

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-546964

(P2024-546964A)

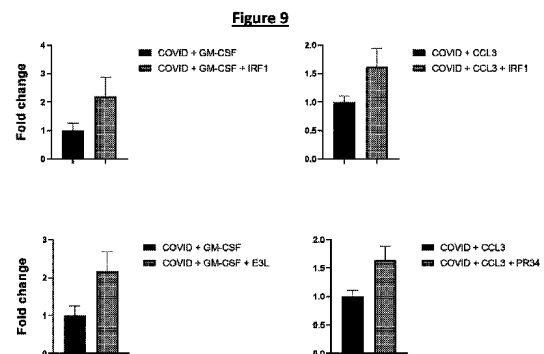
(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

| (51)国際特許分類        |                                                                                                                                                                         | F I     |       | テーマコード (参考) |                                                                                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C 1 2 N           | 15/85 (2006.01)                                                                                                                                                         | C 1 2 N | 15/85 | Z           | 4 C 0 8 4                                                                                      |
| C 1 2 N           | 15/63 (2006.01)                                                                                                                                                         | C 1 2 N | 15/63 | Z Z N A     | 4 C 0 8 5                                                                                      |
| C 1 2 N           | 15/12 (2006.01)                                                                                                                                                         | C 1 2 N | 15/12 |             |                                                                                                |
| C 1 2 N           | 15/19 (2006.01)                                                                                                                                                         | C 1 2 N | 15/19 |             |                                                                                                |
| C 1 2 N           | 15/24 (2006.01)                                                                                                                                                         | C 1 2 N | 15/24 |             |                                                                                                |
|                   |                                                                                                                                                                         | 審査請求    | 未請求   | 予備審査請求      | 未請求 (全109頁) 最終頁に続く                                                                             |
| (21)出願番号          | 特願2024-536003(P2024-536003)                                                                                                                                             |         |       | (71)出願人     | 519426058                                                                                      |
| (86)(22)出願日       | 令和4年12月16日(2022.12.16)                                                                                                                                                  |         |       |             | インペリアル カレッジ イノベーションズ リミテッド                                                                     |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年8月13日(2024.8.13)                                                                                                                                                    |         |       |             | IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LIMITED                                                           |
| (86)国際出願番号        | PCT/GB2022/053275                                                                                                                                                       |         |       |             | イギリス、ロンドン エスダブリュ7 2                                                                            |
| (87)国際公開番号        | WO2023/111592                                                                                                                                                           |         |       |             | エーゼット エキシビション ロード、レベル 1 ファкульти ビルディング、                                                       |
| (87)国際公開日         | 令和5年6月22日(2023.6.22)                                                                                                                                                    |         |       |             | シー／オー インペリアル カレッジ                                                                              |
| (31)優先権主張番号       | 2118464.3                                                                                                                                                               |         |       |             | Level 1 Faculty Building, C/O Imperial College, Exhibition Road London SW7 2AZ, United Kingdom |
| (32)優先日           | 令和3年12月17日(2021.12.17)                                                                                                                                                  |         |       |             |                                                                                                |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 英国(GB)                                                                                                                                                                  |         |       | (74)代理人     | 100108453                                                                                      |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く |         |       |             | 最終頁に続く                                                                                         |

(54)【発明の名称】 RNA構築物

## (57)【要約】

本発明は、RNA構築物、特に、排他的ではないが、mRNA構築物及びsaRNAレプリコン、並びにこのようなRNA構築物をコードする核酸及び発現ベクターに関する。本発明は、療法、例えば、疾患の治療及び/又はワクチン送達における、このようなRNA構築物の使用に及ぶ。本発明は、このようなRNA構築物を含む医薬組成物、並びにこの方法及び使用に及ぶ。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a)(i)少なくとも1つの治療生体分子、  
(ii)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに  
任意選択で、(iii)少なくとも1つのヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/又は少なくとも1つのウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)、或いは  
(b)(i)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに/又は  
(ii)少なくとも1つのヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/若しくは少なくとも1つの  
ウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)  
をコードする組換えRNA構築物。

10

## 【請求項 2】

mRNA又はsaRNA、好ましくは、saRNAを含む、請求項1に記載のRNA構築物。

## 【請求項 3】

アルファウイルス、ピコルナウイルス、フラビウイルス、ルビウイルス、ペスチウイルス、ヘパシウイルス、カリシウイルス、及びコロナウイルスからなる属の群から選択される、プラス鎖RNAウイルス、好ましくは、アルファウイルス、任意選択で、VEEVを含むか又はこれに由来する、請求項1又は2に記載のRNA構築物。

## 【請求項 4】

免疫刺激タンパク質(ISP)が、哺乳動物ISP、好ましくは、ヒトISPである、請求項1から3のいずれか一項に記載のRNA構築物。

20

## 【請求項 5】

ISPが、サイトカイン又はケモカインである、請求項1から4のいずれか一項に記載のRNA構築物。

## 【請求項 6】

ISPが、CXCL1、CXCL8、CXCL11、及びCXCL12又はこれらのオルソログから選択されるアルファケモカインである、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

## 【請求項 7】

ISPが、CCL1、CCL2、CCL3、CCL20、及びCCL21又はこれらのオルソログから選択されるベータケモカインである、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

30

## 【請求項 8】

ISPが、デルタケモカイン、任意選択で、CX3CL1又はこのオルソログである、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

## 【請求項 9】

ISPが、ガンマケモカイン、任意選択で、XCL1若しくはXCL2又はこれらのオルソログである、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

## 【請求項 10】

ISPが、インターロイキンであり、任意選択で、前記インターロイキンが、IL-7若しくはIL1-38又はこれらのオルソログである、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

40

## 【請求項 11】

インターロイキンが、IL-1b、IL-2、IL-18(37~93)、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-33、及びIL-36アルファ又はこれらのオルソログから選択される、請求項10に記載のRNA構築物。

## 【請求項 12】

ISPが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、腫瘍壊死因子(TNF)アルファ、膜型腫瘍壊死因子、可溶性腫瘍壊死因子、TNFベータ、BAFF、CD30リガンド、CD40リガンド、CD27リガンド、及びTNFFS10又はこれらのオルソログから選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

## 【請求項 13】

50

ISPが、形質転換増殖因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )、形質転換増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ )、コロニー刺激因子(CSF)1、CSF2、及びCSF3又はこれらのオルソログから選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

【請求項14】

ISPが、プロサイモシナルファ、サイモシナルファ1、膜貫通Flt3L、及び可溶性sFlt3Lから選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載のRNA構築物。

【請求項15】

saRNAが、ISPをコードするヌクレオチド配列及びIIPをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載のRNA構築物。

【請求項16】

ISPが、CCL2、CCL3、IL-7、及びGM-CSFからなる群から選択される、請求項15に記載のRNA構築物。

【請求項17】

IIPが、IRF-1、E3L、及びPR34からなる群から選択される、請求項15又は16に記載のRNA構築物。

【請求項18】

ISPをコードするヌクレオチド配列が、IIPをコードするヌクレオチド配列の5'側に配置される、請求項15から17のいずれか一項に記載のRNA構築物。

【請求項19】

治療生体分子が、治療的タンパク質を含み、好ましくは、前記タンパク質又はペプチドが、抗原、より好ましくは、ウイルス抗原である、請求項1から18のいずれか一項に記載のRNA構築物。

【請求項20】

請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物をコードする核酸配列。

【請求項21】

請求項20に記載の核酸配列を含む発現カセット。

【請求項22】

請求項21に記載の発現カセットを含む組換えベクター。

【請求項23】

請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット又は請求項22に記載のベクター、及び薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項24】

請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物を調製する方法であって、

a) i) 宿主細胞に請求項22に記載のベクターを導入する工程、及び

ii) 請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物の産生が生じる条件下で前記宿主細胞を培養する工程、又は

b) 請求項22に記載のベクターから前記RNA構築物を転写する工程を含む方法。

【請求項25】

医薬としての又は療法における使用のための、請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット、請求項22に記載のベクター又は請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項26】

原生動物、真菌、細菌又はウイルス感染症の予防、回復又は治療における使用のための、請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット、請求項22に記載のベクター又は請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項27】

がんの予防、回復又は治療における使用のための、請求項1から19のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット、請求項22に記載のベクター又は請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項28】

請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット、請求項22に記載のベクター又は請求項23に記載の医薬組成物を含むワクチン。

【請求項29】

対象における免疫応答の刺激における使用のための、請求項1から19のいずれか一項に記載のRNA構築物、請求項20に記載の核酸配列、請求項21に記載の発現カセット、請求項22に記載のベクター又は請求項23に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RNA構築物、特には、排他的ではないが、mRNA構築物及びsaRNAレプリコン、並びにこのようなRNA構築物をコードする核酸及び発現ベクターに関する。本発明は、療法、例えば、疾患の治療及び/又はワクチン送達における、このようなRNA構築物の使用に及ぶ。本発明は、このようなRNA構築物を含む医薬組成物、並びにこの方法及び使用に及ぶ。

【背景技術】

【0002】

メッセンジャーRNA(mRNA)及び自己増幅(saRNA)構築物に対して、ワクチン製剤における使用についての検査が、益々実施されるようになってきている。しかし、図3及び図4に示すように、標準的なmRNAワクチン及びsaRNAワクチンの使用に伴う問題は、抗ウイルス(即ち、インターフェロン)応答の誘導と関連する有害事象が、ヒトにおいて有効である可能性が高いRNAの増加用量に関して律速となっていることである。この理由は不明であるが、発明者らは、ヒトの先天性(innate)センシングにおける固有の差により、研究から臨床へRNA治療薬を橋渡しするに当たって障壁がもたらされるものと仮定する。その上、RNAの先天性センシングは、タンパク質発現の阻害と関連している。

【0003】

この先天性免疫応答を宿主において遮断することが可能であれば、コードされるタンパク質は良好に発現可能であり、これは生物学的治療薬に好都合である。しかし、強固な免疫応答を刺激しない可能性を有するという問題が残存する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2013/061076号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Furler S、Paterna J-C、Weibel M and Bueler H Recombinant AAV vectors containing the foot and mouth disease virus 2A sequence confer efficient bicistronic gene expression in cultured cells and rat substantia nigra neurons Gene Ther. 2001、8巻、864～873頁

【非特許文献2】「IRESite」(<http://www.iresite.org/>)

【非特許文献3】「New Messenger RNA Research Communications」(ISBN: 1-60021-488-6)

【非特許文献4】Molecular Cloning、A Laboratory Manual、第2版。(1989) C Nolan編、Cold Spring Harbor Laboratory Press

【非特許文献5】Thompsonら、1994、Nucleic Acids Research、22、4673～4680頁

【非特許文献6】Thompsonら、1997、Nucleic Acids Research、24、4876～4

10

20

30

40

50

882頁

【非特許文献7】A. K. Blakney、P. F. McKay、R. J. Shattock、Structural Components for Amplification of Positive and Negative Strand VEEV Split zicons. Frontiers in Molecular Biosciences 5、71頁(2018)

【非特許文献8】McKay PF、Hu K、Blakeney AK、Samnuan K、Brown JC、Penn R、Zhou J、Bouton CR、Rogers P、Polra K、Lin PJC、Barbosa C、Tam YK、Barclay WS、Shattock RJ (2020) Self amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralising antibody titers in mice. Nat Commun、11、3523頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、mRNAベース、saRNAベースにかかわらず、RNA治療薬が、患者に送達されて発現し、宿主において強固な免疫応答を刺激可能であり得る、新たな手段を生成する必要性が、当技術分野において存在する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明者らは、本明細書において免疫刺激タンパク質(ISP)と呼ぶ、RNAワクチンに組み入れる分子アジュバントの組み込みを検討した。これにより、患者において免疫応答が、更に高度に刺激されたと考える。実施例に記載し、図1及び図2に示すように、発明者らは、治療生体分子をコードするRNA構築物(即ち、目的の遺伝子、GOI)及びISPの多数の実施形態を生成し、一部の実施形態では、更なるヒト先天性調節タンパク質(IMP)又はウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)を生成した。ISPが、発現したGOI若しくは免疫原に対する免疫応答の誘導を駆動する若しくは操るか、又は、一緒にコードされたIMP若しくはIIPが、先天性シグナル伝達経路を遮断して、インターフェロン産生及びISREの刺激又はインターフェロンシグナル伝達が引き起こされる。本質的には、ISPは、分子アジュバントであり、GOIとともに単独で使用するか、又はIMP若しくはIIP及びGOIを組み合わせで使用する。

【0008】

当業者は、アジュバントが、RNAワクチンを含むワクチンの免疫応答を向上させる薬理的又は免疫学的薬剤であることを理解するであろう。アジュバントは、免疫応答をブーストして、更なる抗体と更に持続性の免疫とをもたらす、これにより必要とされる特定の抗原、例えば、ウイルス、細菌又は真菌コートタンパク質等の用量を最小化するためにワクチンに加え得る。また、分子アジュバントは、特定の種の免疫系細胞における免疫応答の修飾を助けることにより、例えば、抗体分泌B細胞ではなくT細胞を活性化することにより、ワクチンの有効性を増強するために、ワクチンの目的に応じて使用し得る。

【発明を実施するための形態】

【0009】

したがって、本発明の第1の態様では、

(a)(i)少なくとも1つの治療生体分子、

(ii)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに

任意選択で、(iii)少なくとも1つのヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/又は少なくとも1つのウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)、或いは

(b)(i)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに/又は

(ii)少なくとも1つのヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/若しくは少なくとも1つのウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)

をコードする組換えRNA構築物を提供する。

【0010】

有利に且つ好ましくは、本明細書に記載の免疫刺激タンパク質(ISP)は、RNA構築物上の目的の遺伝子(GOI)によりコードされる治療生体分子(例えば、抗原)に対する免疫応答

10

20

30

40

50

を強化及び/又は調節するように設計する。適応免疫応答を駆動する分子事象の理解の高まりは、RNAワクチン及びこれに対応する本発明のRNA構築物における使用のためのISPの設計の助力となった。このようなISPアジュバントは、RNAによりコードされたシグナル伝達分子、例えば、サイトカイン、ケモカイン、免疫同時刺激分子、先天性免疫の成分又はToll様受容体アゴニストを含み得る。RNAワクチン接種の状況において有効とするために、コードされたISPは、宿主におけるRNA発現それ自体に対するいかなる負の影響をも回避することを目的とする。したがって、好ましくは、GOIによりコードされる治療生体分子(例えば、抗原)の発現と免疫応答の強化との間の最適なバランスが存在するはずであり、その上、RNAの翻訳及び/又は複製のいかなる先天性抑制をも同時に回避又は迂回しなければならない(例えば、saRNAの場合のように)。これは、RNA発現を制限又は低下させる経路を発現しないか又はこの発現を活発に抑制するISPの厳選により達成し得る。この点において、治療生体分子をコードするGOIは、発現と免疫原性との両方を強化するようにISPと組み合わせることができる。

10

#### 【0011】

しかし、RNA発現の先天性抑制を直接遮断する因子(即ち、IMP及び/又はIIP)の更なる組み込みが、更なる利点をもたらし得る。その上、特定の構成では、ISPの使用により、適応免疫応答の有利な調節がもたらされるだけでなく、RNA発現を制限する細胞内経路もが引き起こされるという利益を得ることができる。ここで、ISPとヒトIMP及び/又はウイルスIIPとの組合せにより更なる利点をもたらされることによって、ISPの正の調節機能が維持され、その上、RNA GOI発現の低下を引き起こす先天性シグナル伝達経路のいかなる負の影響をも低下させることが确实となり得る。

20

#### 【0012】

好ましい一実施形態では、組換えRNA構築物は、(i)少なくとも1つの治療生体分子、(ii)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに任意選択で、(iii)ヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/又はウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするヌクレオチド配列を含む。より好ましくは、組換えRNA構築物は、(i)少なくとも1つの治療生体分子、(ii)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに(iii)ヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/又はウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするヌクレオチド配列を含む。

#### 【0013】

しかし、別の実施形態では、組換えRNA構築物は、(i)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに/又は(ii)ヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/若しくはウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするヌクレオチド配列を含む。したがって、組換えRNA構築物は、(i)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、又は(ii)ヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/若しくはウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするヌクレオチド配列を含み得る。しかし、好ましくは、組換えRNA構築物は、(i)少なくとも1つの免疫刺激タンパク質(ISP)、並びに(ii)ヒト先天性調節タンパク質(IMP)及び/又はウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするヌクレオチド配列を含む。好ましくは、この実施形態では、構築物は、治療生体分子をコードするヌクレオチド配列を、コードすることも含むこともない。

30

40

#### 【0014】

RNA構築物、例えば、mRNAレプリコン及びsaRNAレプリコンは、ワクチン及び治療薬用の目的の遺伝子の送達及び発現のための潜在的ツールであることが推論されている。しかし、一本鎖mRNA(ssRNA)及び二本鎖RNA(dsRNA)は、タンパク質の翻訳を阻害する応答を引き起こす先天性センシング機構により細胞内で検出される。結果として、RNA構築物によりコードされる目的の遺伝子の発現が著しく妨げられ、このためsaRNA及びmRNAを含むRNA構築物の免疫原性又は治療可能性が制限される。有利には、本発明のRNA構築物は、種々の実施形態において、(i)コードされた治療生体分子に対する免疫応答を増強若しくは修飾する、1つ若しくは複数の免疫刺激タンパク質(ISP)、及び/又は(ii)導入遺伝子発現の下流での先天性阻害を宿主細胞において低下若しくは除去する、1

50

つ若しくは複数のヒト先天性調節タンパク質(IMP)若しくはウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)をコードするため、本発明のRNA構築物によってこの問題は克服される。

【0015】

好ましくは、少なくとも1つのIMP及び/又はIIPは、本発明のRNA構築物で処置された対象においてRNAに対する先天性免疫応答を阻害することが可能である。したがって、IMPは、先天性免疫の調節因子として説明することができ、IIPは、先天性免疫の阻害因子として説明することができる。

【0016】

有利には、第1の態様のRNA構築物における、1つ又は複数のIMP又はIIPの存在によって、生物学的治療分子、即ち、目的のペプチド又はタンパク質による二重のタンパク質発現が可能となる。

10

【0017】

実施例に記載のように、GOI及びISPをコードする本発明のRNA構築物(「Stealthicon」としても知られる)は、驚くべきことに、従来のVEEV RNAレプリコン又は従来のRNAと比較してGOI発現及び/又は免疫原性を上昇させることが示された。加えて、IIP又はIMPが、同一のsaRNA又はRNAの一部としてISPとともに発現すると、GOI及びISPの発現をin vitroで上昇させて、免疫細胞が動員されることが示された。その上、このようなsaRNA又はRNAのGOI及び/又は免疫原性は、ISP単独をGOIとともに発現するRNAと比較して更に上昇した。

【0018】

20

任意の態様のRNA構築物は、一本鎖RNA又は二本鎖RNAであり得る。

【0019】

本明細書に記載のRNA構築物は、「組換え」であり、これは、天然に存在するものではなく、分子生物学的技術、例えば、遺伝子組換え及び分子クローニングを使用することにより、天然に存在しない配列及び配列の組合せを生成して、合成されたものであることを意味する。

【0020】

任意の態様のRNA構築物は、mRNA又はsaRNA系を含み得る。

【0021】

一実施形態では、RNA構築物は、mRNAを含む。図1(右手側)は、mRNA分子としてのRNA構築物の種々の実施形態を例示する。

30

【0022】

好ましい実施形態では、RNA構築物は、自己増幅RNA(saRNA)を含む。図1(左手側)は、saRNA分子としてのRNA構築物の種々の実施形態を例示する。当業者は、このようなRNA構築物が自己複製RNAウイルスベクター又はRNAレプリコンとも呼ぶことができることを理解するであろう。

【0023】

好ましくは、saRNA構築物は、アルファウイルス(alphavirus)、ピコルナウイルス(picornavirus)、フラビウイルス(flavivirus)、ルビウイルス(rubivirus)、ペスチウイルス(pestivirus)、ヘパシウイルス(hepacivirus)、カリシウイルス(calicivirus)、及びコロナウイルス(coronavirus)からなる属の群から選択される、プラス鎖RNAウイルスを含むか又はこれに由来する。

40

【0024】

好ましくは、RNA構築物は、アルファウイルスを含むか又はこれに由来する。適する野生型アルファウイルス配列は、周知である。適するアルファウイルスの代表的な例としては、アウラ(Aura)ウイルス、ベバル(Bebaru)ウイルス、カバソウ(Cabassou)ウイルス、チクングニア(Chikungunya)ウイルス、東部ウマ脳脊髄炎(Eastern equine encephalomyelitis)ウイルス、フォートモーガン(Fort Morgan)ウイルス、ゲタ(Getah)ウイルス、キジラガチ(Kyzylagach)ウイルス、マヤロ(Mayaro)ウイルス、ミドルバーグ(Middleburg)ウイルス、ムカンボ(Mucambo)ウイルス、ヌドゥム(Ndumu)ウ

50

イルス、ピクスナ(Pixuna)ウイルス、ロスリバー(Ross River)ウイルス、セムリキ森林(Semliki Forest)ウイルス、シンドビス(Sindbis)ウイルス、トナテ(Tonate)ウイルス、トリニティ(Trinitite)ウイルス、ウナ(Una)ウイルス、ベネズエラウマ脳炎(Venezuelan equine encephalomyelitis)ウイルス、西部ウマ脳脊髄炎(Western equine encephalomyelitis)ウイルス、ワタロア(Whataroa)ウイルス、及びY-62-33が挙げられる。したがって、好ましくは、RNA構築物は、このようなアルファウイルスのいずれかを含むか又はこれに由来する。

【0025】

好ましくは、RNA構築物は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEEV)、エンテロウイルス(enterovirus)71、脳心筋炎(Encephalomyocarditis)ウイルス、クンジン(Kunjin)ウイルス、及び中東呼吸器症候群(Middle East respiratory syndrome)ウイルスからなる種の群から選択される、ウイルスを含むか又はこれに由来する。好ましい一実施形態では、RNA構築物は、クンジンウイルスを含むか又はこれに由来する。好ましくは、RNA構築物は、VEEVを含むか又はこれに由来する。

10

【0026】

免疫刺激タンパク質(ISP)は、好ましくは、哺乳動物ISPである。より好ましくは、ISPは、霊長類ISPである。最も好ましくは、ISPは、ヒトISPである。少なくとも1つのISPは、分子アジュバントであり得ることが理解される。

【0027】

ISPは、サイトカインであり得る。ISPは、ケモカインであってもよく、アルファケモカイン、ベータケモカイン、デルタケモカイン又はガンマケモカインであり得る。

20

【0028】

好ましい実施形態では、ISPは、アルファケモカインである。したがって、一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CXCL1(NCBI参照配列: NM\_001511.4; UniProtKB - P09341 (GROA\_HUMAN)又はこのオルソログであり得る。CXCL1のポリペプチド配列(残基1~34に及ぶシグナルペプチドを有する)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号(SEQ ID No:) 1として表す。

【0029】

【化1】

MARAALSAAPSNPRLLLRVALLLLLLVAAGRRAAGASVATELRQCQLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATL  
KNGRKACLNPAASPIVKKIIEKMLNSDKSN

30

[SEQ ID No: 1]

【0030】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号1に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0031】

一実施形態では、CXCL1ポリペプチドは、次の配列番号2のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0032】

【化2】

ATGGCCCGCGTGTCTCTCCGCCGCCCCAGCAATCCCGGCTCCTGCGAGTGGCACTGCTGCTCCTGCTCCTGGTA  
GCCGCTGGCCGGCGCGCAGCAGGAGCGTCCGTGGCCACTGAACTGCGCTGCCAGTGTGTCAGACCCCTGCAGGGAATT  
CACCCCAAGAACATCCAAAGTGTGAACGTGAAGTCCCGGACCCCACTGCGCCCAACCGAAGTCATAGCCACACTC  
AAGAATGGGCGGAAAGCTTGCCTCAATCCTGCATCCCCATAGTTAAGAAAATCATCGAAAAGATGCTGAACAGTGAC  
AAATCCAAC

40

[SEQ ID No: 2]

【0033】

したがって、好ましくは、CXCL1ポリペプチドは、配列番号2に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

50

## 【0034】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号3のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0035】

## 【化3】

```
AUGGCCCGCGCUGCUCUCUCCGCCGCCCCAGCAAUCCCCGGCUCUGCGAGUGGCACUGCUGCUCUCCUGCUCUGGUA
GCCGCUGGCCGCGCGCAGCAGGAGCGUCCGUGGCCACUGAACUGCGCUGCCAGUGCUUGCAGACCCUGCAGGGAAU
CACCCCAAGAACAUCCAAAGUGUGAACGUGAAGUCCCCGGACCCACUGCGCCCAAACCGAAGUCAUAGCCACACUC
AAGAAUGGGCGGAAAGCUUGCCUCAUCCUGCAUCCCCCAUAGUUAAGAAAAUCAUCGAAAAGAUGCUGAACAGUGAC
AAAUCCAAC
```

[SEQ ID No: 3]

10

## 【0036】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号3に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0037】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CXCL8(IL8)(NCBI参照配列: NM\_000584.4; UniProtKB - P10145 (IL8\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CXCL8のポリペプチド配列(残基1~20に及ぶシグナルペプチドを有する)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号4として表す。

## 【0038】

## 【化4】

```
MTSKLAVALLAFLISAALCEGAVLPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCL
DPKENWVQRVVEKFLKRAENS
```

[SEQ ID No: 4]

20

## 【0039】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号4に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0040】

一実施形態では、CXCL8ポリペプチドは、次の配列番号5のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0041】

## 【化5】

```
ATGACTTCCAAGCTGGCCGTGGCTCTCTTGGCAGCCTTCCTGATTTCTGCAGCTCTGTGTGAAGGTGCAGTTTGGCA
AGGAGTGCTAAAGAAGTTAGATGTCTAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAATTTATCAAAGAAGT
AGAGTGATTGAGAGTGGACCACACTGCGCCAACACAGAAATTATTGTAAAGCTTTCTGATGGAAGAGAGCTCTGTCTG
GACCCCAAGGAAACTGGGTGCAGAGGGTTGTGGAGAAGTTTGAAGAGGGCTGAGAATTCA
```

[SEQ ID No: 5]

30

## 【0042】

したがって、好ましくは、CXCL8ポリペプチドは、配列番号5に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0043】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号6のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0044】

## 【化6】

```
AUGACUCCAAGCUGGCCGUGGCUCUCUUGGCAGCCUCCUGAUUUCUGCAGCUCUGUGAAGGUGCAGUUUUGCCA
AGGAGUGCUAAAGAACUUAGAUGUCAGUGCAUAAAGACAUACUCCAAACCUUCCACCCCAAUUUAUCAAAGAACUG
AGAGUGAUUGAGAGUGGACCACACUGCGCCAACACAGAAUUAUUGUAAAGCUUUCUGAUGGAAGAGAGCUCUGUCUG
GACCCCAAGGAAACUGGGUGCAGAGGGUUGUGGAGAAGUUUUGAAGAGGGCUGAGAAUUC
```

[SEQ ID No: 6]

40

50

## 【0045】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号6に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0046】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CXCL10(NCBI参照配列: NM\_001565.4; UniProtKB - P02778 (CXCL10\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CXCL10のポリペプチド配列(シグナルペプチドは残基1~21)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号7として表す。

## 【0047】

## 【化7】

```
MNQTAILICCLIFLTLSGIQGVPLSRVTRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKKKGEKRCNLPE  
SKAIKNLLKAVSKERSKRSP
```

[SEQ ID No: 7]

10

## 【0048】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号7に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0049】

一実施形態では、CXCL10ポリペプチドは、次の配列番号8のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0050】

## 【化8】

```
ATGAATCAAACCTGCCATTCTGATTTGCTGCCTTATCTTTCTGACTCTAAGTGGCATTCAAGGAGTACCTCTCTCTAGA  
ACTGTACGCTGTACCTGCATCAGCATTAGTAATCAACCTGTTAATCCAAGGTCTTTAGAAAACTTGAATATTTCCT  
GCAAGCCAATTTGTCCACGTGTTGAGATCATTGCTACAATGAAAAAGAAGGGTGAGAAGAGATGTCTGAATCCAGAA  
TCGAAGGCCATCAAGAATTTACTGAAAGCAGTTAGCAAGGAAAGGTCTAAAAGATCTCCT
```

[SEQ ID No: 8]

20

## 【0051】

したがって、好ましくは、CXCL10ポリペプチドは、配列番号8に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0052】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号9のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0053】

## 【化9】

```
AUGAAUCAAAACUGCCAUCUGAUUUUGCUGCCUUAUCUUUCUGACUCUAAGUGGCAUUAAGGAGUACCUCUCUCUAGA  
ACUGUACGCUGUACCUGCAUCAGCAUUAGUAAUCAACCGUUAUCCAAGGUCUUUAGAAAAACUUGAAAUUUAUCCU  
GCAAGCCAUUUUUGUCCACGUGUUGAGAUCAUUGCUACAAUGAAAAAGAAGGGUGAGAAGAGAUGUCUGAAUCCAGAA  
UCGAAGGCCAUCAAGAAUUUACUGAAAGCAGUUAGCAAGGAAAGGUCUAAAAGAUCCU
```

[SEQ ID No: 9]

30

## 【0054】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号9に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0055】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CXCL11(NCBI参照配列: NM\_005409.5; UniProtKB - O14625 (CXCL11\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CXCL11のポリペプチド配列(シグナルペプチドは残基1~21)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号10として表す。

## 【0056】

40

50

## 【化 1 0】

MSVKGMAIALAVILCATVVQGFPFMFKRGRCLCIGPGVKAVKVADIEKASIMYPSNNCDKIEVIITLKENKGQRCLNPK  
SKQARLIKKVERKNF

[SEQ ID No: 10]

## 【0 0 5 7】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号10に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 0 5 8】

一実施形態では、CXCL11ポリペプチドは、次の配列番号11のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 0 5 9】

## 【化 1 1】

ATGAGTGTGAAGGGCATGGCTATAGCCTTGGCTGTGATATTGTGTGCTACAGTTGTTCAAGGCTTCCCCATGTTCAAA  
AGAGGACGCTGTCTTTGCATAGGCCCTGGGGTAAAAGCAGTGAAAGTGGCAGATATTGAGAAAGCCTCCATAATGTAC  
CCAAGTAACAACGTGACAAAATAGAAGTGATTATTACCTGAAAGAAAATAAAGGACAACGATGCCTAAATCCCAA  
TCGAAGCAAGCAAGGCTTATAATCAAAAAAGTTGAAAGAAAGAATTTT

[SEQ ID No: 11]

## 【0 0 6 0】

したがって、好ましくは、CXCL11ポリペプチドは、配列番号11に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 0 6 1】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号12のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 0 6 2】

## 【化 1 2】

AUGAGUGUGAAGGGCAUGGCUAUAGCCUUGGCUGUGAUUUUGUGUGCUACAGUUGUUAAGGCUUCCCCAUGUUCAAA  
AGAGGACGCUUGCUUUUGCAUAGGCCUGGGGUAAGCAGUGAAAGUGGCAGAUUUUGAGAAAGCCUCCAUAAUGUAC  
CCAAGUAACAACUGUGACAAAUAAGAAGUGAUUUUACCCUGAAAGAAAUAAGGACAACGAUGCCUAAAUCCCAA  
UCGAAGCAAGCAAGGCUUAUAUCAAAGUUGAAAGAAAGAAUUUU

[SEQ ID No: 12]

## 【0 0 6 3】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号12に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 0 6 4】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CXCL12(NCBI参照配列: NM\_000609.7; UniProtKB - P48061 (SDF1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CXCL12のポリペプチド配列(シグナルペプチドは残基1~21)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号13として表す。

## 【0 0 6 5】

## 【化 1 3】

MNAKVVVVLVLVLTALCLSDGKPVSLSYRCPFRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKW  
IQEYLEKALNKRFKM

[SEQ ID No: 13]

## 【0 0 6 6】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号13に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 0 6 7】

一実施形態では、CXCL12ポリペプチドは、次の配列番号14のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【化 1 4】

[SEO ID No: 14]

10

したがって、RNA構築物は、次の配列番号15のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【化 1 5】

[SEO ID No: 15]

20

【 0 0 7 3 】

好ましい実施形態では、ISPは、ベータケモカイン、好ましくは、CCL1-18のいずれか1つ又はこのオルソログである。したがって、一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CCL1(NCBI参照配列: NM\_002981.2; UniProtKB - P22362 (CCL1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CCL1のポリペプチド配列(シグナルペプチドは残基1~23に及ぶ)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号16として表す。

【化 1 6】

[SEQ ID No: 16]

40

【 0 0 7 6 】

一実施形態では、CCL1ポリペプチドは、次の配列番号17のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【 0 0 7 7 】

【化 1 7】

[SEQ ID No: 17]

50

【0079】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号18のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0080】

【化18】

```
AUGCAGAUCAUACCACAGCCUGGUGUGCUUGCUGCUAGCUGGGAUGUGGCCGGAAGAUGUGGACAGCAAGAGCAUG
CAGGUACCCUUCUCCAGAUUGUUGCUUCAUUUGCGGAGCAAGAGAUUCCCGAGGGCAAUCCUGUGUUACAGAAAU
ACCAGCUCCAUCUGCUCCAUGAGGGCUUAAUUAUUAAGCUGAAGAGAGGGCAAAGAGGCCUGCGCCUUGGACACAGUU
GGAUGGGUUCAGAGGCACAGAAAAUUGCUGAGGCACUGCCCGUCAAAAAGAAAA
```

[SEQ ID No: 18]

【0081】

10

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号18に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0082】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CCL2(NCBI参照配列: NM\_002982.3; UniProtKB - P13500 (CCL2\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CCL2のポリペプチド配列(シグナルペプチドは残基1~23)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号163として表す。

【0083】

【化19】

```
MKVSAAALLCLLLIAATFIPQGLAQPDAINAPVTCCYNFTNRKISVQRLASYRRITSSKCPKEAVIFKTIVAKEICADP
KQKWVQDSMDHLDKQTQTPKT
```

20

[SEQ ID No: 163]

【0084】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号163に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0085】

一実施形態では、CCL2ポリペプチドは、次の配列番号164のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

30

【0086】

【化20】

```
ATGAAAGTCTCTGCCGCCCTTCTGTGCTGCTGCTCATAGCAGCCACCTTCATTCCCCAAGGGCTCGCTCAGCCAGAT
GCAATCAATGCCCCAGTCACCTGCTGTATAACTTCACCAATAGGAAGATCTCAGTGACAGAGGCTCGCGAGCTATAGA
AGAATCACCAGCAGCAAGTGTCCCAAAGAAGCTGTGATCTTCAAGACCATTGTGGCCAAGGAGATCTGTGCTGACCCC
AAGCAGAAGTGGGTTTCAGGATTCCATGGACCACCTGGACAAGCAAACCCAAACTCCGAAGACT
```

[SEQ ID No: 164]

【0087】

したがって、好ましくは、CCL2ポリペプチドは、配列番号164に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

40

【0088】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号165のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0089】

【化21】

```
AUGAAAGUCUCUGCCGCCUUCUGUGCCUGCUGCUCAUAGCAGCCACCUUCAUCCCCAAGGGCUCGUCAGCCAGAU
GCAAUCAAUGCCCCAGUACCCUGCUGUUAUAACUUCACCAAUAGGAAGAUUCAGUGCAGAGGCUCGCGAGCUAUAGA
AGAAUACACCAGCAGCAAGUGUCCCAAAGAAGCUGUGAUUCUUAAGACCAUUGUGGCCAAGGAGAUUCUGUGCUGACCCC
AAGCAGAAGUGGGUUCAGGAUUCUUGGACCACCCUGGACAAGCAAACCCAAACUCCGAAGACU
```

[SEQ ID No: 165]

【0090】

50

【 0 0 9 1 】

【 0 0 9 2 】

【化 2 2】

10

[SEO ID No: 166]

【 0 0 9 3 】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号166に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【 0 0 9 4 】

20

【 0 0 9 5 】

【化 2 3】

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCTGTCTCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGTTCTCTGCATCACTTGCT  
GCTGACACGCCGACCGCTGCTGCTTCAGTACACCTCCCGGAGATTCCACAGAATTTCATAGCTGACTACTTTGAG  
ACGAGCAGCCAGTGCTCCAAGCCCGGTGTCTCTTCTTAACCAAGCGAAGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGAG  
GAGTGGGTCCAGAAATATGTCAGCGACCTGGAGCTGAGTGCC

[SEQ ID No: 167]

【 0 0 9 6 】

30

**【 0 0 9 7 】**

したがって、RNA構築物は、次の配列番号168のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【 0 0 9 8 】

【化 2 4】

AUGCAGGUCUCCACUGCUGCCCUUGCUGUCCUCCUCUGCACCAUGGCUCUCUGCAACCAGUUCUCUGCAUCACUUGCU  
GCUGACACGCCGACCGCCUGCUGCUUACAGCUACACCUCCCGGCAGAUUCCACAGAAUUAUAGCUGACUACUUGAG  
ACGAGCAGCCAGUGCUCCAAGCCCGGUGUCAUCUUCCUAACCAAGCGAAGCCGGCAGGUCUGUGCUGACCCAGUGAG  
GAGUGGGUCCAGAAAUAUGUCAGCGACCUGGAGCUGAGUGCC

[SEQ ID No: 168]

【 0 0 9 9 】

40

**【 0 1 0 0 】**

**【 0 1 0 1 】**

## 【化 2 5】

MCCTKSLLLAALMSVLLHLHLCGESEEAASFDCCLGYTDRILHPKFIVGFTRQLANEGCDINAIIFHTKKKLSVCANPK  
QTWVKYIVRLLSKVKNM

[SEQ ID No: 19]

## 【0 1 0 2】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号19に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 0 3】

一実施形態では、CCL20ポリペプチドは、次の配列番号20のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 1 0 4】

## 【化 2 6】

ATGTGCTGTACCAAGAGTTTGCTCCTGGCTGCTTTGATGTGCTGCTACTCCACCTCTGCGGCGAATCAGAAGCA  
GCAAGCAACTTTGACTGCTGCTTTGGATACACAGACCGTATCTTCATCCTAAATTTATTGTGGGCTTCACACGGCAG  
CTGGCCAATGAAGGCTGTGACATCAATGCTATCATCTTTCACACAAAGAAAAGTTGCTGTGTGCGCAAATCCAAA  
CAGACTTGGGTGAAATATATTGTGCGTCTCCTCAGTAAAAAAGTCAAGAACATG

[SEQ ID No: 20]

## 【0 1 0 5】

したがって、好ましくは、CCL20ポリペプチドは、配列番号20に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 1 0 6】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号21のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 1 0 7】

## 【化 2 7】

AUGUGCUGUACCAAGAGUUUGCUGCUGCUUUGAUGUCAGUGCUGCUACUCCACCUCUGCGGCGAAUCAGAAGCA  
GCAAGCAACUUUGACUGCUGUCUUGGAUACACAGACCGUAUUCUUCUCCUAAAUUUUAUUGUGGGCUUCACACGGCAG  
CUGGCCAAUGAAGGCGUGACAUCAUUCUUCACACAAAGAAAAGUUGUCUGUGUGCGCAAUCCAAA  
CAGACUUGGGUGAAUAUUAUUGUGCUGCUGCUCAGUAAAAAGUCAAGAACAUG

[SEQ ID No: 21]

## 【0 1 0 8】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号21に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 0 9】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CCL21(NCBI参照配列: NM\_002989.4; UniProtKB - 000585 (CCL21\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CCL21のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~23)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号22として表す。

## 【0 1 1 0】

## 【化 2 8】

MAQSLALSLILVLAFGIPRTQGSDDGAQDCCLKYSQRKIPAKVVRYSRKQEPSLGCSIPAILFLPRKRSQAELCADP  
KELWVQQLMQHLDKTPSPQKPAQGCGRKDRGASKTGKKGKSGKCKRTERSQTPKGP

[SEQ ID No: 22]

## 【0 1 1 1】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号22に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 1 2】

一実施形態では、CCL21ポリペプチドは、次の配列番号23のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0113】

【化29】

ATGGCTCAGTCACTGGCTCTGAGCCTCCTTATCCTGGTTCTGGCCTTTGGCATCCCCAGGACCCAAGGCAGTGATGGA  
GGGGCTCAGGACTGTTGCCTCAAGTACAGCCAAAGGAAGATTCCCGCCAAGGTTGTCGCAGCTACCGGAAGCAGGAA  
CCAAGCTTAGGCTGCTCCATCCCAGCTATCCTGTTCTTGCCCCGCAAGCGTCTCAGGCAGAGCTATGTGCAGACCCA  
AAGGAGCTCTGGGTGCAGCAGCTGATGCAGCATCTGGACAAGACACCATCCCCACAGAAACCAGCCCAGGGCTGCAGG  
AAGGACAGGGGGCCTCCAAGACTGGCAAGAAAGGAAAGGGCTCCAAGGCTGCAAGAGGACTGAGCGGTACAGACC  
CCTAAAGGGCCA

[SEQ ID No: 23]

【0114】

10

したがって、好ましくは、CCL21ポリペプチドは、配列番号23に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0115】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号24のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0116】

【化30】

AUGGCUCAGUCACUGGCUCUGAGCCUCCUUAUCCUGGUUCUGGCCUUUGGCAUCCCCAGGACCCAAGGCAGUGAUGGA  
GGGGCUCAGGACUGUUGCCUCAAGUACAGCCAAAGGAAGAUUCCCGCCAAGGUUGUCCGCAGCUACCGGAAGCAGGAA  
CCAAGCUUAGGUCUGCUCAUCCAGCUAUCCUGUUCUUGCCCCGCAAGCGCUCUCAGGCAGAGCUAUGUGCAGACCCA  
AAGGAGCUCUGGGUGCAGCAGCUGAUGCAGCAUCUGGACAAGACACCAUCCCCACAGAAACCAGCCCAGGGCUGCAGG  
AAGGACAGGGGGCCUCCAAGACUGGCAAGAAAGGAAAGGGCUCCAAAGGCUGCAAGAGGACUGAGCGGUCACAGACC  
CCUAAAGGGCCA

20

[SEQ ID No: 24]

【0117】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号24に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0118】

好ましい実施形態では、ISPは、デルタケモカインである。したがって、一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CX3CL1若しくはフラクタルカイン(NCBI参照配列: NM\_002996.6; UniProtKB - P78423 (X3CL1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CX3CL1のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~24)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号25として表す。

30

【0119】

【化31】

MAPISLSWLLRLATFCHLTVLLAGQHGVTKCNITCSKMTSKIPVALLIHYQQNQASCGKRAIILETQHRFLFCADPK  
EQWVKDAMQHLDRQAAALTRNGGTFEKQIGEVKPRTPAAGGMDESIVLEPEATGESSSLEPTPSSQEAQRALGTSPE  
LPTGVTGSSGTRLPPTPKAQDGGPVGTELFRVPPVSTAATWQSSAPHQPGPSLWAEAKTSEAPSTQDPSTQASTASSP  
APEENAPSEGQVRVWGGQSPRPENSLEREEMGPVPAHTDAFQDWGPGSMHVSVVPVSSEGTSPREPVSAGSWTPKAE  
EPIHATMDPQRLGVLITPVPDAQAATRRQAVGLLAFLGLLFCGLGVAMFTYQSLQGCPRKMAGEMAEGRLYIPRSCGSN  
SYVLVPV

[SEQ ID No: 25]

40

【0120】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号25に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0121】

一実施形態では、CX3CL1ポリペプチドは、次の配列番号26のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0122】

50

## 【化 3 2】

ATGGCTCCGATATCTCTGTGCTGGCTGCTCCGCTTGGCCACCTTCTGCCATCTGACTGTCTGCTGGCTGGACAGCAC  
CACGGTGTGACGAAATGCAACATCACGTGCAGCAAGATGACATCAAAGATACCTGTAGCTTTGCTCATCCACTATCAA  
CAGAACAGGCATCATGCGGCAACGCGCAATCATCTTGGAGACGAGACAGCACAGGCTGTTCTGTGCCGACCCGAAG  
GAGCAATGGGTCAAGGACGCGATGCAGCATCTGACCGCCAGGCTGCTGCCCTAACTCGAAATGGCGGCACCTTCGAG  
AAGCAGATCGGCGAGGTGAAGCCCAGGACCACCCCTGCCGCCGGGGGAATGGACGAGTCTGTGGTCTTGAGCCCGAA  
GCCACAGGCGAAAGCAGTAGCCTGGAGCCGACTCCTTCTTCCAGGAAGCACAGAGGGCCCTGGGGACCTCCCCAGAG  
CTGCCGACGGGCGTGACTGGTTCTCAGGGACAGGCTCCCCCGACGCCAAAGGCTCAGGATGGAGGGCCTGTGGGC  
ACGGAGCTTTTCCGAGTGCCTCCCGTCTCCACTGCCGCCACGTGGCAGAGTTCTGCTCCCCACCAACCTGGGCCCAGC  
CTCTGGGCTGAGGCAAAGACCTCTGAGGCCCGTCCACCCAGGACCCCTCCACCCAGGCCTCCACTGCGTCTCCCCA  
GCCCCAGAGGAGAATGCTCCGTCTGAAGGCCAGCGTGTGTGGGTCAGGGACAGAGCCCCAGGCCAGAGAATCTCTG  
GAGCGGGAGGAGATGGGTCCCGTGCAGCGCACACGGATGCCTTCCAGGACTGGGGCCTGGCAGCATGGCCACGTC  
TCTGTGGTCCCCTGTCTCCTCAGAAGGGACCCCCAGCAGGGAGCCAGTGGCTTCAGGCAGTGGACCCCTAAGGCTGAG  
GAACCATCCATGCCACCATGGACCCCCAGAGGCTGGGCGTCTTATCACTCCTGTCCCTGACGCCCAGGCTGCCACC  
CGGAGGCAGGCGGTGGGGTGTCTGGCCTTCTTGGCCTCCTTCTGCTGGGGTGGCCATGTTACCTACCAGAGC  
CTCCAGGGCTGCCCTCGAAGATGGCAGGAGAGATGGCGGAGGGCCTTCGCTACATCCCCCGAGCTGTGGTAGTAAT  
TCATATGTCTGGTGCCCCGTG

[SEQ ID No: 26]

## 【0 1 2 3】

したがって、好ましくは、CX3CL1ポリペプチドは、配列番号26に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 1 2 4】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号27のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 1 2 5】

