及びヒト臨床試験は、ＭＦ５９アジュバントのインフルエンザワクチンとともに増加した抗体反応として定義するより高い免疫原性プロファイルを明らかにしたが、ＭＦ５９は、１型によって引き起こされる細胞性免疫応答の誘導の強力なアジュバントではない。Ｆｌｕａｄ（登録商標）とは異なり、ビロソームワクチンは、リン脂質二重層中に機能性インフルエンザ表面タンパク質であるヘマグルチニン及びノイラミニダーゼを含む再構成されたインフルエンザウイルスエンベロープを表す。ビロソーム由来のインフル

エンザワクチンの免疫原性及び局所寛容性は、幾つかの研究で示されている。しかしながら、ビロソーム製剤の開発は非常に複雑であり、物品のコストが高い。

【００１６】

これに関連して、非特許文献１２は、Ａｇ８５ｂ－ＥＳＡＴ－６融合タンパク質と組み合わせた特定のアジュバントＩＣ３１の、新生児マウス及び成体マウスへの免疫付与のための使用を報告している。ミョウバンとは逆に、ＩＣ３１Ｈは、両方の年齢層において、ＩＬ－２及びＴＮＦαをＩＦＮγとともに或いはＩＦＮγなしに発現する多機能Ｔ細胞によって特徴付けられる、強いＴｈ１及びＴｈ１７の応答を誘発した。流入領域リンパ節では、同様に少数のＤＣが、新生児又は成体の免疫付与に続くアジュバント及び抗原の少なくともいずれかを含んでいた。ＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８６及びＩＬ－１２ｐ４０の産生の発現は、アジュバントを有するＤＣの集団に集中しており、ここで、ＤＣの標的化／活性化は、成体及び新生児において同様であった。これらのＤＣ／Ｔ細胞応答は、抗酸菌ＢＣＧの感染後の細菌増殖の減少と同等の減少をもたらし、一方でミョウバンをアジュバントとして用いた場合には防御が観察されなかった。しかしながら、この具体例の他のワクチンへの拡張を許容するそれ以上のアジュバントは、非特許文献１２には示されていない。

【００１７】

上記を要約すると、存在する従来技術のワクチンのいずれも、新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける免疫応答を効果的に引き起こすことを許容せず、成人における免疫応答としても少なくとも類似した特徴を示す。特に、多くのワクチンは、新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける効率的なＴｈ１免疫応答を提供することができない。従って、このような患者のためにワクチンを最適化するための差し迫った必要性が存在する。より正確には、従来技術に示される問題を有さず、又は少なくともかなりの程度までこれらの問題を軽減するワクチンが必要とされる。更に、新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおけるＴｈ１免疫応答の誘導を許容し、好ましくは投与後にＴｈ１免疫応答からＴｈ２免疫応答へのシフトを招かないワクチンを提供することが大いに想定される。同様に、ＤＮＡ由来のワクチンの投与は、起こり得るＤＮＡのゲノムへの組込み、起こり得る遺伝子の妨害、及び抗ＤＮＡ抗体の形成の理由で避けられるべきである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１８】

【非特許文献１】Ｏｆｅｒ，ＮＡＴＵＲＥ ＲＥＶＩＥＷＳ | ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ ＶＯＬＵＭＥ ７ | ＭＡＹ ２００７ | ３７９
【非特許文献２】Ｌｅｖｙ，２００７
【非特許文献３】Ａｎｇｅｌｏｎｅ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｒｅｓ．６０，２０５－２０９（２００６）
【非特許文献４】Ｖａｎｄｅｎ Ｅｉｊｎｄｅｎ，Ｓ．，Ｇｏｒｉｅｌｙ，Ｓ．，Ｄｅ Ｗｉｔ，Ｄ．，Ｇｏｌｄｍａｎ，Ｍ．＆Ｗｉｌｌｅｍｓ，Ｆ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３６，２１－２６，（２００６）
【非特許文献５】Ｃｈｅｌｖａｒａｊａｎ，Ｒ．Ｌ．等，Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．７５，９８２－９９４（２００４）
【非特許文献６】Ｍａｒｃｈａｎｔ及びＧｏｌｄｍａｎｎ，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２００５，１４：１０－１８
【非特許文献７】Ｃｌａｉｒｅ－Ａｎｎｅ Ｓｉｅｇｒｉｓｔ＊及びＲｉｃｈａｒｄ Ａｓｐｉｎａｌｌ，ＮＡＴＵＲＥ ＲＥＶＩＥＷＳ | ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ ＶＯＬＵＭＥ ９ | ＭＡＲＣＨ ２００９ | １８５
【非特許文献８】Ｂｏｔ等，１９９７，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．９，Ｎｏ．１１，ｐｐ．１６４１－１６５０
【非特許文献９】Ｂｏｔ等，Ｖａｃｃｉｎｅ，Ｖｏｌ．１６，Ｎｏ．１７，

ｐｐ．　１６７５１６８２，　１９９８
【非特許文献１０】Ｊｉｒｉ　Ｋｏｖａｒｉｋ及びＣｌａｉｒｅ－Ａｎｎｅ　Ｓｉｅｇｒｉｓｔ，　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　（１９９８）　７６，　２２２－２３６
【非特許文献１１】Ａｄｒｉａｎ　Ｂｏｔ及びＣｏｎｓｔａｎｔｉｎ　Ｂｏｎａ，　Ｍｉｃｒｏｂｅｓ　ａｎｄ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ　４　（２００２）　５１１－５２０
【非特許文献１２】Ｋａｍａｔｈ等，　２００８，　ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　３（１１）：ｅ３６８３．　ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．０００３６８３

【発明の概要】

【００１９】

本発明の根底にある目的は、より好ましくは以下に概説されるように、添付の請求項の主題によって解決される。

【００２０】

第１の実施形態によれば、本発明の根底にある目的は、２歳以下、好ましくは１歳以下、より好ましくは９ヶ月以下又は６ヶ月以下の年齢を好ましくは示す新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける疾患の予防及び治療の少なくともいずれかにおける使用のための、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを含むワクチンであって、前記治療が、新生児又は早期の乳幼児のワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児における免疫応答を誘発することを特徴とするワクチンによって解決される。

【００２１】

理論に縛られることなく、ＲＮＡワクチンは、的確にアジュバント性と抗原の発現とを統合し、これによってウイルス感染の関連する側面を模倣する。これは、新生児又は乳幼児における高度なアジュバントの使用を必要とする他の不活性化された（死んだ）ワクチンと比較してそれらの効率を向上させ、取扱い性及び生産を簡素化する。ＲＮＡは、トール様受容体３、トール様受容体７、トール様受容体８、ＲＩＧ－Ｉ、ＭＤＡ５、ＰＫＲ及び相乗的に作用して抗原特異的な適応できるＢ細胞応答及びＴ細胞応答の誘導を高める働きをし得る他のものなどの専用の免疫学的パターン認識受容体の範囲に対処することができる。重要なことには、トランスフェクトされた宿主細胞における抗原の合成により、ｍＲＮＡワクチンは、宿主のＭＨＣハプロタイプとは無関係に、直接的に抗原を細胞性抗原処理及び提示経路に導入し、ＭＨＣ分子への接近を許可し、Ｔ細胞応答を誘発する。これは、Ｂ細胞を含む他の免疫応答と相乗的に作用し得るポリクローナルＴ細胞応答の誘導を可能にする。また、ＭＨＣ結合エピトープの完全なスペクトルの提示は、新生児又は乳幼児における未成熟な免疫系による制限を回避し得る。また、抗原の内部生産は、積極的に免疫原性に影響を与える可能性がある正確な翻訳後修飾（例えば、タンパク質分解処理及びグリコシル化等）を確実にする。また、ＲＮＡワクチンは、それらを新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける使用に優れるようにする安全機能を示す。例えば、増加した弱毒化生ワクチンの反応源性は、一般的に、この関連性の高い標的集団における使用を妨げる。しかしながら、ワクチンベクターの数日中の短い持続性及び痕跡のない減衰を考慮すると、観察される良好な免疫原性は、予期せぬものであり、抗原の持続的発現への有効性に様々に関連したプラスミドＤＮＡワクチンの要求と対照をなす。

【００２２】

少なくとも１つの抗原をコードする本発明の第１の実施形態で定義する本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、好ましくは患者における抗原特異的な免疫応答を誘発するのに好適な、当業者に既知の任意の抗原から選択することができる。本発明によれば、「抗原」との用語は、免疫系によって認識され、例えば、適応免疫応答の一部としての抗体又は抗原特異的Ｔ細胞の形成により抗原特異的免疫応答を誘発することができる物質を指す。これに関連して、適応免疫応答の最初の工程は、ナイーブ抗原特異的Ｔ細胞、又は抗原提示細胞による抗原特異的免疫応答を誘導することができる異なる免疫細胞の活性化である。これは、ナイーブＴ細胞が継続的に通過するリンパ組織及び臓器で生じる。抗原提示細胞として機能することができる３種類の細胞は、樹状細胞、マクロファージ、及

びＢ細胞である。これらの細胞の各々は、免疫応答を誘発する異なる機能を有する。組織の樹状細胞は、食作用及びマクロピノサイトーシスにより抗原を取り込み、例えば外来抗原との接触によって刺激されて局所リンパ組織へと移行し、成熟した樹状細胞に分化する。マクロファージは、細菌等の粒子状抗原を取り込み、感染因子又は他の適切な刺激によって誘導されてＭＨＣ分子を発現する。Ｂ細胞のそれらの受容体を介して可溶性タンパク質抗原と結合し吸収する特有の能力もまた、Ｔ細胞を誘導するために重要である。ＭＨＣ分子上の抗原を提示することは、Ｔ細胞の活性化をもたらし、これがそれらの増殖及びアームドエフェクターＴ細胞（ａｒｍｅｄ　ｅｆｆｅｃｔｏｒ　Ｔ　ｃｅｌｌ）への分化を誘導する。エフェクターＴ細胞の最も重要な機能は、協働して細胞により仲介される免疫を作り出す、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞により感染した細胞の致死及びＴｈ１細胞によるマクロファージの活性化、並びにＴＨ２細胞及びＴｈ１細胞の両方によりＢ細胞を活性化して異なるクラスの抗体を生成することであって、これによって体液性免疫応答を駆動することである。抗原を直接的に認識して結合するのではなく、その代わりに、他の細胞の表面上のＭＨＣ分子に結合している例えば病原体のタンパク質等の短いペプチド断片を認識するそれらのＴ細胞受容体によって、Ｔ細胞は抗原を認識する。

【００２３】

本発明に関連して、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原は、典型的には、上記の定義に該当する任意の抗原、より好ましくはタンパク質及びペプチドの抗原を含む。本発明によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原は、細胞外で生成される抗原、より典型的には、宿主生物（例えば、ヒト）自体に由来しない抗原（即ち、非自己抗原）、より正確に言えば、宿主生物の外部の宿主細胞に由来する抗原、例えば、病原性抗原、特にウイルス抗原、細菌抗原、真菌抗原、原生生物抗原、動物抗原（好ましくは、本明細書に開示される動物又は生物から選択される）、及びアレルギー抗原等であってもよい。本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原は、更には、例えばタンパク質の分泌、分解、及び代謝等によって、細胞、組織又は身体内で生成される抗原であってもよい。そのような抗原としては、宿主生物由来（例えば、ヒト）自体に由来する抗原、例えば、腫瘍抗原、及び自己免疫自己抗原等の自己抗原（ｓｅｌｆ－ａｎｔｉｇｅｎ）又は自己抗原（ａｕｔｏ－ａｎｔｉｇｅｎ）等だけでなく、元々宿主生物外の宿主細胞に由来するものの、身体、組織又は細胞内で例えば（プロテアーゼ）分解及び代謝等により断片化又は分解される上記の（非自己）抗原が挙げられる。

【００２４】

病原性抗原としては特に、例えばインフルエンザ由来の抗原、好ましくは、インフルエンザＡ、インフルエンザＢ、インフルエンザＣ又はトゴトウイルス由来の抗原、好ましくは、インフルエンザ抗原のヘマグルチニン（ＨＡ）及びノイラミニダーゼ（ＮＡ）の少なくともいずれか、好ましくは、ヘマグルチニンのサブタイプＨ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ７、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１０、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１４又はＨ１５由来のインフルエンザ抗原及びノイラミニダーゼのサブタイプＮ１、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ４、Ｎ５、Ｎ６、Ｎ７、Ｎ８又はＮ９由来のインフルエンザ抗原の少なくともいずれか、又は好ましくはインフルエンザＡのサブタイプＨ１Ｎ１、Ｈ１Ｎ２、Ｈ２Ｎ２、Ｈ２Ｎ３、Ｈ３Ｎ１、Ｈ３Ｎ２、Ｈ３Ｎ３、Ｈ５Ｎ１、Ｈ５Ｎ２、Ｈ７Ｎ７又はＨ９Ｎ２、或いは任意の更なる組合せから選択されるもの、或いはマトリックスタンパク質１（Ｍ１）、イオンチャネルタンパク質Ｍ２（Ｍ２）や核タンパク質（ＮＰ）等から選択されるもの、或いは例えばＦタンパク質やＧタンパク質等を含む呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）由来の抗原が挙げられる。

【００２５】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原の１つの更なるクラスとしては、アレルギー抗原が挙げられる。アレルギー抗原は、典型的にはヒトにおいてアレルギーを引き起こす、ヒト又は他の供給源に由来し得る抗原である。このようなアレルギー抗原は、例えば、動物、植物、菌類及び細菌等の異なる供給源に由来する抗

原から選択され得る。これに関連するアレルゲンとしては、例えば、草、花粉、カビ、薬又は多数の環境要因等に由来する抗原も挙げられる。アレルギー抗原は、典型的には、タンパク質又はペプチド、及びそれらの断片、炭水化物、多糖類、糖類、脂質及びリン脂質等の化合物の異なるクラスに属する。本発明に関連して特に興味深いのは、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡにコードされている抗原、即ち、タンパク質抗原又はペプチド抗原及びそれらの断片又はエピトープ或いは核酸及びその断片、特にそのようなタンパク質抗原又はタンパク質抗原及びそれらの断片又はエピトープをコードする核酸及びそれらの断片である。

【００２６】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる特に好ましい動物由来の抗原としては、これらに限定されないが、ダニ（例えばイエダニ）、蚊、ハチ（例えばミツバチ、マルハナバチ）、ゴキブリ、マダニ、ガ（例えばカイコガ）、ミジ、バグ（ｂｕｇ）、ノミ、狩蜂、毛虫、ミバエ、トノサマバッタ、バッタ（ｇｒａｓｓｈｏｐｐｅｒ）、アリ及びアブラムシ等の昆虫由来、小エビ（ｓｈｒｉｍｐ）、カニ、オキアミ、ロブスター、クルマエビ（ｐｒａｗｎ）、ザリガニ及び大きいエビ（ｓｃａｍｐｉ）等の甲殻類由来、アヒル、ガチョウ、カモメ、七面鳥、ダチョウ及びニワトリ等の鳥類由来、ウナギ、ニシン、コイ、タイ、タラ、オヒョウ、ナマズ、ベルーガ、サケ、ヒラメ、サバ、コウイカ及びパーチ等の魚類由来、ホタテガイ、タコ、アワビ、カタツムリ、ウェルク、イカ、ハマグリ及びイガイ類等の軟体動物由来、クモ由来、雌ウシ、ウサギ、ヒツジ、ライオン、ジャガー、ヒョウ、ラット、ブタ、バッファロー、イヌ、ロリス、ハムスター、モルモット、ダマジカ、ウマ、ネコ、マウス、オセロット、サーバル等の哺乳動物由来、クモ又はシミ等の節足動物由来、線虫等の蠕虫類由来、旋毛虫種又は回虫由来、カエル等の両生類由来、或いはホヤ等由来の抗原を含み得る。動物由来の抗原はまた、動物製品に含まれる抗原、好ましくは例えば牛乳、卵及び肉等の上記で定義された動物由来の動物製品に含まれる抗原であるが、任意のこれらの動物由来の任意の種類の排泄物又は沈着物由来の抗原を含んでいてもよい。

【００２７】

最も好ましくは、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる特に好ましい動物由来の抗原としては、本明細書で定義する疾患、好ましくは本明細書で定義する感染性疾患又は自己免疫疾患、或いは本明細書で定義する任意の更なる疾患を引き起こすそのような動物由来の抗原を含んでいてもよい。

【００２８】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる植物由来の抗原としては、これらに限定されないが、キウイ、パイナップル、ジャックフルーツ、パパイヤ、レモン、オレンジ、マンダリン、メロン、柿、イチゴ、レイシ、リンゴ、チェリーパラダイスアップル（ｃｈｅｒｒｙ　ｐａｒａｄｉｓｅ　ａｐｐｌｅ）、マンゴー、パッションフルーツ、プラム、アプリコット、ネクタリン、西洋ナシ、パッションフルーツ、ラズベリー及びブドウ等の果物由来、ニンニク、タマネギ、リーキ、大豆、セロリ、カリフラワー、カブ、パプリカ、ヒヨコマメ、ウイキョウ、ズッキーニ、キュウリ、ニンジン、ヤム、マメ、エンドウ豆、オリーブ、トマト、ジャガイモ、レンズマメ、レタス、アボカド、パセリ、西洋わさび、チリモヤ、ビート、カボチャ及びホウレンソウ等の野菜由来、カラシナ、コリアンダー、サフラン、コショウ及びアニス等の香辛料由来、カラスムギ、ソバ、オオムギ、イネ、コムギ、トウモロコシ、アブラナ及びゴマ等の作物由来、カシュー、クルミ、バターナッツ、ピスタチオ、アーモンド、ハシバミの実、ピーナッツ、ブラジルナッツ、ペカン及びクリ等のナッツ類由来、ハンノキ、シデ、シーダー、カバノキ、ハシバミ、ブナ、トネリコ、イボタノキ、オーク、プラタナス、ヒノキ及びヤシ等の樹木由来、ブタクサ、カーネーション、レンギョウ、ヒマワリ、ルピナス、カモミール、ライラック及びトケイソウ等の花類由来、シバムギ、コモンベント、ブロムグラス、バミューダグラス、ハルガヤ、ホソムギ等の草類由来、又はケシ、ピレトリウム、オオバコ、タバコ、アスパラガス、ヨモギ及びコショウソウ等の他の植物由来等の抗原を含み得る。

【００２９】
本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる菌類由来の抗原としては、これらに限定されないが、例えば、アルテルニア属（Ａｌｔｅｒｎｉａ　ｓｐ．）、アスペルギルス属（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｓｐ．）、ビューベリア属（Ｂｅａｕｖｅｒｉａ　ｓｐ．）、カンジダ属（Ｃａｎｄｉｄａ　ｓｐ．）、クラドスポリウム属（Ｃｌａｄｏｓｐｏｒｉｕｍ　ｓｐ．）、エンドチア属（Ｅｎｄｏｔｈｉａ　ｓｐ．）、カルキュラリア属（Ｃｕｒｃｕｌａｒｉａ　ｓｐ．）、エンベリシア属（Ｅｍｂｅｌｌｉｓｉａ　ｓｐ．）、エピコッカム属（Ｅｐｉｃｏｃｃｕｍ　ｓｐ．）、フザリウム属（Ｆｕｓａｒｉｕｍ　ｓｐ．）、マラセジア属（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ　ｓｐ．）、ペニシリウム属（Ｐｅｎｉｃｉｌｌｕｍ　ｓｐ．）、プレオスポラ属（Ｐｌｅｏｓｐｏｒａ　ｓｐ．）及びサッカロマイセス属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｓｐ．）等に由来する抗原を含み得る。
【００３０】
本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる細菌由来の抗原としては、これらに限定されないが、例えば、バチルス・テタニ（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｔｅｔａｎｉ）、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）及びストレプトマイセス・グリセウス（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｇｒｉｓｅｕｓ）等由来の抗原を含み得る。
【００３１】
本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原の１つの更なるクラスとしては、腫瘍抗原が挙げられる。「腫瘍抗原」は、好ましくは、（腫瘍）細胞の表面上に位置付けられる。腫瘍抗原はまた、通常の細胞と比較して腫瘍細胞において過剰発現されるタンパク質から選択されてもよい。更に、腫瘍抗原はまた、変性した細胞自体ではない（ではなかった）（又は元々それ自体ではない）が、想定される腫瘍と関連する細胞内で発現された抗原を含む。腫瘍供給血管又はその（再）形成と関連する抗原、特にそれらの新血管形成と関連した抗原、例えば、ＶＥＧＦ及びｂＦＧＦの等の成長因子もまた、本明細書に含まれる。腫瘍に関連する抗原は更に、細胞又は組織由来の抗原、特に腫瘍を埋め込む細胞又は組織由来の抗原を含む。更に、何らかの物質（通常は、タンパク質又はペプチド）が、癌疾患を患った（告知された、又は告知されていない）患者において発現され、前記患者の体液中でのそれらの物質の濃度増加が起こる。これらの物質もまた、「腫瘍抗原」として言及されるが、免疫応答誘導物質の厳格な意味における抗原ではない。腫瘍抗原のクラスは、更に腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）と腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）とに分けられる。ＴＳＡは、腫瘍細胞のみから提示され、通常の「健康な」細胞からは提示されない。それらは、典型的には腫瘍特異的な変異に由来する。より多く見られるＴＡＡは、通常は腫瘍細胞と健康な細胞との両方に提示される。これらの抗原は認識され、抗原提示細胞は細胞傷害性Ｔ細胞によって破壊され得る。加えて、腫瘍抗原はまた、例えば変異した受容体の形態で腫瘍の表面に発生し得る。この場合、それらは抗体によって認識され得る。本発明によれば、「癌疾患」及び「腫瘍疾患」との用語は本明細書中では同義的に使用される。
【００３２】
本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる腫瘍抗原の例としては、これらに限定されないが、例えば、５Ｔ４、７０７－ＡＰ（７０７アラニンプロリン）、９Ｄ７、ＡＦＰ（α－フェトプロテイン）、ＡｌｂＺＩＰ　ＨＰＧ１、α５β１－インテグリン、α５β６－インテグリン、α－メチルアシル－コエンザイムＡラセマーゼ、ＡＲＴ－４（Ｔ細胞４により認識される腺がん抗原）、Ｂ７Ｈ４、ＢＡＧＥ－１（Ｂ抗原）、ＢＣＬ－２、ＢＩＮＧ－４、ＣＡ　１５－３／ＣＡ　２７－２９、ＣＡ　１９－９、ＣＡ　７２－４、ＣＡ１２５、カルレティキュリン、ＣＡＭＥＬ（メラノーマのＣＴＬ－認識抗原）、ＣＡＳＰ－８（カスパーゼ－８）、カテプシンＢ、カテプシンＬ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ８０、ＣＥＡ（がん胎児性抗原）、ＣＬＣＡ２（カルシウム活性化塩

素チャネル－２）、ＣＭＬ２８、コアクトシン（ｃｏａｃｔｏｓｉｎ）様タンパク質、コラーゲンＸＸＩＩＩ、ＣＯＸ－２、ＣＴ－９／ＢＲＤ６（ブロモドメイン精巣特異的タンパク質）、Ｃｔｅｎ（Ｃ末端－テンシン様タンパク質）、サイクリンＢ１、サイクリンＤ１、ｃｙｐ－Ｂ（サイクロフィリンＢ）、ＣＹＰＢ１（シトクロムＰ４５０　１Ｂ１）、ＤＡＭ－１０／ＭＡＧＥ－Ｂ１（分化抗原メラノーマ１０）、ＤＡＭ－６／ＭＡＧＥ－Ｂ２（分化抗原メラノーマ６）、ＥＧＦＲ／Ｈｅｒ１、ＥＭＭＰＲＩＮ（腫瘍細胞結合型細胞外基質メタロプロテイナーゼ誘導因子／）、ＥｐＣａｍ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２（エフリンＡ型受容体２）、ＥｐｈＡ３（エフリンＡ型受容体３）、ＥｒｂＢ３、ＥＺＨ２（ｚｅｓｔｅホモログ２のエンハンサー）、ＦＧＦ－５（線維芽細胞増殖因子－５）、ＦＮ（フィブロネクチン）、Ｆｒａ－１（Ｆｏｓ関連抗原－１）、Ｇ２５０／ＣＡＩＸ（糖タンパク質２５０）、ＧＡＧＥ－１（Ｇ抗原１）、ＧＡＧＥ－２（Ｇ抗原２）、ＧＡＧＥ－３（Ｇ抗原３）、ＧＡＧＥ－４（Ｇ抗原４）、ＧＡＧＥ－５（Ｇ抗原５）、ＧＡＧＥ－６（Ｇ抗原６）、ＧＡＧＥ－７ｂ（Ｇ抗原７ｂ）、ＧＡＧＥ－８（Ｇ抗原８）、ＧＤＥＰ（前立腺に異なった形で発現する遺伝子）、ＧｎＴ－Ｖ（Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ）、ｇｐ１００（糖タンパク質１００　ｋＤａ）、ＧＰＣ３（グリピカン３）、ＨＡＧＥ（ヘリカーゼ抗原）、ＨＡＳＴ－２（ヒト印環腫瘍－２）、ヘプシン、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２（ヒト上皮受容体－２／神経学的）、ＨＥＲＶ－Ｋ－ＭＥＬ、ＨＮＥ（ヒト好中球エラスターゼ）、ホメオボックスＮＫＸ　３．１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－１４／ＳＣＰ－１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－８５、ＨＰＶ－Ｅ６、ＨＰＶ－Ｅ７、ＨＳＴ－２、ｈＴＥＲＴ（ヒトテロメラーゼ逆転写酵素）、ｉＣＥ　（腸カルボキシルエステラーゼ）、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＬ－１３Ｒａ２（インターロイキン１３受容体α２鎖）、ＩＬ－２Ｒ、ＩＬ－５、未熟ラミニン受容体、カリクレイン２、カリクレイン４、Ｋｉ６７、ＫＩＡＡ０２０５、ＫＫ－ＬＣ－１（北九州肺癌抗原１）、ＫＭ－ＨＮ－１、ＬＡＧＥ－１（Ｌ抗原）、リビン（ｌｉｖｉｎ）、ＭＡＧＥ－Ａ１（メラノーマ抗原－Ａ１）、ＭＡＧＥ－Ａ１０（メラノーマ抗原－Ａ１０）、ＭＡＧＥ－Ａ１２（メラノーマ抗原－Ａ１２）、ＭＡＧＥ－Ａ２（メラノーマ抗原－Ａ２）、ＭＡＧＥ－Ａ３（メラノーマ抗原－Ａ３）、ＭＡＧＥ－Ａ４（メラノーマ抗原－Ａ４）、ＭＡＧＥ－Ａ６（メラノーマ抗原－Ａ６）、ＭＡＧＥ－Ａ９（メラノーマ抗原－Ａ９）、ＭＡＧＥ－Ｂ１（メラノーマ抗原－Ｂ１）、ＭＡＧＥ－Ｂ１０（メラノーマ抗原－Ｂ１０）、ＭＡＧＥ－Ｂ１６（メラノーマ抗原－Ｂ１６）、ＭＡＧＥ－Ｂ１７（メラノーマ抗原－Ｂ１７）、ＭＡＧＥ－Ｂ２（メラノーマ抗原－Ｂ２）、ＭＡＧＥ－Ｂ３（メラノーマ抗原－Ｂ３）、ＭＡＧＥ－Ｂ４（メラノーマ抗原－Ｂ４）、ＭＡＧＥ－Ｂ５（メラノーマ抗原－Ｂ５）、ＭＡＧＥ－Ｂ６（メラノーマ抗原－Ｂ６）、ＭＡＧＥ－Ｃ１（メラノーマ抗原－Ｃ１）、ＭＡＧＥ－Ｃ２（メラノーマ抗原－Ｃ２）、ＭＡＧＥ－Ｃ３（メラノーマ抗原－Ｃ３）、ＭＡＧＥ－Ｄ１（メラノーマ抗原－Ｄ１）、ＭＡＧＥ－Ｄ２（メラノーマ抗原－Ｄ２）、ＭＡＧＥ－Ｄ４（メラノーマ抗原－Ｄ４）、ＭＡＧＥ－Ｅ１（メラノーマ抗原－Ｅ１）、ＭＡＧＥ－Ｅ２（メラノーマ抗原－Ｅ２）、ＭＡＧＥ－Ｆ１（メラノーマ抗原－Ｆ１）、ＭＡＧＥ－Ｈ１（メラノーマ抗原－Ｈ１）、ＭＡＧＥＬ２（ＭＡＧＥ－ｌｉｋｅ　２）、マンマグロビンＡ、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ（Ｔ細胞－１によって認識されるメラノーマ抗原／メラノーマ抗原Ａ）、ＭＡＲＴ－２（Ｔ細胞－２によって認識されるメラノーマ抗原）、基質タンパク質２２、ＭＣ１Ｒ（メラノコルチン１受容体）、Ｍ－ＣＳＦ（マクロファージコロニー刺激因子遺伝子）、メソテリン、ＭＧ５０／ＰＸＤＮ、ＭＭＰ　１１（Ｍ期リンタンパク質１１）、ＭＮ／ＣＡ　ＩＸ－抗原、ＭＲＰ－３（多剤耐性関連タンパク質３）、ＭＵＣ１（ムチン１）、ＭＵＣ２（ムチン２）、ＮＡ８８－Ａ（患者Ｍ８８のＮＡ　ｃＤＮＡクローン）、Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ－Ｖ、Ｎｅｏ－ＰＡＰ（Ｎｅｏ－ポリ（Ａ）ポリメラーゼ）、ＮＧＥＰ、ＮＭＰ２２、ＮＰＭ／ＡＬＫ（ヌクレオフォスミン／未分化リンパ腫キナーゼ融合タンパク質）、ＮＳＥ（ニューロン特異的エノラーゼ）、ＮＹ－ＥＳＯ－１（ニューヨーク食道癌（ｅｓｏｐｈａｇｅｏｕｓ）１）、ＮＹ－ＥＳＯ－Ｂ、ＯＡ１（眼白子症１型タンパク質）、ＯＦＡ－ｉＬＲＰ（腫瘍胎児抗原－未熟ラミニン受容体）、ＯＧＴ（Ｏ－結合型Ｎ－アセチルグルコサミントランスフェラ

