

(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2018-536023

(P2018-536023A)

(43) 公表日 平成30年12月6日 (2018.12.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/245 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/245 Z N A	4 B 0 6 5
<b>A 6 1 K 39/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/00 H	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/7105 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7105	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/7115 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7115	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/51 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/51	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-541090 (P2018-541090)	(71) 出願人	516317171
(86) (22) 出願日	平成28年10月21日 (2016.10.21)		モデルナティーエックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年6月20日 (2018.6.20)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, テクノロジースクエア 200
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/058322		
(87) 国際公開番号	W02017/070623	(74) 代理人	100188558
(87) 国際公開日	平成29年4月27日 (2017.4.27)		弁理士 飯田 雅人
(31) 優先権主張番号	62/248, 252	(74) 代理人	100195796
(32) 優先日	平成27年10月29日 (2015.10.29)		弁理士 塩尻 一尋
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	チャラメツラ, ジュゼッペ
(31) 優先権主張番号	62/245, 031		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776, サドベリー, ホウズ ロード 1
(32) 優先日	平成27年10月22日 (2015.10.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/247, 576		
(32) 優先日	平成27年10月28日 (2015.10.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 単純ヘルペスウイルスワクチン

## (57) 【要約】

本開示は、単純ヘルペスウイルス (H S V) リボ核酸 (R N A) ワクチン、ならびに当該ワクチンを使用する方法及び当該ワクチンを含む組成物に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも 1 つの単純ヘルペスウイルス ( H S V ) 抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも 1 つのリボ核酸 ( R N A ) ポリヌクレオチドと、薬学的に許容される担体とを含む、H S V ワクチン。

**【請求項 2】**

前記少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドが、H S V - 2 糖タンパク質 B またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 C またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 D またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 E またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 I S またはその免疫原性断片、及び H S V - 2 I C P 4 タンパク質またはその免疫原性断片から選択される、請求項 1 に記載の H S V ワクチン。

10

**【請求項 3】**

前記少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドが、H S V - 2 糖タンパク質 C またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 D またはその免疫原性断片、及び H S V - 2 糖タンパク質 C と H S V - 2 糖タンパク質 D またはそれらの免疫原性断片の組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の H S V ワクチン。

**【請求項 4】**

H S V - 2 糖タンパク質 B またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 C またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 D またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 E またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 I S またはその免疫原性断片、及び H S V - 2 I C P 4 タンパク質またはその免疫原性断片から選択される、少なくとも 2 つの H S V 抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のワクチン。

20

**【請求項 5】**

H S V - 2 糖タンパク質 B またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 C またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 D またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 E またはその免疫原性断片、H S V - 2 糖タンパク質 I S またはその免疫原性断片、及び H S V - 2 I C P 4 タンパク質またはその免疫原性断片から選択される、少なくとも 1 つの H S V 抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームをそれぞれ有する少なくとも 2 つの R N A ポリヌクレオチドを含み、前記オープンリーディングフレームの 1 つによってコードされる前記 h M P V 抗原性ポリペプチドは、前記オープンリーディングフレームの他のものによってコードされる前記 h M P V 抗原性ポリペプチドとは異なる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のワクチン。

30

**【請求項 6】**

前記少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドが、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 7 7 のうちのいずれか 1 つによって特定されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のワクチン。

**【請求項 7】**

前記少なくとも 1 つの R N A ポリペプチドが、配列番号 1 ~ 2 3 もしくは 5 4 ~ 6 4 のうちのいずれか 1 つによって特定される核酸配列によってコードされ、かつ / または前記少なくとも 1 つの R N A ポリペプチドが、配列番号 9 0 ~ 1 2 4 のうちのいずれか 1 つによって特定される核酸配列を含むか、配列番号 9 0 ~ 1 2 4 のうちのいずれか 1 つによって特定される核酸配列の断片を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のワクチン。

40

**【請求項 8】**

前記少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドが、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 7 7 のうちのいずれか 1 つによって特定されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のワクチン。

**【請求項 9】**

50

前記少なくとも１つの抗原性ポリペプチドが、配列番号２４～５３または６６～７７のうちのいずれか１つによって特定されるアミノ酸配列に対して９５％～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を有する、請求項１～８のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１０】

前記少なくとも１つの抗原性ポリペプチドが、配列番号２４～５３または６６～７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を有し、前記抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片が、膜融合活性を有し、細胞受容体に結合し、ウイルスと細胞膜との融合を引き起こし、かつ／またはウイルスの感染対象細胞への結合に関与する、請求項１～８のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１１】

前記少なくとも１つの抗原性ポリペプチドが、配列番号２４～５３または６６～７７のアミノ酸配列に対して９０％～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を有し、前記抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片が、膜融合活性を有し、細胞受容体に結合し、ウイルスと細胞膜との融合を引き起こし、かつ／またはウイルスの感染対象細胞への結合に関与する、請求項１～８のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１２】

前記少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドが、野生型ｍＲＮＡ配列に対して８０％未満の同一性を有する、請求項１～１１のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１３】

前記少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドが、野生型ｍＲＮＡ配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列を含まない、請求項１～１１のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１４】

前記少なくとも１つの抗原性ポリペプチドが、膜融合活性を有し、細胞受容体に結合し、ウイルスと細胞膜との融合を引き起こし、かつ／またはウイルスの感染対象細胞への結合に関与する、請求項１～１３のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１５】

前記少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドが、少なくとも１つの化学修飾を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１６】

前記化学修飾が、ブソイドウリジン、Ｎ１－メチルブソイドウリジン、Ｎ１－エチルブソイドウリジン、２－チオウリジン、４’－チオウリジン、５－メチルシトシン、５－メチルウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－ブソイドウリジン、２－チオ－１－メチル－ブソイドウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロブソイドウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－ブソイドウリジン、４－メトキシ－２－チオ－ブソイドウリジン、４－メトキシ－ブソイドウリジン、４－チオ－１－メチル－ブソイドウリジン、４－チオ－ブソイドウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロブソイドウリジン、５－メトキシウリジン及び２’－Ｏ－メチルウリジンから選択される、請求項１５に記載のワクチン。

【請求項１７】

前記化学修飾がウラシルの５位にある、請求項１５または１６に記載のワクチン。

【請求項１８】

前記化学修飾がＮ１－メチルブソイドウリジンまたはＮ１－エチルブソイドウリジンである、請求項１５～１７のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項１９】

前記オープンリーディングフレーム中のウラシルの少なくとも８０％が化学修飾を有する、請求項１５～１８のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項２０】

前記オープンリーディングフレーム中のウラシルの少なくとも９０％が化学修飾を有する、請求項１９に記載のワクチン。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 1】

前記オープンリーディングフレーム中のウラシルの 1 0 0 % が化学修飾を有する、請求項 2 0 に記載のワクチン。

## 【請求項 2 2】

少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドが少なくとも 1 つの 5 ' 末端キャップを更にコードする、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 2 3】

前記 5 ' 末端キャップが 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N l m p N p である、請求項 2 2 に記載のワクチン。

## 【請求項 2 4】

少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片が、Hu Ig G k シグナルペプチド ( M E T P A Q L L F L L L W L P D T T G 、配列番号 7 8 ) 、Ig E 重鎖 - 1 シグナルペプチド ( M D W T W I L F L V A A A T R V H S 、配列番号 7 9 ) 、日本脳炎 P R M シグナル配列 ( M L G S N S G Q R V V F T I L L L L V A P A Y S 、配列番号 8 0 ) 、V S V g タンパク質シグナル配列 ( M K C L L Y L A F L F I G V N C A 、配列番号 8 1 ) 及び日本脳炎 J E V シグナル配列 ( M W L V S L A I V T A C A G A 、配列番号 : 8 2 ) から選択されるシグナルペプチドに融合された、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 2 5】

前記シグナルペプチドが、少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドの N 末端に融合された、請求項 2 4 に記載のワクチン。

## 【請求項 2 6】

前記シグナルペプチドが、少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドの C 末端に融合された、請求項 2 4 に記載のワクチン。

## 【請求項 2 7】

前記抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片が、変異のある N - 結合型グリコシル化部位を含む、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 2 8】

ナノ粒子中に製剤化された、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 2 9】

前記ナノ粒子が脂質ナノ粒子である、請求項 2 8 に記載のワクチン。

## 【請求項 3 0】

前記ナノ粒子が 5 0 ~ 2 0 0 n m の平均直径を有する、請求項 2 8 または 2 9 に記載のワクチン。

## 【請求項 3 1】

前記脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質と、P E G 修飾脂質と、ステロールと、非カチオン性脂質とを含む、請求項 2 9 または 3 0 に記載のワクチン。

## 【請求項 3 2】

前記脂質ナノ粒子担体が、カチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 % 、P E G 修飾脂質 0 . 5 ~ 1 5 % 、ステロール 2 5 ~ 5 5 % 及び非カチオン性脂質 2 5 % のモル比を有する、請求項 3 1 記載のワクチン。

## 【請求項 3 3】

前記カチオン性脂質がイオン性カチオン性脂質であり、前記非カチオン性脂質が中性脂質であり、前記ステロールがコレステロールである、請求項 3 1 または 3 2 に記載のワクチン。

## 【請求項 3 4】

前記カチオン性脂質が、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A ) 、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート (

10

20

30

40

50

L 3 1 9 ) から選択される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 3 5】

前記ナノ粒子が、0 . 4 未満の多分散値を有する、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 3 6】

前記ナノ粒子が、中性の pH 値で中性の正味電荷を有する、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 3 7】

アジュバントを更に含む、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 3 8】

前記アジュバントがフラジェリントタンパク質またはフラジェリンペプチドである、請求項 3 7 に記載のワクチン。

【請求項 3 9】

前記フラジェリントタンパク質またはフラジェリンペプチドが、配列番号 8 9、1 2 5 または 1 2 6 のうちのいずれか 1 つによって特定されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 8 に記載のワクチン。

【請求項 4 0】

前記オープンリーディングフレームがコドン最適化された、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 4 1】

多価である、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 4 2】

抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量で製剤化された、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 4 3】

対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法であって、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のワクチンを、前記対象において抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量で前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 4】

前記抗原特異的免疫応答が T 細胞の応答または B 細胞の応答を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記対象が前記ワクチンの単回用量の投与を受ける、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記対象が前記ワクチンのブースター用量の投与を受ける、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ワクチンが、皮内注射または筋肉注射によって前記対象に投与される、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、対照と比較して、少なくとも 1 1 0 g 増加する、請求項 4 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、対照と比較して、1 ~ 3 1 0 g 増加する、請求項 4 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、対照と比較して、少なくとも 2 倍増加する、請求項 4 3 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

10

20

30

40

50

前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、対照と比較して、少なくとも2～10倍増加する、請求項43～50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記対照が、前記ウイルスに対するワクチンの投与を受けたことがない対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価である、請求項48～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記対照が、前記ウイルスに対する弱毒化生ワクチンまたは不活化ワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価である、請求項48～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記対照が、前記ウイルスに対する組み換えタンパク質ワクチンまたは精製されたタンパク質ワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価である、請求項48～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記対照が、前記ウイルスに対するVLPワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価である、請求項48～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

前記有効量が、前記ウイルスに対する組み換えタンパク質ワクチンまたは精製されたタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量であり、前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、前記ウイルスに対する組み換えタンパク質ワクチンまたは精製されたタンパク質ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価とそれぞれ同等である、請求項43～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記有効量が、前記ウイルスに対する弱毒化生ワクチンまたは不活化ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量であり、前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、前記ウイルスに対する弱毒化生ワクチンまたは不活化ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価とそれぞれ同等である、請求項43～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記有効量が、前記ウイルスに対するVLPワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量であり、前記対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価が、前記ウイルスに対するVLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である、請求項43～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記有効量が50μg～1000μgの総用量である、請求項43～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記有効量が、前記対象に合計2回投与される、25μg、100μg、400μgまたは500μgの用量である、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

前記ウイルスに対する前記ワクチンの有効性が65%を超える、請求項43～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記ワクチンが、最大2年間、前記ウイルスに対して前記対象を免疫にする、請求項43～61のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 6 3】**

前記ワクチンが、2年を超える間、前記ウイルスに対して前記対象を免疫にする、請求項 4 3 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6 4】**

前記対象が前記ウイルスに曝露したことがある、前記対象が前記ウイルスに感染している、または前記対象が前記ウイルスによる感染リスクがある、請求項 4 3 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6 5】**

前記対象が免疫不全状態である、請求項 4 3 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6 6】**

対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法にて使用するための請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のワクチンであって、前記方法は、前記対象において抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量で前記ワクチンを前記対象に投与することを含む、前記ワクチン。

**【請求項 6 7】**

対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法にて使用するための薬剤の製造における請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のワクチンの使用であって、前記方法は、前記対象において抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量で前記ワクチンを前記対象に投与することを含む、前記使用。

**【請求項 6 8】**

請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のワクチンの少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドをコードする、操作された核酸。

**【請求項 6 9】**

対象のワクチン接種に使用するための医薬組成物であって、単純ヘルペスウイルス (HSV) 抗原をコードする mRNA を有効量で含み、前記有効量は、投与後 1 ~ 7 2 時間に前記対象の血清中で測定したときに検出可能な抗原レベルをもたらすのに十分なものである、前記医薬組成物。

**【請求項 7 0】**

前記抗原のカットオフ指数が 1 ~ 2 である、請求項 6 9 に記載の組成物。

**【請求項 7 1】**

対象のワクチン接種に使用するための医薬組成物であって、単純ヘルペスウイルス (HSV) 抗原をコードする mRNA を有効量で含み、前記有効量は、投与後 1 ~ 7 2 時間に前記対象の血清中で測定したときに、前記抗原に対する中和抗体によってもたらされる 1, 0 0 0 ~ 1 0, 0 0 0 の中和力価をもたらすのに十分なものである前記医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願**

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 (e) に基づき、2 0 1 5 年 1 0 月 2 2 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 2 4 5, 1 5 9 号、2 0 1 5 年 1 0 月 2 8 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 2 4 7, 5 7 6 号、及び 2 0 1 5 年 1 0 月 2 9 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 2 4 8, 2 5 2 号の利益を主張するものであり、各出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。本出願はまた、米国特許法第 1 1 9 条 (e) に基づき、2 0 1 5 年 1 0 月 2 2 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 2 4 5, 0 3 1 号の利益を主張するものであり、当該出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

単純ヘルペスウイルス (HSV) は、Herpesviridae ファミリーの線状二本鎖 DNA ウイルスである。単純ヘルペスウイルスファミリーの HSV - 1 及び HSV -

10

20

30

40

50

2として知られる2つのメンバーは、ヒトに感染する。HSV感染症の症状には、口腔、唇及び/または生殖器の皮膚または粘膜における水疱の形成がある。HSVは、神経浸潤性ウイルスであり、感染個体において、ウイルス再活性化による突発性回帰性エピソードを引き起こし得る。HSVは、ウイルス活性化期間中の皮膚の感染領域と接触することによって伝染する。

#### 【0003】

デオキシリボ核酸(DNA)ワクチン接種は、HSV抗原などの外来抗原に対する体液性及び細胞性免疫応答を刺激するために使用される1つの技術である。遺伝子操作されたDNA(例えば、ネイキッドプラスミドDNA)を生きている宿主に直接注入すると、その細胞のうちの少数が抗原を直接産生し、その結果、防御免疫応答が生じる。しかしながら、この技術では、癌遺伝子の活性化または癌抑制遺伝子の抑制を引き起こし得る挿入突然変異誘発の可能性を含む、潜在的な問題が生じる。

10

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0004】

修飾されたRNA(例えば、メッセンジャーRNA(mRNA))が、身体の細胞機構に安全に向かい、天然タンパク質から抗体及び細胞の内外で治療活性を有し得る他の完全に新しいタンパク質構築物までに及び、目的とするほぼあらゆるタンパク質を生成することができるという知見に基づいた、リボ核酸(RNA)ワクチンが本明細書で提供される。本開示のRNA(例えば、mRNA)ワクチンを使用すると、例えば、挿入突然変異誘発の可能性というリスクを負うことなく、単純ヘルペスウイルス(HSV)に対して、細胞性免疫と体液性免疫の両方を含むバランスの取れた免疫応答を誘導することができる。

20

#### 【0005】

RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、感染症の罹患率またはアンメットメディカルニーズの程度もしくはレベルに応じて、様々な環境で利用することができる。RNAワクチンは、様々な遺伝子型、菌株及び分離株のHSVを治療及び/または予防するために利用することができる。RNAワクチンは、市販の抗ウイルス治療法と比べて、抗体力価がより大きく、より早い応答をもたらす点で、優れた特性を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAワクチンは、RNAワクチンが天然の細胞機構を利用することから、翻訳の際に適切なタンパク質コンフォメーションを生じるように良好に設計され则认为られる。ex vivoで製造され、望ましくない細胞性応答を惹起し得る従来型ワクチンとは異なり、RNAワクチンは、より自然な方法で、細胞系にもたらされる。

30

#### 【0006】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス(HSV)抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片(例えば、HSVに対する免疫応答を誘導することができる免疫原性断片)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸(RNA)ポリヌクレオチドを含む、HSVワクチンを提供する。

#### 【0007】

本開示のいくつかの実施形態は、(i)少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス(HSV)抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片(例えば、HSVに対する免疫応答を誘導することができる免疫原性断片)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸(RNA)ポリヌクレオチドと、(ii)薬学的に許容される担体とを含む、HSVワクチンを提供する。

40

#### 【0008】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの抗原性ポリペプチドは、HSV(HSV-1またはHSV-2)糖タンパク質B、HSV(HSV-1またはHSV-2)糖タンパク質C、HSV(HSV-1またはHSV-2)糖タンパク質D、HSV(HSV-1またはHSV-2)糖タンパク質E、HSV(HSV-1またはHSV-2)糖タンパク質Iである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの抗原性ポリペプチドは、

50



H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 B、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 C、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 D、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 E、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 I または H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) I C P 4 タンパク質に対して、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 % の同一性を有する。

#### 【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの抗原ポリペプチドは、非糖原性ポリペプチド、例えば、限定するものではないが、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) I C P 4 タンパク質、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) I C P 0 タンパク質、またはこれらの免疫原性断片である。

10

#### 【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドは、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 B、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 C、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 D、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 E、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 I または H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) I C P 4 タンパク質に対して、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 % の同一性を有する。

20

#### 【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドは、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 C、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 D、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 C と H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 D の組み合わせ、またはこれらの免疫原性断片である。

#### 【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態において、H S V ワクチンは、H S V ( H S V - 1 または H S V - 2 ) 糖タンパク質 D をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドを含み、水酸化アルミニウム及び 3 - O - 脱アシル化形態のモノホスホリルリピド A ( M P L ) とともに製剤化される。いくつかの実施形態において、H S V ワクチンは、筋肉注射用に製剤化される。

30

#### 【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して 9 0 % を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して 9 5 % を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して 9 6 % を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して 9 7 % を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して 9 8 % を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの R N A ポリヌクレオチドは、配列番号 2 4 ~ 5 3 または 6 6 ~ 6 7 ( 例えば、表 2 または 3 ) のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対し

40

50

て99%を超える同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して95~99%の同一性を有し、かつ膜融合活性を有する、抗原性ポリペプチドをコードする。

【0014】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、かつコドン最適化されたmRNAである。

【0015】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して80%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して75%、85%または95%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して50~80%、60~80%、40~80%、30~80%、70~80%、75~80%または78~80%の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して40~85%、50~85%、60~85%、30~85%、70~85%、75~85%または80~85%の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53または66~67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して40~90%、50~90%、60~90%、30~90%、70~90%、75~90%、80~90%または85~90%の同一性を有する。

【0016】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して90%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して95%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して96%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して97%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して98%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して99%を超える同一性を有する核酸によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23または54~64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの核酸配列に対して95~99%の同一性を有する核酸によってコード

10

20

30

40

50

される。

【0017】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの配列を有する核酸によってコードされ、野生型mRNA配列に対して80%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの配列を有する核酸によってコードされ、野生型mRNA配列に対して75%、85%または95%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの配列を有する核酸によってコードされ、野生型mRNA配列に対して50～80%、60～80%、40～80%、30～80%、70～80%、75～80%または78～80%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの配列を有する核酸によってコードされ、野生型mRNA配列に対して40～85%、50～85%、60～85%、30～85%、70～85%、75～85%または80～85%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つの配列を有する核酸によってコードされ、野生型mRNA配列に対して40～90%、50～90%、60～90%、30～90%、70～90%、75～90%、80～90%または85～90%未満の同一性を有する。

【0018】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して90%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して95%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して96%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して97%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して98%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して99%を超える同一性を有する核酸を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの核酸配列に対して95～99%の同一性を有する核酸を含む。

【0019】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの配列を有する核酸を含み、野生型mRNA配列に対して80%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの配列を有する核酸を含み、野生型mRNA配列に対して75%、85%または95%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの配列を有する核酸を含み、野生型mRNA配列に対して50～80%、60～80%、40～80%、30～80%、70～80%、75～80%または78～80%未満の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの配列を有する核酸を含み、野生型mRNA配列に対して40～85%、50～85%、60～85%、30～85%、70～85%、75～85%または80～85%未満

の同一性を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号90～124のうちのいずれか1つの配列を有する核酸を含み、野生型mRNA配列に対して40～90%、50～90%、60～90%、30～90%、70～90%、75～90%、80～90%または85～90%未満の同一性を有する。

#### 【0020】

表3は、対象となる国立生物工学情報センター（NCBI）のアクセッション番号を提供するものである。「表3のアミノ酸配列」という文言は、表3に列挙される1つ以上のNCBIアクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列を指すことを理解されたい。表3のアクセッション番号によって包含される核酸配列及びアミノ酸配列のそれぞれに対して95%を超える同一性を有する、核酸配列、アミノ酸配列及びバリエーションのそれぞれは、本開示の構築物の範囲内に含まれる。

10

#### 【0021】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドは、配列番号24～53または66～67（例えば、表2または3）のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する抗原性ポリペプチドをコードし、野生型mRNA配列に対して80%を超える同一性を有するが、野生型mRNA配列を含まない。

#### 【0022】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、細胞受容体に結合する抗原性ポリペプチドをコードする。

20

#### 【0023】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、ウイルスと細胞膜の融合を引き起こす抗原性ポリペプチドをコードする。

#### 【0024】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、HSVの感染対象細胞への結合に關与する抗原性ポリペプチドをコードする。

#### 【0025】

いくつかの実施形態において、ワクチンは、アジュバントを更に含む。

#### 【0026】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス（HSV）抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸（RNA）ポリヌクレオチドを含む、HSVワクチンを提供する。

30

#### 【0027】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、少なくとも1つの修飾を有する少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドを含む。

#### 【0028】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、少なくとも1つの修飾を有する少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム、少なくとも1つの5'末端キャップを有する少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドを含み、かつ脂質ナノ粒子内に製剤化される。

40

#### 【0029】

いくつかの実施形態において、5'末端キャップは、7mG(5')ppp(5')N1mpNpである。

#### 【0030】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの化学修飾は、ブソイドウリジン、N1-メチルブソイドウリジン、N1-エチルブソイドウリジン、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-ブソイドウリジン、2-チオ-1-メチル-ブソイドウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロブソイドウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-ブソイドウリジン、4-メトキシ-2-チオ-ブソイドウリジン、4-メトキシ-ブソイドウリジン

50

、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、4 - チオ - プソイドウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、5 - メトキシウリジン及び 2' - O - メチルウリジンからなる群から選択される。

【0031】

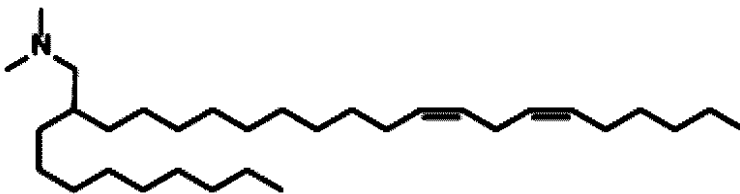
いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質と、PEG修飾脂質と、ステロールと、非カチオン性脂質とを含む。いくつかの実施形態において、カチオン性脂質はイオン性カチオン性脂質であり、非カチオン性脂質は中性脂質であり、ステロールはコレステロールである。いくつかの実施形態において、カチオン性脂質は、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1, 3] - ジオキソラン (DLin-KC2-DMA)、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート (DLin-MC3-DMA)、ジ((Z) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル) 9 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) ヘプタデカンジオエート (L319)、(12Z, 15Z) - N, N - ジメチル - 2 - ノニルヘニコサ - 12, 15 - ジエン - 1 - アミン (L608) 及び N, N - ジメチル - 1 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル] ヘプタデカン - 8 - アミン (L530) からなる群から選択される。

10

【0032】

いくつかの実施形態において、脂質は、

【化1】



(L608)

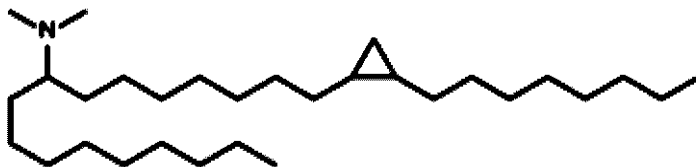
20

である。

【0033】

いくつかの実施形態において、脂質は、

【化2】



(L530)

30

である。

【0034】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス(HSV)抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸(RNA)ポリヌクレオチドを含み、オープンリーディングフレーム中のウラシルの少なくとも80%は化学修飾を有し、任意選択により、脂質ナノ粒子内に製剤化される、HSVワクチンを提供する。

40

【0035】

いくつかの実施形態において、オープンリーディングフレーム中のウラシルの100%が化学修飾を有する。いくつかの実施形態において、化学修飾は、ウラシルの5位にある。いくつかの実施形態において、化学修飾は、N1 - メチルプソイドウリジンである。いくつかの実施形態において、オープンリーディングフレーム中のウラシルの100%がウラシルの5位にN1 - メチルプソイドウリジンを有する。

【0036】

本開示のいくつかの実施形態は、抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量でHSV

50

ワクチンを対象に投与することを含む、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法を提供する。

【0037】

いくつかの実施形態において、抗原特異的免疫応答は、T細胞の応答またはB細胞の応答を含む。

【0038】

いくつかの実施形態において、抗原特異的免疫応答をもたらす方法は、HSVワクチンの単回投与を伴う。いくつかの実施形態において、方法は、ブースター用量のHSVワクチンを対象に投与することを更に含む。本発明によるブースターワクチンは、本明細書で開示される任意のHSVワクチンを含み得る。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、皮内注射または筋肉注射によって対象に投与される。

【0040】

また、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法にて使用するためのHSVワクチンが本明細書で提供され、この方法は対象において抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量でHSVワクチンを対象に投与することを含む。

【0041】

更に、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法にて使用するための薬剤の製造におけるHSVワクチンの使用が本明細書で提供され、この方法は、抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量でHSVワクチンを対象に投与することを含む。

20

【0042】

いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも1 log増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、1~3 log増加する。

【0043】

いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも2倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも5倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも10倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、2~10倍増加する。

30

【0044】

いくつかの実施形態において、対照は、HSVワクチンの投与を受けたことがない対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、弱毒化生HSVワクチンまたは不活化HSVワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、HSVウイルス様粒子(VLP)ワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。

40

【0045】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗

50

原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換え H S V タンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも 1 / 4 に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製された H S V タンパク質ワクチン、または弱毒化生 H S V ワクチンもしくは不活化 H S V ワクチン、または H S V V L P ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換え H S V タンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも 1 / 1 0 に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製された H S V タンパク質ワクチン、または弱毒化生 H S V ワクチンもしくは不活化 H S V ワクチン、または H S V V L P ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換え H S V タンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも 1 / 1 0 0 に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製された H S V タンパク質ワクチン、または弱毒化生 H S V ワクチンもしくは不活化 H S V ワクチン、または H S V V L P ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

20

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換え H S V タンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも 1 / 1 0 0 0 に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製された H S V タンパク質ワクチン、または弱毒化生 H S V ワクチンもしくは不活化 H S V ワクチン、または H S V V L P ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

30

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換え H S V タンパク質ワクチンの標準治療用量を 1 / 2 ~ 1 / 1 0 0 0 に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製された H S V タンパク質ワクチン、または弱毒化生 H S V ワクチンもしくは不活化 H S V ワクチン、または H S V V L P ワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗 H S V 抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

40

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、有効量は、2 5 μ g ~ 1 0 0 0 μ g、または 5 0 μ g ~ 1 0 0 0 μ g、または 2 5 ~ 2 0 0 μ g の総用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、1 0 0 μ g の総用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計 2 回投与される、2 5 μ g の用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計 2 回投与される、1 0 0 μ g の用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計 2 回投与される、4 0 0 μ g の用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計 2 回投与される、5 0 0 μ g の用量である。

【 0 0 5 2 】

本開示の他の態様は、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法を提供し、この方法は、対象において抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効な量で本明細書に記載される H S V R N A (例えば、m R N A) ワクチンを対象に投与することを含む。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、抗原特異的免疫応答は、抗原性ポリペプチド抗体の産生

50

(の増加)を含む。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも1log増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、1log~3log増加する。

【0054】

いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも2倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも5倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも10倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、2倍~10倍増加する。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、対照は、HSVワクチンの投与を受けたことがない対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、弱毒化生HSVワクチンまたは不活化HSVワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、HSV VLPワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。

20

【0056】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量(HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチン)であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

【0057】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/4に減らした用量と同等の用量(HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチン)であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

30

【0058】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/10に減らした用量と同等の用量(HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチン)であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

40

【0059】

いくつかの実施形態において、有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/100に減らした用量と同等である対象への投与用量(HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチン)であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワク

50



チンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

#### 【0060】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/1000に減らした用量と同等の用量（HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン）であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

10

#### 【0061】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を1/2～1/1000に減らした用量と同等の用量（HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン）であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

#### 【0062】

いくつかの実施形態において、対象に投与される有効量は、50μg～1000μgの総用量（HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン）である。いくつかの実施形態において、有効量は、50μg、100μg、200μg、400μg、800μgまたは1000μgの総用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、25μgの用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、50μgの用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、100μgの用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、200μgの用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、400μgの用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、500μgの用量である。

20

#### 【0063】

いくつかの実施形態において、HSVに対するHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効性（または有効率）は、60%超である。

30

#### 【0064】

ワクチン有効性は、標準的な分析を使用して評価することができる（例えば、Weinberg et al., J Infect Dis. 2010 Jun 1; 201(11): 1607-10 参照）。例えば、ワクチン有効性は、二重盲検無作為化比較臨床試験によって決定することができる。ワクチン有効性は、非接種者（ARU）と接種者（ARV）の試験コホート間の罹患率（AR）の比例的低下で表すことができ、次式を使用して、接種者群における疾患の相対危険度（RR）から算出することができる。

有効性 =  $(ARU - ARV) / ARU \times 100$ 、及び

40

有効性 =  $(1 - RR) \times 100$

#### 【0065】

同様に、ワクチン有効率は、標準的な分析を使用して評価することができる（例えば、Weinberg et al., J Infect Dis. 2010 Jun 1; 201(11): 1607-10 参照）。ワクチン有効率は、ワクチン（ワクチンの有効性の高さが既に証明されている場合もある）が集団においてどの程度疾患を低下させるかの評価である。この尺度は、ワクチン自体だけではなく、予防接種プログラムの利点と有害作用の正味のバランスを比較臨床試験よりも自然な条件下で評価することができる。ワクチン有効率は、ワクチン有効性（効力）に比例するが、集団中の標的群がどの程度良好に免疫化されているかということに影響され、また、入院、外来診察または費用の「実際

50

の」結果に影響を与える他の非ワクチン関連因子にも影響される。例えば、一連の感染症例と適切な対照との間の接種率を比較する、後ろ向き症例対照分析を使用することができる。ワクチン有効率は、ワクチン接種を受けたにもかかわらず感染症を発症したオッズ比（OR）を使用した率差として表すことができる。

$$\text{有効率} = (1 - \text{OR}) \times 100$$

#### 【0066】

いくつかの実施形態において、HSVに対するHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効性（または有効率）は、65%超である。いくつかの実施形態において、HSVに対するワクチンの有効性（または有効率）は、70%超である。いくつかの実施形態において、HSVに対するワクチンの有効性（または有効率）は、75%超である。いくつかの実施形態において、HSVに対するワクチンの有効性（または有効率）は、80%超である。いくつかの実施形態において、HSVに対するワクチンの有効性（または有効率）は、85%超である。いくつかの実施形態において、HSVに対するワクチンの有効性（または有効率）は、90%超である。

10

#### 【0067】

いくつかの実施形態において、ワクチンは、1年まで（例えば、1回のHSVシーズンの間）、対象をHSVに対して免疫にする。いくつかの実施形態において、ワクチンは、最大2年間、対象をHSVに対して免疫にする。いくつかの実施形態において、ワクチンは、2年を超える間、対象をHSVに対して免疫にする。いくつかの実施形態において、ワクチンは、3年を超える間、対象をHSVに対して免疫にする。いくつかの実施形態において、ワクチンは、4年を超える間、対象をHSVに対して免疫にする。いくつかの実施形態において、ワクチンは、5～10年間、対象をHSVに対して免疫にする。

20

#### 【0068】

いくつかの実施形態において、対象は、HSVに曝露したことがあり、HSVに感染しており、またはHSVによる感染のリスクがある。

#### 【0069】

いくつかの実施形態において、対象は、免疫不全状態である（免疫系の障害、例えば、免疫系疾患または自己免疫疾患がある）。

#### 【0070】

いくつかの実施形態において、対象は、約10歳、約20歳またはそれ以上（例えば、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20歳）の対象である。

30

#### 【0071】

いくつかの実施形態において、対象は、約20歳～約50歳の間の年齢（例えば、約20、25、30、35、40、45または50歳）の成人である。

#### 【0072】

本開示のいくつかの態様は、単純ヘルペスウイルス（HSV）抗原性ポリペプチドに連結されたシグナルペプチドを含有するHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンを提供する。したがって、いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、HSV抗原性ペプチドに連結されたシグナルペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸（RNA）ポリヌクレオチドを含有する。また、本明細書で開示されるHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンをコードする核酸も本明細書で提供される。

40

#### 【0073】

いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、IgEシグナルペプチドである。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、IgE HC（Ig重鎖-1）シグナルペプチドである。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、配列MDWTWILFLVAAATRVS（配列番号78）を有する。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、IgGシグナルペプチドである。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、配列METPAQLFLFLWLPLDTTG（配列番号7

50

9)を有する。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、日本脳炎PRMシグナル配列(MLG SNS GQR V V F T I L L L V A P A Y S、配列番号80)、V S V gタンパク質シグナル配列(MK C L L Y L A F L F I G V N C A、配列番号81)及び日本脳炎J E Vシグナル配列(MW L V S L A I V T A C A G A、配列番号82)から選択される。

#### 【0074】

いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチンの有効量(例えば、HSVワクチンの単回用量)は、対照と比較して、2倍~200倍(例えば、約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、110倍、120倍、130倍、140倍、150倍、160倍、170倍、180倍、190倍または200倍)のHSVに対する血清中和抗体の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチンの単回用量は、対照と比較して、約5倍、50倍または150倍のHSVに対する血清中和抗体の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA)ワクチンの単回用量は、対照と比較して、約2倍~10倍または約40~60倍のHSVに対する血清中和抗体の増加をもたらす。

10

#### 【0075】

いくつかの実施形態において、血清中和抗体は、HSV A及び/またはHSV Bに対するものである。

20

#### 【0076】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、MC3脂質ナノ粒子またはL-608脂質ナノ粒子中に製剤化される。

#### 【0077】

いくつかの実施形態において、方法は、ブースター用量のHSV RNA (例えば、mRNA)ワクチンを投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、第2のブースター用量のHSVワクチンを投与することを更に含む。

#### 【0078】

いくつかの実施形態において、RNAワクチンRNA (例えば、mRNA)の有効性は、フラジェリンアジュバントと組み合わせられたとき、特に、1つ以上の抗原をコードするmRNAが、フラジェリンをコードするmRNAと組み合わせられたとき、著しく向上し得る。

30

#### 【0079】

フラジェリンアジュバント(例えば、mRNAコード化フラジェリンアジュバント)と組み合わせられたRNA (例えば、mRNA)ワクチンは、市販のワクチン製剤と比べて、抗体価がより大きく、より早い応答をもたらし得る点で、優れた特性を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、RNAワクチン、例えば、mRNAポリヌクレオチドなどは、RNA (例えば、mRNA)ワクチンが天然の細胞機構を利用することから、翻訳の際に抗原及びアジュバントの両方にとって適切なタンパク質コンフォメーションを生じるように良好に設計され则认为られる。ex vivoで製造され、望ましくない細胞性応答を惹起し得る従来型ワクチンとは異なり、RNA (例えば、mRNA)ワクチンは、より自然な方法で、細胞系にもたらされる。

40

#### 【0080】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも1つの抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片(例えば、抗原性ポリペプチドに対する免疫応答を誘導することができる免疫原性断片)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA (例えば、mRNA)ポリヌクレオチドと、フラジェリンアジュバントをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA (例えば、mRNAポリヌクレオチド)とを含む、RNA (例えば、mRNA)ワクチンを提供する。

#### 【0081】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのフラジェリンポリペプチド(例えば、

50

コードされたフラジェリンポリペプチド)は、フラジェリントタンパク質である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのフラジェリンポリペプチド(例えば、コードされたフラジェリンポリペプチド)は、免疫原性フラジェリン断片である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのフラジェリンポリペプチド及び少なくとも1つの抗原性ポリペプチドは、単一のRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドによってコードされる。他の実施形態において、少なくとも1つのフラジェリンポリペプチド及び少なくとも1つの抗原性ポリペプチドは、異なるRNAポリヌクレオチドによってそれぞれコードされる。

#### 【0082】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのフラジェリンポリペプチドは、配列番号89、125または126の配列を有するフラジェリンポリペプチドに対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%の同一性を有する。

10

#### 【0083】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される核酸ワクチンは、化学修飾されている。他の実施形態において、核酸ワクチンは、修飾されていない。

#### 【0084】

更に他の態様は、第1のウイルス抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを対象に投与することを含み、当該RNAポリヌクレオチドは、安定化要素を含まず、ワクチンにアジュバントが共配合または共投与されない、対象にワクチン接種を行うための組成物及びその方法を提供する。

20

#### 【0085】

他の態様において、本発明は、第1のウイルス抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを対象に投与することを含み、 $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 400\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量の核酸ワクチンが対象に投与される、対象にワクチン接種を行うための組成物及びその方法である。いくつかの実施形態において、RNAポリヌクレオチドの用量は、 $1 \sim 5\mu\text{g}$ 、 $5 \sim 10\mu\text{g}$ 、 $10 \sim 15\mu\text{g}$ 、 $15 \sim 20\mu\text{g}$ 、 $10 \sim 25\mu\text{g}$ 、 $20 \sim 25\mu\text{g}$ 、 $20 \sim 50\mu\text{g}$ 、 $30 \sim 50\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 50\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 60\mu\text{g}$ 、 $60 \sim 80\mu\text{g}$ 、 $60 \sim 100\mu\text{g}$ 、 $50 \sim 100\mu\text{g}$ 、 $80 \sim 120\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 120\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 150\mu\text{g}$ 、 $50 \sim 150\mu\text{g}$ 、 $50 \sim 200\mu\text{g}$ 、 $80 \sim 200\mu\text{g}$ 、 $100 \sim 200\mu\text{g}$ 、 $120 \sim 250\mu\text{g}$ 、 $150 \sim 250\mu\text{g}$ 、 $180 \sim 280\mu\text{g}$ 、 $200 \sim 300\mu\text{g}$ 、 $50 \sim 300\mu\text{g}$ 、 $80 \sim 300\mu\text{g}$ 、 $100 \sim 300\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 300\mu\text{g}$ 、 $50 \sim 350\mu\text{g}$ 、 $100 \sim 350\mu\text{g}$ 、 $200 \sim 350\mu\text{g}$ 、 $300 \sim 350\mu\text{g}$ 、 $320 \sim 400\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 380\mu\text{g}$ 、 $40 \sim 100\mu\text{g}$ 、 $100 \sim 400\mu\text{g}$ 、 $200 \sim 400\mu\text{g}$ または $300 \sim 400\mu\text{g}/\text{用量}$ である。いくつかの実施形態において、核酸ワクチンは、皮内注射または筋肉注射によって対象に投与される。いくつかの実施形態において、核酸ワクチンは、0日目に対象に投与される。いくつかの実施形態において、第2の用量の核酸ワクチンが21日目に対象に投与される。

30

40

#### 【0086】

いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $25\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $100\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $50\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $75\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $150\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、対象に投与される核酸ワクチン中には、 $400\mu\text{g}$ の用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、

50

対象に投与される核酸ワクチン中には、200  $\mu$ gの用量のRNAポリヌクレオチドが含まれる。いくつかの実施形態において、RNAポリヌクレオチドは、遠位リンパ節と比較して、局所リンパ節において、100倍高いレベルで蓄積する。他の実施形態において、核酸ワクチンは、化学修飾されており、他の実施形態において、核酸ワクチンは、化学修飾されていない。

#### 【0087】

本発明の態様は、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、当該RNAポリヌクレオチドは、安定化要素及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含まず、アジュバントがワクチン中に含まれない、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、安定化要素は、ヒストンステムループである。いくつかの実施形態において、安定化要素は、野生型配列と比較してGC含量の多い核酸配列である。

10

#### 【0088】

本発明の態様は、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、当該RNAポリヌクレオチドは、ヒト対象に許容されるパーセンテージで第1の抗原に対する抗体保有基準を上回る抗体力価を付与する、宿主へのin vivo投与用の製剤中に存在する、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、本発明のmRNAワクチンによって産生される抗体の力価は、中和抗体の力価である。いくつかの実施形態において、中和抗体の力価は、タンパク質ワクチンよりも大きい。他の実施形態において、本発明のmRNAワクチンによって産生される中和抗体の力価は、アジュバント添加タンパク質ワクチンよりも大きい。更に他の実施形態において、本発明のmRNAワクチンによって産生される中和抗体の力価は、1,000~10,000、1,200~10,000、1,400~10,000、1,500~10,000、1,000~5,000、1,000~4,000、1,800~10,000、2000~10,000、2,000~5,000、2,000~3,000、2,000~4,000、3,000~5,000、3,000~4,000または2,000~2,500である。中和力価は、典型的に、プラーク数の50%減少を達成するのに必要な最大血清希釈として表される。

20

#### 【0089】

また、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、当該RNAポリヌクレオチドは、安定化要素を有するか、アジュバントとともに製剤化された第1の抗原性ポリペプチドをコードするmRNAワクチンによって誘発される抗体力価よりも長く持続する高い抗体力価を誘発する、宿主へのin vivo投与用の製剤中に存在する、核酸ワクチンが提供される。いくつかの実施形態において、RNAポリヌクレオチドは、単回投与後1週間以内に中和抗体を産生するように製剤化される。いくつかの実施形態において、アジュバントは、カチオン性ペプチド及び免疫活性化核酸から選択される。いくつかの実施形態において、カチオン性ペプチドは、プロタミンである。

30

#### 【0090】

いくつかの態様は、少なくとも1つの化学修飾を含むか、任意選択により化学修飾を含まないオープンリーディングフレームを有し、当該オープンリーディングフレームは第1の抗原性ポリペプチドをコードする、1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む、核酸ワクチンであって、当該RNAポリヌクレオチドは、宿主の抗原発現レベルが、安定化要素を有するか、アジュバントとともに製剤化された第1の抗原性ポリペプチドをコードするmRNAワクチンによってもたらされる抗原発現レベルを著しく超えるように、宿主へのin vivo投与用の製剤中に存在する、核酸ワクチンを提供する。

40

#### 【0091】

他の態様は、少なくとも1つの化学修飾を含むか、任意選択により化学修飾を含まないオープンリーディングフレームを有し、当該オープンリーディングフレームは第1の抗原性ポリペプチドをコードする、1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む、核酸ワクチン

50

であって、非修飾型 mRNA ワクチンが同等の抗体力価をもたらすのに必要な mRNA ポリヌクレオチドよりも、mRNA ポリヌクレオチドが少なくとも 1 / 10 少ない、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、mRNA ポリヌクレオチドは、25 ~ 100  $\mu$ g の用量で存在する。

#### 【0092】

本発明の態様はまた、少なくとも 1 つの化学修飾を含むか、任意選択により化学修飾を含まないオープンリーディングフレームを有し、当該オープンリーディングフレームは第 1 の抗原性ポリペプチドをコードする、1 つ以上の mRNA ポリヌクレオチド 10  $\mu$ g ~ 400  $\mu$ g と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、ヒト対象への送達用に製剤化された、使用単位のワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、ワクチンは、カチオン性脂質ナノ粒子を更に含む。

10

#### 【0093】

本発明の態様は、個体または個体集団においてウイルス株に対する抗原記憶を形成、維持または修復する方法を提供し、この方法は、当該個体または集団に抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含み、当該核酸ワクチンは、(a) 少なくとも 1 つの mRNA ポリヌクレオチドであって、少なくとも 1 つの化学修飾を含むか、任意選択により化学修飾を含まず、かつ 2 つ以上のコドン最適化オープンリーディングフレームを含み、当該オープンリーディングフレームは、一連の参照抗原性ポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチドと、(b) 任意選択により薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む。いくつかの実施形態において、ワクチンは、筋肉内投与、皮内投与及び皮下投与からなる群から選択される経路を介して個体に投与される。いくつかの実施形態において、投与ステップは、組成物の注射に適した装置と対象の筋肉組織とを接触させることを含む。いくつかの実施形態において、投与ステップは、エレクトロポレーションと組み合わせて、組成物の注射に適した装置と対象の筋肉組織とを接触させることを含む。

20

#### 【0094】

本発明の態様は、対象にワクチン接種を行う方法を提供し、この方法は、有効量で第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の mRNA ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンの 25  $\mu$ g / kg ~ 400  $\mu$ g / kg の単回用量を対象に投与して、対象にワクチン接種を行うことを含む。

#### 【0095】

30

他の態様は、少なくとも 1 つの化学修飾を含むオープンリーディングフレームを有し、当該オープンリーディングフレームは第 1 の抗原性ポリペプチドをコードする、1 つ以上の mRNA ポリヌクレオチドを含む、核酸ワクチンであって、非修飾型 mRNA ワクチンが同等の抗体力価をもたらすのに必要な mRNA ポリヌクレオチドよりも、mRNA ポリヌクレオチドが少なくとも 1 / 10 少ない、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、mRNA ポリヌクレオチドは、25 ~ 100  $\mu$ g の用量で存在する。

#### 【0096】

他の態様は、修飾ヌクレオチドを含まない（非修飾）オープンリーディングフレームを有し、当該オープンリーディングフレームは第 1 の抗原性ポリペプチドをコードする、LNP 製剤化 mRNA ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、LNP で製剤化されていない非修飾型 mRNA ワクチンが同等の抗体力価をもたらすのに必要な mRNA ポリヌクレオチドよりも、mRNA ポリヌクレオチドが少なくとも 1 / 10 少ない、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、mRNA ポリヌクレオチドは、25 ~ 100  $\mu$ g の用量で存在する。

40

#### 【0097】

実施例で示されるデータは、本発明の製剤を使用すると、免疫応答が著しく向上することを示している。化学修飾型 mRNA ワクチン及び非修飾型 mRNA ワクチンのどちらも本発明において有用である。驚くべきことに、ワクチンの製造には化学修飾されていない mRNA を使用して担体中に製剤化することが好ましいという先行技術の方向とは対照的に、化学修飾された mRNA - LNP ワクチンは、必要とされる有効 mRNA 用量が非修飾型

50

mRNAよりもかなり低く、すなわち、LNP以外の担体中に製剤化された非修飾型mRNAよりも1/10少ないことが本明細書に記載される。本発明のRNAワクチンは化学修飾型及び非修飾型のどちらも、異なる脂質担体中に製剤化されたmRNAワクチンよりも良好な免疫応答をもたらす。

【0098】

他の態様において、本発明は、ウイルス抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを有効量で対象に投与して、対象にワクチン接種を行うことを含む、年齢が60歳以上の高齢者対象を治療する方法を包含する。

【0099】

他の態様において、本発明は、ウイルス抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを有効量で対象に投与して、対象にワクチン接種を行うことを含む、年齢が17歳以下の若年者対象を治療する方法を包含する。

【0100】

他の態様において、本発明は、ウイルス抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを有効量で対象に投与して、対象にワクチン接種を行うことを含む、成年対象を治療する方法を包含する。

【0101】

いくつかの態様において、本発明は、抗原をコードする少なくとも2つの核酸配列を含む混合ワクチンを用いて対象にワクチン接種を行う方法であり、ここで、ワクチンの用量は、併用治療用量であり、抗原をコードするそれぞれ個々の核酸の用量は、治療未満用量である。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド25 µgである。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド100 µgである。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド50 µgである。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド75 µgである。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド150 µgである。いくつかの実施形態において、併用用量は、対象に投与される核酸ワクチン中、RNAポリヌクレオチド400 µgである。いくつかの実施形態において、抗原をコードするそれぞれ個々の核酸の治療未満用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20 µgである。他の実施形態において、核酸ワクチンは、化学修飾されており、他の実施形態において、核酸ワクチンは、化学修飾されていない。

【0102】

RNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23、54~64及び90~124のうちの1つであり、少なくとも1つの化学修飾を含む。他の実施形態において、RNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23、54~64及び90~124のうちの1つであり、いかなるヌクレオチド修飾も含まないか、非修飾である。更に他の実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53及び66~67のうちのいずれかの抗原性タンパク質をコードし、少なくとも1つの化学修飾を含む。他の実施形態において、RNAポリヌクレオチドは、配列番号24~53及び66~67のうちのいずれかの抗原性タンパク質をコードし、いかなるヌクレオチド修飾も含まないか、非修飾である。

【0103】

好ましい態様において、本発明のワクチン（例えば、LNP封入化mRNAワクチン）は、ワクチン接種された対象の血中または血清中の抗原特異的抗体の予防上及び/または治療上有効なレベル、濃度及び/または力価をもたらす。本明細書で定義されるように、

10

20

30

40

50

抗体力価という用語は、対象、例えば、ヒト対象において産生される抗原特異的抗体の量を指す。例示的な実施形態において、抗体力価は、陽性結果をなおもたらす最大希釈（連続希釈）の逆数で表される。例示的な実施形態において、抗体力価は、酵素結合免疫吸着法（ELISA）によって決定または測定される。例示的な実施形態において、抗体力価は、中和アッセイ、例えば、マイクロ中和アッセイによって決定または測定される。ある特定の態様において、抗体力価の測定値は、1：40、1：100などの比で表される。

#### 【0104】

本発明の例示的な実施形態において、有効なワクチンは、1：40超、1：100超、1：400超、1：1000超、1：2000超、1：3000超、1：4000超、1：5000超、1：6000超、1：7500超、1：10000超の抗体力価をもたらす。例示的な実施形態において、この抗体力価は、ワクチン接種から10日後、ワクチン接種から20日後、ワクチン接種から30日後、ワクチン接種から40日後、またはワクチン接種から50日後以降までに、もたらされるか、達成される。例示的な実施形態において、力価は、単回用量のワクチンを対象に投与した後にもたらされるか、達成される。他の実施形態において、力価は、複数回投与後、例えば、第1の用量及び第2の用量（例えば、ブースター用量）後にもたらされるか、達成される。

10

#### 【0105】

本発明の例示的な態様において、抗原特異的抗体は、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 単位で測定されるか、 $\text{IU}/\text{L}$ （国際単位/リットル）または $\text{mIU}/\text{ml}$ （ミリ国際単位/ $\text{ml}$ ）単位で測定される。本発明の例示的な実施形態において、有効なワクチンは、 $>0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>0.35\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>1\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $>5\mu\text{g}/\text{ml}$ または $>10\mu\text{g}/\text{ml}$ をもたらす。本発明の例示的な実施形態において、有効なワクチンは、 $>10\text{mIU}/\text{ml}$ 、 $>20\text{mIU}/\text{ml}$ 、 $>50\text{mIU}/\text{ml}$ 、 $>100\text{mIU}/\text{ml}$ 、 $>200\text{mIU}/\text{ml}$ 、 $>500\text{mIU}/\text{ml}$ または $>1000\text{mIU}/\text{ml}$ をもたらす。例示的な実施形態において、この抗体のレベルまたは濃度は、ワクチン接種から10日後、ワクチン接種から20日後、ワクチン接種から30日後、ワクチン接種から40日後、またはワクチン接種から50日後以上までに、もたらされるか、達成される。例示的な実施形態において、レベルまたは濃度は、単回用量のワクチンを対象に投与した後にもたらされるか、達成される。他の実施形態において、レベルまたは濃度は、複数回投与後、例えば、第1の用量及び第2の用量（例えば、ブースター用量）後にもたらされるか、達成される。例示的な実施形態において、抗体のレベルまたは濃度は、酵素結合免疫吸着法（ELISA）によって決定または測定される。例示的な実施形態において、抗体のレベルまたは濃度は、中和アッセイ、例えば、マイクロ中和アッセイによって決定または測定される。

20

30

#### 【0106】

本発明の種々の実施形態の詳細については、以下の発明を実施するための形態に記載される。本発明の他の特徴、目的及び利点は、発明を実施するための形態及び図面ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

#### 【発明を実施するための形態】

40

#### 【0107】

本開示の実施形態は、単純ヘルペスウイルス（HSV）抗原をコードするポリヌクレオチドを含む、RNA（例えば、mRNA）ワクチンを提供する。HSVは、Herpesviridaeの線状二本鎖DNAウイルスである。単純ヘルペスウイルスファミリーのHSV-1及びHSV-2として知られる2つのメンバーは、ヒトに感染する。HSV感染症の症状には、口腔、唇及び/または生殖器の皮膚または粘膜における水疱の形成がある。HSVは、神経浸潤性ウイルスであり、感染個体において、ウイルス再活性化による突発性回帰性エピソードを引き起こし得る。HSVは、ウイルス活性化期間中の皮膚の感染領域と接触することによって伝染する。HSVは、最も一般的には、口腔または生殖器の粘膜を介して感染し、重層扁平上皮で複製された後、重層扁平上皮内の枝状に分かれた

50



無髄知覚神経線維に取り込まれる。次いで、このウイルスは、後根神経節内の神経細胞体に移行し、潜伏細胞感染の状態が存在し続ける (Cunningham A L et al. J Infect Dis. (2006) 194 (Supplement 1): S11-S18)。

#### 【0108】

単純ヘルペスウイルス (HSV - 1 及び HSV - 2) のゲノムは、約 85 個のオープンリーディングフレームを含有し、これにより、HSV は、少なくとも 85 個の独自タンパク質を生成することができる。これらの遺伝子は、4 種の主要なタンパク質のクラス、すなわち (1) HSV の最も外側にある脂質二重層に関連するタンパク質 (エンベロープ)、(2) 内部タンパク質コート (カプシド)、(3) エンベロープとカプシドコートを連結する中間複合体 (テグメント)、ならびに (4) 複製及び感染を担うタンパク質をコードする。

10

#### 【0109】

エンベロープタンパク質の例には、UL1 (gL)、UL10 (gM)、UL20、UL22、UL27 (gB)、UL43、UL44 (gC)、UL45、UL49A、UL53 (gK)、US4 (gG)、US5 (gJ)、US6 (gD)、US7 (gI)、US8 (gE) 及び US10 が挙げられる。カプシドタンパク質の例には、UL6、UL18、UL19、UL35 及び UL38 が挙げられる。テグメントタンパク質には、UL11、UL13、UL21、UL36、UL37、UL41、UL45、UL46、UL47、UL48、UL49、US9 及び US10 が含まれる。他の HSV タンパク質には、UL2、UL3、UL4、UL5、UL7、UL8、UL9、UL12、UL14、UL15、UL16、UL17、UL23、UL24、UL25、UL26、UL26.5、UL28、UL29、UL30、UL31、UL32、UL33、UL34、UL39、UL40、UL42、UL50、UL51、UL52、UL54、UL55、UL56、US1、US2、US3、US81、US11、US12、ICP0 及び ICP4 が含まれる。

20

#### 【0110】

標的細胞に最初に遭遇するのがエンベロープ (HSV 粒子の最も外側の部分) であることから、本開示は、免疫原性物質として、エンベロープに関連する抗原性ポリペプチドを包含する。簡潔に述べれば、表面及び膜タンパク質 (糖タンパク質 D (gD)、糖タンパク質 B (gB)、糖タンパク質 H (gH)、糖タンパク質 L (gL)) を、単一抗原として、またはアジュバントとの組み合わせもしくはアジュバントなしで、HSV ワクチン抗原として使用することができる。

30

#### 【0111】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンは、HSV (HSV - 1 または HSV - 2) 糖タンパク質 D をコードする RNA (例えば、mRNA) を含む。

#### 【0112】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンは、HSV (HSV - 1 または HSV - 2) 糖タンパク質 B をコードする RNA (例えば、mRNA) を含む。

40

#### 【0113】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンは、HSV (HSV - 1 または HSV - 2) 糖タンパク質 D 及び糖タンパク質 C をコードする RNA (例えば、mRNA) を含む。

#### 【0114】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンは、HSV (HSV - 1 または HSV - 2) 糖タンパク質 D 及び糖タンパク質 E (または糖タンパク質 I) をコードする RNA (例えば、mRNA) を含む。

#### 【0115】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンは、HSV (HSV - 1 または HSV - 2) 糖タンパク質 B 及び糖タンパク質 C をコードする RNA (例えば、mRNA) を含む。

50

。

## 【0116】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質B及び糖タンパク質E (または糖タンパク質I) をコードするRNA (例えば、mRNA) を含む。

## 【0117】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質Dと少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するHSV (HSV - 1またはHSV - 2) 抗原性ポリペプチドをコードするRNA (例えば、mRNA) を含み、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質D活性を有する。

10

## 【0118】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質Cと少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するHSV (HSV - 1またはHSV - 2) 抗原性ポリペプチドをコードするRNA (例えば、mRNA) を含み、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質C活性を有する。

## 【0119】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質Bと少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するHSV (HSV - 1またはHSV - 2) 抗原性ポリペプチドをコードするRNA (例えば、mRNA) を含み、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質B活性を有する。

20

## 【0120】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質Eと少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するHSV (HSV - 1またはHSV - 2) 抗原性ポリペプチドをコードするRNA (例えば、mRNA) を含み、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質E活性を有する。

## 【0121】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質Iと少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性を有するHSV (HSV - 1またはHSV - 2) 抗原性ポリペプチドをコードするRNA (例えば、mRNA) を含み、HSV (HSV - 1またはHSV - 2) 糖タンパク質I活性を有する。

30

## 【0122】

本開示の糖タンパク質「活性」について、以下に説明する。

## 【0123】

糖タンパク質C (gC) は、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与する糖タンパク質であり、例えば、HSV - 2ウイルスの宿主付着受容体 (すなわち、細胞表面へパラン硫酸及び/またはコンドロイチン硫酸) への結合を媒介する結合タンパク質として作用する。gCは、宿主補体カスケードの活性化を阻害することによって、宿主免疫の回避 (ウイルス免疫回避として知られる) に関与する。具体的には、gCは、宿主の補体成分C3bに結合し、かつ/またはC3bと相互作用し、次いで、この相互作用により、補体カスケードを調節不能にすることによって宿主免疫応答を阻害する (例えば、宿主補体C3bに結合してウイルスの中和を遮断する)。

40

## 【0124】

糖タンパク質D (gD) は、細胞表面受容体に結合し、かつ/またはポリオウイルス受容体関連タンパク質及び/もしくはヘルペスウイルス侵入メディエーターを介した細胞吸着に関与する、ウイルス侵入を容易にするエンベロープ糖タンパク質である。gDは、潜

50

在的な宿主細胞侵入受容体（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー14（TNFRSF14）／ヘルペスウイルス侵入メディエーター（HVEM）、ポリオウイルス受容体関連タンパク質1（PVR1）及び／またはポリオウイルス受容体関連タンパク質2（PVR2）に結合し、例えば、gB及びgH／gLから構成される融合機構を動員することによって、宿主細胞膜との融合を引き起こすことが提起されている。gDは、宿主細胞受容体TNFRSF14及び／またはPVR1及び／またはPVR2と相互作用し、（1）gBと（プロ融合ドメインを介して）相互作用し（関連するHSV糖タンパク質、例えば、gH及び／またはgLが存在しないときに生じ得る相互作用）、また、（2）gDは、gH／gLヘテロ二量体と（プロ融合ドメインを介して）相互作用する（gBが存在しないときに生じ得る相互作用）。したがって、gDは、gB - gH／gL - gD複合体と関係する。gDはまた、UL11テグメントタンパク質と（C末端を介して）相互作用する。

10

#### 【0125】

糖タンパク質B（gB）は、単純ヘルペスウイルス（HSV）のウイルス細胞活性に関与し、HSVのエンベロープの細胞膜との融合に必要なウイルス糖タンパク質である。gBは、全表面糖タンパク質の中で最も高度に保存されており、融合タンパク質として主に作用して中心的な融合機構を構成する。クラスIIIの膜融合糖タンパク質であるgBは、5つの構造ドメインを有する1型膜貫通タンパク質の三量体である。ドメインIは、2つの内部融合ループを含み、ウイルス-細胞融合中に細胞膜中に入り込むと考えられる。ドメインIIは、融合プロセス中にgH／gLと相互作用するとみられ、ドメインIIIは、長いヘリックスを含有し、ドメインIVは、細胞受容体と相互作用する。

20

#### 【0126】

上皮細胞において、糖タンパク質E／糖タンパク質I（gE／gI）ヘテロ二量体は、新生ビリオンの細胞結合部へのソーティングによるウイルスの細胞間伝播に必要とされる。ウイルスが細胞結合部に到達すると、当該結合部に蓄積する細胞受容体との相互作用を介して、ウイルス粒子が隣接細胞に極めて迅速に伝播され得る。同様に、極性細胞の側底膜側伝播にも関与する。ニューロン細胞において、gE／gIは、宿主神経系全体にわたる感染の順行性伝播に必須である。gE／gIヘテロ二量体は、US9とともに、ウイルス構造構成要素の軸索先端へのソーティング及び輸送に関与する。gE／gIヘテロ二量体は、宿主IgGのFc部分に対する受容体として作用する。gE／gIのIgGからの解離は酸性pHで生じるため、抗HSV抗体のバイポーラ架橋、それに続く細胞内エンドサイトーシス及び分解を伴い得、宿主のIgG媒介性免疫応答を妨げる。gE／gIは、VP22テグメントタンパク質と（C末端を介して）相互作用する。この相互作用は、VP22のゴルジ体への動員及びビリオンへのパッケージングに必要である。

30

#### 【0127】

本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、RNAは、少なくとも1つの修飾、例えば、少なくとも1つの化学修飾を有し得る。

#### 【0128】

本明細書で提供されるHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、DNAワクチン接種に関連するリスクの多くを伴うことなく、細胞性免疫と体液性免疫の両方を含むバランスの取れた免疫応答を誘導するために使用することができる。

40

#### 【0129】

国際出願第PCT／US2015／02740号の内容全体を参照により本明細書に援用する。

#### 【0130】

本明細書に記載されるmRNAワクチンは、現行ワクチンよりもいくつかの点で優れることが見出された。第1に、脂質ナノ粒子（LNP）送達は、文献に記載されているプロタミン系手段を含む他の製剤よりも優れ、追加のアジュバントを必要としない。LNPの使用により、化学修飾型または非修飾型mRNAワクチンの有効的な送達が可能になる。更に、LNP製剤化mRNAワクチンは、修飾型と非修飾型のどちらも、従来型ワクチン

50

よりも著しく優れていることが本明細書で示された。いくつかの実施形態において、本発明のmRNAワクチンは、従来型ワクチンよりも少なくとも10倍、20倍、40倍、50倍、100倍、500倍または1,000倍優れている。