## 【化 3 3】

AUGGCUCCGAUAUCUCUGUGGUGGCUCCGCUUGGCCACCUUCUGCCAUCUGACUGUCCUGGUGGACAGCAC  
CACGGUGUGACGAAAUCAACACGUGCAGCAAGAUGACAUAAGAUACCUAGCUUUGCUCAUCCACUAUCAA  
CAGAACCAGGCAUCAUGCGGCAACGCGCAUAUCUUGGAGACGAGACAGCACAGGCUGUUCUGUGCCGACCCGAAG  
GAGCAAUGGGUCAAGGACGCGAUGCAGCAUCUGGACCGCCAGGCUGUGCCCUAACUCGAAUUGGCGGCACCUUCGAG  
AAGCAGAUCCGCGAGGUGAAGCCAGGACACCCUGCCGCGGGGGAUUGGACGAGUCUGUGGUCCUGAGCCCGAA  
GCCACAGGCGAAAGCAGUAGCCUGGAGCCGACUCCUUCUCCAGGAAGCACAGAGGGCCUUGGGACCUCCCCAGAG  
CUGCCGACGGGCGUGACUGGUUCCUCAGGGACAGGCUCUCCCCGACGCCAAAGGCUAGGAUGGAGGGCCUGUGGGC  
ACGGAGCUUUUCCGAGUGCCUCCCGUCUCCACUGCCGCCACGUGGCAGAGUUCUGCUCCCCACCAACCUUGGGCCAGC  
CUCUGGGCUGAGGCAAAGACCUCUGAGGGCCCGUCCACCCAGGACCCUCCACCCAGGCCUCCACUGCGUCCUCCCCA  
GCCCCAGAGGAGAAUGCUCCGUCUGAAGGCCAGCGUGUGUGGGGUCAGGGACAGAGCCCCAGGCCAGAGAACUCUCUG  
GAGCGGGAGGAGAUGGGUCCCGUGCCAGCGCACACGGAUGCCUCCAGGACUGGGGGCCUGGCAGCAUGGGCCACGUC  
UCUGUGGUCCUGUCUCCUCAGAAGGGACCCCCAGCAGGGAGCCAGUGGCUUACGGCAGCUGGACCCCUAAGGCUAG  
GAACCAUCCAUCCAGCCACCAUGGACCCCGAGAGGCGUGGCGUCCUUAUCACUCCUGUCCUGACGCCAGGCUGCCACC  
CGGAGGCAGGCGGUGGGGCGUGGCGUCCUUGGCCUCCUUCUGCCUGGGGUGGGCAUGUUCACCUACCCAGAGC  
CUCCAGGGCUGCCUUGAAAGAUUGGAGGAGAGAUUGGCGGAGGGCCUUCGCUACAUCUCCCCGAGCUGUGGUAGUAAU  
UCAUAUGUCCUGGUGCCCGUG

[SEQ ID No: 27]

## 【0 1 2 6】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号27に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 2 7】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CX3CL1若しくはフラクタルカイン(NCBI参照配列: NM\_002996.6; UniProtKB - P78423 (X3CL1\_HUMAN)から分泌される)又はこのオルソログであり得る。分泌型CX3CL1のポリペプチド配列(シグナルは1~20)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号28として表す。

## 【0 1 2 8】

## 【化 3 4】

MDRAKLLLLLLLLLLLPQAQAQHHGVTKCNITCSKMTSKIPVALLIHYQQNQASCGRKRAIIETRQHRLFCADPKEQWV  
KDAMQHLDRQAALTRNGTTFEKQIGEVKPRTPAAGGMDESIVLEPEATGESSSLEPTSSQEAQRALGTSPELPTG  
VTGSSGTRLPPTPKAQDGGFVGTLEFRVPPVSTAATWQSSAPHQPGPSLWAEAKTSEAPSTQDPSTQASTASSPAPEE  
NAPSEGQRVWGGQSPRPENSLEREEMGPVPAHTDAFQDWGPGSMHVSVVPVSSSEGTSPREPASGSWTPKAEPIH  
ATMDPQRLGLVITPVPDAQAATTRQ

[SEQ ID No: 28]

10

20

30

40

50

【0129】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号28に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0130】

一実施形態では、分泌型CX3CL1ポリペプチドは、次の配列番号29のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0131】

【化35】

```
ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTCAGCACCACGGTGTGACG
AAATGCAACATCACGTGCAGCAAGATGACATCAAGATACCTGTAGCTTTGCTCATCCACTATCAACAGAACCAGGCA
TCATGCGGCAAAACGCGCAATCATCTTGGAGACGAGACAGCACAGGCTGTTCTGTGCGGACCCGAAGGAGCAATGGGTC
AAGGACGCGATGCAGCATCTGGACCGCCAGGCTGCTGCCCTAACTCGAAATGGCGGCACCTTCGAGAAGCAGATCGGC
GAGGTGAAGCCCAGGACCACCCCTGCCGCGGGGGAATGGACGAGTCTGTGGTCTTGGAGCCCGAAGCCACAGGCGAA
AGCAGTAGCCTGGAGCCGACTCCTTCTTCCAGGAAGCACAGAGGGCCCTGGGGACCTCCCGAGAGCTGCCGACGGGC
GTGACTGGTTCTCTCAGGGACCAGGCTCCCCCGACGCCAAAGGCTCAGGATGGAGGGCCTGTGGGCACGGAGCTTTTC
CGAGTGCCTCCCGTCTCCACTGCCGCCACGTGGCAGAGTTCTGCTCCCCACCAACCTGGGCCCAGCCTCTGGGCTGAG
GCAAAGACCTCTGAGGCCCGTCCACCCAGGACCCCTCCACCCAGGCTCCACTGCGTCTCCCGAGCCCCAGAGGAG
AATGCTCCGTCTGAAGGCCAGCGTGTGTGGGGTCAAGGACAGAGCCCCAGGCCAGAGAATCTCTGGAGCGGGAGGAG
ATGGGTCCCGTCCAGCGCACACGGATGCCTTCCAGGACTGGGGCCCTGGCAGCATGGCCACGTCTCTGTGGTCCCT
GTCTCTCAGAAGGGACCCCGAGCAGGGAGCCAGTGGCTTCAAGGCTGAGGAACCCATCCAT
GCCACCATGGACCCCGAGAGGCTGGGCGTCTTATCACTCTGTCCCTGACGCCAGGCTGCCACCCGGAGGCAG
```

[SEQ ID No: 29]

10

【0132】

したがって、好ましくは、分泌型CX3CL1ポリペプチドは、配列番号29に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0133】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号30のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0134】

【化36】

```
AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUCAGCACCACGGUGUGACG
AAUUGCAACAUACGUGCAGCAAGAUGACAUAAGAUACCUAGCUUUGCUCUCCACUAUCAAACAGAACCAGGCA
UCAUGCGGCAAAACGCGCAAUCAUCUUGGAGACGAGACAGCACAGGCUUUCUGUGCCGACCCGAAGGAGCAUUGGUC
AAGGACGCGAUGCAGCAUCUGGACCGCCAGGCUUCUCCUAAACUCGAAUUGCGGCACCUUCGAGAAGCAGAUCCGC
GAGGUGAAGCCCAGGACCACCCUGCCGCGGGGGAUUGGACGAGUCUGUGUCCUGGAGCCCGAAGCCACAGGCGAA
AGCAGUAGCCUGGAGCCGACUCCUUCUCCAGGAAGCACAGAGGGCCUUGGGGACCUCCCGAGAGCUGCCGACGGGC
GUGACUGGUUCCUCAGGGACAGGCUCCCCCGACGCCAAAGGCUCAAGGAUGGAGGGCCUGUGGCACGGAGCUUUUC
CGAGUGCCUCCCGUCUCCACUGCCGCCAGUGGCAGAGUUCUGUCCCGACCAACCUUGGGCCAGCCUUGGGCUGAG
GCAAAGACCUCUGAGGGCCCGUCCACCCAGGACCCUCCACCCAGGCCUCCACUGCGUCCUCCCGAGCCCGAGAGGAG
AAUGUCCCGUCUGAAGGCCAGCGUGUGUGGGGUCAGGGACAGAGCCCGAGGCCAGAGAACUCUCUGGAGCGGGAGGAG
AUGGGUCCCGUGCCAGCGCACACGGAUGCCUUCAGGACUGGGGGCCUGGCAGCAUGGCCCACGUCUCUGUGGUCCCU
GUCUCCUCAGAAGGGACCCCGAGCAGGGAGCCAGUGGCUUCAGGCAGCUGGACCCUAAAGGCUAGGAACCCAUCCAU
GCCACCAUGGACCCCGAGAGGCUUGGCGUCCUUAUCACUCCUGUCCUGACGCCAGGCUGCCACCCGAGGCAG
```

[SEQ ID No: 30]

30

【0135】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号30に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0136】

好ましい実施形態では、ISPは、ガンマケモカインである。一実施形態では、少なくとも1つのISPは、XCL1(NCBI参照配列: NM\_002995.3; UniProtKB - P47992 (XCL1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。XCL1のポリペプチド配列(シグナルは1~21)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号31として表す。

【0137】

【化37】

```
MRLILALLGLICSLTAYIVEGVGSEVSDKRTCVSLLTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADFPQATWVR
DVVRSMDRKSNTRNNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG
```

[SEQ ID No: 31]

50

【0138】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号31に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0139】

一実施形態では、XCL1ポリペプチドは、次の配列番号32のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0140】

【化38】

```
ATGAGACTTCTCATCCTGGCCCTCCTTGGCATCTGCTCTCTCACTGCATACATTGTGGAAGGTGTAGGGAGTGAAGTC
TCAGATAAGAGGACCTGTGTGAGCCTCACTACCCAGCGACTGCCGGTTAGCAGAATCAAGACCTACACCATCACGGAA
GGCTCCTTGAGAGCAGTAATTTTATTACCAAACGTGGCCTAAAAGTCTGTGCTGATCCACAAGCCACATGGGTGAGA
GACGTGGTCAGGAGCATGGACAGGAAATCCAAACACCAGAAATAACATGATCCAGACCAAGCCAAACAGGAACCCAGCAA
TCGACCAATACAGCTGTGACTCTGACTGGC
```

[SEQ ID No: 32]

10

【0141】

したがって、好ましくは、XCL1ポリペプチドは、配列番号32に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0142】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号33のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0143】

【化39】

```
AUGAGACUUCUCAUCCUGGCCUCCUUGGCAUCUGCUCUCACUGCAUACAUGUGGAAGGUGUAGGGAGUGAAGUC
UCAGAUAAAGAGACCUGUGAGCCUCACUACCCAGCGACUGCCGGUAGCAGAAUCAAGACCUACACCAUCACGGAA
GGCUCCUUGAGAGCAGUAAUUUUUAUACCAAACGUGGCCUAAAAGUCUGUGCUGAUCCACAAGCCACAUGGGUGAGA
GACGUGGUCAGGAGCAUGGACAGGAAAUCCAACACCAGAAUAACAUGAUCCAGACCAAGCCAACAGGAACCCAGCAA
UCGACCAAUACAGCUGUGACUCUGACUGGC
```

[SEQ ID No: 33]

20

【0144】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号33に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0145】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、XCL2(NCBI参照配列: NM\_003175.4; UniProtKB - Q9UBD3 (XCL2\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。XCL2のポリペプチド配列(シグナルは1~21)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号34として表す。

【0146】

【化40】

```
MRLILALLGICSLTAYIVEGVGSEVSHRRTCVSLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRLKVCADPQATWVR
DVVRSMDRKSNTRNNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG
```

[SEQ ID No: 34]

30

40

【0147】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号34に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0148】

一実施形態では、XCL2ポリペプチドは、次の配列番号35のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0149】

50

## 【化 4 1】

ATGAGACTTCTCATCTCTGGCCCTCTTGGCATCTGCTCTCTCACTGCATACATTGTGGAAGGTGTAGGGAGTGAAGTC  
TCACATAGGAGGACCTGTGTGAGCCTCACTACCCAGCGACTGCCAGTTAGCAGAATCAAGACCTACACCATCACGGAA  
GGCTCCTTGAGAGCAGTAATTTTTATTACCAAACGTGGCCTAAAAGTCTGTGCTGATCCACAAGCCACGTGGGTGAGA  
GACGTGGTCAGGAGCATGGACAGGAAATCCAAACACCAGAAATAACATGATCCAGACCAAGCCAACAGGAACCCAGCAA  
TCGACCAATACAGCTGTGACCCTGACTGGC

[SEQ ID No: 35]

## 【0 1 5 0】

したがって、好ましくは、XCL2ポリペプチドは、配列番号35に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

10

## 【0 1 5 1】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号36のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 1 5 2】

## 【化 4 2】

AUGAGACUUCUCAUCCUGGCCUCCUUGGCAUCUGCUCUCUCACUGCAUACAUUGUGGAAGGUGUAGGGAGUGAAGUC  
UCACAUAGGAGGACCUUGUGAGCCUCACUACCCAGCGACUGCCAGUUAGCAGAAUCAAGACCUACACCAUCACGGAA  
GGCUCCUUGAGAGCAGUAAUUUUUAUUACCAAACGUGGCCUAAAAGUCUGUGCUGAUCCACAAGCCACGUGGGUGAGA  
GACGUGGUCAGGAGCAUGGACAGGAAAUCCAACACCAGAAUAACAUGAUCCAGACCAAGCCAACAGGAACCCAGCAA  
UCGACCAAUACAGCUGUGACCCUGACUGGC

[SEQ ID No: 36]

20

## 【0 1 5 3】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号36に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 5 4】

或いは、ISPは、インターロイキンであり得る。インターロイキンは、IL-138のいずれか又はこのオルソログであり得る。一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-1b(NCBI参照配列: NM\_000576.3; UniProtKB - P01584 (IL1B\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-1bのポリペプチド配列(活性型、分泌シグナルの付加により利益を得ることができる)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号37として表す。

30

## 【0 1 5 5】

## 【化 4 3】

MAPVRSINCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVFSMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDK  
PTTLQLESVDPKNYPKKMEKRFVFNKIEINNKLFEFESAQFPNWIYSTQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS

[SEQ ID No: 37]

## 【0 1 5 6】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号37に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 1 5 7】

一実施形態では、IL-1bポリペプチドは、次の配列番号38のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

40

## 【0 1 5 8】

## 【化 4 4】

ATGGCACCTGTACGATCACTGAAGTGCACGCTCCGGGACTCACAGCAAAAAAGCTTGGTGATGTCTGGTCCATATGAA  
CTGAAAGCTCTCCACCTCCAGGGACAGGATATGGAGCAACAAGTGGTGTCTCCATGTCTCTTGTACAAGGAGAAGAA  
AGTAATGACAAAATACCTGTGGCCTTGGGCCTCAAGGAAAAGAATCTGTACCTGTCTGCGTGTGAAAGATGATAAG  
CCCACTCTACAGCTGGAGAGTGTAGATCCCAAAAATTACCCAAAGAAGAAGATGGAAAAGCGATTTGTCTTCAACAAG  
ATAGAAATCAATAACAAGCTGGAATTTGAGTCTGCCAGTTCCCAACTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGAAAAC  
ATGCCCGTCTTCTGGGAGGGACCAAGGCGGCCAGGATATACTGACTTCACCATGCAATTTGTCTCTCC

[SEQ ID No: 38]

50

【0159】

したがって、好ましくは、IL-1bポリペプチドは、配列番号38に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0160】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号39のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0161】

【化45】

```
AUGGCACCUGUACGAUCACUGAACUGCAGCUCGCGGGACUCACAGCAAAAAAGCUUGGUGAUGUCUGGUCCAUAUGAA
CUGAAAGCUCUCCACCUCAGGGACAGGAUAUGGAGCAACAAGUGGUGUUCUCCAUGUCCUUUGUACAAGGAGAAGAA
AGUAAUGACAAAAUACCUUGGGCCUUGGGCCUCAAGGAAAAGAAUCUGUACCUUGCCUGCGUGUUGAAAAGAUAGUAAG
CCCACUCUACAGCUGGAGAGUGUAGAUCCCAAAAAUACCCAAAGAAGAAGGAAAGCGAUUUGUCUUAACAAG
AUAGAAAUAUAACAAGCUGGAAUUGAGUCUGCCAGUCCCCAACUGGUACAUCAGCACCUCUACAAGCAGAAAAAC
AUGCCCGUCUUCUGGGAGGGACCAAGGCGGCCAGGAUAUAACUGACUUCACCAUGCAAUUGUGUCUUC
```

[SEQ ID No: 39]

10

【0162】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号39に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0163】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、増強分泌シグナルを有するIL-1b(NCBI参照配列: NM\_000576.3; UniProtKB - P01584 (IL1B\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-1bのポリペプチド配列(分泌シグナルを付加した)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号40として表す。

【0164】

【化46】

```
MDRAKLLLLLLLLLPPQAQAAPVRSLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPV
ALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKMEKRFFVFNKIEINNKLFEFESAQFPNWYISTSQENMPVFLGG
TKGGQDITDFTMQFVSS
```

[SEQ ID No: 40]

20

【0165】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号40に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0166】

一実施形態では、増強分泌シグナルを有するIL-1bポリペプチドは、次の配列番号41のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0167】

【化47】

```
ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGCACCTGTACGATCACTG
AACTGCACGCTCCGGGACTCACAGCAAAAAAGCTTGGTGATGCTGCTGCTCATATGAAGCTGAAAGCTCTCCACCTCCAG
GGACAGGATATGGAGCAACAAGTGGTGTCTCCATGTCCTTGTACAGGAGAAGAAAGTAATGACAAAATACCTGTG
GCCTTGGGCCTCAAGGAAAAGAATCTGTACCTGTCTGCTGCTGTTGAAAGATGATAAGCCCACTCTACAGCTGGAGAGT
GTAGATCCCAAAAATTACCCAAAGAAGAAGATGGAAAAGCGATTTGTCTTCAACAAGATAGAAATCAATAACAAGCTG
GAATTTGAGTCTGCCAGTTCCCCAACTGGTACATCAGCACTCTCAAGCAGAAAACATGCCCGTCTTCTGTTGGGAGGG
ACCAAAGGCGGCCAGGATATACTGACTTCACCATGCAATTTGTGTCTTCC
```

[SEQ ID No: 41]

40

【0168】

したがって、好ましくは、増強分泌シグナルを有するIL-1bポリペプチドは、配列番号41に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0169】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号42のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0170】

50

## 【化 4 8】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUGCUGCUGGCCUCAGGCUCAAGCUGCACCUGUACGAUCACUG  
AACUGCACGCUCGCGGACUCACAGCAAAAAAGCUUGGUGAUGUCUGGUCCAUAUGAACUGAAAGCUCUCCACCUCAG  
GGACAGGAUAUGGAGCAACAAGUGGUGUUCUCCAUGUCCUUUGUACAAGGAGAAGAAAGUAAUGACAAAAUACCUGUG  
GCCUUGGGCCUCAAGGAAAAGAAUCUGUACCUGUCUGCGUGUUGAAAGAUGAUAGCCCACUCUACAGCUGGAGAGU  
GUAGAUCCTCAAAAAUACCCAAAGAAGAUGGAAAAGCGAUUUGUCUUAACAAGAUAGAAAUCAAUACAAGCUG  
GAAUUGAGUCUGCCAGUUCCTCAACUGGUACAUCAGCACCUCUCAAGCAGAAAAACAUGCCCGUCUCCUGGGAGGG  
ACCAAAGGCGGCCAGGAUUAACUGACUUCACCAUGCAAUUUGUGUCUCC

[SEQ ID No: 42]

## 【0171】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号42に実質的に提示するRNAヌクレオチ  
ド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

10

## 【0172】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-2 (NCBI参照配列: NM\_000586.4; U  
niProtKB - P60568 (IL2\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-2のポリペ  
プチド配列(シグナルペプチドは1~20)の一実施形態は、本明細書において次の配列番  
号43として表す。

## 【0173】

## 【化 4 9】

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMPPKKATELKHLC  
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT

[SEQ ID No: 43]

20

## 【0174】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号43に実質的に提示す  
るアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0175】

一実施形態では、IL-2ポリペプチドは、次の配列番号44のDNAヌクレオチド配列によ  
りコードされる。

## 【0176】

## 【化 5 0】

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCACTTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCT  
ACAAAGAAAACACAGCTACAACUGGAGCAUUUACUGCUGGAUUUACAGAUUUUGAAUGGAAUUAUAAUUAACAG  
AATCCCAAACACACAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGT  
CTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTTCACCTTAAGACCCAGGGAC  
TTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAG  
ACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACT

[SEQ ID No: 44]

30

## 【0177】

したがって、好ましくは、IL-2ポリペプチドは、配列番号44に実質的に提示するDNA  
ヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

40

## 【0178】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号45のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0179】

## 【化 5 1】

AUGUACAGGAUGCAACUCCUGUCUUGCAUUGCAGUUAAGUCUUGCAGUUAAGUACAAACAGUGCACCUCUUAAGUUCU  
ACAAAGAAAACACAGCUACAACUGGAGCAUUUACUGCUGGAUUUACAGAUUUUGAAUGGAAUUAUAAUUAACAG  
AAUCCCAAACUACACAGGAGUCACAUUUUAGUUUACAUGCCCAAGAAGGCCACAGAACUGAAACAUUCAGUGU  
CUAGAAGAAGAACUAAACCUUGGAGGAAGUGCUAAAUUUAGCUCAAAGCAAAAACUUCACUUAAGACCCAGGGAC  
UUAUCAGCAAUUAACGUAUAGUUCUGGAACUAAAGGGAUCUGAAACAACAUUCAGUGUGAAUUAUGCUGAUGAG  
ACAGCAACCAUUGUAGAAUUCUGAACAGAUUGAUUACUUUUGUCAAGCAUUCUACACUGACU

[SEQ ID No: 45]

50

## 【0180】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号45に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0181】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-7(NCBI参照配列: NM\_000880.3; UniProtKB - P13232 (IL7\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-7のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~25)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号169として表す。

## 【0182】

## 【化52】

```
MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIQQLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEG  
MFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTITLLNCTGQVKGKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKLLNDLCFL  
KRLLEQEIKTWCNKMILMGTKEH
```

[SEQ ID No: 169]

10

## 【0183】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号169に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0184】

一実施形態では、IL-7ポリペプチドは、次の配列番号170のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0185】

## 【化53】

```
ATGTTCCATGTTTCTTTTAGGTATATCTTTGGACTTCCTCCCTGATCCTTGTCTGTTGCCAGTAGCATCATCTGAT  
TGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTCTAATGGTCAGCATCGATCAATTATGGACAGCATG  
AAAGAAATTGGTAGCAATTGCCTGAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAAGGT  
ATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAATGAATAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTA  
TTAAAGTTTTCAGAAGGCACAACAATACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACAGCTGCCCTGGGT  
GAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACAGAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTA  
AAGAGACTATTACAAGAGATAAAAACTTGTGGAATAAAATTTTGATGGGCACATAAAGAACAC
```

[SEQ ID No: 170]

20

## 【0186】

したがって、好ましくは、IL-7ポリペプチドは、配列番号170に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0187】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号171のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0188】

## 【化54】

```
AUGUCCAUGUUUUUUUAGGUUAUAUCUUUGGACUUCUCCCCUGAUCCUUGUUGUUGCCAGUAGCAUCAUCUGAU  
UGUGAUUAUUGAAGGUAAAGAUUGGCAAACAUAUAGAGAGUGUUCUAAUUGGUCAGCAUCGAUCAUUAUUGGACAGCAUG  
AAAGAAAUUGGUAGCAAUUGCCUGAAUUAUAGAAUUUAACUUUUUAAAAGACAUAUCUGUGAUUCUAAUAGGAAGGU  
AUGUUUUUAUUCUGUGCUGCUGCAAGUUGAGGCAAUUUUUUAAAAGAAUAGCACUGGUGAUUUUGAUCUCCACUUA  
UUAAAAGUUUCAGAAGGCACAACAUAUCUGUUGAACUGCACUGGCCAGGUUAAAGGAAGAAAACAGCUGCCUGGGU  
GAAGCCCAACCAACAAAGAGUUUGGAAGAAAUAAAUUUUAAAGGAACAGAAAAAACUGAAUGACUUGUUGUUCUA  
AAGAGACUAUUACAAGAGAUAAAACUUGUUGGAAUAAAUUUUGAUGGGCACUAAAGAACAC
```

[SEQ ID No: 171]

40

## 【0189】

したがって、好ましくは、RNA構築物は、配列番号171に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0190】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-18(37~93)(NCBI参照配列: NM\_001562.4; UniProtKB - Q14116 (IL18\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。

50

IL-18(37~93)のポリペプチド配列(シグナルペプチドの付加により利益を得ることができる)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号46として表す。

【0191】

【化55】

MYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFDIQGNRPLFEDMTDSDCDRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCE  
NKIISFKEMNPPDNIKDTSKDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQN  
ED

[SEQ ID No: 46]

【0192】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号46に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

10

【0193】

一実施形態では、IL-18(37~93)のポリペプチドは、次の配列番号47のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0194】

【化56】

ATGTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAATTTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGA  
AATCGGCCTCTATTTGAAGATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATTATAAGTATG  
TATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACCTATCTCTGTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCTGTGAG  
AACAAAATTATTTCTTTAAGGAAATGAATCCTCTGATAACATCAAGGATACAAAAGTGACATCATATCTTTTCAG  
AGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAATCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTGTGAAAAA  
GAGAGAGACCTTTTAACTCATTTTGAAAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGATCTATAATGTTCACTGTTCAAAAC  
GAAGAC

20

[SEQ ID No: 47]

【0195】

したがって、好ましくは、IL-18(37~93)のポリペプチドは、配列番号47に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0196】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号48のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0197】

【化57】

AUGUACUUUGGCAAGCUUGAAUCUAAAUUUAUCAGUCAUAAGAAAUUUGAAUGACCAAGUUCUUCUUAUGACCAAGGA  
AAUCGGCCUCUUAUUUGAAGAUUAUGACUGAUUCUGACUGUAGAGAUAAUGCACCCCGGACCAUUAUUUAUAAGUUAUG  
UAUAAAGAUAGCCAGCCUAGAGGUUAGGCGUUAACUAUCUCUGUGAAGUGUGAGAAAAUUUCAACUCUCUCCUGUGAG  
AACAAAAUUUUUCCUUUAAGGAAAUAAUCCUCCUGAUAAUCAAGGAUACAAAAAGUGACAUCAUUAUUCUUUCAG  
AGAAGUGUCCAGGACAUGAUAAUAAUGCAAUUUGAAUCUUAUCAUACGAAGGAUACUUUCUAGCUUGUGAAAAA  
GAGAGAGACCUUUUUAACUCAUUUUUGAAAAAGAGGAUGAAUUGGGGGAUAGAUCUAAUUAUGUUCACUGUUCAAAAAC  
GAAGAC

30

[SEQ ID No: 48]

【0198】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号48に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

40

【0199】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、増強シグナル配列を有するIL-18(37~93)(NCBI参照配列: NM\_001562.4; UniProtKB - Q14116 (IL18\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-18(37~93)のポリペプチド配列(分泌シグナルを付加した)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号49として表す。

【0200】

50

MDRAKLLLLLLLLLLPQAQAYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDSCRDNAPTIFIISMYKDSQPR  
GMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKL  
ILKKEDELGDRSIMFTVONED

10

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号49に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

一実施形態では、増強シグナル配列を有するIL-18(37~93)のポリペプチドは、次の配列番号50のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【化 5 9】

ATGGACAGAGCCAAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTTACTTTGGCAAGCTTGAA  
TCTAAATTTATCAGTCAATAAGAAATTTGAATGACCAAGTTCCTCTCATTGACCAAGGAAATCGGCCCTCTATTTGAAGAT  
ATGACTGATTTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCGGACCATATTTATTATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGA  
GGTATGGCTGTAACATACTCTGTGAAGTGTGAGAAAAATTCACCTCTCCTGTGAGAACAAAATTTATTCCTTTAAG  
GAAATGAATCCTCCTGATAACATAAGGATACAAAAAGTGACATCATATCTTTTCAGAGAAGTGCCCCAGGACATGAT  
AATAAGATGCAATTTGAATTTTCATCATACAGAGGATCTTCTGACTTTGTGAAAAAGAGAGACCTTTTAAACTC  
ATTTTGTAAAAAAGAGATGAATTTGGGGGATAGACTATAATGTTCACTGTTCAAAACGAAGAC

20

したがって、好ましくは、増強シグナル配列ポリペプチドを有するIL-18(37~93)のポリペプチドは、配列番号50に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

したがって、RNA構築物は、次の配列番号51のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【化 6 0】

AUGGACAGAGCCAAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCUCAGGCUCAAGCUUACUUUGGCAAGCUUGAA  
UCUAAAUUUAUCAGACUAAGAAGAAUUUGAAUGACCAAGUUCUUCUAUUGACCAAGGAAUUCGGCCUCUAUUUGGAAGAU  
AUGACUGAUUUCAGUCUGAGAUAAUGACCCCGGACCAUUAUUUAAGUAUGUAUAAAGAUAGCCAGCCUAGA  
GGUAUGGCUUGAACUAUCUCUGUGAAGUGUGAGAGAAAUUCAACUCUCUCUGUGAGAGACAAAUAUUUCCUUUAAG  
GAAAUGAAUCCUCCUGAUACAAGGAUAACAAAAGUGACAUCAUAUUCUUUCAGAGAAGUGUCCAGGACAUAGAU  
AAUAAGAUGCAAUUUGAAUCUACAUAACGAGGAUACUUUCUAGCUUGGAAAAGAGAGACCCUUUUAAACUC  
AUUUUUGAAAAAAGAGGAUAAUUUGGGGGAAUGAACUAUAUAAGUUAUCUGUUAACAAACGAGAC

30

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号51に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-19 (NCBI参照配列: NM\_013371.4; UniProtKB - Q9UHD0 (IL19\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-19のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~24)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号52として表す。

【化 6 1】

MKLQCVSLWLLGTILILCSVDNHGLRRCLISTDMHHIEESFQEI KRAIQAKDTFPNVTILSTLET LQI IKPLDVCCVT  
 KNLLAFYVDRVFKDHQEPNPKILRKISS IANSFLYMQKTLRQCQEQRQCHCRQEATNATRVIHNDYDQLEVHAAIKS  
 LGELDVFLAWINKNHEVMFSA

50

**【 0 2 1 0 】**

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号52に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0211】

一実施形態では、IL-19ポリペプチドは、次の配列番号53のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0212】

【化62】

```
ATGAAGTTACAGTGTGTTTCCCTTTGGCTCCTGGGTACAATACTGATATTGTGCTCAGTAGACAACCACGGTCTCAGG
AGATGTCTGATTTCACAGACATGCACCATATAGAAGAGAGTTTCCAAGAAATCAAAAGAGCCATCCAAGCTAAGGAC
ACCTTCCCAAAATGTCACTATCCTGTCCACATTGGAGACTCTGCAGATCATTAAGCCCTTAGATGTGTGCTGCGTGACC
AAGAACCTCCTGGCGTTCTACGTGGACAGGGTGTCAAGGATCATCAGGAGCCAAACCCCAAAATCTTGAGAAAAATC
AGCAGCATTTGCCAACTCTTCTCTACATGCAGAAAATCTGCGGCAATGTGAGGAACAGAGGCAGTGTCACTGCAGG
CAGGAAGCCACCAATGCCACCAGAGTCATCCATGACAACATGATCAGCTGGAGGTCCACGCTGCTGCCATTAATCC
CTGGGAGAGCTCGACGCTCTTCTAGCCTGGATTAATAAGAATCATGAAGTAATGTTCTCAGCT
```

[SEQ ID No: 53]

10

【0213】

したがって、好ましくは、IL-19ポリペプチドは、配列番号53に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0214】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号54のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0215】

【化63】

```
AUGAAGUUACAGUGUGUUUCCCUUUGGCUCCUGGGUACAAUACUGAUUAUUGUGUCAGUAGACAACCACGGUCUCAGG
AGAUGUCUGAUUUCCACAGACAUGCACCAGAUUAUAGAAGAGAGUUUCCCAAGAAUCAAAGAGCCAUCCAAGCUAAGGAC
ACCUUCCCAAAUGUCACUAUCCUGUCCACAUUGGAGACUCUGCAGAUCAUUAAGCCCUUAGAUGUGUGUCUGCGUAGCC
AAGAACCUCUGGCGUUCUACUGGACAGGGUGUUAAGGAUCAUCAGGAGCCAAACCCCAAAUUCUAGAGAAAAUC
AGCAGCAUUGCCAACUCUUUCCUCUACAUGCAGAAAACUCUGCGGCAUUGUCAGGAACAGAGGCAGUGUCACUGCAGG
CAGGAAGCCACCAUAGCCACCAGAGUCAUCCAUGACAACUAUGAUCAGCUGGAGGUCCACGUCUGGCCAUUAAAUCC
CUGGGAGAGCUCGACGUCUUUCUAGCCUGGAUUAUAGAUAUGAAGUAUUGUUCUCAGCU
```

[SEQ ID No: 54]

20

【0216】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号54に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0217】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-20 (NCBI参照配列: NM\_018724.4; UniProtKB - Q9NYY1 (IL20\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-20のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~24)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号55として表す。

【0218】

【化64】

```
MKASSLAFSLLSAAFYLLWTPSTGLKTLNLGSCVIATNLQEIRNGFSEIRGSVQAKDGNIDIRILRRTESLQDTKPAN
RCCLLRHLRLRLYLDVRFKNYQTPDHYTLRKISSLANSLFTIKKDLRLCHAHMTCHCGEEAMKKYSQILSHFEKLEPQA
AVVKALGELDILLQWMEETE
```

[SEQ ID No: 55]

40

【0219】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号55に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0220】

一実施形態では、IL-20ポリペプチドは、次の配列番号56のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0221】

50

## 【化 6 5】

ATGAAAGCCTCTAGTCTTGCCTTCAGCCTTCTCTGCTGCGTTTTATCTCCTATGGACTCCTTCCACTGGACTGAAG  
ACACTCAATTTGGGAAGCTGTGTGATCGCCACAAACCTTCAGGAAATACGAAATGGATTTTCTGAGATACGGGGCAGT  
GTGCAAGCCAAAGATGGAAACATTGACATCAGAATCTTAAGGAGGACTGAGTCTTGCAAGACACAAAGCCTGCGAAT  
CGATGCTGCCTCCTGCGCCATTTGCTAAGACTCTATCTGGACAGGGTATTTAAAACTACCAGACCCCTGACCATTAT  
ACTCTCCGGAAGATCAGCAGCCTCGCCAATTCCTTTCTTACCATCAAGAAGGACCTCCGGCTCTGTGATGCCACATG  
ACATGCCATTGTGGGGAGGAAGCAATGAAGAAATACAGCCAGATTCTGAGTCACTTTGAAAAGCTGGAACCTCAGGCA  
GCAGTTGTGAAGGCTTTGGGGGAAC TAGACATTCTTCTGCAATGGATGGAGGAGACAGAA

[SEQ ID No: 56]

## 【0 2 2 2】

したがって、好ましくは、IL-20ポリペプチドは、配列番号56に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。 10

## 【0 2 2 3】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号57のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 2 4】

## 【化 6 6】

AUGAAAGCCUCUAGUCUUGCCUUCAGCCUUCUCUCUGCUGCGUUUUUUCUCCUAUGGACUCCUCCACUGGACUGAAG  
ACACUCAUUUUGGAAGCUGUGUGAUCGCCACAAACCUUCAGGAAAUACGAAUUGGAUUUUCUGAGAUACGGGGCAGU  
GUGCAAGCCAAAGAUGGAAACAUUGACAUCAGAAUCUUAAGGAGGACUGAGUCUUUGCAAGACACAAAGCCUGCGAAU  
CGAUGCUGCCUCCUGCGCAUUGCUAAGACUCUAUCUGGACAGGGUAAUUUAAAAACUACCAGACCCUGACCAUUU  
ACUCUCCGGAAGAUCAAGCAGCCUCGCCAAUCCUUCUUAACAUCAAGAAGGACUCCGGCUCUGUCAUGCCCAUG  
ACAUGCCAUUGUGGGGAGGAAGCAAUGAAGAAAUACAGCCAGAUUCUGAGUCACUUUGAAAAGCUGGAACCUCAGGCA  
GCAGUUGUGAAGGCUUUGGGGAACUAGACAUCUUCUGCAAUGGAUGGAGGAGACAGAA

[SEQ ID No: 57]

## 【0 2 2 5】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号57に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 2 6】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-21 (NCBI参照配列: NM\_021803.4; UniProtKB - Q9HBE4 (IL21\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-21のポリペプチド配列(シグナルペプチドは1~24)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号58として表す。 30

## 【0 2 2 7】

## 【化 6 7】

MRSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKSSSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSC  
FQKAQLKSANTGNNERIINVS IKKLKRKPPSTNAGRQKHRLT CPCS DSYEKKPPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSRT  
HGS EDS

[SEQ ID No: 58]

## 【0 2 2 8】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号58に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 2 9】

一実施形態では、IL-21ポリペプチドは、次の配列番号59のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。 40

## 【0 2 3 0】

## 【化 6 8】

ATGAGATCCAGTCTGGCAACATGGAGAGGATTGTCATCTGTCTGATGGTCATCTTCTTGGGGACACTGGTCCACAAA  
TCAAGCTCCCAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTGATCAGCTGAAAAATTAT  
GTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCAGAAGATGTAGAGACAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCTCTGC  
TTTCAGAAGGCCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATCAATTAAAAAGCTGAAG  
AGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACAGAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAA  
AAACCACCCAAAGAATTCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGCATCTGTCTCTAGAACAC  
CACGGAAGTGAAGATTCC

[SEQ ID No: 59]

## 【0 2 3 1】

したがって、好ましくは、IL-21ポリペプチドは、配列番号59に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 2 3 2】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号60のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 3 3】

## 【化 6 9】

AUGAGAUGCAGUCCUGGCAACAUGGAGAGGAUUGUCAUCUGUCUGAUGGUCUUCUUGGGGACACUGGUCCACAAA  
UCAAGCUCCCAAGGUCAAGAUCCGACCAUGAUUAGAAUGCGUCAACUUAUAGAUUUGUUGAUCAGCUGAAAAUUAU  
GUGAAUGACUUGGUGCCUGAAUUUCUGCCAGCUCAGAGAGUAGAGACAAACUGUGAGUGGUCAGCUUUUUCUGC  
UUUCAGAAGGCCCAACUAAAGUCAGCAAAUACAGGAAACAUGAAAGGAUAAUCAAUGUAUCAAUUAAAAAGCUGAAG  
AGGAAACCACCUCCACAAAUGCAGGGAGAAGACAGAAACACAGACUAAACUGCCCUCAUGUGAUUCUUAUGAGAAA  
AAACCACCCAAAGAAUCCUAGAAAGAUUCAAUACUUCUCCAAAAGAUUAUCAUCAGCAUCUGUCCUCUAGAACA  
CACGGAAGUGAAGAUUCC

[SEQ ID No: 60]

## 【0 2 3 4】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号60に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 3 5】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-22 (NCBI参照配列: NM\_020525.5; UniProtKB - Q9GZX6 (IL22\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-22のポリペプチド配列(signal peptide 1-33)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号61として表す。

## 【0 2 3 6】

## 【化 7 0】

MAALQKSVSSFLMGTLATSCLLLLLVQGGAAPISSHCRLDKSNFQQPYITNRTFMLAKEASLADNNTDVRLLIGEK  
LFHGVSMSERCYLMKQVLNFTLEEVLPQSDRFQPYMQEVVPFLARLSNRLSTCHIEGDDLHIQRNVQKLDKDTVKKLG  
ESGEIKAIGELDLLFMSLRNACI

[SEQ ID No: 61]

## 【0 2 3 7】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号61に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 3 8】

一実施形態では、IL-22ポリペプチドは、次の配列番号62のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 3 9】

10

20

30

40

50

## 【化 7 1】

ATGGCGCCCTGCAGAAATCTGTGAGCTCTTTCCTTATGGGGACCCCTGGCCACCAGCTGCCTCCTTCTTGGCCCTC  
TTGGTACAGGGAGGAGCAGCTGCGCCCATCAGCTCCCACTGCAGGCTTGACAAGTCCAACCTCCAGCAGCCCTATATC  
ACCAACCGCACCTTCATGTGGCTAAGGAGGCTAGCTTGGCTGATAACAACACAGACGTTCTGCTCATTGGGGAGAAA  
CTGTTCACGGAGTCAGTATGAGTGAGCGCTGCTATCTGATGAAGCAGGTGCTGAACCTCACCTTGAAGAAGTGCTG  
TTCCCTCAATCTGATAGGTTCCAGCCTTATATGCAGGAGGTGGTGCCTTCCTGGCCAGGCTCAGCAACAGGCTAAGC  
ACATGTCATATTGAAGGTGATGACCTGCATATCCAGAGGAATGTGCAAAAGCTGAAGGACACAGTGAAAAAGCTTGA  
GAGAGTGAGAGATCAAAGCAATTGGAGAACTGGATTTGCTGTTTATGTCTCTGAGAAATGCCTGCATT

[SEQ ID No: 62]

## 【0 2 4 0】

したがって、好ましくは、IL-22ポリペプチドは、配列番号62に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 2 4 1】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号63のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 4 2】

## 【化 7 2】

AUGGCGCCCGCAGAGAAUCUGUGAGCUCUUUCCUUAUGGGGACCCUGGCCACCAGCUGCCUCCUUCUCUUGGCCUC  
UUGGUACAGGGAGGAGCAGCUGCGCCCAUCAGCUCACUCCAGGCUUGACAAGUCCAACUCCAGCAGCCCUAUAUC  
ACCAACCGCACCUUCAUGCUGGCUAAGGAGGCUAGCUUGGCUAUAACAACACAGACGUUCGUCUCAUUGGGGAGAAA  
CUGUCCACGGAGUCAGUAUGAGUGAGCGCUGCUAUCUGAUGAAGCAGGUGCUGAACUUCACCCUUGAAGAAGUGCUG  
UCCCCUAAUCUGAUAGGUCCAGCCUUAUAUGCAGGAGGUGGCCUUCUGGCCAGGCUAGCAACAGGCUAAGC  
ACAUGUCAUAUUGAAGGUGAUGACCUGCAUAUCCAGAGGAUUGUGCAAAAGCUGAAGGACACAGUGAAAAAGCUUGGA  
GAGAGUGGAGAGAUCAAAGCAAUUGGAGAACUGGAUUUGCUGUUUAUGUCUCUGAGAAUUGCCUGCAUU

[SEQ ID No: 63]

## 【0 2 4 3】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号63に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 4 4】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-33 (NCBI参照配列: NM\_033439.4; UniProtKB - 095760 (IL33\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IL-33のポリペプチド配列(分泌シグナルを付加した)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号64として表す。

## 【0 2 4 5】

## 【化 7 3】

MDRAKLLLLLLLLLLPQAQAAFGISGVQKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDESYEIIYVEDLKK  
DEKKDKVLLSYYESQHPSNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSF  
ECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVDSSENLCTENILFKLSET

[SEQ ID No: 64]

## 【0 2 4 6】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号64に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 4 7】

一実施形態では、IL-33ポリペプチドは、次の配列番号65のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 4 8】

10

20

30

40

50

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGCCTTTGGTATATCAGGG  
GTCCAGAAATATACTAGAGCACTTCATGATTCAAGTATCACAGGAATTTCACTTATTACAGAGTATCTTGCTTCTCTA  
AGCACAATCAATGATCACTCATTACTGTTGCTTTGGAGGATGAAAGTTATAGATATATGTTGAAGACTTGAAAAA  
GATGAAAAGAAAGATAAAGTGTTACTGAGTTACTATGAGTCTCAACAGCCCTCAATGAATCAGGTGACGGTGTGAT  
GGTAAGATGTTAATGGTAACCCTGAGTCCTACAAAAGACTTCTGGTTGCATGCCAACACAAGGAACACTCTGTGGAG  
CTCCATAAGTGTGAAAAACCATGCCAGACAGGCCCTTCTTGTGCTTCATAATATGCACTCCAACGTGTGTTTCATTT  
GAATGCAAGACTGATCCTGGAGTGTTTATAGGTGTAAGGATAATCATCTTGCTCTGATTAAAGTAGACTCTTCTGAG  
AATTTGTGTACTGAAATACTGTTTAAGCTCTCTGAAACT

10

したがって、好ましくは、IL-33ポリペプチドは、配列番号65に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

したがって、RNA構築物は、次の配列番号66のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【化 7 5】

AUGGACAGAGCCAAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGCCUUUGGUAUAUACAGGG  
GUCCAGAAAAUAUACUAGAGACCAUUCAGUAUUCAGUAUCAGGAAUUUACCCUAUUACAGAGUAUCUUGCUCUCUCU  
AGCACAUAACAUAUCAACUCCAUUACUUUUGCUGGAGGAUGAAAGUUUAUGAGAUUAUUGUUGAGAGACUUGAAAAAA  
GAUGAAAAAGAAAGUAAGGUGUUAUCUGAGUUAUCUAGAGUCUACAACCCCUCAAAUAGAAUACAGGUGCGGUGUUGAU  
GGUAAGAUGUUAUUGGUAACCCUGAGUCCUACAAAAGACUUCUGGUUGCAUGCCAAACAAGGAACACUCUGUGGAG  
CUCCAUAAAGUGUGAAAAACCAUGCUGCAGACAGGCCUUCUUUGUCUUCUAUAAUAGCUCUCCAACUGUGUUUCAUUU  
GAAUGCAGAGCAUGCAUCUGGAGUGUUUAUAGGUGUUAAGGAUUAACUUCGUCUGAUUAAAGUAGACUUCUCUGAG  
AAUUUGUGUACUGAAAAUUCUUGUUUAAGCUCUCUGAAACU

20

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号66に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、IL-36アルファ(NCBI参照配列: NM\_014440.3; UniProtKB - Q9UHA7 (IL36A\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。分泌シグナルを付加したIL-36アルファのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号67として表す。

30

【化 7 6】

MDRAKLLLLLLLLLLPQAQAKIDTPQQGSIQDINHRVWLQDQTLIAVPRKDRMSPVTIALISCRHVETLEKDRGNPI  
YLGNGNLNLCMAKVGDDPTLQLKEKDIMDLYNQPEPVKSFLFYHSQSGRNSTFESVAFPGWFIASSEGGLILT  
QELGKANTTDFGLTMLF

[SEQ ID No: 67]

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号67に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

40

一実施形態では、IL-36アルファポリペプチドは、次の配列番号68のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

**【 0 2 5 7 】**

## 【化 7 7】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTAAAATTGACACACCTCAG  
CAGGGGAGCATTAGGATATCAATCATCGGGTGTGGGTCTTCAGGACCAGACGCTCATAGCAGTCCCGAGGAAGGAC  
CGTATGTCTCCAGTCACTATTGCCTTAATCTCATGCCGACATGTGGAGACCCTTGAGAAAGACAGAGGGAACCCCATC  
TACCTGGGCCTGAATGGACTCAATCTCTGCCTGATGTGTGCTAAAGTCGGGGACCAGCCACACTGCAGCTGAAGGAA  
AAGGATATAATGGATTTGTACAACCAACCCGAGCCTGTGAAGTCCTTTCTTCTTCTACCACAGCCAGAGTGGCAGGAAC  
TCCACCTTCGAGTCTGTGGCTTTCCCTGGCTGGTTCATCGCTGTCAGCTCTGAAGGAGGCTGTCTCTCATCCTTACC  
CAAGAACTGGGGAAAGCCAACACTACTGACTTTGGGTTAACTATGCTGTTT

[SEQ ID No: 68]

## 【0 2 5 8】

したがって、好ましくは、IL-36アルファポリペプチドは、配列番号68に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

10

## 【0 2 5 9】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号69のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 6 0】

