

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-535025

(P2010-535025A)

(43) 公表日 平成22年11月18日(2010.11.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
<b>C O 7 K 14/315 (2006.01)</b>	C O 7 K 14/315	4 B O 6 5
<b>C 1 2 N 1/21 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/21	4 C O 8 5
<b>A 6 1 K 39/09 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/09	4 H O 4 5
<b>A 6 1 K 39/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/00 H	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 166 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-518777 (P2010-518777)  
 (86) (22) 出願日 平成20年8月1日(2008.8.1)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年3月23日(2010.3.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/002866  
 (87) 国際公開番号 W02009/016515  
 (87) 国際公開日 平成21年2月5日(2009.2.5)  
 (31) 優先権主張番号 0714963.6  
 (32) 優先日 平成19年8月1日(2007.8.1)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 60/966,866  
 (32) 優先日 平成19年8月29日(2007.8.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ドナーティ, クラウディオ  
 イタリア国 イー53100 シエナ,  
 ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバ  
 ルティス ヴァクシンズ

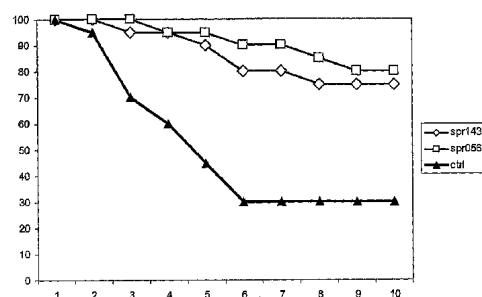
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺炎球菌抗原を含む組成物

## (57) 【要約】

有効な *Streptococcus pneumoniae* ワクチンにはいくつかの抗原性成分が必要であり得ると本発明者らは考えるので、本発明者らは免疫化で用いる肺炎球菌ポリペプチドの種々の組み合わせを同定した。本発明者らは、単抗原として有用であり得るいくつかの肺炎球菌ポリペプチドも同定した。これらのポリペプチドを、任意選択的に、肺炎球菌サッカリドと組み合わせて使用することができる。抗原を肺炎球菌ワクチン中で使用することができるが、複数の病原体に対する免疫化のためのワクチン中の成分として使用することもできる。

FIGURE 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

S . p n e u m o n i a e 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、( 1 ) s p r 0 0 5 7 抗原；( 2 ) s p r 0 0 9 6 抗原；( 3 ) s p r 0 5 6 5 抗原；( 4 ) s p r 2 0 2 1 抗原；( 5 ) s p r 1 3 4 5 抗原；( 6 ) s p r 1 4 1 6 抗原；( 7 ) s p r 1 4 1 8 抗原；( 8 ) s p r 0 8 6 7 抗原；( 9 ) s p r 1 4 3 1 抗原；( 1 0 ) s p r 1 7 3 9 抗原；( 1 1 ) s p r 1 0 9 8 抗原；( 1 2 ) s p r 0 2 8 6 抗原；( 1 3 ) s p r 1 4 3 3 抗原；および／または( 1 4 ) s p r 1 7 0 7 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

## 【請求項 2】

S . p n e u m o n i a e 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、( 1 ) s p r 0 0 5 7 抗原；( 2 ) s p r 0 0 9 6 抗原；( 3 ) s p r 0 5 6 5 抗原；( 4 ) s p r 2 0 2 1 抗原からなる群から選択される2つ、3つ、または4つの抗原を含み、

前記 s p r 0 0 5 7 抗原が、( a ) 配列番号 1 と 8 0 % 以上の同一性を有し、そして／または( b ) エピトープを含む配列番号 1 の少なくとも 1 0 個の連続するアミノ酸のフラグメントを含む、アミノ酸配列を含むポリペプチドであり、

前記 s p r 0 0 9 6 抗原が、( a ) 配列番号 1 2 と 8 0 % 以上の同一性を有し、そして／または( b ) エピトープを含む配列番号 1 2 の少なくとも 1 0 個の連続するアミノ酸のフラグメントを含む、アミノ酸配列を含むポリペプチドであり、

前記 s p r 0 5 6 5 抗原が、( a ) 配列番号 3 と 8 0 % 以上の同一性を有し、そして／または( b ) エピトープを含む配列番号 3 の少なくとも 1 0 個の連続するアミノ酸のフラグメントを含む、アミノ酸配列を含むポリペプチドであり、

前記 s p r 2 0 2 1 抗原が、( a ) 配列番号 1 1 と 8 0 % 以上の同一性を有し、そして／または( b ) エピトープを含む配列番号 1 1 の少なくとも 1 0 個の連続するアミノ酸のフラグメントを含む、アミノ酸配列を含むポリペプチドである、免疫原性組成物。

## 【請求項 3】

S . p n e u m o n i a e の R r g A および／または R r g B 線毛抗原をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

S . p n e u m o n i a e P m p 抗原をさらに含む、請求項 2 または 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

肺炎球菌莢膜サッカリドとキャリアタンパク質との1つまたは複数のコンジュゲートをさらに含み、( i ) 前記莢膜サッカリドが、以下の肺炎球菌血清型：1、3、4、5、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 F、および 2 3 F の1つまたは複数に由来し、( i i ) 前記キャリアタンパク質が、細菌の毒素またはトキシドであるか、H . i n f l u e n z a e 由来のタンパク質 D である、請求項 2 または 3 または 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

( a ) ( 1 ) s p r 0 0 5 7 抗原；( 2 ) s p r 0 0 9 6 抗原；( 3 ) s p r 0 5 6 5 抗原；( 4 ) s p r 2 0 2 1 抗原；( 5 ) s p r 1 3 4 5 抗原；( 6 ) s p r 1 4 1 6 抗原；( 7 ) s p r 1 4 1 8 抗原；( 8 ) s p r 0 8 6 7 抗原；( 9 ) s p r 1 4 3 1 抗原；( 1 0 ) s p r 1 7 3 9 抗原；( 1 1 ) s p r 1 0 9 8 抗原；( 1 2 ) s p r 0 2 8 6 抗原；( 1 3 ) s p r 1 4 3 3 抗原；および／または( 1 4 ) s p r 1 7 0 7 抗原からなる群から選択される1つまたは複数の抗原と、( b ) 肺炎球菌莢膜サッカリドとキャリアタンパク質との1つまたは複数のコンジュゲートとの組み合わせを含む免疫原性組成物。

## 【請求項 7】

( a ) ( 1 ) s p r 0 0 5 7 抗原；( 2 ) s p r 0 0 9 6 抗原；( 3 ) s p r 0 5 6 5 抗原；( 4 ) s p r 2 0 2 1 抗原；( 5 ) s p r 1 3 4 5 抗原；( 6 ) s p r 1 4 1 6 抗原；( 7 ) s p r 1 4 1 8 抗原；( 8 ) s p r 0 8 6 7 抗原；( 9 ) s p r 1 4 3 1 抗原；

(10) spr1739 抗原；(11) spr1098 抗原；(12) spr0286 抗原；(13) spr1433 抗原；および/または(14) spr1707 抗原からなる群から選択される1つまたは複数の抗原と、(b)ジフテリアトキソイド；破傷風トキソイド；B型肝炎ウイルス表面抗原；不活化ポリオウイルス抗原；1つまたは複数の無細胞百日咳抗原；H. influenzae B型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート；N. meningitidisのC群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート；N. meningitidisのY群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート；N. meningitidisのW135群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート；およびN. meningitidisのA群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲートからなる群から選択される1つまたは複数の抗原との組み合わせを含む免疫原性組成物。

10

【請求項8】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0565 抗原；(3) spr0286 抗原；(4) spr1098 抗原；(5) spr1345 抗原；(6) spr1416 抗原；および/または(7) spr1418 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

【請求項9】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr2021 抗原；(2) spr1431 抗原；(3) spr1739 抗原；および/または(4) spr0867 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

20

【請求項10】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0565 抗原；(3) spr2021 抗原；(4) spr1098 抗原；(5) spr1345 抗原；(6) spr1416 抗原；(7) spr1418 抗原；(8) spr0867 抗原；(9) spr1431 抗原；(10) spr1739 抗原；および/または(11) spr0286 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

【請求項11】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr0096 抗原；(2) spr1433 抗原；および/または(3) spr1707 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

30

【請求項12】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr0565 抗原；(4) spr1098 抗原；(5) spr1345 抗原；(6) spr1416 抗原；(7) spr1418 抗原；(8) spr0286 抗原；(9) spr1433 抗原；および/または(10) spr1707 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

40

【請求項13】

S. pneumoniae 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、前記組み合わせが、(1) spr2021 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr1739 抗原；(4) spr0867 抗原；(5) spr1431 抗原；(6) spr1433 抗原；および/または(7) spr1707 抗原からなる群から選択される2つ以上の抗原を含む、免疫原性組成物。

【請求項14】

(a) (1) spr0057 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr0565 抗原；(4) spr2021 抗原；(5) spr1345 抗原；(6) spr1416 抗原；(7) spr1418 抗原；(8) spr0867 抗原；(9) spr1431 抗原；

50

(10) spr 1739 抗原; (11) spr 1098 抗原; (12) spr 0286 抗原; (13) spr 1433 抗原; および/または (14) spr 1707 抗原からなる群から選択される1つまたは複数の抗原と、(b) 温度保護剤との組み合わせを含む、免疫原性組成物。

【請求項15】

2つ以上の異なる肺炎球菌エキソグリコシダーゼを含む免疫原性組成物。

【請求項16】

少なくとも1つの肺炎球菌エキソグリコシダーゼおよび少なくとも1つの肺炎球菌ペプチドグリカンヒドロラーゼを含む免疫原性組成物。

【請求項17】

2つ以上の異なる肺炎球菌ペプチドグリカンヒドロラーゼを含む免疫原性組成物。

【請求項18】

請求項19～25のいずれか1項に記載のポリペプチドを含む免疫原性組成物。

【請求項19】

式：



(式中、

Xは、(1) spr 0057 抗原; (2) spr 0096 抗原; (3) spr 0565 抗原; (4) spr 2021 抗原; (5) Rrg A 抗原; および (6) Rrg B 抗原からなる群から選択される肺炎球菌抗原のアミノ酸配列であり、

Lは任意選択的なリンカーアミノ酸配列であり、

Aは任意選択的なN末端アミノ酸配列であり、

Bは任意選択的なC末端アミノ酸配列であり、

nは2以上の整数である)のポリペプチド。

【請求項20】

Xが、(1) spr 0057 抗原; (2) spr 0096 抗原; (3) spr 0565 抗原; (4) spr 2021 抗原; および (5) Rrg A 抗原からなる群から選択される肺炎球菌抗原のアミノ酸配列である、請求項18に記載のポリペプチド。

【請求項21】

Xが、(1) spr 0057 抗原; (2) spr 0096 抗原; (3) spr 0565 抗原; および (4) spr 2021 抗原からなる群から選択される肺炎球菌抗原のアミノ酸配列である、請求項18に記載のポリペプチド。

【請求項22】

nが2である、請求項18～20のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項23】

少なくとも1つのL配列が、Gly<sub>x</sub> (式中、x = 2、3、4、5、6、7、8、9、または10)を含む、請求項18～21のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項24】

配列番号193～228からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項18～22のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項25】

配列番号193～228からなる群から選択されるアミノ酸配列と75%以上の配列同一性を有するポリペプチド。

【請求項26】

請求項18～24のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項27】

以下のポリペプチド: (1) spr 0057; (2) spr 0286; (3) spr 0565; (4) spr 1098; (5) spr 1345; (6) spr 1416; (7) spr 1418; (8) spr 0867; (9) spr 1431; (10) spr 1739; (11) spr 2021; (12) spr 0096; (13) spr 1433; および

10

20

30

40

50

/または(14) spr 1707の1つまたは複数がノックアウトされている肺炎球菌。

【請求項28】

有効量の請求項1～18のいずれか1項に記載の組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において免疫応答を惹起する方法。

【請求項29】

哺乳動物における免疫応答の惹起において組み合わせる使用するための、(1) spr 0057抗原；(2) spr 0096抗原；(3) spr 0565抗原；(4) spr 2021抗原；(5) spr 1345抗原；(6) spr 1416抗原；(7) spr 1418抗原；(8) spr 0867抗原；(9) spr 1431抗原；(10) spr 1739抗原；(11) spr 1098抗原；(12) spr 0286抗原；(13) spr 1433抗原；および(14) spr 1707抗原からなる群から選択される少なくとも2つの抗原。

10

【請求項30】

哺乳動物における免疫応答の惹起のための薬物の製造における、(1) spr 0057抗原；(2) spr 0096抗原；(3) spr 0565抗原；(4) spr 2021抗原；(5) spr 1345抗原；(6) spr 1416抗原；(7) spr 1418抗原；(8) spr 0867抗原；(9) spr 1431抗原；(10) spr 1739抗原；(11) spr 1098抗原；(12) spr 0286抗原；(13) spr 1433抗原；および(14) spr 1707抗原からなる群から選択される少なくとも2つの抗原の使用。

20

【請求項31】

肺炎球菌感染から防御するために哺乳動物における免疫応答の惹起において使用するための、(1) spr 0057抗原；(2) spr 0096抗原；(3) spr 0565抗原；(4) spr 2021抗原；(5) spr 1345抗原；(6) spr 1416抗原；(7) spr 1418抗原；(8) spr 0867抗原；(9) spr 1431抗原；(10) spr 1739抗原；(11) spr 1098抗原；(12) spr 286抗原；(13) spr 1433抗原；および(14) spr 1707抗原からなる群から選択される抗原。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、S . p n e u m o n i a e由来の抗原および免疫化におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

肺炎球菌としても知られるS t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a eは、グラム陽性球菌である。これは、成人および5歳を超える小児における急性細菌性髄膜炎の最も一般的な原因である。

【0003】

現在の肺炎球菌ワクチンは莢膜サッカリドに基づく。唯一の小児用ワクチンはPREV NAR（商標）であり、これは、7種の異なる血清型由来の複合サッカリドの混合物である。23種の異なる血清型由来の複合サッカリドの混合物に基づく成人用ワクチンも利用可能である。これらのワクチンは共に製造が困難であるが、全部で90種を超える肺炎球菌血清型が存在する。したがって、肺炎球菌ワクチンで用いるさらに改良された抗原を同定する必要がある。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

参考文献1および2と同様に、有効なS . p n e u m o n i a eワクチンにはいくつかの抗原性成分が必要であり得ると本発明者らは考えるので、本発明者らは免疫化で用いる

50

肺炎球菌ポリペプチドの種々の組み合わせを同定した。本発明者らは、単抗原として有用であり得るいくつかの肺炎球菌ポリペプチドも同定した。これらのポリペプチドを、任意選択的に、肺炎球菌サッカリドまたは他の肺炎球菌ポリペプチドと組み合わせ使用することができる。抗原を肺炎球菌ワクチン中で使用することができるが、複数の病原体に対する免疫化のためのワクチン中の成分として使用することもできる。

#### 【0005】

本発明者らは、以下の7種の肺炎球菌ポリペプチドを同定した：spr0057；spr0286；spr0565；spr1098；spr1345；spr1416；spr1418。この一連の抗原を、本明細書中で「第1の抗原群」という。したがって、本発明は、S.pneumoniae抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1)spr0057抗原；(2)spr0286抗原；(3)spr0565抗原；(4)spr1098抗原；(5)spr1345抗原；(6)spr1416抗原；および/または(7)spr1418抗原からなる群から選択される2種以上(すなわち、2、3、4、5、6、または7種全て)の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

10

#### 【0006】

本発明者らは、以下の4種の肺炎球菌ポリペプチドを同定した：spr0867；spr1431；spr1739；spr2021。この一連の抗原を、本明細書中で「第2の抗原群」という。したがって、本発明は、S.pneumoniae抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1)spr0867抗原；(2)spr1431抗原；(3)spr1739抗原；および/または(4)spr2021抗原からなる群から選択される2種以上(すなわち、2、3、または4種全て)の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

20

#### 【0007】

本発明者らは、以下の3種の肺炎球菌ポリペプチドを同定した：spr0096；spr1433；spr1707。この一連の抗原を、本明細書中で「第3の抗原群」という。したがって、本発明は、S.pneumoniae抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1)spr0096抗原；(2)spr1433抗原；および/または(3)spr1707抗原からなる群から選択される2種または3種の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

30

#### 【0008】

第1および第2の抗原群中の11種の肺炎球菌ポリペプチドの組み合わせを、本明細書中で「第4の抗原群」という。したがって、本発明は、S.pneumoniae抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1)spr0057抗原；(2)spr0286抗原；(3)spr0565抗原；(4)spr1098抗原；(5)spr1345抗原；(6)spr1416抗原；(7)spr1418抗原；(8)spr0867抗原；(9)spr1431抗原；(10)spr1739抗原；および/または(11)spr2021抗原からなる群から選択される2種以上(すなわち、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11種全て)の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

40

#### 【0009】

第1および第3の抗原群中の10種の肺炎球菌ポリペプチドの組み合わせを、本明細書中で「第5の抗原群」という。したがって、本発明は、S.pneumoniae抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1)spr0057抗原；(2)spr0286抗原；(3)spr0565抗原；(4)spr1098抗原；(5)spr1345抗原；(6)spr1416抗原；(7)spr1418抗原；(8)spr0096抗原；(9)spr1433抗原；および/または(10)spr1707抗原からなる群から選択される2種以上(すなわち、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種全て)の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

#### 【0010】

50

第2および第3の抗原群中の7種の肺炎球菌ポリペプチドの組み合わせを、本明細書中で「第6の抗原群」という。したがって、本発明は、*S. pneumoniae* 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1) spr0867 抗原；(2) spr1431 抗原；(3) spr1739 抗原；(4) spr2021 抗原；(5) spr0096 抗原；(6) spr1433 抗原；および/または(7) spr1707 抗原からなる群から選択される2種以上（すなわち、2、3、4、5、6、または7種全て）の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

#### 【0011】

第1、第2、および第3の抗原群中の14種の肺炎球菌ポリペプチドの組み合わせを、本明細書中で「第7の抗原群」という。したがって、本発明は、*S. pneumoniae* 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0286 抗原；(3) spr0565 抗原；(4) spr1098 抗原；(5) spr1345 抗原；(6) spr1416 抗原；(7) spr1418 抗原；(8) spr0867 抗原；(9) spr1431 抗原；(10) spr1739 抗原；(11) spr2021 抗原；(12) spr0096 抗原；(13) spr1433 抗原；および/または(14) spr1707 抗原からなる群から選択される2種以上（すなわち、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14種全て）の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

#### 【0012】

第7の抗原群内で、好ましい4抗原のサブセットは、「第8の抗原群」である。この群は、第1、第2、および第3の各群由来の抗原（すなわち、spr0057、spr0096、spr0565、およびspr2021）を含む。したがって、本発明は、*S. pneumoniae* 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr0565 抗原；および/または(4) spr2021 抗原からなる群から選択される2種以上（すなわち、2、3、または4種全て）の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。この第8の群内で、組成物は、(1)、(2)、および(3)；(1)、(2)、および(4)；(1)、(3)、および(4)；(2)、(3)、および(4)；または(1)、(2)、(3)、および(4)を含むことができる。これら4抗原の発現を、種々の血清型を有する32種の肺炎球菌株のパネルにわたって免疫学的に確認した。

#### 【0013】

「第9の抗原群」は、第8の抗原群 + RrgB 線毛抗原である。したがって、本発明はまた、*S. pneumoniae* 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、1つまたは複数の RrgB 線毛抗原および(1) spr0057 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr0565 抗原；および/または(4) spr2021 抗原からなる群から選択される2種以上（すなわち、2、3、または4種全て）の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

#### 【0014】

「第10の抗原群」は、第8の抗原群 + Pmp ポリペプチドである。したがって、本発明はまた、*S. pneumoniae* 抗原の組み合わせを含む免疫原性組成物であって、該組み合わせが、(1) spr0057 抗原；(2) spr0096 抗原；(3) spr0565 抗原；(4) spr2021 抗原；および/または(5) Pmp ポリペプチドからなる群から選択される2種以上（すなわち、2、3、4、または5種全て）の抗原を含む、免疫原性組成物を提供する。

#### 【0015】

目的の特定の組み合わせは、(i) spr0057 抗原および spr0096 抗原；(ii) spr0057 抗原および spr2021 抗原；(iii) spr0057 抗原、spr0096 抗原、および spr2021 抗原；(iv) spr0057 抗原および spr0565 抗原；(v) spr0565 抗原および spr2021 抗原；(vi) spr0057 抗原、spr0565 抗原、および spr2021 抗原；(vii) spr0

10

20

30

40

50

565抗原、spr2021抗原、およびspr1739抗原（例えば、解毒）；ならびに(viii)spr0565抗原、spr2021抗原、およびPmpポリペプチドを含む。

【0016】

本発明はまた、2つ以上の異なる肺炎球菌エキソグリコシダーゼを含む免疫原性組成物を提供する。

【0017】

本発明はまた、少なくとも1つの肺炎球菌エキソグリコシダーゼおよび少なくとも1つの肺炎球菌ペプチドグリカンヒドロラーゼを含む免疫原性組成物を提供する。

【0018】

本発明はまた、2つ以上の異なるペプチドグリカンヒドロラーゼを含む免疫原性組成物を提供する。

【0019】

本発明の有利な組み合わせは、2種以上の抗原が相乗的に作用する組み合わせである。したがって、その組み合わせ投与によって達成される肺炎球菌疾患からの防御は、その各防御効果の単なる和によって予想される防御を超える。

【0020】

さらなるポリペプチド抗原

本発明の種々の抗原群由来の抗原に加えて、免疫原性組成物は、組成物によって誘発される抗肺炎球菌免疫応答を増強するための以下のポリペプチドの1つまたは複数を含むことができる。

・肺炎球菌線毛(RrgA、RrgB、および/またはRrgCなど)の1つまたは複数のサブユニット。

・ClpPポリペプチド。

・LytAポリペプチド。

・CPL1ポリペプチド。

・Ph t Aポリペプチド。

・Ph t Bポリペプチド。

・Ph t Dポリペプチド。

・Ph t Eポリペプチド。

・Cb p Dポリペプチド

・Cb p Gポリペプチド

・P v a Aポリペプチド。

・H i cポリペプチド。

・P m pポリペプチド。

・Z m p Bポリペプチド。

・P s p Aポリペプチド

・P s a Aポリペプチド

・P s p Cポリペプチド。

・P r t Aポリペプチド。

・S p 9 1ポリペプチド。

・S p 1 3 3ポリペプチド。

・P i u Aポリペプチドおよび/またはP i a Aポリペプチド。

・s p r 0 2 2 2ポリペプチド。

・I C 1 ; I C 2 ; I C 3 ; I C 4 ; I C 5 ; I C 6 ; I C 7 ; I C 8 ; I C 9 ; I C 1

0 ; I C 1 1 ; I C 1 2 ; I C 1 3 ; I C 1 4 ; I C 1 5 ; I C 1 6 ; I C 1 7 ; I C 1

8 ; I C 1 9 ; I C 2 0 ; I C 2 1 ; I C 2 2 ; I C 2 3 ; I C 2 4 ; I C 2 5 ; I C 2

6 ; I C 2 7 ; I C 2 8 ; I C 2 9 ; I C 3 0 ; I C 3 1 ; I C 3 2 ; I C 3 3 ; I C 3

4 ; I C 3 5 ; I C 3 6 ; I C 3 7 ; I C 3 8 ; I C 3 9 ; I C 4 0 ; I C 4 1 ; I C 4

2 ; I C 4 3 ; I C 4 4 ; I C 4 5 ; I C 4 6 ; I C 4 7 ; I C 4 8 ; I C 4 9 ; I C 5

10

20

30

40

50



0 ; I C 5 1 ; I C 5 2 ; I C 5 3 ; I C 5 4 ; I C 5 5 ; I C 5 6 ; I C 5 7 ; I C 5 8 ; I C 5 9 ; I C 6 0 ; I C 6 1 ; I C 6 2 ; I C 6 3 ; I C 6 4 ; I C 6 5 ; I C 6 6 ; I C 6 7 ; I C 6 8 ; I C 6 9 ; I C 7 0 ; I C 7 1 ; I C 7 2 ; I C 7 3 ; I C 7 4 ; I C 7 5 ; I C 7 6 ; I C 7 7 ; I C 7 8 ; I C 7 9 ; I C 8 0 ; I C 8 1 ; I C 8 2 ; I C 8 3 ; I C 8 4 ; I C 8 5 ; I C 8 6 ; I C 8 8 ; I C 8 9 ; I C 9 0 ; I C 9 1 ; I C 9 2 ; I C 9 3 ; I C 9 4 ; I C 9 5 ; I C 9 6 ; I C 9 7 ; I C 9 8 ; I C 9 9 ; I C 1 0 0 ; I C 1 0 1 ; I C 1 0 2 ; I C 1 0 3 ; I C 1 0 4 ; I C 1 0 5 ; I C 1 0 6 ; I C 1 0 7 ; I C 1 0 8 ; I C 1 0 9 ; I C 1 1 0 ; I C 1 1 1 ; I C 1 1 2 ; I C 1 1 3 ; I C 1 1 4 ; I C 1 1 5 ; I C 1 1 6 ; I C 1 1 7 ; I C 1 1 8 ; I C 1 1 9 ; I C 1 2 0 ; I C 1 2 1 ; I C 1 2 2 ; I C 1 2 3 ; I C 1 2 4 ; I C 1 2 5 ; I C 1 2 6 ; I C 1 2 7 ; I C 1 2 8 ; I C 1 2 9 ; I C 1 3 0 ; および I C 1 3 1 からなる群から選択される抗原。

10

・参考文献 3 に開示の I D - 2 0 4 、 I D - 2 1 2 、 I D - 2 1 3 、 I D - 2 1 4 、 I D - 2 1 5 、 I D - 2 1 6 、 I D - 2 1 7 、 I D - 2 1 9 、 I D - 2 2 0 、 I D - 2 2 5 、 I D - 3 0 1 、 I D - 3 0 2 、 I D - 3 0 3 、 I D - 3 0 4 、 I D - 3 0 5 、 I D - 3 0 6 からなる群から選択される抗原。

・参考文献 4 に開示の S i t 1 A 、 S i t 1 B 、 S i t 1 C 、 S i t 2 B 、 S i t 2 C 、 S i t 2 D 、 S i t 3 A 、 S i t 3 B 、 S i t 3 C 、 S i t 3 D 、 O R F 1 、 O R F 2 、 O R F 3 、 O R F 4 、 O R F 5 、 O R F 6 、 O R F 6 、 O R F 7 、 O R F 8 、 O R F 9 、 O R F 1 0 、 O R F 1 1 、 O R F 1 2 、 O R F 1 3 、 O R F 1 4 、 M S 1 、 M S 2 、 M S 3 、 M S 4 、 M S 5 、 M S 6 、 M S 7 、 M S 8 、 M S 9 、 M S 1 0 、 または M S 1 1 からなる群から選択される抗原。

20

・参考文献 5 に開示の抗原。

・参考文献 6 の表 1 ~ 3 に開示の抗原 ( C b i O など ) 。

・参考文献 7 に開示の抗原 ( 3 0 S リボゾームタンパク質 S 8 など ) 。

・以下からなる群から選択される抗原：ホスホエノールピリン酸タンパク質であるホスホトランスフェラーゼ；ホスモマンノムターゼ；トリガー因子；伸長因子 G ；テトラサイクリン耐性タンパク質 ( t e t O ) ；DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ 鎖；NADH オキシダーゼ；グルタミル - tRNA アミドトランスフェラーゼサブユニット A ；N 利用物質タンパク質 A ホモログ；X a a - H i s ジペプチダーゼ；細胞分裂タンパク質 f t s z ；亜鉛メタロプロテイナーゼ；L - 乳酸デヒドロゲナーゼ；グリセルアルデヒド 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ ( G A P D H ) ；フルクトース - ニリン酸アルドラーゼ；UDP - グルコース 4 - エピメラーゼ；GTP 結合タンパク質 t y p A / B i p A ；GMP シンターゼ；グルタミル - tRNA シンターゼ；NADP 特異性グルタミン酸デヒドロゲナーゼ；伸長因子 T S ；ホスホグリセリン酸キナーゼ；ピリジンヌクレオチド - ジスルフィドオキシド - レダクターゼ；4 0 S リボゾームタンパク質 S 1 ；6 - ホスホグルコン酸デヒドロゲナーゼ；アミノペプチダーゼ C ；カルボミル - リン酸シンターゼ ( 大サブユニット ) ；PTS 系マンノース特異性 I I A B 成分；リボゾームタンパク質 S 2 ；ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ；アスパラギン酸カルバモイルトランスフェラーゼ；伸長因子 T u ；肺炎球菌表面免疫原性タンパク質 A ( P s i p A ) ；ホスホグリセリン酸キナーゼ；A B C トランスポーター基質結合タンパク質エンドペプチダーゼ O ；肺炎球菌表面免疫原性タンパク質 B ( P s i p B ) ；または肺炎球菌表面免疫原性タンパク質 C ( P s i p C ) ( 8 ) 。

30

40

# 【 0 0 2 1 】

## 線毛

多数の S . p n e u m o n i a e 株は、病原性アイレット ( r l r A ) 内でコードされる線毛を有する。アイレットは 3 つの表面タンパク質 ( R r g A 、 R r g B 、 および R r g C ) および 3 つのソルターゼ酵素をコードする。本発明のいくつかの実施形態では、組成物は、本発明の 1 つの群由来の抗原に加えて、1 つまたは複数の R r g A ； R r g B ； R r g C ； S r t B ； S r t C ； および / または S r t D を含むであろう。これら 6 つの

50

タンパク質のうち、１つまたは複数の R r g A、R r g B、および／または R r g C を含むことが好ましい。R r g B は、含めるのに最も好ましい線毛タンパク質である。

#### 【 0 0 2 2 】

いくつかの株は異なる線毛型「 P I - 2 」を有する（ 9 ）。 P I - 2 オペロンは、 P i t A、S i p A、P i t B、S r t G 1、および S r t G 2 をコードする。本発明のいくつかの実施形態では、組成物は、本発明の１つの群由来の抗原に加えて、１つまたは複数の P i t A、S i p A、P i t B、S r t G 1、および／または S r t G 2 を含むであろう。

#### 【 0 0 2 3 】

I C 1 ~ I C 1 3 1

上記のように、本発明のいくつかの実施形態では、組成物は、本発明の１つの群由来の抗原に加えて、I C 1 ~ I C 1 3 1 からなる群から選択される１つまたは複数の抗原を含むであろう。これらの 1 3 1 種のポリペプチドは参考文献 1 0 に開示されており、S P 0 1 1 7、S P 0 6 4 1、S P 0 6 6 4、S P 1 0 0 3、S P 1 0 0 4、S P 1 1 7 4、S P 1 1 7 5、S P 1 5 7 3、S P 1 6 8 7、S P 1 6 9 3、S P 1 9 3 7、および S P 2 1 9 0 として列挙されたポリペプチドを除き、参考文献 1 0 中の表 3 の 1 4 4 のポリペプチドである。1 3 2 のポリペプチド I C 1 ~ I C 1 3 1 のうち、１つまたは複数のポリペプチドを選択することができる好ましいサブセットは、以下である：I C 1；I C 8；I C 1 6；I C 2 3；I C 3 1；I C 3 4；I C 4 0；I C 4 5；I C 4 7；I C 5 7；I C 5 8；I C 6 0；および I C 6 9。

#### 【 0 0 2 4 】

肺炎球菌コンジュゲートとの組み合わせ

本発明の抗原群で同定された各抗原を、肺炎球菌コンジュゲートと組み合わせて使用することができる。したがって、本発明は、

- （ 1 ）第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、および第 1 0 の抗原群（上記定義）から選択される１つまたは複数の抗原と、
- （ 2 ）肺炎球菌莢膜サッカリドとキャリアタンパク質との１つまたは複数のコンジュゲートの組み合わせを含む免疫原性組成物を提供する。

#### 【 0 0 2 5 】

この組み合わせ中の成分（ 2 ）で使用されるコンジュゲートは、サッカリド部分およびキャリア部分を含む。サッカリド部分は、肺炎球菌の莢膜サッカリドに由来する。サッカリドは、細菌からのサッカリドの精製時に生じるサイズを有するポリサッカリドであり得るか、かかるサッカリドの断片化によって得られるオリゴサッカリドであり得る。7 価の P R E V N A R（商標）製剤では、例えば、6 種のサッカリドがインタクトなポリサッカリドとして存在する一方で、１種（血清型 1 8 C）がオリゴサッカリドとして存在する。

#### 【 0 0 2 6 】

組成物は、１つまたは複数の以下の肺炎球菌血清型由来の莢膜サッカリドを含むことができる：1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、8、9 N、9 V、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 4、1 5 B、1 7 F、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 0、2 2 F、2 3 F、および／または 3 3 F。組成物は、複数の血清型（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、またはそれを超える血清型）を含むことができる。7 価、9 価、1 0 価、1 1 価、および 1 3 価のコンジュゲートの組み合わせが当該分野で既に公知であり、2 3 価のコンジュゲートされていない組み合わせも同様である。

#### 【 0 0 2 7 】

例えば、1 0 価の組み合わせは、血清型 1、4、5、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 F、および 2 3 F 由来のサッカリドを含むことができる。1 1 価の組み合わせは、血清型 3 由来のサッカリドをさらに含むことができる。1 2 価の組み合わせは、1 0 価の混合物に血清型 6 A および 1 9 A；6 A および 2 2 F；1 9 A および 2 2 F；6 A および 1 5 B；1 9 A および 1 5 B；r 2 2 F および 1 5 B を添加することができる。1 3 価

10

20

30

40

50

の組み合わせは、１１価の混合物に血清型１９Ａおよび２２Ｆ；８および１２Ｆ；８および１５Ｂ；８および１９Ａ；８および２２Ｆ；１２Ｆおよび１５Ｂ；１２Ｆおよび１９Ａ；１２Ｆおよび２２Ｆ；１５Ｂおよび１９Ａ；１５Ｂおよび２２Ｆなどを添加することができる。

#### 【００２８】

キャリア部分は通常はタンパク質であるが、好ましくは（１）の抗原の１つではない。典型的なキャリアタンパク質は、細菌毒素（ジフテリア毒素または破傷風毒素など）またはそのトキシドまたは変異体である。CRM<sub>197</sub>ジフテリア毒素変異体（１１）が有用であり、これはPREVNAR（商標）製剤中のキャリアである。他の適切なキャリアタンパク質には、N. meningitidis外膜タンパク質複合体（１２）、合成ペプチド（１３、１４）、熱ショックタンパク質（１５、１６）、百日咳タンパク質（１７、１８）、サイトカイン（１９）、リンホカイン（１９）、ホルモン（１９）、成長因子（１９）、種々の病原体由来抗原（２０）（N19など）由来の複数のヒトCD4<sup>+</sup>T細胞エпитープを含む人工タンパク質（２１）、H. influenzae由来のタンパク質D（２２～２４）、ニューモリシン（２５）またはその非毒性誘導体（２６）、肺炎球菌表面タンパク質PspA（２７）、鉄取り込みタンパク質（２８）、C. difficile由来の毒素AまたはB（２９）、組換えP. aeruginosaエキソプロテインA（rEPA）（３０）などが含まれる。

10

#### 【００２９】

組成物が１つを超えるコンジュゲートを含む場合、各コンジュゲートは、同一のキャリアタンパク質または異なるキャリアタンパク質を使用することができる。参考文献３１は、多価肺炎球菌コンジュゲートワクチンにおいて異なるキャリアタンパク質を使用した場合の潜在的利点を記載している。

20

#### 【００３０】

いくつかの実施形態では、単一のコンジュゲートは、複数の血清型由来のサッカリドを保有することができる（３２）。しかし、通常、各コンジュゲートは単一の血清型由来のサッカリドを含むであろう。

#### 【００３１】

コンジュゲートは、過剰なキャリア（w/w）または過剰なサッカリド（w/w）を有することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートはそれぞれを同一の重量で含むことができる。

30

#### 【００３２】

キャリア分子を、キャリアに共有結合的に直接またはリンカーを介してコンジュゲートすることができる。タンパク質への直接結合を、例えば、参考文献３３および３４に記載のように、例えば、サッカリドとキャリアとの間の還元的アミノ化によって行うことができる。サッカリドは、最初に、例えば酸化によって活性化される必要があり得る。リンカー基を介した結合を、任意の公知の手順（例えば、参考文献３５および３６に記載の手順）を使用して行うことができる。好ましい結合型はアジピン酸リンカーであり、これを、遊離-NH<sub>2</sub>基（例えば、アミノ化によってグルカンに導入した）のアジピン酸とのカップリング（例えば、ジイミド活性化を使用）およびその後の得られたサッカリド-アジピン酸中間体へのタンパク質のカップリングによって形成することができる（３７、３８）。別の好ましい結合型はカルボニルリンカーであり、これを、サッカリドCDI（３９、４０）の遊離ヒドロキシル基の反応およびその後のカルバメート結合を形成するためのタンパク質との反応によって形成することができる。他のリンカーには、-プロピオンアミド（４１）、ニトロフェニル-エチルアミン（４２）、ハロアシルハライド（４３）、グリコシド結合（４４）、6-アミノカプロン酸（４５）、ADH（４６）、C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>部分（４７）などが含まれる。カルボジイミド縮合も使用することができる（４８）。

40

#### 【００３３】

本発明の抗原群中で同定された各抗原を、共有結合コンジュゲートを形成するための肺炎球菌莢膜サッカリドのキャリアタンパク質として使用することができる。したがって、

50

本発明は、(1)第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、または第10の抗原群から選択される抗原と、(2)肺炎球菌莢膜サッカリドとのコンジュゲートを含む免疫原性組成物を提供する。かかるコンジュゲートのさらなる特徴を上に記載する。コンジュゲート中のキャリアとしての肺炎球菌タンパク質の使用は当該分野で公知である(例えば、参考文献:25、27、および67)。これらのコンジュゲートを、本明細書中に開示の任意のさらなる抗原のいずれかと組み合わせることができる。

#### 【0034】

非肺炎球菌抗原との組み合わせ

本発明の抗原群中で同定された各抗原を、非肺炎球菌抗原と組み合わせて使用することができる。したがって、本発明は、

(1)第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、または第10の抗原群(上記定義)から選択される1つまたは複数の抗原と、

(2)ジフテリアトキソイド;破傷風トキソイド;B型肝炎ウイルス表面抗原;不活化ポリオウイルス抗原;1つまたは複数の無細胞百日咳抗原;Haemophilus influenzae B型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート;Neisseria meningitidisのC群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート;Neisseria meningitidis Y群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート;Neisseria meningitidisのW135群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲート;およびNeisseria meningitidisのA群血清型由来の莢膜サッカリド抗原のコンジュゲートからなる群から選択される1つまたは複数の抗原

との組み合わせを含む免疫原性組成物を提供する。

#### 【0035】

ジフテリアトキソイドを、Corynebacterium diphtheriae由来のジフテリア毒素の処理(例えば、ホルムアルデヒドを使用)によって得ることができる。ジフテリアトキソイドは、参考文献49の第13章により詳細に開示されている。

#### 【0036】

破傷風トキソイドを、Clostridium tetani由来の破傷風毒素の処理(例えば、ホルムアルデヒドを使用)によって得ることができる。破傷風トキソイドは、参考文献49の第27章により詳細に開示されている。

#### 【0037】

B型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)は、B型肝炎ウイルスキャプシドの主成分である。これは、酵母(Saccharomyces cerevisiaeなど)における組換え発現によって都合よく産生される。

#### 【0038】

不活化ポリオウイルス抗原を、細胞培養で成長させ、不活化した(例えば、ホルムアルデヒドを使用)ウイルスから調製する。参考文献49の第24章で説明されるように、灰白髄炎は3つのポリオウイルス型の1つに起因し得るので、組成物は、以下の3つのポリオウイルス抗原を含むことができる:ポリオウイルス1型(例えば、Mahoney株)、ポリオウイルス2型(例えば、MEF-1株)、およびポリオウイルス3型(例えば、Saukett株)。

#### 【0039】

非細胞百日咳抗原は、未変性細菌から精製したか、組換え宿主中での発現後に精製した特異的な精製B.pertussis抗原を含む。通常は1つを超える非細胞抗原を使用するので、組成物は、以下の周知且十分に特徴づけられたB.pertussis抗原の1つ、2つ、または3つを含むことができる:(1)解毒百日咳毒素(百日咳トキソイド、すなわち「PT」);(2)繊維状赤血球凝集素(「FHA」);(3)パータクチン(「69キロダルトン外膜タンパク質」としても公知)。FHAおよびパータクチンを、本発明での使用前にホルムアルデヒドで処理することができる。この化学的解毒手順の代替方法としてPTをホルムアルデヒドおよび/またはグルタルアルデヒドでの処理によ

10

20

30

40

50

って解毒することができるが、このPTは変異誘発によって酵素活性が軽減された変異PTであり得る(50)。使用することができるさらなる無細胞百日咳抗原には、線毛(例えば、凝集原2および3)が含まれる。

#### 【0040】

組成物が成分(2)中にジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、または無細胞百日咳抗原の1つを含む場合、成分(2)は、通常、これら3つ全てを含むであろう(すなわち、成分(2)はD-T-Pa組み合わせを含むであろう)。

#### 【0041】

##### 第1の抗原群

##### (1) spr0057

10

元の「spr0057」配列は、参考文献84中で、「 $\alpha$ -N-アセチル-ヘキソサミニダーゼ前駆体」と注釈されていた(GI:15902101を参照のこと)。参考のために、R6株中に見出される全長spr0057のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号1と示す。

#### 【0042】

本発明での使用に好ましいspr0057ポリペプチドは、(a)配列番号1に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号1の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr0057タンパク質には、配列番号1のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号1由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号1の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号1のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号180であり、これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。