#### 【0131】

mRNAワクチン及び自己複製RNAワクチンを含む機能性RNAワクチンは、その作製が試みられてきたが、これらのRNAワクチンの治療有効性は、まだ完全に確立されていない。実に驚くべきことに、本発明者らは、本発明の態様に従って、抗原生成及び中和能力を有する機能性抗体産生の増大を含む、著しく増強され、また多くの点で相乗的である免疫応答をもたらす、mRNAワクチンのin vivo送達のための製剤クラスを見出した。これらの結果は、他の種類の脂質系製剤で使用されるmRNAの用量と比較して極めて低用量のmRNAが投与された場合でも、達成することができる。本発明の製剤は、機能性mRNAワクチンの予防薬及び治療薬としての有効性を確立するのに十分な予想外に著しいin vivo免疫応答を示した。更に、自己複製RNAワクチンは、免疫原性応答をもたらすのに十分なRNAを細胞に送達するのに、ウイルス複製経路に依存している。本発明の製剤は、強い免疫応答をもたらすのに十分なタンパク質を産生するのにウイルス複製を必要としない。したがって、本発明のmRNAは、自己複製RNAではなく、ウイルス複製に必要な構成要素を含まない。

10

#### 【0132】

本発明は、いくつかの態様において、脂質ナノ粒子(LNP)製剤が、化学修飾型及び非修飾型mRNAワクチンを含むRNAワクチンの有効性を著しく増強するという驚くべき発見に係る。LNP製剤化mRNAワクチンの有効性について、いくつかの異なる抗原を使用してin vivoで試験した。本明細書に示される結果は、他の市販のワクチンよりも予想外に優れたLNP製剤化mRNAワクチンの有効性を示している。

20

#### 【0133】

増強された免疫応答をもたらすことに加えて、本発明の製剤は、試験した他のワクチンよりも少ない用量で、より迅速な免疫応答をもたらす。本発明のmRNA-LNP製剤はまた、異なる担体で製剤化されたワクチンに比べて、定量的及び定性的に良好な免疫応答をもたらす。

#### 【0134】

本明細書に記載される試験で使用したLNPは、siRNAを送達するために種々の動物モデル及びヒトにおいて以前から使用されているものである。LNP製剤のsiRNA送達に関してなされた観察を考慮すると、LNPがワクチンに有用であるという事実は、実に驚くべきことである。LNP製剤化siRNAの治療的送達は、一過性IgM応答に関連する望ましくない炎症応答の原因となり、典型的に、抗原生成の低減及び免疫応答の低下につながるということが観察されている。siRNAについて観察された知見とは対照的に、本発明のLNP-mRNA製剤は、一過性のIgM応答ではなく、予防法及び治療法に十分なIgGレベルの増大をもたらすことが本明細書で示される。

30

#### 【0135】

核酸/ポリヌクレオチド

本明細書で提供されるHSVワクチンは、少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つの(1つ以上の)リボ核酸(RNA)ポリヌクレオチドを含む。「核酸」という用語は、その最も広い意味で、ヌクレオチドの重合体を含む任意の化合物及び/または物質を含む。これらの重合体は、ポリヌクレオチドと呼ばれる。

40

#### 【0136】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23、54~64、または配列番号1~23もしくは54~64のうちのいずれか1つから選択される核酸配列と少なくとも80%の同一性を有するホモログのうちのいずれかから選択される少なくとも1つの核酸配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドは、配列番号1~23、54~64

50

、または配列番号 1 ~ 2 3 もしくは 5 4 ~ 6 4 のうちのいずれか 1 つから選択される核酸配列と少なくとも 9 0 % (例えば、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 8 % または 9 9 . 9 %) の同一性を有するホモログのうちのいずれか 1 つから選択される少なくとも 1 つの核酸配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドは、配列番号 1 ~ 2 3 または 5 4 ~ 6 4 のうちのいずれか 1 つから選択される核酸配列の少なくとも 1 つの断片によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドは、少なくとも 1 つの化学修飾を有する。

【0137】

核酸 (ポリヌクレオチドともいう) は、例えば、リボ核酸 (RNA)、デオキシリボ核酸 (DNA)、トレース核酸 (TNA)、グリコール核酸 (GNA)、ペプチド核酸 (PNA)、ロックド核酸 (LNA、例えば、 $\text{-D-}$  リボ配置を有する LNA、 $\text{-L-}$  リボ配置を有する LNA (LNA のジアステレオマー)、2' - アミノ官能基を有する 2' - アミノ - LNA、及び 2' - アミノ官能基を有する 2' - アミノ -  $\text{-L-}$  LNA を含む)、エチレン核酸 (ENA)、シクロヘキセニル核酸 (CeNA) もしくはこれらのキメラもしくは組み合わせであってよく、またはこれらを含み得る。

【0138】

いくつかの実施形態において、本開示のポリヌクレオチドは、メッセンジャー RNA (mRNA) として機能する。「メッセンジャー RNA」(mRNA) は、(少なくとも 1 つの) ポリペプチド (天然、非天然または修飾されたアミノ酸重合体) をコードする任意のポリヌクレオチドであって、これが翻訳されて、*in vitro*、*in vivo*、*in situ* または *ex vivo* で、コードされているポリペプチドを生成できる任意のポリヌクレオチドを指す。当業者であれば、別途記載される場合を除き、本出願に記載されるポリヌクレオチド配列は、DNA 配列を表す場合には「T」を用い、配列が RNA (例えば、mRNA) を表す場合には、「T」は「U」に置き換えられることを理解するであろう。したがって、特定の配列識別番号によって識別される DNA によってコードされる RNA ポリヌクレオチドはいずれも、DNA によってコードされた対応する RNA (例えば、mRNA) 配列を含み得、当該 RNA 配列は、DNA 配列の各「T」が「U」に置き換えられているものである。

【0139】

mRNA 分子の基本構成要素は、典型的に、少なくとも 1 つのコーディング領域、5' 非翻訳領域 (UTR)、3' UTR、5' キャップ及びポリ A テールを含む。本開示のポリヌクレオチドは、mRNA として機能し得るが、その設計上の機能的及び / または構造的特徴から野生型 mRNA とは区別することができ、この特徴は、核酸治療法を用いた有効的なポリペプチド発現に関する既存の課題を解決するのに役立つ。

【0140】

いくつかの実施形態において、HSV ワクチンの RNA ポリヌクレオチドは、2 ~ 1 0、2 ~ 9、2 ~ 8、2 ~ 7、2 ~ 6、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 1 0、3 ~ 9、3 ~ 8、3 ~ 7、3 ~ 6、3 ~ 5、3 ~ 4、4 ~ 1 0、4 ~ 9、4 ~ 8、4 ~ 7、4 ~ 6、4 ~ 5、5 ~ 1 0、5 ~ 9、5 ~ 8、5 ~ 7、5 ~ 6、6 ~ 1 0、6 ~ 9、6 ~ 8、6 ~ 7、7 ~ 1 0、7 ~ 9、7 ~ 8、8 ~ 1 0、8 ~ 9 または 9 ~ 1 0 個の抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、HSV ワクチンの RNA ポリヌクレオチドは、少なくとも 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0 または 1 0 0 個の抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、HSV ワクチンの RNA ポリヌクレオチドは、少なくとも 1 0 0 個または少なくとも 2 0 0 個の抗原性ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態において、HSV ワクチンの RNA ポリヌクレオチドは、1 ~ 1 0、5 ~ 1 5、1 0 ~ 2 0、1 5 ~ 2 5、2 0 ~ 3 0、2 5 ~ 3 5、3 0 ~ 4 0、3 5 ~ 4 5、4 0 ~ 5 0、1 ~ 5 0、1 ~ 1 0 0、2 ~ 5 0 または 2 ~ 1 0 0 個の抗原性ポリペプチドをコードする。

【0141】

本開示のポリヌクレオチドは、いくつかの実施形態において、コドン最適化される。コドン最適化法は、当該技術分野において知られており、本明細書に記載のとおりに行うことができる。コドン最適化を用いると、いくつかの実施形態において、標的生物及び宿主生物におけるコドン頻度を一致させて適切な折り畳みを確保すること、GC含量に偏りをもたせてmRNAの安定性を向上させ、もしくは二次構造を低減させること、遺伝子構築物もしくは発現を損なう可能性のあるタンデム反復コドンもしくは塩基ラン（base run）を最小にすること、転写及び翻訳制御領域をカスタマイズすること、タンパク質輸送配列を挿入もしくは除去すること、コードタンパク質に翻訳後修飾部位（例えば、グリコシル化部位）を除去／付加すること、タンパク質ドメインを付加、除去もしくはシャッフルすること、制限部位を挿入もしくは欠失すること、リボソーム結合部位及びmRNA分解部位を改変すること、翻訳率を調整してタンパク質の様々なドメインの適切な折り畳みを可能にすること、またはポリヌクレオチド内の問題のある二次構造を低減もしくは排除することができる。コドン最適化のツール、アルゴリズム及びサービスは、当該技術分野において知られており、非限定的な例には、GeneArt（Life Technologies）、DNA2.0（Menlo Park CA）によるサービス及び／または独自の方法が挙げられる。いくつかの実施形態において、最適化アルゴリズムを使用してオープンリーディングフレーム（ORF）配列が最適化される。

10

#### 【0142】

いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して95%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して90%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して85%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して80%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して75%未満の配列同一性を共有する。

20

30

#### 【0143】

いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して65%～85%（例えば、約67%～約85%または約67%～約80%）の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態において、コドン最適化配列は、天然または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）をコードする天然または野生型mRNA配列）に対して65%～75%または約80%の配列同一性を共有する。

40

#### 【0144】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、少なくとも1つの修飾を有する少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム、少なくとも1つの5'末端キャップを有する少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドを含み、かつ脂質ナノ粒子内に製剤化される。ポリヌクレオチドの5'キャッピングは、以下の化学的RNAキャップアナログを製造元のプロトコルに従って使用して5'-グアノシンキャップ構造を生じさせることで、in vitro転写反応中に同時に達成するこ

50

とができる：3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G[ARCAキャップ]、G(5')ppp(5')A、G(5')ppp(5')G、m7G(5')ppp(5')A、m7G(5')ppp(5')G(New England BioLabs(Ipswich, MA))。修飾RNAの5'キャッピングは、ワクシニアウイルスキャッピング酵素を使用して「キャップ0」構造：m7G(5')ppp(5')G(New England BioLabs(Ipswich, MA))を生じさせることによって転写後に達成され得る。キャップ1構造は、ワクシニアウイルスキャッピング酵素と2'-Oメチルトランスフェラーゼの両方を使用してm7G(5')ppp(5')G-2'-O-メチルを生じさせることで生成することができる。キャップ2構造は、キャップ1構造から、2'-Oメチルトランスフェラーゼを使用して3番目の5'-ヌクレオチドを2'-O-メチル化することによって生成することができる。キャップ3構造は、キャップ2構造から、2'-Oメチルトランスフェラーゼを使用して4番目の5'-ヌクレオチドを2'-O-メチル化することによって生成することができる。酵素は、好ましくは、組み換え供給源に由来する。

10

#### 【0145】

修飾mRNAは、哺乳動物細胞にトランスフェクトされた場合、12～18時間または18時間超、例えば、24、36、48、60、72もしくは72時間超の安定性を有する。

#### 【0146】

いくつかの実施形態において、コドン最適化RNAは、例えば、G/Cレベルを増加させたものであり得る。核酸分子のG/C含量は、RNAの安定性に影響し得る。グアニン(G)及び/またはシトシン(C)の残基量を増加させたRNAは、アデニン(A)及びチミン(T)またはウラシル(U)のヌクレオチドを多量に含有する核酸よりも機能的に安定であり得る。WO02/098443は、翻訳領域における配列改変によって安定化されたmRNAを含有する医薬組成物を開示している。遺伝コードの縮重により、この改変は、既存のコドンを、結果として得られるアミノ酸を変更することなく、より大きなRNA安定性を助長するコドンに置き換えることによってなされる。このアプローチは、RNAのコーディング領域に限定される。

20

#### 【0147】

抗原/抗原性ポリペプチド

30

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2糖タンパク質Bまたは免疫応答を誘導することができる免疫原性断片(例えば、配列番号1、6、12、18、66または71)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドを含む。

#### 【0148】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2糖タンパク質Cまたは免疫応答を誘導することができる免疫原性断片(例えば、配列番号2、7、13、19、67または72)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドを含む。

40

#### 【0149】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2糖タンパク質Dまたは免疫応答を誘導することができる免疫原性断片(例えば、配列番号3、11、14、20、68または75)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドを含む。

#### 【0150】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2糖タンパク質Eまたは免疫応答を誘導することができる免疫原性断片(例えば、配列番号4、8、15、21、69または73)をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドを含む。

50

#### 【0151】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2糖タンパク質Iまたは免疫応答を誘導することができる免疫原性断片（例えば、配列番号5、10、13、16、22、70または74）をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含む。

【0152】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2 ICP4タンパク質または免疫応答を誘導することができる免疫原性断片（例えば、配列番号9、23または77）をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含む。

【0153】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、HSV-2 ICP0タンパク質または免疫応答を誘導することができる免疫原性断片（例えば、配列番号17または76）をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含む。

【0154】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、配列番号1～23または54～64（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つから選択される核酸によってコードされた少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、配列番号90～124（例えば、表1または3）のうちのいずれか1つから選択される核酸を含む少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含む。

【0155】

いくつかの実施形態において、HSVワクチンは、少なくとも1つの化学修飾を含む、少なくとも1つの修飾を有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）を含む。

【0156】

いくつかの実施形態において、HSV抗原性ポリペプチドは、25アミノ酸よりも長く、50アミノ酸よりも短い。したがって、ポリペプチドには、遺伝子産物、天然ポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片ならびに前述の他の等価物、バリエーション及びアナログが含まれる。ポリペプチドは、単一分子であってもよいし、二量体、三量体または四量体などの多分子複合体であってもよい。ポリペプチドはまた、単鎖ポリペプチドまたは抗体もしくはインスリンなどの多鎖ポリペプチドを含み得、会合または連結され得る。多鎖ポリペプチドには、最も一般的に、ジスルフィド結合が認められる。ポリペプチドという用語はまた、少なくとも1つのアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の人工的化学的アナログになっているアミノ酸高分子に対しても適用され得る。

【0157】

「ポリペプチドバリエーション」という用語は、そのアミノ酸配列が天然配列または参照配列とは異なる分子を指す。アミノ酸配列バリエーションは、天然配列または参照配列と比較して、アミノ酸配列内の特定の位置に置換、欠失及び/または挿入を有し得る。通常、バリエーションは、天然配列または参照配列に対して少なくとも50%の同一性を有する。いくつかの実施形態において、バリエーションは、天然配列または参照配列と少なくとも80%または少なくとも90%の同一性を共有する。

【0158】

いくつかの実施形態において、「バリエーション模倣体」が提供される。本明細書で使用时、この「バリエーション模倣体」という用語は、活性化配列を模倣し得る少なくとも1つのアミノ酸を含有するものである。例えば、グルタミン酸は、リン酸化スレオニン及び/またはリン酸化セリンの模倣体として作用し得る。あるいは、バリエーション模倣体は、失活化をもたらすか、模倣体を含有する不活性化産物をもたらすことができ、例えば、フェニルアラニン、チロシンの不活性化置換として作用し、アラニンは、セリンの不活性化置換として作用することができる。

10

20

30

40

50



## 【0159】

「オルソログ」は、種分化によって共通の祖先遺伝子から進化した異なる種の遺伝子を指す。通常、オルソログは、進化の過程で同じ機能を保持する。オルソログの特定は、新たに配列決定されるゲノムの遺伝子機能の信頼性の高い予測に重要である。

## 【0160】

「アナログ」は、1つ以上のアミノ酸の変更、例えば、アミノ酸残基の置換、付加または欠失による違いはあるが、親ポリペプチドまたは出発ポリペプチドの特性のうちの1つ以上を引き続き保持している、ポリペプチドバリエーションを含むことを意味する。

## 【0161】

「パラログ」は、ゲノム内の重複によって関連する遺伝子（またはタンパク質）である。オルソログは、進化の過程で同じ機能を保持しているが、パラログは、元の機能に関連しているとしても、新しい機能を進化させている。

## 【0162】

本開示は、バリエーション及び誘導体を含む、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドをベースにしたいくつかの種類の組成物を提供する。これらには、例えば、置換、挿入欠失及び共有結合によるバリエーション及び誘導体が含まれる。「誘導体」という用語は、「バリエーション」という用語と同義的に使用されるが、一般的に、参照分子または出発分子と比較して、任意の方法で修飾及び/または変更されている分子を指す。

## 【0163】

したがって、参照配列、特に本明細書で開示されるポリペプチド配列に対して置換、挿入及び/または付加、欠失ならびに共有結合による修飾を含有するペプチドまたはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、本開示の範囲内に含まれる。例えば、配列タグまたは1つ以上のリジンなどのアミノ酸をペプチド配列に（例えば、N末端またはC末端に）付加することができる。配列タグは、ペプチドの検出、精製または位置決定のために使用することができる。リジンは、ペプチドの溶解性を増大させ、またはビオチニル化を可能にするために使用することができる。あるいは、ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシ末端領域及びアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基を任意選択的に欠失させて、切断型配列を提供してもよい。あるいは、その配列の用途、例えば、可溶性であり、または固体支持体に連結されたより大きな配列の一部として配列を発現させるなどに応じて、特定のアミノ酸（例えば、C末端残基またはN末端残基）を欠失させてもよい。代替的な実施形態において、シグナル配列、終結配列、膜貫通ドメイン、リンカー、多量体形成ドメイン（例えば、foldon領域など）及び同等物のための配列（またはこれらをコードする配列）を、同一または類似の機能を達成する代替配列と置換してもよい。そのような配列は、当業者には容易に特定可能である。本明細書で提供される配列のいくつかは、例えば、RNA（例えば、mRNA）ワクチンの調製直前に削除され得る配列タグまたは末端ペプチド配列を（例えば、N末端またはC末端に）含有することも理解されたい。

## 【0164】

ポリペプチドに関する「置換バリエーション」は、天然配列または出発配列中の少なくとも1つのアミノ酸残基が削除され、その代わりに同じ位置に別のアミノ酸が挿入されたものである。置換は、分子中のアミノ酸が1つのみ置換された単一の置換であってもよいし、同一分子中の2つ以上のアミノ酸が置換された複数の置換であってもよい。

## 【0165】

本明細書で使用されるとき、「保存的アミノ酸置換」という用語は、配列中に通常存在するアミノ酸を、同様の大きさ、電荷または極性を有する別のアミノ酸で置き換える置換を指す。保存的置換の例には、イソロイシン、バリン及びロイシンなどの非極性（疎水性）残基を別の非極性残基にする置換が挙げられる。同様に、保存的置換の例には、ある極性（親水性）残基を別の極性残基にする置換、例えば、アルギニンとリジンの間、グルタミンとアスパラギンの間、及びグリシンとセリンの間の置換が挙げられる。加えて、リジン、アルギニンまたはヒスチジンなどの塩基性残基を別の塩基性残基にする置換、または

アスパラギン酸またはグルタミン酸などのある酸性残基を別の酸性残基にする置換も保存的置換の更なる例である。非保存的置換の例には、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニンもしくはメチオニンなどの非極性（疎水性）アミノ酸残基をシステイン、グルタミン、グルタミン酸もしくはリジンなどの極性（親水性）残基にする置換、及び／または極性残基を非極性残基にする置換が挙げられる。

【0166】

ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに関する「特徴」は、分子のうち、明確に異なる、アミノ酸配列ベースの構成要素またはヌクレオチドベースの構成要素としてそれぞれ定義される。ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドの特徴には、表面発現、局所的高次構造形状、折り畳み、ループ、半ループ、ドメイン、半ドメイン、部位、末端またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。

10

【0167】

ポリペプチドに関して本明細書で使用されるとき、「ドメイン」という用語は、1つ以上の特定可能な構造的または機能的特徴または特性（例えば、結合能力、タンパク質-タンパク質相互作用の部位としての機能）を有するポリペプチドモチーフを指す。

【0168】

ポリペプチドに関して本明細書で使用されるとき、「部位」という用語は、それがアミノ酸に基づく実施形態に関する場合、「アミノ酸残基」及び「アミノ酸側鎖」と同義的に使用される。ポリペプチドに関して本明細書で使用されるとき、「部位」という用語は、それがヌクレオチドに基づく実施形態に関する場合、「ヌクレオチド」と同義的に使用される。部位は、ポリペプチドベースの分子またはポリヌクレオチドベースの分子内のうちで修飾、操作、改変、誘導体化または変更され得るペプチドまたはポリペプチドまたはポリヌクレオチド内の位置を表す。

20

【0169】

ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに関して本明細書で使用されるとき、「末端」という用語は、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの端部をそれぞれ指す。かかる端部は、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの最初の部位または最後の部位のみに限定されるものではなく、末端領域に付加されたアミノ酸またはヌクレオチドを含み得る。ポリペプチドベースの分子は、N末端（遊離アミノ基（ $\text{NH}_2$ ）を有するアミノ酸で終わる）と、C末端（遊離カルボキシル基（ $\text{COOH}$ ）を有するアミノ酸で終わる）の両方を有することを特徴とし得る。タンパク質は、場合によって、ジスルフィド結合または非共有結合性の力によって一緒になった複数のポリペプチド鎖から構成される（多量体、オリゴマー）。これらのタンパク質は、複数のN末端及びC末端を有する。あるいは、ポリペプチドの末端は、状況に応じて、有機コンジュゲートなどの非ポリペプチドベースの部分で開始または終結するように修飾されてもよい。

30

【0170】

当業者によって認識されるように、タンパク質断片、機能性タンパク質ドメイン及び相同タンパク質もまた、目的のポリペプチドの範囲内であるとみなされる。例えば、参照タンパク質の10、20、30、40、50、60、70、80、90、100または100超のアミノ酸長の任意のタンパク質断片（すなわち、参照ポリペプチド配列よりも少なくとも1アミノ酸残基分短いそれ以外では同一であるポリペプチド配列）が本明細書で提供される。別の例において、本明細書に記載される配列のうちのいずれかに対して、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%同一である20、30、40、50または100アミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質を本開示に従って利用することができる。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、本明細書に記載または参照される配列のうちのいずれも、示されるように、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上の変異を含む。

40

【0171】

本開示のポリペプチド分子またはポリヌクレオチド分子は、参照分子（例えば、参照ポリペプチドまたは参照ポリヌクレオチド）、例えば、当該技術分野に記載の分子（例えば

50

、操作または設計された分子または野生型分子)とある程度の配列類似性または配列同一性を共有し得る。「同一性」という用語は、当該技術分野において知られているように、配列を比較することによって決定される2つ以上のポリペプチドまたはポリヌクレオチドの配列間の関係性を指す。当該技術分野において、同一性はまた、2つ以上のアミノ酸残基または核酸残基のストリング間のマッチ数によって決定される配列間の配列関係性の度合いを意味する。同一性は、特定の数学的モデルまたはコンピュータプログラム(例えば、「アルゴリズム」)によって処理されたギャップアライメント(存在する場合)を有する2つ以上の配列のうちより小さい配列間での同一マッチ率を評価する。関連するペプチドの同一性は、既知の方法によって容易に算出することができる。ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に適用される「同一性パーセント」は、配列をアライメントし、必要に応じて、最大同一性パーセントを達成するためにギャップを導入した後に、第2の配列のアミノ酸配列または核酸配列中の残基と同一であるアミノ酸または核酸の候補配列中の残基(アミノ酸残基または核酸残基)のパーセンテージとして定義される。アライメントのための方法及びコンピュータプログラムは、当該技術分野においてよく知られている。同一性は、同一性パーセントの算出に依存するが、算出に導入されるギャップ及びペナルティーによって値が異なり得ることは理解される。一般に、特定のポリヌクレオチドまたはポリペプチドのバリエーションは、本明細書に記載され、当業者に知られている配列アライメントプログラム及びパラメータによって決定したとき、特定の参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの配列に対して、少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%であるが、100%未満の配列の同一性を有する。そのようなアライメントツールには、BLASTスイートのものが含まれる(Stephen F. Altschul, et al., (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402)。別の多く用いられるローカルアライメント手法は、Smith-Watermanアルゴリズムに基づくものである(Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981) "Identification of common molecular subsequences." *J. Mol. Biol.* 147:195-197)。動的計画法に基づいた一般的なグローバルアライメント手法は、Needleman-Wunschアルゴリズムである(Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." *J. Mol. Biol.* 48:443-453)。より最近では、Needleman-Wunschアルゴリズムを含む他の最適グローバルアライメント法よりも高速にヌクレオチド及びタンパク質配列のグローバルアライメントを生成するといわれるFast Optimal Global Sequence Alignment Algorithm (FOGSA)が開発されている。他のツールについては、本明細書において、具体的には、以下の「同一性」の定義において記載される。

#### 【0172】

本明細書で使用されるとき、「相同性」という用語は、高分子、例えば、核酸分子(例えば、DNA分子及び/またはRNA分子)間及び/またはポリペプチド分子間の全体的な関係性を指す。マッチする残基のアライメントによって決定された類似性または同一性の閾値レベルを共有する高分子(例えば、核酸分子(例えば、DNA分子及び/またはRNA分子)及び/またはポリペプチド分子)は、相同と呼ばれる。相同性は、分子間の関係を記述する定性的用語であり、定量的な類似性または同一性に基づき得る。類似性または同一性は、2つの比較配列間の配列マッチの程度を定義する定量的用語である。いくつかの実施形態において、高分子は、その配列が少なくとも25%、30%、35%、40

10

20

30

40

50

%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%同一または類似であれば、互いに「相同」であるとみなされる。「相同」という用語は、必然的に、少なくとも2つの配列（ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列）間の比較を指す。2つのポリヌクレオチド配列は、当該配列がコードするポリペプチドが、少なくとも20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチについて、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%または更には99%であれば、相同であるとみなされる。いくつかの実施形態において、相同なポリヌクレオチド配列は、一意に指定された少なくとも4～5アミノ酸のストレッチをコードする能力を特徴とする。60ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列の場合、相同性は、一意に指定された少なくとも4～5アミノ酸のストレッチをコードする能力によって決定される。2つのタンパク質配列は、当該タンパク質が、少なくとも20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチについて、少なくとも50%、60%、70%、80%または90%同一であれば、相同であるとみなされる。

10

20

30

40

50

#### 【0173】

相同性は、比較される配列が進化上共通の起源から分化したことを示唆する。「ホモログ」という用語は、共通の祖先配列に由来することにより第2のアミノ酸配列または核酸配列に関連する第1のアミノ酸配列または核酸配列（例えば、遺伝子（DNAまたはRNA）またはタンパク質配列）を指す。「ホモログ」という用語は、種分化の事象によって分離した遺伝子間及び／もしくはタンパク質間の関係、または遺伝子重複の事象によって分離した遺伝子間及び／もしくはタンパク質間の関係に適用され得る。

#### 【0174】

##### 多タンパク質及び多成分ワクチン

本開示は、単一の抗原性ポリペプチドをそれぞれコードする複数のRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含むHSVワクチン、及び1つを超える抗原性ポリペプチドを（例えば、融合ポリペプチドとして）コードする単一のRNAポリヌクレオチドを含むHSVワクチンを包含する。したがって、第1のHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有するRNAポリヌクレオチドと、第2のHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有するRNAポリヌクレオチドとを含むワクチン組成物は、（a）第1のHSV抗原性ポリペプチドをコードする第1のRNAポリヌクレオチドと、第2のHSV抗原性ポリペプチドをコードする第2のRNAポリヌクレオチドとを含むワクチン、ならびに（b）第1及び第2のHSV抗原性ポリペプチドを（例えば、融合ポリペプチドとして）コードする単一のRNAポリヌクレオチドを含むワクチンを包含することを理解されたい。本開示のHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、いくつかの実施形態において、それぞれが異なるHSV抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する2～10個（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9または10個）またはそれ以上のRNAポリヌクレオチド（または2～10個もしくはそれ以上の異なるHSV抗原性ポリペプチドをコードする単一のRNAポリヌクレオチド）を含む。

#### 【0175】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドは、シグナルペプチド（例えば、配列番号281または配列番号282）に融合されたHSV抗原性ポリペプチドをコードする。したがって、HSV抗原性ペプチドに連結されたシグナルペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸（RNA）ポリヌクレオチドを含むHSVワクチンが提供される。

#### 【0176】

更に、シグナルペプチドに融合された本明細書に開示される任意のHSV抗原性ポリペプチドを含むHSVワクチンが本明細書で提供される。シグナルペプチドは、HSV抗原性ポリペプチドのN末端またはC末端に融合され得る。

#### 【0177】

##### シグナルペプチド

いくつかの実施形態において、HSVポリヌクレオチドによってコードされる抗原性ポリペプチドは、シグナルペプチドを含む。シグナルペプチドは、N末端の15～60アミノ酸タンパク質を含み、典型的に、分泌経路において膜を通過する移行に必要であり、したがって、真核生物及び原核生物の両生物において、大部分のタンパク質が分泌経路へ入ることを普遍的に制御している。シグナルペプチドは、一般に、長さの異なるN末端領域（通常、正に荷電したアミノ酸を含む）と、疎水性領域と、短いカルボキシ末端ペプチド領域の3つの領域からなる。真核生物において、新生前駆タンパク質（プレタンパク質）のシグナルペプチドは、リボソームを粗面小胞体（ER）膜に向かわせ、膜を通過して伸長するペプチド鎖の輸送を開始する。しかしながら、シグナルペプチドは、成熟タンパク質の最終目的地に関与しない。配列中に更なるアドレスタグを欠いている分泌タンパク質は、普通は外部環境に分泌される。シグナルペプチドは、小胞体（ER）に存在するシグナルペプチダーゼによって前駆タンパク質から切断されるか、切断されないまま膜アンカーとして機能する。近年、シグナルペプチドのより進んだ見解が導き出されており、ある特定のシグナルペプチドの機能及び免疫優性は、これまで予想されていたよりも極めて多岐にわたることが示されている。

10

20

30

40

50

#### 【0178】

シグナルペプチドは、典型的に、プロセシングのために、新規合成タンパク質の小胞体（ER）への標的化を促進するように機能する。ERプロセシングにより成熟エンベロップタンパク質が生成され、そこでシグナルペプチドは、典型的に、宿主細胞のシグナルペプチダーゼによって切断される。シグナルペプチドはまた、タンパク質の細胞膜への標的化を促進し得る。本開示のHSVワクチンは、例えば、人工シグナルペプチドをコードするRNAポリヌクレオチドを含み得、シグナルペプチドをコードする配列は、HSV抗原性ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結され、当該配列とインフレームである。したがって、本開示のHSVワクチンは、いくつかの実施形態において、シグナルペプチドに融合されたHSV抗原性ポリペプチドを含む抗原性ポリペプチドを生成する。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、HSV抗原性ポリペプチドのN末端に融合される。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、HSV抗原性ポリペプチドのC末端に融合される。

#### 【0179】

いくつかの実施形態において、HSV抗原性ポリペプチドに融合されるシグナルペプチドは、人工シグナルペプチドである。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンによってコードされるHSV抗原性ポリペプチドに融合される人工シグナルペプチドは、免疫グロブリンタンパク質、例えば、IgEシグナルペプチドまたはIgGシグナルペプチドから得られる。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンによってコードされるHSV抗原性ポリペプチドに融合されるシグナルペプチドは、MDWTWILFLVAAATRVHS（配列番号79）の配列を有するIg重鎖-1シグナルペプチド（IgE HC SP）である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンによってコードされるHSV抗原性ポリペプチドに融合されるシグナルペプチドは、METPAQLFLFLLLWLPD TTG（配列番号78）の配列を有するIgG鎖V-I II領域のHAHシグナルペプチド（IgG k SP）である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンによってコードされるHSV抗原性ポリペプチドは、配列番号78～82のシグナルペプチドに融合された配列番号24～53または66～77のうちの1つに記載されるアミノ酸配列を有する。本明細書で開示される例は、限定を意図するものではなく、プロセシングのためのタンパク質のERへの標的化及び/またはタンパク質の細胞膜への標的化を促進することが当該技術分野において知られているあらゆるシグナルペプチドを本開示に従って使用することができる。

#### 【0180】

シグナルペプチドは、15～60アミノ酸長を有し得る。例えば、シグナルペプチドは、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、

28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59または60アミノ酸長を有し得る。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、20～60、25～60、30～60、35～60、40～60、45～60、50～60、55～60、15～55、20～55、25～55、30～55、35～55、40～55、45～55、50～55、15～50、20～50、25～50、30～50、35～50、40～50、45～50、15～45、20～45、25～45、30～45、35～45、40～45、15～40、20～40、25～40、30～40、35～40、15～35、20～35、25～35、30～35、15～30、20～30、25～30、15～25、20～25または15～20アミノ酸長を有し得る。

10

#### 【0181】

シグナルペプチドは、典型的に、ERプロセッシング中に切断部位で新生ポリペプチドから切断される。本開示のHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンによって産生される成熟HSV抗原性ポリペプチドは、典型的に、シグナルペプチドを含まない。

#### 【0182】

##### 化学修飾

本開示のRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、いくつかの実施形態において、少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス（HSV）抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸（RNA）ポリヌクレオチドを含み、当該RNAは、少なくとも1つの化学修飾を含む。

20

#### 【0183】

「化学修飾」及び「化学修飾された（化学修飾型）」という用語は、アデノシン（A）、グアノシン（G）、ウリジン（U）、チミジン（T）またはシチジン（C）のリボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドに対する、その位置、パターン、パーセントまたは集団のうちの少なくとも1つにおける修飾を指す。一般に、これらの用語は、天然に存在する5'末端のmRNAキャップ部分におけるリボヌクレオチド修飾を指すものではない。

#### 【0184】

ポリヌクレオチドの修飾には、限定するものではないが、本明細書に記載されるものが含まれ、化学修飾を含む修飾が含まれるが、これらに明示的に限定されるものではない。ポリヌクレオチド（例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド）は、天然、非天然である修飾を含み得、またはポリヌクレオチドは、天然及び非天然修飾の組み合わせを含み得る。ポリヌクレオチドは、任意の有用な修飾を含み得、例えば、糖、核酸塩基またはヌクレオシド間結合（例えば、リン酸、ホスホジエステル連結またはホスホジエステル主鎖への結合）の修飾を含み得る。

30

#### 【0185】

ポリペプチドに関して、「修飾」という用語は、標準形の20アミノ酸セットに対する修飾を指す。本明細書で提供されるポリペプチドは、アミノ酸の置換、挿入または置換と挿入の組み合わせを含有する場合も、「修飾された」とみなされる。

40

#### 【0186】

ポリヌクレオチド（例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド）は、いくつかの実施形態において、種々の（1つを超える）異なる修飾を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドの特定領域は、1つ、2つまたはそれ以上の（任意選択により異なる）ヌクレオシド修飾またはヌクレオチド修飾を含有する。いくつかの実施形態において、修飾型RNAポリヌクレオチド（例えば、修飾型mRNAポリヌクレオチド）は、細胞または生物に導入されると、非修飾型ポリヌクレオチドと比べて、細胞または生物のそれぞれにおいて低減された分解を示す。いくつかの実施形態において、修飾型RNAポリヌクレオチド（例えば、修飾型mRNAポリヌクレオチド）は、細胞または生物に導入されると、細胞または生物のそれぞれにおいて低減された免疫原性（例え

50

ば、低減された先天性応答)を示し得る。

【0187】

ポリヌクレオチド(例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド)は、いくつかの実施形態において、所望の機能または特性を達成するために、ポリヌクレオチドの合成中または合成後に導入される非天然修飾型ヌクレオチドを含む。修飾は、ヌクレオチド間結合、プリン塩基もしくはピリミジン塩基、または糖に存在してもよい。修飾は、化学合成またはポリメラーゼ酵素を用いて、鎖の末端または鎖の他の場所に導入することができる。ポリヌクレオチドのいずれの領域も化学修飾され得る。

【0188】

本開示は、ポリヌクレオチド(例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド)の修飾されたヌクレオチド及びヌクレオチドを提供する。「ヌクレオチド」は、糖分子(例えば、ペントースまたはリボース)またはその誘導体を、有機塩基(例えば、プリンまたはピリミジン)またはその誘導体(本明細書において「核酸塩基」ともいう)との組み合わせで含有する化合物を指す。「ヌクレオチド」は、リン酸基を含むヌクレオチドを指す。修飾されたヌクレオチドは、任意の有用な方法によって、例えば、化学的、酵素的または組み換え的に、1つ以上の修飾されたヌクレオチドまたは非天然ヌクレオチドを含むように合成することができる。ポリヌクレオチドは、連結されたヌクレオチドの1つまたは複数の領域を含み得る。そのような領域は、様々な主鎖結合を有し得る。結合は、標準的なホスホジエステル結合であってよく、この場合、ポリヌクレオチドは、ヌクレオチドの領域を含むことになる。

【0189】

修飾されたヌクレオチドの塩基対合は、標準的なアデノシン-チミン、アデノシン-ウラシルまたはグアノシン-シトシンの塩基対だけでなく、ヌクレオチド及び/または非標準的塩基もしくは修飾された塩基を含む修飾ヌクレオチドの間で形成される塩基対も包含され、ここで、水素結合ドナーと水素結合アクセプターの配置は、非標準的塩基と標準的塩基との間、または2つの相補的な非標準的塩基構造(例えば、少なくとも1つの化学修飾を有するポリヌクレオチドにおけるものなど)との間の水素結合を可能にするものである。そのような非標準的塩基対合の一例は、修飾されたヌクレオチドのイノシンとアデニン、シトシンまたはウラシルとの間の塩基対合である。塩基/糖またはリンカーの任意の組み合わせを本開示のポリヌクレオチドに組み込むことができる。

【0190】

化学修飾を含むがこれらに限定されない、本開示の組成物、ワクチン、方法及び合成手順に有用なポリヌクレオチド(例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド)の修飾は、限定するものではないが、次のものが含まれる: 2-メチルチオ-N6-(シス-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、2-メチルチオ-N6-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン、N6-グリシニルカルバモイルアデノシン、N6-イソペンテニルアデノシン、N6-メチルアデノシン、N6-スレオニルカルバモイルアデノシン、1,2'-O-ジメチルアデノシン、1-メチルアデノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-リボシルアデノシン(リン酸)、2-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6イソペンテニルアデノシン、2-メチルチオ-N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-リボシルアデノシン(リン酸)、イソペンテニルアデノシン、N6-(シス-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、N6,2'-O-ジメチルアデノシン、N6,2'-O-ジメチルアデノシン、N6,N6,2'-O-トリメチルアデノシン、N6,N6-ジメチルアデノシン、N6-アセチルアデノシン、N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、N6-メチル-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン、2-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン、7-デアザ-アデノシン、N1-メチル-アデノシン、N6,N6(ジメチル)アデニン、N6-シス-ヒドロキシ-イソペンテニル-アデノシン、-チオ-アデノシン、2(アミノ)アデニン、2(アミノプロピル)アデニン、2(メチルチオ)N6(イソペンテニル

) アデニン、2 - (アルキル) アデニン、2 - (アミノアルキル) アデニン、2 - (アミノプロピル) アデニン、2 - (ハロ) アデニン、2 - (ハロ) アデニン、2 - (プロピル) アデニン、2' - アミノ - 2' - デオキシ - ATP、2' - アジド - 2' - デオキシ - ATP、2' - デオキシ - 2' - a - アミノアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - a - アジドアデノシンTP、6 (アルキル) アデニン、6 (メチル) アデニン、6 - (アルキル) アデニン、6 - (メチル) アデニン、7 (デアザ) アデニン、8 (アルケニル) アデニン、8 (アルキニル) アデニン、8 (アミノ) アデニン、8 (チオアルキル) アデニン、8 - (アルケニル) アデニン、8 - (アルキル) アデニン、8 - (アルキニル) アデニン、8 - (アミノ) アデニン、8 - (ハロ) アデニン、8 - (ヒドロキシル) アデニン、8 - (チオアルキル) アデニン、8 - (チオール) アデニン、8 - アジド - アデノシン、アザアデニン、デアザアデニン、N6 (メチル) アデニン、N6 - (イソペンチル) アデニン、7 - デアザ - 8 - アザ - アデノシン、7 - メチルアデニン、1 - デアザアデノシンTP、2' フルオロ - N6 - Bz - デオキシアデノシンTP、2' - OMe - 2 - アミノ - ATP、2' O - メチル - N6 - Bz - デオキシアデノシンTP、2' - a - エチニルアデノシンTP、2 - アミノアデニン、2 - アミノアデノシンTP、2 - アミノ - ATP、2' - a - トリフルオロメチルアデノシンTP、2 - アジドアデノシンTP、2' - b - エチニルアデノシンTP、2 - プロモアデノシンTP、2' - b - トリフルオロメチルアデノシンTP、2 - クロロアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' , 2' - ジフルオロアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - a - メルカプトアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - a - チオメトキシアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アミノアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アジドアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - プロモアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - クロロアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - フルオロアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - ヨードアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - メルカプトアデノシンTP、2' - デオキシ - 2' - b - チオメトキシアデノシンTP、2 - フルオロアデノシンTP、2 - ヨードアデノシンTP、2 - メルカプトアデノシンTP、2 - メトキシ - アデニン、2 - メチルチオ - アデニン、2 - トリフルオロメチルアデノシンTP、3 - デアザ - 3 - プロモアデノシンTP、3 - デアザ - 3 - クロロアデノシンTP、3 - デアザ - 3 - フルオロアデノシンTP、3 - デアザ - 3 - ヨードアデノシンTP、3 - デアザアデノシンTP、4' - アジドアデノシンTP、4' - 炭素環式アデノシンTP、4' - エチニルアデノシンTP、5' - ホモ - アデノシンTP、8 - アザ - ATP、8 - プロモ - アデノシンTP、8 - トリフルオロメチルアデノシンTP、9 - デアザアデノシンTP、2 - アミノプリン、7 - デアザ - 2 , 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2 , 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2 - アミノプリン、2 , 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - アデニン、7 - デアザ - 2 - アミノプリン、2 - チオシチジン、3 - メチルシチジン、5 - ホルミルシチジン、5 - ヒドロキシメチルシチジン、5 - メチルシチジン、N4 - アセチルシチジン、2' - O - メチルシチジン、2' - O - メチルシチジン、5 , 2' - O - ジメチルシチジン、5 - ホルミル - 2' - O - メチルシチジン、リシジン、N4 , 2' - O - ジメチルシチジン、N4 - アセチル - 2' - O - メチルシチジン、N4 - メチルシチジン、N4 , N4 - ジメチル - 2' - OMe - シチジンTP、4 - メチルシチジン、5 - アザ - シチジン、プソイド - イソ - シチジン、ピロロ - シチジン、 - チオ - シチジン、2 - (チオ) シトシン、2' - アミノ - 2' - デオキシ - CTP、2' - アジド - 2' - デオキシ - CTP、2' - デオキシ - 2' - a - アミノシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - a - アジドシチジンTP、3 (デアザ) 5 (アザ) シトシン、3 (メチル) シトシン、3 - (アルキル) シトシン、3 - (デアザ) 5 (アザ) シトシン、3 - (メチル) シチジン、4 , 2' - O - ジメチルシチジン、5 (ハロ) シトシン、5 (メチル) シトシン、5 (プロピニル) シトシン、5 (トリフルオロメチル) シトシン、5 - (アルキル) シトシン、5 - (アルキニル) シトシン、5 - (ハロ) シトシン、5 - (プロピニル) シトシン、5 - (トリフルオロメチル) シトシン、5 - プロモ - シチジン、5 - ヨード - シチジン、5 - プロピニルシトシン、6 - (アゾ) シトシン、6 - アザ - シチジン、アザ



シトシン、デアザシトシン、N 4 (アセチル)シトシン、1 - メチル - 1 - デアザ - プソ  
 イドイソシチジン、1 - メチル - プソイドイソシチジン、2 - メトキシ - 5 - メチル - シ  
 チジン、2 - メトキシ - シチジン、2 - チオ - 5 - メチル - シチジン、4 - メトキシ - 1  
 - メチル - プソイドイソシチジン、4 - メトキシ - プソイドイソシチジン、4 - チオ - 1  
 - メチル - 1 - デアザ - プソイドイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドイソシ  
 チジン、4 - チオ - プソイドイソシチジン、5 - アザ - ゼブラリン、5 - メチル - ゼブラ  
 リン、ピロロ - プソイドイソシチジン、ゼブラリン、(E) - 5 - (2 - プロモ - ビニル)  
 )シチジンTP、2, 2' - 無水 - シチジンTP塩酸塩、2'フルオロ - N 4 - Bz - シ  
 チジンTP、2'フルオロ - N 4 - アセチル - シチジンTP、2' - O - メチル - N 4 -  
 アセチル - シチジンTP、2' O - メチル - N 4 - Bz - シチジンTP、2' - a - エチ  
 ニルシチジンTP、2' - a - トリフルオロメチルシチジンTP、2' - b - エチニルシ  
 チジンTP、2' - b - トリフルオロメチルシチジンTP、2' - デオキシ - 2', 2'  
 - ジフルオロシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - a - メルカプトシチジンTP、2'  
 - デオキシ - 2' - a - チオメトキシシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アミノ  
 シチジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アジドシチジンTP、2' - デオキシ - 2'  
 - b - プロモシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - クロロシチジンTP、2' - デ  
 オキシ - 2' - b - フルオロシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - ヨードシチジン  
 TP、2' - デオキシ - 2' - b - メルカプトシチジンTP、2' - デオキシ - 2' - b  
 - チオメトキシシチジンTP、2' - O - メチル - 5 - (1 - プロピニル)シチジンTP  
 、3' - エチニルシチジンTP、4' - アジドシチジンTP、4' - 炭素環式シチジンTP  
 P、4' - エチニルシチジンTP、5 - (1 - プロピニル)アラ - シチジンTP、5 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - チオシチジンTP、5 - (4 - アミノ - フェニル) - 2 -  
 チオシチジンTP、5 - アミノアリル - CTP、5 - シアノシチジンTP、5 - エチニル  
 アラ - シチジンTP、5 - エチニルシチジンTP、5' - ホモ - シチジンTP、5 - メト  
 キシシチジンTP、5 - トリフルオロメチル - シチジンTP、N 4 - アミノ - シチジンT  
 P、N 4 - ベンゾイル - シチジンTP、プソイドイソシチジン、7 - メチルグアノシン、  
 N 2, 2' - O - ジメチルグアノシン、N 2 - メチルグアノシン、ワイオシン、1, 2'  
 - O - ジメチルグアノシン、1 - メチルグアノシン、2' - O - メチルグアノシン、2'  
 - O - リボシルグアノシン(リン酸)、2' - O - メチルグアノシン、2' - O - リボシ  
 ルグアノシン(リン酸)、7 - アミノメチル - 7 - デアザグアノシン、7 - シアノ - 7 -  
 デアザグアノシン、アルカエオシン、メチルワイオシン、N 2, 7 - ジメチルグアノシン  
 、N 2, N 2, 2' - O - トリメチルグアノシン、N 2, N 2, 7 - トリメチルグアノシ  
 ン、N 2, N 2 - ジメチルグアノシン、N 2, 7, 2' - O - トリメチルグアノシン、6  
 - チオ - グアノシン、7 - デアザ - グアノシン、8 - オキソ - グアノシン、N 1 - メチル  
 - グアノシン、 - チオ - グアノシン、2 (プロピル)グアニン、2 - (アルキル)グア  
 ニン、2' - アミノ - 2' - デオキシ - GTP、2' - アジド - 2' - デオキシ - GTP  
 、2' - デオキシ - 2' - a - アミノグアノシンTP、2' - デオキシ - 2' - a - アジ  
 ドグアノシンTP、6 (メチル)グアニン、6 - (アルキル)グアニン、6 - (メチル)  
 グアニン、6 - メチル - グアノシン、7 (アルキル)グアニン、7 (デアザ)グアニン、  
 7 (メチル)グアニン、7 - (アルキル)グアニン、7 - (デアザ)グアニン、7 - (メ  
 チル)グアニン、8 (アルキル)グアニン、8 (アルキニル)グアニン、8 (ハロ)グア  
 ニン、8 (チオアルキル)グアニン、8 - (アルケニル)グアニン、8 - (アルキル)グ  
 アニン、8 - (アルキニル)グアニン、8 - (アミノ)グアニン、8 - (ハロ)グアニン  
 、8 - (ヒドロキシル)グアニン、8 - (チオアルキル)グアニン、8 - (チオール)グ  
 アニン、アザグアニン、デアザグアニン、N (メチル)グアニン、N - (メチル)グアニ  
 ン、1 - メチル - 6 - チオ - グアノシン、6 - メトキシ - グアノシン、6 - チオ - 7 - デ  
 アザ - 8 - アザ - グアノシン、6 - チオ - 7 - デアザ - グアノシン、6 - チオ - 7 - メチ  
 ル - グアノシン、7 - デアザ - 8 - アザ - グアノシン、7 - メチル - 8 - オキソ - グアノ  
 シン、N 2, N 2 - ジメチル - 6 - チオ - グアノシン、N 2 - メチル - 6 - チオ - グアノ  
 シン、1 - Me - GTP、2'フルオロ - N 2 - イソブチル - グアノシンTP、2' O -

10

20

30

40

50

メチル - N 2 - イソブチル - グアノシン T P、2' - a - エチニルグアノシン T P、2' - a - トリフルオロメチルグアノシン T P、2' - b - エチニルグアノシン T P、2' - b - トリフルオロメチルグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' , 2' - ジフルオログアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - a - メルカプトグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - a - チオメトキシグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - アミノグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - アジドグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - ブロモグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - クロログアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - フルオログアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - ヨードグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' - b - メルカプトグアノシン T P、2' - デオキシ - 2' -

10

b - チオメトキシグアノシン T P、4' - アジドグアノシン T P、4' - 炭素環式グアノシン T P、4' - エチニルグアノシン T P、5' - ホモ - グアノシン T P、8 - ブロモ - グアノシン T P、9 - デアザグアノシン T P、N 2 - イソブチル - グアノシン T P、1 - メチルイノシン、イノシン、1 , 2' - O - ジメチルイノシン、2' - O - メチルイノシン、7 - メチルイノシン、2' - O - メチルイノシン、エボキシクエオシン、ガラクトシル - クエオシン、マンノシルクエオシン、クエオシン、アリルアミノ - チミジン、アザチミジン、デアザチミジン、デオキシ - チミジン、2' - O - メチルウリジン、2 - チオウリジン、3 - メチルウリジン、5 - カルボキシメチルウリジン、5 - ヒドロキシウリジン、5 - メチルウリジン、5 - タウリノメチル - 2 - チオウリジン、5 - タウリノメチルウリジン、ジヒドロウリジン、プソイドウリジン、( 3 - ( 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル ) ウリジン、1 - メチル - 3 - ( 3 - アミノ - 5 - カルボキシプロピル ) プソイドウリジン、1 - メチルプソイドウリジン、1 - エチル - プソイドウリジン、2' - O - メチルウリジン、2' - O - メチルプソイドウリジン、2' - O - メチルウリジン、2 - チオ - 2' - O - メチルウリジン、3 - ( 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル ) ウリジン、3 , 2' - O - ジメチルウリジン、3 - メチル - プソイド - ウリジン T P、4 - チオウリジン、5 - ( カルボキシヒドロキシメチル ) ウリジン、5 - ( カルボキシヒドロキシメチル ) ウリジンメチルエステル、5 , 2' - O - ジメチルウリジン、5 , 6 - ジヒドロ - ウリジン、5 - アミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルバモイルメチル - 2' - O - メチルウリジン、5 - カルバモイルメチルウリジン、5 - カルボキシヒドロキシメチルウリジン、5 - カルボキシヒドロキシメチルウリジンメチルエステル、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2' - O - メチルウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウリジン、5 - カルバモイルメチルウリジン T P、5 - メトキシカルボニルメチル - 2' - O - メチルウリジン、5 - メトキシカルボニルメチル - 2 - チオウリジン、5 - メトキシカルボニルメチルウリジン、5 - メチルウリジン、) 、5 - メトキシウリジン、5 - メチル - 2 - チオウリジン、5 - メチルアミノメチル - 2 - セレノウリジン、5 - メチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - メチルアミノメチルウリジン、5 - メチルジヒドロウリジン、5 - オキシ酢酸 - ウリジン T P、5 - オキシ酢酸 - メチルエステル - ウリジン T P、N 1 - メチル - プソイド - ウラシル、N 1 - エチル - プソイド - ウラシル、ウリジン 5 - オキシ酢酸、ウリジン 5 - オキシ酢酸メチルエステル、3 - ( 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル ) - ウリジン T P、5 - ( イソ - ペンテニルアミノメチル ) - 2 - チオウリジン T P、5 - ( イソ - ペンテニルアミノメチル ) - 2' - O - メチルウリジン T P、5 - ( イソ - ペンテニルアミノメチル ) ウリジン T P、5 - プロピニルウラシル、 - チオ - ウリジン、1 ( アミノアルキルアミノ - カルボニルエチルエニル ) - 2 ( チオ ) - プソイドウラシル、1 ( アミノアルキルアミノカルボニルエチルエニル ) - 2 , 4 - ( ジチオ ) プソイドウラシル、1 ( アミノアルキルアミノカルボニルエチルエニル ) - 4 ( チオ ) プソイドウラシル、1 ( アミノカルボニルエチルエニル ) - 2 ( チオ ) - プソイドウラシル、1 ( アミノカルボニルエチルエニル ) - 2 , 4 - ( ジチオ ) プソイドウラシル、1 ( アミノカルボニルエチルエニル

20

30

40

50

) - 4 (チオ) プソイドウラシル、1 (アミノカルボニルエチルエニル) - プソイドウラシル、1 置換 2 (チオ) - プソイドウラシル、1 置換 2, 4 - (ジチオ) プソイドウラシル、1 置換 4 (チオ) プソイドウラシル、1 置換 プソイドウラシル、1 - (アミノアルキルアミノ - カルボニルエチルエニル) - 2 - (チオ) - プソイドウラシル、1 - メチル - 3 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) プソイドウリジン T P、1 - メチル - 3 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) プソイド - U T P、1 - メチル - プソイド - U T P、1 - エチル - プソイド - U T P、2 (チオ) プソイドウラシル、2' デオキシウリジン、2' フルオロウリジン、2 - (チオ) ウラシル、2, 4 - (ジチオ) プソイドウラシル、2' メチル、2' アミノ、2' アジド、2' フルロ - グアノシン、2' - アミノ - 2' - デオキシ - U T P、2' - アジド - 2' - デオキシ - U T P、2' - アジド - デオキシウリジン T P、2' - O - メチル プソイドウリジン、2' デオキシウリジン、2' フルオロウリジン、2' - デオキシ - 2' - a - アミノウリジン T P、2' - デオキシ - 2' - a - アジドウリジン T P、2 - メチル プソイドウリジン、3 (3 アミノ - 3 カルボキシプロピル) ウラシル、4 (チオ) プソイドウラシル、4 - (チオ) プソイドウラシル、4 - (チオ) ウラシル、4 - チオウラシル、5 (1, 3 - ジアゾール - 1 - アルキル) ウラシル、5 (2 - アミノプロピル) ウラシル、5 (アミノアルキル) ウラシル、5 (ジメチルアミノアルキル) ウラシル、5 (グアニジニウムアルキル) ウラシル、5 (メトキシカルボニルメチル) - 2 - (チオ) ウラシル、5 (メトキシカルボニル - メチル) ウラシル、5 (メチル) 2 (チオ) ウラシル、5 (メチル) 2, 4 (ジチオ) ウラシル、5 (メチル) 4 (チオ) ウラシル、5 (メチルアミノメチル) - 2 (チオ) ウラシル、5 (メチルアミノメチル) - 2, 4 (ジチオ) ウラシル、5 (メチルアミノメチル) - 4 (チオ) ウラシル、5 (プロピニル) ウラシル、5 (トリフルオロメチル) ウラシル、5 - (2 - アミノプロピル) ウラシル、5 - (アルキル) - 2 - (チオ) プソイドウラシル、5 - (アルキル) - 2, 4 (ジチオ) プソイドウラシル、5 - (アルキル) - 4 (チオ) プソイドウラシル、5 - (アルキル) プソイドウラシル、5 - (アルキル) ウラシル、5 - (アルキニル) ウラシル、5 - (アリルアミノ) ウラシル、5 - (シアノアルキル) ウラシル、5 - (ジアルキルアミノアルキル) ウラシル、5 - (ジメチルアミノアルキル) ウラシル、5 - (グアニジニウムアルキル) ウラシル、5 - (ハロ) ウラシル、5 - (1, 3 - ジアゾール - 1 - アルキル) ウラシル、5 - (メトキシ) ウラシル、5 - (メトキシカルボニルメチル) - 2 - (チオ) ウラシル、5 - (メトキシカルボニル - メチル) ウラシル、5 - (メチル) 2 (チオ) ウラシル、5 - (メチル) 2, 4 (ジチオ) ウラシル、5 - (メチル) 4 (チオ) ウラシル、5 - (メチル) - 2 - (チオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) - 2, 4 (ジチオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) - 4 (チオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) プソイドウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 2 (チオ) ウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 2, 4 (ジチオ) ウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 4 - (チオ) ウラシル、5 - (プロピニル) ウラシル、5 - (トリフルオロメチル) ウラシル、5 - アミノアリル - ウリジン、5 - プロモ - ウリジン、5 - ヨード - ウリジン、5 - ウラシル、6 (アゾ) ウラシル、6 - (アゾ) ウラシル、6 - アザ - ウリジン、アリルアミノ - ウラシル、アザウラシル、デアザウラシル、N 3 (メチル) ウラシル、プソイド - U T P - 1 - 2 - エタン酸、プソイドウラシル、4 - チオ - プソイド - U T P、1 - カルボキシメチル - プソイドウリジン、1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、1 - プロピニル - ウリジン、1 - タウリノメチル - 1 - メチル - ウリジン、1 - タウリノメチル - 4 - チオ - ウリジン、1 - タウリノメチル - プソイドウリジン、2 - メトキシ - 4 - チオ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロプソイドウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - プソイドウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、4 - チオ - プソイドウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、(±) 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) プソイドウリジン T P、(2 R) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) プソイドウリジン T P、(

2 S) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) ブソイドウリジン T P、(E) - 5 - (2 - プロモ - ビニル) アラ - ウリジン T P、(E) - 5 - (2 - プロモ - ビニル) ウリジン T P、(Z) - 5 - (2 - プロモ - ビニル) アラ - ウリジン T P、(Z) - 5 - (2 - プロモ - ビニル) ウリジン T P、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ブソイド - U T P、1 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル) ブソイドウリジン T P、1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) ブソイドウリジン T P、1 - (2, 4, 6 - トリメチルベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンジル) ブソイド - U T P、1 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) ブソイド - U T P、1 - (2 - アミノ - 2 - カルボキシエチル) ブソイド - U T P、1 - (2 - アミノ - エチル) ブソイド - U T P、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ブソイドウリジン T P、1 - (2 - M エトキシエチル) ブソイドウリジン T P、1 - (3, 4 - ビス - トリフルオロメトキシベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) ブソイド - U T P、1 - (3 - アミノ - プロピル) ブソイド - U T P、1 - (3 - シクロプロピル - プロパ - 2 - イニル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - アミノ - 4 - カルボキシブチル) ブソイド - U T P、1 - (4 - アミノ - ベンジル) ブソイド - U T P、1 - (4 - アミノ - ブチル) ブソイド - U T P、1 - (4 - アミノ - フェニル) ブソイド - U T P、1 - (4 - アジドベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - プロモベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - クロロベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - フルオロベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - ヨードベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - メタンスルホニルベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - メトキシベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - メトキシ - ベンジル) ブソイド - U T P、1 - (4 - メトキシ - フェニル) ブソイド - U T P、1 - (4 - メチルベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - メチル - ベンジル) ブソイド - U T P、1 - (4 - ニトロベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - ニトロ - ベンジル) ブソイド - U T P、1 - (4 - ニトロ - フェニル) ブソイド - U T P、1 - (4 - チオメトキシベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ブソイドウリジン T P、1 - (5 - アミノ - ペンチル) ブソイド - U T P、1 - (6 - アミノ - ヘキシル) ブソイド - U T P、1 - 6 - ジメチル - ブソイド - U T P、1 - [3 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - プロピオニル] ブソイドウリジン T P、1 - {3 - [2 - (2 - アミノエトキシ) - エトキシ] - プロピオニル} ブソイドウリジン T P、1 - アセチルブソイドウリジン T P、1 - アルキル - 6 - (1 - プロピニル) - ブソイド - U T P、1 - アルキル - 6 - (2 - プロピニル) - ブソイド - U T P、1 - アルキル - 6 - アリル - ブソイド - U T P、1 - アルキル - 6 - エチニル - ブソイド - U T P、1 - アルキル - 6 - ホモアリル - ブソイド - U T P、1 - アルキル - 6 - ビニル - ブソイド - U T P、1 - アリルブソイドウリジン T P、1 - アミノメチル - ブソイド - U T P、1 - ベンゾイルブソイドウリジン T P、1 - ベンジルオキシメチルブソイドウリジン T P、1 - ベンジル - ブソイド - U T P、1 - ピオチニル -

P E G 2 - ブソイドウリジン T P、1 - ピオチニルブソイドウリジン T P、1 - ブチル - ブソイド - U T P、1 - シアノメチルブソイドウリジン T P、1 - シクロブチルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロブチル - ブソイド - U T P、1 - シクロヘブチルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロヘブチル - ブソイド - U T P、1 - シクロヘキシルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロヘキシル - ブソイド - U T P、1 - シクロオクチルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロオクチル - ブソイド - U T P、1 - シクロペンチルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロペンチル - ブソイド - U T P、1 - シクロプロピルメチル - ブソイド - U T P、1 - シクロプロピル - ブソイド - U T P、1 - エチル - ブソイド - U T P、1 - ヘキシル - ブソイド - U T P、1 - ホモアリルブソイドウリジン T P、1 - ヒドロキシメチルブソイドウリジン T P、1 - イソ - プロピル - ブソイド - U T P、1 - M e - 2 - チオ - ブソイド - U T P、1 - M e - 4 - チオ - ブソイド - U T P、1