## 【化 7 8】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUAAAAUUGACACACCUCAG  
CAGGGGAGCAUUCAGGAUAUCAUUAUCUGGGUGUGGGUUCUUCAGGACCAGACGCUCAUAGCAGUCCCGAGGAAGGAC  
CGUAUGUCUCCAGUCACUAUUGCCUUAUCUCAUGCCGACAUUGUGGAGACCCUUGAGAAAGACAGAGGGAACCCCAUC  
UACCUGGGCCUGAAUGGACUCAUUCUCUGCCUGAUGUGUGCUAAAGUCGGGGACCAGCCACACUGCAGCUGAAGGAA  
AAGGAUAAUUGGAUUUGUACAACCAACCCGAGCCUGUGAAGUCCUUCUCUUCUACCACAGCCAGAGUGGCAGGAAC  
UCCACCUUCGAGUCUGUGGCUUUCUGGCUUGUUAUCGUCUGCUGAAGGAGGCUCCUCUCAUCCUUAACC  
CAAGAACUGGGGAAAGCCAACACUACUGACUUUGGGUUAACUAUGCUGUUU

20

[SEQ ID No: 69]

## 【0 2 6 1】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号69に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 6 2】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、膜型腫瘍壊死因子(NCBI参照配列: NM\_00594.4; UniProtKB - P01375 (TNFA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。膜型腫瘍壊死因子のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号70として表す。

30

## 【0 2 6 3】

## 【化 7 9】

MSTESMIRDVELAEELPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTFLCLLHFGVIGPQREEFPRDLSLISPLAQAVR  
SSSRTPSDKPVAVHVVANPQAEGLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKQGQCPSTHVLTHTI  
SRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEFPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGI IAL

[SEQ ID No: 70]

## 【0 2 6 4】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号70に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

40

## 【0 2 6 5】

一実施形態では、膜型腫瘍壊死因子ポリペプチドは、次の配列番号71のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 6 6】

## 【化 8 0】

ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTCCCCAAGAAGACAGGGGGGGCCCCAGGGC  
TCCAGGCGGTGCTTGTTCCTCAGCCTCTTCTCCTTCTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTGCCTGCTGCAC  
TTTGGAGTGATCGGCCCCCAGAGGGAAGAGTTCCCCAGGGACCTCTCTTAATCAGCCCTCTGGCCCAGGCAGTCAGA  
TCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTGTAGCAAACCCCAAGCTGAGGGGCAGCTCCAGTGG  
CTGAACCGCCGGGCCAATGCCCTCCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGC  
CTGTACCTCATCTACTCCAGGTCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCTCCACCCATGTGCTCCTCACCACACCATC  
AGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACCTCCTCTGCCATCAAGAGCCCTGCCAGAGGGAGACCCCA  
GAGGGGGCTGAGGCCAAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGACCGACTC  
AGCGCTGAGATCAATCGGCCCAGCTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTG

[SEQ ID No: 71]

10

## 【0 2 6 7】

したがって、好ましくは、膜型腫瘍壊死因子ポリペプチドは、配列番号71に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 2 6 8】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号72のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 6 9】

## 【化 8 1】

AUGAGCACUGAAAGCAUGAUCCGGGACGUGGAGCUGGCCGAGGAGGCGUCCCCAAGAAGACAGGGGGGGCCCCAGGGC  
UCCAGGCGGUGUCUUGUCCUCAGCCUCUUCUCCUUGAUCGUGGCAGGCGCCACCACGCUCUUCUGCCUGCUGCAC  
UUUGGAGUGAUCGGCCCCCAGAGGGAAGAGUCCCGAGGACCUCUCUUAUUCAGCCUCUGGCCAGGCAGUCAGA  
UCAUCUUCUGAACCCCGAGUGACAAGCCUGUAGCCCAUUGUAGCAAACCCUCAAGCUGAGGGGCAGCUCAGUGG  
CUGAACCGCCGGGCCAAUGCCUCCUGGCCAAUGGCGUGGAGCUGAGAGAUAAACAGCUGGUGGUGCCAUAGAGGGC  
CUGUACCUCAUCUACUCCAGGUCCUCUUAAGGGCCAAGGCGUCCCUCCACCCAUUGUGUCCUCACCCACACCAUC  
AGCCGCAUCGCCGUCUCCUACAGACCAAGGUCAACCUCUCUGCCAUAAGAGCCCGGCCAGAGGGAGACCCCA  
GAGGGGGCUGAGGCCAAGCCUGUAUGAGCCCAUCUAUCUGGGAGGGGUCUCCAGCUGGAGAAGGGUGACCGACUC  
AGCGCUGAGAUCAAUCGGCCCCGACUAUCUGACUUGGCCGAGUCUGGCAGGUCUACUUGGGAUCAUUGCCUG

[SEQ ID No: 72]

20

## 【0 2 7 0】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号72に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 7 1】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、可溶性腫瘍壊死因子(NCBI参照配列: NM\_000594.4; UniProtKB - P01375 (TNFA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。可溶性腫瘍壊死因子のポリペプチド配列(分泌シグナルを付加した)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号73として表す。

## 【0 2 7 2】

## 【化 8 2】

MDRAKLLLLLLLLLPQAQAVRSSSRTPSDKPVAVVNPQAEQQLQWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLI  
YSQVLFKQGQCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPQRETPEGAEAKPWYEFYILGGVVFQLEKGDRLSAEI  
NRPDYLDFAESGQVYFGIIAL

[SEQ ID No: 73]

40

## 【0 2 7 3】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号73に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 7 4】

一実施形態では、可溶性腫瘍壊死因子ポリペプチドは、次の配列番号74のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 7 5】

50

## 【化 8 3】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGTCAGATCATCTTCTCGA  
ACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTAGCAAACCTCAAGCTGAGGGGCAGCTCCAGTGGCTGAACCGCCGG  
GCCAATGCCCTCCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGCCTGTACCTCATC  
TACTCCAGGTCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCCCTCCACCCATGTGCTCCTCACCACACCATCAGCCGCATCGCC  
GTCTCTACCAGACCAAGGTCAACCTCCTCTGCCATCAAGAGCCCCTGCCAGAGGGAGACCCAGAGGGGGCTGAG  
GCCAAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTCCAGCTGGAGAAGGGTGACCGACTCAGCGCTGAGATC  
AATCGGCCCCACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTG

[SEQ ID No: 74]

## 【0 2 7 6】

したがって、好ましくは、可溶性腫瘍壊死因子ポリペプチドは、配列番号74に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

10

## 【0 2 7 7】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号75のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 7 8】

## 【化 8 4】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGUCAGAUCAUCUUCUGCA  
ACCCCGAGUGACAAGCCUGUAGCCCAUGUUGUAGCAAACCCUCAAGCUGAGGGGCAGCUCAGUGGCUGAACCGCCGG  
GCCAAGCCCUCCUGGCCAUGGGCGUGGAGCUGAGAGAUAAACAGCUGGUGGUGCCAUCAGAGGGCCUGUACCUCauc  
UACUCCCAGGUCCUUCUUAAGGGCCAAGGCUCCCCUCCACCCAUUGUCUCCUCACCCACACCAUCAGCCGCAUCGCC  
GUCUCCUACCAGACCAAGGUCAACCUCUCCUCUGCCAUCAAGAGCCCUGCCAGAGGGAGACCCAGAGGGGGCUGAG  
GCCAAGCCCUUGGUAUGAGCCCAUCUUAUCUGGGAGGGGUCUCCAGCUGGAGAAGGGUGACCGACUCAGCGCUGAGAUC  
AAUCGGCCCCGACUAUCUCGACUUUGCCGAGUCUGGGCAGGUCUACUUUGGGAUCAUUGCCUG

[SEQ ID No: 75]

20

## 【0 2 7 9】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号75に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 8 0】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、膜型ヒトBAFF(NCBI参照配列: NM\_006573.5; UniProtKB - Q9Y275 (TN13B\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。膜型ヒトBAFFのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号76として表す。

30

## 【0 2 8 1】

## 【化 8 5】

MDDSTEREQSRLTSCCLKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLALLSCCLTVVSFYQVAALQGDLAS  
LRAELQGHHAELPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKI FEPPAPGEGNSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETP  
TIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALKEENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSIVTLFRCIQ  
NMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDTVTFGALKLL

[SEQ ID No: 76]

## 【0 2 8 2】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号76に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

40

## 【0 2 8 3】

一実施形態では、膜型ヒトBAFFポリペプチドは、次の配列番号77のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 8 4】

50

## 【化 8 6】

ATGGATGACTCCACAGAAAGGGAGCAGTCACGCCTTACTTCTTGCCTTAAGAAAAGAGAAGAAATGAAACTGAAGGAG  
TGTGTTTCCATCCTCCACGGAAGGAAAGCCCCCTGTGCCGATCCTCCAAAGACGGAAGCTGCTGGCTGCAACCTTG  
CTGCTGGCAGTCTGTCTTGTCTGCCCTACGGTGGTGTCTTTCTACAGGTGGCCGCCCTGCAAGGGGACCTGGCCAGC  
CTCCGGGCAGAGCTGCAGGGCCACCACGCGGAGAAGCTGCCAGCAGGAGCAGGAGCCCCAAGGCCGGCTGGAGGAA  
GCTCCAGCTGTACCCGCGGACTGAAAATCTTTGAACCACAGCTCCAGGAGAAGGCAACTCCAGTCAGAACAGCAGA  
AATAAGCGTGCCGTTTACGGTCCAGAAGAAACAGTCACTCAAGACTGCTTGCAACTGATTGCAGACAGTGAAACACCA  
ACTATACAAAAAGGATCTTACACATTTGTTCCATGGCTTTCAGCTTTAAAAGGGGAAGTGCCCTAGAAAGAAAAAGAG  
AATAAAATATTGGTCAAAGAACTGGTTACTTTTTATATATGGTCAGGTTTATATACTGATAAGACCTACGCCATG  
GGACATCTAATTCAGAGGAAGAAGGTCCATGTCTTTGGGGATGAATTGAGTCTGGTGACTTTGTTTCGATGTATTCAA  
AATATGCCTGAAACACTACCCAATAATTCCTGCTATTTCAGCTGGCATTGCAAACTGGAAGAGGAGATGAACTCCAA  
CTTGCAATACCAAGAGAAAATGCACAAATATCACTGGATGGAGATGTCACATTTTTTGGTGCAATTGAACTGCTG

[SEQ ID No: 77]

10

## 【0 2 8 5】

したがって、好ましくは、膜型ヒトBAFFポリペプチドは、配列番号77に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 2 8 6】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号78のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 8 7】

## 【化 8 7】

AUGGAUGACUCCACAGAAAGGGAGCAGUCACGCCUUACUUCUUGCCUUAGAAAAGAGAAGAAAUGAAACUGAAGGAG  
UGUGUUUCCAUCUCCACGGAAGGAAAGCCCCUCUGUCCGAUCCUCCAAAGACGGAAGCUGCUGGCUGCAACCUUG  
CUGCUGGCACUGCUGUCUUGCUGCCUACCGUGUGUCUUUUAACAGGUGGCCGCCUGCAAGGGGACCUGGCCAGC  
CUCCGGGCAGAGCUGCAGGGCCACCACGCGGAGAAGCUGCCAGCAGGAGCAGGAGCCCCAAGGCCGGCCUGGAGGAA  
GCUCCAGCUGUCACCGCGGGACUGAAAUCUUUGAACACCAGCUCAGGAGAGGCAACUCCAGUCAGAACAGCAGA  
AAUAAGCGUGCCGUUCAGGUCCAGAAGAAACAGUCACUCAAAGACUGCUUGCAACUGAUUGCAGACAGUGAAACACCA  
ACUAUACAAAAAGGAUCUUAACAUUUUGUCCAUUGGCUUCUCAGCUUUAAAAGGGGAAGUGCCCUAGAAGAAAAAGAG  
AAUAAAAUUAUGGUCAAAGAAACUGGUUACUUUUUAUAUAGGUCAGGUUUUAUAUACUGAUUAGACCUACGCCAUG  
GGACAUCUAAUUCAGAGGAAGAAGGUCCAUUGUCUUUGGGGAUGAAUUGAGUCUGGUGACUUUGUUUCGAUGUAUUCAA  
AAUAUGCCUGAAACACUACCCAAUAAUUCUGCUAUUCAGCUGGCAUUGCAAAACUGGAAGAAGGAGAUGAACUCCAA  
CUUGCAAUACCAAGAGAAAAGCACAUAUACUGGAUGGAGAGUACAUUUUUUGGUGCAUUGAAACUGCUG

[SEQ ID No: 78]

20

## 【0 2 8 8】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号78に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

## 【0 2 8 9】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、可溶性ヒトBAFF(NCBI参照配列: NM\_006573.5; UniProtKB - Q9Y275 (TN13B\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。可溶性ヒトBAFFのポリペプチド配列(分泌シグナルを付加した)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号79として表す。

## 【0 2 9 0】

## 【化 8 8】

MDRAKLLLLLLLLLPQAQAAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKSYTFVPWLLSFKRGSALKEEKENKILVKETG  
YFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSLVTLFRCIQNPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQ  
ISLDGDVTFFGALKLL

[SEQ ID No: 79]

40

## 【0 2 9 1】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号79に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 9 2】

一実施形態では、可溶性ヒトBAFFポリペプチドは、次の配列番号80のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 2 9 3】

50

## 【化 8 9】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGCCGTTTCAGGGTCCAGAA  
GAAACAGTCACTCAAGACTGCTTGCAACTGATTGCAGACAGTGAACACCAACTATACAAAAAGGATCTTACACATTT  
GTTCCATGGCTTCTCAGCTTTAAAAGGGGAAGTGCCCTAGAAGAAAAAGAGAATAAAATATTGGTCAAAGAACTGGT  
TACTTTTTTATATATGGTCAGGTTTTATATACTGATAAGACCTACGCCATGGGACATCTAATTTCAGAGGAAGAAGGTC  
CATGTCTTTGGGGATGAATTGAGTCTGGTGACTTTGTTTCGATGTATTCAAAATATGCCTGAAACACTACCCAATAAT  
TCCTGCTATTTCAGTGGCATTGCAAACTGGAAGAAGGAGATGAACCTCAACTTGCAATACCAAGAGAAAATGCACAA  
ATATCACTGGATGGAGATGTCACATTTTTTGGTGCATTGAACTGCTG

[SEQ ID No: 80]

## 【0 2 9 4】

したがって、好ましくは、可溶型ヒトBAFFポリペプチドは、配列番号80に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

10

## 【0 2 9 5】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号81のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 2 9 6】

## 【化 9 0】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGCCGUUCAGGGUCCAGAA  
GAAACAGUCACUCAAGACUGCUUGCAACUGAUUUGCAGACAGUGAAACACCAACUAUACAAAAAGGAUCUACACAUUU  
GUUCCAUGGCUUCUCAGCUUUAAAAGGGGAAGUCCCUAGAAGAAAAAGAGAAUAAAAUUAUUGGUCAAAGAAACUGGU  
UACUUUUUAUUAUUGGUCAGGUUUUAUUAUACUGAUAAAGACCUACGCCAUGGGACAUCUAAUUCAGAGGAAGAAGGUC  
CAUGUCUUUGGGGAUGAAUUGAGUCUGGUGACUUUGUUUCGAUGUAUUCAAAAUUAUGCCUGAAACACUACCAUAAU  
UCCUGCUAUUCAGCUGGCAUUGCAAAACUGGAAGAAGGAGAUGAACUCCAACUUGCAAUACCAAGAGAAAAUGCACAA  
AUAUCACUGGAUGGAGAUGUCACAUUUUUUGGUGCAUUGAAACUGCUG

[SEQ ID No: 81]

20

## 【0 2 9 7】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号81に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 2 9 8】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、ヒトCD30リガンド(NCBI参照配列: NM\_001244.4; UniProtKB - P32971 (TNFL8\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。ヒトCD30リガンドのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号82として表す。

30

## 【0 2 9 9】

## 【化 9 1】

MDPGLQQALNGMAPPGDTAMHVPAGSVASHLGTTSRSYFYLTATLALCLVFTVATIMVLVVQRTDSIPNSPDNVPLK  
GGNCSEDLCLILKRAPFKKSWAYLQVAKHLNKTLSWNKDILHGVRVYQDGNLVIQFPGLYFIICQLQFLVQCPNNSV  
DLKLELLINKHIKKQALVTVCESGMQTKHVYQNLSQLLDYLVNTTISVNVDTFQYIDTSTFPLENVLSIFLYNSD

[SEQ ID No: 82]

## 【0 3 0 0】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号82に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 0 1】

一実施形態では、ヒトCD30リガンドポリペプチドは、次の配列番号83のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

40

## 【0 3 0 2】

## 【化 9 2】

ATGGACCCAGGGCTGCAGCAAGCACTCAACGGAATGGCCCTCCTGGAGACACAGCCATGCATGTGCCGGCGGGCTCC  
GTGGCCAGCCACCTGGGGACCACGAGCCGCAGCTATTTCTATTTGACCACAGCCACTCTGGCTCTGTGCCTTGTCTTC  
ACGGTGGCCACTATTATGGTGTGGTTCGTTTCAGAGGACGGACTCCATTCCCAACTCACCTGACAACGTCCCCCTCAA  
GGAGGAAATTGCTCAGAAGACCTCTTATGTATCCTGAAAAGGGCTCCATTCAAGAAGTCATGGGCCTACCTCCAAGTG  
GCAAAGCATCTAAACAAAACCAAGTTGTCTTGAACAAAGATGGCATTCTCCATGGAGTCAGATATCAGGATGGGAAT  
CTGGTGATCCAATTCCCTGGTTTGTACTTCATCATTTGCCAACTGCAGTTTCTTGTACAATGCCAAAATAATTCTGTC  
GATCTGAAGTTGGAGCTTCTCATCAACAAGCATATCAAAAAACAGGCCCTGGTGACAGTGTGTGAGTCTGGAATGCAA  
ACGAAACACGTATACCAGAATCTCTCTCAATTCTTGCTGGATTACCTGCAGGTCAACACCACCATATCAGTCAATGTG  
GATACATTCCAGTACATAGATACAAGCACCTTTCCTCTTGAGAATGTGTTGTCCATCTTCTTATACAGTAATTTCAGAC  
TGA

[SEQ ID No: 83]

10

## 【0303】

したがって、好ましくは、ヒトCD30リガンドポリペプチドは、配列番号83に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0304】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号84のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0305】

## 【化 9 3】

AUGGACCCAGGGCUGCAGCAAGCACUCAACGGAAUGGCCCCUCCUGGAGACACAGCCAUGCAUGUGCCGGCGGGCUCC  
GUGGCCAGCCACCUGGGGACCACGAGCCGCAGCUAUUUUUAUUUGACCACAGCCACUCUGGCUCUGUGCCUUGUCUUC  
ACGGUGGCCACUAUUUAUGGUGUGUGUCGUUCAGAGGACGGACUCCAUUCCCAACUCACGACACGUCUCCUCAA  
GGAGGAAAUUGCUCAGAAAGACCUCUUAUGUAUCCUGAAAAGGGCUCCAUUCAAGAAGUCAUGGGCCUACCUCCAAGUG  
GCAAAGCAUCUAAACAAAACCAAGUUGUCUUGGAACAAAGAUGGCAUUCUCCAUGGAGUCAGAUUUCAGGAUGGGAAU  
CUGGUGAUCCAAUUCUCCUGGUUUGUACUUCAUCAUUGCCACUCGAGUUCUUGUACAAUGCCCAAUAUUCUGUC  
GAUCUGAAGUUGGAGCUUCUCAACAAGCAUUAUAAAAACAGGCCUUGGUGACAGUGUGAGUCUGGAAUGCAA  
ACGAAACACGUAUACCAGAAUCUCUCAUUCUUGCUGGAUUAUCCUGCAGGUCAACACCACCAUAUCAGUCAUUGUG  
GAUACAUUCAGUACAUAAGAUACAAGCACCUUUCUUGAGAAUGUGUUGUCCAUCUUCUUAUACAGUAAUUCAGAC  
UGA

[SEQ ID No: 84]

20

## 【0306】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号84に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0307】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、ヒトCD40リガンド(NCBI参照配列: NM\_000074.3; UniProtKB - P29965 (CD40L\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。ヒトCD40リガンドのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号85として表す。

## 【0308】

## 【化 9 4】

MIETYNQTSPPSAATGLPISMKIFMYLLTVFLITQMIGSALFAVYLRRLDKIEDERNLHEDFVFMKTIQRCNTGERS  
LSLLNCEEIKSQFEGFVKDIMLNKEETKKENSFEMQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTYMSNNLVLTLE  
NGKQLTVKRQGLYYIYAQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIIHLGGVFELQPG  
ASVFNVTDPQVSHGTGFTSFGLLKL

[SEQ ID No: 85]

40

## 【0309】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号85に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0310】

一実施形態では、ヒトCD40リガンドポリペプチドは、次の配列番号86のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0311】

50

## 【化 9 5】

ATGATCGAAACATACAACCAAACCTTCTCCCCGATCTGCGGCCACTGGACTGCCCATCAGCATGAAAATTTTATGTAT  
TTACTTACTGTTTTTCTTATCACCAGATGATTGGGTGAGCACTTTTGTGTGTATCTTCATAGAAGGTGGACAAG  
ATAGAAGATGAAAGGAATCTTCATGAAGATTTTGTATTTCATGAAAACGATACAGAGATGCAACACAGGAGAAAGATCC  
TTATCCTTACTGAACTGTGAGGAGATTAAAAGCCAGTTTGAAGGCTTTGTGAAGGATATAATGTTAAACAAAGAGGAG  
ACGAGAAAGAAAACAGCTTTGAAATGCAAAAAGGTGATCAGAATCCTCAAATTGCGGCACATGTCATAAGTGAGGCC  
AGCAGTAAAACAACATCTGTGTACAGTGGGCTGAAAAAGGATACTACACCATGAGCAACAACCTTGGTAACCCCTGGAA  
AATGGGAAACAGCTGACCGTTAAAAGACAAGGACTCTATTATATCTATGCCCAAGTCACCTTCTGTTCCAATCGGGAA  
GCTTCGAGTCAAGCTCCATTATAGCCAGCCTCTGCCTAAAGTCCCCCGGTAGATTGAGAGAAATCTTACTCAGAGCT  
GCAAATACCCACAGTTCCGCCAAACCTTGCAGGCAACAATCCATTCACTTGGGAGGAGTATTGAATTGCAACCAGGT  
GCTTCGGTGTGTCAATGTGACTGATCCAAGCCAAGTGAGCCATGGCACTGGCTTCACGTCTTTGGCTTACTCAA  
CTCTGA

[SEQ ID No: 86]

10

## 【0 3 1 2】

したがって、好ましくは、ヒトCD40リガンドポリペプチドは、配列番号86に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 1 3】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号87のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 1 4】

## 【化 9 6】

AUGAUCGAAACAUACAACCAAACUUCUCCCCGAUCUGCGGCCACUGGACUGCCCAUCAGCAUGAAAAUUUUUAUGUAU  
UUACUUACUGUUUUUCUUUAUCACCCAGAUAGUUGGUCAGCACUUUUUGCUGUGUAUCUUCUAUAGAAGGUUGGACAAG  
AUAGAAGAUAGAAAGGAUUCUUAUGAAGAUUUUGUAUUAUGAAAACGAUACAGAGAUCAACACAGGAGAAAGAUCC  
UUUACUUACUGAACUGUGAGGAGAUUAAAAGCCAGUUUGAAGGCUUUGUGAAGGAUUAUUAUGUUAACAAAGAGGAG  
ACGAAGAAAGAAAACAGCUUUGAAAUGCAAAAAGGUGAUCAGAAUCCUCAAUUGCGGCACAUGUCAUAAGUGAGGCC  
AGCAGUAAAACAACAUUGUGUUAACAGUGGGCUGAAAAAGGAUACUACCAUGAGCAACAACUUGGUAAACCCUGGAA  
AAUGGGAACAGCUGACCGUUAAAAGACAAGGACUCUAUUUAUUCUAUGCCCAAGUCACCUUCUGUCCAAUCGGGAA  
GCUUCGAGUCAAGCUCAUUUAUAGCCAGCCUCUGCCUAAAGUCCCCCGGUAGAUCGAGAGAAUCUUAUCAGAGCU  
GCAAAUACCCACAGUUCGCCAAACCUUGCGGGCAACAUCUACUUGGGAGGAGUAUUUGAAUUGCAACCAGGU  
GCUUCGGUGUUUGUCAUUGUGACUGAUCCAAGCCAAGUGAGCCAUGGCACUGGCUUCACGUCCUUUGGCUUACUCAAA  
CUCUGA

[SEQ ID No: 87]

20

## 【0 3 1 5】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号87に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 1 6】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、ヒトCD27リガンド(NCBI参照配列: NM\_001252.5; UniProtKB - P32970 (CD70\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。ヒトCD27リガンドのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号88として表す。

## 【0 3 1 7】

## 【化 9 7】

MPEEGSGCSVRRPYGCVLRALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLESLGWDVAELQLNHTGPQQDPRLYWQGG  
PALGRSFLHGPELDKGQLRIHRDGIYVHIQVTLAICSSSTASRHHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQ  
RLTPLARGDTLCTNLGTLLPSRNTDETFFGVQWVRP

[SEQ ID No: 88]

40

## 【0 3 1 8】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号88に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 1 9】

一実施形態では、ヒトCD27リガンドポリペプチドは、次の配列番号89のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 2 0】

50

## 【化 9 8】

ATGCCGGAGGAGGGTTCGGGCTGCTCGGTGCGGCGCAGGCCCTATGGGTGCGTCCTGCGGGCTGCTTTGGTCCCATTG  
GTCGCGGGCTTGGTGATCTGCCTCGTGGTGTGCATCCAGCGCTTCGCACAGGCTCAGCAGCAGCTGCCGCTCGAGTCA  
CTTGGGTGGGACGTAGCTGAGCTGCAGCTGAATCACACAGGACCTCAGCAGGACCCAGGCTATACTGGCAGGGGGGC  
CCAGCACTGGGCGCTCCTTCCTGCATGGACCAGAGCTGGACAAGGGGCAGCTACGTATCCATCGTGATGGCATCTAC  
ATGGTACACATCCAGGTGACGCTGGCCATCTGCTCCTCCACGACGGCTCCAGGCACCAACCCACCACCTGGCCGTG  
GGAATCTGCTCTCCCGCTCCCGTAGCATCAGCTGCTGCGTCTCAGCTTCCACCAAGTTGTACCATTGCTCCCGAG  
CGCTGACGCCCCCTGGCCCGAGGGGACACACTCTGCACCAACCTCACTGGGACACTTTTGCCTTCCCGAAACACTGAT  
GAGACCTTCTTTGGAGTGCAGTGGGTGCGCCCCCTGA

[SEQ ID No: 89]

## 【0 3 2 1】

10

したがって、好ましくは、ヒトCD27リガンドポリペプチドは、配列番号89に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 2 2】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号90のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 2 3】

## 【化 9 9】

AUGCCGGAGGAGGGUUCGGGUGUCUGGUGCGGCGCAGGCCCUAUGGGUGCGUCCUGCGGGGUGCUUUGGUCCCAUUG  
GUCGCGGGCUUGGUGAUCUGCCUCGUGGUGUGCAUCCAGCGCUUCGCACAGGCUACAGCAGCAGCUGCCGCUAGUCA  
CUUGGGUGGGACGUAGCUGAGCUGCAGCUGAAUACACAGGACCUACAGCAGGACCCAGGCUAUACUGGCAGGGGGGC  
CCAGCACUGGGCCGCUCCUCCUGCAUGGACCAGAGCUGGACAAGGGGCAGCUACGUUAUCCAUUGGUAUGGCAUCUAC  
AUGGUACACAUCAGGUGACGCGUGGCCAUCUGCUCCUCCAGCAGGCCUCCAGGCACCAACCCACCACCCUGGCCGUG  
GGAUUCUGCUCUCCCGCCUCCCGUAGCAUCAGCCUGCUGCUCAGCUUCCACCAAGGUUGUACCAUUGCCUCCAG  
CGCCUGACGCCCCUGGCCCGAGGGGACACUCUGCACCAACCUCACUGGGACACUUUUGCCUCCCGAAACACUGAU  
GAGACCUUCUUUGGAGUGCAGUGGGUGCGCCCCUGA

[SEQ ID No: 90]

20

## 【0 3 2 4】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号90に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 2 5】

ISPは、腫瘍壊死因子であってもよく、膜型又は可溶型のいずれかであり得る。一実施形態では、少なくとも1つのISPは、ヒトTNFベータ(NCBI参照配列: NM\_000595.4; UniProtKB - P01374 (TNFB\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。ヒトTNFベータのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号91として表す。

30

## 【0 3 2 6】

## 【化 1 0 0】

MTPPERLFLPRVCGTTLHLLLLLGLLLVLLPGAQGLPGVGLTPSAAQTARQHPKMH LAHSTLKPAAHLIGDPSKQNSLL  
WRANTDRAFLQDGFSLNSNLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEVQLFSSQYPFHVPLLSQKMVY  
PGLQEPWLHSMYHGA AFQLTQGDQLSTHTDGI PHLVLPSTVFFGAFAL

[SEQ ID No: 91]

## 【0 3 2 7】

40

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号91に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 2 8】

一実施形態では、ヒトTNFベータポリペプチドは、次の配列番号92のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 2 9】

50

ATGACACCACCTGAACGTCCTCTCTCCCAAGGGTGTGTGGCACCACCCTACACCTCCTCCTCTGTTGGGGCTGCTGCTG  
GTTCTGCTGCTGCTGGGGCCACGGGGCTCCCTGTGTGTGGCCTCACAACCTTCAGTGCCTCCAGTGCCTCCGACACCC  
AAGATGCATCTTGCCCAACAGCACCCTCAACCTCTGCTGCTACCTCATTGGAGACCCCAAGCAAGCAACTACTGCTC  
TGAGAGCAAAACACGGACCGTGCCTTCTCTCAGGATGTTTCTCCTTGAGACAACATTTCTCTCTGGTCCCCACAGT  
GGCATCTACTTCGTCCTACTCCCAGGTGGTCTTCTCTGGGAAAGCCTACTCTCCCAAGGCCACCTCCTCCCCACTCTAC  
CTGGCCCATGAGGTTCAGCTCTTCTCTCCAGTACCCTTCCATGTGCCTCTCCTCAGTCCCAAGATAGGTTGAT  
CCAGGGCTGCAGGAACCTGGCTGCATCGATGTACACCGGGGCTGCTTCCAGCTCACCCAGGGAGACCGAGCTATCC  
ACCCACACAGATGACCATCCCCACCTAGTCTCTCAGCCCTAGTACTGTCTCTTTGGAGCCTTCGCTCTG

10

【化 1 0 2】

20

[SEQ ID No: 93]

## 30

【化 1 0 3】

[SEQ ID No: 94]

40

【 0 3 3 8 】

## 【化 1 0 4】

ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTCCCCAAGAAGACAGGGGGGGCCCCAGGGC  
TCCAGGCGGTGCTTGTTCCTCAGCCTCTTCTCCTTCTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTGCCTGCTGCAC  
TTTGGAGTGATCGGCCCCCAGAGGGAAGAGTTCCCCAGGGACCTCTCTAATCAGCCCTCTGGCCCAGGCAGTCAGA  
TCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTAGCAAACCTCAAGCTGAGGGGCAGCTCCAGTGG  
CTGAACCGCCGGGCCAATGCCCTCCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGC  
CTGTACCTCATCTACTCCAGGTCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCTCCACCATGTGCTCCTCACCACACCATC  
AGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACCTCCTCTCTGCCATCAAGAGCCCTGCCAGAGGGAGACCCCA  
GAGGGGGCTGAGGCCAAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGACCGACTC  
AGCGCTGAGATCAATCGGCCCCGACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTG

[SEQ ID No: 95]

10

## 【0 3 3 9】

したがって、好ましくは、ヒトTNFアルファポリペプチドは、配列番号95に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 4 0】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号96のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 4 1】

## 【化 1 0 5】

AUGAGCACUGAAAGCAUGAUCCGGGACGUGGAGCUGGCCGAGGAGGCGUCCCCAAGAAGACAGGGGGGGCCCCAGGGC  
UCCAGGCGGUGCUUGUCCUCAGCCUCUUCUCCUUCUGAUCGUGGCAGGCGCCACCACGCUUCUUGCCUGCUGCAC  
UUUGGAGUGAUCGGCCCCCAGAGGGAAGAGUCCCCAGGGACCUCUCUCUAAUCAGCCUCUGGCCAGGCAGUCAGA  
UCAUCUUCUCGAACCCCGAGUGACAAGCCUGUAGCCCAUGUUGUAGCAAACCCUCAAGCUGAGGGGCAGCUCCAGUGG  
CUGAACCGCCGGGCCAUGCCCUCCUGGCCAUGGCGUGGAGCUGAGAGAUAAACAGCUGGUGGUGCCAUAGAGGGC  
CUGUACCUCUACUACUCCAGGUCCUCUUAAGGGCCAAGGCUGCCCUCCACCAUGUGCUCCUACCCACACCAUC  
AGCCGCAUCGCCGUCUCCUACCAGACCAAGGUCUACCUCUCUGCCAUAAGAGCCCUCCAGAGGGAGACCCCA  
GAGGGGGCUGAGGCCAAGCCUGGUAUGAGCCCAUCUACUGGGAGGGGUCUCCAGCUGGAGAAGGGUGACCGACUC  
AGCGCUGAGAUCAAUCGGCCCGACUACUCGACUUGCCGAGUCUGGCAGGUCUACUUGGGAUCAUUGCCUG

[SEQ ID No: 96]

20

## 【0 3 4 2】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号96に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

## 【0 3 4 3】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、TNFSF10(NCBI参照配列: NM\_003810.4; UniProtKB - P50591 (TNF10\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。TNFSF10のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号97として表す。

## 【0 3 4 4】

## 【化 1 0 6】

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCAVTVYVFTNELKQMMDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCW  
QVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQONISPLVRERGPQVAHIITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWES  
SRSGHSFLSNLHLRNGELVIEHKGFFYYISQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYDPILLMKSARNSCWSKD  
AEYGLYSIYQGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[SEQ ID No: 97]

40

## 【0 3 4 5】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号97に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 4 6】

一実施形態では、TNFSF10ポリペプチドは、次の配列番号98のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 4 7】

50

## 【化 1 0 7】

ATGGCTATGATGGAGGTCCAGGGGGGACCCAGCCTGGGACAGACCTGCGTGCTGATCGTGATCTTCACAGTGCTCCTG  
CAGTCTCTCTGTGGCTGTAACCTTACGTGTACTTTACCAACGAGCTGAAGCAGATGCAGGACAAGTACTCCAAAAGT  
GGCATTGCTTGTCTTCTTAAAGAAGATGACAGTTATTGGGACCCCAATGACGAAGAGAGTATGAACAGCCCCCTGCTGG  
CAAGTCAAGTGGCAACTCCGTGAGCTCGTTAGAAAGATGATTTTGAGAACCTCTGAGGAAACCATTTCTACAGTTCAA  
GAAAAGCAACAAAATATTTCTCCCTAGTGAGAGAAAGAGGTCTCAGAGAGTAGCAGCTCACATAACTGGGACCAGA  
GGAAGAAGCAACACATTGTCTTCTCCAACTCCAAGAATGAAAAGGCTCTGGGCCGCAAAATAAACTCCTGGGAATCA  
TCAAGGAGTGGGCATTTCATTCCTGAGCAACTTGCACTTGAGGAATGGTGAAGTGGTCATCCATGAAAAAGGGTTTTAC  
TACATCTATTCCCAAACATACTTTTCGATTTTCAGGAGGAAATAAAAGAAAACACAAAGAACGACAAACAATGGTCCAA  
TATATTTACAAATACACAAGTTATCTGACCTATATTGTTGATGAAAAGTGCTAGAAATAGTTGTTGGTCTAAAGAT  
GCAGAAATATGGACTCTATTCATCTATCAAGGGGGAATATTTGAGCTTAAGGAAAATGACAGAATTTTTGTTCTGTA  
ACAAATGAGCACTTGATAGACATGGACCATGAAGCCAGTTTTTTTGGGGCCTTTTTAGTTGGC

[SEQ ID No: 98]

10

## 【0 3 4 8】

したがって、好ましくは、TNFSF10ポリペプチドは、配列番号98に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 4 9】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号99のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 5 0】

## 【化 1 0 8】

AUGGCUAUGAUGGAGGUCCAGGGGGGACCCAGCCUGGGACAGACCUGCGUGCUGAUCGUGAUCUUCACAGUCUCCUG  
CAGUCUCUCUGUGGUGUAACUACGUGUACUUUACCAACGAGCUGAAGCAGAUGCAGGACAAGUACUCCAAAAGU  
GGCAUUGCUUGUUUUUAAAAGAAGAUACAGUUUUUUGGGACCCCAUAGACGAAGAGAGUAUGAACAGCCCCUGCUGG  
CAAGUCAAGUGGCAACUCCGUCAGCUCGUUAGAAAGAUUUUAGAAACCUCUGAGGAAACCAUUUCUACAGUUCAA  
GAAAAGCAACAAAUAUUUCUCCCUAGUGAGAGAAAAGAGGUCCUCAGAGAGUAGCAGCUCACAUACUGGGACCAGA  
GGAAGAAGCAACAUUGUCUUCUCCAAACUCCAAGAAUGAAAAGGCUCUGGGCCGCAAAUAACUCCUGGGAUUA  
UCAAGGAGUGGCAUUCUUCUGAGCAACUUGCAGUUGAGGAAUGGUGAACUGGUCAUCCAUAGAAAAGGGUUUUAC  
UACAUCUAUUCCAAACAUACUUUCGAUUUCAGGAGGAAUAAGAAAACACAAAGAACGACAAACAAUUGGUCCAA  
UAUAUUUACAAAUACACAAGUUUACUCCUGACCCUAUAUUGUUGAUGAAAAGUGCUAGAAUAGUUGUUGGUCUAAAGAU  
GCAGAAUAUGGACUCUAUCCAUCAAGGGGGAUAUUUGAGCUUAAGGAAAUAUGACAGAAUUUUUGUUUCUGUA  
ACAAUAGAGCACUUGAUAGACAUGGACCAUGAAGCCAGUUUUUUUGGGCCUUUUUAGUUGGC

[SEQ ID No: 99]

20

## 【0 3 5 1】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号99に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

## 【0 3 5 2】

好ましくは、ISPは、増殖因子である。一実施形態では、少なくとも1つのISPは、形質転換増殖因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) (膜結合; NCBI参照配列: NM\_003236.4; UniProtKB - P01135 (TGFA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。TGF $\alpha$ のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号100として表す。

## 【0 3 5 3】

## 【化 1 0 9】

MVPSAGQLALFALGIVLAACQALENSTSPLSADPPVAAAVVSHFNDPDSHTQFCFHGTCTFLVQEDKPACVCHSGYV  
GARCEHADLLAVVAASQKKQAITALVVVSIVALAVLIITCVLIHCCQVRKHCEWCRALICRHEKPSALLKGRATACCHS  
ETVV

[SEQ ID No: 100]

40

## 【0 3 5 4】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号100に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 5 5】

一実施形態では、TGF $\alpha$ ポリペプチドは、次の配列番号101のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 5 6】

50

## 【化 1 1 0】

ATGGTCCCCCTCGGCTGGACAGCTCGCCCTGTTCGCTCTGGGTATTGTGTTGGCTGCGTGCCAGGCCTTGGAGAACAGC  
ACGTCCCCCGTGAGTGCAGACCCGCGCTGGCTGCAGCAGTGGTGTCCCATTTTAATGACTGCCCAGATTCCCACACT  
CAGTTCTGCTTCCATGGAACCTGCAGGTTTTTGGTGCAGGAGGACAAGCCAGCATGTGTCTGCCATTCTGGGTACGTT  
GGTGACGCTGTGAGCATGCGGACCTCCTGGCCGTGGTGGCTGCCAGCCAGAAGAAGCAGGCCATCACCGCCTTGGTG  
GTGGTCTCCATCGTGGCCCTGGCTGTCTTATCATCATGTGTGC

[SEQ ID No: 101]

## 【0 3 5 7】

したがって、好ましくは、 $TGF\alpha$ ポリペプチドは、配列番号101に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

10

## 【0 3 5 8】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号102のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 5 9】

## 【化 1 1 1】

AUGGUCCCCUCGGCUGGACAGCUCGCCCUGUUCGUCUGGGUAUUGUGUUGGUGCGUGCCAGGCCUUGGAGAACAGC  
ACGUCCCCGUGAGUGCAGACCCGCGUGGUGCAGCAGUGGUGUCCCAUUUUAAUGACUGCCAGAUUCCACACU  
CAGUUCUGCUUCCAUGGAACUGCAGGUUUUUGGUGCAGGAGGACAAGCCAGCAUGUGUCUGCCAUUCUGGGUACGUU  
GGUGCAGCUGUGAGCAUGCGGACCUCCUGGCCUGGUGGUGCCAGCCAGAAGAAGCAGGCCAUCACCGCCUUGGUG  
GUGGUCUCCAUCGUGGCCUGGUGUCCUUAUCAUCAUGUGUGC

[SEQ ID No: 102]

20

## 【0 3 6 0】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号102に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 6 1】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、形質転換増殖因子 $\alpha$  ( $TGF\alpha$ ) (可溶性成熟型; NCBI参照配列: NM\_003236.4; UniProtKB - P01135 ( $TGFA\_HUMAN$ ))又はこのオルソログであり得る。可溶性 $TGF\alpha$ のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号103として表す。

MDRAKLLLLLLLLLLLLLPQAQAVVSHFND CPDSHTQFCFHGTCRFLVQEDKPACVCHS  
GYVGARCEHADLLA

30

[配列番号103]

## 【0 3 6 2】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号103に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 6 3】

一実施形態では、可溶性 $TGF\alpha$ ポリペプチドは、次の配列番号104のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 6 4】

## 【化 1 1 2】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGTGGTGTCCCATTTTAAT  
GACTGCCCAGATTCCACACTCAGTTCTGCTTCCATGGAACCTGCAGGTTTTTGGTGCAGGAGGACAAGCCAGCATGT  
GTCTGCCATTCTGGGTACGTTGGTGCACGCTGTGAGCATGCGGACCTCCTGGCC

[SEQ ID No: 104]

40

## 【0 3 6 5】

したがって、好ましくは、可溶性 $TGF\alpha$ ポリペプチドは、配列番号104に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 6 6】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号105のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 6 7】

50

## 【化 1 1 3】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGUGGUGUCCCAUUUUAAU  
GACUGCCCAGAUUCCACACUCAGUUCUGCUUCCAUGGAACCUGCAGGUUUUUGGUGCAGGAGGACAAGCCAGCAUGU  
GUCUGCCAUUCUGGGUACGUUGGUGCACGCUGUGAGCAUGCGGACCUCUGGCC

[SEQ ID No: 105]

## 【0 3 6 8】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号105に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 6 9】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、形質転換増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ )ファミリー(N CBI参照配列: NM\_000660.7; UniProtKB - P01137 (TGFB1\_HUMAN)又はこのオルソログであり得る。TGF $\beta$ のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号106として表す。

## 【0 3 7 0】

## 【化 1 1 4】

MDRAKLLLLLLLLLLPQAALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQY  
SKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

[SEQ ID No: 106]

## 【0 3 7 1】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号106に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 7 2】

一実施形態では、TGF $\beta$ ポリペプチドは、次の配列番号107のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 7 3】

## 【化 1 1 5】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGCCCTGGACACCAACTAT  
TGCTTCAGCTCCACGGAGAAGAACTGCTGCGTGCGGCAGCTGTACATTGACTTCCGCAAGGACCTCGGCTGGAAGTGG  
ATCCACGAGCCCAAGGGCTACCATGCCAACTTCTGCCTCGGGCCCTGCCCTACATTTGGAGCCTGGACACGCAGTAC  
AGCAAGGTCCTGGCCCTGTACAACCAGCATAACCCGGGCGCCTCGGCGGCGCCGTGCTGCGTGCCGCAGGCGCTGGAG  
CCGCTGCCCATCGTGTACTACGTGGGCGCAAGCCCAAGGTGGAGCAGCTGTCCAACATGATCGTGCGCTCCTGCAAG  
TGCAGC

[SEQ ID No: 107]

## 【0 3 7 4】

したがって、好ましくは、TGF $\beta$ ポリペプチドは、配列番号107に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 3 7 5】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号108のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 3 7 6】

## 【化 1 1 6】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGCCUGGACACCAACUUAU  
UGCUUCAGCUCCACGGAGAAGAACUGCUGCUGCGGCAGCUGUACAUUGACUUCGCAAGGACCUCGGCUGGAAGUGG  
AUCCACGAGCCCAAGGGCUACCAUGCCAACUUCUGCCUCGGGCCUGCCCUACAUUUGGAGCCUGGACACGCAGUAC  
AGCAAGGUCCUGCCUGUACAACCAGCAUAACCCGGGCGCCUCGGCGGCGCCUGCUGCGUGCCGAGGCGCUGGAG  
CCGUGCCCAUCGUGUACUACGUGGGCCGCAAGCCCAAGGUGGAGCAGCUGUCCAACAUGAUCGUGCGCUCUGCAAG  
UGCAGC

[SEQ ID No: 108]

## 【0 3 7 7】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号108に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0378】

別の実施形態では、ISPは、コロニー刺激因子であり得る。一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CSF1(マクロファージコロニー刺激因子; NCBI参照配列: NM\_000757.6; UniProtKB - P09603 (CSF1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CSF1のポリペプチド配列(シグナルは1~32)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号109として表す。

【0379】

【化117】

```
MTAPGAAGRCPPPTTWLGSLLLLVCLLASRSITEEVSEYCSHMIGSGHLQSLQRLIDSQMETSCQITFEFVDQEQLKDP
VCYLKKAFLLVQDIME DTMRFDRNTPNIAIAIVQLQELSLRLKSCFTKDYEEHDKACVRTFYETPLQLLEKVNKFNET
KNLLDKDWNIFSKNCNNSFAECSSQDVVTKPDCNCLYPKAI PSSDPASVSPHQPLAPSMAPVAGLTWEDSEGTEGSSSL
LPGEQPLHTVDPGSAKQRPRSTCQSFEPPEPTPVVKDSTIGGSPQPRPSVGA FNPGMEDILDSAMGTNNWP EEASGEA
SEIPVPQGT ELSPSRPGGSGMQTEPARPSNFLSASSPLPASAKGQQPADVTGTALPRVGPVRPTGQDWNHTPQKTDHP
SALLRDPPEPGSPRISSLRPQGLSNPSTLSAQPLSRSHSSGSVLP LGELEGRRTDRRS PAEPEGGPASEGAARPL
PRFNSVPLTDTGHERQSEGSFSPQLQESVFHLLVPSVILVLLAVGGLLFYRWRRRSHQEPQRADSPLEQPEGSPLTQD
DRQVELPV
```

[SEQ ID No: 109]

【0380】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号109に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0381】

一実施形態では、CSF1ポリペプチドは、次の配列番号110のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0382】