ーゼ）、ＯＳ－９、オステオカルシン、オステオポンチン、ｐ１５（タンパク質１５）、ｐ１５、ｐ１９０マイナーｂｃｒ－ａｂｌ、ｐ５３、ＰＡＧＥ－４（前立腺ＧＡＧＥ－様タンパク質－４）、ＰＡＩ－１（プラスミノーゲン活性化因子阻害因子１）、ＰＡＩ－２（プラスミノーゲン活性化因子阻害因子２）、ＰＡＰ（前立腺ａｃｉｃホスファターゼ）、ＰＡＲＴ－１、ＰＡＴＥ、ＰＤＥＦ、Ｐｉｍ－１－キナーゼ、Ｐｉｎ１（プロピルイソメラーゼ）、ＰＯＴＥ、ＰＲＡＭＥ（メラノーマの選択的に発現した抗原）、プロステイン、プロテイナーゼ－３、ＰＳＡ（前立腺特異的抗原）、ＰＳＣＡ、ＰＳＧＲ、ＰＳＭ、ＰＳＭＡ（前立腺特異的膜抗原）、ＲＡＧＥ－１（腎性抗原）、ＲＨＡＭＭ／ＣＤ１６８（ヒアルロン酸仲介運動性のための受容体）、ＲＵ１（腎臓ユビキタス（ｒｅｎａｌ　ｕｂｉｑｕｉｔｏｕｓ）１）、ＲＵ２（腎臓ユビキタス（ｒｅｎａｌ　ｕｂｉｑｕｉｔｏｕｓ）１）、Ｓ－１００、ＳＡＧＥ（肉腫抗原）、ＳＡＲＴ－１（扁平上皮抗原拒絶腫瘍１）、ＳＡＲＴ－２（扁平上皮抗原拒絶腫瘍１）、ＳＡＲＴ－３（扁平上皮抗原拒絶腫瘍１）、ＳＣＣ（扁平上皮細胞癌抗原）、Ｓｐ１７（精子タンパク質１７）、ＳＳＸ－１（滑膜肉腫Ｘ切断点１）、ＳＳＸ－２／ＨＯＭ－ＭＥＬ－４０（滑膜肉腫Ｘ切断点）、ＳＳＸ－４　（滑膜肉腫Ｘ切断点４）、ＳＴＡＭＰ－１、ＳＴＥＡＰ（前立腺の６膜貫通上皮抗原）、サバイビン（ｓｕｒｖｉｖｉｎｇ）、サバイビン－２Ｂ（イントロン２－保持サバイビン）、ＴＡ－９０、ＴＡＧ－７２、ＴＡＲＰ、ＴＧＦｂ（ＴＧＦβ）、ＴＧＦｂＲＩＩ（ＴＧＦβ受容体ＩＩ）、ＴＧＭ－４（前立腺特異的トランスグルタミナーゼ）、ＴＲＡＧ－３（タキソール耐性関連タンパク質３）、ＴＲＧ（テスティン（ｔｅｓｔｉｎ）関連遺伝子）、ＴＲＰ－１（チロシン関連タンパク質１）、ＴＲＰ－２／６ｂ（ＴＲＰ－２／新規エクソン６ｂ）、ＴＲＰ－２／ＩＮＴ２（ＴＲＰ－２／イントロン２）、Ｔｒｐ－ｐ８、チロシナーゼ、ＵＰＡ（ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子）、ＶＥＧＦ（血管内皮成長因子）、ＶＥＧＦＲ－２／ＦＬＫ－１（血管内皮成長因子受容体－２）、及びＷＴ１（ウィルムス（Ｗｉｌｍ’）腫瘍遺伝子）、を含む群から選択される抗原を含んでいてもよく、又は、例えば、これらに限定されないが、α－アクチニン－４／ｍ、ＡＲＴＣ１／ｍ、ｂｃｒ／ａｂｌ（切断点クラスター領域－エーベルソン融合タンパク質）、β－カテニン／ｍ（β－カテニン）、ＢＲＣＡ１／ｍ、ＢＲＣＡ２／ｍ、ＣＡＳＰ－５／ｍ、ＣＡＳＰ－８／ｍ、ＣＤＣ２７／ｍ（細胞分裂周期２７）、ＣＤＫ４／ｍ（サイクリン依存性キナーゼ４）、ＣＤＫＮ２Ａ／ｍ、ＣＭＬ６６、ＣＯＡ－１／ｍ、ＤＥＫ－ＣＡＮ（融合タンパク質）、ＥＦＴＵＤ２／ｍ、ＥＬＦ２／ｍ（延長因子２）、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１（Ｅｔｓ変異体遺伝子６／急性骨髄性白血病１遺伝子融合タンパク質）、ＦＮ１／ｍ（フィブロネクチン１）、ＧＰＮＭＢ／ｍ、ＨＬＡ－Ａ＊０２０１－Ｒ１７０Ｉ（ＨＬＡ－Ａ２遺伝子のα２－ドメインのα－ヘリックスの残基１７０においてアルギニンがイソロイシンに置換されたもの）、ＨＬＡ－Ａ１１／ｍ、ＨＬＡ－Ａ２／ｍ、ＨＳＰ７０－２Ｍ（変異した熱ショックタンパク質７０－２）、ＫＩＡＡ０２０５／ｍ、Ｋ－Ｒａｓ／ｍ、ＬＤＬＲ－ＦＵＴ（ＬＤＲ－フコシルトランスフェラーゼ融合タンパク質）、ＭＡＲＴ２／ｍ、ＭＥ１／ｍ、ＭＵＭ－１／ｍ（メラノーマユビキタス変異１）、ＭＵＭ－２／ｍ（メラノーマユビキタス変異２）、ＭＵＭ－３／ｍ（メラノーマユビキタス変異３）、ミオシンクラスＩ／ｍ、ｎｅｏ－ＰＡＰ／ｍ、ＮＦＹＣ／ｍ、Ｎ－Ｒａｓ／ｍ、ＯＧＴ／ｍ、ＯＳ－９／ｍ、ｐ５３／ｍ、Ｐｍｌ／ＲＡＲａ（前骨髄球性白血病／レチノイン酸受容体α）、ＰＲＤＸ５／ｍ、ＰＴＰＲＫ／ｍ（受容体型タンパク質チロシンホスファターゼカッパ）、ＲＢＡＦ６００／ｍ、ＳＩＲＴ２／ｍ、ＳＹＴ－ＳＳＸ－１（シナプトタグミンＩ／滑膜肉腫Ｘ融合タンパク質）、ＳＹＴ－ＳＳＸ－２（シナプトタグミンＩ／滑膜肉腫Ｘ融合タンパク質）、ＴＥＬ－ＡＭＬ１（転座Ｅｔｓ－ファミリー白血病／急性骨髄性白血病１融合タンパク質）、ＴＧＦｂＲＩＩ（ＴＧＦβ受容体ＩＩ）、及びＴＰＩ／ｍ（トリオースリン酸イソメラーゼ）を含む群から選択される癌疾患において発現される変異抗原を含んでいてもよい。しかしながら、特定の態様によれば、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／メラン－Ａ、サバイビン及びチロシナーゼの少なくともいずれかの抗原をコードするｍＲＮＡ、より好ましくは、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＲＴ－１／メラン－Ａ、サバイビン、及びチロシナーゼ

の少なくともいずれかの抗原をコードするｍＲＮＡであって、プロタミンと複合体を形成するか又はプロタミンにより安定化するｍＲＮＡ（例えば、約８０μｇのｍＲＮＡ及び１２８μｇのプロタミンの割合）は、本願発明の範囲から除外され得る。好ましい態様において、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる腫瘍抗原は、５Ｔ４、７０７－ＡＰ、９Ｄ７、ＡＦＰ、ＡｌｂＺＩＰ　ＨＰＧ１、α－５－β－１－インテグリン、α－５－β－６－インテグリン、α－アクチニン－４／ｍ、α－メチルアシル－コエンザイムＡラセマーゼ、ＡＲＴ－４、ＡＲＴＣ１／ｍ、Ｂ７Ｈ４、ＢＡＧＥ－１、ＢＣＬ－２、ｂｃｒ／ａｂｌ、β－カテニン／ｍ、ＢＩＮＧ－４、ＢＲＣＡ１／ｍ、ＢＲＣＡ２／ｍ、ＣＡ　１５－３／ＣＡ　２７－２９、ＣＡ　１９－９、ＣＡ７２－４、ＣＡ１２５、カルレティキュリン、ＣＡＭＥＬ、ＣＡＳＰ－８／ｍ、カテプシンＢ、カテプシンＬ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤＥ３０、ＣＤ３３、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ８０、ＣＤＣ２７／ｍ、ＣＤＫ４／ｍ、ＣＤＫＮ２Ａ／ｍ、ＣＥＡ、ＣＬＣＡ２、ＣＭＬ２８、ＣＭＬ６６、ＣＯＡ－１／ｍ、コアクトシン様タンパク質、コラーゲンＸＸＩＩＩ、ＣＯＸ－２、ＣＴ－９／ＢＲＤ６、Ｃｔｅｎ、サイクリンＢ１、サイクリンＤ１、ｃｙｐ－Ｂ、ＣＹＰＢ１、ＤＡＭ－１０、ＤＡＭ－６、ＤＥＫ－ＣＡＮ、ＥＦＴＵＤ２／ｍ、ＥＧＦＲ、ＥＬＦ２／ｍ、ＥＭＭＰＲＩＮ、ＥｐＣａｍ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｒｂＢ３、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１、ＥＺＨ２、ＦＧＦ－５、ＦＮ、Ｆｒａｕ－１、Ｇ２５０、ＧＡＧＥ－１、ＧＡＧＥ－２、ＧＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－４、ＧＡＧＥ－５、ＧＡＧＥ－６、ＧＡＧＥ７ｂ、ＧＡＧＥ－８、ＧＤＥＰ、ＧｎＴ－Ｖ、ｇｐ１００、ＧＰＣ３、ＧＰＮＭＢ／ｍ、ＨＡＧＥ、ＨＡＳＴ－２、ヘプシン、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ＨＥＲＶ－Ｋ－ＭＥＬ、ＨＬＡ－Ａ＊０２０１－Ｒ１７Ｉ、ＨＬＡ－Ａ１１／ｍ、ＨＬＡ－Ａ２／ｍ、ＨＮＥ、ホメオボックスＮＫＸ３．１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－１４／ＳＣＰ－１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－８５、ＨＰＶ－Ｅ６、ＨＰＶ－Ｅ７、ＨＳＰ７０－２Ｍ、ＨＳＴ－２、ｈＴＥＲＴ、ｉＣＥ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－２Ｒ、ＩＬ－５、未熟ラミニン受容体、カリクレイン－２、カリクレイン－４、Ｋｉ６７、ＫＩＡＡ０２０５、ＫＩＡＡ０２０５／ｍ、ＫＫ－ＬＣ－１、Ｋ－Ｒａｓ／ｍ、ＬＡＧＥ－Ａ１、ＬＤＬＲ－ＦＵＴ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１２、ＭＡＧＥ－Ｂ１、ＭＡＧＥ－Ｂ２、ＭＡＧＥ－Ｂ３、ＭＡＧＥ－Ｂ４、ＭＡＧＥ－Ｂ５、ＭＡＧＥ－Ｂ６、ＭＡＧＥ－Ｂ１０、ＭＡＧＥ－Ｂ１６、ＭＡＧＥ－Ｂ１７、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、ＭＡＧＥ－Ｃ３、ＭＡＧＥ－Ｄ１、ＭＡＧＥ－Ｄ２、ＭＡＧＥ－Ｄ４、ＭＡＧＥ－Ｅ１、ＭＡＧＥ－Ｅ２、ＭＡＧＥ－Ｆ１、ＭＡＧＥ－Ｈ１、ＭＡＧＥＬ２、マンマグロビンＡ、ＭＡＲＴ－１／メラン－Ａ、ＭＡＲＴ－２、ＭＡＲＴ－２／ｍ、基質タンパク質２２、ＭＣ１Ｒ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＥ１／ｍ、メソテリン、ＭＧ５０／ＰＸＤＮ、ＭＭＰ１１、ＭＮ／ＣＡ　ＩＸ－抗原、ＭＲＰ－３、ＭＵＣ－１、ＭＵＣ－２、ＭＵＭ－１／ｍ、ＭＵＭ－２／ｍ、ＭＵＭ－３／ｍ、ミオシンクラスＩ／ｍ、ＮＡ８８－Ａ、Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ－Ｖ、Ｎｅｏ－ＰＡＰ、Ｎｅｏ－ＰＡＰ／ｍ、ＮＦＹＣ／ｍ、ＮＧＥＰ、ＮＭＰ２２、ＮＰＭ／ＡＬＫ、Ｎ－Ｒａｓ／ｍ、ＮＳＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－Ｂ、ＯＡ１、ＯＦＡ－ｉＬＲＰ、ＯＧＴ、ＯＧＴ／ｍ、ＯＳ－９、ＯＳ－９／ｍ、オステオカルシン、オステオポンチン、ｐ１５、ｐ１９０マイナーｂｃｒ－ａｂｌ、ｐ５３、ｐ５３／ｍ、ＰＡＧＥ－４、ＰＡＩ－１、ＰＡＩ－２、ＰＡＲＴ－１、ＰＡＴＥ、ＰＤＥＦ、Ｐｉｍ－１－キナーゼ、Ｐｉｎ－１、Ｐｍｌ／ＰＡＲα、ＰＯＴＥ、ＰＲＡＭＥ、ＰＲＤＸ５／ｍ、プロステイン、プロテイナーゼ－３、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、ＰＳＧＲ、ＰＳＭ、ＰＳＭＡ、ＰＴＰＲＫ／ｍ、ＲＡＧＥ－１、ＲＢＡＦ６００／ｍ、ＲＨＡＭＭ／ＣＤ１６８、ＲＵ１、ＲＵ２、Ｓ－１００、ＳＡＧＥ、ＳＡＲＴ－１、ＳＡＲＴ－２、ＳＡＲＴ－３、ＳＣＣ、ＳＩＲＴ２／ｍ、Ｓｐ１７、ＳＳＸ－１、ＳＳＸ－２／ＨＯＭ－ＭＥＬ－４０、ＳＳＸ－４、ＳＴＡＭＰ－１、ＳＴＥＡＰ、サバイビン、サバイビン－２Ｂ、ＳＹＴ－ＳＳＸ－１、ＳＹＴ－ＳＳＸ－２、ＴＡ－９０、ＴＡＧ－７２、ＴＡＲＰ、ＴＥＬ－ＡＭＬ１、ＴＧＦβ、ＴＧＦβＲＩＩ、ＴＧＭ－４、ＴＰＩ／ｍ、ＴＲＡＧ－３、ＴＲＧ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２／６ｂ、ＴＲＰ／ＩＮ

Ｔ２、ＴＲＰ－ｐ８、チロシナーゼ、ＵＰＡ、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ－２／ＦＬＫ－１、及びＷＴ１からなる群から選択される。

【００３３】

特に好ましい態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる腫瘍抗原は、ＭＡＧＥ－Ａ１（例えば、アクセッション番号Ｍ７７４８１のＭＡＧＥ－Ａ１）、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ６（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００５３６３のＭＡＧＥ－Ａ６）、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、メラン－Ａ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００５５１１のメラン－Ａ）、ＧＰ１００（例えば、アクセッション番号Ｍ７７３４８のＧＰ１００）、チロシナーゼ（例えば、例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０００３７２のチロシナーゼ）、サバイビン（例えば、アクセッション番号ＡＦ０７７３５０のサバイビン）、ＣＥＡ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００４３６３のＣＥＡ）、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ（例えば、アクセッション番号Ｍ１１７３０のＨｅｒ－２／ｎｅｕ）、ＷＴ１（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０００３７８のＷＴ１）、ＰＲＡＭＥ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００６１１５のＰＲＡＭＥ）、ＥＧＦＲＩ（上皮成長因子受容体１）（例えば、アクセッション番号ＡＦ２８８７３８のＥＧＦＲＩ（上皮成長因子受容体１））、ＭＵＣ１、ムチン－１（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００２４５６のムチン－１）、ＳＥＣ６１Ｇ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿０１４３０２のＳＥＣ６１Ｇ）、ｈＴＥＲＴ（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿１９８２５３のｈＴＥＲＴ）、５Ｔ４（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００６６７０の５Ｔ４）、ＮＹ－Ｅｓｏ－１（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００１３２７のＮＹ－Ｅｓｏ１）、ＴＲＰ－２（例えば、アクセッション番号ＮＭ＿００１９２２のＴＲＰ－２）、ＳＴＥＡＰ、ＰＣＡ、ＰＳＡ、及びＰＳＭＡ等からなる群から選択される。

【００３４】

特に好ましくは、抗原は、インフルエンザＡウイルス（ＨＡ抗原、ＮＡ抗原、ＮＰ抗原、Ｍ２抗原、Ｍ１抗原）、インフルエンザＢウイルス（ＨＡ抗原、ＮＡ抗原）、呼吸器合胞体ウイルス（Ｆ抗原、Ｇ抗原、Ｍ抗原、ＳＨ抗原）、パラインフルエンザウイルス（糖タンパク質抗原）、肺炎連鎖球菌（ｐＰｈｔ抗原、ＰｃｓＢ抗原、ＳｔｋＰ抗原）、ジフテリア菌、破傷風菌、麻疹、おたふく風邪、風疹、狂犬病ウイルス（Ｇ抗原、Ｎ抗原）、黄色ブドウ球菌（毒素抗原）、クロストリジウム　ディフィシレ（毒素抗原）、ヒト型結核菌（急性抗原及び不活性抗原）、カンジダ　アルビカンス、インフルエンザ菌Ｂ（ＨｉＢ）、ポリオウイルス、肝炎Ｂウイルス（表面抗原及びコア抗原）、ヒトパピローマウイルス（Ｌ１、Ｌ２、Ｅ６、Ｅ７）、ヒト免疫不全ウイルス（ｇｐ１２０抗原、ｇａｇ抗原、ｅｎｖ抗原）、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ（スパイクタンパク質）、黄色ブドウ球菌（ＩｓｄＡ抗原、ＩｓｄＢ抗原、毒素抗原）、百日咳毒素、ポリオウイルス（ＶＰ１－４）、マラリア原虫（ＮＡＮＰ抗原、ＣＳＰタンパク質抗原、ｓｓｐ２抗原、ａｍａ１抗原、ｍｓｐ１４２抗原）、黄色ブドウ球菌（ＩｓｄＡ、ＩｓｄＢ、及び毒素）、百日咳菌（毒素）、ポリオウイルスＶＰ１－４、マラリア原虫（ＮＡＮＰ抗原、ＣＳＰタンパク質抗原、ｓｓｐ２抗原、ａｍａ１抗原、ｍｓｐ１４２抗原）から選択される。

【００３５】

本明細書で述べた本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原は、本明細書に述べたような抗原、特にタンパク質抗原又はペプチド抗原の断片を更に含んでいてもよい。本発明に関連したそのような抗原の断片は、好ましくは約６～約２０の長さ、又はそれ以上の長さのアミノ酸を有する断片、例えば、好ましくは約８～約１０、例えば８、９又は１０（又は、１１又は１２の長さのアミノ酸）の長さのアミノ酸を有するＭＨＣクラスＩ分子により処理され提示された断片、或いは、好ましくは約１３以上の長さのアミノ酸、例えば１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０、又はそれ以上の長さのアミノ酸をを有するＭＨＣクラスＩＩ分子により処理され提示された断片を含んでいてもよく、これらの断片は、アミノ酸配列の任意の部分から選択されてもよい。それら断片は、典型的には、ペプチド断片及びＭＨＣ分子からなる複合体の形態でＴ

細胞によって認識される。つまり、上記断片は、それらの生来の形態では認識されない。
【００３６】
本明細書で定義する抗原の断片はまた、それらの抗原のエピトープを含んでいてもよい。エピトープ（「抗原決定基」とも呼ばれる）は、典型的には、本明細書で定義する（生来の）タンパク質抗原又はペプチド抗原の該表面上に位置し、好ましくは５～１５アミノ酸、より好ましくは５～１２アミノ酸、更により好ましくは６～９アミノ酸を有する、抗体によって（即ちそれらの生来の形態で）認識され得る断片である。
【００３７】
更に特に好ましい態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる腫瘍抗原は、抗原の混合物、例えば、好ましくは本明細書で定義する疾患又は障害の治療のための（適応）免疫応答を誘発するための、活性（免疫刺激性）組成物又は部品のキット（好ましくは、キットの一部に各抗原が含まれている）を形成してもよい。この目的のために、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、４つ又はそれを超える（好ましくは異なる）抗原をコードし得る、少なくとも１つのｍＲＮＡを含んでいてもよい。或いは、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つの抗原をコードする、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超える（好ましくは異なる）ｍＲＮＡを含んでいてもよい。
【００３８】
そのような本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原の混合物は、例えば、例えば前立腺癌（ＰＣａ）の治療において、好ましくはネオアジュバント及びホルモン抵抗性前立腺癌の少なくともいずれか、及びそれらに関連する疾患又は障害の治療において使用されてもよい。この目的のために、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、４つ又はそれを超える（好ましくは異なる）抗原をコードし得る、少なくとも１つのｍＲＮＡを含んでいてもよい。或いは、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つの抗原をコードする、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超える（好ましくは異なる）ｍＲＮＡを含んでいてもよい。好ましくは、抗原は、ＰＳＡ（前立腺特異的抗原）＝ＫＬＫ３（カリクレイン－３）、ＰＳＭＡ（前立腺特異的膜抗原）、ＰＳＣＡ（前立腺幹細胞抗原）、及びＳＴＥＡＰ（前立腺の６膜貫通上皮抗原）の少なくともいずれかから選択される。
【００３９】
更に、そのような本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡによってコードされる抗原の混合物は、例えば、好ましくは、肺扁平上皮癌、腺癌、及び大細胞肺癌の３種の主なサブタイプから選択される非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、又はそれらに関連する障害の治療に使用されてもよい。この目的のために、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１又は１２の（好ましくは異なる）抗原をコードし得る、少なくとも１つのｍＲＮＡを含んでいてもよい。或いは、本発明のワクチンは、各ｍＲＮＡが本明細書に述べたような少なくとも１つの抗原をコードする、少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１又は１２の（好ましくは異なる）ｍＲＮＡを含んでいてもよい。好ましくは、そのような抗原は、ｈＴＥＲＴ、ＷＴ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、５Ｔ４、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＵＣ１、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＥＡ、サバイビン、ＭＡＧＥ－Ｃ１、及びＭＡＧＥ－Ｃ２の少なくともいずれかから選択される。
【００４０】
上記態様においては、各々の上記で定義した抗原は、１つの（モノシストロン性）ｍＲＮＡによってコードされ得る。換言すれば、この場合、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、少なくとも２つ（３つ及び４つ等）の（モノシストロン性）ｍＲＮＡであって、ここで、これらの少なくとも２つ（３つ及び４つ等）の（モノシストロン性）ｍ

ＲＮＡの各々が、例えば、ただ１つの（好ましくは異なる）抗原、好ましくは上記抗原の組合せの１つから選択されるｍＲＮＡを含み得る。

【００４１】

特に好ましい態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、（少なくとも）１つの２シストロン性又はマルチシストロン性のｍＲＮＡ、好ましくは、ｍＲＮＡ、即ち、例えば好ましくは上記の抗原の組合せの１つから選択される少なくとも２つの（好ましくは異なる）抗原の、２つ又はそれを超えるコード遺伝子を担持する（少なくとも）１つのｍＲＮＡを含んでいてもよい。例えば、（少なくとも）１つの２シストロン性又はマルチシストロン性のｍＲＮＡの少なくとも２つの（好ましくは異なる）抗原の、そのようなコード配列は、以下に定義するような少なくとも１つのＩＲＥＳ（内部リボソーム侵入部位）によって分離されていてもよい。よって、「少なくとも２つの（好ましくは異なる）抗原をコードする」との用語は、それに限定はされないが、（少なくとも）１つの（２シストロン性又はマルチシストロン性の）ｍＲＮＡが、例えば、上記の群の抗原の少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１又は１２、或いはそれを超える（好ましくは異なる）抗原、又はそれらの断片、或いは変異体をコードし得ることを意味し得る。これに関連して、本明細書で定義する、所謂ＩＲＥＳ（内部リボソーム侵入部位）配列は、単一のリボソーム結合部位として機能することができるが、それはまた、お互いに独立してリボソームによって翻訳される複数のタンパク質をコードする、本明細書で定義する２シストロン性又はマルチシストロン性のＲＮＡを提供する働きをし得る。本発明に従って使用することができるＩＲＥＳ配列の例としては、ピコルナウイルス（例えばＦＭＤＶ）、ペスチウイルス（ＣＦＦＶ）、ポリオウイルス（ＰＶ）、脳心筋炎ウイルス（ＥＣＭＶ）、口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、ブタコレラウイルス（ＣＳＦＶ）、マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）、又はコオロギ麻痺ウイルス（ＣｒＰＶ）由来のものである、

【００４２】

更に特に好ましい態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、本明細書で定義する少なくとも１つのモノシストロン性ｍＲＮＡ、及び本明細書で定義する少なくとも１つの２シストロン性又はマルチシストロン性のＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡの混合物を含んでいてもよい。少なくとも１つのモノシストロン性ＲＮＡ、及び少なくとも１つの２シストロン性又はマルチシストロン性のＲＮＡの少なくともいずれかは、好ましくは異なる抗原、又はそれらの断片、或いは変異体をコードしており、該抗原は、好ましくは上記抗原の１つから選択され、より好ましくは上記組合せの１つである。しかしながら、少なくとも１つのモノシストロン性ＲＮＡ、及び少なくとも１つの２シストロン性又はマルチシストロン性のＲＮＡはまた、好ましくは、上記抗原の１つから選択される、好ましくは上記の組合せでの（部分的に）同一の抗原をコードし得る（但し、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、全体として少なくとも２つの（好ましくは異なる）本明細書に定義する抗原を提供する）。そのような態様は、それを必要とする患者への、例えば交互の、例えば時間依存の、１つ又は幾つかの本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡの投与に有利となり得る。そのようなワクチンの成分は、組成物の部分の（異なる部分の）キットに含まれ得るか、又は、例えば本発明に係り定義する同一の本発明のワクチンの組成物として別々に投与され得る。

【００４３】

更に好ましい態様において、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）はまた、修飾された核酸の形態で生じ得る。

【００４４】

第１の態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）は、インビボでの分解（例えば、エキソヌクレアーゼ又はエンドヌクレアーゼ）に実質的に耐性がある「安定化された核酸」として提供されてもよい。

【００４５】

これに関連して、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）は、バックボーン修飾、糖修飾又は塩基修飾を含んでいてもよい。本発明に関連したバックボーン修飾は、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）に含まれるヌクレオチドの骨格のリン酸塩が化学的に修飾された修飾である。本発明との関連した糖修飾は、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）のヌクレオチドの糖の化学的修飾である。更に、本発明に関連した塩基修飾は、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）のヌクレオチドの塩基部分の化学的修飾である。

【００４６】

更なる態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）は、脂質修飾を含むことができる。そのような脂質修飾核酸は、典型的には、本明細書で定義する核酸、例えばｍＲＮＡ又は任意の更なる核酸を含む。そのような本発明のワクチンの脂質修飾ｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる脂質修飾核酸）は、典型的には、更に核酸分子と共有結合した少なくとも１つのリンカー、及び各リンカーと共有結合した少なくとも１つの脂質を含む。或いは、本発明のワクチンの脂質修飾ｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる脂質修飾核酸）は、本明細書で定義する少なくとも１つの核酸分子、例えば、ｍＲＮＡ、又は任意の更なる核酸、及び核酸分子と（リンカーなしで）共有結合した少なくとも１つの（二官能性）脂質を含む。第３の代替例によれば、本発明のワクチンの脂質修飾ｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる脂質修飾核酸）は、本明細書で定義する核酸分子、例えば、ｍＲＮＡ、又は任意の更なる核酸、該核酸分子と共有結合した少なくとも１つのリンカー、及び該各リンカーと共有結合した少なくとも１つの脂質、そして更に該核酸分子と（リンカーなしで）共有結合した少なくとも１つの（二官能性）脂質を含む。

【００４７】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ（又は本明細書で定義する任意の更なる核酸）は、ｍＲＮＡ（又は任意の更なる核酸分子）の分解を防止するために、様々な手法により同様に安定化させてもよい。当技術分野において、一般的なＲＮＡの不安定性及び（高速）分解は、ＲＮＡ由来の組成物の適用に深刻な問題を示すことが知られている。このＲＮＡの不安定性は、典型的には、ＲＮＡ分解酵素「ＲＮＡａｓｅ」（リボヌクレアーゼ）によるものであり、そのようなリボヌクレアーゼとの組合せは、時として溶液中のＲＮＡを完全に分解する。従って、細胞の細胞質におけるＲＮＡの自然分解は、非常に精密に制御されており、ＲＮａｓｅの混入は、一般的に、前記組成物を使用する前に特別な処理、特にピロ炭酸ジエチル（ＤＥＰＣ）によって除去され得る。自然分解の多くのメカニズムが、これに関連して従来技術において知られており、同様に使用され得る。例えば、末端構造は、特にｍＲＮＡにおいては典型的に極めて重要である。一例として、天然のｍＲＮＡの５’末端には、通常所謂「キャップ構造」（修飾グアノシンヌクレオチド）があり、３’末端には、典型的には最大で２００のアデノシンヌクレオチド（所謂ポリＡテイル）の配列がある。

【００４８】

別の態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、修飾されていてもよく、従って、ｍＲＮＡ、好ましくはそのコード領域のＧ／Ｃ含有量を修飾することによって安定化される。

【００４９】

本発明の特に好ましい態様において、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含有量は、特定の野生型のコード配列、即ち未修飾ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含有量と比較して修飾されており、特に増加させられている。ｍＲＮＡのコードされたアミノ酸配列は、好ましくは、特定の野生型ｍＲＮＡのコードされたアミノ酸配列と比較して修飾されていない。

【００５０】

本発明のワクチンのうちの少なくとも１つのｍＲＮＡのＧ／Ｃ含有量の修飾は、翻訳される任意のｍＲＮＡ領域の配列がそのｍＲＮＡの効率的な翻訳に重要であるという事実に基づいている。よって、組成物及び種々のヌクレオチドの配列が重要である。具体的には、増加したＧ（グアノシン）／Ｃ（シトシン）含有量を有する配列が、増加した（アデノシン）／Ｕ（ウラシル）含有量を有する配列よりも安定である。本発明によれば、コード配列又はｍＲＮＡのコドンは、それ故、翻訳されるアミノ酸配列は維持しながら、それらが増加したＧ／Ｃヌクレオチドの量を含むようにその野生型のコード配列又はｍＲＮＡと比較して変化させられる。幾つかのコドンが１つの同じアミノ酸をコードするという事実（所謂遺伝コードの縮重）に関して、安定性に最も有利なコドンを決定することができる（所謂代替コドンの使用）。

【００５１】

好ましくは、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含有量は、野生型ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃに比べて、少なくとも７％、より好ましくは少なくとも１５％、特に好ましくは少なくとも２０％増加している。特定の態様によれば、本明細書で定義するタンパク質又はペプチド又はそのフラグメント、或いはその変異体、又は野生型ｍＲＮＡ配列、又はコード配列をコードする領域における、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、より好ましくは少なくとも７０％、更により好ましくは少なくとも８０％、最も好ましくは少なくとも９０％、９５％、又は１００％の置換可能なコドンが置換され、これによって前記配列のＧ／Ｃ含有量が増加する。

【００５２】

これに関連して、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡの、特にタンパク質をコードする領域におけるＧ／Ｃ含有量を、野生型配列と比較して最大限（即ち、置換可能なコドンの１００％）に増加させることが特に好ましい。

【００５３】

本発明によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡの更に好ましい修飾は、特に核酸がｍＲＮＡであるか又はｍＲＮＡをコードするものの形態である場合には、翻訳効率は、細胞内のｔＲＮＡの出現の異なる頻度によっても決定されるという知見に基づいている。よって、所謂「希少コドン」が本発明のワクチンの少なくとも一つのｍＲＮＡにおいて増加した範囲に存在する場合、比較的「頻繁な」ｔＲＮＡをコードするコドンが存在する場合よりも、対応する修飾ｍＲＮＡは著しく乏しい程度にしか翻訳されない。

【００５４】

好ましくは、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡのコード領域は、細胞内において比較的希少なｔＲＮＡをコードする野生型配列の少なくとも１つのコドンが、細胞内において比較的頻繁であり前記比較的希少なｔＲＮＡと同じアミノ酸を担持するｔＲＮＡをコードするコドンと交換されるように、野生型のｍＲＮＡ又はコード配列の対応する領域と比較して修飾されている。この修飾によって、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡの配列は、特に核酸がｍＲＮＡであるか又はｍＲＮＡをコードするものの形態である場合には、頻繁に発生するｔＲＮＡが得られるコドンが挿入されるように修飾されている。言い換えると、本発明によれば、この修飾によって、細胞内において比較的希少なｔＲＮＡをコードする野生型配列の全てのコドンは、いずれの場合も、細胞内において比較的頻繁なｔＲＮＡをコードするコドンと交換することができ、いずれの場合も、前記比較的希少なｔＲＮＡと同じアミノ酸を担持する。

【００５５】

どのｔＲＮＡが細胞内において比較的頻繁に発生するか、及び対照的にどのｔＲＮＡが細胞内において比較的希少に発生するかは、当業者に既知である（例えば、Ａｋａｓｈｉ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｇｅｎｅｔ．Ｄｅｖ．２００１，１１（６）：６６０－６６６を参照）。特定のアミノ酸に対して最も頻繁に発生するｔＲＮＡを使用するコドン、例えば、（ヒト）細胞において最も頻繁に発生するｔＲＮＡを使用するＧｌｙコドンが特に好ましい。