- Me - アルファ - チオ - ブソイド - UTP、1 - メタンスルホニルメチルブソイドウリジンTP、1 - メトキシメチルブソイドウリジンTP、1 - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - (4 - モルホリノ) - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - (4 - チオモルホリノ) - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - (置換フェニル) ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - アミノ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - アジド - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - プロモ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ブチル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - クロロ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - シアノ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ジメチルアミノ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - エトキシ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - エチルカルボキシレート - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - エチル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - フルオロ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ホルミル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ヒドロキシアミノ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ヒドロキシ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - ヨード - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - イソ - プロピル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - メトキシ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - メチルアミノ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - フェニル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - プロピル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - tert - ブチル - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - ブソイド - UTP、1 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - ブソイド - UTP、1 - モルホリノメチルブソイドウリジンTP、1 - ベンチル - ブソイド - UTP、1 - フェニル - ブソイド - UTP、1 - ピバロイルブソイドウリジンTP、1 - プロパルギルブソイドウリジンTP、1 - プロピル - ブソイド - UTP、1 - プロピニル - ブソイドウリジン、1 - p - トリル - ブソイド - UTP、1 - tert - ブチル - ブソイド - UTP、1 - チオメトキシメチルブソイドウリジンTP、1 - チオモルホリノメチルブソイドウリジンTP、1 - トリフルオロアセチルブソイドウリジンTP、1 - トリフルオロメチル - ブソイド - UTP、1 - ビニルブソイドウリジンTP、2, 2' - 無水 - ウリジンTP、2' - プロモ - デオキシウリジンTP、2' - F - 5 - メチル - 2' - デオキシ - UTP、2' - OMe - 5 - Me - UTP、2' - OMe - ブソイド - UTP、2' - a - エチニルウリジンTP、2' - a - トリフルオロメチルウリジンTP、2' - b - エチニルウリジンTP、2' - b - トリフルオロメチルウリジンTP、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - a - メルカプトウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - a - チオメトキシウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アミノウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - アジドウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - プロモウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - クロロウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - フルオロウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - ヨードウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - メルカプトウリジンTP、2' - デオキシ - 2' - b - チオメトキシウリジンTP、2 - メトキシ - 4 - チオ - ウリジン、2 - メトキシウリジン、2' - O - メチル - 5 - (1 - プロピニル) ウリジンTP、3 - アルキル - ブソイド - UTP、4' - アジドウリジンTP、4' - 炭素環式ウリジンTP、4' - エチニルウリジンTP、5 - (1 - プロピニル) アラ - ウリジンTP、5 - (2 - フラニル) ウリジンTP、5 - シアノウリジンTP、5 - ジメチルアミノウリジンTP、5' - ホモ - ウリジンTP、5 - ヨード - 2' - フルオロ - デオキシウリジンTP、5 - フェニルエチニルウリジンTP、5 - トリ重水素メチル - 6 - 重水素ウリジンTP、5 - トリフルオロメチル - ウリジンTP、5 - ビニルアラウリジンTP、6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ブソイド - UTP、6 - (4 - モルホリノ) - ブソイド - UTP、6 - (4 - チオモルホリノ) - ブソイド - UTP、6 - (置換フェニル) - ブソイド - UTP、6 - アミノ - ブソイド - UTP、6 - アジド - ブソイド - UTP、6 - プロモ - ブソイド - UTP、6 - ブチル - ブソイド - UTP、6 - クロロ - ブソイド - UTP、6 - シアノ - ブソイド - UTP、6 - ジメチルアミノ - ブソイド - UTP、6 - エトキシ - ブソイド - UTP、6 - エチルカルボキシレート - ブソイド - UTP、6 - エチル - ブソイド - UTP、6 - フルオロ - ブソイド - UTP、6 - ホルミル - ブソイド - UTP、6 - ヒドロキシアミノ - ブソイド -

10

20

30

40

50

UTP、6-ヒドロキシ-ブソイド-UTP、6-ヨード-ブソイド-UTP、6-イソ  
 -プロピル-ブソイド-UTP、6-メトキシ-ブソイド-UTP、6-メチルアミノ-  
 ブソイド-UTP、6-メチル-ブソイド-UTP、6-フェニル-ブソイド-UTP、  
 6-フェニル-ブソイド-UTP、6-プロピル-ブソイド-UTP、6-tert-ブ  
 チル-ブソイド-UTP、6-トリフルオロメトキシ-ブソイド-UTP、6-トリフル  
 オロメチル-ブソイド-UTP、アルファ-チオ-ブソイド-UTP、ブソイドウリジン  
 1-(4-メチルベンゼンスルホン酸)TP、ブソイドウリジン1-(4-メチル安息香  
 酸)TP、ブソイドウリジンTP1-[3-(2-エトキシ)]プロピオン酸、ブソイド  
 ウリジンTP1-[3-{2-(2-[2-(2-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ)-  
 エトキシ}]プロピオン酸、ブソイドウリジンTP1-[3-{2-(2-[2-{2  
 (2-エトキシ)-エトキシ}-エトキシ)-エトキシ}-エトキシ}]プロピオン酸、  
 ブソイドウリジンTP1-[3-{2-(2-[2-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ  
 }]プロピオン酸、ブソイドウリジンTP1-[3-{2-(2-エトキシ)-エトキシ  
 }]プロピオン酸、ブソイドウリジンTP1-メチルホスホン酸、ブソイドウリジンTP  
 1-メチルホスホン酸ジエチルエステル、ブソイド-UTP-N1-3-プロピオン酸、  
 ブソイド-UTP-N1-4-ブタン酸、ブソイド-UTP-N1-5-ペンタン酸、ブ  
 ソイド-UTP-N1-6-ヘキサン酸、ブソイド-UTP-N1-7-ヘプタン酸、ブ  
 ソイド-UTP-N1-メチル-p-安息香酸、ブソイド-UTP-N1-p-安息香酸  
 、ワイプトシン、ヒドロキシワイプトシン、イソワイオシン、ペルオキシワイプトシン、  
 低修飾ヒドロキシワイプトシン、4-デメチルワイオシン、2,6-(ジアミノ)プリン  
 、1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル:1,3-(  
 ジアザ)-2-(オキソ)-フェノチアジン-1-イル、1,3-(ジアザ)-2-(オ  
 キソ)-フェノキサジン-1-イル、1,3,5-(トリアザ)-2,6-(ジオキサ)  
 -ナフタレン、2(アミノ)プリン、2,4,5-(トリメチル)フェニル、2'メチル  
 、2'アミノ、2'アジド、2'フルロ-シチジン、2'メチル、2'アミノ、2'アジ  
 ド、2'フルロ-アデニン、2'メチル、2'アミノ、2'アジド、2'フルロ-ウリジ  
 ン、2'-アミノ-2'-デオキシリボース、2-アミノ-6-クロロ-プリン、2-ア  
 ザ-イノシニル、2'-アジド-2'-デオキシリボース、2'フルオロ-2'-デオキ  
 シリボース、2'-フルオロ-修飾塩基、2'-O-メチル-リボース、2-オキソ-7  
 -アミノピリドピリミジン-3-イル、2-オキソ-ピリドピリミジン-3-イル、2-  
 ピリジノン、3ニトロピロール、3-(メチル)-7-(プロピニル)イソカルボスチリ  
 リル、3-(メチル)イソカルボスチリル、4-(フルオロ)-6-(メチル)ベンゾ  
 イミダゾール、4-(メチル)ベンゾイミダゾール、4-(メチル)インドリル、4,6  
 -(ジメチル)インドリル、5ニトロインドール、5置換ピリミジン、5-(メチル)イ  
 ソカルボスチリル、5-ニトロインドール、6-(アザ)ピリミジン、6-(アゾ)チ  
 ミン、6-(メチル)-7-(アザ)インドリル、6-クロロ-プリン、6-フェニル-  
 ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(  
 アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノチアジン-1-イル、7-(アミノアルキ  
 ルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、  
 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノ  
 キサジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(  
 オキソ)-フェノチアジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(  
 ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(アザ)インドリル、7-  
 (グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-  
 フェノキサジン1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-  
 2-(チオ)-3-(アザ)-フェノチアジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキ  
 ルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、  
 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)  
 -フェノキサジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキル-ヒドロキシ)-1,3-  
 (ジアザ)-2-(オキソ)-フェノチアジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキ

10

20

30

40

50

ルヒドロキシ) - 1, 3 - (ジアザ) - 2 - (オキソ) - フェノキサジン - 1 - イル、7 - (プロピニル) イソカルボスチリル、7 - (プロピニル) イソカルボスチリル、プロピニル - 7 - (アザ) インドリル、7 - デアザ - イノシニル、7 - 置換1 - (アザ) - 2 - (チオ) - 3 - (アザ) - フェノキサジン - 1 - イル、7 - 置換1, 3 - (ジアザ) - 2 - (オキソ) - フェノキサジン - 1 - イル、9 - (メチル) - イミジゾピリジニル、アミノインドリル、アントラセニル、ビス - オルト - (アミノアルキルヒドロキシ) - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、ビス - オルト - 置換 - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、ジフルオロトリル、ヒポキサンチン、イミジゾピリジニル、イノシニル、イソカルボスチリル、イソグアニシン、N2 - 置換プリン、N6 - メチル - 2 - アミノ - プリン、N6 - 置換プリン、N - アルキル化誘導体、ナフタレニル、ニトロベンゾイミダゾリル、ニトロイミダゾリル、ニトロインダゾリル、ニトロピラゾリル、ヌブラリン、O6 - 置換プリン、O - アルキル化誘導体、オルト - (アミノアルキルヒドロキシ) - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、オルト - 置換 - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、オキソホルミシンTP、パラ - (アミノアルキルヒドロキシ) - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、パラ - 置換 - 6 - フェニル - ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、ペンタセニル、フェナントラセニル、フェニル、プロピニル - 7 - (アザ) イン

10

ドリル、ピレニル、ピリドピリミジン - 3 - イル、ピリドピリミジン - 3 - イル、2 - オキソ - 7 - アミノ - ピリドピリミジン - 3 - イル、ピロロ - ピリミジン - 2 - オン - 3 - イル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、スチルベンジル、置換1, 2, 4 - トリアゾール、テトラセニル、ツベルシジン、キサンチン、キサントシン - 5' - TP、2 - チオ - ゼブラリン、5 - アザ - 2 - チオ - ゼブラリン、7 - デアザ - 2 - アミノ - プリン、ピリジン - 4 - オンリボヌクレオシド、2 - アミノ - リボシド - TP、ホルマイシンATP、ホルマイシンBTP、ピロロシンTP、2' - OH - アラ - アデノシンTP、2' - OH - アラ - シチジンTP、2' - OH - アラ - ウリジンTP、2' - OH - アラ - グアノシンTP、5 - (2 - カルボメトキシビニル) ウリジンTP、及びN6 - (19 - アミノ - ペンタオキサノンアデシル) アデノシンTP。

20

#### 【0191】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド（例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド）は、前述の修飾核酸塩基の少なくとも2つ（例えば、2、3、4つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。

30

#### 【0192】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド（例えば、mRNAポリヌクレオチドなどのRNAポリヌクレオチド）中の修飾核酸塩基は、プソイドウリジン（ $\psi$ ）、2 - チオウリジン（ $s2U$ ）、4' - チオウリジン、5 - メチルシトシン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロプソイドウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - プソイドウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、4 - チオ - プソイドウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、5 - メチルウリジン、5 - メトキシウリジン、2' - O - メチルウリジン、1 - メチル - プソイドウリジン（ $m1$ ）、1 - エチル - プソイドウリジン（ $e1$ ）、5 - メトキシ - ウリジン（ $m5U$ ）、5 - メチル - シチジン（ $m5C$ ）、 $\psi$  - チオ - グアノシン、 $\psi$  - チオ - アデノシン、5 - シアノウリジン、4' - チオウリジン7 - デアザ - アデニン、1 - メチル - アデノシン（ $m1A$ ）、2 - メチル - アデニン（ $m2A$ ）、N6 - メチル - アデノシン（ $m6A$ ）及び2, 6 - ジアミノプリン、（I）、1 - メチル - イノシン（ $m1I$ ）、ワイオシン（ $imG$ ）、メチルワイオシン（ $mimG$ ）、7 - デアザ - グアノシン、7 - シアノ - 7 - デアザ - グアノシン（ $preQ0$ ）、7 - アミノメチル - 7 - デアザ - グアノシン（ $preQ1$ ）、7 - メチル - グアノシン（ $m7G$ ）、1 - メチル - グアノシン（ $m1G$ ）

40

50

、 8 - オキソ - グアノシン、 7 - メチル - 8 - オキソ - グアノシン、 2 , 8 - ジメチルアデノシン、 2 - ゲラニルチオウリジン、 2 - リシジン、 2 - セレノウリジン、 3 - ( 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル ) - 5 , 6 - ジヒドロウリジン、 3 - ( 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル ) プソイドウリジン、 3 - メチルプソイドウリジン、 5 - ( カルボキシヒドロキシメチル ) - 2 ' - O - メチルウリジンメチルエステル、 5 - アミノメチル - 2 - ゲラニルチオウリジン、 5 - アミノメチル - 2 - セレノウリジン、 5 - アミノメチルウリジン、 5 - カルバモイルヒドロキシメチルウリジン、 5 - カルバモイルメチル - 2 - チオウリジン、 5 - カルボキシメチル - 2 - チオウリジン、 5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - ゲラニルチオウリジン、 5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - セレノウリジン、 5 - シアノメチルウリジン、 5 - ヒドロキシシチジン、 5 - メチルアミノメチル - 2 - ゲラニルチオウリジン、 7 - アミノカルボキシプロピル - デメチルワイオシン、 7 - アミノカルボキシプロピルワイオシン、 7 - アミノカルボキシプロピルワイオシンメチルエステル、 8 - メチルアデノシン、 N 4 , N 4 - ジメチルシチジン、 N 6 - ホルミルアデノシン、 N 6 - ヒドロキシメチルアデノシン、 アグマチジン、 環式 N 6 - スレオニルカルバモイルアデノシン、 グルタミル - クエオシン、 メチル化低修飾ヒドロキシワイプトシン、 N 4 , N 4 , 2 ' - O - トリメチルシチジン、 ゲラニル化 5 - メチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、 ゲラニル化 5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、 Q 塩基、 p r e Q 0 塩基、 p r e Q 1 塩基、 ならびにこれらの 2 つ以上の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの化学修飾ヌクレオチドは、プソイドウリジン、 1 - メチル - プソイドウリジン、 1 - エチル - プソイドウリジン、 5 - メチルシトシン、 5 - メトキシウリジン及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A ポリリボヌクレオチドなどの R N A ポリリボヌクレオチド ) は、前述の修飾核酸塩基の少なくとも 2 つ ( 例えば、 2、 3、 4 つまたはそれ以上 ) の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド ( 例えば、 m R N A ポリヌクレオチドなどの R N A ポリヌクレオチド ) は、前述の修飾核酸塩基の少なくとも 2 つ ( 例えば、 2、 3、 4 つまたはそれ以上 ) の組み合わせを含む。

#### 【 0 1 9 3 】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド ( 例えば、 m R N A ポリヌクレオチドなどの R N A ポリヌクレオチド ) 中の修飾核酸塩基は、 1 - メチル - プソイドウリジン ( m 1 )、 1 - エチル - プソイドウリジン ( e 1 )、 5 - メトキシ - ウリジン ( m o 5 U )、 5 - メチル - シチジン ( m 5 C )、 プソイドウリジン ( )、 - チオ - グアノシン及び - チオ - アデノシンからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチドは、化学修飾を含むがこれらに限定されない、前述の修飾核酸塩基の少なくとも 2 つ ( 例えば、 2、 3、 4 つまたはそれ以上 ) の組み合わせを含む。

#### 【 0 1 9 4 】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド ( 例えば、 m R N A ポリヌクレオチドなどの R N A ポリヌクレオチド ) は、プソイドウリジン ( ) 及び 5 - メチル - シチジン ( m 5 C ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 1 - メチル - プソイドウリジン ( m 1 ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 1 - エチル - プソイドウリジン ( e 1 ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 1 - メチル - プソイドウリジン ( m 1 ) 及び 5 - メチル - シチジン ( m 5 C ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 1 - エチル - プソイドウリジン ( e 1 ) 及び 5 - メチル - シチジン ( m 5 C ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 2 - チオウリジン ( s 2 U ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 2 - チオウリジン及び 5 - メチル - シチジン ( m 5 C ) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド ( 例えば、 m R N A などの R N A ) は、 メトキシ -



ウリジン (m o 5 U) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド (例えば、mRNA などの RNA) は、5 - メトキシ - ウリジン (m o 5 U) 及び 5 - メチル - シチジン (m 5 C) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド (例えば、mRNA などの RNA) は、2' - O - メチルウリジンを含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド (例えば、mRNA などの RNA) は、2' - O - メチルウリジン及び 5 - メチル - シチジン (m 5 C) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド (例えば、mRNA などの RNA) は、N 6 - メチル - アデノシン (m 6 A) を含む。いくつかの実施形態において、ポリリボヌクレオチド (例えば、mRNA などの RNA) は、N 6 - メチル - アデノシン (m 6 A) 及び 5 - メチル - シチジン (m 5 C) を含む。

10

#### 【0195】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド (例えば、mRNA ポリヌクレオチドなどの RNA ポリヌクレオチド) は、特定の修飾で均一に修飾される (例えば、完全に修飾される、配列全体にわたって修飾される)。例えば、ポリヌクレオチドは、1 - メチル - プソイドウリジンで均一に修飾され得、すなわち、mRNA 配列中の全てのウリジン残基が 1 - メチル - プソイドウリジンで置き換えられる。同様に、ポリヌクレオチドは、配列中に存在するあらゆる種類のヌクレオシド残基が上記のものなどの修飾残基で置き換えられることによって、均一に修飾され得る。

#### 【0196】

修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、N 4 - アセチル - シチジン (a c 4 C)、5 - メチル - シチジン (m 5 C)、5 - ハロ - シチジン (例えば、5 - ヨード - シチジン)、5 - ヒドロキシメチル - シチジン (h m 5 C)、1 - メチル - プソイドイソシチジン、2 - チオ - シチジン (s 2 C) 及び 2 - チオ - 5 - メチル - シチジンが挙げられる。

20

#### 【0197】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾ウリジンである。修飾ウリジンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、1 - メチル - プソイドウリジン (m 1)、1 - エチル - プソイドウリジン (e 1)、5 - メトキシウリジン、2 - チオウリジン、5 - シアノウリジン、2' - O - メチルウリジン及び 4' - チオウリジンが挙げられる。

30

#### 【0198】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、7 - デアザ - アデニン、1 - メチル - アデノシン (m 1 A)、2 - メチル - アデニン (m 2 A) 及び N 6 - メチル - アデノシン (m 6 A) が挙げられる。

#### 【0199】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、イノシン (I)、1 - メチル - イノシン (m 1 I)、ワイオシン (i m G)、メチルワイオシン (m i m G)、7 - デアザ - グアノシン、7 - シアノ - 7 - デアザ - グアノシン (p r e Q 0)、7 - アミノメチル - 7 - デアザ - グアノシン (p r e Q 1)、7 - メチル - グアノシン (m 7 G)、1 - メチル - グアノシン (m 1 G)、8 - オキソ - グアノシン及び 7 - メチル - 8 - オキソ - グアノシンが挙げられる。

40

#### 【0200】

本開示のポリヌクレオチドは、分子の全長にわたって部分的にまたは完全に修飾され得る。例えば、本発明のポリヌクレオチドまたはその所定の配列領域 (例えば、ポリ A テールを含む、または含まない mRNA) 中の 1 つ以上または全てまたは所与の種類のヌクレオチド (例えば、プリンもしくはピリミジン、または A、G、U、C のいずれか 1 つ以上もしくは全て) が均一に修飾され得る。いくつかの実施形態において、本開示のポリヌクレオチド (またはその所与の配列領域) 中の全てのヌクレオチド X が、修飾ヌクレオチド

50

であり、ここで、Xは、ヌクレオチドA、G、U、Cのうちのいずれか1つ、または組み合わせA + G、A + U、A + C、G + U、G + C、U + C、A + G + U、A + G + C、G + U + CもしくはA + G + Cのうちのいずれか1つである。

#### 【0201】

ポリヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドを約1%～約100%（全体的なヌクレオチド含有量に対して、またはヌクレオチドの1つ以上の種類（すなわち、A、G、UまたはCのうちのいずれか1つ以上）に対して）、またはその間の任意のパーセンテージ（例えば、1%～20%、1%～25%、1%～50%、1%～60%、1%～70%、1%～80%、1%～90%、1%～95%、10%～20%、10%～25%、10%～50%、10%～60%、10%～70%、10%～80%、10%～90%、10%～95%、10%～100%、20%～25%、20%～50%、20%～60%、20%～70%、20%～80%、20%～90%、20%～95%、20%～100%、50%～60%、50%～70%、50%～80%、50%～90%、50%～95%、50%～100%、70%～80%、70%～90%、70%～95%、70%～100%、80%～90%、80%～95%、80%～100%、90%～95%、90%～100%及び95%～100%）含有し得る。任意の残りのパーセンテージは、非修飾のA、G、UまたはCの存在によって占められることは理解されるであろう。

10

#### 【0202】

ポリヌクレオチドは、最小1%及び最大100%の修飾ヌクレオチド、またはその間の任意のパーセンテージ、例えば、少なくとも5%の修飾ヌクレオチド、少なくとも10%の修飾ヌクレオチド、少なくとも25%の修飾ヌクレオチド、少なくとも50%の修飾ヌクレオチド、少なくとも80%の修飾ヌクレオチド、もしくは少なくとも90%の修飾ヌクレオチドを含有し得る。例えば、ポリヌクレオチドは、修飾ウラシルまたは修飾シトシンなどの修飾ピリミジン含有し得る。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド中のウラシルの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも80%、少なくとも90%または100%が、修飾ウラシル（例えば、5-置換ウラシル）によって置き換えられる。修飾ウラシルは、単一の特有な構造を有する化合物によって置き換えられてもよいし、異なる構造（例えば、2、3、4つまたはそれ以上の特有な構造）を有する複数の化合物によって置き換えられてもよい。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド中のシトシンの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも80%、少なくとも90%または100%が、修飾シトシン（例えば、5-置換シトシン）によって置き換えられる。修飾シトシンは、単一の特有な構造を有する化合物によって置き換えられてもよいし、異なる構造（例えば、2、3、4つまたはそれ以上の特有な構造）を有する複数の化合物によって置き換えられてもよい。

20

30

#### 【0203】

したがって、いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、5'UTRエレメント、任意選択によりコドン最適化オープンリーディングフレームならびに3'UTRエレメント、ポリ(A)配列及び/またはポリアデニル化シグナルを含み、当該RNAは、化学修飾されていない。

40

#### 【0204】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、プソイドウリジン（ $\text{P}$ ）、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、6-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ウリジン（ $\text{s}^2\text{U}$ ）、4-チオ-ウリジン（ $\text{s}^4\text{U}$ ）、4-チオ-プソイドウリジン、2-チオ-プソイドウリジン、5-ヒドロキシ-ウリジン（ $\text{ho}^5\text{U}$ ）、5-アミノアシル-ウリジン、5-ハロ-ウリジン（例えば、5-ヨード-ウリジンまたは5-ブロモ-ウリジン）、3-メチル-ウリジン（ $\text{m}^3\text{U}$ ）、5-メトキシ-ウリジン（ $\text{mo}^5\text{U}$ ）、ウリジン5-オキシ酢酸（ $\text{cmo}^5\text{U}$ ）、ウリジン5-オキシ酢酸メチルエステル（ $\text{mcmo}^5\text{U}$ ）、5-カルボキシメチル-ウリジン（ $\text{cm}^5\text{U}$ ）、1

50

- カルボキシメチル - プソイドウリジン、5 - カルボキシヒドロキシメチル - ウリジン ( $c h m^5 U$ )、5 - カルボキシヒドロキシメチル - ウリジンメチルエステル ( $m c h m^5 U$ )、5 - メトキシカルボニルメチル - ウリジン ( $m c m^5 U$ )、5 - メトキシカルボニルメチル - 2 - チオ - ウリジン ( $m c m^5 s^2 U$ )、5 - アミノメチル - 2 - チオ - ウリジン ( $n m^5 s^2 U$ )、5 - メチルアミノメチル - ウリジン ( $m n m^5 U$ )、5 - メチルアミノメチル - 2 - チオ - ウリジン ( $m n m^5 s^2 U$ )、5 - メチルアミノメチル - 2 - セレノ - ウリジン ( $m n m^5 s e^2 U$ )、5 - カルバモイルメチル - ウリジン ( $n c m^5 U$ )、5 - カルボキシメチルアミノメチル - ウリジン ( $c m n m^5 U$ )、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオ - ウリジン ( $c m n m^5 s^2 U$ )、5 - プロピニル - ウリジン、1 - プロピニル - プソイドウリジン、5 - タウリノメチル - ウリジン ( $m^5 U$ )、1 - タウリノメチル - プソイドウリジン、5 - タウリノメチル - 2 - チオ - ウリジン ( $m^5 s^2 U$ )、1 - タウリノメチル - 4 - チオ - プソイドウリジン、5 - メチル - ウリジン ( $m^5 U$ 、すなわち、核酸塩基デオキシチミンを有する)、1 - メチル - プソイドウリジン ( $m^1$ )、1 - エチル - プソイドウリジン ( $e^1$ )、5 - メチル - 2 - チオ - ウリジン ( $m^5 s^2 U$ )、1 - メチル - 4 - チオ - プソイドウリジン ( $m^1 s^4$ )、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、3 - メチル - プソイドウリジン ( $m^3$ )、2 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、ジヒドロウリジン ( $D$ )、ジヒドロプソイドウリジン、5、6 - ジヒドロウリジン、5 - メチル - ジヒドロウリジン ( $m^5 D$ )、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - ジヒドロプソイドウリジン、2 - メトキシ - ウリジン、2 - メトキシ - 4 - チオ - ウリジン、4 - メトキシ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - プソイドウリジン、N1 - メチル - プソイドウリジン、3 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル)ウリジン ( $a c p^3 U$ )、1 - メチル - 3 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル)プソイドウリジン ( $a c p^3$ )、5 - (イソペンテニルアミノメチル)ウリジン ( $i n m^5 U$ )、5 - (イソペンテニルアミノメチル) - 2 - チオ - ウリジン ( $i n m^5 s^2 U$ )、2' - チオ - ウリジン、2' - O - メチル - ウリジン ( $U m$ )、5、2' - O - ジメチル - ウリジン ( $m^5 U m$ )、2' - O - メチル - プソイドウリジン ( $m$ )、2 - チオ - 2' - O - メチル - ウリジン ( $s^2 U m$ )、5 - メトキシカルボニルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ( $m c m^5 U m$ )、5 - カルバモイルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ( $n c m^5 U m$ )、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ( $c m n m^5 U m$ )、3、2' - O - ジメチル - ウリジン ( $m^3 U m$ )、及び5 - (イソペンテニルアミノメチル) - 2' - O - メチル - ウリジン ( $i n m^5 U m$ )、1 - チオ - ウリジン、デオキシチミジン、2' - F - アラ - ウリジン、2' - F - ウリジン、2' - OH - アラ - ウリジン、5 - (2 - カルボメトキシビニル)ウリジン及び5 - [3 - (1 - E - プロペニルアミノ)]ウリジンが挙げられる。

#### 【0205】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、5 - アザ - シチジン、6 - アザ - シチジン、プソイドイソシチジン、3 - メチル - シチジン ( $m^3 C$ )、N4 - アセチル - シチジン ( $a c^4 C$ )、5 - ホルミル - シチジン ( $f^5 C$ )、N4 - メチル - シチジン ( $m^4 C$ )、5 - メチル - シチジン ( $m^5 C$ )、5 - ハロ - シチジン (例えば、5 - ヨード - シチジン)、5 - ヒドロキシメチル - シチジン ( $h m^5 C$ )、1 - メチル - プソイドイソシチジン、ピロロ - シチジン、ピロロ - プソイドイソシチジン、2 - チオ - シチジン ( $s^2 C$ )、2 - チオ - 5 - メチル - シチジン、4 - チオ - プソイドイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドイソシチジン、1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドイソシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - ゼブラリン、5 - メチル - ゼブラリン、5 - アザ - 2 - チオ - ゼブラリン、2 - チオ - ゼブラリン、2 - メトキシ - シチジン、2 - メトキシ - 5 - メチル - シチジン、4 - メトキシ - プソイドイソシチジン、4 - メトキシ - 1 - メチル - プソイドイソシチジン、リシジン (

$k_2C$ )、 $\text{-チオ-シチジン}$ 、 $2' - O - \text{メチル-シチジン}$  ( $Cm$ )、 $5, 2' - O - \text{ジメチル-シチジン}$  ( $m^5Cm$ )、 $N4 - \text{アセチル-}2' - O - \text{メチル-シチジン}$  ( $ac^4Cm$ )、 $N4, 2' - O - \text{ジメチル-シチジン}$  ( $m^4Cm$ )、 $5 - \text{ホルミル-}2' - O - \text{メチル-シチジン}$  ( $f^5Cm$ )、 $N4, N4, 2' - O - \text{トリメチル-シチジン}$  ( $m^4_2Cm$ )、 $1 - \text{チオ-シチジン}$ 、 $2' - F - \text{アラ-シチジン}$ 、 $2' - F - \text{シチジン}$ 及び $2' - OH - \text{アラ-シチジン}$ が挙げられる。

#### 【0206】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、 $2 - \text{アミノ-プリン}$ 、 $2, 6 - \text{ジアミノプリン}$ 、 $2 - \text{アミノ-}6 - \text{ハロ-プリン}$ （例えば、 $2 - \text{アミノ-}6 - \text{クロロ-プリン}$ ）、 $6 - \text{ハロ-プリン}$ （例えば、 $6 - \text{クロロ-プリン}$ ）、 $2 - \text{アミノ-}6 - \text{メチル-プリン}$ 、 $8 - \text{アジド-アデノシン}$ 、 $7 - \text{デアザ-アデニン}$ 、 $7 - \text{デアザ-}8 - \text{アザ-アデニン}$ 、 $7 - \text{デアザ-}2 - \text{アミノ-プリン}$ 、 $7 - \text{デアザ-}8 - \text{アザ-}2 - \text{アミノ-プリン}$ 、 $7 - \text{デアザ-}2, 6 - \text{ジアミノプリン}$ 、 $7 - \text{デアザ-}8 - \text{アザ-}2, 6 - \text{ジアミノプリン}$ 、 $1 - \text{メチル-アデノシン}$  ( $m^1A$ )、 $2 - \text{メチル-アデニン}$  ( $m^2A$ )、 $N6 - \text{メチル-アデノシン}$  ( $m^6A$ )、 $2 - \text{メチルチオ-N}6 - \text{メチル-アデノシン}$  ( $ms^2m^6A$ )、 $N6 - \text{イソペンテニル-アデノシン}$  ( $i^6A$ )、 $2 - \text{メチルチオ-N}6 - \text{イソペンテニル-アデノシン}$  ( $ms^2i^6A$ )、 $N6 - (\text{シス-ヒドロキシイソペンテニル})\text{-アデノシン}$  ( $io^6A$ )、 $2 - \text{メチルチオ-N}6 - (\text{シス-ヒドロキシイソペンテニル})\text{-アデノシン}$  ( $ms^2io^6A$ )、 $N6 - \text{グリシニルカルバモイル-アデノシン}$  ( $g^6A$ )、 $N6 - \text{スレオニルカルバモイル-アデノシン}$  ( $t^6A$ )、 $N6 - \text{メチル-N}6 - \text{スレオニルカルバモイル-アデノシン}$  ( $m^6t^6A$ )、 $2 - \text{メチルチオ-N}6 - \text{スレオニルカルバモイル-アデノシン}$  ( $ms^2g^6A$ )、 $N6, N6 - \text{ジメチル-アデノシン}$  ( $m^6_2A$ )、 $N6 - \text{ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン}$  ( $hn^6A$ )、 $2 - \text{メチルチオ-N}6 - \text{ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン}$  ( $ms^2hn^6A$ )、 $N6 - \text{アセチル-アデノシン}$  ( $ac^6A$ )、 $7 - \text{メチル-アデニン}$ 、 $2 - \text{メチルチオ-アデニン}$ 、 $2 - \text{メトキシ-アデニン}$ 、 $\text{-チオ-アデノシン}$ 、 $2' - O - \text{メチル-アデノシン}$  ( $Am$ )、 $N6, 2' - O - \text{ジメチル-アデノシン}$  ( $m^6Am$ )、 $N6, N6, 2' - O - \text{トリメチル-アデノシン}$  ( $m^6_2Am$ )、 $1, 2' - O - \text{ジメチル-アデノシン}$  ( $m^1Am$ )、 $2' - O - \text{リボシルアデノシン}$ （リン酸）( $Ar(p)$ )、 $2 - \text{アミノ-N}6 - \text{メチル-プリン}$ 、 $1 - \text{チオ-アデノシン}$ 、 $8 - \text{アジド-アデノシン}$ 、 $2' - F - \text{アラ-アデノシン}$ 、 $2' - F - \text{アデノシン}$ 、 $2' - OH - \text{アラ-アデノシン}$ 及び $N6 - (19 - \text{アミノ-ペンタオキサノンアデシル}) - \text{アデノシン}$ が挙げられる。

#### 【0207】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドには、 $\text{イノシン}$  ( $I$ )、 $1 - \text{メチル-イノシン}$  ( $m^1I$ )、 $\text{ワイオシン}$  ( $imG$ )、 $\text{メチルワイオシン}$  ( $mimG$ )、 $4 - \text{デメチル-ワイオシン}$  ( $imG - 14$ )、 $\text{イソワイオシン}$  ( $imG2$ )、 $\text{ワイプトシン}$  ( $yW$ )、 $\text{ペルオキシワイプトシン}$  ( $o_2yW$ )、 $\text{ヒドロキシワイプトシン}$  ( $OhyW$ )、 $\text{低修飾ヒドロキシワイプトシン}$  ( $OhyW^*$ )、 $7 - \text{デアザ-グアノシン}$ 、 $\text{クエオシン}$  ( $Q$ )、 $\text{エポキシクエオシン}$  ( $oQ$ )、 $\text{ガラクトシル-クエオシン}$  ( $galQ$ )、 $\text{マンノシル-クエオシン}$  ( $manQ$ )、 $7 - \text{シアノ-}7 - \text{デアザ-グアノシン}$  ( $preQ_0$ )、 $7 - \text{アミノメチル-}7 - \text{デアザ-グアノシン}$  ( $preQ_1$ )、 $\text{アルカエオシン}$  ( $G^+$ )、 $7 - \text{デアザ-}8 - \text{アザ-グアノシン}$ 、 $6 - \text{チオ-グアノシン}$ 、 $6 - \text{チオ-}7 - \text{デアザ-グアノシン}$ 、 $6 - \text{チオ-}7 - \text{デアザ-}8 - \text{アザ-グアノシン}$ 、 $7 - \text{メチル-グアノシン}$  ( $m^7G$ )、 $6 - \text{チオ-}7 - \text{メチル-グアノシン}$ 、 $7 - \text{メチル-イノシン}$ 、 $6 - \text{メトキシ-グアノシン}$ 、 $1 - \text{メチル-グアノシン}$  ( $m^1G$ )、 $N2 - \text{メチル-グアノシン}$  ( $m^2G$ )、 $N2, N2 - \text{ジメチル-グアノシン}$  ( $m^2_2G$ )、 $N2, 7 - \text{ジメチル-グアノシン}$  ( $m^2, ^7G$ )、 $N2, N2, 7 - \text{ジメチル-グアノシン}$  ( $m^2, ^2, ^7G$ )、 $8 - \text{オキソ-グアノシン}$ 、 $7 - \text{メチル-}8 - \text{オキソ-グアノシン}$ 、 $1 - \text{メチル-}6 - \text{チオ-グアノシン}$ 、 $N2 - \text{メチル}$

- 6 - チオ - グアノシン、 $N^2$ ,  $N^2$  - ジメチル - 6 - チオ - グアノシン、 - チオ - グアノシン、 $2'$  - O - メチル - グアノシン (Gm)、 $N^2$  - メチル -  $2'$  - O - メチル - グアノシン ( $m^2$  Gm)、 $N^2$ ,  $N^2$  - ジメチル -  $2'$  - O - メチル - グアノシン ( $m^2_2$  Gm)、 $1$  - メチル -  $2'$  - O - メチル - グアノシン ( $m^1$  Gm)、 $N^2$ ,  $7$  - ジメチル -  $2'$  - O - メチル - グアノシン ( $m^2_7$  Gm)、 $2'$  - O - メチル - イノシン (Im)、 $1$ ,  $2'$  - O - ジメチル - イノシン ( $m^1$  Im)、 $2'$  - O - リボシルグアノシン (リン酸) (Gr(p))、 $1$  - チオ - グアノシン、 $O^6$  - メチル - グアノシン、 $2'$  - F - アラ - グアノシン、及び  $2'$  - F - グアノシンが挙げられる。

#### 【0208】

HSV ワクチン

RNA (例えば、mRNA) の *in vitro* 転写

本開示の HSV ワクチンは、mRNA (例えば、修飾された mRNA) などの少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドを含む。mRNA は、例えば、「*in vitro* 転写鑄型」と呼ばれる鑄型 DNA から *in vitro* で転写される。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドは、少なくとも 1 つの化学修飾を有する。少なくとも 1 つの化学修飾には、明示的に限定されるものではないが、本明細書に記載の任意の修飾が含まれ得る。

#### 【0209】

RNA の *in vitro* 転写は、当該技術分野において知られており、WO/2014/152027 (その全体を参照により本明細書に援用する) に記載されている。例えば、いくつかの実施形態において、RNA 転写産物は、RNA 転写産物を生成するための *in vitro* 転写反応において、増幅されていない線状 DNA 鑄型を使用して生成される。いくつかの実施形態において、RNA 転写産物は、酵素的キャッピングによりキャッピングされる。いくつかの実施形態において、RNA 転写産物は、クロマトグラフ法により、例えば、オリゴ dT 基質を使用して精製される。いくつかの実施形態は、DNase の使用を除外する。いくつかの実施形態において、RNA 転写産物は、T7 ファージ RNA ポリメラーゼ及び所望の化学物質のヌクレオチド三リン酸を利用する酵素的 *in vitro* 転写反応により、目的遺伝子をコードする増幅されていない線状 DNA 鑄型から合成される。任意数の RNA ポリメラーゼまたはバリエーションを本発明の方法で 사용할ことができる。ポリメラーゼは、ファージ RNA ポリメラーゼ、例えば、T7 RNA ポリメラーゼ、T3 RNA ポリメラーゼ、SP6 RNA ポリメラーゼ及び/または変異ポリメラーゼ (例えば、限定するものではないが、化学修飾された核酸及び/またはヌクレオチドを含む修飾核酸及び/または修飾ヌクレオチドを組み込むことができるポリメラーゼ) から選択され得るが、これらに限定されない。

#### 【0210】

いくつかの実施形態において、増幅されていない線状化プラスミド DNA を *in vitro* 転写の鑄型 DNA として利用する。いくつかの実施形態において、鑄型 DNA は、単離された DNA である。いくつかの実施形態において、鑄型 DNA は、cDNA である。いくつかの実施形態において、cDNA は、RNA ポリヌクレオチド、例えば、限定するものではないが、HSV RNA、例えば、HSV mRNA の逆転写によって形成される。いくつかの実施形態において、細胞は、例えば、細菌細胞、例えば、E. coli であり、例えば、DH-1 細胞にプラスミド DNA 鑄型をトランスフェクトする。いくつかの実施形態において、トランスフェクトした細胞を培養してプラスミド DNA を複製し、その後、プラスミド DNA を単離及び精製する。いくつかの実施形態において、DNA 鑄型は、 $5'$  側に位置し、目的遺伝子に作動可能に連結された RNA ポリメラーゼプロモーター、例えば、T7 プロモーターを含む。

#### 【0211】

いくつかの実施形態において、*in vitro* 転写鑄型は、 $5'$  非翻訳 (UTR) 領域をコードし、オープンリーディングフレームを含有し、 $3'$  UTR 及びポリ A テールをコードする。*in vitro* 転写鑄型の特定の核酸配列の組成及び長さは、鑄型によっ

10

20

30

40

50

てコードされる mRNA に依存する。

【0212】

「5' 非翻訳領域」(UTR)は、ポリペプチドをコードしていない開始コドン(すなわち、リボソームによって翻訳される mRNA 転写産物の最初のコドン)から直接上流(すなわち、5' 側)にある mRNA の領域を指す。

【0213】

「3' 非翻訳領域」(UTR)は、ポリペプチドをコードしていない終止コドン(すなわち、翻訳の終結を伝達する mRNA 転写産物のコドン)から直接下流(すなわち、3' 側)にある mRNA の領域を指す。

【0214】

「オープンリーディングフレーム」は、開始コドン(例えば、メチオニン(ATG))で始まり、終止コドン(例えば、TAA、TAGまたはTGA)で終わり、かつポリペプチドをコードする DNA の連続ストレッチである。

【0215】

「ポリAテール」は、多数の連続したアデノシンーリン酸を含有する、3' UTR から下流、例えば、直接下流(すなわち、3' 側)にある mRNA の領域である。ポリAテールは、10~300個のアデノシンーリン酸を含有し得る。例えば、ポリAテールは、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290または300個のアデノシンーリン酸を含有し得る。いくつかの実施形態において、ポリAテールは、50~250個のアデノシンーリン酸を含有する。関連する生物学的環境内(例えば、細胞内、*in vivo*)において、ポリ(A)テールは、例えば、細胞質内での酵素分解から mRNA を保護するように機能し、また転写終結、核からの mRNA の輸送及び翻訳を助ける。

【0216】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、200~3,000個のヌクレオチドを含む。例えば、ポリヌクレオチドは、200~500、200~1000、200~1500、200~3000、500~1000、500~1500、500~2000、500~3000、1000~1500、1000~2000、1000~3000、1500~3000または2000~3000個のヌクレオチドを含み得る。

【0217】

治療方法

ヒト及び他の動物におけるHSVの予防及び/または治療のための組成物(例えば、医薬組成物)、方法、キット及び試薬が本明細書で提供される。HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、治療薬または予防薬として使用することができる。これは、感染症の予防及び/または治療のための薬剤として使用することができる。例示的な態様において、本開示のHSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、HSVからの予防的保護を提供するために使用される。HSVからの予防的保護は、本開示のHSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンの投与後に達成され得る。ワクチンは、1回、2回、3回、4回またはそれ以上投与することができるが、ワクチンを1回投与すれば十分であり得る(その後、任意選択により1回のブースターを行う)。あまり望ましくはないが、感染個体にワクチンを投与して治療応答を達成することが可能である。用量は適宜調整する必要があり得る。

【0218】

いくつかの実施形態において、本開示のHSVワクチンは、対象におけるHSV感染を予防する方法として使用することができ、この方法は、当該対象に本発明の少なくとも1つのHSVワクチンを投与することを含む。他の実施形態において、本発明のHSVワクチンは、対象におけるHSV一次感染を阻害する方法として使用することができ、この方法は、当該対象に本発明の少なくとも1つのHSVワクチンを投与することを含む。他の実施形態において、本発明のHSVワクチンは、対象におけるHSV感染を治療する方法

として使用することができ、この方法は、当該対象に本発明の少なくとも1つのHSVワクチンを投与することを含む。他の実施形態において、本発明のHSVワクチンは、対象におけるHSV感染の発生率を低減する方法として使用することができ、この方法は、当該対象に本発明の少なくとも1つのHSVワクチンを投与することを含む。他の実施形態において、本発明のHSVワクチンは、HSVに感染した第1の対象からHSVに感染していない第2の対象へのHSVの伝染を阻害する方法として使用することができ、この方法は、当該第1の対象及び当該第2の対象のうちの少なくとも一方に本発明の少なくとも1つのHSVワクチンを投与することを含む。

【0219】

本開示の態様において、HSVに対する対象の免疫応答を誘発する方法が提供される。方法は、少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含むHSV RNAワクチンを対象に投与することを伴い、これにより、当該対象において、HSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片に特異的な免疫応答を誘導するものであり、当該対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して増加する。「抗抗原性ポリペプチド抗体」は、抗原性ポリペプチドに特異的に結合する血清抗体である。

10

【0220】

予防上有効な用量は、臨床的に許容されるレベルでウイルスの感染を防ぐ治療上有効な用量である。いくつかの実施形態において、治療上有効な用量は、ワクチンの添付文書に列挙される用量である。従来型ワクチンは、本明細書で使用されるとき、本発明のRNAワクチン以外のワクチンを指す。例えば、従来型ワクチンには、生きた微生物のワクチン、死滅した微生物のワクチン、サブユニットワクチン、タンパク質抗原ワクチン、DNAワクチンなどが含まれるが、これらに限定されない。例示的な実施形態において、従来型ワクチンは、規制当局の承認を受け、かつ/または国内医薬品規制機関、例えば、米国食品医薬品局（FDA）もしくは欧州医薬品庁（EMA）によって登録されたワクチンである。

20

【0221】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、 $1 \log \sim 10 \log$  増加する。

30

【0222】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、 $1 \log$  増加する。

【0223】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、 $2 \log$  増加する。

40

【0224】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、 $3 \log$  増加する。

【0225】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、 $5 \log$  増加する。

【0226】

いくつかの実施形態において、対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種

50

後、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象の抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比較して、10log増加する。

【0227】

本発明の他の態様において、HSVに対する対象の免疫応答を誘発する方法が提供される。方法は、少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドを含むHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンを対象に投与することを伴い、これにより、当該対象において、HSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片に特異的な免疫応答を誘導するものであり、当該対象における免疫応答は、HSVに対する従来型ワクチンをRNAワクチンに対して2倍～100倍の用量レベルで接種した対象における免疫応答と同等である。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して2倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0229】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して3倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0230】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して4倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

20

【0231】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して5倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0232】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して10倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

30

【0233】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して50倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0234】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して100倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0235】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して10～1000倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

40

【0236】

いくつかの実施形態において、対象の免疫応答は、従来型ワクチンをHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して100～1000倍の用量レベルで接種した対象の免疫応答と同等である。

【0237】

他の実施形態において、免疫応答は、対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価を決定することによって評価される。

50



## 【0238】

他の態様において、本発明は、少なくとも1つのHSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドを含むHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンを対象に投与することによって、当該対象において、HSVに対する免疫応答を誘発する方法であり、これにより、当該対象において、HSV抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片に特異的な免疫応答を誘導するものであり、当該対象における免疫応答は、HSVに対する従来型ワクチンを予防上有効な用量で接種した対象において誘発される免疫応答と比較して2日～10週間早く誘導される。いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、RNA（例えば、mRNA）ワクチンに対して2倍～100倍の用量である予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘導される。

10

## 【0239】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、2日早く誘導される。

## 【0240】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、3日早く誘導される。

## 【0241】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、1週間早く誘導される。

20

## 【0242】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、2週間早く誘導される。

## 【0243】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、3週間早く誘導される。

## 【0244】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、5週間早く誘導される。

## 【0245】

いくつかの実施形態において、対象における免疫応答は、予防上有効な用量の従来型ワクチンを接種した対象において誘発される免疫応答と比較して、10週間早く誘導される。

30

## 【0246】

本開示の態様は、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有するHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンを対象に投与することによって、HSVに対する対象の免疫応答を誘発する方法を更に含み、当該RNAポリヌクレオチドは、安定化要素を含まず、ワクチンにアジュバントが共配合または共投与されない。

## 【0247】

## 広域スペクトルHSVワクチン

40

2種以上のHSV株に感染するリスクのある状況が想定される。RNA（mRNA）治療用ワクチンは、限定するものではないが、製造スピード、認められた地理的脅威に適合するようにワクチンを迅速に調整できる能力などを含むいくつかの因子により、混合ワクチン手法に特に適している。更に、当該ワクチンは、人体を利用して抗原性タンパク質を産生するので、より大きくより複雑な抗原性タンパク質の産生に適しており、これにより、ヒト対象における適切な折り畳み、表面発現、抗原提示などが可能となる。2種以上のHSV株から保護するために、第1のHSVの少なくとも1つの抗原性ポリペプチドタンパク質（またはその抗原性部分）をコードするRNA（例えば、mRNA）を含み、第2のHSVの少なくとも1つの抗原性ポリペプチドタンパク質（またはその抗原性部分）をコードするRNA（例えば、mRNA）を更に含む、混合ワクチンを投与することができ

50

る。RNA ( mRNA ) は、例えば、単一の脂質ナノ粒子 ( LNP ) 中に一緒に製剤化されてもよいし、共投与が予定されている別々の LNP 中に製剤化されてもよい。

#### 【0248】

##### フラジェリンアジュバント

フラジェリンは、約 500 アミノ酸の単量体タンパク質であり、重合することにより、細菌の動きに關与する鞭毛を形成する。フラジェリンは、種々の有鞭毛型細菌 ( 例えば *Salmonella typhimurium* ) 及び無鞭毛型細菌 ( *Escherichia coli* など ) によって発現されている。自然免疫系細胞 ( 樹状細胞、マクロファージなど ) によるフラジェリンの感知は、Toll 様受容体 5 ( TLR5 ) ならびに Nod 様受容体 ( NLR ) Ipaf 及び Naip5 によって媒介される。TLR 及び NLR は、自然免疫応答及び適応免疫応答を活性化する役割を担うことが特定されている。したがって、フラジェリンは、ワクチンにおいて、アジュバント効果をもたらす。

10

#### 【0249】

既知のフラジェリンポリペプチドをコードするヌクレオチド及びアミノ酸配列は、NCBI GenBank データベースにおいて公開されている。なかでも、*S. Typhimurium*、*H. Pylori*、*V. Cholera*、*S. marcescens*、*S. flexneri*、*T. Pallidum*、*L. pneumophila*、*B. burgdorferi*、*C. difficile*、*R. meliloti*、*A. tumefaciens*、*R. lupini*、*B. clarridgeiae*、*P. mirabilis*、*B. subtilis*、*L. monocytogenes*、*P. aeruginosa* 及び *E. coli* に由来するフラジェリン配列が知られている。

20

#### 【0250】

フラジェリンポリペプチドは、本明細書で使用されるとき、完全長フラジェリンタンパク質、その免疫原性断片、及びフラジェリンタンパク質またはその免疫原性断片に対して少なくとも 50 % の配列同一性を有するペプチドを指す。例示的なフラジェリンタンパク質には、*Salmonella typhi* ( UniProt エントリー番号 Q56086 )、*Salmonella typhimurium* ( A0A0C9DG09 )、*Salmonella enteritidis* ( A0A0C9BAB7 )、及び *Salmonella choleraesuis* ( Q6V2X8 ) ならびに配列番号 89、125 または 126 に由来するフラジェリンが挙げられる。いくつかの実施形態において、フラジェリンポリペプチドは、フラジェリンタンパク質またはその免疫原性断片 ( 例えば、配列番号 89、125 または 126 ) に対して、少なくとも 60 %、70 %、75 %、80 %、90 %、95 %、97 %、98 % または 99 % 配列の同一性を有する。

30

#### 【0251】

いくつかの実施形態において、フラジェリンポリペプチドは、免疫原性断片である。免疫原性断片は、免疫応答を惹起するフラジェリンタンパク質の一部である。いくつかの実施形態において、免疫応答は、TLR5 免疫応答である。免疫原性断片の一例は、ヒンジ領域の全てまたは一部が欠失しているか、他のアミノ酸で置き換えられているフラジェリンタンパク質である。例えば、抗原性ポリペプチドは、ヒンジ領域に挿入され得る。ヒンジ領域は、フラジェリンの超可変領域である。フラジェリンのヒンジ領域は、「D3 ドメインまたは D3 領域」、「プロペラドメインまたはプロペラ領域」、「超可変ドメインまたは超可変領域」及び「可変ドメインまたは領可変域」とも呼ばれる。「ヒンジ領域の少なくとも一部」は、本明細書で使用されるとき、フラジェリンのヒンジ領域の任意の部分またはヒンジ領域全体を指す。他の実施形態において、フラジェリンの免疫原性断片は、フラジェリンの 20、25、30、35 または 40 アミノ酸 C 末端断片である。

40

#### 【0252】

フラジェリン単量体は、ドメイン D0 ~ D3 によって形成される。ステムを形成する 0 及び D1 は、縦に並んだ長いアルファヘリックスから構成され、種々の細菌間で高度に保存されている。D1 ドメインは、TLR5 活性化に有用ないくつかのアミノ酸ストレッチを含む。D1 ドメイン全体または当該ドメイン内の活性領域のうちの 1 つ以上がフラジェ

50

リンの免疫原性断片である。D1ドメイン内の免疫原性領域の例には、Salmonella typhimurium Fl i Cフラジェリンの残基88～114及び残基411～431が挙げられる。88～100領域の13アミノ酸のうち、SalmonellaフラジェリンとTLR5活性化を保持したままの他のフラジェリンとの間で少なくとも6置換が可能である。したがって、フラジェリンの免疫原性断片は、TLR5を活性化し、SalmonellaのFl i Cの88～100の配列(LQ R V R E L A V Q S A N、配列番号127)に対して53%以上同一である13アミノ酸モチーフを含有する、フラジェリン様配列を含む。

#### 【0253】

いくつかの実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、フラジェリンと1つ以上の抗原性ポリペプチドの融合タンパク質をコードするRNAを含む。本明細書で使用される「融合タンパク質」とは、構築物の2つの構成要素の連結を指す。いくつかの実施形態において、抗原性ポリペプチドのカルボキシ末端がフラジェリンポリペプチドのアミノ末端に融合または連結される。他の実施形態において、抗原性ポリペプチドのアミノ末端がフラジェリンポリペプチドのカルボキシ末端に融合または連結される。融合タンパク質は、例えば、1、2、3、4、5、6個またはそれ以上の抗原性ポリペプチドに連結した1、2、3、4、5、6個またはそれ以上のフラジェリンポリペプチドを含み得る。2つ以上のフラジェリンポリペプチド及び/または2つ以上の抗原性ポリペプチドが連結される場合、そのような構築物は、「多量体」と呼ばれることがある。

#### 【0254】

融合タンパク質の各構成要素は、互いに直接連結されてもよいし、リンカーを介して接続されてもよい。例えば、リンカーは、アミノ酸リンカーであってよい。RNA(例えば、mRNA)ワクチンによってコードされる、融合タンパク質の構成要素を連結するためのアミノ酸リンカーは、例えば、リジン残基、グルタミン酸残基、セリン残基及びアルギニン残基からなる群から選択される少なくとも1つの要素を含み得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、1～30、1～25、1～25、5～10、5、15または5～20アミノ酸長である。

#### 【0255】

他の実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、少なくとも2つの個別のRNAポリヌクレオチドを含み、一方は1つ以上の抗原性ポリペプチドをコードし、他方はフラジェリンポリペプチドをコードする。少なくとも2つのRNA(例えば、mRNA)ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子などの担体中に一緒に製剤化され得る。

#### 【0256】

治療及び予防組成物

例えば、ヒト及び他の動物におけるHSVの予防、治療及び/または診断のための組成物(例えば、医薬組成物)、方法、キット及び試薬が本明細書で提供される。HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、治療薬または予防薬として使用することができる。これは、感染症の予防及び/または治療のための薬剤として使用することができる。いくつかの実施形態において、本発明のHSVワクチンは、免疫エフェクター細胞のプライミングにおける使用が想定され得、例えば、末梢血単核細胞(PBMC)をex vivoで活性化させた後、対象に注入(再注入)する。

#### 【0257】

例示的な実施形態において、本明細書に記載されるRNAポリヌクレオチドを含有するHSVワクチンは、対象(例えば、ヒト対象などの哺乳動物対象)に投与することができ、RNAポリヌクレオチドは、in vivoで翻訳されて抗原性ポリペプチドを産生する。

#### 【0258】

HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、細胞、組織または生物において、ポリペプチド(例えば、抗原または免疫原)の翻訳を誘導し得る。例示的な実施形態において、かかる翻訳は、in vivoで生じるが、かかる翻訳がex vivo、培地また

10

20

30

40

50

は *in vitro* で生じる実施形態も想定され得る。例示的な実施形態において、細胞、組織または生物を、抗原性ポリペプチドをコードする少なくとも1つの翻訳可能領域を有するポリヌクレオチドを含有する H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンを含有する組成物の有効量と接触させる。

【0259】

H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンの「有効量」は、少なくとも部分的には、標的組織、標的細胞型、投与手段、ポリヌクレオチドの物理的特性(例えば、大きさ及び修飾ヌクレオシドの程度)及び H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンの他の構成要素、ならびに他の決定因子に基づいて提供される。一般に、H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物の有効量は、細胞中の抗原産生に相関して誘導されたまたはブーストされた免疫応答をもたらす。一般に、少なくとも1つの化学修飾を有するRNAポリヌクレオチドを含有する H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンの有効量は、好ましくは、同じ抗原またはペプチド抗原をコードする同様の非修飾型RNAポリヌクレオチドを含有する組成物よりも有効である。抗原産生の増加は、細胞トランスフェクションの増加(RNAワクチンでトランスフェクトされた細胞のパーセンテージ)、ポリヌクレオチドからのタンパク質翻訳の増加、核酸分解の低下(例えば、修飾ポリヌクレオチドからのタンパク質翻訳期間の延長によって示される)、または宿主細胞の抗原特異的免疫応答の変化によって示され得る。

10

【0260】

「医薬組成物」という用語は、有効物質と不活性または活性担体との組み合わせを指し、これにより、組成物は、*in vivo* または *ex vivo* における診断用途または治療用途に特に適したものになる。「薬学的に許容される担体」は、対象への投与後または投与時に、望ましくない生理学的作用を引き起こさない。医薬組成物中の担体は、有効成分と適合性があり、有効成分を安定化することが可能であるという意味においても「許容される」ものでなければならない。有効物質の送達のための薬学的担体として1つ以上の可溶化剤を利用することができる。薬学的に許容される担体の例には、剤形として使用可能な組成物を達成する、生体適合性ビヒクル、アジュバント、添加剤及び希釈剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の担体の例には、コロイド状酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。更なる好適な薬学的担体及び希釈剤ならびにその使用のための薬学的必要物は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

20

30

【0261】

いくつかの実施形態において、本開示によるRNA(例えば、mRNA)ワクチン(ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む)は、H S V の治療のために使用することができる。

【0262】

H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、能動免疫スキームの一環として健康な個体に対して、または潜伏期間中もしくは発症後の活動性感染中の感染初期に、予防的または治療的に投与することができる。いくつかの実施形態において、細胞、組織または対象に提供される本開示のRNAワクチンの量は、免疫予防に有効な量であり得る。

40

【0263】

H S V RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、他の予防化合物または治療化合物とともに投与することができる。非限定的な例として、予防化合物または治療化合物は、アジュバントまたはブースターであり得る。ワクチンなどの予防組成物に関して本明細書で使用されるとき、「ブースター」という用語は、予防(ワクチン)組成物の追加投与を指す。ブースター(またはブースターワクチン)は、予防組成物の先の投与後に投与され得る。予防組成物の初回投与からブースター投与までの時間は、限定するものではないが、1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、15分、20分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、1

50

5 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、1 日、36 時間、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、1 週、10 日、2 週、3 週、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、1 年、18 ヶ月、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年、13 年、14 年、15 年、16 年、17 年、18 年、19 年、20 年、25 年、30 年、35 年、40 年、45 年、50 年、55 年、60 年、65 年、70 年、75 年、80 年、85 年、90 年、95 年または99 年超であり得る。例示的な実施形態において、予防組成物の初回投与からブースター投与までの時間は、限定するものではないが、1 週、2 週、3 週、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月または1 年であり得る。

【0264】

いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、当該技術分野において知られている不活化ワクチンの投与と同様に、筋肉内または皮内に投与することができる。

【0265】

HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、感染症の罹患率またはアンメットメディカルニーズの程度もしくはレベルに応じて、様々な環境で利用することができる。非限定的な例として、RNA ワクチンは、種々の感染症を治療及び/または予防するために利用することができる。RNA ワクチンは、一般に利用可能な抗ウイルスと比べて、抗体力価がより大きく、早い応答をもたらす点で、優れた特性を有する。

【0266】

HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン及び RNA ワクチン組成物ならびに/または複合体を、任意選択により、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせる、医薬組成物が本明細書で提供される。

【0267】

HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、単独で、または1 つ以上の他の構成成分とともに、製剤化または投与することができる。例えば、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン (ワクチン組成物) は、限定するものではないが、アジュバントを含む他の構成成分を含み得る。

【0268】

いくつかの実施形態において、RNA (例えば、mRNA) RNA ワクチンは、アジュバントを含まない (アジュバントフリーである)。

【0269】

HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせる、製剤化または投与することができる。いくつかの実施形態において、ワクチン組成物は、少なくとも1 つの追加の有効物質、例えば、治療上有効な物質、予防上有効な物質または両方の組み合わせなどを含む。ワクチン組成物は、無菌でも、パイロジェンフリーでも、無菌とパイロジェンフリーの両方であってもよい。ワクチン組成物などの医薬品の製剤化及び/または製造において一般的に検討すべき項目は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (その全体を参照により本明細書に援用する) に認めることができる。

【0270】

いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、ヒト、ヒト患者または対象に投与される。本開示の目的上、「有効成分」という文言は、一般に、その中に含有される RNA (例えば、mRNA) ワクチンまたはポリヌクレオチド、例えば、抗原性ポリペプチドをコードする RNA ポリヌクレオチド (例えば、mRNA ポリヌクレオチド) を指す。

【0271】

本明細書に記載されるワクチン組成物の製剤は、薬理学分野で知られているまたはこれ以後開発される任意の方法によって調製することができる。一般に、そのような調製法は

10

20

30

40

50

、有効成分（例えば、mRNAポリヌクレオチド）と、賦形剤及び／または1つ以上の他の副成分とを一緒にするステップと、次いで、必要であり、かつ／または望ましい場合には、製品を所望の単回または複数回用量単位に分割、成形及び／または包装するステップを含む。

#### 【0272】

本開示による医薬組成物中の有効成分、薬学的に許容される賦形剤及び／または任意追加の成分の相対量は、治療を受ける対象の特性、体格及び／または状態に応じて、更には、組成物が投与される経路に応じて、変動し得る。例として、組成物は、0.1%～100%、例えば、0.5～50%、1～30%、5～80%、少なくとも80%(w/w)の有効成分を含み得る。

10

#### 【0273】

HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、（1）安定性を高め、（2）細胞トランスフェクションを増加させ、（3）（例えば、デポ製剤からの）持続放出もしくは遅延放出を可能にし、（4）体内分布を変え（例えば、特定の組織または細胞型への標的化）、（5）コードされたタンパク質のin vivoでの翻訳を増加させ、かつ／または（6）コードされたタンパク質（抗原）のin vivoでの放出プロファイルを変える、1つ以上の賦形剤を使用して製剤化することができる。賦形剤には、従来の賦形剤、例えば、溶媒、分散媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、保存剤のいずれか及び全てに加えて、限定するものではないが、リポイド、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポブレンクス、コアシェル型ナノ粒子、ペプチド、タンパク質、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンがトランスフェクトされた細胞（例えば、対象への移植用）、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣体及びこれらの組み合わせが含まれ得る。

20

#### 【0274】

##### 安定化要素

真核生物の天然mRNA分子は、5'キャップ構造または3'ポリ(A)テールなどの他の構造的特徴に加えて、安定化要素、例えば、限定するものではないが、その5'端にある非翻訳領域(UTR)(5'UTR)及び／またはその3'端にあるUTR(3'UTR)を含有することがわかっている。5'UTR及び3'UTRはいずれも、典型的に、ゲノムDNAから転写されるものであり、未成熟mRNAの要素である。5'キャップ及び3'ポリ(A)テールなどの成熟mRNAの特徴的な構造特徴は、通常、mRNAプロセシング中に、転写された(未成熟)mRNAに付加される。3'ポリ(A)テールは、典型的に、転写されたmRNAの3'端に付加される一続きのアデニンヌクレオチドであり、最大約400個のアデニンヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態において、3'ポリ(A)テールの長さは、個々のmRNAの安定性に関して必須の要素であり得る。

30

#### 【0275】

いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、1つ以上の安定化要素を含み得る。安定化要素には、例えば、ヒストンステムループが含まれ得る。32 kDaのタンパク質であるステムループ結合タンパク質(SLBP)が特定されている。SLBPは、核と細胞質の両方において、ヒストンメッセージの3'端にあるヒストンステムループに会合する。その発現レベルは、細胞周期によって調節され、S期中にピークを迎え、そのときにヒストンmRNAレベルも上昇する。このタンパク質は、U7 snRNPによるヒストンpre-mRNAの効率的な3'端プロセシングに必要であることがわかっている。SLBPは、プロセシング後もステムループに会合し続け、次いで、細胞質中で、成熟ヒストンmRNAのヒストンタンパク質への翻訳を刺激する。SLBPのRNA結合ドメインは、後生動物及び原生動物にわたって保存されており、そのヒストンステムループへの結合は、ループ構造に依存する。最小結合部位は、ステムループに対して、5'側の少なくとも3つのヌクレオチド及び3'側の2つのヌクレオチドである。

