

(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2012-532600

(P2012-532600A)

(43) 公表日 平成24年12月20日(2012.12.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 2 4
C O 7 K 14/245 (2006.01)	C O 7 K 14/245 Z N A	4 B O 6 5
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 H O 4 5
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-519079 (P2012-519079)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成22年7月7日 (2010.7.7)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成24年2月17日 (2012.2.17)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/001962		3 5
(87) 国際公開番号	W02011/004263	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成23年1月13日 (2011.1.13)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/223, 664	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成21年7月7日 (2009.7.7)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/291, 140		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成21年12月30日 (2009.12.30)	(72) 発明者	セリーノ, ローラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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 アンド ダイ アグノスティクス エスアールエル. 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保存された大腸菌免疫原

(57) 【要約】

大腸菌のいくつかの病原性菌株由来の1型線毛タンパク質のA鎖前駆体 (upec-1875)、yapHホモログ (upec-2820)、溶血素A (recp-3768)、およびSel 1反復含有タンパク質 (upec-5211) は、すべての大腸菌にわたって保存されているタンパク質内の領域を有すると同定された。保存された領域に対応する断片、特に免疫原性断片、例えば、線状Bエпитープが提供される。加えて、細菌Ig様ドメイン (群1) タンパク質 (orf405)、yapHホモログ (upec2820) の改変体、および溶血素A (recp3768) の2つの異なる断片が、本明細書で提供され、これらは、天然タンパク質と比較して溶解性が上昇しており、対応する天然タンパク質と実質的に類似の免疫応答を被験体になお惹起する。

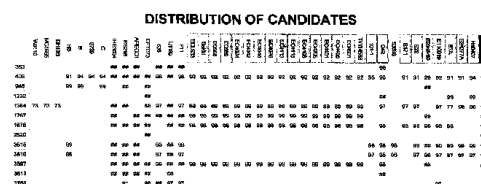


FIGURE 14

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

o r f 3 5 3、細菌 I g 様ドメイン（群 1）タンパク質（o r f 4 0 5）、インフルエンザ抗原 4 3（o r f 1 3 6 4）、N o d T ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター（o r f 1 7 6 7）、g s p K（o r f 3 5 1 5）、g s p J（o r f 3 5 1 6）、t o n B 依存性シデロホア受容体（o r f 3 5 9 7）、線毛タンパク質（o r f 3 6 1 3）、u p e c - 9 4 8、u p e c - 1 2 3 2、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体（u p e c - 1 8 7 5）、y a p H ホモログ（u p e c - 2 8 2 0）、および溶血素 A（r e c p - 3 7 6 8）からなる群より選択される大腸菌タンパク質を含む単離または組換えポリペプチド。

10

【請求項 2】

配列番号 1 ~ 1 0 5 に対して少なくとも 8 0 % の同一性、少なくとも 8 5 % の同一性、少なくとも 9 0 % の同一性、少なくとも 9 5 % の同一性、少なくとも 9 6 % の同一性、少なくとも 9 7 % の同一性、少なくとも 9 8 % の同一性、少なくとも 9 9 % の同一性、または 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むものである、請求項 1 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、ここで、該ポリペプチドは、ベアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 1 ~ 1 0 5 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有する、アミノ酸を含み、ここで、x は 3 0 であり、y は 0 . 7 5 である、単離または組換えポリペプチド。

20

【請求項 4】

配列番号 1 ~ 1 0 5 のいずれかの少なくとも 1 0 の連続したアミノ酸を含む単離または組換えポリペプチドであって、該少なくとも 1 0 の連続したアミノ酸が免疫原性である、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、o r f 3 5 3 であり、配列番号 1 ~ 2 の 1 6 0 未満、1 5 0 未満、1 4 0 未満、または 1 3 0 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

30

【請求項 6】

前記少なくとも 1 0 の連続したアミノ酸が、配列番号 2 1 1 ~ 2 1 8 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 7】

配列番号 1 ~ 2 の少なくともアミノ酸 2 1 ~ 1 6 2 を含むものである、請求項 5 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、細菌 I g 様ドメイン（群 1）タンパク質（o r f 4 0 5）であり、配列番号 3 ~ 1 8 の 1 4 1 0 未満、1 4 0 0 未満、1 3 9 0 未満、または 1 3 8 0 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

40

【請求項 9】

前記少なくとも 1 0 の連続したアミノ酸が、配列番号 2 1 9 ~ 3 0 7 および 6 8 3 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 8 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 1 0】

配列番号 3 ~ 1 8 の少なくともアミノ酸 5 9 5 ~ 1 0 0 8 を含むものである、請求項 8 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 1 1】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、インフル

50

エンザ抗原 43 (o r f 1364) であり、配列番号 19 ~ 40 の 1040 未満、1030 未満、1020 未満、または 1010 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 12】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 308 ~ 350 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 13】

配列番号 19 ~ 40 の少なくともアミノ酸 53 ~ 620 を含むものである、請求項 11 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 14】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、NodT ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (o r f 1767) であり、配列番号 41 ~ 47 の 450 未満、440 未満、430 未満、または 420 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

10

【請求項 15】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 351 ~ 368 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 14 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 16】

配列番号 41 ~ 47 の少なくともアミノ酸 15 ~ 457 を含むものである、請求項 14 に記載の単離または組換えポリペプチド。

20

【請求項 17】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、gspK (o r f 3515) であり、配列番号 48 ~ 60 の 320 未満、310 未満、300 未満、または 290 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 18】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 369 ~ 384 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 19】

配列番号 48 ~ 60 の少なくともアミノ酸 32 ~ 325 を含むものである、請求項 17 に記載の単離または組換えポリペプチド。

30

【請求項 20】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、gspJ (o r f 3516) であり、配列番号 61 ~ 71 の 180 未満、170 未満、160 未満、または 150 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 21】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 385 ~ 398 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 20 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 22】

配列番号 61 ~ 71 の少なくともアミノ酸 16 ~ 189 を含むものである、請求項 20 に記載の単離または組換えポリペプチド。

40

【請求項 23】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、tonB 依存性シデロホア受容体 (o r f 3597) であり、配列番号 72 ~ 79 の 710 未満、700 未満、690 未満、または 680 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 24】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 399 ~ 425 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 23 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 25】

配列番号 72 ~ 79 の少なくともアミノ酸 29 ~ 713 を含むものである、請求項 23 に

50

記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 26】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、線毛タンパク質 (orf 3613) であり、配列番号 80 ~ 81 の 180 未満、170 未満、160 未満、または 150 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 27】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 426 ~ 432 であるアミノ酸配列を含む、請求項 26 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 28】

配列番号 80 ~ 81 の少なくともアミノ酸 25 ~ 187 を含むものである、請求項 26 に記載の単離または組換えポリペプチド。

10

【請求項 29】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、upec - 948 であり、配列番号 82 ~ 84 の 150 未満、140 未満、130 未満、または 120 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 30】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 493 ~ 499 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 29 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 31】

配列番号 82 ~ 84 の少なくともアミノ酸 24 ~ 151 を含むものである、請求項 29 に記載の単離または組換えポリペプチド。

20

【請求項 32】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、upec - 1232 であり、配列番号 85 ~ 91 の 150 未満、140 未満、130 未満、または 120 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 33】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 500 ~ 506 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 32 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 34】

配列番号 85 ~ 91 の少なくともアミノ酸 26 ~ 151 を含むものである、請求項 32 に記載の単離または組換えポリペプチド。

30

【請求項 35】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (upec - 1875) であり、配列番号 92 ~ 98 の 180 未満、170 未満、160 未満、または 150 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 36】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 507 ~ 515 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 35 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 37】

配列番号 92 ~ 98 の少なくともアミノ酸 24 ~ 187 を含むものである、請求項 35 に記載の単離または組換えポリペプチド。

40

【請求項 38】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、yapH ホモログ (upec - 2820) であり、配列番号 99 ~ 100 の 2640 未満、2620 未満、2600 未満、または 2580 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 39】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 516 ~ 638 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 38 に記載の単離または組換えポリペプチド。

50

【請求項 40】

配列番号 99 ~ 100 の少なくともアミノ酸 984 ~ 1495 を含むものである、請求項 38 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 41】

請求項 38 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、配列番号 99 ~ 100 の少なくともアミノ酸 1496 ~ 1876 を含む、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 42】

請求項 4 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドが、溶血素 A (recp-3768) であり、配列番号 101 ~ 105 の 1020 未満、1010 未満、1000 未満、または 990 未満のアミノ酸を含む、単離または組換えポリペプチド。

10

【請求項 43】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 433 ~ 492 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 42 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 44】

配列番号 101 ~ 105 の少なくともアミノ酸 21 ~ 1024 を含むものである、請求項 42 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 45】

orf353、細菌 Ig 様ドメイン (群 1) タンパク質 (orf405)、インフルエンザ抗原 43 (orf1364)、NodT ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (orf1767)、gspK (orf3515)、gspJ (orf3516)、tonB 依存性シデロホア受容体 (orf3597)、線毛タンパク質 (orf3613)、upec-948、upec-1232、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (upec-1875)、yapH ホモログ (upec-2820)、および溶血素 A (recp-3768) からなる群より選択される完全長タンパク質を含まないものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の単離または組換えポリペプチド。

20

【請求項 46】

配列番号 1 ~ 105 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含まないものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の単離または組換え免疫原性ポリペプチド。

【請求項 47】

アジュバントをさらに含む、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の単離または組換え免疫原性ポリペプチド。

30

【請求項 48】

請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 49】

配列番号 106 ~ 210 からなる群より選択される核酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有するものである、請求項 48 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 50】

請求項 1 ~ 45 いずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む大腸菌細胞。

40

【請求項 51】

orf405 タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドであって、該断片は、該大腸菌 orf405 に対する欠失を有し、該欠失は、完全長タンパク質と比較して該断片の溶解性を増加させ、該断片は、該大腸菌 orf405 と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する、免疫原性ポリペプチド。

【請求項 52】

前記欠失が、推定上のアミノ末端トランスロケータドメインを含む、請求項 51 に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 53】

50

前記 o r f 4 0 5 タンパク質が、配列番号 6 4 2 のアミノ酸配列に対応する、請求項 5 1 に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 5 4】

前記断片が、前記 o r f 4 0 5 タンパク質の 1 2 0 0 未満のアミノ酸、1 1 0 0 未満のアミノ酸、1 0 0 0 未満のアミノ酸、9 5 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 9 0 未満のアミノ酸、または 5 8 0 未満のアミノ酸を含む、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 5 5】

前記 o r f 4 0 5 のアミノ酸配列が、

- (a) 配列番号 3 ~ 1 8 からなる群より選択されるアミノ酸配列、
- (b) 配列番号 3 ~ 1 8 と比較して 1 ~ 1 0 の単一のアミノ酸変更、
- (c) 配列番号 3 ~ 1 8 のいずれか 1 つに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性、および / または
- (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 3 ~ 1 8 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有し、x が 3 0 であり、y が 0 . 7 5 であること、

を含む、請求項 5 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 5 6】

単離されているか、精製されているか、または組換え型である、請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 5 7】

アジュバントをさらに含む、請求項 5 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 5 8】

請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 5 9】

請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む宿主細胞。

【請求項 6 0】

インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドであって、該断片は、該大腸菌インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) に対する欠失を有し、該欠失は、完全長タンパク質と比較して該断片の溶解性を増加させ、該断片は、該大腸菌インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する、免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 1】

前記欠失が、カルボキシル末端 バレルドメインを含む、請求項 6 0 に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 2】

前記インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) タンパク質が、配列番号 6 5 2 のアミノ酸配列に対応する、請求項 6 0 に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 3】

前記断片が、前記インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) タンパク質の 9 5 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 5 0 未満のアミノ酸、5 0 0 未満のアミノ酸、4 5 0 未満のアミノ酸、4 4 0 未満のアミノ酸、または 4 3 0 未満のアミノ酸を含む、請求項 6 0 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記

10

20

30

40

50

載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 4】

前記インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) のアミノ酸配列が、

- (a) 配列番号 1 9 ~ 4 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列、
 - (b) 配列番号 1 9 ~ 4 0 と比較して 1 ~ 1 0 の単一のアミノ酸変更、
 - (c) 配列番号 1 9 ~ 4 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性、および/または
 - (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 1 9 ~ 4 0 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有し、x が 3 0 であり、y が 0 . 7 5 であること、
- を含む、請求項 6 0 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

10

【請求項 6 5】

単離されているか、精製されているか、または組換え型である、請求項 6 0 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 6】

アジュバントをさらに含む、請求項 6 0 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 6 7】

請求項 6 0 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

20

【請求項 6 8】

請求項 4 6 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む宿主細胞。

【請求項 6 9】

y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドであって、該断片は、該大腸菌 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) に対する欠失を有し、該欠失は、完全長タンパク質と比較して該断片の溶解性を増加させ、該断片は、該大腸菌 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する、免疫原性ポリペプチド。

30

【請求項 7 0】

前記 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) タンパク質が、配列番号 6 4 4、配列番号 6 4 6、配列番号 6 4 8、または配列番号 6 5 0 のアミノ酸配列に対応する、請求項 6 9 に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 7 1】

前記断片が、前記 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) タンパク質の 2 5 0 0 未満のアミノ酸、2 0 0 0 未満のアミノ酸、1 7 5 0 未満のアミノ酸、1 5 0 0 未満のアミノ酸、1 4 0 0 未満のアミノ酸、1 3 0 0 未満のアミノ酸、1 2 0 0 未満のアミノ酸、1 1 0 0 未満のアミノ酸、1 0 0 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 5 0 未満のアミノ酸、5 0 0 未満のアミノ酸、4 5 0 未満のアミノ酸、4 0 0 未満のアミノ酸、または 3 9 0 未満のアミノ酸を含む、請求項 6 9 または請求項 7 0 に記載の免疫原性ポリペプチド。

40

【請求項 7 2】

前記 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) のアミノ酸配列が、

- (a) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列、
- (b) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 と比較して 1 ~ 1 0 の単一のアミノ酸変更、
- (c) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性、および/または
- (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 9 9 ~ 1 0 0 のいずれか

50

と整列させられたときに、N末端からC末端までのx個のアミノ酸の各移動ウインドウが少なくとも $x \cdot y$ 個の同一の整列したアミノ酸を有し、xが30であり、yが0.75であること、

を含む、請求項69～71のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項73】

単離されているか、精製されているか、または組換え型である、請求項69～72のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項74】

アジュバントをさらに含む、請求項69～73のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチド。

10

【請求項75】

請求項69～72のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項76】

請求項69～72のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む宿主細胞。

【請求項77】

溶血素A (r e c p 3 7 6 8) タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドであって、該断片は、該大腸菌溶血素A (r e c p 3 7 6 8) に対する欠失を有し、該欠失は、完全長タンパク質と比較して該断片の溶解性を増加させ、該断片は、該大腸菌溶血素A (r e c p 3 7 6 8) と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する、免疫原性ポリペプチド。

20

【請求項78】

前記欠失が、膜挿入および孔形成に必要なアミノ末端疎水性ドメイン (疎水性 ヘリックス領域)、カルボキシル末端シグナル配列、および翻訳後のアシル化の後の孔形成活性に必要なドメインを含む、請求項77に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項79】

前記溶血素A (r e c p 3 7 6 8) タンパク質が、配列番号640のアミノ酸配列に対応する、請求項77に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項80】

前記断片が、前記溶血素A (r e c p 3 7 6 8) タンパク質の1000未満のアミノ酸、950未満のアミノ酸、900未満のアミノ酸、850未満のアミノ酸、800未満のアミノ酸、750未満のアミノ酸、700未満のアミノ酸、650未満のアミノ酸、600未満のアミノ酸、550未満のアミノ酸、500未満のアミノ酸、450未満のアミノ酸、400未満のアミノ酸、390未満のアミノ酸、380未満のアミノ酸、350未満のアミノ酸、300未満のアミノ酸、250未満のアミノ酸、240未満のアミノ酸、230未満のアミノ酸、または220未満のアミノ酸を含む、請求項77～79のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチド。

30

【請求項81】

前記溶血素A (r e c p 3 7 6 8) のアミノ酸配列が、

40

(a) 配列番号101～105からなる群より選択されるアミノ酸配列、

(b) 配列番号101～105と比較して1～10の単一のアミノ酸変更、

(c) 配列番号101～105のいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性、および/または

(d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号101～105のいずれかと整列させられたときに、N末端からC末端までのx個のアミノ酸の各移動ウインドウが少なくとも $x \cdot y$ 個の同一の整列したアミノ酸を有し、xが30であり、yが0.75であること、

を含む、請求項77～80のいずれか1項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項82】

単離されているか、精製されているか、または組換え型である、請求項77～81のい

50

れか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 83】

アジュバントをさらに含む、請求項 77～82 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチド。

【請求項 84】

請求項 77～81 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 85】

請求項 77～81 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む宿主細胞。

10

【請求項 86】

エシェリキア属 *Se1* 1 反復含有タンパク質 (u p e c - 5 2 1 1) を含む単離または組換えポリペプチド。

【請求項 87】

配列番号 653～655 に対して少なくとも 80% の同一性、少なくとも 85% の同一性、少なくとも 90% の同一性、少なくとも 95% の同一性、少なくとも 96% の同一性、少なくとも 97% の同一性、少なくとも 98% の同一性、少なくとも 99% の同一性、または 100% の同一性を有するアミノ酸配列を含むものである、請求項 86 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 88】

請求項 86 に記載の単離または組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 653～655 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウィンドウが少なくとも x・y 個の同一の整列したアミノ酸を有する、アミノ酸を含み、ここで、x は 30 であり、y は 0.75 である、単離または組換えポリペプチド。

20

【請求項 89】

配列番号 653～655 のいずれかの少なくとも 10 の連続したアミノ酸を含む単離または組換えポリペプチドであって、該少なくとも 10 の連続したアミノ酸が免疫原性である、単離または組換えポリペプチド。

【請求項 90】

配列番号 653～655 の 480 未満、470 未満、460 未満、450 未満、425 未満、400 未満、350 未満、200 未満、または 250 未満のアミノ酸を含むものである、請求項 89 に記載の単離または組換えポリペプチド。

30

【請求項 91】

前記少なくとも 10 の連続したアミノ酸が、配列番号 656～675 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 90 に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 92】

完全長の前記エシェリキア属 *Se1* 1 反復含有タンパク質 (u p e c - 5 2 1 1) を含まないものである、請求項 86～89 のいずれか 1 項に記載の単離または組換えポリペプチド。

40

【請求項 93】

配列番号 653～655 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含まないものである、請求項 86～89 のいずれか 1 項に記載の単離または組換えポリペプチド。

【請求項 94】

アジュバントをさらに含む請求項 86～93 のいずれか 1 項に記載の単離または組換え免疫原性ポリペプチド。

【請求項 95】

請求項 86～93 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 96】

50

配列番号 653 ~ 655 の 1 つをコードする核酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有するものである、請求項 95 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 97】

請求項 86 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の免疫原性ポリペプチドをコードするプラスミドを含む大腸菌細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(技術分野)

本発明は、病原性大腸菌株に対する免疫化に関する。

10

【背景技術】

【0002】

(背景分野)

大腸菌株は、伝統的に、片利共生または病原性のいずれかとして分類され、病原性菌株は、腸内菌株または腸外菌株にさらに分類される。病原性大腸菌は、非特許文献 1 (参考文献 1) でより詳細に検討され、多数の異なる病原型 (すなわち共通の一群の毒性因子を用いて共通の疾患を引き起こす大腸菌株の群) に分けられる。菌株の病原型の分類 (pathotyping) は、遺伝子型または表現型にて行うことができる通常の技術である。ある最近の遺伝子型に基づいた病原型の分類法 (非特許文献 2 [2]) は DNA マイクロアレイを使用する。

20

【0003】

腸内菌株の中で、少なくとも 6 つの十分に説明されている病原型: 腸管病原性 (EPEC)、腸管出血性 (EHEC)、腸管凝集性 (EAECE)、腸管侵入性 (EIEC)、腸管毒素原性 (ETEC)、および拡散付着性 (DAEC) は公知である。

【0004】

大腸菌の腸外病原性菌株 (または「ExPEC」菌株 (非特許文献 3、4 [3、4])) には、尿路病原性 (UPEC) 菌株、新生児髄膜炎 (NMEC) 菌株、および敗血症関連菌株 (SEPEC) が含まれる。ExPEC は、尿路感染の最も一般的な原因であり、ヒトの新生児髄膜炎および新生児敗血症の主な原因の 1 つであり、重篤な合併症および死をもたらす可能性がある。他の種類の腸外感染には、骨髄炎、肺、腹内、軟組織、および血管内デバイスに関連した感染が含まれる。ヒト以外の別の ExPEC 病原型は、鳥病原性 (APECE) であり、家禽に腸外感染を引き起こす。

30

【0005】

ほとんどの以前からある ExPEC ワクチンは、細胞溶解物または細胞構造物をベースとしている。SOLCOUROVACTM には、6 つの ExPEC 菌株を含む 10 の異なる加熱死細菌が含まれる。URO-VAXOMTM は、18 の選択された大腸菌株の凍結乾燥細菌溶解物を含む、経口用の錠剤型ワクチンである。Baxter Vaccine s によって、6 ~ 10 の異なる菌株に由来する線毛をベースとした UTI ワクチンが開発された。MedImmune によって、FimH 付着複合体をベースとする MEDI516 と呼ばれる製品が開発された。対照的に、特許文献 1 および 2 (参考文献 5 および 6) には、NMEC 菌株および UPEC 菌株の両方に対する規定ワクチンの基礎として使用することができる ExPEC 菌株由来の特異的免疫原が開示されている。

40

【0006】

しかしながら、なお、幅広いスペクトルの腸内大腸菌株および腸外大腸菌株から防御するワクチンを提供することへの必要性がある。大腸菌は、新たな生態的地位に適合して幅広いスペクトルの疾患を引き起こす改善された能力を有する変わりやすい微生物である。微生物は、様々な組織および宿主に適合できるように、適合係数、毒性因子、および集落形成因子を変更することができる。したがって、潜在的抗原が、高い選択圧を受け、結果として、異なる菌株間での配列変動性を有し得る。

【0007】

50

ncbi.nlm.nih.govで利用可能なゲノムのデータベースには、ゲノムとして21の病原性および非病原性大腸菌ゲノムが列記され、タンパク質は、少なくとも4,126、多くとも5,339であった。しかしながら、このような列記は、病原性大腸菌の重要な部分にわたってどれが保存されているか、そのように保存されているタンパク質における保存された領域が何であるか、または、病原性大腸菌から防御する十分な免疫応答を引き起こすために、数千もの有望なタンパク質のうちのどのタンパク質をワクチンに使用できるか（最適な候補を同定するためには、多数のタンパク質のスクリーニングが必要である）を同定していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0008】

【特許文献1】国際公開第2006/089264号

【特許文献2】国際公開第2006/091517号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Kaper et al. Nat Rev Microbiol. (2004) 2(2):123-40

【非特許文献2】Anjum et al. Appl Environ Microbiol (2007) 73:5692-7

【非特許文献3】Russo & Johnson J Infect Dis (2000) 181:1753-1754

20

【非特許文献4】Smith et al. Foodborne Pathogens And Disease (2007) 4:134-63

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、病原性大腸菌株、より具体的には、腸内病原型（例えば、E A E C、E I E C、E P E C、およびE T E C菌株）、ならびにE x P E C病原型に対する免疫化に使用されるさらなるよりよい抗原を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

30

【0011】

（発明の開示）

参考文献5に開示されている多数の抗原の内の1つは、「orf353」（参考文献5の中の配列番号705および706）と注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE3034由来「orf236」、大腸菌株CFT073由来「c0368」、および大腸菌株536由来ecp_0248としても知られている。参考文献5に開示されている別のこのような抗原は、細菌Ig様ドメイン（群1）タンパク質として（または「orf405」として、配列番号809および810）注釈が付けられており、大腸菌NMEC菌株IHE3034由来「orf284」、大腸菌株CFT073由来「c0415」、および大腸菌株536由来ecp_0367としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、インフルエンザ抗原43タンパク質として（または「orf1364」として、配列番号2727および2728）注釈が付けられており、大腸菌NMEC菌株IHE3034由来「orf1109」、大腸菌株CFT073由来「c1273」、および大腸菌株536由来ecp_3009としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、NodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出（efflux）トランスポータータンパク質として（または「orf1767」として、配列番号3533および3534）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE3034由来「orf1488」、大腸菌株CFT073由来「c1765」、および大腸菌株536由来ecp_1346としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、gspK一般分泌経路タン

40

50

パク質として（または「or f 3 5 1 5」として、配列番号7 0 2 9および7 0 3 0）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE 3 0 3 4由来「or f 3 3 3 2」、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 3 7 0 2」、および大腸菌株5 3 6由来ec p__3 0 3 9としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、g s p J一般分泌経路タンパク質として（または「or f 3 5 1 6」として、配列番号7 0 2 9および7 0 3 0）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE 3 0 3 4由来「or f 3 3 3 3」および大腸菌株5 3 6由来ec p__3 0 4 0としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、tonB依存性シデロホア受容体（tonB-dependent siderophore receptor）として（または「or f 3 5 9 7」として、配列番号7 1 9 3および7 1 9 4）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE 3 0 3 4由来「or f 3 4 1 5」、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 3 7 7 5」、および大腸菌株5 3 6由来ec p__3 1 2 1としても知られている。参考文献5に開示されているなお別のこのような抗原は、線毛タンパク質として（または「or f 3 6 1 3」として、配列番号7 2 2 5および7 2 2 6）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE 3 0 3 4由来「or f 3 4 3 1」および大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 3 7 9 1」としても知られている。国際公開第2 0 0 8 / 0 2 0 3 3 0号に開示されているなお別のこのような抗原は、溶血素Aタンパク質として（または「rec p 3 7 6 8」として、配列番号3）注釈が付けられており、これは、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 3 5 7 0」および大腸菌株5 3 6由来ec p__3 8 2 7としても知られている。大腸菌UPEC由来「upec 9 4 8」タンパク質は、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 0 9 7 5」としても知られている。大腸菌UPEC由来「upec 1 2 3 2」タンパク質は、参考文献6（配列番号1 3 8）に開示され、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 1 2 7 5」としても知られている。参考文献6に開示されているなお別のこのような抗原は、1型線毛タンパク質、A鎖前駆体として（または「upec 1 8 7 5」として、配列番号2 2 1）注釈が付けられており、これは、大腸菌NMEC菌株IHE 3 0 3 4由来「or f 1 6 4 2」および大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 1 9 3 6」としても知られている。参考文献6に開示されているなお別のこのような抗原は、YapHホモログタンパク質として（または「upec 2 8 2 0」として、配列番号3 0 7）注釈が付けられており、これは、大腸菌株CFT 0 7 3由来「c 2 8 9 5」としても知られている。参考文献5、参考文献6、国際公開第2 0 0 8 / 0 2 0 3 3 0号、および他の参考文献は、NMEC菌株IHE 3 0 3 4またはUPEC菌株の配列を開示し、本発明の特定の態様は、APEC、UPEC、EAEC、EIEC、EPEC、およびETEC菌株を含む、さらなる病原型で同定されたExPEC「or f 3 5 3」、細菌Ig様ドメイン（群1）タンパク質、インフルエンザ抗原43タンパク質、NodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポータータンパク質、g s p K一般分泌経路タンパク質、g s p J一般分泌経路タンパク質、tonB依存性シデロホア受容体、線毛タンパク質、「upec 9 4 8」タンパク質、「upec 1 2 3 2」、1型線毛タンパク質、A鎖前駆体、およびYapHホモログタンパク質の改変体に基づいている。参考文献5の開示とは異なり、これらの改変体は、腸内病原型の処置に特に有用であり得る。したがって、本発明は、このような改変体と共に、大腸菌感染に対する患者の免疫化におけるこれらの使用を提供する。加えて、本開示は、すべての大腸菌病原型のタンパク質：細菌Ig様ドメイン（群1）タンパク質（or f 4 0 5）、インフルエンザ抗原43（or f 1 3 6 4）、NodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター（or f 1 7 6 7）、g s p K（or f 3 5 1 5）、g s p J（or f 3 5 1 6）、tonB依存性シデロホア受容体（or f 3 5 9 7）、線毛タンパク質（or f 3 6 1 3）、upec - 9 4 8、upec - 1 2 3 2、1型線毛タンパク質のA鎖前駆体（upec - 1 8 7 5）、yapHホモログ（upec - 2 8 2 0）、溶血素A（rec p - 3 7 6 8）、およびSel 1反復含有タンパク質（upec - 5 2 1 1）のそれぞれの断片を包含し、これらの断片は、複数の菌株にわたって保存されているため、いくつかの菌株に対する防御を提供する免疫応答を被験体にもたらすことができる。

10

20

30

40

50

【0012】

(本発明に使用されるポリペプチド)

本発明は、それぞれが本明細書により詳細に記載される orf 353、細菌 Ig 様ドメイン (群 1) タンパク質 (orf 405)、インフルエンザ抗原 43 (orf 1364)、NodT ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (orf 1767)、gspK (orf 3515)、gspJ (orf 3516)、tonB 依存性シデロホア受容体 (orf 3597)、線毛タンパク質 (orf 3613)、upec - 948、upec - 1232、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (upec - 1875)、yapH ホモログ (upec - 2820)、溶血素 A (recp - 3768)、および Sel 1 反復含有タンパク質 (upec - 5211) に由来するアミノ酸配列を含むポリペプチドを提供する。

10

【0013】

(orf 353 タンパク質)

大腸菌 NMEC 由来「orf 353」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 705 および 706) に開示され、大腸菌 NMEC 菌株 IHE3034 由来「orf 236」、CF T073 由来「c0368」、および 536 由来 ec p__0248 としても知られている。

【0014】

本発明にしたがって使用される場合、orf 353 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましい orf 353 配列は、配列番号 1 ~ 2 に対して 50% 以上 (例えば、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

20

【0015】

他の好ましい orf 353 配列は、配列番号 1 ~ 2 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、orf 353 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 1 ~ 2 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

30

【0016】

【化 1】

群 A: 菌株 IHE3034, RS218, APECOL, 536, UTI89 および F11 (配列番号 1)
 菌株 O42 (配列番号 2)

	1		50
群 A	MLKMSLYVII	LLFSLQFSAA	ITGKESEVVS PLLMDVNPSL TMENISELST
菌株 O42	MLKISLYVII	LLFSFQISAA	ITSKESEVVS PLLMDVNSSL TMENISELST
コンセンサス	MLK-SLYVII	LLFS-Q-SAA	IT-KESEVVS PLLMDVN-SL TMENISELST
	配列番号 211	配列番号 212-214	配列番号 215

B 細胞エピトープ

	51		100
群 A	SSEPSQQGVF	PVICTRLHPG	SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH
菌株 O42	SSEPSQQGVF	PVICTRLHPG	SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH
コンセンサス	SSEPSQQGVF	PVICTRLHPG	SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH

B 細胞エピトープ

	101		150
群 A	LEILKSLNAL	GLVVNVESVE	RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQALQLNA
菌株 O42	LEILKSLNAL	GLVVNVESVE	RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQTLQLNA
コンセンサス	LEILKSLNAL	GLVVNVESVE	RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQ-LQLNA

	151	162
群 A	YPVLITEMEI	SQ
菌株 O42	YPVLITEMEI	SQ
コンセンサス	YPVLITEMEI	SQ
	配列番号 216	

配列番号 212 SAAIT(G/S)KESEVVSPLLMDVN
 配列番号 213 SAAITGKESEVVSPLLMDVN *
 配列番号 214 SAAITGKESEVVSPLLMDVN

B 細胞エピトープ

配列番号 217 ITGKESEV
 配列番号 218 ELSTSSEPSQQG

(o r f 4 0 5 タンパク質)

細菌 I g 様ドメイン (群 1) タンパク質は、本明細書では「 o r f 4 0 5 」と呼ばれる。大腸菌 N M E C 由来「 o r f 4 0 5 」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 8 0 9 および 8 1 0) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「 o r f 2 8 4 」、C F T 0 7 3 由来「 c 0 4 1 5 」、および 5 3 6 由来 e c p _ 0 3 6 7 としても知られている。

【 0 0 1 7 】

本発明にしたがって使用される場合、 o r f 4 0 5 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましい o r f 4 0 5 配列は、配列番号 3 ~ 1 8 に対して 5 0 % 以上 (例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【 0 0 1 8 】

他の好ましい o r f 4 0 5 配列は、配列番号 3 ~ 1 8 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、 o r f 4 0 5 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 3 ~ 1 8 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。加えて、溶解性および免疫原性について試験した 3 つの断片、4 0 5 A、4 0 5 B、および 4 0 5 C は、それぞれ、「 A 」、「 B 」、および「 C 」を付して明示した。

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

【化 2】

菌株 B, C および 8739 (配列番号 3)
 菌株 H10407 (配列番号 4)
 菌株 101-1 (配列番号 5)
 菌株 536 (配列番号 6)
 菌株 F11 (配列番号 7)
 菌株 CFT073 (配列番号 8)
 群 A: 菌株 IHE3034, UTI89, RS218 および APECO1 (配列番号 9)
 菌株 E2348-69 (配列番号 10)
 菌株 B171 および E22 (配列番号 11)
 菌株 B7A (配列番号 12)
 菌株 E110019 (配列番号 13)
 菌株 HS (配列番号 14)
 菌株 E24377A (配列番号 15)
 菌株 O42 (配列番号 16)
 群 B: 菌株 Sakai, EDL933, EC508, EC669, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 および TW14588 (配列番号 17)
 菌株 SECEC (配列番号 18)

10

菌株 B, C および 8739	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 H10407	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 101-1	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 536	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 F11	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 CFT073	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
群 A	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 E2348-69	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWTNISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 B171 および E22	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAAQAQHA
菌株 B7A	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 E110019	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 HS	MSRYKTDHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 E24377A	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 O42	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
群 B	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
菌株 SECEC	MSRYKTGHKQ	PQFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
コンセンサス	MS-YKT--KQ	P-FRYSVLAR	CVAW-NISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAA-AQHA

20

断片
 配列番号 219
 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

	51				100
菌株 B, C および 8739	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株 H10407	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株 101-1	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株 536	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株 F11	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA

30

【 0 0 2 0 】

【化3】

菌株	CFT073	VQPRLSMENT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
群 A		VQPRLSMENT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	E2348-69	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	B171 および E22	VQPRLSMENT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	B7A	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	E110019	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	HS	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	E24377A	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	O42	VQPRLSMENT	TVAADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
群 B		VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
菌株	SECEC	VQPRLSMGNT	TVTADSNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
コンセンサス		VQPRLSM-NT	TVTADNNVEK	NVAS-AANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
B細胞エピトープ		配列番号 221	配列番号 222-5		配列番号 583	
断片		*****	*****	*****	***	
		AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA
		101				150
菌株	B, C および 8739	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	H10407	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	101-1	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	536	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	F11	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	CFT073	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
群 A		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	E2348-69	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	B171 および E22	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	B7A	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	E110019	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	HS	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	E24377A	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	O42	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
群 B		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
菌株	SECEC	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
コンセンサス		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDK-FSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
B細胞エピトープ		*****			配列番号 226	
断片		AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA
		151				200
菌株	B, C および 8739	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	H10407	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	101-1	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	536	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	F11	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	CFT073	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
群 A		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	E2348-69	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	B171 および E22	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	B7A	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	E110019	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	HS	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	E24377A	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	O42	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
群 B		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
菌株	SECEC	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
コンセンサス		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFS-NCWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
B細胞エピトープ		*****	*****		配列番号 227	
断片		AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA
		201				250
菌株	B, C および 8739	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株	H10407	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW

【0021】

【化 4】

菌株 101-1	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 536	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKTSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW	
菌株 F11	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKTSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW	
菌株 CFT073	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
群 A	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 E2348-69	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 B171 および E22	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 B7A	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 E110019	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 HS	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 E24377A	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 O42	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
群 B	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
菌株 SECEC	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKS	PDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
コンセンサス	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WK-	SPD-EDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW

配列番号 228

B細胞エピトープ	**	*****	*****	*	*****
断片	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA

10

	251				300
菌株 B, C および 8739	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 H10407	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 101-1	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 536	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 F11	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 CFT073	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
群 A	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 E2348-69	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 B171 および E22	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 B7A	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 E110019	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 HS	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 E24377A	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 O42	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV	PLLTLSAGHK
群 B	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
菌株 SECEC	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVYTPV	PLLTLSAGHK
コンセンサス	QLGASLMEYQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	I-AEV-YTPV	PLLTLSAGHK

配列番号 229

B細胞エピトープ	*	*****	*	***
断片	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA

20

	301				350
菌株 B, C および 8739	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 H10407	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 101-1	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 536	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 F11	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 CFT073	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
群 A	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 E2348-69	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 B171 および E22	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 B7A	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 E110019	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 HS	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
菌株 E24377A	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 O42	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
群 B	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRVLG	SRDYDLVERN
菌株 SECEC	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTD	SIRERRMLG	SRDYDLVERN
コンセンサス	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPL-KQLDTD	SIRERR-LAG	SRDYDLVERN

配列番号 230

配列番号 231

B細胞エピトープ	*****	*****	**	
断片	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA

30

40

【 0 0 2 2 】

【化5】

		351		400		
菌株	B, C および 8739	NIVLFYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	H10407	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	101-1	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	536	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	F11	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	CFT073	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
群	A	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	E2348-69	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	B171 および E22	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	B7A	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	E110019	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	HS	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	E24377A	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	O42	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
群	B	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTL	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
菌株	SECEC	NIVLEYRKSE	VIRIALPDR	AGKGGQTV	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS
	コンセンサス	NIVLEYRKSE	VIRIALP-RI	eGKGGQ-T	SL GLVVS	KATHG LKNVQWEAPS

10

B細胞エピトープ	配列番号 232-4	配列番号 235
断片	*****	
	AAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA	

	401		450
菌株 B, C および 8739	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 H10407	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 101-1	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 536	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAIAYDNK GNASKRVQTE
菌株 F11	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAIAYDNK GNASKRVQTE
菌株 CFT073	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAIAYDNK GNASKRVQTE
群 A	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAIAYDNK GNASKRVQTE
菌株 E2348-69	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAIAYDNK GNASKRVQTE
菌株 B171 および E22	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 B7A	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 E110019	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVANDNK GNASKRVQTE
菌株 HS	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 E24377A	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 O42	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AVSAIAYDNK GNASKRVQTE
群 B	LLAEGGKITG QGSQ	WQVTL P AYRPGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
菌株 SECEC	LLAAGGKITG QGNQ	WQVTL P AYQAGK	DNY AISAVAYDNK GNASKRVQTE
コンセンサス	LLA--GGKITG QG--	WQVTL P AY--GK	DNY A-SA-A-DNK GNASKRVQTE

20

B細胞エピトープ	配列番号 236
断片	*****
	AAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

30

	451		500
菌株 B, C および 8739	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 H10407	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 101-1	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 536	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 F11	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 CFT073	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
群 A	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 E2348-69	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 B171 および E22	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 B7A	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 E110019	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 HS	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 E24377A	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 O42	VVISGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
群 B	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
菌株 SECEC	VVITGAGMSA DRTALT	LDGQ SRIQMLANGS	EQKPLVLSLR DAEGQPVTGM
コンセンサス	VVI--GAGMSA -RTALT	LDGQ SRIQMLANG-	EQ--PLVLSLR DAEGQPVTGM

40

【0023】

【化6】

B細胞エピトープ

断片

	501		550
菌株 B, C および 8739	KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKF
菌株 H10407	KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP
菌株 101-1	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 536	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKVTKSQAKP
菌株 F11	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKVTKSQAKP
菌株 CFT073	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
群 A	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 E2348-69	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 B171 および E22	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 B7A	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 E110019	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 HS	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
菌株 E24377A	KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP
菌株 O42	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
群 B	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP
菌株 SECEC	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP
コンセンサス	KDQIKTEL-F	KPAGNIVTR-	LK-TKSQA-P

10

B細胞エピトープ

断片

***	***	*****	***
AAAAA	AAAAA	AAAAA	AAAAA

	551		600
菌株 B, C および 8739	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 H10407	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 101-1	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 536	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 F11	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 CFT073	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
群 A	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 E2348-69	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 B171 および E22	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 B7A	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 E110019	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 HS	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 E24377A	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 O42	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
群 B	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
菌株 SECEC	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV
コンセンサス	TQSGEATITV	SVD-MSKTVT	AELRATMM-V

20

30

B細胞エピトープ

断片

*****	*****	*****	*****
AAAAA	AAAAA	AAAAA	AAAAA

	601		650
菌株 B, C および 8739	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 H10407	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 101-1	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 536	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
菌株 F11	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
菌株 CFT073	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
群 A	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
菌株 E2348-69	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
菌株 B171 および E22	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 B7A	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 E110019	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 HS	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 E24377A	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT
菌株 O42	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT
群 B	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT

40

【0024】

【化 7】

菌株 SECEC	SHTLTLTAVD	TDCNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPCVYSATV
コンセンサス	--TLTLTAVD	--GNPVTGEA	SRLR-VPQDT	NGVT-G-ISE	IKPG-YSA-V
	配列番号 243		配列番号 244		
	*****		*****		*****
B細胞エピトープ					
断片	BBBBB3BBBB	BBB3BBBBBB	BBB33BBBB	B3BBB3BBBB	BBB3BBBBBB
	651				700
菌株 B, C および 8739	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 H10407	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 101-1	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 536	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 F11	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 CFT073	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
群 A	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 E2348-69	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 B171 および E22	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 B7A	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 E110019	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 HS	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 E24377A	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 O42	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
群 B	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
菌株 SECEC	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
コンセンサス	SSTRAGNVVV	R-FSEQYQLG	TLQQTLLKFVA	GPLDAAHSSI	-LNPDKPVVG
	配列番号 245		配列番号 246		配列番号 247
	*****		*****		*****
B細胞エピトープ					
断片	BBBBB3BBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
	701				750
菌株 B, C および 8739	GTVTAIWTAK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 H10407	GTVTAIWTAK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 101-1	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAVGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 536	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 F11	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 CFT073	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
群 A	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 E2348-69	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 B171 および E22	GTVTAIWTVK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 B7A	GTVTAIWTVK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 E110019	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 HS	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
菌株 E24377A	GTVTAIWTVK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 O42	GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
群 B	GTVTAIWTVK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAAGSTASGW	TNNGDGTWTA
菌株 SECEC	GTVTAIWTAK	DAYDNPVTSI	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
コンセンサス	GTVTAIWT-K	DA-DNPVT-L	-P-APSL-GA	AA-GSTASGW	T-NGDGTWTA
	配列番号 248		*****		*****
B細胞エピトープ					
断片	BBBBBBBBBB	BBBB3BBBBB	BBBBB3BBBB	BB3BBBBBBB	BBBBBBBBBB
	751				800
菌株 B, C および 8739	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 H10407	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 101-1	QISLGTTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 536	QISLGTTAGE	LDVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 F11	QISLGTTAGE	LDVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 CFT073	QISLGTTAGE	LDVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
群 A	QISLGTTAGE	LDVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 E2348-69	QISLGTTAGE	LDVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 B171 および E22	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 B7A	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 E110019	QISLGTTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV
菌株 HS	QISLGTTAGE	LEVMPKLNQC	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAEDEV

【 0 0 2 5 】

【化 8】

菌株 E24377A	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAE D HV
菌株 O42	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAE D HV
群 B	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	NAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAE D HV
菌株 SECEC	QITLGSTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSVAE D HV
コンセンサス	<u>QI-LG-TAGE</u>	<u>L-V-PKLNQ</u>	<u>-AANAAKVT</u>	<u>VVADALSSNQ</u>	<u>SKVSVAEDHV</u>
	配列番号 249				
B細胞エピトープ	*****	*****	*****	*****	*****
断片	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
	801				
菌株 B, C および 8739	KAGESTTVTL	IAKDAHGNTI	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 H10407	KAGESTTVTL	IAKDAHGNTI	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGD C SY
菌株 101-1	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 536	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGD C SY
菌株 F11	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	RGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 CFT073	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGD C SY
群 A	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 E2348-69	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 B171 および E22	KAGESTTVTL	IAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGD C SY
菌株 B7A	KAGESTTVTL	IAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 E110019	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 HS	KAGESTTVTL	IAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GAASEGATVS	GWTEKGDGSY
菌株 E24377A	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 O42	KAGESTTVTL	IAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
群 B	KAGESTTVTL	VAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GTASEGATVS	SWTEKGDGSY
菌株 SECEC	KAGESTTVTL	IAKDAHGN A I	SGLSLASLT	GAASEGATVS	SWTEKGDGSY
コンセンサス	<u>KAGESTTVTL</u>	<u>-AKDAHGN-I</u>	<u>-GL-LSASLT</u>	<u>G-ASEGATVS</u>	<u>SWTEKGDCSY</u>
	配列番号 250-253				
B細胞エピトープ	*****	*****	*****	*****	*****
断片	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
	851				
菌株 B, C および 8739	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 H10407	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 101-1	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 536	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 F11	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 CFT073	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
群 A	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 E2348-69	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 B171 および E22	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 B7A	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 E110019	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 HS	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 E24377A	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 O42	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
群 B	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
菌株 SECEC	VATLTTGGKT	GELRVMPLEN	GQPAATEAAQ	LTVIAGEMSS	ANSTLVADNK
コンセンサス	<u>VATLTTGGKT</u>	<u>GEL-VMPLEN</u>	<u>GQPAATEAAQ</u>	<u>LTVIAGEMSS</u>	<u>ANSTLVADNK</u>
	配列番号 254		配列番号 255		
B細胞エピトープ	*****	*	*****	*****	*****
断片	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
	901				
菌株 B, C および 8739	APTVMKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 H10407	APTVMKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 101-1	APTVMKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP	VFSGAANTGS	ERPSAGNWTE
菌株 536	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 F11	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 CFT073	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
群 A	TPTVKTTTEL	TFTMKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 E2348-69	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP	VFSGAASTGS	ERPSAGNWTE
菌株 B171 および E22	APTVMKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP	VFSGAASTGT	ERPSTGDWTE

【 0 0 2 6 】

【化 9】

菌株 B7A	APT VKTTTEL	TFT VKDAYGN	PVT GMPDAP	VFS GAASTGT	ERP STGDWTE
菌株 E110019	APT VKTTTKL	TFT VKDAYGN	LVT GLKPDAP	QFS GAASTGT	ERP STGDWTE
菌株 HS	APT VKTTTKL	TFT VKDAYGN	LVT GLKPDAP	QFS GAASTGT	ERP STGDWTE
菌株 E24377A	APT VKTTTEL	TFT VKDAYGN	PVT GMPDAP	VFS GAASTGT	ERP STGDWTE
菌株 O42	TPT VKTTTEL	TFT VKDAYGN	PVT GLKPDAP	VFS GAASTGS	ARPS AGSWTE
群 B	APT VKTTTEL	TFT VKDAYGN	PVT GLKPDAP	VFS GAASTGS	ERPS AGNWTE
菌株 SECEC	APT VKATTEL	TFT AKDAYGN	PVS GLKLDAP	VFS GAASTGS	ERPS AGSWTE
コンセンサス	-PTVK-TT-L	TFT-KDAYGN	-V-G-K-DAP	-FSGAASTG-	-RPS-G-WTE
断片	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
951					
菌株 B, C および 8739	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 H10407	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 101-1	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 536	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 F11	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 CFT073	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
群 A	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 E2348-69	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 B171 および E22	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 B7A	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 E110019	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 HS	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 E24377A	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 O42	QSNVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASRAVISD
群 B	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
菌株 SECEC	QSNVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDASKAEIRD
コンセンサス	--NGVYV-TL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA	VAQPLVLNVA	GDAS-A-I-D
配列番号 256					
***** *					
B細胞エピトープ	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
断片	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
1001					
菌株 B, C および 8739	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 H10407	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 101-1	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 536	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 F11	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 CFT073	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
群 A	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 E2348-69	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 B171 および E22	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDITYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSKTGNT
菌株 B7A	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDITYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSKTGNT
菌株 E110019	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDITYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSKTGNT
菌株 HS	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDITYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSKTGNT
菌株 E24377A	MTVKVDNQLA	NGQSTNLVTL	TVVDITYGNPL	QGQEVTLNLP	QGVTSKTGNT
菌株 O42	MAVKVNNQLA	NGQSANQVTL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
群 B	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDITYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
菌株 SECEC	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDITYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT
コンセンサス	M-VKV-NQLA	NGQSTN--TL	TVVDSYGNPL	QGQ-VTL-LP	-GVTSKTGNT
配列番号 257-9					
*** *****					
B細胞エピトープ	BBBBBBBCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC
断片	BBBBBBBCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC
1051					
菌株 B, C および 8739	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKT VTVKFKA	DFSTGQATLE
菌株 H10407	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKT VTVKFKA	DFSTGQATLE
菌株 101-1	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKT VTVKFKA	DFSTGQATLE
菌株 536	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HNISASVNGA	QKT VTVKFNA	DASTGQANLQ
菌株 F11	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HNISASVNGA	QKT VTVKFNA	DASTGQANLQ
菌株 CFT073	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKT VVKVFKA	DFSTGQASLE
群 A	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKT VVKVFKA	DFSTGQASLE
菌株 E2348-69	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKT VVKVFKA	DFSTGQASLE
配列番号 260-62					
***** **					
配列番号 263					
***** **					

【 0 0 2 7 】

【化 1 0】

菌株 B171および E22	VTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE
菌株 B7A	VTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE
菌株 E110019	VTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE
菌株 HS	VTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE
菌株 E24377A	VTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ
菌株 O42	VTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ
群 B	VTNAAGKAD	IELMSTVAGE	HNISASVNCA	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ
菌株 SECEC	VTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ
コンセンサス	VT--AAGK-D	IEL-STVAGE	--I-A-V---	QKTV-VKF-A	D-STGQA-L-
B細胞エピトープ	***	*****			
断片	CCCCCCCC	CCCCCCCC	CCCCCCCC	CCCCCCCC	CCCCCCCC

	1101		1150
菌株 B, C および 8739	VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 H10407	VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 101-1	VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 536	VDTAVQKVN	CKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 F11	VDTAVQKVN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 CFT073	VDAAAQKVN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
群 A	VDAAAQKVN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 E2348-69	VDAAAQKVN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP
菌株 B171 および E22	VDSAAPKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
菌株 B7A	VDSAAPKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
菌株 E110019	VDSAAPKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
菌株 HS	VDSAAPKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
菌株 E24377A	VDTAVQKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
菌株 O42	VDTAVQKVN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP
群 B	VDAAAQKVN	GKDAFTLTAN	VEDKNGNPVP
菌株 SECEC	VDAAAQKVN	GKDAFTLTAN	VEDKNGNPVP
コンセンサス	VD----KVN	--DAFTLTAT	V-D--GN--P
断片	CCCCCCCC	CCCCCCCC	CCCCCCCC

	1151		1200
菌株 B, C および 8739	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITVSAGN
菌株 H10407	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 101-1	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 536	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 F11	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 CFT073	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
群 A	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 E2348-69	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 B171 および E22	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 B7A	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 E110019	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 HS	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 E24377A	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 O42	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
群 B	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
菌株 SECEC	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN
コンセンサス	-V-A--EGKA	EL-V-SVTAG	TYEITaSAGN
B細胞エピトープ			配列番号 264-6
断片	CCCCCCCC	CCCCCCCC	CCCCCCCC

	1201		1250
菌株 B, C および 8739	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 H10407	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 101-1	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 536	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 F11	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 CFT073	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
群 A	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN
菌株 E2348-69	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN

【 0 0 2 8】

【化 1 1】

菌株 B171 および E22	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
菌株 B7A	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
菌株 E110019	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
菌株 HS	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LVKDSVTLT	ASPASLNLEP
菌株 E24377A	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
菌株 O42	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LLKDSVTLT	ASPASLNLEP
群 B	SGIEVIGNYA	LADGNAKQTY	KVTVTDANN	LLKDSEVTLT	ASPANLVLT
菌株 SECEC	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANN	LLKDSEVTLT	ASPANLALDP
コンセンサス	S-IEV-GN-A	-ADG--KQTY	KVTVTDANN	L-KDS-VTLT	AS---L-L-P

配列番号 267

**** *

B細胞エピトープ

断片

CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC

10

	1251		1300
菌株 B, C および 8739	KGTAKTNEQG QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK TAESKFVADD
菌株 H10407	KGTAKTNEQG QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK TAESKFVADD
菌株 101-1	KGTAKTNEQG QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK TAESKFVADD
菌株 536	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLTAKV	EQADGQESTK TAESKFVADD
菌株 F11	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLTAKV	EQADGQESTK TAESKFVADD
菌株 CFT073	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLTAKV	EQADGQESTK TAESKFVADD
群 A	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLTAKV	EQADGQESTK TAESKFVADD
菌株 E2348-69	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLTAKV	EQADGQESTK TAESKFVADD
菌株 B171 および E22	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
菌株 B7A	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
菌株 E110019	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
菌株 HS	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
菌株 E24377A	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
菌株 O42	NGTATTNEQG QAI FTATTTT	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK TAESKFVADD
群 B	NGTAKTNEQG QAI FTATTTT	AAKYTLTAKV	SQADGQESTK TAESKFVADD
菌株 SECEC	DGTAKTNEQG QAI FTATTTT	AAKYTLTAKV	EQANGQESTK TAESKFVADD
コンセンサス	-GTA-TNEQG QA-FT--TT-	AA-YTL-A-V	-Q--CQ-STK TAESKFVADD

配列番号 268

*** *

B細胞エピトープ

断片

CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC

20

	1301		1350
菌株 B, C および 8739	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM WVDIEAPEGV
菌株 H10407	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM WVDIEAPEGV
菌株 101-1	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM WVDIEAPEGV
菌株 536	KNAELAATSD .VHSL VADGV	TTATLTVTLF	SANNPVGGTM WVDIEAPEGV
菌株 F11	KNAELAATSD .VHSL VADGV	TTATLTVTLF	SANNPVGGTM WVDIEAPEGV
菌株 CFT073	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM WVDIEAPEGV
群 A	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM WVDIEAPEGV
菌株 E2348-69	KNAVLAASPE RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM WVDIEAPEGV
菌株 B171 および E22	KNAVL TASSD .MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 37A	KNAVL TASSD .MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 E110019	KNAVL TASSD .MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 HS	KNAVL TASSD .MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 E24377A	KNAVL TASSD .MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 O42	KNAEL TASSD .VQSL VADGK	STAKLEV TLF	SANNPVGGNV WVDIEAPEGV
群 B	TNAVL TASSD .VTS L VADG	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM WVDIQTPEGV
菌株 SECEC	KNAVLAASSD .VTS L VADGV	QTATMTVTLF	SANNPVGGNV WVDIEAPEGV
コンセンサス	-NA-L-A--- ---SLVADG-	-TA---VTL-	---NPVGG-- WVDI--PEGV

B細胞エピトープ

断片

CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC

30

	1351		1400
菌株 B, C および 8739	TEKDYQFLPS KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT YGGYEMTPVK
菌株 H10407	TEKDYQFLPS KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT YGGYEMTPVK
菌株 101-1	TEKDYQFLPS KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT YGGYEMTPVK
菌株 536	TEADYQFLPS KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT YGGYEMKPV
菌株 F11	TEADYQFLPS KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT YGGYEMKPV
菌株 CFT073	TEADYQFLPS KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT YGGYEMKPV

【0 0 2 9】

【化 1 2】

群 A	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKP	TYTTFNSLT	YGGYEMKPVT
菌株 E2348-69	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKP	TYTTFNSLT	YGGYEMKPVT
菌株 B171 および E22	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 B7A	TEKDYQFLSS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 E110019	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 HS	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 E24377A	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 O42	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
群 B	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTSKPG	VYTTFNALT	YGGYEMKPVT
菌株 SECEC	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTNKP	TYTTFNSLT	YGGYEMKPVT
コンセンサス	TEKDYQFL-S	K-DHF--GKI	TR-FST-KPG	-YTTFN-LT	YGGYEM-PV-
	配列番号 269-71				
B細胞エピトープ	**				
断片	CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC CCCCCCCCC				
	1401	1418			
菌株 B, C および 8739	VTINAVAAET	ENGEEEMP			
菌株 H10407	VTINAVAAET	ENGEEEMP			
菌株 101-1	VTINAVAAET	ENGEEEMP			
菌株 536	VTINAVPADT	EGAEK~			
菌株 F11	VTINAVPADT	EGAEK~			
菌株 CFT073	VTINAVPADT	EGAEK~			
群 A	VTINAVPADT	EGAEK~			
菌株 E2348-69	VTINAVPADT	EGAEK~			
菌株 B171 および E22	VTITAVDADT	AKDEEAMK			
菌株 B7A	VTITAVDADT	AKDEEAMK			
菌株 E110019	VTITAVDADT	AKDEEAMK			
菌株 HS	VTITAVDADT	AKDEEAMK			
菌株 E24377A	VTITAVDADT	AKDEEAMK			
菌株 O42	VTITAVDADT	AKGEEAMK			
群 B	VTITAVDADT	AKGEEAMN			
菌株 SECEC	VTITAVDANT	ATGEEAMK			
コンセンサス	VTI-AV-A-T	---EE---			
断片	CCCCCCCCC CCCCCCCC				

10

20

配列番号 222 NTTV(T/A)AD(N/S)NVEKNVAS
 配列番号 223 NTTVAADNNVEKNVAS
 配列番号 224 NTTVTADSNVEKNVAS
 配列番号 225 NTTVTADNNVEKNVAS
 配列番号 232 RI(F/A)GKGGQT
 配列番号 233 RIEGKGGQT
 配列番号 234 RIAGKGGQT
 配列番号 250 ASEGAT(V/I)S(S/G)WTEKG
 配列番号 251 ASEGATISSWTEKG
 配列番号 252 ASEGATVSGWTEKG
 配列番号 253 ASEGATVSSWTEKG
 配列番号 257 NQLA NGQS(T/A)N
 配列番号 258 NQLA NGQSTN
 配列番号 259 NQLA NGQSAN
 配列番号 260 TLTVD(S/T)YGNPLQGQ
 配列番号 261 TLTVD(S/T)YGNPLQGQ
 配列番号 262 TLTVD(S/T)YGNPLQGQ
 配列番号 264 SVTAGTYEIT(A/V)SAGN
 配列番号 265 SVTAGTYEITASAGN
 配列番号 266 SVTAGTYEITVSAGN
 配列番号 269 PEGVTE(K/A)DYQFL
 配列番号 270 PEGVTEKDYQFL
 配列番号 271 PEGVTEADYQFL

30

40

B細胞エピトープ
 配列番号 272 TTVTADNNVEK
 配列番号 273 FLSSQPDSCATR
 配列番号 274 TAKANQE

【 0 0 3 0】

【化 1 3】

配列番号 275 IHRTDORTQSN
 配列番号 276 SGWKKSPDVEDYQERPANGWDIR
 配列番号 277 YLPAPWQ
 配列番号 278 KDKRQKDPHAI
 配列番号 279 GHKQKSGENDTR
 配列番号 280 KQLDTDSI
 配列番号 281 IEGKGGQT
 配列番号 282 DNKGNASKRV
 配列番号 283 DAEGQPVTGMKDQ
 配列番号 284 PTLGEFTETEAGV
 配列番号 285 TTGTQSGEAT
 配列番号 286 TLSANEPGSDVVADG
 配列番号 287 GNPVTGEA
 配列番号 288 PQDTNGVT
 配列番号 289 IKPGVYSATVSSTRA
 配列番号 290 LNPDKPVVGG
 配列番号 291 GSTASGWTNNGDGTWTA
 配列番号 292 GSTAGE
 配列番号 293 KLNGQDAAANA
 配列番号 294 LSSNQSKVSV
 配列番号 295 DHVKAGEST
 配列番号 296 ASEGATVSSWTEKG
 配列番号 297 TGGKGTG
 配列番号 298 GQPAATEA
 配列番号 299 RVNGQNAV
 配列番号 300 QLANGQSTN
 配列番号 301 SYGNPLQGG
 配列番号 302 GVTSKTGNTVTT
 配列番号 303 LMSTVAGE
 配列番号 304 TYEITASAGN
 配列番号 305 KQTYKVTVTDA
 配列番号 306 STKTAESKEFVAD
 配列番号 307 PEGVTE

10

20

(o r f 1 3 6 4 タンパク質)

インフルエンザ抗原 4 3 タンパク質は、本明細書では「 o r f 1 3 6 4 」と呼ばれる。
 大腸菌 N M E C 由来「 o r f 1 3 6 4 」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 2 7 2 7 お
 よび 2 7 2 8) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「 o r f 1 1 0 9 」
 、 C F T 0 7 3 由来「 c 1 2 7 3 」、および 5 3 6 由来 e c p _ 3 0 0 9 としても知られ
 ている。

30

【 0 0 3 1 】

本発明にしたがって使用される場合、 o r f 1 3 6 4 タンパク質は、様々な形態をとり
 得る。好ましい o r f 1 3 6 4 配列は、配列番号 1 9 ~ 4 0 に対して 5 0 % 以上 (例えば
 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、または
 それ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ
 、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【 0 0 3 2 】

他の好ましい o r f 1 3 6 4 配列は、配列番号 1 9 ~ 4 0 の少なくとも n 個の連続した
 アミノ酸を含み、この n は、 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 、またはそれ以上) である。好ましい断片は、 o r f 1 3 6 4 のエピトープまたは
 免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 1 9 ~ 4 0 の C 末端および / または
 N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1
 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アライ
 ンメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

40

【 0 0 3 3 】

【化 1 4】

菌株 E110019 (配列番号 19)
 群 A: 菌株 Sakai, EDL933, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 および TW14588 (配列番号 20)

菌株 B171 (配列番号 21)
 菌株 E22 (配列番号 22)
 菌株 B171 (配列番号 23)
 菌株 B171 (配列番号 24)
 菌株 E24377A および O42 (配列番号 26)
 菌株 E24377A (配列番号 25)
 群 B: 菌株 UTI89, RS218 および JHE3034 (配列番号 27)
 菌株 E110019 (配列番号 28)
 菌株 E22 (配列番号 29)
 菌株 H10407 (配列番号 30)
 菌株 F11 および 536 (配列番号 31)
 菌株 SECEC (配列番号 32)
 菌株 H10407 (配列番号 33)
 菌株 W3110 および DH10B (配列番号 34)
 菌株 MG1655 (配列番号 35)
 菌株 O42 (配列番号 36)
 菌株 B7A (配列番号 37)
 菌株 CFT073 (配列番号 38)
 菌株 O42 (配列番号 39)
 菌株 CFT073 (配列番号 40)

10

	1		50
菌株 E110019	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
群 A	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 B171	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 E22	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 B171	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRTGVAVAL SLAAVTSVPV
菌株 B171	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRTGVAVAL SLAAVTSVPV
菌株 E24377A および O42	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRTGVAVAL SLAAVTSVPV
菌株 E24377A	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAIAL SLAAVTSVPA
群 B	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 E110019	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRTGVAVAL SLAAVTSVPV
菌株 E22	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 H10407	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAIAL SLAAVTSVPA
菌株 F11 および 536	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 SECEC	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 H10407	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRTGVAVAL SLATATSVPA
菌株 W3110 および DH10B	MKRHLNTCYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRGGVAVAL SLAAVTSPLV
菌株 MG1655	MKRHLNTCYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRGGVAVAL SLAAVTSPLV
菌株 O42	MKRHLNTCYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRGGVAVAL SLAAVTSPLV
菌株 B7A	MKRHLNTSYR	LVWNEITGTL	VVASELARSR GKRAGVAVAL SLAAVTSVPA
菌株 CFT073	MKRHLNTSYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRAGVAVAL SLAAVTSPLA
菌株 O42	MKRHLNTCYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRGGVAVAL SLAAVTSPLV
菌株 CFT073	MKRHLNTCYR	LVWNEITGAF	VVASELARAR GKRGGVAVAL SLAAVTSPLV
コンセンサス	MKRHLNT-YR	LVWNEITG-	VVASELAR-R GK--GVA-AL SLA--T--P-

20

30

B細胞エピトープ

	51		100
菌株 E110019	LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISTGLE LGPDSEENTG
群 A	LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISTGLE LGPDSEENTG
菌株 B171	LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE LGPDSEENTG
菌株 E22	LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE LGPDSEENTG
菌株 B171	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 B171	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 E24377A および O42	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 E24377A	LAADTVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
群 B	LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 E110019	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 E22	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISTGLE YGPDNEANTG
菌株 H10407	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA NGMTISSGLE YGPDNEANTG

40

【0 0 3 4】

【化 1 5】

菌株	F11 および 536	LAADTVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	SECEC	LAADTVVEAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGTDNEANTG
菌株	H10407	LAADSVMQAG	ETVSGGTLEN	HDNQIVFGTT	NGITISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	W3110 および DH10B	LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	MG1655	LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	O42	LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	B7A	LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG
菌株	CFT073	LAADSVMQAG	ETVNGGTLIN	HDRQFVSGTA	DGMTVSTGLE	LGADSDNNTG
菌株	O42	LAADIVVHPG	ETVNGGTLVN	HDNQFVSGTA	DGVTVSTGLE	LGPDSDDNTG
菌株	CFT073	LSADIVVHPG	ETVNGGTLVN	HDNQFVSGTA	NGVTVSTGLE	LGPDSDENTG
コンセンサス		L-AD-VV--G	ETV--GTL-N	HD-Q-V-GT-	-G-T-S-GLE	-G-D---NTG
B細胞エピトープ		*	*****		***	*****

10

		101					150
菌株	E110019	GQWIQNGGIA	GNTTIVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNNT	
群	A	GQWIQNGGIA	GNTTIVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNNT	
菌株	B171	GQWIQNGGIA	GNTTIVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNNT	
菌株	E22	GQWIQNGGIA	GNTTIVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNNT	
菌株	B171	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	B171	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	E24377A および O42	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	E24377A	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
群	B	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	E110019	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	E22	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	H10407	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	F11 および 536	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	SECEC	GQWVQDGGTA	SNTTISSGGL	QFVGAGGKAT	DTIINEGGGQ	SLKGLALNNT	
菌株	H10407	GQWVQDGGTA	SNTTISSGGL	QFVGAGGKAT	DTIINEGGGQ	SLKGLALNNT	
菌株	W3110 および DH10B	GQWVQDGGTA	NKTTVTSGLL	QRVNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNNT	
菌株	MG1655	GQWVQDGGTA	NKTTVTSGLL	QRVNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNNT	
菌株	O42	GQWVQDGGTA	NKTTVTSGLL	QRVNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNNT	
菌株	B7A	GQWIQNGGIA	NNTTIVTGGGL	QRVNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQSQAVNNT	
菌株	CFT073	GQQLARGGTA	RNTRVTANGL	QDVMAGGSTS	DTVISTGGGQ	NLRGKASGTV	
菌株	O42	GQQLARGGTA	RNTRVTANGL	QDVMAGGSTS	DTVISTGGGQ	NLRGQAYGTV	
菌株	CFT073	GQWIKAGGTG	RNTRVTANGL	QIVQAGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNNT	
コンセンサス		GQ----GG--	--T-----G-	Q-V--GG---	DT-I--GGGQ	-L-G-A- T-	
B細胞エピトープ		*****	*****	*****	*****	*****	

20

		151					200
菌株	E110019	LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS	
群	A	LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS	
菌株	B171	LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS	
菌株	E22	LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS	
菌株	B171	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	B171	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	E24377A および O42	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	E24377A	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
群	B	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	E110019	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	E22	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	H10407	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	F11 および 536	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	SECEC	LNG.GEQWMH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GAVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	H10407	LNG.GEQWMH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GAVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	W3110 および DH10B	L.NGGEQWMH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	MG1655	L.NGGEQWMH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	O42	L.NGGEQWMH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	B7A	L.NGGEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAVATDTVVN	TGAEGGPDAE	
菌株	CFT073	L.NGGDQWIH	AGGRASGTVI	NQDGYQTIKH	GGLVTGTIVN	TGAEGGPDS	
菌株	O42	L.NGGEQWTH	AGGSASGTVI	NQSGYQTIKH	GGQATGTIVN	TGAEGGPDS	
菌株	CFT073	LNNRGEQWVH	GGGKAAGTII	NQDGYQTIKH	GGLATGTIVN	TGAEGGPDS	
コンセンサス		L---G-QW-H	-G--A--T-I	N--G-Q--K-	G---T-T--N	TGAEGGP---	

30

40

【0 0 3 5】

【化 1 6】

B細胞エピトープ

	201				250
菌株 E110019	NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
群 A	NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
菌株 B171	NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
菌株 E22	NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
菌株 B171	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 B171	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 E24377A および 042	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 E24377A	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
群 B	NGDTGQTVYG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 E110019	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 E22	NGDTGQTVYG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 H10407	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 F11 および 536	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 SECEC	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 H10407	NADTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 W3110 および DH10B	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 MG1655	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 042	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 B7A	NGDTGQTVYG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
菌株 CFT073	NVSSGQMVG	TAESTTINKN	GRQIVAAEGT	ARDTLIYAGG	DQTVHGEAHN
菌株 042	NVSSGQMVG	TAESTTINKN	GRQIVAAEGT	ARDTLIYAGG	DQTVHGEAHN
菌株 CFT073	NVSSGQMVG	TAESTTINKN	GRQIVAAEGT	ARDTLIYAGG	DQTVHGEAHN
コンセンサス	N---GQ-V-G	-A--TTIN-N	GRQ-----G-	A--T--Y-GG	DQ-VHG-A-
B細胞エピトープ	*****	*****	*****	*****	*****

10

20

	251				300
菌株 E110019	TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
群 A	TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
菌株 B171	TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
菌株 E22	TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
菌株 B171	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 B171	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 E24377A および 042	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 E24377A	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
群 B	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 E110019	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 E22	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 H10407	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 F11 および 536	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 SECEC	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 H10407	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 W3110 および DH10B	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 MG1655	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 042	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 B7A	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQI IK	EGGLADFTTV	NQKGLQVNA
菌株 CFT073	TRLEGGNQYV	HKYGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGTAGNTTI	NQNGELRVHA
菌株 042	TRLEGGNQYV	HKYGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGTAGNTTI	NQNGELRVHA
菌株 CFT073	TRLEGGNQYV	HKYGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGTAGNTTI	NQNGELRVHA
コンセンサス	T-L-GG-QYV	H--G---T-	-N--GWQ--K	-GC---T--	NQ-G-L-V-A
B細胞エピトープ	***	*****	***	*****	*****

30

40

【0 0 3 6】

	301				350
菌株 E110019	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
群 A	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 B171	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 E22	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 B171	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 B171	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 E24377A および 042	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL
菌株 E24377A	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENGKAD	GVVLES GGRL

【化 17】

群 B	GGIATNVTLT	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 E110019	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 E22	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 H10407	GGIATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 F11 および 536	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 SECEC	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFAVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 H10407	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLESGGRL
菌株 W3110 および DH10B	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
菌株 MG1655	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
菌株 O42	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
菌株 B7A	GGIATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
菌株 CFT073	GGEASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
菌株 O42	GGKASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVLAGKAD	NVVLENGGRL
菌株 CFT073	GGKASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVVAGKAD	NVVLENGGRL
コンセンサス	GG-A--VT--	-GGALVTSTA	ATV-G-NRLG	-F-V--G-AD	-VVLE-GGRL
		配列番号	308		

10

B細胞エピトープ

		351			400	
菌株	E110019	DVLESHSAQN	TLVDDGGTILA	VSAGGKATSV	TITSGGALIA	DSGATVEGTN
群	A	DVLESHSAQN	TLVDDGGTILA	VSAGGKATSV	TITSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	B171	DVLEGHSAQN	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	E22	DVLEFGHSAQN	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	E171	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGSALIA	DSGATVEGTN
菌株	E171	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGSALIA	DSGATVEGTN
菌株	E24377A および C42	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGSALIA	DSGATVEGTN
菌株	E24377A	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
群	B	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	E110019	DVLEGHSAWK	TRVDDGGTILA	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	E22	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	H10407	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTILA	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	F11 および 536	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	SECEC	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTILA	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	H10407	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTILA	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
菌株	W3110 および DH10B	DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	MG1655	DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	C42	DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	B7A	DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	CFT073	DVLSGHTATR	TLVDDGGTLD	VRNGGTATAV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	O42	DVLSGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGAATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
菌株	CFT073	DVLSGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGAATTV	SMGNNGVLLA	DSGAAVSGTR
	コンセンサス	DVL--H-A--	T-VDDGG-L-	---GG-AT-V	----G--L-A	DSGA-V-CT-
		*****	*****	*****	*****	*****
B細胞エピトープ						

20

30

		401			450	
菌株	E110019	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRCTLTLAAG
群 A		ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRCTLTLAAG
菌株	B171	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRCTLTLAAG
菌株	E22	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRCTLTLAAG
菌株	B171	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRCTLTLAAG
菌株	B171	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	E24377A および O42	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	E24377A	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
群 B		ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	E110019	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
菌株	E22	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
菌株	H10407	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
菌株	F11 および 536	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	SECEC	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	H10407	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
菌株	W3110 および DH10B	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDITV.	..NGGLFTARG
菌株	MG1655	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDITV.	..NGGLFTARG
菌株	O42	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDITV.	..NGGLFTARG

40

【0037】

【化 1 8】

菌株 B7A	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDTTV	.NGGLFTARG	
菌株 CFT073	SDGTAFRIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDTTV	.NGGLFTARG	
菌株 O42	SDGTAFRIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDTTV	.NGGLFTARG	
菌株 CFT073	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA	GDTATDTTV	.NGGLFTARG	
コンセンサス	--G--F-I-G	--GQA--L-L	E-G-SFT-NA	G--A--TTV-	--G-L--A-G	
B細胞エピトープ	*****		****	*****		
	451				500	
菌株 E110019	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
群 A	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 E22	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		10
菌株 B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 E24377A および O42	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 E24377A	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
群 B	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 E110019	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 E22	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 H10407	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 F11 および 536	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 SECEC	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 H10407	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST.....	.GDIV.....		
菌株 W3110 および DH10B	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGSVEKS	
菌株 M61655	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGSVEKS	
菌株 O42	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGSVEKS	
菌株 B7A	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGSVEKS	20
菌株 CFT073	GSLAGTTTLN	NGATFTLAGK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGRVEKS	
菌株 O42	GSLAGTTTLN	NGATLTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGRVEKS	
菌株 CFT073	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR	EGDALLQGGG	LTGNGSVEKS	
コンセンサス	G-L-G-T-L-	-GA---L-G-	-V-----	-GD-----	-----	
B細胞エピトープ	*****				*****	
	501				550	
菌株 E110019	NAGEIRFDNQ	T.TPNAA.LS	R.AVAKSNSP	VTFH.....	...KLTTT..	
群 A	NAGEIRFDNQ	T.TPNAA.LS	R.AVAKSNSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTN..	
菌株 E22	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTN..	
菌株 B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 E24377A および O42	NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 E24377A	NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
群 B	NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 E110019	NAGEIYFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGNAP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 E22	NAGEIYFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGNAP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 H10407	NAGEIHFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKSNSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 F11 および 536	NAGEIHFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 SECEC	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGOSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 H10407	NAGEIHFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKSNSP	VTFH.....	...KLTTT..	
菌株 W3110 および DH10B	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
菌株 M61655	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
菌株 O42	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
菌株 B7A	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
菌株 CFT073	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDIIAHRG	TALKLTGSTV	
菌株 O42	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
菌株 CFT073	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST	VTTDVIAQRG	TALKLTGSTV	
コンセンサス	--G----N-	T-T-----L-	-----	VT-----	---KLT---	
B細胞エピトープ	*****					
	551				600	
菌株 E110019	
群 A	
菌株 B171	

【0038】

【化 1 9】

菌株	E22
菌株	B171
菌株	B171
菌株	E24377A および O42
菌株	E24377A
群	B
菌株	E110019
菌株	E22
菌株	H10407
菌株	F11 および 536
菌株	SECEC
菌株	H10407
菌株	W3110 および DH10B	LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFV
菌株	MG1655	LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFV
菌株	O42	LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFV
菌株	B7A	LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFV
菌株	CFT073	LNGAIDPTNV	TLTSGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSARTGKFV
菌株	O42	LNGAIDPTNV	TLTSGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFV
菌株	CFT073	LNGAIDPTNV	TLASDATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSSRTGTTFV
コンセンサス		-----	-----	-----	-----	-----
B細胞エピトープ		*****	**	****	*****	*****

		601				650
菌株	E110019NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
群	ANLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	B171NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	E22NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	B171NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	B171NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	E24377A および O42NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	E24377ANLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
群	BNLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	E110019NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	E22NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	H10407NLT	GQGGTINMRV	SLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	F11 および 536NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	SECECNLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	H10407NLT	GQGGTINMRV	SLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV
菌株	W3110 および DH10B	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	MG1655	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	O42	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	B7A	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	CFT073	PTTLQVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	O42	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
菌株	CFT073	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTILNLVNA
コンセンサス		-----NL-	GQ-GTI--RV	--D---N--D	-LVI-GG-AT	GKT-L---N-
B細胞エピトープ		**	****	*****		*

		651				700
菌株	E110019	GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
群	A	GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	B171	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	E22	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEESAF	ALSRPLHAGA	FNYTLNRDSD
菌株	B171	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	B171	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	E24377A および O42	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	E24377A	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
群	B	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	E110019	GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGVF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	E22	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	H10407	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	F11 および 536	GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	SECEC	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD

【 0 0 3 9 】

【化 2 0】

菌株	H10407	GNSNLGVATS	GQGIQVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	W3110 および DH10B	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
菌株	MG1655	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
菌株	O42	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
菌株	B7A	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	IQGNKLQAGA	FNYSLNRDSD
菌株	CFT073	GNSGTGLATT	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNMLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	O42	GNSGTGLATT	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNMLQAGA	FNYTLNRDSD
菌株	CFT073	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
	コンセンサス	GNS--G-AT-	G-GI-VV-A-	NGATTEE--F	-----L-AGA	FNY-LNRDSD
B細胞エピトープ		*****	***	*****	*	*****

		701			750	
菌株	E110019	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
群	A	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	B171	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	E22	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS	GVSGENNSVR
菌株	B171	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	B171	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	E24377A および O42	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	E24377A	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVSGENNSVR
群	B	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS	GVSGENNSVR
菌株	E110019	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	E22	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS	GVSGENNSVR
菌株	H10407	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	F11 および 536	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSFR
菌株	SECEC	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	H10407	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	W3110 および DH10B	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	MG1655	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	O42	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVSGENNSVR
菌株	B7A	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVSGENNSVR
菌株	CFT073	ESWYLSEER	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	O42	ESWYLSEER	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
菌株	CFT073	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT	GVNGENNSVR
	コンセンサス	E-WYLRSE--	YRAEVPLY-S	MLTQAMDYDR	I-AGSRSHQT	GVnGENNS-R
B細胞エピトープ		***		配列番号 309	配列番号 310-313	
				*****	*****	

		751			800	
菌株	E110019	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
群	A	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	B171	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGL	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	E22	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	B171	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	B171	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	E24377A および O42	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	E24377A	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
群	B	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	E110019	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	E22	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	H10407	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	F11 および 536	LSIQGGHLGH	VNNGGIARGA	TPESSGSYGL	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	SECEC	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLESDLLRT	EVAGMSVTAG
菌株	H10407	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSVTAG
菌株	W3110 および DH10B	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLMRT	EVAGMSVTAG
菌株	MG1655	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLMRT	EVAGMSVTAG
菌株	O42	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	B7A	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSVTAG
菌株	CFT073	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	O42	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	EVAGMSLTTG
菌株	CFT073	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT	DVAGMSVTAG
	コンセンサス	LSIQGGHLGH	-NNNGIARGA	TPES-GSYG-	VRLE-DL-RT	-VAGMS-T-G
		配列番号 314	配列番号 315			

【 0 0 4 0】

【化 2 1】

B細胞エピトープ

	801		850
菌株 E110019	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
群 A	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 B171	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 E22	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 B171	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 B171	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 E24377A および O42	VHGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 E24377A	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTARDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
群 B	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 E110019	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 E22	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 H10407	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 F11 および 536	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 SECEC	VYSAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 H10407	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 W3110 および DH10B	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 MG1655	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 O42	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 B7A	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 CFT073	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 O42	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
菌株 CFT073	VYGAAGHSSV	DVKDDGGSRA	GTVRDDAGSL GGYLNLVHTS SGLWADIVAQ
コンセンサス	---AAGHSSV	DVK--DDGGSRA	GT--RDDAG--L GGY--L--H-- SGLWADI--AQ

10

B細胞エピトープ

配列番号 316

	851		900
菌株 E110019	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
群 A	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 B171	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 E22	GTHHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 B171	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 B171	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 E24377A および O42	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 E24377A	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
群 B	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 E110019	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 E22	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 H10407	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 F11 および 536	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 SECEC	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 H10407	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 W3110 および DH10B	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 MG1655	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 O42	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 37A	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 CFT073	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 O42	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
菌株 CFT073	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLLETGL PFSITDNLMML EPQLQYTWQG
コンセンサス	GT--HSMKAS-	-NNDFR--RG-	GWLGSLLETGL PFSITDN--ML EP--L--YTWQG

30

318

B細胞エピトープ

	901		950
菌株 E110019	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG SHNDMTFEGEG TSSRDTLRDS
群 A	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG SHNDMTFEGEG TSSRDTLRDS
菌株 B171	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG SHNDMTFEGEG TSSRDTLRDS
菌株 E22	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG SHNDMTFEGEG TSSRDTLRDS
菌株 B171	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG SHNDMTFEGEG TSSRDTLRDS

40

【 0 0 4 1 】

【化 2 2】

菌株	B171	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG	TSSRDILRDS
菌株	E24377A および O42	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG	TSSRDILRDS
菌株	E24377A	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMNFGKG	TSSRDILRDS
群	B	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMNFGKG	TSSRDILHDS
菌株	E110019	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRDILRDS
菌株	E22	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG	TSSRDILRDS
菌株	H10407	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRDILRDS
菌株	F11 および 536	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMNFGKG	TSSRDILRDS
菌株	SECEC	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHMRAGFRLG	SHNDMSFGEG	TSSRDILRDS
菌株	H10407	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
菌株	W3110 および DH10B	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
菌株	MG1655	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
菌株	O42	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRDILRDS
菌株	B7A	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMNFGKG	TSSRDILRGS
菌株	CFT073	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
菌株	O42	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
菌株	CFT073	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGEG	TSSRAPLRDS
コンセンサス		LSLDDG-DNA	-YVKFGHGS-	QH-RAGFRLG	SH-DM-FG-G	TSSR--L--S
B細胞エピトープ		*****	**	*****	*****	*****

10

20

30

		951					1000
菌株	E110019	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
群	A	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	B171	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TVSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	E22	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TVSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	B171	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	B171	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	E24377A および O42	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	E24377A	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
群	B	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	E110019	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	E22	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	H10407	TKHGVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	F11 および 536	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSQNGTTL	
菌株	SECEC	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSQNGTSL	
菌株	H10407	AKHSMRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSRNGTSL	
菌株	W3110 および DH10B	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT	FSPSQNGTSL	
菌株	MG1655	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT	FSPSQNGTSL	
菌株	O42	TKHGVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSQNGTSL	
菌株	B7A	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT	FSPSQNGTSL	
菌株	CFT073	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT	FSPSQNGTSL	
菌株	O42	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT	FSPSQNGTSL	
菌株	CFT073	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT	FSPSQNGTSL	
コンセンサス		-KH---ELPV	NWWVQPSVIR	T-SSRGDM--	GT--AGS-MT	FSPS-NGT-L	
B細胞エピトープ		*****	*****	*****	*****	*****	

配列番号 319

40

【0 0 4 2】

		1001					1044
菌株	E110019	DLQAGLEARI	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
群	A	DLQAGLEARI	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	B171	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	E22	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	B171	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	B171	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	E24377A および O42	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	E24377A	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
群	B	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	E110019	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	E22	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	H10407	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGNS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	F11 および 536	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	
菌株	SECEC	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NMTF	

【化 2 3】

菌株	H10407	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVIGSS	AEGYNGQATL	NVTF
菌株	W3110 および DH10B	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
菌株	MG1655	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
菌株	O42	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
菌株	B7A	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYVHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
菌株	CFT073	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSINGSS	AEGYNSQATL	NVTF
菌株	O42	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNSQATL	NVTF
菌株	CFT073	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
	コンセンサス	DLQAGLEAR-	RENITLGVQA	GY-HS--G-S	AEGYN-QATL	N-TF
		配列番号 320	配列番号 321			

B細胞エピトープ

配列番号 310 SRSHQ(T/S)GV(N/S)GENNS
 配列番号 311 SRSHQTGVNGENNS
 配列番号 312 SRSHQSGVSGENNS
 配列番号 313 SRSHQTGVSGENNS

10

B細胞エピトープ

配列番号 322 RARGKRGG
 配列番号 323 GETVNGGTLAN
 配列番号 324 GLEYGPDNEANTIGGQWVDGGTANKTTVTSGGLQVRVNPGGSVSDTVISAGGGQSLQGR
 配列番号 325 WQVVKPGTVATDTVVNTGAEGGPDACNDTGQFV
 配列番号 326 AVRTTINKN
 配列番号 327 RAEGTANT
 配列番号 328 YAGGDQTVHG
 配列番号 329 QYVHNGGTASDTVVNS
 配列番号 330 GGVAGNTTVNQKRLQVDAGGTATNVTLK
 配列番号 331 HTATNTRVDDGGTLDVRNGGTATTVSMG
 配列番号 332 GAAVSGTRSDGKAFSIGG
 配列番号 333 TLNAGDTATDITV
 配列番号 334 GTLAGTTTLN
 配列番号 335 LTGNGSVEKSGSGTLTV
 配列番号 336 AIDPTNVTL
 配列番号 337 TWNIFDNATVQ
 配列番号 338 SHAGQI
 配列番号 339 NLNGQNG
 配列番号 340 DMAQNN
 配列番号 341 AGNSASGLATSGKG
 配列番号 342 NGATTEEGAFV
 配列番号 343 NRDSDESWY
 配列番号 344 HLGHDNNGGIARGATPESSGSY
 配列番号 345 YGAAGHSSVDVKDDGSRAGTVRD
 配列番号 346 TRHSMKASSDNDFFRA
 配列番号 347 SLDDGKDNAGY
 配列番号 348 DMTFEGGTSSRAPLRDSAKHS
 配列番号 349 DMRVGTSTAGSGMTFSPQNGTSL
 配列番号 350 YAHSVSGSAEGYNGQAT

20

30

(o r f 1 7 6 7 タンパク質)

N o d Tファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポータータンパク質は、本明細書では「o r f 1 7 6 7」と呼ばれる。大腸菌N M E C由来「o r f 1 7 6 7」タンパク質は、参考文献5（配列番号3533および3534）に開示され、大腸菌N M E C菌株I H E 3 0 3 4由来「o r f 1 4 8 8」、C F T 0 7 3由来「c 1 7 6 5」、および536由来e c p _ 1 3 4 6としても知られている。

【0043】

40

本発明にしたがって使用される場合、o r f 1 7 6 7タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましいo r f 1 7 6 7配列は、配列番号41～47に対して50%以上（例えば、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

【0044】

他の好ましいo r f 1 7 6 7配列は、配列番号41～47の少なくともn個の連続したアミノ酸を含み、このnは、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、またはそれ以上）である。好ましい断片は、o r f 1 7 6 7のエピトープまたは

50

免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 41 ~ 47 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片（配列番号）である。

【0045】

【化24】

菌株 UTI89 および IHE3034 (配列番号 41)
 菌株 536 および F11 (配列番号 42)
 菌株 SECEC (配列番号 43)
 菌株 APEC01 (配列番号 44)
 菌株 CFT073 (配列番号 45)
 菌株 E2348-69 (配列番号 46)
 群 A: 菌株 Sakai, EDL933, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 および TW14588 (配列番号 47)

10

	1		50
菌株 UTI89 および IHE3034	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
菌株 536 および F11	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
菌株 SECEC	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
菌株 APEC01	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
菌株 CFT073	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
菌株 E2348-69	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
群 A	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ
コンセンサス	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI PATLPGAQGG GKAISHDWQQ

20

B細胞エピトープ

	51		100
菌株 UTI89 および IHE3034	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
菌株 536 および F11	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
菌株 SECEC	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
菌株 APEC01	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
菌株 CFT073	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
菌株 E2348-69	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
群 A	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL
コンセンサス	VIHDPRLQQV	VTIALN-NRD	VQKAIADIDS ARALYGQTNA SLFPTVNAAL