【化118】

```
ATGACCGCGCCGGGCGCCGCCGGGCGCTGCCCTCCACGACATGGCTGGGCTCCCTGCTGTTGTTGGTCTGTCTCCTG
GCGAGCAGGAGTATCACCGAGGAGGTGTGCGGAGTACTGTAGCCACATGATTGGGAGTGGACACCTGCAGTCTCTGCAG
CGGCTGATTGACAGTCAGATGGAGACCTCGTGCCAAATTACATTTGAGTTTGTAGACCAGGAACAGTTGAAAGATCCA
GTGTGCTACCTTAAGAAGGCATTTCTCCTGGTACAAGACATAATGGAGGACACCATGCGCTTCAGAGATAACACCCCC
AATGCCATCGCCATTGTGCAGCTGCAGGAACCTCTTTGAGGCTGAAGAGCTGCTTCACCAAGGATTATGAAGAGCAT
GACAAGGCCTGCGTCCGAACTTTCTATGAGACACCTCTCCAGTTGCTGGAGAAGGTCAAGAATGTCTTTAATGAAACA
AAGAATCTCCTTGACAAGGACTGGAATATTTTCAGCAAGAACTGCAACAACAGCTTTGCTGAATGCTCCAGCCAAGAT
GTGGTGACCAAGCCTGATTGCAACTGCCTGTACCCCAAGCCATCCCTAGCAGTGACCCGGCCTCTGTCTCCCTCAT
CAGCCCCCTCGCCCCCTCCATGGCCCCCTGTGGCTGGCTTGACCTGGGAGGACTCTGAGGGAACCTGAGGGCAGCTCCCTC
TTGCTTGGTGAGCAGCCCCCTGCACACAGTGGATCCAGGCACTGCCAAGCAGCGGCCACCCAGGAGCACCTGCCAGAGC
TTTGAGCCGCCAGAGACCCAGTTGTCAAGGACAGCACCATCGGTGGCTCACCACAGCCTCGCCCCCTGTGCGGGGCC
TTCAACCCCGGGATGGAGGATATTCTTGACTCTGCAATGGGCACTAATTGGGTCCCAGAAGAAGCCTCTGGAGAGGCC
AGTGAGATTCCCGTACCCCAAGGGACAGAGCTTTCCCCCTCCAGGCCAGGAGGGGCGAGCATGCAGACAGAGCCCGCC
AGACCCAGCAACTTCTCTCAGCATCTTCTCCACTCCCTGCATCAGCAAAGGGCCAACAGCCGGCAGATGTAAGTGGT
ACCGCCTTGCCAGGGTGGGCCCCGTGAGGCCCACTGGCCAGGACTGGAATCACACCCCCAGAGACAGACCATCCA
TCTGCCCTGCTCAGAGACCCCCGAGCCAGGCTCTCCAGGATCTCATCACTGCGCCCCCAGGGCCTCAGCAACCCC
TCCACCTCTCTGCTCAGCCACAGCTTTCCAGAAGCCACTCTCGGGCAGCGTGCTGCCCTTGGGGAGCTGGAGGGC
AGGAGGAGCACCAGGGATCGGAGGAGCCCCGAGAGCCAGAAGGAGGACCAGCAAGTGAAGGGGCAGCCAGGCCCTTG
CCCCGTTTTAACTCCGTTCTTTGACTGACACAGGCCATGAGAGGCAGTCCGAGGGATCCTTCAGCCCGCAGCTCCAG
GAGTCTGTCTTCCACCTGCTGGTGCCAGTGTCTCTGGTCTTGCTGGCCGTGCGAGGCCTCTTGTCTACAGGTGG
AGGCGGCGGAGCCATCAAGAGCCTCAGAGAGCGGATTCTCCCTTGGAGCAACAGAGGGCAGCCCCCTGACTCAGGAT
GACAGACAGGTGGAAGTGCAGTG
```

[SEQ ID No: 110]

【0383】

したがって、好ましくは、CSF1ポリペプチドは、配列番号110に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0384】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号111のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0385】

10

20

30

40

50

## 【化 1 1 9】

AUGACCGCGCCGGCGCCGCGGGCGCGUGCCCUCCACGACAUGGCUGGGCUGCCUGCUGUUGUUGGUCUGUCUCCUG  
GCGAGCAGGAGUAUACCCGAGGAGGUGUCGGAGUACUGUAGCCACAUGAUUGGGAGUGGACACCUGCAGUCUCUGCAG  
CGGCUAGUUGACAGUCAGAUUGGAGACCUCUGGCCAAAUUACAUUUGAGUUUGUAGACCAGGAACAGUUGAAAGAUCCA  
GUGUGCUACCUUAAGAAGGCAUUUCUCCUGGUACAAGACAUAUUGGAGGACACCAUGCGCUUCAGAGAUAAACACCCCC  
AAUGCCAUCGCCAUUGUGCAGCUGCAGGAACUCUCUUUGAGGCUGAAGAGCUGCUUACCAAGGAUUAUGAAGAGCAU  
GACAAGGCCUGCGUCCGAACUUUCUAUGAGACACCUCUCAGUUGCUGGAGAAGGUCAAGAAUGUCUUUAUGAAACA  
AAGAAUCUCCUUGACAAGGACUGGAAUUAUUUCAGCAAGAACUGCAACAACAGCUUUGCUGAAUGUCCAGCCAGAU  
GUGGUGACCAAGCCUGAUUGCAACUGCCUGUACCCCAAGCCAUCCUAGCAGUGACCCGGCCUCUGUCUCCCUCAU  
CAGCCCCUCGCCCCUCCAUUGGCCUCUGUGGCUUGACCUGGAGGACUCUGAGGGAACUGAGGGCAGCUCUCCUC  
UUGCCUGGUGAGCAGCCCCUGCACACAGUGGAUCCAGGCAGUGCCAAGCAGCGGCCACCCAGGAGCACCUGCCAGAGC  
UUUGAGCCCGCAGAGACCCAGUUGUCAAGGACAGCACCAUCGGUGGCUCACCACAGCCUCGCCCCUCUGUCGGGGCC  
UUCACCCCGGGAUGGAGGAUUAUUCUUGACUCUGCAAUGGGCACUAUUGGUGCCAGAGAAGCCUCUGGAGAGGCC  
AGUGAGAUUCCGUACCCCAAGGGACAGAGCUUUCUCCUCCAGGCCAGGAGGGGGCAGCAUGCAGACAGAGCCCGCC  
AGACCCAGCAACUCCUCUCAGCAUCUUCUCCACUCCUGCAUCAGCAAAGGGCCAACAGCCGGCAGAUUAACUGGU  
ACCGCCUUGCCAGGGUGGGCCCCGUGAGGCCACUGGCCAGGACUGGAAUCACACCCCCCAGAAGACAGACCAUCCA  
UCUGCCUCUGCAGAGACCCCGGAGCCAGGCUUCCAGGAUCUACUACUGCGCCCCAGGGCCUCAGCAACCCC  
UCCACCCUCUCUGCUCAGCCACAGCUUUCAGAGCCAUCCUCGGGCAGCGUGCUGCCCCUUGGGGAGCUGGAGGGC  
AGGAGGAGCACCAGGAUCGGAGGAGCCCCGAGAGCCAGAAGGAGGACCAGCAAGUGAAGGGGCAGCCAGGCCCCUG  
CCCCGUUUUAACUCCGUCCUUUGACUGACACAGGCCAUGAGAGGCAGUCCGAGGGAUCCUUCAGCCCGCAGCUCCAG  
GAGUCUGUCUCCACCUGCUGGUGCCAGUGUCAUCCUGGUCUUGCUGGCCGUCGAGGGCCUCUUGUUCUACAGGUGG  
AGGCGCGGAGCCAUAAGAGCCUCAGAGAGCGGAUUCUCCUUGGAGCAACCAGAGGGCAGCCCCUGACUCAGGAU  
GACAGACAGGUGGAACUGCCAGUG

[SEQ ID No: 111]

10

## 【0 3 8 6】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号111に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

20

## 【0 3 8 7】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CFS2(若しくはGMCSF; NCBI参照配列: NM\_000758.4; UniProtKB - P04141 (CSF2\_HUMAN)タンパク質)又はこのオルソログであり得る。CFS2のポリペプチド配列(シグナルは1~16)の一実施形態は、本明細書において次の配列番号112として表す。

## 【0 3 8 8】

## 【化 1 2 0】

MWLQSLLLLTGTVACISAPARSPSPSTQFWEHVNAIQEARLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPCTCLQTRLEL  
YKQGLRGLSLTKLKGPLTMASHYKQHCPPTPETSCATQIIITFESFKENLKDFFLVIPFDCWEPVQE

[SEQ ID No: 112]

30

## 【0 3 8 9】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号112に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 3 9 0】

一実施形態では、CFS2ポリペプチドは、次の配列番号113のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 3 9 1】

## 【化 1 2 1】

ATGTGGCTGCAGAGCCTGCTGCTCTTGGGCACTGTGGCCTGCAGCATCTCTGCACCCGCCCGCTCGCCCAGCCCCAGC  
ACGCAGCCCTGGGAGCATGTGAATGCCATCCAGGAGGCCCGGCGTCTCTGAACCTGAGTAGAGACACTGCTGCTGAG  
ATGAATGAAACAGTAGAAGTCATCTCAGAAATGTTTGACCTCCAGGAGCCGACCTGCCTACAGACCCGCTGGAGCTG  
TACAAGCAGGGCCTGCGGGGCAGCCTCACCAAGCTCAAGGGCCCCTTGACCATGATGGCCAGCCACTACAGCAGCAC  
TGCCCTCCAACCCCGAAACTTCTGTGCAACCCAGATTATCACCTTTGAAAGTTTCAAAGAGAACCTGAAGGACTTT  
CTGCTGTGTCATCCCCTTTGACTGCTGGGAGCCAGTCCAGGAG

[SEQ ID No: 113]

40

## 【0 3 9 2】

したがって、好ましくは、CFS2ポリペプチドは、配列番号113に実質的に提示するD

50

NAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0393】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号114のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0394】

【化122】

```
AUGUGGUGCAGAGCCUGCUGCUCUUGGGACUGUGGCCUGCAGCAUCUCUGCACCCGCCCGCUCGCCAGCCCCAGC
ACGCAGCCUGGGAGCAUGUGAAUGCCAUCAGGAGGCCCGGCGUCUCCUGAACUGAGUAGAGACACUGCUGCUGAG
AUGAAUGAAACAGUAGAAGUCAUCUCAGAAUGUUUGACCUCCAGGAGCCGACCUCCUACAGACCCGCCUGGAGCUG
UACAAGCAGGGCCUGCGGGGAGCCUCACCAAGCUCAAGGGCCCCUUGACCAUGAUGGCCAGCCACUACAAGCAGCAC
UGCCCUCCAACCCCGGAACUCCUGUGCAACCCAGAUUAUCACCUUUGAAAGUUUCAAAGAGAACCUGAAGGACUUU
CUGCUUGUCAUCCCUUUGACUGCUGGGAGCCAGUCCAGGAG
```

[SEQ ID No: 114]

10

【0395】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号114に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0396】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、CSF3-顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF及びフィルグラスチムとも呼ばれる; NCBI参照配列: NM\_000759.4; UniProtKB - P09919 (CSF3\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。CSF3のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号115として表す。

20

【0397】

【化123】

```
MAGPATQSPMKLMALQLLLWHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLCLKCLEQVRKIQGDGAALQEKLVSACATYKLCHE
ELVLLGHSLGIPWAPLSSCPQALQLAGCLSQLHSLFLYQGLLQALEGISPELGPTLDLQLDVAADFATTIWQQMEE
LGMAPALQPTQGAMPAFASAFQRRAGGVLVASHLQSFLEVSRYVLRHLAQF
```

[SEQ ID No: 115]

【0398】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号115に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

【0399】

一実施形態では、CSF3ポリペプチドは、次の配列番号116のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0400】

【化124】

```
ATGGCTGGACCTGCCACCCAGAGCCCCATGAAGCTGATGGCCCTGCAGCTGCTGCTGTGGCACAGTGCACCTCTGGACA
GTGCAGGAAGCCACCCCTGGGCGCTGCCAGCTCCCTGCCCCAGAGCTTCCTGCTCAAGTGCTTAGAGCAAGTGAGG
AAGATCCAGGGCGATGGCGCAGCGCTCCAGGAGAAGCTGGTGAGTGAGTGTCACCTACAAGCTGTGCCACCCCGAG
GAGCTGGTGCTGCTCGGACACTCTCTGGGCATCCCTGGGCTCCCTGAGCAGCTGCCCCAGCCAGGCCCTGCAGCTG
GCAGGCTGCTTGAGCCAATCCATAGCGGCCTTTCTCTTACCAGGGGCTCCTGCAGGCCCTGGAAGGGATCTCCCC
GAGTTGGGTCCACCTTGGACACACTGCAGCTGGACGTCGCCGACTTTGCCACCACCATCTGGCAGCAGATGGAAGAA
CTGGGAATGGCCCTGCCCTGCAGCCACCCAGGGTGCCATGCCGGCCTTCGCCCTGCTTTCCAGCGCCGGGCAGGA
GGGGTCTGTTGCCTCCCATCTGCAGAGCTTCCTGGAGGTGTCGTACCGCTTCTACGCCACCTTGCCAGCCC
```

[SEQ ID No: 116]

40

【0401】

したがって、好ましくは、CSF3ポリペプチドは、配列番号116に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0402】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号117のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0403】

50

## 【化 1 2 5】

AUGGUGGACCGCCACCCAGAGCCCCAUGAAGCUGAUGGCCCUGCAGCUGCUGUGGCACAGUGCACUCUGGACA  
GUGCAGGAAGCCACCCCCUGGGCCCUGCCAGCUCUCCUGCCCCAGAGCUUCCUGCUAAGUGCUUAGAGCAAGUGAGG  
AAGAUCAGGGCGAUGGCGCAGCGCUCCAGGAGAAGCUGGUGAGUGAGUGGCCACCUACAAGCUGUGCCACCCCGAG  
GAGCUGGUGCUGCUCGACACUCUCUGGGCAUCCCCUGGGCUCUCCUGAGCAGCUGCCCCAGCCAGGCCUGCAGCUG  
GCAGGCUGCUUGAGCCAACUCCAUAAGCGGCCUUUUCUCUACCAGGGGCUCCUGCAGGCCUGGAAGGGAUCUCCCC  
GAGUUGGGUCCACCUUGGACACACUGCAGCUGGACGUCGCCGACUUUGCCACCACCAUCUGGCAGCAGAUGGAAGAA  
CUGGGAAUGGCCCCUGCCUGCAGCCACCCAGGGUGCCAUGCCGGCCUUCGCCUCUGCUUCCAGCGCCGGGCAGGA  
GGGUCCUGGUUGCCUCCCAUCUGCAGAGCUUCCUGGAGGUGUCGUACCGCGUUCUACGCCACCUUGCCAGCCC

[SEQ ID No: 117]

## 【0 4 0 4】

10

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号117に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 4 0 5】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、プロサイモシナルファ( $\text{proT}\alpha$ )(1~111; NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。 $\text{proT}\alpha$ のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号118として表す。

## 【0 4 0 6】

## 【化 1 2 6】

MSDAAVDTSSSEITTKDLKEKKEVVEEAENGRDAPANGNANEENGEQADNEVDDEEEEGGEEEEEEEEEGDGEEDGDDE  
DEEAESATGKRAAEDDEDDVDTKKQKTDEDD

20

[SEQ ID No: 118]

## 【0 4 0 7】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号118に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 4 0 8】

一実施形態では、 $\text{proT}\alpha$ ポリペプチドは、次の配列番号119のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

30

## 【0 4 0 9】

## 【化 1 2 7】

ATGTCAGACGCGCCGTAGACACCAGCTCCGAAATCACCACCAAGGACTTAAAGGAGAAGAAGGAAGTTGTGGAAGAG  
GCAGAAAATGGAAGAGACGCCCCGTCTAACGGGAATGCTAATGAGGAAAATGGGGAGCAGGAGGCTGACATGAGGTA  
GACGAAGAAGAGGAAGAAGGTGGGGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGTGATGGTGAGGAAGAGGATGGAGATGAA  
GATGAGGAAGCTGAGTCAGCTACGGCAAGCGGGCAGCTGAAGATGATGAGGATGACGATGTCGATACCAAGAAGCAG  
AAGACCGACGAGGATGAC

[SEQ ID No: 119]

## 【0 4 1 0】

したがって、好ましくは、 $\text{proT}\alpha$ ポリペプチドは、配列番号119に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

40

## 【0 4 1 1】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号120のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 4 1 2】

## 【化 1 2 8】

AUGUCAGACGCGCCGUAGACACCAGCUCGAAAUCAACCACCAAGGACUUAAGGAGAAGAAGGAAGUUGUGGAAGAG  
GCAGAAAUGGAAGAGACGCCCCUGCUAACGGGAUUGCUAAUGAGGAAAAUGGGGAGCAGGAGGCUAGACAAUGAGGUA  
GACGAAGAAGAGGAAGAAGGUGGGGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGUGAUGGUGAGGAAGAGGAUGGAGAUGAA  
GAUGAGGAAGCUGAGUCAGCUACGGGCAAGCGGGCAGCUGAAGAUGAUGAGGAUGACGAUGUCGAUACCAAGAAGCAG  
AAGACCGACGAGGAUGAC

[SEQ ID No: 120]

50

【0413】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号120に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0414】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、プロサイモシナルファ(proTα)(1~111-分泌シグナルを有する; NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。分泌型proTαのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号121として表す。

【0415】

【化129】

MDRAKLLLLLLLLLLPQAQASDAVDTSSEITTKDLKEKKEVVEEAENGRDAPANGNANEENGEQEADNEVDEEEEEEG  
EEEEEEEEEGDGEEDGDEDEEAESATGKRAAEDDEDVDTKKQKTDEDD

[SEQ ID No: 121]

10

【0416】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号121に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0417】

一実施形態では、分泌型proTαポリペプチドは、次の配列番号122のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0418】

【化130】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTTCAGACGCAGCCGTAGAC  
ACCAGCTCCGAAATCACCACCAAGGACTTAAAGGAGAAGAAGGAAGTTGTGGAAGAGGCAGAAAATGGAAGAGACGCC  
CCTGCTAACGGGAATGCTAATGAGGAAAAATGGGGAGCAGGAGGCTGACAAATGAGGTAGACGAAGAAGAGGAAGAAGGT  
GGGGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGGTGATGGTGAGGAAGAGGATGGAGATGAAGATGAGGAAGCTGAGTCAGCT  
ACGGGCAAGCGGGCAGCTGAAGATGATGAGGATGACGATGTCGATACCAAGAAGCAGAAGACCGACGAGGATGAC

[SEQ ID No: 122]

20

【0419】

したがって、好ましくは、分泌型proTαポリペプチドは、配列番号122に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0420】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号123のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0421】

【化131】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCUAGCUUCAGACGCAGCCGUAGAC  
ACCAGCUCGAAAUCACCACCAAGGACUUAAGGAGAAGAAGGAAGUUGUGGAAGAGGCAGAAAUGGAAGAGACGCC  
CCUGCUAACGGGAUUGCUAAUGAGGAAAAUGGGGAGCAGGAGGCUGACAAUGAGGUAGACGAAGAAGAGGAAGAAGGU  
GGGGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGUGAUGGUGAGGAAGAGGAUGGAGAUGAAGAUGAGGAAGCUGAGUCAGCU  
ACGGGCAAGCGGGCAGCUGAAGAUGAUGAGGAUGACGAUGUCGAUACCAAGAAGCAGAAGACCGACGAGGAUGAC

[SEQ ID No: 123]

40

【0422】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号123に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0423】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、プロサイモシナルファ(proTα)(100~109-分泌シグナルを有する; NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。分泌型proTαのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号124として表す。

50

MDRAKLLLLLLLLLLLLLPQAQATKKQKTDEDD

[配列番号124]

【0424】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号124に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0425】

一実施形態では、分泌型proTαポリペプチドは、次の配列番号125のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0426】

【化132】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTACCAAGAAGCAGAAGACC  
GACGAGGATGAC

[SEQ ID No: 125]

10

【0427】

したがって、好ましくは、分泌型proTαポリペプチドは、配列番号125に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0428】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号126のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0429】

【化133】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUACCAAGAAGCAGAAGACC  
GACGAGGAUGAC

[SEQ ID No: 126]

20

【0430】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号126に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0431】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、サイモシナルファ(Talpha1)(NCBI参照配列: NM\_001099285.2; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。Talpha1のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号127として表す。

MDRAKLLLLLLLLLLLLLPQAQADA AVDTSS EITTKDLKEKKEVVEEAENG

[配列番号127]

【0432】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号127に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0433】

一実施形態では、Talpha1ポリペプチドは、次の配列番号128のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0434】

【化134】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTGACGCAGCCGTAGACACC  
AGCTCCGAAATCACCACCAAGGACTTAAAGGAGAAGAAGGAAGTTGTGGAAGAGGCAGAAAATGGA

[SEQ ID No: 128]

40

【0435】

50

したがって、好ましくは、Talpha1ポリペプチドは、配列番号128に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0436】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号129のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0437】

【化135】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUGACGCAGCCGUAGACACC  
AGCUCCGAAAUCAACCACCAAGGACUUAAGGAGAAGAAGGAAGUUGUGGAAGAGGCAGAAAUGGA

[SEQ ID No: 129]

10

【0438】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号129に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0439】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、膜貫通Flt3L(tFlt3L)(NCBI参照配列: NM\_001459.4; UniProtKB - P49771 (FLT3L\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。tFlt3Lのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号130として表す。

【0440】

【化136】

MTVLAPAWSPTTYLLLLLLLLSSGLSGTQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVL  
AQRWMERLKTIVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFBVQTNISRLQLQETSEQLVALKPWITRQNFSCRLEL  
QCQPDSTLPPWPSPRPLEATAPTAPQPLLLLLLLPVGLLLAAAWCLHWQTRRRTPRPGEQVPPVPSQDLLLLVE  
H

[SEQ ID No: 130]

20

【0441】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号130に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

【0442】

一実施形態では、tFlt3Lポリペプチドは、次の配列番号131のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0443】

【化137】

ATGACAGTGCTGGCGCCAGCCTGGAGCCCAACAACCTATCTCCTCCTGCTGCTGCTGCTGAGCTCGGGACTCAGTGGG  
ACCCAGGACTGCTCCTTCCAACACAGCCCCATCTCCTCCGACTTCGCTGTCAAAATCCGTGAGCTGTCTGACTACCTG  
CTTCAAGATTACCCAGTCACCGTGGCCTCCAACCTGCAGGACGAGGAGCTCTGCGGGGGCCTCTGGCGGCTGGTCCTG  
GCACAGCGCTGGATGGAGCGGCTCAAGACTGTCGCTGGGTCCAAGATGCAAGGCTTGCTGGAGCGCGTGAACACGGAG  
ATACACTTTGTACCAAATGTGCCTTTCAGCCCCCCCCAGCTGTCTTCGCTTCGTCAGACCAACATCTCCCGCCTC  
CTGCAGGAGACCTCCGAGCAGCTGGTGGCGCTGAAGCCCTGGATCACTCGCCAGAACTTCTCCCGGTGCCTGGAGCTG  
CAGTGTAGCCCGACTCCTCAACCCTGCCACCCCATGGAGTCCCGGGCCCTGGAGGCCACAGCCCCGACAGCCCCG  
CAGCCCCCTCTGCTCCTCCTACTGCTGCTGCCCCGTGGGCTCCTGCTGCTGGCCGCTGCCTGGTGCCTGCACTGGCAG  
AGGACGCGGCGAGGACACCCCGCCTGGGGAGCAGGTGCCCCCGTCCCGAGTCCCGAGGACCTGCTGCTGTGGAG  
CAC

[SEQ ID No: 131]

40

【0444】

したがって、好ましくは、tFlt3Lポリペプチドは、配列番号131に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0445】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号132のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

【0446】

50

## 【化 1 3 8】

AUGACAGUGCUGGCGCCAGCCUGGAGCCCAACAACCUAUCUCCUCCUGCUGCUGCUGCUGAGCUCGGGACUCAGUGGG  
ACCCAGGACUCGUCCUCCAACACAGCCCCAUCUCCUCCGACUUCGCGUGUAAAAUCCGUGAGCUGUCUGACUACCUG  
CUUCAAGAUUACCCAGUCACCGUGGCCUCCAACCUGCAGGACGAGGAGCUCUGCGGGGGCCUCUGGCGGCGUGGCCUG  
GCACAGCGCUGGAUGGAGCGGCUCAAGACUGUCGCGUGGUCUCAAAGUACAAGGCUUGCUGGAGCGCGUGAACACGGAG  
AUACACUUUGUACCAAUUGUGCCUUUCAGCCCCCCCCCAGCUGUCUUUCGUUCCAGACCAACAUCUCCCGCCUC  
CUGCAGGAGACUCCGAGCAGCUGGUGGCGCUGAAGCCUUGAUCACUCGCCAGAACUUCUCCGUGCCUGGAGCUG  
CAGUGUCAGCCGACUCCUACAACCUGCCACCCCCAUGGAGUCCCGGCCUUGGAGGCCACAGCCCCGACAGCCCCG  
CAGCCCCCUCUGCUCCUACUGCUGCUGCCCGUGGGCCUCCUGCUGCUGGCCGCGUGCCUGGUGCCUGCACUGGCAG  
AGGACGCGGCGGAGGACACCCCGCCUUGGGAGCAGGUGCCCCCGUCCAGUCCCGAGGACCUGCUGCUUGUGGAG  
CAC

[SEQ ID No: 132]

10

## 【0 4 4 7】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号132に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 4 4 8】

一実施形態では、少なくとも1つのISPは、可溶性sFlt3L(NCBI参照配列: NM\_001459.4; UniProtKB - P49771 (FLT3L\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。sFlt3Lのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号133として表す。

## 【0 4 4 9】

## 【化 1 3 9】

20

MDRAKLLLLLLLLLLPQAQATQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWME  
RLKTVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITRQNFRCLELQCQPD  
STLPPPWSPRPLEATAPTAPQP

[SEQ ID No: 133]

## 【0 4 5 0】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号133に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 4 5 1】

一実施形態では、sFlt3Lポリペプチドは、次の配列番号134のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

30

## 【0 4 5 2】

## 【化 1 4 0】

ATGGACAGAGCCAAGCTGCTGCTGTTGCTGCTCCTTCTGCTGCTGCCTCAGGCTCAAGCTACCCAGGACTGCTCCTTC  
CAACACAGCCCCATCTCCTCCGACTTCGCTGTCAAAATCCGTGAGCTGTCTGACTACCTGCTTCAAGATTACCCAGTC  
ACCGTGGCCTCCAACCTGCAGGACGAGGAGCTTGCGGGGGCCTCTGGCGGCTGGTCTGGCACAGCGCTGGATGGAG  
CGGCTCAAGACTGTGCTGGGTCCAAGATGCAAGGCTTGCTGGAGCGCGTGAACACGGAGATACACTTTGTCACCAAA  
TGTGCTTTTCAGCCCCCCCCAGCTGTCTTCGCTTCGTCAGACCAACATCTCCGCTCCTGCAGGAGACCTCCGAG  
CAGCTGGTGGCGCTGAAGCCCTGGATCACTCGCCAGAATTCTCCCGGTGCCTGGAGCTGCAGTGTGACCCGACTCC  
TCAACCTGCCACCCCATGGAGTCCCCGGCCCTGGAGGCCACAGCCCCGACAGCCCCGACGCC

[SEQ ID No: 134]

40

## 【0 4 5 3】

したがって、好ましくは、sFlt3Lポリペプチドは、配列番号134に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 4 5 4】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号135のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 4 5 5】

50

## 【化 1 4 1】

AUGGACAGAGCCAAGCUGCUGCUGUUGCUGCUCUUCUGCUGCUGCCUCAGGCUCAAGCUACCCAGGACUGCUCCUUC  
CAACACAGCCCCAUCUCCUCCGACUUCGUGUCAAUAUCCGUGAGCUGUCUGACUACCGUCUUAAGAUUACCCAGUC  
ACCGUGGCCUCCAACCUGCAGGACGAGGAGCUCUGCGGGGGCCUCUGGCGGCGUGGCCACAGCGCUGGAUGGAG  
CGGCUCAAGACUGUCGUGGGUCCAAGAUGCAAGGCUUGCUGGAGCGCGUGAACACGGAGAUACACUUUGUCACCAA  
UGUGCCUUUCAGCCCCCCCCCAGCUGUCUUCGCUUCGUCAGACCAACAUCUCCCGCCUCCUGCAGGAGACCUCGAG  
CAGCUGGUGGCGUGAAGCCUGGAUCACUCGCCAGAACUUCUCCGUGCCUGGAGCUGCAGUGUCAGCCCCGACUCC  
UCAACCCUGCCACCCCCAUGGAGUCCCCGGCCCCUGGAGGCCACAGCCCCGACAGCCCCGAGCCCC

[SEQ ID No: 135]

## 【0 4 5 6】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号135に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

10

## 【0 4 5 7】

ISPは、インターロイキン; IL2、IL4、IL6、IL7、IL12、IL15、IL21、コロニー刺激因子(CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、及び腫瘍壊死因子(TNF)からなる群から選択されるものでなくてもよい。

## 【0 4 5 8】

また、発明者らは、新規のRNA構築物(saRNA及びmRNA)を開発した。このRNA構築物は、分子アジュバントとして作用するISPを含むだけでなく、RNAを感知する宿主細胞の先天性免疫系を克服することも可能である。これは、ウイルス免疫阻害タンパク質(IMP)及び/又はヒト先天性調節タンパク質(IMP)を発現させることにより達成された。これらが宿主の先天性免疫系機構を遮断又は低下させると、翻訳の向上(mRNAの場合)並びに自己増幅の上昇及び後続の翻訳(saRNAの場合)が生じ、これにより宿主において目的の遺伝子、例えば、抗原による高レベルのタンパク質発現が生じる。

20

## 【0 4 5 9】

したがって、本明細書に記載の少なくとも1つのヒト先天性調節タンパク質(IMP)は、以下に列挙するIMPのいずれかであり得る。例えば、IMPは、次のNCBI受託番号及びUniProt受託番号により見出すことができる: DBD及び/又はNLSを欠失させたIRF1 (141~325)、IRF1 DBD (1~164)-NCBI参照配列: NM\_002198.3、UniProtKB - P10914 (IRF1\_HUMAN); DBDを欠失させたIRF3 (191~427)-NCBI参照配列: NM\_001571.6、UniProtKB - Q14653 (IRF3\_HUMAN); IRF7 DN (238~503)-NCBI参照配列: NM\_001572.5、UniProtKB - Q92985 (IRF7\_HUMAN); IRF9 DN (143~393)、IRF9 DN (182~385)、IRF9 DN (200~308)、IRF9 DBD (1~120)-NCBI参照配列: NM\_006084.5、UniProtKB - Q00978 (IRF9\_HUMAN); IRF4 DBD (21~129)-NCBI参照配列: NM\_002460.4、UniProtKB - Q15306 (IRF4\_HUMAN); IRF5 DBD (1~140)、IRF5 A68P DBD (1-140)-NCBI参照配列: NM\_032643.5、UniProtKB - Q13568 (IRF5\_HUMAN); IRF8 DBD (1~140)-NCBI参照配列: NM\_002163、UniProtKB - Q02556 (IRF8\_HUMAN); STAT1 DN (Y701F)-NCBI参照配列: NM\_007315.4、UniProtKB - P42224 (STAT1\_HUMAN); STAT2 DN (133~315)、STAT2 DN (F175D)-NCBI参照配列: NM\_005419.4、UniProtKB - P52630 (STAT2\_HUMAN); HSP90 (CDC37) DN (1~232)-NCBI参照配列: NM\_007065.4、UniProtKB - Q16543 (CDC37\_HUMAN); STING ベータDN - GenBank: MF360993.1、UniProtKB - A0A3G1PSE3 (A0A3G1PSE3\_HUMAN); A20又はTNFAIP3 DN (369~775)、A20又はTNFAIP3 (606~790) DN-NCBI参照配列: NM\_006290.4、UniProtKB - P21580 (TNAP3\_HUMAN); MFN2 DN (370~500)、MFN2 DN (400~480)-NCBI参照配列: NM\_001127660.2、UniProtKB - O95140 (MFN2\_HUMAN); TARBP2 DN (1~234)-NCBI参照配列: NM\_134323.2、UniProtKB - Q15633 (TRBP2\_HUMAN); Zinc AVP DN (1~200)-NCBI参照配列: NM\_020119.4、UniProtKB - Q7Z2W4 (ZCCHV\_HUMAN); PKR saRNA BD DN (1~170)-NCBI参照配列: NM\_002759.4、UniProtKB - P19525 (E2AK2\_HUMAN); PACT PRKRA DN (1~194)-NCBI参照配列: NM

30

40

50

\_003690.5、UniProtKB - O75569 (PRKRA\_HUMAN); RNAL DN (1~330)-NCBI参照配列: NM\_021133.4、UniProtKB - Q05823 (RN5A\_HUMAN); OAS3ドメイン1 DN (1~343)-NCBI参照配列: NM\_006187.4、UniProtKB - Q9Y6K5 (OAS3\_HUMAN); FAF1-NCBI参照配列: NM\_007051.3、UniProtKB - Q9UNN5 (FAF1\_HUMAN); SOCS1-NCBI参照配列: NM\_003745.2、UniProtKB - O15524 (SOCS1\_HUMAN); SOCS3-NCBI参照配列: NM\_003955.5、UniProtKB - O14543 (SOCS3\_HUMAN); USP18-NCBI参照配列: NM\_017414.4、UniProtKB - Q9U MW8 (UBP18\_HUMAN); USP21-NCBI参照配列: NM\_012475.5、UniProtKB - Q9UK80 (UBP21\_HUMAN); USP27 (1~438)-NCBI参照配列: NM\_001145073.3、UniProtKB - A6NNY8 (USP27\_HUMAN); CYLD-NCBI参照配列: NM\_015247.3、UniProtKB - Q9NQC7 (CYLD\_HUMAN); LGP2-NCBI参照配列: NM\_024119.3、UniProtKB - Q96C10 (DHX58\_HUMAN); RIGスプライスバリエント(DDX58\_HUMAN\_ISOFORM\_2)、RIG-1 (DDX 58) - NCBI参照配列: NM\_014314.4、UniProtKB - O95786 (DDX58\_HUMAN) AA 36-80欠失; DDX-56-NCBI参照配列: NM\_019082.4、UniProtKB - Q9NY93 (DDX56\_HUMAN); ARL5B-NCBI参照配列: NM\_178815.5、UniProtKB - Q96KC2 (ARL5B\_HUMAN); ARL16-NCBI参照配列: NM\_001040025.3、UniProtKB - Q0P5N6 (ARL16\_HUMAN)。

10

20

【0460】

一実施形態では、少なくとも1つのIMPは、IRF1と呼ばれるIRF1 DBD(1~164)(NCBI参照配列: NM\_002198.3、UniProtKB - P10914 (IRF1\_HUMAN))又はこのオルソログであり得る。IRF1 DBDのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号178として表す。

【0461】

【化142】

MPITRMRMRPWLEMQINSNPGLIWINKEEMIFQIPWKHAAKHGWDINKDACLFWSWAIHTGRYKAGEKEPDPKTKW  
ANFRCAMNSLPDIEEVKDQSRNKGSSAVRVYRMLPPLTKNQKSKSSRDAKSKAKRKSCGDSSPDTFSDGLSSST  
LPDDHSSY

[SEQ ID No: 178]

【0462】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号178に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエント若しくは断片を含む。

30

【0463】

一実施形態では、IRF1 DBD(1~164)ポリペプチドは、次の配列番号179のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

【0464】

【化143】

ATGCCCATCACTCGGATGCGCATGAGACCCTGGCTAGAGATGCAGATTAATTCACCAAAATCCCGGGGCTCATCTGG  
ATTAATAAAGAGGAGATGATCTTCCAGATCCCATGGAAGCATGCTGCCAAGCATGGCTGGGACATCAACAAGGATGCC  
TGTTTGTTCCGGAGCTGGGCCATTACACAGGCCGATACAAAGCAGGGGAAAAGGAGCCAGATCCCAAGACGTGGAAG  
GCCAACTTTTCGCTGTGCCATGAACCTCCCTGCCAGATATCGAGGAGGTGAAAGACCAGAGCAGGAACAAGGGCAGCTCA  
GCTGTGCGAGTGTACCGGATGCTTCCACCTCTACCAAGAACCAGAGAAAAGAAAGTGAAGTCCAGCCGAGAT  
GCTAAGAGCAAGGCCAAGAGGAATCATGTGGGGATTCCAGCCCTGATACCTTCTCTGATGGACTCAGCAGCTCCACT  
CTGCCTGATACCACAGCAGCTAC

40

[SEQ ID No: 179]

【0465】

したがって、好ましくは、IRF1 DBD(1~164)ポリペプチドは、配列番号179に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエント若しくは断片によりコードされる。

【0466】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号180のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

50

【0467】

【化144】

AUGCCCAUCACUCGGAUGCGCAUGAGACCCUGGCUAGAGAUGCAGAUUAAUCCAACCAAAUCCCGGGGCUAUCUGG  
AUUAAUAAAGAGGAGAUGAUUCCAGAUCCCAUGGAAGCAUGCUGCAAGCAUGGCUGGGACAUAACAAGGAUGCC  
UGUUUGUUCGGAGCUGGGCCAUAUCACACAGGCCGAUACAAAGCAGGGGAAAAGGAGCCAGAUCCCAAGACGUGGAAG  
GCCAACUUUCGUGGCAUGAACUCCUGCCAGAUUUCGAGGAGGUGAAAGACCAGAGCAGGAACAAGGGCAGCUCA  
GCUGUGCGAGUGUACCGGAUGCUUCCACCUCUACCAAGAACAGAGAAAAGAAAGAAAGUCGAAGUCCAGCCGAGAU  
GCUAAGAGCAAGGCCAAGAGGAAGUCAUGUGGGGAUUCAGCCUGAUACCUUCUCUGAUGGACUCAGCAGCUCCACU  
CUGCCUGAUGACCACAGCAGCUAC

[SEQ ID No: 180]

【0468】

10

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号180に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0469】

その上、本明細書に記載の少なくとも1つのウイルス免疫阻害タンパク質(IIP)は、以下に列挙するIIPのいずれかであり得る。例えば、IIPは、次のNCBI受託番号及びUniProt受託番号により見出すことができる: HPV E6 (ヒトパピローマウイルスE6; NP\_041325.1; 受託番号- NCBI参照配列: NC\_001526.4; UniProtKB - P03126 (VE6\_HP16)); HSV ICP34.5 (単純ヘルペスウイルスICP34.5; YP\_009137073.1; 受託番号- NCBI参照配列: NC\_001806.2; UniProtKB - P36313 (ICP34\_HHV11)); HCV E2 (C型肝炎ウイルスE2; ポリタンパク質ADC54662.1由来のNS1タンパク質; 受託番号- ゲノムRNA翻訳ADC54662.1; UniProtKB - D3W8R2 (D3W8R2\_9HEPC)); HCV NS5a (C型肝炎ウイルスNS5a; 単離菌H-ゲノムRNA翻訳: AAA45534.1; UniProtKB - P27958 (POLG\_HCV77)); VACV E3L (ワクシニアウイルスE3L; JN654977.1、AEY72868.1; 受託番号- ゲノムDNA翻訳: AEY72868.1; UniProtKB - H2DSW3 (H2DSW3\_9POXV)); VACV K3L (ワクシニアウイルスK3L; P20639.1; 受託番号- ゲノムDNA翻訳: AAA48009.1; UniProtKB - P20639 (K3\_VACCC)); ワクシニアC6 (ワクシニアウイルスC6; 受託番号- ゲノムDNA翻訳: AAA69602.1; UniProtKB - P17362 (C6\_VACCW)); MERS ORF8b (中東呼吸器症候群ウイルスORF8b; 受託番号- GenBank: ANF29170.1; UniProtKB - A0A1W5LGP6 (A0A1W5LGP6\_MERS)); KSHV ORF52 (カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスORF52; 受託番号- ゲノムDNA翻訳: ACY00451.1; UniProtKB - F5HBL8 (F5HBL8\_HHV8)); エボラVP35 (NP\_066244.1; 受託番号- NCBI参照配列: NC\_002549.1; UniProtKB - Q05127 (VP35\_EBOZM)); SARS-CoV-2 ORF3b、ORF3b\*57バリエーション、ORF3b\*79バリエーション、ORF3b\*57エクアドルバリエーション(受託番号- NCBI参照配列: NC\_045512.2)。

20

30

【0470】

一実施形態では、少なくとも1つのIIPは、E3Lと呼ばれるVACV E3L(NCBI参照配列: JN654977.1、AEY72868.1; 受託番号- ゲノムDNA翻訳: AEY72868.1; UniProtKB - H2DSW3 (H2DSW3\_9POXV))又はこのオルソログであり得る。E3Lのポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号172として表す。

40

【0471】

【化145】

MSKIYIDERSDAEIVCAAIAKNIGIEGATAAQLTRQLNMEKREVNKALYDLQRSAMVYSSDDIPRWFMTTEADKPDAD  
AMADVIIDVSRKSMREDHKSFDVPAKKIIDWKDANPVTIINEYCQITKRDSFRIESVGPSNSPTFYACVDIDG  
RVFDKADGKSKRDAKNNAKLAVDKLLGYVIRF

[SEQ ID No: 172]

【0472】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号172に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

50

## 【0473】

一実施形態では、E3Lポリペプチドは、次の配列番号173のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0474】

## 【化146】

```
ATGTCTAAGATCTATATCGACGAGCGTTCTGACGCAGAGATTGTGTGTGCGGCTATTAAAAACATTGGAATCGAAGGA
GCTACTGCTGCACAACCTAAGTACGACAACTTAATATGGAGAAGCGAGAAGTTAATAAAGCTCTGTACGATCTTCAACGT
AGTGCTATGGTGTACAGCTCCGACGATATTCCTCCTCGTTGGTTTATGACAACGGAGGCGGATAAGCCGGATGCTGAT
GCTATGGCTGACGTCATAATAGATGATGTATCCCGCGAAAAATCAATGAGAGAGGATCATAAGTCTTTTGTATGATGTT
ATTCCGGCTAAAAAATTATTGATTGGAAAGATGCTAACCTGTCAACCTATTATTAATGAGTACTGCCAAATAACTAAG
AGAGATTGGTCTTTTCGTATTGAATCAGTTGGGCCTAGTAACCTCTCTACATTTTATGCCTGTGTAGATATCGACGGA
AGAGTATTCGATAAGGCCGATGGAATACTAAACGAGATGCTAAAAATAATGCAGCTAAATTGGCTGTAGATAAACTT
CTTGGGTACGTCATCATTAGATTC
```

10

[SEQ ID No: 173]

## 【0475】

したがって、好ましくは、E3Lポリペプチドは、配列番号173に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0476】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号174のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0477】

## 【化147】

20

```
AUGUCUAAGAUCUAUAUCGACGAGCGUUCUGACGCAGAGAUUGUGUGCGGCUAUUAAAAACAUUGGAAUCGAAGGA
GCUACUGCUGCACAACUAACUAGACAACUUAUUGGAGAAGCGAGAAGUUAUAAAGCUCUGUACGAUCUUAACGU
AGUGCUAUGGUGUACAGCUCGACGAUAUUCUCCUCGUUGGUUUUAUGACAACGGAGGCGGAUAAGCCGGAUGCUGAU
GCUAUGGCUGACGUAUAAUAGAUGAUGUAUCCCGCGAAAAAUCAUAGAGAGGAUCAUAAGUCUUUUGAUGAUGUU
AUUCCGGCUAAAAAAUUAUUGAUUGGAAAGAUGCUAACCCUGUCACCAUUAUUAUAGAGUACUGCCAAUUAACUAG
AGAGAUUGGUCUUUUCGUAUUGAUAUCAGUUGGGCCUAGUAACUCUCCUACAUUUUAUGCCUGUGUAGAUUACGACGGA
AGAGUAUUCGAUAAGGCCGAUGGAAAAUCUAAACGAGAUGCUAAAAAUAAUGCAGCUAAAUUGGCUGUAGAUAAACUU
CUUGGGUACGUAUCAUUAAGAUUC
```

[SEQ ID No: 174]

## 【0478】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号174に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

30

## 【0479】

加えて、IIPは、HSV-2 Us1; HSV-1 Us1; HSV-1Us11; BVDV Npro;ランガットNS5;インフルエンザNS1(例えば、インフルエンザH1N1由来(A/プエルトリコ/8/1934 (PR34)株)); PIV-5 V; SARS-CoV-2 ORF3b;及びMERS-CoV ORF4a、ワクシニアC6、EV71-2Apro、BVDV nPro、SARS-CoV-2 ORF3b\*57バリエーション、SARS-CoV-2 ORF3b\*57エクアドルバリエーション、SARS-CoV-2 鱗甲類ORF3b\*57、SARS-CoV-2 ORF3b\*79バリエーション、並びにSARS-CoV-2 ORF3b\*79鱗甲類バリエーションからなるIIPの群からも選択され得る。

## 【0480】

40

一実施形態では、少なくとも1つのIIPは、インフルエンザNS1(例えば、PR34と呼ばれるインフルエンザH1N1由来(A/プエルトリコ/8/1934 (PR34)株)(NCBI参照配列: NC\_002020.1; UniProtKB - P03496 (NS1\_I34A1))又はこのオルソログであり得る。PR34のポリペプチド配列の一実施形態は、本明細書において次の配列番号175として表す。

## 【0481】

50

## 【化 1 4 8】

MDPNTVSSSQVDCFLWHVRKRVDQELGDAPFLDRLRRDQKSLRGRGSTLGLDIETATRAGKQIVERILKEESDEALK  
MTMASVPASRYLTDMTLEMSRDWSMLIPKQKVAGPLCIRMDQAIMDKNIILKANFSVIFDRLETLILLRAFTEEGAI  
VGEISPLPSLPGHATAEDVKNVAVGLIGGLEWNDNTVRVSETLQRFARSSNENGRPPLTPKQKREMAGTIRSEV

[SEQ ID No: 175]

## 【0 4 8 2】

したがって、好ましくは、任意の態様のRNA構築物は、配列番号175に実質的に提示するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

10

## 【0 4 8 3】

一実施形態では、PR34ポリペプチドは、次の配列番号176のDNAヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 4 8 4】