20

30

#### 【0043】

spr0057の他の肺炎球菌抗原との組み合わせは、良好な相乗効果を示した。

#### 【0044】

##### (2) spr0286

元の「spr0286」配列は、参考文献84中で、「ヒアルロン酸リアーゼ前駆体」と注釈されていた(GI:15902330を参照のこと)。参考のために、R6株中に見出される全長spr0286のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号2と示す。

#### 【0045】

本発明での使用に好ましいspr0286ポリペプチドは、(a)配列番号2に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号2の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr0286タンパク質には、配列番号2のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号2由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号2の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号2のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

40

50

15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号181であり、これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。他の適切なフラグメントは、配列番号182および183である。

【0046】

(3) spr0565

元の「spr0565」配列は、参考文献84中で、「 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ前駆体」と注釈されていた(GI:15902609を参照のこと)。参考のために、R6株中で見出される全長spr0565のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号3と示す。

10

【0047】

本発明での使用に好ましいspr0565ポリペプチドは、(a)配列番号3に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号3の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr0565タンパク質には、配列番号3のバリエーションが含まれる(例えば、配列番号66;以下を参照のこと)。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号3由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号3の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号3のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号184であり、これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。他の適切なフラグメントは、配列番号177および178である。

20

【0048】

spr0565の変異形態は、本明細書中で配列番号66である。免疫化のためのこの変異形態の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号178)。有用なspr0565ポリペプチドは、(a)配列番号66に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号66の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含むことができる。これらのポリペプチドには、配列番号66のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号66由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号66の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号66のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

40

【0049】

配列番号66の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0050】

50

s p r 0 5 6 5 が天然に長いポリペプチド ( 2 0 0 0 a a 超 ) であるので、フラグメントの発現により都合が良いことがある。したがって、本発明での使用に適切な s p r 0 5 6 5 形態は、1 5 0 0 アミノ酸長未満 ( 例えば、1 4 0 0 未満、1 3 0 0 未満、1 2 0 0 未満、1 1 0 0 未満など ) であり得る。かかる s p r 0 5 6 5 の短い形態には、「 s p r 0 5 6 5 A 」 ( 配列番号 1 7 7 ) および「 s p r 0 5 6 5 B 」 ( 配列番号 1 7 8 ) が含まれる。

【 0 0 5 1 】

s p r 0 5 6 5 の他の肺炎球菌抗原との組み合わせは、良好な相乗効果を示した。

【 0 0 5 2 】

( 4 ) s p r 1 0 9 8

元の「 s p r 1 0 9 8 」配列は、参考文献 8 4 中で、「ソルターゼ」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 3 1 4 1 を参照のこと ) 。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 0 9 8 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 4 と示す。

【 0 0 5 3 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 0 9 8 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 4 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、またはそれを超える ) である、配列番号 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 1 0 9 8 タンパク質には、配列番号 4 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1 つの適切なフラグメントは配列番号 1 8 7 であり、これは天然のリーダーペプチド配列が省かれている。

【 0 0 5 4 】

( 5 ) s p r 1 3 4 5

元の「 s p r 1 3 4 5 」配列は、参考文献 8 4 中で、「仮説上のタンパク質」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 3 3 8 8 を参照のこと ) 。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 3 4 5 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 5 と示す。

【 0 0 5 5 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 3 4 5 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 5 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、またはそれを超える ) である、配列番号 5 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 1 3 4 5 タンパク質には、配列番号 5 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 5 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 5 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 5 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメイン

が省かれている。１つの適切なフラグメントは配列番号１８８であり、これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。

【００５６】

(６) s p r 1 4 1 6

元の「s p r 1 4 1 6」配列は、参考文献８４中で、「仮説上のタンパク質」と注釈されていた（GI：１５９０３４５９を参照のこと）。参考のために、R 6 株中に見出される全長s p r 1 4 1 6のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号６と示す。

【００５７】

本発明での使用に好ましいs p r 1 4 1 6ポリペプチドは、(a)配列番号６に対して５０％以上の同一性（例えば、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、またはそれを超える）を有し、そして／または(b)「n」が７以上（例えば、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２５、３０、３５、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、２００、２５０、またはそれを超える）である、配列番号６の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのs p r 1 4 1 6タンパク質には、配列番号６のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号６由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号６の少なくとも１つのエピトープを保持しながら配列番号６のC末端由来の１つまたは複数のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、またはそれを超える）および／またはN末端由来の１つまたは複数のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、１つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

20

【００５８】

(７) s p r 1 4 1 8

元の「s p r 1 4 1 8」配列は、参考文献８４中で、「仮説上のタンパク質」と注釈されていた（GI：１５９０３４６１を参照のこと）。参考のために、R 6 株中に見出される全長s p r 1 4 1 8のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号７と示す。

【００５９】

本発明での使用に好ましいs p r 1 4 1 8ポリペプチドは、(a)配列番号７に対して５０％以上の同一性（例えば、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、またはそれを超える）を有し、そして／または(b)「n」が７以上（例えば、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２５、３０、３５、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、２００、２５０、またはそれを超える）である、配列番号７の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのs p r 1 4 1 8タンパク質には、配列番号７のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号７由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号７の少なくとも１つのエピトープを保持しながら配列番号７のC末端由来の１つまたは複数のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、またはそれを超える）および／またはN末端由来の１つまたは複数のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、１つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

40

【００６０】

第２の抗原群

(１) s p r 0 8 6 7

元の「s p r 0 8 6 7」配列は、参考文献８４中で、「エンド - - N - アセチルグルコサミニダーゼ」と注釈されていた（GI：１５９０２９１１を参照のこと）。参考のために、R 6 株中に見出される全長s p r 0 8 6 7のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番

50



号 8 と示す。

【 0 0 6 1 】

本発明での使用に好ましい s p r 0 8 6 7 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 8 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 8 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 0 8 6 7 タンパク質には、配列番号 8 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 8 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 8 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 8 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1 つの適切なフラグメントは配列番号 1 8 5 であり、これは天然のリーダーペプチド配列が省かれている。

10

【 0 0 6 2 】

( 2 ) s p r 1 4 3 1

20

元の「 s p r 1 4 3 1 」配列は、参考文献 8 4 中で、「 1 , 4 - - N - アセチルムラミダーゼ」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 3 4 7 4 を参照のこと )。これは「 L y t C 」としても公知であり、その免疫化のための使用は、参考文献 6 7 に報告されている。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 4 3 1 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 9 と示す。

【 0 0 6 3 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 4 3 1 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 9 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 9 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 1 4 3 1 タンパク質には、配列番号 9 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 9 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 9 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 9 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1 つの適切なフラグメントは配列番号 1 8 9 であり、これは天然のリーダーペプチド配列が省かれている。

30

40

【 0 0 6 4 】

( 3 ) s p r 1 7 3 9

「 s p r 1 7 3 9 」ポリペプチドはニューモリシンである ( 例えば、G I : 1 5 9 0 3 7 8 1 を参照のこと )。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 7 3 9 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 1 0 と示す。

【 0 0 6 5 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 7 3 9 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 0 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9

50

0%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号10の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr1739タンパク質には、配列番号10のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号10由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号10の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号10のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【0066】

ワクチン接種用のニューモリシンの変異形態は当該分野で公知であり(26、51~56)、これらの変異形態を本発明と共に使用することができる。C末端の短縮(例えば参考文献57を参照のこと)(例えば、34アミノ酸、45アミノ酸、7アミノ酸の欠失(58)など)によって解毒することができる。配列番号20にしたがって番号付けしたさらなる変異には、Pro325 Leu(例えば、配列番号169)および/またはTrp433 Phe(例えば、配列番号171)が含まれる。これらの変異をC末端短縮と組み合わせて、例えば、Pro325 Leu変異を7量体短縮と組み合わせることができる(例えば、配列番号170)。

20

#### 【0067】

(4) spr2021

元の「spr2021」配列は、参考文献84中で、「一般ストレスタンパク質GSP-781」と注釈されていた(GI:15904062を参照のこと)。参考のために、R6株中に見出される全長spr2021のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号11と示す。

#### 【0068】

本発明での使用に好ましいspr2021ポリペプチドは、(a)配列番号11に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号11の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr2021タンパク質には、配列番号11のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号11由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号11の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号11のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号190であり、これは天然のリーダーペプチド配列が省かれている。

30

40

#### 【0069】

spr2021の他の肺炎球菌抗原との組み合わせは、良好な相乗効果を示した。

#### 【0070】

参考文献10は、spr2021をGbpBに相同な分泌型45kDaタンパク質と注釈付け、免疫原としてのその使用を開示している(参考文献10中の配列番号243; S

50

P 2 2 1 6 )。s p r 2 0 2 1の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0の表 1 ( 7 3 頁 )で同定されている。s p r 2 0 2 1の別の有用なフラグメントは、参考文献 5 9の配列番号 1として開示されている ( 本明細書中の配列番号 1 1のアミノ酸 2 8 ~ 2 7 8 )。

#### 【 0 0 7 1 】

##### 第 3 の抗原群

##### ( 1 ) s p r 0 0 9 6

元の「s p r 0 0 9 6」配列は、参考文献 8 4 中で、「仮説上のタンパク質」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 2 1 4 0 を参照のこと )。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 0 0 9 6 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 1 2 と示す。

#### 【 0 0 7 2 】

本発明での使用に好ましい s p r 0 0 9 6 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「n」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 2 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 0 0 9 6 タンパク質には、配列番号 1 2 のバリエーションが含まれる ( 例えば、配列番号 4 0 ; 以下を参照のこと )。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【 0 0 7 3 】

s p r 0 0 9 6 の他の肺炎球菌抗原との組み合わせは、良好な相乗効果を示した。

#### 【 0 0 7 4 】

配列番号 1 2 のその C 末端付近にインサートを有する s p r 0 0 9 6 の変異形態は、本明細書中で配列番号 4 0 である。免疫化のためのこのバリエーションの使用は、参考文献 1 0 に報告されており ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 5 0 )、L y s M ドメインタンパク質と注釈されている。したがって、本発明で用いる s p r 0 0 9 6 は、( a ) 配列番号 4 0 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「n」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 4 0 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含むことができる。これらのポリペプチドには、配列番号 4 0 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 4 0 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 4 0 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 4 0 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。配列番号 4 0 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

#### 【 0 0 7 5 】

s p r 0 0 9 6 ポリペプチドを、二量体 ( 例えば、ホモ二量体 ) の形態で使うことができる。

## 【 0 0 7 6 】

## ( 2 ) s p r 1 4 3 3

元の「s p r 1 4 3 3」配列は、参考文献 8 4 中で、「仮説上のタンパク質」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 3 4 7 6 を参照のこと ) 。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 4 3 3 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 1 3 と示す。

## 【 0 0 7 7 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 4 3 3 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 3 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、またはそれを超える ) である、配列番号 1 3 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 1 4 3 3 タンパク質には、配列番号 1 3 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

20

## 【 0 0 7 8 】

## ( 3 ) s p r 1 7 0 7

元の「s p r 1 7 0 7」配列は、参考文献 8 4 中で、「A B C 輸送体基質結合タンパク質 - オリゴペプチド輸送」と注釈されていた ( G I : 1 5 9 0 3 7 4 9 を参照のこと ) 。参考のために、R 6 株中に見出される全長 s p r 1 7 0 7 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 1 4 と示す。

## 【 0 0 7 9 】

本発明での使用に好ましい s p r 1 7 0 7 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 4 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、またはそれを超える ) である、配列番号 1 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 1 7 0 7 タンパク質には、配列番号 1 4 のバリエーションが含まれる ( 例えば、配列番号 1 0 0 ; 以下を参照のこと ) 。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

40

## 【 0 0 8 0 】

配列番号 1 4 と 4 アミノ酸が異なる s p r 1 7 0 7 の変異形態は、本明細書中で配列番号 1 0 0 である。免疫化のための配列番号 1 0 0 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 2 0 ) 。したがって、本発明で用いる s p r 1 7 0 7 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 0 0 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、またはそれを超える ) を有し、そ

50

して／または (b) 「n」が7以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号100の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含むことができる。これらのポリペプチドには、配列番号100のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号100由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号100の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号100のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および／またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【0081】

配列番号100の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0082】

他の肺炎球菌抗原

C1pP

C1pPは、ATP依存性C1pプロテアーゼタンパク質分解性サブユニットである。参考のために、全長C1pPのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号16である。R6ゲノム中で、C1pPはspr0656である (84)。

20

#### 【0083】

本発明での使用に好ましいC1pPポリペプチドは、(a) 配列番号16に対して50%以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして／または (b) 「n」が7以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号16の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのC1pPタンパク質には、配列番号16のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号16由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号16の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号16のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および／またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

#### 【0084】

免疫化のためのC1pPの使用は、参考文献60および61に報告されている。これを、PspAおよびPsaAおよび／またはPspCと組み合わせて有利に使用することができる (60)。

#### 【0085】

40

LytA

LytAは、N-アセチルムラモイル-L-アラニンアミダーゼ (自己溶菌酵素) である。参考のために、全長LytAのアミノ酸配列は本明細書中で配列番号17である。R6ゲノム中で、LytAはspr1754である (84)。

本発明での使用に好ましいLytAポリペプチドは、(a) 配列番号17に対して50%以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして／または (b) 「n」が7以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号1

50

7の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのL y t Aタンパク質には、配列番号17のバリエーションが含まれる（例えば、G I : 1 8 5 6 8 3 5 4）。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号17由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号17の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号17のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【0086】

免疫化のためのL y t Aの使用は、特に異種プロミスカスTヘルパーエピトープに融合したL y t Aコリン結合ドメインを含む形態で参考文献62に報告されている。

#### 【0087】

##### P h t A

P h t Aは肺炎球菌ヒスチントライアドタンパク質Aである。参考のために、全長P h t A前駆体のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号18である。R6ゲノム中で、P h t Aはs p r 1 0 6 1である（84）。

#### 【0088】

本発明での使用に好ましいP h t Aポリペプチドは、（a）配列番号18に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号18の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのP h t Aタンパク質には、配列番号18のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号18由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号18の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号18のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【0089】

免疫化のためのP h t Aの使用は、参考文献63および64に報告されている。

#### 【0090】

##### P h t B

P h t Bは、肺炎球菌ヒスチントライアドタンパク質Bである。参考のために、全長P h t B前駆体のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号19である。残基578のX a aはリジンであり得る。

#### 【0091】

本発明での使用に好ましいP h t Bポリペプチドは、（a）配列番号19に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号19の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのP h t Bタンパク質には、配列番号19のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号19由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメント

は、配列番号 19 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 19 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0092】

免疫化のための P h t B の使用は、参考文献 2、63、および 64 に報告されている。

【0093】

P h t D

P h t D は、肺炎球菌ヒスチントライアドタンパク質 D である。参考のために、全長 P h t D 前駆体のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 20 である。R6 ゲノム中で、P h t D は s p r 0907 である（84）。

【0094】

本発明での使用に好ましい P h t D ポリペプチドは、（a）配列番号 20 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 20 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの P h t D タンパク質には、配列番号 20 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 20 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 20 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 20 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0095】

免疫化のための P h t D の使用は、参考文献 63、64、および 65 に報告されている。

【0096】

P h t E

P h t E は、肺炎球菌ヒスチントライアドタンパク質 E である。参考のために、全長 P h t E 前駆体のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 21 である。R6 ゲノム中で、P h t E は s p r 0908 である（84）。

【0097】

本発明での使用に好ましい P h t E ポリペプチドは、（a）配列番号 21 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 21 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの P h t E タンパク質には、配列番号 21 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 21 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 21 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 21 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数の

アミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0098】

免疫化のための P h t E の使用は、参考文献 63 および 64 に報告されている。

【0099】

Z m p B

Z m p B は亜鉛メタロプロテアーゼである。参考のために、全長 Z m p B のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 22 である。R 6 ゲノム中で、Z m p B は s p r 0 5 8 1 である（84）。

10

【0100】

本発明での使用に好ましい Z m p B ポリペプチドは、（a）配列番号 22 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 22 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの Z m p B タンパク質には、配列番号 22 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 22 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 22 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 22 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

20

【0101】

C b p D

C b p D はコリン結合タンパク質 D である。参考のために、全長 C b p D のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 23 である。R 6 ゲノム中で、C b p D は s p r 2 0 0 6 である（84）。

30

【0102】

本発明での使用に好ましい C b p D ポリペプチドは、（a）配列番号 23 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 23 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの C b p D タンパク質には、配列番号 23 のバリエーションが含まれる（例えば、配列番号 119；以下を参照のこと）。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 23 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 23 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 23 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

40

【0103】

免疫化のための C b p D の使用は、参考文献 67 に報告されている。

【0104】

50



配列番号 23 のバリエーションは、本明細書中で配列番号 119 である。免疫化のための配列番号 119 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 241）。したがって、本発明で用いる C b p D ポリペプチドは、（a）配列番号 119 に対して 50% 以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 119 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含むことができる。これらの C b p D タンパク質には、配列番号 119 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 119 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 119 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 119 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

## 【0105】

配列番号 119 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

20

## 【0106】

## C b p G

C b p G はコリン結合タンパク質 G である。参考のために、全長 C b p G のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 24 である。R6 ゲノム中で、C b p G は s p r 0350 である（84）。

## 【0107】

本発明での使用に好ましい C b p G ポリペプチドは、（a）配列番号 24 に対して 50% 以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 24 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの C b p G タンパク質には、配列番号 24 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 24 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 24 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 24 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

40

## 【0108】

免疫化のための C b p G の使用は、参考文献 67 に報告されている。

## 【0109】

## P v a A

P v a A ( *Streptococcus pneumoniae* 肺炎球菌ワクチン抗原 A ) は、s p 101 としても公知である。参考のために、全長 P v a A のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 25 である。R6 ゲノム中で、P v a A は s p r 0930 である（84）。

## 【0110】

本発明での使用に好ましい P v a A ポリペプチドは、（a）配列番号 25 に対して 50

50

%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号25の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのPvaAタンパク質には、配列番号25のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号25由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号25の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号25のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【0111】

免疫化のためのPvaAの使用は、参考文献1および318に報告されている。

#### 【0112】

##### CPL1

CPL1は、肺炎球菌ファージCP1リゾチームである。参考のために、全長CPL1のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号26である。

20

#### 【0113】

本発明での使用に好ましいCPL1ポリペプチドは、（a）配列番号26に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号26の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのCPL1タンパク質には、配列番号26のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号26由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号26の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号26のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

#### 【0114】

免疫化のためのCPL1の使用は、特に異種プロミスカスTヘルパーエピトープに融合したCPL1コリン結合ドメインを含む形態で参考文献62に報告されている。

#### 【0115】

##### Ps pC

Ps pCは肺炎球菌表面タンパク質Cであり（66）、コリン結合タンパク質A（Cb pA）としても公知である。免疫化のためのその使用は、参考文献1および67に報告されている。R6株では、これはs p r 1995であり、参照のために、全長s p r 1995のアミノ酸配列は本明細書中で配列番号15である。

40

#### 【0116】

本発明での使用に好ましいPs pCポリペプチドは、（a）配列番号15に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、

50

10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号15の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのspr1995タンパク質には、配列番号15のバリエーションが含まれる(例えば、配列番号27;以下を参照のこと)。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号15由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号15の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号15のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【0117】

PspCのバリエーションは「Hic」として公知である。参考文献68の図1に示すように、これはPspCに類似し、H因子(fH)に結合することが報告されている。参考のために、全長Hicのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号27である。Hicタンパク質を、PspCポリペプチドに加えて、あるいはそれに代えて本発明と共に使用することができる。

#### 【0118】

本発明での使用に好ましいHicポリペプチドは、(a)配列番号27に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号27の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのHicタンパク質には、配列番号27のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号27由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号27の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号27のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

20

30

#### 【0119】

PspCおよび/またはHicを、PspAおよび/またはPsaAと組み合わせて有利に使用することができる。

#### 【0120】

##### Pmp

Pmpは、プロテアーゼ成熟タンパク質としても公知のペプチジルプロピリルイソメラーゼである。参考のために、全長Pmpのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号28である。R6ゲノム中で、Pmpはspr0884である(84)。

40

#### 【0121】

本発明での使用に好ましいPmpポリペプチドは、(a)配列番号28に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号28の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのPmpタンパク質には、配列番号28のバリエーションが含まれる。好ましい(b)の

50

フラグメントは、配列番号 28 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 28 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 28 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1 つの適切なフラグメントは配列番号 186 であり、これは天然のリーダーペプチド配列が省かれている。

#### 【0122】

免疫化のための P m p の使用は、参考文献 69 に報告されている。

10

#### 【0123】

P s p A

P s p A は肺炎球菌表面タンパク質 A である。参考のために、全長 P s p A のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 29 である。R 6 ゲノム中で、P s p A は s p r 0 1 2 1 である（84）。

#### 【0124】

本発明での使用に好ましい P s p A ポリペプチドは、（a）配列番号 29 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 29 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの P s p A タンパク質には、配列番号 29 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 29 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 29 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 29 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

20

30

#### 【0125】

免疫化のための P s p A の使用は、特に参考文献 70 に報告されている。これを、P s p C と組み合わせて有利に投与することができる。

#### 【0126】

P s a A

P s a A は肺炎球菌表面アドヘシンである。参考のために、全長 P s a A のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 30 である。

#### 【0127】

本発明での使用に好ましい P s a A ポリペプチドは、（a）配列番号 30 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 30 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの P s a A タンパク質には、配列番号 30 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 30 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 30 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 30 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

40

50

15、20、25、またはそれを超える) および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。P s a Aの有用なフラグメントは、参考文献59中に配列番号3として開示されている(本明細書中の配列番号30のアミノ酸21~309に対応)。

【0128】

免疫化のためのP s a Aの使用は、参考文献71に報告されている。これを、P s p A および/またはP s p Cと組み合わせて使用することができる。

【0129】

P r t A

P r t Aは細胞壁結合セリンプロテイナーゼである。これはs p 128およびs p 130としても公知であり、サブチリシン様セリンプロテアーゼ中に存在する。参考のために、全長P r t A前駆体のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号31である。R6ゲノム中で、P r t Aはs p r 0561である(84)。

【0130】

本発明での使用に好ましいP r t Aポリペプチドは、(a)配列番号31に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号31の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのP r t Aタンパク質には、配列番号31のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号31由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号31の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号31のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0131】

免疫化のためのP r t Aの使用は、参考文献72および73に報告されており、参考文献1にも報告されている。

【0132】

S p 133

S p 133は保存肺炎球菌抗原である。参考のために、全長S p 133のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号32である。R6ゲノム中で、S p 133はs p r 0931である(84)。

【0133】

本発明での使用に好ましいS p 133ポリペプチドは、(a)配列番号32に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号32の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのS p 133タンパク質には、配列番号32のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号32由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号32の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号32のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1

0、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0134】

免疫化のためのSp133の使用は、参考文献74に報告されている。

【0135】

PiaA

PiaAは、肺炎球菌による鉄獲得に関与する膜透過酵素である。参考のために、全長PiaAのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号33である。R6ゲノム中で、PiaAはspr0935である(84)。

10

【0136】

本発明での使用に好ましいPiaAポリペプチドは、(a)配列番号33に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号33の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのPiaAタンパク質には、配列番号33のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号33由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号33の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号33のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

20

【0137】

特にPiuAと組み合わせた免疫化のためのPiaAの使用は、参考文献75、76、および77に報告されている。

30

【0138】

PiuA

PiuAは、三価鉄輸送のためのABC輸送体基質結合タンパク質である。PiuAはFatBとしても公知である。参考のために、全長PiuAのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号34である。R6ゲノム中で、PiuAはspr1687である(84)。

【0139】

本発明での使用に好ましいPiuAポリペプチドは、(a)配列番号34に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号34の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのPiuAタンパク質には、配列番号34のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号34由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号34の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号34のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメイン

40

50

が省かれている。

【0140】

特に P i a A と組み合わせた免疫化のための P i u A の使用は、参考文献 75 ~ 77 に報告されている。

【0141】

I C 1

I C 1 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 35 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 は s p r 0 0 0 8 である (84)。免疫化のための I C 1 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 145)。

10

【0142】

本発明での使用に好ましい I C 1 ポリペプチドは、(a) 配列番号 35 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 35 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 タンパク質には、配列番号 35 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 35 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 35 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 35 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

20

【0143】

I C 2

I C 2 は p o l A DNA ポリメラーゼ I である。参考のために、全長 I C 2 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 36 である。R 6 ゲノム中で、I C 2 は s p r 0 0 3 2 である (84)。免疫化のための I C 2 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 146)。

30

【0144】

本発明での使用に好ましい I C 2 ポリペプチドは、(a) 配列番号 36 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 36 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 2 タンパク質には、配列番号 36 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 36 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 36 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 36 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 2 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

40

【0145】

I C 3

50

IC3はコリン結合タンパク質である。参考のために、全長IC3のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号37である。R6ゲノム中で、IC3はspr1945である(84)。免疫化のためのIC3の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号147)。

#### 【0146】

本発明での使用に好ましいIC3ポリペプチドは、(a)配列番号37に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号37の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC3タンパク質には、配列番号37のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号37由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号37の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号37のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC3の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0147】

##### IC4

IC4はIgA1プロテアーゼである。参考のために、全長IC4のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号38である。R6ゲノム中で、IC4はspr1042である(84)。免疫化のためのIC4の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号148)。

#### 【0148】

本発明での使用に好ましいIC4ポリペプチドは、(a)配列番号38に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号38の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC4タンパク質には、配列番号38のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号38由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号38の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号38のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC4の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0149】

##### IC5

IC5は仮説上のタンパク質と注釈されているが、おそらく細胞壁表面アンカーである。参考のために、全長IC5のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号39である。R6ゲノム中で、IC5はspr0075である(84)。免疫化のためのIC5の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号149)。

#### 【0150】

本発明での使用に好ましいIC5ポリペプチドは、(a)配列番号39に対して50%

50



以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして／または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号39の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC5タンパク質には、配列番号39のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号39由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号39の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号39のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および／またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC5の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0151】

##### IC6

IC6は、上記で報告のように、spr0096の変異形態である（本明細書中の配列番号40）。本発明での使用に有用なIC6ポリペプチドは、（a）配列番号40に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして／または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号40の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC6タンパク質には、配列番号40のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号40由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号40の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号40のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および／またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

20

30

#### 【0152】

##### IC7

IC7は、参考文献10中で仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC7のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号41である。R6ゲノム中で、IC7はspr0174である。免疫化のためのIC7の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号152）。

#### 【0153】

本発明での使用に好ましいIC7ポリペプチドは、（a）配列番号41に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして／または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号41の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC7タンパク質には、配列番号41のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号41由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号41の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号41のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15

40

50

、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC7の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0154】

IC8

IC8は、ジヒドロ葉酸：ホリルポリグルタミン酸シンターゼである。参考のために、全長IC8のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号42である。R6ゲノム中で、IC8はspr0178である(84)。免疫化のためのIC8の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号153)。

10

【0155】

本発明での使用に好ましいIC8ポリペプチドは、(a)配列番号42に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号42の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC8タンパク質には、配列番号42のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号42由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号42の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号42のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC8の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

【0156】

IC9

IC9は50Sリボソームタンパク質L2である。参考のために、全長IC9のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号43である。R6ゲノム中で、IC9はspr0191である(84)。免疫化のためのIC9の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号154)。

30

【0157】

本発明での使用に好ましいIC9ポリペプチドは、(a)配列番号43に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号43の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC9タンパク質には、配列番号43のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号43由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号43の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号43のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC9の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

40

【0158】

IC10

50

IC10は30Sリボソームタンパク質S14である。参考のために、全長IC10のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号44である。R6ゲノム中で、IC10はspr0202である(84)。免疫化のためのIC10の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号155)。

#### 【0159】

本発明での使用に好ましいIC10ポリペプチドは、(a)配列番号44に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号44の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC10タンパク質には、配列番号44のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号44由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号44の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号44のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC10の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0160】

##### IC11

IC11は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC11のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号45である。R6ゲノム中で、IC11はspr0218である(84)。免疫化のためのIC11の使用は、参考文献10中に報告されている(参考文献10中の配列番号156)。

#### 【0161】

本発明での使用に好ましいIC11ポリペプチドは、(a)配列番号45に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号45の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC11タンパク質には、配列番号45のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号45由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号45の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号45のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC11の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0162】

##### IC12

IC12はギ酸アセチルトランスフェラーゼ3である。参考のために、全長IC12のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号46である。R6ゲノム中で、IC12はspr0232である(84)。免疫化のためのIC12の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号157)。

50

## 【 0 1 6 3 】

本発明での使用に好ましい I C 1 2 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 4 6 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 4 6 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 2 タンパク質には、配列番号 4 6 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 4 6 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 4 6 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 4 6 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 2 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

## 【 0 1 6 4 】

## I C 1 3

I C 1 3 は 3 0 S リボソームタンパク質 S 9 である。参考のために、全長 I C 1 3 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 4 7 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 3 は s p r 0 2 7 2 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 1 3 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 5 8 )。

20

## 【 0 1 6 5 】

本発明での使用に好ましい I C 1 3 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 4 7 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 4 7 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 3 タンパク質には、配列番号 4 7 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 4 7 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 4 7 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 4 7 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 3 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

30

40

## 【 0 1 6 6 】

## I C 1 4

I C 1 4 は転写調節因子である。参考のために、全長 I C 1 4 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 4 8 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 4 は s p r 0 2 9 8 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 1 4 の使用は、参考文献に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 5 9 )。

## 【 0 1 6 7 】

本発明での使用に好ましい I C 1 4 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 4 8 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5

50

%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号48の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC14タンパク質には、配列番号48のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号48由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号48の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号48のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC14の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0168】

##### IC15

IC15は、参考文献10中で、細胞壁表面アンカーファミリータンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC15のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号49である。R6ゲノム中で、IC15はspr0328である(84)。免疫化のためのIC15の使用は、参考文献10に報告されており(参考文献10中の配列番号160)、参考文献78で防御性を示すことが示されている(抗原SP0368)。

20

#### 【0169】

本発明での使用に好ましいIC15ポリペプチドは、(a)配列番号49に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号49の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC15タンパク質には、配列番号49のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号49由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号49の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号49のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC15の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0170】

##### IC16

IC16はペニシリン結合タンパク質1Aである。参考のために、全長IC16のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号50である。R6ゲノム中で、IC16はspr0329である(84)。免疫化のためのIC16の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号161)。

40

#### 【0171】

本発明での使用に好ましいIC16ポリペプチドは、(a)配列番号50に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号5

50

0の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC16タンパク質には、配列番号50のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号50由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号50の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号50のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC16の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

**【0172】****IC17**

IC17は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC17のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号51である。R6ゲノム中で、IC17はspr0334である(84)。免疫化のためのIC17の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号162)。

**【0173】**

本発明での使用に好ましいIC17ポリペプチドは、(a)配列番号51に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号51の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC17タンパク質には、配列番号51のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号51由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号51の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号51のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC17の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

**【0174】****IC18**

IC18は、参考文献10中で、コリン結合タンパク質Fと注釈されている。参考のために、全長IC18のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号52である。R6ゲノム中で、IC18はspr0337である(84)。免疫化のためのIC18の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号163)。

**【0175】**

本発明での使用に好ましいIC18ポリペプチドは、(a)配列番号52に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号52の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC18タンパク質には、配列番号52のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号52由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号52の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号52のC末端由

40

50

来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC18の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0176】

##### IC19

IC19は、参考文献10中で、コリン結合タンパク質J（cbpJ）と注釈されている。参考のために、全長IC19のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号53である。免疫化のためのIC19の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号164）。

10

#### 【0177】

本発明での使用に好ましいIC19ポリペプチドは、（a）配列番号53に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号53の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC19タンパク質には、配列番号53のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号53由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号53の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号53のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC19の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

#### 【0178】

##### IC20

IC20はコリン結合タンパク質Gである。参考のために、全長IC20のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号54である。R6ゲノム中で、IC20はspr0349である（84）。免疫化のためのIC20の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号165）。

30

#### 【0179】

本発明での使用に好ましいIC20ポリペプチドは、（a）配列番号54に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号54の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC20タンパク質には、配列番号54のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号54由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号54の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号54のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメイン

40

50

が省かれている。I C 2 0 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

#### 【 0 1 8 0 】

##### I C 2 1

I C 2 1 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 2 1 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 5 5 である。R 6 ゲノム中で、I C 2 1 は s p r 0 4 1 0 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 2 1 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 6 6 )。

#### 【 0 1 8 1 】

本発明での使用に好ましい I C 2 1 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 5 5 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 5 5 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 2 1 タンパク質には、配列番号 5 5 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 5 5 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 5 5 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 5 5 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 2 1 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

20

#### 【 0 1 8 2 】

##### I C 2 2

I C 2 2 は、参考文献 1 0 中で、細胞壁表面アンカーファミリータンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 2 2 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 5 6 である。R 6 ゲノム中で、I C 2 2 は s p r 0 0 5 1 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 2 2 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 6 7 )。

30

#### 【 0 1 8 3 】

本発明での使用に好ましい I C 2 2 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 5 6 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 5 6 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 2 2 タンパク質には、配列番号 5 6 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 5 6 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 5 6 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 5 6 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 2 2 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

40

#### 【 0 1 8 4 】

##### I C 2 3

50



IC23はソルターゼ(spr1098を参照のこと)である。参考のために、全長IC23のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号57である。免疫化のためのIC23の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号168)。

#### 【0185】

本発明での使用に好ましいIC23ポリペプチドは、(a)配列番号57に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号57の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC23タンパク質には、配列番号57のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号57由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号57の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号57のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC23の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0186】

##### IC24

IC24はソルターゼ(spr1098を参照のこと)である。参考のために、全長IC24のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号58である。免疫化のためのIC24の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号169)。

#### 【0187】

本発明での使用に好ましいIC24ポリペプチドは、(a)配列番号58に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号58の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC24タンパク質には、配列番号58のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号58由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号58の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号58のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC24の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0188】

##### IC25

IC25は、参考文献10中で、推定エンド - N - アセチルグルコサミニダーゼと注釈されている。参考のために、全長IC25のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号59である。R6ゲノム中で、IC25はspr0440である(84)。免疫化のためのIC25の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号170)。

#### 【0189】

50

本発明での使用に好ましい I C 2 5 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 5 9 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える) である、配列番号 5 9 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 2 5 タンパク質には、配列番号 5 9 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 5 9 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 5 9 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 5 9 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 2 5 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

## 【 0 1 9 0 】

## I C 2 6

I C 2 6 は E c o E I 型制限修飾酵素である。参考のために、全長 I C 2 6 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 6 0 である。R 6 ゲノム中で、I C 2 6 は s p r 0 4 4 9 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 2 6 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている (参考文献 1 0 中の配列番号 1 7 1 )。

20

## 【 0 1 9 1 】

本発明での使用に好ましい I C 2 6 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 6 0 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える) である、配列番号 6 0 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 2 6 タンパク質には、配列番号 6 0 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 6 0 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 6 0 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 6 0 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 2 6 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

30

## 【 0 1 9 2 】

## I C 2 7

I C 2 7 は、参考文献 1 0 中で、d n a J タンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 2 7 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 6 1 である。R 6 ゲノム中で、I C 2 7 は s p r 0 4 5 6 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 2 7 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている (参考文献 1 0 中の配列番号 1 7 2 )。

40

## 【 0 1 9 3 】

本発明での使用に好ましい I C 2 7 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 6 1 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、8、

50

10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号61の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC27タンパク質には、配列番号61のパリアントが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号61由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号61の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号61のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC27の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

**【0194】****IC28**

IC28は、参考文献10中で、BlpC ABC輸送体(bl p B)と注釈されている。参考のために、全長IC28のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号62である。R6ゲノム中で、IC28はspr0466である(84)。免疫化のためのIC28の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号173)。

**【0195】**

本発明での使用に好ましいIC28ポリペプチドは、(a)配列番号62に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号62の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC28タンパク質には、配列番号62のパリアントが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号62由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号62の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号62のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC28の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

**【0196】****IC29**

IC29は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC29のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号63である。R6ゲノム中で、IC29はspr0488である(84)。免疫化のためのIC29の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号174)。

40

**【0197】**

本発明での使用に好ましいIC29ポリペプチドは、(a)配列番号63に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号63の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC29タンパク質には、配列番号63のパリアントが含まれる。好ましい(b)

50

）のフラグメントは、配列番号 63 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 63 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 63 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC29 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0198】

##### IC30

IC30 は ABC 輸送体基質結合タンパク質である。参考のために、全長 IC30 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 64 である。R6 ゲノム中で、IC30 は spr0534 である（84）。免疫化のための IC30 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 175）。

#### 【0199】

本発明での使用に好ましい IC30 ポリペプチドは、（a）配列番号 64 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 64 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC30 タンパク質には、配列番号 64 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 64 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 64 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 64 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC30 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0200】

##### IC31

IC31 は、参考文献 10 中で、メタロ - ラクタマーゼスーパーファミリータンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC31 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 65 である。R6 ゲノム中で、IC31 は spr0538 である（84）。免疫化のための IC31 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 176）。

#### 【0201】

本発明での使用に好ましい IC31 ポリペプチドは、（a）配列番号 65 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（b）「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 65 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC31 タンパク質には、配列番号 65 のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号 65 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 65 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 65 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

10

20

30

40

50

15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC31の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0202】

##### IC32

IC32は、上記のように、spr0565のバリエーションである(本明細書中で配列番号66)。有用なIC32ポリペプチドは、(a)配列番号66に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号66の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含むことができる。これらのIC32ポリペプチドには、配列番号66のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号66由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号66の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号66のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。配列番号66の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0203】

##### IC33

IC33は、参考文献10中で、推定肺炎球菌表面タンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC33のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号67である。R6ゲノム中で、IC33はspr0583である(84)。免疫化のためのIC33の使用は、参考文献10に報告されており(参考文献10中の配列番号180)、参考文献78で防御性を示すことが示されている(抗原SP0667)。

30

#### 【0204】

本発明での使用に好ましいIC33ポリペプチドは、(a)配列番号67に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号67の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC33タンパク質には、配列番号67のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号67由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号67の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号67のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC33の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

40

#### 【0205】

##### IC34

50

IC34はUDP-N-アセチルムラモイル-L-アラニル-D-グルタミン酸シンターゼである。参考のために、全長IC34のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号68である。R6ゲノム中で、IC34はspr0603である(84)。免疫化のためのIC34の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号181)。

#### 【0206】

本発明での使用に好ましいIC34ポリペプチドは、(a)配列番号68に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号68の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC34タンパク質には、配列番号68のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号68由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号68の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号68のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC34の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0207】

##### IC35

IC35はABC輸送体基質結合タンパク質である。参考のために、全長IC35のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号69である。R6ゲノム中で、IC35はspr0659である(84)。免疫化のためのIC35の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号182)。

#### 【0208】

本発明での使用に好ましいIC35ポリペプチドは、(a)配列番号69に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号69の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC35タンパク質には、配列番号69のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号69由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号69の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号69のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC35の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0209】

##### IC36

IC36はABC輸送体ATP結合タンパク質である。参考のために、全長IC36のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号70である。R6ゲノム中で、IC36はspr0678である(84)。免疫化のためのIC36の使用は、参考文献10に報告されて

50

いる（参考文献 10 中の配列番号 183）。

【0210】

本発明での使用に好ましい IC36 ポリペプチドは、(a) 配列番号 70 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして/または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 70 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC36 タンパク質には、配列番号 70 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 70 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 70 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 70 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC36 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

10

【0211】

IC37

IC37 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC37 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 71 である。R6 ゲノム中で、IC37 は spr0693 である（84）。免疫化のための IC37 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 184）。

20

【0212】

本発明での使用に好ましい IC37 ポリペプチドは、(a) 配列番号 71 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして/または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 71 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC37 タンパク質には、配列番号 71 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 71 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 71 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 71 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC37 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

30

40

【0213】

IC38

IC38 は、参考文献 10 中で、短縮されたノデュリン関連タンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC38 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 72 である。R6 ゲノム中で、IC38 は spr0814 である（84）。免疫化のための IC38 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 185）。

【0214】

本発明での使用に好ましい IC38 ポリペプチドは、(a) 配列番号 72 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、

50

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号72の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC38タンパク質には、配列番号72のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号72由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号72の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号72のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC38の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0215】

##### IC39

IC39は、テイコ酸ホスホリルコリンエステラーゼ/コリン結合タンパク質E(cbpE)である。これは「Lytd」としても公知であり得る。参考のために、全長IC39のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号73である。R6ゲノム中で、IC39はspr0831である(84)。免疫化のためのIC39の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号186)。

20

#### 【0216】

本発明での使用に好ましいIC39ポリペプチドは、(a)配列番号73に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号73の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC39タンパク質には、配列番号73のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号73由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号73の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号73のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC39の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0217】

##### IC40

IC40はグルコース阻害分裂タンパク質Aである。参考のために、全長IC40のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号74である。R6ゲノム中で、IC40はspr0844である(84)。免疫化のためのIC40の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号187)。

40

#### 【0218】

本発明での使用に好ましいIC40ポリペプチドは、(a)配列番号74に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、8

50



0、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号74の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC40タンパク質には、配列番号74のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号74由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号74の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号74のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC40の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0219】

##### IC41

IC41はアラニンデヒドロゲナーゼ(短縮)である。参考のために、全長IC41のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号75である。R6ゲノム中で、IC41はspr0854である(84)。免疫化のためのIC41の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号188)。

#### 【0220】

本発明での使用に好ましいIC41ポリペプチドは、(a)配列番号75に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号75の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC41タンパク質には、配列番号75のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号75由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号75の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号75のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC41の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

#### 【0221】

##### IC42

IC42はグリコーゲンシンターゼである。参考のために、全長IC42のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号76である。R6ゲノム中で、IC42はspr1032である(84)。免疫化のためのIC42の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号191)。