配列番号 351

* * * * *

30

	101		150
菌株 UTI89 および IHE3034	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
菌株 536 および F11	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
菌株 SECEC	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
菌株 APEC01	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
菌株 CFT073	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
菌株 E2348-69	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
群 A	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTLDLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT
コンセンサス	SSTRSRSLAN	GT-TTAEADG	TVSS-TLTLF GRNQSLSRRA RETWLASEFT

配列番号 353

配列番号 354

* * * * *

B細胞エピトープ

	151		200
菌株 UTI89 および IHE3034	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
菌株 536 および F11	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
菌株 SECEC	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
菌株 APEC01	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
菌株 CFT073	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
菌株 E2348-69	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMASAENSL KIIQRQQQVG
群 A	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK ETMTSAENSL KIIQRQQQVG

40

【0046】

【化 2 5】

コンセンサス		<u>AQ-TRLTLIA EISTAWLTLA ADNSNLALAK ETM-SAENSL KIIQRQQQVG</u>			
		配列番号 355		配列番号 356	
B細胞エピトープ		*****			
		201	250		
菌株 UTI89 および IHE3034		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
菌株 536 および F11		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
菌株 SECEC		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
菌株 APEC01		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
菌株 CFT073		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
菌株 E2348-69		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLAENLLPG
群 A		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG TTLEENLLPG
コンセンサス		<u>TAAATDVSEA MSVYQQARAS VASYQTQVMQ DKNALNLLAG TTL-ENLLPG</u>			
B細胞エピトープ		*****			

10

		251			300
菌株	UTI89 および IHE3034	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
菌株	536 および F11	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
菌株	SECEC	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
菌株	APEC01	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
菌株	CFT073	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
菌株	E2348-69	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
群	A	TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
コンセンサス		TLESLEPQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA DIGAARANFF
		配列番号		357	
B細胞エピトープ				*****	*****

20

		301			350
菌株	UTI89 および IHE3034	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
菌株	536 および F11	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
菌株	SECEC	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
菌株	APEC01	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
菌株	CFT073	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
菌株	E2348-69	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
群	A	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFT	PSVTLPPLFTG GSNLAQLRYA
コンセンサス		<u>PTISLTASAG</u>	<u>VGSDALSSLF</u>	<u>SHGMQIWSF-</u>	<u>PSVTLPPLFTG</u> GSNLAQLRYA
		配列番号 358			
B細胞エピトープ		***	***		

30

		351			400
菌株	UTI89 および IHE3034	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
菌株	536 および F11	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
菌株	SECEC	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
菌株	APEC01	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
菌株	CFT073	EAQKRGLIAT	YEKNVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
菌株	E2348~69	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	EVANALARRT	TLEEQLDAQS QYVKAQQTV
群	A	EAQKRGLIAT	YEKTVQRAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR QYVKAQQTV
コンセンサス		EAQKRGLIAT	YEK-VQ-AFK	-VANALARRT	TLEEQLDAQ- QYVKAQQTV
		配列番号 359			配列番号 360
B細胞エピトープ		*****			

40

		401			450
菌株 UTI89 および IHE3034		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
菌株 536 および F11		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
菌株 SECEC		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
菌株 APEC01		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
菌株 CFT073		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
菌株 E2348-69		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
群 A		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRLWSAQQE	LLALQLTDFE NRITLWQSLG
コンセンサス		DVGLRRYQ-G VG DYLTVLTA QRLWSAQQE LLALQLTDFE NRITLWQSLG			
				配列番号 361	

451

【0 0 4 7】

【化 2 6】

菌株	UTI89および IHE3034	GGMSSLK
菌株	536 および F11	GGMSSLK
菌株	SECEC	GGMSSLK
菌株	APEC01	GGMSSLK
菌株	CFT073	GGMSSLK
菌株	E2348-69	GGMSSLK
群	A	GGMSSLK
	コンセンサス	GGMSSLK

B細胞エピトープ

配列番号	362	DPHYSTPESPIPATLPGAQGGKKAIS
配列番号	363	SRSLANGTGTTAEADGTVS
配列番号	364	QQVGTAAATDVSE
配列番号	365	RASVAS
配列番号	366	DIQEAEHNLKSANADIGA
配列番号	367	SAGVGSD
配列番号	368	QYVKAEQQTV

10

(o r f 3 5 1 5 タンパク質)

g s p K一般分泌経路タンパク質は、本明細書では「o r f 3 5 1 5」と呼ばれる。大腸菌 N M E C 由来「o r f 3 5 1 5」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 7 0 2 9 および 7 0 3 0) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「o r f 3 3 3 2」、C F T 0 7 3 由来「c 3 7 0 2」、および 5 3 6 由来 e c p _ 3 0 3 9 としても知られている。

20

【 0 0 4 8 】

本発明にしたがって使用される場合、o r f 3 5 1 5 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましい o r f 3 5 1 5 配列は、配列番号 4 8 ~ 6 0 に対して 5 0 % 以上 (例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【 0 0 4 9 】

他の好ましい o r f 3 5 1 5 配列は、配列番号 4 8 ~ 6 0 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、o r f 3 5 1 5 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 4 8 ~ 6 0 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である

30

【 0 0 5 0 】

【化 2 7】

菌株 536 (配列番号 48)
 菌株 SECEC (配列番号 49)
 菌株 E22 および B7A (配列番号 50)
 菌株 HS (配列番号 51)
 菌株 E24377A (配列番号 52)
 菌株 53638 (配列番号 53)
 菌株 H10407 (配列番号 54)
 菌株 E2348-69 (配列番号 55)
 群 A: 菌株 APEC01, UT189, RS218 および IHE3034 (配列番号 56)
 菌株 E110019 (配列番号 57)
 菌株 F11 (配列番号 58)
 菌株 101-1 (配列番号 59)
 菌株 O42 (配列番号 60)

10

	1		50
菌株 536	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL	
菌株 SECEC	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL	
菌株 E22 および B7A	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL	
菌株 HS	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL	
菌株 E24377A	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA VMMLVIITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL	

【0 0 5 1】

【化 2 8】

菌株 53638	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
菌株 H10407	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
菌株 E2348-69	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	SRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
群 A	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
菌株 E110019	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
菌株 F11	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQLAL
菌株 101-1	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	GRMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
菌株 042	MITSPPKRGM	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS	ARMQQQLGRT	RSQQEYQQAL
コンセンサス	MI--PPKRG	AL-VVLVLLA	V-MLV-ITLS	-RMQQQLGRT	RSQQEYQ-AL
					配列番号 369

B細胞エピトープ

					51	100
菌株 536	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 SECEC	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 E22 および B7A	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 HS	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 E24377A	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 53638	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	TSGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 H10407	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 E2348-69	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
群 A	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 E110019	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 F11	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 101-1	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
菌株 042	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW	ASGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
コンセンサス	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHL-QPW	-SGPRFFPLP	QGQIAVTLRD	
					配列番号 370	配列番号 371
					**	*****

B細胞エピトープ

					101	150
菌株 536	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 SECEC	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 E22 および B7A	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIT	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 HS	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIT	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 E24377A	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 53638	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 H10407	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 E2348-69	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
群 A	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 E110019	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 F11	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLISLIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 101-1	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIT	RLGVPAYRAE	LIAESLWEFI	
菌株 042	AQACFNLNAL	AQPTTATRPL	AVQQLIALIT	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI	
コンセンサス	AQACFNLNAL	AQPTT--R?~	AVQQLI-LI-	RL-VPAYRAE	LIAESLWEFI	
					配列番号 372	

B細胞エピトープ

					151	200
菌株 536	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 SECEC	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 E22 および B7A	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 HS	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 E24377A	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 53638	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 H10407	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 E2348-69	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
群 A	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 E110019	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 F11	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 101-1	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
菌株 042	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMDAGLYQK	
コンセンサス	DEDRS-QTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP	LADISEMRVV	QGMD-GLYQK	

【 0 0 5 2 】

【化 2 9】

		配列番号 373			
B細胞エピトープ		** ****			
		201		250	
菌株 536		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 SECEC		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 E22 および B7A		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 HS		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 E24377A		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 53638		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 H10407		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 E2348-69		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
群 A		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 E110019		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 F11		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 101-1		LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
菌株 O42		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA	LFDPWLSFVQ
コンセンサス		LKPLVCALPM	-RQQININTL	DVTQSV-LEA	LFDPWLSFVQ
		配列番号 374	配列番号 375	配列番号 376	
B細胞エピトープ		***			
		251		300	
菌株 536		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 SECEC		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 E22 および B7A		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 HS		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 E24377A		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 53638		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 H10407		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 E2348-69		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
群 A		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 E110019		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 F11		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 101-1		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
菌株 O42		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
コンセンサス		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR
		配列番号 377			
B細胞エピトープ		***** **			
		301		325	
菌株 536		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 SECEC		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 E22 および B7A		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 HS		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 E24377A		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 53638		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 H10407		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 E2348-69		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
群 A		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 E110019		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 F11		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 101-1		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
菌株 O42		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE	
コンセンサス		TMNSLI-RMG	-QHFSV-WHQ	TGESE	
B細胞エピトープ					
配列番号 378	QLGRTRSQQEY				
配列番号 379	PWASGPRFFPL				
配列番号 380	AQPTTASRP				
配列番号 381	RLGREDSEY				
配列番号 382	YAANQPLA				
配列番号 383	REAKGWED				
配列番号 384	DEKTKK				

(o r f 3 5 1 6 タンパク質)

g s p J 一般分泌経路タンパク質は、本明細書では「o r f 3 5 1 6」と呼ばれる。大腸菌 N M E C 由来「o r f 3 5 1 6」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 7 0 3 1 および 7 0 3 2) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「o r f 3 3 3 3」および 5 3 6 由来 e c p _ 3 0 4 0 としても知られている。

【 0 0 5 3 】

本発明にしたがって使用される場合、o r f 3 5 1 6 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましいo r f 3 5 1 6 配列は、配列番号 6 1 ~ 7 1 に対して 5 0 % 以上（例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

【0054】

他の好ましいo r f 3 5 1 6 配列は、配列番号 6 1 ~ 7 1 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上）である。好ましい断片は、o r f 3 5 1 6 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 6 1 ~ 7 1 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片（配列番号）である。

【0055】

【化30】

群 A: 菌株 E22, E24377A および B7A (配列番号 61)
 菌株 E110019 (配列番号 62)
 菌株 H10407 (配列番号 63)
 菌株 HS および 53638 (配列番号 64)
 群 B: 菌株 APEC01, UTI89, RS218 および IHE3034 (配列番号 65)
 菌株 F11 (配列番号 66)
 菌株 SECEC (配列番号 67)
 菌株 536 (配列番号 68)
 菌株 E2348-69 (配列番号 69)
 菌株 101-1 (配列番号 70)
 菌株 O42 (配列番号 71)

	1				50
群 A	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
菌株 E110019	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNNAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
菌株 H10407	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
菌株 HS および 53638	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
群 B	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
菌株 F11	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLNHDH
菌株 SECEC	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLNHDH
菌株 536	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLNHDH
菌株 E2348-69	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLNHDH
菌株 101-1	MLVAIAIFAL	LALMAQQVTN	GVTRVNSAVA	GHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
菌株 O42	MLVAIAIFAS	LALMAQQVTN	GVTRVNSAIG	EHDQKLNLMQ	QTMSFLTHDL
コンセンサス	MLVAIAIFA-	LALMAQQVTN	GVTRVN-A--	-HDQKLNLMQ	QTMSFL-HDL
		配列番号 385		配列番号 386	
		** ****	*** **		

B細胞エピトープ

	51				100
群 A	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 E110019	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 H10407	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 HS および 53638	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRMPRS
群 B	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 F11	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 SECEC	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 536	TQMPRPVVRG	DQGQREPALL	AGAGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS

【0056】

【化 3 1】

菌株 E2348-69	TQMMPRPVRG	DQGQREFALL	AGAGVLASES	EGIRFVRGGV	VNPLMRLPRS
菌株 101-1	TQMMPRPVRG	DQGQREFALL	AGAGVLASES	GGMRFVRGGV	VNLLMRLPRS
菌株 042	TQMMPRPVRG	DQGQREFALL	AGPGVLASES	EGMRFVRGGV	VNPLMRLPRS
コンセンサス	<u>TQMMPRPVRG</u>	<u>-QGQREFALL</u>	<u>AG-GVL-SES</u>	<u>-G-RFVRGGV</u>	<u>VN-LMR-PRS</u>
	配列番号 387		配列番号 388		

B細胞エピトープ

	101		150
群 A	NLLTVGYRIH	DGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 E110019	NLLTVGYRIH	DGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 H10407	NLLTVGYRIH	DGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 HS および 53638	NLLTVGYRIH	DGYLERLSWP	LTDAAGSVKP
群 B	NLLTVGYRIH	DGYLERLAWP	TTQKLIPADS
菌株 F11	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 SECEC	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 536	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 E2348-69	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 101-1	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAAGSVKP
菌株 042	NLLTVGYRIH	GGYLERLAWP	LTDAADSVKP
コンセンサス	<u>NLLTVGYRIH</u>	<u>-GYLERL-WP</u>	<u>LTDAAGSVKP</u>
	配列番号 389		配列番号 390-391

B細胞エピトープ

**

	151		189
群 A	WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
菌株 E110019	WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
菌株 H10407	WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
菌株 HS および 53638	WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
群 B	WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 F11	WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 SECEC	WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 536	WQESWSSVQA	VPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 E2348-69	WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 101-1	WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
菌株 042	WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
コンセンサス	<u>WQESWSSVQA</u>	<u>-PVAVR-TLH</u>	<u>SPQWGEIERI</u>
	配列番号 393		配列番号 394

B細胞エピトープ

配列番号 390	WPLTDAA(G/D)SVKPT
配列番号 391	WPLTDAAGSVKPT
配列番号 392	WPLTDAADSVKPT

B細胞エピトープ

配列番号 395	TNGVTR
配列番号 396	AVAGHD
配列番号 397	PRPVRGDQGQREPA
配列番号 398	TRWQESWSS

(o r f 3 5 9 7 タンパク質)

t o n B 依存性シデロホア受容体タンパク質は、本明細書では「o r f 3 5 9 7」と呼ばれる。大腸菌 N M E C 由来「o r f 3 5 9 7」タンパク質は、参考文献 5 (配列番号 7 1 9 3 および 7 1 9 4) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「o r f 3 4 1 5」、C F T 0 7 3 由来「c 3 7 7 5」、および 5 3 6 由来 e c p _ 3 1 2 1 としても知られている。

【 0 0 5 7 】

本発明にしたがって使用される場合、o r f 3 5 9 7 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましい o r f 3 5 9 7 配列は、配列番号 7 2 ~ 7 9 に対して 5 0 % 以上 (例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【 0 0 5 8 】

他の好ましい o r f 3 5 9 7 配列は、配列番号 7 2 ~ 7 9 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、o r f 3 5 9 7 のエピトープまたは

10

20

30

40

50

免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 72 ~ 79 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

【 0 0 5 9 】

【 化 3 2 】

菌株 E2348-69 (配列番号 72)
 菌株 F11 (配列番号 73)
 群 A: 菌株 APEC01, UT189, CFT073, RS218 および IHE3034 (配列番号 74)
 菌株 SECEC (配列番号 75)
 群 B: 菌株 EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401 および EC4486 (配列番号 76)
 菌株 O42 (配列番号 77)
 群 C: 菌株 Sakai, EDL933, EC4501 および TW14588 (配列番号 78)
 菌株 536 (配列番号 79)

10

	1					50
菌株 E2348-69	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD	SVTTKDGETI	TVTADANTAT	
菌株 F11	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD	SVTTKDGETI	TVTADANTAT	
群 A	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD	SVTTKDGETI	TVTADANTAT	
菌株 SECEC	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD	SVTTKDGETI	TVTADANTAT	
群 B	MAKETPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD	TATTKDGETI	TVTADANTAT	
菌株 O42	MAKETPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD	TATTKDGETI	TVTADANTAT	
群 C	MAKETPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD	TATTKDGETI	TVTADANTAT	
菌株 536	MAKETPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD	TATTKDGETI	TVTADANTAT	
コンセンサス	MA-FTPSFSG	-KGRALFSL	FAAPMIHATD	~-TTKDGETI	TVTADANTAT	
			配列番号 399		配列番号 400	

20

B細胞エピトープ

	51					100
菌株 E2348-69	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
菌株 F11	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
群 A	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
菌株 SECEC	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
群 B	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
菌株 O42	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
群 C	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
菌株 536	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
コンセンサス	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT	VSDQVLENQN	ATTLDEALYN	
	*****	*****		*****	*****	

30

B細胞エピトープ

	101					150
菌株 E2348-69	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
菌株 F11	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
群 A	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
菌株 SECEC	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
群 B	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
菌株 O42	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
群 C	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
菌株 536	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
コンセンサス	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVR	GFGANRDGSI	MTNGLRTVLP	RSFNAATERV	
	***	*****	*****	*****	*****	

B細胞エピトープ

	151					200
菌株 E2348-69	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVKRPEKT	FHGSVSATSS	SFGGGTGQLD	
菌株 F11	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVKRPEKT	FHGSVSATSS	SFGGGTGQLD	
群 A	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVKRPEKT	FHGSVSATSS	SFGGGTGQLD	
菌株 SECEC	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVKRPEKT	FHGSVSATSS	SFGGGTGQLD	

40

【 0 0 6 0 】

【化 3 3】

群 B	EVLKGPASTL YGILDPGGLI NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
菌株 042	EVLKGPASTL YGILDPGGLI NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
群 C	EVLKGPASTL YGILDPGGLI NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
菌株 536	EVLKGPASTL YGILDPGGLI NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
コンセンサス	<u>EVLKGPASTL YGILDPGGLI NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD</u>
B細胞エピトープ	*****

	201		250
菌株 E2348-69	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
菌株 F11	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
群 A	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
菌株 SECEC	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
群 B	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
菌株 042	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
群 C	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
菌株 536	ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM		
コンセンサス	<u>ITGPIEGTQL AYRLTGEVQD EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM</u>		
B細胞エピトープ	*****	*****	*****

10

	251		300
菌株 E2348-69	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
菌株 F11	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
群 A	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
菌株 SECEC	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
群 B	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
菌株 042	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
群 C	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
菌株 536	LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DGQSDLAQLN		
コンセンサス	<u>LYSHRDYKTP FDRGTIFDLT TKQPVNVDRK IRFDEPFNIT DG-SDLAQLN</u>		
B細胞エピトープ	*****	**	*****

20

	301		350
菌株 E2348-69	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
菌株 F11	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
群 A	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
菌株 SECEC	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
群 B	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
菌株 042	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
群 C	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
菌株 536	AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST		
コンセンサス	<u>AEYHLNSQWT ARFDYSYSQD KYSDNQARVT AYDATTGTLT RRVDATQGST</u>		
B細胞エピトープ	配列番号 401	*****	*****

30

	351		400
菌株 E2348-69	QRMHATRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKKAKDFNI		
菌株 F11	QRMHATRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKKAKDFNI		
群 A	QRMHATRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKKAKDFNI		
菌株 SECEC	QRMHATRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKKAKDFNI		
群 B	QRMHSTRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKNAKDFNI		
菌株 042	QRMHSTRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKNAKDFNI		
群 C	QRMHSTRADL QGNVDIAGFY NFILGGVSYE YYDLLRTDMI RCKNAKDFNI		
菌株 536	QRMHATRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDI.LRTDMI RCKKAKDFNI		
コンセンサス	<u>QRMH-TRADL QGNVDIAGFY NEILGGVSYE YYDLLRTDMI RCK-AKDFNI</u>		
B細胞エピトープ	配列番号 402	***	

40

	401		450
菌株 E2348-69	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTD NWIAVAGIRY		
菌株 F11	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTD NWIAVAGIRY		
群 A	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQENYSA YAQDALYLTD NWIAVAGIRY		
菌株 SECEC	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTD NWIAVAGIRY		
群 B	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTD NWIAVAGIRY		

【0 0 6 1】

【化 3 4】

菌株 042	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTQ NWIAVAGIRY	
群 C	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTQ NWIAVAGIRY	
菌株 536	YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQESYSA YAQDALYLTQ NWIAVAGIRY	
コンセンサス	<u>YNPVYGNTSK CTTVSASDSD QTIKQE-YSA YAQDALYLTQ NWIAVAGIRY</u>	
	配列番号 403	配列番号 404
B細胞エピトープ	*****	*****
	451	500
菌株 E2348-69	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
菌株 F11	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
群 A	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
菌株 SECEC	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
群 B	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
菌株 042	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
群 C	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
菌株 536	QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP	
コンセンサス	<u>QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTPSVSL FANYSQTFMP</u>	
B細胞エピトープ	*****	*****
	501	550
菌株 E2348-69	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
菌株 F11	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
群 A	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
菌株 SECEC	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
群 B	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
菌株 042	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
群 C	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
菌株 536	QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES	
コンセンサス	<u>QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES</u>	
B細胞エピトープ	*****	*****
	551	600
菌株 E2348-69	VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
菌株 F11	VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
群 A	IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
菌株 SECEC	VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
群 B	IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
菌株 042	IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
群 C	IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
菌株 536	VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA	
コンセンサス	<u>-GDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA</u>	
B細胞エピトープ	*****	*****
	601	650
菌株 E2348-69	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
菌株 F11	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
群 A	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
菌株 SECEC	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
群 B	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
菌株 042	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
群 C	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
菌株 536	GKPLPNVPRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGHGVSRS RSATNGADYY	
コンセンサス	<u>GKPLPN-PRH TGSFLFTYDI HNMPGNNTLT FGCGGH-VSR RSATNGADYY</u>	
B細胞エピトープ	*****	*****
	651	700
菌株 E2348-69	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG	
菌株 F11	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG	
群 A	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG	
菌株 SECEC	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG	
群 B	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG	

【0 0 6 2】

【化 3 5】

菌株 O42	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
群 C	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
菌株 536	LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
コンセンサス	<u>LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG</u>

B細胞エピトープ * ****

	701	713
菌株 E2348-69	DPREVQFTVK	MEF
菌株 F11	DPREVQFTVK	MEF
群 A	DPREVQFTVK	MEF
菌株 SECEC	DPREVQFTVK	MEF
群 B	DPREVQFTVK	MEF
菌株 O42	DPREVQFTVK	MEF
群 C	DPREVQFTVK	MEF
菌株 536	DPREVQFTVK	MEF
コンセンサス	<u>DPREVQFTVK</u>	<u>MEF</u>

B細胞エピトープ *****

10

B細胞エピトープ

配列番号	408	SVTTKDGETITVTADANTATEATDGYQPLSTSTATI
配列番号	409	VLENQNATTL
配列番号	410	NTLGGTQDA
配列番号	411	GANRDGSI
配列番号	412	KRPEKTFHGSVSATSSSFGGGTGQLDITGPIEG
配列番号	413	GEVQDEDYWRN
配列番号	414	DYKT?FD
配列番号	415	KQ?VNV
配列番号	416	FNITDGQSDL
配列番号	417	SYSQDKYSDNQARVTAYDATTGTLT
配列番号	418	VDATQGSTQRM
配列番号	419	PVYGNTSKCTTVSASDSQTIKQESYSAY
配列番号	420	QYAGKGRFFNVNTDSRDEQWT
配列番号	421	GDLPPSSNAYE
配列番号	422	SVGDETIAKT
配列番号	423	AKVLED?DYAGKPLPNVPRH
配列番号	424	NMPCNNLTFFGGGGHVSRRSATNGADYY
配列番号	425	IATNNLGNQIGDPREV

20

(o r f 3 6 1 3 タンパク質)

線毛タンパク質は、本明細書では「o r f 3 6 1 3」と呼ばれる。大腸菌NMEC由来「o r f 3 6 1 3」タンパク質は、参考文献5（配列番号7225および7226）に開示され、大腸菌NMEC菌株IHE3034由来「o r f 3 4 3 1」およびCFT073由来「c 3 7 9 1」としても知られている。

30

【0063】

本発明にしたがって使用される場合、o r f 3 6 1 3タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましいo r f 3 6 1 3配列は、配列番号80～81に対して50%以上（例えば、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

【0064】

他の好ましいo r f 3 6 1 3配列は、配列番号80～81の少なくともn個の連続したアミノ酸を含み、このnは、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、またはそれ以上）である。好ましい断片は、o r f 3 6 1 3のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号80～81のC末端および/またはN末端の1つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片（配列番号）である。

40

【0065】

【化 3 6】

群 A: 菌株 UTI89, CFT073, APEC01, RS218 および IHE3034 (配列番号 80)
 菌株 O42 (配列番号 81)

		1					50
群 A		MLKKTLLSMF	ATALLSGVAF	NALADDANQG	SGKITFKGEV	IDAPCSIAPG	
菌株 O42		MFKKTLLSMF	ATALLSGVAF	NALADDANQG	SGKITFKGEV	IDAPCSIAPG	
	コンセンサス	M-KKTLLSMF	ATALLSGVAF	NALADDANQG	SGKITFKGEV	IDAPCSIAPG	
		配列番号 426					
B細胞エピトープ		*****					
		51					100
群 A		DEDQTINLGE	VADTVLKSGQ	KSLPVDVTIH	LQDCILSDGT	NTVDKVKITF	
菌株 O42		DEDQTINLGE	VADTVLKSGQ	KSLPVDVTIH	LQDCILSDGT	NTVDKVKITF	
	コンセンサス	DEDQTINLGE	VADTVLKSGQ	KSLPVDVTIH	LQDCILSDGT	NTVDKVKITF	
B細胞エピトープ		*****					
		101					150
群 A		SSASVDATDS	NLLKNTLEGN	IGGATDVGVR	LVKSDNTNVT	LGTPITINFP	
菌株 O42		SSASVDATDS	NLLKNTLEGN	IGGATDVGVR	LVKSDNTNVT	LGTPITINFP	
	コンセンサス	SSASVDATDS	NLLKNTLEGN	IGGATDVGVR	LVKSDNTNVT	LGTPITINFP	
B細胞エピトープ		*****		***	*****		***
		151					187
群 A		TTNSYQELNF	KARMESLGRT	ATPGNVQAQA	NYVLDYK		
菌株 O42		TTNSYQELNF	KARMESLGRT	ATPGNVQAQA	NYVLDYK		
	コンセンサス	TTNSYQELNF	KARMESLGRT	ATPGNVQAQA	NYVLDYK		
B細胞エピトープ		*****		****	*****		
B細胞エピトープ							
配列番号 427		ADDANQGS					
配列番号 428		CSIAPGDEDQTIN					
配列番号 429		ASVDATDS					
配列番号 430		EGNIGGATD					
配列番号 431		NEPTTNSY					
配列番号 432		LGRATATPGNVQAQ					

(r e c p 3 7 6 8 タンパク質)

溶血素 A タンパク質は、本明細書では「 r e c p 3 7 6 8 」と呼ばれる。大腸菌 U P E C 由来「 r e c p 3 7 6 8 」タンパク質は、参考文献国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 0 3 3 0 号 (配列番号 3) に開示され、 C F T 0 7 3 由来「 c 3 5 7 0 」および 5 3 6 由来 e c p _ 3 8 2 7 としても知られている。

【 0 0 6 6 】

本発明にしたがって使用される場合、 r e c p 3 7 6 8 タンパク質は、様々な形態を取り得る。好ましい r e c p 3 7 6 8 配列は、配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 に対して 5 0 % 以上 (例えば、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【 0 0 6 7 】

他の好ましい r e c p 3 7 6 8 配列は、配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、 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 、またはそれ以上) である。好ましい断片は、 r e c p 3 7 6 8 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 、 2 0 、 2 5 、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

【 0 0 6 8 】

【化 3 7】

菌株 536 (配列番号 101)
 菌株 536 (配列番号 102)
 菌株 CFT073 (配列番号 103)
 群 A: 菌株 RS218, UT189 および F11 (配列番号 104)
 菌株 E110019 (配列番号 105)

	1	50
菌株 536	MPTITTAQIK STLSAQKSA	ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
菌株 536	MPTITTAQIK STLSAQKSA	ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
菌株 CFT073	MPTITTAQIK STLSAQKSS	ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
群 A	MPTITTAQIK STLSAQKSA	ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
菌株 E110019	MPTITTAQIK STLSAQKSA	ENKLHSAGQS TKDALKKAAE KTRNAGNRLI
コンセンサス	MPTITTAQIK STLSAQKQS-	-NKLHSAGQS TKDALKKAAE -TRNAGNRLI

B細胞エピトープ

		51	100
菌株	536	LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT	ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
菌株	536	LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT	ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
菌株	CFT073	LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT	ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
群	A	LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT	ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
菌株	E110019	LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT	ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
コンセンサス		<u>LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT</u>	<u>ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI</u>
		配列番号	435

B細胞エピトープ

		101				150					
菌株	536	GLTERGV	TIF	APQLDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAGSVL	STFQ
菌株	536	GLTERGV	TIF	APQLDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAGSVL	STFQ
菌株	CFT073	GLTERGV	TIF	APQLDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAGSVL	STFQ
群	A	GLTERGV	TIF	APQLDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAGSVL	STFQ
菌株	E110019	GLTERGV	TIF	APQLDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAGSVL	STFQ
	コンセンサス	GLTERGV	TIF	AP--LDK	LLQK	YQKAGN	KLGG	SAENIG	DNLG	KAG--L	STFQ
						配列番号	436				

B細胞エピトープ

		151	200
菌株	536	NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN	
菌株	536	NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASLNN	
菌株	CFT073	NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN	
群	A	NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN	
菌株	E110019	NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGNVSSSEM AEASIELINQ LVDTAASLNN	
コンセンサス		<u>NFLGTALSSM KIDELIK-QK</u> SG-NVSSSE- A-ASIELINQ LVDTAAS-NN	
		配列番号 437	配列番号 438

B細胞エピトープ

	201		250		
菌株 536	NVNSFSQQLN	KLGSVLSNTK	HLNGVGKQLQ	NLPNLDNIGA	GLDTSVGILS
菌株 536	NVNSFSQQLN	KLGSVLSNTK	HLNGVGKQLQ	NLPNLDNIGA	GLDTSVGILS
菌株 CF7073	NVNSFSQQLN	KLGSVLSNTK	HLTGVGKQLQ	NLPNLDNIGA	GLDTSVGILS
群 A	NVNSFSQQLN	KLGSVLSNTK	HLNGVGKQLQ	NLPNLDNIGA	GLDTSVGILS
菌株 E110019	NVNSFSQQLN	TLGSVLSNTK	HLNGVGKQLQ	NLPNLDNIGA	GLDTSVGILS
コンセンサス	<u>NVNSFSQQLN</u>	<u>LGSVLSNTK</u>	<u>HL-GVGKQLQ</u>	<u>NLPNLDNIGA</u>	<u>GLDTSVGILS</u>
	配列番号 439	配列番号 440	配列番号 441		

		251	300
菌株	536	VISASFILSN ADADTGTKAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQQGL	
菌株	536	AISASFILSN ADADTGTKAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQQGL	
菌株	CFT073	AISASFILSN ADADTGTKAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQQGL	

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

【化 3 8】

群 A	AISASFILSN	ADADTGTKAA	AGVELTTKVL	GNVGKGISQY	IIAQRAAQGL
菌株 E110019	TISASFILSN	ADADTRTKAA	AGVELTTKVL	GNVGKGISQY	IIAQRAAQGL
コンセンサス	-ISASFILSN	ADADT-TKAA	AGVELTTKVL	GNVGKGISQY	IIAQRAAQGL
	配列番号	442	*****	配列番号	443
B細胞エピトープ					****
	301				350
菌株 536	STSAAGLI	ASAVTLAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
菌株 536	STSAAGLI	ASVVTLAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
菌株 CFT073	STSAAGLI	ASVVTLAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
群 A	STSAAGLI	ASVVTLAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
菌株 E110019	STSAAGLI	ASAVILAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
コンセンサス	STSAAGLI	AS-V-LAISP	LSFLSIADKF	KRANKIEEYS	QRFKKLGYDG
				配列番号	444
B細胞エピトープ	*****				
	351				400
菌株 536	DSLAAAFHKE	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
菌株 536	DSLAAAFHKE	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
菌株 CFT073	DSLAAAFHKE	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
群 A	DSLAAAFHKE	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
菌株 E110019	DSLAAAFHKA	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
コンセンサス	DSLAAAFHK-	TGAIDASLTT	ISTVLASVSS	GISAAATTSL	VGAPVSALVG
			配列番号	445	
B細胞エピトープ			*	*****	
	401				450
菌株 536	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
菌株 536	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
菌株 CFT073	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
群 A	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
菌株 E110019	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
コンセンサス	AVTGIISGIL	EASKQAMFEH	VASKMADVIA	EWEKKHGKNY	FENGYDARHA
B細胞エピトープ				*****	*****
	451				500
菌株 536	AFLEDNFKIL	SQYNKEYSVE	RSVLITQQHW	DTLIGELAGV	TRNGDKTSLG
菌株 536	AFLEDNFEIL	SQYNKEYSVE	RSVLITQQHW	DTLIGELAGV	TRNGDKTSLG
菌株 CFT073	AFLEDNFKIL	SQYNKEYSVE	RSVLITQQHW	DTLIGELAGV	TRNGDKTSLG
群 A	AFLEDNFKIL	SQYNKEYSVE	RSVLITQQHW	DMLIGELASV	TRNGDKTSLG
菌株 E110019	AFLEDNFKIL	SQYNKKYSVE	RSVLITQQHW	DTLIGELAGV	TRNGDKTSLG
コンセンサス	AFLEDNF-IL	SQYNK-YSVE	RSVLITQQHW	D-LIGELA-V	TRNGDKTSLG
			配列番号	446	配列番号
B細胞エピトープ				**	*****
	501				550
菌株 536	KSYIDYYEEG	KRLEKKPDEF	QKQVFDPLKG	NIDLSDSKSS	TLLKEVTPLL
菌株 536	KSYIDYYEEG	KRLEKEPDEF	QKQVFDPLKG	NIDLSVIKSS	TLLKEFITPLL
菌株 CFT073	KSYIDYYEEG	KRLEKKPDEF	QKQVFDPLKG	NIDLSDSKSS	TLLKEVTPLL
群 A	KSYIDYYEEG	KRLERRPKEF	QQQIFDPLKG	NIDLSDSKSS	TLLKEVTPLL
菌株 E110019	KSYIDYYEEG	KRLEKKTDEF	QKQVFDPLKG	NIDLSDSKSS	TLLKEVTPLL
コンセンサス	KSYIDYYEEG	KRLE----EF	Q-Q-FDPLKG	NIDLS--KSS	TLLKF-TPLL
			配列番号	448	
B細胞エピトープ	*****	*****	**	*****	*
	551				600
菌株 536	TPGEEIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKGSV	YDYSNLIQHA
菌株 536	TPGKEIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKGSV	YDYSNLIQHA
菌株 CFT073	TPGEEIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKGSV	YDYSNLIQHA
群 A	TPGEEIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKGSV	YDYSNLIQHA
菌株 E110019	TPGEEIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKGAV	YDYSNLIQHA
コンセンサス	TPG-EIRERR	QSGKYEYITE	LLVKGVDKWT	VKGVDKG-V	YDYSNLIQHA
			配列番号	449	配列番号
B細胞エピトープ	*****	*****		*****	*

【0070】

菌株 536
菌株 536
菌株 CFT073
群 A
菌株 E110019

B細胞エピトープ

B細胞エピトープ

B細胞エピトープ

B細胞エピトープ

B細胞エピトープ

B細胞エピトープ

【 0 0 7 1 】

0

20

30

40

50

大腸菌 U P E C 由来「u p e c 9 4 8」タンパク質は、C F T 0 7 3 由来「c 0 9 7 5」としても知られている。

本発明にしたがって使用される場合、u p e c 9 4 8 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましいu p e c 9 4 8 配列は、配列番号 8 2 ~ 8 4 に対して 5 0 % 以上（例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

50

他の好ましいu p e c 9 4 8配列は、配列番号82～84の少なくともn個の連続したアミノ酸を含み、このnは、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、またはそれ以上）である。好ましい断片は、u p e c 9 4 8のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号82～84のC末端および/またはN末端の1つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片（配列番号）である。

【0074】

【化41】

10

群 A: 菌株 RS218, E2348-69 および CFT073 (配列番号 82)
 菌株 HS (配列番号 83)
 菌株 B および C (配列番号 84)

	1		50
群 A	VSLSTALRMT CRRRLSLIV GPASLNRFIP PFQHEGQRHN VSNGWRPVKN		
菌株 HS	VSLSTALRMT CRRRLSLIV GPASLNRFIP PFQHEGQRHN VSNGWRPVKN		
菌株 B および C	VSLSTALRMT CRRRLSLIV GPASLNRFIP PVQHEGQRHN VSNGWRPVKN		
コンセンサス	VSLSTALRMT CRRRLSLIV GPASLNRFIP P-QHEGQRHN VSNGWRPVK-		
	配列番号 493		配列番号 494
B細胞エピトープ			** *

	51		100
群 A	GGDICHQIVN RQAVGKPAST DFFNKKVTTS TDMAVRSAGS ISAISCAVSA		
菌株 HS	GGDICHQIVN RQAVGKPAST DFFNKKVTTS TDMAVRSAGS ISAISCAVSA		
菌株 B および C	GGDICHQIVN RQAVGKPAST DFFNKKVTTS TDMAVRSAGS ISAISCAVSA		
コンセンサス	GGDICHQIVN RQAVGKPAST DFFNKKVTTS TDMAVRSAGS ISAISCAVSA		
	配列番号 495		
B細胞エピトープ	***	***** **	*****

20

	101		150
群 A	GLEMGRITVI IAFTSISIMA CRRVPRSAPD CGLRSTISVI SVLPRLMGVS		
菌株 HS	GLEMGRITVI IAFTSISIMA CRRVPRSAPD CGLRSTISVI SVLPRLMGVS		
菌株 B および C	GLEMGRITVI IAFTSISIMA CRRVPRSAPD CGLRSTISVI SVLPRLMGVS		
コンセンサス	GLEMGRITVI IAFTSISIMA CRRVPRSAPD CGLRSTISVI SVLPRLMGVS		
B細胞エピトープ		***** **	

	151
群 A	S
菌株 HS	S
菌株 B および C	S
コンセンサス	S

30

B細胞エピトープ
 配列番号 496 HNVSNWWRPVKNNGD
 配列番号 497 AVCKPASTDF
 配列番号 498 VTSTDMAVR
 配列番号 499 VPRSAPDCG

(u p e c 1 2 3 2 タンパク質)

大腸菌 U P E C 由来「u p e c 1 2 3 2」タンパク質は、参考文献6（配列番号138）に開示され、C F T 0 7 3 由来「c 1 2 7 5」としても知られている。

【0075】

40

本発明にしたがって使用される場合、u p e c 1 2 3 2 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましいu p e c 1 2 3 2 配列は、配列番号85～91に対して50%以上（例えば、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

【0076】

他の好ましいu p e c 1 2 3 2 配列は、配列番号85～91の少なくともn個の連続したアミノ酸を含み、このnは、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、またはそれ以上）である。好ましい断片は、u p e c 1 2 3 2 のエピトープま

50

たは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 85 ~ 91 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

【 0 0 7 7 】

【 化 4 2 】

菌株 H10407 (配列番号 85)
 菌株 H10407 (配列番号 86)
 菌株 B7A (配列番号 87)
 菌株 O42 (配列番号 88)
 菌株 CFT073 (配列番号 89)
 菌株 O42 (配列番号 90)
 菌株 CFT073 (配列番号 91)

10

	1					50
菌株 H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 B7A	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 O42	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 O42	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	

菌株 H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 B7A	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 O42	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 O42	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
菌株 CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	
コンセンサス	MIHLFKTCMI	T-FILGL-WS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF	

20

配列番号 500

配列番号 501

	51					100
菌株 H10407	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 H10407	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 B7A	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 O42	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 CFT073	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 O42	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
菌株 CFT073	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	
コンセンサス	RLDNGGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF	

30

B細胞エプー

***** **

***** *****

	101					150
菌株 H10407	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV	
菌株 H10407	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV	
菌株 B7A	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV	
菌株 O42	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV	
菌株 CFT073	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV	
菌株 O42	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV	

【 0 0 7 8 】

【化 4 3】

菌株 CFT073	LETCEVENVA TTEIIKATEE SNGHRVSLPL SVFDPQDYHP LLITVSGKNV
コンセンサス	LETCEVENVA TTEIIKATEE SNGHRVSLPL SVF-PQDYHP LLITVSGKNV
B細胞エピトープ	*****

菌株 H10407	151
菌株 H10407	N
菌株 B7A	N
菌株 O42	N
菌株 CFT073	N
菌株 O42	N
菌株 CFT073	N
コンセンサス	N
B細胞エピトープ	
配列番号 503	DNGGNDEGEF
配列番号 504	TEAFGDSNATRT
配列番号 505	KATEESNGHR
配列番号 506	FDPQDY

10

(u p e c 1 8 7 5 タンパク質)

1 型線毛タンパク質、A鎖前駆体は、本明細書では「u p e c 1 8 7 5」と呼ばれる。大腸菌 U P E C 由来「u p e c 1 8 7 5」タンパク質は、参考文献 6 (配列番号 2 2 1) に開示され、大腸菌 N M E C 菌株 I H E 3 0 3 4 由来「o r f 1 6 4 2」および C F T 0 7 3 由来「c 1 9 3 6」としても知られている。

20

【0 0 7 9】

本発明にしたがって使用される場合、u p e c 1 8 7 5 タンパク質は、様々な形態をとり得る。好ましい u p e c 1 8 7 5 配列は、配列番号 9 2 ~ 9 8 に対して 5 0 % 以上 (例えば、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例えば、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

【0 0 8 0】

他の好ましい u p e c 1 8 7 5 配列は、配列番号 9 2 ~ 9 8 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、u p e c 1 8 7 5 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 9 2 ~ 9 8 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、2 5、またはそれ以上) が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片 (配列番号) である。

30

【0 0 8 1】

【化 4 4】

群 A:	菌株 E22, E110019, B7A および B171 (配列番号 92)
群 B:	菌株 EDL933, SAKA1, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 および TW14588 (配列番号 93)
菌株 SECEC	(配列番号 94)
菌株 O42	(配列番号 95)
群 C:	菌株 IHE3034, RS218, UTI89, F11 および APEC01 (配列番号 96)
菌株 CFT073	(配列番号 97)
菌株 E2348-69	(配列番号 98)

40

	1	50
群 A	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
群 B	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
菌株 SECEC	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
菌株 O42	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
群 C	MKLKHVGIIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
菌株 CFT073	MKLKHVGIV VSVLAMSSAA VSAAEGDES	TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC

50

【 0 0 8 2 】

【 化 4 5 】

菌株 E2348-69 MKLKHVGIIIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV MTTVNGGVIH FKGEVVNAAC
 コンセンサス MKLKHVG-IV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV -TTVNGGVIH FKGEVVNAAC
 配列番号 507 配列番号 508
 B細胞エピトープ ***** *

51 100
 群 A AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 群 B AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 菌株 SECEC AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 菌株 O42 AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 群 C AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 菌株 CFT073 AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 菌株 E2348-69 AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 コンセンサス AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV
 B細胞エピトープ *****

10

101 150
 群 A AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 群 B AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 菌株 SECEC AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 菌株 O42 AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 群 C AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 菌株 CFT073 AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 菌株 E2348-69 AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 コンセンサス AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTEGEVLI LDGATFSAKT
 B細胞エピトープ ***** ** *****

20

151 187
 群 A DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 群 B DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 菌株 SECEC DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 菌株 O42 DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 群 C DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 菌株 CFT073 DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 菌株 E2348-69 DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 コンセンサス DLIDGTNIIIP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYIL
 配列番号 509 配列番号 510
 B細胞エピトープ *****

B細胞エピトープ

配列番号 511 VSAAEGDESVTITV
 配列番号 512 DTNVSSN
 配列番号 513 TVTSNDDTLA
 配列番号 514 SAAGSAQN
 配列番号 515 SVAGTANADA

30

(u p e c 2 8 2 0 タンパク質)

y a p Hホモログタンパク質は、本明細書では「u p e c 2 8 2 0」と呼ばれる。大腸菌 N M E C 由来「u p e c 2 8 2 0」タンパク質は、参考文献 6 (配列番号 3 0 7) に開示され、C F T 0 7 3 由来「c 2 8 9 5」としても知られている。