【００５６】
本発明によれば、本発明のワクチンの修飾された少なくとも１つのｍＲＮＡにおける、増加した、特に最大化した配列Ｇ／Ｃ含有量を、前記ｍＲＮＡのコード領域によりコードされるアミノ酸配列を修飾することなく、「頻繁な」コドンと接続することが特に好ましい。この好ましい態様は、本発明のワクチンの、特に効率的に翻訳されて安定化された（修飾された）少なくとも１つのｍＲＮＡの提供を許容する。
【００５７】
本発明の更に好ましい態様によれば、本明細書で定義する本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ、又は本明細書で定義する任意の更なる核酸分子は、好ましくは、５’及び３’の少なくともいずれかの安定化配列を有する。５’及び３’の少なくともいずれかの非翻訳領域におけるこれらの安定化配列は、細胞質ゾル中での核酸の半減期を増加させる効果を有する。これらの安定化配列は、ウイルス、細菌及び真核生物で天然に生じる配列と１００％の配列同一性を有することができるが、部分的に又は完全に合成することもできる。例えば、ホモサピエンス又はアフリカツメガエル由来の（α－）グロビン遺伝子の非翻訳配列（ＵＴＲ）が、本発明において核酸を安定化するために使用することができる安定化配列の例として挙げられ得る。安定化配列の他の例は、（α－）グロビン、（Ｉ）型コラーゲン、１５－リポキシゲナーゼ又はチロシンヒドロキシラーゼをコードする非常に安定なＲＮＡの３’ＵＴＲに含まれる（Ｈｏｌｃｉｋ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９９７，９４：２４１０～２４１４を参照）、一般式（Ｃ／Ｕ）ＣＣＡＮ$_x$ＣＣＣ（Ｕ／Ａ）Ｐｙ$_x$ＵＣ（Ｃ／Ｕ）ＣＣ（配列番号：３８３）を有する。そのような安定化配列は、勿論、単独で、又はもう１つの安定化配列との組合せで、或いは当業者にとって既知の安定化配列との組合せでも使用することができる。
【００５８】
それにもかかわらず、本明細書で定義する本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ又は任意の更なる核酸分子を用いて、置換、付加又は削除が好ましくは行われ、特に核酸がｍＲＮＡの形態である場合には、周知の部位特異的な突然変異誘発又はオリゴヌクレオチドライゲーション法で核酸分子の製造のためのＤＮＡマトリックスを使用して行われる（例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ等，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，３ｒｄ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，２００１を参照）。このような工程において、本明細書で定義する本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡの調製のために、対応するＤＮＡ分子がインビトロで転写されてもよい。このＤＮＡマトリックスは、好ましくは、調製される前記少なくとも１つのｍＲＮＡの所望の核酸配列が後に続くインビトロ転写のための好適なプロモーター、例えばＴ７プロモーター又はＳＰ６プロモーター、及びインビトロ転写のための終結シグナルを含む。関心の少なくとも１つのｍＲＮＡのマトリックスを形成するＤＮＡ分子は、発酵性の増殖、及びその後の細菌中で複製可能なプラスミドの一部としての単離によって調製されてもよい。本発明に好適であるとして挙げられるプラスミドは、例えば、プラスミドｐＴ７Ｔｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｕ２６４０４；Ｌａｉ等，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １９９５，１２１：２３４９～２３６０）、ｐＧＥＭ（商標登録）シリーズ、例えばｐＧＥＭ（商標登録）－１（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｘ６５３００；Ｐｒｏｍｅｇａより）及びｐＳＰ６４（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｘ６５３２７）である（Ｇｒｉｆｆｉｎ及びＧｒｉｆｆｉｎ（ｅｄ．），ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００１の中の、Ｍｅｚｅｉ及びＳｔｏｒｔｓ，Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＣＲ Ｐｒｏｄｕｃｔｓも参照）。
【００５９】
本発明に係り使用される、本明細書で定義する核酸分子、例えば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ、又は本明細書で定義する任意の更なる核酸分子は、本発明の

ワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡに対して上記概説したように修飾されてもよい。

【００６０】

加えて、本発明に係り使用される、本明細書で定義する核酸分子、例えば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡ、又は本明細書で定義する任意の更なる核酸分子は、例えば、固相合成だけでなく、インビトロ転写反応等のインビトロの方法等の合成方法を含む当技術分野で既知の任意の方法を使用して調製されてもよい。

【００６１】

本発明の１つの好ましい態様によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、少なくとも１つのｍＲＮＡのトランスフェクション効率を高めるための任意の更なる賦形剤、トランスフェクション剤、又は複合体形成剤と伴うことなく、裸で投与されてもよい。

【００６２】

本発明の更に好ましい態様において、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡは、少なくとも１つのｍＲＮＡのトランスフェクション効率を高めるための任意の更なる賦形剤、トランスフェクション剤、又は複合体形成剤を伴う。トランスフェクション効率を増大させるのに好適な、これに関連した特に好ましい薬剤は、プロタミン、ヌクレオリン（ｎｕｃｌｅｏｌｉｎｅ）、スペルミン又はスペルミジンを含むカチオン性又はポリカチオン性の化合物、或いは、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、ポリアルギニン、塩基性ポリペプチド、ＨＩＶ結合ペプチド、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、ペネトラチン、ＶＰ２２由来又は類似のペプチド、ペストウイルスのＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンに富むペプチド、アルギニンに富むペプチド、リジンに富むペプチド、ＭＰＧペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、カルシトニンペプチド、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ、ｐＩｓｌ、ＦＧＦ、ラクトフェリン、トランスポータン、ブフォリン２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、又はヒストンを含む細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）等の他のカチオン性のペプチド又はタンパク質である。加えて、好ましいカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質又はペプチドは、以下の合計式を有する以下のタンパク質又はペプチドから選択されてもよい。

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

ここで、ｌ＋ｍ＋ｎ＋ｏ＋ｘ＝８～１５であり、ｌ、ｍ、ｎ又はｏは、互いに独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５から選択される任意の数であり（但し、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ及びＯｒｎがオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも５０％を表す）、Ｘａａは、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ又はＯｒｎを除くネイティブの（＝天然に存在する）又は非ネイティブのアミノ酸から選択される任意のアミノ酸であってもよく、ｘは、０、１、２、３又は４から選択される任意の数であってもよい（但し、Ｘａａの総含有量がオリゴペプチドの全アミノ酸の５０％を超えない）。

これに関連して特に好ましいカチオン性ペプチドは、例えば、Arg_7、Arg_8、Arg_9、H_3R_9、R_9H_3、$H_3R_9H_3$、ＹＳＳＲ$_9$ＳＳＹ、$(RKH)_4$、及び$Y(RKH)_2R$等である。トランスフェクション剤として使用することができる更に好ましいカチオン性又はポリカチオン性の化合物としては、例えばキトサン及びポリブレン等のカチオン性多糖類、例えばポリエチレンイミン（ＰＥＩ）等のカチオン性ポリマー、例えばＤＯＴＭＡ（［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド）、ＤＭＲＩＥ、ジＣ１４－アミジン、ＤＯＴＩＭ、ＳＡＩＮＴ、ＤＣ－Ｃｈｏｌ、ＢＧＴＣ、ＣＴＡＰ、ＤＯＰＣ、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＰＥ（ジオレイルホスファチジルエタノールアミン）、ＤＯＳＰＡ、ＤＯＤＡＢ、ＤＯＩＣ、ＤＭＥＰＣ、ＤＯＧＳ（ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン）、ＤＩＭＲＩ（Ｄジミリストオキシプロピルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロマイド）、ＤＯＴＡＰ（ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロパン、ＤＣ－６－１４（Ｏ，Ｏ－

ジテトラデカノイル－Ｎ－（α－トリメチルアンモニオアセチル）ジエタノールアミンクロリド）、ＣＬＩＰ１（ＲＡＣ－［（２，３－ジオクタデシルオキシプロピル）（２－ヒドロキシエチル）］－ジメチルアンモニウムクロリド）、ＣＬＩＰ６（ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピル－オキシメチルオキシ）エチル］トリメチルアンモニウム）、ＣＬＩＰ９（ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピル－オキシスクシニルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム及びオリゴフェクタミン等のカチオン性脂質、或いは、例えば、β－アミノ酸ポリマー又は逆向きポリアミド等の修飾ポリアミノ酸、ＰＶＰ（ポリ（Ｎ－エチル－４－ビニルピリジニウムブロミド））等の修飾ポリエチレン、ｐＤＭＡＥＭＡ（ポリ（ジメチルアミノエチルメチルアクリレート））等の修飾アクリレート、ｐＡＭＡＭ（ポリ（アミドアミン））等の修飾アミドアミン、ジアミン末端修飾１，４－ブタンジオールジアクリレート－ｃｏ－５－アミノ－１－ペンタノールポリマー等の修飾ポリβ－アミノエステル（ＰＢＡＥ）、ポリプロピルアミンデンドリマー又はｐＡＭＡＭ系デンドリマー等のデンドリマー、ＰＥＩ（ポリ（エチレンイミン））及びポリ（プロピレンイミン）等のポリイミン、ポリアリルアミン、シクロデキストリン系ポリマー、デキストラン系ポリマー及びキトサン等の糖骨格系ポリマー、ＰＭＯＸＡ－ＰＤＭＳ共重合体等のシラン骨格系ポリマー、１以上のカチオン性ブロック（例えば、上述のカチオン性ポリマーから選択される）の組合せからなるブロックポリマー、及び１以上の親水性ブロック又は疎水性ブロック（例えば、ポリエチレングリコール）の組合せからなるブロックポリマー等のカチオン性又はポリカチオン性のポリマー等が挙げられ得る。

【００６３】

少なくとも１つの抗原をコードする本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡはまた、ジスルフィド架橋したカチオン性成分によって形成されたポリマー担体と複合体を形成してもよい。「カチオン性成分」との用語は、典型的には、約１～９、好ましくは９以下の、８以下、７以下のｐＨ値、最も好ましくは例えば７．３～７．４の生理学的ｐＨ値の正電荷を有する荷電分子（カチオン）を指す。従って、本発明に係るカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーは、生理学的条件下、好ましくは特にインビボの細胞の生理食塩条件下で正電荷を有する。「カチオン性」の定義は、「ポリカチオン性」成分にも言及され得る。

【００６４】

これに関連して、ジスルフィド架橋によって本発明のワクチンのポリマー担体の基礎を形成するカチオン性成分は、典型的には、この目的のための任意の好適なカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、本発明に係り定義する核酸を複合体化可能であり、これによって好ましくは核酸を凝縮させる特定の任意のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーから選択される。カチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーは、好ましくは直鎖状分子であるが、分岐状のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーを使用してもよい。

【００６５】

本発明の少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得る、ポリマー担体の各々のカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマーは、少なくとも１つの－ＳＨ部分、最も好ましくは少なくとも１つのシステイン残基、又は本明細書で言及するポリマー担体のカチオン性成分としての少なくとも１つの更なるカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマーとの縮合によってジスルフィド結合を形成可能な－ＳＨ部分を提示する任意の更なる化学基を含む。

【００６６】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために用いられ得る、各々のカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマー、或いは任意の他のポリマー担体の成分は、好ましくはその隣接する成分（カチオン性のタンパク質、ペプチド、ポリマー又は他の成分）にジスルフィド架橋を介して連結される。好ましくは、

ジスルフィド架橋は、少なくとも１つのカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマーと、少なくとも１つの更なるカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマー、或いはポリマー担体の他の成分との間の（可逆の）ジスルフィド結合（－Ｓ－Ｓ－）である。ジスルフィド架橋は、典型的には、特にカチオン性成分のポリマー担体の成分の－ＳＨ部分の縮合によって形成される。そのような－ＳＨ部分は、ジスルフィド架橋をする前のカチオン性又はポリカチオン性のタンパク質、ペプチド又はポリマー、或いは任意の他のポリマー担体の成分の構造の一部であってもよく、又はジスルフィド架橋の前に以下に定義する修飾によって追加されてもよい。これに関連して、ジスルフィド結合を提供するために必要なポリマー担体の１つの成分に隣接する硫黄は、成分そのものによって、例えば本明細書で定義する－ＳＨ部分によって提供されてもよく、又は成分を修飾して－ＳＨ部分を提示することによって提供されてもよい。これらの－ＳＨ基は、典型的には、例えば、システイン、又は－ＳＨ部分を担持する成分の任意の更なる（修飾された）アミノ酸を介して各々の成分によって提供される。カチオン性成分又はポリマー担体の任意の更なる成分がペプチド又はタンパク質である場合には、－ＳＨ部分は、少なくとも１つのシステイン残基によって提供されることが好ましい。或いは、各々のポリマー担体の成分が少なくとも１つのそのような－ＳＨ部分を担持するように、ポリマー担体の成分が、好ましくは－ＳＨ部分を担持する化合物との化学反応を介して－ＳＨ部分によって修飾されていてもよい。そのような－ＳＨ部分を担持する化合物は、例えば、（追加の）システイン、又は任意の更なる（修飾）アミノ酸又は－ＳＨ部分を担持するポリマー担体の成分の化合物であってもよい。そのような化合物はまた、本明細書で定義する成分に－ＳＨ部分を導入することを許容する任意の非アミノ化合物又は部分であってもよい。そのような非アミノ化合物は、例えば、３－チオプロピオン酸又は２－イミノチオラン（トラウト試薬）の結合により、アミド生成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）により、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β－不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、アルケン／アルキンメタセシス（例えば、アルケン又はアルキン）、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はS_n型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分による化合物の化学反応又は結合を介して、本発明に係るポリマー担体の成分に連結されていてもよい。場合によっては、－ＳＨ部分は、成分への化学結合の間は保護基によって覆われていてもよい。そのような保護基は、当技術分野において既知であり、化学的結合の後に除去されてもよい。いずれの場合も、例えば、システイン、又は任意の更なる（修飾された）アミノ酸又は化合物の－ＳＨ部分は、ポリマー担体の成分の任意の位置において末端又は内部に存在していてもよい。本明細書で定義するように、ポリマー担体の各々の成分は、典型的には、少なくとも１つの－ＳＨ基を提示するが、２つ、３つ、４つ、５つ、又はそれ以上の－ＳＨ部分を含んでいてもよい。カチオン性成分の結合に加え、－ＳＨ部分は、本明細書で定義する本発明のワクチンのポリマー担体の更なる成分、特にアミノ酸成分、例えば、抗原エピトープ、抗原、抗体、細胞透過性ペプチド（例えば、ＴＡＴ）、及びリガンド等を連結するのに使用されてもよい。

【００６７】

上記で定義するように、本発明のワクチンの複合少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するのに使用され得るポリマー担体は、ジスルフィド架橋したカチオン性（又はポリカチオン性）成分により形成されてもよい。

【００６８】

１つの第１の代替例によれば、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体の少なくとも１つのカチオン性（又はポリカチオン性）成分は、カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質から選択され得る。そのようなカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、好ましくは

、約３～１００のアミノ酸長、好ましくは約３～５０のアミノ酸長、より好ましくは約３～２５、例えば、約３～１０、５～１５、１０～２０、又は１５～２５のアミノ酸長である。代替的に又は付加的に、そのようなカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、約０．５ｋＤａ～約１００ｋＤａ、好ましくは約１０ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更により好ましくは約１０ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を含む、約０．０１ｋＤａ～１００ｋＤａの分子量を提示してもよい。

【００６９】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体のカチオン性成分が、カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質を含む特定の場合には、ポリマー担体が完全にカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質からなる場合は、カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質、或いは全てのポリマー担体のカチオン特性は、そのカチオン性アミノ酸の含有量により決定され得る。好ましくは、カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質、及びポリマー担体の少なくともいずれか中のカチオン性アミノ酸の含有量は、少なくとも１０％、２０％又は３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％又は７０％であるが、少なくとも８０％、９０％、或いは更に９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％もまた好ましく、最も好ましくは、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％であり、又は、約１０％～９０％の範囲であってもよく、より好ましくは約１５％～７５％の範囲、更により好ましくは２０％～５０％の範囲、例えば、２０％、３０％、４０％又は５０％、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲である（但し、カチオン性又はカチオン性のペプチド又はタンパク質中、或いは全てのポリマー担体中の、全アミノ酸、例えばカチオン性アミノ酸、親油性アミノ酸、親水性アミノ酸、芳香族性アミノ酸、及び更なるアミノ酸の含有量は、ポリマー担体がカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質である場合には、１００％とする）。

【００７０】

好ましくは、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むか、又は少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むように追加修飾された、ポリマー担体のそのようなカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、これらに限定はされないが、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン又はスペルミジン、オリゴ－又はポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、塩基性ポリペプチド、オリゴ又はポリアルギニン等のカチオン性のペプチド又はタンパク質、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）、トランスポータン又はＭＰＧペプチド等のキメラＣＰＰ、ＨＩＶ結合ペプチド、Ｔａｔ、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、例えばペネトラチン、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ及びｐＩｓｌ等のペネトラチンファミリーのメンバー、並びに、例えばブフォリン２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ＭＡＰ、ＰｐＴＧ２０、ロリゴマー、ＦＧＦ、ラクトフェリン、ヒストン、ＶＰ２２由来又は類似のペプチド、ペストウイルスのＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンに富むペプチド、アルギニンに富むペプチド、リジンに富むペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、及びカルシトニンペプチド等の抗菌剤由来のＣＰＰから選択される。

【００７１】

代替的に又は付加的に、少なくとも１つの－ＳＨ基を含むか、又は少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むように追加修飾された、ポリマー担体のそのようなカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、これらに限定はされないが、以下の合計式（Ｉ）を有する以下のカチオン性ペプチドから選択される。

【００７２】

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

【００７３】
ここで、ｌ＋ｍ＋ｎ＋ｏ＋ｘ＝３～１００であり、ｌ、ｍ、ｎ又はｏは、互いに独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０、８１～９０及び９１～１００から選択される任意の数であり（但し、Ａｒｇ（アルギニン）、Ｌｙｓ（リジン）、Ｈｉｓ（ヒスチジン）及びＯｒｎ（オルニチン）の総含有量がオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも１０％を占める）、Ｘａａは、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ又はＯｒｎを除くネイティブの（天然の）又は非ネイティブのアミノ酸から選択され、ｘは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０及び８１～９０から選択される任意の数である（但し、Ｘａａの総含有量がオリゴペプチドの全アミノ酸の９０％を超えない）。Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ｏｒｎ　及びＸａａのいずれのアミノ酸がペプチドのどの場所に配置されてもよい。これに関連して、７アミノ酸～３０アミノ酸の範囲のカチオン性のペプチド又はタンパク質が特に好ましい。この式の更に好ましいペプチドは、例えば、Arg_7、Arg_8、Arg_9、Arg_{12}、His_3Arg_9、Arg_9His_3、$His_3Arg_9His_3$、$His_6Arg_9His_6$、$His_3Arg_4His_3$、$His_6Arg_4His_6$、$TyrSer_2Arg_9Ser_2Tyr$、$(ArgLysHis)_4$及び$Tyr(ArgLysHis)_2Arg$等のオリゴアルギニンである。

【００７４】
特定の好ましい実施形態によれば、上記の実験的合計式（Ｉ）を有するポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、これらに限定はされないが、以下の式の下位群の少なくとも１つを含む。

【００７５】
Arg_7、Arg_8、Arg_9、Arg_{10}、Arg_{11}、Arg_{12}、Arg_{13}、Arg_{14}、Arg_{15-30}、Lys_7、Lys_8、Lys_9、Lys_{10}、Lys_{11}、Lys_{12}、Lys_{13}、Lys_{14}、Lys_{15-30}、His_7、His_8、His_9、His_{10}、His_{11}、His_{12}、His_{13}、His_{14}、His_{15-30}、Orn_7、Orn_8、Orn_9、Orn_{10}、Orn_{11}、Orn_{12}、Orn_{13}、Orn_{14}、Orn_{15-30}

【００７６】
更なる特に好ましい実施形態では、上記の実験的合計式（Ｉ）を有し、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むか、又は少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むように追加修飾された、ポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、これらに限定はされないが、以下の式の下位群の少なくとも１つを含む。以下の式は（実験式（Ｉ）と同様に）、何らのアミノ酸順序を規定していないが、各々のペプチドの成分としてのアミノ酸（の数）を排他的に規定することによって、実験式を反映するように意図されている。従って、一例として、実験式$Arg_{(7-29)}Lys_1$は、この式に該当するペプチドが７～１９のアルギニン残基、及び１つのＬｙｓ残基を如何なる順序あれ含むことを意味することを意図している。ペプチドが７つＡｒｇ残基と１つのＬｙｓ残基とを含む場合は、７つのＡｒｇ残基と１つのＬｙｓ残基とを有する全て変異型が包含される。Ｌｙｓ残基はそれ故、例えば７つのＡｒｇ及び１つのＬｙｓ残基からなる８アミノ酸長の配列のどこにでも配置することができる。下位群は、好ましくは以下を含む。

【００７７】
$Arg_{(4-29)}Lys_1$、$Arg_{(4-29)}His_1$、$Arg_{(4-29}Orn_1$、$Lys_{(4-29)}His_1$、$Lys_{(4-29)}Orn_1$、$His_{(4-29)}Orn_1$、$Arg_{(3-28)}Lys_2$、$Arg_{(3-28)}His_2$、$Arg_{(3-28)}Orn_2$、$Lys_{(3-28)}His_2$、$Lys_{(3-28)}Orn_2$、$His_{(3-28)}Orn_2$、$Arg_{(2-27)}Lys_3$、$Arg_{(2-27)}His_3$、$Arg_{(2-27)}Orn_3$、$Lys_{(2-27)}His_3$、$Lys_{(2-27)}Orn_3$、His

$(2-27)Orn_3$、$Arg_{(1-26)}Lys_4$、$Arg_{(1-26)}His_4$、$Arg_{(1-26)}Orn_4$、$Lys_{(1-26)}His_4$、$Lys_{(1-26)}Orn_4$、$His_{(1-26)}Orn_4$、

【００７８】

$Arg_{(3-28)}Lys_1His_1$、$Arg_{(3-28)}Lys_1Orn_1$、$Arg_{(3-28)}His_1Orn_1$、$Arg_1Lys_{(3-28)}His_1$、$Arg_1Lys_{(3-28)}Orn_1$、$Lys_{(3-28)}His_1Orn_1$、$Arg_1Lys_1His_{(3-28)}$、$Arg_1His_{(3-28)}Orn_1$、$Lys_1His_{(3-28)}Orn_1$、

【００７９】

$Arg_{(2-27)}Lys_2His_1$、$Arg_{(2-27)}Lys_1His_2$、$Arg_{(2-27)}Lys_2Orn_1$、$Arg_{(2-27)}Lys_1Orn_2$、$Arg_{(2-27)}His_2Orn_1$、$Arg_{(2-27)}His_1Orn_2$、$Arg_2Lys_{(2-27)}His_1$、$Arg_1Lys_{(2-27)}His_2$、$Arg_2Lys_{(2-27)}Orn_1$、$Arg_1Lys_{(2-27)}Orn_2$、$Lys_{(2-27)}His_2Orn_1$、$Lys_{(2-27)}His_1Orn_2$、$Arg_2Lys_1His_{(2-27)}$、$Arg_1Lys_2His_{(2-27)}$、$Arg_2His_{(2-27)}Orn_1$、$Arg_1His_{(2-27)}Orn_2$、$Lys_2His_{(2-27)}Orn_1$、$Lys_1His_{(2-27)}Orn_2$、

【００８０】

$Arg_{(1-26)}Lys_3His_1$、$Arg_{(1-26)}Lys_2His_2$、$Arg_{(1-26)}Lys_1His_3$、$Arg_{(1-26)}Lys_3Orn_1$、$Arg_{(1-26)}Lys_2Orn_2$、$Arg_{(1-26)}Lys_1Orn_3$、$Arg_{(1-26)}His_3Orn_1$、$Arg_{(1-26)}His_2Orn_2$、$Arg_{(1-26)}His_1Orn_3$、$Arg_3Lys_{(1-26)}His_1$、$Arg_2Lys_{(1-26)}His_2$、$Arg_1Lys_{(1-26)}His_3$、$Arg_3Lys_{(1-26)}Orn_1$、$Arg_2Lys_{(1-26)}Orn_2$、$Arg_1Lys_{(1-26)}Orn_3$、$Lys_{(1-26)}His_3Orn_1$、$Lys_{(1-26)}His_2Orn_2$、$Lys_{(1-26)}His_1Orn_3$、$Arg_3Lys_1His_{(1-26)}$、$Arg_2Lys_2His_{(1-26)}$、$Arg_1Lys_3His_{(1-26)}$、$Arg_3His_{(1-26)}Orn_1$、$Arg_2His_{(1-26)}Orn_2$、$Arg_1His_{(1-26)}Orn_3$、$Lys_3His_{(1-26)}Orn_1$、$Lys_2His_{(1-26)}Orn_2$、$Lys_1His_{(1-26)}Orn_3$、

【００８１】

$Arg_{(2-27)}Lys_1His_1Orn_1$、$Arg_1Lys_{(2-27)}His_1Orn_1$、$Arg_1Lys_1His_{(2-27)}Orn_1$、$Arg_1Lys_1His_1Orn_{(2-27)}$、

【００８２】

$Arg_{(1-26)}Lys_2His_1Orn_1$、$Arg_{(1-26)}Lys_1His_2Orn_1$、$Arg_{(1-26)}Lys_1His_1Orn_2$、$Arg_2Lys_{(1-26)}His_1Orn_1$、$Arg_1Lys_{(1-26)}His_2Orn_1$、$Arg_1Lys_{(1-26)}His_1Orn_2$、$Arg_2Lys_1His_{(1-26)}Orn_1$、$Arg_1Lys_2His_{(1-26)}Orn_1$、$Arg_1Lys_1His_{(1-26)}Orn_2$、$Arg_2Lys_1His_1Orn_{(1-26)}$、$Arg_1Lys_2His_1Orn_{(1-26)}$、$Arg_1Lys_1His_2Orn_{(1-26)}$

【００８３】

更なる特定の好ましい実施形態では、上記の実験的合計式（Ｉ）を有し、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むか、又は少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むように追加修飾された、ポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、これらに限定はされないが、一般式Arg_7（R_7とも称する）、Arg_9（R_9とも称する）、

及びArg$_{12}$（R$_{12}$とも称する）からなる下位群から選択される。

【００８４】

１つの更なる特定の好ましい実施形態では、ポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、上記の式｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$｝（式（Ｉ））に従って定義され、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むか、又は少なくとも１つの－ＳＨ部分を含むように追加修飾されている場合には、これらに限定はされないが、次の下位式（Ｉａ）から選択される。

【００８５】

｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ’）$_{x}$（Ｃｙｓ）$_{y}$｝　式（Ｉａ）

【００８６】

ここで、（Ａｒｇ）$_{l}$、（Ｌｙｓ）$_{m}$、（Ｈｉｓ）$_{n}$、（Ｏｒｎ）$_{o}$及びｘは、本明細書に定義するものであり、Ｘａａ’は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ｏｒｎ又はＣｙｓを除くネイティブの（天然の）又は非ネイティブのアミノ酸から選択され、ｙは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１～３０、３１～４０、４１～５０、５１～６０、６１～７０、７１～８０及び８１～９０から選択される任意の数である（但し、Ａｒｇ（アルギニン）、Ｌｙｓ（リジン）、Ｈｉｓ（ヒスチジン）及びＯｒｎ（オルニチン）の総含有量がオリゴペプチドの全アミノ酸の少なくとも１０％を占める）。

【００８７】

この実施形態は、例えば上記の実験式（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$（式（Ｉ））に従って定義する場合に、ポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質が、カチオン性成分としてのカチオン性又はポリカチオン性のペプチドがポリマー担体の他の成分とジスルフィド結合を形成可能な少なくとも１つのシステインを担持するように、上記の意味における－ＳＨ部分として、少なくとも１つのシステインを含むか、又は少なくとも１つのシステインで修飾されていることを特徴とする状況に適用され得る。

【００８８】

別の特定の好ましい実施形態では、ポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質は、上記の式｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$｝（式（Ｉ））に従って定義する場合には、これらに限定はされないが、次の下位式（Ｉｂ）から選択される。

【００８９】

Ｃｙｓ^{1}｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$｝Ｃｙｓ^{2}　式（Ｉｂ）

【００９０】

ここで、実験式｛（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$｝（式（Ｉ））は、本明細書で定義するものであり、（半経験的な実験）式（Ｉ）に従ったアミノ酸配列の中核部を形成し、Ｃｙｓ^{1}及びＣｙｓ^{2}は、（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$の近位又は末端にあるシステインである。例示的な実施例は、２つのＣｙｓが隣接して配置された上記のいずれかの配列、及び以下の配列を含むことができる。

【００９１】

ＣｙｓＡｒｇ$_{7}$Ｃｙｓ　Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ　（配列番号：１）

ＣｙｓＡｒｇ$_{8}$Ｃｙｓ　Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ　（配列番号：２）

ＣｙｓＡｒｇ$_{9}$Ｃｙｓ：　Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ　（配列番号：３）

ＣｙｓＡｒｇ$_{10}$Ｃｙｓ　Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－

Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：４）
ＣｙｓＡｒｇ$_{11}$Ｃｙｓ Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：５）
ＣｙｓＡｒｇ$_{12}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：６）
ＣｙｓＡｒｇ$_{13}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：７）
ＣｙｓＡｒｇ$_{14}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：８）
ＣｙｓＡｒｇ$_{15}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：９）
ＣｙｓＡｒｇ$_{16}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：１０）
ＣｙｓＡｒｇ$_{17}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：１１）
ＣｙｓＡｒｇ$_{18}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：１２）
ＣｙｓＡｒｇ$_{19}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ （配列番号：１３）
ＣｙｓＡｒｇ$_{20}$Ｃｙｓ： Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ａｒｇ Ｃｙｓ （配列番号：１４）

【００９２】

この実施形態は、例えば上記の実験式（Ａｒｇ）$_{l}$；（Ｌｙｓ）$_{m}$；（Ｈｉｓ）$_{n}$；（Ｏｒｎ）$_{o}$；（Ｘａａ）$_{x}$（式（Ｉ））に従って定義する場合に、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質が、本発明のポリマー担体のカチオン性又はポリカチオン性のペプチドがポリマー担体の他の成分とジスルフィド結合を形成可能な少なくとも２つの（末端の）システインを担持するように、上記の意味における－ＳＨ部分としての少なくとも２つのシステインで修飾されていることを特徴とする状況に適用され得る。

【００９３】

第２の代替例によれば、ポリマー担体の少なくとも１つのカチオン性（又はポリカチオン性）成分は、例えば、これに関連して好適な任意の（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポリマーから選択され得る（但し、この（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポリマーは、カチオン性又はポリカチオン性のポリマーと本明細書に定義するポリマー担体の他の成分とのジスルフィド結合を提供する、少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示するか、又はそれを提示するように修飾されている）。従って、同様に本明細書で定義するように、ポリマー担体は、同一又は異なるカチオン性又はポリカチオン性のポリマーを含んでいてもよい。

【００９４】

ポリマー担体のカチオン性成分が（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポリマーを含む特定の場合には、（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポ

リマーのカチオン特性は、カチオン性ポリマーの成分の全体の電荷と比較した場合のカチオン性の電荷量により決定され得る。好ましくは、（生理学的）ｐＨでのカチオン性ポリマーにおけるカチオン性の電荷量は、少なくとも１０％、２０％又は３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％又は７０％であるが、少なくとも８０％、９０％、或いは更に９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％もまた好ましく、最も好ましくは、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％であり、又は、約１０％～９０％の範囲であってもよく、より好ましくは約３０％～１００％の範囲、更に好ましくは５０％～１００％の範囲、例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲である（但し、全ての電荷量、例えば、全体のカチオン性ポリマーにおける本明細書で定義する（生理学的）ｐＨでの正及び負の電荷を１００％とする）。

【００９５】

好ましくは、ポリマー担体の（非ペプチド性）カチオン性成分は、典型的には０．１ｋＤａ又は０．５ｋＤａの分子量、好ましくは約１ｋＤａ～約７５ｋＤａ、より好ましくは約５ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更により好ましくは約５ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量、又は、約１０ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更により好ましくは約１０ｋＤａ～約０ｋＤａの分子量を示すカチオン性又はポリカチオン性のポリマーを表す。加えて、（非ペプチド性）のカチオン性又はポリカチオン性のポリマーは、典型的には、本明細書に定義するポリマー担体の他のカチオン性成分又は他の成分との縮合によってジスルフィド結合を形成可能な少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示する。