40

#### 【0276】

50

いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、コーディング領域、少なくとも1つのヒストンステムループ及び任意選択によりポリ(A)配列またはポリアデニル化シグナルを含む。ポリ(A)配列またはポリアデニル化シグナルは、一般に、コードされたタンパク質の発現レベルを向上させるものとされる。コードされたタンパク質は、いくつかの実施形態において、ヒストンタンパク質、レポータータンパク質(例えば、ルシフェラーゼ、GFP、EGFP、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、EGFP)またはマーカーもしくは選択タンパク質(例えば、 $\alpha$ -グロビン、ガラクトキナーゼ及びキサンチン：グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(GPT))ではない。

#### 【0277】

いくつかの実施形態において、ポリ(A)配列またはポリアデニル化シグナルと少なくとも1つのヒストンステムループの組み合わせは、この両方は、自然では本質的に代替的機構を示すが、相乗的に作用して、個々の要素のいずれかで観察されるレベルを超えてタンパク質発現を増加させる。ポリ(A)と少なくとも1つのヒストンステムループの組み合わせの相乗効果は、要素の順序またはポリ(A)配列の長さに依存しないことがわっている。

#### 【0278】

いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、ヒストン下流要素(HDE)を含まない。「ヒストン下流要素」(HDE)は、天然ステムループの3'側に約15~20個のヌクレオチドのプリンリッチポリヌクレオチドストレッチを含み、これは、ヒストン pre-mRNAの成熟ヒストン mRNAへのプロセッシングに關与する U7 snRNAの結合部位を表す。理想的には、本発明の核酸は、イントロンを含まない。

#### 【0279】

いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、エンハンサー配列及び/またはプロモーター配列を含有しても含有しなくてもよく、当該配列は、修飾されていても非修飾でもよく、活性化されていても不活性化されていてもよい。いくつかの実施形態において、ヒストンステムループは、通常、ヒストン遺伝子に由来し、当該構造のループを形成する、短い配列からなるスパーサーによって隔てられた2つの隣接する部分的または完全に逆相補的な配列の分子内塩基対合を含む。不對合ループ領域は、典型的に、ステムループ要素のいずれとも塩基対合できない。これは、多くのRNA二次構造に重要な構成要素であるため、RNAでより頻繁に生ずるが、同様に一本鎖DNAにも存在し得る。ステムループ構造の安定性は、通常、対合領域の長さ、ミスマッチまたはバルジの数、及び塩基組成に依存する。いくつかの実施形態において、ゆらぎ塩基対合(非ワトソン-クリック塩基対合)が生じ得る。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのヒストンステムループ配列は、15~45の長さのヌクレオチドを含む。

#### 【0280】

他の実施形態において、RNAワクチンは、1つ以上のAUリッチ配列が除去され得る。これらの配列は、AURESと呼ばれることもあり、3'UTR中に認められる不安定化配列である。AURESは、RNAワクチンから除去され得る。あるいは、AURESをRNAワクチン中に残してもよい。

#### 【0281】

##### ナノ粒子形成

いくつかの実施形態において、HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、ナノ粒子中に製剤化される。いくつかの実施形態において、HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、脂質ナノ粒子中に製剤化される。いくつかの実施形態において、HSV RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、カチオン性脂質ナノ粒子と呼ばれる脂質-ポリカチオン複合体中に製剤化される。脂質ナノ粒子の形成は、当該技術分野において知られている方法及び/または米国特許出願公開第20120178702号(その全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法によって達成することができる。非限定的な例として、ポリカチオンには、カチオン性のペプチドまたはポリペプチドを挙げることができ、限定するものではないが、ポリリジン、ポリオルニチン及び/またはポリ

10

20

30

40

50

アルギニンならびに国際公開第WO2012013326号または米国特許出願公開第US20130142818号（そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているカチオン性ペプチドなどがある。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、限定するものではないが、コレステロールまたはジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）などの非カチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子中に製剤化される。

#### 【0282】

脂質ナノ粒子製剤は、限定するものではないが、カチオン性脂質成分の選択、カチオン性脂質の飽和の程度、PEG化の性質、全成分の比率、及び大きさなどの生物物理的パラメーターによる影響を受け得る。Semples et al. (Nature Biotechnology, 2010, 28: 172-176、その全体を参照により本明細書に援用する)による一例では、脂質ナノ粒子製剤は、57.1%のカチオン性脂質、7.1%のジパルミトイルホスファチジルコリン、34.3%のコレステロール及び1.4%のPEG-c-DMAで構成される。別の例として、カチオン性脂質の組成を変えると、siRNAが種々の抗原提示細胞により効率的に送達されることが示された(Basha et al., Molecular Therapy, 2011, 19: 2186-2200、その全体を参照により本明細書に援用する)。

10

#### 【0283】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、35%~45%のカチオン性脂質、40%~50%のカチオン性脂質、50%~60%のカチオン性脂質及び/または55%~65%のカチオン性脂質を含み得る。いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子の脂質とRNA（例えば、mRNA）の比は、5:1~20:1、10:1~25:1、15:1~30:1及び/または少なくとも30:1であってよい。

20

#### 【0284】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤におけるPEG比を増やしても減らしてもよく、かつ/またはPEG脂質の炭素鎖長をC14からC18に変更して脂質ナノ粒子製剤の薬物動態及び/もしくは体内分布を変えてもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質、DSPC及びコレステロールと比較して、0.5%~3.0%、1.0%~3.5%、1.5%~4.0%、2.0%~4.5%、2.5%~5.0%及び/または3.0%~6.0%の脂質モル比のPEG-c-DOMG(R-3-[(-メトキシ-ポリ(エチレングリコール)2000)カルバモイル)]-1,2-ジミリスチルオキシプロピル-3-アミン)（本明細書においてPEG-DOMGとも呼ばれる）を含有し得る。いくつかの実施形態において、PEG-c-DOMGは、限定するものではないが、PEG-DSG(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール)、PEG-DMG(1,2-ジミリスチル-sn-グリセロール)及び/またはPEG-DPG(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール)などのPEG脂質で置き換えられてもよい。カチオン性脂質は、限定するものではないが、DLin-MC3-DMA、DLin-DMA、C12-200及びDLin-KC2-DMAなどの当該技術分野において知られている任意の脂質から選択することができる。

30

40

#### 【0285】

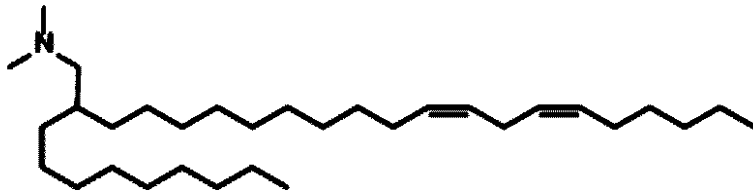
いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン製剤は、少なくとも1つの脂質を含むナノ粒子である。脂質は、限定するものではないが、DLin-DMA、DLin-K-DMA、98N12-5、C12-200、DLin-MC3-DMA、DLin-KC2-DMA、DODMA、PLGA、PEG、PEG-DMG、(12Z,15Z)-N,N-ジメチル-2-ノニルヘニコサ-12,15-ジエン-1-アミン(L608)、N,N-ジメチル-1-[(1S,2R)-2-オクチルシクロプロピル]ヘプタデカン-8-アミン(L530)、PEG化脂質及びアミノアルコール脂質から選択することができる。

#### 【0286】

50



いくつかの実施形態において、脂質は、  
【化 3】



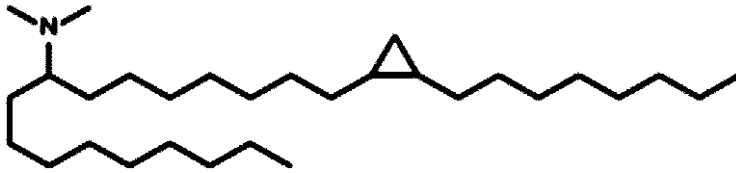
(L 6 0 8)

である。

10

【0 2 8 7】

いくつかの実施形態において、脂質は、  
【化 4】



(L 5 3 0)

20

である。

【0 2 8 8】

いくつかの実施形態において、脂質は、限定するものではないが、DLin-DMA、DLin-D-DMA、DLin-MC3-DMA、DLin-KC2-DMA、DODMA 及びアミノアルコール脂質などのカチオン性脂質であってよい。アミノアルコールカチオン性脂質は、米国特許出願公開第US20130150625号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている脂質であってもよく、かつ/または当該特許出願公開に記載されている方法によって作製されてもよい。非限定的な例として、カチオン性脂質は、2-アミノ-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-2-{[(9Z, 2Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]メチル}プロパン-1-オール（US20130150625の化合物1）、2-アミノ-3-[(9Z)-オクタデカ-9-エン-1-イルオキシ]-2-{[(9Z)-オクタデカ-9-エン-1-イルオキシ]メチル}プロパン-1-オール（US20130150625の化合物2）、2-アミノ-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-2-[(オクチルオキシ)メチル]プロパン-1-オール（US20130150625の化合物3）、及び2-(ジメチルアミノ)-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-2-{[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]メチル}プロパン-1-オール（US20130150625の化合物4）、またはこれらの任意の薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であってよい。

30

40

【0 2 8 9】

脂質ナノ粒子製剤は、典型的に、脂質、特に、イオン性カチオン性脂質、例えば、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1, 3]-ジオキソラン（DLin-KC2-DMA）、ジリノレイル-メチル-4-ジメチルアミノブチレート（DLin-MC3-DMA）またはジ((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート（L319）を含み、中性脂質のステロール及び粒子の凝集を減少させることができる分子、例えばPEG脂質またはPEG修飾脂質を更に含む。

【0 2 9 0】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、(i) 2, 2-ジリノレイル-4

50

- ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A ) 、 ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される少なくとも1つの脂質と、 ( i i ) D S P C 、 D P P C 、 P O P C 、 D O P E 及び S M から選択される中性脂質と、 ( i i i ) ステロール、例えば、コレステロールと、 ( i v ) P E G - 脂質、例えば、P E G - D M G または P E G - c D M A とから、カチオン性脂質 2 0 ~ 6 0 % : 中性脂質 5 ~ 2 5 % : ステロール 2 5 ~ 5 5 % : P E G 脂質 0 . 5 ~ 1 5 % のモル比で、本質的に構成される。

#### 【 0 2 9 1 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A ) 、 ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択されるカチオン性脂質を、モル基準で 2 5 % ~ 7 5 % 、例えば、モル基準で 3 5 % ~ 6 5 % 、 4 5 % ~ 6 5 % 、 6 0 % 、 5 7 . 5 % 、 5 0 % または 4 0 % 含む。

#### 【 0 2 9 2 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で 0 . 5 % ~ 1 5 % 、例えば、モル基準で 3 % ~ 1 2 % 、 5 % ~ 1 0 % または 1 5 % 、 1 0 % もしくは 7 . 5 % の中性脂質を含む。中性脂質の例には、限定するものではないが、D S P C 、 P O P C 、 D P P C 、 D O P E 及び S M が挙げられる。いくつかの実施形態において、製剤は、モル基準で 5 % ~ 5 0 % ( 例えば、モル基準で 1 5 % ~ 4 5 % 、 2 0 % ~ 4 0 % 、 4 0 % 、 3 8 . 5 % 、 3 5 % または 3 1 % ) のステロールを含む。ステロールの非限定的な例は、コレステロールである。いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で 0 . 5 % ~ 2 0 % ( 例えば、モル基準で 0 . 5 % ~ 1 0 % 、 0 . 5 % ~ 5 % 、 1 . 5 % 、 0 . 5 % 、 1 . 5 % 、 3 . 5 % または 5 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質を含む。いくつかの実施形態において、P E G 脂質または P E G 修飾脂質は、平均分子量が 2 , 0 0 0 D a の P E G 分子を含む。いくつかの実施形態において、P E G 脂質または P E G 修飾脂質は、平均分子量が 2 , 0 0 0 未満、例えば、約 1 , 5 0 0 D a 、約 1 , 0 0 0 D a または約 5 0 0 D a の P E G 分子を含む。P E G 修飾脂質の非限定的な例は、P E G - ジステアロイルグリセロール ( P E G - D M G ) ( 本明細書において P E G - C 1 4 または C 1 4 - P E G と呼ばれる ) 及び P E G - c D M A が挙げられる ( R e y e s e t a l . J . C o n t r o l l e d R e l e a s e , 1 0 7 , 2 7 6 - 2 8 7 ( 2 0 0 5 ) において更に考察されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する ) 。

#### 【 0 2 9 3 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A ) 、 ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 2 5 ~ 7 5 % のカチオン性脂質と、0 . 5 ~ 1 5 % の中性脂質と、5 ~ 5 0 % のステロールと、0 . 5 ~ 2 0 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

#### 【 0 2 9 4 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A ) 、 ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 3 5 ~ 6 5 % のカチオン性脂質と、3 ~ 1 2 % の中性脂質と、1 5 ~ 4 5 % のステロールと、0 .

10

20

30

40

50

5 ～ 10 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 2 9 5 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 45 ～ 65 % のカチオン性脂質と、5 ～ 10 % の中性脂質と、25 ～ 40 % のステロールと、0 . 5 ～ 10 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 2 9 6 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 60 % のカチオン性脂質と、7 . 5 % の中性脂質と、31 % のステロールと、1 . 5 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 2 9 7 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 50 % のカチオン性脂質と、10 % の中性脂質と、38 . 5 % のステロールと、1 . 5 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 2 9 8 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 50 % のカチオン性脂質と、10 % の中性脂質と、35 % のステロールと、4 . 5 % または 5 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質と、0 . 5 % の標的化脂質を含む。

【 0 2 9 9 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 40 % のカチオン性脂質と、15 % の中性脂質と、40 % のステロールと、5 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 3 0 0 】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [ 1 , 3 ] - ジオキソラン ( D L i n - K C 2 - D M A )、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート ( D L i n - M C 3 - D M A ) 及びジ ( ( Z ) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル ) 9 - ( ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタノイル ) オキシ ) ヘプタデカンジオエート ( L 3 1 9 ) からなる群から選択される 57 . 2 % のカチオン性脂質と、7 . 1 % の中性脂質と、34 . 3 % のステロールと、1 . 4 % の P E G 脂質または P E G 修飾脂質とを含む。

【 0 3 0 1 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で、PEG脂質、PEG-cDMA (PEG-cDMAは、Reyes et al. (J. Controlled Release, 107, 276-287 (2005))において更に考察されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する)から選択される57.5%のカチオン性脂質と、7.5%の中性脂質と、31.5%のステロールと、3.5%のPEG脂質またはPEG修飾脂質とを含む。

#### 【0302】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質20~70%：中性脂質5~45%：コレステロール20~55%：PEG修飾脂質0.5~15%のモル比の脂質混合物から本質的に構成される。いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質20~60%：中性脂質5~25%：コレステロール25~55%：PEG修飾脂質0.5~15%のモル比の脂質混合物から本質的に構成される。

10

#### 【0303】

いくつかの実施形態において、脂質モル比は、50/10/38.5/1.5 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMG、PEG-DSGまたはPEG-DPG))、57.2/7.1134.3/1.4 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDPPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-cDMA))、40/15/40/5 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMG))、50/10/35/4.5/0.5 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DSG))、50/10/35/5 (カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMG))、40/10/40/10 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMGまたはPEG-cDMA))、35/15/40/10 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMGまたはPEG-cDMA))、または52/13/30/5 (mol% カチオン性脂質/中性脂質 (例えばDSPC)/Chol/PEG修飾脂質 (例えばPEG-DMGまたはPEG-cDMA))である。

20

#### 【0304】

脂質ナノ粒子組成物及びその作製方法の非限定的な例は、例えば、Semple et al. (2010) Nat. Biotechnol. 28:172-176; Jayarama et al. (2012), Angew. Chem. Int. Ed., 51:8529-8533、及びMaier et al. (2013) Molecular Therapy 21, 1570-1578 (そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている。

30

#### 【0305】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質と、PEG脂質と、構造的脂質とを含み得、任意選択により、非カチオン性脂質を含み得る。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、40~60%のカチオン性脂質と、5~15%の非カチオン性脂質と、1~2%のPEG脂質と、30~50%の構造的脂質とを含み得る。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質50%と、非カチオン性脂質10%と、PEG脂質1.5%と、構造的脂質38.5%とを含み得る。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質55%と、非カチオン性脂質10%と、PEG脂質2.5%と、構造的脂質32.5%とを含み得る。いくつかの実施形態において、カチオン性脂質は、限定するものではないが、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA及びL319などの本明細書に記載される任意のカチオン性脂質であってよい。

40

#### 【0306】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される脂質ナノ粒子製剤は、4成分脂質ナノ粒子であり得る。脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質と、非カチオン性脂質と、PEG

50

脂質と、構造的脂質とを含み得る。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、40～60%のカチオン性脂質と、5～15%の非カチオン性脂質と、1～2%のPEG脂質と、30～50%の構造的脂質とを含み得る。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質50%と、非カチオン性脂質10%と、PEG脂質1.5%と、構造的脂質38.5%とを含み得る。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質55%と、非カチオン性脂質10%と、PEG脂質2.5%と、構造的脂質32.5%とを含み得る。いくつかの実施形態において、カチオン性脂質は、限定するものではないが、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA及びL319などの本明細書に記載される任意のカチオン性脂質であってよい。

#### 【0307】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質と、非カチオン性脂質と、PEG脂質と、構造的脂質とを含み得る。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、50%のカチオン性脂質DLin-KC2-DMAと、10%の非カチオン性脂質DSPCと、1.5%のPEG脂質PEG-DOMGと、38.5%の構造的脂質コレステロールとを含み得る。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、50%のカチオン性脂質DLin-MC3-DMAと、10%の非カチオン性脂質DSPCと、1.5%のPEG脂質PEG-DOMGと、38.5%の構造的脂質コレステロールとを含み得る。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、50%のカチオン性脂質DLin-MC3-DMAと、10%の非カチオン性脂質DSPCと、1.5%のPEG脂質PEG-DOMGと、38.5%の構造的脂質コレステロールとを含み得る。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、55%のカチオン性脂質L319と、10%の非カチオン性脂質DSPCと、2.5%のPEG脂質PEG-DOMGと、32.5%の構造的脂質コレステロールとを含み得る。

#### 【0308】

ワクチン組成物中の有効成分、薬学的に許容される賦形剤及び/または任意追加の成分の相対量は、治療を受ける対象が何であるか、体格及び/または状態に応じて、更には、組成物が投与される経路に応じて、変動し得る。例えば、組成物は、0.1%～99% (w/w) の有効成分を含み得る。例として、組成物は、0.1%～100%、例えば、0.5～50%、1～30%、5～80%、少なくとも80% (w/w) の有効成分を含み得る。

#### 【0309】

いくつかの実施形態において、RNAワクチン組成物は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含み得、MC3と、コレステロールと、DSPCと、PEG2000-DMGとを含む脂質ナノ粒子、クエン酸三ナトリウム緩衝液、スクロース及び注射用水中で製剤化される。非限定的な例として、組成物は、2.0mg/mLの薬剤物質（例えば、HSVをコードするポリヌクレオチド）と、21.8mg/mLのMC3と、10.1mg/mLのコレステロールと、5.4mg/mLのDSPCと、2.7mg/mLのPEG2000-DMGと、5.16mg/mLのクエン酸三ナトリウムと、71mg/mLのスクロースと、1.0mLの注射用水とを含む。

#### 【0310】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子（例えば、脂質ナノ粒子）は、10～500nm、20～400nm、30～300nmまたは40～200nmの平均直径を有する。いくつかの実施形態において、ナノ粒子（例えば、脂質ナノ粒子）は、50～150nm、50～200nm、80～100nmまたは80～200nmの平均直径を有する。

#### 【0311】

リポソーム、リポブックス及び脂質ナノ粒子

いくつかの実施形態において、RNAワクチン医薬組成物は、限定するものではないが、DiLa2リポソーム（Marina Biotech (Bothell, WA)）、SMARTICLES（登録商標）（Marina Biotech (Bothell, WA)）、中性DOPC（1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン）

10

20

30

40

50

系リボソーム（例えば、卵巣癌のための siRNA 送達（Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5（12）1708-1713）、その全体を参照により本明細書に援用する）及びヒアルロナン被覆リボソーム（Quiet Therapeutics（Israel））などのリボソーム中に製剤化されてもよい。

【0312】

いくつかの実施形態において、RNA ワクチンは、米国特許出願公開第 US 2012060293 号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている凍結乾燥されたゲル相リボソーム組成物で製剤化され得る。

【0313】

ナノ粒子製剤は、リン酸コンジュゲートを含み得る。リン酸コンジュゲートは、in vivo 循環時間を延長させ得、かつ/またはナノ粒子の標的化送達を増大させ得る。本発明で使用するリン酸コンジュゲートは、WO 2013033438 または米国特許出願公開第 US 20130196948 号（そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製することができる。非限定的な例として、リン酸コンジュゲートは、国際公開第 WO 2013033438 号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている式のうちのいずれか 1 つの化合物を挙げることができる。

【0314】

ナノ粒子製剤は、ポリマーコンジュゲートを含み得る。ポリマーコンジュゲートは、水溶性コンジュゲートであってよい。ポリマーコンジュゲートは、米国特許出願公開第 20130059360 号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている構造を有し得る。いくつかの態様において、本発明のポリヌクレオチドとのポリマーコンジュゲートは、米国特許出願公開第 20130072709 号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載の方法及び/またはセグメント化ポリマー試薬を使用して作製することができる。他の態様において、ポリマーコンジュゲートは、限定するものではないが、米国特許出願公開第 US 20130196948 号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載のポリマーコンジュゲートなどのように、環部分を含むペンダント側鎖基を有し得る。

【0315】

ナノ粒子製剤は、対象における本発明のナノ粒子の送達を向上させるコンジュゲートを含み得る。更に、コンジュゲートは、対象におけるナノ粒子の食作用クリアランスを抑制し得る。いくつかの態様において、コンジュゲートは、ヒト膜タンパク質 CD47 から設計された「自己」ペプチド（例えば、Rodriguez ら（Science 2013, 339, 971-975、その全体を参照により本明細書に援用する）によって記載された「自己」粒子）であってよい。Rodriguez らによって示されたように、自己ペプチドは、マクロファージが媒介するナノ粒子のクリアランスを遅延させ、ナノ粒子の送達を向上させた。他の態様において、コンジュゲートは、膜タンパク質 CD47 であってもよい（例えば、Rodriguez et al. Science 2013, 339, 971-975 参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。Rodriguez らは、CD47 が、「自己」ペプチドと同様に、スクランブルペプチド及び PEG 被覆ナノ粒子と比較して、対象における循環粒子の比率を増大し得ることを示した。

【0316】

いくつかの実施形態において、本発明の RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、対象における本発明のナノ粒子の送達を向上させるコンジュゲートを含むナノ粒子中に製剤化される。コンジュゲートは、CD47 膜であってもよいし、コンジュゲートは、先に記載された「自己」ペプチドなどの、CD47 膜タンパク質に由来するものであってもよい。他の実施形態において、ナノ粒子は、PEG と、CD47 のコンジュゲートまたはその誘導体とを含み得る。更に他の実施形態において、ナノ粒子は、上述の「自己」ペプチドと、膜タンパク質 CD47 の両方を含んでもよい。

10

20

30

40

50

## 【0317】

いくつかの実施形態において、「自己」ペプチド及び／またはCD47タンパク質は、本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンの送達のために、本明細書に記載されるように、ウイルス様粒子または偽ビリオンにコンジュゲートされ得る。

## 【0318】

他の実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチン医薬組成物は、本発明のポリヌクレオチドと、分解可能な結合を有し得るコンジュゲートとを含む。コンジュゲートの非限定的な例には、イオン性水素原子を含む芳香族部分、スパーサー部分、及び水溶性ポリマーが挙げられる。非限定的な例として、分解可能な結合を有するコンジュゲートを含む医薬組成物及び当該医薬組成物を送達するための方法は、米国特許出願公開第US 20130184443号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

10

## 【0319】

ナノ粒子製剤は、炭水化物担体と、RNA（例えば、mRNA）ワクチンとを含む炭水化物ナノ粒子であり得る。非限定的な例として、炭水化物担体は、無水物変性フィトグリコーゲンもしくはグリコーゲン型物質、フィトグリコーゲンオクテニルコハク酸、フィトグリコーゲン - デキストリン、または無水物変性フィトグリコーゲン - デキストリンを挙げることができるが、これらに限定されない（例えば、国際公開第WO2012109121号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。

## 【0320】

20

本発明のナノ粒子製剤は、粒子の送達を改善するために、界面活性剤またはポリマーで被覆されてもよい。いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、限定するものではないが、PEGコーティング及び／または中性の表面電荷を有するコーティングなどの親水性コーティングで被覆され得る。親水性コーティングは、限定するものではないが、RNA（例えば、mRNA）ワクチンなどの大きなペイロードを含むナノ粒子を中枢神経系内に送達するのに役立ち得る。非限定的な例として、親水性コーティングを含むナノ粒子及び当該ナノ粒子を作製する方法は、米国特許出願公開第US 20130183244号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

## 【0321】

いくつかの実施形態において、本発明の脂質ナノ粒子は、親水性ポリマー粒子であり得る。親水性ポリマー粒子及び親水性ポリマー粒子の作製方法の非限定的な例は、米国特許出願公開第US 20130210991号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

30

## 【0322】

他の実施形態において、本発明の脂質ナノ粒子は、疎水性ポリマー粒子であり得る。

## 【0323】

脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質を、迅速に排除される脂質ナノ粒子（reLNP）として知られる生分解性カチオン性脂質に置き換えることによって改善され得る。限定するものではないが、DLinDMA、DLin-KC2-DMA及びDLin-MC3-DMAなどのイオン性カチオン性脂質は、時間の経過とともに血漿中及び組織中に蓄積することがわかっており、潜在的な毒性原になり得る。迅速に排除される脂質の迅速な代謝により、ラットにおける脂質ナノ粒子の忍容性及び治療指数が1mg/kgの用量から10mg/kgの用量の大きさで改善し得る。酵素的に分解されるエステル結合を含めると、reLNP製剤の活性を維持したまま、カチオン性構成成分の分解及び代謝プロファイルが改善し得る。エステル結合は、脂質鎖中に内在してもよいし、脂質鎖の末端に末端で位置してもよい。内部エステル結合は、脂質鎖中の任意の炭素を置き換えてもよい。

40

## 【0324】

いくつかの実施形態において、内部エステル結合は、飽和炭素のいずれの側に位置してもよい。

## 【0325】

50

いくつかの実施形態において、免疫応答は、ナノ化学種、ポリマー及び免疫原を含み得る脂質ナノ粒子を送達することによって誘発され得る（米国特許出願公開第20120189700号及び国際公開第WO2012099805号、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0326】

ポリマーは、ナノ化学種を封入し得、またはナノ化学種を部分的に封入し得る。免疫原は、組み換えタンパク質、修飾RNA及び/または本明細書に記載されるポリヌクレオチドであってよい。いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子は、ワクチン、限定するものではないが、病原体に対するワクチンなどにおける使用のために製剤化され得る。

10

#### 【0327】

脂質ナノ粒子は、脂質ナノ粒子が粘膜バリアを通過するように粒子の表面特性を操作して変更してもよい。粘液は、限定するものではないが、口腔（例えば、頬及び食道の膜ならびに扁桃腺組織）、眼、消化管（例えば、胃、小腸、大腸、結腸、直腸）、鼻、呼吸器（例えば、鼻、咽頭、気管及び気管支の膜）及び生殖器（例えば、膣、子宮頸部及び尿道の膜）などの粘膜組織に位置する。10~200nmよりも大きいナノ粒子は、薬剤封入効率が高く、幅広い薬物の持続的送達をもたらす能力において好ましいが、粘膜バリアに迅速に拡散するには大きすぎると考えられている。粘液は、連続的に、分泌され、排出され、廃棄または消化され、再利用されるので、捕捉された粒子の大部分は、数秒内または数時間内に粘膜組織から除去され得る。低分子量ポリエチレングリコール（PEG）で高密度に被覆された大きなポリマーナノ粒子（直径200nm~500nm）は、水中で拡散する同じ粒子よりもわずかに4~6倍遅く、粘液を通して拡散した（Lai et al., PNAS 2007 104(5): 1482-487; Lai et al., Adv Drug Deliv Rev. 2009 61(2): 158-171、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）。ナノ粒子の輸送は、通過速度ならびに/または蛍光顕微鏡法、例えば、限定するものではないが、光褪色後蛍光回復法（FRAP）及び高解像多重粒子追跡法（MPT）を使用して決定することができる。非限定的な例として、粘膜バリアを通過できる組成物は、米国特許第8,241,670号または国際公開第WO2013110028号（そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているように作製することができる。

20

30

#### 【0328】

粘液を通過するように操作された脂質ナノ粒子は、ポリマー材料（例えば、ポリマーコア）及び/またはポリマー-ビタミンコンジュゲート及び/またはトリブロックポリマーを含み得る。ポリマー材料には、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリ（スチレン）、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル及びポリアリレートを挙げることができるが、これらに限定されない。ポリマー材料は、生分解性及び/または生体適合性であり得る。生体適合性ポリマーの非限定的な例は、国際公開第WO2013116804号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。ポリマー材料は、更に、照射されてもよい。非限定的な例として、ポリマー材料は、ガンマ照射され得る（例えば、国際公開第WO201282165号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。具体的なポリマーの非限定的な例には、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、エチレンビニルアセテートポリマー（EVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（L-乳酸-co-グリコール酸）（PLPGA）、ポリ（D,L-ラクチド）（PDLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D,L-ラクチド-co-カプロラクトン）、ポリ（D,L-ラクチド-co-カプロラクトン-co-グリコリド）、ポリ（D,L-ラクチド-co-PEO-co-D,L-ラクチド）、ポリ（D,L-ラクチド-co-PPO-co-D,L-ラ

40

50



クチド)、ポリアルキルシアノアクラレート、ポリウレタン、ポリ-L-リジン(PLL)、ヒドロキシプロピルメタクリレート(HPMA)、ポリエチレングリコール、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ(ヒドロキシ酸)、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ(エステルアミド)、ポリアミド、ポリ(エステルエーテル)、ポリカーボネート、ポリアルキレン、例えば、ポリエチレン及びポリプロピレン、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、ポリアルキレンオキシド(PEO)、ポリアルキレンテレフタレート、例えば、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、例えば、ポリ(ビニルアセテート)、ポリビニルハライド、例えば、ポリ(ビニルクロリド)(PVC)、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリスチレン(PS)、ポリウレタン、誘導体化セルロース、例えば、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリル酸のポリマー、例えば、ポリ(メチル(メタ)アクリレート)(PMMA)、ポリ(エチル(メタ)アクリレート)、ポリ(ブチル(メタ)アクリレート)、ポリ(イソブチル(メタ)アクリレート)、ポリ(ヘキシル(メタ)アクリレート)、ポリ(イソデシル(メタ)アクリレート)、ポリ(ラウリル(メタ)アクリレート)、ポリ(フェニル(メタ)アクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、ポリ(オクタデシルアクリレート)及びこれらのコポリマー及び混合物、ポリジオキサノン及びそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリ(オルト)エステル、ポリ(酪酸)、ポリ(吉草酸)、ポリ(ラクチド-co-カプロラクトン)、PEG-PLGA-PEG、トリメチレンカーボネートならびにポリビニルピロリドンが挙げられる。脂質ナノ粒子は、限定するものではないが、ブロックコポリマー(国際公開第WO2013012476号(その全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている分岐ポリエーテル-ポリアミドブロックコポリマーなど)及び(ポリ(エチレングリコール))- (ポリ(プロピレンオキシド))- (ポリ(エチレングリコール))トリブロックコポリマー(例えば、米国特許出願公開第20120121718号、米国特許出願公開第20100003337号及び米国特許第8,263,665号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)などのコポリマーで被覆され得、またはこれらと会合し得る。コポリマーは、GRAS(一般に安全と認められる)ポリマーであってよく、脂質ナノ粒子の形成は、新規の化学実体が生じないような方法で作製され得る。例えば、脂質ナノ粒子は、新規の化学実体を形成することなく、依然としてヒト粘液を迅速に通過することができる、ポロキサマー被覆PLGANANO粒子を含み得る(Yang et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50: 2597-2600、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。ヒト粘液を通過することができるナノ粒子を生成するための非限定的な拡張可能な方法は、Xuらによって記載されている(例えば、J. Control Release 2013, 170(2): 279-86参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。

#### 【0329】

ポリマー-ビタミンコンジュゲートのビタミンは、ビタミンEであってよい。コンジュゲートのビタミン部分は、限定するものではないが、ビタミンA、ビタミンE、他のビタミン、コレステロール、疎水性部分または他の界面活性剤の疎水性構成成分(例えば、ステロール鎖、脂肪酸、炭化水素鎖及びアルキレンオキシド鎖)などの他の好適な構成成分で置換されてもよい。

#### 【0330】

いくつかの実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチン医薬組成物は、限定するものではないが、Dila2リボソーム(Marina Biotech(Bottlell, WA))、SMARTICLES(登録商標)(Marina Biotech(Bottlell, WA))、中性DOPC(1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)系リボソーム(例えば、卵巣癌のためのsiRNA送達(Land

en et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5 (12) 1708 - 1713、その全体を参照により本明細書に援用する) ) 及びヒアルロナン被覆リポソーム (Quiet Therapeutics (Israel)) などのリポソーム中に製剤化されてもよい。

【0331】

いくつかの実施形態において、RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、米国特許出願公開第US2012060293号 (その全体を参照により本明細書に援用する) に記載されている凍結乾燥されたゲル相リポソーム組成物で製剤化され得る。

【0332】

ナノ粒子製剤は、リン酸コンジュゲートを含み得る。リン酸コンジュゲートは、in vivo循環時間を延長させ得、かつ/またはナノ粒子の標的化送達を増大させ得る。本発明で使用されるリン酸コンジュゲートは、WO2013033438または米国特許出願公開第20130196948号 (そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する) に記載されている方法によって作製することができる。非限定的な例として、リン酸コンジュゲートは、国際公開第WO2013033438号 (その全体を参照により本明細書に援用する) に記載されている式のうちのいずれか1つの化合物を挙げることができる。

【0333】

ナノ粒子製剤は、ポリマーコンジュゲートを含み得る。ポリマーコンジュゲートは、水溶性コンジュゲートであってよい。ポリマーコンジュゲートは、米国特許出願公開第20130059360号 (その内容全体を参照により本明細書に援用する) に記載されている構造を有し得る。いくつかの態様において、本発明のポリヌクレオチドとのポリマーコンジュゲートは、米国特許出願公開第20130072709号 (その全体を参照により本明細書に援用する) に記載の方法及び/またはセグメント化ポリマー試薬を使用して作製することができる。他の態様において、ポリマーコンジュゲートは、限定するものではないが、米国特許出願公開第US20130196948号 (その内容全体を参照により本明細書に援用する) に記載のポリマーコンジュゲートなどのように、環部分を含むペンダント側鎖基を有し得る。

【0334】

粘液を通過するように操作された脂質ナノ粒子は、限定するものではないが、ポリヌクレオチド、アニオン性タンパク質 (例えば、ウシ血清アルブミン)、界面活性剤 (例えば、例えばジメチルジオクタデシル - 臭化アンモニウムなどのカチオン性界面活性剤)、糖または糖誘導体 (例えば、シクロデキストリン)、核酸、ポリマー (例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール及びポロキサマー)、粘液溶解剤 (例えば、N - アセチルシステイン、ムグワート、プロメライン、パパイン、クレロデンドラム、アセチルシステイン、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アムプロキシール、ソブレロール、ドミオドル、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ゲルゾリン、チモシン 4 ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、エルドステイン) 及びrhDNaseを含む各種DNaseなどの表面改質剤を含み得る。表面改質剤は、粒子表面に埋め込むか、粒子表面にからませてもよいし、脂質ナノ粒子の表面上に配置してもよい (例えば、コーティング、吸着、共有結合または他のプロセスによって) (例えば、米国特許出願公開第20100215580号及び米国特許出願公開第20080166414号及びUS20130164343参照、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する)。

【0335】

いくつかの実施形態において、粘液を通過する脂質ナノ粒子は、本明細書に記載される少なくとも1つのポリヌクレオチドを含み得る。ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子中に封入され得、かつ/または粒子の表面上に配置され得る。ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子に共有結合的に結合され得る。粘液を通過する脂質ナノ粒子製剤は、複数のナノ粒子を含み得る。更に、製剤は、粘液と相互作用し、かつ粘液を通過する脂質ナノ粒子の粘膜

10

20

30

40

50

組織への送達を増大させ得る粘膜付着を低減させる周辺粘液の構造特性及び／または付着性を変え得る粒子を含有してもよい。

【0336】

他の実施形態において、粘液を通過する脂質ナノ粒子は、粘膜通過を向上させるコーティングを含む低張製剤であり得る。製剤は、送達される上皮に対して低張であり得る。

【0337】

低張製剤の非限定的な例は、国際公開第WO2013110028号に認めることができ、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0338】

いくつかの実施形態において、粘膜バリアを通過する送達を向上させるために、RNAワクチン製剤は、低張液を含んでもよいし、低張液であってもよい。低張液は、限定するものではないが、粘液を通過する粒子などの粘液不活性粒子が腔上皮表面に到達できる速度を上げることが可能であることがわかった（例えば、Ensign et al. Biomaterials 2013, 34(28):6922-9 参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。

10

【0339】

いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、限定するものではないが、Silence Therapeutics (London, United Kingdom) 社のATUPLEX (商標) 系、DACC系、DBTC系及び他のsiRNAリボプレックス技術、STEMGENT (登録商標) (Cambridge, MA) 社のSTEMFECT (商標)、ならびにポリエチレンイミン (PEI) またはプロタミンに基づいた標的化及び非標的化核酸送達などのリボプレックスとして製剤化される (Aleku et al. Cancer Res. 2008 68:9788-9798; Strumberg et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2012 50:76-78; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier et al., Pulm Pharmacol Ther. 2010 23:334-344; Kaufmann et al. Microvasc Res 2010 80:286-293; Weide et al. J Immunother. 2009 32:498-507; Weide et al. J Immunother. 2008 31:180-188; Pascolo, Expert Opin. Biol. Ther. 4:1285-1294; Fotin-Mlcek et al., 2011 J. Immunother. 34:1-15; Song et al., Nature Biotechnol. 2005, 23:709-717; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 6; 104:4095-4100; deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）。

20

30

【0340】

いくつかの実施形態において、そのような製剤はまた、限定するものではないが、肝細胞、免疫細胞、腫瘍細胞、内皮細胞、抗原提示細胞及び白血球を含む様々な細胞種を *in vivo* で受動的または能動的に指向するように、構築または組成変更され得る (Akin et al. Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Judge et al., J Clin Invest. 2009 119:661-673; Kaufmann et al., Microvasc Res 2010 80:286-293; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier et al., Pulm Pharmacol Ther. 2010 23:334-344; Basha et al., Mo

40

50

l . Ther . 2011 19 : 2186 - 2200 ; Fenske and Cullis , Expert Opin Drug Deliv . 2008 5 : 25 - 44 ; Peer et al . , Science . 2008 319 : 627 - 630 ; Peer and Lieberman , Gene Ther . 2011 18 : 1127 - 1133、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。製剤の肝細胞への受動的標的化の一例には、アポリポタンパク質Eに結合し、in vivoで当該製剤の肝細胞への結合及び取り込みを促進することが示されている、DLin-DMA、DLin-KC2-DMA及びDLin-MC3-DMA系脂質ナノ粒子製剤が挙げられる(Akin et al . Mol Ther . 2010 18 : 1357 - 1364、その全体を参照により本明細書に援用する)。製剤はまた、限定するものではないが、葉酸、トランスフェリン、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)及び抗体標的化アプローチによって例示されるように、その表面上に異なるリガンドを発現させることによって選択的に標的化され得る(Kolhatkar et al . , Curr Drug Discov Technol . 2011 8 : 197 - 206 ; Musacchio and Torchilin , Front Biosci . 2011 16 : 1388 - 1412 ; Yu et al . , Mol Membr Biol . 2010 27 : 286 - 298 ; Patil et al . , Crit Rev Ther Drug Carrier Syst . 2008 25 : 1 - 61 ; Benoit et al . , Biomacromolecules . 2011 12 : 2708 - 2714 ; Zhao et al . , Expert Opin Drug Deliv . 2008 5 : 309 - 319 ; Akin et al . , Mol Ther . 2010 18 : 1357 - 1364 ; Srinivasan et al . , Methods Mol Biol . 2012 820 : 105 - 116 ; Ben-Arie et al . , Methods Mol Biol . 2012 757 : 497 - 507 ; Peer 2010 J Control Release . 20 : 63 - 68 ; Peer et al . , Proc Natl Acad Sci U S A . 2007 104 : 4095 - 4100 ; Kim et al . , Methods Mol Biol . 2011 721 : 339 - 353 ; Subramanya et al . , Mol Ther . 2010 18 : 2028 - 2037 ; Song et al . , Nat Biotechnol . 2005 23 : 709 - 717 ; Peer et al . , Science . 2008 319 : 627 - 630 ; Peer and Lieberman , Gene Ther . 2011 18 : 1127 - 1133、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

#### 【0341】

いくつかの実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、固形脂質ナノ粒子として製剤化される。固形脂質ナノ粒子(SLN)は、平均直径が1000nmまでの間である球形であり得る。SLNは、親油性分子を可溶化することができ、かつ界面活性剤及び/または乳化剤で安定化し得る固形脂質コアマトリックスを有する。他の実施形態において、脂質ナノ粒子は、自己組織化脂質ポリマーナノ粒子であり得る(Zhang et al . , ACS Nano , 2008 , 2 ( 8 ) , pp 1696 - 1702 参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。非限定的な例として、SLNは、国際公開第WO2013105101号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されているSLNであってもよい。別の非限定的な例として、SLNは、国際公開第WO2013105101号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法またはプロセスによって作製することができる。

#### 【0342】

当該製剤は、RNA(例えば、mRNA)ワクチンによって細胞のトランスフェクションを増やし、かつ/またはコードされたタンパク質の翻訳を増やすことができ得るが、リポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子を利用して、ポリヌクレオチドが目的とするタンパク質産生の効率を改善することができる。かかる例の1つには、脂質封入を使用してリポプレックスプラスミドDNAの効果的な全身送達を可能にすることがある(He

yes et al., Mol Ther. 2007 15: 713 - 720、その全体を参照により本明細書に援用する)。リポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子はまた、ポリヌクレオチドの安定性を増大させるために使用することができる。

#### 【0343】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、制御放出及び／または標的化送達用に製剤化することができる。本明細書で使用されるとき、「制御放出」は、治療成果を達成する特定の放出パターンに一致する、医薬組成物または化合物の放出プロファイルを指す。いくつかの実施形態において、RNAワクチンは、制御放出及び／または標的化送達のために、本明細書に記載され、かつ／または当該技術分野において知られている送達物質中に、封入され得る。本明細書で使用されるとき、「封入する」という用語は、閉じ込められること、取り囲むこと、または包み込むことを意味する。本発明の化合物の製剤に関するとき、封入は、実質的なものであっても、完全なものであっても、部分的なものであってもよい。「実質的に封入された」という用語は、本発明の医薬組成物または化合物の少なくとも50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99超または99.999%超が送達物質内に閉じ込められ、取り囲まれ、または包み込まれることを意味する。「部分的な封入」は、本発明の医薬組成物または化合物の10%未満、10、20、30、40、50%以下が送達物質内に閉じ込められ、取り囲まれ、または包み込まれることを意味する。有利には、封入は、蛍光及び／または電子顕微鏡写真を使用して本発明の医薬組成物または化合物の漏出または活性を測定することによって決定することができる。例えば、本発明の医薬組成物または化合物の少なくとも1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99または99.99%超が送達物質中に封入される。

#### 【0344】

いくつかの実施形態において、制御放出製剤は、限定するものではないが、トリブロックコポリマーを含み得る。非限定的な例として、製剤は、2つの異なる種類のトリブロックコポリマーを含み得る（国際公開第WO2012131104号及び同第WO2012131106号、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0345】

他の実施形態において、RNAワクチンは、脂質ナノ粒子中または迅速に排除される脂質ナノ粒子中に封入することができ、次いで、この脂質ナノ粒子または迅速に排除される脂質ナノ粒子は、本明細書に記載され、かつ／または当該技術分野において知られているポリマー、ヒドロゲル及び／または外科用シーラント内に封入され得る。非限定的な例として、ポリマー、ヒドロゲルまたは外科用シーラントは、PLGA、エチレンビニルアセテート（EVAc）、ポロキサマー、GELSITE（登録商標）（Nanotherapeutics, Inc. (Alachua, FL)）、HYLENEX（登録商標）（Halozyme Therapeutics (San Diego CA)）、フィブリノゲンポリマー（Ethicon Inc. (Cornelia, GA)）、TISSELL（登録商標）（Baxter International, Inc (Deerfield, IL)）、PEG系シーラント及びCOSEAL（登録商標）（Baxter International, Inc (Deerfield, IL)）などの外科用シーラントであってよい。

#### 【0346】

他の実施形態において、脂質ナノ粒子は、対象に注射されたときにゲルを形成し得る、当該技術分野において知られている任意のポリマー内に封入されてもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、生分解性であり得るポリマーマトリックス内に封入されてもよい。

#### 【0347】

いくつかの実施形態において、制御放出及び／または標的化送達のためのRNA（例えば、mRNA）ワクチン製剤はまた、少なくとも1つの制御放出コーティングを含み得る

。制御放出コーティングには、OPADRY（登録商標）、ポリビニルピロリドン/ビニルアセートコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、EUDRAGIT RL（登録商標）、EUDRAGIT RS（登録商標）、及びエチルセルロース水性分散体（AQUACOAT（登録商標）及びSURELEASE（登録商標））などのセルロース誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【0348】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチン制御放出及び/または標的化送達剤は、ポリカチオン性側鎖を含有し得る少なくとも1つの分解性ポリエステルを含み得る。分解性ポリエステルには、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態において、分解性ポリエステルは、PEG化ポリマーを形成するためのPEGコンジュゲートを含み得る。

10

【0349】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのポリヌクレオチドを含むRNAワクチン制御放出及び/または標的化送達剤は、米国特許第8,404,222号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている少なくとも1つのPEG及び/またはPEG関連ポリマー誘導体を含み得る。

【0350】

他の実施形態において、少なくとも1つのポリヌクレオチドを含むRNAワクチン制御放出送達剤は、米国特許出願公開第20130130348号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている制御放出ポリマー系であってよい。

20

【0351】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、治療用ナノ粒子中に封入され得、これは、本明細書において「治療用ナノ粒子RNAワクチン」と呼ばれる。治療用ナノ粒子は、本明細書に記載される方法及び当該技術分野において知られている方法、例えば、限定するものではないが、国際公開第WO2010005740号、同第WO2010030763号、同第WO2010005721号、同第WO2010005723号及び同第WO2012054923号、米国特許出願公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第US20100087337号、同第US20100068285号、同第US20110274759号、同第US20100068286号、同第US20120288541号、同第US20130123351号及び同第US20130230567号、ならびに米国特許第8,206,747号、同第8,293,276号、同第8,318,208号及び同第8,318,211号（そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載の方法によって製剤化され得る。他の実施形態において、治療用ポリマーナノ粒子は、米国特許出願公開第US20120140790号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載の方法によって特定することができる。

30

【0352】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子RNAワクチンは、持続放出用に製剤化することができる。本明細書で使用されるとき、「持続放出」は、特定の期間にわたってある放出速度に従う、医薬組成物または化合物を指す。特定の期間には、時間、日、週、月、及び年が含まれるが、これらに限定されない。非限定的な例として、持続放出性ナノ粒子は、ポリマーと、限定するものではないが、本発明のポリヌクレオチドなどの治療薬とを含み得る（国際公開第2010075072号ならびに米国特許出願公開第US20100216804号、同第US20110217377号及び同第US20120201859号参照、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）。別の非限定的な例において、持続放出性製剤は、限定するものではないが、結晶、巨大分子ゲル及び/または微粒子懸濁液などの、持続的なバイオアベイラビリティを可能にする作用物質を含み得る（米国特許出願公開第US20130150295号参照、その内容全体を参照に

40

50

より本明細書に援用する)。

【0353】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、標的特異的になるように製剤化することができる。非限定的な例として、治療用ナノ粒子は、コルチコステロイドを含み得る(国際公開第WO2011084518号参照、その全体を参照により本明細書に援用する)。非限定的な例として、治療用ナノ粒子は、国際公開第WO2008121949号、同第WO2010005726号、同第WO2010005725号、同第WO2011084521号及び米国特許出願公開第US20100069426号、同第US20120004293号及び同第US20100104655号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載されているナノ粒子中に製剤化され得る。

10

【0354】

いくつかの実施形態において、本発明のナノ粒子は、ポリマーマトリックスを含み得る。非限定的な例として、ナノ粒子は、限定するものではないが、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルマレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ(エチレンジイミン)、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)またはこれらの組み合わせなどの2つ以上のポリマーを含み得る。

20

【0355】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、ジブロックコポリマーを含み得る。いくつかの実施形態において、ジブロックコポリマーは、PEGを、限定するものではないが、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルマレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ(エチレンジイミン)、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)またはこれらの組み合わせなどのポリマーとの組み合わせで含み得る。更に他の実施形態において、ジブロックコポリマーは、国際公開第WO2013120052号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されているものなどの高Xジブロックコポリマーであってよい。

30

【0356】

非限定的な例として、治療用ナノ粒子は、PLGA-PEGブロックコポリマーを含む(米国特許出願公開第US20120004293号及び米国特許第8,236,330号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。別の非限定的な例において、治療用ナノ粒子は、PEG及びPLAまたはPEG及びPLGAのジブロックコポリマーを含むステルスナノ粒子である(米国特許第8,246,968号及び国際公開第WO2012166923号参照、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する)。更に別の非限定的な例において、治療用ナノ粒子は、米国特許出願公開第20130172406号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されているステルスナノ粒子または標的特異型ステルスナノ粒子である。

40

【0357】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、多元ブロックコポリマーを含み得る(例えば、米国特許第8,263,665号及び同第8,287,910号ならびに米国特許出願公開第20130195987号参照、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する)。

【0358】

50

更に別の非限定的な例において、脂質ナノ粒子は、ブロックコポリマー PEG - PLGA - PEG を含む（例えば、Lee et al. “Thermosensitive Hydrogel as a Tgf-1 Gene Delivery Vehicle Enhances Diabetic Wound Healing.” Pharmaceutical Research, 2003 20(12): 1995 - 2000 において TGF-1 遺伝子の送達ビヒクルとして使用され、Li et al. “Controlled Gene Delivery System Based on Thermosensitive Biodegradable Hydrogel” Pharmaceutical Research 2003 20(6): 884 - 888 ; 及び Chang et al. , “Non-ionic amphiphilic biodegradable PEG - PLGA - PEG copolymer enhances gene delivery efficiency in rat skeletal muscle.” J Controlled Release. 2007 118: 245 - 253 において制御された遺伝子送達系として使用された、感熱性ヒドロゲル (PEG - PLGA - PEG) 参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。本開示の RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、PEG - PLGA - PEG ブロックコポリマーを含む脂質ナノ粒子中に製剤化され得る。

10

20

30

40

50

#### 【0359】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、多元ブロックコポリマーを含み得る（例えば、米国特許第 8,263,665 号及び同第 8,287,910 号ならびに米国特許出願公開第 20130195987 号参照、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0360】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるブロックコポリマーは、非ポリマーミセルとブロックコポリマーとを含むポリイオン複合体中に含まれていてもよい（例えば、米国特許出願公開第 20120076836 号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0361】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、少なくとも 1 つのアクリルポリマーを含み得る。アクリルポリマーには、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリシアノアクリレート及びこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0362】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、少なくとも 1 つのポリ（ビニルエステル）ポリマーを含み得る。ポリ（ビニルエステル）ポリマーは、ランダムコポリマーなどのコポリマーであってよい。非限定的な例として、ランダムコポリマーは、国際公開第 WO2013032829 号または米国特許出願公開第 20130121954 号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているものなどの構造を有し得る。いくつかの態様において、ポリ（ビニルエステル）ポリマーは、本明細書に記載されるポリヌクレオチドにコンジュゲートされ得る。

#### 【0363】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、少なくとも 1 つのジブロックコポリマーを含み得る。ジブロックコポリマーは、限定するものではないが、ポリ（乳）酸 - ポリ（エチレン）グリコールコポリマーであってよい（例えば、国際公開第 WO2013044219 号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。非限定的な例として、治療用ナノ粒子を使用して癌を治療することができる（国際公開第 WO2013044219 号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0364】



いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、本明細書に記載され、かつまたは当該技術分野において知られている、少なくとも1つのカチオン性ポリマーを含み得る。

【0365】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、少なくとも1つのアミン含有ポリマー、限定するものではないが、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ(アミドアミン)デンドリマー、ポリ( - アミノエステル)(例えば、米国特許第8,287,849号参照、その全体を参照により本明細書に援用する)及びこれらの組み合わせなどを含み得る。他の実施形態において、本明細書に記載されるナノ粒子は、国際公開第WO2013059496号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されているものなどのアミンカチオン性脂質を含み得る。いくつかの態様において、カチオン性脂質は、

10

【0366】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、ポリカチオン性側鎖を含有し得る少なくとも1つの分解性ポリエステルを含み得る。分解性ポリエステルには、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態において、分解性ポリエステルは、PEG化ポリマーを形成するためのPEGコンジュゲートを含み得る。

【0367】

他の実施形態において、治療用ナノ粒子は、少なくとも1つの標的化リガンドのコンジュゲートを含み得る。標的化リガンドは、当該技術分野において知られている任意のリガンド、限定するものではないが、モノクローナル抗体などであってよい(Kirpotic et al, Cancer Res. 2006 66:6732-6740、その全体を参照により本明細書に援用する)。

20

【0368】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子は、水溶液に製剤化され得、これを使用して癌を標的にしてもよい(国際公開第WO2011084513号及び米国特許出願公開第20110294717号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

【0369】

いくつかの実施形態において、治療用ナノ粒子RNA(例えば、mRNA)ワクチン(例えば、少なくとも1つのRNAワクチンを含む治療用ナノ粒子)は、米国特許第8,404,799号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)においてPodobinskiらが記載した方法を使用して製剤化することができる。

30

【0370】

いくつかの実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、合成ナノ担体中に封入され、当該担体に結合し、かつ/または当該担体と会合し得る。合成ナノ担体には、国際公開第WO2010005740号、同第WO2012149454号及び同第WO2013019669号、ならびに米国特許出願公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第US20100087337号及び同第US20120244222号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載のものが含まれるが、これらに限定されない。合成ナノ担体は、当該技術分野において知られている方法及び/または本明細書に記載される方法を使用して製剤化することができる。非限定的な例として、合成ナノ担体は、国際公開第WO2010005740号、同第WO2010030763号及び同第WO201213501号、ならびに米国特許出願公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第US20100087337号及び同第US20120244222号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法によって製剤化することができる。他の実施形態において、合成ナノ担体の製剤は、国際公開第WO2011072218号及び米国特許第8,211,473号(そのそれぞれの内容全体を参照により本明

40

50

細書に援用する)に記載されている方法を使用して凍結乾燥され得る。更に他の実施形態において、限定するものではないが、合成ナノ担体を含む本発明の製剤は、米国特許出願公開第20130230568号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法によって凍結乾燥または再構成され得る。

#### 【0371】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを放出する反応基を含有し得る(国際公開第WO20120952552号及び米国特許出願公開第US20120171229号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

#### 【0372】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、合成ナノ担体の送達からの免疫応答を向上させる免疫活性化剤を含有し得る。非限定的な例として、合成ナノ担体は、免疫系のTh1系応答を向上させ得るTh1免疫活性化剤を含み得る(国際公開第WO2010123569号及び米国特許出願公開第20110223201号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

#### 【0373】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、標的化放出用に製剤化され得る。いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、指定のpHで、かつ/または所望の時間間隔後にポリヌクレオチドを放出するように製剤化される。非限定的な例として、合成ナノ粒子は、RNA(例えば、mRNA)ワクチンを24時間後、かつ/またはpH4.5で放出するように製剤化され得る(国際公開第WO2010138193号及び同第WO2010138194号ならびに米国特許出願公開第US20110020388号及び同第US20110027217号、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。

#### 【0374】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドの制御放出及び/または持続放出用に製剤化され得る。非限定的な例として、持続放出用の合成ナノ担体は、当該技術分野において知られている方法、本明細書に記載される方法、ならびに/または国際公開第WO2010138192号及び米国特許出願公開第20100303850号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法によって製剤化することができる。

#### 【0375】

いくつかの実施形態において、RNA(例えば、mRNA)ワクチンは、制御放出及び/または持続放出用に製剤化され得、製剤は、結晶性側鎖(CYSC)ポリマーであるポリマーを少なくとも1つ含む。CYSCポリマーは、米国特許第8,399,007号に記載されており、その全体を参照により本明細書に援用する。

#### 【0376】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、ワクチンとして使用するために製剤化され得る。いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つの抗原をコードする少なくとも1つのポリヌクレオチドを封入し得る。非限定的な例として、合成ナノ担体は、少なくとも1つの抗原とワクチン剤形のための賦形剤とを含み得る(国際公開第WO2011150264号及び米国特許出願公開第20110293723号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。別の非限定的な例として、ワクチン剤形は、同じ抗原または異なる抗原を含む少なくとも2つの合成ナノ担体と、賦形剤とを含み得る(国際公開第WO2011150249号及び米国特許出願公開第20110293701号参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。ワクチン剤形は、本明細書に記載される方法、当該技術分野において知られている方法、ならびに/または国際公開第WO2011150258号及び米国特許出願公開第US20120027806号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている方法によって選択され得る。

## 【0377】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つのアジュバントをコードする少なくとも1つのポリヌクレオチドを含み得る。非限定的な例として、アジュバントは、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド、ジメチルジオクタデシルアンモニウムホスフェートまたはジメチルジオクタデシルアンモニウムアセテート（DDA）、及びマイコバクテリウム総脂質抽出物の無極性分画または当該無極性分画の一部を含み得る（例えば、米国特許第8,241,610号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。他の実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つのポリヌクレオチドと、アジュバントとを含み得る。非限定的な例として、アジュバントを含む合成ナノ担体は、国際公開第WO2011150240号及び米国特許出願公開第US20110293700号（そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって製剤化することができる。

10

## 【0378】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、ウイルス由来のペプチド、断片または領域をコードする少なくとも1つのポリヌクレオチドを封入し得る。非限定的な例として、合成ナノ担体には、国際公開第WO2012024621号、同第WO201202629号及び同第WO2012024632号ならびに米国特許出願公開第US20120064110号、同第US20120058153号及び同第US20120058154号（そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているナノ担体を挙げることができる。

20

## 【0379】

いくつかの実施形態において、合成ナノ担体は、体液性応答及び/または細胞傷害性Tリンパ球（CTL）応答を誘起することが可能であり得るポリヌクレオチドに結合され得る（例えば、国際公開第WO2013019669号参照、その全体を参照により本明細書に援用する）。

## 【0380】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、双性イオン脂質中に封入され、当該脂質に結合し、かつ/または当該脂質と会合し得る。双性脂質及び双性脂質の使用方法の非限定的な例は、米国特許出願公開第20130216607号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。いくつかの態様において、双性イオン脂質は、本明細書に記載されるリボソーム及び脂質ナノ粒子で使用する

30

## 【0381】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、米国特許出願公開第20130197100号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているコロイド状ナノ担体中に製剤化され得る。

## 【0382】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、経口投与用に最適化され得る。ナノ粒子は、限定するものではないが、キトサンまたはその誘導体などの少なくとも1つのカチオン性バイオポリマーを含み得る。非限定的な例として、ナノ粒子は、米国特許出願公開第20120282343号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって製剤化することができる。

40

## 【0383】

いくつかの実施形態において、LNPは、脂質KL52を含む（米国特許出願公開第2012/0295832号に開示されているアミノ脂質、その全体を参照により本明細書に明示的に援用する）。LNP投与の活性及び/または安全性（ALT/AST、白血球数及びサイトカイン誘導の1つ以上を調べることによって決定される）は、かかる脂質を組み込むことによって改善され得る。KL52を含むLNPは、静脈内及び/または1用量以上で投与され得る。いくつかの実施形態において、KL52を含むLNPの投与は、MC3を含むLNPと比較して、同量または改善したmRNA及び/またはタンパク質発

50

現をもたらす。

【0384】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、更に小さなLNPを使用して送達されてもよい。そのような粒子は、直径が0.1 μm未満から最大100 nm、例えば、限定するものではないが、0.1 μm未満、1.0 μm未満、5 μm未満、10 μm未満、15 μm未満、20 μm未満、25 μm未満、30 μm未満、35 μm未満、40 μm未満、50 μm未満、55 μm未満、60 μm未満、65 μm未満、70 μm未満、75 μm未満、80 μm未満、85 μm未満、90 μm未満、95 μm未満、100 μm未満、125 μm未満、150 μm未満、175 μm未満、200 μm未満、225 μm未満、250 μm未満、275 μm未満、300 μm未満、325 μm未満、350 μm未満、375 μm未満、400 μm未満、425 μm未満、450 μm未満、475 μm未満、500 μm未満、525 μm未満、550 μm未満、575 μm未満、600 μm未満、625 μm未満、650 μm未満、675 μm未満、700 μm未満、725 μm未満、750 μm未満、775 μm未満、800 μm未満、825 μm未満、850 μm未満、875 μm未満、900 μm未満、925 μm未満、950 μm未満または975 μm未満であってよい。

10

【0385】

他の実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、約1 nm～約100 nm、約1 nm～約10 nm、約1 nm～約20 nm、約1 nm～約30 nm、約1 nm～約40 nm、約1 nm～約50 nm、約1 nm～約60 nm、約1 nm～約70 nm、約1 nm～約80 nm、約1 nm～約90 nm、約5 nm～約100 nm、約5 nm～約10 nm、約5 nm～約20 nm、約5 nm～約30 nm、約5 nm～約40 nm、約5 nm～約50 nm、約5 nm～約60 nm、約5 nm～約70 nm、約5 nm～約80 nm、約5 nm～約90 nm、約10～約50 nm、約20～約50 nm、約30～約50 nm、約40～約50 nm、約20～約60 nm、約30～約60 nm、約40～約60 nm、約20～約70 nm、約30～約70 nm、約40～約70 nm、約50～約70 nm、約60～約70 nm、約20～約80 nm、約30～約80 nm、約40～約80 nm、約50～約80 nm、約60～約80 nm、約20～約90 nm、約30～約90 nm、約40～約90 nm、約50～約90 nm、約60～約90 nm及び/または約70～約90 nmの直径であり得る、更に小さなLNPを使用して送達されてもよい。

20

30

【0386】

いくつかの実施形態において、そのようなLNPは、マイクロ流体ミキサーを備える方法を使用して合成される。例示的なマイクロ流体ミキサーには、限定するものではないが、スリット型インターデジタルマイクロミキサーを挙げることができ、例えば、限定するものではないが、Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria) 社製によるもの及び/またはジグザグヘリンボーンマイクロミキサー (SHM) があり (Zhigaltsev, I. V. et al., Bottom-up design and synthesis of limit size lipid nanoparticle systems with aqueous and triglyceride cores using millisecond microfluidic mixing. Langmuir. 2012. 28: 3633-40)、公開されている (Belliveau, N. M. et al., Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA. Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2012. 1: e37; Chen, D. et al., Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation. J Am Chem Soc. 2012. 134 (16): 6948-51、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に