【 0 0 8 3 】

本発明にしたがって使用される場合、u p e c 2 8 2 0 タンパク質は、様々な形態を取り得る。好ましいu p e c 2 8 2 0 配列は、配列番号 9 9 ~ 1 0 0 に対して 5 0 % 以上 (例え、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上) の同一性を有する。これには、改変体 (例え、対立遺伝子改変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など) も含まれる。

40

【 0 0 8 4 】

他の好ましいu p e c 2 8 2 0 配列は、配列番号 9 9 ~ 1 0 0 の少なくとも n 個の連続したアミノ酸を含み、この n は、7 以上 (例え、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、またはそれ以上) である。好ましい断片は、u p e c 2 8 2 0 のエピトープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号 9 9 ~ 1 0 0 の C 末端および / または N 末端の 1 つ以上のアミノ酸 (例え、1、2、3、4、5、6、7、8、9、

50

10、15、20、25、またはそれ以上)が欠失している。例示的な断片は、以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片(配列番号)である。

【0085】

【化46】

菌株 CFT073 (配列番号 99)
菌株 SECEC (配列番号 100)

		1	50
菌株 CFT073		MNKVYKVIWN HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
菌株 SECEC		MNKIYKVIWN HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
	コンセンサス	MNK-YKVIWN HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
		配列番号 516	
		51	100
菌株 CFT073		CNNAMADVIL SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
菌株 SECEC		CNNAMADVIL SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
	コンセンサス	CNNAMADVIL SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
B細胞エピトープ		*****	
		101	150
菌株 CFT073		MTVEQAILNG YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG ASQTLQVFDT	
菌株 SECEC		MTVEQAILNG YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG AYQTLQVFDT	
	コンセンサス	MTVEQAILNG YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG A-QTLQVFDT	
B細胞エピトープ		*****	
		151	200
菌株 CFT073		DSFSQRDAGT GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSFAIG	
菌株 SECEC		DSFSQRDAGT GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSFAIG	
	コンセンサス	DSFSQRDAGT GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSFAIG	
B細胞エピトープ		配列番号 517	

		201	250
菌株 CFT073		NFEKNTQLAV ADGEGSSVWV NSVNDFFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
菌株 SECEC		NFEKNTQLAV ADGEGSSVWV NSVNDFFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
	コンセンサス	NFEKNTQLAV ADGEGSSVWV NSVNDFFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
B細胞エピトープ		** *****	
		251	300
菌株 CFT073		GTITDWAGKV HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTL SYKQY DAEFNKALIV	
菌株 SECEC		GTITDWAGKV HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTL SYKQY DAEFNKALIV	
	コンセンサス	GTITDWAGKV HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTL SYKQY DAEFNKALIV	
		301	350
菌株 CFT073		TKHNYNVDMT AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
菌株 SECEC		TKHNYNVDMT AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
	コンセンサス	TKHNYNVDMT AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
B細胞エピトープ		*** *****	
		351	400
菌株 CFT073		PAYGNNGGIV ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLEFWDNN	
菌株 SECEC		PAYGNNGGIV ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLEFWDNN	
	コンセンサス	PAYGNNGGIV ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLEFWDNN	
B細胞エピトープ		*****	
		401	450
菌株 CFT073		DKYALQAEQM VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
菌株 SECEC		DKYALQAEQM VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
	コンセンサス	DKYALQAEQM VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
B細胞エピトープ		*****	

10

20

30

40

【0086】

【化 4 7】

		451	500			
菌株	CFT073	ATNKGTTINIT	ADASTNDNNG	KTRGVNVGAG	GSFINSAFGS	INVIGIAEDKT
菌株	SECEC	ATNKGTTINIT	ADASTNDNNG	KTRGVNVGAG	GSFINSAFGS	INVIGIAEDKT
B細胞エピトープ		*****				*****
		501	550			
菌株	CFT073	ATHSAVGSA	IEVQNGANKV	VNEGTFILGR	GAQGYGILA	KDAGTVDVVN
菌株	SECEC	ATHSAVGSA	IEVQNGANKV	VNEGTFILGR	GAQGYGILA	KDAGSVDVVN
B細胞エピトープ		*****				*****
		551	600			
菌株	CFT073	KGTITIDGHD	SDAPALNVGM	LANNSSGMKN	SGIINVNGLN	STGLQVINAG
菌株	SECEC	KGTITIDGYD	SDAPALNVGM	LANNSSGMKN	SGIINVNGLN	STGLQVINAG
B細胞エピトープ		*****				*****
		551	600			
菌株	CFT073	KGTITIDGHD	SDAPALNVGM	LANNSSGMKN	SGIINVNGLN	STGLQVINAG
菌株	SECEC	KGTITIDGYD	SDAPALNVGM	LANNSSGMKN	SGIINVNGLN	STGLQVINAG
B細胞エピトープ		*****				*****
		601	650			
菌株	CFT073	QLNSDGTINV	GGKGISSEFR	NYGAWVEGAG	SNVNVSGKIS	LAGTGAVGVF
菌株	SECEC	QLNSDGTINV	GGEGISSEFR	NYGAWVEGAR	SNVNVSGKIN	LSGTGAVGVF
B細胞エピトープ		*****				*****
		601	650			
菌株	CFT073	QLNSDGTINV	GGKGISSEFR	NYGAWVEGAG	SNVNVSGKIS	LAGTGAVGVF
菌株	SECEC	QLNSDGTINV	GGEGISSEFR	NYGAWVEGAR	SNVNVSGKIN	LSGTGAVGVF
B細胞エピトープ		*****				*****
		651	700			
菌株	CFT073	AKDGGSLTSL	GNGAVLFGSS	DQIGFYVYGK	DSAIHNTGSG	VMDVSTENST
菌株	SECEC	AKDGGSLTSL	GNGAVLFGSS	DQIGFYVYGK	DSAIHNTGSG	VMDVSTENST
B細胞エピトープ		*****				*****
		701	750			
菌株	CFT073	LFRIASGATF	QGTADASSAL	TASGKNSYAL	IATGKSDGGV	ASTVTSGGMT
菌株	SECEC	LFRIASGATF	QGTADASSAL	TASGKNSYAL	IATGKSDGGV	ASTVTSGGMT
B細胞エピトープ		*****				*****
		751	800			
菌株	CFT073	INLTGEGATA	TLIEGGAQGT	IESNAIINMD	NASAIAGIAD	GNGYDISGKL
菌株	SECEC	INLTGEGATA	TLIEGGAQGT	IESNAIINMD	NASAIAGIAD	GNGYDISGKL
B細胞エピトープ		*****				*****
		801	850			
菌株	CFT073	INPKDKTLL	TAGAQLSSTQ	DKVTGYIARN	GATLNNTGNI	IFTGKNTVGV
菌株	SECEC	INPKDKTLL	TAGAQLSSTQ	DKVTGYIARN	GATLNNTGNI	IFTGKNTVGV
B細胞エピトープ		*****				*****
		851	900			
菌株	CFT073	RVEEGAVGTN	SGNITVQDGG	VGLIANATQD	VTTINNSGNL	VLKGGDNANR
菌株	SECEC	RVEEGAVGTN	SGNITVQDGG	VGLIANATQD	VTTINNSGNL	VLKGGDNANR
B細胞エピトープ		*****				*****
		901	950			
菌株	CFT073	TTGIKASGTT	TTVNMTAGTI	SLQGQGAIGV	EASNKGTVNL	DGSAPVNFAS
菌株	SECEC	TTGIKASGTT	TTVNMTAGTI	SLQGQGAIGV	EASNKGTVNL	DGSAPVNFAS
B細胞エピトープ		*****				*****

【0087】

10

20

30

40

【化 4 8】

菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	951	1030
		DGSGITDQIA FRIIGDGATI KTNIAPGTLL DASGERSVLF RIEDGAKQAG	DGSGITDQIA FRIIGDGATI KTNIAPGTLL DASGERSVLF RIEDGAKQAG
B細胞エピトープ		配列番号 522	
		*****	*** ***** ** *****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1001	1050
		SLLMKTS GTG SRGIWATGKG SNVLADAGSD FQILGAQAQG LYVTGGATAT	SLLMKTS GTG SRGIWATGKG SNVLADAGSD FQILGAQAQG LYVTGGATAT
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1051	1100
		LKQGASVNLV GDGAVVAEVD GNEYALD GSI TQTNTG SVIT NEADISSPLN	LKQGASVNLV GDGAVVAEVD GNEYALD GSI TQTNTG SVIT NEADISSPLN
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1101	1150
		NAKGFI TRNQ GLLINNGNID FTTGTDNIGV WVDNGRFENT GSRIAVNGVA	NAKGFI TRNQ GLLINNGNID FTTGTDNIGV WVDNGRFENT GSRIAVNGVA
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1151	1200
		LFVEGAQS QI TSTGGDIVAV DGEAAIKLGA GASLNLAGSG LGTIEGQKNA	LFVEGAQS QI TSTGGDIVAV DGEAAIKLGA GASLNLAGSG LGTIEGQKNA
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1201	1250
		HGILLDTGAV GLVIDGAKIN VNAAGAVGHG IENRAEIEGI QLTNTTEINV	HGILLDTGAV GLVIDGAKIN VNAAGAVGHG IENRAEIEGI QLTNTTEINV
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1251	1300
		ADGIGVRTSA SLAKTNSGTI NVDGSGIALA FQKADGSETD>NNLDMSDSAG	ADGIGVRTSA SLAKTNSGTI NVDGSGIALA FQKADGSETD>NNLDMSDSAG
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1301	1350
		LVINLKGT DG TGIFANTKDG AVVKSGASVN VIQADGGSAL VVNNAASEVV	LVINLKGT DG TGIFANTKDG AVVKSGASVN VIQADGGSAL VVNNAASEVV
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073 菌株 SECEC	コンセンサス	1351	1400
		QSGNLISASL SHA VVDASKA QSFTNKGQIK AASTTGTAMA FDDAVNTTVL	QSGNLISASL SHA VVDASKA QSFTNKGQIK AASATGTAMA FDDAVNTTVL
B細胞エピトープ		*****	
		*****	*****
菌株 CFT073		1401	1450
		NDSGAEIQGV VAINGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGSSTLTGE	NDSGAEIQGV VAINGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGSSTLTGE

【0088】

10

20

30

40

【化 4 9】

菌株 SECEC	コンセンサス	NDSGAEIQGV VALNGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGSILTGE	
B細胞エピトープ		NDSGAEIQGV VALNGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGS-LTGE	
		*****	*****
菌株 CFT073		1451	1500
菌株 SECEC		VTAGNGNNNV TLNGKTHVDQ VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS	
	コンセンサス	VAAGNGNNNV TLNGKAHVDK VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS	
		V-AGNGNNNV TLNGK-HVD- VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS	
B細胞エピトープ		配列番号 528	配列番号 529
		*****	*****
菌株 CFT073		1501	1550
菌株 SECEC		SLIFDNIHT LDSVVKLQNF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGGNGPGSVD	
	コンセンサス	SLIFDNIHT LDSAVKLRNF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGGTGPGSVD	
		SLIFDNIHT LDS-VKL-NF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGG-GPGSVD	
B細胞エピトープ		*	*****
菌株 CFT073		1551	1600
菌株 SECEC		IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTCKGTL ARLDADTSF EFSHNVGDQF	
	コンセンサス	IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTCKGTL ARLDADTSF EFSHNVGDQF	
		IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTCKGTL ARLDADTSF EFSHNVGDQF	
B細胞エピトープ		配列番号 531	
		****	*****
菌株 CFT073		1601	1650
菌株 SECEC		AGTLKLGTS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG	
	コンセンサス	AGTLKLGTS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG	
		AGTLKLGTS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG	
B細胞エピトープ			*****
菌株 CFT073		1651	1700
菌株 SECEC		GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV	
	コンセンサス	GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV	
		GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV	
B細胞エピトープ		** *****	*****
菌株 CFT073		1701	1750
菌株 SECEC		DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTTG QLQLVDENGQ AISHSQTFDV	
	コンセンサス	DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTTG QLQLVDENGQ AISHSQTFDV	
		DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTTG QLQLVDENGQ AISHSQTFDV	
B細胞エピトープ		****	*****
菌株 CFT073		1751	1800
菌株 SECEC		TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DGKGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT	
	コンセンサス	TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DGKGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT	
		TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DG-KGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT	
B細胞エピトープ		配列番号 532	
		***** *	* *****
菌株 CFT073		1801	1850
菌株 SECEC		PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAEAAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRS	
	コンセンサス	PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAEAAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRS	
		PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAEAAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRS	
		*****	*****
菌株 CFT073		1851	1900
菌株 SECEC		LQMANDNVLG ATGNLNVASN AVFRTNGYSQ TVGALQTETG AHIQLDSGSV	
	コンセンサス	LQMANDNVLG ATGSLNVASN AVFRTDYSQ TVGALQTETG AHIQLDSGSV	
		LQMANDNVLG ATG-LNVASN AVFRT-GYSQ TVGALQTETG AHIQLDSGSV	
		配列番号 533	配列番号 534

【0089】

10

20

30

40

【化 5 0】

B細胞エピトープ

	1901	1950
菌株 CFT073	LTVSGTQRQP GDDNGGIIEN NVLSGEGTLA VTGSNLTVHG TNIGFTGNAS	
菌株 SECEC	LTVSGTQRQP GDDNGGIIEN NVLTGDGTLA VTGSNLTVHG TNIGFTGNVS	
コンセンサス	LTVSGTQRQP GDDNGGIIEN NVL-G-GTLA VTGSNLTVHG TNIGFTGN-S	
		配列番号 535

B細胞エピトープ

	1951	2000
菌株 CFT073	LTQGGALVEMN GAQGLGSQGS ISFESLNDRL AIDIADGSGV SSNLSKSLSG	
菌株 SECEC	LTRGSLVEMN GAQGLGSQGS ISFESLNDRL AIDIADGSGV SSNLSKSLSG	
コンセンサス	LT-G-LVEMN GAQGLGSQGS ISFESLNDRL AIDIADGSGV SSNLSKSLSG	
		配列番号 536

B細胞エピトープ

***** *

***** **

	2001	2050
菌株 CFT073	EGSVGILNTT DLTLSGDNSN FSGEFRVQKD AALRASDEKH LGTGLIDSDG	
菌株 SECEC	KGSVGILNTT DLTLSGDNRN FSGEFRVQKD AALRASDEKH LGTGLIDSDG	
コンセンサス	-GSVGILNTT DLTLSGDN-N FSGEFRVQKD AALRASDEKH LGTGLIDSDG	
	配列番号 537	配列番号 538

B細胞エピトープ

***** **

	2051	2100
菌株 CFT073	VTWLTASGNW LLKNDITGSG ALVKQGAGNL IINHELTYTG DTTVESCVLI	
菌株 SECEC	VTWLTASGNW LLKNDITGSG ALVKQGAGNL IINHELTYTG DTTVENGVLII	
コンセンサス	VTWLTASGNW LLKNDITGSG ALVKQGAGNL IINHELTYTG DTTVE-GVLI	
		**** *

B細胞エピトープ

	2101	2150
菌株 CFT073	VGDDSVTRAA GATLSGSKNI HVLNGGTLTG LGTVSGQVNN QGTLASINAL	
菌株 SECEC	VGDDSVTRAA GATLSGSKNI HVLNGGTLTG LGTVSGQVNN QGTLASINAL	
コンセンサス	VGDDSVTRAA GATLSGSKNI HVLNGGTLTG LGTVSGQVNN QGTLASINAL	
		配列番号 539

B細胞エピトープ

	2151	2200
菌株 CFT073	SGYETAIEVGN FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG NTLTVNGDYT GGGTLIINTV	
菌株 SECEC	SGYETAIEAGN FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG NTLTVNGDYT GGGTLIINTV	
コンセンサス	SGYETAIE-GN FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG NTLTVNGDYT GGGTLIINTV	
		配列番号 540

B細胞エピトープ

***** **

	2201	2250
菌株 CFT073	LGDDTSTTDK LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG QGAQTADGIE IVHVGGQSDG	
菌株 SECEC	LGDDTSTTDK LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG QGAQTADGIE IVHVGGQSDG	
コンセンサス	LGDDTSTTDK LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG QGAQTADGIE IVHVGGQSDG	
		配列番号 541

B細胞エピトープ

	2251	2300
菌株 CFT073	NFRLQNRVA GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY LRSELPPEPQ PQQPQPQPQ	
菌株 SECEC	NFRLQNRVA GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY LRSELPPE..	
コンセンサス	NFRLQNRVA GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY LRSELPPE--	
	**	* *****

B細胞エピトープ

	2301	2350
菌株 CFT073	PQPQPQPQPQ PQPHFTPKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR	
菌株 SECEC	PQPQPQPQPQ PQPHFTPKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR	
コンセンサス	PQPQPQPQPQ PQPHFTPKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR	
		配列番号 542

B細胞エピトープ

***** *

**

【 0 0 9 0】

10

20

30

40

【化 5 1】

		2351					2400
菌株	CFT073	EGETYYTDVF	TGEKKATSMW	MRHIGGHNRW	KDSSSQLNTQ	SNRYVVQLGG	
菌株	SECEC	EGETYYTDVF	TGEKKATSMW	MRHIGGHNRW	KDSSSQLNTQ	SNRYVVQLGG	
B細胞エピトープ		*****	*	*****	***	*****	
		2401					2450
菌株	CFT073	SIAQWTDGQD	RLQQGIMAGY	GNEKSSTTSS	LSGYKSKGAI	NGYSTGLYGT	
菌株	SECEC	SIAQWTDGQD	RLQLGIMAGY	GNEKSSTTSS	LSGYKSKGAI	NGYSTGLYGT	
B細胞エピトープ		*****	*	*****	***	*****	
		2451					2500
菌株	CFT073	WQQNDGNDNG	AYVDTWIQYG	WFNNTVNGEK	LAAESWKSRLG	FTGSVEAGYT	
菌株	SECEC	WQQNDGNDNG	AYVDTWIQYG	WFNNTVNGEK	LAAESWKSRLG	FTGSVEAGYT	
B細胞エピトープ		*****	*	*****	***	*****	
		2501					2550
菌株	CFT073	FKAGEFTGSQ	GSHYDWYIQP	QSQITWMNVR	ASEHTEKNGT	KVQLSGDGNI	
菌株	SECEC	FKAGEFTGSQ	GSHYDWYIQP	QSQITWMNVR	ASEHTEKNGT	KVQLSGDGNI	
B細胞エピトープ		*****	***	*****	*****	*****	
		2551					2600
菌株	CFT073	QSRLGVRTYL	KGKSASDDNK	AHQFEPFVEV	NWIHNTRSWG	VKMDNTALSQ	
菌株	SECEC	QSRLGVRTYL	KGKSASDDNK	AHQFEPFVEV	NWIHNTRSWG	VKMDNTALSQ	
B細胞エピトープ		*	*****	***	*****	*****	
		2601					2649
菌株	CFT073	DGATNIAEVK	TGVQGKLSDN	LNVWGNVGVQ	AGDKGYSDAQ	AMLGIKYIF	
菌株	SECEC	DGATNIAEVK	TGVQGKLSDN	LNVWGNVGVQ	AGDKGYSDAQ	AMLGIKYIF	
B細胞エピトープ		*****	*****	***	*****	*****	
B細胞エピトープ							
配列番号	544	DWRPGTNNSGVGAATVSGKTEYITGPNVVQSGG					
配列番号	545	YTTGDN					
配列番号	546	TGEKTKTITVKDEVGTASQ					
配列番号	547	DSFSQRDAGTGGNETIPGFSGT					
配列番号	548	TANNGGT					
配列番号	549	AVADGEGSSV					
配列番号	550	GATMQGGGVT					
配列番号	551	DMTAGGRIDSTPYKE					
配列番号	552	PAYGNGGGIVATNGGTGVNEG					
配列番号	553	NDKYAL					
配列番号	554	MVAGSNGSSAI					
配列番号	555	AFAPEGI					
配列番号	556	GGMATNKGTTINTADASTNDNNGKTRGVNVGAG					
配列番号	557	AEDKTATHSAV					
配列番号	558	QNGANKVV					
配列番号	559	AGTVDDV					
配列番号	560	TITIDGHDSAPA					
配列番号	561	QLNSDGTINVGGKGISSG					
配列番号	562	AWVEGAGSNVNV					
配列番号	563	AKDGGSLTSL					
配列番号	564	SAIHNTGSGVMDVSTE					
配列番号	565	ATFQGTADASSALTASGKN					
配列番号	566	TGKSDGGVASTVTSG					
配列番号	567	TGEGATATLIEGGAQGTIE					

【 0 0 9 1】

10

20

30

40

配列番号 563 GIADNGNGYDI
配列番号 569 INPKDKTT
配列番号 570 QLSSTQDKVT
配列番号 571 TVGVRVEEGAVGTNSGNITVQCG
配列番号 572 TQDVTTINN
配列番号 573 GDNANRTTGIKASGTTTTVNM
配列番号 574 AIGVEASNKGTVNLDGSAVPNFADGSGIT
配列番号 575 ATIKTNIA
配列番号 576 LLDASGE
配列番号 577 SGTGSRGIWATGKGSNVLD
配列番号 578 GATATLKQG
配列番号 579 AVVAEVDGNEYALD
配列番号 580 SITQTNTGSVITNEADISSFLNN
配列番号 581 IDFTTETDN
配列番号 582 GRFENTGSRI
配列番号 583 QSQITSTGGDIVAV
配列番号 584 LGTIEGQKN
配列番号 585 AGAVGHGIEENRAE
配列番号 586 SLAKTNSGTINVDG
配列番号 587 KAOGSETDNLDMS
配列番号 588 GTDGTGIFANTKDGAVVK
配列番号 589 IQADGG
配列番号 590 ASKAQSFTNKQKIKAASTTGTAMA
配列番号 591 VLNDSCAEI
配列番号 592 LNGGDNTFTNKGSITGTVSAKEGN
配列番号 593 STLTGEVTAGNGNNNVTLN
配列番号 594 KTHVDQVIAGTGKNTFTIKGEA
配列番号 595 LDGGQGDSDS
配列番号 596 CGGNGPGSVDFESG
配列番号 597 LDADTSA
配列番号 598 NITTVGSGVQQ
配列番号 599 MPGJTIASNSIETSAAGT
配列番号 600 LEQDDAQ
配列番号 601 GTVTGTGG
配列番号 602 ENGQAI
配列番号 603 TFDVTQCGEVVAQGN
配列番号 604 SDGIKG
配列番号 605 LQGTGD
配列番号 606 RANAQGLQTD
配列番号 607 GAQLTGA
配列番号 608 SNGGNNTYGDTLV
配列番号 609 GYSQTVGALQTETG
配列番号 610 SGTQRQPGDDNGGI
配列番号 611 AQLGSGQSI
配列番号 612 ADGSGVSSN
配列番号 613 SKSLSGEGS
配列番号 614 TLSGDNSNFS
配列番号 615 TYTGDTTVE
配列番号 616 USVIRAGATLSG
配列番号 617 TVSGQVNNQGT
配列番号 618 GYETAEV
配列番号 619 GKKTGNTLTVNGDYTGG
配列番号 620 GDDTSTT
配列番号 621 NTSGDTGV
配列番号 622 VRGQGAQTAD
配列番号 623 GGQSDGNF
配列番号 624 GNAGGTDGNWY
配列番号 625 ELPPFPQPFPQPFPQPFPQPFPQPFPQPHFTDPKPVQKVYRPEAGS
配列番号 626 DREGETY
配列番号 627 FTGEKKA
配列番号 628 NRWKDSSSQINTQ
配列番号 629 AQWTDGQDRL
配列番号 630 CYGNEKSSTTSSLSGYKSKGAINGY

40

【 0 0 9 2 】

【化 5 3】

配列番号 631 GTWQQNDGNDNGAY
 配列番号 632 TVNGEKLAAESWKSRRGTGSVEAG
 配列番号 633 GEFTGSQGS
 配列番号 634 ASEHTEKNGTKVQLSGDGNIG
 配列番号 635 KGKSASDDNKAHQ
 配列番号 636 TALSQDGATNIAE
 配列番号 637 TGVQGGKLS
 配列番号 638 GVQAGDKGYSD

(upec - 5211 ポリペプチド)

Se1 1 反復含有タンパク質は、本明細書では「upec - 5211」と呼ばれる。
 大腸菌由来「upec - 5211」ポリペプチドは、CFT073由来「c5321」、
 ED1a由来「ECED1_5081」、およびE. fergusonii ATCC 35469由来「EFER_4303」としても知られている。

10

【0093】

本発明にしたがって使用される場合、upec - 5211ポリペプチドは、様々な形態
 をとり得る。好ましいupec - 5211配列は、配列番号653～655に対して50
 %以上（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90
 %、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99
 .5%、またはそれ以上）の同一性を有する。これには、改変体（例えば、対立遺伝子改
 変体、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体など）も含まれる。

20

【0094】

他の好ましいupec - 5211配列は、配列番号653～655の少なくともn個の
 連続したアミノ酸を含み、このnは、7以上（例えば、8、10、12、14、16、1
 8、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、
 200、250、またはそれ以上）である。好ましい断片は、upec - 5211のエピ
 トープまたは免疫原性断片を含む。他の好ましい断片は、配列番号653～655のC末
 端および/またはN末端の1つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、
 8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）が欠失している。例示的な断片は、
 以下の配列アラインメントで同定された、保存された断片（配列番号）である。

30

【0095】

【化 5 4】

菌株 CFT073 および 83972 (配列番号 653)
 菌株 ED1a (配列番号 654)
 Escherichia fergusonii ATCC 35469 (配列番号 655)

菌株 CFT073 および 83972	MKKSLLAVML	TGLFALVSLP	ALGNVNLEQL	KQKAESCEAK	AQLELGTRYF
菌株 ED1a	MKKSLLAVML	TGLFALVSLP	ALGNVNLEQL	KQKAESCEAK	AQLELGTRYF
E. fergusonii	MKKSLLAALL	TGLFALVSLP	ALGNVNFEQL	KQKAERCEAK	AQLELGTRYF
コンセンサス	MKKSLLA +L	TGLFALVSLP	ALGNVN EQL	KQKAE GEAK	AQLELGTRYF
		配列番号 656		配列番号 657	

B細胞エピトープ

菌株 CFT073 および 83972	QGNETTKDLT	QAMDWFERRA	EQGYTPAEYV	LGLRYMNGEG	VPQDYAQA VI
菌株 ED1a	QGNETTKDLT	LAMDWFERRA	EQGYTPAEYV	LGLRYMNGEG	VPQDYAQA VI
E. fergusonii	QGNETTKDLT	QAIDWFERRA	EQGYTPAEFV	LGLRYMNGEG	VPKDYAQA VI
コンセンサス	QGNETTKDLT	A-DWFERRA	EQGYTPAE+V	LGLRYMNGEG	VP+DYAQA VI
B細胞エピトープ	*****		*	*****	*** *****

40

菌株 CFT073 および 83972	WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHEGNGVKVD	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
菌株 ED1a	WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHEGNGVKVD	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
E. fergusonii	WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHDGKG VKID	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
コンセンサス	WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YH+G GVK+D	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
B細胞エピトープ		配列番号 658			*****

菌株 CFT073 および 83972	QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	YMYSRGLGVE
菌株 ED1a	QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	YMYSRGLGVE

【0096】

50

【化 5 5】

E. fergusonii	QSMGDAYFEG DGVTRDYVMA REWYSKAAEQ GNVWSCNQLG YIYSKGLGVE
コンセンサス	<u>QSMGDAYFEG DGVTRDYVMA REWYSKAAEQ GNVWSCNQLG Y+YS+GLGVE</u>
B細胞エピトープ	配列番号 659 ***** *
菌株 CFT073 および 83972	RNDAISAQWY RKSATSGDEL GQLHLADMY Y FGIGVTQDYT QSRVLFSSQA
菌株 EDla	RNDAISAQWY RKSATSGDEL GQLHLADMY Y FGIGVTQDYT QSRVLFSSQA
E. fergusonii	KNDAISAQWY RKSATSGDEL GQLHLADMY Y FGIGVTQDYT QSRILFTQSA
コンセンサス	<u>+NDAISAQWY RKSATSGDEL GQLHLADMY Y FGIGVTQDYT QSRILFTQSA</u>
B細胞エピトープ	配列番号 660 * ***** *
菌株 CFT073 および 83972	EQGNSIAQFR LGYILEQGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN SDGQYYLAHL
菌株 EDla	EQGNSIAQFR LGYILEQGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN SDGQYYLAHL
E. fergusonii	EQGNAIAQYR LGYILEEGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN AIGQYYLAEI
コンセンサス	<u>EQGN+IAQ+R LGYILE+GLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN + GQYYLA +</u>
B細胞エピトープ	配列番号 661 ** *****
菌株 CFT073 および 83972	YDKGAEGVAK NREQAISWYT KSAEQGDATA QANLGAIYFR LGSEEEHKKA
菌株 EDla	YDKGAEGVAK NREQAISWYT KSAEQGDATA QANLGAIYFR LGSEEEHKKA
E. fergusonii	YIRRAEGIPY NREQAIYWYT KSAEQGDTDA QVNLGALLYR HGSEEEQORRA
コンセンサス	<u>Y + AEG+ NREQAI WYT KSAEQGD A Q NLGA+ +R GSEEE ++A</u>
菌株 CFT073 および 83972	VEWFRKAAAK GEKAAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAAIWM RKAAEQGLSA
菌株 EDla	VEWFRKAAAK GEKAAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAAIWM RKAAEQGLSA
E. fergusonii	VDWYRKAAEE GVAMAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAAIWM RKAAEQGFSS
コンセンサス	<u>V+W+RKAA + G AQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAAIWM RKAAEQ S+</u>
B細胞エピトープ	配列番号 662 *** *****
菌株 CFT073 および 83972	AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAWFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
菌株 EDla	AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAWFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
E. fergusonii	AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAWFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
コンセンサス	<u>AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAWFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT</u>
B細胞エピトープ	配列番号 663 *** ** *
菌株 CFT073 および 83972	AKQLQQAELL SQQYIEKYAP EAWARMQKIK AQSAVKTG NK
菌株 EDla	TKQLQQAELL SQQYIEKYAT EAWARMQKIK AQSAVKTG NK
E. fergusonii	AKQLQQAELL SQQYIEKYAP EAWARMQKLN ARSTVTG NK
コンセンサス	<u>KQLQQAELL SQQYIEKYA EAWARMQKL A+S V TG NK</u>
B細胞エピトープ	配列番号 664
配列番号 665	FQGNETT KDLT
配列番号 666	AEQGYTPA
配列番号 667	GEGVP (K/Q) DYA
配列番号 668	LPQAQQ
配列番号 669	EQGRDSGQQSMGDAYFEGDGV T
配列番号 670	SKAAEQGNV
配列番号 671	YRK SATSGDEL
配列番号 672	TQDYT
配列番号 673	LAGAKEPL
配列番号 674	GVKKDEQQ
配列番号 675	TASTN
配列番号 676	NRNIT

(本発明に使用される特定のポリペプチド)

本発明の態様は、orf 353、細菌 Ig 様ドメイン (群 1) タンパク質 (orf 405)、インフルエンザ抗原 43 (orf 1364)、NodT ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf 1767)、gspK (orf 3515)、gspJ (orf 3516)、tonB 依存性シデロホア受容体 (orf 3597)、線毛タンパク質 (orf 3613)、upec - 948、upec - 1232、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (upec - 1875)、yapH ホモログ (upec - 2820)、および溶血素 A (recp - 3768) からなる群より選択される大腸菌タンパク質を含む単離または組換えポリペプチドを包含する。

【0097】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、この単離または組換えポリペプチドは、配列番号 1 ~ 105 に対して少なくとも a % の同一性を有するアミノ酸配列を有し得る。

【0098】

特定の実施形態では、このポリペプチドは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 1 ~ 105 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウィンドウ (moving window) が、少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有する、アミノ酸を含み、この x は、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200 から選択され、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 · y が整数でない場合は、最も近い整数に切り上げられる。

10

【0099】

特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 1 ~ 105 のいずれかの少なくとも b 個の連続したアミノ酸を含み、この少なくとも b 個の連続したアミノ酸は免疫原性である。

【0100】

単離または組換えポリペプチドが orf 353 である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 1 ~ 2 の 160 未満、150 未満、140 未満、または 130 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 211 ~ 218 を含む。

【0101】

単離または組換えポリペプチドが細菌 Ig 様ドメイン (群 1) タンパク質 (orf 405) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 3 ~ 18 の 1410 未満、1400 未満、1390 未満、または 1380 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 219 ~ 307 および 683 を含む。

20

【0102】

単離または組換えポリペプチドがインフルエンザ抗原 43 (orf 1364) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 19 ~ 40 の 1040 未満、1030 未満、1020 未満、または 1010 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 308 ~ 350 を含む。

【0103】

単離または組換えポリペプチドが NodT ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (orf 1767) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 41 ~ 47 の 450 未満、440 未満、430 未満、または 420 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 351 ~ 368 を含む。

30

【0104】

単離または組換えポリペプチドが gspK (orf 3515) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 48 ~ 60 の 320 未満、310 未満、300 未満、または 290 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 369 ~ 384 を含む。

【0105】

単離または組換えポリペプチドが gspJ (orf 3516) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 61 ~ 71 の 180 未満、170 未満、160 未満、または 150 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 385 ~ 398 を含む。

40

【0106】

単離または組換えポリペプチドが tonB 依存性シデロホア受容体 (orf 3597) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 72 ~ 79 の 710 未満、700 未満、690 未満、または 680 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 399 ~ 425 を含む。

【0107】

50

単離または組換えポリペプチドが線毛タンパク質 (o r f 3 6 1 3) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 8 0 ~ 8 1 の 1 8 0 未満、1 7 0 未満、1 6 0 未満、または 1 5 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 4 2 6 ~ 4 3 2 を含む。

【 0 1 0 8 】

単離または組換えポリペプチドが u p e c - 9 4 8 である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 8 2 ~ 8 4 の 1 5 0 未満、1 4 0 未満、1 3 0 未満、または 1 2 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 4 9 3 ~ 4 9 9 を含む。

【 0 1 0 9 】

単離または組換えポリペプチドが u p e c - 1 2 3 2 である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 8 5 ~ 9 1 の 1 5 0 未満、1 4 0 未満、1 3 0 未満、または 1 2 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 5 0 0 ~ 5 0 6 を含む。

10

【 0 1 1 0 】

単離または組換えポリペプチドが 1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (u p e c - 1 8 7 5) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 9 2 ~ 9 8 の 1 8 0 未満、1 7 0 未満、1 6 0 未満、または 1 5 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 5 0 7 ~ 5 1 5 を含む。

【 0 1 1 1 】

単離または組換えポリペプチドが y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 9 9 ~ 1 0 0 の 2 6 4 0 未満、2 6 2 0 未満、2 6 0 0 未満、または 2 5 8 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 5 1 6 ~ 6 3 8 を含む。

20

【 0 1 1 2 】

単離または組換えポリペプチドが溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) である特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 の 1 0 2 0 未満、1 0 1 0 未満、1 0 0 0 未満、または 9 9 0 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 4 3 3 ~ 4 9 2 を含む。特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、大腸菌溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) の断片を含み、この断片は、完全長タンパク質と比較して断片の溶解性を増加させる、大腸菌 A c f D タンパク質に対する欠失を有し、この断片は、大腸菌 A c f D タンパク質と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する。

30

【 0 1 1 3 】

前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、ポリペプチドは、対応する完全長タンパク質 (例えば、o r f 3 5 3、細菌 I g 様ドメイン (群 1) タンパク質 (o r f 4 0 5)、インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4)、N o d T ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (o r f 1 7 6 7)、g s p K (o r f 3 5 1 5)、g s p J (o r f 3 5 1 6)、t o n B 依存性シデロホア受容体 (o r f 3 5 9 7)、線毛タンパク質 (o r f 3 6 1 3)、u p e c - 9 4 8、u p e c - 1 2 3 2、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (u p e c - 1 8 7 5)、y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0)、および溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8)) を含まない。このよう

40

【 0 1 1 4 】

本発明の態様は、エシェリキア属 S e l 1 反復含有タンパク質 (u p e c - 5 2 1 1) を含む単離または組換えポリペプチドを包含する。

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 6 5 3 ~ 6 5 5 に対して少なくとも a % の同一性を有するアミノ酸配列を有し得る。

【 0 1 1 6 】

特定の実施形態では、このポリペプチドは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 6 5 3 ~ 6 5 5 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端ま

50

での x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが、少なくとも $x \cdot y$ 個の同一の整列したアミノ酸を有する、アミノ酸を含み、この x は、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200 から選択され、 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、 $x \cdot y$ が整数でない場合は、最も近い整数に切り上げられる。

【0117】

特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 653 ~ 655 のいずれかの少なくとも b 個の連続したアミノ酸を含み、この少なくとも b 個の連続したアミノ酸は免疫原性である。

10

【0118】

特定の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、配列番号 653 ~ 655 の 480 未満、470 未満、460 未満、450 未満、425 未満、400 未満、350 未満、200 未満、または 250 未満のアミノ酸を含む。好ましい例は、配列番号 656 ~ 676 を含む。

【0119】

本明細書に開示されるいずれのポリペプチドも、ワクチンの成分としての有用性を有する。したがって、別の実施形態では、単離または組換えポリペプチドは、アジュバントと共に用いられる。

20

【0120】

本発明の別の態様は、前述のポリペプチドのいずれかをコードするポリヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号 106 ~ 210 からなる群より選択される核酸配列に対して $a\%$ の配列同一性を有する。

【0121】

本発明の別の態様は、orf 405 タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドを包含し、この断片は、完全長タンパク質と比較して断片の溶解性を増加させる、大腸菌 orf 405 に対する欠失を有し、この断片は、大腸菌 orf 405 と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する。このような一例は、配列番号 642 である。特定の実施形態では、orf 405 タンパク質の断片は、orf 405 タンパク質の 1200 未満のアミノ酸、1100 未満のアミノ酸、1000 未満のアミノ酸、950 未満のアミノ酸、900 未満のアミノ酸、850 未満のアミノ酸、800 未満のアミノ酸、750 未満のアミノ酸、700 未満のアミノ酸、650 未満のアミノ酸、600 未満のアミノ酸、590 未満のアミノ酸、または 580 未満のアミノ酸を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加した orf 405 の断片は、(a) 配列番号 3 ~ 18 からなる群より選択されるアミノ酸配列；(b) 配列番号 3 ~ 18 と比較して 1 ~ 10 個の単一のアミノ酸変更；配列番号 3 ~ 18 のいずれか 1 つに対する少なくとも $a\%$ の配列同一性；かつ/または (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 3 ~ 18 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが、少なくとも $x \cdot y$ 個の同一の整列したアミノ酸を有すること（この x は、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200 から選択され、 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、 $x \cdot y$ が整数でない場合は、最も近い整数に切り上げられる）を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加した orf 405 の断片は、単離されているか、精製されているか、または組換え型である。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、この免疫原性ポリペプチドは、アジュバントと組み合わせることができる。

30

40

【0122】

本発明の別の態様は、インフルエンザ抗原 43 (orf 1364) タンパク質の断片を

50

含む免疫原性ポリペプチドを包含し、この断片は、完全長タンパク質と比較して断片の溶解性を増加させる、大腸菌インフルエンザ抗原 43 (o r f 1 3 6 4) に対する欠失を有し、この断片は、大腸菌インフルエンザ抗原 43 (o r f 1 3 6 4) と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する。このような一例は、配列番号 6 5 2 である。特定の実施形態では、大腸菌インフルエンザ抗原 43 は、インフルエンザ抗原 43 (o r f 1 3 6 4) タンパク質の 9 5 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 5 0 未満のアミノ酸、5 0 0 未満のアミノ酸、4 5 0 未満のアミノ酸、4 4 0 未満のアミノ酸、または 4 3 0 未満のアミノ酸を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加したイン
10
フルエンザ抗原 43 (o r f 1 3 6 4) の断片は、(a) 配列番号 1 9 ~ 4 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列；(b) 配列番号 1 9 ~ 4 0 と比較して 1 ~ 1 0 個の単一のアミノ酸変更；(c) 配列番号 1 9 ~ 4 0 のいずれか 1 つに対する少なくとも a % の配列同一性；かつ/または (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 1 9 ~ 4 0 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウィンドウが、少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有すること (この x は、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0 から選択され、y は、0 . 5 0、0 . 6 0、0 . 7 0、0 . 7 5、0 . 8 0、0 . 8 5、0 . 9 0、0 . 9 1、0 . 9 2、0 . 9 3、0 . 9 4、0 . 9 5、0 . 9 6、0 . 9 7、0 . 9 8、0 . 9 9 から選択され、x · y が整数でない場合は、最も近い
20
整数に切り上げられる) を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加したインフルエンザ抗原 43 (o r f 1 3 6 4) の断片は、単離されているか、精製されているか、または組換え型である。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、この免疫原性ポリペプチドは、アジュバントと組み合わせることができる。

【 0 1 2 3 】

本発明の別の態様は、y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドを包含し、この断片は、完全長タンパク質と比較して断片の溶解性を増加させる、大腸菌 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) に対する欠失を有し、この断片は、大腸菌 y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) と実質的に類似の免疫応答
30
を被験体に惹起する。このような例は、配列番号 6 4 4、配列番号 6 4 6、配列番号 6 4 8、または配列番号 6 5 0 である。特定の実施形態では、大腸菌 y a p H ホモログの断片は、y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) タンパク質の 2 5 0 0 未満のアミノ酸、2 0 0 0 未満のアミノ酸、1 7 5 0 未満のアミノ酸、1 5 0 0 未満のアミノ酸、1 4 0 0 未満のアミノ酸、1 3 0 0 未満のアミノ酸、1 2 0 0 未満のアミノ酸、1 1 0 0 未満のアミノ酸、1 0 0 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 5 0 未満のアミノ酸、5 0 0 未満のアミノ酸、4 5 0 未満のアミノ酸、4 0 0 未満のアミノ酸、または 3 9 0 未満のアミノ酸を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加した y a p
40
H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) の断片は、(a) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列；(b) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 と比較して 1 ~ 1 0 個の単一のアミノ酸変更；(c) 配列番号 9 9 ~ 1 0 0 のいずれか 1 つに対する少なくとも a % の配列同一性；かつ/または (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 9 9 ~ 1 0 0 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウィンドウが、少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有すること (この x は、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0 から選択され、y は、0 . 5 0、0 . 6 0、0 . 7 0、0 . 7 5、0 . 8 0、0 . 8 5、0 . 9 0、0 . 9 1、0 . 9 2、0 . 9 3、0 . 9 4、0 . 9 5、0 . 9 6、0 . 9 7、0 . 9 8、0 . 9 9 から選択され、x · y が整数でない場合は、最も
50

近い整数に切り上げられる)を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加した y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) の断片は、単離されているか、精製されているか、または組換え型である。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、この免疫原性ポリペプチドは、アジュバントと組み合わせることができる。

【 0 1 2 4 】

本発明の別の態様は、溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) タンパク質の断片を含む免疫原性ポリペプチドを包含し、この断片は、完全長タンパク質と比較して断片の溶解性を増加させる、大腸菌溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) に対する欠失を有し、この断片は、大腸菌溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) と実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する。この
10
ような一例は、配列番号 6 4 0 である。特定の実施形態では、大腸菌溶血素 A の断片は、溶血素 A (r e c p 3 7 6 8) タンパク質の 1 0 0 0 未満のアミノ酸、9 5 0 未満のアミノ酸、9 0 0 未満のアミノ酸、8 5 0 未満のアミノ酸、8 0 0 未満のアミノ酸、7 5 0 未満のアミノ酸、7 0 0 未満のアミノ酸、6 5 0 未満のアミノ酸、6 0 0 未満のアミノ酸、5 5 0 未満のアミノ酸、5 0 0 未満のアミノ酸、4 5 0 未満のアミノ酸、4 0 0 未満のアミノ酸、3 9 0 未満のアミノ酸、3 8 0 未満のアミノ酸、3 5 0 未満のアミノ酸、3 0 0 未満のアミノ酸、2 5 0 未満のアミノ酸、2 4 0 未満のアミノ酸、2 3 0 未満のアミノ酸、または 2 2 0 未満のアミノ酸を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性が増加した溶血素 A (r e c p 3 7 6 8) の断片は、
20
(a) 配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 からなる群より選択されるアミノ酸配列; (b) 配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 と比較して 1 ~ 1 0 個の単一のアミノ酸変更; (c) 配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 のいずれか 1 つに対する少なくとも a % の配列同一性; かつ / または (d) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを用いて配列番号 1 0 1 ~ 1 0 5 のいずれかと整列させられたときに、N 末端から C 末端までの x 個のアミノ酸の各移動ウインドウが、少なくとも x · y 個の同一の整列したアミノ酸を有すること (この x は、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0 から選択され、y は、0 . 5 0、0 . 6 0、0 . 7 0、0 . 7 5、0 . 8 0、0 . 8 5、0 . 9 0、0 . 9 1、0 . 9 2、0 . 9 3、0 . 9 4、0 . 9 5、0 . 9 6、0 . 9 7、0 . 9 8、0 . 9 9 から選択され、x · y が整数でない場合は、最も近い整数に切り上げられる) を有する。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の実施形態では、溶解性
30
が増加した溶血素 A (r e c p 3 7 6 8) の断片は、単離されているか、精製されているか、または組換え型である。前述のいずれかの実施形態と組み合わせることができる特定の
40
の実施形態では、この免疫原性ポリペプチドは、アジュバントと組み合わせることができる。