【００９６】

上記に関連して、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体の（非ペプチド性の）カチオン性成分は、アクリレート、ｐＤＭＡＥＭＡ（ポリ（ジメチルアミノエチルメチルアクリレート））等の修飾アクリレート、キトサン、アジリジン、又は２－エチル－２－オキサゾリン（オリゴエチレンイミン又は修飾オリゴエチレンイミンを形成する）、ビスアクリレートとオリゴβアミノエステル又はポリアミドアミンを形成するアミンとの反応により得られるポリマー、或いは、ポリエステル及びポリカーボネート等の他のポリマーから選択され得る。これらの（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポリマーの各分子は、典型的には、少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示してもよく、ここで、これらの少なくとも－ＳＨは、例えば、イミノチオラン、３－チオプロピオン酸、或いは、システイン又は任意の更なる（修飾）アミノ酸等の－ＳＨ部分含有アミノ酸の導入等の化学修飾によって、前記（非ペプチド性の）カチオン性又はポリカチオン性のポリマーに導入されてもよい。そのような－ＳＨ部分は、好ましくは上記で既に定義したものである。

【００９７】

ポリマー担体に関連して、ジスルフィド架橋により本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体の基礎を形成するカチオン性成分は、互いに同一であっても異なっていてもよい。本発明のポリマー担体が、カチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーと、任意に、本明細書に記載するようにジスルフィド結合によって架橋された本明細書で定義するような更なる成分との混合物を含むことも特に好ましい。

【００９８】

これに関連して、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得る本発明のポリマー担体は、異なる（短い）カチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、或いは他の成分の所望の特性を組み合わせることを許容する。ポリマー担体は、例えば、アジュバント治療のための核酸の効率的なトランスフェクションの目的のため、遺伝子ノックダウンのための遺伝子治療の目的のため、又は他の方法のために、特にインビトロにおける異なる細胞株への核酸の効率的なトランスフェクションのみならず、特にインビボにおけるトランスフェクションを示すために、活性

を失うことなく、核酸を効率的に凝縮することを許容する。ポリマー担体は、更に細胞への毒性がなく、その核酸カーゴ（ｃａｒｇｏ）の効率的な放出を提供し、凍結乾燥の間安定であり、免疫刺激剤又はアジュバントとして適用可能である。これに関連して、本発明のポリマー担体の成分は、誘導されたサイトカインパターンを決定することができるような方法で変化させることができる。

【００９９】

具体的には、ジスルフィド結合したカチオン性成分によって形成されたポリマー担体は、例えば、ポリマー担体に、同一又は異なるカチオン性のペプチド又はポリマーをカチオン性成分として導入し、及び任意に他の成分を追加することによって、そのペプチド又はポリマー含有量を大幅に変化させ、これによってその生物物理学的／生化学的特性、特に、ポリマー担体のカチオン特性を、極めて簡単かつ迅速に調節することを許容する。非常に小さい非毒性のモノマー単位からなるにもかかわらず、ポリマー担体は、核酸カーゴ及び複合体の安定性として、ｍＲＮＡの強い縮合を提供する長いカチオン性結合配列を形成する。細胞質ゾルの還元条件下（例えば細胞質ＧＳＨ）では、複合体は、急速にその（カチオン性）成分へと分解され、これは更に分解される（例えばオリゴペプチド）。これは、細胞質ゾル中の核酸カーゴの熟議を支持する。より高分子のオリゴペプチド又はポリマー、例えば高分子ポリアルギニンで知られているように、細胞質ゾルにおける小さなオリゴペプチド又はポリマーへの分解に起因する毒性は観察されない。

【０１００】

従って、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体は、任意に本明細書で定義する更なる成分とともに、上記のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又は（非ペプチド性の）ポリマーから選択される異なる（短い）カチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマーを含んでいてもよい。

【０１０１】

加えて、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体、より好ましくは、ジスルフィド架橋を介してポリマー担体の基礎を形成する少なくとも１つの異なる（短い）カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又は（非ペプチド性の）ポリマーは、好ましくは、ジスルフィド架橋の前に少なくとも１つの更なる成分によって修飾されていてもよい。或いは、そのようなポリマー担体は、少なくとも１つの更なる成分によって修飾されていてもよい。それはまた、典型的には、ジスルフィド架橋を介して上記で定義した他の（短い）カチオン性又はポリカチオン性のペプチドとともにポリマー担体のジスルフィドを形成する、少なくとも１つの更なる成分を任意的に含んでいてもよい。

【０１０２】

上記で定義するカチオン性又はポリカチオン性のペプチド或いは（非ペプチド性の）ポリマーの修飾を許容するために、ポリマー担体の各成分はまた、（好ましくは既にジスルフィド架橋の前に）少なくとも１つの更なる官能基を含んでいてもよく、これは本明細書で定義するような更なる成分の連結を許容する。そのような官能基は、例えば、アミド生成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）により、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β－不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、アルケン／アルキンメタセシス（例えば、アルケン又はアルキン）、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はＳ$_n$型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分により、例えば本明細書で定義する官能基等の更なる成分の連結を許容する官能基から選択され得る。

【０１０３】

特に好ましい実施形態では、ポリマー担体に含まれ得る、及び本発明のワクチンの少な

くとも１つのワクチンを複合体化するために使用され得るか又は異なる（短い）カチオン性又はポリカチオン性のペプチド又は（非ペプチド性の）ポリマーを修飾するために使用され得る、ポリマー担体の基礎又は本明細書で定義するポリマー担体の生物物理学的／生化学的特性を形成する更なる成分は、アミノ酸成分（ＡＡ）である。本発明によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、好ましくは、約１～１００の範囲、好ましくは約１～５０の範囲、より好ましくは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５～２０を含む数から選択される数のアミノ酸を含むか、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲から選択され得る。これに関連して、アミノ酸成分（ＡＡ）のアミノ酸は、互いに独立して選択することができる。例えば、ポリマー担体中に２つ以上の（ＡＡ）成分が存在する場合、それらは互いに同一であってもよく、又は互いに異なっていてもよい。

【０１０４】

アミノ酸成分（ＡＡ）は、ジスルフィド結合を介してこの成分（ＡＡ）を本明細書で定義するポリマー担体に導入することを許容する、－ＳＨ含有部分を含んでいてもよく、又は－ＳＨ含有部分が（例えば、末端に）隣接して配置されていてもよい。－ＳＨ含有部分がシステインを表す場合には、アミノ酸成分（ＡＡ）はまた、－Ｃｙｓ－（ＡＡ）－Ｃｙｓ－として解されてもよく、ここで、Ｃｙｓはシステインを表し、ジスルフィド結合のために必要な－ＳＨ部分を提供する。－ＳＨ含有部分はまた、上記のようなカチオン性成分又はいずれかのその成分のためのいずれかの修飾又は反応を使用して、アミノ酸成分（ＡＡ）に導入してもよい。

【０１０５】

更に、例えば、アミノ酸成分（ＡＡ）が２つの更なる成分の間のリンカーとして（例えば、２つのカチオン性ポリマーのリンカーとして）使用される場合には、アミノ酸成分（ＡＡ）は、ジスルフィド結合を介して２つの官能基を結合することを許容するために、例えば、式ＨＳ－（ＡＡ）－ＳＨで表される形態で２つの－ＳＨ基（又はそれ以上）によって提供されてもよい。この場合、１つの－ＳＨ部分は、好ましくは最初の工程において当技術分野で既知の保護基を用いて保護され、式ＨＳ－（ＡＡ）－Ｓ－保護基のアミノ酸成分（ＡＡ）を導く。次いで、アミノ酸成分（ＡＡ）は、保護されていない－ＳＨ部分を介して第１のジスルフィド結合を形成するために、ポリマー担体の更なる成分に結合されてもよい。保護された－ＳＨ部分が、次いで、典型的に脱保護され、ポリマー担体の更なる成分の更なる遊離－ＳＨ部分に結合されて第２のジスルフィド結合を形成する。

【０１０６】

或いは、アミノ酸成分（ＡＡ）は、ポリマー担体の他の成分について既に上述した他の官能基に備えられていてもよく、これは、ポリマー担体の任意の成分へのアミノ酸成分（ＡＡ）の結合を許容する。

【０１０７】

よって、本発明によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、ジスルフィド結合を用いて又は用いずに本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体の更なる成分に結合されてもよい。ジスルフィド結合を用いることのない結合は、上記のいずれかの反応によって、好ましくはアミノ酸成分（ＡＡ）を本明細書で定義するアミド化学を使用してポリマー担体の他の成分へと結合することによって行われてもよい。要望又は必要に応じて、アミノ酸成分（ＡＡ）の他方の末端、例えばＮ末端又はＣ末端は、他の成分、例えばリガンドＬを連結するために使用されてもよい。この目的のために、アミノ酸成分（ＡＡ）の他の末端は、好ましくは、例えばクリック化学を介して他の成分を付加するために使用され得る例えばアルキン種（上記参照）等の更なる官能基を含むか又はそれを含むように修飾されている。リガンドが酸に不安定な結合を介して結合されている場合、該結合は好ましくはエンドソーム内で切断され、ポリマー担体がその表面にアミノ酸成分（ＡＡ）を提示する。

【０１０８】

アミノ酸成分（ＡＡ）は、例えば、全てが好ましくは本明細書で定義するカチオン性成

分の間のリンカーとして、例えば、１つのカチオン性ペプチドと更なるカチオン性ペプチドとの間のリンカーとして、１つのカチオン性ポリマーと更なるカチオン性ポリマーとの間のリンカーとして、上記で定義する本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体の更なる成分として存在してもよく、又は、例えば、アミノ酸成分（ＡＡ）をポリマー担体又はその成分に例えば側鎖やＳＨ部分を介して、又は本明細書で定義する更なる部分を介して結合することによる、ポリマー担体の追加の成分として存在してもよく、ここで、アミノ酸成分（ＡＡ）は、好ましくはそれに応じて修飾されている。

【０１０９】

更なる特に好ましい代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、ポリマー担体、特に上記で定義するポリマー担体中のカチオン性成分の含有量を修飾するために使用されてもよい。

【０１１０】

これに関連して、好ましくは、ポリマー担体中のカチオン性成分の含有量は、少なくとも１０％、２０％又は３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％又は７０％であるが、少なくとも８０％、９０％、或いは更に９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％もまた好ましく、最も好ましくは、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％であり、又は、約３０％～１００％の範囲であってもよく、より好ましくは約５０％～１００％の範囲、更により好ましくは７０％～１００％の範囲、例えば、７０％、８０％、９０％又は１００％、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲である（但し、全アミノ酸の含有量を１００％とする）。

【０１１１】

本発明に関連して、アミノ酸成分（ＡＡ）は、次の選択肢から選択され得る。

【０１１２】

第１の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）であってもよい。芳香族アミノ酸、又はアミノ酸の芳香族酸成分（ＡＡ）としての配列の、本発明のポリマー担体への組込みは、ポリマー担体分子のカチオン性帯電配列によるそのリン酸骨格への結合とは対照的に、芳香族アミノ酸の核酸カーゴの塩基との相互作用による、ポリマー担体の核酸への異なる（第２の）結合を可能にする。この相互作用は、例えば、インターカレーションにより、又は副溝（ｍｉｎｏｒ　ｇｒｏｏｖｅ）結合又は主溝（ｍａｊｏｒ　ｇｒｏｏｖｅ）結合により生じ得る。この種の相互作用は、インビボの細胞外マトリックスにおいて主に見られるアニオン性複合体化パートナー（例えば、ヘパリン、ヒアルロン酸）によって脱圧密化する傾向はなく、また塩の影響も受けにくい。

【０１１３】

この目的のために、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）中のアミノ酸は、例えばＴｒｐ、Ｔｙｒ、又はＰｈｅから選択される同一又は異なる芳香族アミノ酸から選択され得る。或いは、アミノ酸（又は全芳香族アミノ酸成分（ＡＡ））は、以下のペプチドの組合せＴｒｐ－Ｔｙｒ、Ｔｙｒ－Ｔｒｐ、Ｔｒｐ－Ｔｒｐ、Ｔｙｒ－Ｔｙｒ、Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ、Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ、Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ、Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ、Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ、Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ、Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ、Ｐｈｅ－Ｔｙｒ、Ｔｙｒ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ、Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ、Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ、Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｔｒｐ、Ｔｒｐ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｐｈｅ、Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ、Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ、Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ、Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ、又はＴｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ等（配列番号：１５～４２）から選択され得る。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１１４】
加えて、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）は、－ＳＨ含有部分を含んでもよく、又は－ＳＨ含有部分が隣接して配置されてもよく、これが、ジスルフィド結合を介して、この成分を上記で定義するポリマー担体の更なる部分、例えばリンカーとして導入することを許容する。そのような－ＳＨ含有部分は、本明細書で定義する１つの成分を本明細書で定義する更なる成分に連結するのに好適な、本明細書で定義する任意の部分であってもよい。一例として、そのような－ＳＨ含有部分は、システインであってもよい。そして、例えば、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）は、例えばペプチドの組合せＣｙｓ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、又はＣｙｓ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ等から選択され得る。上記の各Ｃｙｓはまた、本明細書で定義する遊離－ＳＨ部分を担持する任意の修飾されたペプチド又は化合物によって置き換えられてもよい（配列番号：４３～７５）。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１１５】
加えて、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）は、芳香族アミノ酸成分（ＡＡ）中のＴｒｐ、Ｔｙｒ及びＰｈｅの長い配列の構造ブレーカーとして機能し得る、少なくとも１つのプロリン、好ましくは２つ、３つ又はそれを超えるプロリンを含むか、又は表してもよい。

【０１１６】
第２の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）であってもよい。親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸、又はアミノ親水性（及び好ましくは非荷電極性）酸成分（ＡＡ）としての配列の、本発明のポリマー担体への組込みは、核酸カーゴへのより柔軟性のある結合を可能にする。これは、核酸カーゴのより効果的な圧密化をもたらし、よってヌクレアーゼ及び望まれない脱圧密化に対するより良好な保護をもたらす。それはまた、要望又は必要に応じて、全担体を通して減少したカチオン電荷を示する（長い）ポリマー担体の提供を許容し、これに関連して調節された結合特性を向上させる。

【０１１７】
この目的のために、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）中のアミノ酸は、例えばＴｈｒ、Ｓｅｒ、Ａｓｎ又はＧｌｎから選択される同一又は異なる親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸から選択され得る。或いは、アミノ酸（又は全親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸（ＡＡ））は、以下のペプチドの組合せＳｅｒ－Ｔｈｒ、Ｔｈｒ－Ｓｅｒ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ、Ｔｈｒ－Ｔｈｒ、Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ、Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ、Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ、Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ、Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓ

ｅｒ－Ｓｅｒ、Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ、Ｇｌｎ－Ａｓｎ、Ａｓｎ－Ｇｌｎ、Ｇｌｎ－Ｇｌｎ、Ａｓｎ－Ａｓｎ、Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ、Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ、Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ、Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ、Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ、Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ、Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ、Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ、Ｓｅｒ－Ａｓｎ、Ａｓｎ－Ｓｅｒ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ、Ａｓｎ－Ａｓｎ、Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ、Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ、Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ、Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ、Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ、Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ、又はＡｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ等（配列番号：７６～１１１）から選択され得る。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１１８】

加えて、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）は、－ＳＨ含有部分を含んでもよく、又は－ＳＨ含有部分が隣接して配置されてもよく、これが、ジスルフィド結合を介して、この成分を上記で定義するポリマー担体の更なる部分、例えばリンカーとして導入することを許容する。そのような－ＳＨ含有部分は、本明細書で定義する１つの成分を本明細書で定義する更なる成分に連結するのに好適な、本明細書で定義する任意の部分であってもよい。一例として、そのような－ＳＨ含有部分は、システインであってもよい。そして、例えば、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）は、例えばペプチドの組合せＣｙｓ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ａｓｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ、又はＣｙｓ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｃｙｓ等から選択され得る。上記の各Ｃｙｓはまた、本明細書で定義する遊離－ＳＨ部分を担持する任意の修飾されたペプチド又は化合物によって置き換えられてもよい。（配列番号：１１２～１５３）そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１１９】

加えて、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）は、親水性（及び好ましくは非荷電極性）アミノ酸成分（ＡＡ）中のＳｅｒ、Ｔｈｒ及びＡｓｎの長い配列の構造ブレーカーとして機能し得る、少なくとも１つのプロリン、好ましくは２つ、３つ又はそれを超えるプロリンを含んでもよい。

【０１２０】

第３の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）であってもよい。親油性アミノ酸、又はアミノ親油性酸成分（ＡＡ）としての配列の、本発明のポリマー担体への組込みは、複合体を形成する際の核酸カーゴ及びポリマー担体の少なくともいずれか、及びその核酸カーゴのより強い圧密化を可能にする。これは、特にポリマー担体の１以上のポリマー鎖、特に親油性アミノ酸成分（ＡＡ）及び核酸カーゴの親油性部分の相互作用に起因する。この相互作用は、好ましくは、ポリマー担体とその核酸カーゴとの間の複合体に付加的な安定性を追加する。この安定化は、異なるポリマー鎖の間の一種の非共有結合とは何等かの形で比較され得る。特に水性環境では、この相互作用は典型的に強く、顕著な効果を提供する。

【０１２１】

この目的のために、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）中のアミノ酸は、例えばＬｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ、及びＭｅｔから選択される同一又は異なる親油性アミノ酸から選択され得る。或いは、アミノ酸（又は全親油性アミノ酸成分（ＡＡ））は、以下のペプチドの組合せＬｅｕ－Ｖａｌ、Ｖａｌ－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ－Ｌｅｕ、Ｖａｌ－Ｖａｌ、Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ、Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ、Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ、Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ、Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ、Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ、Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ、Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ、Ｉｌｅ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ｉｌｅ、Ｉｌｅ－Ｉｌｅ、Ａｌａ－Ａｌａ、Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｉｌｅ、Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ａｌａ、Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ、Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｉｌｅ、Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ、Ｍｅｔ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ｍｅｔ、Ｍｅｔ－Ｍｅｔ、Ａｌａ－Ａｌａ、Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｍｅｔ、Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ、Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ、Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ、Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｍｅｔ、又はＭｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ等（配列番号：１５４～１８８）から選択され得る。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１２２】

加えて、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）は、－ＳＨ含有部分を含んでもよく、又は－ＳＨ含有部分が隣接して配置されてもよく、これが、ジスルフィド結合を介して、この成分を上記で定義するポリマー担体の更なる部分、例えばリンカーとして導入することを許容する。そのような－ＳＨ含有部分は、本明細書で定義する１つの成分を本明細書で定義する更なる成分に連結するのに好適な、本明細書で定義する任意の部分であってもよい。一例として、そのような－ＳＨ含有部分は、システインであってもよい。そして、例えば、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）は、例えばペプチドの組合せＣｙｓ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｉｌｅ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ａｌ

ａ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ａｌａ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｍｅｔ－Ｃｙｓ、又はＣｙｓ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｃｙｓ等から選択され得る。上記の各Ｃｙｓはまた、本明細書で定義する遊離－ＳＨ部分を担持する任意の修飾されたペプチド又は化合物によって置き換えられてもよい（配列番号：１８９～２２９）。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１２３】

加えて、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）は、親油性アミノ酸成分（ＡＡ）中のＬｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ及びＭｅｔの長い配列の構造ブレーカーとして機能し得る、少なくとも１つのプロリン、好ましくは２つ、３つ又はそれを超えるプロリンを含んでもよい。

【０１２４】

最後に、第４の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）であってもよい。弱塩基性アミノ酸、又は弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）としての配列の、本発明のポリマー担体への組込みは、プロトンスポンジとして機能し、エンドソームエスケープ（エンドソーム放出とも呼ばれる）を促進し得る（プロトンスポンジ効果）。そのような弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）の取込みは、好ましくはトランスフェクション効率を向上させる。

【０１２５】

この目的のために、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）中のアミノ酸は、例えばヒスチジン又はアスパラギン酸塩（アスパラギン酸）から選択される同一又は異なる弱いアミノ酸から選択され得る。或いは、弱塩基性アミノ酸（又は全弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ））は、以下のペプチドの組合せＡｓｐ－Ｈｉｓ、Ｈｉｓ－Ａｓｐ、Ａｓｐ－Ａｓｐ、Ｈｉｓ－Ｈｉｓ、Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ、Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ、Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ、Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ、Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ、Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ、Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ、又はＨｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ等（配列番号：２３０～２４１）から選択され得る。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１２６】

加えて、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）は、－ＳＨ含有部分を含んでもよく、又は－ＳＨ含有部分が隣接して配置されてもよく、これが、ジスルフィド結合を介して、この成分を上記で定義するポリマー担体の更なる部分、例えばリンカーとして導入することを許容する。そのような－ＳＨ含有部分は、本明細書で定義する１つの成分を本明細書で定義する更なる成分に連結するのに好適な、本明細書で定義する任意の部分であってもよい。一例として、そのような－ＳＨ含有部分は、システインであってもよい。そして、例えば、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）は、例えばペプチドの組合せＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ａｓｐ－Ｃｙｓ、又はＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｃｙｓ等から選択され得る。上記の各Ｃｙｓはまた、本明細書で定義する遊離－ＳＨ部分を担持する任意の修飾されたペプチド又は化合物によって置き換えられてもよい（配列番号：２４２～２５５）。そのようなペプチドの組合せは、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５又はそれ以上の回数繰

り返してもよい。これらのペプチドの組合せはまた、適切に互いに組み合わせてもよい。

【０１２７】

加えて、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）は、弱塩基性アミノ酸成分（ＡＡ）中のヒスチジン又はアスパラギン酸塩（アスパラギン酸）の長い配列の構造ブレーカーとして機能し得る、少なくとも１つのプロリン、好ましくは２つ、３つ又はそれを超えるプロリンを含んでいてもよい。

【０１２８】

第５の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核局在化シグナル又は核局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（例えば、ＴＡＴ）等であってもよい。好ましくは、そのようなアミノ酸成分（ＡＡ）は、ポリマー担体又はポリマー担体の別の成分に（可逆の）ジスルフィド結合を介して結合している。これに関連して、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核局在化シグナル又は核局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（例えば、ＴＡＴ）等は、加えて少なくとも１つの－ＳＨ部分を含む。これに関連して、シグナルペプチド、局在化シグナル又は局在化配列、又は核局在シグナル又は核局在化配列（ＮＬＳ）は、本発明のポリマー担体カーゴ複合体を特定の標的細胞（例えば、幹細胞又は抗原提示細胞）へと導くために使用され得る、好ましくは、特定の標的への、例えば細胞への、核への、エンドソーム区画へのポリマー担体の輸送局在化を許容する、ミトコンドリアのマトリックスへの配列、細胞膜への局在化配列、ゴルジ装置、核、細胞質及び細胞骨格等への局在化配列である。そのようなシグナルペプチド、局在化シグナル又は局在化配列、又は核局在化シグナルは、任意の本明細書で定義する核酸、好ましくはＲＮＡ又はＤＮＡ、より好ましくはｓｈＲＮＡ又はｐＤＮＡの例えば核への輸送のために使用され得る。これらに限定されないが、そのようなシグナルペプチド、局在化シグナル又は局在化配列、又は核局在化シグナルは、例えば、小胞体への局在化配列を含み得る。特定の局在化シグナル又は局在化配列、又は核酸局在化シグナルとしては、例えば、ＫＤＥＬ（配列番号：２５６）、ＤＤＥＬ（配列番号：２５７）、ＤＥＥＬ（配列番号：２５８）、ＱＥＤＬ（配列番号：２５９）、ＲＤＥＬ（配列番号：２６０）及びＧＱＮＬＳＴＳＮ（配列番号：２６１）、ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号：２６２）、ＰＱＫＫＩＫＳ（配列番号：２６３）、ＱＰＫＫＰ（配列番号：２６４）、ＲＫＫＲ（配列番号：２６５）、ＲＫＫＲＲＱＲＲＲＡＨＱ（配列番号：２６６）、ＲＱＡＲＲＮＲＲＲＲＷＲＥＲＱＲ（配列番号：２６７）、ＭＰＬＴＲＲＲＰＡＡＳＱＡＬＡＰＰＴＰ（配列番号：２６８）、ＧＡＡＬＴＩＬＶ（配列番号：２６９）及びＧＡＡＬＴＬＬＧ（配列番号：２７０）を含む核局在化配列、ＭＤＤＱＲＤＬＩＳＮＮＥＱＬＰ（配列番号：２７１）を含むエンドソーム区画への局在化配列、ＭＬＦＮＬＲＸＸＬＮＮＡＡＦＲＨＧＨＮＦＭＶＲＮＦＲＣＧＱＰＬＸ（配列番号：２７２）を含むミトコンドリアのマトリックスへの局在化配列、ＧＣＶＣＳＳＮＰ（配列番号：２７３）、ＧＱＴＶＴＴＰＬ（配列番号：２７４）、ＧＱＥＬＳＱＨＥ（配列番号：２７５）、ＧＮＳＰＳＹＮＰ（配列番号：２７６）、ＧＶＳＧＳＫＧＱ（配列番号：２７７）、ＧＱＴＩＴＴＰＬ（配列番号：２７８）、ＧＱＴＬＴＴＰＬ（配列番号：２７９）、ＧＱＩＦＳＲＳＡ（配列番号：２８０）、ＧＱＩＨＧＬＳＰ（配列番号：２８１）、ＧＡＲＡＳＶＬＳ（配列番号：２８２）及びＧＣＴＬＳＡＥＥ（配列番号：２８３）等の細胞膜への局在化配列、ＧＡＱＶＳＳＱＫ（配列番号：２８４）及びＧＡＱＬＳＲＮＴ（配列番号：２８５）を含む小胞体及び核への局在化配列、ＧＮＡＡＡＡＫＫ（配列番号：２８６）を含むゴルジ装置、核、細胞質及び細胞骨格への局在化配列、ＧＮＥＡＳＹＰＬ（配列番号：２８７）を含む細胞質及び細胞骨格への局在化配列、及びＧＳＳＫＳＫＰＫ（配列番号：２８８）を含む細胞膜及び細胞骨格への局在化配列等が挙げられ得る。本明細書で定義する分泌シグナルペプチド配列の例としては、これらに限定はされないが、古典ＭＨＣ分子又は非古典ＭＨＣ分子（例えば、ＭＨＣ　Ｉ分子及びＭＨＣ　ＩＩ分子のシグナル配列、例えばＭＨＣクラスＩ分子ＨＬＡ－Ａ＊０２０１のシグナル配列）、本明細書で定義するサイトカイン又は免疫グロブリンのシグナル配列、本明細書で定義する免疫グロブリン又は抗体の不変鎖のシグナル配列、Ｌａｍ

ｐ１、タパシン（Ｔａｐａｓｉｎ）、Ｅｒｐ５７、カルレティキュリン、カルネキシン、及び更なる膜結合タンパク質のシグナル配列、又は小胞体（ＥＲ）又はエンドソーム－リソソーム区画に関連するタンパク質のシグナル配列が挙げられる。特に好ましくは、ＭＨＣクラスＩ分子ＨＬＡ－Ａ＊０２０１のシグナル配列が本発明に係り使用され得る。そのような付加的な成分は、例えば、本明細書で定義するカチオン性ポリマー又はポリマー担体の任意の他の成分に結合されてもよい。好ましくは、このシグナルペプチド、局在化シグナル又は局在化配列、又は核局在シグナル又は核局在化配列（ＮＬＳ）は、ポリマー担体又はポリマー担体の他の成分に（可逆の）ジスルフィド結合を介して結合される。この目的のために、（ＡＡ）成分は、本明細書で定義する少なくとも１つの－ＳＨ部分を付加的に含む。ポリマー担体のいずれかの成分への結合はまた、酸に不安定な結合を用いて、好ましくは、低いｐＨ値、例えば本明細書で定義する生理学的ｐＨ値において付加的な成分の切断又は放出を許容するポリマー担体の成分の任意の側鎖を介して行われてもよい。

【０１２９】

加えて、別の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、それに応じてポリマー担体の機能を調節し得る機能性ペプチド又は機能性タンパク質であってもよい。アミノ酸成分（ＡＡ）としてのそのような機能性ペプチド又は機能性タンパク質は、好ましくは、例えば治療効果のあるタンパク質として以下で定義するような本明細書で定義する任意のペプチド又はタンパク質を含んでいてもよい。１つの代替例によれば、そのような更なる機能性ペプチド又は機能性タンパク質は、輸送のための所謂細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）又はカチオン性ペプチドを含んでいてもよい。特に好ましいのは、エンドソーム内のｐＨ介在の構造変化を誘導し、リポソームの脂質層に挿入することによりエンドソームからポリマー担体（核酸との複合体）の改善された放出をもたらすＣＰＰである。輸送のためのこれらの細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）又はカチオン性ペプチドとしては、これらに限定はされないが、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン又はスペルミジン、オリゴ－又はポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、塩基性ポリペプチド、オリゴ又はポリアルギニン、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）、トランスポータン又はＭＰＧペプチド等のキメラＣＰＰ、ＨＩＶ結合ペプチド、Ｔａｔ、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ　（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、例えばペネトラチン、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ及びｐＩｓｌ等のペネトラチンファミリーのメンバー、並びに、例えばブフォリン２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ、ＰｐＴＧ２０、ロリゴマー、ＦＧＦ、ラクトフェリン、ヒストン、ＶＰ２２由来又は類似のペプチド、ペストウイルスのＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンに富むペプチド、アルギニンに富むペプチド、リジンに富むペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、及びカルシトニンペプチド等の抗菌剤由来のＣＰＰが挙げられ得る。そのようなアミノ酸成分（ＡＡ）はまた、本明細書で定義する任意のポリマー担体に結合していてもよい。好ましくは、それは、（可逆の）ジスルフィド結合を介してポリマー担体又はポリマー担体の別の成分に結合している。上記の目的のために、アミノ酸成分（ＡＡ）は、好ましくは少なくとも１つの本明細書で定義する－ＳＨ部分を含む。ポリマー担体のいずれかの成分への結合はまた、ＳＨ部分又は酸に不安定な結合を用いて、好ましくは、低いｐＨ値、例えば本明細書で定義する生理学的ｐＨ値において付加的な成分を切断又は放出することを許容するポリマー担体の成分の任意の側鎖を介して行われてもよい。

【０１３０】

最後の代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）は、細胞内の任意の有益な機能を実行することが可能な任意のペプチド又はタンパク質からなっていてもよい。特に好ましいものは、例えば、腫瘍抗原、病原性抗原（動物抗原、ウイルス抗原、原生動物抗原、細菌抗原、アレルギー性抗原）、自己免疫抗原、又はアレルゲン由来、抗体由来、免疫刺激性のタンパク質又はペプチド由来、抗原特異的Ｔ細胞受容体由来、又はコードする核酸のための以下に定義する特定の（治療）用途に適した任意の他のタンパク質又はペプチド由来の更

なる抗原等の抗原由来の治療効果のあるタンパク質又はペプチドから選択されるペプチド又はタンパク質である。特に好ましいのは、本明細書で定義する抗原由来のペプチドエピトープである。

【０１３１】

本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得るポリマー担体は、上述のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、又は例えば（ＡＡ）等の更なる成分の少なくとも１つを含んでいてもよく、ここで、上記のいずれの代替物は、互いに組み合わせてもよく、またそれらの－ＳＨ部分を介した縮重合反応でそれらを重合することによって形成されてもよい。

【０１３２】

別の態様では、本発明のワクチン又はその単一成分の少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得る、例えば、上述のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又は更なる成分、例えば（ＡＡ）のポリマー担体は、更に、リガンド、好ましくは炭水化物、より好ましくは糖、更により好ましくはマンノースで修飾されていてもよい。好ましくは、このリガンドは、（可逆の）ジスルフィド結合を介して、又はマイケル付加を介して、ポリマー担体又はポリマー担体の成分に結合している。リガンドがジスルフィド結合によって結合されている場合には、リガンドは、更に少なくとも１つの－ＳＨ－部分を含む。これらのリガンドは、本発明のポリマー担体カーゴ複合体を特定の標的細胞（例えば、肝細胞又は抗原提示細胞）へと導くために使用され得る。これに関連して、樹状細胞が特にワクチン接種又はアジュバント目的の標的である場合には、マンノースが特にリガンドとして好ましい。