## 【化 1 4 9】

ATGGATCCAAACACTGTGTCAAGCTTTCAGGTAGATTGCTTTCTTTGGCATGTCCGCAAACGAGTTGCAGACCAAGAA  
CTAGGTGATGCCCCATTCTTGATCGGCTTCGCCGAGATCAGAAATCCCTAAGAGGAAGGGGCAGCACTCTTGGTCTG  
GACATCGAGACAGCCACACGTGCTGGAAAGCAGATAGTGGAGCGGATTCTGAAAGAAGAATCCGATGAGGCACTTAAA  
ATGACCATGGCCTCTGTACCTGCGTCGCGTTACCTAACCGACATGACTCTTGAGGAAATGTCAAGGGAATGGTCCATG  
CTCATACCCAAGCAGAAAGTGGCAGGCCCTCTTTGTATCAGAATGGACCAGGCGATCATGGATAAAAACATCATACTG  
AAAGCGAAGCTTCAGTGTGATTTTGGACCGGCTGGAGACTCTAATATTGCTAAGGGCTTTCACCGAAGAGGGAGCAATT  
GTTGGCGAAATTTACCATTTGCCTTCTCTTCCAGGACATACTGCTGAGGATGTCAAAAATGCAGTTGGAGTCTCATC  
GGAGGACTTGAATGGAATGATAACACAGTTCGAGTCTCTGAACTCTACAGAGATTGCTTGGAGAAGCAGTAATGAG  
AATGGGAGACCTCCACTCACTCCAAAACAGAAACGAGAAATGGCGGGAACAATTAGGTGAGAAGTT

20

[SEQ ID No: 176]

## 【0 4 8 5】

したがって、好ましくは、PR34ポリペプチドは、配列番号176に実質的に提示するDNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 4 8 6】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号177のRNAヌクレオチド配列を含み得る。

## 【0 4 8 7】

## 【化 1 5 0】

AUGGAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUUCUUUUGGCAUGUCCGCAAACGAGUUGCAGACCAAGAA  
CUAGGUGAUGCCCCAUUCCUUGAUCGGCUUCGCCGAGAUCAAGAAUCCUAAGAGGAAGGGGCAGCACUCUUGGUCUG  
GACAUUCGAGACAGCCACACGUGUCUGGAAAGCAGAUAGUGGAGCGGAUUCUGAAAGAAAGAAUCCGAUGAGGCACUAAAA  
AUGACCAUGGCCUCUGUACCGUCGCGUUAACCUAACCGACAUGACUCUUGAGGAAAUGUCAAGGGAAUGGUCCAUG  
CUCAUACCCAAGCAGAAAGUGGCAGGCCUCUUGUAUCAGAAUGGACGAGCGAUCAUGGAUAAAAACAUCAUACUG  
AAAGCGAACUUCAGUGUGAUUUUUGACCGGCGUGGAGACUCUAAUUAUUGCUAAGGGCUUUACCGAAGAGGGAGCAAU  
GUUGGCGAAAUUUCACCAUUGCCUUCUUCUCCAGGACAUACUGCUGAGGAUGUCAAAAUGCAGUUGGAGUCCUCAUC  
GGAGGACUUGAAUGGAUUGAUAAACAGAUUCGAGUCUGAAGACUCUACAGAGAUUCGCUUGGAGAAGCAGUAAUGAG  
AAUGGGAGACCUCCACUCACUCCAAAACAGAAACGAGAAUUGGCGGGAACAUAUAGGUCAGAAGUU

30

[SEQ ID No: 177]

## 【0 4 8 8】

その上、好ましくは、RNA構築物は、配列番号177に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 4 8 9】

RNA構築物は、少なくとも1つの治療生体分子をコードするヌクレオチド配列を含む。これは、図1において目的の遺伝子(GOI)と呼ぶ。

## 【0 4 9 0】

したがって、少なくとも1つの治療生体分子は、治療タンパク質を含み得る。当業者は、治療タンパク質が、好ましくは、ヒトにおける、治療適用性を有する任意のタンパク質を指すことを理解するであろう。RNA分子によりコードされ得る、例となる治療生体分

40

50

子としては、病原体、例えば、細菌、ウイルス、真菌、原生動物又は寄生生物に由来するタンパク質又はペプチドが挙げられる。好ましくは、タンパク質又はペプチドは、抗原である。したがって、少なくとも1つの治療生体分子が抗原である実施形態では、RNA構築物は、ワクチンであると考えられ得る。

#### 【0491】

ウイルスに由来するタンパク質又はペプチドは、ウイルス抗原であり得る。ウイルス抗原は、オルソミクソウイルス(Orthomyxovirus);パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)ウイルス;メタニューモウイルス(Metapneumovirus)及びモルビリウイルス(Morbillivirus);ニューモウイルス(Pneumovirus);パラミクソウイルス(Paramyxovirus);ポックスウイルス科(Poxviridae);メタニューモウイルス;モルビリウイルス;ピコルナウイルス;エンテロウイルス;ブニヤウイルス(Bunyavirus);フレボウイルス(Phlebovirus);ナイロウイルス(Nairovirus);ヘパルナウイルス(Heparnavirus);トガウイルス(Togavirus);アルファウイルス;アルテリウイルス(Arterivirus);フラビウイルス;ペステウイルス;ヘパドナウイルス(Hepadnavirus);ラブドウイルス(Rhabdovirus);カリシウイルス科(Caliciviridae)ウイルス;コロナウイルス;レトロウイルス(Retrovirus);レオウイルス(Reovirus);パルボウイルス(Parvovirus);デルタ型肝炎ウイルス(HDV);E型肝炎ウイルス(HEV);ヒトヘルペスウイルス(Herpesvirus)、及びパポバウイルス(Papovavirus)からなる群から選択されるウイルスに由来し得る。

#### 【0492】

オルソミクソウイルスは、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、及びC型インフルエンザであり得る。パラミクソウイルス科ウイルスは、ニューモウイルス(RSV)、パラミクソウイルス(PIV)であり得る。メタニューモウイルスは、モルビリウイルス(例えば、麻疹)であり得る。ニューモウイルスは、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、ウシ呼吸器合胞体ウイルス、マウスの肺炎ウイルス又はトルコ鼻気管炎ウイルスであり得る。パラミクソウイルスは、パラインフルエンザ(Parainfluenza)ウイルス1~4型(PIV)、ムンプス、センダイウイルス、サルウイルス5型、ウシパラインフルエンザウイルス、ニパウイルス(Nipahvirus)、ヘニパウイルス(Henipavirus)又はニューキャッスル病ウイルスであり得る。ポックスウイルス科ウイルスは、真正痘瘡(Variola vera)ウイルス、例えば、大痘瘡ウイルス及び小痘瘡ウイルスであり得る。メタニューモウイルスは、ヒトメタニューモウイルス(hMPV)又はトリメタニューモウイルス(aMPV)であり得る。モルビリウイルスは、麻疹であり得る。ピコルナウイルスは、エンテロウイルス、ライノウイルス(Rhinovirus)、ヘパルナウイルス、パレコウイルス(Parechovirus)、カルジオウイルス(Cardiovirus)、及びアフトウイルス(Aphthovirus)であり得る。エンテロウイルスは、ポリオウイルス(Poliovirus)1型、2型又は3型、コクサッキーAウイルス1~22型及び24型、コクサッキーBウイルス1~6型、エコーウイルス(Echovirus、ECHO)1~9型、11~27型、及び29~34型又はエンテロウイルス68~71であり得る。ブニヤウイルスは、カルフォルニア脳炎(California encephalitis)ウイルスであり得る。フレボウイルスは、リフトバレー熱ウイルスであり得る。ナイロウイルスは、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスであり得る。ヘパルナウイルスは、A型肝炎ウイルス(HAV)であり得る。トガウイルスは、ルビウイルスであり得る。フラビウイルスは、ダニ媒介脳炎(TBE)ウイルス、デング(1、2、3若しくは4型)ウイルス、黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、キヤサヌール森林病ウイルス、西ナイル脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、ロシア春夏脳炎ウイルス又はポワッサン脳炎ウイルスであり得る。ペステウイルスは、ウシウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)、豚熱ウイルス(CSFV)又はボーダー病ウイルス(BDV)であり得る。ヘパドナウイルスは、B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスであり得る。ラブドウイルスは、リッサウイルス(Lyssavirus、狂犬病ウイルス)又はベジクロウイルス(Vesiculovirus、VSV)であり得る。カリシウイルス科ウイルスは、ノーウォークウイルス、又はノーウォーク様ウイルス、例えば、ハワイウイルス及びスノーマウンテンウイルスであり得る。コロナウイルスは、SARS CoV-1、SARS-CoV-2、MERS、ヒト呼吸器コロナウイルス、トリ伝染性気管支炎ウイルス(IBV)、マウス肝炎ウイルス(MHV)又

10

20

30

40

50

はブタ伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)であり得る。レトロウイルスは、オンコウイルス、レンチウイルス又はスプーマウイルスであり得る。レオウイルスは、オルトレオウイルス、ロタウイルス、オルビウイルス又はコルティウイルスであり得る。パルボウイルスは、パルボウイルスB19であり得る。ヒトヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、サイトメガロウイルス(CMV)、ヒトヘルペスウイルス6(HHV6)、ヒトヘルペスウイルス7(HHV7)又はヒトヘルペスウイルス8(HHV8)であり得る。パポバウイルスは、パピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス又はアレナウイルスであり得る。

【0493】

細菌に由来するタンパク質又はペプチドは、細菌抗原であり得る。

10

【0494】

細菌抗原は、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、カタル球菌(*Moraxella catarrhalis*)、百日咳菌(*Bordetella pertussis*)、バークホルデリア(*Burkholderia*)属(例えば、鼻疽菌(*Burkholderia mallei*)、類鼻疽菌(*Burkholderia pseudomallei*)及びセパシア菌(*Burkholderia cepacia*))、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、破傷風菌(*Clostridium tetani*、破傷風)、ウェルシュ菌(*Clostridium perfringens*)、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)、ジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheriae*、ジフテリア)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、在郷軍人病菌(*Legionella pneumophila*)、Q熱コクシエラ(*Coxiella burnetii*)、ブルセラ(*Brucella*)属(例えば、ウシ流産菌(*B. abortus*)、ブルセラ・カニス(*B. canis*)、ブルセラ・メリテンシス(*B. melitensis*)、ブルセラ・ネオトマエ(*B. neotomae*)、ブルセラ・オビス(*B. ovis*)、ブルセラ・スイス(*B. suis*)、及びブルセラ・ピニペディエ(*B. pinnipediae*))、フランシセラ(*Francisella*)属(例えば、フランシセラ・ノビシダ(*F. novicida*)、フランシセラ・フィロミラジア(*F. philomiragia*)、及び野兎病菌(*F. tularensis*))、ストレプトコッカス・アガラクチエ(*Streptococcus agalactiae*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、トラコーマクラミジア(*Chlamydia trachomatis*)、梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*、梅毒)、軟性下疳菌(*Haemophilus ducreyi*)、フェカリス菌(*Enterococcus faecalis*)、フェシウム菌(*Enterococcus faecium*)、ピロリ菌(*Helicobacter pylori*)、腐性ブドウ球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコリチカ菌(*Yersinia enterocolitica*)、大腸菌(*E. coli*)、炭疽菌(*Bacillus anthracis*、炭疽病)、ペスト菌(*Yersinia pestis*、ペスト)、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、リケッチア(*Rickettsia*)、リステリア(*Listeria*)、肺炎クラミジア(*Chlamydia pneumoniae*)、コレラ菌(*Vibrio cholerae*)、チフス菌(*Salmonella typhi*、腸チフス熱)、ライム病ボレリア(*Borrelia burgdorferi*)、ポルフィロモナス(*Porphyromonas*)、並びにクレブシエラ(*Klebsiella*)属からなる群から選択される細菌に由来し得る。

20

30

【0495】

真菌に由来するタンパク質又はペプチドは、真菌抗原であり得る。

【0496】

真菌抗原は、エピデルモフィトン・コッカサム(*Epidermophyton koccum*)、オードアン小孢子菌(*Microsporum audouinii*)、イヌ小孢子菌(*Microsporum canis*)、ミクロスポルム・ジストルツム(*Microsporum distortum*)、ミクロスポルム・エクイヌム(*Microsporum equinum*)、ミクロスポルム・ジプセウム(*Microsporum gypseum*)、ミクロスポルム・ナヌム(*Microsporum nanum*)、渦状白癬菌(*Trichophyton concentricum*)、トリコフィトン・エクイヌム(*Trichophyton equinum*)、トリコフィトン・ガリネ(*Trichophyton gallinae*)、トリコフィトン・ジプセウム(*Trichophyton gypseum*)、トリコフィトン・メグニニ(*Trichophyton megnini*)、毛瘡白癬菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、トリコフィトン・クインケアナム(*Trichophyton quinckeanum*)、紅色白癬菌(*Trichophyton rubrum*)、トリコフィトン・シ

40

50

エーンライニ(*Trichophyton schoenleini*)、トリコフィトン・トンスランス(*Trichophyton tonsurans*)、トリコフィトン・ベルコーズム(*Trichophyton verrucosum*)、トリコフィトン・ベルコーズム白色変種、ジスコイデス(*discoides*)変種、オクラセウム(*ochraceum*)変種、紫色白癬菌(*Trichophyton violaceum*)、及び/若しくはトリコフィトン・ファビフォルメ(*Trichophyton faviforme*)を含む皮膚糸状菌(*Dermatophytes*)から;又はアスペルギルス・フミガーツス(*Aspergillus fumigatus*)、アスペルギルス・カブス(*Aspergillus kavus*)、クロコウジカビ(*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・ニデュランス(*Aspergillus nidulans*)、アスペルギルス・テレウス(*Aspergillus terreus*)、アスペルギルス・シドウィ(*Aspergillus sydowi*)、アスペルギルス・カバツス(*Aspergillus kavatus*)、アスペルギルス・グラウカス(*Aspergillus glaucus*)、ブラストシゾミセス・カピタツス(*Blastoschizomyces capitatus*)、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)、カンジダ・エノラーゼ(*Candida enolase*)、カンジダ・トロピカリス(*Candida tropicalis*)、カンジダ・グラブラータ(*Candida glabrata*)、カンジダ・クルーセイ(*Candida krusei*)、カンジダ・パラプシローシス(*Candida parapsilosis*)、カンジダ・ステラトイデア(*Candida stellatoides*)、カンジダ・クセイ(*Candida kusei*)、カンジダ・パラカウセイ(*Candida parakwsei*)、カンジダ・ルシタニエ(*Candida lusitaniae*)、カンジダ・シュードトロピカリス(*Candida pseudotropicalis*)、カンジダ・ギリエルモンディ(*Candida guilliermondii*)、クラドスポリウム・カリオニー(*Cladosporium carrionii*)、コクシディオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)、ブラストミセス・デルマチチジス(*Blastomyces dermatitidis*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、ゲオトリクム・クラバツム(*Geotrichum clavatum*)、ヒストプラズマ・カプスラツム(*Histoplasma capsulatum*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、微孢子虫(*Microsporidia*)、エンセファリトゾーン(*Encephalitozoon*)属、セプタタ・インテスティナリス(*Septata intestinalis*)、及びエンテロシトゾーン・ビエヌーシ(*Enterocytozoon bieneusi*);ブラキオラ(*Brachiola*)属、ミクロスポリジウム(*Microsporidium*)属、ノゼマ(*Nosema*)属、プレイストフォラ(*Pleistophora*)属、トラキプレイストフォラ(*Trachipleistophora*)属、ビタフォルマ(*Vittaforma*)属、南アメリカ分芽菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)、ピシウム・インシディオサム(*Pythium insidiosum*)、ピチロスポルム・オバレ(*Pityrosporum ovale*)、サッカロミセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)、サッカロミセス・ブラウディ(*Saccharomyces boulardii*)、サッカロミセス・ポンベ(*Saccharomyces pombe*)、スケドスポリウム・アピオスペルマム(*Scedosporium apiospermum*)、スポロトリクス・シェンキイ(*Sporothrix schenckii*)、トリコスポロン・ベイゲリ(*Trichosporon beigeli*)、トキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)、ペニシリウム・マルネッフェイ(*Penicillium marneffei*)、マラセチア(*Malassezia*)属、フォンセケア(*Fonsecaea*)属、ワンギエラ(*Wangiella*)属、スポロトリクス(*Sporothrix*)属、バシジオボラス(*Basidiobolus*)属、コニディオボラス(*Conidiobolus*)属、クモノスカビ(*Rhizopus*)属、ケカビ(*Mucor*)属、アブシディア(*Absidia*)属、モルチエレラ(*Mortierella*)属、クスダマカビ(*Cunninghamella*)属、サクセネア(*Saksenaea*)属、アルテルナリア(*Alternaria*)属、カーブラリア(*Curvularia*)属、ヘルミントスポリウム(*Helminthosporium*)属、フサリウム(*Fusarium*)属、アスペルギルス(*Aspergillus*)属、アオカビ(*Penicillium*)属、モニリニア(*Monilinia*)属、リゾクトニア(*Rhizoctonia*)属、ペシロミセス(*Paecilomyces*)属、ピソミセス(*Pithomyces*)属、及びクラドスポリウム(*Cladosporium*)属からなる群から選択される、真菌に由来し得る。

【0497】

原生動物に由来するタンパク質又はペプチドは、原生動物抗原であり得る。

【0498】

原生動物抗原は、赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)、ランブル鞭毛虫(*Giardi*

10

20

30

40

50

a lambli)、クリプトスポリジウム・パルバム(*Cryptosporidium parvum*)、シクロスポラ・カイエタネンシス(*Cyclospora cayetanensis*)、及びトキソプラズマ(*Toxoplasma*)からなる群から選択される原生動物に由来し得る。

【0499】

治療生体分子は、植物に由来するタンパク質又はペプチドであり得る。好ましくは、タンパク質又はペプチドは、植物抗原である。例えば、植物抗原は、トウゴマ(*Ricinus communis*)に由来し得る。

【0500】

別の実施形態では、治療生体分子は、免疫原又は抗原であり得る。好ましくは、免疫原又は抗原は、腫瘍免疫原若しくは抗原、又はがん免疫原若しくは抗原である。腫瘍免疫原及び腫瘍抗原は、ペプチド含有腫瘍抗原、例えば、ポリペプチド腫瘍抗原又は糖タンパク質腫瘍抗原であり得る。

【0501】

腫瘍抗原は、(a)がん細胞と関連する完全長分子、(b)欠失、付加、及び/又は置換した部分を有する分子を含む、この相同体及び修飾形態、並びに(c)この断片であり得る。

【0502】

適する腫瘍免疫原としては、CD8+リンパ球により認識されるクラスI拘束性抗原又はCD4+リンパ球により認識されるクラスII拘束性抗原が挙げられる。

【0503】

腫瘍抗原は、精巣がん、メラノーマ、肺がん、頭頸部がん、NSCLC、乳がん、胃腸がん、膀胱がん、結腸直腸がん、膵がん、リンパ腫、白血病、腎がん、肝細胞腫、卵巣がん、胃がん、及び前立腺がんからなる群から選択される、がんに関連する抗原であり得る。

【0504】

腫瘍抗原は、次から選択され得る：

(a)がん精巣抗原、例えば、NY-ESO-1、SSX2、SCP-1、並びにRAGEファミリーポリペプチド、BAGEファミリーポリペプチド、GAGEファミリーポリペプチド、及びMAGEファミリーポリペプチド、例えば、GAGE-1、GAGE-2、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、及びMAGE-12(例えば、メラノーマ、肺腫瘍、頭頸部腫瘍、NSCLC、乳房腫瘍、胃腸腫瘍、及び膀胱腫瘍に対向するために使用し得る)、  
 (b)変異抗原、例えば、p53(種々の固形腫瘍、例えば、結腸直腸がん、肺がん、頭頸部がんに関連する)、p21/Ras(例えば、メラノーマ、膵がん、及び結腸直腸がんに関連する)、CDK4(例えば、メラノーマに関連する)、MUM-1(例えば、メラノーマに関連する)、カスパーゼ8(例えば、頭頸部がんに関連する)、CIA 0205(例えば、膀胱がんに関連する)、HLA-A2-R1701、ベータカテニン(例えば、メラノーマに関連する)、TCR(例えば、T細胞非ホジキンリンパ腫と関連する)、BCR-abl(例えば、慢性骨髄性白血病と関連する)、トリオースリン酸イソメラーゼ、KIA 0205、CDC-27、及びLDLR-FUT、  
 (c)過剰発現抗原、例えば、ガレクチン4(例えば、結腸直腸がんに関連する)、ガレクチン9(例えば、ホジキン病と関連する)、プロテインナーゼ3(例えば、慢性骨髄性白血病と関連する)、WT1(例えば、種々の白血病と関連する)、炭酸脱水素酵素(例えば、腎がんに関連する)、アルドラーゼA(例えば、肺がんに関連する)、PRAME(例えば、メラノーマと関連する)、HER-2/neu(例えば、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、及び卵巣がんに関連する)、アルファ-フェトプロテイン(例えば、肝細胞腫と関連する)、KSA(例えば、結腸直腸がんに関連する)、ガストリン(例えば、膵がん及び胃がんに関連する)、テロメラゼ触媒タンパク質、MUC-1(例えば、乳がん及び卵巣がんに関連する)、G-250(例えば、腎細胞癌と関連する)、p53(例えば、乳がん、結腸がんに関連する)、並びに癌胎児抗原(例えば、乳がん、肺がん、及び胃腸管のがん、例えば、結腸直腸がんに関連する)、  
 (d)共通抗原、例えば、メラノーマ-メラノサイト分化抗原、例えば、MART-1/Melan A、gp100、MClR、メラノサイト刺激ホルモン受容体、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質1/TRP1、及びチロシナーゼ関連タンパク質2/TRP2(例えば、メラノーマと関連する)、

10

20

30

40

50

(e)例えば、前立腺がんに関連する前立腺関連抗原、例えば、PAP、PSA、PSMA、PSH-PI、PSM-PI、PSM-P2、並びに/又は

(f)免疫グロブリンイディオタイプ(例えば、骨髄腫及びB細胞リンパ腫に関連する)。

【0505】

治療生体分子は、真核生物タンパク質又はペプチドであり得る。一実施形態では、真核生物タンパク質又はペプチドは、哺乳動物タンパク質又はペプチドである。哺乳動物タンパク質又はペプチドは、酵素、酵素阻害物質、ホルモン、免疫系タンパク質、受容体、結合タンパク質、転写因子、翻訳因子、腫瘍増殖抑制タンパク質、構造タンパク質、及び血液タンパク質からなる群から選択され得る。

【0506】

酵素は、キモシン、胃リパーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、コレステロール生合成又は分解性ステロイド産生酵素、キナーゼ、ホスホジエステラーゼ、メチラーゼ、デメチラーゼ、デヒドロゲナーゼ、セルラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼ、アロマトラーゼ、シトクロム、アデニル酸又はグアニル酸シクラーゼ、及びノイラミニダーゼからなる群から選択され得る。

【0507】

酵素阻害物質は、メタロプロテイナーゼ組織阻害物質(TIMP)であり得る。ホルモンは、成長ホルモンであり得る。

【0508】

免疫系タンパク質は、サイトカイン、ケモカイン、リンホカイン、エリスロポエチン、インテグリン、アドレシン、セレクチン、ホーミング受容体、T細胞受容体、及び免疫グロブリンからなる群から選択され得る。

【0509】

サイトカインは、インターロイキン、例えば、IL-2、IL-4、及び/若しくはIL-6、コロニー刺激因子(CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)又は腫瘍壊死因子(TNF)であり得る。

【0510】

ケモカインは、マクロファージ炎症性タンパク質2及び/又はプラスミノゲン活性化因子であり得る。

【0511】

リンホカインは、インターフェロンであり得る。

【0512】

免疫グロブリンは、天然、修飾若しくはキメラ免疫グロブリン又はこの断片であり得る。好ましくは、免疫グロブリンは、二重活性を有するキメラ免疫グロブリン、例えば、抗体酵素又は抗体毒素のキメラである。

【0513】

ホルモンは、インスリン、甲状腺ホルモン、カテコールアミン、ゴナドトロピン、栄養ホルモン、プロラクチン、オキシトシン、ドーパミン、ウシソマトトロピン、レプチン; 成長ホルモン(例えば、ヒト成長ホルモン)、増殖因子(例えば、上皮増殖因子、神経成長因子、インスリン様増殖因子等)からなる群から選択され得る。

【0514】

受容体は、ステロイドホルモン受容体又はペプチド受容体であり得る。好ましくは、受容体は、増殖因子受容体である。

【0515】

結合タンパク質は、増殖因子結合タンパク質であり得る。

【0516】

腫瘍増殖抑制タンパク質は、血管新生を阻害するタンパク質であり得る。

【0517】

構造タンパク質は、コラーゲン、フィブロイン、フィブリノゲン、エラスチン、チューブリン、アクチン、及びミオシンからなる群から選択され得る。

10

20

30

40

50

## 【0518】

血液タンパク質は、トロンビン、血清アルブミン、第VII因子、第VIII因子、インスリン、第IX因子、第X因子、組織プラスミノゲン活性化因子、プロテインC、フォンヴィルブランド因子、アンチトロンビンIII、グルコセレブロシダーゼ、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)又は修飾第VIII因子、及び抗凝固物質からなる群から選択され得る。

## 【0519】

好ましい実施形態では、治療生体分子は、リンパ系恒常性を調節することが可能なサイトカイン、好ましくは、T細胞の発生、プライミング、増殖、分化、及び/又は生存に関与し、好ましくは、これらを誘導又は増強するサイトカインである。したがって、好ましくは、サイトカインは、インターロイキンである。最も好ましくは、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15又はIL-21である。特に好ましくは、実施例に記載のIL-7である。

10

## 【0520】

治療生体分子は、幹細胞特性を有する細胞への体細胞のリプログラミングを増強することが可能なタンパク質であり得る。幹細胞特性を有する細胞への体細胞のリプログラミングを増強することが可能なタンパク質は、OCT4、SOX2、NANOG、LIN28、p53、ART-4、BAGE、ss-カテニン/m、Bcr-abL CAMEL、CAP-1、CASP-8、CDC27/m、CD 4/m、CEA、CLAUDIN-12、c-MYC、CT、Cyp-B、DAM、ELF2M、ETV6-AML1、G250、GAGE、GnT-V、Gapl00、HAGE、HER-2/neu、HPV-E7、HPV-E6、HAST-2、hTERT(又はhTRT)、LAGE、LDLR/FUT、MAGE-A、MAGE-B、MAGE-C、MART-1/Melan-A、MC1R、ミオシン/m、MUC1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、NA88-A、NF1、NY-ESO-1、NY-BR-1、p190 minor BCR-abL、Plac-1、Pml/RARa、PRAME、プロテイナーゼ3、PSA、PSM、RAGE、RU1又はRU2、SAGE、SART-1又はSART-3、SCGB3A2、SCP1、SCP2、SCP3、SSX、SURVIVIN、TEL/AML1、TPI/m、TRP-1、TRP-2、TRP-2/INT2、TPTE、及びWT、好ましくは、WT-1からなる群から選択され得る。

20

## 【0521】

好ましくは、MAGE-Aは、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11又はMAGE-A12からなる群から選択される。

30

## 【0522】

好ましくは、幹細胞特性を有する細胞への体細胞のリプログラミングを増強することが可能なタンパク質は、OCT4、SOX2、LF4；c-MYC；NANOG；LIN28である。

## 【0523】

治療生体分子は、細胞療法の適応症のためのex vivoでの細胞の修飾に利用する生体分子であり得る。したがって、好ましくは、治療生体分子は、免疫グロブリン、T細胞受容体、及びNK受容体からなる群から選択され得る。

## 【0524】

治療生体分子は、内因性宿主遺伝子、例えば、干渉RNA、例えば、低分子RNA、siRNA又はマイクロRNAの発現を調節することが可能なRNA分子であり得る。

40

## 【0525】

少なくとも1つのISPをコードする配列は、本発明のRNA構築物内のいずれかに配置して、治療生体分子をコードする配列(即ち、図1のGOI)が、少なくとも1つのISPをコードする配列の5'又は3'のいずれかに配置可能とし得る。

## 【0526】

同様に、少なくとも1つのIMP及び/又はIIPをコードする配列は、RNA構築物内のいずれかに配置して、治療生体分子をコードする配列(即ち、図1のGOI)が、少なくとも1つのIMP及び/又はIIPをコードする配列の5'又は3'のいずれかに配置可能とし得る。また、少なくとも1つのIMP及び/又はIIPをコードする配列は、ISPをコードする配列の5'又は3'のいずれかに配置され得る。

50

## 【0527】

例えば、一実施形態では、治療生体分子をコードする配列(GOI)は、好ましくは、ISPをコードする配列の5'側に配置される。例えば、図1に示す、saRNAの実施形態2a、3a、4a、並びにmRNAの実施形態6a及び7aを参照されたい。また、図2に示す、saRNAの実施形態8a、9a、9c、並びにmRNAの実施形態10a及び10bを参照されたい。

## 【0528】

しかし、別の実施形態では、治療生体分子をコードする配列は、好ましくは、少なくとも1つのISPをコードする配列の3'側に配置される。例えば、図1に示す、saRNAの実施形態2b、3b、4b、並びにmRNAの実施形態6b及び7bを参照されたい。

## 【0529】

好ましくは、RNA構築物は、少なくとも1つのプロモーターを含み、これは、ゲノム又はサブゲノムのいずれかのプロモーターであり得る。しかし、好ましくは、プロモーターは、図1(実施形態1~4b)及び図2(実施形態8a~9c)に示すように、サブゲノムプロモーターである。したがって、好ましくは、本発明のsaRNA構築物は、プロモーターを含む。当業者は、サブゲノムプロモーターが、少なくとも1つの治療生体分子並びにISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列に動作可能に結合して、治療生体分子、ISP、IIP、及び/又はIMPをコードするヌクレオチド配列の転写を可能とする、プロモーターに関連することを理解するであろう。

## 【0530】

好ましくは、サブゲノムプロモーターは、26Sであり、本明細書において次の配列番号184として提供する。

GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACAT

[配列番号184]

## 【0531】

したがって、好ましくは、プロモーター(好ましくは、サブゲノムプロモーターである)は、実質的に、配列番号184に提示する配列又はこのバリエーション若しくは断片である。

## 【0532】

一実施形態では、このプロモーターは、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列並びに少なくとも1つのISP、IIP及び/又はIMPをコードする配列に動作可能に結合する。

## 【0533】

治療生体分子(即ち、GOI)並びにISP、IIP及び/又はIMPが一本鎖のRNAによりコードされる発明者らの設計によって、タンパク質が、RNAを感知する同一細胞において発現し、更に複製され得ることが確実となるため、有利には、はるかに低用量のRNAの使用が可能となり、したがって、先天性調節成分の発現及び増幅の更なる態様を有する。

## 【0534】

したがって、RNA構築物の一実施形態では、プロモーターは、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列並びにISP、IIP及び/又はIMPをコードする配列の5'側に配置して、プロモーターを両配列に動作可能に結合させることにより両発現を駆動する。

## 【0535】

しかし、別の実施形態では、第1のプロモーターは、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列に動作可能に結合し、第2のプロモーターは、少なくとも1つのISP、IIP及び/又はIMPをコードする配列に動作可能に結合する。これは、二重ゲノム構築物と呼ばれる。好ましくは、第1及び/又は第2のプロモーターは、ゲノム又はサブゲノムプロモーターである。好ましくは、両プロモーターは、サブゲノムプロモーター、例えば、26Sである。

## 【0536】

一部の実施形態では、第1のプロモーターは、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列に動作可能に結合し、第2のプロモーターは、少なくとも1つのISPをコードする配列に動作可能に結合し、第3のプロモーターは、少なくとも1つのIIP及び/又はIMP

10

20

30

40

50

をコードする配列に動作可能に結合する。これは、三重ゲノム構築物と呼ぶ。好ましくは、第1、第2のプロモーター及び/又は第3のプロモーターは、ゲノム又はサブゲノムプロモーターである。好ましくは、プロモーターは、サブゲノムプロモーター、例えば、26Sである。

#### 【0537】

RNA構築物は、少なくとも2、3、4又は5つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードし得る。ISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列が2つ以上存在する実施形態では、単一のプロモーターは、ISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列のすべてに動作可能に結合し得る。或いは、プロモーターは、ISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列のそれぞれに結合して、各タンパク質が別々のプロモーターに動作可能に結合し得る。この実施形態では、別々のプロモーターは、同一のプロモーター配列又は異なるプロモーター配列を含み得る。別の実施形態では、異なるプロモーターは、ISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列のそれぞれに動作可能に結合する。

10

#### 【0538】

少なくとも1つのISPをコードするヌクレオチド配列は、好ましくは、治療生体分子をコードするヌクレオチド配列の3'側に配置される。少なくとも1つのIIPをコードするヌクレオチド配列は、好ましくは、治療生体分子をコードするヌクレオチド配列の3'側に配置される。少なくとも1つのIMPをコードするヌクレオチド配列は、好ましくは、治療生体分子をコードするヌクレオチド配列の3'側に配置される。

#### 【0539】

複数のISP、IIP、及び/又はIMPをコードするヌクレオチド配列順序は、変動してもよく、種々の実施形態は、図2に示す。例えば、ある実施形態では、saRNA構築物は、IMPをコードするヌクレオチド配列を含んでもよく、この配列は、ISPをコードするヌクレオチド配列の5'側に配置される(これは、図2、実施形態9dに示す)。しかし、別の実施形態では、saRNA構築物は、IMPをコードするヌクレオチド配列を含んでもよく、この配列は、ISPをコードするヌクレオチド配列の3'側に配置される(これは、図2、実施形態9eに示す)。即ち、IMP及びISPの順序は逆である。IMPをISP又はIIP等により置換して、IMP、ISP、及びIIPのいかなる順序をも想定し得ることが理解される。

20

#### 【0540】

実施例に記載のように、好ましい一実施形態では、saRNA構築物は、ISPをコードするヌクレオチド配列及びIIPをコードするヌクレオチド配列を含み得る。好ましくは、ISPは、CCL2、CCL3、IL-7、及びGM-CSFからなる群から選択される。好ましくは、IIPは、IRF-1、E3L、及びPR34からなる群から選択される。

30

#### 【0541】

したがって、好ましい一実施形態では、saRNA構築物は、CCL2をコードするヌクレオチド配列及びIRF-1をコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、CCL2をコードするヌクレオチド配列及びE3Lをコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、CCL2をコードするヌクレオチド配列及びPR34をコードするヌクレオチド配列を含み得る。

#### 【0542】

したがって、好ましい一実施形態では、saRNA構築物は、CCL3をコードするヌクレオチド配列及びIRF-1をコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、CCL3をコードするヌクレオチド配列及びE3Lをコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、CCL3をコードするヌクレオチド配列及びPR34をコードするヌクレオチド配列を含み得る。

40

#### 【0543】

したがって、好ましい一実施形態では、saRNA構築物は、IL-7をコードするヌクレオチド配列及びIRF-1をコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、IL-7をコードするヌクレオチド配列及びE3Lをコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、IL-7をコードす

50

るヌクレオチド配列及びPR34をコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【0544】

したがって、好ましい一実施形態では、saRNA構築物は、GM-CSFをコードするヌクレオチド配列及びIRF-1をコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、GM-CSFをコードするヌクレオチド配列及びE3Lをコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の好ましい実施形態では、saRNA構築物は、GM-CSFをコードするヌクレオチド配列及びPR34をコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【0545】

以上の実施形態のそれぞれでは、ISPは、IIPの5'又は3'でコードされる場合があり、IIPは、ISPの5'又は3'でコードされ得る。

【0546】

RNA構築物は、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列と少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列との間に配置されるリンカー配列を更に含み得る。このリンカー配列は、単一のプロモーターによる、ISP、IIP、及び/又はIMPの産生並びに治療分子の産生を可能とするような配列である。一実施形態では、リンカー配列は、翻訳後に分解又は切断され、これにより宿主細胞において、少なくとも1つの治療生体分子と少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPとを分離するように構成される、ペプチドリッカーをコードする。したがって、リンカー配列は、好ましくは、切断可能性ペプチドであり、切断部位、例えば、2Aペプチドを形成し得る(Furler S、Paterna J-C、Weibel M and Bueler H Recombinant AAV vectors containing the foot and mouth disease virus 2A sequence confer efficient bicistronic gene expression in cultured cells and rat substantia nigra neurons Gene Ther . 2001、8巻、864～873頁)。

【0547】

好ましくは、2Aペプチド配列をコードするリンカー配列は、2つのコード配列を結合する。これにより、種々のベクターによる発現によって生じ得る、RNA構築物のサイズ制限を克服することが可能となり、RNA構築物によりコードされるあらゆるペプチドが発現及び翻訳されて、単一プロモーターの制御下で単一タンパク質として生じることが可能となる。したがって、ISP、IIP、及び/又はIMP、2Aペプチド、並びに治療生体分子の配列を含む単一タンパク質の翻訳後、ウイルス2Aペプチド配列のグリシン-プロリン末端結合において切断が生じ、これにより2つのポリペプチドが遊離する。

【0548】

2Aスペーサー配列は、公知の任意のバリエーションであってもよく、Wang Yら、Scientific Reports 2015、5に開示のようにE2A、F2A、P2A、及びT2Aと呼ばれる配列を含む。即ち、適する2Aペプチドとしては、ブタテッショウウイルス-1 2A(P2A)-ATNFSLLKQAGDVEENPGP(配列番号136)、トセア・アシグナ(thosea asigna)ウイルス2A(T2A) - QCTNYALLKLAGDVESNP GP(配列番号137)、ウマ鼻炎Aウイルス2A(E2A)、及び口蹄疫ウイルス2A(F2A) VKQTLNFDLLKLAGDVESNP GP(配列番号138)が挙げられる。好ましくは、2Aペプチドは、トセア・アシグナウイルス2A(T2A)である。

【0549】

別の実施形態では、切断可能性ペプチドは、自己切断ペプチドである。ある実施形態では、リンカーは、ウイルス2Aペプチドスペーサーを含み、フューリン切断部位を更に含む。好ましくは、自己切断ペプチドは、フューリン/2Aペプチドである。上流のフューリン切断部位の挿入により、さもないと上流のタンパク質に結合したままとなる2A残基の除去が可能となる。

【0550】

フューリン配列は、2A配列の3'又は5'側に配置され得る。しかし、好ましくは、フューリン配列は、2A配列の5'側に配置され、好ましくは、GSGスペーサーがフューリンと2A配列との間に配置される。

【0551】

当業者は、フューリンが、分泌経路(主にゴルジネットワーク及びトランスゴルジネットワーク)に位置する、偏在性のカルシウム依存性プロタンパク質転換酵素であることを理解しており、これは、前駆体タンパク質を特異的認識配列-正準には、R-X-R/K/X-R(配列番号139)において切断し、プロタンパク質を最終のRの後で切断する。したがって、一実施形態では、フューリン配列は、R-X-R/K/X-Rである。しかし、好ましくは、フューリン配列は、最適化配列RRRRRR(配列番号140)であるGSG配列である。好ましくは、GSGスペーサーは、フューリン配列の3'及び2A配列の5'側に配置される。

【0552】

したがって、好ましくは、スペーサー配列は、NCBI参照配列: GenBank: AAC97195.1により提供されるフューリン/T2Aであり、本明細書において次の配列番号141として提供する。RRRRRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

10

[配列番号141]

【0553】

したがって、好ましくは、スペーサー配列は、配列番号141に実質的に提示するアミノ酸配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。図1は、実施形態2a、2b及び6a、6bを示す。ここで、GOI及びIMPは、フューリン-T2a切断部位をコードするヌクレオチド配列により結合する。一実施形態では、図1の2a又は6aのいずれかに示すように、F-T2a切断部位は、5' GOIと3' ISPとを分離する。一実施形態では、図1の2b又は6bのいずれかに示すように、F-T2a切断部位は、3' GOIと5' ISPとを分離する。同様の配置は、図2に示す。

20

【0554】

RNA構築物又はレプリコンがISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列を2つ以上含む実施形態では、構築物は、ISP、IIP、及び/若しくはIMPをコードする各配列間又は一部のIMP間のみに配置されるリンカー配列を含み得る。

【0555】

一実施形態では、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列並びに少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列は、いずれの配列(即ち、図1及び図2の実施形態に示すGOI又はISP、IIP及び/若しくはIMP)を分離するとしても、終止コドンの後、下流配列の翻訳を開始することが可能な内部リボソーム進入部位(IRES)配列により分離し得る。したがって、好ましくは、IRES配列は、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列と少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列との間に配置される。少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列を複数使用する場合、リンカー配列は、公知の切断配列及び/又はIRES配列の組合せを含み得る。一実施形態では、図1の3a又は7aのいずれかに示すように、IRES部位は、5' GOIと3' ISPとを分離する。一実施形態では、図1の3b又は7bのいずれかに示すように、IRES部位は、3' GOIと5' ISPとを分離する。同様の配置は、図2に示す。

30

【0556】

ある実施形態では、IRESは、ピコルナウイルスIRESである。他の典型的IRES配列としては、脳心筋炎ウイルス(EMCV)又は血管内皮増殖因子、及び1型コラーゲン誘導タンパク質(VCIP)のようなIRES配列が挙げられ、当業者に公知である。

40

【0557】

他の実施形態では、IRESは、ライノウイルスIRES、A型肝炎ウイルスIRES、C型肝炎ウイルスIRES、ポリオウイルスIRES、エンテロウイルスIRES、カルジオウイルスIRES、アフトウイルスIRES、フラビウイルスIRES、ペスチウイルスIRES、クリパウイルス(cripavirus)IRES、ムギクビレアブラムシ(rhopalosiphum padi)ウイルスIRES、又は適する任意のIRESから選択され得る。特には、IRESは、実験的に検証されたIRES構造のデータベースを提供する「IRESite」(<http://www.iresite.org/>)により記載の、又は「New Messenger RNA Research Communications」(ISBN: 1-60021-488-6)に開示の任意のIRESであり得る。

【0558】

50

好ましい実施形態では、IRESは、口蹄疫ウイルス(FMDV)IRESであり、次の配列番号142に提示する配列又はこの断片若しくはバリエントであり得る。

【0559】

【化151】

```
AGCAGGTTTCCCAACTGACACAAAACGTGCAACTTGAACTCCGCCTGGTCTTTCCAGGTCTAGAGGGGTAACTTT
TGTACTGCGTTTGGCTCCACGCTCGATCCACTGGCGAGTGTTAGTAACAGCACTGTTGCTTCGTAGCGGAGCATGACG
GCCGTGGGAACCTCCTCCTTGGTAACAAGGACCCACGGGGCCAAAAGCCACGCCCACACGGGCCCGTCATGTGTGCAAC
CCCAGCACGGCGACTTTACTGCGAAACCCACTTTAAAGTGACATTGAACTGGTACCCACACACTGGTGACAGGCTAA
GGATGCCCTTCAGGTACCCCGAGGTAAACACGCGACACTCGGGATCTGAGAAGGGGACTGGGGCTTCTATAAAAGCGCT
CGGTTTAAAAAGCTTCTATGCCTGAATAGGTGACCGGAGGTGCGCACCTTCTTTGCAATTACTGACCAC
```

[SEQ ID NO: 142]

10

【0560】

別の好ましい実施形態では、IRESは、脳心筋炎ウイルス(EMCV)IRESである。EMCV IRESは、次の配列番号143に提示する配列又はこの断片若しくはバリエントであり得る。

【0561】

【化152】

```
CGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTCCACCATATTGCCGTCTTT
TGGCAATGTGAGGGCCCGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGG
AATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAGTCTGTAGCGAC
CCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGC
AAAGCGGCACAAACCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAGTCAAATGGCTCCCTCAAGCGTATT
CAACAGGGGGCTGAAGGATGCCAGAGGTACCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTTC
ATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAACGTCTAGGCCCCCGAACACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATGA
TAATA
```

[SEQ ID NO: 143]

20

【0562】

したがって、好ましくは、IRESは、配列番号142又は143に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこの断片若しくはバリエントを含む。

【0563】

或いは、IRES又は2Aリンカーの代わりに、リンカー配列は、可動性リンカーをコードする配列を含んでもよく、これは、治療生体分子とISP、IIP、及び/又はIMPとの両方の単一ポリペプチド鎖としての発現を可能とするが、ここで、治療生体分子並びにISP、IIP、及び/又はIMPは、独立的タンパク質として作用する。したがって、タンパク質は、単独で発現したかのように同様に作用を発揮する。

【0564】

可動性リンカー配列は、国際公開第2013/061076号(Oxford Biomedica社)により開示されている配列であり得る。可動性リンカー配列は、本明細書において次の配列番号144又はこの断片若しくはバリエントと呼び得る。

GGAGGTTGGCGGGTCCGGGGGCGGGGGTAGCGGTGGCGGGGGCTCC

[配列番号144]

【0565】

したがって、好ましくは、可動性リンカー配列は、配列番号144に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこの断片若しくはバリエントを含む。

【0566】

好ましい一実施形態では、可動性リンカー配列は、以下に提示する、本明細書において配列番号145と呼ぶアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はこの断片若しくはバリエントを含む。

GGGGSGGGGSGGGGS

[配列番号145]

【0567】

30

40

50

したがって、好ましくは、可動性リンカー配列は、配列番号145に実質的に提示するアミノ酸配列又はこの断片若しくはバリエーションをコードする。

【0568】

また別の実施形態では、少なくとも1つの治療生体分子及び少なくとも1つの先天性阻害タンパク質をコードする配列は、終止コドンの後、下流配列の転写を開始することが可能な第2のサブゲノムプロモーター配列により分離し得る。この実施形態の例は、図1の実施形態4a及び実施形態4bに例示する。

【0569】

RNA構築物は(好ましくは、saRNA構築物である場合)、少なくとも1つの治療生体分子並びに少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列の5'又は3'側に配置される、少なくとも1つの非構造タンパク質(NSP)をコードし得る。好ましくは、少なくとも1つのNSPをコードする配列は、治療生体分子並びに少なくとも1つのISP、IIP、及び/又はIMPをコードする配列の5'側に配置される。したがって、好ましくは、少なくとも1つのNSPをコードする配列は、RNA構築物の5'末端に配置される。

【0570】

RNA構築物によりコードされる、少なくとも1つの非構造タンパク質は、RNAポリメラーゼNSP4であり得る。1つ又は複数のNSPは、好ましくは、レプリカーゼをコードする。好ましくは、構築物は、NSP1、NSP2、NSP3、及びNSP4をコードする。当業者は、nsP1が、ウイルスキャッピング酵素であって、複製複合体(RC)の膜アンカーであり、一方、NSP2が、RNAヘリカーゼであって、NSポリタンパク質のプロセッシングを司るプロテアーゼであることを理解するであろう。NSP3は、いくつかの宿主タンパク質と相互作用して、タンパク質のポリADPリボシル化及びモノADPリボシル化を調節することができ、NSP4は、中心的なウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼである。

【0571】

一実施形態では、NSP1は、本明細書において次の配列番号146として提供する。

【0572】

【化153】

```
MEKVHVDIEEDSPFLRALQRSFPQFEVEAKQVTDNDHANARAFSHLASKLIETEVDPSTILDIGSAPARMYSKHKY
HCICPMRCAEDPDRLYKYATKLKKNCKEITDKELDKMKELAAVMSDPDLETETMCLHDDDESCRYEGQVAVYQDVYAV
DGPTSLYHQANKGVRVAYWIGFDTTPFMFKNLGAYPSYSTNWADETVLTARNIGLCSSDVMERSRRGMSILRKKYLK
PSNNVLFVSGSTIYHEKRDLLRSWHLPSVFHLRGKQNYTCRCETIVSCDGYVVKRIAISPGLYGKPSGYAATMHREGF
LCCKVTDTLNGERVSPVCTYVPATLCDQMTGILATDVSADDAQKLLVGLNQRIVVNGRTQRNTNTMKNYLLPVVAQA
FARWAKEYKEDQEDERPLGLRDRQLVMGCCWAFRRHKITSYKRPDTQTIIKVNDSDFHSFVLPRIGSNTLEIGLRTRI
RKMLEEHPSPPLITAEADVQEAACAADEAKEVREAEELRAALPPLAADVEEPTLEADVLDLMLQEAGA
```