40

#### 【0222】

本発明での使用に好ましいIC42ポリペプチドは、(a)配列番号76に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号76の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC42タンパク質には、配列番号76のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号76由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメント

50

は、配列番号 76 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 76 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC42 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0223】

##### IC43

IC43 は免疫グロブリン A1 プロテアーゼである。参考のために、全長 IC43 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 77 である。免疫化のための IC43 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 192）。

10

#### 【0224】

本発明での使用に好ましい IC43 ポリペプチドは、(a) 配列番号 77 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 77 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC43 タンパク質には、配列番号 77 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 77 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 77 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 77 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC43 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

20

#### 【0225】

##### IC44

IC44 は特徴づけられていない制限酵素である。参考のために、全長 IC44 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 78 である。R6 ゲノム中で、IC44 は spr1101 である（84）。免疫化のための IC44 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 195）。

30

#### 【0226】

本発明での使用に好ましい IC44 ポリペプチドは、(a) 配列番号 78 に対して 50 % 以上の同一性（例えば、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 78 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC44 タンパク質には、配列番号 78 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 78 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 78 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 78 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメイン

40

50

が省かれている。I C 4 4 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 2 7 】

I C 4 5

I C 4 5 は応答調節因子である。参考のために、全長 I C 4 5 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 7 9 である。R 6 ゲノム中で、I C 4 5 は s p r 1 1 0 7 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 4 5 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 9 6 )。

【 0 2 2 8 】

本発明での使用に好ましい I C 4 5 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 7 9 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 7 9 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 4 5 タンパク質には、配列番号 7 9 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 7 9 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 7 9 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 7 9 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 4 5 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

20

【 0 2 2 9 】

I C 4 6

I C 4 6 は A B C 輸送体膜貫通透過酵素である。参考のために、全長 I C 4 6 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 8 0 である。R 6 ゲノム中で、I C 4 6 は s p r 1 1 2 0 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 4 6 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 1 9 7 )。

30

【 0 2 3 0 】

本発明での使用に好ましい I C 4 6 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 8 0 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 8 0 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 4 6 タンパク質には、配列番号 8 0 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 8 0 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 8 0 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 8 0 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 4 6 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

40

【 0 2 3 1 】

I C 4 7

50

IC47はシグナル認識粒子である。参考のために、全長IC47のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号81である。R6ゲノム中で、IC47はspr1166である(84)。免疫化のためのIC47の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号198)。

#### 【0232】

本発明での使用に好ましいIC47ポリペプチドは、(a)配列番号81に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号81の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC47タンパク質には、配列番号81のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号81由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号81の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号81のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC47の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0233】

##### IC48

IC48はN-アセチルマンノサミン-6-リン酸2-エピメラーゼである。参考のために、全長IC48のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号82である。R6ゲノム中で、IC48はspr1529である(84)。免疫化のためのIC48の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号199)。

#### 【0234】

本発明での使用に好ましいIC48ポリペプチドは、(a)配列番号82に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号82の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC48タンパク質には、配列番号82のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号82由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号82の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号82のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC48の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0235】

##### IC49

IC49はコリスミ酸シンターゼである。参考のために、全長IC49のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号83である。R6ゲノム中で、IC49はspr1232である(84)。免疫化のためのIC49の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号200)。

50

## 【0236】

本発明での使用に好ましいIC49ポリペプチドは、(a)配列番号83に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号83の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC49タンパク質には、配列番号83のパリアントが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号83由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号83の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号83のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC49の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

## 【0237】

## IC50

IC50は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC50のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号84である。R6ゲノム中で、IC50はspr1236である(84)。免疫化のためのIC50の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号201)。

20

## 【0238】

本発明での使用に好ましいIC50ポリペプチドは、(a)配列番号84に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号84の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC50タンパク質には、配列番号84のパリアントが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号84由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号84の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号84のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC50の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

## 【0239】

## IC51

IC51はプロテアーゼである。参考のために、全長IC51のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号85である。R6ゲノム中で、IC51はspr1284である(84)。免疫化のためのIC51の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号202)。

## 【0240】

本発明での使用に好ましいIC51ポリペプチドは、(a)配列番号85に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5

50

%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号85の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC51タンパク質には、配列番号85のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号85由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号85の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号85のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC51の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0241】

##### IC52

IC52は、参考文献10中で、オキシドレダクターゼまたはアルド/ケトレダクターゼと注釈されている。参考のために、全長IC52のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号86である。R6ゲノム中で、IC52はspr1332である(84)。免疫化のためのIC52の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号203)。

20

#### 【0242】

本発明での使用に好ましいIC52ポリペプチドは、(a)配列番号86に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号86の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC52タンパク質には、配列番号86のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号86由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号86の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号86のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC52の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0243】

##### IC53

IC53は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC53のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号87である。R6ゲノム中で、IC53はspr1370である(84)。免疫化のためのIC53の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号204)。

40

#### 【0244】

本発明での使用に好ましいIC53ポリペプチドは、(a)配列番号87に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号8

50

7の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC53タンパク質には、配列番号87のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号87由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号87の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号87のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC53の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

**【0245】****IC54**

IC54は保存ドメインタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC54のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号88である。R6ゲノム中で、IC54はspr1374である(84)。免疫化のためのIC54の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号205)。

**【0246】**

本発明での使用に好ましいIC54ポリペプチドは、(a)配列番号88に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号88の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC54タンパク質には、配列番号88のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号88由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号88の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号88のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC54の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

**【0247】****IC55**

IC55はABC輸送体基質結合タンパク質である。参考のために、全長IC55のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号89である。R6ゲノム中で、IC55はspr1382である(84)。免疫化のためのIC55の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号206)。

**【0248】**

本発明での使用に好ましいIC55ポリペプチドは、(a)配列番号89に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号89の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC55タンパク質には、配列番号89のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号89由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号89の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号89のC末端由

40

50

来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC55の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0249】

##### IC56

IC56は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC56のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号90である。R6ゲノム中で、IC56はspr1457である(84)。免疫化のためのIC56の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号208)。

10

#### 【0250】

本発明での使用に好ましいIC56ポリペプチドは、(a)配列番号90に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または(b)「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号90の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC56タンパク質には、配列番号90のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号90由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号90の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号90のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC56の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

#### 【0251】

##### IC57

IC57は細胞分裂開始タンパク質である。参考のために、全長IC57のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号91である。R6ゲノム中で、IC57はspr1505である(84)。免疫化のためのIC57の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号209)。

30

#### 【0252】

本発明での使用に好ましいIC57ポリペプチドは、(a)配列番号91に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または(b)「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号91の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC57タンパク質には、配列番号91のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号91由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号91の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号91のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメイン

40

50



が省かれている。I C 5 7 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 5 3 】

I C 5 8

I C 5 8 は、参考文献 1 0 中で、y l m F タンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 5 8 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 9 2 である。R 6 ゲノム中で、I C 5 8 は s p r 1 5 0 8 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 5 8 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 1 0 )。

【 0 2 5 4 】

本発明での使用に好ましい I C 5 8 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 9 2 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 9 2 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 5 8 タンパク質には、配列番号 9 2 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 9 2 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 9 2 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 9 2 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 5 8 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 5 5 】

I C 5 9

I C 5 9 は N - アセチルノイラミン酸リアーゼサブユニットである。参考のために、全長 I C 5 9 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 9 3 である。R 6 ゲノム中で、I C 5 9 は s p r 1 1 8 6 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 5 9 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 1 1 )。

【 0 2 5 6 】

本発明での使用に好ましい I C 5 9 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 9 3 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 9 3 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 5 9 タンパク質には、配列番号 9 3 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 9 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 9 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 9 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 5 9 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 5 7 】

I C 6 0

10

20

30

40

50

IC60は真核生物型セリン/トレオニンキナーゼ (StkP) である。参考のために、全長IC60のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号94である。R6ゲノム中で、IC60はspr1577である(84)。免疫化のためのIC60の使用は、参考文献10に報告されており(参考文献10中の配列番号214)、IC60は参考文献10中でリードワクチン候補であると報告されている。

#### 【0258】

本発明での使用に好ましいIC60ポリペプチドは、(a)配列番号94に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号94の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC60タンパク質には、配列番号94のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号94由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号94の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号94のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC60の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。さらに有用なフラグメントは、参考文献59中で、配列番号2として開示されている(本明細書中の配列番号94のアミノ酸345~659に対応)。

#### 【0259】

##### IC61

IC61はメチオニル-tRNAホルミルトランスフェラーゼである。参考のために、全長IC61のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号95である。R6ゲノム中で、IC61はspr1580である(84)。免疫化のためのIC61の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号215)。

#### 【0260】

本発明での使用に好ましいIC61ポリペプチドは、(a)配列番号95に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号95の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC61タンパク質には、配列番号95のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号95由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号95の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号95のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC61の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0261】

##### IC62

IC62はトランスロカーゼである。参考のために、全長IC62のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号96である。R6ゲノム中で、IC62はspr1544である(

84)。免疫化のためのIC62の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号216)。

#### 【0262】

本発明での使用に好ましいIC62ポリペプチドは、(a)配列番号96に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号96の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC62タンパク質には、配列番号96のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号96由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号96の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号96のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC62の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0263】

##### IC63

IC63は、参考文献10中で、細胞壁表面アンカーファミリータンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC63のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号97である。R6ゲノム中で、IC63はspr1403である(84)。免疫化のためのIC63の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号217)。

20

#### 【0264】

本発明での使用に好ましいIC63ポリペプチドは、(a)配列番号97に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号97の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC63タンパク質には、配列番号97のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号97由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号97の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号97のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC63の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0265】

##### IC64

IC64は、参考文献10中で、推定一般ストレスタンパク質24と注釈されている。参考のために、全長IC64のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号98である。R6ゲノム中で、IC64はspr1625である(84)。免疫化のためのIC64の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号218)。

#### 【0266】

本発明での使用に好ましいIC64ポリペプチドは、(a)配列番号98に対して50

50

%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号98の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC64タンパク質には、配列番号98のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号98由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号98の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号98のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC64の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0267】

##### IC65

IC65はABC輸送体ATP結合タンパク質である。参考のために、全長IC65のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号99である。R6ゲノム中で、IC65はspr1704である（84）。免疫化のためのIC65の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号219）。

20

#### 【0268】

本発明での使用に好ましいIC65ポリペプチドは、（a）配列番号99に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号99の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC65タンパク質には、配列番号99のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号99由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号99の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号99のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC65の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0269】

##### IC66

IC66は、上記のように、spr1707のバリエーションである。本発明での使用に有用なIC66ポリペプチドは、（a）配列番号100に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号100の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC66タンパク質には、配列番号100のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号100由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号1

40

50

00の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号100のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【0270】

##### IC67

IC67はサブチリシン様セリンプロテアーゼである。参考のために、全長IC67のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号101である。R6ゲノム中で、IC67はs p r 1771である（84）。免疫化のためのIC67の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号222）。

10

#### 【0271】

本発明での使用に好ましいIC67ポリペプチドは、（a）配列番号101に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号101の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC67タンパク質には、配列番号101のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号101由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号101の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号101のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC67の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

#### 【0272】

##### IC68

IC68はCmp結合因子1である。参考のために、全長IC68のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号102である。R6ゲノム中で、IC68はs p r 1794である（84）。免疫化のためのIC68の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号223）。

30

#### 【0273】

本発明での使用に好ましいIC68ポリペプチドは、（a）配列番号102に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号102の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC68タンパク質には、配列番号102のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号102由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号102の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号102のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンバ

40

50

ク質ドメインが省かれている。I C 6 8 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 7 4 】

I C 6 9

I C 6 9 は、参考文献 1 0 中で、細胞壁表面アンカーファミリータンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 6 9 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 0 3 である。R 6 ゲノム中で、I C 6 9 は s p r 1 8 0 6 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 6 9 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 2 4 )。

【 0 2 7 5 】

本発明での使用に好ましい I C 6 9 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 0 3 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 0 3 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 6 9 タンパク質には、配列番号 1 0 3 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 0 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 0 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 0 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 6 9 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 7 6 】

I C 7 0

I C 7 0 は異化代謝産物調節タンパク質 A である。参考のために、全長 I C 7 0 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 0 4 である。R 6 ゲノム中で、I C 7 0 は s p r 1 8 1 3 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 7 0 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 2 5 )。

【 0 2 7 7 】

本発明での使用に好ましい I C 7 0 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 0 4 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 0 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 7 0 タンパク質には、配列番号 1 0 4 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 0 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 0 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 0 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 7 0 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 2 7 8 】

I C 7 1

10

20

30

40

50

IC71は - グルコシダーゼである。参考のために、全長IC71のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号105である。R6ゲノム中で、IC71はspr1833である(84)。免疫化のためのIC71の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号226)。

#### 【0279】

本発明での使用に好ましいIC71ポリペプチドは、(a)配列番号105に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号105の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC71タンパク質には、配列番号105のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号105由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号105の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号105のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC71の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0280】

##### IC72

IC72は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC72のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号106である。R6ゲノム中で、IC72はspr1838である(84)。免疫化のためのIC72の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号227)。

#### 【0281】

本発明での使用に好ましいIC72ポリペプチドは、(a)配列番号106に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号106の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC72タンパク質には、配列番号106のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号106由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号106の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号106のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC72の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

#### 【0282】

##### IC73

IC73は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC73のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号107である。R6ゲノム中で、IC73はspr1850である(84)。免疫化のためのIC73の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号228)。

50

## 【0283】

本発明での使用に好ましいIC73ポリペプチドは、(a)配列番号107に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号107の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC73タンパク質には、配列番号107のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号107由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号107の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号107のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC73の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

## 【0284】

## IC74

IC74は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC74のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号108である。R6ゲノム中で、IC74はspr1859である(84)。免疫化のためのIC74の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号229)。

20

## 【0285】

本発明での使用に好ましいIC74ポリペプチドは、(a)配列番号108に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号108の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC74タンパク質には、配列番号108のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号108由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号108の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号108のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC74の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

## 【0286】

## IC75

IC75はコンピテンスタンパク質である。参考のために、全長IC75のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号109である。R6ゲノム中で、IC75はspr1862である(84)。免疫化のためのIC75の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号230)。

## 【0287】

本発明での使用に好ましいIC75ポリペプチドは、(a)配列番号109に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号109の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC75タンパク質には、配列番号109のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号109由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号109の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号109のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC75の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

50



5 %、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号109の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC75タンパク質には、配列番号109のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号109由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号109の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号109のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC75の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

**【0288】****IC76**

IC76はUTP-グルコース-1-リン酸ウリジリルトランスフェラーゼである。参考のために、全長IC76のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号110である。R6ゲノム中で、IC76はspr1903である(84)。免疫化のためのIC76の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号231)。

20

**【0289】**

本発明での使用に好ましいIC76ポリペプチドは、(a)配列番号110に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号110の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC76タンパク質には、配列番号110のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号110由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号110の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号110のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC76の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

**【0290】****IC77**

IC77はペニシリン結合タンパク質1bである。参考のために、全長IC77のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号111である。R6ゲノム中で、IC77はspr1909である(84)。免疫化のためのIC77の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号232)。

40

**【0291】**

本発明での使用に好ましいIC77ポリペプチドは、(a)配列番号111に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号111の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。

50

む。これらの I C 7 7 タンパク質には、配列番号 1 1 1 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 1 1 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 1 1 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 1 1 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 7 7 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0292】

10

##### I C 7 8

I C 7 8 は A B C 輸送体基質結合タンパク質 - マルトース / マルトデキストリンである。参考のために、全長 I C 7 8 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 1 2 である。R 6 ゲノム中で、I C 7 8 は s p r 1 9 1 8 である (84)。免疫化のための I C 7 8 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 2 3 3)。

#### 【0293】

本発明での使用に好ましい I C 7 8 ポリペプチドは、(a) 配列番号 1 1 2 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 1 1 2 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 7 8 タンパク質には、配列番号 1 1 2 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 1 2 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 1 2 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 1 2 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 7 8 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

20

30

#### 【0294】

##### I C 7 9

I C 7 9 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 7 9 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 1 3 である。R 6 ゲノム中で、I C 7 9 は s p r 2 1 2 0 である (84)。免疫化のための I C 7 9 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 2 3 4)。

#### 【0295】

本発明での使用に好ましい I C 7 9 ポリペプチドは、(a) 配列番号 1 1 3 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 1 1 3 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 7 9 タンパク質には、配列番号 1 1 3 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 1 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 1 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 1 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8

40

50

、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC79の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0296】

IC80

IC80は、推定トランスケトラゼN末端部分である。参考のために、全長IC80のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号114である。R6ゲノム中で、IC80はspr1937である(84)。免疫化のためのIC80の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号235)。

10

【0297】

本発明での使用に好ましいIC80ポリペプチドは、(a)配列番号114に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号114の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC80タンパク質には、配列番号114のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号114由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号114の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号114のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC80の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

【0298】

IC81

IC81はコリン結合タンパク質である。参考のために、全長IC81のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号115である。そのC末端はIC3に関連する。免疫化のためのIC81の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号236)。

30

【0299】

本発明での使用に好ましいIC81ポリペプチドは、(a)配列番号115に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号115の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC81タンパク質には、配列番号115のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号115由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号115の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号115のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC81の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1

40

50

で同定されている。

【0300】

IC82

IC82はグリコシルヒドロラーゼ関連タンパク質である。参考のために、全長IC82のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号116である。R6ゲノム中で、IC82はspr2141である(84)。免疫化のためのIC82の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号237)。

【0301】

本発明での使用に好ましいIC82ポリペプチドは、(a)配列番号116に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号116の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC82タンパク質には、配列番号116のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号116由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号116の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号116のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC82の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

【0302】

IC83

IC83は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC83のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号117である。R6ゲノム中で、IC83はspr1983である(84)。免疫化のためのIC83の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号238)。

30

【0303】

本発明での使用に好ましいIC83ポリペプチドは、(a)配列番号117に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号117の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC83タンパク質には、配列番号117のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号117由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号117の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号117のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC83の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

40

【0304】

IC84

IC84はクラスIIIストレス応答関連ATPアーゼである。参考のために、全長I

50

IC84のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号118である。R6ゲノム中で、IC84はspr2000である(84)。免疫化のためのIC84の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号240)。

#### 【0305】

本発明での使用に好ましいIC84ポリペプチドは、(a)配列番号118に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号118の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC84タンパク質には、配列番号118のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号118由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号118の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号118のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC84の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0306】

##### IC85

IC85は、上記の配列番号23のバリエーション(配列番号119)である。本発明での使用に有用なIC85ポリペプチドは、(a)配列番号119に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号119の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC85タンパク質には、配列番号119のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号119由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号119の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号119のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

#### 【0307】

##### IC86

IC86は50Sリボソームタンパク質L9である。参考のために、全長IC86のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号120である。R6ゲノム中で、IC86はspr2009である(84)。免疫化のためのIC86の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号242)。

40

#### 【0308】

本発明での使用に好ましいIC86ポリペプチドは、(a)配列番号120に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、

50

80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号120の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC86タンパク質には、配列番号120のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号120由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号120の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号120のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC86の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0309】

##### IC87

IC87は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC87のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号166である。R6ゲノム中で、IC87はspr0987である(84)。免疫化のためのIC87の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号288)。

#### 【0310】

本発明での使用に好ましいIC87ポリペプチドは、(a)配列番号166に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号166の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC87タンパク質には、配列番号166のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号166由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号166の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号166のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC87の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

#### 【0311】

##### IC88

IC88はコリン結合タンパク質である。参考のために、全長IC88のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号122である。R6ゲノム中で、IC88はspr1274である(84)。免疫化のためのIC88の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号244)。

40

#### 【0312】

本発明での使用に好ましいIC88ポリペプチドは、(a)配列番号122に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号122の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC88タンパク質には、配列番号122のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号122由来のエピトープを含む。他の好ましいフラ

50

グメントは、配列番号 1 2 2 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 2 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 8 8 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

#### 【0313】

##### I C 8 9

I C 8 9 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 8 9 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 2 3 である。免疫化のための I C 8 9 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている（参考文献 1 0 中の配列番号 2 4 5）。

10

#### 【0314】

本発明での使用に好ましい I C 8 9 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 3 に対して 5 0 % 以上の同一性（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 1 2 3 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 8 9 タンパク質には、配列番号 1 2 3 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 8 9 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

20

30

#### 【0315】

##### I C 9 0

I C 9 0 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 9 0 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 2 4 である。免疫化のための I C 9 0 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている（参考文献 1 0 中の配列番号 2 4 6）。

#### 【0316】

本発明での使用に好ましい I C 9 0 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 4 に対して 5 0 % 以上の同一性（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 1 2 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 9 0 タンパク質には、配列番号 1 2 4 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、2

40

50

0、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC90の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0317】

IC91

IC91は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC91のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号125である。R6ゲノム中で、IC91はspr0415である(84)。免疫化のためのIC91の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号247)。

【0318】

本発明での使用に好ましいIC91ポリペプチドは、(a)配列番号125に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号125の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC91タンパク質には、配列番号125のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号125由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号125の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号125のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC91の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0319】

IC92

IC92は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC92のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号126である。R6ゲノム中で、IC92はspr0695である(84)。免疫化のためのIC92の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号248)。

【0320】

本発明での使用に好ましいIC92ポリペプチドは、(a)配列番号126に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号126の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC92タンパク質には、配列番号126のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号126由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号126の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号126のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC92の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0321】



## I C 9 3

I C 9 3 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 9 3 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 2 7 である。R 6 ゲノム中で、I C 9 3 は s p r 1 3 3 4 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 9 3 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 4 9 )。

## 【 0 3 2 2 】

本発明での使用に好ましい I C 9 3 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 7 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 10、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 2 7 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 9 3 タンパク質には、配列番号 1 2 7 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 7 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 7 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 7 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 9 3 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。 20

## 【 0 3 2 3 】

## I C 9 4

I C 9 4 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 9 4 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 2 8 である。R 6 ゲノム中で、I C 9 4 は s p r 0 2 4 2 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 9 4 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 5 0 )。

## 【 0 3 2 4 】

本発明での使用に好ましい I C 9 4 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 8 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8 30、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 2 8 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 9 4 タンパク質には、配列番号 1 2 8 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 8 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 8 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 8 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8 40、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 9 4 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

## 【 0 3 2 5 】

## I C 9 5

I C 9 5 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 9 5 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 2 9 である。R 6 ゲノム中で、I C 9 5 は s p r 1 3 6 7 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 9 5 の使用は、参考文 50

献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 251）。

【0326】

本発明での使用に好ましい IC95 ポリペプチドは、(a) 配列番号 129 に対して 50% 以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 129 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC95 タンパク質には、配列番号 129 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 129 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 129 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 129 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC95 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

10

【0327】

IC96

IC96 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC96 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 130 である。免疫化のための IC96 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 252）。

20

【0328】

本発明での使用に好ましい IC96 ポリペプチドは、(a) 配列番号 130 に対して 50% 以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または (b) 「n」が 7 以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号 130 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC96 タンパク質には、配列番号 130 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 130 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 130 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 130 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC96 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

30

40

【0329】

IC97

IC97 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC97 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 131 である。R6 ゲノム中で、IC97 は spr1502 である（84）。免疫化のための IC97 の使用は、参考文献 10 に報告されている（参考文献 10 中の配列番号 253）。

【0330】

本発明での使用に好ましい IC97 ポリペプチドは、(a) 配列番号 131 に対して 50% 以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%

50

、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号131の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC97タンパク質には、配列番号131のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号131由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号131の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号131のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC97の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0331】

##### IC98

IC98は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC98のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号132である。R6ゲノム中で、IC98はspr0730である(84)。免疫化のためのIC98の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号254)。

20

#### 【0332】

本発明での使用に好ましいIC98ポリペプチドは、(a)配列番号132に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号132の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC98タンパク質には、配列番号132のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号132由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号132の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号132のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC98の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0333】

##### IC99

IC99は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC99のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号133である。R6ゲノム中で、IC99はspr1961である(84)。免疫化のためのIC99の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号255)。

40

#### 【0334】

本発明での使用に好ましいIC99ポリペプチドは、(a)配列番号133に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号

50

133の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC99タンパク質には、配列番号133のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号133由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号133の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号133のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC99の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

**【0335】****IC100**

IC100は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC100のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号134である。免疫化のためのIC100の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号256)。

**【0336】**

本発明での使用に好ましいIC100ポリペプチドは、(a)配列番号134に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号134の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC100タンパク質には、配列番号134のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号134由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号134の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号134のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC100の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

**【0337】****IC101**

IC101は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC101のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号135である。R6ゲノム中で、IC101はspr0516である(84)。免疫化のためのIC101の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号257)。

**【0338】**

本発明での使用に好ましいIC101ポリペプチドは、(a)配列番号135に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号135の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC101タンパク質には、配列番号135のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号135由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号135の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号

40

50

135のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC101の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0339】

##### IC102

IC102は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC102のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号136である。R6ゲノム中で、IC102はspr1785である（84）。免疫化のためのIC102の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号258）。

10

#### 【0340】

本発明での使用に好ましいIC102ポリペプチドは、（a）配列番号136に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号136の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC102タンパク質には、配列番号136のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号136由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号136の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号136のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC102の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

#### 【0341】

##### IC103

IC103は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC103のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号137である。R6ゲノム中で、IC103はspr0215である（84）。免疫化のためのIC103の使用は、参考文献10に報告されている（参考文献10中の配列番号259）。

30

#### 【0342】

本発明での使用に好ましいIC103ポリペプチドは、（a）配列番号137に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号137の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC103タンパク質には、配列番号137のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号137由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号137の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号137のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタ

40

50

ンパク質ドメインが省かれている。IC 103の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

#### 【0343】

##### IC 104

IC 104は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC 104のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号138である。R6ゲノム中で、IC 104はspr1815である(84)。免疫化のためのIC 104の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号260)。

#### 【0344】

本発明での使用に好ましいIC 104ポリペプチドは、(a)配列番号138に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号138の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC 104タンパク質には、配列番号138のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号138由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号138の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号138のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC 104の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

20

#### 【0345】

##### IC 105

IC 105は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC 105のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号139である。R6ゲノム中で、IC 105はspr0102である(84)。免疫化のためのIC 105の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号261)。

30

#### 【0346】

本発明での使用に好ましいIC 105ポリペプチドは、(a)配列番号139に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号139の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC 105タンパク質には、配列番号139のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号139由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号139の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号139のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC 105の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

40

#### 【0347】

##### IC 106

50

IC106は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC106のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号140である。R6ゲノム中で、IC106はspr1994である(84)。免疫化のためのIC106の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号262)。

【0348】

本発明での使用に好ましいIC106ポリペプチドは、(a)配列番号140に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号140の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC106タンパク質には、配列番号140のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号140由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号140の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号140のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC106の免疫原性フラグメントは、参考文献10

10

20

【0349】

IC107

IC107は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC107のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号141である。免疫化のためのIC107の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号263)。

【0350】

本発明での使用に好ましいIC107ポリペプチドは、(a)配列番号141に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号141の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC107タンパク質には、配列番号141のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号141由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号141の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号141のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC107の免疫原性フラグメントは、参考文献10

30

40

【0351】

IC108

IC108は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC108のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号142である。免疫化のためのIC108の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号264)。

50

## 【0352】

本発明での使用に好ましいIC108ポリペプチドは、(a)配列番号142に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号142の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC108タンパク質には、配列番号142のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号142由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号142の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号142のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC108の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

## 【0353】

## IC109

IC109は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC109のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号143である。R6ゲノム中で、IC109はspr0309である(84)。免疫化のためのIC109の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号265)。

20

## 【0354】

本発明での使用に好ましいIC109ポリペプチドは、(a)配列番号143に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号143の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC109タンパク質には、配列番号143のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号143由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号143の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号143のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC109の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

40

## 【0355】

## IC110

IC110は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC110のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号144である。R6ゲノム中で、IC110はspr1070である(84)。免疫化のためのIC110の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号266)。

## 【0356】

本発明での使用に好ましいIC110ポリペプチドは、(a)配列番号144に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99

50



、5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号144の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC110タンパク質には、配列番号144のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号144由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号144の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号144のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC110の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

#### 【0357】

##### IC111

IC111は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC111のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号145である。R6ゲノム中で、IC111はspr0258である(84)。免疫化のためのIC111の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号267)。

20

#### 【0358】

本発明での使用に好ましいIC111ポリペプチドは、(a)配列番号145に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号145の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC111タンパク質には、配列番号145のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号145由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号145の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号145のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC111の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

30

#### 【0359】

##### IC112

IC112は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC112のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号146である。R6ゲノム中で、IC112はspr0254である(84)。免疫化のためのIC112の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号268)。

40

#### 【0360】

本発明での使用に好ましいIC112ポリペプチドは、(a)配列番号146に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号146の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を

50

含む。これらの I C 1 1 2 タンパク質には、配列番号 1 4 6 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 4 6 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 4 6 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 4 6 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 1 2 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0361】

10

##### I C 1 1 3

I C 1 1 3 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 1 3 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 4 7 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 1 3 は s p r 0 1 7 1 である (84)。免疫化のための I C 1 1 3 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 2 6 9)。

#### 【0362】

本発明での使用に好ましい I C 1 1 3 ポリペプチドは、(a) 配列番号 1 4 7 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 1 4 7 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 1 3 タンパク質には、配列番号 1 4 7 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 4 7 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 4 7 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 4 7 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 1 3 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

20

30

#### 【0363】

##### I C 1 1 4

I C 1 1 4 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 1 4 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 4 8 である。免疫化のための I C 1 1 4 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 2 7 0)。

#### 【0364】

本発明での使用に好ましい I C 1 1 4 ポリペプチドは、(a) 配列番号 1 4 8 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 1 4 8 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 1 4 タンパク質には、配列番号 1 4 8 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 1 4 8 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 4 8 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 4 8 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7

40

50

、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC114の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0365】

IC115

IC115は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC115のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号149である。R6ゲノム中で、IC115はspr0464である(84)。免疫化のためのIC115の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号271)。

10

【0366】

本発明での使用に好ましいIC115ポリペプチドは、(a)配列番号149に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号149の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC115タンパク質には、配列番号149のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号149由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号149の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号149のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC115の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

【0367】

IC116

IC116は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC116のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号150である。R6ゲノム中で、IC116はspr0026である(84)。免疫化のためのIC116の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号272)。

30

【0368】

本発明での使用に好ましいIC116ポリペプチドは、(a)配列番号150に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号150の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC116タンパク質には、配列番号150のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号150由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号150の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号150のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC116の免疫原性フラグメントは、参考文献10

40

50

の表 1 で同定されている。

【 0 3 6 9 】

IC 1 1 7

IC 1 1 7 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC 1 1 7 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 1 である。R 6 ゲノム中で、IC 1 1 7 は s p r 1 6 5 2 である ( 8 4 )。免疫化のための IC 1 1 7 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 3 )。

【 0 3 7 0 】

本発明での使用に好ましい IC 1 1 7 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 5 1 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 5 1 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC 1 1 7 タンパク質には、配列番号 1 5 1 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 5 1 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 1 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 1 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC 1 1 7 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 3 7 1 】

IC 1 1 8

IC 1 1 8 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC 1 1 8 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 2 である。R 6 ゲノム中で、IC 1 1 8 は s p r 1 7 8 3 である ( 8 4 )。免疫化のための IC 1 1 8 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 4 )。

【 0 3 7 2 】

本発明での使用に好ましい IC 1 1 8 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 5 2 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 5 2 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC 1 1 8 タンパク質には、配列番号 1 5 2 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 5 2 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 2 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 2 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC 1 1 8 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

【 0 3 7 3 】

IC 1 1 9

IC 1 1 9 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために

、全長 I C 1 1 9 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 3 である。免疫化のための I C 1 1 9 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている（参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 5 ）。

【 0 3 7 4 】

本発明での使用に好ましい I C 1 1 9 ポリペプチドは、（ a ）配列番号 1 5 3 に対して 5 0 % 以上の同一性（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（ b ）「 n 」が 7 以上（例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える）である、配列番号 1 5 3 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 1 9 タンパク質には、配列番号 1 5 3 のバリエーションが含まれる。好ましい（ b ）のフラグメントは、配列番号 1 5 3 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 3 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 3 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 1 9 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

20

【 0 3 7 5 】

I C 1 2 0

I C 1 2 0 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 2 0 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 4 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 2 0 は s p r 1 1 5 3 である（8 4）。免疫化のための I C 1 2 0 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている（参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 6）。

【 0 3 7 6 】

本発明での使用に好ましい I C 1 2 0 ポリペプチドは、（ a ）配列番号 1 5 4 に対して 5 0 % 以上の同一性（例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える）を有し、そして / または（ b ）「 n 」が 7 以上（例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える）である、配列番号 1 5 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 2 0 タンパク質には、配列番号 1 5 4 のバリエーションが含まれる。好ましい（ b ）のフラグメントは、配列番号 1 5 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える）および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 2 0 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

30

40

【 0 3 7 7 】

I C 1 2 1

I C 1 2 1 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 2 1 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 5 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 2 1 は s p r 1 9 7 7 である（8 4）。免疫化のための I C 1 2 1 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている（参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 7）。

【 0 3 7 8 】

50

本発明での使用に好ましい I C 1 2 1 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 5 5 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える) である、配列番号 1 5 5 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 2 1 タンパク質には、配列番号 1 5 5 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 5 5 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 5 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 5 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 2 1 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

10

**【 0 3 7 9 】****I C 1 2 2**

I C 1 2 2 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 2 2 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 6 である。免疫化のための I C 1 2 2 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている (参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 8 )。

20

**【 0 3 8 0 】**

本発明での使用に好ましい I C 1 2 2 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 5 6 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える) である、配列番号 1 5 6 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 2 2 タンパク質には、配列番号 1 5 6 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 5 6 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 5 6 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 5 6 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 2 2 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

30

**【 0 3 8 1 】****I C 1 2 3**

I C 1 2 3 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 2 3 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 5 7 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 2 3 は s p r 1 0 4 9 である (8 4 )。免疫化のための I C 1 2 3 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている (参考文献 1 0 中の配列番号 2 7 9 )。

40

**【 0 3 8 2 】**

本発明での使用に好ましい I C 1 2 3 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 5 7 に対して 5 0 % 以上の同一性 (例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 (例えば、

50

8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号157の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC123タンパク質には、配列番号157のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号157由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号157の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号157のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC123の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

10

### 【0383】

#### IC124

IC124は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC124のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号158である。R6ゲノム中で、IC124はspr1811である(84)。免疫化のためのIC124の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号280)。

### 【0384】

本発明での使用に好ましいIC124ポリペプチドは、(a)配列番号158に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号158の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC124タンパク質には、配列番号158のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号158由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号158の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号158のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC124の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

30

### 【0385】

#### IC125

IC125は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC125のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号159である。R6ゲノム中で、IC125はspr0381である(84)。免疫化のためのIC125の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号281)。

40

### 【0386】

本発明での使用に好ましいIC125ポリペプチドは、(a)配列番号159に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号159の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC125タンパク質には、配列番号159のバリエーションが含まれる。好

50

ましい (b) のフラグメントは、配列番号 159 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 159 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 159 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC125 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0387】

IC126

IC126 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC126 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 160 である。免疫化のための IC126 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 282)。

#### 【0388】

本発明での使用に好ましい IC126 ポリペプチドは、(a) 配列番号 160 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 160 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC126 タンパク質には、配列番号 160 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 160 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 160 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 160 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC126 の免疫原性フラグメントは、参考文献 10 の表 1 で同定されている。

#### 【0389】

IC127

IC127 は、参考文献 10 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 IC127 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 161 である。R6 ゲノム中で、IC127 は spr0061 である (84)。免疫化のための IC127 の使用は、参考文献 10 に報告されている (参考文献 10 中の配列番号 283)。

#### 【0390】

本発明での使用に好ましい IC127 ポリペプチドは、(a) 配列番号 161 に対して 50% 以上の同一性 (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える) を有し、そして / または (b) 「n」が 7 以上 (例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える) である、配列番号 161 の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの IC127 タンパク質には、配列番号 161 のバリエーションが含まれる。好ましい (b) のフラグメントは、配列番号 161 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 161 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 161 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える) および / または N 末端由来の

10

20

30

40

50



1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC127の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

【0391】

IC128

IC128は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC128のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号162である。R6ゲノム中で、IC128はspr0641である(84)。免疫化のためのIC128の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号284)。

10

【0392】

本発明での使用に好ましいIC128ポリペプチドは、(a)配列番号162に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または(b)「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号162の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC128タンパク質には、配列番号162のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号162由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号162の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号162のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC128の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

20

【0393】

IC129

IC129は、参考文献10中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長IC129のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号163である。R6ゲノム中で、IC129はspr1205である(84)。免疫化のためのIC129の使用は、参考文献10に報告されている(参考文献10中の配列番号285)。

30

【0394】

本発明での使用に好ましいIC129ポリペプチドは、(a)配列番号163に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または(b)「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号163の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのIC129タンパク質には、配列番号163のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号163由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号163の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号163のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。IC129の免疫原性フラグメントは、参考文献10の表1で同定されている。

40

50

## 【0395】

## I C 1 3 0

I C 1 3 0 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 3 0 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 6 4 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 3 0 は s p r 1 8 4 1 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 1 3 0 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 8 6 )。

## 【0396】

本発明での使用に好ましい I C 1 3 0 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 6 4 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 6 4 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 3 0 タンパク質には、配列番号 1 6 4 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 6 4 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 6 4 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 6 4 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 3 0 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

## 【0397】

## I C 1 3 1

I C 1 3 1 は、参考文献 1 0 中で、仮説上のタンパク質と注釈されている。参考のために、全長 I C 1 3 1 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 6 5 である。R 6 ゲノム中で、I C 1 3 1 は s p r 1 7 7 7 である ( 8 4 )。免疫化のための I C 1 3 1 の使用は、参考文献 1 0 に報告されている ( 参考文献 1 0 中の配列番号 2 8 7 )。

## 【0398】

本発明での使用に好ましい I C 1 3 1 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 6 5 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 6 5 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの I C 1 3 1 タンパク質には、配列番号 1 6 5 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 6 5 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 6 5 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 6 5 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。I C 1 3 1 の免疫原性フラグメントは、参考文献 1 0 の表 1 で同定されている。

## 【0399】

## s p r 0 2 2 2

元の「s p r 0 2 2 2」配列は、参考文献 2 2 8 中で、「A B C 輸送体 A T P 結合タンパク質 - 鉄輸送」と注釈されていた ( G I : 1 5 4 5 7 7 6 8 を参照のこと )。参考のため

めに、R 6 株中に見出される全長 s p r 0 2 2 2 のアミノ酸配列を、本明細書中で配列番号 1 2 1 と示す。免疫化でのその使用は、参考文献 5 で示唆されている。

#### 【 0 4 0 0 】

本発明での使用に好ましい s p r 0 2 2 2 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 2 1 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 2 1 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの s p r 0 2 2 2 タンパク質には、配列番号 1 2 1 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 2 1 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 2 1 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 2 1 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【 0 4 0 1 】

##### C b i O

C b i O は、コバルト輸送体 A T P 結合サブユニットと注釈されている。参考のために、全長 C b i O のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 6 7 である。R 6 ゲノム中で、C b i O は s p r 2 0 2 5 である ( 8 4 )。免疫化のための C b i O の使用は、参考文献 6 に報告されている ( 参考文献 6 中の「 I D 2 」 )。

20

#### 【 0 4 0 2 】

本発明での使用に好ましい C b i O ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 6 7 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、またはそれを超える ) である、配列番号 1 6 7 の少なくとも「 n 」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらの C b i O タンパク質には、配列番号 1 6 7 のバリエーションが含まれる。好ましい ( b ) のフラグメントは、配列番号 1 6 7 由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号 1 6 7 の少なくとも 1 つのエピトープを保持しながら配列番号 1 6 7 の C 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) および / または N 末端由来の 1 つまたは複数のアミノ酸 ( 例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれを超える ) を欠く。他のフラグメントは、1 つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

30

40

#### 【 0 4 0 3 】

##### 3 0 S リボゾームタンパク質 S 8

参考のために、3 0 S リボゾームタンパク質 S 8 のアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号 1 6 8 である。R 6 ゲノム中で、S 8 サブユニットは s p r 0 2 0 3 である ( 8 4 )。

#### 【 0 4 0 4 】

本発明での使用に好ましい S 8 ポリペプチドは、( a ) 配列番号 1 6 8 に対して 5 0 % 以上の同一性 ( 例えば、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれを超える ) を有し、そして / または ( b ) 「 n 」が 7 以上 ( 例えば、8、1

50

0、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号168の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのS8タンパク質には、配列番号168のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号168由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号168の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号168のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

10

#### 【0405】

##### RrgA

RrgAは肺炎球菌線毛の表面サブユニットの1つであり(79、80)、重要なアドヘシンである(81)。少なくとも2つのRrgAの対立遺伝子形態が存在し、参考のために、そのアミノ酸配列は本明細書中の配列番号172および179である。2つの対立遺伝子は、そのN末端およびC末端で十分に保存されているが、中間は逸脱している。

#### 【0406】

本発明での使用に好ましいRrgAポリペプチドは、(a)配列番号172に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号172の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのRrgAタンパク質には、配列番号172のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号172由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号172の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号172のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号192であり、これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。

20

30

#### 【0407】

本発明での使用に好ましいRrgA他のポリペプチドは、(a)配列番号179に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号179の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのRrgAタンパク質には、配列番号179のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号179由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号179の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号179のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。1つの適切なフラグメントは配列番号191であり、

40

50

これは天然のリーダーペプチド配列およびソルターゼ認識配列が省かれている。

【0408】

R r g B

R r g Bは、肺炎球菌線毛の表面サブユニットの1つである(79、80)。少なくとも3つのR r g Bの対立遺伝子形態が存在し、参考のために、そのアミノ酸配列は本明細書中の配列番号173、174、および175である。3つの対立遺伝子は、そのN末端およびC末端で十分に保存されているが、中間は逸脱している。