40

50

援用する)。

【0387】

いくつかの実施形態において、SHMを備えるLNPの生成方法は、少なくとも2つの流入流れの混合を更に含み、この混合は、微細構造誘導型カオスの移流(MICA)によって生じる。この方法によれば、流体流れは、ヘリンボーンのパターンに存在する流路を通して流れ、回転流を引き起こし、流体が互いに折り重なる。この方法はまた、流体が循環している間に表面が方向性を変える、流体混合のための表面を含み得る。SHMを使用してLNPを生成する方法には、米国特許出願公開第2004/0262223号及び同第2012/0276209号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に明示的に援用する)に開示されているものが含まれる。

10

【0388】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA(例えば、mRNA)ワクチンは、限定するものではないが、スリット型インターデジタル微細構造ミキサー(SIMM-V2)または標準スリット型インターデジタルマイクロミキサー(SSIMM)またはキャタピラー(CPMM)またはジェット衝突((IJMM) Institut für Mikrorotechnik Mainz GmbH(Mainz Germany)社製)などのマイクロミキサーを使用して生成された脂質ナノ粒子中に製剤化され得る。

【0389】

いくつかの実施形態において、本開示のRNA(例えば、mRNA)ワクチンは、マイクロ流体技術を使用して生成された脂質ナノ粒子中に製剤化され得る(Whitesides, George M. The Origins and the Future of Microfluidics. Nature, 2006 442:368-373; 及びAbraham et al. Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295:647-651参照、そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)。非限定的な例として、制御されたマイクロ流体製剤は、マイクロ流路内にある低いレイノルズ数の定常圧による駆動流の流れを混合する受動的方法を伴う(例えば、Abraham et al. Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295:647-651参照、その全体を参照により本明細書に援用する)。

20

【0390】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA(例えば、mRNA)ワクチンは、限定するものではないが、Harvard Apparatus(Holliston, MA)社製またはDolomite Microfluidics(Royston, UK)社製のものなどのマイクロミキサーチップを使用して生成された脂質ナノ粒子中に製剤化され得る。マイクロミキサーチップを、スリット及び再結合メカニズムにより2つ以上の流体流れを迅速に混合するために使用することができる。

30

【0391】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA(例えば、mRNA)ワクチンは、国際公開第WO2013063468号または米国特許第8,440,614号(そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている薬物封入マイクロスフェアを使用した送達用に製剤化され得る。マイクロスフェアは、国際公開第WO2013063468号(その内容全体を参照により本明細書に援用する)に記載されている式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を含み得る。他の態様において、本発明のRNA(例えば、mRNA)ワクチンを細胞に送達するには、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、脂質が有用である(国際公開第WO2013063468号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。

40

【0392】

いくつかの実施形態において、本開示のRNA(例えば、mRNA)ワクチンは、約10~約100nm、例えば、限定するものではないが、約10~約20nm、約10~約30nm、約10~約40nm、約10~約50nm、約10~約60nm、約10~約

50

70 nm、約10～約80 nm、約10～約90 nm、約20～約30 nm、約20～約40 nm、約20～約50 nm、約20～約60 nm、約20～約70 nm、約20～約80 nm、約20～約90 nm、約20～約100 nm、約30～約40 nm、約30～約50 nm、約30～約60 nm、約30～約70 nm、約30～約80 nm、約30～約90 nm、約30～約100 nm、約40～約50 nm、約40～約60 nm、約40～約70 nm、約40～約80 nm、約40～約90 nm、約40～約100 nm、約50～約60 nm、約50～約70 nm、約50～約80 nm、約50～約90 nm、約50～約100 nm、約60～約70 nm、約60～約80 nm、約60～約90 nm、約60～約100 nm、約70～約80 nm、約70～約90 nm、約70～約100 nm、約80～約90 nm、約80～約100 nm及び/または約90～約100 nmの直径を有する脂質ナノ粒子中に製剤化され得る。

10

#### 【0393】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子は、約10～500 nmの直径を有し得る。

#### 【0394】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子は、100 nm超、150 nm超、200 nm超、250 nm超、300 nm超、350 nm超、400 nm超、450 nm超、500 nm超、550 nm超、600 nm超、650 nm超、700 nm超、750 nm超、800 nm超、850 nm超、900 nm超、950 nmまたは1000 nm超の直径を有し得る。

20

#### 【0395】

いくつかの態様において、脂質ナノ粒子は、国際公開第WO2013059922号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている限界寸法の脂質ナノ粒子であってよい。限界寸法の脂質ナノ粒子は、水性コアまたは疎水性コアを取り囲む脂質二重層を含み得、ここで、脂質二重層は、限定するものではないが、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、セラミド、スフィンゴミエリン、ジヒドロスフィンゴミエリン、セファリン、セレブロシド、C8～C20の脂肪酸ジアシルホスファチジルコリン及び1-パルミトイル-2-オレオイルホスファチジルコリン（POPC）などのリン脂質を含み得る。他の態様において、限界寸法の脂質ナノ粒子は、限定するものではないが、DLPE-PEG、DMPE-PEG、DPPC-PEG及びDSPC-PEGなどのポリエチレングリコール脂質を含み得る。

30

#### 【0396】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、国際公開第WO2013063530号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている送達方法を使用して、特定の場所に送達し、局在化させ、及び/または集中させてもよい。非限定的な例として、RNA（例えば、mRNA）ワクチンを対象に送達する前に、それと同時に、またはその後、空のポリマー粒子を対象に投与してもよい。空のポリマー粒子は、対象と接触すると、体積が変化し、対象内の特定の位置に、留まり、埋め込まれ、固定化され、または捕捉される。

40

#### 【0397】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、有効物質放出系中に製剤化され得る（例えば、米国特許出願公開第US20130102545号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。有効物質放出系は、1）触媒活性をもつ核酸とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドインヒビター鎖に結合した少なくとも1つのナノ粒子と、2）治療上有効な物質（例えば、本明細書に記載されるポリヌクレオチド）に結合した少なくとも1つの基質分子に結合した化合物とを含み得、ここで、治療上有効な物質は、触媒活性をもつ核酸による基質分子の切断によって放出される。

#### 【0398】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、非細胞性物質を含む内側コアと、細胞膜を含む外表面とを含むナノ粒子中に製剤化され得る。細胞膜は

50

、細胞由来でもよいし、ウイルス由来の膜であってもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、国際公開第W O 2 0 1 3 0 5 2 1 6 7号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製することができる。別の非限定的な例として、本明細書に記載されるRNAワクチンを送達するために、国際公開第W O 2 0 1 3 0 5 2 1 6 7号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているナノ粒子を使用してもよい。

#### 【0399】

いくつかの実施形態において、RNA（例えば、mRNA）ワクチンは、多孔性ナノ粒子に支持された脂質二重層（原細胞）中に製剤化され得る。原細胞については、国際公開第W O 2 0 1 3 0 5 6 1 3 2号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

10

#### 【0400】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、米国特許第8,420,123号及び同第8,518,963号ならびに欧州特許第EP2073848B1号（そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているポリマーナノ粒子中、またはこれらに記載されている方法によって作製されたポリマーナノ粒子中に製剤化され得る。非限定的な例として、米国特許第8,518,963号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているナノ粒子または当該特許に記載されている方法によって作製されたナノ粒子などのポリマーナノ粒子は、高いガラス転移温度を有し得る。別の非限定的な例として、経口製剤及び非経口製剤のためのポリマーナノ粒子は、欧州特許第EP2073848B1号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製され得る。

20

#### 【0401】

他の実施形態において、本明細書に記載されるRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、イメージングで使用されるナノ粒子中に製剤化され得る。ナノ粒子は、米国特許出願公開第20130129636号（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているものなどのリポソームナノ粒子であってもよい。非限定的な例として、リポソームは、ガドリニウム（III）2-〔4,7-ビス-カルボキシメチル-10-〔（N,N-ジステアリルアミドメチル-N'-アミド-メチル）-1,4,7,10-テトラ-アザシクロデカ-1-イル〕-酢酸及び中性の完全に飽和したリン脂質成分を含み得る（例えば、米国特許出願公開第US20130129636号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。

30

#### 【0402】

いくつかの実施形態において、本発明において使用することができるナノ粒子は、米国特許出願公開第20130130348号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって形成される。

#### 【0403】

本発明のナノ粒子は、限定するものではないが、欠乏すると貧血から神経管欠陥に及ぶ健康被害をもたらし得るものなどの栄養素を更に含み得る（例えば、国際公開第W O 2 0 1 3 0 7 2 9 2 9号に記載のナノ粒子参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。非限定的な例として、栄養素は、第一鉄塩、第二鉄塩または元素状の鉄、ヨウ素、葉酸、ビタミンまたは微量栄養素であってもよい。

40

#### 【0404】

いくつかの実施形態において、本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、膨潤性ナノ粒子中に製剤化され得る。膨潤性ナノ粒子は、限定するものではないが、米国特許第8,440,231号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているものであってよい。非限定的な実施形態として、本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンを肺系統に送達するために、膨潤性ナノ粒子が使用され得る（例えば、米国特許第8,440,231号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。

#### 【0405】

50

本発明のRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、限定するものではないが、米国特許第8,449,916号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されるものなどのポリ酸無水物ナノ粒子中に製剤化され得る。本発明のナノ粒子及びマイクロ粒子を幾何学的に操作して、マクロファージ応答及び/または免疫応答を制御してもよい。いくつかの態様において、幾何学的に操作された粒子は、限定するものではないが、肺送達などの標的化送達用の本発明のポリヌクレオチドを組み込むために、様々な形状、大きさ及び/または表面電荷を有し得る（例えば、国際公開第WO2013082111号参照、その内容全体を参照により本明細書に援用する）。幾何学的に操作される粒子の他の物理的特徴には、限定するものではないが、窓形成、角度のあるアーム、非対称性、表面粗さ及び電荷が含まれ得、これにより、細胞と組織との相互作用を変えることができる。非限定的な例として、本発明のナノ粒子は、国際公開第WO2013082111号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0406】

いくつかの実施形態において、本発明のナノ粒子は、水溶性ナノ粒子、例えば、限定するものではないが、国際公開第WO2013090601号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されるものなどであってよい。ナノ粒子は、良好な水溶性を示すために、小型で双性イオンのリガンドを有する無機ナノ粒子であってもよい。ナノ粒子はまた、小さな流体力学的直径（HD）、時間、pH及び塩濃度に対する安定性、ならびに低レベルの非特異的タンパク質結合を有し得る。

#### 【0407】

いくつかの実施形態において、本発明のナノ粒子は、米国特許出願公開第US20130172406号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって開発され得る。

#### 【0408】

いくつかの実施形態において、本発明のナノ粒子は、限定するものではないが、米国特許出願公開第20130172406号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているものなどのステルスナノ粒子または標的特異的ステルスナノ粒子である。本発明のナノ粒子は、米国特許出願公開第20130172406号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製することができる。

#### 【0409】

他の実施形態において、ステルスまたは標的特異的ステルスナノ粒子は、ポリマーマトリックスを含み得る。ポリマーマトリックスは、限定するものではないが、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ酸無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルフェレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリエステル、ポリ酸無水物、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリメタクリレート、ポリアクリレート、ポリシアノアクリレートまたはこれらの組み合わせなどの2つ以上のポリマーを含み得る。

#### 【0410】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、高密度の核酸層を有するナノ粒子-核酸ハイブリッド構造であってよい。非限定的な例として、ナノ粒子-核酸ハイブリッド構造は、米国特許出願公開第20130171646号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている方法によって作製することができる。ナノ粒子は、限定するものではないが、本明細書に記載されるポリヌクレオチド及び/または当該技術分野において知られているポリヌクレオチドなどの核酸を含み得る。

#### 【0411】

本発明のナノ粒子の少なくとも1つは、コアナノ構造に埋め込まれ得、またはナノ構造



内もしくはナノ構造上で少なくとも1つのペイロードを運搬もしくは会合することが可能である低密度の多孔性3D構造もしくはコーティングで被覆され得る。少なくとも1つのナノ粒子を含むナノ構造の非限定的な例は、国際公開第WO2013123523号に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

#### 【0412】

##### ワクチン投与方法

HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチンは、治療上有効な成果をもたらす任意の経路によって投与され得る。これらには、皮内、筋肉内及び/または皮下投与が含まれるが、これらに限定されない。本開示は、それを必要とする対象にRNA (例えば、mRNA) ワクチンを投与することを含む方法を提供する。正確な必要量は、対象の種、年齢及び全身状態、疾患の重症度、特定の組成物、その投与様式、その活性様式などに応じて、対象ごとに変化し得る。HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物は、典型的に、投与の容易性及び用量の均一性のために単位剤形で製剤化される。しかしながら、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物の一日の総用量は、堅実な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者に対する具体的な治療上有効な用量レベル、予防上有効な用量レベル、適切なイメージング用量レベルは、治療対象の疾病及び疾病の重症度、採用される特定の化合物の活性、採用される特定の組成物、患者の年齢、体重、全身状態、性別及び食生活、採用される特定の化合物の投与の時間、投与経路及び排泄速度、治療の継続期間、採用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医学分野でよく知られている同様の因子を含む、種々の因子に依存し得る。

10

20

#### 【0413】

いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物は、1日につき対象の体重1kg当たり、0.0001mg/kg ~ 100mg/kg、0.001mg/kg ~ 0.05mg/kg、0.005mg/kg ~ 0.05mg/kg、0.001mg/kg ~ 0.005mg/kg、0.05mg/kg ~ 0.5mg/kg、0.01mg/kg ~ 50mg/kg、0.1mg/kg ~ 40mg/kg、0.5mg/kg ~ 30mg/kg、0.01mg/kg ~ 10mg/kg、0.1mg/kg ~ 10mg/kgまたは1mg/kg ~ 25mg/kgを送達するのに十分な用量レベルで、1日1回以上、週1回以上、月1回以上などで投与されて、所望の治療効果、診断効果、予防効果またはイメージング効果を得ることができる(例えば、国際公開第WO2013078199号に記載されている単位用量範囲を参照、その全体を参照により本明細書に援用する)。所望の用量は、1日3回、1日2回、1日1回、2日に1回、3日に1回、毎週、2週ごと、3週ごと、4週ごと、2ヶ月ごと、3ヶ月ごと、6ヶ月ごとなどに送達され得る。ある特定の実施形態において、所望の用量は、複数回投与(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回またはそれ以上の投与)を用いて送達され得る。複数回投与が採用される場合、本明細書に記載されるものなどの分割投薬計画を使用してもよい。例示的な実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物は、0.0005mg/kg ~ 0.01mg/kg、例えば、約0.0005mg/kg ~ 約0.0075mg/kg、例えば、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.002mg/kg、約0.003mg/kg、約0.004mg/kgまたは約0.005mg/kgを送達するのに十分な用量レベルで投与され得る。

30

40

#### 【0414】

いくつかの実施形態において、HSV RNA (例えば、mRNA) ワクチン組成物は、0.025mg/kg ~ 0.250mg/kg、0.025mg/kg ~ 0.500mg/kg、0.025mg/kg ~ 0.750mg/kgまたは0.025mg/kg ~ 1.0mg/kgを送達するのに十分な用量レベルで、1回または2回(またはそれ以上)投与され得る。

#### 【0415】

50

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン組成物は、0.0100mg、0.025mg、0.050mg、0.075mg、0.100mg、0.125mg、0.150mg、0.175mg、0.200mg、0.225mg、0.250mg、0.275mg、0.300mg、0.325mg、0.350mg、0.375mg、0.400mg、0.425mg、0.450mg、0.475mg、0.500mg、0.525mg、0.550mg、0.575mg、0.600mg、0.625mg、0.650mg、0.675mg、0.700mg、0.725mg、0.750mg、0.775mg、0.800mg、0.825mg、0.850mg、0.875mg、0.900mg、0.925mg、0.950mg、0.975mgもしくは1.0mgの総用量またはこれらの総用量を送達するのに十分な用量レベルで、2回（例えば、0日目及び7日目、0日目及び14日目、0日目及び21日目、0日目及び28日目、0日目及び60日目、0日目及び90日目、0日目及び120日目、0日目及び150日目、0日目及び180日目、0日目及び3ヶ月後、0日目及び6ヶ月後、0日目及び9ヶ月後、0日目及び12ヶ月後、0日目及び18ヶ月後、0日目及び2年後、0日目及び5年後または0日目及び10年後）投与され得る。より高い用量及びより低い用量ならびに投与頻度が本開示に包含される。例えば、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン組成物は、3回または4回投与され得る。

10

#### 【0416】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン組成物は、0.010mg、0.025mg、0.100mgもしくは0.400mgの総用量またはこれらの総用量を送達するのに十分な用量レベルで、2回（例えば、0日目及び7日目、0日目及び14日目、0日目及び21日目、0日目及び28日目、0日目及び60日目、0日目及び90日目、0日目及び120日目、0日目及び150日目、0日目及び180日目、0日目及び3ヶ月後、0日目及び6ヶ月後、0日目及び9ヶ月後、0日目及び12ヶ月後、0日目及び18ヶ月後、0日目及び2年後、0日目及び5年後または0日目及び10年後）投与され得る。

20

#### 【0417】

いくつかの実施形態において、対象にワクチン接種を行う方法にて使用されるRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、対象へのワクチン接種に有効な量で、 $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 400\mu\text{g}/\text{kg}$ の核酸ワクチンの単回用量が対象に投与される。いくつかの実施形態において、対象にワクチン接種を行う方法にて使用されるRNA（例えば、mRNA）ワクチンは、対象へのワクチン接種に有効な量で、 $10\mu\text{g} \sim 400\mu\text{g}$ の核酸ワクチンの単回用量を介して、対象に投与される。

30

#### 【0418】

本明細書に記載されるRNA（例えば、mRNA）ワクチン医薬組成物は、鼻腔内、気管内または注射可能（例えば、静脈内、眼内、硝子体内、筋肉内、皮内、心臓内、腹腔内及び皮下）などの本明細書に記載される剤形に製剤化することができる。

#### 【0419】

HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチン製剤及び使用方法

本開示のいくつかの態様は、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの製剤を提供し、ここで、HSV RNAワクチンは、対象において抗原特異的免疫応答（例えば、抗HSV抗原性ポリペプチドに特異的な抗体の産生）をもたらすのに有効な量で製剤化される。「有効量」は、抗原特異的免疫応答をもたらすのに有効なHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの用量である。また、対象の抗原特異的免疫応答を誘導する方法も本明細書で提供される。

40

#### 【0420】

いくつかの実施形態において、抗原特異的免疫応答は、本明細書で提供されるHSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンを投与した対象において産生された抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価を測定することによって特徴付けられる。抗体力価は、対象内の抗体の量、例えば、特定の抗原（例えば、抗HSV抗原性ポリペプチド）または抗原の工

50

ピトープに特異的である抗体の量の測定値である。抗体力価は、典型的に、陽性結果をもたらす最大希釈の逆数で表される。例えば、酵素結合免疫吸着法（E L I S A）が、抗体力価を決定するための一般的なアッセイである。

#### 【0421】

いくつかの実施形態において、抗体力価は、対象が感染したかどうかを評価し、または免疫付与が必要かどうかを決定するために使用される。いくつかの実施形態において、抗体力価は、自己免疫応答の強さを決定し、ブースター免疫が必要であることを決定し、以前のワクチンが有効であったかを決定し、かつ最近または以前のあらゆる感染を特定するために使用される。本開示によれば、抗体力価は、H S V R N A（例えば、m R N A）ワクチンによって、対象において誘導された免疫応答の強さを決定するために使用される。

10

#### 【0422】

いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも1 l o g 増加する。例えば、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも1 . 5、少なくとも2、少なくとも2 . 5または少なくとも3 l o g 増加し得る。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、1、1 . 5、2、2 . 5または3 l o g 増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、1 ~ 3 l o g 増加する。例えば、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、1 ~ 1 . 5、1 ~ 2、1 ~ 2 . 5、1 ~ 3、1 . 5 ~ 2、1 . 5 ~ 2 . 5、1 . 5 ~ 3、2 ~ 2 . 5、2 ~ 3または2 . 5 ~ 3 l o g 増加し得る。

20

#### 【0423】

いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも2倍増加する。例えば、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍または少なくとも10倍増加し得る。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍増加する。いくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、2 ~ 10倍増加する。例えば、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価は、対照と比較して、2 ~ 10、2 ~ 9、2 ~ 8、2 ~ 7、2 ~ 6、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 10、3 ~ 9、3 ~ 8、3 ~ 7、3 ~ 6、3 ~ 5、3 ~ 4、4 ~ 10、4 ~ 9、4 ~ 8、4 ~ 7、4 ~ 6、4 ~ 5、5 ~ 10、5 ~ 9、5 ~ 8、5 ~ 7、5 ~ 6、6 ~ 10、6 ~ 9、6 ~ 8、6 ~ 7、7 ~ 10、7 ~ 9、7 ~ 8、8 ~ 10、8 ~ 9または9 ~ 10倍増加し得る。

30

#### 【0424】

対照は、いくつかの実施形態において、H S V R N A（例えば、m R N A）ワクチンの投与を受けたことがない対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、弱毒化生H S Vワクチンの投与を受けたことがある対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価である。弱毒化ワクチンは、毒性を低下させることによって作製された生存能力のある（生きた）ワクチンである。弱毒化されたウイルスは、改変されていない生きたウイルスと比較して、無害または低毒性になるように改変される。いくつかの実施形態において、対照は、H S V不活化ワクチンの投与を受けた対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、組み換えまたは精製されたH S Vタンパク質ワクチンの投与を受けた対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体の力価である。組み換えタンパク質ワクチンは、典型的に、異種発現系（例えば、細菌または酵母）で産生されたタンパク質抗原または大量の病原性生物から精製されたタ

40

50

ンパク質抗原のいずれかを含む。いくつかの実施形態において、対照は、HSVウイルス様粒子（VLP）ワクチン（例えば、ウイルスカプシドタンパク質を含有するが、ウイルスゲノムを含まないので、子孫ウイルスを複製／産生することができない粒子）の投与を受けたことがある対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価である。いくつかの実施形態において、対照は、融合前または融合後のFタンパク質を含むか、2つの組み合わせを含む、VLP HSVワクチンである。

#### 【0425】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量と比較して少ない用量である。本明細書で提供される「標準治療」は、医学的または心理学的治療ガイドラインを指し、全般的または特定のであり得る。「標準治療」は、科学的証拠及び所与の状態の治療に関わる医療専門家間の協力に基づいた適切な治療法を規定している。これは、ある特定のタイプの患者、疾病または臨床環境に対して医師／臨床医が従うべき診断及び治療プロセスである。「標準治療用量」は、本明細書に記載されるとき、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの用量であって、医師／臨床医または他の医療専門家が、HSVまたはHSV関連状態を治療または予防するための標準治療ガイドラインに従いながら、HSVまたはHSV関連状態を治療または予防するために対象に投与する用量である。

10

#### 【0426】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量を投与した対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

20

#### 【0427】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/2に減らした用量と同等の用量である。例えば、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/3、少なくとも1/4、少なくとも1/5、少なくとも1/6、少なくとも1/7、少なくとも1/8、少なくとも1/9または少なくとも1/10に減らした用量と同等の用量であり得る。いくつかの実施形態において、HSV RNAワクチンの有効量は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を少なくとも1/100、少なくとも1/500または少なくとも1/1000に減らした用量と同等の用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9、1/10、1/20、1/50、1/100、1/250、1/500または1/1000に減らした用量と同等の用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNAワクチンの有効量を投与した対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくはタンパク質HSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えまたは精製されたHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を1/2～1/1000（例えば、1/2～1/100、1/10～1/1000）に減らした用量と同等の用量であり、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与

30

40

50

した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

【0428】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、組み換えHSVタンパク質ワクチンの標準治療用量を1/2～1/1000、1/2～1/900、1/2～1/800、1/2～1/700、1/2～1/600、1/2～1/500、1/2～1/400、1/2～1/300、1/2～1/200、1/2～1/100、1/2～1/90、1/2～1/80、1/2～1/70、1/2～1/60、1/2～1/50、1/2～1/40、1/2～1/30、1/2～1/20、1/2～1/10、1/2～1/9、1/2～1/8、1/2～1/7、1/2～1/6、1/2～1/5、1/2～1/4、1/2～1/3、1/3～1/1000、1/3～1/900、1/3～1/800、1/3～1/700、1/3～1/600、1/3～1/500、1/3～1/400、1/3～1/300、1/3～1/200、1/3～1/100、1/3～1/90、1/3～1/80、1/3～1/70、1/3～1/60、1/3～1/50、1/3～1/40、1/3～1/30、1/3～1/20、1/3～1/10、1/3～1/9、1/3～1/8、1/3～1/7、1/3～1/6、1/3～1/5、1/3～1/4、1/4～1/1000、1/4～1/900、1/4～1/800、1/4～1/700、1/4～1/600、1/4～1/500、1/4～1/400、1/4～1/400、1/4～1/200、1/4～1/100、1/4～1/90、1/4～1/80、1/4～1/70、1/4～1/60、1/4～1/50、1/4～1/40、1/4～1/30、1/4～1/20、1/4～1/10、1/4～1/9、1/4～1/8、1/4～1/7、1/4～1/6、1/4～1/5、1/4～1/4、1/5～1/1000、1/5～1/900、1/5～1/800、1/5～1/700、1/5～1/600、1/5～1/500、1/5～1/400、1/5～1/300、1/5～1/200、1/5～1/100、1/5～1/90、1/5～1/80、1/5～1/70、1/5～1/60、1/5～1/50、1/5～1/40、1/5～1/30、1/5～1/20、1/5～1/10、1/5～1/9、1/5～1/8、1/5～1/7、1/5～1/6、1/6～1/1000、1/6～1/900、1/6～1/800、1/6～1/700、1/6～1/600、1/6～1/500、1/6～1/400、1/6～1/300、1/6～1/200、1/6～1/100、1/6～1/90、1/6～1/80、1/6～1/70、1/6～1/60、1/6～1/50、1/6～1/40、1/6～1/30、1/6～1/20、1/6～1/10、1/6～1/9、1/6～1/8、1/6～1/7、1/7～1/1000、1/7～1/900、1/7～1/800、1/7～1/700、1/7～1/600、1/7～1/500、1/7～1/400、1/7～1/300、1/7～1/200、1/7～1/100、1/7～1/90、1/7～1/80、1/7～1/70、1/7～1/60、1/7～1/50、1/7～1/40、1/7～1/30、1/7～1/20、1/7～1/10、1/7～1/9、1/7～1/8、1/8～1/1000、1/8～1/900、1/8～1/800、1/8～1/700、1/8～1/600、1/8～1/500、1/8～1/400、1/8～1/300、1/8～1/200、1/8～1/100、1/8～1/90、1/8～1/80、1/8～1/70、1/8～1/60、1/8～1/50、1/8～1/40、1/8～1/30、1/8～1/20、1/8～1/10、1/8～1/9、1/9～1/1000、1/9～1/900、1/9～1/800、1/9～1/700、1/9～1/600、1/9～1/500、1/9～1/400、1/9～1/300、1/9～1/200、1/9～1/100、1/9～1/90、1/9～1/80、1/9～1/70、1/9～1/60、1/9～1/50、1/9～1/40、1/9～1/30、1/9～1/20、1/9～1/10、1/10～1/1000、1/10～1/900、1/10～1/800、1/10～1/700、1/10～1/600、1/10～1/500、1/10～1/400、1/10～1/300、1/10～1/200、1/10～1/100、1/10～1/90、1/10～

1 / 8 0、1 / 1 0 ~ 1 / 7 0、1 / 1 0 ~ 1 / 6 0、1 / 1 0 ~ 1 / 5 0、1 / 1 0 ~  
 1 / 4 0、1 / 1 0 ~ 1 / 3 0、1 / 1 0 ~ 1 / 2 0、1 / 2 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 2  
 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 6 0 0  
 、1 / 2 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 4 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 2 0 ~ 1  
 / 2 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 2 0 ~ 1 / 9 0、1 / 2 0 ~ 1 / 8 0、1 / 2 0  
 ~ 1 / 7 0、1 / 2 0 ~ 1 / 6 0、1 / 2 0 ~ 1 / 5 0、1 / 2 0 ~ 1 / 4 0、1 / 2 0  
 ~ 1 / 3 0、1 / 3 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 8 0 0、  
 1 / 3 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 3 0 ~ 1 /  
 4 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 3 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 3  
 0 ~ 1 / 9 0、1 / 3 0 ~ 1 / 8 0、1 / 3 0 ~ 1 / 7 0、1 / 3 0 ~ 1 / 6 0、1 / 3  
 0 ~ 1 / 5 0、1 / 3 0 ~ 1 / 4 0、1 / 4 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 9 0 0、  
 1 / 4 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 4 0 ~ 1 /  
 5 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 4 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 4  
 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 4 0 ~ 1 / 9 0、1 / 4 0 ~ 1 / 8 0、1 / 4 0 ~ 1 / 7 0、1 /  
 4 0 ~ 1 / 6 0、1 / 4 0 ~ 1 / 5 0、1 / 5 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 9 0 0  
 、1 / 5 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 5 0 ~ 1  
 / 5 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 4 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 2 0 0、1 /  
 5 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 5 0 ~ 1 / 9 0、1 / 5 0 ~ 1 / 8 0、1 / 5 0 ~ 1 / 7 0、1  
 / 5 0 ~ 1 / 6 0、1 / 6 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 8  
 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 6 0  
 ~ 1 / 4 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 6 0 ~ 1 / 1 0 0、  
 1 / 6 0 ~ 1 / 9 0、1 / 6 0 ~ 1 / 8 0、1 / 6 0 ~ 1 / 7 0、1 / 7 0 ~ 1 / 1 0 0  
 0、1 / 7 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 7 0 ~  
 1 / 6 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 4 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 3 0 0、1  
 / 7 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 7 0 ~ 1 / 9 0、1 / 7 0 ~ 1 / 8 0  
 、1 / 8 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 8 0 ~  
 1 / 7 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 4 0 0、1  
 / 8 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 8 0 ~ 1 / 9  
 0、1 / 9 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 9 0  
 ~ 1 / 7 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 4 0 0、  
 1 / 9 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 9 0 ~ 1 / 1 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1  
 / 1 0 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 7 0  
 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 4 0 0、1 /  
 1 0 0 ~ 1 / 3 0 0、1 / 1 0 0 ~ 1 / 2 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 2 0 0  
 ~ 1 / 9 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 6  
 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 4 0 0、1 / 2 0 0 ~ 1 / 3 0 0、1  
 / 3 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 3 0 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 3 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 3 0  
 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 3 0 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 3 0 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 3 0 0 ~ 1 /  
 4 0 0、1 / 4 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 4 0 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 4 0 0 ~ 1 / 8 0 0  
 、1 / 4 0 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 4 0 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 4 0 0 ~ 1 / 5 0 0、1 / 5  
 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 5 0 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 5 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 5 0 0 ~  
 1 / 7 0 0、1 / 5 0 0 ~ 1 / 6 0 0、1 / 6 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 6 0 0 ~ 1 / 9  
 0 0、1 / 6 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 6 0 0 ~ 1 / 7 0 0、1 / 7 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、  
 1 / 7 0 0 ~ 1 / 9 0 0、1 / 7 0 0 ~ 1 / 8 0 0、1 / 8 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0、1 / 8  
 0 0 ~ 1 / 9 0 0または1 / 9 0 0 ~ 1 / 1 0 0 0に減らした用量と同等の用量である。  
 前述などのいくつかの実施形態において、対象において産生される抗H S V抗原性ポリペ  
 プチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたH S Vタンパク質ワクチン、または弱  
 毒化生H S Vワクチンもしくは不活化H S Vワクチン、またはH S V V L Pワクチンの  
 標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗H S V抗原性ポリペプチド抗体  
 の力価と同等である。いくつかの実施形態において、有効量は、組み換えH S Vタンパク

10

20

30

40

50

質ワクチン標準治療用量を1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9、1/10、1/20、1/30、1/40、1/50、1/60、1/70、1/80、1/90、1/100、1/110、1/120、1/130、1/140、1/150、1/160、1/170、1/1280、1/190、1/200、1/210、1/220、1/230、1/240、1/250、1/260、1/270、1/280、1/290、1/300、1/310、1/320、1/330、1/340、1/350、1/360、1/370、1/380、1/390、1/400、1/410、1/420、1/430、1/440、1/450、1/4360、1/470、1/480、1/490、1/500、1/510、1/520、1/530、1/540、1/550、1/560、1/5760、1/580、1/590、1/600、1/610、1/620、1/630、1/640、1/650、1/660、1/670、1/680、1/690、1/700、1/710、1/720、1/730、1/740、1/750、1/760、1/770、1/780、1/790、1/800、1/810、1/820、1/830、1/840、1/850、1/860、1/870、1/880、1/890、1/900、1/910、1/920、1/930、1/940、1/950、1/960、1/970、1/980、1/990または1/1000に減らした用量と同等（または少なくとも同等）の用量である。前述などのいくつかの実施形態において、対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価は、組み換えもしくは精製されたHSVタンパク質ワクチン、または弱毒化生HSVワクチンもしくは不活化HSVワクチン、またはHSV VLPワクチンの標準治療用量を投与した対照の対象において産生される抗HSV抗原性ポリペプチド抗体の力価と同等である。

10

20

#### 【0429】

いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、50～1000 μgの総用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、50～1000、50～900、50～800、50～700、50～600、50～500、50～400、50～300、50～200、50～100、50～90、50～80、50～70、50～60、60～1000、60～900、60～800、60～700、60～600、60～500、60～400、60～300、60～200、60～100、60～90、60～80、60～70、70～1000、70～900、70～800、70～700、70～600、70～500、70～400、70～300、70～200、70～100、70～90、70～80、80～1000、80～900、80～800、80～700、80～600、80～500、80～400、80～300、80～200、80～100、80～90、90～1000、90～900、90～800、90～700、90～600、90～500、90～400、90～300、90～200、90～100、100～1000、100～900、100～800、100～700、100～600、100～500、100～400、100～300、100～200、200～1000、200～900、200～800、200～700、200～600、200～500、200～400、200～300、300～1000、300～900、300～800、300～700、300～600、300～500、300～400、400～1000、400～900、400～800、400～700、400～600、400～500、500～1000、500～900、500～800、500～700、500～600、600～1000、600～900、600～800、600～700、700～1000、700～900、700～800、800～1000、800～900または900～1000 μgの総用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950または1000 μgの総用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象に合計2回投与される、25～500 μgの用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、対象に合計

30

40

50

2 回投与される、25～500、25～400、25～300、25～200、25～100、25～50、50～500、50～400、50～300、50～200、50～100、100～500、100～400、100～300、100～200、150～500、150～400、150～300、150～200、200～500、200～400、200～300、250～500、250～400、250～300、300～500、300～400、350～500、350～400、400～500または450～500 $\mu$ gの用量である。いくつかの実施形態において、HSV RNA（例えば、mRNA）ワクチンの有効量は、対象に合計2回投与される、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450または500 $\mu$ gの総用量である。

10

#### 【0430】

追加の実施形態

1．5'末端キャップと、少なくとも1つの単純ヘルペスウイルス（HSV）抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームと、3'ポリAテールとを有する少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸（mRNA）ポリヌクレオチドを含む、HSVワクチン。

#### 【0431】

2．当該少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドが、配列番号1～23もしくは54～64のうちのいずれか1つによって特定される配列、または配列番号1～23もしくは54～64のうちのいずれか1つによって特定される配列の断片によってコードされる、段落1に記載のワクチン。

20

#### 【0432】

3．当該少なくとも1つのmRNAポリヌクレオチドが、配列番号90～124のうちのいずれか1つによって特定される配列、または配列番号90～124のうちのいずれか1つによって特定される配列の断片を含む、段落1に記載のワクチン。

#### 【0433】

4．当該少なくとも1つの抗原性ポリペプチドが、配列番号24～53もしくは66～77のうちのいずれか1つによって特定される配列、または配列番号24～53もしくは66～77のうちのいずれか1つによって特定される配列の断片を含む、段落1に記載のワクチン。

30

#### 【0434】

5．当該5'末端キャップが、7mG(5')ppp(5')N1mpNpであるか、これを含む、段落1～4のいずれか1つに記載のワクチン。

#### 【0435】

6．当該オープンリーディングフレーム中のウラシルの100%が当該ウラシルの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、段落1～5のいずれか1つに記載のワクチン。

#### 【0436】

7．DLin-MC3-DMA、コレステロール、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)及びポリエチレングリコール(PEG)2000-DMGを含む、脂質ナノ粒子中に製剤化される、段落1～6のいずれか1つに記載のワクチン。

40

#### 【0437】

8．当該脂質ナノ粒子が、クエン酸三ナトリウム緩衝液、スクロース及び水を更に含む、段落7に記載のワクチン。

#### 【0438】

9．5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号90～124のうちのいずれか1つによって特定される配列またはその断片を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸（mRNA）ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号90～124のうちのいずれか1つによって特定される配列のウラ

50



シルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、単純ヘルペスウイルス ( H S V ) ワクチン。

【 0 4 3 9 】

1 0 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 0 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 0 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、単純ヘルペスウイルス ( H S V ) ワクチン。

【 0 4 4 0 】

1 1 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 1 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 1 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

【 0 4 4 1 】

1 2 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 2 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 2 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

【 0 4 4 2 】

1 3 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 3 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 3 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

【 0 4 4 3 】

1 4 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 4 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 4 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

【 0 4 4 4 】

1 5 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 5 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 5 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

【 0 4 4 5 】

1 6 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 9 6 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 9 6 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

10

20

30

40

50

ン。

【 0 4 4 6 】

17. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号97のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号97のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

【 0 4 4 7 】

18. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号98のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号98のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

10

【 0 4 4 8 】

19. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号99のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号99のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

20

【 0 4 4 9 】

20. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号100のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号100のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

【 0 4 5 0 】

21. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号101のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号101のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

30

【 0 4 5 1 】

22. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号102のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号102のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

40

【 0 4 5 2 】

23. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')NlmpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号103のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号103のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

50

## 【 0 4 5 3 】

2 4 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 4 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 4 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

## 【 0 4 5 4 】

2 5 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 5 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 5 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

10

## 【 0 4 5 5 】

2 6 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 6 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 6 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

20

## 【 0 4 5 6 】

2 7 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 7 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 7 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

## 【 0 4 5 7 】

2 8 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 8 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 8 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

30

## 【 0 4 5 8 】

2 9 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 0 9 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 0 9 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

40

## 【 0 4 5 9 】

3 0 . 5 ' 末端キャップ 7 m G ( 5 ' ) p p p ( 5 ' ) N 1 m p N p 及び 3 ' ポリ A テールを有し、配列番号 1 1 0 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 ( m R N A ) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 1 1 0 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N 1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、H S V ワクチン。

## 【 0 4 6 0 】

50

31. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号111のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号111のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

【0461】

32. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号112のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号112のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

10

【0462】

33. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号113のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号113のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

20

【0463】

34. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号114のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号114のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

【0464】

35. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号115のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号115のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

30

【0465】

36. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号116のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号116のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

40

【0466】

37. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテールを有し、配列番号117のいずれか1つによって特定される配列を含む、少なくとも1つのメッセンジャーリボ核酸(mRNA)ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号117のいずれか1つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの5位にN1-メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSVワクチン。

【0467】

38. 5'末端キャップ7mG(5')ppp(5')N1mpNp及び3'ポリAテ

50

ールを有し、配列番号 118 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 118 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

【0468】

39. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 119 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 119 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

10

【0469】

40. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 120 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 120 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

20

【0470】

41. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 121 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 121 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

【0471】

42. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 122 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 122 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

30

【0472】

43. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 123 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 123 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

40

【0473】

44. 5' 末端キャップ 7mG (5') ppp (5') N1mpNp 及び 3' ポリ A テールを有し、配列番号 124 のいずれか 1 つによって特定される配列を含む、少なくとも 1 つのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ポリヌクレオチドを含み、当該配列番号 124 のいずれか 1 つによって特定される配列のウラシルヌクレオチドは、当該ウラシルヌクレオチドの 5 位に N1 - メチルプソイドウリジンを含むように修飾されている、HSV ワクチン。

【0474】

45. DLin - MC3 - DMA、コレステロール、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC) 及びポリエチレングリコール (PEG) 200

50

0 - DMGを含む、脂質ナノ粒子中に製剤化される、段落9～44のいずれか1つに記載のワクチン。

【0475】

本発明は、その適用において、以下の説明に記載され、または図面に示される構築物の詳細及び構成要素の配置に限定されない。本発明は、他の実施形態が可能であり、様々な方法で実践または実行することができる。また、本明細書で使用される表現及び用語は、説明を目的としており、限定的なものとはみなされるべきではない。本明細書における「including（含む）」、「comprising（含む）」または「having（有する）」、「containing（含有する）」、「involving（伴う）」及びこれらの変形の使用は、その後列挙される項目を包含することを意味する。

10

【実施例】

【0476】

実施例1：ポリヌクレオチドの製造

本開示によれば、ポリヌクレオチド及び/またはその部分もしくは領域の製造は、「Manufacturing Methods for Production of RNA Transcripts」と題された国際公開第WO2014/152027号（その内容全体を参照により本明細書に援用する）に教示されている方法を利用して達成することができる。

【0477】

精製方法には、国際公開第WO2014/152030号及び国際公開第WO2014/152031号（そのそれぞれの全体を参照により本明細書に援用する）に教示されているものが含まれ得る。

20

【0478】

ポリヌクレオチドの検知法及び特性評価法は、国際公開第WO2014/144039号（その全体を参照により本明細書に援用する）に教示されているように実施することができる。

【0479】

本開示のポリヌクレオチドの特徴付けは、ポリヌクレオチドマッピング、逆転写酵素シーケンシング、電荷分布解析、RNA不純物の検出または前述の2つ以上の任意の組み合わせを使用して達成することができる。「特徴付け」には、RNA転写産物の配列を決定すること、RNA転写産物の純度を決定すること、またはRNA転写産物の電荷不均一性を決定することが含まれる。そのような方法は、例えば、国際公開第WO2014/144711号及び国際公開第WO2014/144767号に教示されており、そのそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する。

30

【0480】

実施例2：キメラポリヌクレオチドの合成

本開示によれば、三リン酸化学反応を使用して、キメラポリヌクレオチドの2つの領域または部分を連結またはライゲートすることができる。例えば、100ヌクレオチド以下の第1の領域または部分は、5'リン酸及び末端3'deSOHまたは遮断OHにより、化学的に合成される。領域が80ヌクレオチドよりも長い場合、ライゲーション用の2つの鎖として合成することができる。

40

【0481】

in vitro転写（IVT）を使用して第1の領域または部分を非位置的に改変された領域または部分として合成する場合、5'リン酸への変換と、それに続く3'末端キャッピングとが行われ得る。

【0482】

ーリン酸保護基は、当該技術分野において知られているもののいずれかから選択することができる。

【0483】

キメラポリヌクレオチドの第2の領域または部分は、化学合成またはIVT方法のいず

50

れかを使用して合成することができる。I V T方法は、修飾されたキャップを有するプライマーを利用することができるRNAポリメラーゼを含み得る。あるいは、130ヌクレオチドまでのキャップを化学的に合成し、I V T領域またはI V T部分に連結してもよい。

#### 【0484】

ライゲーション法では、DNA T4リガーゼによるライゲーションと、それに続くDNAse処理により、コンカテマー化が容易に回避されるものである。

#### 【0485】

キメラポリヌクレオチド全体をリン酸 - 糖骨格で作製する必要はない。領域または部分のうちの1つがポリペプチドをコードする場合、かかる領域または部分は、リン酸 - 糖骨格を含み得る。

10

#### 【0486】

次に、任意の既知のクリックケミストリー、オルトクリックケミストリー、ソルリンク (solulink) または当業者に知られている他のバイオコンジュゲート化学反応を使用して、ライゲーションを行う。

#### 【0487】

##### 合成経路

一連の出発セグメントを使用してキメラポリヌクレオチドを作製することができる。かかるセグメントには、

(a) 通常の3'OHを含む、キャップ及び保護された5'セグメント (SEG. 1)

20

(b) ポリペプチドのコーディング領域及び通常の3'OHを含み得る、5'三リン酸セグメント (SEG. 2)、ならびに

(c) コルジセピンを含み、または3'OHを含まない、キメラポリヌクレオチドの3'端 (例えばテール) 用の5'リン酸セグメント (SEG. 3) が含まれる。

#### 【0488】

合成 (化学的合成またはI V T合成) 後に、セグメント3 (SEG. 3) をコルジセピンで処理し、次いで、ピロホスファターゼで処理して、5'リン酸を生成させる。

#### 【0489】

次いで、RNAリガーゼを使用して、セグメント2 (SEG. 2) をSEG. 3にライゲーションすることができる。次いで、ライゲーションされたポリヌクレオチドを精製し、ピロホスファターゼで処理して、二リン酸を切断する。次いで、処理されたSEG. 2 - SEG. 3構築物を精製し、5'末端にSEG. 1をライゲーションする。キメラポリヌクレオチドの更なる精製ステップが実施されてもよい。

30

#### 【0490】

キメラポリヌクレオチドがポリペプチドをコードする場合、ライゲーションされたセグメントまたは連結されたセグメントは、次のように表すことができる。5'UTR (SEG. 1)、オープンリーディングフレームまたはORF (SEG. 2) 及び3'UTR + ポリA (SEG. 3)。

40

#### 【0491】

各ステップの収率は、90 ~ 95%にもなり得る。

#### 【0492】

##### 実施例3: cDNA生成のためのPCR

cDNAを調製するためのPCR工程は、Kapa Biosystems (Woburn, MA) による2x KAPA HIFI (商標) Hot Start Ready Mixを使用して実施することができる。このシステムは、2x KAPA Ready Mix 12.5 µl、フォワードプライマー (10 µM) 0.75 µl、リバープライマー (10 µM) 0.75 µl、鋳型cDNA 100 ngを含み、dH<sub>2</sub>Oで25.0 µlに希釈される。反応条件は、95 で5分であってよく、98 で20秒、次に58

50

で15秒、次に72℃で45秒を25サイクル、次に72℃で5分、次に終了まで4で反応を実施することができる。

#### 【0493】

In vitroのPURE LINK (商標) PCR Micro Kit (Carlsbad, CA)を製造元の説明書に従って使用して、反応をクリーンアップすることができる(5 µgまで)。より大きな反応には、許容量がより大きい製品を使用したクリーンアップが必要とされ得る。クリーンアップに続いて、NANODROP (商標)を使用してcDNAを定量し、アガロースゲル電気泳動で分析して、当該cDNAが予想されるサイズであることを確認することができる。次いで、cDNAをシーケンシング解析に供した後、in vitro転写反応に進む。

10

#### 【0494】

実施例4: in vitro転写 (IVT)

in vitro転写反応により、RNAポリヌクレオチドが生成される。かかるポリヌクレオチドは、化学修飾RNA (例えば、mRNA) ポリヌクレオチドを含む、本開示のポリヌクレオチドの領域または部分を含み得る。化学修飾RNAポリヌクレオチドは、均一に修飾されたポリヌクレオチドであり得る。in vitro転写反応は、カスタムのヌクレオチド三リン酸 (NTP) 混合物を利用する。NTPは、化学修飾NTP、または天然NTPと化学修飾NTPの混合物を含み得る。

#### 【0495】

典型的なin vitro転写反応は、以下を含む。

20

- 1) 鋳型cDNA 1.0 µg
- 2) 10×転写バッファー 2.0 µl  
(400 mM Tris-HCl (pH 8.0)、190 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM DTT、10 mM スペルミジン)
- 3) カスタムNTP (各25 mM) 0.2 µl
- 4) RNase阻害剤 20 U
- 5) T7 RNAポリメラーゼ 3000 U
- 6) dH<sub>2</sub>O 最大20.0 µl、及び
- 7) 37℃で3~5時間のインキュベーション。

#### 【0496】

30

粗IVT混合物は、翌日のクリーンアップに備えて、4℃で終夜保存され得る。次いで、1 UのRNaseフリーDNaseを使用して、元の鋳型を消化する。37℃で15分のインキュベーション後に、AmbionのMEGACLEAR (商標) キット (Austin, TX)を製造元の説明書に従って使用して、mRNAを精製することができる。このキットは500 µgまでのRNAを精製することができる。このクリーンアップに続いて、NanoDrop (商標)を使用してRNAポリヌクレオチドを定量し、アガロースゲル電気泳動で分析して、RNAポリヌクレオチドが適切なサイズであり、かつRNAの分解が起きていないことを確認することができる。

#### 【0497】

実施例5: 酵素キャッピング

40

RNAポリヌクレオチドのキャッピングは、以下のとおりに実施される。この場合、混合物は、IVT RNA 60 µg ~ 180 µg 及びdH<sub>2</sub>Oの最大72 µlを含む。混合物を65℃で5分間インキュベートしてRNAを変性させた後、これを直ちに氷に移す。

#### 【0498】

次いで、本プロトコールは、10×キャッピングバッファー (0.5 M トリス-HCl (pH 8.0)、60 mM KCl、12.5 mM MgCl<sub>2</sub>) (10.0 µl)、20 mM GTP (5.0 µl)、20 mM S-アデノシルメチオニン (2.5 µl)、RNase阻害剤 (100 U)、2'-O-メチルトランスフェラーゼ (400 U)、ワクシニアキャッピング酵素 (グアニリルトランスフェラーゼ) (40 U)、dH<sub>2</sub>O (

50



最大  $28 \mu\text{l}$  ) の混合と、RNA が  $60 \mu\text{g}$  の場合は 30 分間、RNA が  $180 \mu\text{g}$  の場合は最大 2 時間の 37 °C でのインキュベーションとを伴う。

#### 【0499】

次いで、Ambion の MEGACLEAR (商標) キット (Austin, TX) を製造元の説明書に従って使用して、RNA ポリヌクレオチドを精製することができる。このクリーンアップに続いて、NanoDrop (商標) (ThermoFisher, Waltham, MA) を使用して RNA を定量し、アガロースゲル電気泳動で分析して、RNA ポリヌクレオチドが適切なサイズであり、かつ RNA の分解が起きていないことを確認することができる。RNA ポリヌクレオチド産物はまた、逆転写 PCR を行ってシーケンシング用の cDNA を生成させることで、配列決定を行ってもよい。

10

#### 【0500】

##### 実施例 6 : ポリ A テーリング反応

cDNA 中にポリ T がいない場合は、最終産物のクリーニング前にポリ A テーリング反応を実施する必要がある。これは、キャップされた IVT RNA ( $100 \mu\text{l}$ )、RNase 阻害剤 ( $20 \text{U}$ )、 $10\times$  テーリングバッファー ( $0.5 \text{M}$  トリス-HCl ( $\text{pH} 8.0$ )、 $2.5 \text{M}$  NaCl、 $100 \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ ) ( $12.0 \mu\text{l}$ )、 $20 \text{mM}$  ATP ( $6.0 \mu\text{l}$ )、ポリ A ポリメラーゼ ( $20 \text{U}$ )、 $\text{dH}_2\text{O}$  最大  $123.5 \mu\text{l}$  を混合し、37 °C で 30 分間インキュベートすることによって行われる。ポリ A テールが転写産物中に既に存在する場合には、テーリング反応を飛ばして、Ambion の MEGACLEAR (商標) キット (Austin, TX) によるクリーンアップ ( $500 \mu\text{g}$  まで) に直接進むことができる。ポリ-A ポリメラーゼは、酵母中で発現された組み換え酵素であってよい。

20

#### 【0501】

ポリ A テーリング反応の処理能力または完全性は、常に正確なサイズのポリ A テールをもたらすとは限らないことを理解されたい。したがって、およそ 40 ~ 200 ヌクレオチド、例えば、約 40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、150 ~ 165、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164 または 165 のポリ A テールは、本開示の範囲内である。

30

#### 【0502】

##### 実施例 7 : キャッピングアッセイ

##### タンパク質発現アッセイ

本明細書で教示されるキャップのいずれかを含有し、ポリペプチドをコードする RNA (例えば、mRNA) を、等しい濃度で細胞にトランスフェクトすることができる。トランスフェクションから 6、12、24 及び / または 36 時間後に、培養培地中に分泌されたタンパク質の量を、ELISA によってアッセイすることができる。より高いレベルのタンパク質を培地中に分泌する合成ポリヌクレオチドは、より高い翻訳能力のあるキャップ構造を有する合成ポリヌクレオチドに該当する。

40

#### 【0503】

##### 純度分析合成

本明細書で教示されるキャップのいずれかを含有し、ポリペプチドをコードする RNA (例えば、mRNA) ポリヌクレオチドは、変性アガロース尿素ゲル電気泳動または HPLC 分析を使用して、純度について比較することができる。電気泳動で単一の統合されたバンドを有する RNA ポリヌクレオチドは、複数のバンドまたは縞状のバンドを有するポリヌクレオチドと比較して、純度の高い生成物に該当する。単一の HPLC ピークを有する化学修飾 RNA ポリヌクレオチドも、純度の高い生成物に該当する。キャッピング反応の効率が高いほど、より純粋なポリヌクレオチド集団を与える。

#### 【0504】

##### サイトカイン分析

50

本明細書で教示されるキャップのいずれかを含有し、ポリペプチドをコードするRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドは、複数の濃度で細胞にトランスフェクトすることができる。トランスフェクションから6、12、24及び/または36時間後に、培養培地中に分泌されたTNF-及びIFN-などの炎症促進性サイトカインの量を、ELISAによってアッセイすることができる。より高いレベルの炎症誘発性サイトカインを培地中に分泌させるRNAポリヌクレオチドは、免疫活性化キャップ構造を含有するポリヌクレオチドに該当する。

#### 【0505】

##### キャッピング反応効率

本明細書で教示されるキャップのいずれかを含有し、ポリペプチドをコードするRNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドは、ヌクレアーゼ処理後にLC-MSによって、キャッピング反応効率について分析することができる。キャップされたポリヌクレオチドのヌクレアーゼ処理により、LC-MSによって検出可能である、遊離ヌクレオチドとキャップされた5'-5'-三リン酸キャップ構造との混合物が得られる。LC-MSスペクトルにおけるキャップされた生成物の量は、反応からの総ポリヌクレオチドのパーセントとして表すことができ、キャッピング反応効率に対応する。キャッピング反応効率の高いキャップ構造は、LC-MSによると、キャップされた生成物の量が多い。

10

#### 【0506】

##### 実施例8：修飾RNAまたはRT-PCR産物のアガロースゲル電気泳動

個々のRNAポリヌクレオチド（体積20µl中200~400ng）または逆転写されたPCR産物（200~400ng）を、非変性1.2%アガロースE-Ge1（Invitrogen（Carlsbad, CA））上のウェルにローディングし、製造元のプロトコルに従って12~15分間、泳動する。

20

#### 【0507】

##### 実施例9：Nanodropによる修飾RNAの定量及びUVスペクトルデータ

TEバッファ（1µl）中の化学修飾RNAポリヌクレオチドをNanodrop（商標）UV吸光度測定に使用して、化学合成またはin vitro転写反応からの各ポリヌクレオチドの収率を定量する。

#### 【0508】

##### 実施例10：リポイドを使用した修飾mRNAの製剤化

RNA（例えば、mRNA）ポリヌクレオチドは、細胞に加える前に、設定した比で、ポリヌクレオチドをリポイドと混合することにより、in vitro実験用に製剤化することができる。in vivo製剤は、全身循環を促進するために追加成分の添加を必要とすることがある。これらのリポイドのin vivo作用に好適な粒子を形成する能力を試験するために、siRNA-リポイド製剤に使用される標準的な製剤化プロセスを出発点として使用することができる。粒子の形成後に、ポリヌクレオチドを加え、複合体と一体化させる。封入効率は標準的な色素排除アッセイを使用して決定される。

30

#### 【0509】

##### 実施例11：免疫原性試験

本試験は、HSVタンパク質の1つまたは組み合わせをコードするmRNAポリヌクレオチドを含む候補HSVワクチンのマウスにおける免疫原性を試験するように設計する。

40

#### 【0510】

アジュバントありまたはなしの候補HSVワクチンを静脈内（IV）、筋肉内（IM）、鼻腔内（IN）または皮内（ID）でマウスに免疫付与する。合計4回の免疫付与を3週の間隔で行い（すなわち、0、3、6及び9週目）、血清を各免疫付与後33~51週目まで採取する。糖タンパク質Cまたは糖タンパク質Dに対する血清抗体力価をELISAによって決定する。10~16週目に各マウスから採取した血清をプールし、硫酸アンモニウム（Sigma）沈降、続いてDEAE（Pierce）バッチ精製を使用することによって全IgGを精製する。PBSに対する透析後、精製された抗体を免疫電子顕微鏡法、抗体親和性試験及びin vitro保護アッセイに使用する。

50

## 【0511】

## 実施例12：HSVによるげっ歯類抗原刺激

本試験は、HSVタンパク質の1つまたは組み合わせをコードする化学修飾型または非修飾型mRNAを含むHSVワクチンを使用して、致死抗原刺激に対する候補HSVワクチンのコトンラットにおける有効性を試験するように設計する。致死量のHSVでコトンラットに抗原刺激を行う。

## 【0512】

動物は、0週目及び3週目に、アジュバントありまたはなしの候補HSVワクチンを静脈内（IV）、筋肉内（IM）、鼻腔内（IN）または皮内（ID）で免疫付与する。次いで、7週目に、致死量のHSVでIV、IMまたはIDにより動物に抗原刺激を行う。エンドポイントは、感染後13日目、死亡または安楽死である。30%を超える体重減少、極度の嗜眠または麻痺によって決定される、重大な疾患を呈する動物は安楽死させる。体温及び体重を毎日評価し、記録する。

10

## 【0513】

脂質ナノ粒子（LNP）製剤を使用する実験において、製剤は、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、PEG脂質及び構造的脂質を50：10：1.5：38.5の比で含み得る。例えば、カチオン性脂質はDLin-KC2-DMA（50mol%）であり、非カチオン性脂質はDSPC（10mol%）であり、PEG脂質はPEG-DOMG（1.5mol%）であり、構造的脂質はコレステロール（38.5mol%）である。

## 【0514】

20

## 実施例13：HSVによる非ヒト霊長類抗原刺激

本試験は、HSVタンパク質の1つまたは組み合わせをコードする化学修飾型または非修飾型mRNAを含むHSVワクチンを使用して、非致死抗原刺激に対する候補HSVワクチンのアフリカミドリザルにおける有効性を試験するように設計する。減少用量のHSVで動物に抗原刺激を行う。

## 【0515】

動物は、0週目及び3週目に、アジュバントありまたはなしの候補HSVワクチンを静脈内（IV）、筋肉内（IM）または皮内（ID）で免疫付与する。次いで、7週目に、減少用量のHSVでIV、IMまたはIDにより動物に抗原刺激を行う。エンドポイントは、感染後13日目である。体温及び体重を毎日評価し、記録する。

30

## 【0516】

脂質ナノ粒子（LNP）製剤を使用する実験において、製剤は、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、PEG脂質及び構造的脂質を50：10：1.5：38.5の比で含み得る。例えば、カチオン性脂質はDLin-KC2-DMA（50mol%）であり、非カチオン性脂質はDSPC（10mol%）であり、PEG脂質はPEG-DOMG（1.5mol%）であり、構造的脂質はコレステロール（38.5mol%）である。

## 【0517】

## 実施例14：マイクロ中和アッセイ

96ウェルマイクロタイタープレートで、トリプシンを含むウイルス増殖培地（VGM）50µl中に、サル血清またはヒト血清の連続2倍希釈物（1：50～1：12,800）を9つ作製する。50µlのHSVを血清希釈物に加え、室温で60分間インキュベートする。血清を含まないHSV陽性対照ウェルとHSVまたは血清を含まない陰性対照ウェルを各プレート上に三重で含める。血清HSV混合物をインキュベートしている間に、コンフルエントな単層をトリプシン処理（Gibco 0.5%ウシ脾臓トリプシンEDTA）することによって細胞の単一細胞懸濁液を調製し、懸濁した細胞を50ml遠心管に移し、上部を滅菌PBSで覆い、穏やかに混合する。次いで、細胞を200gで5分間ベレット化し、上清を吸引し、細胞をPBS中に再懸濁させる。この手順を1回繰り返し、細胞を3×10<sup>5</sup>/mlの濃度で、ブタトリプシンを含むVGM中に再懸濁させる。次いで、100µlの細胞を血清ウイルス混合物に加え、プレートをCO<sub>2</sub>中35℃で5日間インキュベートする。80%アセトンのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を用いてブ

40

50

レート室温で15分間固定し、空気乾燥させ、次いで、0.5%ゼラチン及び2%FCSを含有するPBSで30分間ブロックする。糖タンパク質Cまたは糖タンパク質Dに対する抗体を0.5%ゼラチン/2%FCS/0.5%Tween20含有PBSで希釈し、室温で2時間インキュベートする。ウェルを洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ヤギ抗マウスIgGを加え、更に2時間インキュベーションする。洗浄後、O-フェニレンジアミン二塩酸塩を加え、陽性対照ウェルと比較して発色が50%減少した血清の力価として中和力価を定義する。

【0518】

当業者であれば、以下の表1に記載されるヌクレオチド配列は、例えば、限定するものではないが、発現及びRNA安定性を増大させるために、修飾されてよく、これらについても本発明に包含されることを認識するであろう。表1に記載される配列の誘導体及びそのバリエーションは、本発明に含まれるとみなされる。

10

【0519】

本明細書に記載される配列のそれぞれは、化学修飾された配列、または修飾ヌクレオチドを含まない非修飾の配列を包含する。

【表1-1】

表1：HSV核酸配列

株	核酸配列
HSV-2 gB_DX	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGAGAGGTGGTGGCTTAGTT TGCGCGCTGGTTGTCTGGGGCGCTCGTAGCCGCCGTGGCGTCGGCCGCCCTGCGGCT CCTCGCGCTAGCGGAGGCGTAGCCGCAACAGTTGCGGCGAACGGGGGTCCAGCCTC TCAGCCTCCTCCCGTCCCGAGCCCTGCGACCACCAAGGCTAGAAAAGCGGAAGACCA AGAAACCGCCCAAGCGCCCCGAGGCCACCCCGCCCCCGATGCCAACGCGACTGTC GCCGCTGGCCATGCGACGCTTCGCGCTCATCTGAGGGAGATCAAGGTTGAAAATGCT GATGCCCAATTTTACGTGTGCCCCGCCCGACGGGCGCCACGGTTGTGCAGTTTGAA CAGCCGCGGCGCTGTCCGACGCGGCCAGAAAGGCCAGAACTATACGGAGGGCATAGC