【 0 1 2 5 】

同一性パーセントの決定に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ー (例えば、ギャップ・オープニング・ペナルティー = 1 0 . 0、ギャップ伸長ペナルティー = 0 . 5、E B L O S U M 6 2 スコアリングマトリックスを使用) を使用する N e e d l e m a n - W u n s c h グローバル・アラインメント・アルゴリズム
40
[7] である。このアルゴリズムは、E M B O S S パッケージ [8] の n e e d l e ツールで適宜実行された。

【 0 1 2 6 】

これらのポリペプチドは、対立遺伝子改変体、多型、ホモログ、オルソログ、パラログ、変異体などを含む配列番号 1 ~ 1 0 5 の改変体、ならびに配列番号 6 5 3 ~ 6 5 5 の改変体を含む。

【 0 1 2 7 】

a の値は、5 0 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 7 . 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、またはそれ以上から選択することができる。

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

bの値は、7、8、9、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、またはそれ以上から選択することができる。好ましい断片には、配列番号1～105のエピトープまたは免疫原性断片、ならびに配列番号653～655のエピトープまたは免疫原性断片が含まれる。他の好ましい断片は、好ましくは、配列番号1～105の少なくとも1つのエピトープまたは免疫原性断片を維持したまま、配列番号1～105のC末端の1つ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）および/またはN末端の1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、またはそれ以上）のアミノ酸が欠失しているか、または、好ましくは、配列番号653～655の少なくとも1つのエピトープまたは免疫原性断片を維持したまま、配列番号653～655のN末端の1つ以上のアミノ酸が欠失している。他の断片は、例えば、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除外など、1つ以上のタンパク質ドメインが除外されている。溶血素A（rec p3768）断片（B4）を、膜内挿入および孔形成に必要なアミノ末端疎水性ドメイン（疎水性ヘリックス領域）、カルボキシル末端シグナル配列、および転写後のアシル化後の孔形成活性に必要なドメインを除去することによって得た。得られた可溶性断片は、カルボキシル末端シートおよびカルシウムへの結合に必要なグリシンリッチ領域である。インフルエンザ抗原43（orf1364）断片を、パッセンジャードメイン（アミノ酸53～620）を維持したまま、カルボキシル末端バレルドメインを除外することによって得た。orf405断片を、4つの予想される免疫グロブリン結合様ドメイン（アミノ酸595～1008）を維持したまま、推定上のアミノ末端トランスロケーター（translocator）ドメインの除去によって得た。

10

20

30

40

50

【0129】

断片内のエピトープは、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。このようなエピトープは、実験的に同定することができ（例えば、PEPSCAN[9、10]または同様の方法を用いて）、推定することもできる（例えば、Jameson-Wolf抗原指標[11]、マトリックスをベースとした手法[12]、MAPI TOPE[13]、TEPITOPE[14、15]、神経回路網[16]、OptiMer & EpiMer[17、18]、ADEPT[19]、Tsites[20]、親水性[21]、抗原指標[22]、または参考文献23～24に開示されている方法などを用いて）。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される抗原の一部であり、「抗原決定基」とも呼ばれることがある。

【0130】

上述の配列番号1～105または配列番号653～655の免疫原性断片には、限定されるものではないが、アジュバント（限定されるものではないが、以下の「免疫原性組成物および薬物」のセクションに列記または記載される任意のアジュバントを含む）を含み得る適切な組成物において、またはポリペプチドに結合された適切なキャリアにおいて被験体に投与されると、それぞれ、配列番号1～105または配列番号653～655（免疫原性断片はこれらに由来する）の単離された完全長ポリペプチドを認識する抗体またはT細胞媒介免疫応答を惹起する免疫原性断片が含まれる。

【0131】

本発明のポリペプチドは、配列番号1～105または配列番号653～655のいずれか1つと比較して、保存的な置換（すなわち、あるアミノ酸の、関連した側鎖を有する別のアミノ酸での置換）などの1つ以上の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9など）のアミノ酸の置換を含み得る。遺伝的にコードされるアミノ酸は、一般に、4つのファミリー：（1）酸性、すなわちアスパラギン酸、グルタミン酸；（2）塩基性、すなわちリシン、アルギニン、ヒスチジン；（3）非極性、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）非電荷極性、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、チロシンに分けられる。フェニルアラニン、トリプトファン、およびチ

ロシンは、時には、芳香族アミノ酸として一緒に分類される。一般に、これらのファミリー内での単一アミノ酸の置換は、生物学的活性に大きな影響を与えない。

【0132】

ポリペプチドは、配列番号1～105または配列番号653～655のいずれか1つに対する1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9など）の単一アミノ酸の欠失を有し得る。同様に、ポリペプチドは、配列番号1～105または配列番号653～655のいずれか1つに対する1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9など）の挿入（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのアミノ酸のそれぞれ）を含み得る。

【0133】

群(c)内において、欠失または置換は、N末端および/またはC末端であっても、または2つの末端の間であっても良い。したがって、切断は、欠失の一例である。切断は、N末端および/またはC末端における最大40（またはそれ以上）のアミノ酸の欠失を有し得る。上述のように、例えば、N末端からGGGSG配列までを除去する切断を使用することができる。

【0134】

一般に、本発明のポリペプチドが、配列番号1～105または配列番号653～655の完全な1つに同一ではない配列を含む場合（例えば、このポリペプチドが、1つの完全な配列に対して100%未満の配列同一性で列記された配列を含む場合、またはこのポリペプチドが、1つの完全な配列の断片を含む場合）は、好ましくは、このポリペプチドは、完全な配列番号の配列からなるポリペプチドを認識する抗体、すなわち前記配列番号1～105または配列番号653～655の1つ以上に結合する抗体を誘導し得る。このような抗体は、配列番号1～105または配列番号653～655のそれぞれに特異的に結合し得るが、非特異的結合参照基準としてのヒト血清アルブミンに対する上記抗体の非特異的親和性よりも有意に高い親和性で、ホモログではない他のタンパク質に結合することはない。

【0135】

本発明のポリペプチドは、金属イオン、例えば、ポリペプチド鎖において1つ以上のアミノ酸が配位された金属イオンを含み得る。例えば、このポリペプチドは、1価、2価、または3価の金属カチオンを含み得る。2価のカチオンは、典型的には、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} などである。2価のカチオンは、好ましくは Zn^{2+} である。このようなイオンは、HEAGHまたはHEVGHアミノ酸配列によって配位され得る。

【0136】

本発明に使用されるポリペプチドは、様々な形態（例えば、天然、融合、グリコシル化、非グリコシル化、脂質化、非脂質化、リン酸化、非リン酸化、ミリストイル化、非ミリストイル化、単量体、多量体、粒子、変性など）をとり得る。例えば、本発明のポリペプチドは、脂質化N末端システインを有し得る。

【0137】

本発明に使用されるポリペプチドは、様々な手段（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。組換えにより発現されるタンパク質が好ましい。

【0138】

本発明に使用されるポリペプチドは、好ましくは、精製された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（例えば、天然に存在するポリペプチド）、特に他の大腸菌または宿主細胞のポリペプチドを実質的に含まない形態で提供され、一般に、少なくとも約50%（重量）純粋、通常は少なくとも約90%純粋、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からなる。したがって、組成物中の抗原は、分子が発現される生物全体から分離されている。

10

20

30

40

50

【0139】

本発明に使用されるポリペプチドは、好ましくは大腸菌ポリペプチドである。このようなポリペプチドは、NMEC、APEC、UPEC、EAEC、EIEC、EPEC、およびETEC大腸菌ポリペプチドからさらに選択することができる。

【0140】

用語「ポリペプチド」は、任意の長さのアミノ酸ポリマーを指す。このポリマーは、線状でも分岐でも良く、修飾されたアミノ酸を含み得、非アミノ酸によって中断され得る。この用語はまた、天然に修飾されたか、または介入；例えば、ジスルフィド結合の形成、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、例えば、標識成分との結合などによって修飾されたアミノ酸ポリマーも包含する。また、例えば、1つ以上のアミノ酸の類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）を含むポリペプチド、ならびに当技術分野で公知の他の修飾も包含される。ポリペプチドは、1本鎖または結合鎖として存在し得る。

10

【0141】

本発明は、配列 - P - Q - または - Q - P - を含むポリペプチドを提供し、この - P - は、上で定義したアミノ酸配列であり、- Q - は、上で定義した配列ではなく、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ではなく、このコドンがポリペプチドのN末端に存在しない場合は、Metではなくそのコドンに標準のアミノ酸として翻訳される。しかしながら、このコドンがポリペプチドのN末端にある場合は、Metとして翻訳される。- Q - 部分の例には、限定されるものではないが、ヒスチジンタグ（すなわち、His_n、n = 3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）、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。

20

【0142】

本発明はまた、本発明のポリペプチドを含むオリゴマータンパク質も提供する。オリゴマーは、2量体、3量体、4量体などであり得る。オリゴマーは、ホモオリゴマーまたはヘテロオリゴマーであり得る。オリゴマー中のポリペプチドは、共有結合または非共有結合され得る。

【0143】

本発明はまた、完全長タンパク質によって惹起される免疫応答と実質的に同様の免疫応答を被験体に惹起する、完全長タンパク質よりも溶解性の高い、完全長orf405、インフルエンザ抗原43（orf1364）、yapHホモログ（upec-2820）、および溶血素A（recp3768）（配列番号3～18、配列番号19～40、配列番号99～100、および配列番号101～105のそれぞれが、これらの代表的な例である）の断片である大腸菌ポリペプチドも提供する。このような免疫原性ポリペプチド断片の例には、配列番号640、642、644、646、648、650、および652のいずれも含まれる。溶解性の増加は、当業者に利用可能な任意の手段によって測定することができる。1つの単純な方法では、断片を細菌で過剰に発現させて、全細菌溶解物のサンプルと遠心分離後の細菌溶解物の上清サンプルとの比較、または遠心分離後の細菌溶解物のペレットのサンプルと遠心分離後の細菌溶解物の上清のサンプルとの比較を行う。当業者であれば、標準的な技術（例えば、断片を発現するpET21発現ベクターでBL21（DE3）細菌を形質転換し、LB中で細菌を0.6 OD₆₀₀まで増殖させ、1 mM IPTGで誘導し、誘導後に3時間培養する）を用いてこのような免疫原性ポリペプチド断片を増加および発現させることができる。このようなサンプルを、SDS PAGE（例えば、4～12% MOPS）にかけて、得られた染色ゲルをスキャンして、バンドの相対サイズを測定することによって大まかに定量化することができる。本明細書で使用される溶解性の増加は、25で決定される。このような溶解性の増加は、可溶性ポリペプチドの10%の増加、可溶性ポリペプチドの20%の増加、可溶性ポリペプチドの30%の増加、可溶性ポリペプチドの50%の増加、可溶性ポリペプチドの75%の増加、可溶性ポリペプチドの100%（すなわち2倍）の増加、可溶性ポリペプチドの3倍の

30

40

50

増加、可溶性ポリペプチドの 4 倍の増加、可溶性ポリペプチドの 5 倍の増加、可溶性ポリペプチドの 7 倍の増加、可溶性ポリペプチドの 10 倍の増加であり得る。

【0144】

このポリペプチドによって被験体に惹起される免疫応答と、完全長タンパク質によって惹起される免疫応答との比較を、当業者に利用可能な任意の手段を使用して行うことができる。以下の実施例で使用される 1 つの単純な方法では、マウスなどのモデル被験体を免疫化し、次いで致死量の大腸菌でチャレンジすることを含む。正確な比較のために、当業者は、当然、完全フロイントアジュバントなどの同じアジュバントを選択する。このような試験では、本発明の免疫原性ポリペプチド断片は、例えば、このポリペプチドが、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 70 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 80 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 85 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 90 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 95 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 97 %、完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 98 %、または完全長タンパク質によって提供される防御の少なくとも 99 % を提供する場合に、実質的に類似の免疫応答を被験体に惹起する（すなわち、致死量のチャレンジに対して実質的に同じ防御を提供する）。

10

【0145】

免疫原性ポリペプチド断片が比較される（溶解性および惹起される免疫応答の両方について）対応するタンパク質は、限定されるものではないが、配列番号 1 ~ 105 および配列番号 653 ~ 655 を含む任意の代表的な対応する大腸菌タンパク質であり得る。好ましい実施形態では、このようなタンパク質は、免疫原性ポリペプチド断片が得られる対応する完全長タンパク質である。

20

【0146】

一部の実施形態では、このような免疫原性ポリペプチドは、溶解性を増加させる、対応する大腸菌タンパク質に対する欠失を有する。この欠失は、完全長配列の高疎水性または膜貫通領域、例えば、溶血素 A (recp 3768) タンパク質のアミノ末端孔形成ドメイン、インフルエンザ抗原 43 (orf 1364) タンパク質のバレルドメイン、および orf 405 タンパク質の推定上のトランスロケータドメインなどの実質的にすべての除去を含み得る。

30

【0147】

本発明はまた、ポリペプチドの発現を誘導する条件下で本発明の核酸で形質転換された宿主細胞を培養するステップを含む、本発明のポリペプチドを生産するプロセスも提供する。次いで、このポリペプチドを、例えば、培養上清から精製することができる。

【0148】

本発明は、本発明のポリペプチドをコードするプラスミドを含む大腸菌を提供する。大腸菌細胞の染色体は、適切なタンパク質（例えば、orf 353、細菌 Ig 様ドメイン（群 1）タンパク質（orf 405）、インフルエンザ抗原 43 (orf 1364)、NodT ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター（orf 1767）、gspK (orf 3515)、gspJ (orf 3516)、tonB 依存性シデロホア受容体（orf 3597）、線毛タンパク質（orf 3613）、upec - 948、upec - 1232、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体（upec - 1875）、yapH ホモログ（upec - 2820）、および溶血素 A (recp - 3768)）のホモログを含んでも良いし、またはこのようなホモログが存在しなくても良いが、いずれの場合も本発明のポリペプチドを、このプラスミドから発現させることができる。プラスミドは、マーカーなどをコードする遺伝子を含み得る。適切なプラスミドのこれらおよび他の詳細は以下に説明する。

40

【0149】

本発明のポリペプチドの発現は、大腸菌株で起こり得るが、本発明は、通常は、発現用の異種宿主を使用する。異種宿主は、原核生物（例えば、細菌）または真核生物とするこ

50

とができる。適切な宿主には、限定されるものではないが、*Bacillus subtilis*、*Vibrio cholerae*、*Salmonella typhi*、*Salmonella typhimurium*、*Neisseria lactamica*、*Neisseria cinerea*、*Mycobacteria*（例えば、*M. tuberculosis*）、酵母などが含まれる。

【0150】

本発明は、ポリペプチドの少なくとも一部を化学手段によって合成するステップを含む、本発明のポリペプチドを生産するプロセスを提供する。

【0151】

任意および全ての前述のタンパク質、ポリペプチド、ハイブリッドポリペプチド、エピトープ、および免疫原性断片は、限定されるものではないが、組換え型、単離された形態、または（天然の状態でこのようなタンパク質、ポリペプチド、ハイブリッドポリペプチド、エピトープ、および免疫原性断片と共存する物質から）実質的に精製された形態を含む、様々な形態のいずれか1つとすることができる。

【0152】

（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も提供する。本発明はまた、本発明の1つ以上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も提供する。

【0153】

本発明はまた、このような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も提供する。配列間の同一性は、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される。このような核酸には、同じアミノ酸をコードする代替のコドンを用いる核酸も含まれる。

【0154】

本発明はまた、これらの核酸にハイブリダイズできる核酸も提供する。ハイブリダイゼーション反応は、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。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーを高める条件は、当分野で周知であり、公表されている（例えば、Sambrookら（2001）、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*、第3版（Cold Spring Harbor Laboratory Press）の頁7.52）。関連する条件の例は、（ストリンジェンシーが高くなる順に）：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（SSCは、0.15M NaClおよび15mM クエン酸緩衝液）の緩衝液濃度および他の緩衝系を用いたそれらの同等物；0%、25%、50%、および75%のホルムアミド濃度；5分～24時間のインキュベーション時間；1回、2回、またはそれ以上の洗浄ステップ；1分、2分、または15分の洗浄インキュベーション時間；および6×SSC、1×SSC、0.1×SSC、または脱イオン水の洗浄液を含む。ハイブリダイゼーション技術およびそれらの最適化は、当技術分野で周知である（例えば、参考文献25、26、Sambrookら（2001）などを参照されたい）。

【0155】

一部の実施形態では、本発明の核酸を、低いストリンジェンシー条件下で標的にハイブリダイズさせ；他の実施形態では、本発明の核酸を、中程度のストリンジェンシー条件下で標的にハイブリダイズさせ；好ましい実施形態では、本発明の核酸を、高いストリンジェンシー条件下で標的にハイブリダイズさせる。低いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の例示的なセットは、50 および10×SSCである。中程度のストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の例示的なセットは、55 および1×SSCである。高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の例示的なセットは、68 および0.1×SSCである。

【0156】

本発明は、これらの配列に相補的な配列を含む核酸（例えば、アンチセンスまたはプローブ用、またはプライマーとして使用のため）を包含する。

【0157】

本発明の核酸は、ハイブリダイゼーション反応（例えば、ノーザンまたはサザンブロット、または核酸マイクロアレイすなわち「遺伝子チップ」）、増幅反応（例えば、PCR、SDA、SSSR、LCR、TMA、NASBAなど）、および他の核酸技術に使用することができる。

【0158】

本発明による核酸は、様々な形態（例えば、1本鎖、2本鎖、ベクター、プライマー、プローブ、標識化など）をとり得る。本発明の核酸は、環状または分岐でも良いが、一般的には線状である。特段の記載または必要がなければ、核酸を利用する本発明のどの実施形態も、2本鎖の形態、および2本鎖の形態を構成するそれぞれが相補的な2つの1本鎖の形態の両方を利用することができる。プライマーおよびプローブは、アンチセンス核酸であるため、一般に1本鎖である。

【0159】

本発明の核酸は、好ましくは、精製された形態または実質的に精製された形態、すなわち、他の核酸（例えば、自然発生の核酸）、特に他の大腸菌または宿主細胞の核酸を実質的に含まない形態で提供され、一般に、少なくとも約50%（重量）純粋、通常は少なくとも約90%純粋である。本発明の核酸は、好ましくは、大腸菌核酸である。

【0160】

本発明の核酸は、様々な方法、例えば、全部または一部の化学合成（例えば、DNAのホスホラミダイト合成）によって、ヌクレアーゼ（例えば、制限酵素）を用いた長い核酸の消化によって、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用いる）によって、ゲノムまたはcDNAライブラリーなどから、調製することができる。

【0161】

本発明の核酸は、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。本発明の核酸は、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、核酸が検出技術に使用される場合、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。

【0162】

用語「核酸」は、一般に、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指し、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、および/またはそれらの類似体が含まれる。核酸には、DNA、RNA、DNA/RNAハイブリッドが含まれる。また、核酸には、DNAまたはRNA類似体、例えば、修飾された骨格（例えば、ペプチド核酸（PNA）もしく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、プライマーなどを包含する。本発明の核酸がRNAの形態をとる場合は、本発明の核酸は、5'キャップを備えても備えていなくても良い。

【0163】

本発明の核酸は、ベクターの一部、すなわち1つ以上の細胞型の形質導入/トランスフェクション用にデザインされた核酸構築物の一部とすることができる。ベクターは、例えば、挿入されたヌクレオチドの単離、増幅、および複製用にデザインされた「クローニングベクター」、宿主細胞でのヌクレオチド配列の発現用にデザインされた「発現ベクター」、組換えウイルスもしくはウイルス様粒子の生産をもたらすようにデザインされた「ウイルスベクター」、または2種類以上のベクターの性質を有する「シャトルベクター」とすることができる。好ましいベクターは、上述の通りプラスミドである。「宿主細胞」には、外来核酸のレシピエントであり得るか、または外来核酸のレシピエントである個々の

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、この子孫は、天然、偶発的、または計画的な変異および/または変化により、元の親細胞と必ずしも完全に同一（形態において、またはすべてのDNA相補体において）でなくても良い。宿主細胞には、インビボまたはインビトロで、本発明の核酸でトランスフェクトまたは感染された細胞が含まれる。

【0164】

核酸がDNAである場合は、RNA配列中の「U」は、DNA中では「T」に置き換えられることを理解されたい。同様に、核酸がRNAである場合は、DNA配列中の「T」は、RNA中では「U」に置き換えられることを理解されたい。

【0165】

用語「相補体」または「相補的な」は、核酸に関連して使用される場合、ワトソン-クリック塩基対合を指す。したがって、Cの相補体はGであり、Gの相補体はCであり、Aの相補体はT（またはU）であり、T（またはU）の相補体はAである。また、相補体ピリミジン（CまたはT）に対して、例えば、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。

【0166】

本発明の核酸は、例えば：ポリペプチドを生産するために；生物学的サンプル中の核酸の検出用のハイブリダイゼーションプローブとして；核酸のさらなるコピーを作製するために；リボザイムもしくはアンチセンスオリゴヌクレオチドを作製するために；1本鎖DNAプライマーもしくはプローブとして；または3本鎖形成オリゴヌクレオチドとして、使用することができる。

【0167】

本発明は、本発明の核酸を作製するためのプロセスを提供し、この核酸は、一部またはすべてが化学手段を用いて合成される。

【0168】

本発明は、本発明の核酸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）およびこのようなベクターで形質転換された宿主細胞を提供する。

【0169】

本発明による核酸の増幅は、定量的および/またはリアルタイムとすることができる。

【0170】

本発明の特定の実施形態では、核酸は、好ましくは、少なくとも7個のヌクレオチド長である（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のヌクレオチド、またはそれよりも長い）。

【0171】

本発明の特定の実施形態では、核酸は、好ましくは、多くとも500個のヌクレオチド長である（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、またはそれよりも短い）。

【0172】

本発明のプライマーおよびプローブ、ならびにハイブリダイゼーションに使用される他の核酸は、好ましくは、10～30ヌクレオチド長である（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）。

【0173】

(免疫原性組成物および薬物)

本発明のポリペプチドは、免疫原性組成物中の活性成分(免疫原)として有用であり、このような組成物は、ワクチンとして有用であり得る。本発明によるワクチンは、予防用(すなわち、感染を防止する)または治療用(すなわち、感染を処置する)のいずれかとすることができるが、典型的には予防用である。

【0174】

免疫原性組成物は、薬学的に許容され得る。免疫原性組成物は、通常は、抗原に加えて成分を含み、例えば、これらの成分は、典型的には、医薬キャリア(複数可)、賦形剤(複数可)、および/またはアジュバント(複数可)の1つ以上を含む。キャリアおよび賦形剤の詳細な議論は、参考文献155に記載されている。ワクチンアジュバントの詳細な議論は、参考文献27および28に記載されている。

10

【0175】

組成物は、一般に、水性形態で哺乳動物に投与される。しかしながら、投与前は、組成物は、非水性形態であっても良い。例えば、ある種のワクチンは、水性形態で製造され、次いで、同様に水性形態で充填され、供給され、投与されるが、他のワクチンは、製造中に凍結乾燥され、使用時に水性形態に再構成される。したがって、本発明の組成物は、凍結乾燥処方物のように乾燥させても良い。

【0176】

組成物は、チオメルサルまたは2-フェノキシエタノールなどの保存剤を含み得る。しかしながら、好ましくは、ワクチンは、水銀物質を実質的に含まない(すなわち、5 μ g/ml未満)、例えば、チオメルサルを含まないようにすべきである。水銀を含まないワクチンがより好ましい。保存剤を含まないワクチンが特に好ましい。

20

【0177】

熱安定を改善するために、組成物は、熱防御剤を含み得る。

【0178】

張度を調節するために、生理学的塩、例えば、ナトリウム塩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、1~20mg/ml、例えば、約10 \pm 2mg/ml NaClで存在しても良い。存在しても良い他の塩には、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、無水リン酸二ナトリウム(dissodium phosphate dehydrate)、塩化マグネシウム、塩化カルシウムなどが含まれる。

30

【0179】

組成物は、一般的には、200mOsm/kg~400mOsm/kg、好ましくは240~360mOsm/kgの重量オスモル濃度を有し、より好ましくは、290~310mOsm/kgの範囲である。

【0180】

組成物は、1つ以上の緩衝液を含み得る。典型的な緩衝液には：リン酸緩衝液；トリス緩衝液；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と共に使用)；またはクエン酸緩衝液が含まれる。緩衝液は、典型的には、5~20mMの範囲で含まれる。

【0181】

組成物のpHは、一般的には、5.0~8.1、より典型的には、6.0~8.0、例えば、6.5~7.5、または7.0~7.8である。

40

【0182】

組成物は、好ましくは、滅菌組成物である。組成物は、好ましくは、非発熱性であり、例えば、1用量当たり<1EU(エンドトキシン単位、標準的尺度)、好ましくは、1用量当たり<0.1EUを含む。組成物は、好ましくはグルテンを含まない。

【0183】

組成物は、単回免疫化用の物質を含んでも良いし、または複数回免疫化用の物質を含んでも良い(すなわち、「複数用量」キット)。複数用量準備では、保存剤を含めることが好ましい。複数用量組成物に保存剤を含める代わりとして(またはこれに加えて)、組成

50

物は、物質を取り出すための無菌アダプターを備えた容器に含めることができる。

【0184】

ヒトワクチンは、典型的には、約0.5mlの投与量で投与されるが、子供には半分の用量（すなわち、約0.25ml）で投与することができる。

【0185】

本発明の免疫原性組成物は、1つ以上の免疫調節剤も含み得る。好ましくは、免疫調節剤の1つ以上は、1つ以上のアジュバントを含む。アジュバントは、以下に詳述するTH1アジュバントおよび/またはTH2アジュバントを含み得る。

【0186】

本発明の組成物に使用できるアジュバントには、限定されるものではないが、以下のものが含まれる。

【0187】

（A．ミネラル含有組成物）

本発明においてアジュバントとして使用するのに適したミネラル含有組成物は、ミネラル塩、例えば、アルミニウム塩およびカルシウム塩（またはそれらの混合物）を含む。カルシウム塩には、リン酸カルシウム（例えば、参考文献29に開示されている「CAP」粒子）が含まれる。アルミニウム塩には、水酸化物、リン酸塩、硫酸塩などが含まれ、塩は、任意の適当な形態（例えば、ゲル、結晶、非晶質など）をとる。これらの塩に対する吸着が好ましい。ミネラル含有組成物は、金属塩の粒子としても処方することができる[30]。

【0188】

水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウムとして知られているアジュバントを使用することができる。これらの名称は、いずれも存在する実際の化合物の正確な記載ではないため、慣習的であり、便宜上のためだけに使用されるものである（例えば、参考文献27の第9章を参照されたい）。本発明は、一般にアジュバントとして使用される「水酸化物」アジュバントまたは「リン酸塩」アジュバントのいずれも使用することができる。「水酸化アルミニウム」として知られるアジュバントは、典型的には、オキシ水酸化アルミニウム塩であり、オキシ水酸化アルミニウム塩は、通常は少なくとも部分的に結晶である。「リン酸アルミニウム」として知られるアジュバントは、典型的には、少量の硫酸塩も含む場合が多いヒドロキシリン酸アルミニウム（すなわち、硫酸ヒドロキシリン酸アルミニウム）である。これらのアジュバントは、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が、塩におけるホスフェートでのヒドロキシルの置換度に影響を与える。

【0189】

繊維形態（例えば、透過電子顕微鏡写真で見られるような）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のpIは、典型的には約1.1であり、すなわちアジュバント自体が、生理的pHで正の表面電荷を有する。pH7.4で、 Al^{+++} 1mg当たり1.8~2.6mgのタンパク質の吸着能が、水酸化アルミニウムアジュバントで報告されている。

【0190】

リン酸アルミニウムアジュバントは、一般に、0.3~1.2、好ましくは0.8~1.2、より好ましくは0.95±0.1の PO_4/Al モル比を有する。リン酸アルミニウムは、一般に、非晶質であり、特にヒドロキシリン酸塩については非晶質である。典型的なアジュバントは、0.6mg Al^{3+}/ml で含まれる、 PO_4/Al モル比が0.84~0.92の非晶質ヒドロキシリン酸アルミニウムである。このリン酸アルミニウムは、一般に、粒子状である（例えば、透過電子顕微鏡写真で見られるようなプレート状の形態）。粒子の典型的な直径は、任意の抗原を吸着した後で0.5~20μmの範囲（例えば、約5~10μm）である。pH7.4で、 Al^{+++} 1mg当たり0.7~1.5mgのタンパク質の吸着能が、リン酸アルミニウムアジュバントで報告されている。

【0191】

リン酸アルミニウムのゼロ電荷点（PZC）は、ヒドロキシルのホスフェートでの置換

10

20

30

40

50

度に反比例し、この置換度は、沈殿による塩の調製に使用される反応条件および反応物の濃度によって異なり得る。P Z C はまた、溶液中の遊離リン酸イオンの濃度を变化させることによって（ホスフェートが多い＝より酸性の P Z C）、またはヒスチジン緩衝液などの緩衝液を添加することによって（P Z C がより塩基性になる）変更される。本発明にしたがって使用されるリン酸アルミニウムは、一般に、4 . 0 ~ 7 . 0、より好ましくは 5 . 0 ~ 6 . 5、例えば、約 5 . 7 の P Z C を有する。

【 0 1 9 2 】

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物は、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、またはトリス緩衝液）を含み得るが、これは、必ずしも含む必要はない。懸濁物は、好ましくは、無菌であり、発熱物質を含まない。懸濁物は、遊離型の水性リン酸イオンを含み得、例えば、1 . 0 ~ 2 0 m M、好ましくは 5 ~ 1 5 m M、より好ましくは約 1 0 m M の濃度で存在する。懸濁物は、塩化ナトリウムも含み得る。

10

【 0 1 9 3 】

本発明は、水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウムの両方の混合物を使用することができる。この場合、水酸化アルミニウムよりもリン酸アルミニウムの方が多く存在し得、例えば、少なくとも 2 : 1、例えば、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1 などの重量比とすることができる。

【 0 1 9 4 】

患者に投与される組成物中の Al^{+++} の濃度は、好ましくは、1 0 m g / m l 未満、例えば、5 m g / m l、4 m g / m l、3 m g / m l、2 m g / m l、1 m g / m l などである。好ましい範囲は、0 . 3 ~ 1 m g / m l である。最大 0 . 8 5 m g / 用量が好ましい。

20

【 0 1 9 5 】

（ B . 油エマルジョン ）

本発明においてアジュバントとして使用するのに適した油エマルジョン組成物には、スクアレン - 水エマルジョン、例えば、M F 5 9 [参考文献 2 7 の第 1 0 章；参考文献 3 1 も参照されたい]（マイクロフルイダイザーを用いてサブミクロン粒子に処方された 5 % スクアレン、0 . 5 % T w e e n 8 0、および 0 . 5 % S p a n 8 5）が含まれる。完全フロイントアジュバント（C F A）および不完全フロイントアジュバント（I F A）も使用

30

【 0 1 9 6 】

様々な水中油型エマルジョンアジュバントが知られており、このようなアジュバントは、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（複数可）および界面活性剤（複数可）は、生体分解性（代謝可能）かつ生体適合性である。エマルジョン中の油滴は、一般に直径が 5 μ m であり、理想的には直径がサブミクロンであり、これらの微小サイズは、安定したエマルジョンを提供するためにマイクロフルイダイザーで達成される。ろ過滅菌に供することができるように、サイズが 2 2 0 n m 未満の液滴が好ましい。

40

【 0 1 9 7 】

エマルジョンは、動物（例えば、魚）または植物供給源由来のような油を含み得る。植物油の供給源には、堅果、種子、および穀物が含まれる。ピーナッツ油、大豆油、ココナツ油、およびオリーブ油は、最も入手しやすく、堅果油の例である。例えば、ホホバ豆から得られるホホバ油も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。穀物群では、コーン油が、最も入手しやすいが、他の穀類、例えば、コムギ、オートムギ、ライムギ、コメ、テフ、およびライコムギなどの油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 6 ~ 1 0 炭素脂肪酸エステルは、種子油では自然に発生しないが、堅果油および種子油に由来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。哺乳動物乳由来の脂肪および油は、代謝可能であるため、本発明の実施に使用することが

50

できる。動物供給源由来の純粋な油を得るために必要な分離、精製、鹼化、および他の手段の手順は、当技術分野で周知である。殆どの魚は、容易に収集できる代謝可能な油を含んでいる。例えば、タラ肝油、サメ肝油、および鯨ろうなどの鯨油は、本発明に使用できるいくつかの魚油の例である。多数の分岐鎖油が、5炭素イソブレン単位で生化学的に合成され、一般にテルペノイドと呼ばれる。サメ肝油には、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知られている分岐不飽和テルペノイドが含まれ、これは、本発明に特に好ましい。スクアレンの飽和類似体であるスクアランも好ましい油である。スクアレンおよびスクアランを含む魚油は、販売元から容易に入手可能であり、当技術分野で公知の方法によって得ることもできる。他の好ましい油は、トコフェロール（以下を参照されたい）である。油の混合物も使用することができる。

10

【0198】

界面活性剤は、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のHLBを有する。本発明は、限定されるものではないが、以下を含む界面活性剤と共に使用することができる：ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤（一般的にはTweenと呼ばれる）、特にポリソルベート20およびポリソルベート80；DOWFAXTMの商品名で販売されているエチレンオキシド（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、例えば、線状EO／POブロックコポリマー；オクトキシノール、これは反復エトキシ（オキシ-1、2-エタンジイル）基の数が異なることがあり、オクトキシノール9（Triton X-100またはt-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール）が特に重要である；（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、例えば、ホスファチジルコリン（レシチン）；ノニルフェノールエトキシレート、例えば、TergitolTM NPシリーズ；ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステリルアルコール、およびオレイルアルコールに由来するポリオキシエチレン脂肪エーテル（Brij界面活性剤として知られている）、例えば、トリエチレングリコールモノラウリルエーテル（Brij 30）；およびソルビタンエステル（一般にSPANとして知られている）、例えば、ソルビタントリオレアート（Span 85）およびソルビタンモノオレアート。非イオン性界面活性剤が好ましい。エマルジョン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。

20

30

【0199】

界面活性剤の混合物、例えば、Tween 80／Span 85混合物を使用することができる。ポリオキシエチレンソルビタンエステル、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（Tween 80）とオクトキシノール、例えば、t-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール（Triton X-100）の組み合わせも適切である。別の有用な組み合わせには、ラウレス9と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が含まれる。

40

【0200】

界面活性剤の好ましい量（重量％）は：ポリオキシエチレンソルビタンエステル（例えば、Tween 80）が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（例えば、Triton X-100またはTritonシリーズの他の洗浄剤）が0.001～0.1％、特に0.005％～0.02％；ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ラウレス9）が0.1～20％、好ましくは0.1～10％、特に0.1～1％または約0.5％である。

【0201】

好ましいエマルジョンアジュバントは、< 1 μm、例えば、750 nm、500 nm、400 nm、300 nm、250 nm、220 nm、200 nm、または

50

それ未満の平均液滴サイズを有する。これらの液滴サイズは、マイクロフルイダイゼーションなどの技術によって適宜達成することができる。

【0202】

本発明に有用な特定の水中油型エマルジョンアジュバントには、限定されるものではないが、以下のものが含まれる。

【0203】

・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。エマルジョンの組成（容積）は、約5%スクアレン、約0.5%ポリソルベート80、約0.5%Span 85とすることができる。重量では、これらの割合は、4.3%スクアレン、0.5%ポリソルベート80、0.48%Span 85となる。このアジュバントは、「MF59」[32~33]として知られており、さらなる詳細は、参考文献34の第10章および参考文献35の第12章に記載されている。MF59エマルジョンは、例えば、10mMクエン酸ナトリウム緩衝液などのクエン酸イオンを含むと有利である。

【0204】

・スクアレン、トコフェロール、およびTween 80のエマルジョン。このエマルジョンは、リン酸緩衝生理食塩水を含み得る。このエマルジョンは、Span 85（例えば、1%）および/またはレシチンも含み得る。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、0.3~3%Tween 80を含み得、スクアレン：トコフェロールの重量比は、1がより安定なエマルジョンを提供するため、1が好ましい。スクアレンおよびTween 80は、約5：2の容積比で存在し得る。1つのこのようなエマルジョンは、Tween 80をPBSに溶解して2%溶液にし、次いでこの溶液90mlを混合物（DL- - トコフェロール5gおよびスクアレン5ml）と混合して、この混合物をマイクロフルイダイズして作製することができる。得られるエマルジョンは、例えば、100~250nm、好ましくは約180nmの平均直径であるサブミクロンの油滴を有し得る。

【0205】

・スクアレン、トコフェロール、およびTriton洗浄剤（例えば、Triton X-100）のエマルジョン。このエマルジョンはまた、3d-MPL（以下を参照されたい）を含み得る。このエマルジョンは、リン酸緩衝液を含み得る。

【0206】

・ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80）、Triton洗浄剤（例えば、Triton X-100）、およびトコフェロール（例えば、コハク酸 - トコフェロール）を含むエマルジョン。このエマルジョンは、約75：11：10（例えば、750μg/mlのポリソルベート80、110μg/mlのTriton X-100、および100μg/mlのコハク酸 - トコフェロール）の質量比でこれら3つの成分を含み得、そしてこれらの濃度は、これらの成分の抗原からのあらゆる寄与を含むはずである。このエマルジョンはまた、スクアレンを含み得る。このエマルジョンはまた、3d-MPL（以下を参照）を含み得る。この水相は、リン酸緩衝液を含み得る。

【0207】

・スクアレン、ポリソルベート80、およびボロキサマー401（「PluronicTM L121」）のエマルジョン。このエマルジョンは、pH7.4のリン酸緩衝生理食塩水で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に有用な送達ビヒクルであり、「SAF-1」アジュバント[36]（0.05~1%のThr-MDP、5%スクアレン、2.5%Pluronic L121、および0.2%ポリソルベート80）においてトレオニル-MDPと共に使用された。このエマルジョンは、「AF」アジュバント[37]（5%スクアレン、1.25%Pluronic L121、および0.2%ポリソルベート80）のように、Thr-MDPを用いずに使用することもできる。マイクロフルイダイゼーションが好ましい。

【0208】

・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、例えば、ソルビタンモノオレートまたは「Span 80」）を含むエマルジョン。このエマルジョンは、好ましくは、熱可逆性であり、かつ／または少なくとも９０容積％の、サイズが２００nm未満の油滴を有する〔３８〕。このエマルジョンはまた、アルジトール；凍結防止剤（例えば、糖、例えば、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の１つ以上も含み得る。このようなエマルジョンは、凍結乾燥させることができる。

【０２０９】

・スクアレン、ポリキサマー１０５、およびAbil-Care〔３９〕のエマルジョン。アジュバント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％ポリキサマー１０５（ブル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ジメチコーン；トリカプリルグリセリド／トリカプリン酸グリセリド）である。

【０２１０】

・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４０に記載されているように、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。サブミクロンの液滴サイズが有利である。

【０２１１】

・代謝不可能な油（例えば、軽油）および少なくとも１つの界面活性剤（例えば、レシチン、Tween 80、またはSpan 80）のサブミクロン水中油型エマルジョン。添加物には、例えば、Quil Aサポニン、コレステロール、サポニン-親油性結合体（例えば、参考文献４１に記載され、グルクロン酸のカルボキシル基を介してデスアシルサポニン（desacylsaponin）に脂肪族アミンを付加することにより産生されるGPI-0100）、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド（dimethyldioctadecyl ammonium bromide）、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）プロパンジアミンが含まれ得る。

【０２１２】

・サポニン（例えば、Quil AまたはQS 21）およびステロール（例えば、コレステロール）がらせん状のミセルとして会合したエマルジョン〔４２〕。

【０２１３】

・鉱油、非イオン性の親油性エトキシル化脂肪アルコール、および非イオン性の親水性界面活性剤（例えば、エトキシル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〔４３〕。

【０２１４】

・鉱油、非イオン性の親水性エトキシル化脂肪アルコール、および非イオン性の親油性界面活性剤（例えば、エトキシル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〔４３〕。

【０２１５】

一部の実施形態では、エマルジョンは、送達時に即席に抗原と混合され得るため、アジュバントおよび抗原は、使用時の最終処方に備えて、パッケージングされたワクチンまたは配布ワクチンにおいて別個に保つことができる。他の実施形態では、エマルジョンは、製造中に抗原と混合されるため、組成物は、液体アジュバントの形態でパッケージングされる。ワクチンが、２つの液体を混合することによって最終的に調製されるように、抗原は、一般に水性形態である。混合される２つの液体の容積比は、様々にすることができる（例えば、５：１～１：５）、一般に約１：１である。成分の濃度が、上記記載の特定

10

20

30

40

50

のエマルジョンにおいて示されている場合、これらの濃度は、典型的には希釈されていない組成物に対するものであるため、抗原溶液との混合後の濃度は低下する。

【0216】

組成物がトコフェロールを含む場合、*α*-、*β*-、*γ*-、*δ*-トコフェロール、またはトコフェロールのいずれも使用できるが、*α*-トコフェロールが好ましい。このトコフェロールは、いくつかの形態、例えば、異なる塩および/または異性体を取り得る。塩には、有機塩、例えば、コハク酸塩、酢酸塩、ニコチン酸塩などが含まれる。*D*-*α*-トコフェロールおよび*D*-*L*-*α*-トコフェロールの両方を使用することができる。トコフェロールは、高齢患者（例えば、60歳以上）用のワクチンに含めると有利である。なぜならば、ビタミンEは、この患者群の免疫応答に対してプラスの効果を有することが報告されているからである[44]。トコフェロールはまた、エマルジョンの安定化に役立ち得る抗酸化特性も有する[45]。好ましい*α*-トコフェロールは、*D*-*L*-*α*-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。このコハク酸塩は、インビボでTNF関連リガンドと協働することが分かっている。

10

【0217】

（C．サポニン処方物[参考文献27の第22章]）

サポニン処方物も、本発明のアジュバントとして使用することができる。サポニンは、多種多様な植物種の樹皮、葉、茎、根、および花にさえも見られる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質性の群である。*Quillaja saponaria* *Molina* 樹の樹皮に由来するサポニンは、アジュバントとして広く研究されている。サポニンはまた、*Smilax ornata*（サルサパリラ（*sarsaparilla*））、*Gypsophylla paniculata*（ブライズベール（*brides veil*））、および*Saponaria officianalis*（ソープルート（*soap root*））から購入することができる。サポニンアジュバント処方物には、精製処方物、例えば、QS21、ならびに脂質処方物、例えば、ISCOMが含まれる。QS21は、*Stimulon*TMとして市販されている。

20

【0218】

サポニン組成物は、HPLCおよびRP-HPLCを用いて精製されている。これらの技術を用いて精製された特定の画分が同定されており、これらの画分には、QS7、QS17、QS18、QS21、QH-A、QH-B、およびQH-Cが含まれる。好ましくは、このサポニンは、QS21である。QS21の製造方法は、参考文献46に開示されている。サポニン処方物または、ステロール、例えば、コレステロールも含み得る[47]。