【0409】

本発明での使用に好ましいR r g Bポリペプチドは、(a)配列番号173に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号173の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのR r g Bタンパク質には、配列番号173のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号173由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号173の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号173のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0410】

本発明での使用に好ましい他のR r g Bポリペプチドは、(a)配列番号174に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号174の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのR r g Bタンパク質には、配列番号174のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号174由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号174の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号174のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える)を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

【0411】

本発明での使用に好ましい他のR r g Bポリペプチドは、(a)配列番号175に対して50%以上の同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、そして/または(b)「n」が7以上(例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える)である、配列番号175の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのR r g Bタンパク質には、配列番号175のバリエーションが含まれる。好ましい(b)のフラグメントは、配列番号175由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号175の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号

175のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【0412】

##### RrgC

RrgCは、肺炎球菌線毛の表面サブユニットの1つである（79、80）。参考のために、RrgCのアミノ酸配列は、本明細書中で配列番号176である。

#### 【0413】

本発明での使用に好ましいRrgCポリペプチドは、（a）配列番号176に対して50%以上の同一性（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える）を有し、そして/または（b）「n」が7以上（例えば、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれを超える）である、配列番号176の少なくとも「n」個の連続するアミノ酸のフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。これらのRrgCタンパク質には、配列番号176のバリエーションが含まれる。好ましい（b）のフラグメントは、配列番号176由来のエピトープを含む。他の好ましいフラグメントは、配列番号176の少なくとも1つのエピトープを保持しながら配列番号176のC末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）および/またはN末端由来の1つまたは複数のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれを超える）を欠く。他のフラグメントは、1つまたは複数のタンパク質ドメインが省かれている。

#### 【0414】

##### ハイブリッドポリペプチド

本発明で使用される肺炎球菌抗原は、個別のポリペプチドとして組成物中に存在し得る。しかし、1つを超える抗原を使用する場合、これらは個別のポリペプチドとして存在する必要はない。その代わりに、少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、またはそれを超える）抗原を単一ポリペプチド鎖（「ハイブリッド」ポリペプチド）として発現することができる。ハイブリッドポリペプチドにより、以下の2つの主な利点が得られる：第1に、単独で不安定であり得るか不十分に発現し得るポリペプチドを、この問題を克服する適切なハイブリッドパートナーの富化によって評価することができること。第2に、共に抗原的に有用である2つのポリペプチドを産生するために使用する必要がある唯一の発現および精製として商業的製造が簡潔にされること。

#### 【0415】

ハイブリッドポリペプチドは、第1の抗原群由来の2つ以上のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第1の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列および第2の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第1の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列および第3の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第2の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列および第3の抗原群由来の1つまたは複数のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第7の抗原群由来の2つ以上のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第8の抗原群由来の2つ以上のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第9の抗原群由来の2つ以上のポリペプチド配列を含むことができる。ハイブリッドポリペプチドは、第10の抗原群由来の2つ以上のポリペプチド配列を含むことができる。さらに、ハイブリッドポリペプチドは、上記列挙の各抗原由来の2つ以上のポリペプチド配列、または配列が株によって部分的

に変動する場合の同一抗原の2つ以上のバリエーションを含むことができる。

【0416】

2、3、4、5、6、7、8、9、または10種の肺炎球菌抗原由来のアミノ酸配列からなるハイブリッドが有用である。特に、2、3、4、または5種の肺炎球菌抗原由来のアミノ酸配列からなるハイブリッドが好ましい(2種または3種の肺炎球菌抗原など)。

【0417】

異なるハイブリッドポリペプチドを、単一処方物中で共に混合することができる。ハイブリッドを、第1、第2、または第3の抗原群から選択される非ハイブリッド抗原と組み合わせることができる。かかる組み合わせのうち、肺炎球菌抗原は、1つを超えるハイブリッドポリペプチド中に存在することができ、そして/または非ハイブリッドポリペプチドとして存在することができる。しかし、抗原はハイブリッドまたは非ハイブリッドのいずれかとして存在し、両方として存在しないことが好ましい。

10

【0418】

ハイブリッドポリペプチドを、上記のコンジュゲートまたは非肺炎球菌抗原と組み合わせることもできる。

【0419】

ハイブリッドポリペプチドを、式： $\text{NH}_2 - \text{A} - \{ - \text{X} - \text{L} - \}_n - \text{B} - \text{COOH}$  (式中、Xは上記の肺炎球菌抗原のアミノ酸配列であり、Lは任意選択的なリンカーアミノ酸配列であり、Aは任意選択的なN末端アミノ酸配列であり、Bは任意選択的なC末端アミノ酸配列であり、nは2以上の整数である(例えば、2、3、4、5、6など)によって示すことができる。通常、nは2または3である。

20

【0420】

-X-部分がその野生型形態のリーダーペプチド配列を有する場合、これはハイブリッドタンパク質中に含まれても省かれてもよい。いくつかの実施形態では、ハイブリッドタンパク質のN末端に存在する-X-部分のリーダーペプチド以外のリーダーペプチドが欠失するであろう(すなわち、 $\text{X}_1$ のリーダーペプチドは保持されるが、 $\text{X}_2 \sim \text{X}_n$ のリーダーペプチドは省略されるであろう)。これは、全リーダーペプチドの欠失および-A-部分としての $\text{X}_1$ のリーダーペプチドの使用に等しい。

【0421】

$\{ - \text{X} - \text{L} - \}$ の各nの例について、リンカーアミノ酸配列-L-は存在しても存在しなくても良い。例えば、n=2の場合、ハイブリッドは $\text{NH}_2 - \text{X}_1 - \text{L}_1 - \text{X}_2 - \text{L}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2 - \text{X}_1 - \text{X}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2 - \text{X}_1 - \text{L}_1 - \text{X}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2 - \text{X}_1 - \text{X}_2 - \text{L}_2 - \text{COOH}$ などであり得る。リンカーアミノ酸配列-L-は、典型的には短いであろう(例えば、20個以下のアミノ酸(すなわち、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1個))。例には、クローニングを容易にする短いペプチド配列(ポリグリシンリンカー(すなわち、 $\text{Gly}_n$ (式中、n=2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える))を含む)およびヒスチジンタグ(すなわち、 $\text{His}_n$ (式中、n=3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える))が含まれる。他の適切なリンカーアミノ酸配列は、当業者に明らかであろう。有用なリンカーは、GSGGGG(配列番号232)またはGSSSGGGG(配列番号233)であり、これらは、 $\text{Gly-Ser}$ ジペプチドがBamHI制限部位から形成されているため、クローニングおよび操作を補助し、 $(\text{Gly})_4$ テトラペプチドが典型的なポリグリシンリンカーである。特に最終的な $\text{L}_n$ として使用するための他の適切なリンカーは、 $\text{Leu-Glu}$ ジペプチドまたは配列番号235である。

30

40

【0422】

-A-は任意選択的なN末端アミノ酸配列である。これは、典型的には、短いであろう(例えば、40個以下のアミノ酸(すなわち、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、

50

6、5、4、3、2、1個))。例には、タンパク質輸送を指示するためのリーダー配列またはクローニングもしくは精製を容易にする短いペプチド配列(例えば、ヒスチジントグ(すなわち、 $\text{His}_n$ (式中、 $n=3、4、5、6、7、8、9、10$ 、またはそれを超える))が含まれる。他の適切なN末端アミノ酸配列は、当業者に明らかであろう。 $X_1$ がそれ自体のN末端メチオニンを欠く場合、 $-A-$ は、好ましくは、N末端メチオニン(例えば、 $\text{Met-Ala-Ser}$ )または単一の $\text{Met}$ 残基を提供するオリゴペプチド(例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8アミノ酸を有する)である。

#### 【0423】

$-B-$ は任意選択的なC末端アミノ酸配列である。これは、典型的には、短いであろう(例えば、40個以下のアミノ酸(すなわち、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1個))。例には、タンパク質輸送を指示するための配列、クローニングもしくは精製を容易にする短いペプチド配列(例えば、ヒスチジントグ(すなわち、 $\text{His}_n$ (式中、 $n=3、4、5、6、7、8、9、10$ 、またはそれを超える))を含む)(配列番号234など)、またはタンパク質安定性を増強する配列が含まれる。他の適切なC末端アミノ酸配列は、当業者に明らかであろう。

#### 【0424】

ハイブリッドの例には、 $\text{spr2021} \sim \text{spr0057}$ (例えば、配列番号193) ;  $\text{spr2021} \sim \text{spr0096}$ (例えば、配列番号194) ;  $\text{spr2021} \sim \text{spr0565}$ (例えば、配列番号195または配列番号196または配列番号197) ;  $\text{spr2021} \sim \text{RrgA}$ (例えば、配列番号198) ;  $\text{spr0057} \sim \text{spr2021}$ (例えば、配列番号199) ;  $\text{spr0057} \sim \text{spr0096}$ (例えば、配列番号200) ;  $\text{spr0057} \sim \text{RrgA}$ (例えば、配列番号201) ;  $\text{spr0057} \sim \text{spr0565}$ (例えば、配列番号202または配列番号203または配列番号204) ;  $\text{spr0096} \sim \text{spr2021}$ (例えば、配列番号205) ;  $\text{spr0096} \sim \text{spr0057}$ (例えば、配列番号206) ;  $\text{spr0096} \sim \text{RrgA}$ (例えば、配列番号207) ;  $\text{spr0096} \sim \text{spr0565}$ (例えば、配列番号208または配列番号209または配列番号210) ;  $\text{RrgA} \sim \text{spr2021}$ (例えば、配列番号211) ;  $\text{RrgA} \sim \text{spr0565}$ (例えば、配列番号212または配列番号213または配列番号214) ;  $\text{RrgA} \sim \text{spr0057}$ (例えば、配列番号215) ;  $\text{RrgA} \sim \text{spr0096}$ (例えば、配列番号216) ;  $\text{spr0565} \sim \text{spr0057}$ (例えば、配列番号217または配列番号218または配列番号219) ;  $\text{spr0565} \sim \text{spr0096}$ (例えば、配列番号220または配列番号221または配列番号222) ;  $\text{spr0565} \sim \text{spr2021}$ (例えば、配列番号223または配列番号224または配列番号225) ; または  $\text{spr0565} \sim \text{RrgA}$ (例えば、配列番号226または配列番号227または配列番号228) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドが含まれる。

#### 【0425】

本発明で使用されるポリペプチド

本発明で使用されるポリペプチドは、種々の形態(例えば、未変性形態、融合形態、グリコシル化形態、非グリコシル化形態、脂質付加形態、非脂質付加形態、リン酸化形態、非リン酸化形態、ミリストイル化形態、非ミリストイル化形態、単量体形態、多量体形態、粒子形態、変性形態など)を取ることができる。

#### 【0426】

本発明で使用されるポリペプチドを、種々の手段(例えば、組換え発現、細胞培養物からの精製、化学合成など)によって調製することができる。特にハイブリッドポリペプチドに関しては、組換え発現タンパク質が好ましい。

#### 【0427】

本発明で使用されるポリペプチドは、好ましくは精製形態または実質的に精製された形



態（すなわち、他のポリペプチド（特に、他の連鎖球菌または宿主細胞のポリペプチド）を実質的に含まない（例えば、天然に存在するポリペプチドを含まない））で提供され、一般に、少なくとも純度約50%（重量）、通常は少なくとも純度約90%である（すなわち、組成物の約50%未満、より好ましくは約10%未満（例えば、5%））が他の発現されたポリペプチドで構成されている）。したがって、組成物中の抗原を、この分子が発現される全生物から分離する。

【0428】

本発明で使用するポリペプチドは、好ましくは、肺炎球菌ポリペプチドである。

【0429】

用語「ポリペプチド」は、任意の長さのアミノ酸ポリマーをいう。ポリマーは直鎖または分岐であってよく、修飾アミノ酸を含むことができ、非アミノ酸によって中断されていてよい。この用語はまた、天然または介入（例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化）または任意の他の操作もしくは修飾（標識成分とのコンジュゲートなど）によって修飾されたアミノ酸ポリマーを含む。例えば、アミノ酸（例えば、非天然アミノ酸などが含まれる）の1つまたは複数のアナログを含むポリペプチドおよび当該分野で公知の他の修飾物も含まれる。ポリペプチドは、単一の鎖または会合した鎖として存在することができる。

10

【0430】

本発明は、配列 - P - Q - または - Q - P - （式中、- P - は上記定義のアミノ酸配列であり、- Q - は上記定義の配列ではない）を含むポリペプチドを提供する（すなわち、本発明は、融合タンパク質を提供する）。- P - のN末端コドンがATGでないが、このコドンがポリペプチドのN末端に存在しない場合、Metよりもむしろこのコドンの標準的アミノ酸と翻訳されるであろう。しかし、このコドンがポリペプチドのN末端である場合、Metと翻訳されるであろう。- Q - 部分の例には、ヒスチジンタグ（すなわち、His<sub>n</sub>（式中、n = 3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える））、マルトース結合タンパク質、またはグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0431】

本発明はまた、ポリペプチド発現を誘導する条件下にて本発明の核酸で形質転換した宿主細胞を培養する工程を含む、本発明のポリペプチドの産生プロセスを提供する。

30

【0432】

本発明のポリペプチドの発現は連鎖球菌中で起こり得るにもかかわらず、本発明は、通常、発現（組換え発現）のための異種宿主を使用するであろう。異種宿主は、原核生物（例えば、細菌）または真核生物であり得る。異種宿主はE. coliであり得るが、他の適切な宿主には、Bacillus subtilis、Vibrio cholerae、Salmonella typhi、Salmonella typhimurium、Neisseria lactamica、Neisseria cinerea、Mycobacteria（例えば、M. 結核）、酵母などが含まれる。本発明のポリペプチドをコードする野生型肺炎球菌遺伝子と比較して、コードされたアミノ酸に影響を及ぼすことなくかかる宿主中での発現効率を至適化するようにコドンを変化させるのに役立つ。

40

【0433】

本発明は、化学的手順によってポリペプチドの少なくとも一部を合成する工程を含む、本発明のポリペプチドの産生プロセスを提供する。

【0434】

核酸

本発明はまた、本発明のポリペプチドおよびハイブリッドポリペプチドをコードする核酸を提供する。本発明はまた、1つまたは複数の本発明のポリペプチドまたはハイブリッドポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【0435】

50

本発明はまた、かかるヌクレオチド配列に対して配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。配列間の同一性を、好ましくは、上記の Smith - Waterman 相同性検索アルゴリズムによって決定する。かかる核酸には、同一のアミノ酸をコードする別のコドンを使用した核酸が含まれる。

#### 【0436】

本発明はまた、これらの核酸とハイブリッド形成することができる核酸を提供する。ハイブリッド形成反応を、異なる「ストリンジェンシー」の条件下で行うことができる。ハイブリッド形成反応のストリンジェンシーを増加させる条件は、当該分野で広く知られており且つ公開されている（例えば、参考文献 288 の 7.52 頁）。関連条件の例には（ストリンジェンシーの増加のための）、以下が含まれる：25、37、50、55、および 68 のインキュベーション温度；10×SSC、6×SSC、1×SSC、0.1×SSC（ここで、SSC は 0.15 M NaCl および 15 mM クエン酸緩衝液）の緩衝液濃度および他の緩衝液系を使用したその等価物；0%、25%、50%、および 75% のホルムアミド濃度；5 分間～24 時間のインキュベーション時間；1 回、2 回、またはそれを超える洗浄工程；1、2、または 15 分間の洗浄物のインキュベーション時間；6×SSC、1×SSC、0.1×SSC、または脱イオン水の洗浄液。ハイブリッド形成技術およびその至適化は、当該分野で周知である（例えば、参考文献 82、83、288、290 などを参照のこと）。

#### 【0437】

いくつかの実施形態では、本発明の核酸は低ストリンジェンシー条件下で標的とハイブリッド形成し、他の実施形態では、中ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成し、好ましい実施形態では、高ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成する。一連の低ストリンジェンシーハイブリッド形成条件の例は、50 および 10×SSC である。一連の中ストリンジェンシーハイブリッド形成条件の例は、55 および 1×SSC である。一連の高ストリンジェンシーハイブリッド形成条件の例は、68 および 0.1×SSC である。

#### 【0438】

本発明は、これらの配列に相補的な配列を含む核酸を含む（例えば、アンチセンスもしくはプローブ用、またはプライマーとしての使用向け）。

#### 【0439】

本発明の核酸を、ハイブリッド形成反応（例えば、ノーザンブロットまたはサザンブロットまたは核酸マイクロアレイもしくは「遺伝子クリップ」）、増幅反応（例えば、PCR、SDA、SSSR、LCR、TMA、NASBA など）、および他の核酸技術で利用することができる。

#### 【0440】

本発明の核酸は、種々の形態（例えば、一本鎖、二本鎖、ベクター、プライマー、プローブ、標識形態など）を取ることができる。本発明の核酸は環状または分岐し得るが、一般に線状であろう。他で特定されていないか必要でない限り、核酸を使用する本発明の任意の実施形態は、二本鎖形態および二本鎖形態が作製される 2 つの各相補的一本鎖形態の両方を使用することができる。プライマーおよびプローブは、一般に一本鎖であり、アンチセンス核酸も同様である。

#### 【0441】

本発明の核酸は、好ましくは、精製形態または実質的に精製された形態（すなわち、他の核酸（特に、他の肺炎球菌または宿主細胞の核酸）を実質的に含まない（例えば、天然に存在する核酸を含まない））で提供され、一般に、少なくとも純度約 50%（重量）、通常は少なくとも純度約 90% である。本発明の核酸は、好ましくは、肺炎球菌核酸である。

#### 【0442】

本発明の核酸を、多数の方法（例えば、全部または部分的な化学合成（例えば、DNA のホスホルアミダイト合成）、ヌクレアーゼ（例えば、制限酵素）を使用した、より長い

10

20

30

40

50

核酸の消化、ゲノムライブラリーまたはcDNAライブラリー由来のより短い核酸またはヌクレオチドの連結（例えば、リガーゼまたはポリメラーゼを使用）などによる）で調製することができる。

【0443】

本発明の核酸を、固体支持体（例えば、ビーズ、プレート、フィルター、フィルム、スライド、マイクロアレイ支持体、樹脂など）に付着させることができる。本発明の核酸を、例えば、放射性標識もしくは蛍光標識またはビオチン標識で標識することができる。これは、核酸を検出技術で使用する場合（例えば、核酸がプライマーまたはプローブである場合）に特に有用である。

【0444】

用語「核酸」には、一般的手段における任意の長さのヌクレオチド（デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、および/またはそのアナログを含む）の重合形態が含まれる。核酸には、DNA、RNA、DNA/RNAハイブリッドが含まれる。核酸には、DNAまたはRNAのアナログ（修飾された骨格（例えば、ペプチド核酸（PNAs）またはホスホロチオエート）または修飾された塩基を含むものなど）も含まれる。したがって、本発明は、mRNA、tRNA、rRNA、リボザイム、DNA、cDNA、組換え核酸、分岐核酸、プラスミド、ベクター、プローブ、プライマーなどを含む。本発明の核酸がRNA形態をとる場合、核酸は5'キャップを持っても持たなくても良い。

【0445】

本発明の核酸は、ベクターの一部（すなわち、1つまたは複数の細胞型の形質導入/トランスフェクションのためにデザインされた核酸構築物の一部）であり得る。ベクターは、例えば、挿入されたヌクレオチドの単離、増殖、および複製のためにデザインされた「クローニングベクター」、宿主細胞中でのヌクレオチド配列の発現のためにデザインされた「発現ベクター」、組換えウイルス粒子または組換えウイルス様粒子が産生されるようにデザインされた「ウイルスベクター」、または1つを超えるベクター型の特性を含む「シャトルベクター」であり得る。好ましいベクターはプラスミドである。「宿主細胞」には、外因性核酸のレシピエントであり得るか、外因性核酸のレシピエントであった各細胞または細胞培養物が含まれる。宿主細胞には単一宿主細胞の子孫が含まれ、子孫は、天然、偶然、または意図的な変異および/または変化によって（形態または全DNA相補性において）元の親細胞と必ずしも完全に同一でなくてもよい。宿主細胞には、生体内または試験管内で本発明の核酸でトランスフェクトされたか感染された細胞が含まれる。

【0446】

核酸がDNAである場合、RNA配列中の「U」はDNA中で「T」に置き換えられると認識されるであろう。同様に核酸がRNAである場合、DNA配列中の「T」はRNA中の「U」に置き換えられると認識されるであろう。

【0447】

用語「相補物」または「相補性」は、核酸に関して使用する場合、ワトソン-クリック塩基対合をいう。したがって、Cの相補物はGであり、Gの相補物はCであり、Aの相補物はT（またはU）であり、T（またはU）の相補物はAである。例えば、相補ピリミジン（CまたはT）に対してI（プリンイノシン）などの塩基を使用することも可能である。

【0448】

本発明の核酸を使用して、例えば、生体サンプル中の核酸の検出のためのハイブリッド形成プローブとしてポリペプチドを産生し、核酸のさらなるコピーを生成し、一本鎖のDNAプライマーもしくはプローブまたはオリゴヌクレオチドを形成する三本鎖としてリボザイムまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドを生成することができる。

【0449】

本発明は、核酸の一部または全部を、化学的手段を使用して合成する、本発明の核酸の産生プロセスを提供する。

【0450】

本発明は、本発明のヌクレオチド配列を含むベクター（例えば、クローニングベクターまたは発現ベクター）およびかかるベクターで形質転換された宿主細胞を提供する。

【0451】

本発明の核酸増幅は、量的および/またはリアルタイムであり得る。

【0452】

本発明の一定の実施形態のために、核酸は、好ましくは少なくとも7ヌクレオチド長（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300ヌクレオチド、またはそれを超える）である。

10

【0453】

本発明の一定の実施形態のために、核酸は、好ましくは多くても500ヌクレオチド長（例えば、450、400、350、300、250、200、150、140、130、120、110、100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15ヌクレオチド、またはそれ未満）である。

【0454】

ハイブリッド形成のために使用される本発明のプライマーおよびプローブならびに他の核酸は、好ましくは、10ヌクレオチド長と30ヌクレオチド長との間（例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30ヌクレオチド）である。

20

【0455】

株およびバリエーション

「spr」命名法を参照することによって上記で抗原を定義する。この命名法は、S. pneumoniaeのR6株における読み取り枠を固有に識別するために参考文献84で使用したナンバリングをいう。任意の「spr」ナンバーについての基本参照配列を、公的な遺伝子データベースで容易に見出すことができる。例えば、GenBank受入番号NC\_003098（GI:15902044）は完全なR6ゲノム配列（2,038,615bp）であり、各spr配列をゲノム配列の「フィーチャー」項目中の「locus\_tag」エントリとして示す。したがって、R6株についての任意の所与のsprナンバーについてのアミノ酸配列およびその天然のコード配列を明確に確立することができる。機能についての注釈も本データベースに示されている。

30

【0456】

本発明は、R6株由来の配列に制限されない。S. pneumoniaeのいくつかの他の株のゲノム配列（23F（85）、670（86）、およびTIGR4（87、88、89）が含まれる）が利用可能である。標準的な検索およびアラインメント技術を使用して、任意のこれらの（または他の）さらなるゲノム配列中のR6由来の任意の特定のspr配列のホモログを同定することができる。さらに利用可能なR6（および他の）配列を使用して、他の株由来の相同配列の増幅のためのプライマーをデザインすることができる。したがって、本発明はR6配列に制限されず、むしろ、他のS. pneumoniae株由来のかかるバリエーションおよびホモログならびに非天然バリエーションを含む。一般に、特定の配列番号の適切なバリエーションには、その対立遺伝子バリエーション、その多形、そのホモログ、そのオルソログ、そのパラログ、その変異体などが含まれる。

40

【0457】

したがって、例えば、本発明で使用するポリペプチドを、R6参照配列と比較することができ、このポリペプチドは、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9個など）アミノ酸置換（保存的置換（すなわち、あるアミノ酸の関連する側鎖

50

を有する別のアミノ酸との置換)など)を含む。遺伝子コードされたアミノ酸は、一般に、以下の4つのファミリーに分類される：(1)酸性(すなわち、アスパラギン酸、グルタミン酸)；(2)塩基性(すなわち、リジン、アルギニン、ヒスチジン)；(3)無極性(すなわち、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)；および(4)非荷電性極性(すなわち、グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン)。フェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシンは、時折、集合的に芳香族アミノ酸と分類される。一般に、これらのファミリー内の単一アミノ酸の置換は、生物活性に大きな影響を及ぼさない。ポリペプチドはまた、R6配列と比較して1つまたは複数の(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9個などの)単一アミノ酸欠失を含むことができる。ポリペプチドはまた、R6配列と比較して1つまたは複数の(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9個などの)挿入(例えば、1、2、3、4、または5個の各アミノ酸)を含むことができる。

#### 【0458】

同様に、本発明で使用されるポリペプチドは、以下：

- (a) 配列表中に開示の配列と同一(すなわち、100%同一)であり、
- (b) 配列表中に開示の配列と配列同一性(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、またはそれを超える)を有し、
- (c) (a)または(b)の配列と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の(またはそれを超える)単一アミノ酸の変化(欠失、挿入、置換)(個別の位置であり得るか連続した位置であり得る)を有し、
- (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列表由来の特定の配列とアラインメントした場合、(p個のアミノ酸に伸長するアラインメントについて、 $p > x$ の場合、 $p - x + 1$ 個のかかるウィンドウが存在するように)N末端からC末端までのx個のアミノ酸の各ムービングウィンドウは、少なくとも $x \cdot y$ 個の同一のアラインメントしたアミノ酸(xが20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200から選択される場合、yは0.50、0.60、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99から選択され、 $x \cdot y$ が整数でない場合、最も近い整数に切り上げる)を有する、アミノ酸配列を含むことができる。好ましいペアワイズアラインメントアルゴリズムは、デフォルトパラメータ(例えば、EBL O S U M 6 2スコア行列を使用したギャップオープンペナルティ=10.0およびギャップ伸長ペナルティ=0.5を使用)を使用したNeedleman-Wunsch大域アラインメントアルゴリズム(90)である。このアルゴリズムは、EMBOSSパッケージ中のneedleツール中で都合よく実行される(91)。

#### 【0459】

ハイブリッドポリペプチドを使用する場合、ハイブリッド内の各抗原(すなわち、各X-部分)は、1つまたは複数の株に由来し得る。 $n = 2$ である場合、例えば、 $X_2$ は $X_1$ と同一の株または異なる株に由来し得る。 $n = 3$ である場合、株は、(i)  $X_1 = X_2 = X_3$ 、(ii)  $X_1 = X_2 \neq X_3$ 、(iii)  $X_1 = X_3 \neq X_2$ 、(iv)  $X_2 = X_3 \neq X_1$ 、または(v)  $X_1 \neq X_2 \neq X_3$ などであり得る。

#### 【0460】

群(c)内で、欠失または置換は、N末端および/またはC末端に存在し得るか、2つの末端の間に存在し得る。したがって、短縮は、欠失の一例である。短縮は、N末端および/またはC末端での40個まで(またはそれを超える)アミノ酸の欠失を含むことができる。

#### 【0461】

一般に、本発明のポリペプチドが配列表由来の完全な肺炎球菌配列と同一でない配列を含む場合(例えば、配列表の配列と配列同一性が100%未満の配列を含む場合か、その

フラグメントを含む場合)、各例で完全な肺炎球菌配列を認識する抗体をポリペプチドが誘発することができることが好ましい。

【0462】

変異細菌

本発明はまた、本発明の種々の抗原群由来の1つまたは複数の抗原がノックアウトされた肺炎球菌を提供する。ノックアウト細菌の産生技術は周知であり、ノックアウト肺炎球菌は報告されている。ノックアウト変異は、遺伝子のコード領域中に存在し得るか、その転写調節領域内(例えば、そのプロモーター内)に存在し得る。ノックアウト変異は、抗原をコードするmRNAレベルを野生型細菌によって産生されるレベルの1%未満、好ましくは0.5%未満、より好ましくは0.1%未満、最も好ましくは0%に減少させるであろう。

10

【0463】

本発明はまた、本発明の種々の抗原群由来の1つまたは複数の抗原がその活性を阻害する変異を有する肺炎球菌を提供する。抗原をコードする遺伝子は、コードされたアミノ酸配列を変化させる変異を有するであろう。変異は、欠失、置換、および/または挿入を含むことができ、そのいずれかはおそらく1つまたは複数のアミノ酸を含む。

【0464】

免疫原性組成物および薬物

本発明の免疫原性組成物は、ワクチンとして有用であり得る。本発明のワクチンは、予防(すなわち、感染を防止する)または治療用(すなわち、感染を治療する)のいずれかであり得るが、典型的には予防用であろう。

20

【0465】

したがって、組成物は薬学的に許容可能であり得る。組成物は、通常、抗原に加えて成分を含むであろう(例えば、成分は、典型的には、1つまたは複数の薬学的キャリアおよび/または賦形剤を含む)。かかる成分の徹底的な考察は、参考文献285にある。

【0466】

組成物を、一般に、水性形態で哺乳動物に投与するであろう。しかし、投与前に、組成物は非水性形態であってよい。例えば、ワクチンによっては水性形態で製造され、その後水性形態でも充填、配布、および投与されるにもかかわらず、他のワクチンは製造時に凍結乾燥され、使用時に水性形態に再構成される。したがって、本発明の組成物を乾燥させることができる(凍結乾燥処方物など)。

30

【0467】

組成物は、防腐剤(チオメルサルまたは2-フェノキシエタノールなど)を含むことができる。しかし、ワクチンは、好ましくは、水銀剤を実質的に含まないことが好ましい(すなわち、5 μg/ml未満)(例えば、チオメルサルを含まない)。水銀を含まないワクチンがより好ましい。無防腐剤ワクチンが特に好ましい。

【0468】

熱安定性を改善するために、組成物は温度保護剤(temperature protective agent)を含むことができる。かかる薬剤のさらなる詳細を以下に示す。

40

【0469】

浸透圧を調節するために、生理学的塩(ナトリウム塩など)を含めることが好ましい。塩化ナトリウム(NaCl)が好ましく、これは、1mg/mlと20mg/mlとの間(例えば、約10 ± 2mg/ml NaCl)で存在し得る。存在し得る他の塩には、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸ジナトリウムデヒドラート、塩化マグネシウム、塩化カルシウムなどが含まれる。

【0470】

組成物の重量オスモル濃度は、一般に、200mOsm/kgと400mOsm/kgとの間、好ましくは240~360mOsm/kgであり、より好ましくは、290~310mOsm/kgの範囲内であろう。

50

## 【0471】

組成物は、1つまたは複数の緩衝液を含むことができる。典型的な緩衝液には、リン酸緩衝液；Tris緩衝液；ホウ酸緩衝液；コハク酸緩衝液；ヒスチジン緩衝液（特に、水酸化アルミニウムアジュバントを含む）；またはクエン酸緩衝液が含まれる。緩衝液を、典型的には、5～20mMの範囲で含めるであろう。

## 【0472】

組成物のpHは、一般に、pH5.0とpH8.1との間、より典型的にはpH6.0とpH8.0との間（例えば、pH6.5と7.5との間またはpH7.0とpH7.8との間）であろう。

## 【0473】

組成物は、好ましくは無菌である。組成物は、好ましくは、発熱物質を含まない（例えば、用量あたりEU1未満（内毒素単位、一般的基準）、好ましくは用量あたりEU0.1未満を含む）。組成物は、好ましくはグルテンを含まない。

## 【0474】

組成物は、単回免疫化のための材料を含むことができるか、複数回免疫化のための材料を含むことができる（すなわち、「複数回投与」キット）。複数回投与の構成物に防腐剤を含めることが好ましい。複数回投与用組成物中の防腐剤の含有の代替方法として（またはそれに加えて）、材料を取り出すための無菌アダプターを有する容器中に組成物を含めることができる。

## 【0475】

ヒトワクチンを、典型的には、約0.5mlの投薬体積で投与するが、半分の用量（すなわち、約0.25ml）を小児に投与することができる。

## 【0476】

本発明の免疫原性組成物はまた、1つまたは複数の免疫調節薬を含むことができる。好ましくは、1つまたは複数の免疫調節薬は、1つまたは複数のアジュバントを含む。アジュバントには、TH1アジュバントおよび/またはTH2アジュバントが含まれ得、以下でさらに考察されている。

## 【0477】

本発明の組成物中で使用することができるアジュバントには、以下が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0478】

## A. ミネラル含有組成物

本発明でアジュバントとしての使用に適切なミネラル含有組成物には、無機塩（アルミニウム塩およびカルシウム塩（またはその混合物）など）が含まれる。カルシウム塩には、リン酸カルシウム（例えば、参考文献92に開示の「CAP」粒子）が含まれる。アルミニウム塩には、任意の適切な形態（例えば、ゲル、結晶、無定形など）を取る塩との水酸化物、リン酸塩、硫酸塩などが含まれる。これらの塩に吸着することが好ましい。ミネラル含有組成物を、金属塩粒子として処方することもできる（93）。

## 【0479】

水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウムとして公知のアジュバントを使用することができる。これらの名称は従来名称であるが、いずれも存在する実際の化合物を正確に説明していないので、便宜のためだけに使用する（例えば、参考文献94の第9章を参照のこと）。本発明は、アジュバントとして一般的に使用される任意の「水酸化物」または「リン酸塩」のアジュバントを使用することができる。「水酸化アルミニウム」として公知のアジュバントは、典型的にはオキシ水酸化アルミニウム塩であり、通常、少なくとも部分的に結晶である。「リン酸アルミニウム」として公知のアジュバントは、典型的には、ヒドロキシリン酸アルミニウムであり、しばしば少量の硫酸塩も含む（すなわち、ヒドロキシリン酸硫酸アルミニウム）。これらを沈殿によって得ることができ、沈殿中の反応条件および濃度は、塩中のヒドロキシルのリン酸塩への置換度に影響を及ぼす。

## 【0480】

繊維状の形態（例えば、透過電子顕微鏡写真で認められる）は、水酸化アルミニウムアジュバントの典型である。水酸化アルミニウムアジュバントは、典型的には約  $pI 11$  である（すなわち、アジュバント自体は、生理学的  $pH$  で正の表面電荷を有する）。水酸化アルミニウムアジュバントについて  $pH 7.4$  で  $1.8 \sim 2.6 \text{ mg タンパク質} / \text{mg Al}^{+++}$  の吸着能が報告されている。

#### 【0481】

リン酸アルミニウムアジュバントの  $PO_4 / Al$  モル比は、一般に、 $0.3$  と  $1.2$  との間、好ましくは  $0.8$  と  $1.2$  との間、より好ましくは  $0.95 \pm 0.1$  である。特にヒドロキシリン酸塩について、リン酸アルミニウムは一般に無定形であろう。典型的なアジュバントは、 $PO_4 / Al$  モル比が  $0.84$  と  $0.92$  との間であり、 $0.6 \text{ mg Al}^{3+} / \text{ml}$  を含む無定形ヒドロキシリン酸アルミニウムである。リン酸アルミニウムは、一般に、粒子（例えば、透過電子顕微鏡写真で認められるプレート様形態）であろう。任意の抗原吸着後の粒子の典型的な直径は、 $0.5 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲（例えば、約  $5 \sim 10 \mu\text{m}$ ）である。リン酸アルミニウムアジュバントについて  $pH 7.4$  で  $0.7 \sim 1.5 \text{ mg タンパク質} / \text{mg Al}^{+++}$  の吸着能が報告されている。

10

#### 【0482】

リン酸アルミニウムの荷電ゼロ点（ $PZC$ ）は、ヒドロキシルのリン酸塩への置換度に反比例し、この置換度は、沈殿による塩の調製のために使用される反応条件および反応物の濃度に応じて変化し得る。 $PZC$  はまた、溶液中の遊離リン酸イオン濃度（より多くのリン酸塩＝より酸性の  $PZC$ ）の変化またはヒスチジン緩衝液（ $PZC$  をより塩基性にする）などの緩衝液の添加によって変化する。本発明で使用されるリン酸アルミニウムの  $PZC$  は、一般に、 $4.0$  と  $7.0$  との間、より好ましくは  $5.0$  と  $6.5$  との間（例えば、約  $5.7$ ）である。

20

#### 【0483】

本発明の組成物を調製するために使用されるアルミニウム塩の懸濁液は、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、または  $Tris$  緩衝液）を含むことができるが、これは常に必要というわけではない。懸濁液は、好ましくは、無菌または発熱物質を含まない。懸濁液は、例えば、 $1.0 \text{ mM}$  と  $20 \text{ mM}$  との間、好ましくは  $5 \text{ mM}$  と  $15 \text{ mM}$  との間、より好ましくは約  $10 \text{ mM}$  の濃度で存在する遊離水性リン酸イオンを含むことができる。懸濁液はまた、塩化ナトリウムを含むことができる。

30

#### 【0484】

本発明は、水酸化アルミニウムとリン酸アルミニウムとの混合物を使用することができる。この場合、リン酸アルミニウムが水酸化物より大量に存在し得る（例えば、少なくとも  $2:1$  の重量比（例えば、 $5:1$  以上、 $6:1$  以上、 $7:1$  以上、 $8:1$  以上、 $9:1$  以上など））。

#### 【0485】

患者への投与のための組成物中の  $Al^{+++}$  濃度は、好ましくは  $10 \text{ mg} / \text{ml}$  未満（例えば、 $5 \text{ mg} / \text{ml}$  以下、 $4 \text{ mg} / \text{ml}$  以下、 $3 \text{ mg} / \text{ml}$  以下、 $2 \text{ mg} / \text{ml}$  以下、 $1 \text{ mg} / \text{ml}$  以下など）である。好ましい範囲は、 $0.3 \text{ mg} / \text{ml}$  と  $1 \text{ mg} / \text{ml}$  との間である。上限で  $0.85 \text{ mg} / \text{用量}$  が好ましい。

40

#### 【0486】

特に  $H. influenzae$  サッカリド抗原を含む組成物中でリン酸アルミニウムが特に好ましく、典型的なアジュバントは、 $PO_4 / Al$  モル比が  $0.84$  と  $0.92$  との間であって  $0.6 \text{ mg Al}^{3+} / \text{ml}$  を含む、無定形のヒドロキシリン酸アルミニウムである。低用量のリン酸アルミニウムを使用した吸着を使用することができる（例えば、 $50 \mu\text{g Al}^{3+} / \text{コンジュゲート} / \text{用量}$  と  $100 \mu\text{g Al}^{3+} / \text{コンジュゲート} / \text{用量}$  の間）。組成物中に1つを超えるコンジュゲートが存在する場合、全てのコンジュゲートが吸着される必要はない。

#### 【0487】

B．オイルエマルジョン

50



本発明におけるアジュバントとしての使用に適切なオイルエマルジョン組成物には、スクアレン - 水エマルジョン (MF59 (参考文献94の第10章を参照のこと; 参考文献95も参照のこと) (5%スクアレン、0.5% Tween 80、および0.5% Span 85 (マイクロフルイダイザーを使用してサブミクロン粒子に処方)) など) が含まれる。フロイント完全アジュバント (CFA) およびフロイント不完全アジュバント (IFA) も使用することができる。

#### 【0488】

種々の水中油滴型エマルジョンアジュバントが公知であり、これらは、典型的には、少なくとも1つの油および少なくとも1つの界面活性剤を含み、油および界面活性剤は生分解性 (代謝性) および生体適合性を示す。エマルジョン中の油滴は、一般に直径5  $\mu$ m未満であり、理想的にはサブミクロンの直径を有し、マイクロフルイダイザーを使用してこれらの小さなサイズにして、安定なエマルジョンを得る。濾過滅菌に供することができるので、220 nm未満のサイズの液滴が好ましい。

#### 【0489】

エマルジョンは、動物供給源 (魚類など) または植物供給源由来の油などの油を含むことができる。植物油の供給源には、堅果類、種子類、および穀類が含まれる。ラッカセイ油、ダイズ油、ココナッツ油、およびオリーブ油 (最も一般的に利用可能) は、堅果油の良い例である。例えば、ホホバビーンから得たホホバ油を使用することができる。種子油には、ベニバナ油、綿実油、ヒマワリ種子油、およびゴマ種子油などが含まれる。穀類では、トウモロコシ油が最も容易に利用可能であるが、他の穀類の油 (小麦、燕麦、ライ麦、イネ、テフ、およびライ小麦など) も使用することができる。グリセロールおよび1, 2 - プロパンジオールのC6 ~ 10脂肪酸エステル (種子油中に天然に存在しない) を、堅果油および種子油から出発する適切な材料の加水分解、分離、およびエステル化によって調製することができる。哺乳動物のミルク由来の油脂は代謝するので、本発明の実施に際して使用することができる。動物供給源から純粋な油を得るために必要な分離、精製、鹸化、および他の手段のための手順は、当該分野で周知である。ほとんどの魚は、容易に回収することができる代謝性油を含む。例えば、肝油、サメ肝油、および鯨蠟油などの鯨油は、本明細書中で使用することができる魚油のうちのいくつかの例である。多数の分岐鎖油はC5イソブレン単位において生化学的合成され、これを一般にテルペノイドという。サメ肝油は、スクアレン (2, 6, 10, 15, 19, 23 - ヘキサメチル - 2, 6, 10, 14, 18, 22 - テトラコサヘキサエン) として公知である分岐不飽和テルペノイドを含み、これは本明細書中で特に好ましい。スクアラン (スクアレンの飽和アナログ) も好ましい油である。魚油 (スクアレンおよびスクアランが含まれる) は商業的供給源から容易に利用可能であるか、当該分野で公知の方法によって得ることができる。他の好ましい油はトコフェロールである (以下を参照のこと)。油の混合物を使用することができる。

#### 【0490】

界面活性剤をその「HLB」 (親水性 / 親油性バランス) によって分類することができる。本発明の好ましい界面活性剤のHLBは少なくとも10、好ましくは少なくとも15、より好ましくは少なくとも16である。本発明を、界面活性剤 (ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤 (一般にTweenと呼ばれる) (詳細には、ポリソルベート20およびポリソルベート80); エチレンオキシド (EO)、プロピレンオキシド (PO)、および / またはブチレンオキシド (BO) のコポリマー (DOWFAX (商標) (直鎖EO / POブロックコポリマーなど) で販売); オクトキシノール (エトキシ (オキシ - 1, 2 - エタンジイル) 基の反復数で変化し得る) (オクトキシノール - 9 (Triton X - 100 (すなわち、t - オクチルフェノキシポリエトキシエタノール)) が特に興味深い); (オクチルフェノキシ) ポリエトキシエタノール (IGEPAL CA - 630 / NP - 40); リン脂質 (ホスファチジルコリン (レシチン) など); ノニルフェノールエトキシラート (Tergitol (商標) NPシリーズなど); ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリル、およびオレイルアルコール (Brj 界面

10

20

30

40

50

活性剤として公知)由来のポリオキシエチレン脂肪エーテル(トリエチレングリコールモノラウリルエーテル(Brij 30)など);およびソルビタンエステル(一般にSPANとして公知)(ソルビタントリオレアート(Span 85)およびソルビタンモノラウレートなど)が含まれるが、これらに限定されない)と共に使用することができる。非イオン性界面活性剤が好ましい。エマルジョン中に含めるのに好ましい界面活性剤は、Tween 80(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート)、Span 85(ソルビタントリオレアート)、レシチン、およびTriton X-100である。

#### 【0491】

界面活性剤の混合物を使用することができる(例えば、Tween 80/Span 85混合物)。ポリオキシエチレンソルビタンエステル(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween 80)など)とオクトキシノール(t-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール(Triton X-100)など)との組み合わせも適切である。別の有用な組み合わせは、laureth 9+ポリオキシエチレンソルビタンエステルおよび/またはオクトキシノールを含む。

10

#### 【0492】

好ましい界面活性剤量(重量%)は以下である:ポリオキシエチレンソルビタンエステル(Tween 80など)0.01~1%(特に約0.1%);オクチルフェノキシポリオキシエタノールまたはノニルフェノキシポリオキシエタノール(Triton X-100など)またはTritonシリーズの他の界面活性剤)0.001~0.1%(特に、0.005~0.02%);ポリオキシエチレンエーテル(laureth 9など)0.1~20%(好ましくは0.1~10%、特に0.1~1%または約0.5%)。

20

#### 【0493】

好ましいエマルジョンアジュバントの平均液滴サイズは、1 $\mu$ m未満(例えば、750nm以下、500nm以下、400nm以下、300nm以下、250nm以下、220nm以下、200nmまたはそれ未満である。これらの液滴サイズを、マイクロフルイド化などの技術によって都合よく達成することができる。

#### 【0494】

本発明で有用な特定の水中油滴型エマルジョンアジュバントには、以下が含まれるが、これらに限定されない。

・スクアレン、Tween 80、およびSpan 85のサブミクロンエマルジョン。体積によるエマルジョンの組成は、約5%スクアレン、約0.5%ポリソルベート80、および約0.5%Span 85であり得る。重量に関して、これらの比は、4.3%スクアレン、0.5%ポリソルベート80、および0.48%Span 85となる。このアジュバントは「MF59」(96~98)として公知であり、参考文献99の第10章および参考文献100の第12章により詳細に記載されている。MF59エマルジョンは、クエン酸イオンを含むことが有利である(例えば、10mMクエン酸ナトリウム緩衝液)。

30

・スクアレン、トコフェロール、およびポリソルベート80(Tween 80)のエマルジョン。エマルジョンは、リン酸緩衝化生理食塩水を含むことができる。エマルジョンは、Span 85(例えば、1%)および/またはレシチンも含むことができる。これらのエマルジョンは、2~10%スクアレン、2~10%トコフェロール、および0.3~3%Tween 80を有することができる、スクアレン:トコフェロールの重量比は、好ましくは1以下である(これにより、より安定なエマルジョンが得られる)。スクアレンおよびTween 80は、約5:2の体積比または約11:5の重量比で存在し得る。1つのかかるエマルジョンを、PBS中にTween 80を溶解して2%溶液を得、次いで、90mlのこの溶液を(5gのDL-トコフェロールおよび5mlスクアレン)の混合物と混合し、次いで、混合物をマイクロフルイド化することによって作製することができる。得られたエマルジョンは、サブミクロン油滴(例えば、100nmと250nmとの間、好ましくは約180nmの直径を有する)を有することができる。エマルジョンはまた、3-O-脱アシル化モノホスホリル脂質A(3d-MPL)を含むことができる。この型の別の有用なエマルジョンは、ヒト用量あたり、0.5~10mgスクアレン、0.