20

【表 1 - 2】

株	核酸配列
	<p>GGTGGTCTTTAAGGAAAACATCGCCCCGTACAAATTTAAGGCCACAATGTACTACAA  AGACGTGACAGTTTCGCAAGTGTGGTTTGGCCACAGATACTCGCAGTTTATGGGAAT  CTTCGAAGATAGAGCCCCGTTCCTTCGAGGAAGTCATCGACAAGATTAATGCCAA  AGGGGTATGCCGTTCCACGGCCAAATACGTGCGCAACAATATGGAGACCACCGCCT  TTCACCGGGATGATCAGGAGACCGACATGGAGCTTAAGCCGGCGAAGGTCGCCACG  CGTACCTCCCGGGGTTGGCACACCACAGATCTTAAGTACAATCCCTCGCGAGTTGAA  GCATTCCATCGGTATGGAACCTACCGTTAACTGCATCGTTGAGGAGGTGGATGCGCGG  TCGGTGTACCCTTACGATGAGTTTGTGTTAGCGACCGGCGATTTTGTGTACATGTCCC  CGTTTTACGGCTACCGGGAGGGGTGCGACACCGAACATACTCGTACGCCGCTGACA  GGTTCAAGCAGGTGCGATGGCTTTTACGCGCGCGATCTCACCACGAAGGCCCGGGCCA  CGTCACCGACGACAGGAACCTTGCTCAGGACCCCCAAGTTACCGTCGCTTGGGATT  GGGTCCCAAAGCGTCCGGCGGTCTGCACGATGACCAAATGGCAGGAGGTGGACGAA  ATGCTCCGCGCAGAATACGGCGGCTCCTTCGGCTTCTCGTCCGACGCCATCTCGACA  ACCTTCACCACCAATCTGACCCAGTACAGTCTGTGCGCGGTTGATTTAGGAGACTGC  ATTGGCCGGGATGCCCGGAGGCCATCGACAGAATGTTTGC GCGTAAGTACAATGC  CACACATATTAAGGTGGGCCAGCCGCAATACTACCTTGCCACGGGCGGCTTTCTCAT  CGCGTACCAGCCCCCTTCTCTCAAATACGCTCGCTGAACGTGTACGTGCGGGAGTATAT  GAGGGAACAGGACCGCAAGCCCCGCAATGCCACGCCTGCGCCACTACGAGAGGCGC  CTTCAGCTAATGCGTCGGTGGAACGTATCAAGACCACCTCCTCAATAGAGTTTCGCCC  GGCTGCAATTTACGTACAACCACATCCAGCGCCACGTGAACGACATGCTGGGCGCG  ATCGCTGTGCGCTGGTGCGAGCTGCAGAATCAGAGCTGACTCTTTGGAACGAGGCC  CGAAAACCTCAACCCCAACGCGATCGCCTCCGCAACAGTCGGTAGACGGGTGAGCGC  TCGCATGCTAGGAGATGTCATGGCTGTGTCCACCTGCGTGCCGCTCGCTCCGGACAA  CGTGATTGTGCAGAATTCGATGCGGGTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCA  TGCTTCTTGCCCCCTTGGGCGCTCCCCCAGCCCCCTCCTCCCCTTCTGCACCCGTACCC  CCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGCGGCGGC (配列番号:1)</p>
HSV-2 gC_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCTTGGACGGGTAGG  CCTAGCCGTGGGCTGTGGGGCCTACTGTGGGTGGGTGTGGTGGTGGTGGGCA  TGCCCTCCCCCGACGCACGATAACGGTGGGGCCGCGAGGCAACGCGAGCAATGTG  CCCCCTCCGCGTCCCCGCGGAACGCATCCGCCCCCGAACCACACCCACGCCCCAC  AACCCCGCAAAGCGACGAAATCCAAGGCCTCCACCGCCAAACCGGCTCCGCCCCC  AAGACCGGACCCCCGAAGACATCCTCGGAGCCCGTGCGATGCAACCGCCACGACCC  GCTGGCCCGGTACGGCTCGCGGGTGCAATCCGATGCCGGTTTCCCAACTCCACGAG  GACTGAGTCCCGTCTCCAGATCTGGCGTTATGCCACGGCGACGGACGCCGAATCGG  AACAGCGCCTAGCTTAGAAGAGGTGATGGTGAACGTGTGCGCCCCGCCCCGGGGCC  AACTGGTGTATGACAGTGCCCCCAACCGAACGGACCCGATGTAATCTGGCGGAG  GGCGCCCGGCCGGCGCCAGCCCGCGCCTGTACTCGGTTGTGCGGCCGCTGGGTGCG  CAGCGGCTCATCATCGAAGAGTTAACCCTGGAGACACAGGGCATGTACTATTGGGT  GTGGGGCCGGACGGACCGCCCGTCCGCCTACGGGACCTGGGTCCGCGTTCGAGTATT  TCGCCCTCCGTGCTGACCATCCACCCCCACGCGGTGCTGGAGGGCCAGCCGTTTAA  GGCGACGTGCACGGCCGCAACCTACTACCCGGGCAACCGCGCGGAGTTCTGTCTGGTT  TGAGGACGGTCGCGCGTATTCGATCCGGCACAGATACACACGCAGACGCAGGAGA  ACCCCGACGGCTTTTCCACCGTCTCCACCGTGACCTCCGCGGCCGTCGGCGGGCAGG  GCCCCCTCGCACCTTACCTGCCAGCTGACGTGGCACCGCGACTCCGTGTCTGTCT  CTCGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCCTCGGTTCTGCGCGCGGCCGACCATACCATGG  AGTTTACAGGCGACCATGCGTCTGCACGGCCGGCTGTGTGCCCGAGGGGGTACGT  TTGCTTGGTTTCTGGGGGATGACTCCTCGCCGGCGGAAAAGGTGGCCGTGCGTCCC  AGACATCGTGCGGGCGCCCCGGCACCGCCACGATCCGCTCCACCTGCCGGTCTCGT  ACGAGCAGACCGAGTACATCTGTAGACTGGCGGGATACCCGGACGGAATCCCGTCT  CTAGAGCACACGGAAGCCACAGCCCCCGCGGGACCCAACCGAGCGGCAGGT  GATCCGGGCGGTGGAGGGGGCGGGGATCGGAGTGGCTGTCTTGTGCGCGTGGTTC  TGGCCGGGACCGCGGTAGTGTACCTGACCCATGCCTCCTCGGTACGCTATCGTCGGC  TGCGGTAATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCCTTGGGCGCT  CCCCCAGCCCCCTCCTCCCCCTCCTGACCCGTACCCCGTGCTTTGAATAAAGTCT  TGAGTGCGGCGGC (配列番号:2)</p>
HSV-2 gD_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGGCGTTTGACCTCCGGC  GTCGGGACGGCGGCCCTGCTAGTTGTGCGGGTGGGACTCCGCGTCTGTGCGCCAAA</p>

10

20

30

40

【表 1 - 3】

株	核酸配列
	<p>TACGCCCTTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGATCCCAATCGATTTTCGCGGGAAG  AACCTTCCGGTTTGGACCAGCTGACCGACCCCCCGGGTGAAGCGTGTATTACCAC  ATTACGCCGAGCCTGGAGGACCCGTTCCAGCCCCCAGCATCCCGATCACTGTGTAC  TACGCAGTGTGGAAACGTGCTTCCGCGACGCTGCTCTACATGCCCCATCGGAGGCC  CCCCAGATCGTGCAGGGGCTTCGGACGAGGCCGAAAGCACACGTACAACCTGAC  CATCGCTGGTATCGCATGGGAGACAATTGCGCTATCCCCATCACGGTTATGGAATA  CACCGAGTGGCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTGCCCCATCCGAACGCAGCCCCG  CTGGAGCTACTATGACAGCTTTAGCGCCGTCAGCGAGGATAACCTGGGATTCTGTAT  GCACGCCCCCGCCTTCGAGACCGCGGGTACGTACCTGCGGCTAGTGAAGATAAACG  ACTGGACGGAGATCACACAATTTATCCTGGAGACCCGGGCCCGCGCTCTGTCAAGT  ACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGGCAGCGTGCCTCACCTCGAAGGCCTACCAAC  AGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCCCGCTTTATCCCGAAAACAG  CGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGGTGGCACGGCCCCAAGCCCC  GTACACCAGCACCTGCTGCCGCCGAGCTGTCCGACACCACCAACGCCACGCAAC  CCGAACCTCGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCTCTTAGAGGATCCCCGCCGG  ACGGTGTCTTCGAGATCCCCCAAACCTGGCACATCCCGTCGATCCAGGACGTGCGA  CCGCAACCACGCCCCCGCCGCCCCAGCAACCCGGGCTGATCATCGGCGCGCTGGCC  GGCAGTACCCTGGCGGTGCTGGTTCATCGGCGGTATTGCGTTTGGGTACGCCGCCG  GCTCAGATGGCCCCAAGCGCTACGTCTCCCCACATCCGGGATGACGACGCGCC  CCCTCGCAACAGCCATTGTTTACTAGTGATAAATAGGCTGGAGCTCGGTGGCCATG  CTTCTTGCCCCCTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCCCTCTGACCCGTACCCCC  GTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 3)</p>
HSV-2 gE_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCTAGGGGGGCGGGT  GGTTTTTTTTGTGGAGTTTGGTTCGTAAGCTGCCTCGCGGCAGCGCCAGAACGTC  CTGGAACCGCGTAACCTCGGGCGAAGACGTGGTGTACTCCCCGCGCGGCGGGGC  CGGAAGAACGCACTCGGGCCACAACTACTGTGGGCAGCGGAACCGCTGGATGCC  TGGCTCCCCCTGAGGCCGTATGGGTGGCACTGTGGCCCCCGACGAGTGTCTGAG  ACGGTTGTCGATGCGGCGTGCATGCGCGCCCCGGAACCGCTCGCTATCGCATACAGT  CCCCGTTCCCTGCGGGCGACGAGGGACTTTATTCGGAGTTGGCGTGGCGCGATCGC  GTAGCCGTGGTCAACGAGAGTTTAGTTATCTACGGGGCCCTGGAGACGGACAGTGG  TCTGTACACCTGTCACTGGTGGGCTATCCGACGAGGCCCGCCAAGTGGCGTCCGT  GGTTCCTCGTTCGAGCCCGCCCTGTGCTACCCCGACCCCGATGACTACGACGA  GGAGGATGACGCGGGCGTGAGCGAACGCACGCCCCGTACGCTTCCCCCCCCAACAC  CCCCCGACGTCCCCCGTCGCCCCCCCCGACGCACCTCGTGTATCCCTGAGGTGA  GCCAGTGGCGGGGGTGACGGTCCACATGGAAACCCCGGAGGCCATTCTGTTTGGC  CCAGGGGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCACGCAATTGCCACGACGACGG  TCCGTACGCCATGGACGTCGTCTGGATGCGATTTGATGTCCCGTCTCGTGGCGCGA  GATGCGGATCTATGAAGCATGTCTGTATACCCGCAGCTGCCTGAGTGTCTGTCTCC  GGCCGATGCGCCGTGCGCCGTAAAGTTCTGTGGGCGTACCGCTGGCGGTCCGCAGCTA  CGCCGGTGTCTCCAGGACTACGCCCCACCTCGATGTTTGTGTAAGCTCGCATGGA  ACCGGTCCCCGGGTGGCGTGGCTCGCATCAACTGTTAATCTGGAATTCCAGCATGC  CTCTCCCCAACACGCGGCCCTCTATCTGTGTGTGGTGTATGTGGACGACCATATCCAT  GCCTGGGGCCACATGACCATCTCCACAGCGGCCAGTACCGGAATGCGGTGGTGA  ACAGCATCTCCCCCAGCGCCAGCCCCAGCCCGTAGAACCCACCCGACCGCATGTGA  GAGCCCCCTCCCGCACCTCCGCGAGAGGCCCGTTACGCTTAGGTGCGGTCTTGG  GGCGGGCCCTGTGTCTCGCGGCCCTCGGGCTATCCGCTGGGCGTGCATGACCTGCT  GGCGCAGGCGCAGTTGGCGGGCGGTTAAAGTTCGGGCTCGGCGACCGGCCCCACT  TACATTTCGAGTAGCGGATAGCGAGCTGTACGCGGACTGGAGTTTCGACTCAGAGGG  CGAGCGCGACGGTTCCTGTGGCAGGACCTCCGGAGAGACCCGACTACCGTCCA  CAAATGGATCCGGCTTTGAGATCTTATCCCCAACGGCGCCCTCTGTATACCCCAT  GCGAAGGGCGTAATCGCGCCGCGGCTCACCACCTTTGGTTCAGGAAGCCCGGGA  CGTCGTCACTCCAGGGCGTCTATTCTTCCGTCTTATGGTAATGATAAATAGGCTGGAG  CCTCGGTGGCCATGCTTCTTGGCCCTTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCT  GCACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 4)</p>
HSV-2 gI_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCCCCGGCCGCTCGCTGCAG  GGCTGGCGATCCTGGGCTGTGGTCTGCGCCACCGGCTGGTCTGCGCGGCC  ACGGTCAGTCTGGTCTCAGACTCACTCGTGGATGCCGGGGCGGTGGGGCCCCAGGGC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 4】

株	核酸配列
	<p> TTCGTGGAAGAGGACCTGCGTGTTTTCGGGGAGCTTCATTTTGTGGGGGCCAGGTC  CCCCACACAACTACTACGACGGCATCATCGAGCTGTTTCACTACCCCTGGGGAAC  CACTGCCCCCGCGTTGTACACGTGGTCACACTGACCGCATGCCCCCGCCGCCCGCC  GTGGCGTTACCTTGTGTGCTCGACGCACCACGCCACAGCCCCGCTATCCGACC  CTGGAGCTGGGTCTGGCGCGGACGCCGCTTCTGCGGGTTCGAACGGCAACGCGCGA  CTATGCCGGTCTGTATGTCTGCGGTATGGGTGCGGACGCGGACGAACGCCAGCCT  GTTTGTTTTGGGGGTGGCGCTCTCTGCCAACGGGACGTTTGTGTATAACGGCTCGGA  CTACGGCTCCTGCGATCCGGCGCAGCTTCCCTTTTCGGCCCCGCGCCTGGGACCCCTC  GAGCGTATACACCCCGGAGCCTCCCGGCCACCCCTCCACGGACAACGACATCAC  CGTCCTCCCCACGAGACCCGACCCCGCCCCCGGGGACACAGGGACGCTGCTCCC  GCGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCAATTCACGCGATCGGCCAGCGAATCGAGACA  CAGGCTAACCGTAGCCAGGTAATCCAGATCGCCATACCGGCGTCCATCATCGCCTT  TGTGTTTCTGGGCAGCTGTATCTGCTTCATCCATAGATGCCAGCGCCGATACAGGCG  CCCCGCGGCCAGATTTACAACCCCGGGGCGTTCCTTGC CGCGTCAACGAGGCGCG  CATGGCCCCGCTCGGAGCCGAGCTGCGATCCACCCAAACACCCCCCAAACCCC  GACGCCGTTCGTGCTGCTCCACGACCATGCCTTCCCTAACGTCGATAGCTGAGGAAT  CGGAGCCAGGTCCAGTCGTGCTGCTGCTCCGTCAGTCCTCGGCCCCGAGTGGCCCGA  CGGCCCCCAAGAGGTCTAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTG  <u>CCCTTGGGCCCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTGCAACCGTACCCCGTGGTCT</u>  <u>TTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 5)</u> </p>
HSV-2 SgB_DX	<p> TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGCGGGGGGGGCTTAGT  TTGCGCGCTGGTCTGGGGGCGCTCGTAGCCGCGTTCGCGTCGGCGGCTCCGGCTGC  CCCACGCGCTTCAGGTGGTGTGCTGCGACCGTTGCGGCGAATGGTGGTCCCGCCAG  CCAACCGCCTCCCGTCCCGAGCCCCGCGACCACTAAGGCCCGGAAGCGGAAGACCA  AGAAGCCACCAAGCGGCCCGAGGCGACTCCGCCCCAGACGCCAACGCGACCGTC  GCCGCCGCCACGCCACTCTGCGTGCACCTGCGGGAAATCAAGGTGAGAACGC  GGACGCCCAGTTTACGTGTGCCCCGCCGCGACTGGCGCCACGGTGGTGCAGTTTGA  GCAACCTAGGCGCTGCCCGACGCGACCAAGGGGAGAACTACACCGAGGGCATAG  CGGTGGTCTTTAAGGAAAACATCGCCCCGTACAAATTCAGGCCACCATGTACTACA  AAGACGTGACCGTGTGCGAGGTGTGGTTTCGGCCACCGCTACTCCAGTTTATGGGGA  TATTCGAGGACCGCGCCCCCGTTCCCTTCGAAGAGGTGATTGACAAAATTAACGCCA  AGGGGGTCTGCCCGAGTACGGCGAAGTACGTCCGGAACAACATGGAGACCACTGCC  TTCCACCGGGACGACCACGAAACAGACATGGAGCTCAAACCGGCGAAAGTCGCCAC  GCGCACGAGCCGGGGGTGGCACACCACCGACCTCAAATACAATCCTTCGCGGGTGG  AAGCATTCATCGGTATGGCACGACCGTCAACTGTATCGTAGAGGAGGTGGATGCG  CGGTGGTGTACCCCTACGATGAGTTCTGTGCTGGCAACGGGCGATTGTTGTACATG  TCCCTTTTACGGCTACCGGGAAGGTAGTCACACCGAGCACACCAAGTTACGCGCC  GACCGCTTTAAGCAAGTGGACGGCTTCTACGCGCGGACCTACCCACAAAGGCCCG  GGCCACGTGCGCGACGACCCGCAATTTGCTGACGACCCCCAAGTTTACCGTGGCCTG  GGACTGGGTGCCTAAGCGACCGGCGGTCTGTACCATGACAAAGTGGCAGGAGGTGG  ACGAAATGCTCCGCGCTGAATACGGTGGCTCTTTCCGCTTCTCTCCGACGCCATCTC  CACCACGTTACCCACCAACCTGACCCAATACTCGCTCTCGAGAGTCGATCTGGGAGA  CTGCATTGGCCGGGATGCCCGGAGGCAATTGACCGCATGTTTCGCGCGCAAGTACA  ACGCTACGCACATAAAGTTGGCCAACCCCAAGTACTACCTAGCCACGGGGGGCTTCC  TCATCGCTTATCAACCCCTCTCAGCAACACGCTCGCCGAGCTGTACGTGCGGGAAT  ATATGCGGGAACAGGACCGCAAACCCCGAAACGCCACGCCCGCGCGCTGCGGGAA  GCACCGAGCGCCAACGCGTCCGTGGAGCGCATCAAGACGACATCCTCGATTGAGTTT  GCTCGTCTGCAGTTTACGTATAACCACATACAGCGCCATGTAAACGACATGCTCGGG  CGCATCGCCGTCGCGTGGTGCAGCTCCAAAATCAGAGCTCACTCTGTGGAACGAG  GCACGCAAGCTCAATCCCAACGCCATCGCATCCGCCACCGTAGGCCGGCGGGTGAG  CGCTCGCATGCTCGGGGATGTCATGGCCGTCTCCACGTGCGTGCCCGTCGCCCCGGA  CAACGTGATCGTGCAAAATAGCATGCGCGTTTCTTCGCGGCCGGGACGTGCTACAG  CGCCCCGTGGTTAGCTTTCGGTACGAAGACCAAGGCCCGCTGATTGAGGGGACGCT  GGGTGAGAAACACGAGCTGCGCCTACCCGCGATGCGTTAGAGCCGTGTACCGTCCG  GCCACCGGCGCTACTTCATCTTCGGAGGGGGATACGTATACTTCGAAGAATATGCGT  ACTCTACCAATTGAGTCGCGCCGATGTCACCACTGTTAGCACCTTCATCGACCTGA  ACATCACCATGCTGGAGGACACGAGTTCTGTCCCCCTGGAGGTCTACACACGCCACG  AGATCAAGGATTCCGGCCTACTGGACTACACCGAAGTCCAGAGACGAAATCAGCTG </p>

10

20

30

40

【表 1 - 5】

株	核酸配列
	<p>CACGATCTCCGCTTTGCTGACATCGATACTGTTATCCGCGCCGACGCCAACGCCGCC  ATGTTTCGCAGGTCTGTGTGCGTTTTTCGAGGGTATGGGTGACTTAGGGCGCGCGGTG  GGCAAGGTCTCATGGGGTAGTCGGGGCGGTGGTGTGCGCCGTCTCGGGCGTCTCC  TCCTTTATGTCTAACCCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCC  CTTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCCTGCACCCGTACCCCGTGGTCTTTG  AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 6)</p>
HSV-2 SgC_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCTTGGACGGGTGGG  CCTAGCCGTGGGCCTGTGGGGCCTGCTGTGGGTGGGTGTTGTCTGCTGGTGCTGGCCAA  TGCCCTCCCTTGGACGCACGATAACGGTGGGCCCCGCGGGGAACGCGAGCAATGCCG  CCCCATCCGCGTCCCCGCGGAACGCATCCGCCCCCGAACCACACCCACTCCCCCCC  AACCCTGCAGAGCGAAGTAAGGCCTCCACCGCCAAACCGGCCCGCCCCC  AAGACCGGGCCCCCGAAGACATCTTCTGAGCCCGTGCCTGCAACCGCCACGACCC  GCTGGCCCCGTACGGCTCGCGGTGCAATCCGATGTCGATTTCCCAACTCCACTCG  CACGGAATCCCGCTCCAGATCTGGCGTTATGCCACGGCGACGGACGCCGAGATTG  GAACTGCGCCTAGCTTAGAGGAGGTGATGGTAAACGTGTGCGCCCCGCCCCGGGGC  CAACTGGTGTATGATAGCGCACCTAACCGAACGGACCCGCACGTGATTTGGGCGGA  GGGCGCCGGACCTGGCGCTCACCGCGGTGTACTCGGTCTGCGGGCCGTGGGTGCG  GCAGAGACTTATCATCGAAGAGCTGACCCTCGAGACACAGGGCATGTATTATTGGGT  GTGGGGCGGACCGACCGCCCGTCCGCGTACGGGACCTGGGTGCGCGTTCCGCTGTT  CCGCCCTCCCTCGCTGACCATCCACCCCGACCGGTGCTGGAGGGCCAGCCGTTAA  AGCGACGTGCACCGCCGCCACCTACTACCCGGGCAACCGCGCGGAGTTCGTCTGGTT  CGAGGACGGTCCCGGGTATTCGATCCGGCCAGATACATACGCAGACGCAGGAAA  ACCCCGACGGCTTTCCACCGTCTCCACCGTGACCTCCGCGGCCGTGCGCGGCCAGG  GCCCCCGCGCACCTTCACCTGTACGTGACGTGGCACCGCGACTCCGTGTCTGTTCT  CTCGGCGCAATGCCAGCGGCACGGCATCGGTGCTGCCACGGCCAACCATACCATG  GAGTTTACGGGCGACCATGCGGTCTGCACGGCCGGCTGTGTGCCCCAGGGGGGTGAC  GTTTGCTGTTCTTCTGGGGGACGACTCTCGCCGGCCGAGAAGGTGGCCGTGCGCTC  CCAGACCTCGTGCCTGCGCCCGGCACCGCCACGATCCGCTCCACACTGCCGGTCTC  GTACGAGCAGACCGAGTACATCTGCCGGCTGGCGGGATACCCGGACGGAATTCGG  TCCTAGAGCACCATGGCAGCCACCAGCCCCCGCGGGACCCACCGAACGGCAG  GTGATTCCGGGCAGTGGAAGGGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCT  GCCCTTGGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCCTGCACCCGTACCCCGTGGTC  TTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 7)</p>
HSV-2 SgE_DX	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCTCGCGGGCCGGGT  GGTGTGTTTTGTGGAGTTTGGGTGCTATCGTGCTGGCGGCAGCACCCAGAACGTC  CTGGAACCGGTTACCTCGGGCGAGGACGTGGTGTGCTTCCGGCGCCCGCGGGC  CGGAGGAACGCACACGGGCCCAAACTACTGTGGGCCGCGGAACCCCTGGATGCC  TGCGGTCCCTGAGGCCGTGCTGGGTGGCGCTGTGGCCCCCGCGACGGGTGCTCGAA  ACGGTCTGTGGATGCGCGGTGCATGCGCGCCCCGGAACCGCTCGCCATAGCATACAG  TCCCCCGTTCCCCGCGGGCGACGAGGACTGTATTGCGAGTTGGCGTGGCGCGATCG  CGTAGCCGTGGTCAACGAGAGTCTGGTCACTACGGGGCCCTGGAGACGGACAGCG  GTCTGTACACCTGTCCGTGGTCCGCTAAGCGACGAGGCGCGCAAGTGGCGTCCG  TGTTCTGGTCTGTGGAGCCCGCCCCGTGCGCGACCCCGACCCCGACGACTACGACG  AAGAAGACGACGCGGGCGTGAGCGAACGCACGCCGGTCAGCGTACCCCCCGACC  CCACCCCGTCTCCCCCGTCCGCCCCCTACGCACCCCTCGTGTATCCCCGAGGTGT  CCCACGTGCGCGGGGTAAACGGTCCATATGGAGACCCCGAGGCCATTCTGTTTGCC  CCGAGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCACGCCATTGCCCATGACGACGGTC  CGTACGCCATGGACGTCGTCTGGATGCGGTTTACGTGCCGTCTCGTGCGCCGAGA  TGCGGATCTACGAAGCTTGTCTGTATACCCCGCAGCTTCCAGAATGTCTATCTCCG  CCGACGCGCCGTGCGCTGTAAGTTCTGGGCGTACCGCCTGGCGGTCCGACGTACG  CCGCTGTTCCAGGACTACGCCCCCGCGCGATGTTTGGCGAGGCTCGCATGGAAC  CGTCCCGGGGTTGGCGTGGTTAGCCTCCACCGTCAACCTGGAATTCAGCACGCT  CCCCTCAGCACGCCGGCCTTACCTGTGCGTGGTGTACGTGGACGATCATATCCACG  CCTGGGGCCACATGACCATCTCTACCGCGCGCAGTACCGGAACGCGGTGGTGAA  CAGCACTTGCCCCAGCGCCAGCCTGAACCCGTGAGCCCCACCCGCCCGACGTAAG  AGCACCCCTCCCGCGCTTCCGCGCGCGGCCCGCTGCGCTGATAATAGGCTGGAGC  CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCCTG</p>

10

20

30

40



株	核酸配列
	CACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 8)
HSV-2 ICP-4	<p> TCAAGCTTTTGGACCCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCGGCGGAGCAGCGGAA  GAAGAAGAAGACGACGACGACGACGACGACGAGGGCCGCGGGGCCGAGGTTCGCGATGGCG  GACGAGGACGGGGACGTCTCCGGGCCGCGGCGGAGACGACCGCGGCCCCGGATC  TCCGATCCAGCCGACGACCGCCGCCACCCGAACCCGGACCGTCGCCCGCCG  CGCGCCCCGGTTCCGGTGGCACGGTGGGCCGAGGAGAACGAAGACGAGGCCGA  CGACGCCGCCGCCGATGCCGATGCCGACGAGCGGCCCGCCGCTCCGGGAGGCCG  TCGACGACCTTCCCGCGGACGGCGTCTGCGCGCGGACGCTGGCCCTGCTGGCCT  CGATGGTGGACGAGGCCGTTCCGACGATCCCGTCGCCCGCCCGGAGCGCGACGGC  GCGCAAGAAGAAGCGGCCCGCTCGCCTTCTCCGCCGCGGACCCCTCCATGCGCGCC  GATTATGGCGAGGAGAACGACGACGACGACGACGACGACGATGACGACGACCGCG  ACGCGGGCCGCTGGGTCCCGGACCGGAGACGACGTCGCGGTCCGCGGGGCGTAC  CCGACCCCATGGCCAGCCTGTGCGCCGCGACCCCGGCGCCCCGCCGACACCACCA  CCACCACCACCACCGCCGCCGCGCGCCCCCGCGGCGCTCGGCCGCTCTGACTC  ATCAAAATCCGGATCCTCGTCTGCGCGTCTCCGCTCCTCCTCCGCTCCTCTCTC  TCGTCTGCATCCGATCCTCGTCTGACGACGACGACGACGACGACGACGCGCCCGCGCC  CCCGCCAGCGCCGACGACACGCGCGGGCGGACCTTCGGCGCGGACGACGAGGA  GGCGGGGGTGCCCGCGAGGGCCCCGGGGCGGCGCCCCGGCGAGCCCGCCAGG  GCCGAGCCCGCCCCGCCCCGACCCCGCGGCGACCGCGGGCCGCTGGAGCGCCG  CCGGGCCCGCGCGCGGTGGCCGCGCGACGCCACGGGCCGCTTACGCGCCGGG  GGCCCCGCGGGTTCGAGCTGGACGCCGACGCGGCCCTCCGGCGCCTTCTACGCGCGC  TACCGCGACGGGTACGTACGCGGGAGCCGTGGCCCGGGGCGGCCCGCCCCCGCCCC  GGGGCGCGTGTGTACGGCGGGCTGGCGACAGCGCCCGGCCCTCTGGGGGCGCGC  CCGAGGCGGAGGAGGCGCGGCCCGGTTCGAGGCTTCGGGCCCGCCCGCGCGCGT  TGGGCGCCGAGCTGGGCGACGCGCGCAGCAGTACGCCCTGATCACGCGGCTGCT  GTACACGCCGACGCGGAGGCGATGGGGTGGCTCCAGAACCCGCGCGTGGCGCCCG  GGGACGTGGCGCTGGACCAGGCTGCTTCCGATCTCGGGCGCGCGCGCAACAGC  AGTCTCTTCATCTCCGGCAGCGTGGCGCGGGCCGTGCCACCTGGGGTACGCCATG  GCGGCGGGCCGCTTCGGCTGGGGCTGGCGCACGTGGCGGCCGCCGTGGCCATGAG  CCGCCGCTACGACCGCGCGCAGAAGGGCTTCCTGCTGACCAGCCTGCGCCCGCCTA  CGGCCCCCTGCTGGCGCGCGAGAACCGCGCGCTGACCGGGCGCGGAACCCCGACG  ACGGCGGCGACGCCAACCGCCACGACGCGCAGCAGCGCCCGCGGAAGCCCGCGCC  GCCGCCCGCCGTTGCCGTCCGCGGCGCGCTGCGCGCCGACGACGCGCGGTGCC  CGCCGGCTACGGCGCCGCGGGGGTGCTCGCCGCCCTGGGGCGCCTGAGCGCCGCGC  CCGCTCCGCGCCGGCCGGGGCCGACGACGACGACGACGACGACGACGCGCCCGCGGT  GGTGGCGGCGGCCGCGCGCGGAGGCGGGCCGCTGGCCGTGGAGTGCTGGCCGC  CTGCCGCGGATCCTGGAGGCGTGGCGGAGGGCTTCGACGCGGACCTGGCGGCCG  TGCCGGGGCTGGCCGGAGCCCGGCCCGCCGCGCCCCCGCGCCCGGGGCCCGCGGGC  GCGGCCCGCCCGCGCACGCCGACGCGCCCGCCCGCTGCGCGCTTGGCTGCGCGAGCT  GCGGTTCGTGCGCGACGCGCTGGTGTGATGCGCGCTGCGCGGGACCTGCGCGTGGC  CGGGTACGCGAGGCCCGCTGGCCGCCGTGCGCGCCGTGAGCCTGGTCCCGGGG  CCCTGGGCCCGCGCTGCCCGGAGCCCGCGCCTGCTGAGCTCCGCGCGCGCGCGC  CCGCGGACCTGCTCTTCCAGAACCAGAGCCTGCGCCCCCTGCTGGCCGACACCGTCG  CCGCGGCCGACTCGCTCGCCGCGCCCGCTCCGCGCCGCGGGAGGCCGCGGACGCC  CCCCGCCCGCGGCCGCCCTCCCGCGGGGGCCGCGCCCCCGCCCCGCGCGACGCCG  CCGCCGCGGCCGCGCGCCCCGCGGCGCTGACCCGCGCGGCCCGCGGAGGGCCCCGA  CCCGCAGGGCGGCTGGCGCCGCCAGCCGCCGGGGCCAGCCACACGCGCCGCGCCCT  CGGCCCGCCCTGGAGGCCTACTGCGCCCGCGGCGGCTGGCCGCTGACGACACGGAC  ACCCGCTCTTCCCCGCGCTGGCGCCCGGCCCTCATGTTCGACCGCGCGCGCTG  GCCTCGCTGGCCGCGCGCTGCGCGCCCCCGCCCCCGGCGCGCGCCGCGCGCTTC  GGCCCGCTGCGCGCCTCGGGCCCGCTGCGCGCGCGCGGCGGCTGGATGCGCCAGGT  GCCGACCCCGAGGACGTGCGCGTGGTGATCCTCTACTCGCCGCTGCCGGGCGAGG  ACCTGGCCCGCGGGCCGCGCGGGGGCGGGCCCCCCCCGAGTGGTCCGCCGAGCGC  GGCGGGCTGTCTGCTGCTGGCGGCCCTGGGCAACCGGCTCTGCGGGGCCCGCCACG  GCCGCTGGGCGGGCAACTGGACCGGCGCCCCCGACGTCTCGGCGCTGGGCGCGCA  GGGCGTGCTGCTGTGTCCACGCGGACCTGGCCTTCGCGCGCGCCGTGGAGTTCT  GGGGCTGCTGGCGCGCGCCTGCGACCGCGCCTCATCGTCTCAACGCCGTGCGCGC  CGCGGCTGGGCCGCGCGCTGCCCGCTGGTCTCGCGCGACGACGCTACCTGGCGCTG </p>

20

30

40

【表 1 - 7】

株	核酸配列
	<p>CGAGGTGCTGCCCGCCGTGCAGTGCGCCGTGCGCTGGCCGGCGGCGCGGGACCTGC  GCCGCAACGTGCTGGCCCTCCGGCCGCGTGTTCGGGGCCGGGGGTCTTCGCGCGCGTGG  AGGCCGCGCACGCGCGCCTGTACCCCGACGCGCCGCGCTGCGCCTCTGCCGCGGG  GCCAACGTGCGGTACCGCGTGCACGCGCTTCGGCCCCGACACGCTGGTGCCCATG  TCCCCGCGGAGTACCGCGCGCCGTGCTCCCCGCGCTGGACGCGCGGGCCGCGC  CTCGGGCGCGGGCGACGCCATGGCGCCCCGGCGCGCCGACTTCTGCGAGGACGAGG  CGCACTCGCACCCGCGCTGCGCGCGCTGGGGCTGGGCGCGCCGCTGCGGCCCGTCT  ACGTGGCGCTGGGGCGCGACGCCGTGCGCGCGGGCCCGCGGAGCTGCGCGGGCCG  CGGCGGGAGTTCTGCGCGCGGGCGCTGCTCGAGCCCGACGGCGACGCGCCCCCGCT  GGTGCTGCGCGACGACGCGGACGCGGGCCCCCGCCCCGAGATACGCTGGGCGTCCG  CCGCGGGCCGCGCGGGGACGGTGCTGGCCGCGGCGGGCGGGCGGCGTGGAGTGTTG  GGGACCGCCGCGGGGCTGGCCACGCCGCGGAGGCGGAGCCCGTGGACATGGACGC  GGAGCTGGAGGACGACGACGAGCTGTTTGGGAGTGATGATAATAGGCTGGAG  <u>CCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCCCTCT</u>  <u>GCACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 9)</u></p>
HSV-2 SgI_DX	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCCCCGCCGCTCGTGCAG</u>  GGCCTGGCGATCCTGGGCTGTGGGTCTGCGCCACCGGCCTGGTCTGCGCGCCCC  ACGGTCAGTCTGGTCTCAGACTCACTCGTGGATGCCGGGGCCGTGGGGCCCCAGGGC  TTCGTGGAAGAGGACCTGCGTGTTCGGGGAGCTTCATTTTGTGGGGGCCAGGTC  CCCCACACAACACTACTACGACGGCATACGAGCTGTTTCACTACCCCTGGGGAAC  CACTGCCCCCGCTTGTACACGTGGTCACACTGACCGCATGCCCGCGCCGCCCCGCG  GTGGCGTTCACCTTGTGTCGCTCGACGACACGCCCACAGCCCCGCTATCCGACC  CTGGAGCTGGGTCTGGCGCGGCAGCCGCTTCTGCGGGTTCGAACGGCAACGCGCGA  CTATGCCGGTCTGTATGTCTGCGCGTATGGGTCCGACGCGACGAACGCCAGCCT  GTTTGTTTTGGGGGTGGCGCTCTCTGCCAACGGGACGTTTGTGTATAACGGCTCGGA  CTACGGCTCTGCGATCCGGCGCAGCTTCCCTTTTCGGCCCCCGCGCTGGGACCTC  GAGCGTATACACCCCGGAGCCTCCCGGCCACCCCTCCACGGACAACGACATCCCC  GTCCTCCCCTAGAGACCCGACCCCGCCCCCGGGGACACAGGAACGCCTCGCGCCG  CGACGGCGAGAGAGAGCCCCCGCCAATTCCACGCGATCGGCCAGCGAATCGAGACAC  AGGCTAACCGTAGCCAGGTAATCCAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAT  <u>GCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCCCTCTCTGCACCCGTACCC</u>  <u>CGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 10)</u></p>
HSV-2 SgD	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGGCGTTTGACCTCCGGC</u>  GTCGGGACGGCGGCCCTGTAGTTGTGCGGTGGGACTCCGCGTCTGTGCGCCAAA  TACGCCTTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGATCCCAATCGATTTCGCGGGAAG  AACCTTCCGGTTTGGACCAGCTGACCGACCCCCCGGGGTGAAGCGTGTTTACCAC  ATTGACCCGAGCCTGGAGGACCCGTTCAGCCCCCAGCATCCCGATCCTGTGTAC  TACGCAGTGCTGGAACGTGCCTGCCGACGCTGCTCTACATGCCCCATCGGAGGCC  CCCCAGATCGTGCGGGGGCTTCGGACGAGGCCGAAAGCACACGTACAACCTGAC  CATCGCCTGGTATCGCATGGGAGACAATTGCGCTATCCCCATCACGGTTATGGAATA  CACCGAGTGCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTGCCCCATCCGAACGCAGCCCCG  CTGGAGCTACTATGACAGCTTTAGCGCCGTCAGCGAGGATAACCTGGGATTCTTGAT  GCACGCCCCCGCCTTCGAGACCGCGGTACGTACCTGCGGCTAGTGAAGATAAACG  ACTGGACGGAGATCACACAATTTATCTGGAGCACCGGGCCCGCGCTCTCTGCAAGT  ACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGGCGAGCGTGCTCACCTCGAAGGCCCTACCAAC  AGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCCCGCTTTATCCCCGAAACCAG  CGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGGTGGCACGGCCCCAAGCCCC  GTACACCGACACCTGCTGCCGCCGGAGCTGTCCGACACCAACGCCACGCAAC  CCGAACCTGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCTTTAGAGGATCCCGCCGGG  ACGGTGCTTCGCAATCCCCCAAACCTGGCACATCCCGTCGATCCAGGACGTGCGG  CCGCACACGCCCCCGCGCCCCCAGCAACCCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGT  <u>GGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCCCTCTCTGCACCCG</u>  <u>TACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 11)</u></p>
HSV-2 gB	<p>ATGCGCGGGGGGGCTTGGTTTGCGCGCTGGTCTGGGGGGCGCTGGTGGCGCGGT  GGCGTGGCGGGCCCCGGCGCCCCCGCGCCTCGGGCGGCGTGGCGCGACCGTCG  CGGCGAACGGGGGTCCCGCTCCAGCCGCCCCCGTCCGAGCCCCGCGACCAAC  AAGGCCCGGAAGCGGAAACCAAAAGCCGCCCAAGCGGCCCGAGGCGACCCCGC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 8】

株	核酸配列
	<p> CCCCCGACGCCAACGCGACCGTGCCTGCCCGCCGCCACGCCACGCTGCGCGCGCACCTG  CGGGAAATCAAGGTGCGAGAACGCCGATGCCAGTTTACGTGTGCCCGCCCCCGAC  GGGCGCCACGGTGGTGCAGTTTGAGCAGCCGCGCCGCTGCCCGACGCGCCCCGGAGG  GGCAGAACTACACGGAGGGCATCGCGGTGGTCTTCAAGGAGAACATCGCCCCGTAC  AAATTCAAGGCCACCATGTACTACAAAGACGTGACCGTGTGCGAGGTGTGGTTCGGC  CACCCTACTCCCAGTTTATGGGGATATTGAGGACCGCGCCCCCGTTCCCTTCGAG  GAGGTGATCGACAAGATTAACGCCAAGGGGGTCTGCCGCTCCACGGCCAAGTACGT  GCGGAACAACATGGAGACCACCGCGTTTACCGGGACGACCACGAGACCGACATGG  AGCTCAAGCCGGCGAAGGTGCGCCACGCGCACGAGCCGGGGGTGGCACACCACCGAC  CTCAAGTACAACCCCTCGCGGGTGGAGGCGTTCCATCGGTACGGCACGACGGTCAA  CTGCATCGTGCAGGAGGTGGACGCGCGGTGCGGTGTACCCGTACGATGAGTTTGTGCT  GGCGACGGGCGACTTTGTGTACATGTCCCCGTTTACGGCTACCGGGAGGGGTGCGA  CACCAGACACACAGCTACGCCGCCGACCGCTTCAAGCAGGTGCGACGGCTTCTACG  CGCGCGACCTCACCACGAAGGCCCGGGCCACGTGCGCGACGACCCGCAACTTGCTG  ACGACCCCAAGTTTACCGTGGCCTGGGACTGGGTGCCGAAGCGACCGGCGGTCTG  CACCATGACCAAGTGGCAGGAGGTGGACGAGATGCTCCGCGCCGAGTACGGCGGCT  CCTTCCGCTTCTCCTCCGACGCCATCTCGACCACCTTCAACACCAACCTGACCCAGTA  CTCGCTCTCGCGCGTGCACCTGGGCGACTGCATCGGCCGGGATGCCCGGAGGCCAT  CGACCGCATGTTTGCGCGCAAGTACAACGCCACGCACATCAAGGTGGGCCAGCCGC  AGTACTACCTGGCCACGGGGGGCTTCTCATCGCGTACCAGCCCCCTCTCAGCAACA  CGCTCGCCGAGCTGTACGTGCGGGAGTACATGCGGGAGCAGGACCGCAAGCCCCCG  AATGCCACGCCCCGCGCCACTGCGGGAGGCGCCAGCGCCAACGCGTCCGTGGAGCG  CATCAAGACCACTCTCTGATCGAGTTCGCCCCGGTGCAGTTTACGTATAACCATAT  ACAGCGCCACGTGAACGACATGCTGGGGCGCATCGCCGTGCGGTGGTGCAGTGC  AGAACCACGAGCTGACTCTCTGGAACGAGGCCCGCAAGCTCAACCCCAACGCCATC  GCCTCCGCCACCGTGCGCCGGCGGGTGAGCGCGCGCATGCTCGGAGACGTATGGC  CGTCTCCACGTGCGTGCCCGTGCGCCCGGACAACGTGATCGTGCAGAACTCGATGCG  CGTCAGCTCGCGGCCGGGGACGTGCTACAGCCGCCCCCTGGTCAGCTTTCGGTACGA  AGACCAGGGCCCCGCTGATCGAGGGGACGCTGGGCGAGAACAAACGAGCTGCGCCTCA  CCGCGACGCGCTCGAGCCGTGCACCGTGGGCCACCGGCGCTACTTCTCTTCGGCG  GGGGCTACGTGTACTTCGAGGAGTACGCGTACTCTCACCAGCTGAGTCGCGCCGACG  TCACCAGGTCAGCACCTTCATCGACCTGAACATCACCATGCTGGAGGACACAGAT  TTGTGCCCCGTGGAGGTCTACACGCGCCACGAGATCAAGGACAGCGGCTGCTGGACT  ACACGGAGGTCCAGCGCCGCAACCAGCTGCACGACCTGCGCTTTGCCGACATCGAC  ACGGTCATCCGCGCCGACGCCAACGCCGCCATGTTCCGGGGGCTGTGCGCGTTCTTC  GAGGGGATGGGGGACTTGGGGCGCGCGGTGCGCAAGGTGCTCATGGGAGTAGTGGG  GGGCGTGGTGTGCGCCGTCTCGGGCGTGTCTCCTTTATGTCCAACCCCTTCGGGGC  GCTTGCCGTGGGGCTGCTGGTCTGCGCGGCTGGTTCGCGGCTTCTTCGCTTCCGC  TACGTCTGCAACTGCAACGCAATCCCATGAAGGCCCTGTATCCGCTCACCACCAAG  GAACTCAAGACTTCCGACCCCGGGGGCGTGGGCGGGGAGGGGAGGAAGGCGCG  AGGGGGCGGGTTTGACGAGGCCAAGTTGGCCGAGGCCCGAGAAATGATCCGATAT  ATGGCTTTGGTGTGCGCCATGGAGCGCACGGAACACAAGGCCAGAAAGAAAGGGCAC  GAGCGCCCTGCTCAGCTCCAAGGTACCAACATGGTTCTGCGCAAGCGCAACAAAG  CCAGGTACTCTCCGCTCCACAACGAGGACGAGGCCGGAGACGAAGACGAGCTCTAA  (配列番号: 12) </p>
HSV-2 gC	<p> ATGGCCCTTGACGGGTGGGCCTAGCCGTGGGCCTGTGGGGCCTGCTGTGGGTGGGT  GTGGTGGTGGTGTGGCCATGCCTCCCCCGGACGCACGATAACGGTGGGCCCGCG  GGGGAACGCGAGCAATGCCGCCCCCTCCGCGTCCCCGCGGAACGCATCCGCCCCC  GAACCACACCCACGCCCCCCCCAACCCCGCAAGGCGACGAAAAGTAAGGCCTCCACC  GCCAAACCGGCCCCCGCCCCCAAGACCGGGCCCCCGAAGACATCCTCGGAGCCCGT  GCGATGCAACCGCCACGACCCGCTGCCCCGGTACGGCTCGCGGGTGCAATCCGAT  GCCGGTTTCCCAACTCCACCCGACGAGTCCCGCCTCCAGATCTGGCGTTATGCCA  CGGCGACGGACGCCGAGATCGGAACGGCGCCTAGCTTAGAGGAGGTGATGGTAAAC  GTGTGCGCCCCCGCCGGGGGCAACTGGTGTATGACAGCGCCCCCAACCGAACGGA  CCCGCACGTGATCTGGGCGGAGGGCGCCGGCCGGCGCCAGCCCGCGGCTGTACT  CGGTGCTCGGGCCGCTGGGTGCGGACGGGCTCATCATGAAGAGCTGACCCTGGAG  ACCCAGGGCATGTACTACTGGGTGTGGGGCCGGACGGACCGCCCGTCCGCGTACGG  GACCTGGGTGCGCGTTCCGCTGTTCCGCCCTCCGTCGCTGACCATCCACCCCCACGC  GGTGCTGGAGGGCCAGCCGTTAAGGCGACGTGCACGGCCGCCACCTACTACCCGG </p>

10

20

30

40

【表 1 - 9】

株	核酸配列
	<p>GCAACCGCGCGGAGTTCGTCTGGTTCGAGGACGGTCGCCGGGTATTTCGATCCGGCCC  AGATACACACGCAGACGCAGGAGAACCCCGACGGCTTTTCCACCGTCTCCACCGTG  ACCTCCGCGGGCGTCGCGGGCCAGGGCCCCCGCGCACCTTCACTGCCAGCTGACG  TGGCACCGCGACTCCGTGTCTCTCGGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCATCGGTG  CTGCCGCGGCCAACCATTACCATGGAGTTTACGGGCGACCATGCGGTCTGCACGGCC  GGCTGTGTGCCCGAGGGGGTGACGTTTGCTGGTTCCCTGGGGGACGACTCCTCGCCG  GCGGAGAAAGTGGCCGTCCGTCCCAGACATCGTGCGGGCGCCCCGGCACCGCCAC  GATCCGCTCCACCCTGCCGGTCTCGTACGAGCAGACCGAGTACATCTGCCGGCTGGC  GGGATACCCGGACGGAATTCCGGTCCTAGAGCACCACGGCAGCCACCAGCCCCCGC  CGCGGGACCCACCGAGCGGCAGGTGATCCGGGCGGTGGAGGGGGCGGGGATCGG  AGTGGCTGTCTTGTGCGGGTGGTTCTGGCCGGGACCGCGGTAGTGTACCTCACCCA  CGCTCCTCGGTGCGCTATCGTCGGCTGCGGTAA (配列番号: 13)</p>
HSV-2 gD	<p>ATGGGGCGTTTGACCTCCGGCGTCGGGACGGCGGCCCTGCTAGTTGTGCGGGTGGGA  CTCCGCGTCGTCTGCGCCAAATACGCCTTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGAT  CCCAATCGATTTTCGCGGAAGAACCTTCCGGTTTTGGACCAGCTGACCGACCCCCC  GGGGTGAAGCGTGTTTACCACATTACGCCGAGCCTGGAGGACCCGTTCCAGCCCCC  AGCATCCCGATCACTGTGTACTACGCAGTGCTGGAACGTGCCTGCCGACGCTGCTC  CTACATGCCCATCGGAGGCCCCCAGATCGTGCGCGGGGCTTCGGACGAGGCCCG  AAAGCACACGTACAACCTGACCATCGCTTGGTATCGCATGGGAGACAATTGCGCTAT  CCCCATCACGGTTATGGAATACACCGAGTGCCCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTG  CCCCATCCGAACGCAGCCCCGCTGGAGCTACTATGACAGCTTTAGCGCCGTCAGCGA  GGATAACCTGGGATTCTGTATGCACGCCCCCGCCTTCGAGACCGCGGTACGTACCT  GCGGCTAGTGAAGATAAACGACTGGACGGAGATCACACAATTTATCTGGAGCACC  GGGCCGCGCCTCCTGCAAGTACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGGCAGCGTGCC  TCACCTCGAAGGCCTACCAACAGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCC  CGCTTTATCCCCGAAAACCAGCGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGG  TGGCACGGCCCCAAGCCCCCGTACACCAGCACCTGCTGCCGCCGGAGCTGTCCGAC  ACCACCAACGCCACGCAACCCGAACCTCGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCT  CTTAGAGGATCCCGCCGGGACGGTGTCTTCGCAGATCCCCCAAACTGGCACATCCC  GTCGATCCAGGACGTCGCGCCGACACCGCCCCCGCCGCCCCAGCAACCCGGGCC  TGATCATCGGCGCGCTGGCCGGCAGTACCCTGGCGGTGCTGGTCATCGGCGGTATTG  CGTTTTGGGTACGCCGCCGCGCTCAGATGGCCCCCAAGCGCCTACGTCTCCCCCACA  TCCGGGATGACGACGCGCCCCCTCGCACCAGCCATTGTTTTACTAG (配列番号:  14)</p>
HSV-2 gE	<p>ATGGCTCGCGGGGCCGGGTGGTGTTTTTTGTGGAGTTTGGGTCTGATCGTGCTGG  CGGCAGCACCCAGAACGTCTTGAAACGGGTAACTTCGGGCGAGGACGTGGTGTG  CTTCGGGCGCCCGCGGGGCGGAGGAACGCACCCGGGCCCAAACTACTGTGGGC  CGCGGAACCCCTGGATGCCTGCGGTCCCTGCGCCGTCGTGGGTGGCGCTGTGGCC  CCCCGACGGGTGCTCGAGACGGTCGTGGATGCGGCGTGCATGCGCGCCCGGAAC  CGCTCGCCATAGCATACAGTCCCCCGTTCCCCGCGGGCGACGAGGACTGTATTGCG  AGTTGGCGTGGCGGATCGCGTAGCCGTGGTCAACGAGAGTCTGGTCACTACGGG  GCCCTGGAGACGGACAGCGGTCTGTACACCCCTGTCCGTGGTGGCCTAAGCGACGA  GGCGCGCCAAGTGGCGTCGGTGGTTCTGGTCTGGAGCCCCGCCCTGTGCCGACCCC  GACCCCGACGACTACGACGAAGAAGACGACGCGGGCGTGAGCGAACGCACGCCG  GTCAGCGTTCCCCCCCCAACCCCCCCCCGTCGTCCCCCGTCGCCCCCCCGACGCAC  CCTCGTGTATCCCCGAGGTGTCCACGTGCGCGGGGTAAACGGTCCATATGGAGACC  CCGAGGGCCATTCTGTTTGCCCCCGGGGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCAC  GCCATTGCCACGACGACGGTCCGTACGCCATGGACGTCGTCTGGATCGGTTTGAC  GTGCCGTCTCTGTGCGCCGAGATGCGGATCTACGAAGCTTGTCTGTATCACCCGACG  CTTCCAGAGTGTCTATCTCCGGCCGACGCGCCGTGCGCCGTAAGTTCTGGGCGTAC  CGCCTGGCGGTCCGCAGCTACGCCGGCTGTTCCAGGACTACGCCCCCGCCGCGATGT  TTTGCCGAGGCTCGCATGGAACCGGTCCCGGGGTGGCGTGGCTGGCCTCCACCGTC  AATCTGGAATTCCAGCACGCTCCCCCAGCACGCCGGCTCTACCTGTGCGTGGTG  TACGTGGACGATCATATCCACGCTGGGGCCACATGACCATCAGCACCGCGGCGCA  GTACCGGAACGCGGTGGTGGAAACAGCACCTCCCCAGCGCCAGCCCCAGCCCCGTCG  AGCCACCCGCCCCGACGTGAGAGCCCCCTCCCCGCGCCCTCCGCGCGCGGCCCGC  TGGCCTCGGGGCGGTGCTGGGGGCGGCCCTGTTGCTGGCCGCCCTCGCGCTGTCCG  CGTGGGCGTGATGACCTGCTGGCGCAGGCGCTCCTGGCGGGCGGTAAAAGCCGG  GCCTCGGCGACGGGCCCACTTACATTCCGTGGCGGACAGCGAGCTGTACGCGGA</p>

10

20

30

40

[illegible]

20

40

【表 1 - 1 1】

株	核酸配列
	CTGCCCTGCCCCGTCTGGACATGGAGACGGGCCACATAGGGGCCTACGTGGTCCTCGT GGACCAGACGGGGAACGTGGCGGACCTGCTGCGGGCCGCGGCCCCCGCGTGGAGCC GCCGCACCTGTCTCCCGAGCACGCGCGCAACTGCGTGAGGCCCCCGACTACCCG ACGCCCCCGCGTGGAGTGGAACAGCCTCTGGATGACCCCGGTGGGCAACATGCT CTTGACCAGGGCACCTGGTGGGCGCGCTGGACTTCCACGGCCTCCGGTCGCGCCA CCCGTGGTCTCGGGAGCAGGGCGCGCCCGCGCCGGCCGCGACGCCCCCGCGGGCC ACGGGGAGTAG (配列番号: 17)
HSV-2 SgB	ATGCGCGGGGGGGGCTTGGTTTGC GCGCTGGTCTGGGGGCGCTGGTGGCCGCGGT GGCGTCGGCGGCCCCGCGGCCCCCGCGCTCGGGCGGCGTGGCCGCGACCGTCG CGGCGAACGGGGGTCCCGCCTCCAGCCGCCCCCGTCCCGAGCCCCGCGACCAAC AAGGCCCGGAAGCGGAAACCAAAAAGCCGCCCAAGCGGCCCGAGGCGACCCCGC CCCCGACGCCAACGCGACCGTCGCGCGCCGGCCACGCCACGCTGCGCGCGCACCTG CGGGAATCAAGGTCGAGAACGCCGATGCCAGTTTACGTGTGCCCCGCCCCGAC GGGCGCCACGGTGGTGCACTTTGAGCAGCCGCGCCGCTGCCCGACGCGCCCGGAGG GGCAGAACTACAGGAGGGCATCGCGTGGTCTTCAAGGAGAACATCGCCCCGTAC AAATTCAAGGCCACCATGTACTACAAAGACGTGACCGTGTGCGAGGTGTGGTTCCGG CACCCTACTCCAGTTTATGGGGATATTCGAGGACCGCGCCCCCGTTCCTTCGAG GAGGTGATCGACAAGATTAACGCCAAGGGGGTCTGCCGCTCCACGGCCAAGTACGT GCGGAACAACATGGAGACCACCGCTTTCACCGGGACGACCACGAGACCGACATGG AGCTCAAGCCGGCGAAGGTGCGCCACGCGCACGAGCCGGGGGTGGCACACCACCGAC CTCAAGTACAACCCCTCGCGGGTGGAGGCGTTCCATCGGTACGGCACGACGGTCAA CTGCATCGTCGAGGAGGTGGACGCGCGGTGGTGTACCCGTACGATGAGTTTGTGCT GGCGACGGGCGACTTTGTGTACATGTCCCCGTTTTACGGCTACCGGAGGGGTGCGA CACCAGACACACAGCTACGCGCGCGACCGCTTCAAGCAGGTGACGGCTTCTACG CGCGCGACCTCACCACGAAGGCCCGGGCCACGTGCGCGACGACCCGCAACTTGCTG ACGACCCCCAAGTTTACCGTGGCCTGGGACTGGGTGCCGAAGCGACCGGCGGTCTG CACCATGACCAAGTGGCAGGAGGTGGACGAGATGCTCCGCGCCGAGTACGGCGGT CCTTCCGCTTCTCCTCCGACGCCATCTCGACCACCTTACCACCAACCTGACCCAGTA CTCGTCTCGCGCGTCGACCTGGGCGACTGCATCGGCCGGGATGCCCGCGAGGCCAT CGACCGCATGTTTGC GCGCAAGTACAACGCCACGACATCAAGGTGGGCCAGCCGC AGTACTACCTGGCCACGGGGGGCTTCTCATCGCGTACCAGCCCCCTCCTCAGCAACA CGCTCGCCGAGCTGTACGTGCGGGAGTACATGCGGGAGCAGGACCGCAAGCCCCGG AATGCCACGCCCCGCGCACTGCGGGAGGCGCCAGCGCCAACGCGTCCGTGGAGCG CATCAAGACCACCTCCTCGATCGAGTTTCGCCCCGCTGCAGTTTACGTATAACCACAT ACAGCGCCACGTGAACGACATGCTGGGGCGCATCGCCGTGCGGTGGTGGAGCTGC AGAACACGAGCTGACTCTCTGGAACGAGGCCCGCAAGCTCAACCCCAACGCCATC GCCTCCGCCACCGTCCGGCCGGCGGGTGAGCGCGCGCATGCTCGGAGACGTATGGC CGTCTCCACGTGCGTGCCCGTCCGCCCCGACAACGTGATCGTGCAAACTCGATGCG CGTCAGCTCGCGGCCGGGACGTGCTACAGCCGCCCCCTGGTCAGTTTCGGTACGA AGACCAGGGCCCCGCTGATCGAGGGCGAGCTGGGGCGAGAACAACGAGTGCCTCA CCCGCGACGCGCTCGAGCCGTGCACCGTGGGCCACCGGCGCTACTTCATCTTCGGCG GGGGCTACGTGTACTTCGAGGAGTACGCGTACTCTACCAGCTGAGTGGCGCCGACG TCACCACCGTCAGCACCTTCATCGACCTGAACATCACCATGCTGGAGGACACGAGT TTGTGCCCCCTGGAGGTCTACACGCGCCACGAGATCAAGGACAGCGGCTGCTGGACT ACACGGAGGTCCAGCGCCGCAACCAAGCTGCACGACCTGCGCTTTGCCGACATCGAC ACGGTCATCCGCGCCGACGCCAACGCCGCCATGTTCCGCGGGGCTGTGCGCGTTCTTC GAGGGGATGGGGGACTTGGGGCGCGGTCGGCAAGGTGCTCATGGGAGTAGTGGG GGGCGTGGTGTGCGCCGTCTCGGGCGTGTCTCCTTTATGTCCAACCCC (配列番号: 18)
HSV-2 SgC	ATGGCCCTTGGACGGGTGGGCCTAGCCGTGGGCCTGTGGGGCCTGCTGTGGGTGGGT GTGGTCTGGTGTCTGGCCAAATGCCTCCCCCGACGACGATAACGGTGGGCCCCGCG GGGGAACGCGAGCAATGCCGCCCCCTCCGCGTCCCCGCGGAACGCATCCGCCCCC GAACCACACCCACGCCCCCCCCAACCCCGCAAGGCGACGAAAAGTAAGGCCTCCACC GCCAAACCGGCCCCCGCCCCCAAGACCGGGCCCCCGAAGACATCCTCGGAGCCCGT GCGATGCAACCGCCACGACCCGCTGGCCCCGTACGGCTCGCGGGTGCAAATCCGAT GCCGTTTCCCAACTCCACCCGACGAGTCCCGCCTCCAGATCTGGCGTTATGCCA CGCCGACGACGCCGAGATCGGAACGGCGCCTAGCTTAGAGGAGGTGATGTTAAAC GTGTGCGCCCCCGCCGGGGGCAACTGGTGTATGACAGCGCCCCCAACCGAACGGA CCCGCACGTGATCTGGGCGGAGGGCGCCGGCCCCGGGCGCCAGCCCGCGGCTGTACT

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

株	核酸配列
	CGGTCTCGGGCCGCTGGGTCTGGCAGCGGCTCATCATCGAAGAGCTGACCCTGGAG ACCCAGGGCATGTACTACTGGGTGTGGGGCCGGACGGACCGCCGTCGCGGTACGG GACCTGGGTGCGCGTTCGCGTGTTCGCCCTCCGTCGCTGACCATCCACCCACGCG GGTGCTGGAGGGCCAGCCGTTTAAGGCGACGTGCACGGCCGCCACCTACTACCCGG GCAACCGCGCGGAGTTCGTCTGGTTCGAGGACGGTCGCCGGGTATTCGATCCGGCCC AGATACACACGACGACGAGGAGAACCCCGACGGCTTTTCCACCGTCTCCACCGTG ACCTCCGCGGCGCTCGGCGGCCAGGGCCCCCGCGCACCTTCACCTGCCAGCTGACG TGGCACCGCGACTCCGTGTCTTCTCTCGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCATCGGTG CTGCCGTGGCCAAACCATTACCATGGAGTTTACGGGGGACCATGCGGTCTGCACGGCC GGCTGTGTGCCCCGAGGGGGTGACGTTTGCTGGTTCCTGGGGGACGACTCCTCGCCG CGGTAGAAGGTGGCCGTGCGGTCCAGACATCGTGCGGGCGCCCCGGCACCGCCAC GATCCGCTCCACCTGCCGGTCTCGTACGAGCAGACCGAGTACATCTGCCGGCTGGC GGGATACCCGGACGGAATTCGGGTCTAGAGCACCACGGCAGCCACCAGCCCCCGC CGCGGGACCCACCGAGCGGCAGGTGATCCGGGCGGTGGAGGGG (配列番号: 19)
HSV-2 SgD	ATGGGGCGTTTGACCTCCGGCGTCGGGACGGCGGCCCTGCTAGTTGTGCGCGTGGGA CTCCGCGTCTGTGCGCCAAATACGCCTTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGAT CCCAATCGATTTCGCGGGAAGAACCTTCGGGTTTGGACCAGCTGACCGACCCCCC GGGTGAAGCGTGTTCACCATTCAGCCGAGCCTGGAGGACCGTTCCAGCCCCC AGCATCCCGATCACTGTGTACTACGCACTGCTGGAACGTGCTGCCGACGCGTCTC CTACATGCCCATCGGAGGCCCCCAGATCGTGCGCGGGGCTTCGGACGAGGCCCG AAAGCACACGTACAACCTGACCATCGCCTGGTATCGCATGGGAGACAATTGCGCTAT CCCCATCACGGTTATGGAATACACCGAGTGCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTG CCCCATCCGAACGACGCCCCGCTGGAGCTACTATGACAGCTTAGCGCCGTCAGCGA GGATAACCTGGGATTCTGATGCACGCCCCCGCCTTCGAGACCGCGGGTACGTACCT OCGGCTAGTGAAGATAAACGACTGGACGGAGATCACACAATTTATCCTGGAGCACC GGGCCCGCGCTCCTGCAAGTACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGCAGCGTGCC TCACCTCGAAGGCTACCAACAGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCC CGCTTTATCCCCGAAAACCAGCGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGG TGGCACGGCCCCAAGCCCCGTACACCAGCACCTGCTGCCGCCGAGCTGTCCGAC ACCACCAACGCCACGCAACCCGAACCTCGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCT CTTAGAGGATCCCGCCGGGACGGTGTCTTCGCAGATCCCCCAAACCTGGCACATCCC GTCGATCCAGGACGTGCGCCCGCACACGCCCCCGCCGCCCCCAGCAACCCG (配列 番号: 20)
HSV-2 SgE	ATGGCTCGCGGGCCGGGTTGGTGTTTTTTGTGGAGTTTGGGTCTGATCGTGCTGG CGGCAGCACCCAGAACGTCTGGAAACGGGTAACCTCGGGCGAGGACGTGGTGTGG CTTCCGGCGCCCGCGGGGCCGAGGAACGCACCCGGGCCCAAACTACTGTGGGC CGCGGAACCCCTGGATGCCTGCGGTCCCCCTGCGCCCGTCTGGGTGGCGCTGTGGCC CCCCCAGGGGTCTCGAGACGGTCTGATGCGGCGTGCATGCGCGCCCCGGAAC CGCTCGCCATAGCATACAGTCCCCCGTTCCCCGCGGGCGACGAGGGACTGTATTCGG AGTTGGCGTGGCGCGATCGCGTAGCCGTGGTCAACGAGAGTCTGGTCACTACGGG GCCCTGGAGACGGACAGCGGTCTGTACACCCTGTCCGTGGTCCGCCCTAAGCGACGA GGCGCGCCAAGTGCGGTGCGTGGTCTGGTCTGGAGCCCCGCCCTGTGCCGACCCC GACCCCCGACGACTACGACGAAGAAGACGACGCGGGCGTGAGCGAACCGACGCGG GTACAGCGTTCCCCCCCCAACCCCCCCCCGTCGTCCCCCGTCGCCCCCCCCGACGCAC CCTCGTGTATCCCCGAGGTGTCCACGTGCGCGGGGTAACGGTCCATATGGAGACC CCGGAGGCCATTCTGTTTGGCCCCGGGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCAC GCCATTGCCCACGACGACGGTCCGTACGCCATGGACGTGCTCTGGATGCGGTTTGAC GTGCCGTCTCTGTGCGCCGAGATGCGGATCTACGAAGCTTGTCTGTATACCCGACG CTTCCAGAGTGTCTATCTCCGGCCGACGCGCCGTGCGCCGTAAGTTCTGGGGGTAC CGCTGGCGGTCCGACGTACGCCGGCTGTTCAGGACTACGCCCCCGCCGCGATGT TTTGCCGAGGCTCGCATGGAACCGGTCCCGGGGTTGGCGTGGCTGGCTTCCACCGTC AATCTGGAATTCCAGCACGCTCCCCCAGCACGCGGCGCTTACCTGTGCGTGGTG TACGTGGACGATCATATCCACGCTGGGGCCACATGACCATCAGACCGCGGCGCA GTACCGGAACGCGGTGGTGGAAACAGCACCTCCCCCAGCGCCAGCCCCGAGCCGTCG AGCCACCCGCCCCGACGTGAGAGCCCCCTCCCGCGCCCTCCGCGCGCGGCCCCG TGCGC (配列番号: 21)
HSV-2 SgI	ATGCCCGGCCGCTCGCTGCAGGGCCTGGCGATCCTGGGCCTGTGGGTCTGCGCCACC GGCCTGGTCTGTCGCGGCCCCACGGTCACTCTGGTCTCAGACTCACTCGTGGATGCC GGGCCGTGGGGCCCCAGGGCTTCGTGGAAGAGGACCTGCGTGTTCGGGGAGCT