30

【0219】

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）と呼ばれる独特の粒子を形成することができる[参考文献27の第23章]。また、ISCOMには、典型的には、リン脂質、例えば、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が含まれる。あらゆる周知のサポニンも、ISCOMに使用することができる。好ましくは、ISCOMは、QuilA、QHA、およびQHCの1つ以上を含む。ISCOMは、参考文献47～48にさらに記載されている。任意選択で、ISCOMは、追加の洗浄剤を含まなくても良い[49]。

40

【0220】

サポニンをベースとしたアジュバントの開発の概要は、参考文献50および51で見ることができる。

【0221】

（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（VLP）も、本発明においてアジュバントとして使用することができる。これらの構造物は、一般に、任意選択でリン脂質と組み合わせられるか、またはリン脂質と処方されるウイルス由来の1つ以上のタンパク質を含む。これらは、一般に、非病原性、非複製性であり、一般に、天然のウイルスゲノムを一切含まない

50

。これらのウイルスタンパク質は、組換えにより作製しても良いし、またはウイルス全体から単離しても良い。ピロソームまたはVLPに使用するのに適した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に由来するタンパク質（例えば、HAまたはNA）、B型肝炎ウイルスに由来するタンパク質（例えば、コアタンパク質またはカプシドタンパク質）、E型肝炎ウイルスに由来するタンパク質、麻疹ウイルスに由来するタンパク質、シンドビスウイルスに由来するタンパク質、ロタウイルスに由来するタンパク質、口蹄疫ウイルスに由来するタンパク質、レトロウイルスに由来するタンパク質、ノーウォークウイルスに由来するタンパク質、ヒトパピローマウイルスに由来するタンパク質、HIVに由来するタンパク質、RNAファージに由来するタンパク質、Qファージに由来するタンパク質（例えば、コートタンパク質）、GAファージに由来するタンパク質、frファージに由来するタンパク質、AP205ファージに由来するタンパク質、およびTyに由来するタンパク質（例えば、レトロトランスポゾンTyタンパク質p1）が含まれる。VLPは、参考文献52～53でさらに議論されている。ピロソームは、例えば、参考文献54でさらに議論されている。

【0222】

（E．細菌誘導体または微生物誘導体）

本発明に使用するのに適したアジュバントには、細菌誘導体または微生物誘導体、例えば、腸内細菌リポ多糖（LPS）の非毒性誘導体、リポD誘導体、免疫刺激オリゴヌクレオチド、ならびにADPリボシル化トキシンおよびその無毒化誘導体が含まれる。

【0223】

LPSの無毒化誘導体には、モノホスホリルリポD（MPL）および3-O-脱アシル化MPL（3dMPL）が含まれる。3dMPLは、4、5または6アシル化鎖を伴う3脱O-アシル化モノホスホリルリポDの混合物である。3脱O-アシル化モノホスホリルリポDの好ましい「小粒子」形態は、参考文献55に開示されている。このような3dMPLの「小粒子」は、0.22μm膜に通されて滅菌濾過されるように十分に小さい[55]。他の非毒性LPS誘導体には、モノホスホリルリポD模倣物、例えば、アミノアルキルグルコサミニドリン酸誘導体、例えば、RC-529が含まれる[56、57]。

【0224】

リポD誘導体には、大腸菌由来のリポD誘導体、例えば、OM-174が含まれる。OM-174は、例えば、参考文献58および59に記載されている。

【0225】

本発明においてアジュバントとして使用するのに適した免疫刺激オリゴヌクレオチドには、CpGモチーフ（グアノシンにリン酸結合により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）を含むヌクレオチド配列が含まれる。2本鎖RNAおよびパリンドローム配列またはポリ（dG）配列を含むオリゴヌクレオチドも、免疫刺激性であることが示されている。

【0226】

CpGは、ヌクレオチド修飾/類似体、例えば、ホスホロチオエート修飾を含み得、2本鎖または1本鎖であり得る。参考文献60、61、および62は、可能な類似体の置換、例えば、グアノシンの2'-デオキシ-7'-デアザグアノシンでの置換を開示している。CpGオリゴヌクレオチドのアジュバント効果は、参考文献63～64でさらに議論されている。

【0227】

CpG配列は、TLR9、例えば、GTCGTTモチーフまたはTTCGTTモチーフに向けられ得る[65]。CpG配列、例えば、CpG-A ODNは、Th1免疫応答の誘導に特異的であり得、または、例えば、CpG-B ODNは、B細胞応答の誘導により特異的であり得る。CpG-A ODNおよびCpG-B ODNは、参考文献66～67で議論されている。好ましくは、上記CpGは、CpG-A ODNである。

【0228】

10

20

30

40

50

好ましくは、CpGオリゴヌクレオチドは、5'末端が受容体認識のためにアクセス可能であるように構築される。任意選択で、2つのCpGオリゴヌクレオチド配列を、それらの3'末端で付着して「イムノマー (immunomer)」を形成することができる。例えば、参考文献65および68~69を参照されたい。

【0229】

有用なCpGアジュバントは、ProMuneTM (Coley Pharmaceutical Group, Inc.) としても知られているCpG7909である。もう1つは、CpG1826である。CpG配列の使用の代替として、またはこれに加えて、TpG配列を使用することができ[70]、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も良い。免疫刺激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、免疫刺激オリゴヌクレオチドは、2つ以上の連続したチミジンヌクレオチド (例えば、参考文献70に開示されているTTTT) を含み得、かつ/またはチミジンが>25% (例えば、>35%、>40%、>50%、>60%、>80%など) のヌクレオチド組成を有し得る。例えば、免疫刺激オリゴヌクレオチドは、2つ以上の連続したシトシンヌクレオチド (例えば、参考文献70に開示されているCCCC) を含み得、かつ/またはシトシンが>25% (例えば、>35%、>40%、>50%、>60%、>80%など) のヌクレオチド組成を有し得る。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も良い。免疫刺激オリゴヌクレオチドは、典型的には、少なくとも20のヌクレオチドを含む。免疫刺激オリゴヌクレオチドは、100未満のヌクレオチドを含み得る。

10

20

【0230】

免疫刺激オリゴヌクレオチドをベースとした特に有用なアジュバントは、IC-31TM として知られている[71]。したがって、本発明に使用されるアジュバントは、(i) 少なくとも1つ (および好ましくは複数) のCpIモチーフ (すなわち、シトシンがイノシンに連結されてジヌクレオチドを形成している) 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) ポリカチオンポリマー、例えば、少なくとも1つ (および好ましくは複数) のLys-Arg-Lysトリペプチド配列 (複数可) を含むオリゴペプチド (例えば、5~20のアミノ酸) との混合物を含み得る。オリゴヌクレオチドは、26マー配列5'-(IC)₁₃-3' (配列番号684) を含むデオキシヌクレオチドであり得る。ポリカチオンポリマーは、11マーアミノ酸配列KLKLLLLKLK (配列番号685) を含むペプチドであり得る。

30

【0231】

細菌ADPリボシル化トキシンおよびその無毒化誘導体は、本発明においてアジュバントとして使用することができる。好ましくは、このタンパク質は、大腸菌 (大腸菌熱不安定性エンテロトキシン「LT」)、コレラ菌 (「CT」)、または百日咳菌 (「PT」) に由来する。無毒化ADPリボシル化トキシンの粘膜アジュバントとしての使用が、参考文献72に記載されており、非経口的アジュバントとしての使用が、参考文献73に記載されている。このトキシン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トキシンの形態である。好ましくは、このAサブユニットは、無毒化変異を含み; 好ましくは、このBサブユニットは、変異していない。好ましくは、このアジュバントは、無毒化LT改変体、例えば、LT-K63、LT-R72およびLT-G192である。ADPリボシル化トキシンおよびその無毒化誘導体、特に、LT-K63およびLT-R72のアジュバントとしての使用は、参考文献74~75で確認することができる。有用なCT改変体は、CT-E29Hである[76]。アミノ酸置換についての数値の言及は、好ましくは、参考文献77に記載されているADPリボシル化トキシンのAサブユニットとBサブユニットとのアラインメントに基づいている。参考文献77は、アラインメントおよびその中のアミノ酸の番号付与のためだけに参照によりその全容が本明細書に明確に組み入れられる。

40

【0232】

(F. ヒト免疫調節因子)

50

本発明においてアジュバントとして使用するのに適したヒト免疫調節因子には、サイトカイン、例えば、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 [78] など）[79]、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が含まれる。好ましい免疫調節因子は、IL - 12 である。

【0233】

（G．生体付着物および粘膜付着物）

生体付着物および粘膜付着物も、本発明においてアジュバントとして使用することができる。適した生体付着物には、エステル化ヒアルロン酸マイクロスフェア [80] または粘膜付着物、例えば、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、多糖、およびカルボキシメチルセルロースの架橋誘導体が含まれる。キトサンおよびその誘導体もまた、本発明においてアジュバントとして使用することができる [81] 。

【0234】

（H．微粒子）

微粒子も、本発明においてアジュバントとして使用することができる。微粒子（すなわち、直径が約 100 nm ~ 約 150 μm、より好ましくは、直径が約 200 nm ~ 約 30 μm、最も好ましくは、直径が約 500 nm ~ 約 10 μm の粒子）は、生分解性かつ無毒性である材料（例えば、ポリ（ - ヒドロキシ酸）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリカプロラクトンなど）から形成され、ポリ（ラクチド - コ - グリコリド）が好ましく、任意選択で、負に荷電した表面を有するように（例えば、SDS を使用）、または正に荷電した表面を有するように（例えば、カチオン性洗剤、例えば、CTAB を使用）処理される。

【0235】

（I．リボソーム（参考文献 27 の第 13 章および第 14 章））

アジュバントとしての使用に適したリボソーム処方物の例が、参考文献 82 ~ 83 に記載されている。

【0236】

（J．ポリオキシエチレンエーテル処方物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しているアジュバントには、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 [84]。このような処方物には、オクトキシノールと組み合わせられたポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤 [85]、ならびに少なくとも 1 つの追加の非イオン性界面活性剤、例えば、オクトキシノールと組み合わせられ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 [86] がさらに含まれる。好ましいポリオキシエチレンエーテルは、次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（ラウレス 9）、ポリオキシエチレン - 9 - ステアリルエーテル（stearyl ether）、ポリオキシエチレン - 8 - ステアリルエーテル、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。

【0237】

（K．ホスファゼン）

ホスファゼン、例えば、参考文献 87 および 88 に記載されているポリ [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。

【0238】

（L．ムラミルペプチド）

本発明においてアジュバントとしての使用に適した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（ノル - 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。

【 0 2 3 9 】

(M . イミダゾキノロン化合物)

本発明においてアジュバントとしての使用に適したイミダゾキノロン化合物の例には、イミキモドおよび(「R-837」)[89、90]、レシキモド(「R-848」)[91]、およびそれらの類似体；およびそれらの塩(例えば、塩酸塩)が含まれる。免疫刺激イミダゾキノリンについてのさらなる詳細は、参考文献92～93で見ることができる。

【 0 2 4 0 】

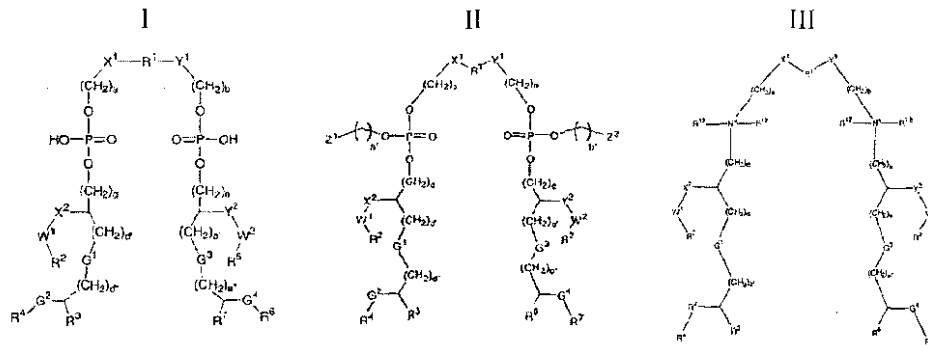
(N . 置換尿素)

アジュバントとして有用な置換尿素には、式 I、II、III の化合物：

10

【 0 2 4 1 】

【 化 5 6 】

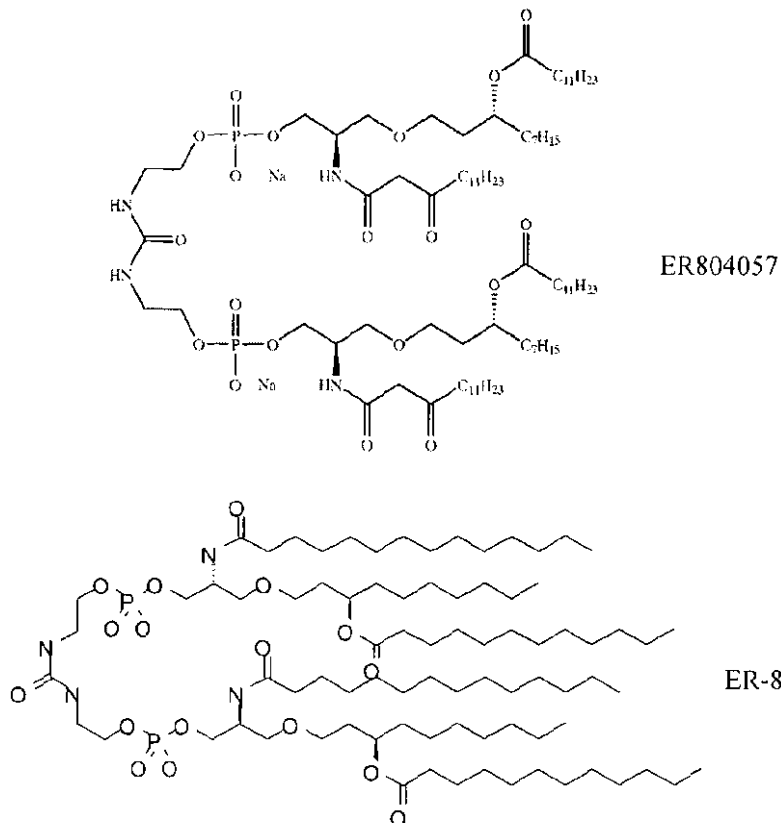


20

またはそれらの塩が含まれる。参考文献94に、例えば、「ER803058」、「ER803732」、「ER804053」、「ER804058」、「ER804059」、「ER804442」、「ER804680」、「ER804764」、「ER803022」、または「ER804057」として定義されている。例えば：

【 0 2 4 2 】

【 化 5 7 】



30

40

50

である。

【 0 2 4 3 】

(O . さ ら な る ア ジ ュ バ ン ト)

本発明に使用できるさらなるアジュバントには以下のものが含まれる。

【 0 2 4 4 】

・ 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 - 5 2 9 [9 5 、 9 6]

。

【 0 2 4 5 】

・ チオセミカルバゾン化合物、例えば、参考文献 9 7 に開示されている化合物。活性化化合物の処方、製造、およびスクリーニングの方法も参考文献 9 7 に記載されている。チオセミカルバゾンは、サイトカイン、例えば、 T N F - の産生のためのヒト末梢血単核細胞の刺激に特に有効である。

10

【 0 2 4 6 】

・ トリプタントリン化合物、例えば、参考文献 9 8 に開示される化合物。活性化化合物について処方、製造およびスクリーニングする方法も参考文献 9 8 に記載されている。チオセミカルバゾンは、サイトカイン、例えば、 T N F - の産生のためのヒト末梢血単核細胞の刺激に特に有効である。

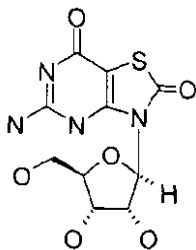
【 0 2 4 7 】

・ ヌクレオシド類似体、例えば： (a) イサトラビン (I s a t o r a b i n e) (A N A - 2 4 5 ; 7 - チ ア - 8 - オキソグアノシン) :

20

【 0 2 4 8 】

【 化 5 8 】



30

およびそのプロドラッグ； (b) A N A 9 7 5 ; (c) A N A - 0 2 5 - 1 ; (d) A N A 3 8 0 ; (e) 参考文献 9 9 ~ 1 0 0 に開示されている化合物、ロキシリビン (7 - アリル - 8 - オキソグアノシン) [1 0 1] 。

【 0 2 4 9 】

・ 次のもの含む参考文献 1 0 2 に開示されている化合物：アシルピペラジン化合物、インドールジオン化合物、テトラヒドライソキノリン (T H I Q) 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 (A B I Q) 化合物 [1 0 3 、 1 0 4] 、ヒドラフタラミド (H y d r a p t h a l a m i d e) 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 (Q u i n a z i l i n o n e) 化合物、ピロール化合物 [1 0 5] 、アントラキノ化合物、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 (P y r a z a l o p y r i m i d i n e) 化合物、およびベンザゾール化合物 [1 0 6] 。

40

【 0 2 5 0 】

・ リン酸を含む非環式骨格に連結された脂質を含む化合物、例えば、 T L R 4 アンタゴニスト E 5 5 6 4 [1 0 7 、 1 0 8] 。

【 0 2 5 1 】

・ ポリオキシドニウムポリマー [1 0 9 、 1 1 0] または他の N - 酸化ポリエチレン - ピペラジン誘導体。

【 0 2 5 2 】

・ メチルイノシン 5 ' - 1 リン酸 (「 M I M P 」) [1 1 1] 。

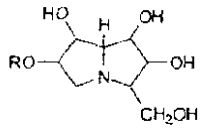
50

【 0 2 5 3 】

・ポリヒドロキシル化ピロリジジン化合物 [1 1 2]、例えば、以下の式を有する化合物：

【 0 2 5 4 】

【 化 5 9 】



式中、Rは水素、線状または分岐、非置換または置換、飽和または不飽和アシル基、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、またはそれらの薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体を含む群より選択される。例として、限定されるものではないが：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 - カスアリンなどが挙げられる。

【 0 2 5 5 】

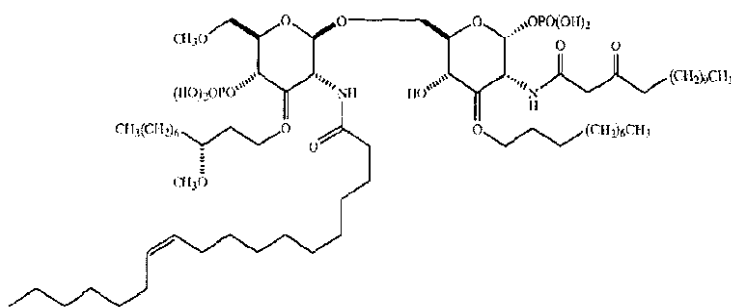
・CD1dリガンド、例えば、 - グリコシルセラミド [1 1 3 ~ 1 1 4]（例えば、 - ガラクトシルセラミド）、フィスフィンゴシン含有 - グリコシルセラミド、O C H、K R N 7 0 0 0 [(2 S , 3 S , 4 R) - 1 - O - (- D - ガラクトピラノシル) - 2 - (N - ヘキサコサノイルアミノ) - 1 , 3 , 4 - オクタデカントリオール]、C R O N Y - 1 0 1、3 ' ' - O - スルホ - ガラクトシルセラミドなど。

【 0 2 5 6 】

・ガンマイヌリン [1 1 5] またはその誘導体、例えば、アルガムリン (a l g a m m u l i n)：

【 0 2 5 7 】

【 化 6 0 】



など。

【 0 2 5 8 】

（アジュバントの組み合わせ）

本発明はまた、上で同定された1つ以上のアジュバントの態様の組み合わせも含み得る。例えば、次のアジュバント組成物を本発明で使用する事ができる：（1）サポニンおよび水中油型エマルジョン [1 1 6]；（2）サポニン（例えば、Q S 2 1）+ 非毒性 L P S 誘導体（例えば、3 d M P L） [1 1 7]；（3）サポニン（例えば、Q S 2 1）+ 非毒性 L P S 誘導体（例えば、3 d M P L）+ コレステロール；（4）サポニン（例えば、Q S 2 1）+ 3 d M P L + I L - 1 2（任意選択で、+ ステロール） [1 1 8]；（5）3 d M P L と、例えば、Q S 2 1 および / または水中油型エマルジョンとの組み合わせ [1 1 9]；（6）サブミクロンエマルジョンにマイクロフルイダイズされたか、またはボルテックスされて大きな粒径のエマルジョンにされた、10%スクアラン、0.4% T w e e n 8 0^{T M}、5% プルロニック - ブロックポリマー L 1 2 1、および t h r - M D P を含む S A F；（7）2%スクアレんと、0.2% T w e e n 8 0 と、モノホスホリルリピド A (M P L)、トレハロースジミコラート (T D M)、および細胞壁骨格 (C W S

）からなる群からの1つ以上の細菌細胞壁成分、好ましくは、MPL + CWS (DetoxTM)とを含むRibTMi アジュバント系(RAS) (RibTMi Immunochem) ; および(8) 1つ以上のミネラル塩(例えば、アルミニウム塩) + LPSの非毒性誘導体(例えば、3dMPL)。

【0259】

免疫刺激剤として作用する他の物質は、参考文献27の第7章に開示されている。

【0260】

水酸化アルミニウムアジュバントおよび/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、抗原は、一般にこれらの塩に吸着される。リン酸カルシウムは、別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、Th1アジュバントとTh2アジュバントとの組み合わせ、例えば、CpGとアラム(alum)またはレシキモドとアラムの組み合わせが含まれる。リン酸アルミニウムと3dMPLとの組み合わせも使用することができる。

10

【0261】

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、持続性(例えば、中和)抗体、および肺炎球菌への曝露の際に迅速に応答し得る細胞媒介免疫を誘導する。

【0262】

CD4細胞およびCD8細胞の2種類のT細胞は、一般に、細胞媒介免疫および体液性免疫を開始させ、かつ/または増強するために必要であると考えられている。CD8T細胞は、CD8共受容体を発現することができ、これは、一般に細胞傷害性Tリンパ球(CTL)と呼ばれる。CD8T細胞は、MHCクラスI分子上に提示された抗原を認識することができ、またはこの抗原と相互作用することができる。

20

【0263】

CD4T細胞は、CD4共受容体を発現することができ、これは、一般にTヘルパー細胞と呼ばれている。CD4T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に、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させることができる。ヘルパーT細胞またはCD4+細胞は、次の2つの機能的に異なるサブセット: サイトカインおよびエフェクター機能が異なるTH1表現型と、TH2表現型とにさらに分けることができる。

30

【0264】

活性化されたTH1細胞は、細胞性免疫(抗原特異的CTL産生の増加を含む)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、IL-2、IFN- γ 、およびTNF- α の1つ以上を分泌し得る。TH1免疫応答は、マクロファージ、NK(ナチュラルキラー)細胞、およびCD8細胞傷害性T細胞(CTL)を活性化させることによって局所炎症反応を引き起こし得る。TH1免疫応答はまた、IL-12でB細胞およびT細胞の増殖を刺激することによって免疫応答を拡大するように作用し得る。TH1で刺激されたB細胞は、IgG2aを分泌し得る。

40

【0265】

活性化されたTH2細胞は、抗体の産生を促進し、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TH2細胞は、IL-4、IL-5、IL-6、およびIL-10の1つ以上を分泌し得る。TH2免疫応答は、IgG1、IgE、IgA、および記憶B細胞(将来の防御のため)の産生を引き起こし得る。

【0266】

免疫応答の増強には、TH1免疫応答の増強およびTH2免疫応答の増強の1つ以上が含まれ得る。

【0267】

TH1免疫応答には、CTLの増加、TH1免疫応答に関連する1つ以上のサイトカイ

50

ン（例えば、IL - 2、IFN - 、およびTNF - ）の増加、活性化されたマクロファージの増加、NK活性の増加、またはIgG2a産生の増加の1つ以上が含まれ得る。好ましくは、TH1免疫応答の増強には、IgG2aの産生の増加が含まれる。

【0268】

TH1免疫応答は、TH1アジュバントを使用して誘発することができる。TH1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て、IgG2aの産生レベルの増加を誘発する。本発明での使用に適したTH1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（LPS）の非毒性誘導体、免疫刺激オリゴヌクレオチドが含まれ得る。免疫刺激オリゴヌクレオチド、例えば、CpG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TH1アジュバントである。

10

【0269】

TH2免疫応答には、TH2免疫応答に関連するサイトカイン（例えば、IL - 4、IL - 5、IL - 6、およびIL - 10）の1つ以上の増加、またはIgG1、IgE、IgA、および記憶B細胞の産生の増加の1つ以上が含まれ得る。好ましくは、TH2免疫応答の増強には、IgG1産生の増加が含まれる。

【0270】

TH2免疫応答は、TH2アジュバントを用いて誘発することができる。TH2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て、IgG1の産生レベルの増加を誘発する。本発明での使用に適切なTH2アジュバントには、例えば、ミネラル含有組成物、油エマルジョン、ならびにADPリボシル化毒素およびその解毒化誘導体が含まれる。ミネラル含有組成物、例えば、アルミニウム塩は、本発明での使用に好ましいTH2アジュバントである。

20

【0271】

好ましくは、本発明は、TH1アジュバントとTH2アジュバントとの組み合わせを含む組成物を包含する。好ましくは、このような組成物は、TH1応答の増強およびTH2応答の増強、すなわちアジュバントを使用しない免疫化と比較して、IgG1およびIgG2aの両方の産生の増加を誘発する。なおより好ましくは、TH1アジュバントとTH2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、TH1アジュバントのみを使用した免疫化またはTH2アジュバントのみを使用した免疫化と比較して）、TH1免疫応答の増強および/またはTH2免疫応答の増強を誘発する。

30

【0272】

免疫応答は、TH1免疫応答およびTH2応答の一方または両方であり得る。好ましくは、免疫応答は、TH1応答の増強およびTH2応答の増強の一方または両方をもたらす。

【0273】

免疫応答の増強は、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、免疫応答は、全身免疫応答の増強および粘膜免疫応答の増強の一方または両方をもたらす。好ましくは、粘膜免疫応答は、TH2免疫応答である。好ましくは、粘膜免疫応答には、IgAの産生の増加が含まれる。

40

【0274】

大腸菌は、様々な解剖学的部位に疾患を引き起こし得るため[4]、本発明の組成物は、様々な形態で調製することができる。例えば、本組成物は、液体溶液または懸濁物のいずれかの注射可能物として調製することができる。注射前の液体ビヒクルにおける溶液または懸濁物に適した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スプレー凍結乾燥組成物）。組成物は、例えば、軟膏、クリーム、または粉末として局所投与用に調製することができる。組成物は、例えば、錠剤もしくはカプセル、スプレー、またはシロップ（任意選択で、矯味矯臭される）として経口投与用に調製することができる。組成物は、微粉末またはスプレーを用いて、例えば、吸入剤として肺投与用に調製する

50

ことができる。組成物は、座剤またはペッサリーとして調製することができる。組成物は、例えば、滴剤として、点鼻投与、点耳投与、または点眼投与用に調製することができる。組成物は、患者への投与直前に組み合わせた組成物が再構成されるようにデザインされたキット形態にすることができる。このようなキットは、1つ以上の液体形態の抗原および1つ以上の凍結乾燥抗原を含み得る。

【0275】

組成物が、使用前に即席で調製されるものであり（例えば、成分が凍結乾燥形態で存在する場合）、か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か、または1つの予め充填されたシリンジと1つのバイアルとを含むことができ、シリンジの内容物は、注射前にバイアルの内容物を再活性化するために使用される。

10

【0276】

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（複数可）、ならびに必要に応じて任意の他の成分も含む。「免疫学的有効量」は、単回投与または連続投与の一部のいずれかでの個体への投与量が、処置または予防に有効であることを意味する。この量は、処置される個体の健康および身体の状態、年齢、処置される個体の分類群（例えば、非ヒト霊長類、霊長類など）、個体の免疫系が抗体を合成する能力、望ましい防御の程度、ワクチンの処方、処置する医師の医学的状态の評価、および他の関連する因子によって異なる。この量は、ルーチンの試験によって決定することができる比較的広い範囲であると予想される。

【0277】

20

（処置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ステップを含む、哺乳動物に免疫応答を惹起する方法も提供する。免疫応答は、好ましくは防御免疫応答であり、好ましくは抗体媒介免疫および/または細胞媒介免疫を伴う。この方法は、追加免疫応答を惹起し得る。

【0278】

本発明はまた、薬物として使用される、例えば、哺乳動物における免疫応答の惹起に使用される本発明のポリペプチドも提供する。

【0279】

本発明はまた、哺乳動物で免疫応答を惹起するための薬物の製造における本発明のポリペプチドの使用も提供する。

30

【0280】

本発明はまた、本発明の免疫原性組成物が予め充填された送達デバイスも提供する。

【0281】

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、E x P E C 菌株および非E x P E C 菌株を含む大腸菌感染から防御することができる。本発明は、腸内病原型、例えば、E P E C、E A E C、E I E C、E T E C、およびD A E C 病原型を含む病原性大腸菌に対する広範囲の防御を提供するのに特に有用である。したがって、哺乳動物は、限定されるものではないが、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、心内膜炎、前立腺炎、尿路感染（U T I）、髄膜炎（特に、新生児髄膜炎）、敗血症（またはS I R S）、脱水症、肺炎、下痢（乳児下痢、旅行者の下痢、急性の下痢、持続性の下痢など）、細菌性赤痢、溶血尿毒症症候群（H U S）、心膜炎、細菌尿症などを含む疾患から防御され得る。

40

【0282】

哺乳動物は、好ましくはヒトであるが、大腸菌疾患は、例えば、ウシ、ブタ、ニワトリ、ネコ、またはイヌなどの種でも問題であるため、これらの種でも良い[4]。ワクチンが予防用である場合は、ヒトは、好ましくは子供（例えば、幼児または乳児）または十代であり；ワクチンが治療用である場合は、ヒトは、好ましくは十代または成人である。子供用のワクチンは、例えば、安全性、投与量、免疫原性などを評価するために成人にも投与して良い。

50

【0283】

治療処置の効力をチェックする1つの方法では、本発明の組成物の投与後の大腸菌感染のモニタリングが行われる。予防処置の効力をチェックする1つの方法では、本発明の組成物の投与後の、この組成物中の抗原に対する全身免疫応答のモニタリング（例えば、IgG1およびIgG2aの産生レベルのモニタリング）および/または粘膜免疫応答のモニタリング（例えば、IgAの産生レベルのモニタリング）が含まれる。典型的には、抗原特異的血清抗体応答は、チャレンジ前ではなく免疫化後に決定されるが、抗原特異的粘膜抗体応答は、免疫化後およびチャレンジ後に決定される。

【0284】

本発明の組成物の免疫原性を評価する別の方法では、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分泌物のスクリーニングのために組換えによりタンパク質を発現させる。タンパク質と患者のサンプルとの間の陽性反応は、患者が問題のタンパク質に対して免疫応答を開始したことを示す。この方法はまた、免疫優性抗原および/または抗原中のエピトープを同定するためにも使用することができる。

【0285】

ワクチン組成物の効力はまた、大腸菌感染の動物モデル、例えば、モルモットまたはマウスをワクチン組成物でチャレンジすることによってインビボで決定することができる。E x P E Cおよび致死性敗血症のマウスモデルが参考文献120に記載されている。コットンラットモデルが、参考文献121に開示されている。

【0286】

本発明の組成物は、一般に、患者に直接投与される。直接送達は、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へ）、または経粘膜投与、例えば、直腸投与、経口投与（例えば、タブレット、スプレー）、膣投与、局所投与、経皮投与（transdermal）もしくは経皮投与（transcutaneous）、鼻腔投与、眼投与、耳投与、肺投与、または他の粘膜投与によって行うことができる。新規の直接送達形態はまた、食物における本明細書に開示されるポリペプチドのトランスジェニック発現を含み得る（例えば、ポテトにおけるトランスジェニック発現）。

【0287】

本発明は、全身免疫および/または粘膜免疫を誘発するため、好ましくは全身免疫および/または粘膜免疫の増強を誘発するために使用することができる。

【0288】

好ましくは、全身免疫および/または粘膜免疫の増強は、TH1免疫応答および/またはTH2免疫応答の増強に反映される。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の産生の上昇が含まれる。

【0289】

投与は、単回投与スケジュールまたは複数回投与スケジュールによるものとすることができる。複数回投与は、一次免疫化スケジュールおよび/または追加免疫化スケジュールに使用することができる。複数回投与スケジュールでは、様々な用量を、同じかまたは異なる経路、例えば、非経口の一次と粘膜の追加、粘膜の一次と非経口の追加などによって投与することができる。複数回投与は、典型的には、少なくとも1週間（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）の間隔で投与する。

【0290】

本発明のワクチンは、子供および成人の両方の処置に使用することができる。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。ワクチン投与に好ましい患者は、高齢者（例えば、50歳、60歳、および好ましくは65歳）、幼若者（例えば、5歳）、入院患者、医療従事者、軍人および兵士、妊婦、慢性疾患患者、または免疫不全患者である。しかしながら、ワクチンは、これらの群のみに適しているのではなく、ある集団でより広く使用することができる。

【0291】

本発明のワクチンは、外科手術を予定している患者、または他の入院患者に特に有用である。本発明のワクチンはまた、カテーテルが挿入されている患者にも有用である。本発明のワクチンはまた、青年期の女性（例えば、11～18歳）および慢性尿路感染の患者にも有用である。

【0292】

本発明のワクチンは、他のワクチンと実質的に同時に（例えば、同じ診察中、または医療従事者もしくはワクチンセンターを訪問中）、例えば、麻疹ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、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. influenza 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、髄膜炎菌結合ワクチン（例えば、4価A-C-W135-Yワクチン）、RSウイルスワクチンなどと実質的に同時に患者に投与することができる。

【0293】

（核酸免疫法）

上記の免疫原性組成物には、ポリペプチド抗原が含まれる。しかしながら、いずれの場合も、ポリペプチド抗原は、核酸免疫法に基づいて組成物、方法、および使用を提供するために、これらのポリペプチドをコードする核酸（典型的にはDNA）によって置き換えることができる。核酸免疫法は、現在は発展した分野である（例えば、参考文献122～123などを参照）。

【0294】

免疫原をコードする核酸は、患者への送達後にインビボで発現され、次いで発現された免疫原が免疫系を刺激する。活性成分は、典型的には、(i)プロモーター；(ii)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；および任意選択で(iii)選択マーカーを含む、核酸ベクターの形態をとる。好ましいベクターは、(iv)複製起点；および(v)(ii)に作動可能に連結された下流の転写ターミネーターをさらに含み得る。一般に、(i)および(v)は、真核生物性であり、(iii)および(iv)は、原核生物性である。

【0295】

好ましいプロモーターは、例えば、サイトメガロウイルス(CMV)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転写調節配列（例えば、エンハンサー）も含み得、この転写調節配列は、プロモーターと機能的に相互作用する。好ましいベクターには、前初期CMVエンハンサー/プロモーターが含まれ、より好ましいベクターには、CMVイントロンAも含まれる。プロモーターは、免疫原をコードする配列の発現がプロモーターの制御下となるように、免疫原をコードする下流の配列に作動可能に連結されている。

【0296】

マーカーが使用される場合、マーカーは、好ましくは微生物宿主内（例えば、原核生物内、細菌内、酵母内）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、原核生物のプロモーターの制御下で転写される）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。

【0297】

本発明のベクターは、好ましくは、自律複製エピソームベクターまたは染色体外ベクター、例えば、プラスミドである。

【0298】

本発明のベクターは、好ましくは複製起点を含む。この複製起点は、真核生物ではなく原核生物で活性であることが好ましい。

【0299】

したがって、好ましいベクターは、ベクター選択用の原核生物マーカー、原核生物の複製起点、免疫原をコードする配列の転写を駆動する真核生物のプロモーターを含む。した

がって、ベクターは、(a) 原核生物宿主では、ポリペプチドが発現されずに増幅され選択されるが、(b) 真核生物宿主では、増幅されずに発現される。この取り合わせが、核酸免疫法ベクターにとって理想的である。

【0300】

本発明のベクターは、コード配列の下流の真核生物転写ターミネーター配列を含み得る。これは、転写レベルを増進させることができる。コード配列が独自のものを有さない場合は、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、ウシ成長ホルモン由来である。

【0301】

本発明のベクターは、複数のクローニング部位を含み得る。

10

【0302】

免疫原およびマーカーをコードする配列に加えて、ベクターは、第2の真核生物コード配列を含み得る。ベクターは、免疫原と同じ転写物からの第2の真核生物ポリペプチドの翻訳を可能にするために、前記第2の配列の上流のIRESも含み得る。別法では、免疫原コード配列は、IRESの下流でも良い。

【0303】

本発明のベクターは、非メチル化 CpG モチーフ、例えば、2つの5' プリンおよび2つの3' ピリミジンが隣接した、グアノシンの前のシトシンを共通して有する非メチル化 DNA 配列を含み得る。これらの非メチル化形態において、これらの DNA モチーフは、いくつかの種類の免疫細胞の強力な刺激因子であることが実証された。

20

【0304】

ベクターは、標的化方法で送達することができる。受容体媒介 DNA 送達技術が、例えば、参考文献 124 ~ 125 に記載されている。核酸を含む治療組成物は、遺伝子治療プロトコルで、局所投与として DNA 約 100 ng ~ 約 200 mg の範囲で投与される。また、約 500 ng ~ 約 50 mg、約 1 µg ~ 約 2 mg、約 5 µg ~ 約 500 µg、および約 20 µg ~ 約 100 µg の濃度範囲の DNA も、遺伝子治療プロトコル中に使用することができる。因子、例えば、作用方法（例えば、コードされた遺伝子産物のレベルの増進または阻害のための）ならびに形質転換および発現の効力は、最終的な効力に必要な投与量に影響を与える検討事項である。組織の広い領域にわたる高い発現が望ましい場合は、様々な隣接または近接した組織部分へのより多量のベクターまたは、連続的な投与プロトコルもしくは何回かの投与で再投与される同量のベクターが、良好な治療結果を得るために必要なこともある。いずれの場合も、臨床試験でのルーチンの実験で、最適な治療効果についての特定の範囲を決定する。

30

【0305】

ベクターは、遺伝子送達ビヒクルを用いて送達することができる。遺伝子送達ビヒクルは、ウイルスまたは非ウイルス起源とすることができる（参考文献 126 ~ 127 を全体的に参照されたい）。

【0306】

望ましい核酸の送達用および望ましい細胞での発現用のウイルスベースのベクターは、当技術分野で周知である。例示的なウイルスベースのビヒクルには、限定されるものではないが、組換えレトロウイルス（例えば、参考文献 128 ~ 129）、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、カナリア痘、改変ワクシニアアンカラなど）、アデノウイルスベクター、およびアデノ関連ウイルス（AAV）ベクター（例えば、参考文献 130 ~ 131 を参照されたい）が含まれる。死滅アデノウイルスに連結された DNA の投与 [132] も利用することができる。

40

50

【0307】

限定されるものではないが、死滅アデノウイルス単独に連結された、または連結されていないポリカチオン凝縮DNA [例えば、132]、リガンド連結DNA [133]、真核細胞送達ビヒクル細胞 [例えば、参考文献134～135]、および核電荷中和または細胞膜融合を含め、非ウイルス送達ビヒクルおよび方法も利用することができる。裸DNAも利用することができる。例示的な裸DNAの導入方法が、参考文献136および137に記載されている。遺伝子送達ビヒクルとして機能し得るリボソーム (例えば、免疫リボソーム) が、参考文献138～139に記載されている。さらなるアプローチが、参考文献140および141に記載されている。

【0308】

使用に適したさらなる非ウイルス送達には、機械送達系、例えば、参考文献141に記載されているアプローチが含まれる。さらに、コード配列およびこの発現産物は、光重合ヒドロゲル材料の堆積または電離放射線の使用によって送達され得る [例えば、参考文献142および143]。コード配列の送達に使用できる遺伝子送達の他の従来の方法には、例えば、ハンドヘルド型遺伝子導入パーティクルガンの使用 [144] または導入された遺伝子を活性化させるための電離放射線の使用 [142および143] が含まれる。

【0309】

PLG {ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)} 微粒子を使用するDNA送達は、特に好ましい方法であり、例えば、微粒子に吸着させることによって行われ、微粒子は、任意選択で、負に帯電した表面 (例えば、SDSで処理) または正に帯電した表面 (例えば、カチオン性洗剤、例えば、CTABで処理) を有するように処理される。

【0310】

(抗体)

大腸菌抗原に対する抗体を、受動免疫化に使用することができる [145]。したがって、本発明は、配列番号1～2からなる両方のorf353タンパク質に結合する抗体を提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号211～218からなる群より選択されるorf353の断片に結合する。

【0311】

本発明はまたは、配列番号3～18からなる16の細菌Ig様ドメイン (群1) タンパク質 (orf405) の少なくとも2つ (例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、または16すべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号219～307および683からなる群より選択される細菌Ig様ドメイン (群1) タンパク質 (orf405) の断片に結合する。

【0312】

本発明はまた、配列番号19～40からなる22のインフルエンザ抗原43 (orf1364) タンパク質の少なくとも2つ (例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、または16すべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号308～350からなる群より選択されるインフルエンザ抗原43 (orf1364) の断片に結合する。

【0313】

本発明はまた、配列番号41～47からなる7つのNodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf1767) の少なくとも2つ (例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号351～368からなる群より選択されるNodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf1767) の断片に結合する。

【0314】

本発明はまた、配列番号48～60からなる13のgspKタンパク質 (orf3515) の少なくとも2つ (例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、または13すべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗

体は、配列番号 369 ~ 384 からなる群より選択される g s p K (o r f 3 5 1 5) の断片に結合する。

【0315】

本発明はまた、配列番号 61 ~ 71 からなる 11 の g s p J タンパク質 (o r f 3 5 1 6) の少なくとも 2 つ (例えば、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、または 11 すべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 385 ~ 398 からなる群より選択される g s p J (o r f 3 5 1 6) の断片に結合する。

【0316】

本発明はまた、配列番号 72 ~ 79 からなる 8 つの t o n B 依存性シデロホア受容体 (o r f 3 5 9 7) の少なくとも 2 つ (例えば、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、または 8 つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 399 ~ 425 からなる群より選択される t o n B 依存性シデロホア受容体 (o r f 3 5 9 7) の断片に結合する。

10

【0317】

本発明はまた、配列番号 80 ~ 81 からなる両方の線毛タンパク質 (o r f 3 6 1 3) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 426 ~ 432 からなる群より選択される線毛タンパク質 (o r f 3 6 1 3) の断片に結合する。

【0318】

本発明はまた、配列番号 82 ~ 84 からなる 3 つの u p e c - 9 4 8 タンパク質の少なくとも 2 つ (または 3 つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 493 ~ 499 からなる群より選択される u p e c - 9 4 8 の断片に結合する。

20

【0319】

本発明はまた、配列番号 85 ~ 91 からなる 7 つの u p e c - 1 2 3 2 タンパク質の少なくとも 2 つ (例えば、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または 7 つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 500 ~ 506 からなる群より選択される u p e c - 1 2 3 2 の断片に結合する。

【0320】

本発明はまた、配列番号 92 ~ 98 からなる 7 つの 1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (u p e c - 1 8 7 5) の少なくとも 2 つ (例えば、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または 7 つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 507 ~ 515 からなる群より選択される 1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (u p e c - 1 8 7 5) の断片に結合する。

30

【0321】

本発明はまた、配列番号 99 ~ 100 からなる y a p H ホモログタンパク質の両方に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 516 ~ 638 からなる群より選択される y a p H ホモログの断片に結合する。

【0322】

本発明はまた、配列番号 101 ~ 105 からなる 5 つの溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) の少なくとも 2 つ (例えば、3 つ、4 つ、または 5 つすべて) に結合する抗体も提供する。特定の実施形態では、この抗体は、配列番号 433 ~ 492 からなる群より選択される溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) の断片に結合する。

40

【0323】

本発明はまた、治療におけるこのような抗体の使用も提供する。本発明はまた、薬物の製造におけるこのような抗体の使用も提供する。本発明はまた、本発明の有効量の抗体を投与するステップを含む哺乳動物を処置する方法も提供する。免疫原性組成物について上記したように、これらの方法および使用により、大腸菌の感染に対して哺乳動物を防御することができる。