40

50

5 ~ 11 mg トコフェロール、および 0.1 ~ 4 mg ポリソルベート 80 を含むことができる (101)。

・スクアレン、トコフェロール、および Triton 界面活性剤 (例えば、Triton X-100) のエマルジョン。エマルジョンはまた、3d-MPL を含むことができる (以下を参照のこと)。エマルジョンは、リン酸緩衝液を含むことができる。

・ポリソルベート (例えば、ポリソルベート 80)、Triton 界面活性剤 (例えば、Triton X-100)、および トコフェロール (例えば、 $\alpha$ -コハク酸トコフェロール) を含むエマルジョン。エマルジョンは、これら 3 つの成分を約 75 : 11 : 10 の (例えば、750  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ポリソルベート 80、110  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Triton X-100、および 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$   $\alpha$ -コハク酸トコフェロール) の質量比で含むことができ、これらの濃度は、抗原由来のこれらの成分に任意に寄与すべきである。エマルジョンはまた、スクアレンを含むことができる。エマルジョンはまた、3d-MPL を含むことができる (以下を参照のこと)。水相は、リン酸緩衝液を含むことができる。

・スクアラン、ポリソルベート 80、および ポロクサマー 401 のエマルジョン (「Pluronic (商標) L121」)。エマルジョンを、リン酸緩衝化生理食塩水 (pH 7.4) 中に処方することができる。このエマルジョンはムラミルジペプチドの有用な送達ビヒクルであり、「SAF-1」アジュバント (102) (0.05 ~ 1% Thr-MDP、5% スクアラン、2.5% プロニック L121、および 0.2% ポリソルベート 80) 中でトレオニル-MDP と共に使用されている。これを、「AF」アジュバント (103) (5% スクアラン、1.25% プロニック L121、および 0.2% ポリソルベート 80) のように Thr-MDP を使用せずに使用することもできる。マイクロフルイド化が好ましい。

・スクアレン、水性溶媒、ポリオキシエチレンアルキルエーテル親水性非イオン性界面活性剤 (例えば、ポリオキシエチレン (12) セトステアリルエーテル)、および疎水性非イオン性界面活性剤 (例えば、ソルビタンエステルまたはマンニトエステル (ソルビタンモノオレアートまたは「Span 80」など)) を含むエマルジョン。エマルジョンは、好ましくは熱可逆性を示し、そして / または サイズが 200 nm 未満のサイズの油滴を少なくとも 90% (体積) 有する (104)。エマルジョンはまた、1 つまたは複数の以下を含むことができる：アルジトール；凍結保護剤 (例えば、糖 (ドデシルマルトシドおよび / またはスクロース))；および / またはアルキルポリグリコシド。エマルジョンは、TLR4 アゴニストを含むことができる (105)。かかるエマルジョンを凍結乾燥することができる。

・スクアレン、ポロクサマー 105、および Abil-Care を含むエマルジョン (106)。アジュバント添加ワクチン中のこれらの成分の最終濃度 (重量) は、5% スクアレン、4% ポロクサマー 105 (プロニックポリオール)、および 2% Abil-Care 85 (Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 ジメチコン；カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド) である。

・0.5 ~ 50% の油、0.1 ~ 10% のリン脂質、および 0.05 ~ 5% の非イオン性界面活性剤を有するエマルジョン。参考文献 107 に記載のように、好ましいリン脂質成分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジイルノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、スフィンゴミエリン、およびカルジオリピンである。サブミクロン液滴サイズが有利である。

・非代謝性油 (軽油) および少なくとも 1 つの界面活性剤 (レシチン、Tween 80、または Span 80 など) のサブミクロン水中油滴型エマルジョン。添加物を含むことができる (Quil A サポニン、コレステロール、サポニン-親油性コンジュゲート (グルクロン酸のカルボキシル基を介したデスアシルサポニンへの脂肪族アミンの付加によって生成された参考文献 108 に記載の GPI-0100 など)、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド、および / または N, N - ジオクタデシル - N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) プロパンジアミンなど)。

・らせん状ミセルとしてサポニン (例えば、Quil A または QS21) およびステロ-

ル（例えば、コレステロール）を会合させたエマルジョン（１０９）。

・ 鉱物油、非イオン性親油性エトキシ化脂肪アルコール、および非イオン性親水性界面活性剤（例えば、エトキシ化脂肪アルコールおよび／またはポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー）を含むエマルジョン（１１０）。

・ 鉱物油、非イオン性親水性エトキシ化脂肪アルコール、および非イオン性親油性界面活性剤（例えば、エトキシ化脂肪アルコールおよび／またはポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー）を含むエマルジョン（１１０）。

#### 【０４９５】

いくつかの実施形態では、エマルジョンを、送達時に抗原と即座に混合することができ、したがって、使用時に最終処方物にできる状態でアジュバントおよび抗原をパッケージングされたワクチンまたは分配されたワクチン中で個別に保持することができる。他の実施形態では、エマルジョンを製造中に抗原と混合する。したがって、組成物を液体アジュバント添加形態でパッケージングする。２つの液体の混合によってワクチンが最終的に調製されるように、抗原は一般に水性形態であろう。混合のための２液体の体積比は変化し得るが（例えば、５：１と１：５との間）、一般に１：１である。上記の特定のエマルジョンの説明で成分の濃度を示す場合、これらの濃度は典型的には非希釈組成物についてである。したがって、抗原溶液との混合後の濃度は減少するであろう。

#### 【０４９６】

組成物がトコフェロールを含む場合、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -トコフェロール、またはトコフェロールを使用することができるが、 $\alpha$ -トコフェロールが好ましい。トコフェロールは、いくつかの形態を取ることができる（例えば、異なる塩および／または異性体）。塩には、有機塩（コハク酸塩、酢酸塩、ニコチン酸塩）が含まれる。D- $\alpha$ -トコフェロールおよびDL- $\alpha$ -トコフェロールの両方を使用することができる。高齢患者（例えば、６０歳以上）用のワクチン中にトコフェロールを含めることが有利である。何故なら、ビタミンEはこの患者群における免疫応答に正の効果を有すると報告されているからである（１１１）。トコフェロールは抗酸化特性も有し、これは、エマルジョンの安定化に役立ち得る（１１２）。好ましい $\alpha$ -トコフェロールはDL- $\alpha$ -トコフェロールであり、このトコフェロールの好ましい塩はコハク酸塩である。コハク酸塩は、生体内でTNF関連リガンドと連携することが見出されている。

#### 【０４９７】

C. サポニン処方物（参考文献９４の第２２章）

サポニン処方物を本発明におけるアジュバントとして使用することもできる。サポニンは、ステロールグリコシドおよびトリテルペノイドグリコシドの異種群であり、広範な植物種の樹皮、葉、幹、根で見出され、花にさえも見出される。Quillaja saponaria Molina tree（バラ科植物キラヤ樹）の樹皮由来のサポニンは、アジュバントとして広く研究されている。Smilax ornata（サルトリイバラ科）（sarsapilla）、Gypsophylla paniculata（シュコンカスミソウ）（brides veil）、およびSaponaria officianalis（サボンソウ科）（soap root）由来のサポニンを購入することもできる。サポニンアジュバント処方物には、精製処方物（QS21など）および脂質処方物（ISCOMなど）が含まれる。QS21は、Stimulon（商標）として市販されている。

#### 【０４９８】

サポニン組成物は、HPLCおよびRP-HPLCを使用して精製されている。これらの技術を使用した特定の精製画分が同定されている（QS7、QS17、QS18、QS21、QH-A、QH-B、およびQH-Cが含まれる）。好ましくは、サポニンはQS21である。QS21の産生方法は、参考文献１１３に開示されている。サポニン処方物はまた、ステロール（コレステロールなど）を含むことができる（１１４）。

#### 【０４９９】

サポニンとコレステロールとの組み合わせを使用して、免疫刺激複合体（ISCOM）

と呼ばれる固有の粒子を形成することができる（参考文献 94 の第 23 章）。I S C O M は、典型的には、リン脂質（ホスファチジルエタノールアミンまたはホスファチジルコリンなど）も含む。任意の公知のサポニンを I S C O M で使用することができる。好ましくは、I S C O M には、1 つまたは複数の Q u i l A、Q H A、および Q H C が含まれる。I S C O M は、参考文献 114 ~ 116 にさらに記載されている。任意選択的に、I S C O M S は、さらなる界面活性剤を欠き得る（117）。

#### 【0500】

サポニンベースアジュバント開発の概説を、参考文献 118 および 119 で見出すことができる。

#### 【0501】

##### D．ピロソームおよびウイルス様粒子

ピロソームおよびウイルス様粒子（V L P）を、本発明でアジュバントとして使用することもできる。これらの構造は、一般に、任意選択的にリン脂質と組み合わせたか処方したウイルス由来の 1 つまたは複数のタンパク質を含む。これらは一般に発熱物質を含まず、非増幅性を示し、一般にいかなる未変性のウイルスゲノムも含まない。ウイルスタンパク質を組換え的に産生するか、全ウイルスから単離することができる。ピロソームまたは V L P の使用に適切なこれらのウイルスタンパク質には、インフルエンザウイルス（H A または N A など）、B 型肝炎ウイルス（コアタンパク質またはキャプシドタンパク質など）、E 型肝炎ウイルス、麻疹ウイルス、シンドビス・ウイルス、ロタウイルス、口蹄疫ウイルス、レトロウイルス、ノーウォークウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス、H I V、R N A - フェージ、Q - フェージ（コートタンパク質など）、G A - フェージ、f r - フェージ、A P 205 フェージ、および T y（レトロトランスポゾン T y タンパク質 p 1 など）由来のタンパク質が含まれる。V L P は、参考文献 120 ~ 125 でさらに考察されている。ピロソームは、例えば、参考文献 126 でさらに考察されている。

#### 【0502】

##### E．細菌または微生物の誘導体

本発明での使用に適切なアジュバントには、腸内細菌リポ多糖（L P S）の非毒性誘導体、脂質 A 誘導体、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、および A D P - リボシル化毒素、およびその解毒誘導体などの細菌または微生物の誘導体が含まれる。

#### 【0503】

L P S の非毒性誘導体には、モノホスホリル脂質 A（M P L）および 3 - O - 脱アシル化 M P L（3 d M P L）が含まれる。3 d M P L は、3 - O - 脱アシル化モノホスホリル脂質 A と 4、5、または 6 つのアシル化鎖との混合物である。3 - O - 脱アシル化モノホスホリル脂質 A の好ましい「小粒子」形態は、参考文献 127 に開示されている。かかる 3 d M P L の「小粒子」は、0.22 μm 膜を介して濾過滅菌するのに十分に小さい（127）。他の非毒性 L P S 誘導体には、モノホスホリル脂質 A 模倣物（アミノアルキルグルコサミニドリン酸誘導体（例えば、R C - 529）など）が含まれる（128、129）。

#### 【0504】

脂質 A 誘導体には、E s c h e r i c h i a c o l i 由来の脂質 A の誘導体（O M - 174 など）が含まれる。O M - 174 は、例えば、参考文献 130 および 131 に記載されている。

#### 【0505】

本発明でのアジュバントとしての使用に適切な免疫刺激性オリゴヌクレオチドには、C p G モチーフを含むヌクレオチド配列（グアノシンへのリン酸結合によって連結された非メチル化シトシンを含むジヌクレオチド配列）が含まれる。回文配列またはポリ（d G）配列を含む二本鎖 R N A およびオリゴヌクレオチドは、免疫刺激性であることも示されている。

#### 【0506】

C p G はヌクレオチド修飾 / アナログ（ホスホロチオエート修飾など）を含むことがで

10

20

30

40

50

き、二本鎖または一本鎖であり得る。参考文献 132、133、および 134 は、可能なアナログ置換を開示している（例えば、グアノシンの 2' - デオキシ - 7 - デアザグアノシンとの置換）。CpG オリゴヌクレオチドのアジュバント効果は、参考文献 135 ~ 140 でさらに考察されている。

#### 【0507】

CpG 配列を TLR9 に指向することができる（モチーフ GTCTT または TTCTT など）（141）。CpG 配列は Th1 免疫応答の誘導に特異的であり得るか（CpG - A ODN など）、B 細胞応答の誘導により特異的であり得る（CpG - B ODN など）。CpG - A ODN および CpG - B ODN は、参考文献 142 ~ 144 で考察されている。好ましくは、CpG は CpG - A ODN である。

10

#### 【0508】

好ましくは、受容体認識のために 5' 末端に接近可能であるように CpG オリゴヌクレオチドを構築する。任意選択的に、2つの CpG オリゴヌクレオチド配列を 3' 末端で結合させて、「イムノマー」を形成することができる。例えば、参考文献 141 および 145 ~ 147 を参照のこと。

#### 【0509】

有用な CpG アジュバントは CpG 7909 (ProMune (商標) (Coley Pharmaceutical Group, Inc.)) としても公知) である。別のものは CpG 1826 である。CpG 配列使用の代わりまたはそれに加えて、TpG 配列を使用することができる（148）、これらのオリゴヌクレオチドは非メチル化 CpG モチーフを含まなくてよい。免疫刺激性オリゴヌクレオチドはピリミジンリッチであり得る。例えば、免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、1つを超える連続するチミジンヌクレオチド（例えば、参考文献 148 に開示の TTTT）を含むことができ、そして / または 25% 超のチミジン（例えば、35% 超、40% 超、50% 超、60% 超、80% 超など）を有するヌクレオチド組成物を有することができる。例えば、免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、1つを超える連続するシトシンヌクレオチド（例えば、参考文献 148 に開示の CCC）を含むことができ、そして / または 25% 超のシトシン（例えば、35% 超、40% 超、50% 超、60% 超、80% 超など）を有するヌクレオチド組成物を有することができる。これらのオリゴヌクレオチドは、非メチル化 CpG モチーフを含まなくて良い。免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、典型的には、少なくとも 20 個のヌクレオチドを含むであろう。免疫刺激性オリゴヌクレオチドは、100 個未満のヌクレオチドを含むことができる。

20

30

#### 【0510】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドに基づいた特に有用なアジュバントは、IC-3 商標として公知である（149）。したがって、本発明で使用されるアジュバントは、(i) 少なくとも 1 つの（好ましくは複数の）CpI モチーフ（すなわち、ジヌクレオチドを形成するためにイノシンに連結したシトシン）を含むオリゴヌクレオチド（例えば、15 ~ 40 ヌクレオチド）と、(ii) ポリカチオン性ポリマー（少なくとも 1 つの（好ましくは複数の）Lys - Arg - Lys トリペプチド配列を含むオリゴペプチド（例えば、5 ~ 20 アミノ酸）など）との混合物を含むことができる。オリゴヌクレオチドは、26 量体配列 5' - (IC)<sub>13</sub> - 3'（配列番号 230）を含むデオキシヌクレオチドであり得る。ポリカチオン性ポリマーは、11 量体アミノ酸配列 K L K L L L L L K L K（配列番号 231）を含むペプチドであり得る。オリゴヌクレオチドおよびポリマーは、例えば、参考文献 150 および 151 に開示の複合体を形成することができる。

40

#### 【0511】

細菌 ADP - リボシル化毒素およびその解毒誘導体を、本発明でアジュバントとして使用することができる。好ましくは、タンパク質は、E. coli (E. coli 熱不安定性エンテロトキシン「LT」)、コレラ（「CT」）、または百日咳（「PT」）に由来する。粘膜アジュバントとしての解毒 ADP - リボシル化毒素の使用は、参考文献 152 に記載されており、非経口アジュバントとしての使用は参考文献 153 に記載されている

50

。毒素またはトキソイドは、好ましくは、AサブユニットおよびBサブユニットの両方を含むホロ毒素の形態である。好ましくは、Aサブユニットは解毒変異を含み、好ましくは、Bサブユニットは変異していない。好ましくは、アジュバントは解毒LT変異体(LT-K63、LT-R72、およびLT-G192など)である。ADP-リボシル化毒素およびその解毒誘導体(特に、LT-K63およびLT-R72)のアジュバントとしての使用を、参考文献154~161に見出すことができる。有用なCT変異体はCT-E29Hである(162)。アミノ酸置換についての参照番号は、好ましくは、参考文献163(特にその全体が本明細書中で参照として援用される)に記載のADP-リボシル化毒素のAサブユニットおよびBサブユニットのアラインメントに基づく。

#### 【0512】

##### F. ヒト免疫調節薬

本発明でのアジュバントとしての使用に適切なヒト免疫調節薬には、サイトカイン(インターロイキン(例えば、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12(164)など)(165)、インターフェロン(例えば、インターフェロン- )、マクロファージコロニー刺激因子、および腫瘍壊死因子など)が含まれる。好ましい免疫調節薬はIL-12である。

#### 【0513】

##### G. 生体接着剤および粘膜接着剤

生体接着剤および粘膜接着剤を、本明細書中でアジュバントとして使用することもできる。適切な生体接着剤には、エステル化ヒアルロン酸ミクロスフィア(166)または粘膜接着剤(ポリ(アクリル酸)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリサッカリド、およびカルボキシメチルセルロースの架橋誘導体など)が含まれる。キトサンおよびその誘導体を、本発明中でアジュバントとして使用することもできる(167)。

#### 【0514】

##### H. 微粒子

微粒子を、本明細書中でアジュバントとして使用することもできる。ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)を使用して生分解性且つ非毒性の材料(例えば、ポリ( -ヒドロキシ酸)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリ酸無水物、ポリカプロラクトンなど)から形成した微粒子(すなわち、直径約100nm~約150μm、より好ましくは直径約200nm~約30μm、最も好ましくは直径約500nm~約10μmの粒子)が好ましく、任意選択的に、負電荷の表面(例えば、SDSを使用)または正電荷の表面(例えば、CTABなどのカチオン性界面活性剤を使用)を有するように処理する。

#### 【0515】

##### I. リボソーム(参考文献94の第13章および第14章)

アジュバントとしての使用に適切なリボソーム処方物の例は、参考文献168~170に記載されている。

#### 【0516】

##### J. ポリオキシエチレンエーテルおよびポリオキシエチレンエステル処方物

本発明での使用に適切なアジュバントには、ポリオキシエチレンエーテルおよびポリオキシエチレンエステルが含まれる(171)。かかる処方物には、さらに、オクトキシノールと組み合わせたポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤(172)および少なくとも1つのさらなる非イオン性界面活性剤(オクトキシノールなど)と組み合わせたポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはエステル界面活性剤(173)が含まれる。好ましいポリオキシエチレンエーテルは、以下の群から選択される: ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル(laureth9)、ポリオキシエチレン-9-ステオリルエーテル、ポリオキシエチレン-8-ステオリルエーテル、ポリオキシエチレン-4-ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン-35-ラウリルエーテル、およびポリオキシエチレン-23-ラウリルエーテル。

#### 【0517】

##### K. ホスファゼン

ホスファゼン（例えば、参考文献 174 および 175 に記載のポリ（ジ（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）（「PCPP」）など）を使用することができる。

【0518】

L・ムラミルペプチド

本発明でのアジュバントとしての使用に適切なムラミルペプチドの例には、N - アセチル - ムラミル - L - トレオニル - D - イソグルタミン（thr - MDP）、N - アセチル - ノルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン（nor - MDP）、および N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン - L - アラニン - 2 - （1' - 2' - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ヒドロキシホスホリルオキシ） - エチルアミン（MTP - PE）が含まれる。

10

【0519】

M・イミダゾキノロン化合物。

【0520】

本発明でのアジュバントとしての使用に適切なイミダゾキノロン化合物の例には、イミキモド（「R - 837」）（176、177）、レシキモド（「R - 848」）（178）、そのアナログ、およびその塩（例えば、塩酸塩）が含まれる。免疫刺激性イミダゾキノリンについてのさらなる詳細を、参考文献 179 ~ 183 で見出すことができる。

【0521】

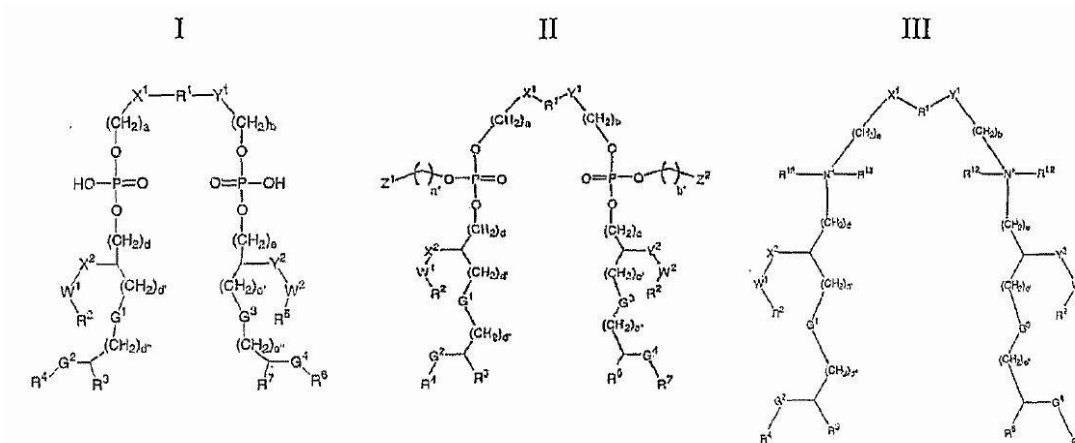
N・置換尿素

アジュバントとして有用な置換尿素には、参考文献 184 に定義の以下の式 I、II、もしくは III：

20

【0522】

【化 1】



30

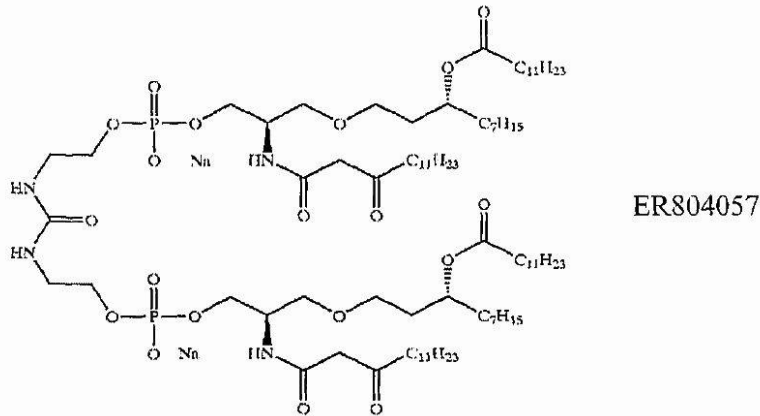
の化合物またはその塩（「ER803058」、「ER803732」、「ER804053」、「ER804058」、「ER804059」、「ER804442」、「ER804680」、「ER804764」、ER803022、または「ER804057」など）（例えば、

【0523】

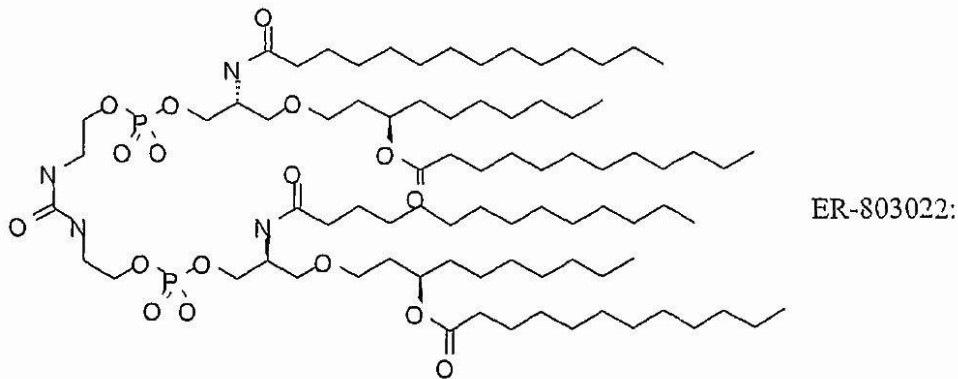
40



## 【化 2】



10



20

）およびその塩が含まれる。

## 【 0 5 2 4 】

○、さらなるアジュバント

本発明で 사용할 수 있는 추가적인 아ジュ반트에는 다음이 포함된다.

・아미노알킬글루코사미니드린산유도체 (RC-529 등) (185, 186)

30

・티오세미칼바존화합물 (참고문헌 187에 개시된 것 등). 활성화합물을 처방, 제조,およびスクリー닝하는 방법도 참고문헌 187에記載されている. 티오세미칼바존은, TNF- 등의 사이토카인의 생성을 위한 히트末梢血単核球의 자극에 특히有效である.

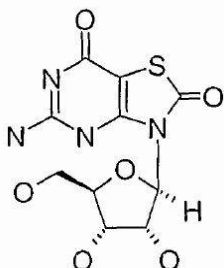
・트리판트린화합물 (참고문헌 188에 개시된 것 등). 활성화합물을 처방, 제조,およびスクリー닝하는 방법도 참고문헌 188에記載されている. 티오세미칼바존은, TNF- 등의 사이토카인의 생성을 위한 히트末梢血単核球의 자극에 특히有效である.

・뉴클레오사이드아날로그 ((a) 이소트라빈 (ANA-245; 7-치아-8-옥시노그아노신) :

40

## 【 0 5 2 5 】

## 【化 3】



50

およびそのプロドラッグ；(b) ANA 975；(c) ANA - 025 - 1；(d) ANA 380；(e) 参考文献 189 ~ 191 に開示の化合物など)。ロキソリピン(7 - アリル - 8 - オキソグアノシン)(192)。

・参考文献 193 に開示の化合物(アシルピペラジン化合物、インドールジオン化合物、テトラヒドロイソキノリン(THIQ)化合物、ベンゾシクロジオン化合物、アミノアザビニル化合物、アミノベンズイミダゾールキノリノン(ABIQ)化合物(194、195)、ヒドラフタルアミド化合物、ベンゾフェノン化合物、イソキサゾール化合物、ステロール化合物、キナジリノン化合物、ピロール化合物(196)、アントラキノン化合物、キノキサリン化合物、トリアジン化合物、ピラゾロピリミジン化合物、およびベンザゾール化合物(197)が含まれる)。

・リン酸含有アシル骨格に連結された脂質を含む化合物(TLR4 アンタゴニスト E5564 など(198、199))。

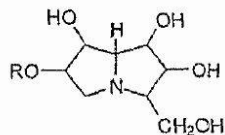
・ポリオキシドニウムポリマー(200、201)または他の N 酸化ポリエチレン - ピペラジン誘導体。

・メチルイノシン 5' - リン酸(「MIMP」)(202)。

・ポリヒドロキシル化ピロリジジン化合物(203)(以下の式：

【0526】

【化4】



(式中、

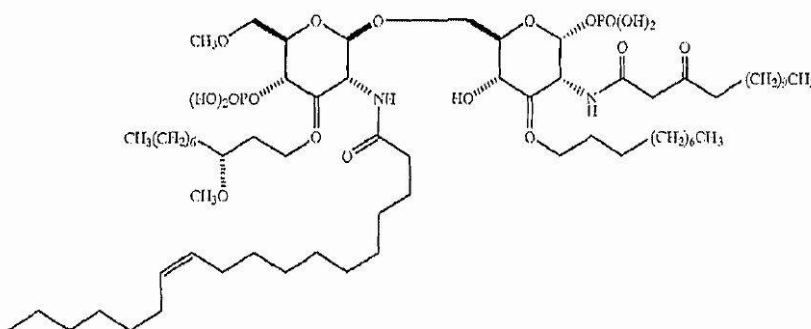
R は、水素、直鎖または分岐鎖である非置換または置換された不飽和または飽和のアシル基、アルキル基(例えば、シクロアルキル基)、アルケニル基、アルキニル基、およびアリール基を含む基から選択される)を有するものまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは誘導体など)。例には、カスアリン、カスアリン - 6 - D - グルコピラノース、3 - エピ - カスアリン、7 - エピ - カスアリン、3, 7 - ジエピ - カスアリンなどが含まれるが、これらに限定されない。

・CD1d リガンド( - グリコシルセラミド(204 ~ 211)(例えば、 - ガラクトシルセラミド)、フィスフィンゴシン含有 - グリコシルセラミド、OCH、KRN 7000((2S, 3S, 4R) - 1 - O - ( - D - ガラクトピラノシル) - 2 - (N - ヘキサコサノイルアミノ) - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール)、CRONY - 101、3' - O - スルホ - ガラクトシルセラミドなど)。

・インスリン(212)またはその誘導体(アルガムリンなど)。

【0527】

【化5】



アジュバント組み合わせ

本発明はまた、上記で同定された 1 つまたは複数のアジュバントの態様の組み合わせを

含むことができる。例えば、以下のアジュバント組成物を本発明で使用するすることができる：  
（１）サポニンおよび水中油滴型エマルジョン（２１３）；（２）サポニン（例えば、  
ＱＳ２１）＋非毒性ＬＰＳ誘導体（例えば、３ｄＭＰＬ）（２１４）；（３）サポニン（  
例えば、ＱＳ２１）＋非毒性ＬＰＳ誘導体（例えば、３ｄＭＰＬ）＋コレステロール；（  
４）サポニン（例えば、ＱＳ２１）＋３ｄＭＰＬ＋ＩＬ－１２（任意選択的に、＋ステロ  
ール）（２１５）；（５）３ｄＭＰＬと、例えば、ＱＳ２１および／または水中油滴型エ  
マルジョンとの組み合わせ（２１６）；（６）１０％スクアラン、０．４％Ｔｗｅｅｎ ８  
０（商標）、５％プルロニック－ブロック重合体Ｌ１２１、およびｔｈｒ－ＭＤＰを含み、  
サブミクロンエマルジョンにマイクロフルイド化されたか強く攪拌してより巨大な粒子  
サイズのエマルジョンにしたＳＡＦ、（７）２％スクアレノ、０．２％Ｔｗｅｅｎ ８０、  
およびモノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、トレハロースジミコラート（ＴＤＭ）、および  
細胞壁骨格（ＣＷＳ）（好ましくは、ＭＰＬ＋ＣＷＳ（Ｄｅｔｏｘ（商標））からなる群  
由来の１つまたは複数の細菌細胞壁成分を含むＲｉｂｉ（商標）アジュバント系（ＲＡＳ  
）、（Ｒｉｂｉ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍ）；および（８）１つまたは複数の無機塩（アル  
ミニウム塩など）＋ＬＰＳの非毒性誘導体（３ｄＭＰＬなど）。

10

20

30

40

50

#### 【０５２８】

免疫刺激剤として作用する他の物質は、参考文献 ９４ の第 ７ 章に開示されている。

#### 【０５２９】

水酸化アルミニウムおよび／またはリン酸アルミニウムアジュバントの使用が特に好ま  
しく、抗原を一般にこれらの塩に吸着させる。リン酸カルシウムは他の好ましいアジュバ  
ントである。他の好ましいアジュバントの組み合わせには、Ｔｈ １ アジュバントとＴｈ ２  
アジュバントとの組み合わせ（Ｃｐ Ｇ およびミョウバンまたはレシキモドおよびミョウバ  
ンなど）が含まれる。肺炎球菌免疫化で有効であることが報告されているので、リン酸ア  
ルミニウムと３ｄＭＰＬとの組み合わせを使用することができる（３２５）。

#### 【０５３０】

本発明の組成物は、細胞媒介免疫応答および体液性免疫応答の両方を誘発することがで  
きる。この免疫応答は、好ましくは、肺炎球菌への曝露の際に迅速に応答することができ  
る持続性（例えば、中和）抗体および細胞媒介免疫を誘導するであろう。

#### 【０５３１】

２つのＴ細胞型（ＣＤ４細胞およびＣＤ８細胞）は、一般に、細胞媒介免疫および体液  
性免疫を開始および／または増強する必要があると考えられる。ＣＤ８ Ｔ細胞はＣＤ８  
共受容体を発現することができ、これを一般に細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）という。  
ＣＤ８ Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスⅠ分子上に提示された抗原を認識するかこれと相互作用  
することができる。

#### 【０５３２】

ＣＤ４ Ｔ細胞はＣＤ４共受容体を発現することができ、一般にＴヘルパー細胞という。  
ＣＤ４ Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスⅡ分子に結合した抗原ペプチドを認識することがで  
きる。ＭＨＣクラスⅡ分子との相互作用の際、ＣＤ４細胞は、サイトカインなどの因子  
を分泌することができる。これらの分泌されたサイトカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細  
胞、マクロファージ、および免疫応答に関与する他の細胞を活性化することができる。  
ヘルパーＴ細胞またはＣＤ４＋細胞を、以下の２つの機能的に異なるサブセットにさらに分  
類することができる：そのサイトカインおよびエフェクターの機能が異なるＴＨ１表現型  
およびＴＨ２表現型。

#### 【０５３３】

活性化されたＴＨ１細胞は、細胞性免疫（抗原特異的ＣＴＬ産生の増加が含まれる）を  
増強し、したがって、細胞内感染に対する応答で特に有益である。活性化されたＴＨ１細  
胞は、１つまたは複数のＩＬ－２、ＩＦＮ－、およびＴＮＦ－を分泌することができ  
る。ＴＨ１免疫応答により、マクロファージ、ＮＫ（ナチュラルキラー）細胞、およびＣ  
Ｄ８細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）の活性化による局所炎症反応が起こり得る。ＴＨ１免疫  
応答はまた、ＩＬ－１２を使用したＢ細胞およびＴ細胞の成長刺激によって免疫応答を拡

大するように作用することができる。T H 1 刺激された B 細胞は I g G 2 a を分泌することができる。

【 0 5 3 4 】

活性化された T H 2 細胞は抗体産生を増強し、したがって、細胞外感染に対する応答で有益である。活性化された T H 2 細胞は、1 つまたは複数の I L - 4、I L - 5、I L - 6、および I L - 10 を分泌することができる。T H 2 免疫応答により、さらなる防御のための I g G 1、I g E、I g A、および記憶 B 細胞を産生することができる。

【 0 5 3 5 】

増強された免疫応答には、1 つまたは複数の増強された T H 1 免疫応答および T H 2 免疫応答が含まれ得る。

【 0 5 3 6 】

T H 1 免疫応答には、1 つまたは複数の C T L の増加、1 つまたは複数の T H 1 免疫応答に関連するサイトカイン ( I L - 2、I F N - 、および T N F - など ) の増加、活性化されたマクロファージの増加、N K 活性の増加、または I g G 2 a 産生の増加が含まれ得る。好ましくは、増強された T H 1 免疫応答には、I g G 2 a 産生の増加が含まれるであろう。

【 0 5 3 7 】

T H 1 免疫応答を、T H 1 アジュバントを使用して誘発することができる。T H 1 アジュバントは、一般に、アジュバントを使用しない抗原の免疫化と比較した I g G 2 a 産生レベルの増加を誘発するであろう。本発明での使用に適切な T H 1 アジュバントには、例えば、サポニン処方物、ピロソームおよびウイルス様粒子、腸内細菌リポ多糖 ( L P S ) の非毒性誘導体、免疫刺激性オリゴヌクレオチドが含まれ得る。免疫刺激性オリゴヌクレオチド ( C p G モチーフを含むオリゴヌクレオチドなど ) は、本発明での使用に好ましい T H 1 アジュバントである。

【 0 5 3 8 】

T H 2 免疫応答には、1 つまたは複数の T H 2 免疫応答に関連するサイトカイン ( I L - 4、I L - 5、I L - 6、および I L - 10 ) の増加または I g G 1、I g E、I g A、および記憶 B 細胞の産生の増加が含まれ得る。好ましくは、増強された T H 2 免疫応答には、I g G 1 産生の増加が含まれるであろう。

【 0 5 3 9 】

T H 2 免疫応答を、T H 2 アジュバントを使用して誘発することができる。T H 2 アジュバントは、一般に、アジュバントを使用しない抗原の免疫化と比較した I g G 1 産生レベルの増加を誘発するであろう。本発明での使用に適切な T H 2 アジュバントには、例えば、ミネラル含有組成物、オイルエマルジョン、および A D P - リボシル化毒素およびその解毒誘導体が含まれる。ミネラル含有組成物 ( アルミニウム塩など ) は、本発明での使用に好ましい T H 2 アジュバントである。

【 0 5 4 0 】

好ましくは、本発明は、T H 1 アジュバントと T H 2 アジュバントとの組み合わせを含む組成物を含む。好ましくは、かかる組成物は、増強された T H 1 応答および増強された T H 2 応答 ( すなわち、アジュバントを使用しない免疫化と比較した I g G 1 および I g G 2 a の両方の産生の増加 ) を誘発する。さらにより好ましくは、T H 1 アジュバントと T H 2 アジュバントとの組み合わせを含む組成物は、単一アジュバントを使用した免疫化と比較して ( すなわち、T H 1 アジュバントのみを使用した免疫化または T H 2 アジュバントのみを使用した免疫化と比較して )、増加した T H 1 免疫応答および / または増加した T H 2 免疫応答を誘発する。

【 0 5 4 1 】

免疫応答は、T H 1 免疫応答および T H 2 応答の一方または両方であり得る。好ましくは、免疫応答により、増強された T H 1 応答および増強された T H 2 応答の一方または両方が得られる。