[SEQ ID No: 146]

【0573】

したがって、NSP1は、好ましくは、配列番号146に実質的に提示するアミノ酸配列又は生物学的に活性なこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0574】

一実施形態では、NSP1は、次の配列番号147に定義するヌクレオチド配列によりコードされる。

【0575】

30

40

【化 1 5 4】

ATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAG  
GTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGTCTAATGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAA  
ACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAAGTGCGCCGCCCGCAGAAATGTATTCTAAGCACAAAGTAT  
CATTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGT  
AAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTGGCCGCCGTGATGAGCGACCTGACCTGGAACT  
GAGACTATGTGCCTCCACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTT  
GACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCT  
TTTATGTTTAAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGT  
AACATAGGCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAA  
CCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTG  
CCGCTCTGATTTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTC  
GTTAAAAGAATAGTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTACGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGGGATTG  
TTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTG  
TGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTGGGCTCAACCAG  
CGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCGTAGTGGCCAGGCA  
TTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTC  
ATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCAA  
GTGAACAGCGATTTCCTACTATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGGAGATCGGGCTGAGAACAAAGATC  
AGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGGCC  
GATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCC  
ACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCC

[SEQ ID No: 147]

【0 5 7 6】

したがって、NSP1は、好ましくは、配列番号147に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

【0 5 7 7】

したがって、このため、好ましくは、RNA構築物は、配列番号148に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

【0 5 7 8】

【化 1 5 5】

AUGGAGAAAGUUCACGUUGACAUCGAGGAAGACAGCCCAUUCUCAGAGCUUUGCAGCGGAGCUUCCCGCAGUUUGAG  
GUAGAAGCCAAGCAGGUCACUGAUAAUGACCAUGCUAAUGCCAGAGCGUUUUCGCAUCUGGCUUCAAACUGAUCGAA  
ACGGAGGUGACCCAUCGACACGAUCCUUGACAUGGAAGUGCGCCGCCCGCAGAAUGUAUUCUAAGCACAAAGU  
CAUUGUAUCUGUCCGAUGAGAUUGUGCGGAAGAUCCGGACAGAUUGUAUAAGUAUGCAACUAAGCUGAAGAAAAACUGU  
AAGGAAAUAACUGAUAAAGAAUUGGACAAGAAAAUGAAGGAGCUGGCCGCCGUCAGUAGCGACCCUGACCUGGAAACU  
GAGACUAUGUGCCUCCACGACGACGAGUCGUGUCGUACGAAGGGCAAGUCGCUUUUACCAGGAUGUAUACGCGGU  
GACGGACCGACAAGUCUCUAUCACCAAGCCAUAAGGGAGUUAAGAGUCGCCUACUGGAUAGGCUUUGACACCACCCCU  
UUUAUGUUUAAGAACUUGGUGGAGCAUAUCCAUAUACUCUACCAACUUGGCCGACGAAACCGUGUUAACGGCUCGU  
AACAUAGGCCUAUGCAGCUCUGACGUUAUGGAGCGGUCACGUAGAGGGAUGUCCAUUCUUAAGAAAGAAUUAUUGAAA  
CCAUCCAACAAGUUCUAUUCUCUGUUGGCUCGACCAUCUACCACGAGAAGAGGGACUUAUGAGGAGCUGGCACCUG  
CCGUCUGUAUUUACUUAUGGCAAGCAAAAUACACAUUGCGGUGUGAGACUAUAGUUAAGUUGGACGGGUACGUC  
GUUAAAAGAAUAGCUAUCAGUCCAGGCCUGUAUGGGAAGCCUUCAGGCUAUGCUGCUACGAUGCACCGCGAGGGAUUC  
UUGUGCUGCAAAGUGACAGACACAUUGAACGGGGAGAGGGUCUCUUUCCCGUGUGCAGUAUGUGCCAGCUACAUUG  
UGUGACCAAAUGACUGGCAUACUGGCAACAGAUUGCAGUGCGGACGACGCGCAAAAACUGCUGGUUGGGCUCACACAG  
CGUAUAGUCGUCAACGGUCGCACCCAGAGAAACACCAUAACCAUGAAAAAUUACCUUUUGCCCGUAGUGGCCAGGCA  
UUUGCUAGGUGGGCAAAGGAUAUAAGGAAGAUCAAGAAGAUAAAGGCCACUAGGACUACGAGAUAGACAGUUAGUC  
AUGGGGUGUUGUUGGGCUUUUAGAAGGCACAAGAUAAACUUAUUAUAAGCGCCCGGAUACCAACCAUCAA  
GUGAACAGCGAUUUCACUUAUCGUGCUGCCCAGGAUAGGCAGUAACACAUUGGAGAUCCGGGUGAGAACAAAGAU  
AGGAAAUGUUAGAGGAGCAAGGAGCGUCACCUCAUUAACCGCCGAGGACGUACAAGAAGCUAAGUGCCGAGCC  
GAUGAGGCUAAGGAGGUGCGUAAGCCGAGGAGUUGCGCGCAGCUCUACCACCUUUGGACGUGAUGUUGAGGAGGCC  
ACUCUGGAAGCCGAUGUCGACUUGAUGUACAAGAGGCGUGGGCC

[SEQ ID No: 148]

【0 5 7 9】

一実施形態では、NSP2は、本明細書において次の配列番号149として提供する。

【0 5 8 0】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

## 【化 1 5 8】

GGCUCAGUGGAGACACCUCGUGGCUUGAUAAAGGUUACCAGCUACGAUGGCGAGGACAAGAUCGGCUCUUAACGUCUGG  
CUUUCUCCGCAGGCUGUACUCAAAGAGUGAAAAUUUUAUCUUGCAUCCACCCUCUCGUGAAACAAGUCAUAGUGAUACA  
CACUCUGGCCGAAAAGGGCGUUAUGCCGUGGAACCAUACCAUGGUAAAGUAGUGGUGCCAGAGGGACAUGCAAUACCC  
GUCCAGGACUUUCAAAGCUCUGAGUGAAAGUGCCACCAUUGUGUACAACGACGUGAGUUCGUAAAACAGGUACCGUCAC  
CAUAUUGCCACACAUGGAGGAGCGCUGAACACUGAUGAAGAAUUAUACAAAACUGUCAAGCCCAGCGAGCACGACGGC  
GAAUACCGUACGACAUCGACAGGAAACAGUGCGUCAAGAAAGAACUAGUCACUGGGCUAGGGCUCACAGGCAGCUG  
GUGGAUCCUCCCUUCCAUGAAUUGCCUACGAGAGUCUGAGAACACGACCAGCCGCUCCUUAACCAAGUACCAACCAUA  
GGGGUGUAUGGCGUGCCAGGAUCAGGCAAGUCUGGCAUCAUUAAGGCGCAGUCACCAAAAAAGAUCAUGUGGUGAGC  
GCCAAGAAAGAAACUGUGCAGAAAUUAUAGGGAGCUGCAAGAAAUAGAAAGGGCUGGACGUCUAGCCAGAACUGUG  
GACUCAGUGCUCUUGAAUGGAUGCAAACACCCCGUAGAGACCCUGUAUUAUUGACGAAGCUUUUGCUGUCAUGCAGGU  
ACUCUCAGAGCGCUCUAGCCAUUAAGACCUAAAAAGGCAGUGCUCUGCGGGGAUCCCAAACAGUGCGGUUUUUUU  
AACAUAGAUGUGCCUGAAAGUGCAUUUUAAACACGAGAUUUGCACACAAGUCUCCACAAAAGCAUCUCUGCCGUGUGC  
ACUAAAUCUGUGACUUCGGUCGUCUCAAACCUUGUUUACGACAAAAAAUAGAGAACGACGAUCCGAAAGAGACUAAG  
AUUGUGAUUGACACUACCGGCAGUACCAAACCUAAGCAGGACGAUCUCAUUCACUUGUUUCAGAGGGUGGGUGAAG  
CAGUUGCAAAUAGAUUACAAGGCAACGAAAUAAUGACGGCAGCUGCCUCUCAAGGGCUGACCCGUAAAGGUGUGUAU  
GCCGUUCGGUACAAGGUGAAUAGAAAUCCUCUGUACGCACCCACCUCAGAACAUUGUAACGUCCUACUGACCCGCACG  
GAGGACCGCAUCGUGUGGAAACACUAGCCGGCGACCCAUGGAUAAAAACACUGACUGCCAAGUACCCUGGGAAUUUC  
ACUGCCACGAUAGAGGAGUGGCAAGCAGAGCAUGAUGCCAUCUAGAGGCACAUCUUGGAGAGACCGGACCCUACCGAC  
GUCUCCAGAAUAAAGGCAACGUGUGUUGGGCCAAGGCUUAGUGCCGGUGCUGAAGACCGCUGGCAUAGACAUGACC  
ACUGAACAAUGGAACACUGUGGAUUAUUUGAAACGGACAAAGCUCACUCAGCAGAGAUAGUAUUGAACCAACUAUGC  
GUGAGGUUCUUGGACUCGAUCUGGACUCCGGUCUAUUUUCUGCACCCACUGUUCGUAUACCAUUGAGGAUAAUAC  
UGGGAUAAUCUCCCGUCGCUAACAUAGUACGGGCGAUAUAAAGAAGUGGUCGUCAGCUCUCUGCAGGUACCCACAA  
CUGCCUCGGGCGAGUUGCCACUGGAAGAGUCUAUGACAUGAACACUGGUACACUGCGCAUUAUGAUCCCGCGCAUAAAC  
CUAGUACCGUAAAACAGAAGACUGCCUACUGCUUAGUCCUCCACCAUAAUGAACACCCACAGAGUGACUUUUCUUA  
UUCGUCAGCAAAUUGAAGGGCAGAACUGUCCUGGUGGUGCGGGAAAAGUUGUCCGUCCAGGCAAAUGGUUGACUGG  
UUGUCAGACCGGCCUGAGGCUACCUUCAGAGCUCGGCUGGAUUUAGGCAUCCAGGUGAUGUGCCCAAAUAGACAUA  
AUUUUUGUAAUGUGAGGACCCCAUUAUAAUACCAUCACUACAGCAGUGUGAAGACCAUGCCAUUAAGCUUAGCAUG  
UUGACCAAGAAAGCUUGUCUGCAUCUGAAUCCCGCGGAACCUUGUCAGCAUAGGUUAUGGUUACGCGUGACAGGGCC  
AGCGAAAGCAUCAUUGGUGCUAUGCGCGGCAGUUAAGUUUCCCGGUAUGCAAACCGAAUCCUCACUUGAAGAG  
ACGGAAGUUCUGUUUGUAUUAUUGGUUACGAUCGAAGGCCGUAACGCACAAUUCUUAAGCUUUAUCAACCUUG  
ACCAACAUAUUAACAGGUUCCAGACUCCACGAAGCGGAUGU

[SEQ ID No: 151]

## 【0 5 8 7】

したがって、このため、好ましくは、RNA構築物は、配列番号151に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 5 8 8】

一実施形態では、nsP3は、本明細書において次の配列番号152として提供する。

## 【0 5 8 9】

## 【化 1 5 9】

APSYHVVRGDIATATEGVIINAANSKGQPGGGVCGALYKKFPESFDLQPIEVGKARLVKGAAKHIIHAVGPNFNKVSE  
VEGDKQLAEAYESI AKIVNDNNYKSVAIPLSTGIFSGNKDRITQSLNHLTLALDITDADVAIYCRDKKWEMLKEAV  
ARREAVEEII CSDSSVTEPDAELVRVHPKSSLAGRKGYSTSGKTFSYLEGTKFHQAADIAEINAMWPVATEANEQ  
VCMYILGESMSSIRSKCPVEESEASTPPSTLPCLCIHAMTPERVQRLKASRPEQITVCSSFPLPKYRITGVQKIQCSC  
PILFSPKVPAYIHPKYLVEFTPVDTEPEPSAENQSTEGTPEQPPLITEDETRTRTPEPIIIIEEEEDSISLLSDGPT  
HQVLQVEADIHGPPSVSSSSWSIPHASDFDVSLSILDTLEGASVTSGATSAETNSYFAKSMEFLARPVPAPRTVFRN  
PPHPAPRTRTPSLAPSRACSRSLVSTPPGVNRVITREELEALTPSRTPSRSVSRSLVSNPPGVNRVITREEFEAFV  
AQQQRFDA

[SEQ ID No: 152]

## 【0 5 9 0】

したがって、好ましくは、NSP3は、配列番号152に実質的に提示するアミノ酸配列又は生物学的活性なこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 5 9 1】

一実施形態では、NSP3は、次の配列番号153に定義するヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 5 9 2】

10

20

30

40

50

## 【化 1 6 0】

GCACCTCATATCATGTGGTGGCAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAA  
GGACAACTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTA  
GGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAG  
GTTGAAGGTGACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTA  
GCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTCCGGAACAAAGATCGACTAACCCTCATTTGAACCATTTGCTGACA  
GCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTG  
GCTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGAGG  
GTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGGAAGGG  
ACCAAGTTTCACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAG  
GTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGGAAGAGTCGGAAGCCTCCACA  
CCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCA  
GAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCAG  
CCTATATTGTTCTACCGAAAGTGCCTGCGTATATTTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGGAAACACCACCGGTAGACGAG  
ACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCACCCTTATAACCGAGGATGAGACC  
AGGACTAGAACGCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTGAGATGGCCCGACC  
CACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTATCTAGCTCATCTGCTCCATTCTCATGCA  
TCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACCTTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTCAGCC  
GAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGGACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTGAGGAAC  
CCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCC  
ACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTG  
GTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCAACCCGCCAGGCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTA  
GCACAACAACAATGACGGTTTGATGCGGGTGCA

[SEQ ID No: 153]

## 【0 5 9 3】

したがって、好ましくは、NSP3は、配列番号153に実質的に提示するヌクレオチド配  
列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 5 9 4】

したがって、RNA構築物は、次の配列番号154を含み得る。

## 【0 5 9 5】

## 【化 1 6 1】

GCACCCUCAUAUGUGGUGCGAGGGGAUAUUGCCACGGCCACCGAAGGAGUGAUUUAUAAUGCUGCUAACAGCAAA  
GGACAAACUGGCGGAGGGGUGUGCGGAGCGCUGUAUAAGAAAUUCCCGGAAAGCUUGCAUUUACAGCCGUAUCGAAGUA  
GGAAAAGCGCGACUGGUCAAAGGUGCAGCUAAACAUUAUUAUGCCGUAGGACCAAAACUUAACAAAGUUUCGGAG  
GUUGAAGGUGACAAACAGUUGGCGAGGCUUAUGAGUCCAUUCGUAAGAUUGUCAACGAUAACAAUUAACAGUCAGUA  
GCGAUUCCACUGUUGUCCACCGGCAUCUUUCCGGAACAAAGAUAGCAGUAACCCAAUUAUGAACCAUUGCUGACA  
GCUUUAAGACACCACUGAUGCAGAUAGCCAUUAUCUGCAGGGACAAGAAAUUGGAAUAGACUCUAAGGAAGCAGUG  
GCUAGGAGAGAAGCAGUGGAGGAGAUUAUGCAUAUCCGACGACUCUUCAGUGACAGAACCUGAUGCAGAGCUGGUGAGG  
GUGCAUCCGAAGAGUUCUUUGGUGGAAGGAAGGGCUACAGCACAAGCGAUUGGCAAAACUUUCUAUAUUUGGAAGGG  
ACCAAGUUUACAGGCGGCCAAGGAUAUAGCAGAAAUUAUGCCAUGUGGCCGUGCAACGGAGGCCAUGAGCAG  
GUAUGCAUGUAUUAUCCUGGAGAAAGCAUGAGCAGUAUUAUGGUGCAAAUUGCCCGUGCAAGAGUGCGGAAGCCUCCACA  
CCACCUAGCAGCUGCCUUGCUGUGCAUCCAUUGCAUGACUCCAGAAAGAGUACAGCGCCUAAAAGCCUACGUCUCCA  
GAACAAAUUAUGUGUGCUAUCCUUUCCAUUGCCGAAGUAUAGAAUACUGGUGUGCAGAAGAUCCAUGCUCCAG  
CCUAUAUUGUUCUACCGAAAGUGCCUGCGUAUAUUAUCCAAAGGAAGUAUCUGUGGAAACACCACCGGUAGACGAG  
ACUCCGGAGCCAUCCGAGAGAACCAUCCACAGAGGGGACACCUGAACAACCACCACUUAUAACCGAGGAUGAGACC  
AGGACUAGAAGCCUGAGCCGAUUAUCCAGAGAGGAAGAAGGAUAGCAUAAGUUUGCUGUCAGAUUGCCCCGACC  
CACCAGGUGCUGCAAGUCGAGGCAGACAUUACGGGCCGCCUCUGUAUCUAGCUCUCCUGGUCCAUUCCUUAUGCA  
UCCGACUUUGAUGUGGACAGUUUAUCCAUACUUGACACCCUGGAGGGAGCUAGCGUGACCAGCGGGCAACGUCAGCC  
GAGACUAACUCUUAUCUGCAAGAGUAUGGAGUUUCUGGCGGACCGGUGCCUGCGCCUCAAACAGUAUUCAGGAAC  
CCUCCACAUCCCGUCCGCGCACAAGAACACCGUCACUUGCACCAGCAGGGCCUGCUCGAGAACCAGCCUAGUUUCC  
ACCCCGCCAGGCGGAUAGGGUGAUCACUAGAGAGGAGCUCGAGGCGCUUACCCGUCACGCACUCCUAGCAGGUCG  
GUCUCGAGAACCAGCCUGGUCUCCAAACCCGCCAGGCGUAAAUAGGGUGAUUACAAGAGAGGAGUUUGAGGCGUUCGUA  
GCACAACAACAUGACGGUUUGAUGCGGGUGCA

[SEQ ID No: 154]

## 【0 5 9 6】

したがって、このため、好ましくは、RNA構築物は、配列番号154に実質的に提示す  
るRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 5 9 7】

一実施形態では、NSP4は、本明細書において次の配列番号155として提供する。

## 【0 5 9 8】

10

20

30

40

50

## 【化 1 6 2】

YIFSSDTGQGHLLQKQSVRQTVLSEVVLERTELEISYAPRLDQEKEELLRKKLQLNPTPANRSRYQSRKVENMKAITAR  
RILQGLGHYLKAEGKVECYRTLHPVPLYSSSVNRAFSSPKVAVEACNAMLKENFPTVASYCI IPEYDAYLDMVDGASC  
CLDTASFCPAKLRSFPPKHSYLEPTIRSAVPSAIQNTLQNVLAATKRNCNVTQMRELPLVDSAAFNVECFKKYACNN  
EYWETFENPIRLTEENVVNYITKLKGPKAAALFAKTHNLNMLQDIPMDRFVMDLKRDKVKTPTGKHTTEERPKVQVIQ  
AADPLATAYLCGIHRELVRRLNAVLLPNIHTLFDMSAEDFDAI IAEHFQPGDCVLETDIASFDKSEDDAMALTALMIL  
EDLGVDAELLTLIEAAFGIEISSIHLPTKTFFKFGAMMKSGMFLTLFVNTVINIVIASRVLRLRERLTGSPCAAFIGDDNI  
VKGVKSCLKMADRCATWLNMEVKIIDAVVGEKAPYFCGGFILDSDVTGTACRVADPLKRLFKLGKPLAADDEHDDDRR  
RALHEESTRWNRVGISELCKAVESRYETVGTSSIIVMAMTTLASSVKSFSYLRGAPITLYG

[SEQ ID No: 155]

## 【0 5 9 9】

10

したがって、好ましくは、NSP4は、配列番号155に実質的に提示するアミノ酸配列又は生物学的に活性なこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 6 0 0】

一実施形態では、NSP4は、次の配列番号156に定義するヌクレオチド配列によりコードされる。

## 【0 6 0 1】

## 【化 1 6 3】

TACATCTTTTCCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCACCGGTGCTATCCGAAGTGGTG  
TTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGATTACTACGCAAGAAATTA  
CAGTTAAATCCCAACCTGCTAACAGAGCAGATACCAAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCATAACAGCTAGA  
CGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTGAAGGCAGAAAGGAAAGTGGAGTGCTACCGAACCTGCATCCTGTTCTCT  
TTGTATTCTATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTAAACGCCATGTTGAAAGAG  
AACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGC  
TGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATA  
CGATCGGCAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTC  
ACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGCGCGGCCCTTTAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAAT  
GAATATTGGGAAACGTTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAAATTAATA  
GGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTA  
ATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAG  
GCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAATGCGGTCTGCTT  
CCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTCCAGCCTGGGGAT  
TGTGTTCTGGAACCTGACATCGCGCTCGTTTGATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTG  
GAAGACTTAGGTGTGGACGACAGCTGTTGACGCTGATTGAGCGGCTTTGCGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCC  
ACTAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAC  
ATTGTAATCGCAAGCAGAGTGTGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATC  
GTGAAAGGAGTCAAAATCGGACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGAT  
GCTGTGGTGGGCGAGAAAGCGCCTTATTCTGTGGAGGGTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGT  
GTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGCCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGA  
AGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGG  
TATGAAACCGTAGGAATTCATCATGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTACAGTACCTG  
AGAGGGGCCCCATAACTCTCTACGGC

20

30

[SEQ ID No: 156]

## 【0 6 0 2】

したがって、好ましくは、NSP4は、配列番号156に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片によりコードされる。

## 【0 6 0 3】

40

したがって、RNA構築物は、次の配列番号157を含み得る。

## 【0 6 0 4】

50

## 【化 1 6 4】

UACAUCUUUCCUCCGACACCGGUCAAGGGCAUUUACAACAAAAUACGUAAGGCAACCGGUGCUAUCCGAAGUGGUG  
UUGGAGAGGACCGAAUUGGAGAUUUUCGUAUGCCCCGCGCCUCGACCAAGAAAAAGAAUUAUACGCAAGAAUUA  
CAGUUAAAUCCACACCUGCUAACAGAGCAGAUACCAGUCCAGGAAGGUGGAGAACAUAGAAAGCCAUACAGCUAGA  
CGUAUUCUGCAAGGCCUAGGGCAUUUUAAGGAGAGGAGGAAAGUGGAGUGCUACCGAACCCUGCAUCCUGUCCU  
UUGUAUUCAUUCUAGUGUGAACCGUGCCUUUUAAGCCCCAAGGUCGAGUGGAAGCCUGUAACGCCAUGUUGAAAGAG  
AACUUUCCGACUGUGGCUUCUACUGUAUUUCCAGAGUACGAUGCCUAUUUGGACAUGGUUGACGGAGCUUACUGC  
UGCUUAGACACUGCCAGUUUUUGCCUGCAAAGCUGCGCAGCUUUCCAAAGAAACACUCCUAUUUUGGAACCCACAAUA  
CGAUCGGCAGUGCCUUCAGCGAUCCAGAACACGCUCCAGAACGUCUGGCAGCUGCCACAAAAAGAAUUGCAAUGUC  
ACGCAAAUGAGAGAAUUGCCGUAUUUGGAUUCGGCGGCCUUUAUGUGGAAUGCUUCAAGAAUUAUGCGUGUAUUAU  
GAAUAUUGGGAAACGUUUAAAGAAAACCCCAUCAGGCUUACUGAAGAAACGUGGUAAUUAUACAUUACCAAUUAAAA  
GGACCAAAAGCUGCUGCUCUUUUUGCGAAGACACAUAUUUGAAUUAUGUUGCAGGACAUACCAUUGGACAGGUUUGUA  
AUGGACUUAAAAGAGAGACGUGAAAGUGACUCCAGGAACAAAAACAUAACUGAAGAACGGCCCAAGGUACAGGUGAUCCAG  
GCUGCCGAUCCGCUAGCAACAGCGUAUCUGUGCGGAAUCCACCGAGAGCUGGUUAGGAGAUUAAAUGCGGUCCGCUU  
CCGAACAUUCAACUGUUUGAUUAGUGCGGCUAAGACUUUAGCGCUAUUUAAGCCGAGCACUCCAGCCUGGGGAU  
UGUGUUCUGGAAACUGACUUCGCGUGCUUUUGAUAAAAGUGAGGACGACGCCAUGGCUCUGACCGCGUUAUGAUUCUG  
GAAGACUUAAGGUGGACGACAGCUGUUGACGCUGAUUGAGGCGGCUUUCGGCGAAUUAUACAAUACAUUUGCCC  
ACUAAAACUAAAUUUAAAUUCCGGAGCCAUAGAUAUUGGAAUUGUCCUACACUGUUUGUGAACACAGUCAUUAAC  
AUUGUAAUUCGCAAGCAGAGUGUUGAGAGAACGGCUAACCGGAUACCAUGUGCAGCAUUAUUGGAGAUAGCAUUAUC  
GUGAAAGGAGUCAAAUCCGACAAUUAUUGGCAGACAGGUGCGCCACCUGGUUGAAUUAUGGAAGUCAAGAUUAUAGAU  
GCUGUGGUGGGCGAGAAAGCGCCUUAUUUCUGUGGAGGGUUUAUUUGUGACUCCGUGACCGGCACAGCGUGCCGU  
GUGGCAGACCCCUAAAAAGCGUGUUUAAGCUUGGCAAACCUCUGGCAGCAGACGAUGAACAUAGAUGACAGGAGA  
AGGGCAUUGCAUGAAGAGUCAAACAGCUGGAACCGAGUGGGUAUUCUUCAGAGCUGUGCAAGGCAGUAGAAUCAAGG  
UAUGAAACCGUAGGAACUCCAUAGUUAUGGCCAUGACUACUCUAGCUAGCAGUGUUAUUAUUAUACAGCUACCGU  
AGAGGGGCCCCUAAACUCUCUACGGC

[SEQ ID No: 157]

## 【0 6 0 5】

したがって、このため、好ましくは、RNA構築物は、配列番号157に実質的に提示するRNAヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 6 0 6】

好ましくは、宿主細胞に存在するタンパク質とともに、本発明のRNA構築物によりコードされる非構造タンパク質は、少なくとも1つの治療生体分子及び少なくとも1つのISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列のゲノムの複製及び転写に必要とされる酵素複合体(即ち、レプリカーゼ)を形成する。例えば、1つ又は複数の非構造タンパク質は、構築物が、目的のペプチド又はタンパク質(即ち、治療生体分子)を少なくとも1つ並びにISP、IMP、及び/又はIIPを少なくとも1つコードするヌクレオチド配列を増幅することを可能とするポリメラーゼをコードし得る。

## 【0 6 0 7】

宿主細胞は、真核又は原核宿主細胞であり得る。好ましくは、宿主細胞は、真核宿主細胞である。より好ましくは、宿主細胞は、哺乳動物宿主細胞である。

## 【0 6 0 8】

RNA構築物は、少なくとも1つの非構造タンパク質の5'側に配置されるプロモーターを更に含んでもよく、これによりプロモーターが、少なくとも1つの構造タンパク質をコードする配列に動作可能に結合し、宿主細胞における少なくとも1つの非構造タンパク質の発現を可能とする。

## 【0 6 0 9】

好ましくは、RNA構築物は、5'UTR保存配列エレメントを含み、これは、本明細書において次の配列番号158と呼び得る。

AUGGGCGGCGCAUGAGAGAAGCCAGACCAAUUACCUACCCAAA

[配列番号158]

## 【0 6 1 0】

したがって、好ましくは、UTRは、少なくとも1つの構造タンパク質の5'側に配置され、配列番号158に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこの断片若しくはバリエーションを含む。

## 【0 6 1 1】

好ましくは、RNA構築物は、3'UTR保存配列エレメントを含み、これは、本明細書に

【化 1 6 5】

[SEQ ID No: 159]

10

20

【 0 6 1 6 】

30

【 0 6 1 7 】

40

**【 0 6 1 8 】**

50

## 【0619】

また別の実施形態では、RNA構築物は、好ましくは、5'から3'に、プロモーター、少なくとも1つの非構造タンパク質をコードする配列、サブゲノムプロモーター、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列、リンカー配列、少なくとも1つのISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、並びにポリA尾部を含む。また別の実施形態では、RNA構築物は、好ましくは、5'から3'に、プロモーター、少なくとも1つの非構造タンパク質をコードする配列、サブゲノムプロモーター、少なくとも1つのISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、リンカー配列、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列、並びにポリA尾部を含む。いずれの実施形態でも、リンカーは、F-T2a又はIRESであり得る。

10

## 【0620】

別の実施形態では、RNA構築物は、好ましくは、5'から3'に、プロモーター、少なくとも1つの非構造タンパク質をコードする配列、第1のサブゲノムプロモーター、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列、第2のサブゲノムプロモーター、少なくとも1つのISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、並びにポリA尾部を含む。別の実施形態では、RNA構築物は、好ましくは、5'から3'に、プロモーター、少なくとも1つの非構造タンパク質をコードする配列、第1のサブゲノムプロモーター、少なくとも1つのISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、第2のサブゲノムプロモーター、少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列、並びにポリA尾部を含む。

20

## 【0621】

最も好ましくは、RNA構築物は、5'から3'に、5'キャップ、プロモーター、nsP1、nsP2、NSP3v、NSP4、サブゲノムプロモーター26S、治療生体分子をコードする配列、リンカー配列、ISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、並びにポリA尾部を含む。最も好ましくは、RNA構築物は、5'から3'に、5'キャップ、プロモーター、nsP1、nsP2、nsP3v、nsP4、サブゲノムプロモーター26S、ISP、IMP、及び/又はIIPをコードする配列、リンカー配列、治療生体分子をコードする配列、並びにポリA尾部を含む。

## 【0622】

一実施形態では、saRNAは、好ましくは、5'から3'に、(i)少なくとも1つの治療生体分子をコードする配列の発現を駆動するためのプロモーター(好ましくは、サブゲノムプロモーター)、(ii)リンカー配列(好ましくは、IRESエレメント)、(iii)ISPをコードする配列(好ましくは、CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF)、(iv)リンカー配列(好ましくは、IRESエレメント)、及び(v)IIPをコードする配列(好ましくは、IRF-1、E3L又はPR34)を含む。

30

## 【0623】

したがって、一実施形態では、RNA構築物は、T7プロモーター、5'UTR、NSP1~4、サブゲノムプロモーター、GOI(目的の遺伝子は治療生体分子)、フューリンT2A、ISPはCXCL11(本明細書に言及する第1のISPであるが、本明細書に開示のISP又はリンカーのいずれかを使用し得ることが理解される)、3'UTR、及びポリA尾部を含み得る。したがって、RNA構築物は、配列番号160、GOI、及び配列番号181の配列を単一の構築物に含むか又はこれらからなり得る。配列番号160及び配列番号181は、次のとおりであり、ここで、「GOI」は、治療生体分子をコードする配列の位置を表す。

40

## 【0624】

【化 1 6 6 A】

AUUGGGCGGCGCAUGAGAGAAGCCAGACCAUUAACCUACCCAAAUGGAGAAAGUUCACGUUGACAUUCGAGGAAGACAGCC  
CAUUCUCACAGAGCUUUGCAGCGGAGCUUCCCGCAGUUUGAGGUAGAAGCCAGCAGGUCACUGAUAAUGACCAUGCUAAUG  
CCAGAGCGUUUUCGCAUCUGGCUUCAAACUGAUCGAAACGGAGGUGGACCCAUCCGACACGAUCCUUGACAUUGGAAGUG  
CGCCCGCCCGCAGAAUGUAUUCUAAAGCACAAGUAUAUUGUAUCUGUCCGAUGAGAUUGCGGGAAGAUCCGACAGAUUGU  
AUAAGUAUGCAACUAAGCUGAAGAAAAACUGUAAGGAAUAACUGAUAAAGAAUUGGACAAAGAAUAGAGGAGCUGGCCG  
CCGUCACUAGAGCGACCCUGACCUUGGAAACUGAGACUAUUGGCCUCCACGACGACGAGUCGUGUCGUACGAAGGGCAAGUCG  
CUGUUUACAGGAUGUAUACCGCGUUGACGGACCGACAAGUCUUAUACCAAGCCAAUAAAGGAGUUAAGAGUCGCGCUACU  
GGAUAGGCUUUGACACCCACCCUUUAUGUUUAAGAACUUGGCUUGGAGCAUAUCCAUCAUACUACCAACUGGGCCGACG  
AAACCGUGUUUAAACGGCUCGUAAACAUAGGCCUAUGCAGCUCUGACGUUAUGGAGCGGUCACGUAGAGGGAUGUCCAUUCUUA  
GAAAGAAGUAUUUAGAAACUACCAACAUGUUCUAUUCUCUGUUGGCUUGACCAUACCAACGAGAGAGGAGCUUACUGA  
GGAGCUGGACACCGCCGUCUUAUUCACUUAACGUGGCAAGCAAAUUAACAUUGUCGUGGAGACUUAUAGUUAGUUGCG  
ACGGGUACGUCGUUAAAGAAUAGCUAUCAGUCCAGGCCUGUAUUGGGAAGCCUUCAGGCUAUGCUGCUACGAGCACC  
AGGGAUUCUUGUGCUGCAAAUGGACAGACACAUUAGACGGGGAGAGGUCUCUUAUCCCGUGGACGUAGAGGAGCUA  
CAUUGUGUGACCAAAUGACUGGCAUACUGGCAACAGAUUGCAGUGCGGACGACGCGCAAAACUGCUGGUUGGGCUCACCC  
AGCGUAUAGUCGUCAACGGUCGACCCAGAGAAACACCAUUAACCAUGAAAAUUAACCUUUGCCCGUAGUGGCCAGGCAU  
UUGCUAGUGGGCAAGGAUUAAGGAAGAUCAAGAAGCCAUAGGACUACGAGAUAGACAGUUAUGUUAUGUAGG  
GGUGUUUGGGCUUUUAGAAGGCACAAGAAACAUUAUUUAAGCGCCCGGAUACCCAAACCAUCAUCAAAGUGAACA  
GCGAUUUCCACUACUUGCUGGCGCAGGAUAGGCAGUAACACAUUGGAGAUUGGGCUGAGAACAAAGAUUAGGAAAAUUGU  
UAGAGGAGCACAAGGAGCCGUCACUCUAUACCGCCGAGGACGUACAAGAAGCUAAGUGCGCAGCCGAUGAGGCUAAGG  
AGGUGCGUGAGCCGAGGAGUUGCGCGCAGCUCUACACCUUUGGCGAGCUGAUGUUGAGGAGGCCACUCUGGAGGCCGUAUG  
UCGACUUGAUGUUAACAAGAGCGUGGGCGGCGCAGUGGAGACACCUUGGCGUUGAUAAAGGUUACAGUACAGUAGGCG  
AGGACAAGAUCGGCUCUUAACGUGUCUUCUCCGCGAGGCUUACUAAAGUGAAAAUUAUUCUUGCAUCCACCCUCUGC  
CUGAACCAAGUCUAGUGAUAAACACACUCUGGCCGAAAAGGCGGUUAUGCCGUGGAACCAUACCAUGGUAAGUAGUGGCG  
CAGAGGACAUAGCAUACCCGUGCAGGACUUAUACGUCUGAGUGAAAGUGCCACCAUUGUGUACAACGAACGUGAGUUCG  
UAAACAGGUUACCGACCAUUAUUGCCACACAUUGGAGGAGCGCUGAACACUGAAGAAUUAUACAACUUGCAGGCCA  
CGGAGCAGCAGCGGCAUACCGUACGACAUAGCAGGAAACAGUGCGUACAAGAAAGAACUAGUACACUGGGCUAGGGCUAC  
CAGGCGAGCUGGUGGUAUCCUCCUUAUGAAUUGCGCUACGAGAGUUGAGAACACGACACCGCCGUCUUAUACCAAGUAC  
CAACCAUAGGGGUGUAUUGGCGUGCCAGGAUACGGAAGUCUGGCAUCUUAUAAAGCGCAGUCACCAAAAAAGAUUAUGUGG  
UGAGCGCCAAAGAAAGAAACUGUGCAGAAUUAUAAAGGACGCUAAGAAAUUGAAGGGCUGGACGUCAUUGCCAGAACUG  
UGGACUCAGUGCUCUUGAAUGGAUGCAAAACACCCGUAAGAGACCCUGUAUUAUAGCAAGCUUUGCUUGCUAGCAGGUA  
CUCUCAGAGCGCUCAUAGCCAUUAUAGACCUAAAAAGGCAGUGCUCUGCGGGAUCCCAACAGUGCGGUUUUUUAACA  
UGAUGUGCCUGAAGUGCAUUAUAAACACGAGAUUUGCACAACAAGUCUUAUACCAAAAGCAUCUCUGCCGUGUACUAAU  
CUGUGACUUCGUGCUCUACCCUUGUUUUAACGACAAAAAAUAGAAACGACGAUCCGAAAGAGACUAAAGUUGAUGU  
ACACUACCGGCAGUACCAAAACCUAAGCAGGACGAUCCUACUUGUUAUAGAGGUGGGUGAAGCAGUUGCAAAUAG  
AUUACAAGGCAACGAAUUAUGAGCGGACGUCGCUUUAAGGGCUGACCCGUAAGGUUGUUAUGCCGUUCGUGACAGG  
UGAAUGAAAAUCCUCUGACGACCCACCUCAAGAACUGUGAACGUCUACUGACCCGACGAGGACCGCAUCUGUGGGA  
AAACCAUAGCCGGCGAGCCCAUGGAUAAACACUCAGCUGCCCAAGUACCUUGGGAUUAUACUGCCACGAUAGAGGAGGCG  
AAGCAGAGCAUGAUGCCAUCAUGAGGCACAUUCUGGAGAGACCGGACCCUACCGACGUCUUAUACAGAAUAGGCAACGUGU  
GUUGGGCCAAAGGUUAUGUGCCGUGCUGAAGACCGCUGGCAUAGACAUAGCCACUGAACAAUUGGAACACUGUGAUUAU  
UUGAAACCGGACAAAGCUCACUCAGCAGAGAUUAUUGAACCAACUUAUGCGUGAGGUUUUUGGACUCGACUUGGACUCCG  
GUCUUAUUUUGCAGCCACUUGUCCGUAUUAUAGGAUUAUACUGGGAUUAUCCCGGUCUUAACAUUGUACGAGCGG  
UGAAUAAAGAGUGGUGCCGUCAGCUCUCUGCAGGUACCCACAACUGCCUCUGGGCAGUUGCCACUGGAAGAGUCUUAUGACA  
UGAACACUGGUACACUGCGCAAUUAUGAUCCGCGCAUAAACCUAGUACCUUAACAGAGACUGCCUACUGCUUUAUGUCC  
UCCACCAUAAUGAACACCCACAGAGUGACUUAUUCUUAUCGUCAGCAAAUUGAAGGGCAGAACUGUCCUGGUGGUGCGGG  
AAAAGUUGUCCGUGCCAGGCAAAUUGGUUGACUGGUUGUCAGACCGGCCUGAGGCUACCUUACAGAGCUGCGUGGAUUAG  
GCAUCCAGGUGAUGUGCCCAAUUAUGACAUAUUAUUGUUAUUGAGGACCCCAUUAUAAUACCAUCACUUAUGAGAGU  
GUGAAGACCAUGCCAUUAAGCUUAGCAUGUUGACCAAGAAAGCUUGUCUGCAUCUGAAUCCCGGCGGAACCUUGUGCAGCA  
UAGGUUAUGGUUAUGCUGACAGGCGGACGCAAGCAUUAUUGGUGCUAUGCGCGGCGAUUAAGUUUCCCGGGUAUGCA  
AACCAGAAUCCUCACUUGAAGAGACGGAAGUUCUGUUUGUAUUAUUGGUAAGCAUGCGCAAGGCCGUAACGACAAUUCU  
ACAAGCUUUAUCAACCUUGACCAACAUAUUAACAGGUUCCAGACUCCACGAAGCCGGAUGUGCACCCUCAUAUUAUGUGG  
GCGGAGCGCUGUAUAAAGAAUUCGGAAGGCUUGCAUUAUACAGCCGAUCGAAGUAGGAAAGCGGACUGGCUAAGGUG  
CAGCUAAACAUUAUUAUUGCCGUAAGGACCAACUUAACAAGGUUUCGAGGUGUAAGGUGACAACAGUUGGCGAGAGG  
CUUAUGAGUCCAUUGCUGUAAGAUUGUACAAGUAACAAUUAACAAGUAGUAGCGAUUCCACUGUUGUCCACCGGCAUCUUU  
CCGGGAACAAAGAUCCGACUAAACCAUUAUUAUGAACCAUUAUUGCUGACAGCUUAUAGACACCAUUAUGCAGAUUAUGCAU  
ACUGCAGGACAAAGAAUUGGAAUUGACUCUUAAGGAAGCAGUGGCUAGGAGAGAAGCAGUGGAGGAGAUUAUGCAUUAUCCG  
ACGACUCUUAUGAGACAGAACCUGAUGCAGAGCUGGUGAGGGUGCAUCCGAAGAGUUCUUGGCGUGGAAGGAAGGGCUACA  
GCACAAGCGAUGGCAAAACUUAUUAUUAUUGGAAGGACCAAGUUAUACCAAGGCGGCCAAGGAUUAUGCAGAAUUAUAG  
CCAUGUGGCCCGUUGCAACGGAGGCGAAUUGAGCAGGUUAUGCAUUAUUAUCCUGGAGAAAGCAUGAGCAGUAUUAAGGUCGA  
AUUGCCCGGUCGAAAGUGCGAAGCUCACACACCAUAGCAGCUGCCUUGCUUGGCAUCCAUUGCCAUUAUGCAUCCAGAAA  
AGAUACAGCGCCUAAAGGCCUCACGUCAGAACAAUUAUUAUGUGGUGCUCAUCCUUAUUGCCGAAGUAUAGAAUACAGUG  
GUGUGCAGAAAGAUCCAUGCUCCAGCCUAUAUUGUUCACCGAAAGUGCCUGCGUAUUAUUAUCCAAAGGAAGUAUUCG  
UGGAACACACCGGUAGACGAGACUCCGAGGCAUCGCGAGAGAACAAUCCACAGAGGGGACACCUUGAACAAACACAC  
UUAUAAACGAGGAUGAGACAGGACUAGAACGCCUGAGCGCAUUAUCCGAAGAGGAAGAGGAUAGCAUAAAGUUUGC  
UGCAGAUGGCCGACCCACAGGUGUGCAAGUCGAGGCAGCAUUAACGGGCCGCCUCUGUAUCUAGCUAUCUGG

10

20

30

40

【0 6 2 5】

50

## 10

20

30

## 40

50

## 【化 1 6 7 A】

ATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAGACAGCC  
CATTCCTCAGAGCTTTGCGAGCGAGCTTCCCGCAGTTTGGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATG  
CCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAAGTG  
CGCCCCCGCAGAAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGT  
ATAAGTATTGCAACTAAGCTGAAGAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTGGCCG  
CCGTATGAGCGACCTGACCTGGAAGTGAAGTATGTGCTCCACGACGACGAGTGTGTGCTACGAAGGGCAAGTGTG  
CTGTTTACCAGGATGTATACGCGTTGACGAGCCGACAAGTCTCTATACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCTACT  
GGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCGGACG  
AAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAGGCTATGACGCTTACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCATCTCTTA  
GAAAGAAGTATTGAAACCATCCAACATGTTCTATTCTGTGGCTCGACCATCTACACGAGAAGAGGGACTTACTGA  
GGAGCTGGCACCTGCGCTCTGATTTCATTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCG  
ACGGGTACGTCGTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCG  
AGGATTCCTTGTCTCAGAGGTGACGACACATTGAACGGGGAGAGGCTCTCTTTTCCGTTGTGACGTATGTGCGAGCTA  
CATTTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGGGACGACGCGCAAAACTGTGGTTGGGCTCAACC  
AGCGTATAGTCTCAACGGTGCACCCAGAGAAACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCGTAGTGGCCAGGCAT  
TTGCTAGGTGGCAAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGG  
GGTGTGTTGGCTTTTCAAGAGCTGGGCGGCTCAGTGGAGACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACAGCTACGATACGATGCG  
GCGATTTCACATCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAAGTAAACATTGGAGATCGGGCTGAGAACAAGAAATCAGGAAAATGT  
TAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTACCTCTCATTACGCGGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGGCAGCGGATGAGGCTAAGG  
AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATG  
TGGACTTGTGCTCAGAGGTGCGGCGGCTCAGTGGAGACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACAGCTACGATACGATGCGG  
AGGACAAGATCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCTCTCG  
CTGAACAAGTCATAGTGATAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGC  
CAGAGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTTGTGTACACGAACGTGAGTTTCG  
TAAACAGGTACTCTCACCATTATGCCACACATGGAGGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTGTCAAGCCCA  
GCGAGCACGCGCGCAATATCTGTACGACATCGACAGGAACAGTGCCTCAAGAAAAGAACTAGTCACTGGGCTAGGGCTCA  
CAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCTTACGAGAGTCTGAGAACACGACCGCGCTCCTTACCAAGTAC  
CAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGAGCGCAGTCAACAAAAAGATCTAGTGG  
TGAGCGCAAGAAAGAAAACGTGTGCAAGAAATTATAAGGAGCTCAAGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAATG  
TGGACTCAGTGTCTTTGAATGGATGCAAAACACCCGCTAGAGACCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTGTCATGCAAGT  
CTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAAGTGTCTGCGGGGATCCCAACAGTGCAGTGTGCTTTTAA  
TGATGTGCTGAAAGTGCAATTTTAAACACGAGATTGTCACACAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTGTCATTAAT  
CTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTGTTTACGACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTG  
ACACTAACCGCAGTATGCCATCATGAGCAGCATCTCTATTCTCACTTGTGTTTACAGAGGTGGGTGAGCAGTTGCAAAATAG  
ATTACAAAGGCAACGAAATAATGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAGG  
TGAATGAAATCCTCTGTACGACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTTACTGACCCGACGAGGAGCCGCATCGTGTGGA  
AAACACTAGCCGGCGACCCATGGATAAAACACTGACTGCCAAGTACCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGC  
AAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGCAGCATCTTGGAGAGACCGGACCTACCGACGTCTTCCAGATAAAGGCAAGCTGT  
GTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGTGTAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATT  
TTGAAACGGACAAGGTCACCTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGACTCGATCTGGACTCCG  
TGCTATTTTCTGACCCCATGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCCGTCGCTAACATGTACGGGC  
TGAATAAAGAGTGGTCCGCTGCTCTCGCAGGTACCCACAACTGCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACA  
TGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTACCTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCC  
TCCACCATAATGAACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTGTCAGCAAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTCCGGG  
AAAAGTTGTCCGTCCAGGCCAAAATGGTTGACTGGTTGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTGAG  
GCATCCAGGTGATGTGCCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGT  
GTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAGCTGTCTGCTATCTGAATCCCGCGGAACCTGTGTGACGA  
TAGGTTATGTTTACGCTGACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTTCGCGGGTATGCA  
AACGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTCTGTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGACAAATCTTT  
ACAAGCTTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTCATATCATGTGG  
TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGAGGGGTGT  
GCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGAAAGCTTCGATTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTG  
CAGCTAAACATATCATTATGCGCTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGAGGTTGAAGGTGACAAACAGTTGGCAGAGG  
CTTATGAGTCCATCGTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCCACTGTGTGTCACCGGCATCTTTT  
CCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTTTAGACACCCTGATGCAGATGTAGCCATAT  
ACTGACAGGACAAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCG  
ACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGACAGCTGGTGGAGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACA  
GCACAAGCGATGGCAAAATTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATG  
CCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTATGCATGTATATCTCGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCA  
AATGCCCGCTCGAAGAGTCGGAAGCTCCACACCCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAA  
GAGTACAGCGCTAAAAGCTCAGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTG  
GTGTGCAAGAGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTCTCACCGAAAGTGCGCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCG

10

20

30

40

## 【0 6 3 0】

50

## 【化 1 6 7 B】

TGGAAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCACCAC  
TTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAAGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGC  
TGTCAGATGGCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACCGGGCCGCCCTCTGTATCTAGCTCATCTGGT  
CCATTCTCATGTCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCAGCGGGG  
CAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGCGACCCGCTGCGCTGCGCTCGAACAGTAT  
TCAGGAACCTCCACATCCCGTCCGCGCACAGAACACCGTCACCTGACCCAGCAGGGCCCTGCTCGAGAACCAGCCTAG  
TTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGT  
CGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCAACCCGCCAGGCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAG  
CACAAACAATGACGTTTGTATGCGGGTGTCATACATCTTTCTCCGACACCGGTCAGGGCATTTACAAACAAAATCAG  
TAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGTTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAA  
AAGAAGAATTACTACGCAAGAAATTACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGA  
ACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACC  
GAACCTGTCATCTGTCTCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA  
ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCTTATTGGACATGGTTG  
ACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTCGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTGG  
AACCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAAGCTCCTGGCAGTGCACAAAAAGAAATT  
GCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGGCCCTTAAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTA  
ATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTA  
AAGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGGACATACCAATGGCAGGTTGTAA  
TGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTG  
CCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACA  
TTCATACACTGTTTGTATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGG  
AAACTGACATCGCGTCGTTTGATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTG  
TGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCGCGGAAATTCATCAATACATTTGCCCACTAAACTAAATTTA  
AATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACTTGTAAATCGCAAGCAGAG  
TGTTGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATCATTGAGAGTACAAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGGAGA  
AATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGGAAAGCGCTT  
ATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTA  
AGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCTGGA  
ACCGAGTGGGTATTCTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAACCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGG  
CCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAATCATTACGCTACCTGAGAGGGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAAT  
GGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGTCTAGCATATGGCCACC [SEQ ID No: 161] ---GOI---  
CGGAGACGGCGCAGAAAGAGGATCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCGCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGA  
CCTATGGCCCGCGCTGCTCTCTCCGCCGCCCCAGCAATCCCCGGCTCCTGCGAGTGGCACTGCTGCTCTGCTCCTG  
GTAGCCGCTGGCCGGCGCGCAGCAGGAGCGTCCGTGGCCACTGAACGCGCTGCCAGTGCTGTCAGACCTGCGAGGGA  
ATTCACCCCAAGAACATCCAAAGTGTAACGTGAAGTCCCCCGGACCCCACTGCGCCCAACCCGAAGTCATAGCCACA  
CTCAAGAAATGGGCGGAAAGCTTGCCCTCAATCCTGCATCCCCATAGTTAAGAAAATCATCGAAAAGATGCTGAACAGT  
GACAAATCCAATGAGCGGCCGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGATTGGCATGCCGCTTAAATTT  
TTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATATTTCAAAAA  
AAAAA

10

20

[SEQ ID No: 182]

30

## 【0 6 3 1】

したがって、好ましくは、核酸配列は、配列番号161、GOI、及び配列番号182を含むか又はこれらからなる、以上に実質的に提示する核酸配列又はこの断片若しくはバリエーションを含む。

## 【0 6 3 2】

第6の態様では、第5の態様による核酸配列を含む発現カセットを提供する。

## 【0 6 3 3】

本発明の核酸配列は、好ましくは、組換えベクター、例えば、RNA構築物の産生を可能とする目的の宿主細胞への送達のための組換えベクターに内包される。

## 【0 6 3 4】

したがって、第7の態様では、第6の態様による発現カセットを含む組換えベクターを提供する。

## 【0 6 3 5】

一実施形態では、ベクターは、T7プロモーター、5' UTR、NSP1~4、サブゲノムプロモーター、GOI(目的の遺伝子は治療生体分子)、フューリンT2A、ISPはCXCL11(本明細書に言及する第1のISPであるが、本明細書に開示のISP又はリンカーのいずれかを使用し得ることが理解される)、3' UTR、及びポリA尾部を含むか又はコードし得る。したがって、ベクターは、配列番号162の核酸配列、GOI、及び配列番号183の配列を単一の構築物に含み得る。配列番号162及び配列番号183は、次のとおりであり、ここで、「GOI」は、治療生体分子をコードする配列の位置を表す。

40

50

【 0 6 3 6 】

【 化 1 6 8 A 】

TAATACGACTCACTATAGATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTG  
ACATCGAGGAAGACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCGCGAGTTTGAGGTAGAGCCAAAGCAGGTCACTG  
ATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA  
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCGCCGCGAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGG  
AAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGA  
AAATGAAGGAGCTGGCCGCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACGACGAGTCGTGTC  
GCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAGCCAAATAAGG  
GAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACT  
CTACCAACTGGGCGGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAGGCCATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTA  
GAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTGTGGCTCGACCATCTACCACG  
AGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATACACATGTCGGTGTG  
AGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTGCTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATG  
CTGCTACGATGCACCGCGAGGGATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGT  
GCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAAAC  
TGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC  
CCGTAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTACGAG  
ATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTATATAAGCGCCCGGATACCCAAA  
CCATTCATCAAGTGAACAGCGATTTCCTACTATTGTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGGAGATCGGGGTGAGAA  
CAAGAATCAGGAAAAATGTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCG  
CAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGC  
CCACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAG  
TTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGAGGCTGACTCAAGAGTCAGAAAAATTAT  
CTTGCTCCACCCTCTCGCTGACACAAGTCATAGTGATAACACACTCTGGCCGAAAAAGGCGTTATGCCGTGGAACCATACC  
ATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAGTGCCACCATTGTGT  
ACAACGAACGTGAGTTGCTAAACAGGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGATATT  
ACAAAAGTGTCAAGCCAGCGAGCAGCAGCGCGCAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAG  
TCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAG  
CCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGAGCGCAGTCA  
CCAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAAGTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAAATGAAAGGGCTGG  
ACGTCAATGCCAGAATGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCGTAGAGACCTGTATATTGACGAAGCTT  
TTGCTTGTATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCGGGGATCCCAAAC  
AGTGCGGTTTTTTTTAATCATGATGTGCTGAAAGTGCAATTTAACCACGAGATTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCT  
CTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTGCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAG  
AGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGCAGGACGATCTCATTCTCACTTGTTTCAGAGGGTGGG  
TGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAATGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGT  
ATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGACGCG  
AGGACCGCATCGTGTGAAAACACTAGCCGGCGACCCATGGATAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTG  
CCACGATAGAGGAGTGGCAAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGCTCTCC  
AGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAAT  
GGAACACTGTGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACATGCGTGAGGTTCTTTG  
GACTCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCCCGT  
CGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACGCTCGGGCAGTTGCCA  
CTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTACCTGTAAACAGAAGAC  
TGCCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTATTCGTGAGCAATTAAGGGCAGAA  
CTGTCTGTTGGTGGGGAAGTGTGTCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGTTGTGAGACCGGCTGAGGCTACCTTCA  
GAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCAAATATGACATAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAAT  
ACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCG  
GCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGTTACGCTGACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCGAGTTCA  
AGTTTTCCCGGGTATGCAACCGAAATCCTCACTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGG

10

20

30

【 0 6 3 7 】

40

50

**【化 1 6 8 B】**

CCCGTACGCACAATCTTTACAAAGCTTTTCATCAACCTTGACCAACATTTTATACAGGTTCCAGAGCTCCACGAAGCCGGATGTG  
CACCCTCATATCATTCATGTGGTGCGAGGGGATATGCCACGGCCACCGAAGGAGTGAATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAAGAC  
AACCCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCCGAAAGCTTCGATTTTACGCCGATCGAAGTAGGAAAAG  
CGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG  
ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGATCCATCGTCAAGTTGTCAACGATTAACATTAACAAGCTAGTCAGGATCCCATCGT  
TGTCACCGGCATCTTTCCGGGACAACAGATGACTAACCAATCATTAACCACTTTGCTGACAGCTTTAGACACCACTG  
ATGCAGATGTAGCCATATACTGACGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAGAGACAGTGG  
AGGAGATATGCATATCGACGACCTTCTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGAGGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGG  
CTGGAAGGAAGGGCTACAGCAACAGCGATGGCAAACTTTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGG  
ATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCGTGTGCAACGGAGGCCAATGACGAGTATGCATGTATATCTCCGGAGAAAGCA  
TGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTGCAAGAGTCCGAAGATCCGGAACACACCCTAGCAGCGTGCCTTGTGTCATCC  
ATGCCATGACTCCGAAGAAGTACACGCGCTAAAAGCTCAGCTCCAGACAACAAATTAAGTGTGTCATCCTTTCCATTTGC  
CGAAGTATAGAATCAGTGGTGTGCGAAGATCCAATGCTCCAGCCTATATGTTCTCACCAGAAAGTCCCTGCGTATATTCT  
ATCCAAGGAAGTATCTCGTGGAAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGA  
CACCTGAACAACACCACCTATAAACCGAGGATGAGACGAGGACTAGAAGCGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGAGAAG  
AGGATAGCATAAAGTTTGGTGTGATGTGCGCCGACCCACCAAGGTGCTGCAAGTCTGAGGCAGACATTCACGGGCGCCCTGT  
TATCTAGCTCATCTCGTGTCTATCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATCTTGACACCTCGAGGGAG  
CTAGCGTGAACAGCGGGGCAAGCTCAGCCGAGACTTAATCTTATCTCGAAAGAGATGGAGTTTCTGGCGCAGCCGCTGTC  
CTGCGCCTCGAACGATTAATCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCAAGAAGACCCGCTACTTGACCCAGCAGGGCCCT  
GCTCGAAGAACCGCTAGTTTCTACCCCGCCAGCGGTGAATAGGGTGATCATAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCCTGT  
CAGCACTCTTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAGGCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGG  
AGTTTGGAGCGCTTCGTAGCACAACAAATGACGGTTTGTGCGGGTGTCATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGCG  
ATTTACACCAAAATCAGTAGGCAACCGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAATGGAGATTTCTGATGCC  
CGCGCCTCGACAAGAAAAAGAAATTTAGTAGCAGAAGAAATACAGTTAAATCCCACACTTGCTAACAGAAGCAGATACC  
AGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAGGCATAAACAGCTTAGAGCTATTCTCGAAGCCCTTAGGGCATTTTGAAGCGAGAAG  
GAAAGAGTGAAGTGCTACCGAACCTGTCATCTCTGTTGCTTTGTATTCATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTCAAGCCCCAAGG  
TCGAGTGGAGGCTGTAAACGCCATTGTGAAGAGAACTTCCGACTGTGGCTTCTACTGTATTAATCCAGGTCAGATG  
CCTATTTGACATGTTTGACGGAGCTTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTCGCCCTGCAAGGCTGCGCAGCTTTCCAA  
AGAAACACTCCTTATTTGGAACCCCAATACAGATCGGCGAGTGCCCTTCAGCGATCCGAGAACCGCTCCGAAGCTCCTGGCAG  
CTGCCACAAAAAGAAATGCAATGTTCAGCAGAAATGAGAGAATGCCGTATGGAATCGCGCGCCTTTAATGTGGAATGCT  
TCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTTGGGAAACGTTTAAAGAAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAAAGTGGTAA  
ATTACATTACCAAAATTAAGAGGACCAACAGCTGCTGCTCTTTTGGGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCGAGCATAC  
CAATGGACAGGTTTGTAAATGGAATTAAGAGAGACGTGAAGTGACTCAGGAACAAAAACATCTGAAGAACGCCCCAAGG  
TACAGGTTATCAGGCTGCGGATCGCTAGCAACAGCGTATCTGTCGGAATCCACGAGAGCTGGTAGAGATTAATG  
CGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGAATGTGCGCTGAAGACTTTGACGTATGTTATAGCCAGACATCTCCAGC  
CTGGGGATGTGTTCTGGAACCTGACATCGCGCTGTTTGAATAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTTAATGA  
TTCTGGAAGACTTAGGTGTGACGCGAGAGCTGTTGACGCTGATGAGGCGGCTTTCGCGCAAAATTCATCAATACATTTGCT  
CCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAATGTTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACA  
TTGTAATCGCAAGCAGAGTTTGTAGAGAAGCGGCTAACCGGATACCATGTGTCAGCATATTGAGAGATAGAAATATCGTGA  
AAGGAGTCAAAATCGGACAAATTTAATGCGACAGGTGGCGCCACTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTAGATATGACTGCTGTGG  
TGGGCGAGAAAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGGCGTGTGGCAGACC  
CCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGACAGGAGAAGGCGATTCGATG  
AAGAGTCAACACGCTGGAACCGGATGGGTATCTTCAGAGCTGTGCAAGGAGATAGAAATCAAGGTATGAAACCGTAGGAA  
CTTCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGTAGAGCTGTTAAATCATTCAGTCACTGAGGCGGCCCTATAACTCT  
TCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCGCAAGTCTAGCATATGGCCACC [SEQ ID NO: 162]

CGGAGCAGCGCGCAGAAAGAGGATCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAAGAGAACCCCGGA  
CCTATGGCCCGCGCTGCTCTCTCCGCGCCCCAGCAATCCCCGGCTCCTGCGAGTGGCAGCTGCTGCTCTCTGCTCTCTG  
GTAGCCGCTGCGCGCGCGCAGGAGCGCTCCGTGGCCACTGAATCGCGCTGCCAGTCTGCGACCCCTGCGAGGGA  
ATTACCCCAAGAACATCCAAAGTGTGAAGTGAAGTCCCCGAGCCCACTGCGGCCAAACCGAAGTCATAGCCACA  
CTCAAGAATGGGCGGAAAGCTTGCTCAATCCTGCATCCCCATAGTTAAGAAAATCATCGAAAAGATGCTGAACAGT  
GACAAATCCAATGAGCGGCGCGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAATCGCGGCAATTTGGCATGCCGCTTAAAAATTT  
TATATTTATTTTCTTTCTTTCCGAATCGGATTTTGTATATTTCAAAAAAATAAAAAAATAAAAAA  
AAAAACGCGTCGAGGGGAATTAATCTTGAAGACGAAGGGCCAGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGGAACCCCTA  
TTTGTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAA  
AAGAGAGAGATAGTAGTATCAACATTTCCGTGTCCGCCATTATCCCTTTTTCGGCGATTTTGCCCTCTCTGTTTTGCTC  
ACCCAGAACACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACAGTGGGTACATCGAACTGGATTCATCA  
GCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGG  
TATTATCCCGTGTTGACGCGCGGCGAAGCACTCGGTGCGCCGATACATCATTTCTGCAATGACTTGGTTGAGTACTCAC  
CAGTACACAGAAAAGCACTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATATAGCACTGCGCATTAACCATGAGTGATAACACTC  
CGGCCAATCTACTCTGACAACGATCGGAGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTGTGACAACATGGGGGATCATGTAATCT  
GCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAA  
CAACGTTGCGCAACACTTAACTGGCGAACCTACTTACTGTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA  
AAGTTGACGAGCAACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGTTTATTTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGT  
CTCGCGGATCATTTGCAGCATGGGGCGAGATGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTACGAGCA

**【 0 6 3 8 】**

## 【化 1 6 8 C】

CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACGTGCAGACCAAGTTTACT  
CATATATACTTTAGATTGATTTAAACCTCATTTTTAAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGGATAATCTCATGA  
CCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTT  
TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCCGCTACCGAGCGGTGGTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTAC  
CAACTCTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCC  
ACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATA  
AGTCGTGTCTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGTTTCGTGCA  
CACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCG  
AAGGAGAAAAGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACG  
CCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCGCACTCTGACTTGAGCGTCGATTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGCGA  
GCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGAGCTC

[SEQ ID No: 183]

10

## 【0 6 3 9】

したがって、好ましくは、ベクターは、配列番号162、GOI、及び配列番号183を含むか又はこれらからなる、以上に実質的に提示するヌクレオチド配列又はこのバリエーション若しくは断片を含む。

## 【0 6 4 0】

本発明のsaRNA構築物は、DNAプラスミドを鋳型として使用して生成し得る。次いで、RNAコピーは、in vitroでの転写により、ポリメラーゼ、例えば、T7ポリメラーゼを使用して生成してもよく、T7プロモーターは、saRNAの上流に存在し得る。したがって、本発明のsaRNA構築物は、配列番号161又は162のいずれか1つに提示する核酸配列又はこのバリエーション若しくは断片を含むDNAプラスミドを鋳型として、例えば、配列番号161、GOI、及び配列番号182を含むか又はこれらからなる、以上に実質的に提示する配列又はこのバリエーション若しくは断片、或いは、配列番号162、GOI、及び配列番号183を含むか又はこれらからなる、以上に実質的に提示する配列又はこのバリエーション若しくは断片を鋳型として使用して生成し得る。勿論、T7ポリメラーゼの代わりに他のRNAポリメラーゼ、例えば、SP6又はT3ポリメラーゼを使用可能であることが理解される。この場合、saRNA構築物は、SP6又はT3プロモーターを代わりに含み得る。

20

## 【0 6 4 1】

RNA構築物をコードする第7の態様のベクターは、例えば、プラスミド、コスミド若しくはファージであり、及び/又はウイルスベクターであり得る。このような組換えベクターは、細胞をヌクレオチド配列により形質転換するための本発明の送達系において非常に有用である。ヌクレオチド配列は、好ましくは、DNA配列であってもよく、本発明のRNA構築物を形成するRNA配列をコードする配列は、このDNA配列である。

30

## 【0 6 4 2】

また、RNA構築物をコードする組換えベクターは、他の機能性エレメントを含み得る。例えば、宿主細胞へのベクターの導入時に導入遺伝子発現を開始するのに適するプロモーターを含む、多様な他の機能性エレメントを更に含み得る。例として、ベクターは、好ましくは、宿主細胞、例えば、細菌細胞の核において自己複製可能である。この場合、DNA複製を誘導又は調節するエレメントが、組換えベクターに必要とされ得る。或いは、組換えベクターは、宿主細胞のゲノム内に組み込むように設計し得る。この場合、標的化による組み込み(例えば、相同組換えによる)に有利なDNA配列を想定する。適するプロモーターとしては、SV40プロモーター、CMV、EF1a、PGK、ウイルスの長い末端反復配列、並びに誘導性プロモーター、例えば、テトラサイクリン誘導系が例として挙げられ得る。また、カセット又はベクターは、ターミネーター、例えば、ベータグロビン、SV40ポリアデニル化配列又は合成ポリアデニル化配列を含み得る。また、組換えベクターは、核酸の発現を制御する、プロモーター又は調節因子又はエンハンサーを必要に応じて含み得る。

40

## 【0 6 4 3】

また、ベクターは、クローニング方法において選択可能なマーカーとして使用し得る、

50

即ち、トランスフェクト又は形質転換した細胞の選択を可能とし、異種DNAを組み入れたベクターを内包する細胞の選択を可能とする、遺伝子をコードするDNAを含む。例えば、アンピシリン、ネオマイシン、ピューロマイシン又はクロラムフェニコール耐性を想定する。或いは、選択可能なマーカー遺伝子は、異なるベクターに存在させて、導入遺伝子を含むベクターと同時に使用し得る。また、カセット又はベクターは、ヌクレオチド配列の発現の調節に関与するか又は発現したポリペプチドを宿主細胞の特定の部分に対して標的化するためのDNAを含み得る。

【0644】

精製したベクターは、適する手段、例えば、エンドサイトーシスによる直接的取込みにより、宿主細胞に直接挿入し得る。ベクターは、トランスフェクション、感染、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、細胞融合、プロトプラスト融合又は弾道衝撃により宿主細胞(例えば、真核又は原核細胞)に直接導入し得る。或いは、本発明のベクターは、パーティクルガンを使用して宿主細胞に直接導入し得る。

【0645】

核酸分子は、(必然的ではないが)宿主細胞のDNAに組み入れる分子であり得る。未分化細胞は、安定に形質転換されて、遺伝子修飾娘細胞の産生が引き起こされ得る(この場合、例えば、特定の転写因子又は遺伝子活性化因子により、対象における発現調節が必要とされ得る)。或いは、送達系は、分化細胞の不安定又は一過性の形質転換に有利となるように設計し得る。この場合、形質転換細胞が死ぬか又はタンパク質発現が停止するとDNA分子の発現が停止するため、発現調節は、それほど重要ではないことがある。

【0646】

或いは、送達系は、ベクターに組み入れることなく宿主細胞に核酸分子をもたらし得る。例として、核酸分子をリボソーム又はウイルス粒子内に組み入れ得る。或いは、「裸の」核酸分子を適する手段、例えば、エンドサイトーシスによる直接的取込みにより宿主細胞に挿入し得る。

【0647】

第8の態様では、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット又は第7の態様のベクター、及び薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【0648】

第9の態様では、第8の態様による医薬組成物を生成するための方法であって、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット又は第7の態様のベクターを、薬学的に許容されるビヒクルと接触させる工程を含む方法を提供する。

【0649】

第10の態様では、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物を調製する方法であって、

- a) i) 宿主細胞に第7の態様のベクターを導入する工程、及び
- ii) RNA構築物の産生が生じる条件下で宿主細胞を培養する工程、又は
- b) 第7の態様によるベクターからRNA構築物を転写する工程を含む方法を提供する。

【0650】

工程a)の宿主細胞は、真核又は原核宿主細胞であり得る。好ましくは、宿主細胞は、真核宿主細胞である。より好ましくは、宿主細胞は、哺乳動物宿主細胞、例えば、ヒト胚性腎293細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である。工程(b)は、*in vitro*又は*in vivo*で、好ましくは、*in vitro*で実施し得る。

【0651】

*In vitro*での転写の適する方法は、当技術分野において周知であり、当業者に公知である。例えば、Molecular Cloning、A Laboratory Manual、第2版。(1989) C Nolan編、Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記載のものが挙げられる。

## 【0652】

本発明のRNA構築物は、療法に特に適する。

## 【0653】

発明者らは、RNA構築物をin vitroでの転写により生成して療法においてin vivoで使用し得ると想定したが、経験豊富な当業者は、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット又は第7の態様のベクターをin vivoで送達することにより、RNA構築物を対象においてin vivoで生成して療法に使用可能であると認識するであろう。

## 【0654】

したがって、第11の態様によれば、医薬としての又は療法における使用のための、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を提供する。

10

## 【0655】

本発明の第12の態様では、原生動物、真菌、細菌又はウイルス感染症の予防、回復又は治療における使用のための、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を提供する。

## 【0656】

原生動物、真菌、細菌又はウイルス感染症は、以上に定義する原生動物、真菌、細菌又はウイルスの感染症であり得る。

## 【0657】

本発明の第13の態様では、がんの予防、回復又は治療における使用のための、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を提供する。

20

## 【0658】

がんは、以上に定義のがんであり得る。

## 【0659】

本発明の第14の態様では、原生動物、真菌、細菌又はウイルス感染症を治療するための方法であって、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を治療有効量、必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。

30

## 【0660】

治療する原生動物、真菌、細菌又はウイルス感染症は、以上に定義する原生動物、真菌、細菌又はウイルスの感染症であり得る。

## 【0661】

本発明の第15の態様では、がんを治療するための方法であって、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を治療有効量、必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。

## 【0662】

治療するがんは、以上に定義のがんであり得る。

40

## 【0663】

本明細書に記載のRNA構築物は、対象へのワクチン接種(例えば、ウイルス、細菌又は真菌感染症に対する)及びがんへの有効な手段をもたらす。

## 【0664】

したがって、本発明の第16の態様では、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を含むワクチンを提供する。

## 【0665】

好ましくは、ワクチンは、分子アジュバント、即ち、ISPに加えて、適するアジュバントを含む。

50

## 【0666】

更なるアジュバントは、送達製剤に組み入れ得る。送達製剤に組み入れたアジュバントは、細菌性リポペプチド、リボタンパク質、及びリポテイコ酸;マイコバクテリア性リポグリカン;酵母性ザイモサン、ポリリン、リポ多糖、リピドA、モノホスホリルリピドA(MPL)、フラゲリン、CpG DNA、ヘモゾイン、トマチン、ISCOM、ISCOMATRIX(商標)、スクアレンベースの乳剤、ポリマー、例えば、PEI、カーボポール、脂質ナノ粒子、及び細菌性毒素(CT、LT)からなる群から選択され得る。

## 【0667】

本発明の第17の態様では、対象における免疫応答の刺激における使用のための、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を提供する。

10

## 【0668】

免疫応答は、本明細書において以上に定義する抗原のように原生動物、細菌、ウイルス、真菌又はがんに対して刺激され得る。

## 【0669】

第18の態様によれば、幹細胞療法における使用のための、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を提供する。

## 【0670】

幹細胞療法は、幹細胞特性を有する細胞への体細胞のリプログラミングに関連し得る。

20

## 【0671】

体細胞は、以上に定義する幹細胞特性を有する細胞への体細胞のリプログラミングを増強することが可能なタンパク質を1つ又は複数送達することによりリプログラミングし得る。

## 【0672】

第19の態様によれば、細胞をex vivo又はin vitroで修飾する方法であって、第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物を細胞に送達する工程を含む方法を提供する。

## 【0673】

好ましくは、方法は、ex vivoで実施する。

30

## 【0674】

細胞は、真核又は原核細胞であり得る。好ましくは、細胞は、真核細胞である。より好ましくは、細胞は、哺乳動物宿主細胞である。最も好ましくは、細胞が、ヒト細胞である。

## 【0675】

好ましくは、修飾細胞は、細胞療法の適応症に適する。

## 【0676】

第20の態様では、第19の態様の方法から得られるか又はこれにより入手可能な修飾細胞を提供する。

40

## 【0677】

第21の態様では、療法、任意選択で、細胞療法における使用のための、第20の態様の修飾細胞を提供する。

## 【0678】

第1から第4の態様のいずれか1つのRNA構築物、第5の態様の核酸配列、第6の態様の発現カセット、第7の態様のベクター又は第8の態様による医薬組成物(本明細書において活性剤として知られる)は、医薬において使用してもよく、単剤療法として使用して(即ち、活性剤の使用)、疾患を治療、回復若しくは予防するか又はワクチン接種し得ることが理解される。或いは、本発明による活性剤は、公知の療法の補助として又はこれと組み合わせて使用して、疾患を治療、回復又は予防し得る。

50

## 【0679】

本発明のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、特に、組成物が使用する方法に応じて、多種多様な形態を有する組成物において組み合わせ得る。したがって、例えば、組成物は、散剤、錠剤、カプセル、液剤、軟膏、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、エアロゾル、スプレー、ミセル溶液、経皮パッチ、リポソーム懸濁剤、ポリプレックス、乳剤、脂質ナノ粒子(表面上若しくは被包されたRNAを有する)の形態又は治療若しくはワクチン接種を必要とするヒト若しくは動物に投与可能な適する他の任意形態であり得る。本発明による医薬ビヒクルは、投与される対象による忍容性が良好なものであるべきことが理解される。

## 【0680】

また、本発明のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、持続又は遅延放出装置に組み入れ得る。このような装置は、例えば、皮膚上又は皮下に挿入してもよく、医薬を数週間又は数カ月にもわたって放出し得る。装置は、治療部位に少なくとも隣接して位置し得る。このような装置は、遺伝子構築物又は組換えベクターによる長期の治療を必要とし、通常、頻回投与(例えば、少なくとも1日1回の注射)を必要とする場合、特に有利であり得る。

## 【0681】

しかし、好ましい実施形態では、本発明による医薬は、血流、筋肉、皮膚又は治療を必要とする部位への直接的な注射により対象に投与し得る。最も好ましくは、RNA構築物を含む医薬は、筋肉に注射する。注射は、静脈内(ボラス若しくは点滴)又は皮下(ボラス若しくは点滴)又は皮内(ボラス若しくは点滴)又は筋肉内(ボラス若しくは点滴)注射であり得る。

## 【0682】

必要とされるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物の量は、その生物学的活性及びバイオアベイラビリティにより決定し、次いで、投与方法、RNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物の生理化学的特性、単剤療法として又は併用療法により使用するかどうかに依存することが理解される。また、投与頻度は、治療される対象における活性剤の半減期により影響される。投与される最適薬用量は、当業者により決定してもよく、使用中の特定のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物、医薬組成物の強度、投与方法、並びにウイルス感染症の型及び進行とともに変動する。治療される特定の対象に依存する更なる因子により、薬用量を調整する必要性が生じ、これには対象の年齢、体重、性、食事、及び投与時間が挙げられる。

## 【0683】

一般には、1日用量が $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 体重又は $0.01\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 体重の本発明のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物を、疾患の治療、回復又は予防に、使用する活性剤に応じて使用し得る。

## 【0684】

1日用量は、単回投与(例えば、1日1回の注射又は点鼻スプレーの吸入)として投与し得る。或いは、RNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、1日2回以上の投与を必要とし得る。例としては、RNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、2回(又は、治療される疾患の重症度に応じてこれより多く)の1日用量を $0.07\mu\text{g}\sim 700\text{mg}$ (即ち、体重 $70\text{kg}$ を想定)として投与し得る。治療を受けている患者には、起床時に初回用量を、次いで、夜に第2の用量を(2回用量による計画の場合)、又はその後3若しくは4時間間隔で投与し得る。或いは、持続放出装置を使用して、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物の最適用量を患者に、反復用量による投与を必要とせず供給し得る。

## 【0685】

しかし、好ましくは、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、1週間に1回の用量、より好ましくは、2週間に1回の用量として投与

10

20

30

40

50

し得る。

【0686】

公知の手順、例えば、医薬品産業(例えば、*in vivo*での実験法、臨床試験等)により従来利用されている手順を使用して、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット又はベクターの特定の製剤並びに詳細な治療計画(例えば、薬剤の1日用量及び投与頻度)を形成し得る。

【0687】

「対象」は、脊椎動物、哺乳動物又は飼育動物であり得る。したがって、本発明による組成物及び医薬品を使用して任意の哺乳動物、例えば、家畜(例えば、ウマ)、ペットを治療し得るか、又は他の獣医学的適用に使用し得る。しかし、最も好ましくは、対象は、ヒトである。

10

【0688】

RNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物の「治療有効量」は、任意の量であり、対象に投与した場合、所与の任意の疾患の回復、予防又は治療に必要とされる前述の量である。

【0689】

例えば、使用し得る本発明のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、約0.0001mg〜約800mg、好ましくは、約0.001mg〜約500mgであり得る。レプリコン、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物の量は、約0.01mg〜約250mg、最も好ましくは、約0.01mg〜約1mgの量であることが好ましい。好ましくは、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、1〜200µgの用量で投与する。

20

【0690】

「薬学的に許容されるビヒクル」は、本明細書において言及する場合、医薬組成物の製剤化に有用であることが当業者に知られている公知の任意の化合物又は公知の化合物の組合せである。

【0691】

一実施形態では、薬学的に許容されるビヒクルは、固体であってもよく、組成物は、散剤又は錠剤の形態であり得る。固体の薬学的に許容されるビヒクルは、香味剤、潤滑物質、可溶化物質、懸濁剤、色素、フィラー、流動促進物質、圧縮補助物質、不活性結合物質、甘味料、保存料、色素、コーティング物質又は錠剤崩壊剤としても作用し得る物質の1つ又は複数を含み得る。また、ビヒクルは、封入材であり得る。散剤では、ビヒクルは、微粉化した固体であり、微粉化した本発明による活性剤と混合する。錠剤では、活性剤(例えば、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物)は、適する割合の必要な圧縮特性を有するビヒクルと混合し、所望の形及びサイズに圧縮し得る。散剤及び錠剤は、好ましくは、最大99%の活性剤を含む。適する固体ビヒクルとしては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリドン、低融点ワックス、及びイオン交換樹脂が挙げられる。別の実施形態では、医薬ビヒクルは、ゲルであってもよく、組成物は、クリーム等の形態であり得る。

30

40

【0692】

しかし、医薬ビヒクルは、液体であってもよく、医薬組成物は、溶液の形態である。液体ビヒクルは、溶液、懸濁剤、乳剤、シロップ、エリキシル剤、及び圧縮組成物の調製において使用する。本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、薬学的に許容される液体ビヒクル、例えば、水、有機溶媒、両方の混合物又は薬学的に許容される油若しくは脂肪中に溶解又は懸濁し得る。液体ビヒクルは、他の適する医薬添加物、例えば、可溶化物質、乳化物質、緩衝液、保存料、甘味料、香味剤、懸濁剤、増粘剤、着色料、粘性調節物質、安定化物質又は浸透圧調節物質を含むことができる。経口投与及び非経口投与用の液体ビヒクルの適する例としては、水(以上のような添加物、例えば、セルロース誘導体を部分的に含む水、好ましくは、カルボキシメチルセル

50

ロースナトリウム溶液)、アルコール(一価アルコール、多価アルコールを含むアルコール、例えば、グリコール)及びこれらの誘導体、並びに油(例えば、分画ココナツ油及びラッカセイ油)が挙げられる。非経口投与では、ビヒクルは、油性エステル、例えば、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルであってもよい。非経口投与用滅菌液形態組成物の滅菌液体ビヒクルは、有用である。圧縮組成物用の液体ビヒクルは、ハロゲン化炭化水素又は他の薬学的に許容される噴霧物質であり得る。

#### 【0693】

滅菌溶液又は懸濁剤である液体医薬組成物は、例えば、皮下注射、皮内注射、くも膜下腔内注射、硬膜外注射、腹腔内注射、静脈内注射、特に、筋肉内注射により利用することができる。本発明の核酸配列又は発現カセットは、滅菌固体組成物として調製してもよく、これを投与時点で滅菌水、生理食塩水又は他の適切な滅菌注射用媒体を使用して溶解又は懸濁し得る。

#### 【0694】

本発明のRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、他の溶質又は懸濁剤(例えば、溶液を等張性とするのに十分な生理食塩水又はグルコース)、胆汁酸塩、アカシア、ゼラチン、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80(ソルビトール及びこの無水物のオレイン酸エステルに酸化エチレンを共重合したもの)等を含む滅菌溶液又は懸濁剤の形態で経口投与し得る。また、本発明によるRNA構築物、核酸配列、発現カセット、ベクター又は医薬組成物は、液体又は固体組成物のいずれかの形態で経口投与し得る。経口投与に適する組成物としては、固体の形態、例えば、丸剤、カプセル、顆粒剤、錠剤、及び散剤、並びに液体の形態、例えば、溶液、シロップ、エリキシル剤、及び懸濁剤が挙げられる。非経口投与に有用な形態としては、滅菌溶液、乳剤、及び懸濁剤が挙げられる。

#### 【0695】

本発明は、任意の核酸若しくはペプチド又はこのバリエーション、誘導体若しくは類似体に及び、これは、本明細書に言及する配列のいずれかのアミノ酸又は核酸配列を実質的に含み、このバリエーション又は断片を含むことが理解される。「実質的アミノ酸/ヌクレオチド/ペプチド配列」、「バリエーション」及び「断片」の用語は、本明細書に言及する配列のいずれか1つのアミノ酸/ヌクレオチド/ペプチド配列との少なくとも40%の配列同一性、例えば、配列番号1~162として同定される配列との40%の同一性等を有する配列であり得る。

#### 【0696】

また、言及する配列のいずれかに対する65%を超える配列同一性、より好ましくは、70%超、更により好ましくは、75%超、なおより好ましくは、80%を超える配列同一性を有するアミノ酸/ポリヌクレオチド/ポリペプチド配列も想定する。好ましくは、アミノ酸/ポリヌクレオチド/ポリペプチド配列は、言及する配列のいずれかとの少なくとも85%の同一性、より好ましくは、本明細書に言及する配列のいずれかとの少なくとも90%の同一性、更により好ましくは、少なくとも92%の同一性、更により好ましくは、少なくとも95%の同一性、更により好ましくは、少なくとも97%の同一性、更により好ましくは、少なくとも98%の同一性、最も好ましくは、少なくとも99%の同一性を有する。

#### 【0697】

熟練の技術者は、2つのアミノ酸/ポリヌクレオチド/ポリペプチド配列間のパーセンテージ同一性を算出する方法を理解する。2つのアミノ酸/ポリヌクレオチド/ポリペプチド配列間のパーセンテージ同一性を算出するために、2つの配列のアラインメントをはじめに準備した後、配列同一性の値を算出しなければならない。2つの配列のパーセンテージ同一性は、次に応じて種々の値をとり得る:(i)配列のアラインメントに使用する方法、例えば、ClustalW、BLAST、FASTA、Smith-Waterman(種々のプログラムにより実行する)、又は3D比較による構造的アラインメント、並びに(ii)アラインメント方法により使用するパラメーター、例えば、ローカル対グローバルアラインメント、使用するペアスコアマトリックス(例えば、BLOSUM62、PAM250、Gonnet等)、及びギャップペナル

ティ、例えば、関数形及び定数。

【0698】

アラインメントを行うと、2つの配列間のパーセンテージ同一性を算出する様々な方法が存在する。例えば、ある方法では、同一性の数を(i)最短配列の長さ、(ii)アラインメントの長さ、(iii)配列の平均長、(iv)非ギャップ位置の数、又は(v)オーバーハングを除外して等価な位置の数で除算し得る。その上、パーセンテージ同一性はまた、長さに強く依存することが理解される。したがって、配列対が短いほど、偶然生じることが予想され得る配列同一性は高い。

【0699】

したがって、タンパク質又はDNA配列の正確なアラインメントは、複雑な方法であることが理解される。一般的な多重アラインメントプログラムであるClustalW(Thompsonら、1994、Nucleic Acids Research、22、4673～4680頁; Thompsonら、1997、Nucleic Acids Research、24、4876～4882頁)は、本発明によるタンパク質又はDNAの多重アラインメントの生成に好ましい方法である。ClustalWに適するパラメーターは、次のとおりであり得る。DNAアラインメント用: Gap Open Penalty = 15.0、Gap Extension Penalty = 6.66、及びMatrix = Identity。タンパク質アラインメント用: Gap Open Penalty = 10.0、Gap Extension Penalty = 0.2、及びMatrix = Gonnet。DNA及びタンパク質アラインメント用: ENDGAP = -1及びGAP DIST = 4。当業者は、最適な配列アラインメントのために、これら及び他のパラメーターを変更する必要を有し得ることを認識するであろう。

【0700】

次いで、好ましくは、2つのアミノ酸/ポリヌクレオチド/ポリペプチド配列間のパーセンテージ同一性の算出は、 $(N/T)^*100$ のアラインメントから算出してもよく、ここで、Nは、配列が同一残基を共有する位置の数であり、Tは、ギャップを含み、オーバーハングを含むか又は含まない、比較した位置の総数である。好ましくは、オーバーハングは、算出に含む。したがって、2つの配列間のパーセンテージ同一性を算出するための最も好ましい方法は、(i) ClustalWプログラムを使用し、適するパラメーターのセット、例えば、以上に提示するものを使用して配列アラインメントを準備する工程と、(ii) N及びTの値を次の式:  $\text{配列同一性} = (N/T)^*100$ に代入する工程とを含む。

【0701】

類似の配列を同定するための代替方法は、当業者に公知であろう。例えば、実質的に類似するヌクレオチド配列は、ストリンジェントな条件下でDNA配列又はこれらの補体にハイブリダイズした配列によりコードされる。発明者らは、ストリンジェントな条件によって、ヌクレオチドを、フィルターに結合したDNA又はRNAに、 $3\times$ 塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)中およそ45℃でハイブリダイズさせた後、 $0.2\times$ SSC/0.1% SDS中およそ20～65℃で少なくとも1回洗浄することを意味するものとする。或いは、実質的に類似するポリペプチドは、少なくとも1個以上5、10、20、50又は100個未満のアミノ酸が、例えば、配列番号1～162に示す配列と異なり得る。

【0702】

遺伝子コードの縮重のため、本明細書に記載のいかなる核酸配列も、この配列によりコードされるタンパク質配列に実質的に影響することなく変動又は変異させて、この機能性バリエーションを生成し得ることは明らかである。適するヌクレオチドバリエーションは、配列内で同一アミノ酸をコードする種々のコドンの置換により変化した配列を有し、これによりサイレント(同義)変異がもたらされるバリエーションである。他の適するバリエーションは、相同ヌクレオチド配列を有するが、置換するアミノ酸と類似する生物物理学的特性の側鎖を有するアミノ酸をコードする種々のコドンの置換により変化させることによって保存的変異がもたらされる、配列のすべて又は部分を含む、バリエーションである。例えば、低分子で非極性の疎水性アミノ酸としては、グリシン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、及びメチオニンが挙げられる。高分子で非極性の疎水性アミノ酸としては、フェニルアラニン、トリプトファン、及びチロシンが挙げられる。極性の中性アミノ酸と

しては、セリン、スレオニン、システイン、アスパラギン、及びグルタミンが挙げられる。正荷電(塩基性)アミノ酸としては、リジン、アルギニン、及びヒスチジンが挙げられる。負荷電(酸性)アミノ酸としては、アスパラギン酸及びグルタミン酸が挙げられる。したがって、いずれのアミノ酸を類似の生物物理学的特性を有するアミノ酸と置換し得るかが理解され、熟練の技術者には、このようなアミノ酸をコードするヌクレオチド配列は公知であろう。

#### 【0703】

本明細書に記載の特徴のすべて(添付の任意の特許請求の範囲、要約、及び図面を含む)並びに/又は同様に開示の任意の方法若しくは方法の工程のすべては、このような特徴及び/又は工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除いた任意の組合せで、以上の態様のいずれかと組み合わせ得る。

10

#### 【0704】

本発明のより良い理解のため及びこの実施形態を実行し得る方法を示すために、ここで例として次の添付の図を参照する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0705】

【図1】本発明のRNA構築物(例えば、左のsaRNAレプリコン又はmRNA構築物)の種々の実施形態(1~7と表す)を示す模式図である。saRNAレプリコン(1~4)は、アルファウイルス(alphavirus)骨格に基づく。この所謂「Stealthicon」ベクターは、5' UTRの後、アルファウイルス、例えば、VEEV由来の非構造タンパク質(NSP1~4)をコードする核酸、サブゲノムプロモーター(SGP)、GOI(目的の遺伝子)、例えば、ウイルス、細菌、真菌又は哺乳動物タンパク質又は抗原、免疫刺激タンパク質(ISP)、3' UTR、及び3' ポリA尾部を含む。mRNA構築物(5~7と表す)は、5' UTR、GOI(目的の遺伝子)、例えば、ウイルス、細菌、真菌又は哺乳動物タンパク質又は抗原、免疫刺激タンパク質(ISP)、3' UTR、及び3' ポリA尾部を含む。saRNA及びmRNAの両方では、例示する種々の実施形態に示すように、ISP及びGOIはリンカー(F-T2a及びIRES)により分離し、ISP及びGOIの順序は変動し得る。

20

【図2】本発明のRNA構築物(例えば、左のsaRNAレプリコン又はmRNA構築物)の種々の代替的实施形態を示す模式図である。左のsaRNAレプリコンは、アルファウイルス(alphavirus)骨格に基づく。この所謂「Stealthicon」ベクターは、5' UTRの後、アルファウイルス、例えば、VEEV由来の非構造タンパク質(NSP1~4)をコードする核酸、サブゲノムプロモーター(SGP)、GOI(目的の遺伝子)、例えば、ウイルス、細菌、真菌又は哺乳動物タンパク質又は抗原、ウイルス由来又はヒト由来免疫調節又は阻害タンパク質(IMP)、免疫刺激タンパク質(ISP)、3' UTR、及び3' ポリA尾部を含む。GOI、IMP又はIIP、及びISPは、リンカーにより分離する。mRNA構築物は、5' UTR、GOI(目的の遺伝子)、例えば、ウイルス、細菌、真菌又は哺乳動物タンパク質又は抗原、ウイルス由来又はヒト由来免疫調節又は阻害タンパク質(IMP)、免疫刺激タンパク質(ISP)、3' UTR、及び3' ポリA尾部を含む。saRNA及びmRNAの両方では、例示する種々の実施形態に示すように、GOI、IMP、及びISPはリンカー(F-T2a及びIRES)により分離し、IMP、ISP、及びGOIの順序は変動し得る。

30

40

【図3】メッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンによりワクチン接種した(初回のプライマー接種の後、後続のブースト接種)対象における免疫応答を例示する図である。

【図4】標準的自己増幅(saRNA)ワクチンによりワクチン接種した(初回のプライマー接種の後、後続のブースト接種)対象における免疫応答を例示する図である。

【図5】本発明のRNA構築物、例えば、図1又は図2に示すStealthiconベクターの一実施形態によりワクチン接種した(初回のプライマー接種の後、後続のブースト接種)対象における免疫応答を例示する図である。

【図6】本発明のRNA構築物、即ち、図1又は図2に示すStealthiconベクターの一実施形態によりワクチン接種した(初回のプライマー接種の後、後続のブースト接種)対象における抗原発現レベルを例示する図である。

50

【図 7 A】図 7 は、Gol 発現の *in vitro* での増強を例示する図である。saRNA レプリコン構築物を Hela 細胞にリポフェクタミンを使用してトランスフェクトし、目的の遺伝子 (Gol)、この特異的な場合では、COVID スパイク抗原の発現をモデル発現抗原として使用した。*in vitro* での発現は、対照 saRNA レプリコン (saRNA COVID-GFP) に対する増強倍率として提示する。saRNA GOI - ISP (CCL2、CCL3、IL-7 又は GM-CSF) レプリコンは、saRNA-GOI-ISP-IIP (ここで、IIP は IRF1、E3L 又は PR34 である) レプリコンとともにグラフ化する。図 7A は、IIP として作用する GOI + ISP + IRF1 を示す。見ることができるように、COVID 発現は、ISP 単独の存在下で増強され、ISP 及び IIP の組合せにより著明に増強される。