【０１３３】

１つの特定の態様によれば、本発明のポリマー担体全体は、第１段階における、（少なくとも１つの）上述のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、或いは更なる成分、例えば（ＡＡ）の、それらの－ＳＨ部分を介した縮重合、及び第２段階での核酸のそのようなポリマー担体への複合体化によって形成される。ポリマー担体は、このように、多数の少なくとも１つ又はそれ以上の同一又は異なる上記で定義するカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、或いは更なる成分、例えば（ＡＡ）を含んでいてもよく、その数は、好ましくは上記の範囲に決定される。

【０１３４】

１つの代替的な特定の態様では、本発明のワクチンの少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用され得る本発明のポリマー担体は、それらの－ＳＨ部分を介して少なくとも１つの上述のカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、或いは更なる成分、例えば（ＡＡ）を縮重合させ、同時に少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを（その場で作製された）ポリマー担体に複合体化させることによって形成される。同様に、ポリマー担体は、このようにして、ここで少なくとも１つ又はそれ以上の同一又は異なる上記で定義するカチオン性又はポリカチオン性のペプチド、タンパク質又はポリマー、或いは更なる成分、例えば（ＡＡ）を含んでいてもよく、その数は、好ましくは上記の範囲に決定される。

【０１３５】

更なる代替的な態様によれば、本発明のポリマー担体は、以下一般式（ＶＩ）のポリマー担体分子から選択されてもよい。

【０１３６】

$$L-P^1-S-[S-P^2-S]_n-S-P^3-L \quad \text{式（ＶＩ）}$$

ここで、P^1及びP^3は、互いに異なるか又は同一であり、直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖を表し、各々のP^1及びP^3は、成分P^2との縮合により、或いは、（ＡＡ）、$(AA)_x$又は$[(AA)_x]_z$（そのような成分がP^1及びP^2又はP^3及びP^2の間のリンカーとして使用される場合）、及び更なる成分（例えば、（ＡＡ）、$(AA)_x$、$[(AA)_x]_z$又はＬ）の少なくともいずれかとの縮合によりジスルフィド結合を形成可能な、少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示し、前記直鎖状又は分枝状の親水性ポリマ

ー鎖は、互いに独立して、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ－２－（メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン、ポリ（ヒドロキシアルキルＬ－アスパラギン）、ポリ（２－（メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン）、ヒドロキシエチルデンプン、又はポリ（ヒドロキシアルキルＬ－グルタミン）から選択され、ここで、前記親水性ポリマー鎖は、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａ、好ましくは約２ｋＤａ～約２５ｋＤａ、より好ましくは約２ｋＤａ～約１０ｋＤａ、例えば約５ｋＤａ～約２５ｋＤａ又は５ｋＤａ～約１０ｋＤａの分子量を示し、

P^2は、例えば本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性のペプチド又はタンパク質、であり、好ましくは約３～１００アミノ酸長を有し、より好ましくは約３～約５０アミノ酸長を有し、更により好ましくは約３～約２５アミノ酸長、例えば約３～１０アミノ酸長、５～１５アミノ酸長、１０～２０アミノ酸長又は１５～２５アミノ酸長、より好ましくは約５～２０アミノ酸長、及び更により好ましくは約１０～約２０アミノ酸長を有するか、又は、

P^2は、典型的には、約１ｋＤａ～約２０ｋＤａ、更に好ましくは約１．５ｋＤａ～約１０ｋＤａの分子量を含む約０．５ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を有するか、又は、約１０ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更に好ましくは約１０ｋＤａ～約３０ｋＤａの分子量を含む約０．５ｋＤａ～約１００ｋＤａの分子量を有する、例えば本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性のポリマーであり、各P^2は、更なる成分P^2、又は成分P^1及び成分P^3の少なくともいずれかと、或いは代替的に更なる成分（例えば、（ＡＡ）、（ＡＡ）$_x$、又は［（ＡＡ）$_x$］$_z$）との縮合によりジスルフィド結合を形成可能な少なくとも２つの－ＳＨ部分を提示し、

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

Ｌは、存在してもしなくてもよい任意的なリガンドであり、互いに独立して、ＲＧＤ、トランスフェリン、葉酸、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、核酸局在化シグナル又は核酸局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（例えば、ＴＡＴ、又はＫＡＬＡ）、受容体のリガンド（例えば、サイトカイン、ホルモン、成長因子等）、小分子（例えば、マンノース、ガラクトース、又は合成リガンド等の炭水化物）、小分子アゴニスト、受容体の阻害剤又はアンタゴニスト（例えば、ＲＧＤペプチド模倣薬類似体）等から選択され、

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

【０１３７】

上記で定義するように、リガンド（Ｌ）は、一般式（ＶＩ）の本発明のポリマー担体分子において、例えば、本発明の担体ポリマー及びその全ての「カーゴ」（本発明のアジュバント成分及び抗原の少なくともいずれか、又はワクチン組成物）の特定の細胞への方向付けのために任意的に使用されてもよい。それらは、互いに独立して、ＲＧＤ、トランスフェリン、葉酸、シグナルペプチド又はシグナル配列、局在化シグナル又は局在化配列、

核酸局在化シグナル又は核酸局在化配列（ＮＬＳ）、抗体、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）（例えば、ＴＡＴ、ＫＡＬＡ）、受容体のリガンド（例えば、サイトカイン、ホルモン、成長因子等）、小分子（例えば、マンノース、ガラクトース、又は合成リガンド等の炭水化物）、小分子アゴニスト、受容体の阻害剤又はアンタゴニスト（例えば、ＲＧＤペプチド模倣薬類似体）、又は以下に更に定義するような分子等から選択され得る。特に好ましいのは、エンドソーム内のｐＨ介在の構造変化を誘導し、リポソームの脂質層に挿入することによりエンドソームから本発明のポリマー担体（核酸との複合体）の改善された放出をもたらす細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）である。輸送のための所謂ＣＰＰ又はカチオン性ペプチドとしては、これらに限定はされないが、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン又はスペルミジン、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、塩基性ポリペプチド、ポリアルギニン、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）、トランスポータン又はＭＰＧペプチド等のキメラＣＰＰ、ＨＩＶ結合ペプチド、Ｔａｔ、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、オリゴアルギニン、例えばペネトラチン、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ及びｐＩｓｌ等のペネトラチンファミリーのメンバー、並びに、例えばブフォリン２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ＭＡＰ、ＰｐＴＧ２０、プロリンに富むペプチド、ロリゴマー、アルギニンに富むペプチド、カルシトニンペプチド、ＦＧＦ、ラクトフェリン、ポリ－Ｌ－リジン、ポリアルギニン、ヒストン、ＶＰ２２由来又は類似のペプチド、ペストウイルスのＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンに富むペプチド、アルギニンに富むペプチド、リジンに富むペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、及びカルシトニンペプチド等の抗菌剤由来のＣＰＰが挙げられ得る。これに関連して特に好ましいのは、マンノース受容体をそれらの細胞膜上に担持する抗原提示細胞を標的とする、リガンドとしてのマンノースである。本発明の第１の実施形態の更なる好ましい態様では、肝細胞を標的とするために任意のリガンドとしてのガラクトースを使用することができる。そのようなリガンドは、以下に定義するような可逆のジスルフィド結合により、又は他の可能な化学的付加、例えばアミド形成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）より、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はＳ$_n$型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分により、成分Ｐ^{1}及び成分Ｐ^{3}の少なくともいずれかに取り付けられてもよい。

【０１３８】

本発明の式（ＶＩ）に関連して、Ｐ^{1}及びＰ^{3}は、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含む直鎖状又は分枝状の親水性ポリマー鎖を表し、各々のＰ^{1}及びＰ^{3}は、互いに独立して、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド、ポリ－２－（メタクリロイルオキシ）エチルホスホリルコリン、ポリ（ヒドロキシアルキルＬ－アスパラギン）、又はポリ（ヒドロキシアルキルＬ－グルタミン）から選択される。Ｐ^{1}及びＰ^{3}は、互いに同一であっても異なっていてもよい。好ましくは、各々の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{2}は、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａ、好ましくは約１ｋＤａ～約７５ｋＤａ、より好ましくは約５ｋＤａ～約５０ｋＤａ、更により好ましくは約５ｋＤａ～約２５ｋＤａの分子量を示す。加えて、各々の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}は、典型的には、少なくとも１つの－ＳＨ部分を含み、ここで、任意的に例えばＬ、及び（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_x$の少なくともいずれか等の更なる成分とともに、以下に定義するようなＰ^{1}及びＰ^2、又はＰ^{3}及びＰ^{2}の間のリンカーとして使用される場合には、例えば、２つ以上の－ＳＨ部分が含まれている場合には、前記少なくとも１つの－ＳＨ部分は、成分Ｐ^2、又は成分（ＡＡ）又は成分（ＡＡ）$_x$との反応によってジスルフィド結合を形成可能である。Ｓ、Ｐ^{1}及びＰ^{3}のいずれかは本明細書で定義するものである、上

記一般式（ＶＩ）中の以下の下位式「Ｐ^{1}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{3}」（読み易くするために括弧は省略されている）は、典型的には、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}の１つの－ＳＨ部分が、上記一般式（ＶＩ）の成分Ｐ^{2}の１つの－ＳＨ部分と縮合し、両方の－ＳＨ部分の硫黄が式（ＶＩ）中に定義するジスルフィド結合－Ｓ－Ｓ－を形成する場合を表している。これらの－ＳＨ部分は、典型的には、例えば、内部システイン、又は－ＳＨ部分を担持する任意の更なる（修飾）アミノ酸又はアミノ化合物を介して、各々の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{2}によって提供される。従って、下位式「Ｐ^{1}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｓ－Ｓ－Ｐ^{3}」はまた、－ＳＨ部分がシステインによって提供される場合には、「Ｐ^{1}－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｐ^{2}」及び「Ｐ^{2}－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－Ｐ^{3}」として記載されてもよく、ここで、Ｃｙｓ－Ｃｙｓの表現は、ペプチド結合ではなくジスルフィド結合を介して連結された２つのシステインを表す。この場合、これらの式における「－Ｓ－Ｓ－」の表現はまた、「－Ｓ－Ｃｙｓ」、「－Ｃｙｓ－Ｓ」又は「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」として記載されてもよい。これに関連して、「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」の表現は、ペプチド結合ではなく、それらの－ＳＨ部分を介してジスルフィド結合を形成する２つのシステインの結合を表す。従って、「－Ｃｙｓ－Ｃｙｓ－」の表現はまた、一般的に「－（Ｃｙｓ－Ｓ）－（Ｓ－Ｃｙｓ）－」として理解されてもよく、ここで、特定の場合には、Ｓはシステインの－ＳＨ部分の硫黄を指す。同様に、「－Ｓ－Ｃｙｓ」及び「－Ｃｙｓ－Ｓ」の表現は、－ＳＨ含有部分とシステインとの間のジスルフィド結合を指し、これらは、「－Ｓ－（Ｓ－Ｃｙｓ）」及び「－（Ｃｙｓ－Ｓ）－Ｓ」として記載されてもよい。或いは、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}は、各々の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}が少なくとも１つのそのような－ＳＨ部分を担持するように、好ましくは、－ＳＨ部分を担持する化合物との化学反応を介して、－ＳＨ部分で修飾されていてもよい。そのような－ＳＨ部分を担持する化合物は、例えば、（付加的な）システイン、又は－ＳＨ部分を担持する任意の更なる（修飾）アミノ酸であってもよい。そのような化合物はまた、本明細書で定義する親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}への－ＳＨ部分を含む、またはその導入を許容する非アミノ化合物又は非アミノ部分であってもよい。そのような非アミノ化合物は、例えば、３－チオプロピオン酸又はチオイモラン（ｔｈｉｏｉｍｏｌａｎｅ）の結合により、アミド生成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）により、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β－不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、アルケン／アルキンメタセシス（例えば、アルケン又はアルキン）、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、錯体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はＳ$_{n}$型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分による化合物の化学反応又は結合を介して、本発明に係るポリマー担体の式（ＶＩ）の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}に連結されていてもよい。これに関連して特に好ましいＰＥＧ誘導体は、α－メトキシ－ω－メルカプトポリ（エチレングリコール）である。それぞれの場合において、例えばシステイン又は任意の更なる（修飾）アミノ酸又は化合物のＳＨ部分は、親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}の任意の位置の末端又は内部に存在していてもよい。本明細書で定義するように、各々の親水性ポリマーＰ^{1}及びＰ^{3}は、典型的には、好ましくは１つの末端における少なくとも１つの－ＳＨ部分を提示するが、２つ又はそれ以上の－ＳＨ部分を含んでいてもよく、これらは、本明細書で定義する更なる成分、好ましくは、更なる機能性ペプチド又はタンパク質、例えばリガンド、アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$、抗体、細胞透過性ペプチド又はエンハンサーペプチド（例えば、ＴＡＴ、ＫＡＬＡ）等を追加で付加するために使用されてもよい。

【０１３９】

１つの好ましい代替例によれば、そのような更なる機能性ペプチド又は機能性タンパク質は、輸送のための所謂細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）又はカチオン性ペプチドを含んでいてもよい。特に好ましいのは、エンドソーム内のｐＨ介在の構造変化を誘導し、リポソームの脂質層に挿入することによりエンドソームから本発明のポリマー担体（核酸との複

合体）の改善された放出をもたらすＣＰＰである。輸送のための所謂細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）又はカチオン性ペプチドとしては、これらに限定はされないが、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミン又はスペルミジン、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、塩基性ポリペプチド、ポリアルギニン、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）、トランスポータン又はＭＰＧペプチド等のキメラＣＰＰ、ＨＩＶ結合ペプチド、Ｔａｔ、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、オリゴアルギニン、例えばペネトラチン、アンテナペディア由来ペプチド（特にショウジョウバエアンテナペディア由来）、ｐＡｎｔｐ及びｐＩｓｌ等のペネトラチンファミリーのメンバー、並びに、例えばブフォリン２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ＭＡＰ、ＰｐＴＧ２０、プロリンに富むペプチド、ロリゴマー、アルギニンに富むペプチド、カルシトニンペプチド、ＦＧＦ、ラクトフェリン、ポリ－Ｌ－リジン、ポリアルギニン、ヒストン、ＶＰ２２由来又は類似のペプチド、ペストウイルスのＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ２２（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡ又はタンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンに富むペプチド、アルギニンに富むペプチド、リジンに富むペプチド、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、及びカルシトニンペプチド等の抗菌剤由来のＣＰＰが挙げられ得る。

【０１４０】

本発明の第１の実施形態の更に好ましい態様によれば、本発明に係り使用されるポリマー担体の式（ＶＩ）の各々の親水性ポリマーP^1及びP^3は、例えば、本明細書で定義する更なる成分の連結を許容する少なくとも１つの更なる官能基、例えば、例えばアミド形成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）より、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はS_n型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分により更なる成分の連結を許容する上記で定義するリガンド又は官能基を含んでいてもよい。更なる機能性部分は、本明細書で定義するアミノ酸成分（ＡＡ）又は$（ＡＡ）_x$を含んでいてもよく、ここで、（ＡＡ）は好ましくは上記で定義するアミノ酸成分である。上記に関連して、ｘは、好ましくは、約１～１００の範囲、好ましくは約１～５０の範囲、より好ましくは１～３０、更により好ましくは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５～３０を含む数から、例えば約１～３０の範囲から、約１～１５の範囲から、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５を含む数から選択されるか、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲から選択され得る。より好ましくは、ｘは１である。そのようなアミノ酸成分（ＡＡ）又は$（ＡＡ）_x$は、上記式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体のあらゆる部分に含まれていてもよく、従って、式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体の全ての成分に連結されていてもよい。アミノ酸成分（ＡＡ）又は$（ＡＡ）_x$は、リガンド、又は本発明のポリマー担体の式（ＶＩ）中の反復成分$［Ｓ－P^2－Ｓ］_n$の一部として存在することが特に好ましい。

【０１４１】

本発明のポリマー担体の全体の式（ＶＩ）に関連して、好ましくは以下のように定義することができる。

【０１４２】

$Ｌ－P^1－Ｓ－［Ｃｙｓ－P^2－Ｃｙｓ］_n－Ｓ－P^3－Ｌ$　式（ＶＩ）

【０１４３】

ここで、Ｌ、P^1、P^2、P^3及びｎは、本明細書に定義するものであり、Ｓは、硫黄であり、それぞれのＣｙｓは、ジスルフィド結合のための－ＳＨ部分を提供する。

【０１４４】

特定の態様によれば、上記で定義した式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体は、上記

で定義した少なくとも１つのアミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$を含んでいてもよい。そのようなアミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$は、上記式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体の全ての部分に含まれていてもよく、それ故、式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体の全ての成分に連結されていてもよい。アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$は、リガンド、又は本発明のポリマー担体の式（ＶＩ）中の反復成分［Ｓ－Ｐ^{2}－Ｓ］$_{n}$の一部として存在することが特に好ましい。アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$は、好ましくは、ジスルフィド結合を介してこの成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$を本明細書で定義する式（ＶＩ）に係るポリマー担体に導入することを許容する、少なくとも１つの－ＳＨ含有部分を含んでいるか、又は－ＳＨ含有部分が（例えば、末端に）隣接して配置されている。そのような－ＳＨ含有部分は、任意の－ＳＨ含有部分（又は、言うまでもなくジスルフィド結合の１つの硫黄である）は、例えばシステイン残基である。－ＳＨ含有部分がシステインを表している特定の場合においては、アミノ酸成分（ＡＡ）$_{x}$はまた、－Ｃｙｓ－（ＡＡ）$_{x}$－又は－Ｃｙｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｃｙｓ－であり、ここで、Ｃｙｓは、システインを表しており、ジスルフィド結合のために必要な－ＳＨ部分を提供する。－ＳＨ含有部分はまた、成分Ｐ１、Ｐ２又はＰ３のための上記で示したような修正又は反応のいずれかを使用して、アミノ酸成分（ＡＡ）$_{x}$に導入されてもよい。アミノ酸成分（ＡＡ）$_{x}$が式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体の２つの成分に連結されている特定の場合には、（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$が、好ましくはその末端において、少なくとも２つの－ＳＨ部分、例えば少なくとも２つのシステインを含んでいることが好ましい。（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$がそれぞれの成分［Ｓ－Ｐ^{2}－Ｓ］$_{n}$の一部であることが特に好ましい。或いは、（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$が、任意の可能な化学的付加反応によって本明細書で定義する式（ＶＩ）に係る本発明のポリマー担体に導入されている。従って、アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$は、それを本明細書で定義する更なる成分、例えば、成分Ｐ１又はＰ３、Ｐ２、Ｌ、又は更なるアミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$等に取り付けることを許容する、少なくとも１つの更なる官能基を含む。そのような官能基は、例えば、アミド形成（例えば、カルボン酸、スルホン酸、アミン等）より、マイケル付加（例えば、マレインイミド部分、α，β不飽和カルボニル等）により、クリック化学（例えば、アジド又はアルキン）により、イミン又はヒドラゾン形成（アルデヒド又はケトン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、アミン）、複合体形成反応（アビジン、ビオチン、プロテインＧ）、又はＳ$_{n}$型置換反応を許容する化合物（例えば、ハロゲン化アルカン、チオール、アルコール、アミン、ヒドラジド、スルホン酸エステル、オキシホスホニウム塩）又は更なる成分の連結に利用できる他の化学的部分により、例えば本明細書で定義する官能基等の更なる成分の連結を許容する官能基から選択され得る。

【０１４５】

式（ＶＩ）のポリマー担体中のアミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$はまた、混合された反復アミノ酸成分［（ＡＡ）$_{x}$］$_{z}$として存在してもよく、ここで、アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$の数は、更に整数ｚで定義する。これに関連して、ｚは、約１～３０の範囲から、好ましくは約１～１５の範囲、より好ましくは１～１０又は１～５の範囲から選択されてもよく、更により好ましくは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５から選択される数から選択されるか、又は、任意の２種の前述の値によって形成される範囲から選択され得る。

【０１４６】

特定の特に好ましい代替例によれば、アミノ酸成分（ＡＡ）又は（ＡＡ）$_{x}$は、好ましくはＳ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ又は［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］と記載され、成分Ｐ^{2}、特に上記式（ＶＩ）のポリマー担体の反復成分［Ｓ－Ｐ^{2}－Ｓ］$_{n}$中の成分Ｓ－Ｐ^{2}－Ｓの内容物を修飾するのに使用され得る。式（ＶＩ）に係る全体のポリマー担体に関連して、これは例えば次式（ＶＩａ）で表され得る。

【０１４７】

Ｌ－Ｐ^{1}－Ｓ－｛［Ｓ－Ｐ^{2}－Ｓ］$_{a}$［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］$_{b}$｝－Ｓ－Ｐ^{3}－Ｌ　式（ＶＩａ）

【０１４８】
ここで、ｘ、Ｓ、Ｌ、ＡＡ、$Ｐ^{1}$、$Ｐ^{2}$及び$Ｐ^{3}$は、好ましくは本明細書で定義するものである。上記式（ＶＩａ）において、単一成分［Ｓ－$Ｐ^{2}$－Ｓ］及び［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］のいずれが、下位式｛［Ｓ－$Ｐ^{2}$－Ｓ］$_{a}$［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］$_{b}$｝においてどのような順番で存在してもよい。下位式｛［Ｓ－$Ｐ^{2}$－Ｓ］$_{a}$［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］$_{b}$｝における単一成分［Ｓ－$Ｐ^{2}$－Ｓ］及び［Ｓ－（ＡＡ）$_{x}$－Ｓ］の数は、整数ａ及びｂにより決定され、ここで、ａ＋ｂ＝ｎである。ｎは、整数であり、式（ＶＩ）に対して上記のように定義する。
【０１４９】
ａは、整数であり、典型的には、整数ｂとは独立に、約１～５０の範囲から、好ましくは約１、２又は３～３０の範囲から、より好ましくは約１、２、３、４又は５～２５の範囲、又は約１、２、３、４又は５～２０の範囲、又は約１、２、３、４又は５～１５の範囲、又は約１、２、３、４又は５～１０の範囲から選択され、例えば、約３～２０、４～２０、５～２０又は１０～２０の範囲、又は、約３～１５、４～１５、５～１５又は１０～１５の範囲、又は約６～１１又は７～１０の範囲を含む。最も好ましくは、ａは、約１、２、３、４又は５～１０の範囲、より好ましくは約１、２、３又は４～９の範囲、約１、２、３又は４～８の範囲、又は約１、２又は３～７の範囲である。
【０１５０】
ｂは、整数であり、典型的には、整数ａとは独立に、約０～５０又は１～５０の範囲から、好ましくは約１、２又は３～３０の範囲から、より好ましくは約１、２、３、４又は５～２５の範囲、又は約１、２、３、４又は５～２０の範囲、又は約１、２、３、４又は５～１５の範囲、又は約１、２、３、４又は５～１０の範囲から選択され、例えば、約３～２０、４～２０、５～２０又は１０～２０の範囲、又は、約３～１５、４～１５、５～１５又は１０～１５の範囲、又は約６～１１又は７～１０の範囲を含む。最も好ましくは、ｂは、約１、２、３、４又は５～１０の範囲、より好ましくは約１、２、３又は４～９の範囲、約１、２、３又は４～８の範囲、又は約１、２又は３～７の範囲である。
【０１５１】
好ましい一態様によれば、上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする本発明のワクチンのｍＲＮＡは、好ましくは本明細書で定義する、カチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかとともに製剤化されてもよい。
【０１５２】
更に好ましい態様によれば、上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする本発明のワクチンのｍＲＮＡは、（アジュバント）成分とともに製剤化されてもよい。特に好ましい態様によれば、上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする本発明のワクチンのｍＲＮＡは、ａ）本明細書で定義する、カチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかと複合体を形成した、少なくとも１つの免疫刺激性核酸を含む、又はこれらからなる（アジュバント）成分と、ｂ）好ましくは本発明のワクチンに対して本明細書で定義する抗原をコードする、少なくとも１つの遊離ｍＲＮＡとを含むように製剤化される。
【０１５３】
上記に関連して、アジュバント成分における少なくとも１つの免疫刺激性核酸を複合体化するために使用される、カチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかは、上記のカチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかから選択されてもよい。
【０１５４】
更に、アジュバント成分ための上記で定義する免疫刺激性核酸は、好ましくは、少なくとも１つの抗原をコードする、本発明のワクチンに対して本明細書で定義するｍＲＮＡから選択され得る。或いは、そのような免疫刺激性核酸は、本明細書で定義する免疫刺激性核酸、好ましくは本明細書で定義する免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）から選択され得る。

【０１５５】
これに関連して、本明細書中で使用される免疫刺激性核酸は、好ましくは、ＴＬＲ受容体に結合することが知られている免疫刺激性核酸から選択される。そのような免疫刺激性核酸は、好ましくは自然免疫応答を誘導する（免疫刺激性）ＣｐＧ核酸、特に、ＣｐＧ－ＲＮＡ又はＣｐＧ－ＤＮＡの形態とすることができる。本願発明に係り使用されるＣｐＧ－ＲＮＡ又はＣｐＧ－ＤＮＡは、一本鎖のＣｐＧ－ＤＮＡ（ｓｓＣｐＧ－ＤＮＡ）、二本鎖のＣｐＧ－ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）、一本鎖のＣｐＧ－ＲＮＡ（ｓｓＣｐＧ－ＲＮＡ）、又は二本鎖のＣｐＧ－ＲＮＡ（ｄｓＣｐＧ－ＲＮＡ）とすることができる。本発明に係り使用されるＣｐＧ核酸は、好ましくはＣｐＧ－ＲＮＡの形態であり、より好ましくは一本鎖のＣｐＧ－ＲＮＡ（ｓｓＣｐＧ－ＲＮＡ）の形態である。また好ましくは、そのようなＣｐＧ核酸は、上述の長さを有する。好ましくは、ＣｐＧモチーフはメチル化されていない。

【０１５６】
更に、本明細書中で使用される免疫刺激性核酸は、好ましくは免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）から選択され、これが好ましくは自然免疫応答を引き起こす。好ましくは、免疫刺激性ＲＮＡは、一本鎖、二本鎖、又は部分的に二本鎖のＲＮＡであり、より好ましくは一本鎖のＲＮＡ及び環状又は直鎖状ＲＮＡの少なくともいずれかであり、より好ましくは直鎖状ＲＮＡである。より好ましくは、免疫刺激性ＲＮＡは、（直鎖状）一本鎖ＲＮＡであってもよい。更により好ましくは、免疫刺激性ＲＮＡは、（長い）（直鎖状）（一本鎖）非コードＲＮＡであってもよい。これに関連して、ｉｓＲＮＡが、インビボで転写されたＲＮＡの場合はその５’末端に三リン酸塩を担持することが特に好ましい。免疫刺激性ＲＮＡは、本明細書で定義する短いＲＮＡオリゴヌクレオチドとして存在してもよい。本明細書で使用する免疫刺激性ＲＮＡは、更に、自然に見られる、又は合成的に作製される任意のクラスのＲＮＡ分子から選択されてもよく、これが自然免疫応答を誘導することができ、抗原によって誘導される適応免疫応答を支援し得る。これに関連して、免疫応答は様々な方法で起こり得る。適切な（適応）免疫反応のための実質的な要因は、異なるＴ細胞亜集団の刺激である。Ｔリンパ球は、典型的には、免疫系が細胞内（Ｔｈ１）病原体及び細胞外（Ｔｈ２）病原体（例えば、抗原）を破壊することができる、Ｔヘルパー１（Ｔｈ１）細胞及びＴヘルパー２（Ｔｈ２）細胞の２つの亜集団に分けられる。２つのＴｈ細胞集団は、それらによって生産されるエフェクタータンパク質（サイトカイン）のパターンが異なっている。よって、Ｔｈ細胞は、マクロファージ及び細胞傷害性Ｔ細胞の活性化による細胞免疫応答を支援する。Ｔｈ２細胞は、一方で、Ｂ細胞の形質細胞への転換の刺激、及び（例えば、抗原に対する）抗体の形成によって、体液性免疫応答を促進する。Ｔｈ１／Ｔｈ２比は、それ故、適応免疫応答の誘導及び維持において非常に重要である。本発明に関連して、（適応）免疫応答のＴｈ１／Ｔｈ２比は、好ましくは、細胞応答（Ｔｈ１応答）に向いた方向に変えられ、細胞免疫応答がこれによって誘導される。一例によれば、適応免疫応答を支援し得る自然免疫系は、トール様受容体（ＴＬＲ）のリガンドによって活性化され得る。ＴＬＲは、病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）を認識し、哺乳類における自然免疫において重要な役割を果たす、高度に保存されたパターン認識受容体（ＰＲＲ）ポリペプチドのファミリーである。現在、ＴＬＲ１～ＴＬ１３として指定された少なくとも１３のファミリーメンバー（トール様受容体：ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２又はＴＬＲ１３）が同定されている。更に、多数の特定のＴＬＲリガンドが同定されている。例えば、非メチル化細菌ＤＮＡ及びその合成類似体（ＣｐＧ ＤＮＡ）が、ＴＬＲ９のリガンドであることが見出されている（Ｈｅｍｍｉ Ｈ等（２０００）Ｎａｔｕｒｅ ４０８：７４０－５；Ｂａｕｅｒ Ｓ等（２００１）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９８，９２３７－４２）。更に、特定のＴＬＲのためのリガンドは特定の核酸分子を含み、特定の種類のＲＮＡは配列非依存的又は配列依存的に免疫刺激性であることが報告されており、ここで、これらの様々な免疫刺激性ＲＮＡは、例えば、ＴＬＲ３、ＴＬＲ７又はＴＬＲ８、或いはＲＩＧ－Ｉ及びＭＤＡ－５等の細胞内

受容体を刺激し得る。

【０１５７】

好ましくは、免疫刺激性核酸、好ましくは本明細書中で使用する免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）は、免疫刺激性であることが知られている、これらに限定はされないが、好ましくはヒトのファミリーのメンバーＴＬＲ１～ＴＬＲ１０、又はマウスのファミリーのメンバーＴＬＲ１～ＴＬＲ１０から選択され、より好ましくは（ヒトの）ファミリーのメンバーＴＬＲ１～ＴＬＲ１０から、更により好ましくはＴＬＲ７及びＴＬＲ８から選択されるＴＬＲのリガンド、ＲＮＡのための細胞内受容体（ＲＩＧ－Ｉ又はＭＤＡ－５等）のためのリガンドを表す、又はコードする、或いはその両方を行うＲＮＡ配列を含む、任意のＲＮＡ（例えば、Ｍｅｙｌａｎ，Ｅ．，Ｔｓｃｈｏｐｐ，Ｊ．（２００６）トール様受容体及びＲＮＡヘリカーゼ：抗ウイルス応答を引き起こす２つの平行な方法　Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　２２，５６１－５６９を参照）、又は任意の他の免疫刺激性ＲＮＡ配列を含み得る。更に、本発明のワクチンの更なる化合物として使用される免疫刺激性ＲＮＡ分子（のクラス）は、免疫応答を誘発することができる任意の他のＲＮＡを含んでいてもよい。これらに限定はされないが、そのような免疫刺激性ＲＮＡは、リボソームＲＮＡ（ｒＲＮＡ）、トランスファーＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びウイルスＲＮＡ（ｖＲＮＡ）を含み得る。そのような免疫刺激性ＲＮＡは、１０００～５０００、５００～５０００、５～５０００、又は５～１０００、５～５００、５～２５０、５～１００、５～５０、又は５～３０のアミノ酸長を含んでいてもよい。

【０１５８】

特に好ましい態様では、免疫刺激性核酸配列、特に本明細書中で使用するｉｓＲＮＡは、次の式（Ｉ）又は式（ＩＩ）のアミノ酸からなるか、又はそれを含み得る。

【０１５９】

$G_lX_mG_n$　式（Ｉ）

ここで、Ｇは、グアノシン、ウラシル、又はグアノシンの類似体若しくはウラシルの類似体であり、Ｘは、グアノシン、ウラシル、アデノシン、チミジン、シトシン、又は上記ヌクレオチドの類似体であり、ｌは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｌ＝１である場合、Ｇは、グアノシン又はその類似体であり、

ｌ＞１である場合、ヌクレオチドの少なくとも５０％がグアノシン又はその類似体であり、

ここで、

ｍ＝３である場合、　Ｘは、ウラシル又はその類似体であり、

ｍ＞３である場合、少なくとも３連続のウラシル又はウラシルの類似体が生じ、

ｎは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｎ＝１である場合、Ｇは、グアノシン又はその類似体であり、