【 0 5 4 2 】

10

20

30

40

50

増強された免疫応答は、全身免疫応答および粘膜免疫応答の一方または両方であり得る。好ましくは、免疫応答により、増強された全身免疫応答および増強された粘膜免疫応答の一方または両方が得られる。好ましくは、粘膜免疫応答はT H 2免疫応答である。好ましくは、粘膜免疫応答には、I g A産生の増加が含まれる。

【0543】

肺炎球菌感染は身体の種々の領域に影響を及ぼし得るので、本発明の組成物を、種々の形態で調製することができる。例えば、組成物を、溶液または懸濁液のいずれかとしての注射液として調製することができる。注射前の液体ビヒクル中の溶液または懸濁液に適切な固体形態も調製することができる（例えば、凍結乾燥組成物または噴霧乾燥組成物）。例えば、軟膏、クリーム、または粉末として局所投与用の組成物を調製することができる。経口投与用の組成物を、例えば、錠剤もしくはカプセル、スプレー、またはシロップ（任意選択的に、風味づけする）として調製することができる。肺投与用の組成物を、例えば、微粉末またはスプレーを使用した吸入器として調製することができる。組成物を、座剤またはベッサリーとして調製することができる。鼻腔、耳、または眼への投与のための組成物を、例えば、点滴薬として調製することができる。組成物は、合わせた組成物が患者への投与直前に再構成されるようにデザインされたキット形態であり得る。かかるキットは、液体形態の1つまたは複数の抗原および1つまたは複数の凍結乾燥抗体を含むことができる。

10

【0544】

組成物が使用前に即座に調製され（例えば、成分が凍結乾燥形態で存在し）、且つキットとして存在する場合、キットは2つのバイアルを含むことができるか、1つの予め充填されたシリンジおよび1つのバイアルを含むことができ、シリンジの内容物を使用して、注射前にバイアルの内容物を再活性化する。

20

【0545】

ワクチンとして使用される免疫原性組成物は、免疫学的有効量の抗原および必要に応じた任意の他の成分を含む。「免疫学的有効量」は、単回用量または一連の用量の一部のいずれかでの個体への投与量が治療または防止に有効であることを意味する。この量は、治療される個体の健康状態および身体の状態、年齢、治療される個体の分類群（例えば、非ヒト霊長類、霊長類など）、個体の免疫系の抗体合成能力、所望の防御度、ワクチンの処方、担当医の医学的状況の評価、および他の関連する要因に応じて変化する。この量は、比較的広い範囲に含まれ、これを日常的試験によって決定できると予想される。1つを超える抗原が組成物中に含まれる場合、2つの抗原は相互に同一の用量または異なる用量で存在することができる。

30

【0546】

上記のように、組成物は温度保護剤を含むことができ、この成分は特にアジュバント添加組成物（特に、アルミニウム塩などの無機アジュバントを含むもの）で有用であり得る。参考文献217に記載のように、その凝固点を低下させるために（例えば、凝固点を0未満に低下させるために）、液体温度保護剤を水性ワクチン組成物に添加することができる。したがって、組成物を0未満であるがその凝固点以上で保存して、熱的破壊を抑制することができる。温度保護剤はまた、無機塩アジュバントを凍結融解後の凝集または沈殿から保護しながら組成物を凍結させ、高温（例えば、40超）から組成物を保護することもできる。液体温度保護剤が1～80体積%の最終混合物を形成するように、出発水性ワクチンおよび液体温度保護剤を混合することができる。適切な温度保護剤は、ヒト投与に安全であり、且つ水に容易に混和/溶解されるべきであり、組成物中の他の成分（例えば、抗原およびアジュバント）を破壊すべきではない。例には、グリセリン、プロピレングリコール、および/またはポリエチレングリコール（PEG）が含まれる。適切なPEGの平均分子量は、200～20,000Daの範囲であり得る。好ましい実施形態では、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約300Da（「PEG-300」）であり得る。

40

【0547】

50

本発明は、( i ) 第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、または第 10 の抗原群から選択される 1 つまたは複数の抗原；および ( i i ) 温度保護剤を含む免疫原性組成物を提供する。この組成物を、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、または第 10 の抗原群から選択される 1 つまたは複数の抗原を含む水性組成物と、( i i ) 温度保護剤との混合によって形成することができる。次いで、混合物を、例えば、0 未満、0 ~ 20、20 ~ 35、35 ~ 55、またはそれを超える温度で保存することができる。これを、液体形態または凍結形態で保存することができる。混合物を凍結乾燥することができる。あるいは、組成物を、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、または第 10 の抗原群から選択される 1 つまたは複数の抗原を含む乾燥組成物と、( i i ) 温度保護剤を含む液体組成物との混合によって形成することができる。したがって、成分 ( i i ) を使用して、成分 ( i ) を再構成することができる。

10

#### 【 0 5 4 8 】

##### 治療方法およびワクチンの投与

本発明はまた、有効量の本発明の組成物を投与する工程を含む、哺乳動物における免疫応答を惹起する方法を提供する。免疫応答は、防御免疫応答が好ましく、抗体媒介免疫および / または細胞媒介免疫を含むことが好ましい。本方法は、追加免疫応答を惹起することができる。

#### 【 0 5 4 9 】

本発明はまた、例えば、哺乳動物での免疫応答の惹起で用いる薬物として組み合わせて使用するための少なくとも 2 つの本発明の抗原を提供する。

20

#### 【 0 5 5 0 】

本発明はまた、哺乳動物での免疫応答の惹起用薬物の製造における少なくとも 2 つの本発明の抗原の使用を提供する。

#### 【 0 5 5 1 】

これらの使用および方法による哺乳動物における免疫応答の惹起により、哺乳動物を肺炎球菌感染から防御することができる。より詳細には、哺乳動物を肺炎球菌髄膜炎から防御することができる。本発明は、種々の異なる血清型の肺炎球菌に有効であるが、血清型 1、5、6、および 19 A の株による肺炎球菌感染に起因する疾患からの防御で特に有用であり得る。

30

#### 【 0 5 5 2 】

本発明はまた、第 1 の成分および第 2 の成分はいずれも上記の本発明の組成物でないが、第 1 の成分および第 2 の成分を組み合わせて上記の本発明の組成物を得ることができる、第 1 の成分および第 2 の成分を含むキットを提供する。キットは、1 つまたは複数の以下を含む第 3 の構成要素をさらに含むことができる：説明書、シリンジまたは他の供給デバイス、アジュバント、または薬学的に許容可能な処方溶液。

#### 【 0 5 5 3 】

本発明はまた、本発明の免疫原性組成物を予め充填した送達デバイスを提供する。

#### 【 0 5 5 4 】

哺乳動物は、好ましくは、ヒトである。ワクチンが予防用である場合、ヒトは、好ましくは、小児（例えば、よちよち歩きの小児または乳児）または 10 代の若者であり、ワクチンが治療用である場合、ヒトは、好ましくは、10 代の若者または成人である。例えば、安全性、投薬量、免疫原性などを評価するために、子供用ワクチンを成人に投与することもできる。

40

#### 【 0 5 5 5 】

治療上の処置の有効性をチェックするための 1 つの方法は、本発明の組成物の投与後の肺炎球菌感染のモニタリングを含む。予防上の処置の有効性をチェックするための 1 つの方法は、本発明の組成物の投与後の本発明の組成物中の抗原に対する全身 ( I g G 1 および I g G 2 a の産生レベルのモニタリングなど) および / または粘膜 ( I g A 産生レベルのモニタリングなど) の免疫応答のモニタリングを含む。典型的には、抗原特異的血清抗

50

体応答を攻撃誘発前ではなく免疫化後に決定するのに対して、抗原特異的粘膜抗体応答を免疫化後および攻撃誘発後に決定する。

【0556】

本発明の組成物の免疫原性の別の評価方法は、免疫プロットおよび/またはマイクロアレイによる患者の血清または粘膜の分泌のスクリーニングのためにタンパク質を組換え的に発現することである。タンパク質と患者サンプルとの間の陽性反応は、問題のタンパク質に対する患者の免疫応答が増加したことを示す。この方法を使用して、抗原内の免疫優性の抗原および/またはエピトープを同定することもできる。

【0557】

ワクチン組成物の有効性を、ワクチン組成物での肺炎球菌感染の動物モデル（例えば、モルモットまたはマウス）の攻撃誘発によって生体内で決定することもできる。1つのかかるモデルは、参考文献218に記載されている。

【0558】

本発明の組成物を、一般に、患者に直接投与する。非経口注射（例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、または組織の間質腔）によるか、粘膜（直腸、経口（例えば、錠剤、スプレー）、膣、局所、経皮または経皮、鼻腔内、眼球、耳、肺、または他の粘膜投与など）に直接送達させることができる。

【0559】

本発明を使用して、全身免疫および/または粘膜免疫を誘発し、好ましくは、増強された全身免疫および/または粘膜免疫を誘発することができる。

【0560】

好ましくは、全身免疫および/または粘膜免疫の増強は、TH1および/またはTH2免疫応答の増強を反映する。好ましくは、免疫応答の増強には、IgG1および/またはIgG2aおよび/またはIgAの産生の増加が含まれる。

【0561】

単回投与計画または複数回投与計画によって投与することができる。複数回投与を、一次免疫計画および/または追加免疫計画で使用することができる。複数回投与計画では、同一または異なる経路（例えば、非経口での一次免疫および粘膜の追加免疫、粘膜の一次免疫および非経口の追加免疫など）によって種々の用量を投与することができる。複数回投与を、典型的には、少なくとも1週間間隔（例えば、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間、約16週間など）で行う。

【0562】

本発明にしたがって調製したワクチンを使用して、小児および成人の両方を治療することができる。したがって、ヒト患者は、1歳未満、1～5歳、5～15歳、15～55歳、または少なくとも55歳であり得る。ワクチン接種に好ましい患者は、高齢者（例えば、50歳以上、60歳以上、好ましくは65歳以上）、若年者（例えば、5歳以下）、入院患者、医療従事者、軍務従事者および軍関係者、妊婦、慢性疾患患者、または免疫不全患者である。しかし、ワクチンはこれらの群のみに適切なのではなく、ある集団でより一般的に使用することができる。

【0563】

本発明によって産生されたワクチンを、他のワクチンと実質的に同時に（例えば、麻疹ワクチン、ムンプスワクチン、風疹ワクチン、MMRワクチン、水痘ワクチン、MMRVワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、百日咳ワクチン、DTPワクチン、結合H. influenzae b型ワクチン、不活化ポリオウイルスワクチン、B型肝炎ウイルスワクチン、髄膜炎菌結合型ワクチン（4価A-C-W135-Yワクチンなど）、呼吸器合胞体ウイルスワクチンなどと実質的に同時に）（例えば、医療専門家またはワクチン接種センターに対する同時期の医学的相談または訪問中）患者に投与することができる。

【0564】

粘膜免疫化

10

20

30

40

50

本発明は、( i ) 本発明のポリペプチド抗原および( i i ) 細菌 A D P - リボシル化毒素および / またはその解毒誘導体を含む免疫原性組成物を提供する。本発明はまた、有効量のかかる免疫原性組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における免疫応答の惹起方法を提供する。組成物を、好ましくは、粘膜 ( 粘膜表面 ) に投与する ( 例えば、鼻腔内に投与することができる ) 。

【 0 5 6 5 】

ポリペプチド抗原は、例えば、第 7 の抗原群の一部であり得る。ポリペプチド抗原は、線毛抗原 ( R r g A または R r g B ポリペプチドなど ) であり得る。

【 0 5 6 6 】

成分 ( i ) の毒素は、例えば、E . c o l i 熱不安定性エンテロトキシン ( 「 L T 」 ) に由来し得る。誘導体は、その A サブユニットの解毒変異を有し得る ( 例えば、L T - K 6 3 または L T - R 7 2 であり得る ) 。

【 0 5 6 7 】

R r g B ポリペプチドおよび L T - K 6 3 アジュバントの鼻腔内投与が好ましい。マウスでは、これは、上咽頭、肺、および血液中の侵襲性肺炎球菌株の細菌負荷を減少させて、生存率を 5 倍にすることが示されている。

【 0 5 6 8 】

核酸免疫化

上記の免疫原性組成物には、肺炎球菌由来のポリペプチド抗原が含まれる。しかし、全ての場合、ポリペプチド抗原を、このポリペプチドをコードする核酸 ( 典型的には D N A ) と置換して、核酸免疫化に基づいた組成物、方法、および使用を得ることができる。核酸免疫化は、現在、発展した分野であり ( 例えば、参考文献 2 1 9 ~ 2 2 6 などを参照のこと ) 、肺炎球菌ワクチンに適用されている ( 例えば、参考文献 2 2 7 ) 。

【 0 5 6 9 】

免疫原をコードする核酸は、患者への送達後に生体内で発現し、次いで、発現した免疫原は、免疫系を刺激する。有効成分は、典型的には、( i ) プロモーター ; ( i i ) プロモーターに作動可能に連結された免疫原をコードする配列 ; および、任意選択的に、( i i i ) 選択マーカーを含む核酸ベクターの形態を取るであろう。好ましいベクターは、( i v ) 複製起点および ( v ) ( i i ) の下流に存在し、( i i ) に作動可能に連結された転写終結因子をさらに含むことができる。一般に、( i ) および ( v ) は真核生物に由来し、( i i i ) および ( i v ) は原核生物に由来するであろう。

【 0 5 7 0 】

好ましいプロモーターは、例えば、サイトメガロウイルス ( C M V ) 由来のウイルスプロモーターである。ベクターは、プロモーターに加えて、プロモーターと機能的に相互作用する転写調節配列 ( 例えば、エンハンサー ) も含むことができる。好ましいベクターは最初期 C M V エンハンサー / プロモーターを含み、より好ましいベクターは C M V インtron A も含む。免疫原コード配列の発現がプロモーターの調節下にあるように、免疫原をコードする下流配列にプロモーターを作動可能に連結する。

【 0 5 7 1 】

マーカーを使用する場合、マーカーは、好ましくは、微生物宿主 ( 例えば、原核生物、細菌、酵母 ) 中で機能する。マーカーは、好ましくは、原核生物選択マーカー ( 例えば、原核生物プロモーターの調節下で転写される ) である。便宜上、典型的なマーカーは抗生物質耐性遺伝子である。

【 0 5 7 2 】

本発明のベクターは、好ましくは、自己複製性のエピソームまたは染色体外ベクター ( プラスミドなど ) である。

【 0 5 7 3 】

本発明のベクターは、好ましくは、複製起点を含む。複製起点は原核生物で活性であるが、真核生物で活性ではないことが好ましい。

【 0 5 7 4 】



したがって、好ましいベクターは、ベクター選択のための原核生物マーカー（原核生物の複製起点）を含むが、免疫原コード配列の転写を駆動するための真核生物プロモーターを含む。したがって、ベクターは、（a）ポリペプチド発現せずに原核生物宿主中で増幅および選択されるが、（b）増幅されことなく真核生物宿主中で発現される。この配置は、核酸免疫化ベクターに理想的である。

【0575】

本発明のベクターは、コード配列の下流に真核生物転写終結配列を含むことができる。これにより、転写レベルを増強することができる。コード配列がこの転写終結配列自体を持たない場合、本発明のベクターは、好ましくは、ポリアデニル化配列を含む。好ましいポリアデニル化配列は、ウシ成長ホルモンに由来する。

10

【0576】

本発明のベクターは複数のクローニング部位を含むことができる。

【0577】

免疫原をコードする配列およびマーカーに加えて、ベクターは第2の真核生物コード配列を含むことができる。ベクターは、前記第2の配列の上流に、免疫原と同一の転写物から第2の真核生物ポリペプチドを翻訳するためのIRESを含むこともできる。あるいは、免疫原コード配列は、IRESの下流に存在することができる。

【0578】

本発明のベクターは、非メチル化CpGモチーフ（例えば、一般にグアノシンの前にシトシンを有し、2つの5'プリンおよび2つの3'ピリミジンに隣接した非メチル化DNA配列）を含むことができる。その非メチル化形態では、これらのDNAモチーフは、いくつかの免疫細胞型の強力な刺激因子であることが証明されている。

20

【0579】

ベクターを、標的化された方法で送達することができる。受容体媒介DNA送達技術は、例えば、参考文献228～233に記載されている。遺伝子療法プロトコールにおける局所投与のために、核酸を含む治療組成物を約100ng～約200mgのDNA範囲で投与する。約500ng～約50mg、約1μg～約2mg、約5μg～約500μg、および約20μg～約100μgのDNAの濃度範囲を、遺伝子療法プロトコール中で使用することもできる。作用方法（例えば、コードされた遺伝子産物レベルの増強または抑制のため）ならびに形質転換および発現の効率などの要因は、最終的な有効性に必要な投薬量に影響を及ぼす検討材料である。組織のより広い領域にわたりより高い発現を所望する場合、より大量のベクターまたは連続した投与プロトコールにおける同量の再投与、または異なる隣接または接近した組織部分へのいくつかの投与が、正の治療結果を得るのに必要であり得る。全ての場合、臨床試験における日常の実験により、最適な治療結果を得るための特定の範囲が決定されるであろう。

30

【0580】

遺伝子送達ビヒクルを使用してベクターを送達させることができる。遺伝子送達ビヒクルは、ウイルス起源または非ウイルス起源であり得る（一般に、参考文献234～237を参照のこと）。

【0581】

40

所望の核酸の送達および所望の細胞中での発現のためのウイルスベースのベクターは、当該分野で周知である。例示的なウイルスベースのビヒクルには、組換えレトロウイルス（例えば、参考文献238～248）、アルファウイルスベースのベクター（例えば、シンドビス・ウイルスベクター、セムリキ森林ウイルス（ATCC VR-67；ATCC VR-1247）、ロスリバーウイルス（ATCC VR-373；ATCC VR-1246）、およびベネズエラウマ脳炎ウイルス（ATCC VR-923；ATCC VR-1250；ATCC VR-1249；ATCC VR-532）（これらのウイルスのハイブリッドまたはキメラも使用することができる）、ボックスウイルスベクター（例えば、ワクシニア、鶏痘、カナリアボックス、修飾ワクシニアアンカラなど）、アデノウイルスベクター、およびアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター（例えば、参考文

50

献 2 4 9 ~ 2 5 4 を参照のこと)が含まれるが、これらに限定されない。死滅アデノウイルスに連結された DNA ( 2 5 5 ) の投与も使用することができる。

【 0 5 8 2 】

非ウイルス送達ビヒクルおよび方法も使用することができ、これらには、以下が含まれるが、これらに限定されない：アデノウイルスのみに連結されたか連結されていないポリカチオン性縮合 DNA ( 例 えば、 2 5 5 )、リガンド連結 DNA ( 2 5 6 )、真核細胞送達ビヒクル細胞 ( 例 えば、参考文献 2 5 7 ~ 2 6 1 )、および核電荷中和または細胞膜との融合。裸の DNA を使用することもできる。例示的な裸の DNA の導入方法は、参考文献 2 6 2 および 2 6 3 に記載されている。遺伝子送達ビヒクルとして作用することができるリボソーム ( 例 えば、免疫リボソーム ) は、参考文献 2 6 4 ~ 2 6 8 に記載されている。さらなるアプローチは、参考文献 2 6 9 および 2 7 0 に記載されている。

10

【 0 5 8 3 】

使用に適切なさらなる非ウイルス送達には、機械的送達系 ( 参考文献 2 7 0 に記載のアプローチなど ) が含まれる。さらに、コード配列またはその発現産物を、光重合したヒドロゲル材料の沈着または電離放射線の使用によって送達させることができる ( 例 えば、参考文献 2 7 1 および 2 7 2 )。コード配列の送達のために使用することができる他の従来の遺伝子送達方法には、例 えば、ハンドヘルド遺伝子銃の使用 ( 2 7 3 ) または導入された遺伝子の活性化のための電離放射線の使用 ( 2 7 1 および 2 7 2 ) が含まれる。

【 0 5 8 4 】

PLG ( ポリ ( ラクチド - コ - グリコリド ) ) 微粒子を使用した DNA の送達は、例 えば、負電荷表面 ( 例 えば、SDS で処理 ) または正電荷表面 ( 例 えば、CTAB などのカチオン性界面活性剤で処理 ) を有するように任意選択的に処理された微粒子への吸着による、特に好ましい方法である。

20

【 0 5 8 5 】

抗体

肺炎球菌抗原に対する抗体を、受動免疫のために使用することができる ( 2 7 4 )。したがって、本発明は、第 1、第 2、または第 3 の抗原群中の抗原に特異的な抗体を提供する。本発明はまた、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、または第 10 の抗原群中の抗原に特異的な抗体を提供する。本発明はまた、かかる抗体の治療における使用を提供する。本発明はまた、薬物製造におけるかかる抗体の使用を提供する。本発明はまた、有効量の本発明の抗体を投与する工程を含む、哺乳動物の治療方法を提供する。免疫原性組成物について上記のように、これらの方法および使用により、哺乳動物を肺炎球菌感染から防御することが可能である。

30

【 0 5 8 6 】

用語「抗体」には、インタクトな免疫グロブリン分子および抗原に結合することができるそのフラグメントが含まれる。これらには、ハイブリッド ( キメラ ) 抗体分子 ( 2 7 5、2 7 6 ) ; F ( a b ' ) 2 フラグメントおよび F ( a b ) フラグメントならびに F v 分子 ; 非共有結合性ヘテロ二量体 ( 2 7 7、2 7 8 ) ; 単鎖 F v 分子 ( s F v ) ( 2 7 9 ) ; 二量体および三量体の抗体フラグメント構築物 ; ミニボディ ( 2 8 0、2 8 1 ) ; ヒト化抗体分子 ( 2 8 2 ~ 2 8 4 ) ; ならびにかかる分子から得た任意の機能的フラグメントおよびファージディスプレイなどの非従来のプロセスによって得られた抗体が含まれる。好ましくは、抗体はモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体の産生方法は当該分野で周知である。ヒト化抗体または完全なヒト抗体が好ましい。

40

【 0 5 8 7 】

概要

本発明の実施において、他で示さない限り、当業者の技術の範囲内である化学、生化学、分子生物学、免疫学、および薬学の従来する方法を使用するであろう。かかる技術は、文献中に十分に説明されている。例 えば、参考文献 2 8 5 ~ 2 9 2 などを参照のこと。

【 0 5 8 8 】

上記の「GI」ナンバリングを使用する。GI 番号、すなわち、「GenInfo 識別

50

子」は、配列をそのデータベースに付加する場合にNCBIによって処理された各配列レコードに連続して割り当てられた一連の数字である。GI番号は、配列レコードの受入番号に類似していない。配列をアップデートする場合（例えば、訂正またはさらなる注釈または情報の付加のため）、配列は新規のGI番号が付与される。したがって、付与されたGI番号に関連する配列は決して変化しない。

#### 【0589】

本発明が「エピトープ」を考慮する場合、このエピトープは、B細胞エピトープおよび/またはT細胞エピトープであり得る。かかるエピトープを、（例えば、PEPSCAN（293、294）または類似の方法を使用して）経験的に同定することができるか、（例えば、Jameson-Wolf抗原性指数（295）、行列ベースのアプローチ（296）、MAPITOPE（297）、TEPITOPE（298、299）、神経回路網（300）、OptiMer & EpiMer（301、302）、ADEPT（303）、Tsites（304）、親水性（305）、抗原性指数（306）、または参考文献307～311に開示の方法を使用して）予想することができる。エピトープは、抗体またはT細胞受容体の抗原結合部位によって認識されて結合する抗原の一部であり、「抗原決定基」ということもできる。

10

#### 【0590】

抗原「ドメイン」が省略される場合、これは、シグナルペプチド、細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞外ドメインなどの省略を含み得る。

20

#### 【0591】

用語「含む」は、「～含む」および「～からなる」を含む。例えば、Xを「含む」組成物は、排他的にXからなることができるか、いくつかの付加物を含むことができる（例えば、 $X + Y$ ）。

#### 【0592】

数値xに関する用語「約」は、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

#### 【0593】

2つのアミノ酸配列間の配列同一率の言及は、アラインメントした場合に2配列を比較してアミノ酸の比率が同一であることを意味する。このアラインメントおよび相同率または配列同一性を、当該分野で公知のソフトウェアプログラム（例えば、参考文献312の7.7.18項に記載のプログラム）を使用して決定することができる。好ましいアラインメントを、ギャップオープンペナルティ12およびギャップ伸長ペナルティ2、BLOSUM行列62を使用した、アフィンギャップ検索を使用したSmith-Waterman相同性検索アルゴリズムによって決定する。Smith-Waterman相同性検索アルゴリズムは、参考文献313に開示されている。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0594】

【図1】図1は、コントロール群の死亡数の経時変化と比較した、spr0565またはspr1431での免疫化後の10日目まで追跡した細菌攻撃誘発後のマウスの死亡数の経時変化を示す。

40

【図2】図2は、組み合わせ抗体についての類似のデータを示す。

【図3】図3は、試験群をコントロール（ctrl）群と比較した、マウスの血中細菌数（CFU/ml）を示す。円は各動物であり、バーは幾何平均である。データは、以下の動物群に由来する：（3A）0；（3B）1；（3C）4；（3D）6。

【図4】図4は、同一群についての生存データ（日数）を示す。菱形は各動物を示し、バーは平均を示す。

【図5】図5は、図2と同様の死亡数の経時変化を示すが、異なる抗原の組み合わせを使用している。

【図6】図6は、菌血症実験の結果を示す。y軸はCFU/mlを示し、x軸の真下の数字はU検定によって計算されたP値を示す。

【図7】図7は、死亡率実験の結果を示す。y軸は生存期間（日）を示し、x軸の真下の

50

数字はU検定によって計算されたP値を示す。

【図8】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図9】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図10】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図11】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図12】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。 10

【図13】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図14】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図15】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図16】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図17】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。 20

【図18】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図19】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図20】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図21】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図22】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。 30

【図23】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図24】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図25】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図26】図26は、2つの血清希釈物（1/12または1/36）でのOPKAアッセイの結果を示す。各トリプレットは、PBSコントロール（左）、c o m b o - 1（中央）、またはc o m b o - 2（右）を使用したデータを示す。Y軸は死亡率を示す。 40

【図27】図27は、希釈血清を使用したOPKA実験の結果を示す。

【図28】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図29】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図30】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図31】図8～25および28～31および 33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図32】図32は、s p r 2 0 2 1およびs p r 0 0 9 6のハイブリッドの精製ゲルを 50

示す。左側のバンドはハイブリッドタンパク質であり、右側のバンドはB S A標準(64 kDa)である。図32Aはspr2021-spr0096を示し、図32Bはspr0096-spr2021を示す。

【図33】図8～25および28～31および33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図34】図8～25および28～31および33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図35】図8～25および28～31および33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【図36】図8～25および28～31および33～36は、図6および7と同一のパターンをたどる。

【発明を実施するための形態】

【0595】

発明実施の形態

抗原の同定

免疫学調査のために12種の肺炎球菌ポリペプチドを選択した。R6ゲノム(84)にしたがってナンバリングしたこれらの12種は以下である：spr0057；spr0286；spr0565；spr0867；spr1098；spr1345；spr1416；spr1418；spr1431；spr1739；およびspr2021。

【0596】

spr0057抗原は、ヒト糖タンパク質上のN-アセチルグルコサミンを切断する-N-アセチルヘキソサミニダーゼ(strH)と注釈されている(314)。したがって、この酵素はヒトの病原発生/定着を促進することができ、その遮断はワクチン接種に有用であり得る。さらに、タンパク質は表面に局在し、LPxTG係留され、回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性血清が認められている(315)。spr0057配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で98.6%保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。この配列は、S.mitisおよびS.mutansに不在である。免疫原としてのspr0057の防御有効性に関する研究は公開されていない。野生型spr0057遺伝子は3939ヌクレオチド長であるが、免疫化のために3741量体のフラグメント(配列番号180をコード)を使用した。Hisタグ化組換えタンパク質として発現した場合、酵素活性は4-ニトロフェニル-N-アセチル-D-グルコサミニド基質を使用した場合に試験管内で認められるが、2-ニトロフェニル-D-ガラクトピラノシド基質を使用した場合には認められない。鼻腔および肺の洗浄液中の肺炎球菌によるspr0057の生体内発現をモニタリングし、この発現は強く上方制御された。

【0597】

spr0096抗原は、LysMモチーフを含む仮説上のタンパク質と注釈されている。spr0096配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で99%保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。野生型spr0096遺伝子は504ヌクレオチド長であるが、免疫化のために423量体のフラグメント(配列番号229をコード)を使用した。

【0598】

spr0286抗原は、ヒアルロン酸(細胞外基質の成分)を分解するヒアルロニダーゼ(Hyl)と注釈されている。タンパク質は表面に局在し、LPxTG係留されている。spr0286配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で98.8%保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。ヒアルロニダーゼは病原性因子であるにもかかわらず、参考文献316は、ヒアルロニダーゼが疾患の臨床経過に影響を及ぼさず、著者の疾患モデルにおける全身性の細菌伝播にいかなる影響も及ぼさないと報告していた。野生型spr0286遺伝子は3201ヌクレオチド長であるが、免疫化のために1884量体のフラグメント(配列番号182をコード)または1356量体のフラグメ

10

20

30

40

50

ント（配列番号 183 をコード）を使用した。

【0599】

spr0565 抗原は、ヒト糖タンパク質上のガラクトースを切断する - ガラクトシダーゼ（BgaA）と注釈されている（314）。したがって、この酵素はヒトの病原発生 / 定着を促進することができ、その遮断はワクチン接種に有用であり得る。さらに、タンパク質は表面に局在し、LPxTG 係留され、回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性血清が認められている。spr0565 配列は、22 種の異なる肺炎球菌株の間で 97.9% 保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。免疫原としての spr0565 の防御有効性に関する研究は公開されていない。野生型 spr0565 遺伝子は 6687 ヌクレオチド長であるが、免疫化のために 6444 量体のフラグメント（配列番号 184 をコード）を使用した。His タグ化組換えタンパク質として発現した場合、酵素活性は 2 - ニトロフェニル - - D - ガラクトピラノシド基質を使用した場合に試験管内で認められるが、4 - ニトロフェニル - N - アセチル - - D - グルコサミニド基質を使用した場合には認められない。鼻腔および肺の洗浄液中の肺炎球菌による spr0565 の生体内発現をモニタリングし、この発現は強く上方制御された。

10

【0600】

spr0867 抗原は、細菌複製中の細胞分離を媒介するエンド - - N - アセチルグルコサミニダーゼ（LytB）と注釈されている。タンパク質は表面に局在し、コリン結合タンパク質であり（317）、回復期の患者で免疫反応性血清が認められている。spr0867 配列は、22 種の異なる肺炎球菌株の間で 98.8% 保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。これは、単独で使用した場合の防御免疫原と報告されている（318）。参考文献 319 で対立遺伝子変異が考察されている。野生型 spr0867 遺伝子は 2109 ヌクレオチド長であるが、免疫化のために 2040 量体のフラグメント（配列番号 185 をコード）を使用した。

20

【0601】

spr1098 抗原は、LPxTG モチーフタンパク質を肺炎球菌表面に係留するソルターゼ A（srtA）と注釈されている。タンパク質は、膜に局在している。spr1098 配列は、22 種の異なる肺炎球菌株の間で 100% 保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。ポリペプチドに関するさらなる詳細は、参考文献 320 および 321 に示されている。免疫原としての spr1098 の防御有効性に関する研究は公開されていない。野生型 spr1098 遺伝子は 744 ヌクレオチド長であるが、免疫化のために 654 量体のフラグメント（配列番号 187 をコード）を使用した。

30

【0602】

spr1345 抗原は、細胞壁表面アンカーファミリータンパク質（ムチンに結合するアドヘシン）と注釈されている。タンパク質は表面に局在し、LPxTG 係留されている。spr1345 配列は、株によって反復配列数が異なるにもかかわらず、22 種の異なる肺炎球菌株の間で 100% 保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。ポリペプチドに関するさらなる詳細は、参考文献 322 に示されている。免疫原としての spr1345 の防御有効性に関する研究は公開されていない。野生型 spr1345 遺伝子は 609 ヌクレオチド長であるが、免疫化のために 495 量体のフラグメント（配列番号 188 をコード）を使用した。

40

【0603】

spr1416 抗原は仮説上のタンパク質と注釈されており、細胞質のようである。これは未知の機能を有するが、spr1416 配列は、22 種の異なる肺炎球菌株の間で 100% 保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。spr1416 に関する研究は公開されていない。野生型 spr1416 遺伝子は 387 ヌクレオチド長であるが、免疫化のために 381 量体のフラグメントを使用した。

【0604】

spr1418 抗原は、保存された仮説上のタンパク質と注釈されている。タンパク質は、リーダーペプチドの存在に基づいて表面に局在している。これは未知の機能を有する

50

が、回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性血清が認められている。s p r 1 4 1 8 配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で99.8%保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。s p r 1 4 1 8 に関する研究は公開されていない。野生型 s p r 0 4 8 1 遺伝子は780ヌクレオチド長であるが、免疫化のために705量体のフラグメントを使用した。

#### 【0605】

s p r 1 4 3 1 抗原は、自己消化を媒介するリゾチーム (L y t C) と注釈されている。タンパク質は表面に局在し、L P x T G 係留され、回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性血清が認められている。s p r 1 4 3 1 配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で98%保存されており、したがって、広範な防御を付与することができる。ポリペ 10  
プチドに関するさらなる詳細は、参考文献323および324に示されている。L y t C を有するいくつかの防御データは、参考文献318で報告されている。野生型 s p r 1 4 3 1 遺伝子は1506ヌクレオチド長であるが、免疫化のために1407量体のフラグメント (配列番号189をコード) を使用した。

#### 【0606】

s p r 1 7 3 9 抗原は、ニューモリシン (分泌性細胞質腔形成毒素) である。回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性血清が認められている。s p r 1 7 3 9 配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で100%保存されており、したがって、広範な防御を付 20  
与することができる。ニューモリシンは、以前に、免疫化のためにC b p A (P s p C) (325) または他の抗原 (2) と組み合わせて使用されている。

#### 【0607】

s p r 2 0 2 1 抗原は、分泌性45kDaタンパク質 (P c s B) と注釈されている。これは、分裂細胞の分離に關与する必須のヒドロラーゼであり、回復期の肺炎患者および髄膜炎患者で免疫反応性が認められたので、最初に同定された。s p r 2 0 2 1 配列は、22種の異なる肺炎球菌株の間で100%保存されており、したがって、広範な防御を付 30  
与することができる。これは、参考文献78で主なワクチン候補として確認されている。P c s B ポリペプチドに関するさらなる詳細は、参考文献326および327に示されている。野生型 s p r 2 0 2 1 遺伝子は1179ヌクレオチド長であるが、免疫化のために1098量体のフラグメント (配列番号190をコード) を使用した。

#### 【0608】

これらの遺伝子の1つの選択基準は、異なる病原性血清型由来の代表的な株が含まれる22種の肺炎球菌株のパネル間の保存レベルの高さである。現在公開されている全ゲノム配列中に高レベルの配列同一性で存在するが、パネル中の少なくとも1つの株に存在しないいくつかの肺炎球菌遺伝子が存在する。したがって現在のゲノムは、特定の遺伝子が保存されていると間違った印象を与え得る。例えば、ジカルボキシラート/アミノ酸：カチオン (N a + または H + ) 共輸送体 (D A A C S) ファミリータンパク質は、以下の株：S P 3 - B S 7 1、S P 6 - B S 7 3、S P 9 - B S 6 8、S P 1 1 - B S 7 0、S P 1 4 - B S 6 9、S P 1 8 - B S 7 4、S P 1 9 - B S 7 5、S P 2 3 - B S 7 2、C G S P 1 4、D 3 9、R 6、およびT I G R 4 のゲノム中に存在するが、J J A 株およびP 1 0 3 1 株中で認められない。 40

#### 【0609】

s p r 0 0 5 7 および s p r 0 5 6 5 の両方は、宿主タンパク質を脱グリコシル化する表面曝露エキソグリコシダーゼである。4 - ニトロフェニル - N - アセチル - - D - グルコサミニドなどの基質を使用して示されるように、両抗原は、H i s タグ化形態で発現した場合に試験管内で酵素的に活性である。

#### 【0610】

s p r 0 0 9 6、s p r 0 8 6 7、s p r 1 4 3 1、および s p r 2 0 2 1 抗原は全てペプチドグリカンヒドロラーゼであり得る。

#### 【0611】

有効性試験

10

20

30

40

50

肺炎球菌疾患の種々のモデル系を、免疫原の有効性試験のために使用した。

#### 【0612】

腹腔内感染のマウスモデルでは、抗原を腹腔内投与し、腹腔内に攻撃誘発を行った。6週齢の特定の病原体を含まない雌のBALB/cマウスを、0、14、および28日目に腹腔内に免疫化した。水酸化アルミニウムまたはフロイントアジュバントと共に単一の組換えタンパク質(20 µg/マウス)またはその組み合わせ(各10 µg/マウス)を使用して免疫化を行った。コントロールに、同一の一連の生理食塩水+アジュバントを投与した。次いで、マウスを、致死量の同種または異種の株(D39、TIGR4、SP-PD、PT131、Strept-5、35Bsmel5)にて腹腔内で攻撃誘発した。使用した細菌投薬量は一般に以下であった： $5 \times 10^5$  CFU/マウスのD39、約 $10^2$  CFU/マウスのTIGR4、または約 $5.4 \times 10^4$  CFU/マウスのSP-PD。いくつかの場合、CD1マウスにおいて感染および死亡させるための攻撃誘発用量を調整した類似の実験を行った。免疫化効率を、菌血症(感染5および/または24時間後)および死亡率(感染株に応じて細菌攻撃誘発から10日間またはそれを超えてモニタリングする)に及ぼすワクチン接種の影響の評価によって試験する。

10

#### 【0613】

受動伝達モデルでは、組換えタンパク質に対する血清を、腹腔内投与し、腹腔内で攻撃誘発を行った。上記のように腹腔内で免疫化したマウスにおいて抗血清を生成した。攻撃誘発の15分前に、10週齢のBALB/cマウスに50 µlの免疫血清を腹腔内に投与した。コントロールに、同一の一連の生理食塩水+アジュバントを投与した。次いで、マウスを腹腔内で攻撃誘発した。

20

#### 【0614】

静脈内感染モデルでは、抗原を腹腔内投与し、静脈内で攻撃誘発を行った。5週齢のCD-1マウスを、0、14、および28日目に腹腔内に免疫化した。フロイントアジュバントと共に組換えタンパク質を個別に(20 µg/マウス)またはこれを組み合わせて(各10 µg/マウス)使用して免疫化を行った。コントロールに、同一の一連の生理食塩水+アジュバントを投与した。次いで、マウスを、致死量の同種または異種の株(D39またはTIGR-4)にて静脈内で攻撃誘発した。使用した細菌投薬量は以下であった：約 $10^5$  CFU/マウスのD39、 $2 \times 10^6$  CFU/マウスのTIGR-4、約 $10^7$  CFU/マウスのPT131、約 $10^4$  CFU/マウスのStrept-5、約 $2 \times 10^7$  CFU/マウスの35Bsmel5。ワクチン候補の有効性を、菌血症(感染48時間後)および死亡率(感染株に応じて細菌攻撃誘発から10日間またはそれを超えてモニタリングする)に及ぼすワクチン接種の影響の評価によって試験する。

30

#### 【0615】

鼻腔内感染モデルでは、抗原を鼻腔内投与し、鼻腔内に攻撃誘発を行った。6週齢のC57BL/6マウスを、0、16、および32日目に鼻腔内に免疫化した。LTK63アジュバントと共に組換えタンパク質(20 µg/マウス)を使用して免疫化を行った。コントロールに、同一の一連のLTK63またはPBSを投与した。マウスを、 $10^6$  CFU TIGR4で攻撃誘発した。ワクチン候補の有効性を、死亡率(細菌攻撃誘発から2~3週間モニタリングする)および鼻咽頭定着および肺感染に及ぼすワクチン接種の影響の評価によって試験する。異なるマウスおよび細菌株および抗原の粘膜投与または全身投与を使用して他の実験を行った。

40

#### 【0616】

各抗原を使用した免疫原性および防御研究

以下の抗原を、マウスモデルで個別に試験した：spr0057；spr0286；spr0565；spr0867；spr1098；spr1345；spr1416；spr1418；spr1431；およびspr2021。spr2086抗原を2つのドメインに分割し、spr2086Aおよびspr2086Bとして試験した。抗原にフロイントアジュバントを添加し、CD1および/またはBALB/cマウスで試験した。肺炎球菌のD39株またはTIGR4株のいずれかを使用して、静脈内(i.v.)経路ま

50



たは腹腔内 ( i . p . ) 経路のいずれかによって攻撃誘発を行った。各群は、少なくとも 8 匹のマウスを含んでいた。コントロール群に、アジュバントを含むリン酸緩衝化生理食塩水を投与した。T I G R 4 株は非常に強毒であるので、この株による攻撃誘発からの防御は高レベルの有効性を示す。

【 0 6 1 7 】

菌血症に関して、攻撃誘発から 2 4 時間後の免疫化動物またはコントロール動物の血中の C F U / m l の測定によって結果を決定した。さらに、両群における感染動物数を、片側マン・ホイットニー U 検定を使用して比較した。結果を以下に示した。

【 0 6 1 8 】

【 表 1 】

10

Ag	マウス	株	攻撃誘発の経路	CFU/ml (幾何平均)			感染数		
				試験	コントロール	比	試験	コントロール	P
0057	CD1	D39	i. v.	6.15E+03	9.22E+04	15.0	11/9	5/15	0.064
0057	BALB/c	D39	i. p.	1.77E+05	5.76E+06	32.5	2/8	0/9	0.056
0286A	CD1	D39	i. v.	1.25E+02	1.70E+04	135.2	19/1	10/10	0.005
0286B	BALB/c	D39	i. p.	6.26E+02	5.38E+04	85.9	3/5	1/6	0.027
0565	CD1	D39	i. v.	2.44E+02	8.00E+04	327.6	15/5	5/15	0.0002
0867	CD1	D39	i. v.	2.97E+03	9.16E+04	30.9	6/4	3/7	0.095
1098	CD1	D39	i. v.	2.49E+03	3.47E+05	139.6	6/4	3/7	0.062
1098	BALB/c	D39	i. p.	9.91E+03	4.18E+06	421.3	3/4	0/8	0.007
1098	BALB/c	TIGR4	i. p.	1.06E+03	1.91E+05	180.9	4/4	0/8	0.007
1345	CD1	D39	i. v.	4.24E+02	1.77E+05	417.7	7/3	4/6	0.038
1345	BALB/c	D39	i. p.	5.87E+03	7.99E+05	136.1	1/7	0/16	0.011
1416	BALB/c	TIGR4	i. p.	5.56E+04	1.66E+06	29.8	0/8	1/15	0.077
1418	BALB/c	D39	i. p.	6.53E+03	7.99E+05	122.4	2/6	0/16	0.004
1431	CD1	D39	i. v.	4.68E+02	2.74E+05	585.5	13/7	6/14	0.002
2021	CD1	D39	i. v.	1.63E+04	6.05E+04	3.7	10/10	6/14	> 0.1
2021	BALB/c	TIGR4	i. p.	1.69E+05	1.19E+06	7.1	0/8	1/15	0.040

20

30

40

生存に関して、群あたりの生存期間の中央値 ( 日 ) の測定によって結果を決定した。さらに、両群における生存動物数を、片側マン・ホイットニー U 検定を使用して比較した。結果を以下の表に示す。さらに、生存マウス数を経時的に追跡し、かかるデータの例を図 1 に示す。

【 0 6 1 9 】

【表 2】

Ag	マウス	株	経路	生存期間(日)		生存/死亡		
				試験	コントロール	試験	コントロール	P
0057	CD1	D39	i. v.	>10.5	5.5	11/9	5/15	0.064
0057	BALB/c	D39	i. p.	4	2.5	3/7	0/9	0.067
0286A	CD1	D39	i. v.	>10.5	7.5	17/3	9/11	0.006
0286B	BALB/c	D39	i. p.	8	5.5	4/4	2/5	> 0.1
0565	CD1	D39	i. v.	>10.5	5	14/6	6/14	0.002
0867	CD1	D39	i. v.	>11.5	6.5	6/4	3/7	> 0.1
1098	CD1	D39	i. v.	>10.5	6	6/4	3/7	> 0.1
1098	BALB/c	D39	i. p.	5.5	4.5	3/4	1/7	> 0.1
1098	BALB/c	TIGR4	i. p.	6.5	2.5	3/5	1/7	0.032
1345	CD1	D39	i. v.	>10.5	4.5	8/2	3/7	0.018
1345	BALB/c	D39	i. p.	4.5	4	3/5	3/13	> 0.1
1416	BALB/c	TIGR4	i. p.	3	1.5	2/6	1/15	0.086
1418	BALB/c	D39	i. p.	5.5	4	3/5	3/13	> 0.1
1431	CD1	D39	i. v.	>10.5	4.5	15/5	6/14	0.002
2021	CD1	D39	i. v.	>10.5	4.5	11/9	4/17	0.061
2021	BALB/c	TIGR4	i. p.	2	1.5	2/6	0/16	> 0.1

10

したがって、全試験抗原について、菌血症の実質的減少および/または生存日数の増加が認められた。

20

【0620】

まとめると、以下の4つの好ましい抗原が血清型2、3、4、および35B株に対して有効である。

【0621】

【表 3】

	OPKA	2型	3型	4型	35型
spr0057	+/-	++	-	+	-
spr0096	+	+	++	+	++
spr0565	+	++	++	++	-
spr2021	++	+/-	-	+/-	?