10

20

30

40

【表 1 - 13】

株	核酸配列
	<p>TCATTTTGTGGGGGCCAGGTCCCCACACAACTACTACGACGGCATCATCGAGCT  GTTTCACTACCCCCCTGGGGAACCACTGCCCCCGCGTTGTACACGTGGTCACACTGAC  CGCATGCCCCCGCCGCCCGCCGTGGCGTTACCTTGTGTGCTCGACGCACCACGC  CCACAGCCCCGCCTATCCGACCCTGGAGCTGGGTCTGGCGCGGACGCCGCTTCTGCG  GGTTCGAACGGCAACGCGCGACTATGCCGGTCTGTATGTCTCGCGCTATGGGTCCG  CAGCGCGACGAACGCCAGCCTGTTTGTGTTTGGGGGTGGCGCTCTCTGCCAACGGGAC  GTTTGTGTATAACGGCTCGGACTACGGCTCCTGCGATCCGGCGCAGCTTCCCTTTTCG  GCCCCGCGCCTGGGACCTCGAGCGTATACACCCCCGGAGCCTCCCGGCCACCCCT  CCACGGACAACGACATCCCCGTCTCCCCCGAGACCCGACCCCGCCCCCGGGGA  CACAGGGACGCCCCGCGCCCGCGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCAATTCCACGCGAT  CGGCCAGCGAATCGAGACACAGGCTAACCGTAGCCAGGTAATCCAG (配列番号:  22)</p>
HSV-2 ICP-4; HG 5 2 株に 基づく (核局 在化シグナル の欠失及びト ランス活性化 領域の重要残 基のアラニン 置換により不 活性化)	<p>ATGTCGGCGGAGCAGCGGAAGAAGAAGAAGACGACGACGACGACGACGAGGGCCGCG  GGGCCGAGGTGCGGATGGCGGACGAGGACGGGGGACGTCTCCGGGCGCGCGGA  GACGACCGGCGGCCCGGATCTCCGATCCAGCCGACGACGACGCCGCCACCCGA  ACCCGACCGTCGCCCCGCGCGCGGCCCGGTTTCGGGTGGCAGGTTGGGCCGGAG  GAGAACGAAGACGAGGCCGACGACGCCGCCCGGATGCCGATGCCGACGAGGCGG  CCCCGGCGTCCGGGGAGGCCGTGACGAGCCTGCCGCGGACGGCGTCTGTCGCCG  CGGCAGCTGGCCCTGCTGGCTCGATGGTGGACGAGGCCGTTCCGACGATCCCGTCG  CCCCCCCCGGAGCGCGACGGCGCGCAAGAAGAAGCGGCCCGCTCGCCTTCTCCGCC  GCGGACCCCTCCATGCGCGCCGATTATGGCGAGGAGAACGACGACGACGACGACG  ACGACGATGACGACGACCGGACGCGCGGCCGCTGGGTCCGCGGACCGGAGACGAG  TCCGCGGTCCGCGGGGCGTACCCGGACCCATGGCCAGCCTGTGCGCGGACCCCCG  GCGCCCCGCGACACCACCACCACCACCACCACCGCCGCGCGCGCCCCCGCGCG  GCGCTCGGCCGCTCTGACTCATCAAATCCGGATCCTCGTCTGCGGCTCCTCCGC  CTCCTCCTCCGCTCCTCCTCCTCCTCCTGCTGTCATCCGCTCCTCGTCTGACGACGAC  GACGACGACGCGCCCGCGCGCCCCGCCAGCGCCGACAGCCACGCCGCGGGCGGGAC  CCTCGGCGCGGACGACGAGGAGGCGGGGTGCCGCGGAGGGCCCCGGGGCGGCG  CCCCGGCCGAGCCCCCGCCAGGCCGAGCCCCCGGCCCGGACCCCGCGGCGGAC  CGCGGGCGCCTGAGCGCGCGCGCGGCCCGCCCCCGCGCGGCTGCGCGCGGACGCCA  CGGGCCGCTTACGCGCGGGCGGCGGCCCGCGGGTTCGAGCTGGACGCGGACGCGGCC  TCCGCGCCTTCTACGCGCGTACCGCGACGGGTACGTACGCGGGGAGCCGTGGCCC  GGGGCGGCCCCCGCCCCCGGGCGCGTGTGTACGGCGGGCTGGGCGACAGCCG  CCCCGGCCTTGGGGGGCGCCGAGGCGGAGGAGGCGCGGGCCCGGTTTCGAGGCC  CGGGCGCCCCGGCGCCCGTGTGGGCGCCCCGAGCTGGGCGACGCGGCGCAGCAGTAC  GCCCTGATCACGCGGTGCTGTACACGCCGACGCGGAGGCGATGGGGTGGCTCCA  GAACCGCGCGTGGCGCCCGGGGACGTGGCGCTGGACCAGGCTGTCTCCGGATCT  CGGCGCGGCGCGCAACAGCAGCTCCTTATCTCCGAGCGTGGCGCGCGGCGGCTG  CCCCACCTGGGGTACGCCATGAGCGGCGGGCCGCTTCGGCTGGGGCTGGGCGACGT  GGCGGCGCGCGTGGCCATGAGCGCGCGTACGACCGCGCGCAGAAGGGCTTCTGCG  TGACCAGCCTGCGCGCGCCTACGCGCCCTGCTGGCGCGCGAGAACGCGGCGCTG  ACCGGGGCGCGAACCCCCGACGACGCGCGGCGACGCCAACCGCCACGACGGCGACG  ACGCCCCGCGGAAGCCCCGCGCGCGCGCGCGCCCCGTTGCCGTCGGCGGCGCGCTCG  CCGGCCGACGAGCGCGCGGTGCCCGCGGCTACGGCGCGCGGGGGTGTCTGCGCGC  CCTGGGGCGCCTGAGCGCCGCGCCCGCCTCCGCGCGCGCGGGGGCGGACGACGACG  ACGACGACGACGCGCGCGCGGTGGTGGCGCGCGCGCGCGCGCGGAGCGCGCGCG  CGTGGCCGTGGAGTGCTGCGCGCTGCCGCGGATCCTGGAGGCGCTGCGCGAGG  GCTTCGACGGCGACCTGGCGGCGGTGCCGGGCTGGCGGAGCCCGGCCCGCGCG  CCCCCGCGCCCCGGGCCCCGCGGGCGCGGCCCGCCCCCGCGCACGCCGACGCGCCCCG  CCTGCGCGCCTGGCTGCGCGAGCTGCGGTTCTGTGCGCGACGCGCTGGTGTGATGCG  CCTGCGCGGGGACCTGCGCGTGGCCGGCGGACGAGGCGCGCGTGGCCGCGCTGCG  GCGCGTGAAGCTGGTTCGCCGGGGCCTGGGCCCGGCGCTGCCGCGGAGCCCGCGCG  CTGCTGAGCTCCGCGCGCGCGCGCGCGCGGACCTGCTCTTCCAGAACAGAGCCTG  CGCCCCCTGCTGGCCGACACCGTCCCGCGCGCGGACTCGCTCGCGCGCGCGCCTCC  CGCCCGGGGAGGCGCGGACGCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG  CGCGCCCCCGCGCGCGGACGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCTGA  CCCCCGGGCGCGGAGGGCCCCGACCGCGAGGGCGGCTGGCGCGCGGAGCGCGCG  GGGCCAGCCACGCGCGCGCGCCTCGGCCGCGCGCCTGGAGGCTACTGCGCCCC  CGGGGCGTGGCGGAGCTACGGAACCCCGCTTCCCGCGCGCGTGGCGCGCGCG</p>

10

20

30

40



【表 1 - 1 4】

株	核酸配列
	<p> CCTCATGTTTCGACCCGCGCGCGCTGGCCTCGCTGGCCGCGCGCTGCGCCGCCCCGCC  CCCCGGCGGCGCGCCCGCCGCCCTTCGGCCCGCTGCGCGCTCGGGCCCGCTGCGCCG  CGCGGCGGCGCTGGATGCGCCAGGTGCCCGAACCAGGACGTGCGCGTGGTGATCC  TCTACTCGCCGCTGCCGGGCGAGGACCTGGCCGCGGGCCGCGCCGGGGCGGGCCC  CCCCCGAGTGGTCCGCGGAGCGCGGGCGGTGTCTGCTGCTGGCGGCCCTGGGC  AACCGGCTCTGCGGGCCCGCCACGGCCGCTGGGCGGGCAACTGGACCGGCGCCCC  CGACGTCTCGGCGCTGGGCGCGCAGGGCGTGCTGCTGCTGTCCACGCGGACCTGGC  CTTCGCGCGGCGCCGTGGAGTTCTGGGGCTGCTGGCCGCGCCCTGCGACCGCCGCCCT  CATCGTCGTCAACGCCGTGCGCGCCGCGGCCTGGCCCGCCGCTGCCCCCGTGGTCTC  GCGGCAGCACGCCTACCTGGCCTGCGAGGTGCTGCCCGCCGTGCAGTGCGCCGTGCG  CTGGCCGCGGCGCGGGACCTGCGCCGACCGTGCTGGCCTCCGGCCCGCTGTTCCG  GCCGGGGGTCTTCGCGCGCGTGGAGGCCGCGCACGCGCGCCTGTACCCCGACGCGC  CGCCGCTGCGCCTCTGCGCGGGGGCCAACGTGCGGTACCGCGTGCGCACGCGCTTCG  GCCCCGACACGCTGGTGCCCATGTCCCGCGCGAGTACCGCCGCGCGCTGCTCCCG  CGCTGGACGGCCGGGCCCGCCCTCGGGCGCGGGCGACGCCATGGCGCCCGGCGCG  CCGGACTTCTGCGAGGACGAGGCGCACTCGCACCGCGCCTGCGCGCGCTGGGGCCT  GGGCGCGCCGCTGCGGCCCGTCTACGTGGCGCTGGGGCGCGACCCGTGCGCGGGCG  GCCCCGCGGAGCTGCGCGGGCCGCGCGGGAGTTCTGCGCGCGGGCGCTGCTCGAG  CCCGACGCGGACGCGCCCCCGCTGGTGCTGCGCGACGACGCGGACGCGGGCCCGCC  CCCGCAGATACGCTGGGCGTGGCCCGCGGGCCCGCGGGGACGGTGCTGGCCGCGG  CGGGCGGCGGCGTGGAGGTGGTGGGGACCGCCGCGGGGCTGGCCACGCGCCGAGG  CGCGAGCCCGTGGACATGGACGCGGAGCTGGAGGACGACGACGACGACTGTTTG  GGAGTGA (配列番号: 23) </p>
MRK_HSV-2 gB, SQ-032178, CX-000747	<p> TCAAGCTTTTGGACCCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGAGAGGTGGTGGCTTAGTT  TGCGCGCTGGTTGTGCGGGCGCTCGTAGCCGCGCTGGCGTCGGCCGCCCTGCGGCT  CCTCGCGCTAGCGGAGGCGTAGCCGCAACAGTTGCGGCGAACGGGGTCCAGCCTC  TCAGCCTCCTCCCGTCCCGAGCCCTGCGACCACCAAGGCTAGAAAGCGGAAGACCA  AGAAACCGCCCAAGCGCCCCGAGGCCACCCCGCCCCCGATGCCAACGCGACTGTC  GCCGTGGCCATGCGACGCTTCGCGCTCATCTGAGGGAGATCAAGGTTGAAATGCT  GATGCCCAATTTACGTGTGCGCGCCCCGACGGGCGCCACGGTTGTGCACTTGAA  CAGCCGCGGCGCTGTCCGACGCGGCCAGAAGGCCAGAACTATACGGAGGGCATAGC  GGTGGTCTTTAAGGAAAACATCGCCCCGTACAAATTTAAGGCCACAATGTACTACAA  AGACGTGACAGTTTCGCAAGTGTGGTTTGGCCACAGATACTCGCAGTTTATGGGAAT  CTTCGAAGATAGAGCCCCTGTTCCCTTCGAGGAAGTCATCGACAAGATTAATGCCAA  AGGGGTATGCCGTTCCACGGCCAAATACGTGCGCAACAATATGGAGACCACCGCCT  TTCACCGGGATGATCACGAGACCGACATGGAGCTTAAGCCGGCGAAGGTGCGCCACG  CGTACCTCCCGGGGTTGGCACACCACAGATCTTAAGTACAATCCCTCGCGAGTTGAA  GCATTCCATCGGTATGGAATACCGTTAACTGCATCGTTGAGGAGGTGGATGCGCGG  TCGGTGTACCCTTACGATGAGTTTGTGTTAGCGACCGGCGATTTTGTGTACATGTCCC  CGTTTTACGGCTACCGGGAGGGGTGCGCACACCGAACATACCTCGTACCGCGTGACA  GGTTCAAGCAGGTGATGGCTTTTACGCGCGCGATCTCACCACGAAGGCCCGGGCCA  CGTACCGACGACCAGGAACCTTGCTCACGACCCCAAGTTCACCGTCGCTTGGGATT  GGGTCCCAAAGCGTCCGGCGGTCTGCACGATGACCAAATGGCAGGAGGTGGACGAA  ATGCTCCGCGCAGAATACGGCGGCTCCTTCCGCTTCTCGTCCGACGCCATCTCGACA  ACCTTACCAACCAATCTGACCCAGTACAGTCTGTGCGCGGTTGATTTAGGAGACTGC  ATTGGCCGGGATGCCCGGGAGGCCATCGACAGAATGTTTGGCGGTAAGTACAATGC  CACACATATTAAGGTGGGCCAGCCGCAATACTACCTTGCCACGGGCGGCTTCTCAT  CGCGTACCAGCCCCCTCTCTCAAATACGCTCGCTGAACTGTACGTGCGGGAGTATAT  GAGGGAACAGGACCGCAAGCCCCGCAATGCCACGCCTGCGCCACTACGAGAGGCGC  CTTCAGCTAATGCGTCGGTGGAACTATCAAGACCACCTCCTCAATAGAGTTCGCCC  GGCTGCAATTTACGTACAACCACATCCAGCGCCACGTGAACGACATGCTGGGCCGC  ATCGCTGTGCGCTGGTGCAGCTGCAGAAATCACGAGCTGACTCTTTGGAACGAGGCC  CGAAAACCTCAACCCCAACCGGATCGCCTCCGCAACAGTGGTAGACGGGTGAGCGC  TCGCATGCTAGGAGATGTCATGGCTGTGTCCACCTGCGTGCCCGTCCGTCGGACAA  CGTGATTGTGCAGAAATTCGATGCGGGTCTCATCGCGGCCGGGACCTGCTACAGCAG  GCCCCGTCAGCTTCCGGTACGAAGACACGGGCCCGCTGATTGAAGGCCAATGG  GAGAGAACAATGAGCTGCGCCTACCCGCGACGCGCTCGAACCTGCACCGCTCGGA  CATCGGAGATATTTATCTTCGGAGGGGGCTACGTGTACTTCGAAGAGTATGCCTAC </p>

10

20

30

40

【表 1 - 15】

株	核酸配列	
	<p>TCTCACCAGCTGAGTAGAGCCGACGTCACTACCGTCAGCACCTTTATTGACCTGAAT  ATCACCATGCTGGAGGACACGAGTTTGTGCCCCGGAAGTTTACACTCGCCACGAA  ATCAAAGACTCCGGCCTGTTGGATTACACGGAGGTTTACAGAGGCGGAACCACTGCA  TGACCTGCGCTTTGCCGACATCGACACCGTCATCCGCGCCGATGCCAACGCTGCCAT  GTTTCGCGGGGCTGTGCGCGTTCTTCGAGGGGATGGGTGACTTTGGGGCGCGCCGTCGG  CAAGGTCGTCATGGGAGTAGTGGGGGGCGTTGTGAGTGCCGTCAGCGCGGTGTCTCT  CTTCATGTCCAATCCATTCGGAGCGCTTGCTGTGGGGCTGCTGGTCTTGGCCGGCT  GGTAGCCGCCCTTCTTCGCCCTTCGATATGTTCTGCAACTGCAACGCAATCCCATGAA  AGCTCTATATCCGCTCACCACCAAGGAGCTAAAGACGTCAGATCCAGGAGGCGTGG  GCGGGGAAGGGGAAGAGGGCGCGGAGGGCGGAGGGTTTGACGAAGCCAAATTGGC  CGAGGCTCGTGAAATGATCCGATATATGGCACTAGTGTCCGCGATGGAAAGGACCG  AACATAAGGCCCGAAAGAAGGGCACGTCCGCGCTGCTCTCATCCAAGGTCACCAAC  ATGGTACTGCGCAAGCGCAACAAAGCCAGGTAATCTCCGCTCCATAACGAGGACGA  GGCGGGAGATGAGGATGAGCTCTAATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGC  TTCTTGCCCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCTGACCCCGTACCCCCG  TGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 54)</p>	10
MRK_HSV-2 gC, SQ-032179, CX-000670	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAAGAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCTTGGACGGGTAGG  CCTAGCCGTGGGCCCTGTGGGGCCTACTGTGGGTGGGTGTGGTCTGTGGTCTGGCCAA  TGCCCTCCCCCGACGACGATAACGGTGGGGCCGCGAGGCAACGCGAGCAATGCTG  CCCCCTCCGCTCCCCCGGGAACGCATCCGCCCCCGGAACCAACCCACGCCCCCAC  AACCCCGCAAAGCGACGAAATCCAAGGCTCCACCGCCAAACCGGCTCCGCCCCC  AAGACCGGACCCCCGAAGACATCCTCGGAGCCCGTGCATGCAACCGCCACGACCC  GCTGGCCCGGTACGGCTCGCGGTGCAAATCCGATGCCGTTTCCCAACTCCACGAG  GACTGAGTCCCGTCTCCAGATCTGGCGTTATGCCACGGCGACGGACGCCGAAATCCG  AACAGCGCCTAGCTTAGAAGAGGTGATGGTGAACGTGTCCGCCCGCCCCGGGGGCC  AACTGGTGTATGACAGTGCCCCCAACCGAACGGACCCCGCATGTAATCTGGGCGGAG  GGCGCCCGCCCCGGGCGCCAGCCCCGCGCCTGTACTCGGTTGTCCGCCGCTGGGCTCGG  CAGCGGCTCATCATCGAAGAGTTAACCTGGAGACACAGGGCATGTACTATTGGGT  GTGGGCGCGACGACCGCCCCGTCCGCTACGGGACCTGGGTCCGCGTTCCGAGTATT  TCGCCCTCCGTCGCTGACCATCCACCCCCACGCGGTGCTGGAGGGCCAGCCGTTTAA  GGCGACGTGCACGGCCGCAACCTACTACCCGGGCAACCGCGCGGAGTTCGTCTGGTT  TGAGGACGGTCCGCGCGTATTCGATCCGGCACAGATACACACGACGACGACGAGAGA  ACCCCGACGGCTTTTCCACCGTCTCCACCGTGACCTCCGCGGCCGTCGGCGGGCAGG  GCCCCCTCGCACCTTCACCTGCCAGCTGACGTGGCACCGCGACTCCGTGTCTCTCT  CTCGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCCTCGGTTCTGCCGCGGCCGACCATTAACATGG  AGTTTACAGGCGACCATGCGGTCTGCACGGCCGGCTGTGTGCCCGAGGGGGTACGCT  TTGCTTGGTTCTTGGGGGATGACTCTCGCCGGCGGAAAGGTGGCCGTCGCGTCCC  AGACATCGTGCGGGCGCCCCGGCACCGCCACGATCCGCTCCACCTGCCGCTCTCGT  ACGAGCAGACCGAGTACATCTGTAGACTGGCGGGATACCCGGACGGAATTCGGGTC  CTAGAGCACACGGAAGCCACCAGCCCCCGCGCGGACCAACCGAGCGGCAGGT  GATCCGGGCGGTGGAGGGGGCGGGGATCGGAGTGGCTGTCTTGTCCGCGTGGTTT  TGGCCGGGACCGCGGTAGTGTACCTGACCCATGCCTCCTCGGTACGCTATCGTCCGC  TGCGGTAATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGGCCCTTGGGCT  CCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCTGACCCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTC  TGAGTGGGCGGC (配列番号: 55)</p>	20
MRK_HSV-2 gD, SQ-032180, CX-001301	<p>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG  AGAAAAAGAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGGCGTTTGACCTCCGGC  GTCGGGACGGCGGCCCTGTAGTTGTGCGGGTGGGACTCCGCGTCGCTGCGCCAAA  TACGCCCTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGATCCCAATCGATTTCGCGGGAAG  AACCTTCCGGTTTGGACAGCTGACCGACCCCCCGGGGTGAAGCGTGTATACCAC  ATTACGCCGAGCCTGGAGGACCCGTTCCAGCCCCCAGCATCCCGATCACTGTGTAC  TACGCAGTGCTGGAACGTGCCTGCCGACGCTGCTCCTACATGCCCCATCGGAGGCC  CCCCAGATCGTGCGGGGGCTTCGGACGAGGCCCGAAAGCACACGTACAACCTGAC  CATCGCTGTATCGCATGGAGACAATTGCGCTATCCCCATCAGGTTATGGAATA  CACCGAGTGCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTGCCCCATGCCACGACGACCCCG  CTGGAGCTACTATGACAGCTTTAGCGCCGTCAGCGAGGATAACCTGGGATTCTGAT  GCACGCCCCCGCTTCGAGACCGCGGTACGTACCTGCCGCTAGTGAAGATAAACG  ACTGGACGGAGATCACACAATTTATCCTGGAGCACCGGGCCCGCGCCTCTGCAAGT</p>	30
		40

【表 1 - 16】

株	核酸配列
	<p>ACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGGCAGCGTGCCTCACCTCGAAGGCCTACCAAC  AGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCCCGCTTTATCCCCGAAAACAG  CGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGGTGGCACGGCCCCAAGCCCC  GTACACCAGCACCTGCTGCCGCCGAGCTGTCCGACACCACCAACGCCACGCAAC  CCGAATCGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCTCTTAGAGGATCCCCCGCGG  ACGGTGTCTTCGCAGATCCCCCAAACCTGGCACATCCCGTCGATCCAGGACGTGCA  CCGCACCACGCCCCCGCCGCCCCAGCAACCCGGGCCGTGATCATCGGCGCGCTGGCC  GGCAGTACCCTGGCGGTGCTGGTCATCGGCGGTATTGCGTTTTGGGTACGCCGCCGC  GCTCAGATGGCCCCAAGCGCCTACGTCTCCCCACATCCGGGATGACGACGCGCCC  CCCTCGCACAGCCATTGTTTTACTAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATG  <u>CTTCTTGCCCCCTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCCTCCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCC</u>  <u>GTTGTCCTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 56)</u></p>
MRK_HSV-2 gE, SQ-032181, CX-001391	<p><u>TCAAGCTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCTAGGGGGCCGGTT</u>  GGTTTTTTTGTGGAGTTTGGGTCTAAGCTGCCTCGCGGCAGCGCCAGAACGTC  CTGGAACGCGTAACCTCGGGCGAAGACGTGGTGTACTCCCCCGCGCCGCGGGGC  CGGAAGAACGCACTCGGGCCCAAACTACTGTGGGCAGCGGAACCGCTGGATGCC  TGCGGTCCCCTGAGGCCGTATGGGTGGCACTGTGGCCCCCGACGAGTGCTTGAG  ACGGTTGTGATGCGGCGTGCATGCGCGCCCCGGAACCGCTCGCTATCGCATACAGT  CCCCCGTTCCTCGCGGGCGACGAGGGACTTTATTCGGAGTTGGCGTGGCGCGATCGC  GTAGCCGTGGTCAACGAGAGTTTAGTTATCTACGGGGCCCTGGAGACGGACAGTGG  TCTGTACACCTGTCACTGGTGGCCCTATCCGACGAGGCCCGCCAAGTGGCGTCCGT  GGTCTCGTCGTGAGCCCGCCCTGTGCCTACCCCGACCCCGACTGACTACGACGA  GGAGGATGACGCGGGCGTGAGCGAACGACGCCCCGTACGCGTCCCCCCCCAACAC  CCCCCGACGTCCCCCGTCGCCCCCGACGACCCCTCGTGTATCCCTGAGGTGA  GCCACGTGGGGGGGTGACGGTCCACATGGAAACCCCGGAGGCCATTCTGTTTGCG  CCAGGGGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCACGCAATTGCCACGACGACGG  TCCGTACGCCATGGACGTCTGTGATGCGATTTGATGTCCCGTCCCTCGTGCGCCGA  GATGCGGATCTATGAAGCATGTCTGTATACCCGCAGCTGCCTGAGTGTCTGTCTCC  GGCCGATGCGCCGTGCGCCGTAAAGTTCTGGGGCTACCGCTGGCGGTCCGCAGCTA  CGCCGGTGTCTCCAGGACTACGCCCCACCTCGATGTTTTGCTGAAGCTCGCATGGA  ACCGGTCCCCGGGTGGCGTGGCTCGCATCAACTGTTAATCTGGAATTCCAGCATGC  CTCTCCCCAACACGCGGCCCTCTATCTGTGTGTGGTGTATGTGGACGACCATATCCAT  GCCTGGGGCCACATGACCATCTCCACAGCGGCCAGTACCGGAATGCGGTGGTGGGA  ACAGCATCTCCCCAGCGCCAGCCCGAGCCCGTAGAACCCACCCGACCGCATGTGA  GAGCCCCCTCCCGCACCTCCCGAGAGGCCCGTTACGCTTAGGTGCGGTCTTGG  GGGCGGCCCTGTTGCTCGCGGCCCTCGGGCTATCCGCCTGGGCGTGCATGACCTGCT  GGCGCAGGCGCAGTTGGCGGGCGGTTAAAAGTCGGGCCCTCGGCGACCGGCCCACT  TACATTCGAGTAGCGGATAGCGAGCTGTACGCGACTGGAGTTCGGACTCAGAGGG  CGAGCGGACGCTTCCCTGTGGCAGGACCCCTCCGGAGAGACCCGACTCACCGTCCA  CAAATGGATCCGGCTTTGAGATCTTATCCCCAACGGCGCCCTCTGTATACCCCATTA  GCGAAGGGCGTAAATCGCGCCGCCGCTCACCACCTTTGGTTCAGGAAGCCCCGGA  CGTCGTCACTCCAGGCGTCTATTCTTCGTCTTATGGTAATGATAATAGGCTGGAG  <u>CCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCCCTCCCCCAGCCCCCTCCTCCCTTCT</u>  <u>GCACCCGTACCCCGTGGTCTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 57)</u></p>
MRK_HSV-2 gI, SQ-032182, CX-000645	<p><u>TCAAGCTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCCCGGCCGCTCGTGCAG</u>  GGCCTGGCGATCCTGGGCCTGTGGGTCTGCGCCACCGGCCTGGTCTCCGCGGCCCC  ACGGTCAGTCTGGTCTCAGACTCACTCGTGGATGCCGGGGCCGTGGGGCCCCAGGGC  TTCGTGGAAGAGGACCTGCGTGTTCGGGGAGCTTCATTTTGTGGGGGCCAGGTC  CCCCACACAACTACTACGACGGCATCATCGAGCTGTTTCACTACCCCTGGGGAAC  CACTGCCCCCGCGTTGTACACGTGGTCACTGACCGCATGCCCCCGCCGCCCGCC  GTGGCGTTACCTTGTGTGCTCGACGACACGCCCACAGCCCCGCTATCCGACC  CTGGAGCTGGGTCTGGCGCGGCAGCCGCTTCTGCGGGTTCGAACGGCAACGCGCGA  CTATGCCGCTGTGTATGTCTGCGGTATGGGTCCGACGCGACGAACGCCAGCCT  GTTTGTTTTGGGGGTGGCGCTCTCTGCCAACGGGACGTTTGTGTATAACGGCTCGGA  CTACGGTCTTGCATCCGGCGCAGCTTCCCTTTTCGGCCCCGCGCCTCGGACCTC  GAGCGTATACCCCCCGAGCCTCCCGGCCACCCCTCCACGGACAACGACATCAC  CGTCTCCCCACGAGACCCGACCCCGCCCCCGGGACACAGGGACGCTGCTCCC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 17】

株	核酸配列
	<p>GCGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCAATTCCACGCGATCGGCCAGCGAATCGAGACA  CAGGCTAACCGTAGCCAGGTAATCCAGATCGCCATACCGGCGTCCATCATCGCCTT  TGTGTTTCTGGGCAGCTGTATCTGCTTCATCCATAGATGCCAGCGCCGATACAGGCG  CCCCCGCGGCCAGATTTACAACCCCGGGGCGTTTCTGCGCGGTCAACGAGGCGGC  CATGGCCCGCCTCGGAGCCGAGCTGCGATCCACCCAAACACCCCCCAAACCCC  GACGCCGTTCTGTCGTCGTCACGACCATGCCTTCCCTAACGTCGATAGCTGAGGAAT  CGGAGCCAGGTCCAGTCGTGCTGCTGTCCTCAGTCCTCGGCCCGCAGTGCCCGGA  CGGCCCCCAAGAGGTCTAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTG  <u>CCCTTGGGCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTGCAACCGTACCCCGTGGTCT</u>  <u>TTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC</u> (配列番号: 58)</p>
MRK_HSV-2 SgB, SQ- 032210, CX- 000655	<p><u>TCAAGCTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGCGGGGGGGCTTAGT</u>  TTGCGCGCTGCTGCTGGGGGCGCTCGTAGCCGCGGTGCGGTGCGCGCTCCGGCTGC  CCCACGCGCTTCAGGTGGTGTGCTGCGACCGTTGCGGCGAATGGTGGTCCCGCCAG  CCAACCGCCTCCCGTCCCGAGCCCCGCGACCACTAAGGCCCGGAAGCGGAAGACCA  AGAAGCCACCAAGCGGCCCGAGGCGACTCCGCCCCAGACGCCAACGCGACCGTC  GCCGCCGGCCACGCCACTCTGCGTGCGCACCTGCGGGAATCAAGGTCGAGAACGC  GGACGCCAGTTTTACGTGTGCCCGCCGCGACTGGCGCCACGGTGGTGAGTTTGA  GCAACCTAGGCGCTGCCGACGCGACAGAGGGGCAGAACTACACCGGAGGTATAG  CGGTGGTCTTTAAGGAAAACATCGCCCCGTACAAATTCAAGGCCACCATGTACTACA  AAGACGTGACCGTGTGCGAGGTGTGGTTCGGCCACCGCTACTCCAGTTTATGGGGA  TATTCGAGGACCGCGCCCCCGTTCCCTTCGAAGAGGTGATTGACAAAATTAACGCCA  AGGGGGTCTGCCGAGTACGGCGAAGTACGTCCGGAACAACATGGAGACCACTGCC  TTCCACCGGACGACACGAAACAGACATGGAGCTCAAACCGGCGAAAGTCGCCAC  GCGCACGAGCCGGGGGTGGCACACCACCGACCTCAAATACAATCCTTCGCGGGTGG  AAGCATTCATCGGTATGGCAGACCGTCAACTGTATCGTAGAGGAGGTGGATGCG  CGGTGCGTGTACCCCTACGATGAGTTCGTGCTGGCAACGGGCGATTTTGTGACATG  TCCCTTTTACGGCTACCGGGAAGGTAGTCACACCGAGCACACCAGTTACGCCGCC  GACCGCTTTAAGCAAGTGACGGCTTCTACGCGCGGACCTACCCACAAAGGCCCG  GGCCACGTGCGCGACGACCCGCAATTTGCTGACGACCCCAAGTTTACCGTGGCCTG  GGACTGGGTGCTAAGCGACCGGCGGTCTGTACCATGACAAAGTGGCAGGAGGTGG  ACGAAATGCTCCGCGCTGAATACGGTGGCTCTTTCCGCTTCTCTCCGACGCCATCTC  CACCACGTTACCCACCAACCTGACCAATACTCGCTCTCGAGAGTCGATCTGGGAGA  CTGCATTGGCCGGGATGCCCGGAGGCAATTGACCGCATGTTGCGCGCAAGTACA  ACGCTACGCACATAAAGGTTGGCCAAACCCAGTACTACCTAGCCACGGGGGCTTCC  TCATCGCTTATCAACCCCTCCTCAGCAACACGCTCGCCGAGCTGTACGTGCGGGAAT  ATATGCGGGAACAGGACCGCAAACCCCGAAACGCCACGCCCGCGCCGCTGCGGGAA  GCACCGAGCGCAACGCGTCCGTGGAGCGCATCAAGACGACATCCTCGATTGAGTTT  GCTCGTCTGCAGTTTACGTATAACCACATACAGCGCCATGTAAACGACATGCTCGGG  CGCATCGCCGTGCGGTGGTGGAGCTCCAAAATCACGAGCTCACTCTGTGGAACGAG  GCACGCAAGCTCAATCCCAACGCCATCGCATCCGCCACCGTAGGCCGGCGGGTGAG  CGCTCGCATGCTCGGGGATGTCATGGCCGTCTCCACGTGCGTGCCCGTGGCCCCGA  CAACGTGATCGTGCAAAATAGCATGCGCGTTTCTTCGCGGCCGGGGACGTGCTACAG  CCGCCCGCTGGTTAGCTTTCCGTACGAAGACCAAGGCCCGCTGATTGAGGGGCGAGCT  GGGTGAGAACAAACGAGCTGCGCCTACCCGCGATGCGTTAGAGCCGTGTACCGTCG  GCCACCGGCGCTACTTCATCTTCGGAGGGGGATACGTATACTTCGAAGAATATGCGT  ACTCTACCAATTGAGTCGCGCCGATGTCAACCATGTTAGCACCTTCATCGACCTGA  ACATCACCATGCTGGAGGACCAGAGTTCGTGCCCCCTGGAGGTCTACACACGCCACG  AGATCAAGGATTCCGGCCTACTGGACTACACCGAAGTCCAGAGACGAAATCAGCTG  CACGATCTCCGCTTTGCTGACATCGATACTGTTATCCGCGCCGACGCCAACGCCGCC  ATGTTCCGAGGTCTGTGTGCGTTTTTCGAGGGTATGGGTGACTTAGGGCGCGCGGTG  GGCAAGGTGCTCATGGGGTAGTCGGGGGCGTGGTGTGCGCCGTCTCGGGCGTCTCC  TCCTTTATGTCTAACCCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCC  <u>CTTGGGCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTGCAACCGTACCCCGTGGTCTTTG</u>  <u>AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC</u> (配列番号: 59)</p>
MRK_HSV-2 SgC, SQ- 032835, CX- 000616	<p><u>TCAAGCTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCACTGGGAAGAGTGGG</u>  ATTGGCCGTGGACTGTGGGGACTGCTGTGGGTGGGAGTCGTGCTGCTCGCTGCTAA  CGCCTCACCCGGTGGACTATCACTGTGGGACCCAGGGGGAACGCCTCTAACGCCGC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 18】

株	核酸配列
	<p>GCCCTCAGCTAGCCCCAGGAATGCCAGCGCTCCCAGGACCACCCCGACTCCTCCGCA  ACCCCGCAAGGCGACCAAGTCCAAGGCGTCCACTGCCAAGCCAGCGCCTCCGCCTA  AGACTGGCCCCCCTAAGACCTCCAGCGAACCTGTGCGGTGCAACCGGCACGACCCT  CTGGCACGCTACGGATCGCGGGTCCAAATCCGGTGTGCGTTCCCGAACAGCACTCGG  ACCGAATCGCGGCTCCAGATTGGAGATACGCAACTGCCACTGATGCCGAGATCGG  CACTGCCCAAGCCTTGAGGAGGTTCATGGTCAACGTGTGAGCTCCTCCTGGAGGCCA  GCTGGTGTACGACTCCGCTCCGAACCGAACCGACCCGCACGTCATCTGGGCCGAAG  GAGCCGGTCTGGTGCATCGCCGAGGTTGTAAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT  AGCGGCTGATCATCGAAGAACTGACTCTGGAGACTCAGGGCATGTACTATTGGGTGT  GGGGCAGAACCGATAGACCATCCGCATACGGAACCTGGGTGCGCGTGAGAGTGTTC  AGACCCCGCTCCTTGACAATCCACCCGCATGCGGTGCTCGAAGGGCAGCCCTTCAAG  GCCACTTGCACTGCGGCCACTTACTACCCTGGAAACCGGGCCGAATTCTGTGTGGTTC  GAGGATGGACGGAGGGTGTTCGACCCGGCGCAGATTTCATACGCAGACTCAGGAAAA  CCCGGACGGCTTCTCCACCGTGTCCACTGTGACTTCGGCCGCTGTGGGAGGACAAGG  ACCGCCACGCACCTTACCTGTGAGTGTGACCTGGCACCGCGACAGCGTGTCTTTAG  CCGGCGGAACGCATCAGGCACTGCTCCGTGTTCCTCGCCCAACCATTTACCATGGA  GTTCACCGGAGATCACGCCGTGTGCACTGCTGGCTGCGTCCCCGAAGGCGTGACCTT  CGCCTGGTTTCTCGGGGACGACTCATCCCCGGCGGAAAGGTGGCCGTGGCTCTCA  GACCAGCTGCGGTAGACCGGGAACCGCCACCATCCGCTCCACTCTGCCGTGTCTGA  CGAGCAGACCGAGTACATTTGTGCGCTGGCCGGATACCGGACGGTATCCAGTGTCT  CGAACACACCGCAGCCATCAGCCTCCGCCGAGAGATCCTACCGACCGCAGGTCA  TCCGGGCGGTGGAAGGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCC  CTTGCGCCCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTGACCCGTAACCCCGTGGTCTTTG  AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号 : 60)</p>
MRK_HSV-2 SgE, SQ- 032211, CX- 003794	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCTCGCGGGGCCGGGTT</u>  GGTGTTTTTTGTGGAGTTTGGGTCGTATCGTGCCTGGCGGCAGCACCCAGAACGTC  CTGGAACCGGTTACCTCGGGCGAGGACGTGGTGTGCTTCCGGCGCCCGCGGGGC  CGGAGAACGCACACGGGCCACAACTACTGTGGGCCGCGGAACCCCTGGATGCC  TCCGGTCCCTGAGGCCGTGTTGGTGGTGTGCGCTGTGCCCCCGCGCAGCGTGTGAA  ACGGTGTGGATGCGCGTGCATGCGCGCCCCGGAACCGCTCGCCATAGCATAACAG  TCCCCGTTCCCCCGGGCGACGAGGACTGTATTCGGAGTTGGCGTGGCGCGATCG  CGTAGCCGTGGTCAACGAGAGTCTGGTCACTACGGGGCCCTGGAGACGGACAGCG  GTCTGTACACCTGTCCGTGGTCCGCTAAGCGACGAGCGCGCCAAGTGGCGTCCG  TGGTTCTGGTGTGGAGCCCCCCTGTGCCGACCCCGACCCCGACGACTACGACG  AAGAAGACGACGCGGGCGTGAGCGAACGCACGCCGTCAGCGTACCCCCCGACCC  CCACCCCGTGTCCCCCGTCCCGCCCCCTACGCACCTCGTGTATCCCCGAGGTGT  CCCACGTGCGCGGGGTAAACGGTCCATATGGAGACCCCGGAGGCCATTCTGTTTGC  CCGAGAGACGTTTGGGACGAACGTCTCCATCCACGCCATTGCCCATGACGACGGTC  CGTACGCCATGGACGTCGTCTGGATGCGGTTTGACGTGCCGTCTCGTGGCGCGAGA  TGCGGATCTACGAAGCTTGTCTGTATACCCGCAGCTTCCAGAATGTCTATCTCCGG  CCGACGCGCCGTGCGCTGTAAGTTCCTGGGCGTACCGCTGGCGGTCCGACGCTACG  CCGGCTGTTCAGGACTACGCCCCCGCCGCGATGTTTTGCCGAGGCTCGCATGGAAC  CGTCCCCGGGTTGGCGTGGTATGCTCCACCGTCAACCTGGAATTCAGCACGCCCT  CCCCTCAGCACGCCGGCCTTACCTGTGCGTGGTGTACGTGGACGATCATATCCACG  CTGGGGCCACATGACCATCTCTACCGCGGCGCAGTACCGGAACGCGGTGGTGGAA  CAGCACTTGCCCCAGCGCCAGCCTGAACCCGTCGAGCCACCCGCGCCGACGTAAG  AGCACCCCTCCCGCGCCTTCCGCGCGCGGCCCGCTGCGCTGATAATAGGCTGGAGC  CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTTG  CACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号 : 61)</p>
MRK_HSV-2 SgI, SQ- 032323, CX- 002683	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCCCGGCCGCTCGCTGCAG</u>  GGCCTGGCGATCCTGGGCTGTGGGTCTGCGCCACCGGCTGGTGTGCGCGGCCCC  ACGGTCAGTCTGGTCTCAGACTCACTGTGGATGCGGGGCGGCGTGGGGCCCCAGGGC  TTCGTGGAAGAGGACCTGCGGTGTTTCGGGGAGCTTCATTTGTGGGGGCCAGGTC  CCCCACAACTACTACGACGGCATCATCGAGCTGTTTCACTACCCCTGGGGAAC  CACTGCCCCCGCGTTGTACACGTGGTCACTGACCGCATGCCCCCGCCGCCCCGCC  GTGGCGTTCACCTTGTGTGCTCGACGCACCGCCACAGCCCCGCTATCCGACC  CTGGAGCTGGGTCTGGCGCGGCAGCCGCTTCTGCGGGTTCGAACGGCAACGCGCGA</p>

10

20

30

40

【表 1 - 19】

株	核酸配列
	<p>CTATGCCGGTCTGTATGTCTCTGCGCGTATGGGTCCGGCAGCGCGACGAACGCCAGCCT  GTTTGTGTTTGGGGGTGGCGCTCTCTGCCAACGGGACGTTTGTGTATAACGGCTCGGA  CTACGGCTCTCTGCGATCCGGCGCAGCTTCCCTTTTCGGCCCCCGCGCTGGGACCCCTC  GAGCGTATACACCCCGGAGCCTCCCGGCCACCCCTCCACGGACAACGACATCCCC  GTCTCCCCCTAGAGACCCGACCCCGCCCCGGGGACACAGGAACGCTGCGCCCCG  CGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCCAATTCCACGCGATCGGCCAGCGAATCGAGACAC  AGGCTAACCGTAGCCAGGTAATCCAGTGTATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAT  <u>GCTTCTTGGCCCCCTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCTGCAACCCGTACCC</u>  <u>CGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 62)</u></p>
MRK_HSV-2 SgD, SQ- 032172, CX- 004714	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGGCGTTGACCTCCGCG</u>  GTCGGGACGGCGGCCCTGCTAGTTGTGCGGGTGGGACTCCGCGTCTGTGCGCAAA  TACGCTTAGCAGACCCCTCGCTTAAGATGGCCGATCCCAATCGATTTCGCGGGAAG  AACCTTCCGGTTTGGACCAGCTGACCGACCCCGGGGTGAAGCGTGTATACCAC  ATTCAGCCGAGCCTGGAGGACCCGTTCAGCCCCCAGCATCCCGATCACTGTGTAC  TACGCAGTGTGGAACGTGCGTGGCGCAGCGTGTCTCTACATGCCCATCGGAGGCC  CCCCAGATCGTGGCGGGGCTTCGGACGAGGCCCGAAAGCACACGTACAACCTGAC  CATCGCCTGGTATCGCATGGGAGACAATTGCGCTATCCCCATCACGGTTATGGAATA  CACCGAGTGGCCCTACAACAAGTCGTTGGGGGTCTGCCCATCCGAACGCAGCCCCG  CTGGAGCTACTATGACAGCTTAGCGCCGTCAGCGAGGATAACCTGGGATTCTGTAT  GCACGCCCCCGCCTTCGAGACCGCGGGTACGTACCTGCGGCTAGTGAAGATAAACG  ACTGGACGGAGATCACACAATTTATCTGGAGCACCGGGCCCGCCTCTGCAAGT  ACGCTCTCCCCCTGCGCATCCCCCGGCGAGCGTGCCTACCTCGAAGGCTCTACCAAC  AGGGCGTGACGGTCGACAGCATCGGGATGCTACCCCGCTTTATCCCCGAAAACCGAG  CGCACCGTCGCCCTATACAGCTTAAAAATCGCCGGGTGGCACGGCCCCAACGCCCC  GTACACCAGCACCTGTGCGCCCGGAGCTGTCCGACACCACCAACGCCACGCAAC  CCGAACCTGTTCCGGAAGACCCCGAGGACTCGGCCCTCTTAGAGGATCCCGCCGGG  ACGGTGTCTTCGCAGATCCCCCAAACCTGGCACATCCCGTCGATCCAGGACGTGCGG  CCGCACCACGCCCCCGCCGCCCCAGCAACCCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGT  <u>GGCATGCTTCTTGGCCCTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCTGCAACCCG</u>  <u>TACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 63)</u></p>
MRK_HSV-2 ICP-0, SQ- 032521, CX- 004422	<p><u>TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG</u>  <u>AGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAACCGCGCCTGGTAC</u>  TTCATCCCGCGCCGATCCTGGACCGGAACGGCCACCTCGCCAGACCCCTGGAACGCA  GCCTGCAGCCCCCTACGCCTGGGGGATGCTGAATGATATGCAGTGGCTGGCTCAAG  CGACTCCGAGGAAGAGACAGAGGTGCGCATCTCCGACGATGATCTCCATCGGGATT  CTACTTCGGAAGCGGGCTCCACCGACACAGAGATGTTTCGAGGCCGGCTGATGGAT  GCTGCGACCCCTCCCGCAAGACCGCCTGCCGAACGCCAAGGCTCGCCGACCCCTGCT  GACGCCCAGGGTTCTGTGCGGTGGAGGCCCTGTGGGGGAGGAGGAAGCTGAAGCCGG  AGGCGGTGGAGATGTCAACACCCCGGTGGCCTACCTGATCGTGGGCTGATGCCA  GCGGATCCTTCTCGACCATCCCCATTGTCAACGATCCCGCACTCGGGTCAAGCGG  AGGCCGCAGTGCGGGCTGGAACCTGCCGTGGACTTCATTTGGACTGGCAATCCCAGG  ACCGCTCCCCGGTCACTGTCCCTGGGAGGACACACCGTCCGCGCCCTGTACCAACT  CCCCCGTGGCCTGGAACCGATGACGAGGACGACGACCTGGCCGATGTGGACTACGT  GCCCCCTGCCCAAGACGGGCTCCACGGAGAGGAGGCGGAGGCGCCGGTGCCACCA  GGGGCACCAGCAACCCGCTGCCACCCGGCCTGCTCCTCCTGGGGCCCCGAGATCCT  CCTCATCCGGCGGGGACCTCTGAGAGCAGGAGTGGGCTCAGGCTCCGGAGGAGGA  CCCGCCGTGGCAGCTGTGGTCCCGGAGTGGCCTCCTTGCCCTCCGGCCGAGGAGG  GGCCGGGCCCCAGGCCAGAAGGGTGGGGGAGGACGCGGCAGCCGCCGAAGGGCGCA  CTCCTCCAGCGCGCCAACCAAGAGCAGCGCAAGAGCCTCCGATCGTGATCTCCGATA  GCCCCCACCCTCACCTCGCAGACCAGCCGACCCGGGCTCTGTGCTTCTGTGAGCT  CCAGCTCGGCCCAGGTGTGAGCGGACCTGGCGGTGGTGGACTCCCTCAGAGCAGC  GGCAGAGCTGCCAGACCTCGCGCCCGCGTGGCCCCGAGGGTCAGGTGCGCCGCCGAG  AGCAGCTGCCGCCCCAGTGGTGTCCGCTCAGCCGACGCGCCCGGTCCCGCGCCTCC  TGCTGTGCCAGTGGACGCCCATAGAGCGCCGCGGAGCAGAATGACTCAGGCACAGA  CTGACACCCAGGCCAGTCGCTCGGTAGGGCTGGAGGCCACCGACCCAGGATCG  GGCGGACCCCGAGCCGAAGGAGGGTCCCGTCCCGCCGCTTCTCCTCCCGGCTCTCA  TCAGCCGCTCCGCGCTCACCGCTCGCACCCAGGGTGTGCGAGCAAAGCGAGCAGC  TCTCGCCGGGCCCTGACTCCGACTCAGGAGATCGGGGCCACGGACCACTCGCGCC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 20】

株	核酸配列
	<p> TGCCAGCGCTGGAGCGGCTCCTCCATCGGCTTCCCCATCCTCGCAAGCAGCCGTGGC  CGCCGCATCCTCAAGCTCGGCGTCTCTAGCTCAGCGAGCTCCTCCAGCGCCTCGTC  CTCGTCCGCTCCAGCAGCTCAGCCTCCTCGTCTCGGCTCCTCATCGTCCGCTCC  TCTCCGCTGGAGGTGCCGGAGGATCGGTCCATCCGCTTCCGGCGCAGGGAGCG  CCGAGAAACGTCCCTGGGTCCGCGGGCAGCTGCTCCGAGGGGTCTCGAAAGTCG  CGCGGAAACTCGGCACGCGGAGGAGGACCGGAACCTGGCGCGAGAGATCCTGC  GCTGGACTGACCCGGTACCTCCCCATTGCCGGGTGTCCAGCGTGGTGGCACTTGC  CCCGTACGTCAACAAGACCGTGACCGGGGACTGTCTCCCGTGCTCGACATGGAGAC  TGGACACATTGGCGCGTATGTGGTCTGGTGGATCAGACCGGTAATGTGGCCGACCT  TTTGAGAGCAGCGGCCCCAGCATGGTCCCGCAGAACCTGCTGCCTGAGCACGCCA  GGAATTGCGTGCGGCCGCCGGAATACCCGACTCCGCCCCGACGGAATGGAATCA  CTGTGGATGACTCCCGTGGGCAACATGCTGTTGATCAGGGGACCTGGTCCGAGCC  CTGGATTTTCACGGCTGCGCTCCAGACATCCGTGGTCTAGGGAACAGGGTGCTCCT  GCTCCCGCGGGTGATGCCCTGCTGGCCACGGCGAATAGTGATAATAGGCTGGAGC  CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCCCTTCCTG  CACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 64) </p>
MRK_HSV-2 ICP-4, SQ- 032440, CX- 002146	<p> TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAATAAGAG  AGAAAAGAAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTCCGGCCGAGCAGCGCAA  GAAGAAGAAAACGACCACCACTACCCAGGGCAGAGGAGCCGAAGTCGCCATGGCC  GATGAAGATGGCGGAGGCTGCGGGCCCGCTGAAACCACCGAGAGACCGGGATC  CCCTGACCCCTGCGGACGGCCACCTCCACACCGAACCCTGACAGCGCTGCTC  CAAGGCCCGGTTTCGGATGGCACGGGGACCCGAAGAGAACGAGGACGAAGCCGA  TGACGCCGCGCGGATGCAGACGCCGACGAGGCGGCTCCCGCTTCGGGAGAAGCGG  TGGACGAACCGGCCGCCGATGGAGTGGTCAGCCCCCGCCAGCTCGCGCTGCTCGCGT  CCATGGTGGATGAAGCCGTGAGAACTATCCCTCACCTCCGCCGGAACGGGATGGA  GCTCAAGAGGAAGCCGCCAGAAGCCCGTCCCTCCGAGAAGTCCATCCATGCGGGC  CGACTACGGCGAAGAGAATGACGACGATGATGACGACGATGATGACGATGACCGCG  ATGCCGACCGTGGGTCCGCGGACCTGAGACTACCTCCGCCGTGCGCGGAGCCTAC  CCTGATCCGATGGCCTCACTTAGCCCCCGCCACCCGCCCGCCGCCACCCAC  CATCATACCCACCGCAGAAGAAGGCTCCAGGCGCAGATCAGCAGCTTCCGACAG  CTCGAAGTCCGGCTCCTCGTCTCCGCCAGCAGCGCATCCTCGTCAGCGTCTCATC  GTCCAGCGCTCGGCGAGCTCCTCCGACGATGACGACGACGACGATGCCGCCAGAG  CTCCGGCATCAGCCGCGGACCATGCCGCCGAGGAACCTCCGGTGCCGACGACGAG  GAGGCCGGCGTGCTGCCCGCGCTCCGGGAGCTGCTCCTAGGCCCTTACCACCCCGG  GCGGAGCCAGCCCCTGCCAGAACGCCAGCAGCCACCGCTGGGCGATTGGAGAGGCG  GAGAGCCCCGGGCCCGGTGGGCCGTGGGATGCCACCGGCCGCTTCACTGCCGGAC  GCCCTCGGCGGTGCAACTGGACGACGCGCCCTCGGGCGGTTCTACGCCCGCT  ATCGGGACGGTTATGTGTCCCGCGAGCCTTGGCCTGGTGCCGCTCCTCCGCTCG  GGAGAGTGCTTACGGGGGTCTGGGTGATTCTCGGCCAGGGTTGTGGGGAGCCCCC  GAGGCGGAGGAAGCCAGAGCCCGCTTCGAAGCATCCGGAGCACCGGCCCTGTGTG  GGCGCCGGAAGTGGGCGACGCCGCCAACAATACGCCCTGATCACACGCTGCTCT  ACACTCCGACGCGGAAGCCATGGGCTGGCTGCAGAACCCGAGAGTGGCCCCGGGT  GATGTGGCCCTGGACCAGGCATGCTTACAGGATTAGCGGAGCCGCGAGAACTCGAG  CAGCTTTATCTCAGGATCTGTGGCCCCGAGCCGTGCCGACCTGGGCTACGCGATGGC  CGCCGGACGCTTCGGATGGGGGCTGGCCCATGTGCTGCCGCGGTGGCGATGTCCCG  GCGGTACGACCGGGCTCAGAAGGGTTTCTCTCTACCAAGCTCCGGAGGGCATAAGC  CCCGTTGCTGGCTCGGGAGAACGCCGCTCTGACTGGCGCCCGCACTCCTGATGACGG  TGCGGACGCCAACCGCCACGACGGCGACGATGCACGGGGAAAGCCCGCGGCCCG  CCGCCCCCTTCTAGCGCAGCCGCTTCGCTGCCGACGAACGGGCTGTCCCTGCCG  GATACGGAGCCGCCGCTGTGCTGGCGGCCCTTGGGAGACTGTACGCCGCGCTGCTT  CAGCGCCGCGCGGAGCCGACGATGACGACGACGACGATGGAGCCGGAGGAGGGGG  CGCGGTTCGGAGAGCAGAAGCCGGCAGGGTGGCAGTCGAATGCCCTTGTGCTGCTGTC  GCGGATCTTCGAGGCGTTGGCCGAAGGCTTCGACGGCGACCTGGCGGCAGTGCCT  GGCTTGGCCGGCGCCCCCGCCCTGCCCCCTCACGGCCCCGTCCGGCCGGGGCCCG  AGCCCCCTCCGATGCTGACGCGCTCGCTCAGAGCATGGCTGAGAGAATTGAGATT  TGTGCGGGATGCGCTGGTCTTATGCGCTGAGGGGGGATCTGAGGGTGGCCGGAG  GTTCCGAGGCGCGCGTGGCTGCTGTGCGGGCCGTGTCCCTGGTGGCCGGTGGCTGG  GTCCCGCTCTGCCGCGGTCCCTAGATTGCTTTCCTCAGCGGCCGCGCCGCGAGCCG  ATCTGCTCTTTCAGAACCAAAGCTCAGGCCGCTGCTGGCCGACACTGTGCGCGCTG </p>

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

株	核酸配列
	<p>CGGACTCCCTCGCTGCCCCAGCCTCGGCCCCAAGAGAGGCTGCCGATGCCCCCTCGCC          CCGCCGCGGCCCCCGCTGCCGGAGCAGCGCCGCTGCACCCCCCTACTCCCCCCCCGC          GACCGCCACGCCCAGCCGCTCTTACCAGAAGGCCAGCTGAGGGTCTGACCCGCA          GCGGCTGGCGCAGACAGCCCCGGGACCTTCCACACTCCCCCCCCATCTCGGGCT          GCCCTTGAAGCATACTGTGCCCCGAGAGCTGTGGCGGAGCTGACCGACCACTCTGT          TTCCCTGCACCTTGGCGGCTGCCCTGATGTTTGACCCGAGAGCGTTGGCTCCCTGG          CGGCCAGATGTGCGGCCCCGCTCCCGGAGGAGCCCCAGCTGCATTCCGACCTCTGC          GGGCATCCGGACCACTGCGGCGGCTGCTGCATGGATGCGGCAAGTGCCGGACCT          GAGGACGTTCGCGTGGTCATTCTTTACTCCCCCTGCGGGAGAAGATCTCGCCGCC          GGCCGCGCGGAGGAGGCCCTCCACCCGAGTGGTCCGCTGAACGGGGAGGCCTGTC          CTGCCTGCTGGCTGCCCTGGGAAACCGCTGTGCGGACCAGCTACTGCCGCTGGGC          TGGAAACTGGACCGGCGCACCCGATGTGTTCAGCCCTCGGAGCGCAGGGAGTGCTGC          TGCTGTCAACTCGCGACCTGGCATTGCGCCGAGCTGTGGAGTTCCTGGCTCTGCTG          CCGGCGCTGCGACCGGAGATTGATCGTCTGTAACGCTGTCAGAGCGGCCGCTTGG          CCTGCCGCTGCTCCGGTGGTCAGCCGGCAGCACGCATATCTGGCTGCGAGGTGCTG          CCGCCGCTGCACTGTGCCGTGCGGTGGCCAGCGGCCAGAGACTTGGCAGCGACCGT          GCTGGCCTCCGGTAGGGTCTTTGGCCCCGGAGTGTTGCGCCGCGTGGAGGCCGCCCA          TGCCAGACTGTACCCGACGCACCGCCCCGTGAGACTGTGCGGGGAGCCAACGTGC          GGTACAGAGTCCGCACCCGCTTCGGACCCGATACTCTGGTGCCAATGTCACCGCGGG          AATATAGGAGAGCCGTGCTCCCGGCACTGGACGGCAGAGCCGCGCATCCGGTGCT          GGGGACCGGATGGCACCCGGAGCCCCGACTTTTGGAGGATGAAGCCACAGCCA          TCGGGCCTGTGCCAGATGGGGCTGGGTGCCCTCTTCGCCCCGTGACGTGGCCCT          GGGGAGAGATGCCGTCCGCGTGGACCAGCCGAGCTGAGAGGCCACGCCGGAAT          TTTGCGCTCGGGCCCTGCTCGAGCCCGATGGAGATGCGCCTCCCTTGTGCTGCGCG          ACGACGCTGACGCCGGCCACCTCCGCAAATCCGGTGGGCCAGCGCCGCCGGTCTGA          GCAGGAACGGTGTGGCAGCAGCCGGAGGAGTCAAGTGGTCCGAACCGCGG          CTGGACTGGCAACCCCGCCAAGGCGCGAACCTGTGGATATGGACGCCGAGCTGGAG          GATGACGACGATGGCCTTTTCGGCGAGTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCC  <u>ATGCTTCTTGGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCCCTCTCCCTTCTGCACCCGTACC</u>  <u>CCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC (配列番号: 65)</u></p>
H S V m R N A 配列	
株	核酸配列
HSV-2 gB_DX	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGAGAGGUGGUGCUU</u>          AGUUUGCGCGCUGGUUGUCGGGGCGCUCGUAGCCGCCGUGGCGUCGGCCGCCCU          GCGGCUCCUCGCGCUAGCGGAGGCGUAGCCGCAACAGUUGCGGCGAACGGGGGUC          CAGCCUCUCAGCCUCCUCCCGUCCCGAGCCUGCGACCACCAAGGCUAGAAAGCG          GAAGACCAAGAAACCGCCCAAGCGCCCCGAGGCCACCCGCCCCCGAUGCCAACG          CGACUGUCGCGCGUGGCCAUGCGACGUUCGCGCUAUCUGAGGGAGAUCAAGGU          UGAAAAUGCUGAUGCCCAUUUUACGUGUGCCCCGCCCCGACGGGCGCCACGGUU          GUGCAGUUUGAACAGCCGCGGCGCUGUCCGACGCGGCCAGAAGGCCAGAACUAUA          CGGAGGGCAUAGCGGUGGUCUUUAAGGAAAACAUCGCCCCGUACAAAUUAAGGC          CACAAUGUACUACAAAGACGUGACAGUUUCGCAAGUGUGGUUUGGCCACAGAUAC          UCGCAGUUUAUGGGAAUCUUCGAAGAUAGAGCCCCUGUUCUUUCGAGGAAGUCA          UGACAAGAUUAAUGCCAAAGGGGUUAUGCCGUUCCACGGCCAAAUACGUGCGCAA          CAAUAUGGAGACCACCGCCUUUCACCGGGAUGAUCACGAGACCGACAUGGAGCUU          AAGCCGGCGAAGGUCGCCACGCGUACCUCCGGGGUUGGCACACCACAGAUUUUA          AGUACAAUCCCUCCGAGUUGAAGCAUCCAUUCGGUAUGGAACUACCGUUAACUG          CAUCGUUGAGGAGGUGGAUGCGCGUCGGUGUACCCUUACGAUGAGUUUGUGUU          AGCGACCGCGAUUUUGUGUACAUGUCCCCGUUUUACGGCUACCGGGAGGGGUCG          CACACCGAACAUACCUUGUACGCCGUGACAGGUUCAAGCAGGUCGAUGGCUUUU          ACGCGCGCGAUCUACACCAAGGCCCGGGCCACGUCACCGACGACCAGGAACUU          GCUCACGACCCCCAAGUUCACCGUCGUUGGGAUUGGGUCCCAAAGCGUCCGGCG          GUCUGCACGAUGACCAAAUGGCAGGAGGUGGACGAAUUGCUCCGCGCAGAAUACG          GCGGCUCCUCCGCUUCUGUCCGACGCCAUUCGACAACCUUACACCAACUUCU          GACCCAGUACAGUCUGCGCGGUUGAUUAGGAGACUGCAUUGGCCGGGAUGCC          CGGGAGGCCAUCGACAGAAUGUUUGCGGUUAGUACAAGGCCACAUUUUAAGG          UGGGCCAGCCGCAUACUACCUUGCCACGGGCGGCUUUCUCAUCGCGUACACGCC</p>