ｎ＞１である場合、ヌクレオチドの少なくとも５０％がグアノシン又はその類似体である。

【０１６０】

$C_lX_mC_n$　式（ＩＩ）

ここで、

Ｃは、シトシン、ウラシル、又はシトシンの類似体若しくはウラシルの類似体であり、Ｘは、グアノシン、ウラシル、アデノシン、チミジン、シトシン又は上記ヌクレオチドの類似体であり、ｌは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｌ＝１である場合、Ｃは、シトシン又はその類似体であり、

ｌ＞１である場合、ヌクレオチドの少なくとも５０％がシトシン又はその類似体であり、

ｍは、整数であり、少なくとも３であり、

ここで、
ｍ＝３である場合、Ｘは、ウラシル又はその類似体であり、
ｍ＞３である場合、少なくとも３連続のウラシル又はウラシルの類似体が生じ、
ｎは、１～４０の整数であり、
ここで、
ｎ＝１である場合、Ｃは、シトシン又はその類似体であり、
ｎ＞１である場合、ヌクレオチドの少なくとも５０％がシトシン又はその類似体である。

【０１６１】

免疫刺激性核酸配列として用いることができる式（Ｉ）又は式（ＩＩ）の核酸、特にｉｓＲＮＡは、約５～１００（但し、特定の実施形態では、例えば２００ヌクレオチド等、１００ヌクレオチドより長くてもよい）、５ヌクレオチド～９０ヌクレオチド、又は５ヌクレオチド～８０ヌクレオチドの典型的な長さ、好ましくは約５ヌクレオチド～７０ヌクレオチドの長さ、より好ましくは約８ヌクレオチド～６０ヌクレオチドの長さ、より好ましくは約１５ヌクレオチド～６０ヌクレオチド、より好ましくは２０ヌクレオチド～６０ヌクレオチド、最も好ましくは３０ヌクレオチド～６０ヌクレオチドの長さの比較的短い核酸分子であってもよい。式（Ｉ）又は式（ＩＩ）の核酸が、例えば１００ヌクレオチドの最大長を有する場合、ｍは、典型的には９８以下となる。式（Ｉ）の核酸におけるヌクレオチドの数Ｇは、ｌ又はｎによって定義する。ｌ又はｎは、互いに独立して、それぞれ、１～４０の整数であり、ここで、ｌ又はｎが１である場合、Ｇは、グアノシン又はその類似体であり、ｌ又はｎが１より大きい場合、少なくとも５０％のヌクレオチドがグアノシン又はその類似体である。例えば、何らの限定を意味しないが、ｌ又はｎが４である場合、$Ｇ_{l}$又は$Ｇ_{n}$は、例えば、ＧＵＧＵ、ＧＧＵＵ、ＵＧＵＧ、ＵＵＧＧ、ＧＵＵＧ、ＧＧＧＵ、ＧＧＵＧ、ＧＵＧＧ、ＵＧＧＧ、又はＧＧＧＧ等とすることができ、ｌ又はｎが５である場合、$Ｇ_{l}$又は$Ｇ_{n}$は、例えば、ＧＧＧＵＵ、ＧＧＵＧＵ、ＧＵＧＧＵ、ＵＧＧＧＵ、ＵＧＧＵＧ、ＵＧＵＧＧ、ＵＵＧＧＧ、ＧＵＧＵＧ、ＧＧＧＧＵ、ＧＧＧＵＧ、ＧＧＵＧＧ、ＧＵＧＧＧ、ＵＧＧＧＧ、又はＧＧＧＧＧ等とすることができる。本発明に係る式（Ｉ）の核酸中の$Ｘ_{m}$に隣接するヌクレオチドは、好ましくはウラシルではない。同様に、本発明に係る式（ＩＩ）の核酸におけるヌクレオチドの数Ｃは、ｌ又はｎによって定義する。ｌ及びｎは、互いに独立して、それぞれ、１～４０の整数であり、ここで、ｌ又はｎが１である場合、Ｃは、シトシン又はその類似体であり、ｌ又はｎが１より大きい場合、少なくとも５０％のヌクレオチドがシトシン又はその類似体である。例えば、何らの限定を意味しないが、ｌ又はｎが４である場合、$Ｃ_{l}$又は$Ｃ_{n}$は、例えば、ＣＵＣＵ、ＣＣＵＵ、ＵＣＵＣ、ＵＵＣＣ、ＣＵＵＣ、ＣＣＣＵ、ＣＣＵＣ、ＣＵＣＣ、ＵＣＣＣ又はＣＣＣＣ等とすることができ、ｌ又はｎが５である場合、$Ｃ_{l}$又は$Ｃ_{n}$は、例えば、ＣＣＣＵＵ、ＣＣＵＣＵ、ＣＵＣＣＵ、ＵＣＣＣＵ、ＵＣＣＵＣ、ＵＣＵＣＣ、ＵＵＣＣＣ、ＣＵＣＵＣ、ＣＣＣＣＵ、ＣＣＣＵＣ、ＣＣＵＣＣ、ＣＵＣＣＣ、ＵＣＣＣＣ、又はＣＣＣＣＣ等とすることができる。本発明に係る式（ＩＩ）の核酸中の$Ｘ_{m}$に隣接するヌクレオチドは、好ましくはウラシルではない。好ましくは、式（Ｉ）について、ｌ又はｎが１より大きい場合、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％又は更に１００％のヌクレオチドが、上記で定義するグアノシン又はその類似体である。フランキング配列$Ｇ_{l}$及び$Ｇ_{n}$の少なくともいずれかにおける１００％までの残りのヌクレオチド（グアノシンがヌクレオチドの１００％未満を構成する場合）は、本明細書で定義するウラシル又はその類似体である。また好ましくは、ｌ及びｎは、互いに独立して、それぞれ、２～３０の整数、より好ましくは、２～２０の整数、更により好ましくは２～１５の整数である。ｌ又はｎの下限は、必要に応じて変化させることができ、少なくとも１、好ましくは少なくとも２、より好ましくは少なくとも３、４、５、６、７、８、９又は１０である。この定義は、式（ＩＩ）にも同様に適用される。

【０１６２】

特に好ましい実施形態では、免疫刺激性核酸配列、特にｉｓＲＮＡとして用いられ得る

、上記の式（Ｉ）又は式（ＩＩ）のいずれかに記載の核酸は、
【０１６３】
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：２８９）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：２９０）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：２９１）、
ＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵ（配列番号：２９２）、
ＧＧＵＵＧＧＵＵＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＵＵＧＧＵＵＧＧＵＵ（配列番号：２９３）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９４）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９５）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９６）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９７）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９８）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：２９９）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３００）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３０１）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３０２）、
ＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３０３）、
ＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３０４）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３０５）、
ＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧ（配列番号：３０６）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３０７）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３０８）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３０９）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３１０）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３１１）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３１２）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３１３）、
ＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３１４）、
ＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３１５）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３１６）、
ＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３１７）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３１８）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３１９）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２０）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２１）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２２）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２３）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２４）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２５）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２６）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２７）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２８）、
ＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３２９）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３３０）、
ＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３３１）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３３２）、
ＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧ（配列番号：３３

３）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３３４）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３３５）、
ＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３３６）、
ＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧ（配列番号：３３７）、
ＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３３８）、
ＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧ（配列番号：３３９）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３４０）、
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧ（配列番号：３４１）、
ＧＧＵＵＵＧＧ（配列番号：３４２）、
ＧＧＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４３）、
ＧＧＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４４）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４５）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４６）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４７）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４８）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３４９）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３５０）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３５１）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３５２）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３５３）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３５４）、
ＧＧＧＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３５５）、
ＧＧＧＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３５６）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３５７）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３５８）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３５９）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６０）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６１）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６２）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６３）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６４）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６５）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６６）、
ＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧ（配列番号：３６７）、
ＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧＵＵＵＧＧＧ（配列番号：３６８）、
ＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ（短くＧＵに富む、配列番号：３６９）、又は、
【０１６４】

ＣＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣ（配列番号：３７０）、
ＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣＵＵＵＣＣＣ（配列番号：３７１）、
ＣＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＣＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣ（配列番号：３７２）、
の配列のいずれかからなる、又はこれら配列のいずれかを含む配列から選択されてもよく、

【０１６５】

或いは、これらの配列のいずれかと、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％又は更に９５％の配列同一性を有する配列から選択されてもよい。

【０１６６】

更なる特に好ましい実施形態では、免疫刺激性核酸配列、特に本明細書中で使用されるｉｓＲＮＡは、式（ＩＩＩ）又は式（ＩＶ）の核酸からなっていてもよく、又は式（ＩＩＩ）又は式（ＩＶ）の核酸を含んでいてもよい。

【０１６７】

$(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$　式（ＩＩＩ）

【０１６８】

ここで、

Ｇは、グアノシン（グアニン）、ウリジン（ウラシル）、又はグアノシン（グアニン）の類似体若しくはウリジン（ウラシル）の類似体、好ましくはグアノシン（グアニン）又はその類似体であり、

Ｘは、グアノシン（グアニン）、ウリジン（ウラシル）、アデノシン（アデニン）、チミジン（チミン）、シチジン（シトシン）、又はこれらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の類似体、好ましくはウリジン（ウラシル）又はその類似体であり、

Ｎは、約４～５０、好ましくは約４～４０核酸、より好ましくは約４～３０核酸又は４～２０核酸の長さを有する核酸配列であり、それぞれのＮは、独立して、グアノシン（グアニン）、ウリジン（ウラシル）、アデノシン（アデニン）、チミジン（チミン）、シチジン（シトシン）、又はこれらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の類似体から選択され、

ａは、１～２０、好ましくは１～１５、最も好ましくは１～１０の整数であり、

ｌは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｌ＝１である場合、Ｇは、グアノシン（グアニン）又はその類似体であり、

ｌ＞１である場合、これらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の少なくとも５０％がグアノシン（グアニン）又はその類似体であり、

ｍは、整数であり、少なくとも３であり、

ここで、

ｍ＝３である場合、Ｘは、ウリジン（ウラシル）又はその類似体であり、

ｍ＞３である場合、少なくとも３連続のウリジン（ウラシル）又はウリジン（ウラシル）の類似体が存在し、

ｎは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｎ＝１である場合、Ｇは、グアノシン（グアニン）又はその類似体であり、

ｎ＞１である場合、こられのヌクレオチド（ヌクレオシド）の少なくとも５０％がグアノシン（グアニン）又はその類似体であり、

ｕ及びｖは、互いに独立して、０～５０の整数であり、

好ましくは、ここで、ｕ＝０かつｖ≧１である場合、又はｖ＝０かつｕ≧１である場合であり、

ここで、式（ＩＩＩ）の核酸分子は、少なくとも５０ヌクレオチド、好ましくは少なくとも１００ヌクレオチド、より好ましくは少なくとも１５０ヌクレオチド、更により好ま

しくは２００ヌクレオチド、及び最も好ましくは少なくとも２５０ヌクレオチドの長さを有する。

【０１６９】

$(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ 式（ＩＶ）

【０１７０】

ここで、

Ｃは、シチジン（シトシン）、ウリジン（ウラシル）、又はシチジン（シトシン）の類似体若しくはウリジン（ウラシル）の類似体、好ましくはシチジン（シトシン）又はその類似体であり、

Ｘは、グアノシン（グアニン）、ウリジン（ウラシル）、アデノシン（アデニン）、チミジン（チミン）、シチジン（シトシン）、又は上述のヌクレオチド（ヌクレオシド）の類似体、好ましくはウリジン（ウラシル）又はその類似体であり、

Ｎは、それぞれ、互いに独立して、約４～５０、好ましくは約４～４０核酸、より好ましくは約４～３０核酸又は４～２０核酸の長さを有する核酸配列であり、それぞれのＮは、独立して、グアノシン（グアニン）、ウリジン（ウラシル）、アデノシン（アデニン）、チミジン（チミン）、シチジン（シトシン）、又はこれらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の類似体から選択され、

ａは、１～２０、好ましくは１～１５、最も好ましくは１～１０の整数であり、

ｌは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｌ＝１である場合、Ｃは、シチジン（シトシン）又はその類似体であり、

ｌ＞１である場合、これらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の少なくとも５０％がシチジン（シトシン）又はその類似体であり、

ｍは、整数であり、少なくとも３であり、

ここで、

ｍ＝３である場合、Ｘは、ウリジン（ウラシル）又はその類似体であり、

ｍ＞３である場合、少なくとも３連続のウリジン（ウラシル）又はウリジン（ウラシル）の類似体が存在し、

ｎは、１～４０の整数であり、

ここで、

ｎ＝１である場合、Ｃは、シチジン（シトシン）又はその類似体であり、

ｎ＞１である場合、これらのヌクレオチド（ヌクレオシド）の少なくとも５０％がシチジン（シトシン）又はその類似体であり、

ｕ及びｖは、互いに独立して、０～５０の整数であり、

好ましくは、ここで、ｕ＝０かつｖ≧１である場合、又はｖ＝０かつｕ≧１である場合であり、

ここで、本発明の係る式（ＩＶ）の核酸分子は、少なくとも５０ヌクレオチド、好ましくは少なくとも１００ヌクレオチド、より好ましくは少なくとも１５０ヌクレオチド、更により好ましくは２００ヌクレオチド、及び最も好ましくは少なくとも２５０ヌクレオチドの長さを有する。

【０１７１】

いずれの式（Ｉ）及び式（ＩＩ）中の上記の定義、例えば、要素Ｎ（即ち、N_u及びN_v）及びＸ（X_m）、特に、上記で定義するコア構造だけでなく、整数ａ、ｌ、ｍ、ｎ、ｕ及びｖについての定義は、式（ＩＩＩ）及び式（ＩＶ）の要素についても同様に対応して適用される。式（ＩＶ）中の隣接する要素N_u及びN_vの定義は、式（ＩＶ）中のN_u及びN_vに対する上記の定義と同じである。

【０１７２】

極めて特に好ましい実施形態によれば、免疫刺激性核酸配列、特にｉｓＲＮＡとして用いられ得る式（ＩＶ）に係る本発明の核酸分子は、例えば、以下の配列のいずれかから選択されてもよい。

【０１７３】
ＵＡＧＣＧＡＡＧＣＵＣＵＵＧＧＡＣＣＵＡＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ
ＵＧＣＧＵＵＣＣＵＡＧＡＡＧＵＡＣＡＣＧ（配列番号：３７３）
【０１７４】
ＵＡＧＣＧＡＡＧＣＵＣＵＵＧＧＡＣＣＵＡＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＧ
ＵＧＣＧＵＵＣＣＵＡＧＡＡＧＵＡＣＡＣＧ　ＡＵＣＧＣＵＵＣＧＡ　ＧＡＡＣＣＵＧＧ
ＡＵＣＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＣＣＣＡＣＧＣＡＡＧＧＡＵＣＵＵＣＡＵＧＵ
ＧＣ（配列番号：３７４）
【０１７５】
ＧＧＧＡＧＡＡＡＧＣＵＣＡＡＧＣＵＵＧＧＡＧＣＡＡＵＧＣＣＣＧＣＡＣＡＵＵＧＡＧ
ＧＡＡＡＣＣＧＡＧＵＵＧＣＡＵＡＵＣＵＣＡＧＡＧＵＡＵＵＧＧＣＣＣＣＣＧＵＧＵＡ
ＧＧＵＵＡＵＵＣＵＵＧＡＣＡＧＡＣＡＧＵＧＧＡＧＣＵＵＡＵＵＣＡＣＵＣＣＣＡＧＧ
ＡＵＣＣＧＡＧＵＣＧＣＡＵＡＣＵＡＣＧＧＧＵＡＣＵＧＧＵＧＡＣＡＧＡＣＣＵＡＧＧＵ
ＣＧＵＣＡＧＵＵＧＡＣＣＡＧＵＣＣＧＣＣＡＣＵＡＧＡＣＧＵＧＡＧＵＣＣＧＵＣＡＡ
ＡＧＣＡＧＵＵＡＧＡＵＧＵＵＡＣＡＣＵＣＵＡＵＵＡＧＡＵＣ（配列番号：３７５）
【０１７６】
ＧＧＧＡＧＡＡＡＧＣＵＣＡＡＧＣＵＵＧＧＡＧＣＡＡＵＧＣＣＣＧＣＡＣＡＵＵＧＡＧ
ＧＡＡＡＣＣＧＡＧＵＵＧＣＡＵＡＵＣＵＣＡＧＡＧＵＡＵＵＧＧＣＣＣＣＣＧＵＧＵＡ
ＧＧＵＵＡＵＵＣＵＵＧＡＣＡＧＡＣＡＧＵＧＧＡＧＣＵＵＡＵＵＣＡＣＵＣＣＣＡＧＧ
ＡＵＣＣＧＡＧＵＣＧＣＡＵＡＣＵＡＣＧＧＧＵＡＣＵＧＧＵＧＡＣＡＧＡＣＣＵＡＧＧＵ
ＣＧＵＣＡＧＵＵＧＡＣＣＡＧＵＣＣＧＣＣＡＣＵＡＧＡＣＧＵＧＡＧＵＣＣＧＵＣＡＡ
ＡＧＣＡＧＵＵＡＧＡＵＧＵＵＡＣＡＣＵＣＵＡＵＵＡＧＡＵＣＵＣＧＧＡＵＵＡＣＡＧ
ＣＵＧＧＡＡＧＧＡＧＣＡＧＧＡＧＵＡＧＵＧＵＵＣＵＵＧＣＵＣＵＡＡＧＵＡＣＣＧＡ
ＧＵＧＵＧＣＣＣＡＡＵＡＣＣＣＧＡＵＣＡＧＣＵＵＡＵＵＡＡＣＧＡＡＣＧＧＣＵＣＣ
ＵＣＣＵＣＵＵＡＧＡＣＵＧＣＡＧＣＧＵＡＡＧＵＧＣＧＧＡＡＵＣＵＧＧＧＧＡＵＣＡ
ＡＡＵＵＡＣＵＧＡＣＵＧＣＣＵＧＧＡＵＵＡＣＣＣＵＣＧＧＡＣＡＵＡＵＡＡＣＣＵＵ
ＧＵＡＧＣＡＣＧＣＵＧＵＵＧＣＵＧＵＡＵＡＧＧＵＧＡＣＣＡＡＣＧＣＣＣＡＣＵＣＧ
ＡＧＵＡＧＡＣＣＡＧＣＵＣＵＣＵＵＡＧＵＣＣＧＧＧＡＣＡＡＵＧＡＵＡＧＧＡＧＧＣＧ
ＣＧＧＵＣＡＡＵＣＵＡＣＵＵＣＵＧＧＣＵＡＧＵＵＡＡＧＡＡＵＡＧＧＣＵＧＣＡＣＣ
ＧＡＣＣＵＣＵＡＵＡＡＧＵＡＧＣＧＵＧＵＣＣＵＣＵＡＧ（配列番号：３７６）
【０１７７】
ＧＧＧＡＧＡＡＡＧＣＵＣＡＡＧＣＵＵＧＧＡＧＣＡＡＵＧＣＣＣＧＣＡＣＡＵＵＧＡＧ
ＧＡＡＡＣＣＧＡＧＵＵＧＣＡＵＡＵＣＵＣＡＧＡＧＵＡＵＵＧＧＣＣＣＣＣＧＵＧＵＡ
ＧＧＵＵＡＵＵＣＵＵＧＡＣＡＧＡＣＡＧＵＧＧＡＧＣＵＵＡＵＵＣＡＣＵＣＣＣＡＧＧ
ＡＵＣＣＧＡＧＵＣＧＣＡＵＡＣＵＡＣＧＧＧＵＡＣＵＧＧＵＧＡＣＡＧＡＣＣＵＡＧＧＵ
ＣＧＵＣＡＧＵＵＧＡＣＣＡＧＵＣＣＧＣＣＡＣＵＡＧＡＣＧＵＧＡＧＵＣＣＧＵＣＡＡ
ＡＧＣＡＧＵＵＡＧＡＵＧＵＵＡＣＡＣＵＣＵＡＵＵＡＧＡＵＣＵＣＧＧＡＵＵＡＣＡＧ
ＣＵＧＧＡＡＧＧＡＧＣＡＧＧＡＧＵＡＧＵＧＵＵＣＵＵＧＣＵＣＵＡＡＧＵＡＣＣＧＡ
ＧＵＧＵＧＣＣＣＡＡＵＡＣＣＣＧＡＵＣＡＧＣＵＵＡＵＵＡＡＣＧＡＡＣＧＧＣＵＣＣ
ＵＣＣＵＣＵＵＡＧＡＣＵＧＣＡＧＣＧＵＡＡＧＵＧＣＧＧＡＡＵＣＵＧＧＧＧＡＵＣＡ
ＡＡＵＵＡＣＵＧＡＣＵＧＣＣＵＧＧＡＵＵＡＣＣＣＵＣＧＧＡＣＡＵＡＵＡＡＣＣＵＵ
ＧＵＡＧＣＡＣＧＣＵＧＵＵＧＣＵＧＵＡＵＡＧＧＵＧＡＣＣＡＡＣＧＣＣＣＡＣＵＣＧ
ＡＧＵＡＧＡＣＣＡＧＣＵＣＵＣＵＵＡＧＵＣＣＧＧＧＡＣＡＡＵＧＡＵＡＧＧＡＧＧＣＧ
ＣＧＧＵＣＡＡＵＣＵＡＣＵＵＣＵＧＧＣＵＡＧＵＵＡＡＧＡＡＵＡＧＧＣＵＧＣＡＣＣ
ＧＡＣＣＵＣＵＡＵＡＡＧＵＡＧＣＧＵＧＵＣＣＵＣＵＡＧＡＧＣＵＡＣＧＣＡＧＧＵＵ
ＣＧＣＡＡＵＡＡＡＡＧＣＧＵＵＧＡＵＵＡＧＵＧＵＧＣＡＵＡＧＡＡＣＡＧＡＣＣＵＣ
ＵＵＡＵＵＣＧＧＵＧＡＡＡＣＧＣＣＡＧＡＡＵＧＣＵＡＡＡＵＵＣＣＡＡＵＡＡＣＵＣ
ＵＵＣＣＣＡＡＡＡＣＧＣＧＵＡＣＧＧＣＣＧＡＡＧＡＣＧＣＧＣＧＣＵＵＡＵＣＵＵＧ
ＵＧＵＡＣＧＵＵＣＵＣＧＣＡＣＡＵＧＧＡＡＧＡＡＵＣＡＧＣＧＧＧＣＡＵＧＧＵＧＧ
ＵＡＧＧＧＣＡＡＵＡＧＧＧＧＡＧＣＵＧＧＧＵＡＧＣＡＧＣＧＡＡＡＡＡＧＧＧＣＣＣ

CUGCGGCACGUAGCUUCGCUGUUCGUCUGAAACAACCCGGC
AUCCGUUGUAGCGAUCCCGUUAUCAGUGUUAUUCUUGUGC
GCACUAAGAUUCAUGGUGUAGUCGACAAUAACAGCGUCUU
GGCAGAUUCUGGUCACGUGCCCUAUGCCCGGGCUUGUGCC
UCUCAGGUGCACAGCGAUACUUAAAGCCUUCAAGGUACUC
GACGUGGGUACCGAUUCGUGACACUUCCUAAGAUUAUUCC
ACUGUGUUAGCCCCGCACCGCCGACCUAAACUGGUCCAAU
GUAUACGCAUUCGCUGAGCGGAUCGAUAAUAAAAGCUUGA
AUU（配列番号：３７７）

【０１７８】

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUG
UACAACGUAGCCGGUAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGA
CCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCUAUAAAGGUGCGG
AUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCU
CCCCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUAC
UGAAUCCAGCGAUGAUGCUGGCCCAGAUC（配列番号：３７８）

【０１７９】

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUG
UACAACGUAGCCGGUAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGA
CCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCUAUAAAGGUGCGG
AUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCU
CCCCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUAC
UGAAUCCAGCGAUGAUGCUGGCCCAGAUCUUCGACCACAA
GUGCAUAUAGUAGUCAUCGAGGGUCGCCUUUUUUUUUUUU
UUUUUUUUUUUUGGCCCAGUUCUGAGACUUCGCUAGAGACU
ACAGUUACAGCUGCAGUAGUAACCACUGCGGCUAUUGCAG
GAAAUCCCGUUCAGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCGC
UCACUAUGAUUAAGAACCAGGUGGAGUGUCACUGCUCUCG
AGGUCUCACGAGAGCGCUCGAUACAGUCCUUGGAAGAAUC
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGUGCGACGAUCACAGAGA
ACUUCUAUUCAUGCAGGUCUGCUCUA（Ｒ　７２２配列番号：３７９）

【０１８０】

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUG
UACAACGUAGCCGGUAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGA
CCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCUAUAAAGGUGCGG
AUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCU
CCCCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUAC
UGAAUCCAGCGAUGAUGCUGGCCCAGAUCUUCGACCACAA
GUGCAUAUAGUAGUCAUCGAGGGUCGCCUUUUUUUUUUUU
UUUUUUUUUUUUGGCCCAGUUCUGAGACUUCGCUAGAGACU
ACAGUUACAGCUGCAGUAGUAACCACUGCGGCUAUUGCAG
GAAAUCCCGUUCAGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCGC
UCACUAUGAUUAAGAACCAGGUGGAGUGUCACUGCUCUCG
AGGUCUCACGAGAGCGCUCGAUACAGUCCUUGGAAGAAUC
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGUGCGACGAUCACAGAGA
ACUUCUAUUCAUGCAGGUCUGCUCUAGAACGAACUGACCU
GACGCCUGAACUUAUGAGCGUGCGUAUUUUUUUUUUUUUUU
UUUUUUUUUUCCUCCCAACAAAUGUCGAUCAAUAGCUGGGC
UGUUGGAGACGCGUCAGCAAAUGCCGUGGCUCCAUAGGAC

ＧＵＧＵＡＧＡＣＵＵＣＵＡＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＧＧＧＡＣＣＡＣＡＡＡＵＡＡＵＡＵＵＣＵＵＧＣＵＵＧＧＵＵＧＧＧＣＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＧＵＡＵＣＡＧＧＵＣＡＵＡＡＡＣＧＧＧＵＡＣＡＵＧＵＵＧＣＡＣＡＧＧＣＵＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＧＣＵＧＡＧＵＵＡＵＵＣＣＧＧＵＣＵＣＡＡＡＡＧＡＣＧＧＣＡＧＡＣＧＵＣＡＧＵＣＧＡＣＡＡＣＡＣＧＧＵＣＵＡＡＡＧＣＡＧＵＧＣＵＡＣＡＡＵＣＵＧＣＣＧＵＧＵＵＣＧＵＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＵＧＡＡＣＣＵＡＣＡＣＧＧＣＧＵＧＣＡＣＵＧＵＡＧＵＵＣＧＣＡＡＵＵＣＡＵＡＧＧＧＵＡＣＣＧＧＣＵＣＡＧＡＧＵＵＡＵＧＣＣＵＵＧＧＵＵＧＡＡＡＡＣＵＧＣＣＣＡＧＣＡＵＡＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＡＵＡＵＵＣＣＣＡＵＧＣＵＡＡＧＣＡＡＧＧＧＡＵＧＣＣＧＣＧＡＧＵＣＡＵＧＵＵＡＡＧＣＵＵＧＡＡＵＵ（配列番号：３８０）

【０１８１】

別の極めて特に好ましい実施形態によれば、式（Ｖ）に係る核酸分子は、例えば、以下の配列のいずれかから選択されてもよい。

【０１８２】

ＵＡＧＣＧＡＡＧＣＵＣＵＵＧＧＡＣＣＵＡＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＵＧＣＧＵＵＣＣＵＡＧＡＡＧＵＡＣＡＣＧ（配列番号：３８１）、又は

【０１８３】

ＵＡＧＣＧＡＡＧＣＵＣＵＵＧＧＡＣＣＵＡＣＣＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＣＵＧＣＧＵＵＣＣＵＡ　ＧＡＡＧＵＡＣＡＣＧＡＵＣＧＣＵＵＣＧＡＧＡＡＣＣＵＧＧＡＵＧＧＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＧＧＧＡＣＧＣＡＡＧＧＡＵＣＵＵＣＡＵＧＵＧＣ（配列番号：３８２）

【０１８４】

或いは、これらの配列のいずれかと、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、又は更に９５％の配列同一性を有する配列から選択されてもよい。

【０１８５】

最後に、本発明のワクチンにおけるｍＲＮＡと共に使用され得る、所謂「（アジュバント）成分」は、好ましくは、（アジュバント）成分の少なくとも一つの（ｍ）ＲＮＡを、好ましくは本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかと特定の比で複合体化して安定な複合体を形成することによって、最初のステップにより調製される。これに関連して、（ｍ）ＲＮＡを複合体化した後の（アジュバント）成分中に、遊離のカチオン性又はポリカチオン性の化合物又はポリマー担体は、全く残存していないか、又は無視できる程に少ない量で残存することが、非常に好ましい。従って、（アジュバント）成分中の（ｍ）ＲＮＡと、カチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれかとの比は、典型的には、（ｍ）ＲＮＡが完全に複合体化されて組成物中に遊離のカチオン性又はポリカチオン性の化合物又はポリマー担体が全く残存していないか、又は無視できる程に少ない量で残存する範囲に選択される。好ましくは、（アジュバント）成分の比、即ち、（ｍ）ＲＮＡの、好ましくは本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれかに対する比は、約６：１（ｗ／ｗ）〜約０．２５：１（ｗ／ｗ）、より好ましくは約５：１（ｗ／ｗ）〜約０．５：１（ｗ／ｗ）、更により好ましくは約４：１（ｗ／ｗ）〜約１：１（ｗ／ｗ）、又は約３：１（ｗ／ｗ）〜約１：１（ｗ／ｗ）の範囲から選択され、最も好ましくは約３：１（ｗ／ｗ）〜約２：１（ｗ／ｗ）の比である。或いは、（アジュバント）成分中の、（ｍ）ＲＮＡの、好ましくは本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれかに対する比はまた、（アジュバント）成分の複合体全体の窒素／リン酸比（Ｎ／Ｐ比）に基づき算出され得る。本発明に関連して、好ましくは、複合体中のカチオン性又はポリカチオン性の化合物は、カチオン性又はポリカチオン性であるか、又は、カチオン性又はポリカチオン性のタンパク質又はペプチド、及びポリマー担体の少なくともいずれかが、上記で定義するものである場合は、Ｎ／Ｐ比は、（ｍ）ＲＮＡに対する、複合体中の好ましくは本明細書で定

義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれかの比（（ｍ）ＲＮＡ：複合体中の好ましくは本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれか）に関して、好ましくは、約０．１～１０の範囲、好ましくは約０．３－４の範囲、最も好ましくは約０．５～２又は０．７～２の範囲であり、最も好ましくは、約０．７～１．５程度の範囲である。そのような比、特に重量比及びＮ／Ｐ比の少なくともいずれかは、本明細書で定義する少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡの、該少なくとも１つのｍＲＮＡを複合体化するために使用される、本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性のポリマー又はポリマー担体に対する比にも適用され得る。

【０１８６】

更に好ましい態様によれば、上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする本発明のワクチンのｍＲＮＡは、上記で定義する（アジュバント）成分と共に製剤化されてもよく、ここで、本発明のワクチンは、ａ）好ましくは本明細書で定義する、カチオン性又はポリカチオン性の化合物、及びポリマー担体の少なくともいずれかと複合体を形成する少なくとも１つの（ｍ）ＲＮＡ、及びｂ）好ましくは本明細書で定義する、抗原をコードする少なくとも１つの遊離ｍＲＮＡを含んでいてもよい。この製剤は、好ましくは上記で定義する。更に、ａ）及びｂ）の全体の製剤は、加えて、（アジュバント）成分及び抗原の結合されたパッケージングを許容するために担体分子と共にパッケージ化されていてもよい。そのような担体分子は、ａ）及びｂ）の全体の製剤の、パッケージ化、及び好ましくは本明細書で定義する患者の細胞や組織等への輸送に好適な任意のポリマーから選択されてもよく、例えば、本明細書で定義するカチオン性又はポリカチオン性のポリマーから、又はこの目的のために好適な任意の更なるポリマー、例えば上記のポリマー担体から選択されてもよい。