30

血清型4は現在の結合型ワクチンによって対象とされているが、血清型2、3、および35Bはそうではない。

【0622】

組み合わせ抗原を使用した免疫原性および防御の研究

以下の抗原の組み合わせを、各抗原と同一のマウスモデルで試験した：(1) spr0057 + spr0096 + spr2021；(2) spr0057 + spr0096 + spr2021；(3) spr0057 + spr0096 + spr2021；(4) spr0057 + spr2021；(5) spr0057 + spr0565 + spr2021。さらに、コントロール群(0)を、PspCと解毒ニューモリシン(「Ply-detox」)(325)との組み合わせで免疫化し、群(6)に、spr0565 + spr2021 + Ply-detoxの組み合わせを投与した。結果を以下に示した。

40

【0623】

【表 4】

	CFU/ml (幾何平均)			感染数			生存		生存/死亡		
	試験	コントロール	比	試験	コントロール	P	試験	コントロール	試験	コントロール	P
0	1.70E+05	9.60E+06	56.5	4/26	0/30	0.009	4.5	1	12/18	2/28	<0.001
1	4.21E+03	1.19E+06	283.4	0/8	1/15	0.001	>10.5	4	6/2	0/16	<0.001
2	3.87E+04	1.40E+06	36.2	2/6	1/7	0.065	5	1.5	3/5	2/6	>0.1
3	1.18E+03	4.21E+04	35.5	7/3	3/7	0.062	>10.5	7	7/3	3/7	>0.1
4	1.07E+04	3.44E+05	32.0	1/7	1/15	0.014	5.5	1.5	2/6	3/13	0.019
5	3.48E+02	4.21E+04	120.8	7/3	3/7	0.026	>10.5	7	8/2	3/7	0.018
6	1.62E+03	3.16E+05	194.6	7/3	1/9	0.014	>10.5	3.5	7/3	1/9	0.014

10

20

群 0、1、4、および 6 の菌血症データを図 3 に示す。これらの群の生存データを図 4 に示す。群 1 および 5 の生存データを図 2 に示す。

## 【0624】

さらなる実験では、マウスに、(7) spr0565 + spr2021 または (8) spr2021 + Ply-detox を投与する。群 6、7、および 8 の生存データを図 5 に示す。

30

## 【0625】

さらなる実験では、マウスに、spr0565、PmP、および spr2021 の組み合わせを投与した。血清を、オプソニン食作用死滅アッセイ (OPKA) で試験した。結果を図 27 に示す。免疫血清の活性をコントロールレベルに減少させる前に 10,000 倍希釈が必要である。

## 【0626】

Combo-1 ~ Combo-4

以下の 4 つの異なる抗原の組み合わせを調製した。

Combo-1 : spr0057 + spr0096 + spr2021。

Combo-2 : spr0057 + spr0565 + spr2021。

Combo-3 : spr0057 + spr0096 + spr0565。

Combo-4 : spr0057 + spr0096 + spr0565 + spr2021。

40

## 【0627】

ウサギを免疫化し、その免疫血清を BALB/c マウスに導入して、TIGR4 株に対する受動防御を試験した。

## 【0628】

マウスも免疫化し、次いで、TIGR4 (i.p. 攻撃誘発) および D39、PT131 および TREP6A (i.v. 攻撃誘発) が含まれる株を使用して攻撃誘発モデルで試験した。TIGR4 株は、Prevna (商標) が対象とする血清型 4 であるが (「VT」株)、他の 3 株は Prevna (商標) が対象としない血清型 2、3、および 6A

50

である（「NVT」株）。血清型 3、4、および 6 A は、提案された 13 価サッカリドワクチンによって対象とされるが（328）、血清型 2 株は対象とされない。

【0629】

図 6 および 7 は、受動伝達試験で得た結果を示す。Comb o - 1 および c o m b o - 2 は、菌血症を少なくとも 1 対数減少させ（図 6）、それにより、生存期間が少なくとも 10 日間となった（図 7）。各抗原の 50  $\mu$ g への増加によって有効性は改善されなかった。

【0630】

図 8 および 9 は、PT 131 株を使用した攻撃誘発モデルで得た結果を示す。Comb o - 1 および c o m b o - 2 も有効であり、c o m b o - 2 が優れている。

10

【0631】

図 10 および 11 は、c o m b o - 1 での免疫後の  $1.1 \times 10^4$  CFU の STREP - 5 株を使用した攻撃誘発モデルで得た結果を示す。

【0632】

図 12 は、OREP - 3 での攻撃誘発から 24 時間後の CFU/ml の減少を示す。Comb o - 1 および c o m b o - 2 は共に有効である。

【0633】

図 13 および 14 は、TREP - 6 A での c o m b o - 2 免疫化マウスの攻撃誘発後に得た結果を示す。

【0634】

20

図 17 に示すように、c o m b o - 1 は、高用量（ $1.1 \times 10^7$  cfu）の TIGR 4 での鼻腔内攻撃誘発後に菌血症を減少させたが、鼻腔定着および肺感染には影響を及ぼさなかった。感染後期の垂致死量の鼻腔内攻撃誘発（図 18 ~ 22）は、c o m b o - 1 が有効であることを示している。

【0635】

14 - Spain - 15 株を使用した鼻腔内攻撃誘発に対する有効性を、図 23（鼻腔洗浄液、48 時間）および 24（肺洗浄液、48 時間）に示す。

【0636】

図 25 は、c o m b o - 2 での免疫化後の TIGR - 4（i.p. 攻撃誘発；図 25 A）または D39、PT 131、もしくは TREP 6 A（i.v. 攻撃誘発；図 25 B）での攻撃誘発後の死亡率をまとめている。

30

【0637】

したがって、c o m b o - 1 または c o m b o - 2 での免疫化は、広範な種々の肺炎球菌株による感染に対して有効である。

【0638】

図 26 は、コントロール動物または c o m b o - 1 もしくは c o m b o - 2 で免疫化した動物由来の血清を使用して得た OPKA の結果を示す。12 倍希釈および 36 倍希釈した c o m b o - 2 を使用して、OPKA 活性の大きな増加が認められる。

【0639】

40

spr 1416、spr 1418、または spr 1431 の添加によって Comb o - 1 を修飾した。図 15 および 16 に示すように、c o m b o - 1 は、これら 3 つの抗原を添加する場合でさえ、TIGR 4 攻撃誘発に対するその有効性を保持する。

【0640】

鼻腔内免疫化および鼻腔内攻撃誘発を使用して、3 つの抗原を含む Comb o - 1 もこれら 3 つの抗原のうちの 2 つの組み合わせ（spr 0057 + spr 2021）と比較した。攻撃誘発株として TIGR 4 を使用した死亡率または菌血症（24 時間後および 10 日後の両方）に関して 2 つの組み合わせがほとんど相違は認められなかったのにもかかわらず、10 日後の鼻腔内洗浄液および肺洗浄液は有意な減少が認められた（図 33 および 34）。攻撃誘発株として 14 - Spain 15 を使用した場合、良好な結果も認められた（図 35 および 36）。

50

## 【 0 6 4 1 】

C o m b o - 1 を、s p r 0 5 6 5 のみとも比較した。2 4 時間後に s p r 0 5 6 5 は菌血症を減少させたが、4 8 時間後に効果は認められなかった。対照的に、c o m b o - 1 の有効性は 4 8 時間後のみで明らかとなった。鼻腔内定着や肺感染に対する有効性を認められなかった。

## 【 0 6 4 2 】

まとめると、c o m b o - 1 を使用した最良の代表的結果は以下であった。

## 【 0 6 4 3 】

## 【 表 5 】

攻撃誘発			菌血症			生存		
			CFU の幾何平均		U 検定	日数の中央値		U 検定
血清型－株	経路	用量	Combo	コントロール	P	Combo	コントロール	P
02－D39	ip	1.1E＋03	1.9E＋04	1.1E＋05	0.253	6.25	1.5	0.097
02－D39	iv	2.1E＋05	3.4E＋04	4.5E＋06	0.038	9	2.5	0.022
03－OREP3	ip	4.5E＋03	1.7E＋03	2.5E＋04	<0.001	2.5	2.5	0.117
04－TIGR4	in	4.5E＋06	1.2E＋02	8.5E＋02	0.164	—	—	—
04－TIGR4	in	1.1E＋07	7.9E＋03	2.1E＋05	0.047	—	—	—
04－TIGR4	ip	1.1E＋02	4.2E＋03	1.2E＋06	0.001	10.5	1.5	<0.001
04－TIGR4	ip	1.5E＋02	1.6E＋04	3.4E＋05	0.053	5.5	1.5	0.096
04－TIGR5	ip	7.0E＋01	1.5E＋02	2.6E＋05	<0.001	10.5	1.5	0.025
04－TIGR4	iv	3.2E＋06	1.1E＋04	4.1E＋06	0.007	11.5	5	0.018
05－STREP5	iv	1.1E＋04	4.4E＋03	7.7E＋04	0.045	6.5	4.5	0.036
06B－Finland12	ip	5.0E＋04	6.6E＋03	5.2E＋06	0.001	5.5	1.5	0.164
19F－5167	iv	7.0E＋07	7.8E＋03	1.5E＋05	0.032	7.5	3.5	0.062
35B－SME15	iv	4.5E＋07	1.3E＋04	1.8E＋05	0.083	9	5.5	0.095

まとめると、c o m b o - 2 を使用した最良の代表的結果は以下であった。

## 【 0 6 4 4 】

10

20

30

40

【表 6】

攻撃誘発			菌血症			生存		
			CFU の幾何平均		U 検定	日数の中央値		U 検定
血清型一株	経路	用量	Combo	コント ロール	P	Combo	コント ロール	P
02-D39	iv	1.6E+ 05	3.5E+ 02	4.2E+ 04	0.026	10.5	7	0.018
03-OREP3	ip	4.5E+ 03	2.0E+ 03	2.5E+ 04	0.019	3.5	2.5	0.005
03-PT131	iv	9.0E+ 06	2.5E+ 02	8.3E+ 03	0.003	10.5	7	0.012
04-TIGR4	ip	1.5E+ 02	6.3E+ 02	6.5E+ 04	0.007	10.5	2.5	0.005
04-TIGR5	ip	7.0E+ 01	1.1E+ 03	3.9E+ 04	0.032	10.5	9	0.139
04-TIGR4	iv	2.8E+ 06	2.3E+ 03	1.8E+ 04	0.176	9.5	5.5	0.158
05-STREP5	iv	9.0E+ 03	1.7E+ 04	1.1E+ 05	0.083	6.5	5.5	0.072
06A-TREP- 6A	iv	3.5E+ 07	1.8E+ 05	7.7E+ 07	0.007	10.5	2.5	0.004
06B- Finland12	ip	5.0E+ 04	5.7E+ 05	5.2E+ 06	0.014	1.5	1.5	0.191
35B-SME15	iv	6.8E+ 07	2.7E+ 04	1.1E+ 06	0.045	6.5	5	0.095

まとめると、c o m b o - 4 を使用した最良の代表的結果は以下であった。

【 0 6 4 5 】

10

20

30

【表 7】

攻撃誘発			菌血症			生存		
			CFU の幾何平均		U 検定	日数の中央値		U 検定
血清型一株	経路	用量	Combo	コント ロール	P	Combo	コント ロール	P
02-D39	iv	2.3E+ 05	1.9E+ 04	3.3E+ 06	0.032	8.5	3.5	0.053
03-OREP3	ip	4.5E+ 03	9.3E+ 02	2.5E+ 04	0.032	3.5	2.5	0.005
03-PT131	iv	9.0E+ 06	5.8E+ 02	5.1E+ 03	0.045	10.5	6.5	0.176
04-TIGR4	ip	1.4E+ 02	2.6E+ 02	7.9E+ 03	0.041	10.5	7	0.052
04-TIGR4	iv	3.5E+ 06	4.8E+ 03	1.7E+ 05	0.072	10	6.5	0.095
05-STREP5	iv	8.5E+ 03	2.2E+ 03	3.7E+ 04	0.083	9	6.5	0.109

10

20

したがって、組み合わせにより、菌血症から良好に防御され、生存率が増加する。

## 【0646】

線毛抗原でのマウスの鼻腔内免疫化

マウスモデルを使用して、R r g A、R r g B、および R r g C タンパク質肺炎球菌線毛の防御可能性を特徴付けた。アジュバントとしての非毒性 E . c o l i 熱不安定性エンテロトキシン変異体 L T K 6 3 と組み合わせた組換え線毛タンパク質の鼻腔内免疫化により、血清における I g A および I g G 応答が誘発された。さらに、主要線毛成分 ( R r g B ) での免疫化により、上咽頭、肺、および血中での侵襲性 T I G R 4 株の細菌負荷が減少し、生存率が 5 倍になった。非侵襲性株の無症候性鼻咽頭保菌に影響を及ぼさず、これは劇症感染に対する防御効果の制限を示す。

30

## 【0647】

6 週齢の雌 C 5 7 B L / 6 マウスを、20  $\mu$  g の組換え R r g A、R r g B、もしくは R r g C または 10  $\mu$  g のそれぞれの混合物のいずれかを含み 10  $\mu$  l P B S で 3 回 (2 週間間隔) 鼻腔内免疫化した。タンパク質は、アフィニティタグを有し、T I G R 4 株由来の配列を使用した。全タンパク質溶液を、2  $\mu$  g の L T K 6 3 と共に投与した。コントロールに、2  $\mu$  g の L T K 6 3 を含む P B S または P B S のみを投与した。最終免疫化の 1 週間後、血清サンプルを取り出して、E L I S A によって抗体価を決定した。マウスを、0 . 5 ~ 1  $\times$  10<sup>7</sup> c f u / マウスの侵襲性 T I G R 4 肺炎球菌または定着血清型 19 F 株で鼻腔内に攻撃誘発した。動物実験地方委員会によって承認された規定の臨床スコアを超えた後にマウスを屠殺した。感染の 7 ~ 9 日後、生存マウスを屠殺した。血液サンプル、肺および鼻咽頭 - 気管洗浄サンプルを回収した。生菌を、血液サンプルの連続プレーティングによって定量した。肺を秤量し、プロテアーゼインヒビターカクテルを含む P B S 中で均質化し、生菌の定量のために使用した。上気道中の細菌数を決定するために、20 ゲージカテーテルの近位気管への挿入および前鼻腔由来の洗浄液の回収によって 30  $\mu$  l の P B S を使用して死後に鼻咽頭 - 気管を洗浄し、連続プレーティングを行った。カメラを使用して、麻酔したマウスの上咽頭、肺、耳、および血流中の発光強度の決定によって非侵襲性様式で定着を決定した。首尾の良い定着を示すのに十分であるので、鼻

40

50

腔領域中の閾値  $300 \text{ p / sec / cm}^2 / \text{sr}$  を考慮した。

【0648】

線毛タンパク質での鼻腔内免疫化により、全身 I g A および I g G 応答が誘発された。I g A の血清力価は、各線毛タンパク質で免疫化したマウスが各抗原に対する I g A 応答を増加させることを示した。他の2つのタンパク質に対する応答は認められず、これは、各線毛タンパク質が交差反応性抗体を誘発しないことを示した。3つ全部のタンパク質で免疫化したマウスは、単一免疫化に類似の血清 I g A レベルを有したが、R r g A に対する抗体レベルはより低かった。I g G 血清レベルについて類似の結果が得られた。簡潔に述べれば、免疫応答 (I g A および I g G の両方を含む) は、3つの線毛タンパク質のいずれかでの鼻腔内免疫化後に増加するが、コントロールでは増加しない。

10

【0649】

免疫化後、マウスに高用量の侵襲性 T I G R 4 株を鼻腔内に感染させた。生存率の分析により、異なる群間に有意な相違が認められた。わずか10%の P B S 免疫化マウスおよび20% L T K 6 3 免疫化マウスは、攻撃誘発を生き抜いた。マウス中の細菌数は  $1 \times 10^5 \sim 10^9$  細菌 / ml 血液であり、これらのマウスのほとんどが、感染後96時間以内に肺炎球菌疾患を罹患した。R r g B + L T K 6 3 での免疫化により、10% ( P B S 免疫化マウスのコントロール群 ) から55%まで生存数が増加した (  $p = 0.0001$  )。アジュバントのみを投与した群と比較した生存数も有意に増加した (  $p = 0.016$  )。R r g A、R r g B、および R r g C のワクチン混合物は、R r g B のみでのワクチン接種と同一の防御を示した (  $p = 0.002$ 、P B S 免疫化マウスと比較して生存数が10% ~ 45% 増加した)。さらに、R r g B 免疫化マウスにおける血流、肺、および上咽頭中の細菌数は、コントロール群と比較して有意に減少した。P B S 免疫化マウスと比較して、細菌数の中央値は、血流中で  $1.5 \times 10^6 \text{ cfu / ml}$  から  $1.0 \times 10^0 \text{ cfu / ml}$  まで減少し (  $p = 0.067$  )、肺内で  $5 \times 10^4 \text{ cfu / mg}$  組織から  $1.5 \times 10^1 \text{ cfu / mg}$  組織まで減少し (  $p = 0.001$  )、上咽頭中で  $7 \times 10^3$  から  $4.5 \times 10^2$  まで減少した (  $p = 0.0002$  )。したがって、粘膜アジュバント L T K 6 3 と共に T I G R 4 ベースの R r g B タンパク質で免疫化したマウスは、非ワクチン接種コントロールマウスと比較して、T I G R 4 での鼻腔内攻撃誘発後に生存数が有意に増加した。

20

【0650】

免疫化により、上咽頭からの定着肺炎球菌のクリアランスは増強されなかった。T I G R 4 と異なり、配列型 162 の血清型 19 F 株は、以前に、高用量の鼻腔内攻撃誘発後でさえも非侵襲性であることが示されていた。この高定着株は、T I G R 4 と同一クレードに属する線毛を発現する。たった1つのアミノ酸 ( A 6 4 5 V ) により、2株間で R r g B タンパク質が異なる。R r g B 免疫化マウスをこの19 F 株で攻撃誘発し、ルシフェラーゼを発現するようにも操作した。コントロール群に L T K 6 3 または P B S のみを投与した。R r g B に対する血清 I g G および I g A を E L I S A によって決定し、値は、前の実験で認められた値と類似していた。ほとんど無症状の中耳炎または肺炎の断続的発症を伴ってマウスに定着するようになった。感染24 ~ 216時間後に定着を決定した。P B S 処置コントロール群について、定着マウスの比率は、25% ( 48時間 p . i . ) と70% ( 96時間 p . i . ) との間で変化した。初期の低定着率は経時的に増加し、96時間後に最終クリアランス事象の効果が出た。L T K 6 3 免疫化マウスおよび R r g B 免疫化マウスについて同一の所見が得られたが、クリアランスが約24時間早くシフトした。コントロールマウスと R r g B 免疫化マウスとの間で定着事象および / またはクリアランス事象に有意な相違は認められなかった。中耳炎および肺炎の発症は一般に低く、各群の最大発症率は10%であった。群間に有意差は認められなかった。最後に、上咽頭中の細菌数を、感染9日後に動物の屠殺の際に決定した。3つ全ての群のマウスは、上咽頭中に類似の細菌数を示した (  $2.8 \sim 4.4 \times 10^3$  / 洗浄液 )。定着化のピークは、感染から約96時間後に認められた。

30

40

【0651】

50



## ハイブリッドポリペプチド

spr0057、spr0096、spr0565（任意選択的にspr0565A形態またはspr0565B形態）、spr2021、およびRrgAの対を使用してハイブリッドを作製した。種々の対合物を構築し、発現させ、精製した。例えば、図32は、精製された（1mg/ml超、純度80%超）spr2021-spr0096およびspr0096-spr2021（共に分子量は約61kDa）を示す2つのゲルを含む。両ハイブリッドを可溶形態で発現および精製することができるにもかかわらず、spr2021-spr0096ハイブリッドは、spr0096-spr2021ハイブリッドよりさらにより溶解度が高かった。

## 【0652】

10

以下のハイブリッド配列（式 $\text{NH}_2 - \text{A} - \{ - \text{X} - \text{L} - \}_2 - \text{B} - \text{COOH}$ を有する）を調製した。

## 【0653】

## 【表8-1】

20

A	X <sub>1</sub>	L <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	L <sub>2</sub>	B	配列番号
M	spr2021	配列番号 233	spr0057	LE	His <sub>6</sub>	193
M	spr2021	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	194
M	spr2021	配列番号 233	spr0565	配列番号 235	His <sub>6</sub>	195
M	spr2021	配列番号 233	spr0565A	配列番号 235	His <sub>6</sub>	196
M	spr2021	配列番号 233	spr0565B	配列番号 235	His <sub>6</sub>	197
MAS	spr2021	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	198
M	spr0057	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	199
M	spr0057	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	200
M	spr0057	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	201
M	spr0057	配列番号 233	spr0565	配列番号 235	His <sub>6</sub>	202
M	spr0057	配列番号 233	spr0565A	配列番号 235	His <sub>6</sub>	203
M	spr0057	配列番号 233	spr0565B	配列番号 235	His <sub>6</sub>	204
M	spr0096	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	205
M	spr0096	配列番号 233	spr0057	LE	His <sub>6</sub>	206
M	spr0096	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	207
M	spr0096	配列番号 233	spr0565	配列番号 235	His <sub>6</sub>	208
M	spr0096	配列番号 233	spr0565A	配列番号 235	His <sub>6</sub>	209
M	spr0096	配列番号 233	spr0565B	配列番号 235	His <sub>6</sub>	210

30

40

## 【0654】

【表 8 - 2】

MAS	RrgA	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	211
MAS	RrgA	配列番号 233	spr0565	配列番号 235	His <sub>6</sub>	212
MAS	RrgA	配列番号 233	spr0565A	配列番号 235	His <sub>6</sub>	213
MAS	RrgA	配列番号 233	spr0565B	配列番号 235	His <sub>6</sub>	214
MAS	RrgA	配列番号 233	spr0057	LE	His <sub>6</sub>	215
MAS	RrgA	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	216
MAS	spr0565	配列番号 233	spr0057	配列番号 235	His <sub>6</sub>	217
MAS	spr0565A	配列番号 233	spr0057	配列番号 235	His <sub>6</sub>	218
MAS	spr0565B	配列番号 233	spr0057	LE	His <sub>6</sub>	219
MAS	spr0565	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	220
MAS	spr0565A	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	221
MAS	spr0565B	配列番号 233	spr0096	LE	His <sub>6</sub>	222
MAS	spr0565	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	223
MAS	spr0565A	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	224
MAS	spr0565B	配列番号 233	spr2021	配列番号 235	His <sub>6</sub>	225
MAS	spr0565	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	226
MAS	spr0565A	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	227
MAS	spr0565B	配列番号 233	RrgA	LE	His <sub>6</sub>	228

10

20

これらのハイブリッドの X<sub>1</sub> 部分および X<sub>2</sub> 部分を、さらなるハイブリッドで使うことができる。

## 【0655】

30

上記のように、spr0057ポリペプチドは、4-ニトロフェニル-N-アセチル-D-グルコサミニド基質を使用して酵素活性を示す。この酵素活性は、種々のハイブリッドポリペプチド(spr0096-spr0057; spr2021-spr0057; spr0057-spr2021; およびspr0057-spr0096)で保持されていた。

## 【0656】

spr0057とspr0096との組み合わせを、免疫学的試験にてハイブリッドポリペプチドspr0057-spr0096と比較した。図28~31に示すように、ハイブリッドは、組み合わせと同等またはより高い有効性を示した。5.8×10<sup>6</sup>cfuを使用したTIGR4でのi.p.免疫化およびその後のi.v.攻撃誘発後の死亡率で最も大きな相違が認められた(図31)。

40

## 【0657】

本発明を例示のみを目的として記載しており、本発明の範囲および精神を保持しながら修正することができる。と理解されるであろう。

## 【0658】

## 【 数 1 】

- [1] WO02/22168.
- [2] Ogunniyi *et al.* (2007) *Infect Immun.* 75(1):350-7.
- [3] WO02/079241
- [4] WO02/34773.
- [5] WO00/06737.
- [6] WO00/06738.
- [7] WO00/58475.
- [8] WO2003/082183..
- [9] Bagnoli *et al.* (2008) *J Bacteriol.* 190(15):5480-92. 10
- [10] WO2004/092209.
- [11] *Research Disclosure*, 453077 (Jan 2002).
- [12] EP-A-0372501.
- [13] EP-A-0378881.
- [14] EP-A-0427347.
- [15] WO93/17712.
- [16] WO94/03208.
- [17] WO98/58668.
- [18] EP-A-0471177.
- [19] WO91/01146. 20
- [20] Falugi *et al.* (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
- [21] Baraldo *et al.* (2004) *Infect Immun* 72(8):4884-7.
- [22] EP-A-0594610.
- [23] Ruan *et al.* (1990) *J Immunol* 145:3379-3384.
- [24] WO00/56360.
- [25] Kuo *et al.* (1995) *Infect Immun* 63:2706-13.
- [26] Michon *et al.* (1998) *Vaccine.* 16:1732-41.
- [27] WO02/091998.
- [28] WO01/72337.
- [29] WO00/61761. 30
- [30] WO00/33882
- [31] WO2007/071707
- [32] WO99/42130.
- [33] US patent 4,761,283.
- [34] US patent 4,356,170.
- [35] US patent 4,882,317.
- [36] US patent 4,695,624.
- [37] *Mol. Immunol.*, 1985, 22, 907-919
- [38] EP-A-0208375.
- [39] Bethell G.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 2572-4 40
- [40] Hearn M.T.W., *J. Chromatogr.*, 1981, 218, 509-18
- [41] WO00/10599.
- [42] Gever *et al.*, *Med. Microbiol. Immunol*, 165 : 171-288 (1979).
- [43] US patent 4,057,685.
- [44] US patents 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.

## 【 数 2 】

- [45] US patent 4,459,286.
- [46] US patent 4,965,338.
- [47] US patent 4,663,160.
- [48] WO2007/000343.
- [49] *Vaccines*. (eds. Plotkin & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0.
- [50] Rappuoli *et al.* (1991) *TIBTECH* 9:232-238.
- [51] Kirkham *et al.* (2006) *Infect Immun*. 74(1):586-93.
- [52] WO2005/108580.
- [53] Berry *et al.* (1999) *Infect Immun* 67(2):981-5. 10
- [54] US-6716432.
- [55] WO90/06951.
- [56] WO99/03884.
- [57] Baba *et al.* (2002) *Infect Immun* 70: 107-113.
- [58] US-7217791
- [59] WO2008/061953.
- [60] Cao *et al.* (2007) *Vaccine* 25(27):4996-5005.
- [61] WO2005/063283.
- [62] WO2003/104272.
- [63] WO00/37105. 20
- [64] Adamou *et al.* (2001) *Infect Immun*. 69(2):949-58.
- [65] WO98/18930.
- [66] WO99/53940.
- [67] WO02/22167.
- [68] WO02/08426.
- [69] WO01/12219.
- [70] Briles *et al.* (2000) *J Infect Dis* 182:1694-1701.
- [71] Talkington *et al.* (1996) *Microb Pathog*. 21(1):17-22.
- [72] WO00/76540.
- [73] Bethe *et al.* (2001) *FEMS Microbiol Lett*. 205(1):99-104. 30
- [74] WO01/81380.
- [75] Brown *et al.* (2001) *Infect Immun* 69:6702-6.
- [76] Whalan *et al.* (2005) *FEMS Immunol Med Microbiol* 43:73-80.
- [77] Jomaa *et al.* (2006) *Vaccine*. 24(24):5133-9.
- [78] Giefing *et al.* (2008) *J Exp Med* 205:117-131.
- [79] WO2007/116322.
- [80] LeMieux *et al.* (2006) *Infect Immun* 74:2453-6.
- [81] Nelson *et al.* (2007) *Mol Microbiol* 66:329-40.
- [82] US patent 5,707,829
- [83] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.* eds., 1987) Supplement 30. 40
- [84] Hoskins *et al.* (2001) *J.Bacteriol*. 183:5709-5717.
- [85] GenBank NC\_004512.
- [86] GenBank NC\_003440.
- [87] GenBank NC\_003028.
- [88] Tettelin *et al.* (2001) *Science* 293:498-506.
- [89] WO02/077021.
- [90] Needleman & Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48, 443-453.
- [91] Rice *et al.* (2000) *Trends Genet* 16:276-277.

## 【 数 3 】

- [92] US patent 6355271.
- [93] WO00/23105.
- [94] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman, ISBN: 030644867X. Plenum.
- [95] WO90/14837.
- [96] WO90/14837.
- [97] Podda & Del Giudice (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:197-203.
- [98] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- [99] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [100] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [101] WO2008/043774.
- [102] Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143:519-25.
- [103] Hariharan *et al.* (1995) *Cancer Res* 55:3486-9.
- [104] US-2007/014805.
- [105] US-2007/0191314.
- [106] Suli *et al.* (2004) *Vaccine* 22(25-26):3464-9.
- [107] WO95/11700.
- [108] US patent 6,080,725.
- [109] WO2005/097181.
- [110] WO2006/113373.
- [111] Han *et al.* (2005) *Impact of Vitamin E on Immune Function and Infectious Diseases in the Aged at Nutrition, Immune functions and Health EuroConference*, Paris, 9-10 June 2005.
- [112] US- 6630161.
- [113] US 5,057,540.
- [114] WO96/33739.
- [115] EP-A-0109942.
- [116] WO96/11711.
- [117] WO00/07621.
- [118] Barr *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.
- [119] Sjolanderet *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [120] Niikura *et al.* (2002) *Virology* 293:273-280.
- [121] Lenz *et al.* (2001) *J Immunol* 166:5346-5355.
- [122] Pinto *et al.* (2003) *J Infect Dis* 188:327-338.
- [123] Gerber *et al.* (2001) *J Virol* 75:4752-4760.
- [124] WO03/024480.
- [125] WO03/024481.
- [126] Gluck *et al.* (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
- [127] EP-A-0689454.
- [128] Johnson *et al.* (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [129] Evans *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [130] Meraldi *et al.* (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- [131] Pajak *et al.* (2003) *Vaccine* 21:836-842.
- [132] Kandimalla *et al.* (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
- [133] WO02/26757.
- [134] WO99/62923.
- [135] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.

## 【 数 4 】

- [136] McCluskie *et al.* (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185.
- [137] WO98/40100.
- [138] US 6,207,646.
- [139] US 6,239,116.
- [140] US 6,429,199.
- [141] Kandimalla *et al.* (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658.
- [142] Blackwell *et al.* (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
- [143] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65.
- [144] WO01/95935. 10
- [145] Kandimalla *et al.* (2003) *BBRC* 306:948-953.
- [146] Bhagat *et al.* (2003) *BBRC* 300:853-861.
- [147] WO03/035836.
- [148] WO01/22972.
- [149] Schellack *et al.* (2006) *Vaccine* 24:5461-72.
- [150] Kamath *et al.* (2008) *Eur J Immunol* 38:1247-56.
- [151] Riedl *et al.* (2008) *Vaccine* 26:3461-8.
- [152] WO95/17211.
- [153] WO98/42375. 20
- [154] Beignon *et al.* (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
- [155] Pizza *et al.* (2001) *Vaccine* 19:2534-2541.
- [156] Pizza *et al.* (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461.
- [157] Scharton-Kersten *et al.* (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313.
- [158] Ryan *et al.* (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280.
- [159] Partidos *et al.* (1999) *Immunol Lett* 67:209-216.
- [160] Peppoloni *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293.
- [161] Pine *et al.* (2002) *J Control Release* 85:263-270.
- [162] Tebbey *et al.* (2000) *Vaccine* 18:2723-34.
- [163] Domenighini *et al.* (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167. 30
- [164] WO99/40936.
- [165] WO99/44636.
- [166] Singh *et al.* (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
- [167] WO99/27960.
- [168] US 6,090,406.
- [169] US 5,916,588.
- [170] EP-A-0626169.
- [171] WO99/52549.
- [172] WO01/21207.
- [173] WO01/21152. 40
- [174] Andrianov *et al.* (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
- [175] Payne *et al.* (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
- [176] US 4,680,338.
- [177] US 4,988,815.
- [178] WO92/15582.
- [179] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
- [180] Wu *et al.* (2004) *Antiviral Res.* 64(2):79-83.
- [181] Vasilakos *et al.* (2000) *Cell Immunol.* 204(1):64-74.

## 【 数 5 】

- [182] US patents 4689338, 4929624, 5238944, 5266575, 5268376, 5346905, 5352784, 5389640, 5395937, 5482936, 5494916, 5525612, 6083505, 6440992, 6627640, 6656938, 6660735, 6660747, 6664260, 6664264, 6664265, 6667312, 6670372, 6677347, 6677348, 6677349, 6683088, 6703402, 6743920, 6800624, 6809203, 6888000 and 6924293.
- [183] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
- [184] WO03/011223.
- [185] Johnson *et al.* (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [186] Evans *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [187] WO2004/060308. 10
- [188] WO2004/064759.
- [189] US 6,924,271.
- [190] US2005/0070556.
- [191] US 5,658,731.
- [192] US patent 5,011,828.
- [193] WO2004/87153.
- [194] US 6,605,617.
- [195] WO02/18383.
- [196] WO2004/018455.
- [197] WO03/082272. 20
- [198] Wong *et al.* (2003) *J Clin Pharmacol* 43(7):735-42.
- [199] US2005/0215517.
- [200] Dyakonova *et al.* (2004) *Int Immunopharmacol* 4(13):1615-23.
- [201] FR-2859633.
- [202] Signorelli & Hadden (2003) *Int Immunopharmacol* 3(8):1177-86.
- [203] WO2004/064715.
- [204] De Libero *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5: 485-496
- [205] US patent 5,936,076.
- [206] Oki *et al.*, *J. Clin. Investig.*, 113: 1631-1640
- [207] US2005/0192248 30
- [208] Yang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43: 3818-3822
- [209] WO2005/102049
- [210] Goff *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 13602-13603
- [211] WO03/105769
- [212] Cooper (1995) *Pharm Biotechnol* 6:559-80.
- [213] WO99/11241.
- [214] WO94/00153.
- [215] WO98/57659.
- [216] European patent applications 0835318, 0735898 and 0761231.
- [217] WO2006/110603. 40
- [218] Zwijnenburg *et al.* (2001) *J Infect Dis* 183:1143-6.
- [219] Donnelly *et al.* (1997) *Annu Rev Immunol* 15:617-648.
- [220] Strugnell *et al.* (1997) *Immunol Cell Biol* 75(4):364-369.
- [221] Cui (2005) *Adv Genet* 54:257-89.
- [222] Robinson & Torres (1997) *Seminars in Immunol* 9:271-283.
- [223] Brunham *et al.* (2000) *J Infect Dis* 181 Suppl 3:S538-43.
- [224] Svanholm *et al.* (2000) *Scand J Immunol* 51(4):345-53.
- [225] *DNA Vaccination - Genetic Vaccination* (1998) eds. Koprowski *et al.* (ISBN 3540633928).

## 【 数 6 】

- [226] *Gene Vaccination : Theory and Practice* (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).
- [227] Ferreira *et al.* (2006) *J Med Microbiol.* 55(Pt 4):375-8.
- [228] Findeis *et al.*, *Trends Biotechnol.* (1993) 11:202
- [229] Chiou *et al.* (1994) *Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer.* ed. Wolff
- [230] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1988) 263:621
- [231] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1994) 269:542
- [232] Zenke *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1990) 87:3655 10
- [233] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1991) 266:338
- [234] Jolly, *Cancer Gene Therapy* (1994) 1:51
- [235] Kimura, *Human Gene Therapy* (1994) 5:845
- [236] Connelly, *Human Gene Therapy* (1995) 1:185
- [237] Kaplitt, *Nature Genetics* (1994) 6:148
- [238] WO 90/07936.
- [239] WO 94/03622.
- [240] WO 93/25698.
- [241] WO 93/25234.
- [242] US patent 5,219,740. 20
- [243] WO 93/11230.
- [244] WO 93/10218.
- [245] US patent 4,777,127.
- [246] GB Patent No. 2,200,651.
- [247] EP-A-0345242.
- [248] WO 91/02805.
- [249] WO 94/12649.
- [250] WO 93/03769.
- [251] WO 93/19191.
- [252] WO 94/28938.
- [253] WO 95/11984. 30
- [254] WO 95/00655.
- [255] Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3:147
- [256] Wu, *J. Biol. Chem.* (1989) 264:16985
- [257] US patent 5,814,482.
- [258] WO 95/07994.
- [259] WO 96/17072.
- [260] WO 95/30763.
- [261] WO 97/42338.
- [262] WO 90/11092. 40
- [263] US patent 5,580,859
- [264] US patent 5,422,120
- [265] WO 95/13796.
- [266] WO 94/23697.
- [267] WO 91/14445.
- [268] EP-0524968.
- [269] Philip, *Mol. Cell Biol.* (1994) 14:2411
- [270] Woffendin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1994) 91:11581
- [271] US patent 5,206,152.