【0324】

50

用語「抗体」には、インタクトな免疫グロブリン分子、ならびに抗原に結合できるその断片が含まれる。これらには、ハイブリッド（キメラ）抗体分子 [1 4 6、1 4 7] ; F (a b ') 2 および F (a b) 断片ならびに F v 分子 ; 非共有結合ヘテロ二量体 [1 4 8、1 4 9] ; 1 本鎖 F v 分子 (s F v) [1 5 0] ; 二量体および三量体抗体断片構築物 ; ミニボディー (m i n i b o d y) [1 5 1、5 2] ; ヒト化抗体分子 [1 5 3 ~ 1 5 4] ; およびこのような分子から得たあらゆる機能的な断片、ならびにファージディスプレイなどの慣習的ではないプロセスによって得られる抗体が含まれる。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を得る方法は、当技術分野で周知である。ヒト化または完全ヒト抗体が好ましい。

【 0 3 2 5 】

10

（一般）

本発明の実施には、特段の記載がない限り、当業者の技術範囲内の化学、生化学、分子生物学、免疫学、および薬理学の従来の方法を利用する。このような技術は、参考文献に詳細に説明されている。例えば、参考文献 1 5 5 ~ 1 5 6 などを参照されたい。

【 0 3 2 6 】

用語「含む (c o m p r i s i n g) 」は、「含む (i n c l u d i n g) 」および「~からなる (c o n s i s t i n g) 」を包含し、例えば、Xを「含む」組成物は、Xのみからなっても良いし、または、例えば、X + Yのように追加を含んでも良い。

【 0 3 2 7 】

数値 x についての用語「約」は、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

20

【 0 3 2 8 】

本明細書では「G I」番号付けが使用される。G I 番号または「G e n I n f o I d e n t i f i e r」は、配列が N C B I のデータベースに加えられたときに N C B I によって処理された各配列記録に対して連続的に割り当てられる連続した数字である。G I 番号は、配列記録のアクセッション番号との類似性はない。配列が更新されると（例えば、修正のため、またはさらなる注釈や情報を付け加えるため）、その配列には、新しい G I 番号が付される。したがって、所定の G I 番号が付された配列は、不変である。

【 0 3 2 9 】

2 つのアミノ酸配列間のパーセント配列同一性について述べる場合は、整列されたときに、2 つの配列の比較においてアミノ酸が同じであるパーセントを意味する。このアラインメントおよびパーセント相同性または配列同一性は、当技術分野で周知のソフトウェアプログラム、例えば、参考文献 1 5 7 のセクション 7 . 7 . 1 8 に記載されているものを用いて決定することができる。好ましいアラインメントは、ギャップ・オープン・ペナルティーが 1 2 およびギャップ伸長ペナルティーが 2 で、B L O S U M マトリックスが 6 2 のアフィンギャップ検索を用いて、S m i t h - W a t e r m a n 相同性検索アルゴリズムによって決定される。S m i t h - W a t e r m a n 相同性検索アルゴリズムは、参考文献 1 5 8 に開示されている。

30

【 0 3 3 0 】

当業者であれば、「単離された」は、天然の状態からの「人間の手による」変更を意味することを理解できよう。すなわちこのような変更が天然で起きた場合、元の環境から変化させられたかまたは除去されたか、あるいはその両方が行われている。例えば、生きている生物において自然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、そのような生きている生物に存在するときは「単離されて」いないが、天然の状態で共存する材料から分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、本開示で使用する用語では「単離された」である。さらに、形質転換、遺伝子操作、または任意の他の組換え法によって生物に導入されたポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、前記生物が生きていてもいなくても、前記生物になお存在していても、「単離された」と理解される。ただし、このような形質転換、遺伝子操作、または他の組換え法が、他の点では天然に生じている生物と区別できない生物を作り出す場合は除かれる。

40

【 0 3 3 1 】

50

図 1 ~ 図 1 3 は、開示される大腸菌タンパク質についてのアミノ酸同一性を示している。すべての図面において、は 1 0 0 % の同一性である。

【図面の簡単な説明】

【 0 3 3 2 】

【図 1】図 1 は、o r f 3 5 3 の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。図 1 は、o r f 3 5 3 アミノ酸配列間の % 同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; 1 0 1 - 1 (E A E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; 5 3 6 3 8 (E I E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

10

【図 2】図 2 は、細菌 I g 様ドメイン (群 1) タンパク質 (o r f 4 0 5) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：H S (片利共生菌株) ; B (非病原性菌株) ; 8 7 3 9 (非病原性菌株) ; C (非病原性菌株) ; I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; E D L 3 3 3 (E H E C 菌株) ; S a k a i (E H E C 菌株) ; E C 5 0 8 (E H E C 菌株) ; E C 8 6 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 2 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 2 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 5 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 7 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 9 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 2 0 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 0 1 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 8 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 5 0 1 (E H E C 菌株) ; T W 1 4 5 8 8 (E H E C 菌株) ; 1 0 1 - 1 (E A E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

20

【図 3】図 3 は、インフルエンザ抗原 4 3 (o r f 1 3 6 4) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：M G 1 6 5 5 (非病原性菌株) ; D H 1 0 B (非病原性菌株) ; H S (片利共生菌株) ; B (非病原性菌株) ; 8 7 3 9 (非病原性菌株) ; C (非病原性菌株) ; I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; E D L 3 3 3 (E H E C 菌株) ; S a k a i (E H E C 菌株) ; E C 5 0 8 (E H E C 菌株) ; E C 8 6 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 2 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 2 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 5 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 7 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 9 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 2 0 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 0 1 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 8 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 5 0 1 (E H E C 菌株) ; T W 1 4 5 8 8 (E H E C 菌株) ; 1 0 1 - 1 (E A E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; 5 3 6 3 8 (E I E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

30

40

【図 4】図 4 は、N o d T ファミリー外膜因子リボタンパク質排出トランスポーター (o r f 1 7 6 7) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; E D L 3 3 3 (E H E C 菌株) ; S a

50

k a i (E H E C 菌株) ; E C 5 0 8 (E H E C 菌株) ; E C 8 6 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 2 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 2 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 5 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 7 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 9 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 2 0 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 0 1 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 8 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 5 0 1 (E H E C 菌株) ; T W 1 4 5 8 8 (E H E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

【図 5】図 5 は、g s p K (o r f 3 5 1 5) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：H S (片利共生菌株) ; B (非病原性菌株) ; 8 7 3 9 (非病原性菌株) ; C (非病原性菌株) ; I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; 1 0 1 - 1 (E A E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; 5 3 6 3 8 (E I E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

10

【図 6】図 6 は、g s p J (o r f 3 5 1 6) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：H S (片利共生菌株) ; I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; 1 0 1 - 1 (E A E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; 5 3 6 3 8 (E I E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

20

【図 7】図 7 は、t o n B 依存性シデロホア受容体 (o r f 3 5 9 7) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; E D L 3 3 3 (E H E C 菌株) ; S a k a i (E H E C 菌株) ; E C 5 0 8 (E H E C 菌株) ; E C 8 6 9 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 2 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 2 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 7 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 9 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 2 0 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 0 1 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 8 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 5 0 1 (E H E C 菌株) ; T W 1 4 5 8 8 (E H E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

30

【図 8】図 8 は、線毛タンパク質 (o r f 3 6 1 3) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：I H E 3 0 3 4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; および O 4 2 (E A E C 菌株) である。

40

【図 9】図 9 は、u p e c - 9 4 8 の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：H S (片利共生菌株) ; B (非病原性菌株) ; C (非病原性菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; および E 2 3 4 8 / 6 9 (E P E C 菌株) である。

【図 10】図 10 は、u p e c - 1 2 3 2 の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; O 4 2 (E A E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; および H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) である。

【図 11】図 11 は、1 型線毛タンパク質の A 鎖前駆体 (u p e c - 1 8 7 5) の配列対

50

の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：I H E 3 0 3
4 (N M E C 菌株) ; R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C
F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ;
E D L 3 3 3 (E H E C 菌株) ; S a k a i (E H E C 菌株) ; E C 5 0 8 (E H E C 菌株) ;
E C 8 6 9 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 2 4 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 4 2 (E
H E C 菌株) ; E C 4 0 4 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 0 7 6 (E H E C 菌株) ; E C 4
1 1 3 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 1 5 (E H E C 菌株) ; E C 4 1 9 6 (E H E C 菌株) ;
E C 4 2 0 6 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 0 1 (E H E C 菌株) ; E C 4 4 8 6 (E
H E C 菌株) ; E C 4 5 0 1 (E H E C 菌株) ; T W 1 4 5 8 8 (E H E C 菌株) ; O 4
2 (E A E C 菌株) ; B 1 7 1 (E P E C 菌株) ; E 2 2 (E P E C 菌株) ; E 2 3 4 8
/ 6 9 (E P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ;
および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

10

【図 1 2】図 1 2 は、y a p H ホモログ (u p e c - 2 8 2 0) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

【図 1 3】図 1 3 は、溶血素 A (r e c p - 3 7 6 8) の配列対の間のアミノ酸同一性を示している。表示は、左から右および上から下に：R S 2 1 8 (N M E C 菌株) ; A P E C 0 1 (A P E C 菌株) ; C F T 0 7 3 (U P E C 菌株) ; 5 3 6 (U P E C 菌株) ; U T I 8 9 (U P E C 菌株) ; F 1 1 (U P E C 菌株) ; E 1 1 0 0 1 9 (E P E C 菌株) ; B 7 A (E T E C 菌株) ; E 2 4 3 7 7 A (E T E C 菌株) ; H 1 0 4 0 7 (E T E C 菌株) ; および S E C E C (抗生物質耐性菌株) である。

20

【図 1 4】記載なし

【発明を実施するための形態】

【0333】

(配列表の簡単な説明)

【0334】

【表 1 - 1】

配列番号	説明
1-2	Orf353 改変体
211-216	保存された Orf353 断片
217-218	保存された Orf353 線状B細胞エピトープ
3-18	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質 (orf405) 改変体
219-271	保存された 細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質 (orf405) 断片
272-307	保存された 細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質 (orf405) 線状B細胞エピトープ
19-40	インフルエンザ抗原 43 (orf1364) 改変体
308-311	保存された インフルエンザ抗原 43 (orf1364) 断片
312-350	保存された インフルエンザ抗原 43 (orf1364) 線状B細胞エピトープ
41-47	NodT ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf1767) 改変体
351-361	保存された NodT ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf1767) 断片
362-368	保存された NodT ファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター (orf1767) 線状B細胞エピトープ
48-60	gspK (orf3515) 改変体
369-377	保存された gspK (orf3515) 断片
378-384	保存された gspK (orf3515) 線状B細胞エピトープ
61-71	gspJ (orf3516) 改変体
385-389	保存された gspJ (orf3516) 断片
390-398	保存された gspJ (orf3516) 線状B細胞エピトープ
72-79	tonB 依存性シデロホア受容体 (orf3597) 改変体
399-407	保存された tonB 依存性シデロホア受容体(orf3597) 断片
408-425	保存された tonB 依存性シデロホア受容体(orf3597) 線状B細胞エピトープ
80-81	線毛タンパク質(orf3613) 改変体
426	保存された線毛タンパク質(orf3613) 断片
427-432	保存された線毛タンパク質(orf3613) 線状B細胞エピトープ
82-84	upec-948 改変体
493-495	保存された upec-948 断片
496-499	保存された upec-948 線状B細胞エピトープ

10

20

30

40

【 0 3 3 5 】

【表 1 - 2】

85-91	upec-1232 改変体
500-502	保存された upec-1232 断片
503-506	保存された upec-1232 線状B細胞エピトープ
92-98	1型線毛タンパク質のA鎖前駆体 (upec-1875) 改変体
507-510	保存された 1型線毛タンパク質のA鎖前駆体 (upec-1875) 断片
511-515	保存された 1型線毛タンパク質のA鎖前駆体 (upec-1875) 線状B細胞エピトープ
99-100	yapHホモログ (upec-2820) 改変体
516-543	保存された yapHホモログ (upec-2820) 断片
544-638	保存された yapHホモログ (upec-2820) 線状B細胞エピトープ
101-105	溶血素 A (recp-3768) 改変体
433-463	保存された溶血素 A (recp-3768) 断片
464-492	保存された 溶血素 A (recp-3768) 線状B細胞エピトープ
639	溶血素A(recp-3768)の断片をコードするpUPEC-3768B4のポリヌクレオチド配列
640	溶血素A(recp-3768)の3768B4断片のポリペプチド配列
641	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)の断片をコードするpK1-0405Bのポリヌクレオチド配列
642	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)の0405B断片のポリペプチド配列
643	yapHホモログ(upec-2820)の断片をコードするpCFT-2820Aのポリヌクレオチド配列
644	yapHホモログ(upec-2820)の2820-A断片のポリペプチド配列
645	yapHホモログ(upec-2820)の断片をコードするpCFT-2820Bのポリヌクレオチド配列
646	yapHホモログ(upec-2820)の2820-B断片のポリペプチド配列
647	yapHホモログ(upec-2820)の断片をコードするpCFT-2820Cのポリヌクレオチド配列
648	yapHホモログ(upec-2820)の2820-C断片のポリペプチド配列
649	yapHホモログ(upec-2820)の断片をコードするpCFT-2820Dのポリヌクレオチド配列
650	yapHホモログ(upec-2820)の2820-D断片のポリペプチド配列
651	インフルエンザ抗原43(orf1364)の断片をコードするpK1-1364のポリヌクレオチド配列
652	細菌Ig様ドメインインフルエンザ抗原43(orf1364)のK1-1364断片のポリペプチド配列
653-655	エシエリキア属Sel 1反復含有タンパク質 (upec-5211) 改変体

10

20

30

40

【表 1 - 3】

656-664	エシエリキア属Sel 1反復含有タンパク質 (upec-5211) 断片
665-676	エシエリキア属Sel 1反復含有タンパク質 (upec-5211) 線状B細胞エピトープ
677	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405AB)の断片をコードするpK1-0405ABのポリヌクレオチド配列
678	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405C)の断片をコードするpK1-0405Cのポリヌクレオチド配列
679	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405BC)の断片をコードするpK1-0405BCのポリヌクレオチド配列
680	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)のorf405ABのポリペプチド配列
681	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)のorf405Cのポリペプチド配列
682	細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)のorf405BCのポリペプチド配列
683	保存された 細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質 (orf405) 断片

(本発明を実施するための様式)

それぞれが本明細書により詳細に記載された orf 353、細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf 405)、インフルエンザ抗原43(orf 1364)、NodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター(orf 1767)、gspK(orf 3515)、gspJ(orf 3516)、tonB依存性シデロホア受容体(orf 3597)、線毛タンパク質(orf 3613)、upec-948、upec-1232、1型線毛タンパク質のA鎖前駆体(upec-1875)、yapHホモログ(upec-2820)、溶血素A(recp-3768)、およびSel 1反復含有タンパク質(upec-5211)を発現、精製し、これらは、敗血症動物モデルにおけるExPEC菌株に対する防御を提供する。

【0337】

様々な他の大腸菌株のオルソログの配列を得た。

【0338】

タンパク質：orf 353(配列番号1のアミノ酸21~162)、細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf 405)(配列番号9のアミノ酸595~1008)、インフルエンザ抗原43(orf 1364)(配列番号27のアミノ酸53~629)、NodTファミリー外膜因子リポタンパク質排出トランスポーター(orf 1767)(配列番号41のアミノ酸15~457)、gspK(orf 3515)(配列番号56のアミノ酸32~325)、gspJ(orf 3516)(配列番号65のアミノ酸16~189)、tonB依存性シデロホア受容体(orf 3597)(配列番号74のアミノ酸29~713)、線毛タンパク質(orf 3613)(配列番号80のアミノ酸28~187)、upec-948(配列番号82のアミノ酸24~151)、upec-1232(配列番号89のアミノ酸26~151)、1型線毛タンパク質のA鎖前駆体(upec-1875)(配列番号97のアミノ酸25~187)、yapHホモログ(upec-2820)(配列番号99)、溶血素A(recp-3768)(配列番号103のアミノ酸24~1024)、およびSel 1反復含有タンパク質(upec-5211)(配列番号653)のそれぞれの例示的な抗原を、pET-21bベクター(Novagen)にクローニングし、増幅用のDH5-T1化学的コンピテント細胞(Invitrogen)に形質転換した。BL21(DE3)化学的コンピテント細胞を発現用を使用した。すべての候補をクローニングし、シグナル配列を用いずにhisタグ融合タンパ

ク質として発現させた。候補を、親和性クロマトグラフィーによって精製した。

【0339】

防御を、敗血症動物モデルで評価した。Charles River ItaliaのCD1非近交系雌性マウス(5週齢)を、フロイントアジュバント中の組換えタンパク質20 μ gで第1日目、第21日目、および第35日目に皮下注射によって免疫化した。陽性コントロールを、フロイントアジュバント(Sigma)の生理溶液0.15ml中の 10^8 の熱不活化細菌(65 \pm 30分)で免疫化する一方、陰性コントロールを、フロイントアジュバントの生理溶液で免疫化した。第49日目に、腹腔内注射(菌株IHE3034およびCFT073について)または静脈内注射(菌株536について)によって、 10^7 の新鮮な細菌培養物/マウス(LD₅₀)の用量でチャレンジを行った。ヘパリン化された血液サンプルを、チャレンジの24時間後に生き残ったマウスから採取して菌血症レベルを決定し、チャレンジ後4日間にわたって死亡率を観察した。

10

【0340】

【表2】

候補	敗血症動物モデル		
	ワクチン接種有りでの生存(%)	ワクチン接種無しでの生存(%)	P 値
溶血素A (recp-3768)	18/23 (78)	2/26 (7)	<0.0001
upec-1232	15/30 (50)	3/36 (8)	0.0002
gspK (orf3515)	30/110 (27)	11/116 (9)	0.0005
upec-5211	30/83 (36)	14/91 (15)	0.003
tonB依存性シデロホア受容体 (orf3597)	12/40 (32)	5/48 (10)	0.03
orf353	19/76 (25)	7/67 (10)	0.03
gspJ (orf3516)	10/46 (21)	3/50 (6)	0.03
NodTファミリー外膜因子リポタンパク質 排出トランスポーター (orf1767)	15/74 (20)	6/80 (7)	0.03
1型線毛タンパク質のA鎖前駆体 (upec-1875)	11/23 (47)	5/26 (19)	0.06
線毛タンパク質 (orf3613)	24/89 (27)	13/81 (16)	0.09
upec-948	12/31 (38)	7/38 (18)	0.1

20

30

上記の特定の候補は、完全長タンパク質(溶血素A (recp-3768)、インフルエンザ抗原43断片(orf1364)、細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質(orf405)、およびyapHホモログ(upec-2820))としては制限された溶解性または非溶解性を示した。したがって、断片を構築し、溶解性について試験した。上昇した溶解性を示した断片は、上記したような敗血症動物モデルで防御を提供する能力についてさらに試験した。

40

【0341】

【表 3】

候補断片	敗血症動物モデル		
	ワクチン接種有りで の生存(%)	ワクチン接種無し での生存(%)	P 値
2820-D (yapH ホモログ断片 D) (配列番号 650)	10/34 (29)	3/36 (8)	0.03
1364 (インフルエンザ抗原43断片) (配列番号 652)	21/77 (27)	8/84 (9)	0.004
405B (細菌Ig様ドメイン(群1)タンパク質断片) (配列番号 642)	25/81 (30.8)	14/86 (16)	0.03
3768-B4 (アラムを使用) (溶血素 A 断片 B4) (配列番号 640)	13/24 (54)	6/24 (25)	0.07
2820-C (yapH ホモログ断片 C) (配列番号 648)	9/32 (28)	4/38 (10)	0.07
2820-A (yapH ホモログ断片 A) (配列番号 644)	8/24 (33)	5/28 (17.8)	0.2
2820-B (yapH ホモログ断片 B) (配列番号 646)	10/31 (32)	10/38 (26)	0.6

10

20

溶血素 A タンパク質断片 B 4 (3 7 6 8 - B 4) の、他の菌株に対して交差防御を提供する能力を実証するために、上記の溶血素 A タンパク質断片 B 4 (3 7 6 8 - B 4) で免疫化したマウスを、以下の表に示されるように異なる大腸菌株でチャレンジした。

【 0 3 4 2 】

【表 4】

大腸菌株	敗血症動物モデルにおける防御			
	3768-B4 20μg/ アラム		3768 (不溶性) 20μg/ アラム	
	ワクチン接種有りで の生存(%)	ワクチン接種無し での生存(%)	ワクチン接種有りで の生存(%)	ワクチン接種無し での生存(%)
536	13/24 (54)	6/24 (25)	10/16 (62.5)	0/16 (0)
CFT073	3/8 (37.5)	2/8 (25)	-	-
BK658	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	6/8 (75)	1/8 (12.5)

30

細菌 I g 様ドメイン (群 1) タンパク質断片 (o r f 4 0 5) の 3 つの断片の様々な組み合わせを、上記された敗血症のマウスモデルで試験した。この結果が以下の表に示されている。

40

【 0 3 4 3 】

【表 5】

候補断片	敗血症動物モデル		
	ワクチン接種有りで の生存(%)	ワクチン接種無し での生存(%)	P 値
405AB (配列番号 680)	2/8 (25)	0/8 (0)	0.4
405BC (配列番号 682)	0/8 (27)	0/8 (0)	-
405B (配列番号 642)	25/81 (30.8)	14/86 (16)	0.03
405C (配列番号 681)	0/10 (0)	1/10 (1)	-

10

本発明は、ほんの一例として記載されており、本発明の範囲および精神を維持したまま
 改変が可能であることを理解されたい。

【 0 3 4 4 】

【数 1】

参考文献

- [1] Kaper *et al.* (2004) *Nat Rev Microbiol.* 2(2):123-40.
- [2] Anjum *et al.* (2007) *Appl Environ Microbiol* 73 :5692-7.
- [3] Russo & Johnson (2000) *J Infect Dis* 181:1753-1754.
- [4] Smith *et al.* (2007) *Foodborne Pathogens And Disease* 4:134-63.
- [5] WO2006/089264.
- [6] WO2006/091517.
- [7] Needleman & Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48, 443-453.
- [8] Rice *et al.* (2000) *Trends Genet* 16:276-277.
- [9] Geysen *et al.* (1984) *PNAS USA* 81:3998-4002.
- [10] Carter (1994) *Methods Mol Biol* 36:207-23.
- [11] Jameson, BA *et al.* 1988, *CABIOS* 4(1):181-186.
- [12] Raddrizzani & Hammer (2000) *Brief Bioinform* 1(2):179-89.
- [13] Bublil *et al.* (2007) *Proteins* 68(1):294-304.
- [14] De Lalla *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:1725-29.
- [15] Kwok *et al.* (2001) *Trends Immunol* 22:583-88.
- [16] Brusica *et al.* (1998) *Bioinformatics* 14(2):121-30
- [17] Meister *et al.* (1995) *Vaccine* 13(6):581-91.
- [18] Roberts *et al.* (1996) *AIDS Res Hum Retroviruses* 12(7):593-610.
- [19] Maksyutov & Zagrebnaya (1993) *Comput Appl Biosci* 9(3):291-7.
- [20] Feller & de la Cruz (1991) *Nature* 349(6311):720-1.
- [21] Hopp (1993) *Peptide Research* 6:183-190.
- [22] Welling *et al.* (1985) *FEBS Lett.* 188:215-218.
- [23] Davenport *et al.* (1995) *Immunogenetics* 42:392-297.
- [24] Chen *et al.* (2007) *Amino Acids* 33(3):423-8.
- [25] US patent 5,707,829
- [26] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.* eds., 1987) Supplement 30.
- [27] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).

20

30

40

【 0 3 4 5 】

【 数 2 】

- [28] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [29] US patent 6355271.
- [30] WO00/23105.
- [31] WO90/14837.
- [32] WO90/14837.
- [33] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- [34] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [35] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [36] Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143:519-25.
- [37] Hariharan *et al.* (1995) *Cancer Res* 55:3486-9.
- [38] US-2007/014805.
- [39] Suli *et al.* (2004) *Vaccine* 22(25-26):3464-9.
- [40] WO95/11700.
- [41] US patent 6,080,725.
- [42] WO2005/097181.
- [43] WO2006/113373.
- [44] 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.
- [45] US- 6630161.
- [46] US 5,057,540.
- [47] WO96/33739.
- [48] WO96/11711.
- [49] WO00/07621.
- [50] Barr *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.
- [51] Sjolander *et al.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [52] Niikura *et al.* (2002) *Virology* 293:273-280.
- [53] WO03/024481.
- [54] Gluck *et al.* (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
- [55] EP-A-0689454.
- [56] Johnson *et al.* (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [57] Evans *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [58] Meraldi *et al.* (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- [59] Pajak *et al.* (2003) *Vaccine* 21:836-842.
- [60] Kandimalla *et al.* (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
- [61] WO02/26757.
- [62] WO99/62923.
- [63] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.
- [64] US 6,429,199.
- [65] Kandimalla *et al.* (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658.
- [66] Blackwell *et al.* (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
- [67] WO01/95935.
- [68] Kandimalla *et al.* (2003) *BBRC* 306:948-953.
- [69] WO03/035836.
- [70] WO01/22972.

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

【 数 3 】

- [71] Schellack *et al.* (2006) *Vaccine* 24:5461-72.
- [72] WO95/17211.
- [73] WO98/42375.
- [74] Beignon *et al.* (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
- [75] Pine *et al.* (2002) *J Control Release* 85:263-270.
- [76] Tebbey *et al.* (2000) *Vaccine* 18:2723-34.
- [77] Domenighini *et al.* (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
- [78] WO99/40936.
- [79] WO99/44636.
- [80] Singh *et al.* (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
- [81] WO99/27960.
- [82] US 6,090,406.
- [83] EP-A-0626169.
- [84] WO99/52549.
- [85] WO01/21207.
- [86] WO01/21152.
- [87] Andrianov *et al.* (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
- [88] Payne *et al.* (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
- [89] US 4,680,338.
- [90] US 4,988,815.
- [91] WO92/15582.
- [92] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
- [93] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
- [94] WO03/011223.
- [95] Johnson *et al.* (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [96] Evans *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [97] WO2004/060308.
- [98] WO2004/064759.
- [99] US 6,924,271.
- [100] US 5,658,731.
- [101] US patent 5,011,828.
- [102] WO2004/87153.
- [103] US 6,605,617.
- [104] WO02/18383.
- [105] WO2004/018455.
- [106] WO03/082272.
- [107] Wong *et al.* (2003). *J Clin Pharmacol* 43(7):735-42.
- [108] US2005/0215517.
- [109] Dyakonova *et al.* (2004) *Int Immunopharmacol* 4(13):1615-23.
- [110] FR-2859633.
- [111] Signorelli & Hadden (2003) *Int Immunopharmacol* 3(8):1177-86.
- [112] WO2004/064715.
- [113] De Libero *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5: 485-496
- [114] WO03/105769
- [115] Cooper (1995) *Pharm Biotechnol* 6:559-80.
- [116] WO99/11241.
- [117] WO94/00153.

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

【 数 4 】

- [118] WO98/57659.
- [119] European patent applications 0835318, 0735898 and 0761231.
- [120] Durant *et al.* (2007) *Infect Immun* 75:1916-25.
- [121] WO02/081653.
- [122] Donnelly *et al.* (1997) *Annu Rev Immunol* 15:617-648.
- [123] *Gene Vaccination : Theory and Practice* (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).
- [124] Findeis *et al.*, *Trends Biotechnol.* (1993) 11:202
- [125] Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1991) 266:338
- [126] Jolly, *Cancer Gene Therapy* (1994) 1:51
- [127] Kaplitt, *Nature Genetics* (1994) 6:148 10
- [128] WO 90/07936.
- [129] WO 91/02805.
- [130] WO 94/12649.
- [131] WO 95/00655.
- [132] Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3:147
- [133] Wu, *J. Biol. Chem.* (1989) 264:16985
- [134] US patent 5,814,482.
- [135] WO 97/42338.
- [136] WO 90/11092.
- [137] US patent 5,580,859
- [138] US patent 5,422,120 20
- [139] EP-0524968.
- [140] Philip, *Mol. Cell Biol.* (1994) 14:2411
- [141] Woffendin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1994) 91:11581
- [142] US patent 5,206,152.
- [143] WO 92/11033.
- [144] US patent 5,149,655.
- [145] Brandt *et al.* (2006) *J Antimicrob Chemother.* 58(6):1291-4. Epub 2006 Oct 26
- [146] Winter *et al.*, (1991) *Nature* 349:293-99
- [147] US 4,816,567.
- [148] Inbar *et al.*, (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69:2659-62.
- [149] Ehrlich *et al.*, (1980) *Biochem* 19:4091-96. 30
- [150] Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5897-83.
- [151] Pack *et al.*, (1992) *Biochem* 31, 1579-84.
- [152] Cumber *et al.*, (1992) *J. Immunology* 149B, 120-26.
- [153] Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332, 323-27.
- [154] GB 2,276,169.
- [155] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [156] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [157] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [158] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.
- [159] Welch *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(26) 17020-17024. 40

【 0 3 4 8 】

【数 5】

配列番号 639

GATAAGTTTTTTGGCAGCAAAATTTACAGATATCTTCCATGGCGCGGATGGTGATGACCACATAGAAGGAAATGATGGGAAT
GACCGCTTATATGGTGATAAAGGTAATGACACACTGAGGGGCGGAAACGGGGATGACCAGCTCTATGGCGGTGATGGTAAC
GATAAGCTAACCGGAGGTGTGGTAATACTACCTTAATGGCGGAGACGGGGATGATGAGCTTCAGGTTACGGTAATTCT
CTTGCTAAAAATGTATTATCCGGTGGAAAAGGTAATGACAAGCTGTACGGCAGTGAGGGGGCAGATCTGCTTGATGGCGGA
GAAGGGAATGATCTCCTGAAGGGGGGGTATGGTAATGATATTTATCGTTATCTTTCAGGATATGGCCAATCATATATTGAC
GATGATGGGGGAAAAGACGATAAACTCAGTTTGGCTGATATTGATTTCGGGACGTTGCCTTTAAGCGAGAAGGAAATGAC
CTCATCATGTATAAAGCTGAAGGTAATGTTCTTTCCATTGGTCATAAAAAATGGTATTACATTACGGAACCTGGTTTGAAAA
GAGTCAGGTGATATCTCTAATCACCAGATAGAGCAGATTTTGGATAAAGATGGCCG

配列番号 640

DKFFGSKETDIFHGADGDDHIEGNDGNDRLYGDKGNDTLRGGNGDDQLYGGDGNDKLTGGVGNLYLNGGDGDEDELQVQNS
LAKNVLSSGGKNDKLYGSEGADLLDGEGNDLKGCGYNDIYRYSYGHIIIDDDGGKDDKLSLADIDFRDVAFKREGND
LIMYKAEGNVLSIGHKNGITFRNWFEEKESGDISNHQIEQIFDKDGR

配列番号 641

GTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTACACGCTGACACTGACAGCGGTGACTCCGAGGTAATCCGGTGACGGGAGAAGCCAGC
CGCTGCGACTTGTTCGCAAGACACTAATGGTGTAAACCGTTGGTGCCATTCGGAATAAAACAGGGGTTTACAGCGCC
ACGGTTTCTTCGACCCGTGCCGGAACGTTGTTGTGCGTGCTTCAGCGAGCAGTATCAGCTGGGCACATTACAACAAACG
CTGAAGTTTGTGCGCGCGCTTGATGACAGCATTCGTCATCACACTGAATCCTGATAAACCGGTGGTTGGCGGTACA
GTTACGGCAATCTGGACGGCAAAAGATGCTAATGACAACCCGTAACTGGCCTCAATCCGGATGCACCGTCATTATCGGGC
GCAGCTGCTGCTGCTTCTACGGCATCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACTGCGCAGATTTCTCTCGGCACT
ACGGCGGGTGAATTAGACGTTATGCCGAAGCTCAATGGGCAGGACGCGCAGCAAAAGCGGCAAAAGTAACCGTGGTGGCT
GATGCATTATCTTCAACACAGTCGAAAGTCTCTGTCGAGAAGATCAGTAAAAGCCGGTGAAAGCACACCCGTAACGCTG
GTGCGGAAAGATCCGATGCCAACGCTATCAGTGGCTTTCTGTTGTGCGCAAGTTTGACGGGACCGCTCTGAAGGGGCG
ACCGITTCAGTTGGACCGAAAAAGGTGACGGTTCCTATGTTGCTACGTTAACTACAGGCGGAAAGACGGGCGAGCTTCGT
GTCATGCGGCTCTTCAACGCGCAGCCTGCAGCCACGGAAGCCGCGCAGCTGACTGTTATTGCCGGAGAGATGTCATCAGCG
AACTCTACGCTTGTGCGGACAATAAACTCCAACGGTTAAACGACGACGGAACCTACCTTCACCATGAAGGATGCGGTAC
GGGAATCCGGTCACCGGGCTGAAGCCAGATGCACCAAGTGTAGTGGTGCCGCCAGCAGCGGGAGTGAGCGTCTTCAGCA
GGAACTGGACAGAGAAAGGTAATGGGGTCTACGTGTCGACCTTAACGCTGGGATCTGCCGCGGGTCAGTTGTCTGTGATG
CCGCGAGTGAACGGCCAAATGCCGTTGCTCAGCCACTGGTGCTGAATGTTGCAGGTGACGCATCTAAGGCTGAGATTCTG
GATATGACAGTGAAGGTTAATAACCAA

配列番号 642

VADGQQAYTLILTAVDSEGNFVTGEASRLRLVPQDTNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSTRAGNVVVRFAFSEQYQLGLTQQT
LKFVAGPLDAHSSITLNPDKPVVGGTVTATWTAKDANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWTDNCGDTWTAQISLGT
TAGELDVMPKLNQDAAANAAKVTVVADALSSNQSKVSVAEDHVKAGESTVTLVAKDAHGNAISGLSLASLGTASEGA
TVSSWTEKGDYSYVATLTGGKTEGLRVMPLENGQPAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKPTVKITTELCTFMKDAY
GNPVTGLKPDAPVFSGAASTGSEPSAGNWTGKNGVYVSTLTLSAAGQLSVMPRVNGQNAVAQPLVLNVAGDASKAIEIR
DMTVKVNNO

配列番号 643

ATTAATTGCAATAACGCAATGGCAGATGTCATATTTGTCACCAGACTGGCGTCCGGGTACGAATAACTCGGGTGTGGGGCT
GCAACAGTAAGTGGTAAACCGAATACATCACTGGTCCAAATGTCGTCAGTCTGGTGGGTGAGGTCTTATCTGGATGACT
GTAGAACAGGCAATTTTAAATGGCTACACCACTGCAGATAATTTATCCGGAATTGATTTACGTCAAATACCGGAGAAAAACA
AAAACCATTTACAGTGAAGGATGAGGTACTGGCGCTTCTCAAACACTTCAAGTGTGATACTGACTCTTCTCACACCGC
GATGCGGGGACTGGGGGAAATGAACCATTTCCGGTTTTAGTGGCACTGCGGATTTTTCAATCGGACAGGTTTTTAACA
GCCAATAATGGCGGTACAGCTATTTGGATGTGGGTTACACAGCAATCGGTAATTTTTTAAAAATACACAGCTTGCTGTA
GCTGATGGAGAAGGTTCTCTGTTGATGGAACCTCGGTCAATSTTTTTATTTTCAGCTGGTGCAACCATGACGGGGG
GGCGTTACTCAAAAAATCATTGACTCAATGAAATATGCTGGAACAATTACTGATTGGGCGGGAAAAGTACACCATATTAAC
TCTCTTGATGATTTAAAGCAATATAATCAATATTTGATAAAGTCACTAGAGGACAAAACGCTTCTTATAAGCAGTATGAT
GCTGAATTTAATAAGGCCCTTATTGTCACCAAGCATAATTACAATGTGGATATGACCGCTGGGGGACGTATAGACTCAACT
CCTTACAAAGAAAATGTAGGGCTGCTTGTCTTCTCCATGCAACCAATAACGCACGAGCAATATTAGGTAAAACGGGTAAA
TTAACTGGAGTTCTTCTGCTATGGGAATGGAGGAGGGATCGTTGCAACTAATGGTGGGACCGGTGTTAATGAAGGGGTC
ATTGATGCCATTGGTACTGAAATGATTGCTATCAAGACAGTACCATTTGTTAACGATGGTACACTTTTTGTTTGGGATAAT
AATGATAAATATGCTCTCCAGGCAGAGGGGATGGTTGCCGTAGTAATGGTTCTTCAGCCATTAATAATGGTGTATTAAAT
ATTGCCCATTTAAAAATGCTTTGCTCCAGAGGGGATTAACACCGCAATTGTTTGTAGTAATGGGGGCATGCAACAAAT

【0349】

【数 6】

AAAGGCACAATAAATATTACTGCCGATGCATCAACTAATGATAATAATGGCAAAACACGAGGTGTAATGTTGGAGCTGGA
GGCTCTTTTATTAACCTCGGCCTTCGGGAGCATCAATGTAGGTATTGCGGAGGATAAACTCGGACTCATTCGGCTGTGGGT
TCTGTTGCGATTGAAGTACAAAATGGTGCAAAACAAAGTCGTTAATGAAGSTACTATTTTTTTGGGCAGGGGGGCTCAGGGG
AACTACGGAATCCTGGCAAAGGATGCCGGGACTGTTGATGTGGTAAATAAAGGGACTATCACTATTGACGGTCATGACAGT
GAT

配列番号 644

INCNNAMADVILSPDWRPGTNNSGVGAAATVSGKTEYITGPNVQSGSGLIWMTVEQAILNSYTTGDNLSGLIYVNTGEKT
KTITVKDEVGTASQTLQVFDTSFSQRDAGTGGNETIPGFSGTADFFNATRFVTANNGGTAILDVGSPAIGNFFKNTQLAV
ADGESSVWVNSVNDYFQPGATMQGGGVTQKIIOSMKYAGTITDWAGKVHHINSLDDLKQYNQYLIKSLDKTLSYKQYD
AEFNKALIVTKHNNVNDMTAGGRIDSTPYKENVGLLAVLHATNNARAILGKTGKLTGVLPAVGNNGGIVATNGGTGVNEGV
IDAIGTEMIAYQDSTIVNDGTLFVWDNNDKYALQAEQMVAGSNGSSATNNGVINIRPFKNFAPEGINTAIVVSNNGMATN
KGTINITADASTNDNNGKTRGVNVGAGGSFINSAPGSINVGIAEDKTATHSAVGSVAIEVQNGANKVVNEGTIFLGRGAQG
NYGILAKDAGTVDVVNKGTITIDGHDSD

10

配列番号 645

GCACCTGCACTGAATGTTGGCATGCTGGCAAATAATAGCTCCGGGATGAAAACTCCGGGATTATCAATGTTAATGCTCTG
AACAGCACCGGGCTACAGGTAATCAATGCAGGACAGTTGAATTCTGACGGTACGATAAATGTTGGCGGCAAGGGTATCAGT
AGTGGTTTCCGTAACATATGGTGCCCTGGGTGGAAGGIGCCGGAAGCAATGTTAATGTATCCGGAAAAATCAGTCTTGCCGGT
ACGGGGGCTGTGGGGTTTTTCTAAAGATGSCGGCAGTCTGACCTGTGACGGCAATGGTGCAGTGCTATTTGGCAGCAGC
GATCAGATAGGCTTTTATGTCATGGAAAGGACTCTGCCATTATATAATACCGGAAGCGGTGTTATGGATGTGTCACATGAA
AACTCAACATTATTCCGTATTGCCAGTGGTGCGACATTCCAGGGAAGTGCAGATGCTTCTTCTGCACTTACGGCGTCTGGT
AAGAACTCTTATGCACTTATTGCCACGGGGAATCGGATGGCGGTGTGGCTCGACAGTAACGTCTGCAGGAATGACCATC
AACCTGACGGGTGAGGGGGCTACAGCGACTTTAATTGAAGGGGGAGCGCAGGGGCAATGAAAGTAATGCCATTATCAAT
ATGGATAATGCCAGTGGCATAGCCGGTATTGCCGATGGCAATGGCTATGATATTTCCGGCAAACCTATTAATCCGAAGGAC
AAGACCACTATTAAACGGCGGGGGCTCAGTTAAGTTCACCCAGGATAAAGTGACCGGGTATATCGCCCGTAATGGGGCC
ACTCTAAATAAATACCGGTAATATCATCTTTACTGGAAAGAAATACAGTGGGCGTCCGGGTGAGGAGGGGGCTGTGGTACC
AACAGCGGAAATATTACAGTTCAGGATGGTGGTGTGGGACTAATTGCTAATGCCACACAAGATGTTACAACGATTAATAAC
TCGGGAAATCTCGTTCTCAGGGGAGGAGATAATGCTAACCTTACAACGGGTATAAAGCATCTGGTACAAACAACAGGTT
AATATGACCGCGGGTACTATATCTTTGACGGGACAGGGGGCGATTGCGGTGAGGCCAGCAATAAAGGGACTGTTAACCTT
GATGCTTCGGCAGTACCGAATTTGCTGCTGACGGCTCTGGTATTACCGATCAGATTGCTTTTCGTATTATCGGAGATGGT
GCAACCATTAAGACGAATATTGCACCGGGAAGTCTGCTGGATGCCAGT

20

配列番号 646

APALNVGMLANSSSGMKNSGIIINVNLNSTGLQVINAGQLNSDGTINVGGKGISSGFERNYGAWVEGAGSNVNSGKISLAG
TGAVGVFAKDGSLTSLGNGAVLFSSDQIGFYVYKDSAIHNTGSGVMDVSTENSTLFRIASGATFQGTADASSALTASG
KNSYALIAATGKSDGGVASTVTSGGMTINLTGEGATATLIEGGAQGTIESNAIINMDNASAIACIADGNGYDISGKLINPKD
KTTLLTAGAQLSSTQDKVTGYIARNGATLNNITENIIFTGKNTVGVVVEGAVGTNSGNITVQDGGVGLIANATQDVTINN
SGNLVLKGGDNANRTTGIKASGTTTTVNMTACTTSLQGGQGAIGVEASNKGTVNLDCSAVNPFAADGSGITDQIAFRIIGDG
ATIKTNIAPGTLLDAS

30

配列番号 647

GGGGAACGTTCTGTACTTTTCCGTATTGAAGATGGGGCAAACAGGCCGGCTCTCTGCTGATGAAAACCTCCGGGACAGGC
AGCCGTGGTATCTGGGCCACAGGGAAAGGGAGCAATGTCTGGCTGATGCTGGCAGTGATTTCACATCCTCGGGCGTCAAG
GCTCAGGGATTATATGTAAGTGGTGGTGCGACAGCGACGCTGAAACAGGGGGCATCAGTTAACCTTGTAAGGGGATGGCGCT
GTTGTGCGGGAAGTTGACGGAAATGAATACGCTCTGGATGGCAGTATTACACAACGAATACTGGCTCGGTTATTACCAAT
GAGGCAGATATCTCTTCGCCGCTGAATAATGCCAAGGGCTTTATTACGGCTAATCAGGGACTGTTGATTAAACAACGGCAAC
ATTGATTCTACTACCGGTACAGATAATATCGGCGTCTGGGTTGATAACGGCCGCTTTGAAAAATACAGGAAGCCGTATTGCG
GTCAATGGCGTTCGATTATTTGTTGAAGGTGCACAGTCTCAGATTACAGCACAGGAGGGGATATCGTCGCTGTGGATGGT
GAGGCTGCCATTAAAGCTGGGGGCGGGCGCTCACTGAACCTGGCAGGGAGTGGCTTGGGTACGATCGAAGGTGAGAAAAAT
GCGCATGGCATCTCTGCTGGATACAGGGGCTGTGGGGCTGGTATTGATGGTGGGAAAATCAATCTTAAGCTGCAGGTGCG
GTCCGTCACGGGATTGAGAACCGCGCAGAAATGAAGGCATTACGTTAACCAATACGACTGAAATTAATGTGGCTGATGGC
ATTGGTGTACGTACTTCTGCCTCCCTGGCCAAAGACCAACAGCGGCACTATTAAATGTAGACGGCAGTGGAAATGCACTGGCG
TTCCAGAAAGCTGACGGAAGTGAACCGGATAATAAUCTGGATATGTCTGACICCGCTGGATTGGTCATTAACTGAAGGT
ACGGACGGCACGGGTATTTTCGCCAACACTAAAGATGGTGTCTGCTGGAAGAGTGGTGCAAGTGTCAATGTATACAGGCC
GATGGCGGTTCCGCTCTGGTSGTTAACAATGCAGCCAGTGAAGTGGTTCAGAGCGGTAATCTCATCTCTGCTTCTCTGAGT
CATGCCGTAGTGGATGCTTCAAAGCACAATCTTTACCAATAAAGGTCAGATTAAAGCTGCGTCCACCACGGGACTGCA
ATGGCGTTTGTAGACGGCTGAATACCACCGTACTGAATGACAGCGGTGCTGAAATTCAGGGGGTGTGGCTCTGAACGGC
GGTGATAACACATTACCAATAAAGGCAGTATTACCGGAACCGTCACTCGGAAAGAGGGTAACAATACATTTTTATTGAT