【０１８７】

上記で定義された、本発明のワクチン組成物全体の全ての成分、好ましくはカチオン性又はポリカチオン性の化合物、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡ、及び担体分子の少なくともいずれかと複合体化され、本発明のワクチンに製剤化された、少なくとも１つの免疫刺激性核酸配列を含むか、又はこれらからなるアジュバントの比は、これら成分全ての窒素／リン酸比（Ｎ／Ｐ比）に基づき算出され得る。本発明に関連して、Ｎ／Ｐ比は、核酸の、本発明のワクチンに含まれるカチオン性又はポリカチオン性のペプチドに対する比（核酸：本発明のワクチンに含まれるカチオン性又はポリカチオン性のペプチド）に関して、好ましくは約０．０１～４、０．０１～２、０．１～２又は０．１～１．５の範囲であり、最も好ましくは約０．１～１の範囲である。そのようなＮ／Ｐ比は、好ましくは、インビボでの良好なトランスフェクション特性を提供し、細胞膜へと輸送され通過するように設計されている。好ましくは、この目的のために、本明細書で使用されるカチオン性又はポリカチオン性の化合物及びポリマー担体の少なくともいずれかは、ペプチド配列に基づいている。

【０１８８】

本発明の更に好ましい態様において、本発明のワクチンは、薬学的に許容される担体及び賦形剤の少なくともいずれかを含んでいてもよい。本発明に関連して、薬学的に許容される担体は、典型的には、本発明のワクチンの成分を含む組成物の液体又は非液体の基礎を含む。組成物が液体形態で提供される場合、担体は、典型的には発熱物質を含まない水、等張食塩水、又は緩衝（水性）溶液、例えば、リン酸塩やクエン酸塩等で緩衝化した溶液である。注射緩衝液は、特定の基準媒体を基準にして高張、等張、又は低張であってもよく、例えば、該緩衝液は、基準媒体を基準にしてより高い、同一の又はより低い塩の含有量を有していてもよく、ここで、好ましくは、前述の塩のそのような濃度が使用されてもよく、これは浸透性又は他の濃度効果に起因する細胞の損傷には繋がらない。基準媒体は、例えば、血液、リンパ液、細胞質液、又は他の体液等の、「インビボ」の方法において生じる液体、又は、例えば、一般的な緩衝液又は液体等の「インビトロ」の方法における基準媒体として使用され得る液体である。そのような一般的な緩衝液又は液体は、当業

者に知られている。乳酸リンゲル液は、液体基礎として特に好適である。

【０１８９】

但し、１つ以上の相溶性のある固体又は液体のフィラー又は希釈剤、又は治療される患者への投与に好適なカプセル化化合物を、本発明のワクチンに同様に使用してもよい。本明細書で用いられる「相溶性のある（ｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ）」との用語は、典型的な使用条件において本発明のワクチンの薬剤有効性を実質的に減少させる相互作用が実質的に生じないように、本発明のワクチンのこれらの構成成分が、本発明のワクチンの構成要素と混合可能であることを意味している。

【０１９０】

特定の態様によれば、本発明のワクチンは、アジュバントを含んでいてもよい。これに関連して、アジュバントは、自然免疫系の免疫応答、即ち非特異的免疫応答を開始又は増大させるのに好適な任意の化合物として理解されてもよい。言い換えれば、投与された場合、ワクチンは、好ましくは任意的にその中に含まれるアジュバントに起因する自然免疫応答を誘発する。好ましくは、そのようなアジュバントは、当業者に公知であり、本発明の場合に好適な、即ち、哺乳類における自然免疫応答の誘導を支援するアジュバント、例えば、上記で定義するアジュバントタンパク質又は以下に定義するアジュバントから選択され得る。

【０１９１】

一態様によれば、そのようなアジュバントは、上記で定義する（アジュバント）成分から選択され得る。

【０１９２】

１つの更なる態様によれば、そのようなアジュバントは、当業者に公知であり、本発明の場合に好適な、即ち、哺乳類における自然免疫応答の誘導を支援するアジュバント、及び本発明のワクチンの構成要素の貯蔵及び搬送に好適なアジュバントの少なくともいずれかから選択され得る。アジュバントとして貯蔵及び搬送の適切なものは、上記で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物である。同様に、アジュバントは、これらに限定はされないが、上記で定義するカチオン性又はポリカチオン性の化合物、キトサン、ＴＤＭ、ＭＤＰ、ムラミルジペプチド、プルロニック、ミョウバン溶液、水酸化アルミニウム、ＡＤＪＵＭＥＲ（登録商標）（ポリホスファゼン）、リン酸アルミニウムゲル、藻類由来のグルカン、アルガミュリン（ａｌｇａｍｍｕｌｉｎ）、水酸化アルミニウムゲル（ミョウバン）、高タンパク質吸着性水酸化アルミニウムゲル、低粘度水酸化アルミニウムゲル、ＡＦ又はＳＰＴ（スクアレン（５％）、Ｔｗｅｅｎ８０（０．２％）、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｌ１２１（１．２５％）、及びｐＨ７．４のリン酸緩衝生理食塩水のエマルジョン）、ＡＶＲＩＤＩＮＥ（登録商標）（プロパンジアミン）、ＢＡＹ　Ｒ１００５（登録商標）（（Ｎ－（２－デオキシ－２－Ｌ－ロイシルアミノ－ｂ－Ｄ－グルコピラノシル）－Ｎ－オクタデシルドデカノイルアミドヒドロアセテート）、ＣＡＬＣＩＴＲＩＯＬ（登録商標）（１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３）、リン酸カルシウムゲル、ＣＡＰ（登録商標）（リン酸カルシウムナノ粒子）、コレラホロトキシン、コレラ毒素Ａ１－プロテインＡ－Ｄ断片融合タンパク質、コレラ毒素のＢサブユニット、ＣＲＬ　１００５（ブロックコポリマーＰ１２０５）、サイトカイン含有リポソーム、ＤＤＡ（ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド）、ＤＨＥＡ（デヒドロエピアンドロステロン）、ＤＭＰＣ（ジミリストイルホスファチジルコリン）、ＤＭＰＧ（ジミリストイルホスファチジルグリセロール）、ＤＯＣ／ミョウバン複合体（デオキシコール酸ナトリウム塩）、フロイントの完全アジュバント、フロイントの不完全アジュバント、ガンマイヌリン、Ｇｅｒｂｕアジュバント（以下の混合物：ｉ）Ｎ－アセチルグルコサミニル－（Ｐｌ－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ３５　グルタミン（ＧＭＤＰ）、ｉｉ）ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド（ＤＤＡ）、ｉｉｉ）亜鉛Ｌ－プロリン塩複合体（ＺｎＰｒｏ－８））、ＧＭ－ＣＳＦ、ＧＭＤＰ（Ｎ－アセチルグルコサミニル－（ｂ１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ４７　アラニル－Ｄ－イソグルタミン）、イミキモド（ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）（１－（２－メチプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン

－４－アミン）、ＩｍｍＴｈｅｒ（登録商標）（Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－イソＧｌｕ－Ｌ－Ａｌａ－グリセロールジパルミテート）、ＤＲＶ類（脱水－再水和小胞から調製した免疫リポソーム）、インターフェロン－γ、インターロイキン－１β、インターロイキン－２、インターロイキン－７、インターロイキン－１２、ＩＳＣＯＭＳ（登録商標）、ＩＳＣＯＰＲＥＰ　７．０．３．（登録商標）、リポソーム、ＬＯＸＯＲＩＢＩＮＥ（登録商標）（７－アリル－８－オキソグアノシン）、ＬＴ５　経口アジュバント（大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）不安定内毒素プロトキシン）、任意の組成物の微小球体及び微小粒子、ＭＦ５９（商標登録）、（スクアレン水エマルジョン）、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ　５１（登録商標）（精製不完全フロイントアジュバント）、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ　７２０（登録商標）（代謝可能油アジュバント）、ＭＰＬ（登録商標）（３－Ｑ－デスアシル－４’－モノホスホリル脂質Ａ）、ＭＴＰ－ＰＥ及びＭＴＰ－ＰＥリポソーム（（Ｎ－アセチル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミニル－Ｌ－アラニン－２－（１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－（ヒドロキシホスホリルオキシ））－エチルアミド、一ナトリウム塩）、ＭＵＲＡＭＥＴＩＤＥ（登録商標）（Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－Ｇｌｎ－ＯＣＨ３）、ＭＵＲＡＰＡＬＭＩＴＩＮＥ（登録商標）及びＤＭＵＲＡＰＡＬＭＩＴＩＮＥ（登録商標）（Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ｔｈｒ－Ｄ－イソＧｌｎ－ｓｎ－グリセロールジパルミトイル）、ＮＡＧＯ（ノイラミニダーゼ－ガラクトースオキシダーゼ）、任意の組成物のナノスフェア又はナノ粒子、ＮＩＳＶ類（非イオン性界面活性剤小胞）、ＰＬＥＵＲＡＮ（登録商標）（β－グルカン）、ＰＬＧＡ、ＰＧＡ及びＰＬＡ（乳酸及びグリコール酸のホモポリマー及びコポリマー、ミクロスフェア／ナノスフェア）、ＰＬＵＲＯＮＩＣ　Ｌ１２１（登録商標）、ＰＭＭＡ（ポリメチルメタクリレート）、ＰＯＤＤＳ（登録商標）（プロテイノイドミクロスフェア）、ポリエチレンカルバメート誘導体、ポリｒＡ：ポリｒＵ（ポリアデニル酸－ポリウリジル酸複合体）、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ　８０）、渦巻き型タンパク質（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｃｏｃｈｌｅａｔｅｓ）（Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓ，　Ｉｎｃ．、アラバマ州アラバスター）、ＳＴＩＭＵＬＯＮ（登録商標）（ＱＳ－２１）、Ｑｕｉｌ－Ａ（Ｑｕｉｌ－Ａ　サポニン）、Ｓ－２８４６３（４－アミノ－オテック－ジメチル－２－エトキシメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－エタノール）、ＳＡＦ－１（登録商標）（Ｓｙｎｔｅｘ　アジュバント配合物）、センダイプロテオリポソーム及びセンダイ含有脂質マトリックス、Ｓｐａｎ－８５（トリオレイン酸ソルビタン）、Ｓｐｅｃｏｌ（Ｍａｒｃｏｌ　５２、Ｓｐａｎ　８５及びＴｗｅｅｎ　８５のエマルジョン）、スクアレン又はＲｏｂａｎｅ（登録商標）（２，６，１０，１５，１９，２３－ヘキサメチルテトラコサン及び２，６，１０，１５，１９，２３－ヘキサメチル－２，６，１０，１４，１８，２２テトラコサヘキサン）、ステアリルチロシン（オクタデシルチロシンヒドロクロリド）、Ｔｈｅｒａｍｉｄ（登録商標）（Ｎ－アセチルグルコサミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－イソＧｌｕ－Ｌ－Ａｌａ－ジパルミトキシプロピルアミド）、スレオニル－ＭＤＰ（Ｔｅｒｍｕｒｔｉｄｅ（登録商標）又は［ｔｈｒ１］－ＭＤＰ、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－スレオニル－Ｄ－イソグルタミン）、Ｔｙ粒子（Ｔｙ－ＶＬＰ又はウイルス様粒子）、Ｐａｍ３ＣｙｓＳｅｒを含むＷａｌｔｅｒ－Ｒｅｅｄリポソーム（水酸化アルミニウムに吸着させた脂質Ａを含有するリポソーム）、特に、Ａｄｊｕ－ｐｈｏｓ、Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌ及びＲｅｈｙｄｒａｇｅｌ等のアルミニウム塩、ＣＦＡ、ＳＡＦ、ＩＦＡ、ＭＦ５９、Ｐｒｏｖａｘ、ＴｉｔｅｒＭａｘ、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ及びＶａｘｆｅｃｔｉｎを含むエマルジョン、Ｏｐｔｉｖａｘ（ＣＲＬ１００５）、Ｌ１２１及びＰｏｌｏａｘｍｅｒ４０１０を含むコポリマー、Ｓｔｅａｌｔｈを含むリポソーム、ＢＩＯＲＡＬを含む渦巻き型のもの、ＱＳ２１、Ｑｕｉｌ　Ａ、Ｉｓｃｏｍａｔｒｉｘ及びＩＳＣＯＭを含む植物由来のアジュバント、Ｔｏｍａｔｉｎｅを含む同時刺激に好適なアジュバント、ＰＬＧ、ＰＭＭ及びＩｎｕｌｉｎを含むバイオポリマー、Ｒｏｍｕｒｔｉｄｅ、ＤＥＴＯＸ、ＭＰＬ、ＣＷＳ、マンノース、ＣｐＧ核酸配列、ＣｐＧ７９０９、ヒトＴＬＲ１－１０のリガンド、マウスＴＬＲ１－１３のリガンド、ＩＳＳ－１０１８、３５　ＩＣ３１、イミダゾキノリン類、Ａｍｐｌｉｇｅｎ、Ｒｉｂ

ｉ５２９、ＩＭＯｘｉｎｅ、ＩＲＩＶ類、ＶＬＰ類、コレラ毒素、易熱性毒素、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、Ｆｌａｇｅｌｌｉｎ、ＧＰＩアンカー、ＬＮＦＰＩＩＩ／Ｌｅｗｉｓ　Ｘ、抗菌ペプチド、ＵＣ－１Ｖ１５０、ＲＳＶ融合タンパク質及びｃｄｉＧＭＰを含む微生物由来のペプチド、並びにＣＧＲＰ神経ペプチドを含むアンタゴニストとして好適なアジュバントからなる群から選択されてもよい。

【０１９３】

特に好ましくは、アジュバントは、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２、ＩＦＮγ、本明細書で定義する免疫刺激性ＲＮＡ配列、及びＣｐＧ　ＤＮＡ等の、ナイーブＴ細胞のＴｈ１型免疫応答又は成熟の誘導を支援するアジュバントから選択されてもよい。

【０１９４】

本発明のワクチンは、更に、免疫グロブリン、好ましくは、ＩｇＧ、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体、ポリクローナル血清又は血清等から選択される更なる免疫療法薬を含有してもよい。好ましくは、そのような更なる免疫療法薬は、ペプチド／タンパク質として提供され得るか、又は、核酸、好ましくはＤＮＡ又はＲＮＡ、より好ましくはｍＲＮＡによってコードされ得る。そのような免疫刺激剤は、本発明の組成物又はワクチン組成物のｍＲＮＡコード化された抗原によって引き起こされる活性ワクチン接種に加えて不活性ワクチンの提供を許容する。

【０１９５】

本発明のワクチンは、更に、必要に応じて、その免疫原性又は免疫刺激能を高めるために、一つ以上の補助物質を含むことができる。本発明のワクチン、及びワクチン中に任意的に含まれるか又は阻害剤を用いて製剤化され得る補助物質の相互作用は、好ましくはそれによって達成される。補助物質の様々な種類に応じて、この点において様々な機構を考慮することができる。例えば、樹状細胞（ＤＣ）の成熟を許容する化合物、例えば、リポ多糖、ＴＮＦ－α、又はＣＤ４０リガンドが、好適な補助物質の第１のクラスを形成する。一般的に、「危険信号」（ＬＰＳ、ＧＰ９６等）又はＧＭ－ＣＦＳ等のサイトカインの形で免疫系に影響を与える任意の薬剤を補助物質として使用することが可能であり、これが、標的化した形で免疫応答が増進及び影響を受けることを許容する。特に好ましい補助物質は、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－２５、ＩＬ－２６、ＩＬ－２７、ＩＬ－２８、ＩＬ－２９、ＩＬ－３０、ＩＬ－３１、ＩＬ－３２、ＩＬ－３３、ＩＦＮα、ＩＦＮβ、ＩＦＮγ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＬＴ－β又はＴＮＦ－α等の、自然免疫応答を更に促進する、モノカイン、リンホカイン、インターロイキン又はケモカイン等のサイトカイン、及びｈＧＨ等の成長因子である。

【０１９６】

発明のワクチンはまた、ヒトのトール様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０への（リガンドとしての）結合親和性に起因するか、又はマウスのトール様受容体ＴＬＲ１、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＴＬＲ１１、ＴＬＲ１２又はＴＬＲ１３への（リガンドとしての）結合親和性に起因して免疫刺激性であることが知られている任意の更なる化合物、ＮＯＤ様受容体のリガンド、又はＲＩＧ－Ｉ様受容体のリガンドを更に含むことができる。

【０１９７】

これに関連して、本発明のワクチンはまた、免疫刺激性核酸、好ましくは上記で定義する免疫刺激性ＲＮＡ（ｉｓＲＮＡ）を更に含んでいてもよい。

【０１９８】

本発明の第１の実施形態に係り定義する本発明のワクチンは、更に、更なる添加剤又は追加の化合物を含んでいてもよい。本発明のワクチンに含まれ得る更なる添加剤は、例えばＴｗｅｅｎ（登録商標）等の乳化剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤、着色

剤、医薬担体、味覚付与剤、医薬担体、タブレット形成剤、安定剤、酸化防止剤、及び防腐剤である。

【０１９９】

本発明のワクチンに含まれ得る１つの更なる添加剤は、抗菌剤であってもよい。これに関連して、当業者に公知の任意の抗菌剤を、本明細書で定義する本発明のワクチンの成分と組み合わせて使用してもよい。非限定的な抗菌剤の例としては、アミカシン、アモキシシリン、アモキシシリン－クラブラン酸、アンフォテリシンＢ、アンピシリン、アンピシリン－スルバクタム、アプラマイシン、アジスロマイシン、アズトレオナム、バシトラシン、ベンジルペニシリン、カスポファンギン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン、セファゾリン、セフジニル、セフェピム、セフィキシム、セフメノキシム、セフォペラゾン、セフォペラゾン－スルバクタム、セフォタキシム、セフォキシチン、セフビロム（Ｃｅｆｂｉｒｏｍｅ）、セフポドキシム、セフポドキシム－クラブラン酸、セフポドキシム－スルバクタム、セフブロジル（Ｃｅｆｂｒｏｚｉｌ）、セフキノム、セフタジジム、セフチブチン、セフチオフル、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール（トリメトプリム／スルファメトキサゾール）、ダルババンシン、ダルホプリスチン／キノプリスチン、ダプトマイシン、ジベカシン、ジクロキサシリン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エンロフロキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、フルクロキサシリン、フルコナゾール、フルシトシン、ホスホマイシン、フシジン酸、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ジェミフロキサシン（Ｇｅｍｉｆｌｏｘａｃｉｎ）、ゲンタマイシン、イミペネム、イトラコナゾール、カナマイシン、ケトコナゾール、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロラカルベフ、メシリナム（Ｍｅｃｉｌｌｎａｍ）（アムジノシリン）、メロペネム、メトロニダゾール、メジオシリン、メズロシリン－スルバクタム、ミノサイクリン、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナリジクス酸、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、ペフロキサシン、ペニシリンＶ、ピペラシリン、ピペラシリン－スルバクタム、ピペラシリン－タゾバクタム、リファンピシン、ロキシスロマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイシン、スルバクタム、スルファメトキサゾール、テイコプラニン、テラバンシン、テリスロマイシン、テモシリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チカルシリン－クラブラン酸、チゲサイクリン、トブラマイシン、トリメトプリム、トロバフロキサシン、タイロシン、バンコマイシン、バージニアマイシン、及びボリコナゾールが挙げられる。

【０２００】

本発明のワクチンに含まれ得る別の添加剤は、抗ウイルス剤であってもよいが、好ましくは、これらに限定はされないが、ヌクレオシド類似体（例えば、ジドブジン、アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルリジン、及びリバビリン）、ホスカーネット、アマンタジン、ペラミビル、リマンタジン、サキナビル、インジナビル、リトナビル、α－インターフェロン及び他のインターフェロン、ＡＺＴ、ｔ－７０５、ザナミビル（リレンザ（登録商標））、及びオセルタミビル（タミフル（登録商標））である。他の抗ウイルス剤としては、インフルエンザウイルスワクチン、例えば、Ｆｌｕａｒｉｘ（登録商標）（グラクソスミスクライン）、ＦｌｕＭｉｓｔ（登録商標）（Ｍｅｄｌｍｍｕｎｅ　Ｖａｃｃｉｎｅｓ）、Ｆｌｕｖｉｒｉｎ（登録商標）（Ｃｈｉｒｏｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ｆｌｕｌａｖａｌ（登録商標）（グラクソスミスクライン）、Ａｆｌｕｒｉａ（登録商標）（ＣＳＬ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｉｅｓ　Ｉｎｃ．）、Ａｇｒｉｆｌｕ（登録商標）（ノバルティス）又はＦｌｕｚｏｎｅ（登録商標）（アベンティス・パスツール）が挙げられる。

【０２０１】

本発明のワクチンは、典型的には、「安全かつ有効な量」の、本明細書で定義する本発明のワクチンの成分を含む。本明細書で使用するように、「安全かつ有効な量」は、好ま

しくは、本明細書で定義する疾患又は障害の前向きな変化（ｐｏｓｉｔｉｖｅ　ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を著しく誘導するのに十分な成分、好ましくは少なくとも１つのｍＲＮＡの量を意味する。但し、同時に、「安全かつ有効な量」は、重大な副作用を回避し、利点とリスクとの合理的な関係を許容するのに十分に小さい。これらの限界の決定は、典型的には合理的な医学的判断の範囲内である。

【０２０２】

第１の実施形態に係り定義するように、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１のｍＲＮＡを含む本発明のワクチンは、好ましくは３歳以下又は２歳以下、好ましくは１歳（１２ヶ月）以下、更に好ましくは９ヶ月以下、６ヶ月以下又は３ヶ月以下の年齢を示す、新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける疾患の予防及び治療に用いてもよい。治療は、好ましくは、新生児又は乳幼児のワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児の免疫応答を誘発する。好ましくは、新生児又は乳幼児は、典型的には３歳以下又は通常２歳以下、好ましくは１．５歳以下、より好ましくは１歳（１２ヶ月）以下、更により好ましくは９ヶ月以下、６ヶ月以下、又は更に３ヶ月以下の年齢を示す哺乳動物（患者）、好ましくはヒト（患者）である。従って、新生児又は乳幼児は、約０歳～３歳又は通常０歳～２歳、好ましくは０歳～１．５歳、より好ましくは０歳～１歳（０ヶ月～１２ヶ月）、更により好ましくは０ヶ月～９ヶ月以下、０ヶ月～６ヶ月以下、又は更に０ヶ月～３ヶ月以下の年齢を成してもよい。新生児又は乳幼児は、更に、典型的には１歳（１２ヶ月）以下の年齢、好ましくは９ヶ月以下、６ヶ月以下、又は更に３ヶ月以下の年齢を示す新生児に区別され得る。従って、新生児又は乳幼児は、約０歳～１歳（０ヶ月～１２ヶ月）、好ましくは０ヶ月～９ヶ月以下、０ヶ月～６ヶ月以下、又は更に０ヶ月～３ヶ月以下の年齢を成してもよい。新生児又は乳幼児は、更に、典型的には３ヶ月を超える年齢、好ましくは６ヶ月の年齢、より好ましくは９ヶ月を超える年齢を示すが、その上、３歳以下又は通常２歳以下の年齢、好ましくは１．５歳以下の年齢、より好ましくは１歳（１２ヶ月）以下の年齢、更により好ましくは９ヶ月以下又は更に６ヶ月以下の年齢を示す新生児に区別され得る。従って、新生児又は乳幼児は、約３ヶ月～約３歳、約３ヶ月～約２歳、約３ヶ月～約１．５歳、又は約３ヶ月～約１歳（１２ヶ月）、約６ヶ月～約３歳、約６ヶ月～約２歳、約６ヶ月～約１．５歳、又は約６ヶ月～約１歳（１２ヶ月）、約９ヶ月～約３歳、約９ヶ月～約２歳、又は約９ヶ月～約１．５歳、約１２ヶ月～約３歳、約１２ヶ月～約２歳、又は約１２ヶ月～約１．５歳の年齢を成してもよい。新生児又は乳幼児は、男性又は女性であってもよい。

【０２０３】

本発明の第１の実施形態において更に定義したように、治療は、患者のワクチン接種を含み、前記患者において免疫応答を誘発する。これに関連して、ワクチン接種は、典型的には本発明のワクチンの投与を介して行われる。投与は、非経口で、経口で、経鼻で、経肺で、吸入（例えば、エアロゾル又はスプレー経由）によって、局所的に、経直腸的に、口腔的に、経膣的に、又は埋込み型容器を介して行われてもよい。本明細書で用いられる非経口という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、頭蓋内、経皮、皮内、肺内、腹腔内、心臓内、動脈内、及び舌下注射又は注入技術を含む。好ましくは、本発明のワクチンは、真皮内のＡＰＣに到達させるために皮内投与されてもよい。同様に好ましくは、本明細書で定義する本発明のワクチンは、これらに限定はされないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含む任意の経口的に許容される剤形で経口投与されてもよい。同様に好ましくは、治療の標的が、例えば皮膚又は他の接近可能な上皮組織の疾患を含む、局所適用によって容易に接近可能な領域または器官を含む場合は特に、本発明のワクチンは、局所的に投与されてもよい。好適な局所製剤は、各々のこれらの領域又は器官に対して容易に用意される。局所適用のために、本発明のワクチンは、本発明のワクチン、及び任意的に１つ以上の担体中に懸濁又は溶解された本明細書で定義する更なる成分を含む、好適な軟膏中に調合されてもよい。経肺投与もまた、例えば、吸入器又は噴霧器の使用、及びスプレーとして使用するためのエアロゾル化剤を用いた調合により、採用することができる。

【０２０４】
本発明のワクチンは、他の治療法、好ましくは本明細書で定義する疾患のための治療法、又は他の治療法と組み合わせて使用されてもよい。本明細書で定義する、「組み合わせて」の用語は、本明細書で定義する新生児又は乳幼児への２種以上の治療法の施行に関連して、１種を超える治療法、好ましくは２種又はそれ以上の治療法の使用を指す。「組み合わせて」の用語の使用は、治療法が本明細書で定義する新生児又は乳幼児に施される順序を制限するものではない。例えば、第１の治療法（例えば、第１の予防剤又は治療剤）は、第２の治療法の前（例えば、５分前、１５分前、３０分前、４５分前、１時間前、２時間前、４時間前、６時間前、１２時間前、１６時間前、２４時間前、４８時間前、７２時間前、９６時間前、１週間前、２週間前、３週間前、４週間前、５週間前、６週間前、８週間前、又は１２週間前）に、第２の治療法と同時に、又は第２の治療法の後（例えば、５分後、１５分後、３０分後、４５分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、１２時間後、１６時間後、２４時間後、４８時間後、７２時間後、９６時間後、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、８週間後、又は１２週間後）で、本明細書で定義する新生児又は乳幼児に対していつでも施すことができる。幾つかの態様では、１種以上の他の治療法は、手術、免疫療法、遺伝子療法、疼痛治療、抗発熱薬治療、呼吸を緩和又は補助する治療法、他の（能動的又は受動的な）ワクチン接種／免疫付与、抗ウイルス治療、抗菌治療、抗真菌治療、抗寄生虫治療、抗アレルギー治療、従来の腫瘍治療、及び化学治療であり、又は、本明細書で記載する任意の疾患における、又は本明細書で記載する任意の疾患のための、好ましくは、狂犬病、及びＲＳＶウイルス感染等のための予防使用を含む。

【０２０５】
特定の態様においては、治療は、５分間未満離して、３０分間未満離して、１時間離して、約１時間離して、約１時間～約２時間離して、約２時間～約３時間離して、約３時間～約４時間離して、約４時間～約５時間離して、約５時間～約６時間離して、約６時間～約７時間離して、約７時間～約８時間離して、約８時間～約９時間離して、約９時間～約１０時間離して、約１０時間～約１１時間離して、約１１時間～約１２時間離して、約１２時間～１８時間離して、１８時間～２４時間離して、２４時間～３６時間離して、３６時間～４８時間離して、４８時間～５２時間離して、５２時間～６０時間離して、６０時間～７２時間離して、７２時間～８４時間離して、８４時間～９６時間離して、９６時間～１２０時間離して施されてもよい。特定の態様では、２種以上の治療法は、患者の同じ訪問の間に投与される。

【０２０６】
本明細書で定義する少なくとも１つの抗原をコードするｍＲＮＡの典型的な用量は、これらに限定はされないが、患者当たり、約１０ｎｇ～１ｇ、１００ｎｇ～１００ｍｇ、１μｇ～１０μｇ、又は３０μｇ～３００μｇのｍＲＮＡの範囲としてもよい。好ましくは、本発明のワクチンは、１回投与、２回投与、３回投与又は更に多くの投与を含むように、それに応じて処方される。

【０２０７】
特定の態様によれば、本発明のワクチンは、単回用量として、新生児又は乳幼児に投与してもよい。特定の態様において、本発明のワクチンは、第２の投与、任意的に更には第３、第４の（又はそれを超える）投与が後に続く単回用量として、新生児又は乳幼児に投与してもよい。この態様によれば、本発明のワクチンの追加免疫接種は、第２（又は第３、第４等）の接種の後に、好ましくは以下に定義する特定の時間間隔で、新生児又は乳幼児に投与してもよい。特定の態様においては、そのような本発明のワクチンの追加免疫接種は、本明細書で定義する本発明のワクチンに対して定義された追加の化合物又は成分を利用してもよい。幾つかの態様においては、同じ本発明のワクチンの投与及び追加免疫投与の少なくともいずれかを繰り返してもよく、そのような投与は、少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、１０日間、１５日間、３０日間、４５日間、２ヶ月間、７５日間、例えば、１日間～５日間、１日間～１０日間、５日間～１５日間、１０日間～

２０日間、１５日間～２５日間、２０日間～３０日間、２５日間～３５日間、３０日間～５０日間、４０日間～６０日間、５０日間～７０日間、１日間～７５日間、又は１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、又は少なくとも６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１８ヶ月間、２４ヶ月間、３０ヶ月間、３６ヶ月間、１年間、２年間、３年間、５年間、１０年間、１５年間、２０年間、３０年間、４０年間、５０年間、６０年間、又はそれ以上離れてもよい。特定の態様においては、本発明のワクチンは、１年間に１回の単回用量として対象に投与してもよい。

【０２０８】

特定の態様においては、本発明のワクチンは、秋又は冬において、即ち、各半球のインフルエンザの季節の前又はその間に、新生児又は乳幼児に対して投与してもよい。一態様では、新生児又は乳幼児は、第２の投与（必要な場合）をインフルエンザの季節のピークの前に付与することができるように、季節の序盤、例えば９月下旬又は１０月上旬において彼／彼女の第１の投与を施される。

【０２０９】

特定の態様において、本発明のワクチンは、好ましくは、本明細書で定義する疾患の治療の少なくとも１日前、２日前、３日前、４日前、５日前、１０日前、１５日前、３０日前、４５日前、２ヶ月前、７５日前、例えば、１日～５日前、１日～１０日前、５日～１５日前、１０日～２０日前、１５日～２５日前、２０日～３０日前、の２５日～３５日前、３０日～５０日前、４０日～６０日前、５０日～７０日前、１日～７５日前、又は１ヶ月前、２ヶ月前、３ヶ月前、４ヶ月前、５ヶ月前、又は少なくとも６ヶ月前、７ヶ月前、８ヶ月前、９ヶ月前、１０ヶ月前、１１ヶ月前、又は１２ヶ月前に、本明細書で定義する疾患の治療に先立って、新生児又は乳幼児に対して少なくとも１回、好ましくは２回以上投与されてもよい。第２の又は更なる用量は、次いで、治療の前に、治療と同時に、又は治療の後に直接投与されてもよい。

【０２１０】

更に、本発明の第１の実施形態に係り定義する疾患は、感染症、好ましくは（ウイルス性、細菌性又は原虫性）感染症、自己免疫疾患、アレルギー、アレルギー性疾患、又は癌又は腫瘍疾患から選択される任意の疾患である。