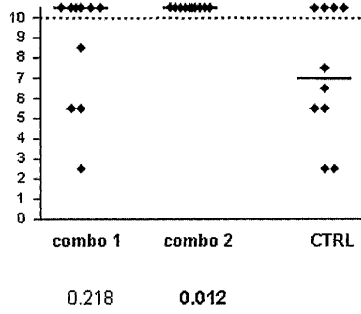
## 【 数 7 】

- [272] WO 92/11033.
- [273] US patent 5,149,655.
- [274] Brandt *et al.* (2006) *J Antimicrob Chemother.* 58(6):1291-4. Epub 2006 Oct 26
- [275] Winter *et al.*, (1991) *Nature* 349:293-99
- [276] US 4,816,567.
- [277] Inbar *et al.*, (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69:2659-62.
- [278] Ehrlich *et al.*, (1980) *Biochem* 19:4091-96.
- [279] Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5897-83.
- [280] Pack *et al.*, (1992) *Biochem* 31, 1579-84.
- [281] Cumber *et al.*, (1992) *J. Immunology* 149B, 120-26.
- [282] Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332, 323-27.
- [283] Verhoeyan *et al.*, (1988) *Science* 239, 1534-36.
- [284] GB 2,276,169.
- [285] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [286] *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [287] *Handbook of Experimental Immunology*, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)
- [288] Sambrook *et al.* (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- [289] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
- [290] Ausubel *et al.* (eds) (2002) *Short protocols in molecular biology*, 5th edition (Current Protocols).
- [291] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press)
- [292] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [293] Geysen *et al.* (1984) *PNAS USA* 81:3998-4002.
- [294] Carter (1994) *Methods Mol Biol* 36:207-23.
- [295] Jameson, BA *et al.* 1988, *CABIOS* 4(1):181-186.
- [296] Raddrizzani & Hammer (2000) *Brief Bioinform* 1(2):179-89.
- [297] Bublil *et al.* (2007) *Proteins* 68(1):294-304.
- [298] De Lalla *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:1725-29.
- [299] Kwok *et al.* (2001) *Trends Immunol* 22:583-88.
- [300] Brusica *et al.* (1998) *Bioinformatics* 14(2):121-30
- [301] Meister *et al.* (1995) *Vaccine* 13(6):581-91.
- [302] Roberts *et al.* (1996) *AIDS Res Hum Retroviruses* 12(7):593-610.
- [303] Maksyutov & Zagrebelskaya (1993) *Comput Appl Biosci* 9(3):291-7.
- [304] Feller & de la Cruz (1991) *Nature* 349(6311):720-1.
- [305] Hopp (1993) *Peptide Research* 6:183-190.
- [306] Welling *et al.* (1985) *FEBS Lett.* 188:215-218.
- [307] Davenport *et al.* (1995) *Immunogenetics* 42:392-297.
- [308] Tsurui & Takahashi (2007) *J Pharmacol Sci.* 105(4):299-316.
- [309] Tong *et al.* (2007) *Brief Bioinform.* 8(2):96-108.
- [310] Schirle *et al.* (2001) *J Immunol Methods.* 257(1-2):1-16.
- [311] Chen *et al.* (2007) *Amino Acids* 33(3):423-8.
- [312] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [313] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.



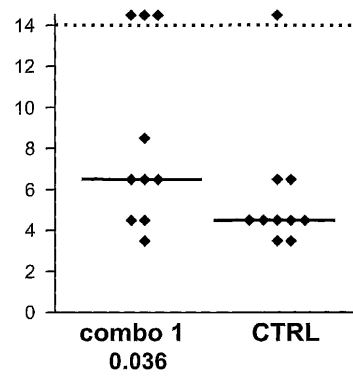
【 図 9 】

FIGURE 9



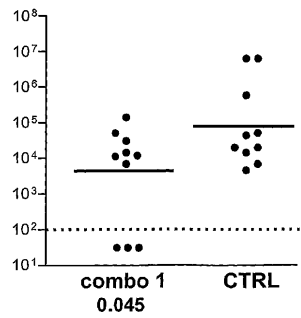
【 図 1 1 】

FIGURE 11



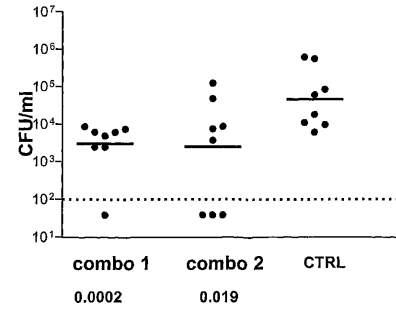
【 図 1 0 】

FIGURE 10



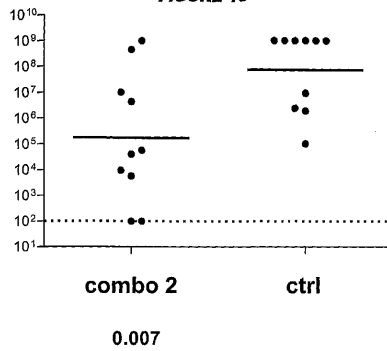
【 図 1 2 】

FIGURE 12



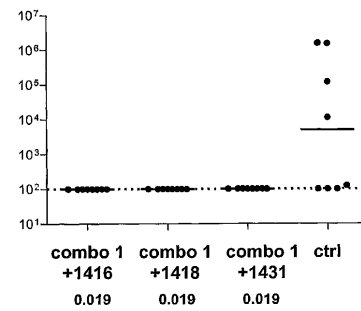
【 図 1 3 】

FIGURE 13



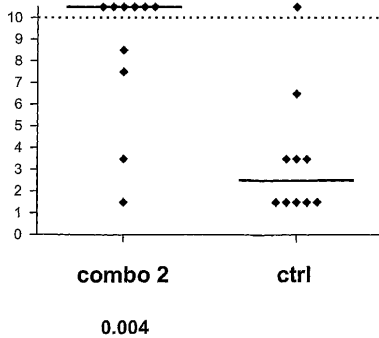
【 図 1 5 】

FIGURE 15



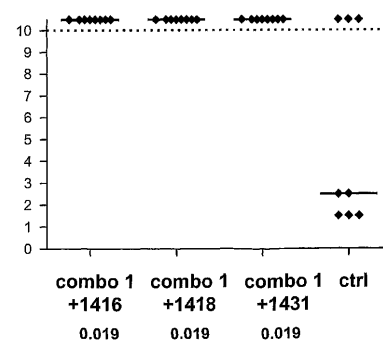
【 図 1 4 】

FIGURE 14

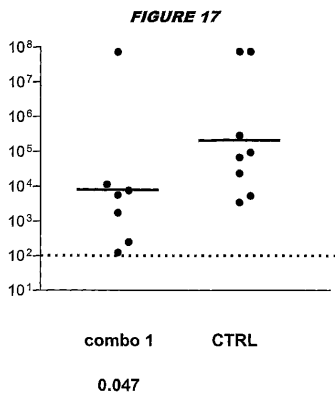


【 図 1 6 】

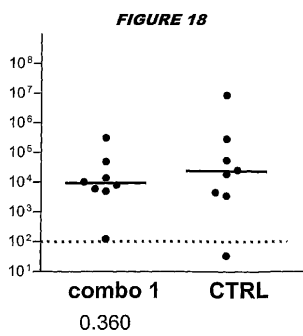
FIGURE 16



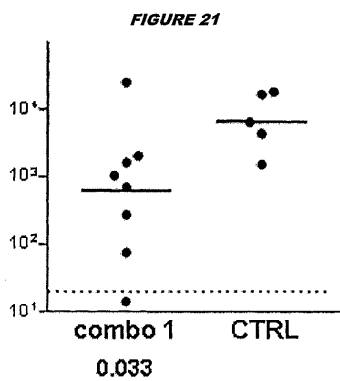
【 図 1 7 】



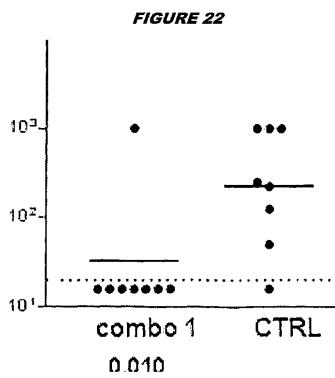
【 図 1 8 】



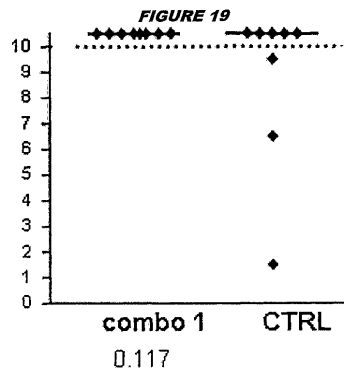
【 図 2 1 】



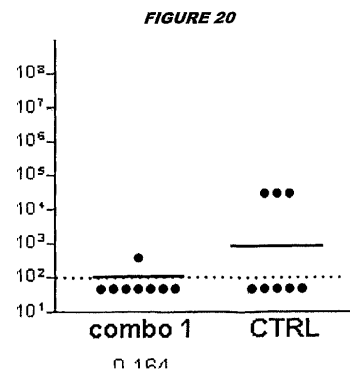
【 図 2 2 】



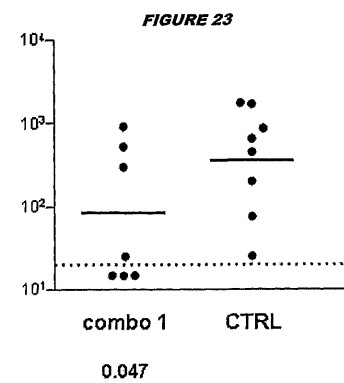
【 図 1 9 】



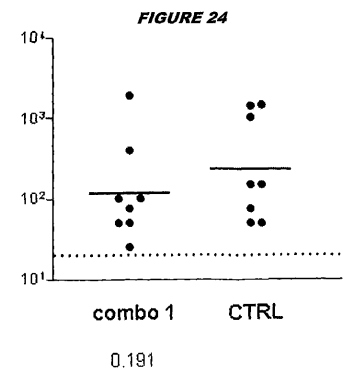
【 図 2 0 】



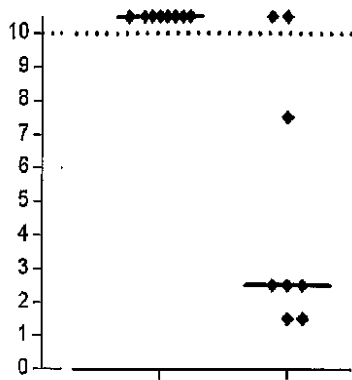
【 図 2 3 】



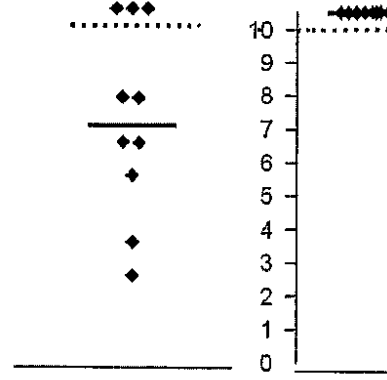
【 図 2 4 】



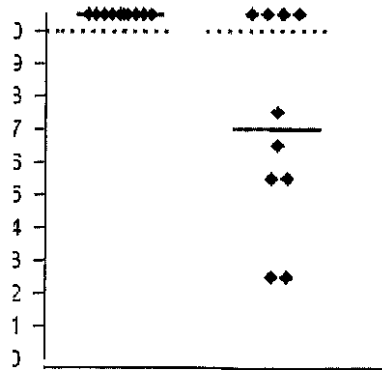
【 図 2 5 A 】

**FIGURE 25A**

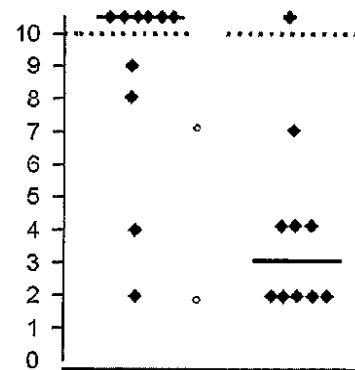
【 図 2 5 B 】

**FIGURE 25B**

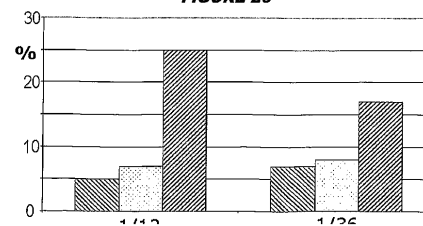
【 図 2 5 C 】

**FIGURE 25C**

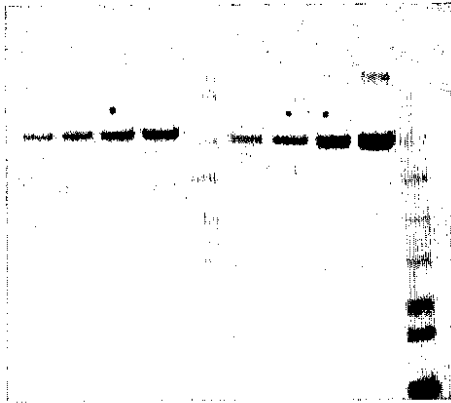
【 図 2 5 D 】

**FIGURE 25D**

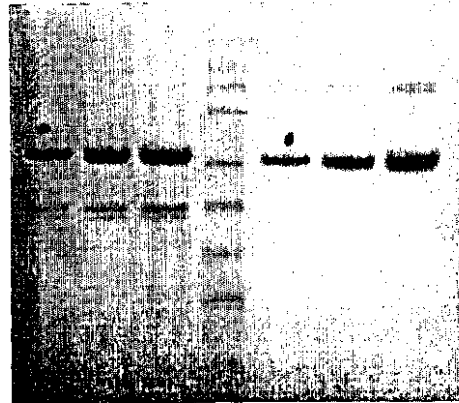
【 図 2 6 】

**FIGURE 26**

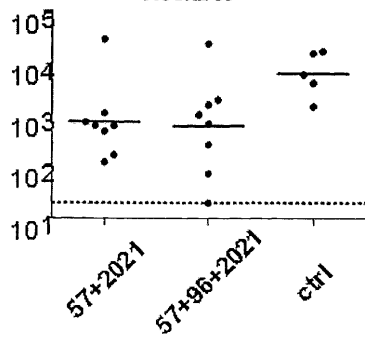
【 図 3 2 A 】

**FIGURE 32A**

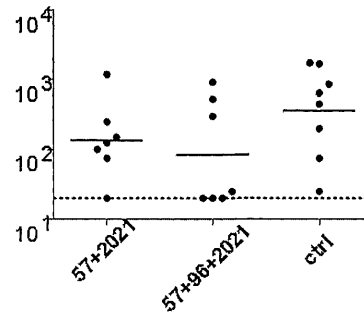
【 図 3 2 B 】

**FIGURE 32B**

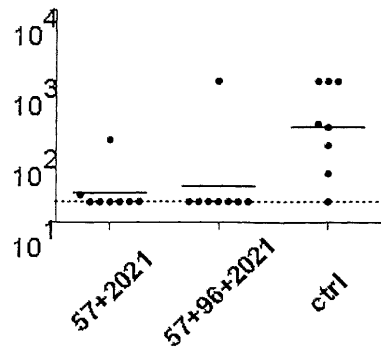
【 図 3 3 】

**FIGURE 33**

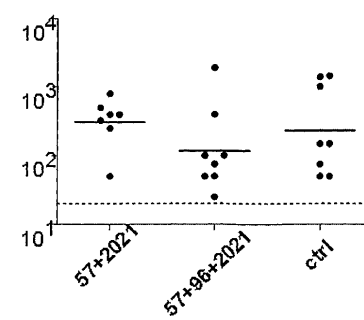
【 図 3 5 】

**FIGURE 35**

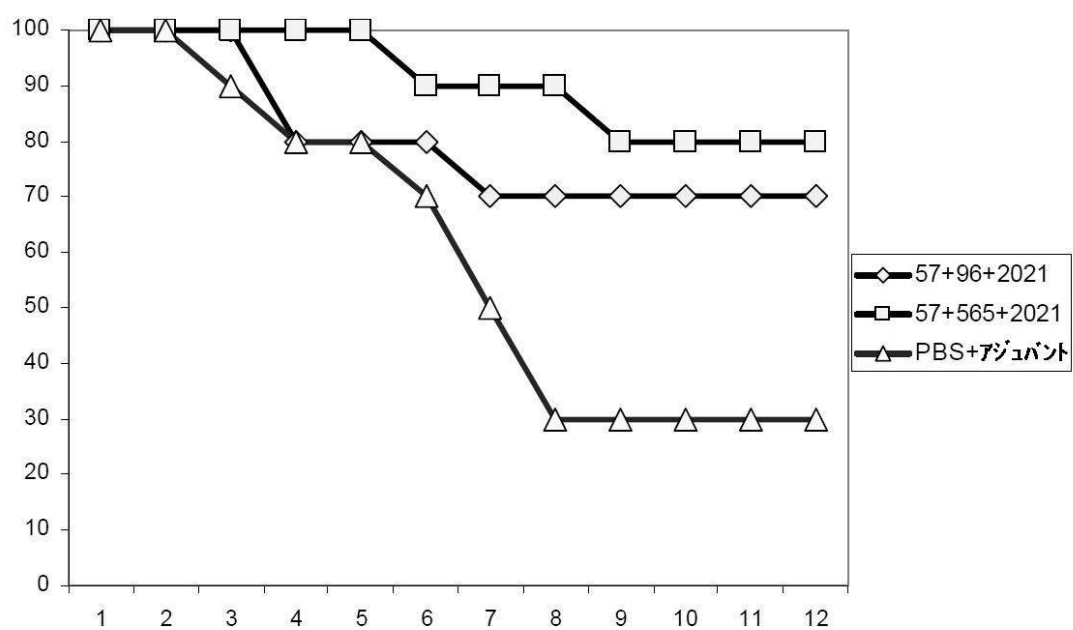
【 図 3 4 】

**FIGURE 34**

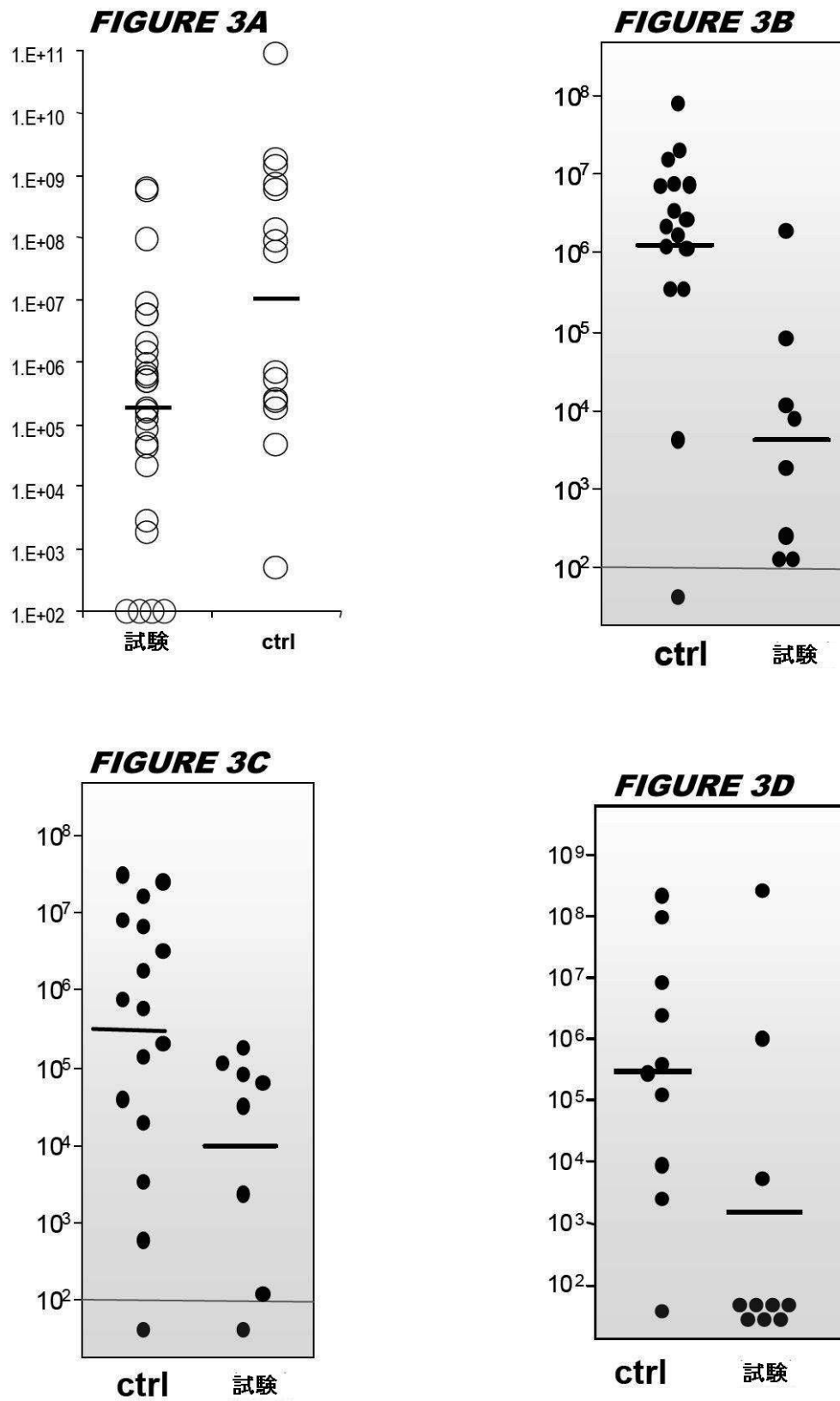
【 図 3 6 】

**FIGURE 36**

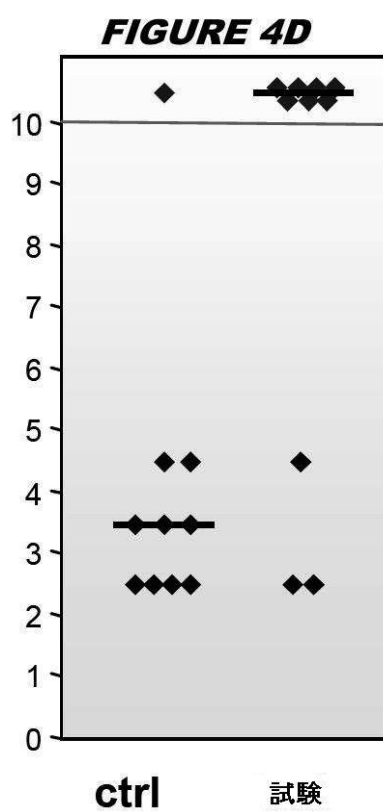
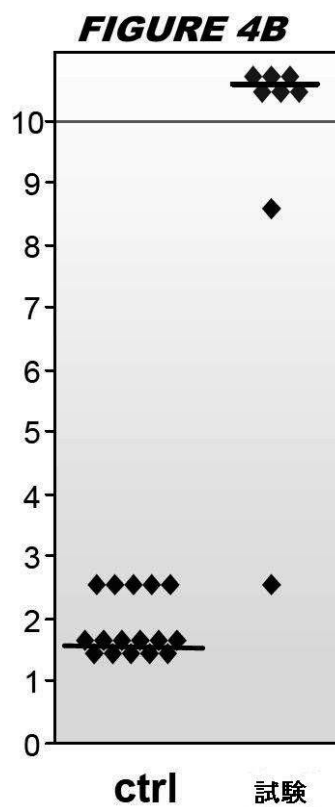
【 図 2 】

**FIGURE 2**

【 図 3 】

**FIGURE 3**



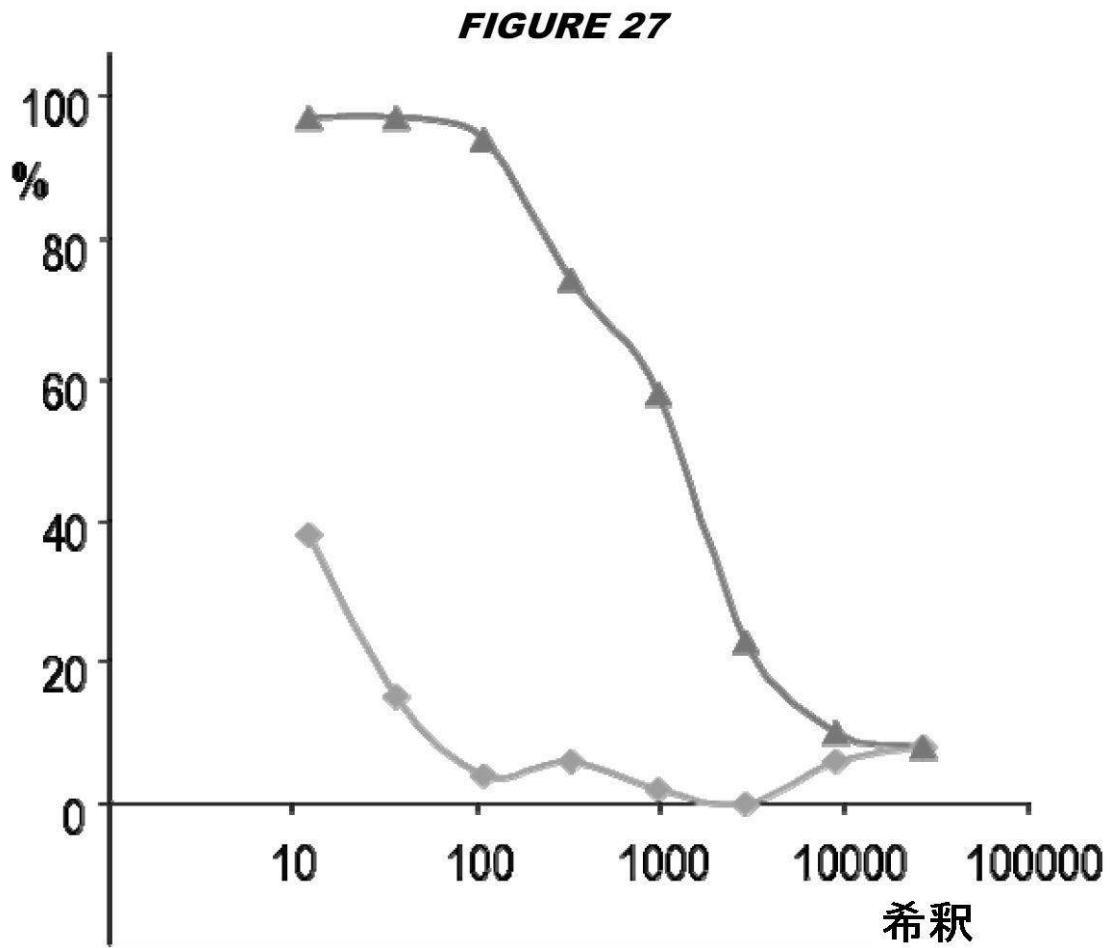
**FIGURE 4**

**FIGURE 6**

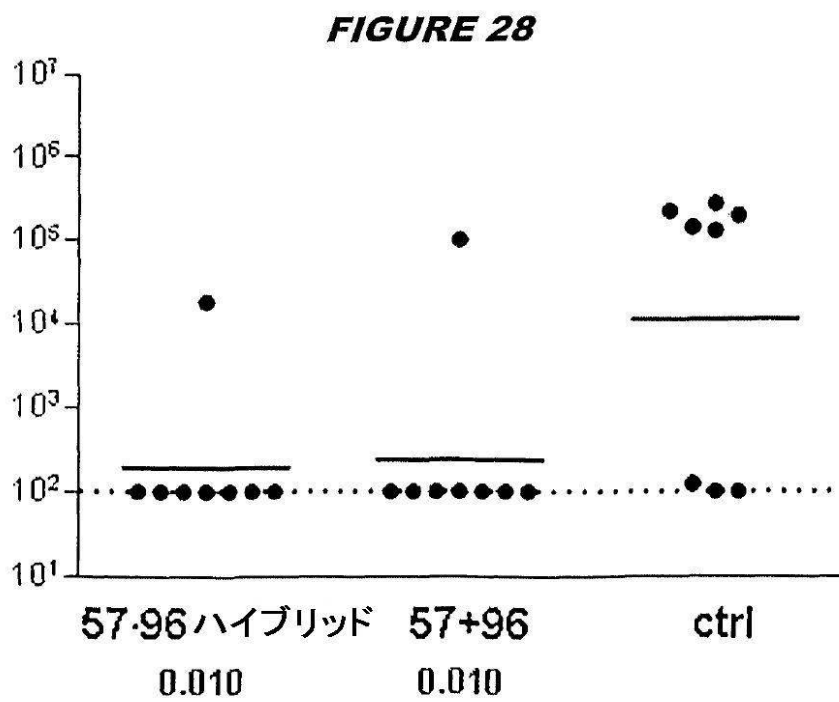
**0.010**

0.097

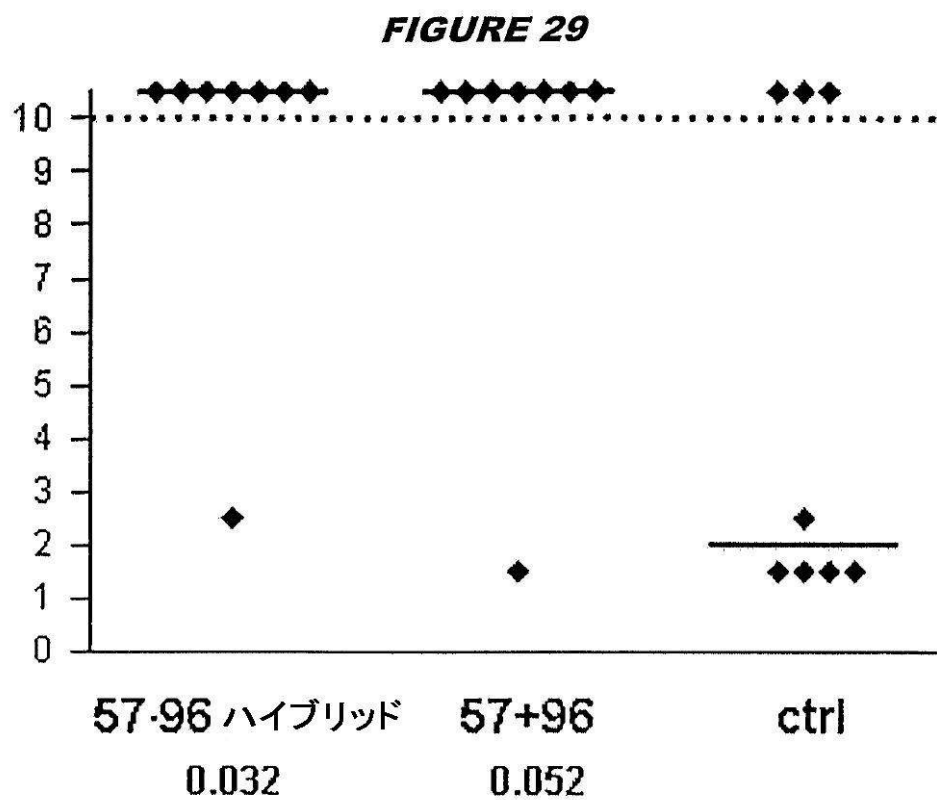
【 図 2 7 】



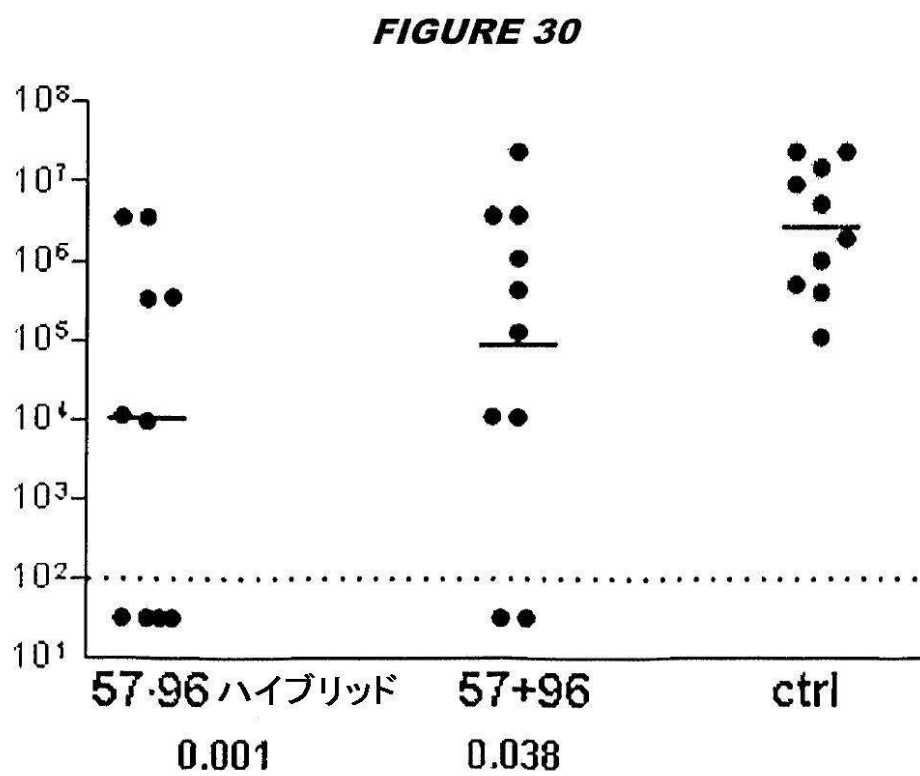
【 図 2 8 】



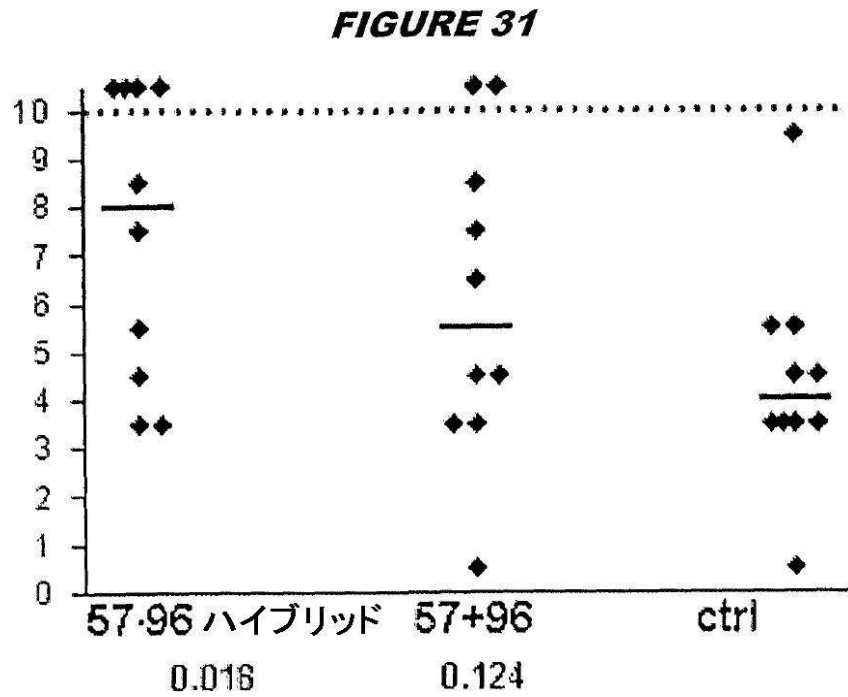
【 図 29 】



【 図 3 0 】



【図 3 1】



【配列表】

2010535025000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2008/002866

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/09 C07K14/315 C07K19/00 C12N1/21		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBL, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GREGOR ZYSK ET AL.: "Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 68, no. 6, June 2000 (2000-06), pages 3740-3743, XP001098495 cited in the application page 3740, left-hand column, paragraph 2 - page 3742, left-hand column, paragraph 1 page 3742, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1	1-8,10, 12,14, 18-31
X	WO 00/06738 A (MICROBIAL TECHNIQS LIMITED) 10 February 2000 (2000-02-10)  page 9, line 12 - page 10, line 1 page 22, line 25 - page 24, line 12; example 2; sequence 58  -/-	1-8,10, 12,14, 18-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  28 May 2009		Date of mailing of the international search report  15/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Montero Lopez, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002866

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2004/020609 A (TUFTS UNIVERSITY) 11 March 2004 (2004-03-11)</p> <p>page 5, paragraph 16 - page 6, paragraph 18 page 6, paragraph 21 page 17, paragraph 57 - page 18, paragraph 60 page 24, paragraph 85 page 41, paragraph 138 - paragraph 140; claims; tables 1,6; sequence 242</p>	1-8,10, 12,14, 27-31
X	<p>WO 2004/092209 A (INTERCELL AG) 28 October 2004 (2004-10-28)</p> <p>page 5, paragraph 4 - page 6, paragraph 10 page 38, paragraph 2 - paragraph 4 page 66; table 1; compound SP0648; sequence 178</p>	1-8,10, 12,14, 18-31
X	<p>DOROTHEA ZÄHNER ET AL.: "The Streptococcus pneumoniae Beta-Galactosidase is a surface protein" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 182, no. 20, October 2000 (2000-10), pages 5919-5921, XP002529681 the whole document</p>	1-8,10, 12,14, 18-31
X	<p>SAMANTHA J. KING ET AL.: "Deglycosylation of human glycoconjugates by the sequential activities of exoglycosidases expressed by Streptococcus pneumoniae" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 59, no. 3, 2006, pages 961-974, XP002519555 cited in the application abstract page 962, right-hand column, paragraph 2 page 971, right-hand column, paragraphs 1,2; table 1</p>	27
A	<p>WO 2006/084467 A (ACE BIOSCIENCES A/S) 17 August 2006 (2006-08-17)</p> <p>page 5, line 25 - page 6, line 5 page 7, line 5 - line 17 example 1; sequence 210</p>	1-8,10, 12,14, 18-31
A	<p>JOANN HOSKINS ET AL.: "Genome of the bacterium Streptococcus pneumoniae strain R6" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 183, no. 19, October 2001 (2001-10), pages 5709-5717, XP002231307 cited in the application the whole document</p>	1-8,10, 12,14, 18-31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2008/002866**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 allsearchable 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.:  
partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31
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.:

**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/IB2008/002866

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0057 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0057 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0057 has been knocked out; use of antigen spr0057 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

2. claims: partially 1-7, 11-14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0096 antigen; fusion polypeptide comprising a spr0096 antigen and a further antigen selected from a spr0057, spr0565, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr0096 has been knocked out; use of antigen spr0096 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

3. claims: partially 1-8, 10, 12, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr00565 antigen; fusion polypeptide comprising a spr00565 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr057, spr2021, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr00565 has been knocked out; use of antigen spr00565 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

4. claims: partially 1-7, 9, 10, 13, 14, 18-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr2021 antigen; fusion polypeptide comprising a spr2021 antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr0057, RrGA, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it; pneumococcus where polypeptide spr2021 has been knocked out; use of antigen spr2021 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

5. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

International Application No. PCT/IB2008/002866

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1345 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1345 has been knocked out; use of antigen spr1345 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

6. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1416 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1416 has been knocked out; use of antigen spr1416 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

7. claims: 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1418 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1418 has been knocked out; use of antigen spr1418 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

8. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0867 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0867 has been knocked out; use of antigen spr0867 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

9. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1431 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1431 has been knocked out; use of antigen spr1431 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

10. claims: partially 1, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1739 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1739 has been knocked out; use of antigen spr1739 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumococcal infection.

---

11. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

International Application No. PCT/IB2008/002866

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1098 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1098 has been knocked out; use of antigen spr1098 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumocacal infection.

---

12. claims: partially 1, 6-8, 10, 12, 14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr0286 antigen; pneumococcus where polypeptide spr0286 has been knocked out; use of antigen spr0286 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumocacal infection.

---

13. claims: partially 1, 6, 7, 11-14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1433 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1433 has been knocked out; use of antigen spr1433 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumocacal infection.

---

14. claims: partially 1, 6, 11-14, 27-31

Immunogenic composition comprising a combination of S. pneumoniae antigens comprising at least a spr1707 antigen; pneumococcus where polypeptide spr1707 has been knocked out; use of antigen spr1707 for raising an immune response in a mammal to protect against pneumocacal infection.

---

15. claim: 15

Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal exoglycosidases

---

16. claim: 16

Immunogenic composition comprising at least one pneumococcal exoglycosidase and at least one pneumococcal peptidoglycan hydrolase

---

17. claim: 17

Immunogenic composition comprising at least two different pneumococcal peptidoglycan hydrolases

---

18. claims: partially 18-20, 22-26

International Application No. PCT/IB2008/002866

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

fusion polypeptide comprising a RrgA antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, spr0057, and RrgB antigen and nucleic acid encoding it;

---

19. claims: partially 18-20, 22-26

fusion polypeptide comprising a RrgB antigen and a further antigen selected from a spr0096, spr0565, spr2021, RrgA, and spr0057 antigen and nucleic acid encoding it;

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/002866

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006738	A	10-02-2000	CN 1318103 A EP 1144640 A2 JP 2002521058 T JP 2008022856 A	17-10-2001 17-10-2001 16-07-2002 07-02-2008
WO 2004020609	A	11-03-2004	AU 2003268353 A1	19-03-2004
WO 2004092209	A	28-10-2004	AU 2004230244 A1 CA 2522238 A1 CN 1774447 A JP 2007525157 T US 2006263846 A1	28-10-2004 28-10-2004 17-05-2006 06-09-2007 23-11-2006
WO 2006084467	A	17-08-2006	AU 2006212602 A1 CA 2597489 A1 WO 2006084466 A2 EP 1855717 A1 JP 2008530037 T KR 20070122458 A	17-08-2006 17-08-2006 17-08-2006 21-11-2007 07-08-2008 31-12-2007

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 P 31/04 (2006.01)** A 6 1 P 31/04

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

(72)発明者 ムズィ, アレッサンドロ  
 イタリア国 イ - 5 3 1 0 0 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバルティス ヴ  
 ァクシンズ

(72)発明者 マシグナニ, ヴェガ  
 イタリア国 イ - 5 3 1 0 0 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバルティス ヴ  
 ァクシンズ

(72)発明者 バニョリ, ファビオ  
 イタリア国 イ - 5 3 1 0 0 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバルティス ヴ  
 ァクシンズ

(72)発明者 ルッジェーロ, パオロ  
 イタリア国 イ - 5 3 1 0 0 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバルティス ヴ  
 ァクシンズ

(72)発明者 バロッチ, ミッチェル  
 イタリア国 イ - 5 3 1 0 0 シエナ, ヴィア フィオレンティーナ 1, ノバルティス ヴ  
 ァクシンズ

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA31 CA01 CA09 CA11 CA20 DA03 EA04 GA11 HA01  
 HA11  
 4B065 AA49X AA49Y CA24 CA27 CA44 CA45  
 4C085 AA03 AA04 BA14 BB11 BB24 CC07 CC32 DD62 EE03 GG01  
 4H045 AA10 AA30 BA10 CA11 DA86 EA20 FA71