【図 7 B】図 7 は、Gol 発現の *in vitro* での増強を例示する図である。saRNA レプリコン構築物を Hela 細胞にリポフェクタミンを使用してトランスフェクトし、目的の遺伝子 (Gol)、この特異的な場合では、COVID スパイク抗原の発現をモデル発現抗原として使用した。*in vitro* での発現は、対照 saRNA レプリコン (saRNA COVID-GFP) に対する増強倍率として提示する。saRNA GOI - ISP (CCL2、CCL3、IL-7 又は GM-CSF) レプリコンは、saRNA-GOI-ISP-IIP (ここで、IIP は IRF1、E3L 又は PR34 である) レプリコンとともにグラフ化する。図 7B は、IIP として作用する GOI + ISP + E3L を示す。見ることができるように、COVID 発現は、ISP 単独の存在下で増強され、ISP 及び IIP の組合せにより著明に増強される。

【図 7 C】図 7 は、Gol 発現の *in vitro* での増強を例示する図である。saRNA レプリコン構築物を Hela 細胞にリポフェクタミンを使用してトランスフェクトし、目的の遺伝子 (Gol)、この特異的な場合では、COVID スパイク抗原の発現をモデル発現抗原として使用した。*in vitro* での発現は、対照 saRNA レプリコン (saRNA COVID-GFP) に対する増強倍率として提示する。saRNA GOI - ISP (CCL2、CCL3、IL-7 又は GM-CSF) レプリコンは、saRNA-GOI-ISP-IIP (ここで、IIP は IRF1、E3L 又は PR34 である) レプリコンとともにグラフ化する。図 7C は、IIP として作用する GOI + ISP + PR34 を示す。見ることができるように、COVID 発現は、ISP 単独の存在下で増強され、ISP 及び IIP の組合せにより著明に増強される。

【図 8 A】炎症性/刺激性ケモカイン/サイトカインの *in vivo* での増強を例示する図である。マウスの群 ( $n=5$ ) に、Gol + IIP 単独、Gol + ISP 単独、又は Gol + ISP + IIP の組合せを発現する、種々の脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤化 saRNA レプリコンをワクチン接種し、注射後 24 時間にマウス血清を回収した。Luminex で測定すると、発現した抗原 (モデル抗原として使用する COVID スパイクタンパク質) 及び/又は COVID + ISP は、種々のサイトカイン/ケモカインの循環発現レベルを増強した。

【図 8 B】炎症性/刺激性ケモカイン/サイトカインの *in vivo* での増強を例示する図である。マウスの群 ( $n=5$ ) に、Gol + IIP 単独、Gol + ISP 単独、又は Gol + ISP + IIP の組合せを発現する、種々の脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤化 saRNA レプリコンをワクチン接種し、注射後 24 時間にマウス血清を回収した。Luminex で測定すると、発現した抗原 (モデル抗原として使用する COVID スパイクタンパク質) 及び/又は COVID + ISP は、種々のサイトカイン/ケモカインの循環発現レベルを増強した。

【図 9】Gol 特異的抗体免疫応答の *in vivo* での増強を示す図である。マウスの群 ( $n=5$ ) に、Gol + IIP 単独、Gol + ISP 単独又は Gol + ISP + IIP の組合せを発現する、種々の LNP 製剤化 saRNA レプリコンをワクチン接種し、免疫後 42 日目にマウス血清を抗原特異的抗体について検査した。このような動物には、LNP 製剤化 saRNA レプリコン  $1 \mu\text{g}$  により、0 日目にプライムワクチン接種、28 日目にブーストワクチン接種を行った。ISP + IIP を含む saRNA レプリコンを、ISP のみを接種した動物における免疫応答と比較したところ、Gol 及び/又は ISP の機能性の両方の発現時に IIP の活性によりもたらされた抗体免疫に対する増強が明らかに実証された。グラフは、対応する ISP 単独と比較した場合の抗体レベルの倍率変化として提示する。

【実施例】

【0706】

発明者らは、ヒト及び他の哺乳動物由来のRNAによりコードされた免疫刺激タンパク質(ISP)が、RNAワクチンのアジュバント活性を向上させると仮定した。したがって、発明者らは、免疫原又は目的の「遺伝子」(GOI)及びISPを含む広範なRNA構築物(saRNA及びmRNA)を設計及び検査し、次いで、このような構築物が発現を上昇させ及び/又は免疫原性を向上させるかどうかを特性決定した。また、発明者らは、更なる構築物のセットを生成し、これは、GOI及びISPに加えて、宿主細胞においてsaRNA又はmRNAの先天性センシングを低下させることが知られる、先天性の阻害又は調節タンパク質(IIP又はIMP)のいずれかを内包する。次いで、発明者らは、GOIタンパク質発現がこのような構築物において増強されるかどうか及びRNAワクチンの免疫原性が更に向上するかどうかを検査した。

10

【0707】

#### 材料及び方法

##### 分子アジュバントレプリコンのクローニング

免疫刺激タンパク質(ISP)、目的の遺伝子(GOI)、及び/又はIIP、並びにベネズエラウマ脳炎に由来するレプリカーゼをコードする自己増幅RNAを、これまでに記載のように(1)、プラスミドベクターにクローニングした。先天性免疫調節タンパク質のライブラリーを、T2A切断部位(GenBank受託# AAC97195.1)を有する目的の遺伝子(GOI)の一部であるベクター骨格に、内部リボソーム進入部位(IRES)を使用するか又は二重サブゲノムプロモーターを使用して分離した第2の発現カセットとしてクローニングした。

20

【0708】

(1) A. K. Blakney、P. F. McKay、R. J. Shattock、Structural Components for Amplification of Positive and Negative Strand VEEV Splitzicons. Frontiers in Molecular Biosciences 5、71頁(2018)。

【0709】

##### 分子アジュバントmRNAのクローニング

ISP、IMP又はIIPをベースプラスミドに、制限分解の後、ギブソニアセンブリを使用して挿入した。先天性免疫調節タンパク質のライブラリーを、T2A切断部位(GenBank受託# AAC97195.1)を有する目的の遺伝子(GOI)の一部であるベクター骨格に、内部リボソーム進入部位(IRES)を使用するか又は二重サブゲノムプロモーターを使用して分離した第2の発現カセットとしてクローニングした。

30

【0710】

先天性免疫調節タンパク質は、次のNCBI受託番号及びUniProt受託番号により見出すことができる: CXCL1 (NCBI参照配列: NM\_001511.4; UniProtKB - P09341 (GROA\_HUMAN)); CXCL8 (IL8) (NCBI参照配列: NM\_000584.4; UniProtKB - P10145 (IL8\_HUMAN)); CXCL10 (NCBI参照配列: NM\_001565.4; UniProtKB - P02778 (CXCL10\_HUMAN)); CXCL11 (NCBI参照配列: NM\_005409.5; UniProtKB - O14625 (CXCL11\_HUMAN)); CXCL12 (NCBI参照配列: NM\_000609.7; UniProtKB - P48061 (SDF1\_HUMAN)); CCL1 (NCBI参照配列: NM\_002981.2; UniProtKB - P22362 (CCL1\_HUMAN)); CCL20 (NCBI参照配列: NM\_004591.3; UniProtKB - P78556 (CCL20\_HUMAN)); CCL21 (NCBI参照配列: NM\_002989.4; UniProtKB - O00585 (CCL21\_HUMAN)); CX3CL1又はフラクタルカイン(NCBI参照配列: NM\_002996.6; UniProtKB - P78423 (X3CL1\_HUMAN));分泌型CX3CL1又はフラクタルカイン(NCBI参照配列: NM\_002996.6; UniProtKB - P78423 (X3CL1\_HUMAN)); XCL1 (NCBI参照配列: NM\_002995.3; UniProtKB - P47992 (XCL1\_HUMAN)); XCL2 (NCBI参照配列: NM\_003175.4; UniProtKB - Q9UBD3 (XCL2\_HUMAN)); IL-1b (NCBI参照配列: NM\_000576.3; UniProtKB - P01584 (IL1B\_HUMAN));増強分泌シグナルを有するIL-1b (NCBI参照配列: NM\_000576.3; UniProtKB - P01584 (IL1B\_HUMAN)); IL-2 (NCBI参照配列: NM\_000586.4; UniProtKB - P60568 (IL2\_HUMAN)); IL-18 (37~93) (NCBI参照配列: NM\_001562.4; UniProtKB - Q14116 (IL18\_HUMAN));増強シグナル配列を

40

50

有するIL-18 (37~93)(NCBI参照配列: NM\_001562.4; UniProtKB - Q14116 (IL18\_HUMAN)); IL-19 (NCBI参照配列: NM\_013371.4; UniProtKB - Q9UHD0 (IL19\_HUMAN)); IL-20 (NCBI参照配列: NM\_018724.4; UniProtKB - Q9NYY1 (IL20\_HUMAN)); IL21 (NCBI参照配列: NM\_021803.4; UniProtKB - Q9HBE4 (IL21\_HUMAN)); IL-22 (NCBI参照配列: NM\_020525.5; UniProtKB - Q9GZX6 (IL22\_HUMAN)); IL-33 (NCBI参照配列: NM\_033439.4; UniProtKB - O95760 (IL33\_HUMAN)); シグナル配列を有するIL-36アルファ(NCBI参照配列: NM\_014440.3; UniProtKB - Q9UHA7 (IL36A\_HUMAN)); 膜型腫瘍壊死因子(NCBI参照配列: NM\_000594.4; UniProtKB - P01375 (TNFA\_HUMAN)); 可溶性腫瘍壊死因子(NCBI参照配列: NM\_000594.4; UniProtKB - P01375 (TNFA\_HUMAN)); 膜型ヒトBAFF(NCBI参照配列: NM\_006573.5; UniProtKB - Q9Y275 (TN13B\_HUMAN)); 可溶性ヒトBAFF(NCBI参照配列: NM\_006573.5; UniProtKB - Q9Y275 (TN13B\_HUMAN)); ヒトCD30リガンド(NCBI参照配列: NM\_001244.4; UniProtKB - P32971 (TNFL8\_HUMAN)); ヒトCD40リガンド(NCBI参照配列: NM\_000074.3; UniProtKB - P29965 (CD40L\_HUMAN)); ヒトCD27リガンド(NCBI参照配列: NM\_001252.5; UniProtKB - P32970 (CD70\_HUMAN)); ヒトTNFベータ(NCBI参照配列: NM\_000595.4; UniProtKB - P01374 (TNFB\_HUMAN)); ヒトTNFアルファ(NCBI参照配列: NM\_000594.4; UniProtKB - P01375 (TNFA\_HUMAN)); TNFSF10 (NCBI参照配列: NM\_003810.4; UniProtKB - P50591 (TNF10\_HUMAN)); 膜結合形質転換増殖因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )(NCBI参照配列: NM\_003236.4; UniProtKB - P01135 (TGFA\_HUMAN)); 可溶性成熟型形質転換増殖因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )(NCBI参照配列: NM\_003236.4; UniProtKB - P01135 (TGFA\_HUMAN)); 形質転換増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ )ファミリー(NCBI参照配列: NM\_000660.7; UniProtKB - P01137 (TGFB1\_HUMAN)); CSF1-マクロファージコロニー刺激因子(NCBI参照配列: NM\_000757.6; UniProtKB - P09603 (CSF1\_HUMAN)); CSF2又はGM-CSF 144 (NCBI参照配列: NM\_000758.4; UniProtKB - P04141 (CSF2\_HUMAN)タンパク質); CSF3-顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF及びフィルグラスチムとも呼ばれる)(NCBI参照配列: NM\_000759.4; UniProtKB - P09919 (CSF3\_HUMAN)); プロサイモシナルファ(proT $\alpha$ ) 1-111 (NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN)); 分泌シグナルを有するプロサイモシナルファ(proT $\alpha$ ) 1-111 (NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN)); 分泌シグナルを有するプロサイモシナルファ(proT $\alpha$ ) 100-109 (NCBI参照配列: NM\_002823.5; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN)); サイモシナルファ1 (T $\alpha$ 1) (NCBI参照配列: NM\_001099285.2; UniProtKB - P06454 (PTMA\_HUMAN)); 膜貫通Flt3L (sFlt3L) (NCBI参照配列: NM\_001459.4; UniProtKB - P49771 (FLT3L\_HUMAN)); 可溶性sFlt3L (NCBI参照配列: NM\_001459.4; UniProtKB - P49771 (FLT3L\_HUMAN))。

#### 【0711】

#### in vitroでのsaRNAの転写

プラスミドDNA(pDNA)を大腸菌(New England BioLabs社、英国)に形質転換し、100  $\mu$ g/mLのカルベニシリン(Sigma Aldrich社、英国)を加えたルリアブロス(LB)100mL中で培養した。pDNAをPlasmid Plus MaxiPrepキット(QIAGEN社、英国)を使用して単離し、最終濃度をNanoDrop One(ThermoFisher社、英国)上で測定した。saRNAをpDNA鋳型からCleanCap Reagent AG(Tebu-bio社、仏国)を使用して転写して、天然に存在するCap1構造を有するRNA転写物を生成した。簡潔には、pDNA鋳型を3時間37°Cで線状化し、次いで、線状化pDNA鋳型1  $\mu$ gを標準的CleanCap転写プロトコル(Tebu-bio社、仏国)において製造者のプロトコルに従って使用した。転写物をLiCl沈殿により-20°Cで少なくとも30分間精製し、20,000gにより20分間4°Cで遠心分離してRNAを沈殿させ、70%のEtOHで1回濯ぎ、再び20,000gにより5分間4°Cで遠心分離し、UltraPure H<sub>2</sub>O(Ambion社、英国)中に再懸濁し、-80°Cで更なる使用まで

10

20

30

40

50

保存した。

#### 【0712】

##### In vitroでのRNAの転写

pDNAを大腸菌(New England BioLabs社、英国)に形質転換し、100 µg/mLのカルベニシリン(Sigma Aldrich社、英国)を加えたルリアブロス(LB)100mL中で培養した。プラスミドをPlasmid Plus MaxiPrepキット(QIAGEN社、英国)を使用して精製し、濃度及び純度をNanoDrop One(ThermoFisher社、英国)上で測定した。RNAをプラスミドDNA鋳型からMEGAscript(商標)T7転写プロトコル(ThermoFisher社、英国)の後、翻訳後ScriptCap(商標)m7G Capping System(Cambio社、英国)を使用して転写した。簡潔には、pDNAを3時間37℃で線状化し、線状化pDNA鋳型1 µgを標準的反応プロトコルにおいて使用した。MEGAscript(商標)T7転写の後、転写物をLiCl沈殿により-20℃で少なくとも30分間精製し、次いで、20,000gにより20分間4℃で遠心分離してRNAを沈殿させ、70%のEtOHで1回濯ぎ、再び20,000gにより5分間4℃で遠心分離し、UltraPure H<sub>2</sub>O(Ambion社、英国)中に再懸濁した。次いで、転写物をScriptCap(商標)m7G Capping System標準プロトコルを使用して転写後にキャッピングし、最終的に上記のようにLiCl沈殿を行った。次いで、精製しCap1キャッピングしたRNAをUltraPure H<sub>2</sub>O(Ambion社、英国)中に再懸濁し、-80℃で更なる使用まで保存した。

10

#### 【0713】

##### COVID発現のin vitroでの測定

GOI並びに/又はIMP/IIP及び/若しくはISPを含むsaRNAレプリコン構築物をHeLa細胞において検査し、ここで、COVIDスパイクタンパク質の発現を、サブゲノム26Sプロモーターから発現するモデルGOIとして使用した。

20

#### 【0714】

細胞は、10%(v/v)のウシ胎仔血清(FBS)、5mg/mLのLグルタミン(Gibco社、ThermoFisher社、英国)、及び5mg/mLのペニシリン/ストレプトマイシン(Sigma Aldrich社、Merck社、英国)を含む高グルコースのダルベッコ改変イーグル培地(cDMEM)(Sigma Aldrich社、Merck社、英国)中で培養した。HeLa細胞を1ウェル当たり10000細胞の密度で平底の透明な96ウェルプレート(Corning Costar)内に播種し、24時間インキュベートした。リポフェクタミンMessengerMAX(ThermoFisher社、英国)0.15 µL及びsaRNA構築物100ng又はsaRNA対照(GFP)を含むOptiMEM(ThermoFisher社、英国)10 µLを三つ組のウェルに加え、更に24時間後、細胞を回収し、各細胞ウェルペレットを200 µL/ウェルの氷冷した添加剤Pierce(商標)IP溶解緩衝液で溶解し、このチューブを氷上で5分間インキュベートした。次いで、溶解物を1.5 mLエッペンドルフチューブに移し、約13,000gにより10分間4℃で遠心分離して細胞デブリを沈殿させた。次いで、上清を0.5 mLチューブに移して更に解析した。COVID発現は、Jessウエスタンプロット(BioTechne社)機器を使用して決定し、タンパク質標準を使用して定量化を達成した。化学発光抗COVID一次抗体及び二次抗体を、はじめに滴定して使用した。

30

#### 【0715】

##### in vivoでのケモカイン/サイトカインの発現

マウスケモカイン/サイトカインをThermoFisher社InvitrogenのLuminex ProCartaPlex方法を製品プロトコルに記載のように正確に使用して測定した。個々のマウスの尾部から出血させてマウス血清を調製し、本質的にMcKayら、2020 (2)により記載のように群のサイズn=5で血清を個別に評価した。

40

#### 【0716】

##### in vivoでの免疫原性評価

saRNA構築物及びRNA構築物の免疫原性をMcKayら、2020 (2)に記載のように評価した。

#### 【0717】

(2) McKay PF、Hu K、Blakeney AK、Samnuan K、Brown JC、Penn R、Zh

50

ou J、Bouton CR、Rogers P、Polra K、Lin PJC、Barbosa C、Tam YK、Barclay WS、Shattock RJ (2020) Self amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nano particle vaccine candidate induces high neutralising antibody titers in mice. Nat Commun、11、3523頁。

【0718】

(実施例1)

ヒト免疫刺激タンパク質(ISP)構築物の構造設計

ヒト免疫刺激タンパク質(ISP)を、自己複製RNA(saRNA)又はメッセンジャーRNA(mRNA)であり得る、本発明のRNA構築物に組み入れて、RNA又はsaRNAによりコードされた目的の遺伝子(GOI)、即ち、任意の治療生体分子、例えば、抗原であり得る、目的の遺伝子(GOI)によりコードされるタンパク質に対する免疫応答を増強、刺激又は修飾することができる。

【0719】

本発明のRNA構築物のための設計構成の種々の実施形態は、図1に示す。saRNA発現構築物は、非構造タンパク質が維持される、アルファウイルス骨格に基づくが、目的の遺伝子(GOI)をサブゲノムプロモーター(SGP)の下流に挿入してウイルスの構造遺伝子を置換する(図1の実施形態「1」を参照)。GOIは、あらゆる任意のタンパク質であってもよく、ウイルス、細菌、真菌又は哺乳動物タンパク質、即ち、生物学的治療タンパク質を含み得る。しかし、発明者らは、本発明のRNA構築物が、ワクチンの領域において著しい有用性を示し、これによりGOIがワクチン抗原、例えば、ウイルス、細菌又は真菌タンパク質、例えば、コートタンパク質をコードすることが想定される。

【0720】

saRNA構築物(図1の左手)

任意のISP及びGOIを、次の設計手法を使用してsaRNA内にコードさせることができる。

- 図1の実施形態「2a」は、ペプチド切断モチーフ(例えば、フューリンT2a)を含む融合タンパク質をコードして、翻訳時に宿主細胞内で、GOIによりコードされるタンパク質(例えば、目的の抗原)及びISPを別々のタンパク質に切断する、saRNA構築物を示す。
- 図1の実施形態「2b」では、GOI及びISPの順序を逆転させて、ISPがGOIの5'側に存在し、ペプチド切断モチーフをISPとGOIとの間に再び有して、saRNA構築物の翻訳後に宿主細胞に別々の2つのタンパク質を生成する。
- 実施形態「3a」では、ISPをGOI終止コドンの下流に挿入した。サブゲノムプロモーターがGOIの翻訳を駆動し、ISPの発現/翻訳は、内部リボソーム進入部位(IRES)を組み込むことにより駆動される。
- 実施形態「3b」では、GOI及びISPの順序を逆転させて、ISPの翻訳をサブゲノムプロモーターによって、GOIの翻訳をIRESによって促進する。
- 実施形態「4a」では、ISPをGOI終止コドンの下流に挿入した。GOIの翻訳は、第1のサブゲノムプロモーターにより促進され、ISPの翻訳は、第2のサブゲノムプロモーターを組み込むことにより駆動される。これは、二重ゲノムの手法として公知である。
- 実施形態「4b」では、ISP及びGOIの位置を交換した。即ち、ISPをGOIの前に配置した。

【0721】

mRNA構築物(図1の右手)

図1を参照すると、ISP及びGOIのいずれも、次の設計手法を使用してmRNAにおいてコードさせることができる(実施形態「5」を参照)。

- 実施形態「6a」では、mRNA構築物は、ペプチド切断モチーフ(例えば、F-T2a)を含む融合タンパク質をコードさせて、翻訳時にGOI及びISPを別々のタンパク質に切断する。
- 実施形態「6b」では、GOI及びISPの順序を逆転させて、ISPがGOIの5'側に存在する。

- 実施形態「7a」では、ISPをGOI終止コドンの下流に挿入しており、ここで、翻訳は、内部リボソーム進入部位(IRES)を組み込むことにより駆動される。
- 実施形態「7b」では、GOI及びISPの順序を逆転させて、ISPの翻訳を5' UTRプロモーターによって、GOIの翻訳をIRESによって促進する。

【0722】

発明者らは、本明細書に記載のヒトISPを、図1に例示するRNA構築物の種々の実施形態において多数検査したところ、これらのそれぞれは、saRNA、mRNA、及び/又はtransレプリコン系の発現及びこれらに対する応答を修飾する能力を有すると考える。

【0723】

(実施例2)

ウイルス先天性阻害タンパク質(IIP)及び/又はヒト免疫調節タンパク質(IMP)を組み入れるヒト免疫刺激タンパク質(ISP)構築物の構造設計

発明者らは、GOI及びISPに加えて、ウイルス先天性阻害タンパク質(ウイルスIIP)及び/又はヒト先天性調節タンパク質(IMP)のいずれかをも内包する、本発明のRNA構築物の更なる実施形態を生成した。「IIP」又は「IMP」の標識/成分は、図表及び実践において互換的に使用することができる。このようなIIP及びIMPは、GOIのタンパク質発現及び翻訳を修飾又は低下させ得る先天性認識及び応答を低下させ又は除去する。

【0724】

saRNA構築物(図2の左手)

任意のISP、IMP、及びGOIは、次の設計手法を使用してsaRNAにおいてコードさせることができる。

- 図2の実施形態「8a」は、GOI、IMP、及びISPをコードするsaRNA構築物を示し、ここで、GOI及びIMPをペプチド切断モチーフ(例えば、フューリンT2a)により分離し、IMP及びISPをIRESにより分離することによって、GOI(例えば、目的の抗原)及びIMPの発現が融合タンパク質として生じ、次いで、これが、翻訳時に宿主細胞において切断モチーフで別々のタンパク質に切断される。ISPは、IRESの制御下で別々に発現する。
- 図2の実施形態「8b」では、GOI、IMP、及びISPの順序を転換させて、ここでは、IMPは、それ自体がISPの5'側に存在するGOIの5'側に存在する。IMPは、発現を駆動してタンパク質を産生させるサブゲノムプロモーターの下流に存在し、IRESは、GOI及び下流のISPのGOIとの融合タンパク質としての発現を促進する。ペプチド切断モチーフ(例えば、F-T2a)は、ISPとGOIとを分離して、宿主細胞においてsaRNA構築物の翻訳中にGOI-ISPの単一融合タンパク質を別々の2つのタンパク質に切断する。
- 実施形態「9a」では、第1のサブゲノムプロモーターがGOIの発現を駆動し、3'側に配置した第2のサブゲノムプロモーターがIMPの発現を駆動する。IRESは、IMPの3'側に配置し、3'ISPの発現を駆動する。
- 実施形態「9b」では、IMP、ISP、及びGOIの位置を交換した。この実施形態では、第1のサブゲノムプロモーターがIMPの発現を駆動し、3'側に配置した第2のサブゲノムプロモーターがGOI-ISP融合タンパク質の発現を駆動する。これは、切断リンカー(例えば、F-T2a)により分離されており、その結果、宿主細胞においてsaRNA構築物の翻訳中にGOI-ISPが別々の2つのタンパク質に切断される。
- 実施形態「9c」では、3つのサブゲノムプロモーターを生成し、このそれぞれは、明らかに任意の順序で存在し得るが、GOI、IMP、及びISPの発現を駆動する。
- 図2の実施形態「9d」は、GOI、IMP、及びISPをコードするsaRNA構築物を示し、ここで、GOI及びIMPをIRESにより分離し、IMP及びISPをIRESにより分離することによって、GOI(例えば、目的の抗原)の発現がサブゲノムプロモーターの制御下で生じ、IMP及びISPは、それぞれの各IRESの制御下で別々に発現する。
- 図2の実施形態「9e」では、IMP、ISP、及びGOIの位置を交換した。この図は、GOI、IMP、及びISPをコードするsaRNA構築物を示し、ここで、GOI及びISPをIRESにより分離し、ISP及びIMPをIRESにより分離することによって、GOI(例えば、目的の抗原)の発現がサブゲノムプロモーターの制御下で生じ、ISP及びIMPは、それぞれの各IRES

10

20

30

40

50

の制御下で別々に発現する。GOI又はIMP若しくはISPとの更なる組合せが、3つの位置のそれぞれにおいて可能であることが理解される。

【0725】

mRNA構築物(図2の右手)

図2を参照すると、ISP、IIP、及びGOIのいずれも、次の設計手法を使用してmRNAにおいてコードさせることができる(実施形態「10」を参照)。

- 実施形態「10a」では、mRNA構築物は、ペプチド切断モチーフ(例えば、F-T2a)により3'IMPに結合する5'GOIをコードさせて、翻訳時にGOI及びIMPを別々のタンパク質に切断する。mRNA構築物は、3' IRESの後、別々のタンパク質の発現を駆動するISPを含む。

10

- 実施形態「10b」では、GOI、IMP、及びISPの順序は同一であるが、この実施形態では、GOI及びIMPをIRESにより分離し、IMP及びISPを切断部位F-T2aにより分離する。任意の構築物では、GOI、IMP、及びISPの順序は、変動し得る。

【0726】

(実施例3)

ISP/IIPの組合せを含む新規のsaRNA構築物の構造設計

図2を参照すると、発明者らは、実施形態「9d」及び「9e」と呼ぶsaRNA構築物の2つの更なる実施形態を生成している。

【0727】

実施形態「9d」では、saRNA構築物は、GOI(例えば、目的の抗原)、及びISP、及びIMPをもコードし、ここで、GOI及びISPをIRESエレメントにより分離し、ISP及びIMPもIRESエレメントにより分離する。IMPは、3'(下流)に存在するISPの5'(上流)に存在する。GOI(例えば、目的の抗原)の発現は、サブゲノムプロモーターの制御下に存在し、IMP及びISPは、それぞれの各IRESの制御下で別々に発現する。これにより、GOI、ISP、及びIMPの発現が融合タンパク質として生じ、次いで、この融合タンパク質は、翻訳時に宿主細胞においてIRESリンカーエレメントで別々のタンパク質に切断される。

20

【0728】

実施形態「9e」では、saRNA構築物においてIMP、ISP、及びGOIの位置を交換した。ISPは、3'(下流)に存在するIMPの5'(上流)に存在する。GOI及びISPをIRESにより分離し、ISP及びIMPをIRESにより分離することによって、GOI(例えば、目的の抗原)の発現がサブゲノムプロモーターの制御下で生じ、ISP及びIMPは、それぞれの各IRESの制御下で別々に発現する。

30

【0729】

(実施例4)

GOI発現のin vitroでの増強

saRNAレプリコン構築物をHela細胞にリポフェクタミンを使用してトランスフェクトし、目的の遺伝子(GOI)、この特異的な場合では、COVIDスパイク抗原の発現をモデル発現抗原として使用した。図7に示すように、saRNA構築物の一部の実施形態は、GOI-ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF)をコードし、一方、他の実施形態は、GOI-ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF)-IIP(ここで、IIPはIRF1、E3L又はPR34である)をコードした。in vitroでの発現は、対照saRNAレプリコン(saRNA COVID-GFP)に対する増強倍率として提示する。

40

【0730】

図7Aを参照すると、GOI + ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF) + IRF1(IIPとして作用する)が示されている。

【0731】

図7Bを参照すると、GOI + ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF) + E3L(IIPとして作用する)が示されている。

【0732】

図7Cを参照すると、GOI + ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF) + PR34(IIPと

50

して作用する)が示されている。

#### 【0733】

このような図に見ることができるよう、COVID発現は、ISP単独(即ち、CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF)の存在下で増強され、ISP(CCL2、CCL3、IL-7又はGM-CSF)及びIIP(IRF1、E3L又はPR34)の組合せにより著明に増強される。

#### 【0734】

(実施例5)

炎症性/刺激性ケモカイン/サイトカインのin vivoでの増強

マウスに、GoI + IIP単独、GoI + ISP単独又はGoI + ISP + IIPの組合せを発現する、種々のLNP製剤化saRNAレプリコンをワクチン接種し、注射後24時間にマウス血清を回収した。Luminexで測定すると、発現した抗原(モデル抗原として使用するCOVIDスパイクタンパク質)及び/又はCOVID + ISPは、種々のサイトカイン/ケモカインの循環発現レベルを増強した。

10

#### 【0735】

図8A及び図8Bを参照すると、炎症性/刺激性ケモカイン/サイトカイン、即ち、IFN-ガンマ、IL-18、GM-CSF、IL-5、及びMCP-1のin vivoでの増強が示されている。マウスの群に、GoI + IIP単独(IRF1、E3L若しくはPR34)、GoI + ISP(即ち、CCL2、CCL3、IL-7若しくはGM-CSF)単独、又はGoI + ISP(即ち、CCL2、CCL3、IL-7若しくはGM-CSF) + IIP(IRF1、E3L若しくはPR34)の組合せを発現する、種々の脂質ナノ粒子(LNP)製剤化saRNAレプリコンをワクチン接種し、注射後24時間にマウス血清を回収した。

20

#### 【0736】

見ることができるよう、発現した抗原(モデル抗原として使用するCOVIDスパイクタンパク質)及び/又はCOVID + ISPは、驚くべきことに、種々のサイトカイン/ケモカインの循環発現レベルを増強した。

#### 【0737】

(実施例6)

GoI特異的抗体免疫応答のin vivoでの増強

マウスに、GoI + IIP単独、GoI + ISP単独又はGoI + ISP + IIPの組合せを発現する、種々のLNP製剤化saRNAレプリコンをワクチン接種し、免疫後42日目にマウス血清を抗原特異的抗体について検査した。このような動物には、LNP製剤化saRNAレプリコン1µgにより、0日目にプライムワクチン接種、28日目にブーストワクチン接種を行った。

30

#### 【0738】

図9を参照すると、GoI特異的抗体免疫応答のin vivoでの増強が示されている。マウスの群に、GoI + IIP単独、GoI + ISP単独又はGoI + ISP + IIPの組合せを含む、種々のLNP製剤化saRNAレプリコンをワクチン接種し、免疫後42日目にマウス血清を抗原特異的抗体について検査した。このような動物には、LNP製剤化saRNAレプリコン1µgにより、0日目にプライムワクチン接種、28日目にブーストワクチン接種を行った。ISP + IIPを含むsaRNAレプリコンを、ISPのみを接種した動物における免疫応答と比較したところ、GoI及び/又はISPの機能性の両方の発現時にIIPの活性によりもたらされた抗体免疫に対する増強が明らかに実証された。グラフは、対応するISP単独と比較した場合の抗体レベルの倍率変化として提示する。

40

#### 【0739】

結論

発明者らは、本明細書に記載の構築物が、次を含む、先行技術に記載のものを越える多くの利点を呈すると考える。

i)本発明のRNA構築物は、図1及び図2に示すように、saRNA又はmRNA、GOI(例えば、抗原)、及び対象においてGOIの免疫応答を増強又は修飾するISPを組み合わせる。ISPは、サイトカインであり得る。

50

- ii) 先天性調節タンパク質のいずれかをコードするヌクレオチド配列を、RNA構築物、例えば、mRNA又はsaRNAに直接挿入することにより、ISP、IMP/IIPタンパク質、及び目的の遺伝子によりコードされる生物学的治療分子のタンパク質同時発現が可能となる。
- iii) 目的の遺伝子(GOI)、即ち、治療生体分子をコードする鎖、及びISPをコードする鎖の2つの異なる別々のRNA鎖の送達とは対照的に、一本鎖を送達することにより、RNA、ISP、及びIMP/IIPの共局在が確実となる。
- iv) IMP/IIPがRNAの先天性センシングを阻害することにより、タンパク質の更なる高発現が可能となる。
- v) RNA構築物がsaRNAである場合、IMP/IIP発現それ自体が、GOIを有するサブゲノム鎖上で同時発現することにより自己増幅される。
- vi) タンパク質発現の規模及び持続時間の両方が、従来のVEEV RNAレプリコン構築物と比較して上昇する。
- vii) ISP単独の存在下でGOIが増強され、ISP及びIIPの組合せにより著明に増強される。
- (viii) 発現したGOI + ISPが、種々のサイトカイン/ケモカインの循環発現レベルを増強する。
- (ix) ISP + IIPを含むsaRNAレプリコンを、ISPのみを接種した動物における免疫応答と比較したところ、GOI及び/又はISPの機能性の両方の発現時にIIPの活性によりもたらされた抗体免疫に対する増強が明らかに実証された。

【図面】

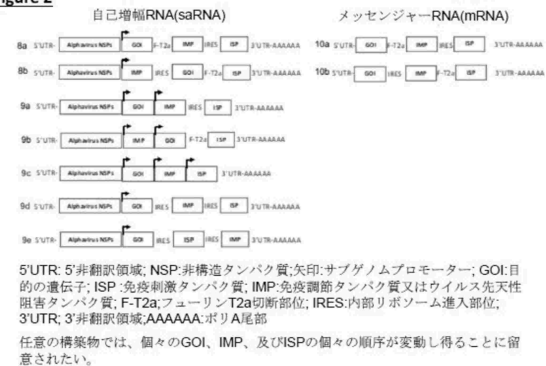
【図 1】

Figure 1



【図 2】

Figure 2



10

20

30

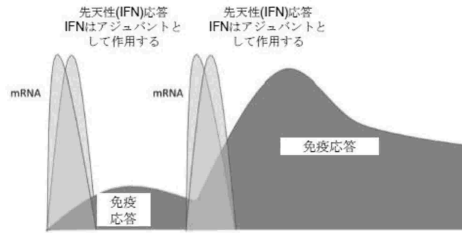
40

50

## 【図 3】

Figure 3

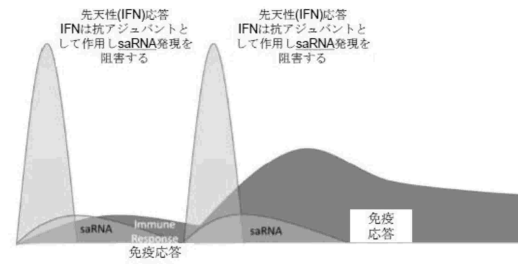
即時放出mRNA(24時間未満)では、RNA及びLNPに対するIFN/先天性応答はアジュバントとして作用する



## 【図 4】

Figure 4

持続放出saRNA(7日未満)では、RNA及びLNPに対するIFN/先天性応答は抗アジュバントとして作用する

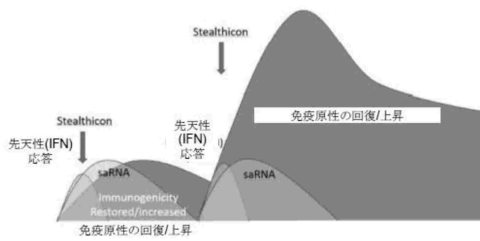


10

## 【図 5】

Figure 5

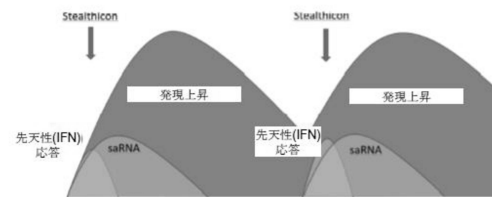
IFN/先天性免疫応答の抑制により、ワクチンの免疫原性が復帰及び上昇し得る



## 【図 6】

Figure 6

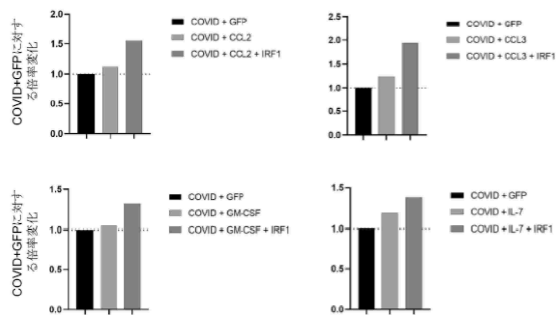
IFN/先天性免疫応答の抑制により、タンパク質の発現が復帰及び上昇し得る



20

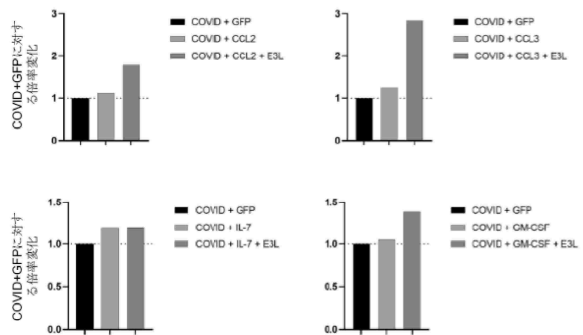
## 【図 7 A】

Figure 7A



## 【図 7 B】

Figure 7B



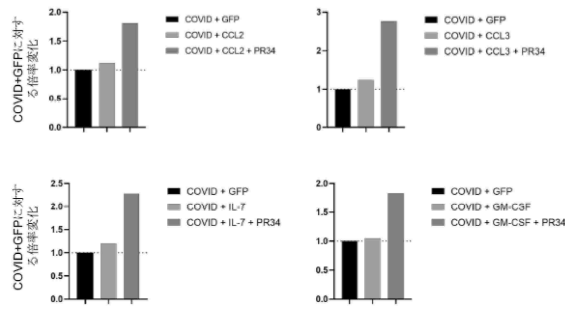
30

40

50

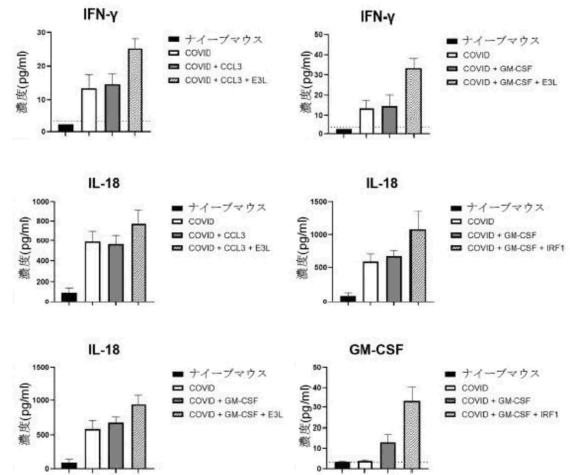
## 【図 7 C】

Figure 7C



## 【図 8 A】

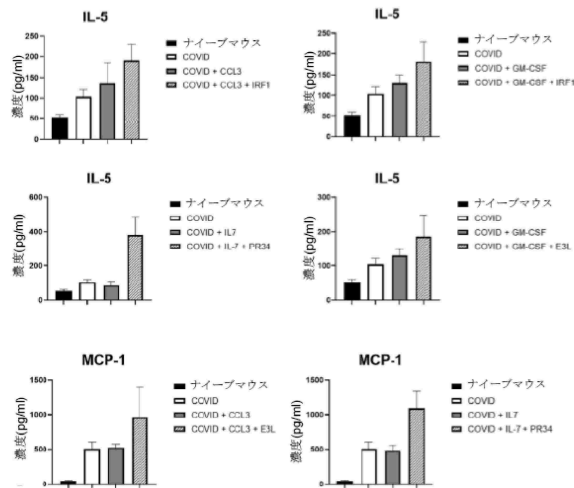
Figure 8A



10

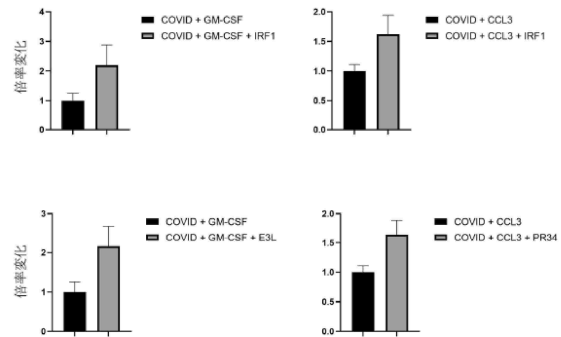
## 【図 8 B】

Figure 8B



## 【図 9】

Figure 9



20

30

## 【配列表】

2024546964000001.xml

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/GB2022/053275**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>INV. C12N15/86 C12N15/87 A61K39/193</b><br><b>ADD.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C12N A61K</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br><b>EPO-Internal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>BONTKES H J ET AL: "Dendritic cells transfected with interleukin-12 and tumor-associated antigen messenger RNA induce high avidity cytotoxic T cells", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 14, no. 4, 12 October 2006 (2006-10-12), pages 366-375, XP037772708, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/SJ.GT.3302874 [retrieved on 2006-10-12] abstract page 373, right-hand column, last paragraph</b><br><br>-----<br>-/-- | <b>1-29</b>           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br><br><b>14 March 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br><br><b>15/05/2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br><b>Herrmann, Klaus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2009)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/GB2022/053275**

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>X</b>  | <b>BOCZKOWSKI DAVID ET AL: "RNA as performance-enhancers for dendritic cells",<br/>EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY,<br/>INFORMA HEALTHCARE, UK,<br/>vol. 10, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01),<br/>pages 563-574, XP008134288,<br/>ISSN: 1744-7682, DOI:<br/>10.1517/14712591003614749<br/>abstract<br/>page 566, right-hand column, lines 3-5<br/>-----</b> | <b>1-29</b>           |
| <b>X</b>  | <b>WO 2020/254804 A1 (IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LTD [GB])<br/>24 December 2020 (2020-12-24)<br/>page 2, lines 15-22<br/>page 4, lines 1-32<br/>page 10, lines 29-32<br/>page 66, lines 4-23<br/>page 67, lines 20-28<br/>page 68, lines 1-5<br/>-----</b>                                                                                                      | <b>1-29</b>           |
| <b>A</b>  | <b>LUNDSTROM KENNETH: "Self-Amplifying RNA Viruses as RNA Vaccines",<br/>INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES,<br/>vol. 21, no. 14, 20 July 2020 (2020-07-20)<br/>, page 5130, XP093015761,<br/>DOI: 10.3390/ijms21145130<br/>abstract<br/>page 9, paragraph 2 - page 25, paragraph 1<br/>table 2<br/>-----</b>                                            | <b>1-29</b>           |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | International application No.<br>PCT/GB2022/053275 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Box No. I                   | Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                    |
| 1.                          | With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:<br>a. <input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed.<br>b. <input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13 <sup>ter</sup> 1(a)).<br><input type="checkbox"/> accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. |                                                    |
| 2.                          | <input type="checkbox"/> With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                    |
| 3.                          | Additional comments:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2022/053275**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

**see additional sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:  
**1-29 (partially)**

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2022/053275

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-29 (partially)

A recombinant RNA construct encoding: (i) at least one therapeutic biomolecule and (ii) at least one immune stimulatory protein (ISP), and subject-matter relating thereto.

---

2. claims: 1-29 (partially)

A recombinant RNA construct encoding: at least one immune stimulatory protein (ISP), and subject-matter relating thereto.

---

3. claims: 1-29 (partially)

A recombinant RNA construct encoding: at least one human innate modulatory protein (IMP), and subject-matter relating thereto.

---

4. claims: 1-29 (partially)

A recombinant RNA construct encoding: at least one viral immune inhibitor protein (IIP), and subject-matter relating thereto.

---

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/053275

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2020254804 A1                          | 24-12-2020          | AU 2020296337 A1           | 23-12-2021          |
|                                           |                     | BR 112021024786 A2         | 22-02-2022          |
|                                           |                     | CA 3143117 A1              | 24-12-2020          |
|                                           |                     | CN 114402078 A             | 26-04-2022          |
|                                           |                     | EP 3987042 A1              | 27-04-2022          |
|                                           |                     | IL 288956 A                | 01-02-2022          |
|                                           |                     | JP 2022537562 A            | 26-08-2022          |
|                                           |                     | KR 20220038669 A           | 29-03-2022          |
|                                           |                     | US 2022265807 A1           | 25-08-2022          |
|                                           |                     | WO 2020254804 A1           | 24-12-2020          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

| (51)国際特許分類               | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| C 1 2 N 15/27 (2006.01)  | C 1 2 N 15/27  |             |
| C 1 2 N 15/28 (2006.01)  | C 1 2 N 15/28  |             |
| C 1 2 N 15/16 (2006.01)  | C 1 2 N 15/16  |             |
| C 1 2 N 15/25 (2006.01)  | C 1 2 N 15/25  |             |
| C 1 2 N 15/26 (2006.01)  | C 1 2 N 15/26  |             |
| C 1 2 N 15/33 (2006.01)  | C 1 2 N 15/33  |             |
| C 1 2 N 15/113 (2010.01) | C 1 2 N 15/113 | Z           |
| A 6 1 K 38/17 (2006.01)  | C 1 2 N 15/113 | 1 2 0 Z     |
| A 6 1 K 38/19 (2006.01)  | C 1 2 N 15/113 | 1 4 0 Z     |
| A 6 1 K 38/20 (2006.01)  | A 6 1 K 38/17  |             |
| A 6 1 P 31/00 (2006.01)  | A 6 1 K 38/19  |             |
| A 6 1 P 31/10 (2006.01)  | A 6 1 K 38/20  |             |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01)  | A 6 1 P 31/00  |             |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01)  | A 6 1 P 31/10  |             |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 31/04  |             |
| A 6 1 P 37/04 (2006.01)  | A 6 1 P 31/12  |             |
| A 6 1 K 39/125 (2006.01) | A 6 1 P 35/00  |             |
| A 6 1 K 39/12 (2006.01)  | A 6 1 P 37/04  |             |
| A 6 1 K 39/215 (2006.01) | A 6 1 K 39/125 |             |
| A 6 1 K 48/00 (2006.01)  | A 6 1 K 39/12  |             |
| C 1 2 N 15/40 (2006.01)  | A 6 1 K 39/215 |             |
|                          | A 6 1 K 48/00  |             |
|                          | C 1 2 N 15/40  |             |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,  
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,  
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ポール・マッケイ

イギリス・ロンドン・W2・1 P G・パディントン・セント・メアリーズ・キャンパス・インペリ  
アル・カレッジ内

(72)発明者 ロビン・シャトック

イギリス・ロンドン・W2・1 P G・パディントン・セント・メアリーズ・キャンパス・インペリ  
アル・カレッジ内

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA13 BA01 BA08 BA22 DA01 DA12 DA13 DA14 DA19

DA25 NA05 NA14 ZB09 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35

4C085 AA03 BA51 BA52 BA71 CC08 EE01 EE03 GG01