【０２１１】

そのような疾患は、癌又は腫瘍疾患を含み、好ましくは、黒色腫、悪性黒色腫、結腸癌、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫、腎癌、胃腸腫瘍、神経膠腫、前立腺腫瘍、膀胱癌、直腸腫瘍、胃癌、食道癌、膵臓癌、肝癌、乳癌（ｍａｍｍａｒｙ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（＝乳癌（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ））、子宮癌、子宮頸癌、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、白血病、肝癌、様々なウイルス誘導腫瘍、例えば、パピローマウイルス誘発癌（例えば、子宮頸癌（ｃｅｒｖｉｃａｌ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）＝子宮頸癌（ｃｅｒｖｉｃａｌ　ｃａｎｃｅｒ））、腺癌、ヘルペスウイルス誘発腫瘍（例えば、バーキットリンパ腫、ＥＢＶ誘発Ｂ細胞リンパ腫）、Ｂ型肝炎誘発腫瘍（肝細胞癌）、ＨＴＬＶ－１誘発リンパ腫及びＨＴＬＶ－２誘発リンパ腫、聴神経腫、肺癌（ｌｕｎｇ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（＝肺癌（ｌｕｎｇ　ｃａｎｃｅｒ）＝気管支癌）、小細胞肺癌、咽頭癌、肛門癌、グリア芽腫、直腸癌、星状細胞腫、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、基底細胞腫、脳転移、髄芽腫、膣癌、膵臓癌、精巣癌、ホジキン症候群、髄膜腫、シュネーベルガー疾患、脳下垂体腫瘍、菌状息肉腫、カルチノイド、神経線維腫症、棘細胞癌、バーキットリンパ腫、喉頭癌、腎癌、胸腺腫、子宮体部癌、骨癌、非ホジキンリンパ腫、尿道癌、ＣＵＰ症候群、頭部／頸部腫瘍、乏突起膠腫、外陰部癌、腸癌、結腸癌、食道癌（ｏｅｓｏｐｈａｇｅａｌ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（＝食道癌（ｏｅｓｏｐｈａｇｅａｌ　ｃａｎｃｅｒ））、疣病変、小腸の腫瘍、頭蓋咽頭腫、卵巣癌、生殖器腫瘍、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ　ｃａｎｃｅｒ）（＝卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ））、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（＝膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｎｃｅｒ））、子宮内膜癌、肝臓転移、陰茎癌、舌癌、胆嚢癌、白血病、形質細胞腫、眼瞼腫瘍、及び前

立腺癌（＝前立腺腫瘍）等から選択される。

【０２１２】

一つの更なる特定の態様によれば、本明細書で定義する疾患は、感染症、好ましくは（ウイルス性、細菌性又は原虫性）感染症を含む。そのような感染症、好ましくはウイルス性、細菌性又は原虫性感染症は、典型的には、インフルエンザ、好ましくはＡ型インフルエンザ、Ｂ型インフルエンザ、Ｃ型インフルエンザ又はトゴトウイルス、より好ましくは例えばヘマグルチニンサブタイプＨ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ７、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１０、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１４又はＨ１５、及びノイラミニダーゼサブタイプＮ１、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ４、Ｎ５、Ｎ６、Ｎ７、Ｎ８又はＮ９の少なくともいずれか、又は好ましくはインフルエンザＡサブタイプＨ１Ｎ１、Ｈ１Ｎ２、Ｈ２Ｎ２、Ｈ２Ｎ３、Ｈ３Ｎ１、Ｈ３Ｎ２、Ｈ３Ｎ３、Ｈ５Ｎ１、Ｈ５Ｎ２、Ｈ７Ｎ７又はＨ９Ｎ２等、又はそれ以上の組合せ、マラリア、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、呼吸器合胞体ウイルス感染、黄熱病、エイズ、ライムボレリア症、リーシュマニア症、炭疽病、髄膜炎、尖圭コンジローム、中空疣贅、デング熱、三日熱、エボラウイルス、風邪、初夏髄膜脳炎（ＦＳＭＥ）、帯状疱疹（ｓｈｉｎｇｌｅｓ）、肝炎、単純ヘルペスＩ型、単純ヘルペスＩＩ型、帯状疱疹（Ｈｅｒｐｅｓ　ｚｏｓｔｅｒ）、日本脳炎、アレナウイルス関連疾患（ラッサ熱感染）、マールブルグウイルス、麻疹、口蹄疫、伝染性単核球症、（パイファー腺熱）、流行性耳下腺炎、ノーウォークウイルス感染症、天然痘、ポリオ（小児跛行）、仮性クループ、伝染性紅斑（第五病）、狂犬病、疣贅、西ナイル熱、水痘、及びサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）等のウイルス感染症、流産（前立腺炎）、炭疽病、虫垂炎、ボレリア症、ボツリヌス中毒症、カンピロバクター、クラミジア・トラコマチス（尿道の炎症、結膜炎）、コレラ、ジフテリア、鼠径肉芽腫（ｄｏｎａｖａｎｏｓｉｓ）、喉頭蓋炎、発疹チフス、ガス壊疽、淋病、野兎病、ヘリコバクターピロリ、百日咳、気候性横痃、骨髄炎、レジオネラ病、ハンセン病、リステリア症、肺炎、髄膜炎、細菌性髄膜炎、炭疽病、中耳炎、マイコプラズマ・ホミニス、新生児敗血症（絨毛羊膜炎）、ノマ病、パラチフス、ペスト、ライター症候群、ロッキー山紅斑熱、サルモネラパラチフス、サルモネラチフス、猩紅熱、梅毒、破傷風、トリッペル、ツツガムシ病、結核、チフス、膣炎（ｖａｇｉｎｉｔｉｓ）（膣炎（ｃｏｌｐｉｔｉｓ））、及び軟性下疳等の細菌感染症、並びに、アメーバ症、住血吸虫症、シャーガス病、エキノコックス、裂頭条虫、魚の中毒（シガテラ中毒）、キツネ条虫、水虫、イヌ条虫、カンジダ症、酵母菌斑、疥癬、皮膚リーシュマニア症、ランブル鞭毛虫症（ジアルジア）、シラミ、マラリア、顕微鏡（ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ）、オンコセルカ症（河川盲目症）、真菌性疾患、ウシ条虫、住血吸虫症、ブタ条虫、トキソプラズマ症、トリコモナス症、トリパノソーマ症（睡眠病）、内臓リーシュマニア症、おむつ（ｎａｐｐｙ）／おむつ（ｄｉａｐｅｒ）皮膚炎又は小型条虫等の寄生虫、原虫又は菌類によって引き起こされる感染症から選択される。

【０２１３】

別の特定の態様によれば、本明細書で定義する疾患は、以下に定義するような自己免疫疾患を含む。自己免疫疾患は、各疾患の主要な臨床病理学的特徴に応じて、全身性及び臓器特異的又は局所的な自己免疫疾患に大別することができる。自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、シェーグレン症候群、強皮症、関節リウマチ及び多発性筋炎を含む全身性症候群、又は内分泌学的（Ｉ型糖尿病（糖尿病１型）、橋本甲状腺炎、アジソン病等）、皮膚性（尋常性天疱瘡）、血液学的（自己免疫性溶血性貧血）及び神経系（多発性硬化症）であってもよいの局所性症候群のカテゴリに分けられてもよく、或いは、実質的に任意の体組織の限局性の塊を含むことができる。治療する自己免疫疾患は、例えば、多発性硬化症（ＭＳ）、関節リウマチ、糖尿病、Ｉ型糖尿病（糖尿病の１型）、慢性多発性関節炎、バセドウ病、慢性肝炎、潰瘍性大腸炎、Ｉ型アレルギー疾患、ＩＩ型アレルギー疾患、ＩＩＩ型アレルギー疾患、ＩＶ型アレルギー疾患、線維筋痛、脱毛、ベヒテレフ病、クローン病、重症筋無力症、神経皮膚炎、リウマチ性多発筋痛、全身性進行性硬化症（ＰＳＳ）、ライター症候群、リウマチ性関節炎、乾癬及び血管炎等の自己免疫形、又はＩＩ型糖尿病等の、Ｉ型自己免疫疾患、ＩＩ型自己免疫疾患ＩＩＩ型自己免疫疾患、

又はＩＶ型自己免疫疾患からなる群から選択され得る。免疫システムが自己抗原に対する免疫反応を誘発する理由に関する正確な様式はこれまで解明されていないが、病因に関しては幾つかの調査結果がある。従って、自己反応は、Ｔ細胞バイパスに起因し得る。正常な免疫系は、Ｔ細胞によるＢ細胞の活性化を、前者が大量の抗体を産生する前に必要とする。非特異的な方法でＴ細胞受容体のβ－サブユニットに直接結合することにより、Ｂ細胞、又は更にＴ細胞のポリクローナル活性化を開始することが可能な超抗原を産生する生物による感染等、Ｔ細胞のこの要件は、珍しい例では、バイパスされ得る。別の説明では、外来性抗原が特定の宿主抗原と構造的類似性を共有することがあり、従って、この抗原に対して生産される（自己抗原を模倣している）任意の抗体もまた、理論的には、ホスト抗原に結合して免疫応答を増幅するという、「分子模倣」からの自己免疫疾患を推定している。分子模倣に基づく自己免疫疾患は、種々のウイルス抗原及び細菌抗原に関わる当業者に知られている。分子擬態の最も際立った形は、グループＡのβ型溶血連鎖球菌において観察され、ヒトの心筋と抗原を共有し、リウマチ熱の心臓の原因となっている。

【０２１４】

従って、１つの更なる特定の態様によれば、本明細書で定義する疾患は、アレルギー又はアレルギー性疾患、即ちアレルギーに関連する疾患を含む。アレルギーは、典型的には、本明細書で定義するアレルギー抗原等の特定の外来の抗原又はアレルゲンへの異常な獲得免疫過敏症を伴う状態である。そのようなアレルギー抗原又はアレルゲンは、例えば、動物、植物、菌類、細菌等の異なる供給源に由来する抗原である本明細書で定義するアレルギー抗原から選択されてもよい。これに関連するアレルゲンとしては、例えば、鱗屑、草、花粉、カビ、薬物、又は多数の環境要因等が挙げられる。アレルギーは、通常、これらの抗原又はアレルゲンに対する局所性又は全身性の炎症反応を引き起こし、これらのアレルゲンに対する体内の免疫力をもたらす。理論に縛られることなく、幾つかの異なる病気のメカニズムは、アレルギーの発症に関与すると考えられている。Ｐ．　Ｇｅｌｌ及びＲ．　Ｃｏｏｍｂｓによる分類体系によれば、単語「アレルギー」は、古典的ＩｇＥメカニズムによって引き起こされるＩ型の過敏症に制限される。Ｉ型過敏症は、鼻水としての良性の症状から生命を脅かすアナフィラキシーショック及び死の原因となる全身炎症反応の原因となるＩｇＥ抗体による肥満細胞及び好塩基球の過剰な活性化によって特徴付けられる。よく知られている種類のアレルギーとしては、これらに限定はされないが、喘息、アレルギー性喘息（鼻粘膜の腫れをもたらす）、アレルギー性結膜炎（結膜の発赤及び痒みをもたらす）、アレルギー性鼻炎（「花粉症」）、アナフィラキシー、血管性浮腫、アトピー、アトピー性皮膚炎（湿疹）、蕁麻疹（ｕｒｔｉｃａｒｉａ）（じんましん（ｈｉｖｅｓ））、好酸球増加、呼吸器のアレルギー、虫刺されに対するアレルギー、皮膚アレルギー（湿疹、じんましん（蕁麻疹）及び（接触性）皮膚炎等の様々な発疹をもたらす、又は含む）、食品アレルギー、及び薬に対するアレルギー等が挙げられる。そのようなアレルギー性の障害又は疾患の治療は、好ましくは特異的免疫応答を引き起こす免疫反応を脱感作することにより、発生し得る。そのような脱感作は、好ましくは、医薬組成物として処方される場合に、有効量の本明細書で定義する核酸によってコードされるアレルゲン又はアレルギー抗原を投与して僅かな免疫反応を誘導することにより行うことができる。アレルゲン又はアレルギー抗原の量は、治療する患者の免疫系が特定の量のアレルゲン又はアレルギー抗原を許容するまで、後続の投与で段階的に上昇させてもよい。

【０２１５】

本発明に関連する疾患はまた、例えば、自己免疫性溶血性貧血、血小板減少症、胎児赤芽球症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、及び重症筋無力症等を含むＩＩ型過敏反応（細胞傷害性、抗体依存性）；例えば、血清病、アルサス反応、及び全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）等を含むＩＩＩ型過敏反応（免疫複合体病）；例えば、接触皮膚炎、ツベルクリン反応、慢性移植片拒絶反応、及び多発性硬化症等を含むＩＶ型過敏反応（遅延型過敏症（ＤＴＨ）、細胞性免疫記憶応答、抗体非依存）；並びに、例えば、グレーブス病、及び重症筋無力症等を含むＶ型過敏反応（受容体媒介性自己免疫疾患）を含む。

【０２１６】

更に好ましい実施形態においては、本発明のワクチンは、キットとして、好ましくは部品のキットとして処方されてもよい。従って、本発明はまた、本発明のワクチンの成分を単独で、又は上記で定義する他の成分と組み合わせて、及び任意的に本発明のワクチンの投与及び用量に関する情報とともに技術的指示を含むキット、特に部品のキットを提供する。本発明のワクチンの成分は、単独で、又は上記で定義する更なる成分と組み合わせて、例えば、キットの一部における上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする各々の少なくとも１つのｍＲＮＡ、及び好ましくは、上記で定義する少なくとも１つの抗原をコードする各々の少なくとも１つのｍＲＮＡに混合されるか又はキットの更なる部分に分かれた更なる成分等、キットの一部又はキットの異なる部分としてキット中に含まれていてもよい。そのようなキット、好ましくは部品のキットは、例えば、上述の適用又は用途のいずれかに適用することができる。

【０２１７】

本発明においては、特に明記していない場合、代替例及び実施形態の異なる特徴は、好適な場合は互いに組み合わせてもよい。更に、具体的に言及されていない場合は、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」との用語は、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」を意味するものとは解釈されない。しかしながら、本発明に関連して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」との用語は、好適な場合には、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」との用語で置換されてもよい。

【０２１８】

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願は、各々の個別の刊行物、又は特許出願が、具体的にかつ単独で参照することにより援用されるように、参照することにより本明細書中に援用される。前述の本発明は、明確な理解のために例示及び例としてある程度詳細に記載してきたが、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することのない特定の変更及び修正が行われ得ることが、本発明の教示に照らして当業者にとって容易に明らかであろう。

【０２１９】

以下の図面は、本発明を更に説明することを意図している。これらは、本発明の主題をそれらに限定することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【０２２０】

【図１Ａ】図１Ａは、実験におけるマウスの体重の推移を示す図である。結果として、ＰＲ８　Ｈ１ヘマグルチニンをコードするｍＲＮＡでワクチン接種を受けた新生児マウスは、対照群ｍＲＮＡ単独と共にインフルエンザ曝露感染を行なったもの（全てのマウスが、８週の初日にニワトリオボアルブミンをコードする対照群ｍＲＮＡでワクチン接種を行った場合は、対照群ｍＲＮＡでのワクチン接種の後、約５日で死亡し、８週で対照群ｍＲＮＡでワクチン接種を行った場合は、対照群ｍＲＮＡでのワクチン接種の後、約６日で死亡した）に対して、有意に良好な生存率を示した（全てのマウスが生存した）。非常に驚くべきとこに、その生存率は、成体マウスの生存率に匹敵するものであった。

【図１Ｂ】図１Ｂは、新生児及び８週齢のマウスのワクチン接種（図１Ａを参照）に使用した、ＰＲ８　Ｈ１　ＨＡ（インフルエンザウイルスＡ／プエルトリコ／８／１９３４のヘマグルチニン）（配列番号：３８４）をコードするｍＲＮＡのコード配列を示す図である。

【図１Ｃ】図１Ｃは、新生児及び８週齢のマウスのワクチン接種（図１Ａを参照）に使用した、対照群としてニワトリオボアルブミン（対照群のｍＲＮＡ）（配列番号：３８５）をコードするｍＲＮＡのコード配列を示す図である。

【実施例】

【０２２１】

以下実施例は、本発明を更に説明することを意図している。これらは、本発明の主題をそれらに限定することを意図するものではない。

【０２２２】

実施例１－ｍＲＮＡ構築物の調製

本実施例のために、ＰＲ８　Ｈ１　ＨＡ（インフルエンザウイルスＡ／プエルトリコ／８／１９３４のヘマグルチニン）（配列番号：３８４）、及び対照群としてのニワトリオボアルブミン（対照群のｍＲＮＡ）（配列番号：３８５）をそれぞれコードするＤＮＡ配列を調製し、後続のインビボの転写反応に使用した。

【０２２３】

第１の調製では、ＰＲ８　Ｈ１　ＨＡと称するＤＮＡ配列（インフルエンザウイルスＡ／プエルトリコ／８／１９３４のヘマグルチニン）（配列番号：３８４）（図１Ｂを参照）は、より良好なコドン使用及び安定化のためにＧＣ－最適化された配列を導入することによりＤＮＡ配列をコードする野生型のヘマグルチニンを修飾することによって調製した。配列番号：３８４（図１Ｂを参照）において、対応するｍＲＮＡの配列を示す。該配列を、更にｐＣＶ１９ベクターに導入し、α－グロビン－３’－ＵＴＲ（ｍｕａｇ（変異α－グロビン－３’－ＵＴＲ））由来の安定化配列、３’末端における一続きの７０×アデノシン（ポリＡテイル）、及び３’末端における一続きの３０×シトシン（ポリＣ－テイル）を含むように修飾した。最終的なＤＮＡ構築物の配列を、「ＰＲ８　ＨＡ　Ｈ１」と称した。

【０２２４】

第２の調製では、対照群としてのニワトリオボアルブミンと称するＤＮＡ配列（対照群のｍＲＮＡ）（配列番号：３８５）（図１Ｃを参照）は、より良好なコドン使用及び安定化のためにＧＣ－最適化された配列を導入することによりＤＮＡ配列をコードする野生型のニワトリオボアルブミンンを修飾することによって調製した。配列番号：３８５（図１Ｃを参照）において、対応するｍＲＮＡの配列を示す。該配列を、更にｐＣＶ１９ベクターに導入し、α－グロビン－３’－ＵＴＲ（ｍｕａｇ（変異α－グロビン－３’－ＵＴＲ））由来の安定化配列、３’末端における一続きの７０×アデノシン（ポリＡテイル）、及び３’末端における一続きの３０×シトシン（ポリＣ－テイル）を含むように修飾した。最終的なＤＮＡ構築物の配列を、「ニワトリオボアルブミン」と称した。

【０２２５】

更なる工程において、上記で調製した各ＤＮＡプラスミドを、Ｔ７－ポリメラーゼを用いてインビトロでｍＲＮＡに転写した。その後、得られたｍＲＮＡをＰｕｒｅＭｅｓｓｅｎｇｅｒ（登録商標）（ＣｕｒｅＶａｃ、テュービンゲン、ドイツ）を用いて精製した。

【０２２６】

本明細書で使用する得られた全てのｍＲＮＡは更に、使用前にプロタミンと複合体を形成した。該ＲＮＡ複合体は、遊離ｍＲＮＡ５０％と、複合体をプロタミンと形成したｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ：プロタミン＝２：１（重量比））５０％との混合物からなる。まず、ｍＲＮＡは、プロタミン－乳酸リンゲル液をゆっくりとｍＲＮＡへ添加することにより、プロタミンと複合化した。複合体が安定して生成するとすぐに、遊離ｍＲＮＡを添加し、手短に撹拌し、乳酸リンゲル液でワクチンの最終濃度を調節した。

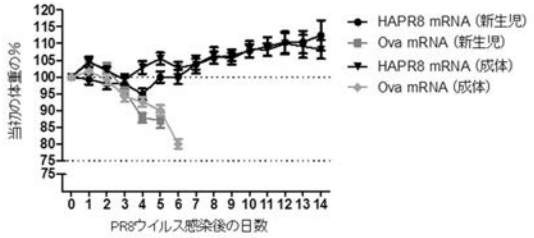
【０２２７】

実施例２－新生児マウス及び８週齢マウスのワクチン接種

この実験では、新生児又は８週齢のマウスを、ＰＲ８　Ｈ１　ＨＡ（インフルエンザウイルスＡ／プエルトリコ／８／１９３４のヘマグルチニン、図１Ｂ）をコードする８０μｇのｍＲＮＡか、又は対照群としてのニワトリオボアルブミン（対照群のｍＲＮＡ、図１Ｃ）コードするｍＲＮＡで二回皮内接種した。第１の注射は、生まれて初日（２４時間以内）及び８週でぞれぞれ行った。最後のワクチン接種の５週間後、マウスを半数致死量の１０倍のＰＲ８ウイルス（１０　ＬＤ５０）に曝露した。マウスの体重を２週間に渡って制御し、元の重量の２５％以上が失われたときにマウスを屠殺した。その結果を、図１Ａに示す。図１Ａは、実験におけるマウスの体重の推移を示している。結果として、ＰＲ８Ｈ１ヘマグルチニンをコードするｍＲＮＡでワクチン接種を受けたマウスは、対照群ｍＲＮＡのみでのインフルエンザ曝露感染（対象実験における全てのマウスが、初日にニワトリオボアルブミンをコードする対照群ｍＲＮＡでワクチン接種を行った場合は、対照群

ｍＲＮＡでのワクチン接種の後、約５日で死亡し、８週で対照群ｍＲＮＡでワクチン接種を行った場合は、対照群ｍＲＮＡでのワクチン接種の後、約６日で死亡した）に対して、有意に良好な生存率を示した（全てのマウスが生存した）。全てのワクチン接種を受けた新生児マウスは、コントロールとは対照的に、ＰＲ８　Ｈ１ヘマグルチニンでの抗原投与を生き残った。

【図１Ａ】



【図１Ｂ】

PR8 H1 mRNA

AUGAAGGCCAACCUGCUCGUGCUGCUGUGCGCCCUCGCGGCCGCCGACGCCGA
CACCAUCUGCAUCGGCUACCACGCCAACAACAGCACCGACACGGUCGACACCG
UGCUGGAGAAGAACGUGACCGUCACCCACUCCGUGAACCUGCUCGAGGACAGC
CACAACGGGAAGCUGUGCCGGCUGAAGGGCAUCGCGCCCCUCCAGCUGGGGAA
GUGCAACAUCGCCGGCUGGCUGCUCGGGAACCCGGAGUGCGACCCCCUGCUGC
CCGUGCGCUCCUGGAGCUACAUCGUCGAGACGCCCAACUCCGAGAACGGCAUC
UGCUACCCGGGCGACUUCAUCGACUACGAGGAGCUCCGGGAGCAGCUGAGCUC
CGUGAGCUCCUUCGAGCGCUUCGAGAUCUUCCCCAAGGAGAGCUCCUGGCCCA
ACCACAACACCAACGGGGUGACCGCCGCCUGCAGCCACGAGGGCAAGUCCAGC
UUCUACCGGAACCUGCUCUGGCUGACCGAGAAGGAGGGGUCCUACCCCAAGCU
GAAGAACAGCUACGUCAACAAGAAGGGCAAGGAGGUGCUCGUGCUGUGGGGGA
UCCACCACCCGCCCAACUCCAAGGAGCAGCAGAACCUGUACCAGAACGAGAAC
GCGUACGUCAGCGUGGUGACGUCCAACUACAACCGCCGGUUCACCCCCGAGAU
CGCCGAGCGCCCCAAGGUCCGGGACCAGGCCGGCCGCAUGAACUACUACUGGA
CCCUCCUGAAGCCGGGCGACACCAUCAUCUUCGAGGCCAACGGGAACCUGAUC
GCCCCGAUGUACGCGUUCGCCCUCAGCCGGGGCUUCGGGAGCGGCAUCAUCAC
GUCCAACGCCAGCAUGCACGAGUGCAACACCAAGUGCCAGACCCCCCUGGGCG
CCAUCAACUCCAGCCUGCCCUACCAGAACAUCCACCCGGUGACCAUCGGGGAG
UGCCCCAAGUACGUGCGCUCCGCCAAGCUCCGGAUGGUCACGGGCCUGCGCAA
CAACCCCAGCAUCCAGUCCCGGGGGCUGUUCGGCGCGAUCGCCGGGUUCAUCG
AGGGCGGCUGGACCGGGAUGAUCGACGGCUGGUACGGGUACCACCACCAGAAC
GAGCAGGGCAGCGGGUACGCCGCCGACCAGAAGUCCACCCAGAACGCCAUCAA
CGGCAUCACCAACAAGGUGAACACGGUGAUCGAGAAGAUGAACAUCCAGUUCA
CCGCGGUCGGCAAGGAGUUCAACAAGCUCGAGAAGCGCAUGGAGAACCUGAAC
AAGAAGGUGGACGACGGGUUCCUGGACAUCUGGACCUACAACGCCGAGCUCCU
GGUGCUGCUCGAGAACGAGCGGACCCUGGACUUCCACGACAGCAACGUCAAGA
ACCUGUACGAGAAGGUGAAGUCCCAGCUCAAGAACAACGCCAAGGAGAUCGGC
AACGGGUGCUUCGAGUUCUACCACAAGUGCGACAACGAGUGCAUGGAGAGCGU
CCGCAACGGCACGUACGACUACCCCAAGUACUCCGAGGAGAGCAAGCUGAACC
GGGAGAAGGUGGACGGGGUGAAGCUGGAGUCCAUGGGCAUCUACCAGAUCCUC
GCCAUCUACAGCACCGUCGCCUCCAGCCUGGUGCUGCUGGUGUCCCUCGGCGC
GAUCAGCUUCUGGAUGUGCAGCAACGGGUCCCUGCAGUGCCGCAUCUGCAUCU
GA

ｍＲＮＡの３’ＵＴＲにおける要素：αグロブリン３’ＵＴＲ、ポリＡ、ポリＣ
使用したベクター：ｐＣＶ１９

【図１Ｃ】
オボアルブミン（対照群）ｍＲＮＡ
AUGGGCAGCAUCGGGGCCGCGUCGAUGGAGUUCUGCUUCGACGUGUUCAAGGA
GCUGAAGGUCCACCACGCCAACGAGAACAUCUUCUACUGCCCGAUCGCCAUCA
UGAGCGCGCUCGCCAUGGUGUACCUGGGCGCCAAGGACAGCACCCGGACGCAG
AUCAACAAGGUGGUCCGCUUCGACAAGCUGCCCGGCUUCGGGGACUCGAUCGA
GGCGCAGUGCGGCACCAGCGUGAACGUGCACAGCUCGCUCCGGGACAUCCUGA
ACCAGAUCACCAAGCCGAACGACGUCUACAGCUUCAGCCUGGCCUCGCGGCUC
UACGCCGAGGAGCGCUACCCGAUCCUGCCCGAGUACCUGCAGUGCGUGAAGGA
GCUCUACCGGGGCGGGCUGGAGCCGAUCAACUUCCAGACGGCGGCCGACCAGG
CCCGGGAGCUGAUCAACAGCUGGGUGGAGAGCCAGACCAACGGCAUCAUCCGC
AACGUCCUCCAGCCGUCGAGCGUGGACAGCCAGACCGCGAUGGUGCUGGUCAA
CGCCAUCGUGUUCAAGGGCCUGUGGGAGAAGACGUUCAAGGACGAGGACACCC
AGGCCAUGCCCUUCCGGGUGACCGAGCAGGAGUCGAAGCCGGUCCAGAUGAUG
UACCAGAUCGGGCUCUUCCGGGUGGCGAGCAUGGCCAGCGAGAAGAUGAAGAU
CCUGGAGCUGCCGUUCGCCUCGGGCACGAUGAGCAUGCUCGUGCUGCUGCCCG
ACGAGGUCAGCGGCCUCGAGCAGCUGGAGUCGAUCAUCAACUUCGAGAAGCUG
ACCGAGUGGACCAGCAGCAACGUGAUGGAGGAGCGCAAGAUCAAGGUGUACCU
CCCGCGGAUGAAGAUGGAGGAGAAGUACAACCUGACGUCGGUCCUGAUGGCGA
UGGGGAUCACCGACGUGUUCAGCAGCUCGGCCAACCUCAGCGGCAUCAGCUCG
GCCGAGAGCCUGAAGAUCAGCCAGGCGGUGCACGCCGCCCACGCGGAGAUCAA
CGAGGCCGGCCGGGAGGUCGUGGGGUCGGCCGAGGCGGGCGUGGACGCCGCCA
GCGUCAGCGAGGAGUUCCGCGCGGACCACCCGUUCCUGUUCUGCAUCAAGCAC
AUCGCCACCAACGCCGUGCUCUUCUUCGGCCGGUGCGUGUCGCCCUGA

ｍＲＮＡの３’ＵＴＲにおける要素：αグロブリン３’ＵＴＲ、ポリＡ、ポリＣ
使用したベクター：ｐＣＶ１９

【配列表】
2019059774000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成31年1月10日(2019.1.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
２歳以下の年齢を示す新生児及び乳幼児の少なくともいずれかにおける感染症の予防における使用のための、少なくとも１つの抗原をコードする少なくとも１つのｍＲＮＡを含むワクチンであって、
前記予防が、前記新生児又は乳幼児へのワクチン接種を含み、前記新生児又は乳幼児における免疫応答を誘発し、
前記少なくとも１つのｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃ含有量は、野生型ｍＲＮＡのコード領域のＧ／Ｃに比べて、少なくとも１５％増加し、
前記少なくとも１つのｍＲＮＡがカチオン性のペプチド又はタンパク質、カチオン性多糖類、カチオン性ポリマー、及びカチオン性脂質からなる群から選択されるカチオン性化合物を伴うことを特徴とするワクチン。
【請求項２】
新生児又は乳幼児における免疫応答の誘発が、Ｔｈ１免疫応答を誘発することを含む請求項１に記載の使用のためのワクチン。
【請求項３】

新生児又は乳幼児が、１）男性又は女性、哺乳動物、又はヒトである、又は、２）２歳以下、１．５歳以下、１歳（１２ヶ月）以下、９ヶ月以下、６ヶ月以下又は３ヶ月以下の年齢を示す、或いは１）及び２）の両方である請求項１又は２に記載の使用のためのワクチン。

【請求項４】

感染症が、ウイルス性感染症、細菌性感染症及び原虫性感染症から選択される請求項１から３のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項５】

抗原が、タンパク質抗原及びペプチド抗原、病原性抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、真菌抗原、原生生物抗原、並びに動物抗原から選択される請求項１から４のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

【請求項６】

カチオン性化合物がカチオン性脂質である請求項１から５のいずれかに記載の使用のためのワクチン。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*33/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/02		
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ	*39/002*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｚ	
Ａ６１Ｋ	*39/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/002		
Ａ６１Ｋ	*39/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｋ	
Ａ６１Ｋ	*39/35*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/12		
Ａ６１Ｋ	*39/39*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/02		
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/35		
Ａ６１Ｋ	*31/7105*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/39		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*47/62*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		
Ａ６１Ｋ	*47/60*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*47/58*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/62		
Ｃ１２Ｎ	*15/11*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60		
			Ａ６１Ｋ	47/58		
			Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ	

(72)発明者　カールージョセフ・カレン
ドイツ連邦共和国　７２０７６　テュービンゲン　フィリップーボンーヘックーシュトラーセ　１
(72)発明者　トーマス・クランプス
ドイツ連邦共和国　７２０７０　テュービンゲン　ランジ　ガッセ　４４
(72)発明者　マルギット・シュネー
ドイツ連邦共和国　７８４６７　コンスタンツ　ジャンシュトラーセ　１３
(72)発明者　ベンジャミン・ペトシュ
ドイツ連邦共和国　７２０７２　テュービンゲン　シャルロッテンシュトラーセ　２１
(72)発明者　ローター・スティッツ
ドイツ連邦共和国　７２１０８　ロッテンブルグ　ロールハルデンシュトラーセ　３２

Ｆターム(参考)　4C076 AA95 CC06 CC41 EE13 EE23 EE41 EE59 FF70
4C084 AA13 AA19 NA13 NA14 ZB07 ZB09 ZB13 ZB26 ZB33 ZB35
ZB38 ZC75
4C085 AA03 BA02 BA07 BA49 BA51 BB01 BB03 EE01 EE03 FF24
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 NA13 NA14 ZB07 ZB09
ZB13 ZB26 ZB33 ZB35 ZB38 ZC75