40

【0350】

【数 7】

GATGGCAGCACACTGACAGGAGAAGTGACTGCAGGAAATGGCAATAATAATGTAACACTCAATGGTAAGACTCATGTTGAT
CAGGTTACTGCCGGTACCGGGAAGAACACCTTCACCATTAAGGTGAAGGGGCAACCTGGAACCTGCTGGATGGCGGG

配列番号 648

CERSVLFRIEDGAKQAGSLLMKTSGTGSRGIWATCKGSNVLADAGSDFQILGAQAQGLYVTGGATATLKQGASVNLVGDGA
VVAEVDGNEYALDGSITQTNTGSVITNEADISSPLNNAKFITRNQGLINNGNIDFTTGTDNIGVWVDNDRFENTGSRIA
VNGVALFVEGAQSQITSTGGDI VAVDGEAAIKLGAGASLNLGASGLGTIEGQKNAHGILLDTGAVGLVDGAKINVNAAGA
VGHGIENRAIEGIGLTNTTEINVADGIGVRTSASLAKTNSGTINVCGSGIALAFQKADGSETDNLDMSUSAGLVINLKG
TDGTGIFANTKDGAVVKSGASVNVIQADGGSALVVNNAASEVVQSGNLI SASLSHAVVDASKAQSFTNKGQIKAASTTGTA
MAFDNAVNTTVLNDSGAEIQGVVALNGGDNFTFNKGSITGTVSAKEGNNTFLFDDGSTLTGEVTAGNGNNNVTLNGKTHVD
QVTAGTGKNTFTIKGEGATWNLDDG

10

配列番号 649

CAGGGAGATTCTGATTCCCTGATTTTTGATAACGCCATTATACGCTGGATTCTGTTGTAAAACCTACAGAATTTGCAACAT
GTCCGGCTGAAGAACAGTTCACCTGTCACTCTGAAGGAAGCTCTTGTGCTGACCGATGGGGGAAACGGTCCGGGTTCCGCTC
GATATTGAATCGGGCAGCGAAGTTCATTCCTCGCAGTTCAGGCAACTTTACCTTTGATCCACTGTTAACAGGCAAA
GGAACACTGTCTGCCCGTCTTGATGCCGACACATCTGCTTTGAATTCAGCCATAACGTCGGGGATCAATTTGCCGGAAC
CTGAAGCTCGGTACTAGTAGCTTTGCTCTGGAAGGGCTGAATACGAGCGGGTTAACCCATGCAATGCTGATGTCTGAAACC
GGGAATATCACAACGGTTGGCTCCGGTGTTTACGAGATTGGCGGTCTTGGGTTCAATGGCGGAACGCTGATTTTGGTTCC
GTTATGCCGGGGCATACCAATTGCCAGCAACAGTATTGAACCTCTGCTGCAGGTACGCTGGATATCCGGGGGAAAGGCACA
ATTCCAGTCAACATGCCAGATGAAGTGATTAATGATATTCGGGCTGTTGATACCCGTAAGAATTTGCTGGAGCAGGATGAT
GCGCAGACCCCTGGTCACGCTGGTGAATGCAGCGGGTACCGTCACCGGTACTGGCGGGCAACTGCAACTGGTGGATGAAAC
GGGCAGGCTATTCTCAGTCAGACGTTTGTGTCAGTCAAGGCGGTGAAGTTGTAGCTCAGGGAATATGACTATAAG
CTGCTGGGAAGCTCCGACGGTATTAAGGTGACGGACTGTACATAGGCTATGGGCTGAAGTCGCTGGATTACAGGGAACC
GGTGATAAAGCGCTGGTGCTGACACCGAGAGCGAATGCCAGGGACTGCAGACAGATCTTGGCGCACAGTTAACGGGGGCA
GGGATCTGCCCATCGAAGCTCGGGGGCAGGTTGTCAACTGTCTAACGGCGGTATAAATACTACCGGGGATACGCTGTG
CGCAGCGGCACATTACAGATGGCAAATGATAATGTACTTGGCGCAACAGGTAATCTGAACGTCGCCAGCAATGCCGCTCTC
AGAACAAAC

20

配列番号 650

QGDSDSLIFDNIHTLDSVVKLQNFHVLKNSLVTLKEALVLTGNGPGSVDI ESSELAII PAVAGNFTFDPLLTGK
GTL SARLDADTS AFESI INVGDQFAGTLKLGTS SFALEGLN TSGLTHAMLMSETGNI TTVGSGVQOIGGLGFNGGFLIFGS
VMPGDTIASNSIETSAAGTLDIRGKGTIQVTMPDEVINDIPAVDTRKNLLEQDDAQT LVTLVNAAGTVTGTGGLQLVDEN
GQAI SHSQTFDVTQGGVEVVAQGNVYDKLLGSSDGIKGDGLYIYGKLSLDLQGTGDKALVLT PRANAQLQTLDLGAQLTGA
GDLAIEAAGQVVTLNNGNNYTGD TLVRSGLTQMANDNVLGATGNLNVASNAVFRTN

配列番号 651

GCTGACACGGTTGTACAGGCGGGAGAAACCGTGAACGGCGGAACACTGACAAATCATGACAACAGATTGTCTCGGTACG
GCCAACGGAATGACCATCAGTACCGGGCTGGAGTATGGGCGGATAACGAGGCCAATACCGGCGGGCAATGGATACAAAAT
GGCGGTATCGCCAACAACACTACTGTACCGGTGGTGCTCTTACAGAGAGTGAATGCCGAGGAAGCGTTTCAGACACGGTT
ATCAGTGCCGGAGGCGGACAGAGCCTTCAGGGGCAGGCAGTGAACACCACTCTGAACGGCGGTGAGCAGTGGGTACATGAA
GGCGGGATTGCAACGGGTACCGTCAATTAATGACAAGGCTGGCAGGCGGTCAAAATCCGGTGCAATGGCAACCGACACGGIT
GTGAATACCGGCGCGGAAGGAGGACCGGATCGGGAATAATGGTGATACCGGGCAGACCGTCTACGGAGATGCCGTACGCACC
ACCATCAATAAAAATGGTCGTACAGATTGTGGCTGCTGAAGGAACGGCAATAACCACTGTGGTTTATGCCGGCGGCGACCAG
ACTGTACATGGTCACGCACTGGATACCACGCTGAATGGGGGGTACCAGTATGTGCACAACGGAGGTACAGCATCTGACACT
GTTGTTAACAGTGACGGCTGGCAGATTATCAAGGAAGGTGGTCTGGCGGATTTACACCACCGTTAACAGAAAGGTAACTG
CAGGTGAACGCCGGTGGTACAGCCACGAATGTACCCCTGACGCAGGGCGGCGCACTGGTCACCAGTACGSCGGCAACCGTC
ACCGGCAGCAACCGTCTGGGCAATTTCACTGTGGAATAACGGTAATGCTGACGGTGTGTTCTGAGTCCGGTGGTCGCCIG
GATGTACTGGAGGGCCATTACAGCTGGAAAACACTGGTGGATGACGGCGGTACCTGGCAGTGTCTGCCGGTGGTAAGGCA
ACAGATGTACCATGACATCCGGTGGTGCCCTGATTGCAGACAGTGGTCCACTGTTGAGGGGACCAATGCCAGCGGTAAAG
TTCAGTATTGATGGCATATCCGGTCAGGCCAGCGGCTGCTGCTGGAAAATGGCGGCAGCTTTACGGTTAATGCCGGAGGA
CTGGCCAGCAACCACTGTCSGACATCGTGGAACTGACGCTGGCCGCCGGGGGAAGTCTGAGTGGCAGAACACAGCTC
AGTAAAGGCGCCAGTATGGTACTGAATGGTGATGTGGTCAGTACCGGCGATATTGTTAACCGCGGAGAGATTCGCTTTGAT
AATCAGACGACACCGGATGCCGCACTGAGCCGTGCTGTTCCAAAGGCGACTCCCGGTAACGTTCCATAAACTGACCACC
AGTAACCTCACCGGTACGGTGGCACCATCAATATGCGTGTTCGCTTGTATGGCAGCAATGCCCTTGACCAGCTGGTGATT
AATGGTCTGTCAGGCAACCGGCAAAACCTGGCTGCGTTTACAAATGTTCGCAAACTAACCCTCGGGGTGGCAACCTCCGGA
CAGGGTATCCGGTTGTGGATGCACAGAAATGGTGCCACCACAGAAGAGGTGCGTTTGCCCTGAGTCCGCCGCTTCAGGCC
GGCGCCTTAATACTACACCTGAACCGTGACAGCGATGAAGACTGGTACCTGCGCAGTGAAAATGCTTATCGTGCTGAAGTC
CCC

30

40

【0 3 5 1】

【数 8】

配列番号 652

ADTVVQAGETVNGGTLTNHDNQIVLGTANGMTISTGLEYPDNEANTGGQWIONGGIANNTVTGGGLQRVNAGGSVSDTV
ISAGGGQSLQGQAVNTTLNGGEQWVHEGGIATGTVINKEGWQAVKSGAMATDVTVNTGAEGGPDENGDTGQTVYGDVVRT
TINKNGRQIVAAEGTANTTVVYAGGDQTVHGHALDITLNGGYQYVHNGGTASDVTVNSDQWQIIKEGGIACFTTVNQKGL
QVNAGGTATNVTLTQGGALVTSTAATVTGSNRLGNFTVENGNADGVVLESNGGLDVLGHSWKTLVDDGGTLAVSAGGKA
TDVTMTSGGALIADSGATVEGTNASGKFSIDGISGQASGLLENGGSFTVNAGGLASNTTVGHRGTLTLAAGGSLSGRTQL
SKGASMLNGJVVSTGDIVNAGEIRFDNQTPDAALSRAVAKGDSVTFHKLTSNLTGQGGTINMRVRLDGSNASDQLV
NGGQATGKTLAFTNVGNSNLGVATSGQGI RVDQAQNGATTEEGAFALSRPLQAGAFNYTLNRDSDWDYLRSENAYRAEV
P

配列番号 677

TGCGTGGCGTGGGCAAAATCTCTCIGTTACGGTCTTTTTTCCACTCGCTGCACCTTTACGCCAGTAATGGCAGCACGTGCG
CAGCATGCGGTTCAGCCACGCTTGAGCATGGAATACTACGGTAAGTCTGATAATAACGTGGAGAAAAATGTCGCGTCTG
CTTGCCGCTAATGCCGGACATTTTTAAGCAGTCAGCCAGATAGCGATGCGACACGTAACCTTTATTACCGGAATGCCACC
GCTAAAGCTAACCCAGGAAATTCAGGAGTGGCTCGGGAATACGGTACTGCGCGCTCAAACTGAATGTCGATAAAAAATTC
TCGCTGAAGGACTCTTCGCTGGAAATGCTTTATCCGATTATGATACACCGACAAATATGTGTCTCACTCAGGGGCAATA
CATCGTACCGACGATCTACTCAGTCAAAATATTGGTTTTGGCTGGCGTCATTTTTTCAGAAAAATGACTGGATGGCGGGGTG
AATACCTTTATCGATCATGATTTATCCCGTAGTCATACCCGCAATGGTGTGGTGGTGGCGAATACTGGCGTGATTATTTGAAA
CTGAGCGCCAAATGGTTATATCCGGGCTTCTGGCTGGAAAAATCGCCGGATGTGAGGATATCAGGAACGCCCGCGCAAT
GGCTGGGATATTCGCTGAGGGCTATTACCTGCCCTGGCGCAGCTTGGCGCAAGCCTGATGTATGAACAGTATTATGGC
GATGAAGTCGGGCTGTTTGGTAAGATAAACGCCAGAAAGATCCACATGCGATTACCGCTGAAGTGAATTACACGCCAGTG
CCTCTTCTGACCTGAGTGCCGGGCATAAGCAGGGCAAGAGTGGTGAATGACACTCGCTTTGGCTGGAAAGTTAATTAT
CGGATTGGCGAACCTCTGAAAAACAACCTCGATAACAGACAGCATTCGCGAGCGTGAATGCTGGCAGGCAGCCGCTATGAC
CTGGTTGAGCGTAATAACAATATCGTTCTTGAGTATCGCAAAATCTGAAGTATCGCTATTGCTCTGCCCTGACCGTATTGAA
GGCAAGGGCGGCCAGACGGTTTCCCTGGGGCTTGTGGTCAGCAAGCAACTCACGGTCTGAAAAATGTGCAATGGGAAGCG
CCGCTTTGCTGGCCGAGGCGGAAAAATACGGGGCAGGGCAATCACTGGCAAGTGACGCTCCCGCTTATCAGCAGGC
AAAGACAATTATTATGCGATTTCAGCGATTGCTACGATAACAAAGGCAATGCTCGAAACGTGTGACAGACAGAAGTAGTT
ATTAGCGGAGCTGGTATGAGCGCGGATCGTACGGCGTTAACGCTTGACGGTCAGAGCCGTATTCAATGCTTGTAAACGGT
AATGAGCAAAAGCCGCTGGTGTCTCTGCCCGACGCCGAGGGCCAGCCAGTCACGGGCATGAAAGATCAGATCAAGACT
GAACCTAACCTTCAAACCGGCTGGAAATATTGTGACTCGTACCCTGAAGGCCACTAAATCAGAGGCAAGGCCAACCTGGGT
GAGTTACGGAACCTGAAGCAGGGGTGTATCAGTCTGTCTTTACTACCGGAACGCAGTCAGGTGAGGCAACGATTACTGTT
AGCGTTGATGACATGACCAAACTGTCACTGCAGAACTCGGGCCACGATGATGATGTGTCAAACCTCCACCTCGAGTGCT
AACGAGCCGTCAGGTGATGTGGTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTACACGCTGACACTGACAGCGGTGGACTCCGAGGGTAAT
CCGGTGACGGGAGAAGCCAGCCGCTGCGACTTGTTCGCGAAGACACTAATGGTGAACCGTTGGTGCCATTTCGGAATA
AAACCAGGGGTTACAGCGCCACGGTTTCTTCGACCCGTGCCGGAACGTTGTTGTGCGTGCCTTCAGCGAGCAGTATCAG
CTGGGCACATTACAAACAACGCTGAAGTTTGTTCGGGGCGGCTTGATGACAGACATTCTGCAACACACTGAATCCTGAT
AAACCGGTGGTTGGCGGTACAGTTACGGCAATCTGGACGGCAAAAGATGCTAATGACAACCTGTAACTGGCCTCAATCCG
GATGACCCCTCATTATCGGGCGCAGCTGCTGCTGGTTCTACGGCATCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACT
GCGCAGATTCTCTCGGCACTACGGCGGGTGAATTAGACGTATATGCCGAAGCTCAATGGCGAGGACGCGGCAGCAATGCG
GCAAAAGTAACCGTGTGGCTGATGCAATATCTTCAAACCAAGTCGAAAGTCTCTGTGCGCAGAAATCAGCTAAAAGCCGGT
GAAAGCAACACCGCTAACGCTGGTGGCGAAAGATGCGCATGGCAACGCTATCAGTGGTCTTTGCTTGTGCGCAAGTTTGACG
GGGACCGCTCTGAAGGGGCGACCGTTTCCAGTTGGACCGAAAAAGGTGACGCTTCTATCTTGTGCTTAACTACAGGC
GGAAGACGGGCGAGCTTCGTGTATGCCGCTCTTCAACGGCCAGCCTCCAGCCACCAACCCGCGCAGCTGACTGTTATT
GCCGGAGAGATGTATCAGCGAACTCTACGCTTGTTCGGGACAATAAAACCTCAACCGTTAAAACGACGACGGAACCTCACC
TTACCATGAAGGATGUGTACGGGAATCCGGTCAACGGGCTGAAGCCAGATGCACCAAGTGTAGTGGTGGCGCCAGCAGC
GGGAGTGAGCGTCTTCAGCAGGAACTGGACAGAGAAAGTAATGGGGTCTACGTCTCGACCTAACGCTGGGATCTGCC
GCGGCTCAGTTGTCTGTATGCCGCGAGTGAACGGCCAAAATGCCGTTGCTCAGCCACTGGTGTGATGTTGCAGGTGAC
GCATCTAAGGCTGAGATTCTGTATATGACAGTGAAGGTTAATAACCA

配列番号 678

CTGGCTAATGGACAGTCTCCTAACCCAGATCACCTGACCGTCTGTGACAGCTATGGTAACCCGTTGCAGGGGCAAGAAATT
ACGCTGACTTTACCGCAGGGTGTCAGCAGCAAGACGGGGAATACAGTAACAACCAATGCGGCAGGGAAAGTGGACATTGAG
CTTATCTCAACGGTTGCAGGGGAATCTGAGATCGAGGCTCGGTGAAAACTCTCAGAAGACGGTCAAGCTGAAATTCAAG
GCGGATTTCAGTACCGGTACGGCGAGCCTGGAGGTAGACGCCGCTGCTCAAAAAGTGGCAACGGCAAGATGCCCTTACG
CTGACGGCAACGGTTAAGGATCAATACGGCAACCTTCTTCTGGCGCTGTGTCTGCTCTTAACTGCTGCTCGGGCGTCAAA
CCGCTTGACAGACGTTAATATCATGGTGAACSCCGACAGGAGGGTAAAGCGGAATGAAAGTGGTTCCGCTGACTGCCGGA
ACCTATGAGATCACGGCTCAGCAGGAAATGACAGCCTTCGAATGCGCAGTCTGTAACGTTTGTGGCTGATAAGACTACG
GCGACCATCTCCAGTATTGAGGTGATTGGCAACCGTGCAGTGGCGGACGGCAAAACCAACAGACGTATAAAGTTACGGTG
ACTGATGCCAATAACAACCTGCTGAAAGATAGCGAAGTGACGCTGACTGCCAGCCCGGAAAAATTTAGTCTGACTCCCAAT
GGGACGGCGACAACGAATGAGCAAGGGCAGGCTATTTTACCGCCACGACCACTGTGCGACGGACATATACACTCACGGCG

【0 3 5 2】

10

20

30

40

【数 9】

AAAGTGGAAACAGGCCACGGTCAGGAATCGACGAAACTGCCGAATCTAAATTCGTCCGGATGATAAAACGCGGTGCTC
GCTGCATCTCCAGAGCGTGTAGATTCTCTGGTGGCGGACGGGAAGACTACTGCAACACATGACGGTTACTCTGATGTCGGGT
GTCAACCCCGTAGGAGGAACCATGTGGGTGACATTGAGGCTCCGGAGGGGTGACAGAGCGGATTATCAGTTCTTGCCG
TCGAAAAATGACCATTTCCGAGCGGGGAAATCACGCGTACATTTAGTACCAACAAGCCAGGTACATACACATTACATTC
AACTCTTTGACATATGAGGGTATGAAATGAAACCAGTGACTGTGACAATTAACGCCGTTCTGAGATACTGAAGGCGCT
GAGGAGAAA

配列番号 679

GACGGTCAGAGCCGTATTCAAATGCTTGCTAACGGTAATGAGCAAAGCCGCTGGTGCCTCTCTGCGGACGCCGAGGGC
CAGCCAGTCACCGGCATGAAAGATCAGATCAAGACTGAACCTTCAAACCGGCTGGAAATATTGTGACTCGTACCCTG
AAGGCCACTAAATCACAGGCAAGCCAACTGGGTGAGTTCAACGAAACTGAAGCAGGGGTCTATCAGTCTGTCTTTACT
ACCGGAACGCAGTCAGGTGAGGCAACGATTACTGTTAGCGTTGATGACATGAGCAAACTGTCACATGCAAACTGCGGGCC
ACGATGATGGATGTGTCAAATCCACCTGAGTGCTAACGAGCCGTCAGGTGATCTGGTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTAC
ACGCTGACACTGACAGCGGTGGACTCCGAGGGTAATCCGGTGACGGGAGAAGCCAGCCGCTGCGACTGTTCGCGAAGAC
ACTAATGCTGTAACCGTTGCTGCCATTTCCGAAATAAAACAGGGGTTACAGGCCACGGTTTCTTCGACCCGTGCGGGA
AACGTTGTTGTGCTGCTTCCAGCGAGCAGTATCAGCTGGGCACATTACAACAACGCTGAAGTTTGTGCGGGCCGCTT
GATGACGACATTCGTCATCACACTGAATCCTGATAAACCGGTGGTTGGCGGTACAGTTACGGCAATCTGGACGCAAAA
GATGCTAATGACAACCTGTAACTGGCTCAATCCGGATGCACCGTCATTATCGGGCGCAGCTGCTGCTGGTTCTACGGCA
TCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACTGCGCAGATTCTCTCGGCACTACGGCGGGTGAATTAGACGTTATG
CCGAAGCTCAATGGCGAGGACGCGGCAGCAATGCGGCAAAAGTAACCGTGGTGGCTGATGCATTATCTTCAAACCACTCG
AAAGTCTCTGTGCGAGAAGATCAGCTAAAGCCGGTGAAAGCACACCGTAACGCTGGTGGCGAAAGATGCGCATGGCAAC
GCTATCAGTGGTCTTCTGTTGTCGGCAAGTTGACGGGACCGCTCTGAAGGGGCGACCGTTTCCAGTTGGACGCAAAA
GGTGACGCTTCTATGTTCTACGTTAACTACAGGCGGAAAGACGGCGAGCTTCGTGTCTATCCCTCTTCAAACGGCCAG
CCTGCAGCCACCGAAGCCGCGCAGCTGACTGTTATTGCCGGACAGATGTCATCAGCGAATCTACGCTGTTGCGGACAAT
AAAACCTCAACCGTTAAACGACGACGGAACCTCACTTCAACCATGAAGGATGCGTACGGGAATCCGGTCAACCGGCTGAAG
CCAGATGCACCACTGTTTACTGGTGGCCGACGACGGGAGTGAGCGTCTTCAACGAGAACTGGACASAGAAAGGTAAT
GGGGTCTACGTGTCGACCTTAACGCTGGGATCTGCCGCGGCTCAGTTGTCTGTGATGCCGAGTGAACGCGCAAAATGCC
GTTGCTCAGCCACTGCTGCTGAATGTTGCGAGTGACGCATCTAAGGCTGAGATTGCTGATATGACAGTGAAGGTTAATAAC
CAACTGGCTAATGGACAGTCTGCTAACCAGATCACCTCAGCTCTGACAGCTATGGTAACCCGTGCGAGGGGCAAGAA
GTTACCTGACTTTACCGCAGGTTGTGACAGCAAGACGGGAATACAGTAACAACCAATGCGGCAGGGAAAGTGGACATT
GAGCTTATGTCAACGCTTGACGGGAACCTGAGATCGAGGCTTCGTTGAAAACTCTCAGAAGACCGTCAAGGTGAAATTC
AAGCGGATTTTCAGTACCGGTGACGGGAGCCTGGAGGTAGACGCCGCTGCTCAAAAAGTGGCAACGGCAAGATGCTTT
ACGCTGACGGCAACCGTTAAGGATCAATACGCAACCTTCTTCTGCGCTGTGGTCTCTTTAATCTGCCCTCGGGCGCTC
AAACCGCTTGACAGCGGTAATATCATGGTGAACGCCGACAAGGAGGCTAAAGCGGAATGAAAGTGGTTTCCGTGACTGCG
GGAACCTATGAGATCAGCGCGTCAAGCAAGATGACGACCTTCAATGCGCAGTCTGTAACGTTTGTGCTGATAGACT
ACGGCGACCATCTCCAGTATTGAGGTGATTGGCAACCGTGACGTGGCGGACGGCAAAACCAACAGACGTATAAAGTTACG
GTGACTGATGCCAATAACAACCTGCTGAAAGATAGCGAAGTGACGCTGACTGCCAGCCCGGAAAAATTAGTTCTGACTCCC
AATGGGACGGCCACACGAATGAGCAACGGCAGGCTATTTTCAACGCCACGACCACTGTGCGAGCGACATATACACTCACG
CGGAAAGTGAACAGCGCCGACGCTCAGCAATCGACGAAACTGCCGAATCTAAATTCGTGCGGATGATAAAACGCGGTG
CTCGCTGATCTCCAGACCTGTAGATTCTCTGGTGGCGACCGGAAGACTACTGCAACACTGACGGTTACTCTGATGTCG
GGTGTCAACCCCGTAGGAGGAACCATGTGGTTCGACATTGAGCTCCGGAAGGGGTGACAGAGGCGGATTATCAGTTCTCTG
CCGTCGAAAAATGACCATTTCCCGAGCGGGGAAATCACGCGTACATTTAGTACCAACAAGCTAGGTACATACACATTCA
TCAACTCTTTCACATATGAGGCGTATGAAATGAAACCAGTGACTGTGACAATTAACGCCGTTCTGCGAGATACTGAAGGC
GCTGAGGAGAAA

配列番号 680

CVAWAKISVQVLEPLAVTFTPVMAARAQHAVQPRLSMENTTVTADNNVEKNVASLAANAGTFLSSQPDSDATRNFTGMAT
AKANQEIQEWLGKYGSTARVKLNVDKNFSLKDSSLEMLYPIYDTPNMLFTQGAIHRTDDRTQSNIGFWRHFSENDWMAGV
NTFIDHOLSRSHTRICVGAEYWRDYLKLSANGYIRASGWKSPDVEDYQERPANCWDIRAEGYLPAPWQPLGASLMYEQYYG
DEVGLFGKDKRQKDPHAITAENVYTPVPLLTLSAGHKQKSGENDTRFGLVNYKRIEPLKQLDTSIRERRMLAGSRYD
LVERNNIVLEIRKSEVIRIALPERIEGKGQTVSLGLVVS KATHGLKNVQWEAPSLAAGGKITGQGNQWQVTLPAYQAG
KDNYYATISATAYDNKNASKRVQTEVVISGAGMSADRTALTLDGQSRTQMLANGNEQKPLVLSLRDAEGQPVTGMKDQIKT
ELTFKPAGNIVTRTLKATKSQAKPTLGEFTETEACVYQSVFTTGTQSGEATITVSVDDMSKTVTAEALRAIMMDVSNSTLSA
NEPSGDVVADGQAYTLTLTAVDSEGNPVTGEASRLRLVPQDTNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSSTRAGNVVVRASEQYQ
LGTLLQTLKFVAGPLDAAHSSITLNPDKPVVGGTVTATWAKDANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWTNDGCGTWT
AQISLGTTAGELDVMPKLNQDAAANAAKVTVVADALSSNQSKVSVAEHDVKAGESTTVTLVAKDAHGNALSGLSLASLT
GTASEGATVSSWTEKGDGYSYVALTLTGKTELRLVMPLENGQPAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKTPTVKTTTELT
FTMKDAYGNPVTGLKPDAPVFSCAASTGSRPSAGNWTKEKNGVYVSTLTLGSAAGQLSVMPRVNGQNAVAQPLVLNVAGD
ASKAEIRDMTVKVNNQ

【0353】

【数 10】

配列番号 681

LANGQSANQITLTVVDSYGNPLQGQEVTLTLPQGVTSKTGNTVTTNAAGKVDIELMSTVAGELEIEASVKNSQKTVKVKFK
 ADFSTGQASLEVDAAAQKVANGKDAFTLTATVKDQYGNLLPGAVVVFNLPBGVKPLADGNIMVNADKEGKAEKVVSVTAG
 TYEITASAGNDQPSNAQSVTFVADKTTATISSIEVIGNRAVADGKTQTYKVTVDANNLLKDSEVTLTASPENLVLT
 GTATTNEQGOAIFTATTTVAATYTLTAKVEQADGGESTKTAESKFVADDKNAVLAASPERVDSLADGKTTATLTVTLM
 VNPVGGTMWVDIEAPEGVTEADYQFLPSKNDHFASGKITRTFSTNKPQTYTFTFNSLTGYGYEMKPVTVTINAVPADTEGA
 EEK

配列番号 682

DGQSRIQMLANGNEQKPLVLSLRDAEQPVTGMKDQIKTELTFKPAGNIVTRTLKATKSQAKPTLGEFTETEAGVYQSVFT
 TGTQSGEATITVSVDDMSKTVAELRATMMDVSNSTLSANEPSGDDVADGQQAAYTLTAVDSEGNPVTGEASRLRLVPQD
 TNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSSTRAGNVVVRAFSEYQLGLTQQLKFLVAGPLDAAHSSITLNPDPKPVVGGTVTAIWTAK
 DANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWTONGDGTWTAQISLGTAGELDVMPKLNQDAAAANAQKTVVADALSSNQ
 KVSVAEDHVKAGESTTVTLVAKDAHGNASGLSLASLTGTASEGATVSSWTEKGDGSYVATLTGGKTGELRVMPLEFNGQ
 PAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKTPTVKTTELTFTMKDAYGNPVTGLKPDAPVFSGAASTGSRPSAGNWTEKGN
 GVVYSTLTLSAAGQLSVMPRVNGQNAVAQPLVLNVAGDASKAEIRDMTVKVNQLANGQSANQITLTVVDSYGNPLQGQ
 VTLTLPQGVTSKTGNTVTTNAAGKVDIELMSTVAGELEIEASVKNSQKTVKVKFKADFTSTGQASLEVDAAAQKVANGKCAF
 TLTATVKDQYGNLLPGAVVVFNLPBGVKPLADGNIMVNADKEGKAEKVVSVTAGTYEITASAGNDQPSNAQSVTFVADKT
 TATISSIEVIGNRAVADGKTQTYKVTVDANNLLKDSEVTLTASPENLVLTPNGTATTNEQGOAIFTATTTVAATYTLT
 AKVEQADGGESTKTAESKFVADDKNAVLAASPERVDSLADGKTTATLTVTLMVSGVNPVGGTMWVDIEAPEGVTEADYQFL
 PSKNDHFASGKITRTFSTNKPQTYTFTFNSLTGYGYEMKPVTVTINAVPADTEGAEEK

10

【図 1】

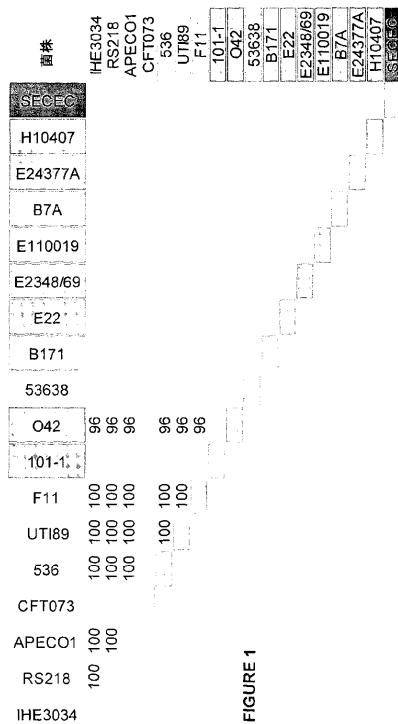


FIGURE 1

orf00353

【図 2】

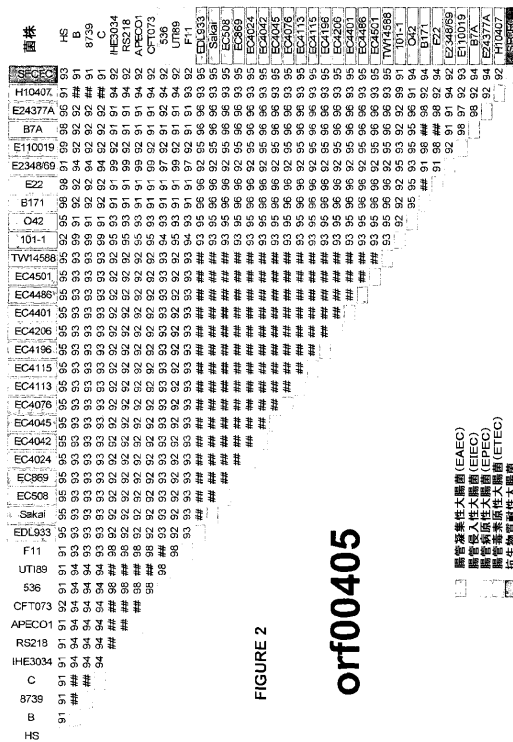


FIGURE 2

orf00405

☐ 植物病原性大腸菌 (EPEC)
☐ 腸炎性大腸菌 (EIEC)
☐ 腸管出血性大腸菌 (EHEC)
☐ 腸管毒素性大腸菌 (ETEC)
☐ 腸管毒素性大腸菌 (ETEC)

【図 7】

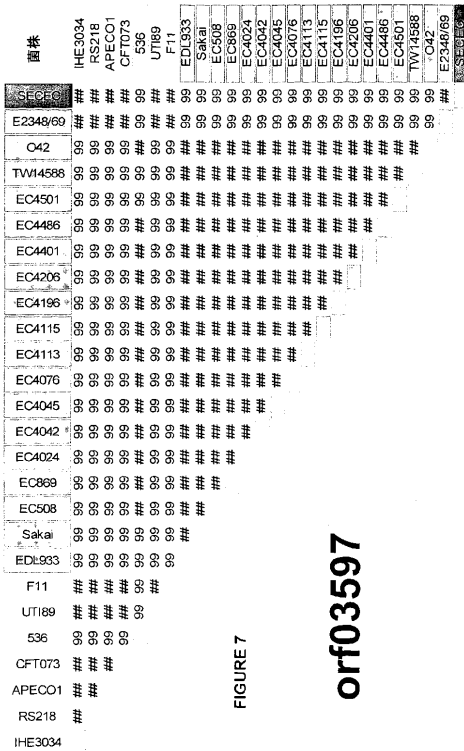


FIGURE 7

orf03597

【図 8】

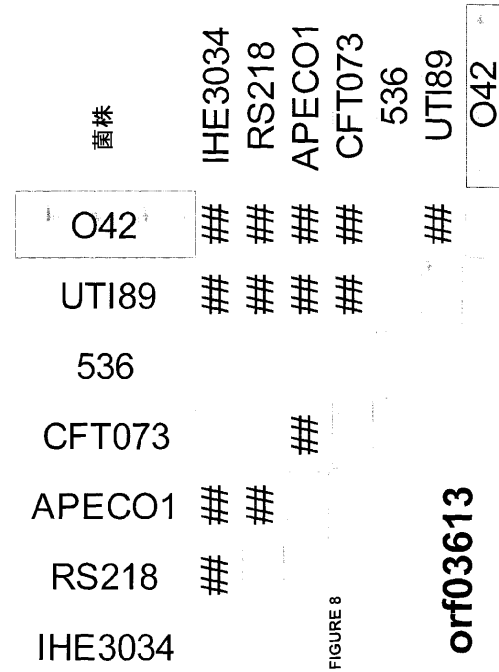


FIGURE 8

orf03613

【図 9】

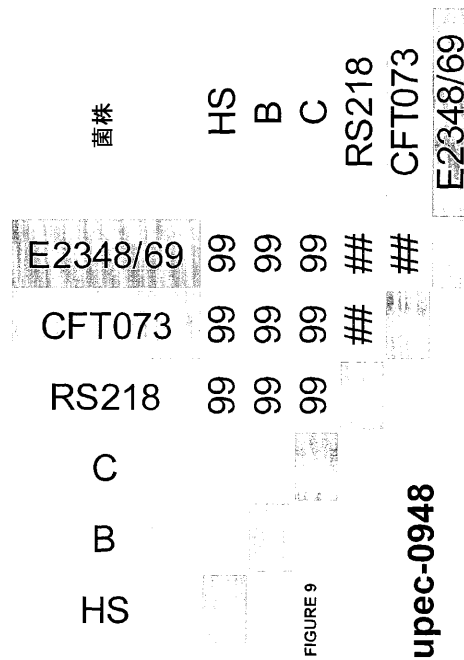


FIGURE 9

upec-0948

【図 10】

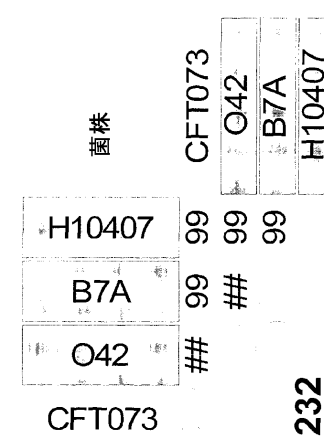


FIGURE 10

upec-1232

【配列表】

2012532600000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/001962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K14/245 A61K39/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K

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, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BÉJAR S ET AL: "Control of cell division in Escherichia coli. DNA sequence of <i>dica</i> and of a second gene complementing mutation <i>dica1</i>, <i>dicaC</i>.", NUCLEIC ACIDS RESEARCH 11 SEP 1986 LNKD-PUBMED:3532030, vol. 14, no. 17, 11 September 1986 (1986-09-11), pages 6821-6833, XP002625015, ISSN: 0305-1048 abstract figures 2, 4 page 6829</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1,45,48, 50,68

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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

27 June 2011

Date of mailing of the international search report

13/07/2011

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

Behrens, Joyce

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/001962

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>DATABASE UniProt [Online]</p> <p>5 September 2006 (2006-09-05), "SubName: Full=Putative uncharacterized protein;", XP002625016, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:Q0TL97 Database accession no. Q0TL97 compound -& HOCHHUT BIANCA ET AL: "Role of pathogenicity island-associated integrases in the genome plasticity of uropathogenic Escherichia coli strain 536", MOLECULAR MICROBIOLOGY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB, vol. 61, no. 3, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 584-595, XP002510218, ISSN: 0950-382X, DOI: DOI:10.1111/J.1365-2958.2006.05255.X</p>	1-4
X	<p>DATABASE UniProt [Online]</p> <p>23 January 2007 (2007-01-23), "SubName: Full=Putative uncharacterized protein aec7;", XP002625017, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:A1A7T1 Database accession no. A1A7T1 compound -& JOHNSON TIMOTHY J ET AL: "The genome sequence of avian pathogenic Escherichia coli strain 01 : K1 : H7 shares strong similarities with human extraintestinal pathogenic E-coli genomes", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 189, no. 8, April 2007 (2007-04), pages 3228-3236, XP002625025, ISSN: 0021-9193</p>	1-4
X	<p>WO 2006/091517 A2 (CHIRON CORP [US]; PIZZA MARIAGRAZIA [IT]; SERINO LAURA [IT]; BERLANDA) 31 August 2006 (2006-08-31) claims 1-12 pages 6, 38-67 sequences 57,138,395 tables 2,3</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,3-7, 45-50,68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/001962

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& DATABASE EPO Proteins [Online] 20 November 2007 (2007-11-20), "Sequence 57 from Patent W02006091517.", retrieved from EBI accession no. EPOP:CS720251 Database accession no. CS720251 compound ----- WO 2008/020330 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HACKER JOERG [DE]; SCORZA FRANCESCO BERLANDA [IT]; M) 21 February 2008 (2008-02-21) sequence 3 claims 1-11 pages 36-46	1-7, 45-50, 68
	----- MORIEL DANILO GOMES ET AL: "Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic Escherichia coli", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US, vol. 107, no. 20, 18 May 2010 (2010-05-18) , pages 9072-9077, XP002612615, ISSN: 0027-8424, DOI: DOI:10.1073/PNAS.0915077107 [retrieved on 2010-05-03] abstract -& DATABASE UniProt [Online] 15 June 2010 (2010-06-15), "SubName: Full=Putative uncharacterized protein;", XP002625018, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:D5CVG3 Database accession no. D5CVG3 compound ----- WO 2005/103073 A2 (INTERCELL AG [AT]; MEINKE ANDREAS [AT]; TRISKA CHRISTINE [AT]; HENICS) 3 November 2005 (2005-11-03) claims 1-28 pages 69,110 -/--	1-10, 45-59, 68
X		1-4, 8-10, 45-59, 68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/001962

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>-& DATABASE Geneseq [Online]</p> <p>12 January 2006 (2006-01-12), "Hyperimmune serum reactive antigen SEQ ID NO 317.", XP002639276, retrieved from EBI accession no. GSP:AED81981 Database accession no. AED81981 compound</p> <p>-& DATABASE Geneseq [Online]</p> <p>12 January 2006 (2006-01-12), "Hyperimmune serum reactive antigen SEQ ID NO 776.", XP002639277, retrieved from EBI accession no. GSP:AED82440 Database accession no. AED82440 compound</p>	
X	<p>-----</p> <p>DATABASE UniProt [Online]</p> <p>20 May 2008 (2008-05-20), "SubName: Full=Attaching and effacing protein, pathogenesis factor;", XP002639278, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:B1XE40 Database accession no. B1XE40 compound</p> <p>-& DURFEE TIM ET AL: "The complete genome sequence of Escherichia coli DH10B: Insights into the biology of a laboratory workhorse", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 190, no. 7, April 2008 (2008-04), pages 2597-2606, XP002639279, ISSN: 0021-9193</p>	<p>1-4,8,9, 45-51, 53-59,68</p>
X	<p>-----</p> <p>DATABASE UniProt [Online]</p> <p>16 June 2009 (2009-06-16), "SubName: Full=Putative uncharacterized protein; Flags: Fragment;", XP002639280, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:C2DVG5 Database accession no. C2DVG5 compound</p> <p>-----</p>	<p>1-4, 32-34, 45,46</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/001962

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006091517	A2	31-08-2006	AU	2006216844 A1		31-08-2006
			CA	2598488 A1		31-08-2006
			CN	101180312 A		14-05-2008
			CN	101203529 A		18-06-2008
			EP	1858919 A2		28-11-2007
			EP	2298795 A1		23-03-2011
			JP	2008530245 A		07-08-2008
			NZ	560929 A		24-12-2009
			SG	164344 A1		29-09-2010
			US	2009324633 A1		31-12-2009
			ZA	200707808 A		30-09-2009
			ZA	200707809 A		30-09-2009

WO 2008020330	A2	21-02-2008	AU	2007285484 A1		21-02-2008
			CA	2659552 A1		21-02-2008
			EP	2064230 A2		03-06-2009
			JP	2010500399 A		07-01-2010
			US	2010166788 A1		01-07-2010

WO 2005103073	A2	03-11-2005	EP	1740604 A2		10-01-2007
			JP	2008508855 A		27-03-2008
			US	2007128183 A1		07-06-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2010/001962**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

5-10, 32-34, 51-59(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

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/ IB2010/ 001962

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 5-7(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of orf353, variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

2. claims: 8-10, 51-59(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of bacterial Ig-like domain (group 1) protein (orf405), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

3. claims: 11-13, 60-67(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of flu antigen 43 (orf1364), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

4. claims: 14-16(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of NodT-family outer-membrane-factor-lipoprotein efflux transporter (orf1767), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

5. claims: 17-19(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of gspK (orf3515), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

6. claims: 20-22(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of gspJ (orf3516), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

7. claims: 23-25(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of tonB-dependent siderophore receptor

International Application No. PCT/IB2010/001962

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

(orf3597), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

8. claims: 26-28(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of fibrial protein (orf3613), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

9. claims: 29-31(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of upec-948, variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

10. claims: 32-34(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of upec-1232, variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

11. claims: 35-37(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of A chain precursor of the type-I fimbrial protein (upec-1875), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

12. claims: 38-41, 69-76(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of yapH homolog (upec-2820), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

13. claims: 42-44, 77-85(completely); 1-4, 45-50, 68(partially)

An isolated or recombinant polypeptide comprising an E. coli protein consisting of hemolysin A (recp-3768), variants of thereof, and host cells comprising a plasmid encoding said polypeptide.

14. claims: 86-97

An isolated or recombinant polypeptide comprising an Escherichia Sel 1 repeat-containing protein (upec-5211), variants of thereof, and an E. coli cell containing a

International Application No. PCT/ IB2010/ 001962

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

plasmid encoding said polypeptide.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 5/10 (2006.01) C 1 2 N 5/00 1 0 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), 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, CL, 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, KG, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 フォンタナ, マリア リタ
 イタリア国 イー - 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 アンド ダイアグノスティクス エスアールエル.

(72)発明者 モリエル, ダニエル ゴメス
 イタリア国 イー - 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 アンド ダイアグノスティクス エスアールエル.

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA31 CA05 DA06 EA04 GA11 HA01
 4B065 AA26X AA26Y AB01 AC14 BA01 CA24 CA45
 4H045 AA11 BA10 CA11 DA86 EA31 FA74