10

20

30

40



【表 1 - 2 2】

株	核酸配列
	<p>CCUUCUCUCAAAUACGCUCGCUGAACUGUACGUGCGGGAGUAUAUGAGGGGAACAG  GACCGCAAGCCCCGCAAUGCCACGCCUGCGCCACUACGAGAGGCGCCUUCAGCUA  AUGCGUCGGUGGAACGUUAUCAAGACCACCUCUCAUAAGAGUUCGCCCGGCUGCA  AUUUACGUACAACCACAUCACGCGCCACGUGAACGACAUGCUGGGCCGCAUCGCU  GUCGCCUGGUGCGAGCUGCAGAAUCACGAGCUGACUCUUUGGAACGAGGCCCCGAA  AACUCAACCCCAACGCGAUCGCCUCCGCAACAGUCGGUAGACGGGUGAGCGCUCG  CAUGCUAGGAGAUGUCAUGGCUGUGUCCACCUGCGUGCCCGUCGCUCCGGACAAC  GUGAUUGUGCAGAAUUCGAUGCGGGUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGC  CAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGU  ACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 90)</p>
HSV-2 gC_DX	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAUAAG  AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUAUAAGAGCCACCAUGGGCGGUUUGACCUC  AGGCUUAGCCGUGGGCCUGUGGGGCCUACUGUGGGUGGGUGUGGUCGUGGUGCU  GGCCAAUGCCUCCCCCGACGCACGAUAACGGUGGGCCCGCGAGGCAACGCGAGC  AAUGCUGCCCCUCCGCGUCCCCCGGGAACGCAUCCGCCCCCCGAACCACACCCAC  GCCCCACAACCCCGCAAAGCGACGAAAUCCAAGGCCUCCACCGCCAAACCGGCUC  CGCCCCCAAGACCGGACCCCCGAAGACAUCUCGGAGCCCGUGCGAUGCAACCGC  CAGACCCCGCUGGCCCCGUACGGCUCGCGGGUGCAAUCCGAUGCCGGUUUCCCA  ACUCCACGAGGACUGAGUCCCGUCCAGAUUCGGCGUUUAGCCACGGCGACGGA  CGCCGAAAUCCGAACAGCGCCUAGCUUAGAAGAGGUGAUGGUGAACGUGACGGCC  CCGCCCCGGGGCCAAUGGUGUAUGACAGUGCCCCCAACCGAACGGACCCGCAUG  UAAUCUGGGCGGAGGGCGCCGGCCCGGGCGCCAGCCCGCGCCUGUACUCGGUUGU  CGGCCCCGUGGGUCGGCAGCGGCUCAUCAUGAAGAGUUAACCCUGGAGACACAG  GGCAUGUACUAUUGGGUGUGGGGCGCGACGGACCGCCCGUCCGCCUACGGGACCU  GGUCCCGCUUCGAGUAUUUCGCCUCCGUCGUGACCAUCCACCCCCACGCGGU  GCUGGAGGGCCAGCCGUUAAGGGCAGGUGCACGGCCGCAACCUACUACCCGGGC  AACC CGCGGAGUUCGUCUGGUUUGAGGACGGUCGCCCGCUAUUCGAUCCCGGCAC  AGAUACACACGCAGACGCAGGAGAACCCCGACGGCUUUUCCACCCUCCACCCGU  GACCUC CGCGCGGCGUCGGCGGGCAGGGCCCCCUCCGACCUUACCCUGCCAGCUGA  CGUGGCACCGGACUCCGUGUCGUUCUCUGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCCUC  GGUUCUGCCCGCGGCCGACCAUUAACCAUGGAGUUUACAGGCGACCAUGCGGUCUGC  ACGGCCCGCUGUGUGCCCGAGGGGGUACGUUUGCUUGGUUCCUGGGGGGAUGACU  CCUCGCCCGCGGAAAAGGUGGGCGUCGCGUCCAGACAUCGUGCGGGCGCCCCGG  CACC GCCACGAUCCGCUCCACCCUGCCGGUUCUGUACGAGCAGACCGAGUACAUC  UGUAGACUGGGCGGAUACCCGGACGGAUUAUCCGGUCCUAGAGCACCACGGAAGCC  ACCAGCCCCCGCGCGGGACCCAAACCGAGCGGCAGGUGAUCCGGGCGUGGAGGG  GGCGGGGAUCGGAGUGGCUGUCCUUGUCGCGGUGGUUUCUGGCCGGGACCGCGGUA  GUGUACCUGACCCAUGCCUCCUGGUACGCUAUCGUCGGCUGCGGUAUUGAUAAU  AGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCU  CCUCCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCG  GC (配列番号: 91)</p>
HSV-2 gD_DX	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAUAAG  AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUAUAAGAGCCACCAUGGGCGGUUUGACCUC  AGGCGUCGGGACGGCGGCCUGCUAGUUGUCGCGGUGGGACUCCCGUGCUGCUGC  GCCAAAUACGCCUUAGCAGACCCUUCGCUUAAAGUUGGCCGAUCCCAAUCGAUUUC  GCGGGAAGAACCUUCCGGUUUUGGACAGCUGACCGACCCCCCGGGGUGAAGCG  UGUUUACCACAUUCAGCCGAGCCUGGAGGACCCGUUCCAGCCCCCAGCAUCCCG  AUCACUGUGUACUACGCAGUGCUGGAACGUGCCUGCCGACGUGCUCCUACAUG  CCCCAUCGGAGGGCCCCCAGAUUCGUGCGCGGGCUUCGGACGAGGCCCGAAAGCA  CACGUACAACCUAGACCAUCGCCUGGUUUCGCAUGGGAGACAAUUGCGCUAUCCCC  AUCACGGUUAUGGAAUACACCGAGUGCCCCUACAACAAGUCGUUGGGGGUCUGCC  CCAUCCGAACGCAGCCCCGUGGAGCUACUAUGACAGCUUUAGCGCCGUGUCGGA  GGAUAAACCUGGGAUCCUGAUGCACGCCCCCGCCUUCGAGACCGCGGGUACGUAC  CUGCGGCUAGUGAAGAUAAACGACUGGACGGAGAUACACAAUUUAUCCUGGAGC  ACCGGGCCCGCGCCUCCUGCAAGUACGCUUCCCCUUGCGCAUCCCCCGGCAGCG  UGCCUACCUUGAAGGCCUACCAACAGGGCGUGACGGUCGACAGCAUCGGGAUGC  UACCCCGCUUUUACCCCGAAAACAGCGCACCGUCGCCCUAUACAGCUUAAAAU  CGCCGGGUGGCACGGCCCCAAGCCCCCGUACACCAGCACCCUGCUGCCCGCGGAGC  UGUCCGACACCACCAACGCCACGCAACCCGAACUCGUUCCGGAAGACCCCGAGGA</p>

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

株	核酸配列
	<p>CUCGGCCCCUCUAGAGGAUCCCGCCGGGACGGUGUCUUCGCAGAUCCCCCAAAC          UGGCACAUCCCGUCGAUCCAGGACGUCGCACCGCACCACGCCCCCGCCGCCCCAG          CAACCCGGGCCUGAUCUCCGGCGCGUGGCCGGCAGUACCCUGGCGGUGCUGGUC          AUCGGCGGUAUUGCGUUUUGGGUACGCCCGCCGCGCUCAGAUAGGCCCCCAAGCGCC          UACGUCUCCCCCACAUCGCGGAUGACGACGCGCCCCCUCGCACCAGCCAUUGUU          UUACUAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCCGUGGGCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC  <u>UCCCCCAGCCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAA</u>  <u>GUUGAGUGGGCGGC (配列番号 : 92)</u></p>
HSV-2 gE_DX	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAAUAG          AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAAGAGCCACCAUGGCUAGGGGGGCGG          GUUGGUUUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUAAGCUGCCUCGCGGCAGCGCCCCAG          AACGUCUGGAAACGCGUAACCUCCGGGCGAAGACGUGGUGUUACUCCCGCGCCG          GCGGGGCCGGAAGAAGCACUCGGGCCACAAACUACUGUGGGCAGCGGAACCGC          UGGAUGCCUGCGGUCCCCUGAGGCCGUCUAGGGUGGCACUGUGGCCCCCGACG          AGUGCUUGAGACGGUUGUCGAUGCGGCGUGCAUGCGCGCCCCGGAACCGCUCGCU          AUCGCAUACAGUCCCCCGUCCUUGCGGGCGACGAGGGACUUUAUUCGGAGUUGG          CGUGGCGCGAUCCGCUAGCCGUGGUCAACGAGAGUUUAGUUAUCUACGGGGCCCU          GGAGACGGACAGUGGUCUGUACACCCUGUCAGUGGUGGGCCUAUCCGACGAGGCC          CGCCAAGUGGCGUCCGUGGUUCUCGUCGUCGAGCCCCCGCCUGGCCUACCCCCG          CCCCCGAGACUACGACGAGGAGGAUGACGCGGGCGUGAGCGAACCGCAGCCCGU          CAGCGUUCCCCCCAACACCCCCCGACGUCCCCCGUCGCCCCCGACGCACC          CUCGUGUUAUCCUGAGGUGAGCCACGUGCGGGGGGUGACGGUCCACAUGGAAAC          CCCGGAGGCCAUUCUGUUUGCGCCAGGGGAGACGUUUGGGACGAACGUCUCCAUC          CACGCAUUGCCCACGACGACGGUCCGUACGCCAUUGGACGUCGUCUGGAUGCGAU          UUGAUGUCCCGUCCUCGUGCGCCGAGUUGCGGAUCUUAUGAAGCAUGUCUGUAUCA          CCCGACGUGCCUGAGUGUCUGUCUCCGGCCGAUGCGCCGUGCGCCGUAAGUUCG          UGGCGUACCGCCUGGCGGUCCGACGUACGCCGGCUGCUCCAGGACUACGCCCC          CACCUCGAUGUUUGCUGAAGCUCGCAUGGAACCGGUCCCCGGGUUGCGUGGCU          CGCAUCAACUGUUAUUCUGGAUUCAGCAUGCCUCUCCCCAACACGCCGCCUC          UAUUCUGUGUGUGGUGUAUGUGGACGACCAUAUCCAUGCCUGGGGCCACAUGACCA          UCUCCACAGCGGCCAGUACCGGAUUGCGGUGGUGGAACAGCAUCUCCCCAGCG          CCAGCCCGAGCCCGUAGAACCACCCGACCGCAUGUGAGAGCCCCCCCUCGCCAC          CCUCCGCGAGAGGCCCGUUAACGUUAGGUGCGGUCCUGGGGGCGGCCCUUGUCU          CGCGGCCUCGGGCUAUCCGCCUGGGCGUGCAUGACCUGCUGGCGCAGGCGCAGU          UGGCGGGCGGUUAAAAGUCGGGCCUCGGCGACCGGCCCAUUAACAUUCGAGUAG          CGGAUAGCGAGCUGUACCGGACUGGAGUUCGGACUCAGAGGGCGAGCGCAGCG          UUCCUGUGGCAGGACCCUCCGGAGAGACCCGACUACCGUCCACAAUGGAUCC          GGUUUGAGAUUUUACCCCAACGGCGCCUCUGUAUACCCCAUAGCGAAGGGC          GUAAAUCGCGCCGCCGCUACCAACCUUUGGUUCAGGAAGCCCGGGACGUCGUA          CUCCAGGCGUCCUATUCUCCGUCUUAUGGUAAUAGAUAAUAGGCUGGAGCCUCC  <u>GUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCUUCCUGCA</u>  <u>CCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号 : 93)</u></p>
HSV-2 gI_DX	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAAUAG          AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAAGAGCCACCAUGCCCGGCCUCGCGUG          CAGGGCCUGGCGAUCCUGGGCCUGUGGGUCUGCGCCACCGGCCUGGUCUCCGCG          GCCCCACGGUCAGUCUGGUCUCAGACUCACUCGUGGAUGCCGGGGCCGUGGGGCC          CCAGGGCUUCGUGGAAGAGGACCUGCGUGUUUUCGGGGAGCUUCAUUUUGUGGG          GGCCAGGUCCCCACACAAACUACUACGACGGCAUCAUCGAGCUGUUUCACUAC          CCCCUGGGGAACCAUGCCCCCGCGUUGUACACGUGGUCACACUGACCGCAUGCC          CCCGCCGCCCGCCGUGGCGUUCACCUUGUGUCGUCGACGCACCACGCCACAGC          CCCGCCUAUCCGACCCUGGAGCUGGGUCUGGCGCGGCAGCCGCUUCUGCGGGUUC          GAACGGCAACGCGGACUAUGCCGGUCUGUAUGUCCUGCGCGUAUGGGUCGGCAG          CGCGACGAACCCAGCCUGUUUGUUUUGGGGGUGGCGCUCUCUGCCAACGGGACG          UUUUGUGUAUAACGGCUCGGACUACGGCUCUUGCGAUCCGGCGCAGCUUCCCUUUU          CGGCCCGCGCCUGGGACCCUGAGCGUAUACACCCCGGAGCCUCCCGGCCACCC          CCUCCACGGACAACGACAUCACCGUCCUCCCCACGAGACCCGACCCCGCCCCCGG          GGACACAGGGACGCCUGCUCUCCCGCGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCAAUCCACG          CGAUCGGCCAGCGAAUCGAGACACAGGCUAACCGUAGCCCAGGUAAUCCAGAUCC          CCAUACCGGCGUCCAUAUCGCCUUUGUGUUUCUGGGCAGCUGUAUCUGCUUCAU</p>

10

20

30

40

10  
20  
30  
40

株	核酸配列
	<p>CCAUAGAUGCCAGCGCCGAUACAGGCGCCCCCGCGGCCAGAUUUAACAACCCCGGG  GGCGUUUCCUGCGCGGUCAACGAGGCGGCCAUGGCCCGCCUCGGAGCCGAGCUGC  GAUCCCAACCAAAACACCCCCCCCCAAACCCCGACGCGGUUCGUCGUCGUCCACGACC  AUGCCUUCUUUAACGUCGAUAGCUGAGGAAUCGGAGCCAGGUCCAGUCGUGCUGC  UGUCCGUCAGUCCUCGGCCCCGCAGUGGCCCGACGCGCCCCCAAGAGGUCUAGUG  <u>AUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGC UUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAG</u>  <u>CCCCUCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU</u>  GGGCGGC (配列番号: 94)</p>
HSV-2 SgB_DX	<p><u>UCAAGCUUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAAGGGAAAUAA</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGCGGGGGGGGCUU</u>  AGUUUGCGCGCUGGUCGUGGGGGCGCUCGUAGCCCGGUGCGGUCGGCGGCUCCG  GCUGCCCCACGCGCUUCAGGUGGUGUCGUCGACCGUUGCGGCGAAUGGUGGUC  CCGCCAGCCAACCGCCUCCCGUCCCGAGCCCCGCGACCACUAAGGCCCGGAAGCGG  AAGACCAAGAAGCCACCCAAGCGGCCGAGGCGACUCCGCCCCAGACGCCAACG  CGACCGUCGCGCGCCGACGCCACUCUGCGUGCGACCGUCGGGAAAUAAGGU  CGAGAACGCGGACGCCAGUUUACGUGUGCCCGCGCCGACUGGCGCCACGGUG  GUGCAGUUUGAGCAACCUAGGCGCUGCCGACGCGACCAGAGGGGCAGAACUACA  CCGAGGGCAUAGCGGUGGUCUUUAAGGAAAACAUCGCCCCGUACAAAUUCAAGGC  CACC AUGUACUACAAAGACGUGACCGUGUCGACGGUGUGGUUCGGCCACCGCUAC  UCCAGUUUAUGGGGAUAUUCGAGGACCGCGCCCCCGUUCUUUCGAAGAGGUGA  UUGACAAAUAACGCCAAGGGGGUCUGCCGACUACGGCGAAGUACGUCCGGAA  CAACAGGAGAACUCUGCCUCCACCAGGACGACGAAACAGACAUAGGAGGAC  AAACCGGAGAAAGUCGCCACGCGACGAGGCCGGGGUAGCACACACCGACCUC  AAUACAAUCCUUCGCGGGUGGAAGCAUUCACGUAUGGCACGACCGUCAACUG  UAUCGUAGAGGAGGUGGAUGCGCGGUCGGUGUACCCCUACGAUGAGUUCGUGCU  GGCAACGGGCGAUUUUGUGUACAUGUCCCUUUUACGGCUACCGGGAAGGUAGU  CACACCGAGCACACCAGUUACGCCCGCGACCGCUUUAAGCAAGUGGACGGCUUCU  ACGCGCGCGACCUACCCACAAAGGCCCGGGCCACGUCGCCGACGACCCGCAUUU  GCUAGCAGACCCCCAAGUUUACCGUGGCCUGGGACUGGGUCCUAGCGCACCGGCG  GUCUGUACCAAGCAAGAGGCGAGGUGGACGAAAUUGUCCGCGUAAUACG  GUGGCUCUUUCCGCUUCUCUCCGACGCCAUUCACCACGUAACACCAACCU  GACCCAAUACUCGCUCUCGAGAGUCGAUCUGGGAGACUGCAUUGGCCGGGAUGCC  CGCGAGGCAAUUGACCGCAUGUUCGCGCGCAAGUACAACGCUACGCACUAAGG  UUGGCCAACCCAGUACUACCUAGCCACGGGGGCUUCUACUACGCUUAUCAACC  CCUCCUCAGCAACACGCUCCGCGAGCUGUACGUGCGGGAAUAUAUGCGGGAACAG  GACCGCAAAACCCGAAACGCCACGCCCGCGCGUGCGGGAAGCACCGGACGCCA  ACGCGUCCGUGGAGCGCAUCAAGACGACAUCCUCGAUUGAGUUGCUCGUCGCA  GUUUACGUAAUACCACAUACAGCGCCAUGUAAACGACAUGCUCGGGCGCAUCGCC  GUCGCGUGGUGCGAGCUCCAAAUCACGAGCUCACUCUGUGGAACGAGGCACGCA  AGCUCAAUCCCAACGCCAUCGCAUCCGCCACCGUAGGCCGGCGGGUGAGCGCUCG  CAUGCUCGGGGAUGUCAUGGCCGUCUCCACGUGCGUGCCCGUCCGCCCGGACAAC  GUGAUCGUGCAAAUAGCAUGCGCGUUUCUUCGCGGCCGGGACGUGCUACAGCC  GCCCCGUGGUUAGCUUUCGGUACGAAGACCAAGGCCCGCUAUUGAGGGGCGAGCU  GGUGAGAAACAACGAGCUGCGCCUACCCCGAUGCGUAGAGCCGUGUACCGCU  GGCCACCGGCGCUACUUCAUUCGAGGGGGGAUACGUUAUCGAAGAUAUG  CGUACUCUACCAAUUGAGUCGCGCCGAUGUACACACUGUUAAGCACCUUCAUCGA  CCUGAACAUACCAUGCUGGAGGACCACGAGUUCGUGCCCCUGGAGGUCUACACA  CGCCACGAGAUCAAGGAUCCCGCCUACUGGACUACACCGAAGUCCAGAGACGAA  AUCAGCUGCACGAUCUCCGCUUUGCUGACAUCGAUACUGUUAUCCGCGCCGACGC  CAACGCCCGCAUGUUCGCGAGGUCUGUGGCGUUUUCGAGGGU AUGGGUGACUUA  GGGCGCGCGUGGGCAAGGUCGUAUGGGGUAUGUGGGGGCGUGGUGUCGGCC  GUCUCGGGCGUCUCCUCCUUUAUGUCUAACCCCU<u>GAUAAUAGGCUUGGAGCCUCGG</u>  <u>UGGCCAUGC UUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCAC</u>  <u>CCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC</u> (配列番号: 95)</p>
HSV-2 SgC_DX	<p><u>UCAAGCUUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAAGGGAAAUAA</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGCCCUUGGACGGGU</u>  GGGCCUAGCCGUGGGCCUGUGGGGCCUGCUGUGGGUGGGUGUUGUCGUGGUCU  GGCCAAUUGCCUCCCGAGCGCACGAUAACGGUGGGGGGAACCGGGAACGCGAC  AATGCGCCCCATCCGCGUICCCCGCGAAACGCAUCCGCCCCCGGAACCAACCCAG  </p>

【表 1 - 25】

株	核酸配列
	<p>           UCCCCCCCCAACCCCGCAAAGCGACGAAAAGUAAGGCCUCCACCGCCAAACCGGCCCC            CGCCCCCAAGACCGGGCCCCCGAAGACAUCUUCUGAGCCCGUGCGCUGCAACCGC            CACGACCCCGUGGCCCGGUACGGCUCGCGGGUGCAAUCCGAUGUCGAUUUCCCA            ACUCCACUCGCACGGAUCCCCGCCUCCAGAUUCGGCGUUAUGCCACGGCGACGGA            CGCCGAGAUUGGAACUGCGCCUAGCUUAGAGGAGGUGAUGGUAACGUGUCGGCC            CCGCCCCGGGGCCAAACUGGUGUAUGAUAGCGCACCUAAACCGAACGGACCCGCACG            UGAUUUGGGCGGAGGGCGCCGACCUGGCGCCUACCGCGGCGUGUACUCGGUCGU            CGGGCCCGUGGGUCGGCAGAGACUUAUCAUCGAAGAGCUGACCCUCGAGACACAG            GGCAUGUAUUUUGGGUGUGGGGCCGGACGGACCGCCCGUCCGCGUACGGGACCU            GGGUGCGCGUUCGCGUGUUCGCGCCUCCUUCGCGUACCAUCCACCCACCGCGGU            GCUGGAGGGCCAGCCGUUAAAGCGACGUGCACCGCCGCCACCUACUACCCGGGC            AACCGCGCGGAGUUCGUCUGGUUCGAGGACGGUCGCGGGUUAUCGAUCCGGCCC            AGAUACAUAACGCAGACGCAGGAAAACCCCGACGGCUUUUCCACCGUCUCCACCGU            GACCUCCGCGCGCGUCGGCGGCCAGGGCCCCCGCGCACCUUACCUUGUCAGCUGA            CGUGGCACCGCGACUCCGUGUCGUUCUCUCGGCGCAAUGCCAGCGGCACGGCAUC            GGUGCUGCCACGGCCAACCAUUAACCAUGGAGUUUACGGGCGACCAUGCGGUCUGC            ACGGCCGCGUGUGUGCCCGAGGGGGUGACGUUUGCCUGGUUCCUGGGGGACGACU            CCUCGCGCGCGGAGAAGGUGGCGUUCGCGUCCAGACCUUGUGCGGUUCGCCCCGG            CACCGCCACGAUCCGCUCCACACUGCCGGUUCUGUACGAGCAGACCGAGUACAUC            UGCCGGCUGGCGGGAUACCCGGACGGAAUCCGGUCCUAGAGCACCAUGGCAGCC            ACCAGCCCCCGCGCGGGACCCACCGAACGGCAGGUGAUUCGGGCAGUGGAAGG            GUGAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCGCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCC  <u>CAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCACCCGUAACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG</u>  <u>AGUGGGCGGC (配列番号: 96)</u> </p>
HSV-2 SgE_DX	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAUAAAG  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUUAUAGAGCCACCAUGGCUCGCGGGGCCGG</u>  <u>GUUGGUGUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUUACGUGCCUGGCGGCAGCACCCAG</u>            AACGUCCUGGAAACGGGUUACCUCGGGCGAGGACGUGGUGUUGCUUCCGGCGCCC            GCGGGGCCGGAGGAACGCACACGGGCCCAAAACUACUGUGGGCCGCGGAACCCC            UGGAUGCCUGCGGUCCCCUGAGGCCGUCGUGGGUGGCGCUGUGCCCCCGCGACG            GGUGCUGAAACGGUUCGUGGAUGCGCGUGCAUGCGCGCCCGGACCGCUCGCGC            AUAGCAUACAGUCCCCCGUUCGCCCGGGCGACGAGGGACUGUAUUCGGAGUUGG            CGUGGCGCGAUCCGUAAGCCGUGGUAACGAGAGUCUGGUAUCUACGGGGCCCU            GGAGACGGACAGCGGUCUGUACACCCUGUCCGUGGUCGGCCUAAGCGACGAGGCG            CGCCAAGUGGCGUCGGUGGUUCUGGUCGUGGAGCCCCGCCUUGUGCCGACCCCGA            CCCCCGACGACUACGACGAAGAAGACGACGCGGGCGUGAGCGAACGCACGCCGCU            CAGCGUACCCCCCCCCGACCCACCCCGUCGUCCCCCGUCGCCCCCCUACGCACC            CUCGUGUUAUCCCCGAGGUGUCCACGUGCGCGGGGUAACGGUCCAUAUGGAGAC            CCGGAGGCCAUUCUGUUUGCCCCCGAGAGACGUUUGGGACGAACGUCUCCAUC            CACGCCAUUGCCCAUGACGACGGUCCGUACGCCAUGGACGUCGUCUGGAUGCGGU            UUGACGUGCCGUCCUCGUGCGCCGAGAUUGCGGAUCUACGAAGCUUGUCUGUAUCA            CCCGACGUUCCAGAAUGUCUAUCUCCGGCCGACGCGCCGUGCGCUGUAAGUUC            UGGGCGUACCGCCUGGCGGUCGCGACGUACGCCGGCUGUUCAGGACUACGCCCC            CGCCGCGAUGUUUUGCCGAGGUCGCAUGGAACCGGUCCCGGGGUUGGCGUGGUU            AGCCUCCACCGUACAACUGGAUUCCAGCACGCCUCCCCUACGACGCGCGCCUUU            ACCUGUGCGUGGUGUACGUGGACGAUCAUAUCCACGCCUGGGGCCACAUGACCAU            CUCUACCGCGGCGAGUACCGGAACGCGUGGUGGAACAGCACUUGCCCCAGCGC            CAGCCUGAACCCGUCGAGCCACCCGCCCCGACGUAAGAGCACCCUCCCGCGCC  <u>UUCGCGCGCGGCCCGCUGCGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCCGUGGCCAUGCUU</u>  <u>CUUGCCCCUUGGGCCUCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCACCCGUAACCCCG</u>  <u>UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 97)</u> </p>
HSV-2 ICP-4	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAUAAAG  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUUAUAGAGCCACCAUGUCGCGGAGCAGCG</u>            GAAGAAGAAGAAGACGACGACGACGACGACGAGGGCCGCGGGCCGAGGUCGCGAUG            GCGGACGAGGACGGGGGACGUUCGCGGCCCGCGCGGAGACGACCGCGCGCCCC            GAUCUCCGGAUCCAGCCGACGACGCGCGCCCCACCCGAACCCGACCGUCGCCCC            GCGCGCGCGCGGGUUCGGUGGACGCGUGGGCCGGAGGAGAACCGACGAGG            CCGACGACGCGCGCGCGAUGCCGAUGCCGACGAGGCGGCCCGCGUCGCGGGA            GGCCGUCGACGAGCCUGCCGCGACGGCGUCGUCUCGCGCGGCAGCUGGCCUG         </p>

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

株	核酸配列
	<p> CUGGCCUCGAUGGUGGACGAGGCCGUUCGCACGAUCCCGUCGCCCCCCCCGGAGC  GCGACGGCGCGCAAGAAGAAGCGGCCCGCUCGCCUUCUCCGCCGCGGACCCCCUCC  AUGCGCGCCGAUUAUGGCGAGGAGAACGACGACGACGACGACGACGACGAUGACG  ACGACCGCGACGCGGGCCGUGGGUCCGCGGACCGGAGACGACGUCCGCGGUCCG  CGGGGCGUACCCGGACCCCAUGGCCAGCCUGUCGCCGCGACCCCGGGCGCCCCGCC  GACACCACCACCACCACCACCACCGCCCGCGCGCCCCCGCGCGCUCGGCC  GCCUCUGACUCAUAAAUCCGGAUCCUCGUCGUCGUGGCGUCCUCCGCCUCCUCCU  CCGCCUCCUCCUCCUCCUGUCUGCAUCCGCCUCCUCCUGUCUGACGACGACGACGAC  GACGCCGCCCGCGCCCCCGCCAGCGCCGACACCACGCCGCGGGCGGGACCCUCCG  CGCGGACGACGAGGAGGCGGGGUGCCCCGCGAGGGCCCCCGGGGGCGGCGCCCCCG  CCGAGCCCCCGCCAGGGCCGAGCCCCGCCCGGCCCGGACCCCCCGCGCGACCGCGGG  CCGCCUGGAGCGCCCGCGGGCCCGCGCGCGGUGGCCGCGCGACGCCACGGGCC  CGCCUUCUACGCGCGCUACCGCGACGGGUACGUACGCGGGAGCCGUGGCCCGGG  GCCGGCCCCCGCCCCGGGGCGGUGCUGUACGGCGGGCUGGGCGACAGCCGCC  CGGCCUCUGGGGGGCGCCCCAGGCGGAGGAGGCGCGGGCCCCGUUCGAGGCCUCG  GGCGCCCCCGCGCCCCGUGUGGGCGCCCCGAGCUGGGCGACGCGGCGCAGCAGUACG  CCCUGAUCACGCGGUCUGUGUACACGCCGACGCGGAGGCGAUGGGGUGGCUCCA  GAACCCGCGCGUGGCGCCCCGGGACGUGGCGCUGGACCAGGCCUGCUUCCGGAUC  UCGGGCGCGCGCGCAACAGCAGCUCCUUAUCUCCGGCAGCGUGGCGCGGGCGCG  UGCCCCACCUGGGUAACGCCAUGGCGGGCGGGCCGUUCGGCUGGGCCUGGCGCA  CGUGGCGGGCCCGUGGGCAUGAGCCGCGCUACGACCGCGCGAGAAGGGCUUC  CUGCUGACCAGCCUGCGCCGCGCUACGCGCCCCUGCUGGCGCGCGAGAACCGCG  CGCUGACCGGGGCGCGAACCCCCGACGACGGCGGGCGACGCCAACGCCACGACGG  CGACGACGCCCCGCGGAAGCCCCCGCGCCGCGCGCCCCCGUUGCCGUGGGCGGGCG  CGUCGCGCGCGACGAGCGCGCGUGCCCCCGCGCUACGCGCGCGGGGGUGCU  CGCCGCCUGGGGCGCCUGAGCGCCGCGCCCCGCCUCCGCGCGCGGGCGGGCGGACG  ACGACGACGACGACGACGGCGCCCGCGGUGGUGGCGGCGGCGCGCGCGGAGGC  GGGCGCGUGGCCGUGGAGUGCCUGGCCGCCUGCCGCGGGAUCCUGAGGCGUG  CGGAGGGCUUCGACGGCGACCUUGGCGCGCGUGCCGGGCGCGCGGCGCGCGCG  CCGCGCGCCCCCGCGCCCGGGGCGCGGGCGCGGCGCGCGCGCGCGACGCGGAC  GCGCCCCCGCUGCGCGCCUGGCGUGCGGAGCUGCGGUUCGUGCGCGACGCGCUGG  UGCUGAUGCGCCUGCGCGGGGACCUUGCGCGUGGCCGGCGGACGAGGCCCGCGU  GGCCGCGUGCGCGCCGUGAGCCUGGUGCGCGGGGCCUUGGGCCCGGCGUGCCG  CGAGCCCCCGCCUGCUGAGCUCCGCCCGCGCGCGCGCGCGCGGACCUGCUUCCA  GAACCAGAGCCUGCGCCCCCGCUGGCGGACACCGUCCCGCGGCGGACUCCGUCG  CCGCGCCGCCUCCCGCGCGGGAGGCCCGGACGCCCCCGCCCCCGGGCGCGCC  CCUCCCGCGGGGGCGCGCCCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG  CCCCGCGGCGCUGACCCGCGGCGCGCGGAGGGCCCCGACCCGACGGGCGGCUGGC  GCCGCCAGCCCGCGGGGCCAGCCACACGCGCGCGCCUCCGCCCGCGCGCCUGGAG  GCCUACUGCGCCCCCGGGCGCGUGGCCGAGCUCACGACACCCGCUUCCCCGC  GCCGUGGCGCCCCGGCCUCAUGUUCGACCCGCGCGCGCUGGCCUCGUGGCCGCGC  GCUGCGCGCCCCCGCCCCCGGGCGCGCGCGCGCGCCUUCGGCCCCGUGCGCGCC  UCGGGCCCGCUGCGCGCGCGCGCGGCCUGGAUGCGCCAGGUGCCCGACCCGGAGG  ACGUGCGCGUGGUGAUCCUUAUCUGCCGCUCCCGGGCGAGGACCUGGCCGCGGG  CCGCGCGGGGGCGGGCCCCCGGAGUGGUCCGCGGAGCGCGCGCGGGCGUGCC  UGCCUGCUGGCGGCCCCUGGCAACCGGCUUCGCGGGCCCCGACGCGCGCCUGGG  CGGGCAACUGGACCGGCGCCCCGACGUCUGGCGCGUGGGCGCGCAGGGCGUGCU  GCUGCUGUCCACGCGGACCUGGCCUUCGCGCGCGCGUGGAGUUCUGGGGCGUG  CUGGCCGCGCGCCUGCGACCGCGCCUCAUCGUCGUAACGCGGUGCGCGCGCGCGC  CUGGCCCGCGCGUGCCCCCGUGGUCUGCGCGCAGCACGCCUACCUGGCCUGCGAG  GUGCUGCCCCCGCGUGCAGUGCGCGCGUGCGCUGGCCGGCGCGCGGGACCUCCGCG  GCACCGUGCUGGCCUCCGGCGCGUGUUCGGGGCGGGGUCUUCGCGCGCGUGGA  GGCCGCGACGCGCGCCUGAACCCGACGCGCGCGCGCUGCGCCUUCGCGCGGGG  CCAACGUGCGGUACCGCGUGCGCACGCGCUUCGGCCCCGACACGUGGUGCCCAU  GUCCCCGCGCGAGUACCGCGCGCGGUGCUCCCGGCGCUGGACGGCGGGCGCGCG  CCUCGGGCGCGGGCGACGCCAUGGCGCGCGCGCGCGCGGACUUCUGCGAGGACGA  GGCGCACUCGACCGCGCCUGCGCGCGUUGGGGCCUUGGGCGCGCGCGUGCGGCC  GUCUACGUGGCGCUGGGGCGCGACGCCGUGCGCGCGCGCGCGCGGAGCUGCGCG </p>

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

株	核酸配列
	<p>           UUCGGCCACCGCUACUCCAGUUUAUGGGGAUAUUCGAGGACCGCGCCCCCGUUC            CCUUCGAGGAGGUGAUCGACAAGAUUAACGCCAAGGGGGUCUGCCGCUCCACGGC            CAAGUACGUGCGGAACAACAUGGAGACCACCGCUUUCACCGGGACGACCACGAG            ACCGACAUGGAGCUC AAGCCGGCGAAGGUCCGACGCGCACGAGCCGGGGUGGC            ACACCACCGACCUC AAGUACAACCCUCGCGGGUGGAGGCGUUC CAUCGGUACGG            CACGACGGUCAACUGCAUCGUCGAGGAGGUGGACGCGCGGUCGGUGUACCCGUAC            GAUGAGUUUGUGCUGGCGACGGGCGACUUUGUGUACAUGUCCCCGUUUUACGGCU            ACCGGGAGGGGUCGACACCGAGCACACCAGCUACGCCGCCGACCGCUUCAAGCA            GGUCGACGGCUUCUACGCGCGGACCUACCCACGAAGGCCCGGGCCACGUCGCCG            ACGACCCGCAACUUGCUGACGACCCCCAAGUUUACCGUGGCCUGGGACUGGGUGC            CGAAGCGACCCGGCGUCUGCACCAUGACCAAGUGGCAGGAGGUGGACGAGAUGCU            CCGCGCCGAGUACGGCGGCUCCUUCGCGUUCUCCUCCGACGCCAUCUCGACCACCU            UCACCACCAACCUGACCCAGUACUCGCUUCGCGCGUCCGACCUUGGGGACUGCAU            CGGCCGGGAUGCCCGCGAGGCCAUCGACCGCAUGUUUGCGCGCAAGUACAACGCC            ACGCACAUCAAGGUGGGCCAGCCGAGUACUACCUGGCCACGGGGGCUUCCUCA            UCGCGUACCAGCCCCUCCUCAGCAACACGCUCCGCGAGCUGUACGUGCGGGAGUA            CAUGCGGGAGCAGGACCGCAAGCCCCGGA AUGCCACGCCCGCGCCACUGCGGGAG            GCGCCCAGCGCCAACGCGUCCGUGGAGCGCAUCAAGACCACCUCCUGAUCGAGU            UCGCCCGGCGUGCAGUUUACGUUAACCAUAACAGCGCCACGUGAACGACAUGCU            GGGGCGCAUCGCCGUCGCGUGGUGCGAGCUGCAGAACACGAGCUGACUCUCUGG            AACGAGGCCCGCAAGCUC AACCCCAACGCCAUCGCCUCCGCCACCGUCGGCCGGCG            GGUGAGCGCGCGCAUGCUCGGAGACGUC AUGC CGGUCUCCACGUGCGGUGCCCGUC            GCCCCGACAACGUGAUCGUGCAGAACUCGAUGCGCGUCAGCUCGCGCCCGGGGA            CGUGCUACAGCCGCCCCUGGUCAGCUUUCGGUACGAAGACCAGGGCCCCGUGAU            CGAGGGGACGUGGGCGAGAACACGAGCUGCGCCUACCCCGGACGCGCUCGAG            CCGUGCACCGUGGGCCACCGGCGCUACUUCUUCGCGGGGGGCUACGUGUACU            UCGAGGAGUACGCGUACUCUACCCAGCUGAGUCGCGCCGACGUCACCACCGUCAG            CACCUUCAUCGACCUGAACAUACCAUGCUGGAGGACCACGAGUUUGUGCCCCUG            GAGGUUCUACACGCGCCACGAGAUCAAGGACAGCGGCCUGCUGGACUACACGGAGG            UCCAGCGCGCAACCAGCUGCAGCAGCUGCGCUUUGCCGACACGACGACGAGUAC            CCGCGCCGACGCCAACGCGGCCAUGUUCGCGGGGCGUGGCGCGUUCUUCGAGGGG            AUGGGGGACUUGGGGCGCGCGGUCGGCAAGGUCGUAUGGGAGUAGUGGGGGGC            GUGGUGUCGGCCGUCUGGGCGUGUCCUCCUUUAUGUCCAACCCCUUCGGGGCGC            UUGCCGUGGGGCGUGCUGGUCCUGGCCGGCCUGGUCGCGGCCUUCUUCGCCUUCGG            CUACGUCCUGCAACUGCAACGCAAUCCCAUGAAGGCCUUGUAUCCGCUACCCACC            AAGGAACUCAAGACUUCGACCCCGGGGGCGUGGGCGGGGAGGGGGAGGAAGGCG            CGGAGGGGGGCGGGUUGACGAGGCCAAGUUGGCCGAGGCCCGAGAAUGAUCCG            AUUAUGGCUUUGGUGUCGGCAUGGAGCGCACGGAACACAAGGCCAGAAAG            GGGCAGGAGCGCCUGCUCAGCUCCAAGGUCACCAACAUGGUUCGCGCAAGCGC            AACAAAGCCAGGUACUCUCCGCUCCACAACGAGGACGAGGCCGGAGACGAAGACG            AGCUCUAA (配列番号: 101)         </p>
HSV-2 gC	<p>           AUGGCCCUUGGACGGGUGGGCCUAGCCGUGGGCCUGUGGGGCCUGCUGUGGGUGG            GUGUGGUCGUGGUGCUGGCCA AUGCCUCCCCCGACGCACGAUAACGGUGGGCCC            GCGGGGGAACGCGAGCAAUGCCGCCCCUCCGCGUCCCCGCGGAACGCAUCCGCC            CCCGAACCACACCCACGCCCCCAACCCCGCAAGGCGACGAAAAGUAAGGCCUCC            ACCGCCAAACCGGCCCCGCCCCCAAGACCGGGCCCCGAAGACAUCUCCGAGCC            CGUGCGAUGCAACCGCCACGACCCGUCGGCCCGUACGGCUCGCGGGUGCAAUUC            CGAUGCCGGUUUCCCAACUCCACCCGACGAGUCCCGCCUCCAGAUUCUGCGGU            AUGCCACGGCGACGGACGCCGAGAUCCGAACGGCGCCUAGCUUAGAGGAGGUGAU            GGUAAACGUGUCGGCCCCGCCCCGGGGGCAACUGGUGUAUGACAGCGCCCCAAC            CGAACGGACCCGACGUGAUCUGGGCGGAGGGCGCCGGCCCGGGCGCCAGCCCGC            GGCUGUACUCGGUCGUCGGGCCGUGGGUCGGCAGCGGCUCAUCAUCGAAGAGCU            GACCCUGGAGACCCAGGGCAUGUACUACUGGGUGUGGGGCCGACGGACCGCCCCG            UCCGCGUACGGGACCUUGGUGCGCGUUCGCGUGUUCGCCCCUCCGUCGUGACCA            UCCACCCACGCGGUGCUGGAGGGCCAGCCGUUUAAGGCGACGUGCACGGCCGC            CACCUACUACCCGGGCAACCGCGCGGAGUUCGUCUGGUUCGAGGACGGUCGCGCG            GUAUUCGAUCCGGCCAGAUACACACGACGACGAGGAGAACCCCGACGGCUUUU            CCACCGUCCACCGUGACCUCGCGGCCGUGGGCGGCCAGGGCCCCCGCGCACCC            UUCACCUGCCAGCUGACGUGGCACCGCGACUCCGUGUCGUUCUCUGGCGCAACG         </p>

10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

株	核酸配列
	CCAGCGGCACGGCAUCGGUGCUGCCGCGGCCAACCAUUAACCAUGGAGUUUACGGG CGACCAUGCGGUCUGCACGGCCGGCUGUGUGCCCCGAGGGGGUGACGUUUGCCUGG UUCUGGGGGACGACUCCUGCCCGCGGAGAAGGUGGCCGUCGCGUCCCAGACAU CGUGCGGGCGCCCCGGCACCGCCACGAUCCGCUCCACCCUGCCGGUCUCGUACGAG CAGACCGAGUACAUCUGCCGGCUGGCGGGAUACCCGGACGGAUUCCGGUCCUAG AGCACACGGCAGCCACCAGCCCCCGCCGCGGGACCCACCGAGCGGCAGGUGAUC CGGGCGGUGGAGGGGGCGGGGAUCGGAGUGGCUGUCCUUGUCGCGGUGGUUCUG GCCGGGACCGCGUAGUGUACCUCACCCACGCCUCCUCGGUGCGCUAUCGUCGGC UGCGGUAA (配列番号: 102)
HSV-2 gD	AUGGGGCGUUUGACCUCCGGCGUCGGGACGGCGGCCUGCUAGUUGUCGCGGUGG GACUCCGCGUCGUCUGCGCCAAAUACGCCUUAAGCAGACCCUCGCUUAAGAUGGC CGAUCCCAAUCGAUUUCGCGGGAAGAACCUIUCCGGUUUUGGACACGUGACCGAC CCCCCGGGGUGAAGCGUGUUUACCACAUUCAGCCGAGCCUGGAGGACCCGUUCC AGCCCCCAGCAUCCCGAUCACUGUGUACUACGCAGUGCUGGAACGUGCCUCCCG CAGCGUGCUCCUACAUGCCCCAUCCGAGGCCCCCAGAUCCGUGCGCGGGGCUUCG GACGAGGCCCCGAAAGCACACGUACAACCUGACCAUCCGCCUGGUUUCGCAUGGGAG ACAAUUGCGCUAUCCCCAUCACGGUUAUGGAAUACACCGAGUGCCCCUACAACAA GUCGUUGGGGGUCUGCCCCAUCCGAACGCAGCCCCCGUGGAGCUACUUAUGACAGC UUUAGCGCCGUCAGCGAGGAUAACCUGGGAUUCCUGAUGCACGCCCCCGCCUUCG AGACCGCGGUACGUACCUGCGGUAGUGAAGAUAAACGACUGGACGGAGUACAC ACAAUUUAUCCUGGAGCACCGGGCCCGCGCCUCCUGCAAGUACGCUUCCCCUCG CGCAUCCCCCGGCAGCGUGCCUACCCUCGAAGGCCUACCAACAGGGCGUGACGG UCGACAGCAUCGGGAUGCUACCCCGCUUUAUCCCCGAAAACAGCGCACCGUCGC CCUUAUACAGCUUAAAAUCCGCCGGUGGCACGGCCCCAAGCCCCCGUACACCAGC ACCCUGCUGCCCGCCGAGCUGUCCGACACCACCAACGCCACGCAACCCGAACUCGU UCCGGAAGACCCCGAGGACUCGGCCCUUUAAGAGGAUCCCGCCGGGACGGUGUCU UCGCAGAUCCCCCAAACUGGCACAUCCCGUGCAUCCAGGACGUCGCGCCGACAC ACGCCCCCGCCGCCCCCAGCAACCCGGGCCUGAUAUCGGCGCGCUGGCCGCGAGU ACCCUGGCGGUGCUGGUCAUCGGCGGUAUUGCGUUUUGGGUACGCCGCCGCGCUC AGAUGGCCCCCAAGCGCCUACGUCUCCCCCACAUCGGGAUGACGACGCGCCCCC UCGACACAGCCAUUGUUUUACUAG (配列番号: 103)
HSV-2 gE	AUGGCUCGCGGGGCGGGUUGGUGUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUUACGUGC CUGGCGGCAGCACCCAGAACGUCCUGGAAACGGGUAAACCUCGGGCGAGGACGUGG UGUUGCUUCCGGCGCCCGCGGGGCCGAGGAACGCACCCGGGCCCACAAACUACU GUGGGCCGCGGAACCCUGGAUGCCUGCGGUCCCCUGCGCCCGUCGUGGGUGGCG CUGUGCCCCCCCCGACGGGUGUCGAGACGGUCGUGGAUGCGGCGUGCAUGCGC CCCCGGAACCGCUCGCCAUAGCAUACAGUCCCCCGUUCGCCCGGGCGACGAGGG ACUGUAUUCGGAGUUGGCGUGGCGGAUCGCGUAGCCGUGGUCAACGAGAGUCUG GUCAUCUACGGGGCCCGUGGAGACGGACAGCGGUCUGUACACCCUGUCCGUGGUCG GCCUAAGCGACGAGGCGCGCCAAGUGGCGUCGGUGGUUCUGGUUGGAGCCCCG CCUGUGCCGACCCCGACCCCGACGACUACGACGAAGAAGACGACGCGGGCGUG AGCGAACGCACGCCGUCAGCGUUCCCCCCCCCAACCCCCCCCCGUCGUCCCCCGU CGCCCCCCCCGACGCACCCUCGUGUUAUCCCCGAGGUGUCCACGUGCGCGGGGUA ACGGUCCAUAUGGAGACCCCGAGGCCAUUCUGUUUGCCCCCGGGAGACGUUUG GGACGAACGUCUCCAUCCACGCCAUUGCCCCACGACGACCGUCCGUACGCCAUGGA CGUCGUCUGGAUGCGGUUUGACGUGCCGUCUCCUGCGCGCGAGAUUGCGGAUCUAC GAAGCUUGUCUGUAUCACCCCGCAGCUUCCAGAGUGUCUUAUCUCCGGCCGACGCGC CGUGCGCCGUAAAUUCCUGGGCGUACCGCCUGGCGGUCGCGAGCUACGCCGGCUG UUCAGGACUACGCCCCCGCCGCAUGUUUUGCCGAGGCUCGCAUGGAACCGGUC CCGGGGUUGGCGUGGCGUGGCCUCCACCGUCAAUUCGGAUUCCAGCACGCCUCCC CCCAGCACGCCCGGCCUCUACCUUGUGCGUGGUGUACGUGGACGAUCAUAUCCACGC CUGGGGCCACAUGACCAUCAGCACCGCGGCGCAGUACCGGAACGCGGUGGUGGAA CAGACCUUCCCCAGCGCCAGCCCGAGCCCCGUCGAGCCACCCGCCCCACGUGAG AGCCCCCCCCUCCCGCGCCUCCGCGCGCGGCCCGCUGCGCCUCGGGGCGGUGCUGG GGGCGGCCCGUUGUCUGGCGGCCUCCGGGCGUCCGCGUGGGCGUGCAUGACCUG CUGGCGCAGGCGUCCUGGCGGGCGGUUAAAAGCCGGGCCUCCGGACGGGCCCC ACUUACAUAUCGCGUGGCGGACAGCGAGCUGUACGCGGACUGGAGUUCGGACAGCG AGGGGGAGCGGACGGGUCCCUGUGGCAGGACCCUCCGGAGAGACCCGACUCUCC CUCCACAAUUGGAUCCGGCUUUGAGAUUUUAUACCAACGGCUCCGUCUGUAUAC

10

20

30

40



【表 1 - 30】

株	核酸配列
	<p>CCCCAUAGCGAGGGGCGUAAAUCUCGCGCGCCGCUACCAACCUUUGGUUCGGGAA  GCCCCGGGCCGUCGUCACUCCCAGGCCUCCUAUUCGUCGCGUCCUCUGGUAA (配列番  号 : 104)</p>
HSV-2 gl	<p>AUGCCCCGGCCGUCGCGUCAGGGCCUGGCGAUCCUGGGCCUGUGGGUCUGCGCCA  CCGGCCUGGUCGUCGCGCGCCCCACGGUCAGUCUGGUCUCAGACUCACUCGUGGA  UGCCGGGGCCGUGGGGCCCCAGGGCUUCGUGGAAGAGGACCUGCGUGUUUUCGGG  GAGCUUCAUUUUGUGGGGGCCAGGUCCCCACACAAACUACUACGACGGCAUCA  UCGAGCUGUUUCACUACCCCCUGGGGAACCCACUGCCCCCGCGUUGUACACGUGGU  CACACUGACCGCAUGCCCCCGCCGCCCCGCGUGGGCGUUCACCUUGUGUCGUCUGA  CGCACACGCCCCACAGCCCCGCCUAUCCGACCCUGGAGCUGGGUCUGGCGCGGCA  GCCGCUUCUGCGGGUUCGAACGGCAACGCGCGACUAUGCCGGUCUGUAUGUCCUG  CGCGUAUGGGUCGGCAGCGCGACGAACGCCAGCCUGUUUGUUUUGGGGGUGGGCG  UCUCUGCCAACGGGACGUUUUGUUAUAACGGCUCGGACUACGGCUGCGGAUCC  GGCGAGCUUCCCUUUUCGGCCCCGCGCCUGGGACCCUCGAGCGUAUACACCCCC  GGAGCCUCCCGGCCACCCUCCACGGACAACGACAUCCCCGUCCUCCCCCGAGA  CCCCACCCCCGCCCCGGGGACACAGGGACGCCCCGCGCCCGAGCGGCGAGAGAG  CCCCGCCCAAUCCACGCGAUCCGCCAGCGAAUCGAGACACAGGCUAACCGUAGC  CCAGGUAAUCCAGAUCCGAUACCGGCGUCCAUCUAGCCUUUGUGUUUCUGGGC  AGCUGUAUCUGCUUCAUCAUAGAUGCCAGCGCCGAUACAGGCGCCCCCGCGGCC  AGAUUUACAACCCCGGGGGCGUUUCCUGCGCGGUAACGAGGCGGCCAUUGCCCCG  CCUCCGAGCCGAGCUGCGAUCCACCCAAACACCCCCCCCCAAACCCGACGCGCGUU  CGUCGUCGUCCACGACCAUGCCUUCUUUAACGUCGAUAGCUGAGGAUUCGGAGCC  AGGUCCAGUCGUGCUGCUGUCCGUCAGUCCUCGGCCCCGAGUGGCCCGACGGCC  CCCCAAGAGGUCUAG (配列番号 : 105)</p>
ICP0-2   HG 5 2 株に 基づく (核局 在化シグナル 及び亜鉛結合 リングフィン ガーの欠失に より不溶性 化)	<p>AUGGAACCCCGGCCCGGCACGAGCUCGCGGGCGACCCCGGCCCGGAGCGGCCGCGC  GCGGCAGACCCCGGCACGCGACCCCGCCGCCCCGACGCCUGGGGGAUUCUCAAACG  ACAUGCAGUGGUCGCCAGCAGCGACUCGGAGGAGGAGACCGAGGUGGGAAUUCU  UGACGACGACCUUACCCGCGAUCCACCUCCGAGGCGGGCAGCAGCGACACGGAG  AUGUCCGAGGCGGGCCUGAUGGACGCGGCCACGCCCCGGCCCCCGCCCCGGCG  AGCGCAGGGCAGCCCCACGCCCGCCGACGCGCAGGGAUCCUGUGGGGUGGGCC  CGUGGGUGAGGAGGAAGCGGAAGCGGGAGGGGGGGGCGACGUGAACACCCCGGU  GGCGUACCUGAUAGUGGGCGUGACCGCCAGCGGGUCGUUACGACCAUCCCGAUA  GUGAACGACCCCGGACCCCGUGGAGGCCGAGGCGGGCCUGCGGGCCCGGCACGG  CCGUGGACUUUAUCUGGACGGGCAACCCCGGACGGCCCCCGCGUCCUUGUCGU  GGGGGACACACGGUCCGCGCCUUGUCGCCCCACCCCCCGUGGCCCGGCACGGACG  ACGAGGACGAUGACCUGGCCGACGUGGACUACGUCCCCCGCCCCCGGAGAGCG  GCCCCGCGCGGGGGCGCGGUGCGGGGGCGACCCGCGGAACCUCCAGCCGCGC  GCGACCCGACCGGCGCCCCUGGCGCCCCGCGGAGCAGCAGCAGCGGCGGCGCCCC  GUUGCGGGCGGGGUGGGAUCUGGGUCUGGGGGCGGCCUGCCGUCGCGCCCGUC  GUGCCGAGAGUGGCCUCUCUUCUUCCUGCGGCCGCGGGGGGCGCGCAGGGCGC  GGCGGGUGGGCGAAGACGCGCGCGCGGCGGAGGGCAGGACGCCCCCGCGAGACA  GCCCCGCGCGGCCAGGAGCCCCCAUAGUCAUACGCGACUCUCCCCCGCGUCUC  CGCGCCGCCCCGCGGGCCCCGGGCCGUCUCCUUUGUCUCCUCCUCCUCCGACAG  GUGUCCUCGGGCCCCGGGGGGGAGGUCUGCCACAGUCGUCGGGGCGCGCCGCGC  GCCCCGCGCGGCCGUCGCCCCGCGGUCGCGAGUCCGCCCCGCGCCGCGCGCCG  CCCGUGGUGUCUGCGAGCGCGGACGCGGCCGCGGCCGCGCCCGCGCGCGGUGCCGG  UGGACGCGCACCCGCGCGCCCCGUCGCGCAUAGCCAGGCUCAGACCGACACCCA  AGCACAGAGUCUGGGCCGGGACGGCGGACCGACGCGCGGGUCGGGAGGGCCG  GGCGCGGAGGGAGGAUCGGGCCCCGCGGCCUCGUCCUCCGCUUCUCCUCCGCGC  CCCCGCGCUCGCCCCUCGCCCCCAGGGGGUGGGGGCAAGAGGGCGCGCCGCGC  CGGGCCCCGACUCGGACUCGGGCGACCGCGGCCACGGGCGCUCGCCCCGGCGUC  CGCGGGCGCCGCGCCCCGUCGGCGUCUCCGUCGUCCAGGCGCGGUCCGCGCCG  CCUCCUCCUCCUCCGCGUCCUCCUCCUCCGCGUCCUCCUCCUCCGCGUCCUCC  UCCGCGUCCUCCUCCUCCGCGUCCUCCUCCUCCGCGUCCUCCUCCUCCGCGUCCU  CUCUGCGGGCGGGGUGGUGGGAGCGUCGCGUCCGCGUCCGCGCGUGGGGAGAGA  CGAGAAACCUCCUCCGCCCCCGCGUCGUCGCGCGGGGGCCGAGGAAGUGUG  CCAGGAAGACGCGCCACGCGAGGGCGGGCCCCGAGCCCGGGGGCCCCGACCCGGC  GCCCCGCCUCACGCGCUACCUGCCAUUCGCGGGGGUCUCGAGCGUCGUGGCCUG  GCGCCUACGUGAACAAGACGGUCACGGGGGACUGCCUGCCCGUCCUGGACAUGG</p>

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

株	核酸配列
	AGACGGGCCACAUAGGGGCCUACGUGGUCCUCGUGGACCAGACGGGGAACGUGGC GGACCUGCUGCGGGCCGCGGCCCCCGGUGGAGCCGCGCACCCUGCUCCCCGAGC ACGCGCGCAACUGCGUGAGGCCCCCGACUACCCGACGCCCCCGCGUCGGAGUG GAACAGCCUCUGGAUGACCCCGUGGGCAACAUGCUCUUGACCAGGGCACCCUG GUGGGCGCGCUGGACUCCACGGCCUCCGGUCGCGCCACCCGUGGUCUGGGGAGC AGGGCGCGCCCGCGCCGGCCGGACGCCCCCGCGGGCCACGGGGAGUAG (配列番 号: 106)
HSV-2 SgB	AUGCGCGGGGGGGGCUUGGUUUGCGCGCUGGUCGUGGGGGCGCUGGUGGCCGCGG UGGCGUCGCGCGCCCCGGCGGCCCCCGCGCCUCGCGGCGGCGUGGCCGCGACCGUC GCGGCGAACGGGGGUCCCCGCCUCCAGCCGCCCCCGUCCCGAGCCCCGCGACCCAC CAAGGCCCGGAAGCGGAAAACCAAAAGCCGCCCAAGCGGCCCGAGGGCAGCCCCG CCCCCGACGCCAACCGGACCGUCGCGCGCGGCCACGCCACGUCGCGCGCGCACCU GCGGGAAAUCAAGGUCGAGAAGCGCGAUGCCAGUUUUACGUGUCCCGCCCCCG ACGGGCGCCACCGUGGUGCAGUUUGAGCAGCCGCGCCGCGUGCCCGACGCGCCCCG AGGGGCGAGAACUACACGGAGGGCAUCGCGGUGGUCUUAAGGAGAACAUCGCCCC GUACAAAUAAGGCCACCAUGUACUACAAAGACGUGACCGUGUCGAGGUGUGG UUCGGCCACCGCUACUCCAGUUAUGGGGAUAUUCGAGGACCGCGCCCCCGUUC CCUUCGAGGAGGUGAUCGACAAGAUUAACGCCAAGGGGGUCUGCCGCUCCACGGC CAAGUACGUGCGGAACAACAUGGAGACCACCGCGUUAACCGGGACGACCCAGAG ACCGACAUGGAGCUCAAGCCGGCGAAGGUCGCCACGCGCACGACCGGGGGUGGC ACACCACCGACCUCAAGUACAACCCUUCGCGGGUGGAGGCGUUAUCCAUCCGUACGG CACGACGGUACAACUGCAUCGUCGAGGAGGUGGACGCGCGGUCGGUGUACCCGUAC GAUGAGUUUGUGCUGGCGACGGGCGACUUGUGUACAUGUCCCCGUUUUACGGCU ACCGGGAGGGGUCGCACACCGAGCACACCAGCUACGCCCGCGACCGCUUAAGCA GGUCGACGGCUUCUACGCGCGCGACCUACCCACGAAGGCCCGGGCCACGUCGCGC ACGACCCGCAACUUGCUGACGACCCCCAAGUUUACCGUGGCCUGGGACUGGGUGC CGAAGCGACCGCGGUCUGCACCAGACCAAGUGGCAGGAGGUGGACGAGAGUUCU CCGCGCGAGUACGGCGGCUCCUCCGCUUCCUCCGACGCCAUCUCGACCCACCU UCACCACCAACCUAGCCGAGUACUCGCUUCGCGCGUCGACCUUGGCGACUGCAU CGGCCGGGAUGCCCCGCGAGGCCAUCGACCGCAUGUUUGCGCGCAAGUACAACGCC ACGCACAUAAGGUGGGCCAGCCGCAUACUACCGGCCACGGGGGGCUUCCUCA UCGCGUACCCAGCCCCUCCUCAGCAACACGCUUCGCGGAGCUGUACGUGCGGGAGUA CAUGCGGGAGCAGGACCGCAAGCCCCGGAUGCCACGCCCGCGCCACUGCGGGAG GCGCCCAGCGCAACCGGUCGUGGAGCGCAUCAAGACCACCUCCUGAUCGAGU UCGCCCCGCGUCAGUUUACGUUAUACCACAUACAGCGCCACGUGAACGACAUGCU GGGGCGCAUCGCCGUGCGGUGGUGCGAGUCGAGAACCACGAGCUGACUCCUGG AACGAGGCCCGCAAGCUACAACCCCAACGCCAUCGCCUCCGCCACCGUCGGCCGGCG GGUGAGCGCGCGCAUGCUCGGAGACGUAUGGCCGUCUCCACGUGCGUGCCCCGUC GCCCCGACAACGUGAUCGUGCAGAACUCGAUGCGCGUCAGCUCGCGGCCGGGGA CGUGCUACAGCCGCCCCUGGUCAGCUUUCGGUACGAAGACCAGGGCCCCGUGAU CGAGGGGACGUGGGCGAGAACAAACGAGCUGCGCCUACCCCGCGACGCGCUCGAG CCGUGCACCGUGGGCCACCGGCGCUACUUAUCUUCGGCGGGGGCUACGUGUACU UCGAGGAGUACGCGUACUCUACCCAGCUGAGUCGCGCCGACGUCACCACCGUCAG CACCUUAUCGACCUGAACAUCACCAUGCUGGAGGACACGAGUUUGUGCCCCUG GAGGUUCUACACGCGCCACGAGAUCAAGGACAGCGGCCUUGCUGGACUACACGGAGG UCCAGCGCCGCAACCAGCUGCACGACCUGCGCUUUGCCGACAUCGACACGGUCAU CCGCGCCGACGCCAACGCCGCCAUGUUCGCGGGGCGUGCGCGUUCUUCGAGGGG AUGGGGGACUUGGGGCGCGCGUGCGGAAGGUCGUAUGGGAGUAGUGGGGGGCG GUGGUGUCGGCCGUCUGGGCGUGUCCUCCUUUAUGUCCAACCCC (配列番号: 107)
HSV-2 SgC	AUGGCCUUGGACGGGUGGGCCUAGCCGUGGGCCUGUGGGGCCUGCUGGGGUGG GUGUGGUCGUGGUGUGGCCAAUGCCUCCCCGGACGCACGAUAACGGUGGGCCC GCGGGGGAACGCGAGCAUUGCCGCCCCUCCGCGUCCCCGCGGAACGCAUCCGCCC CCCGAACACACCCACGCCCCCCCCAACCCGCAAGGCGACGAAAAGUAAGGCCUCC ACCGCCAAACCGGCCCGCCCCCAAGACCGGGCCCCCGAAGACAUCUCCGAGGCC CGUGCGAUGCAACCGCCACGACCCGCUUGGCCCGGUACGGCUUCGCGGGUGCAAAUC CGAUGCCGGUUUCCCAACUCCACCCGCACGGAGUCCCGCCUCCAGAUUCGGCGUU AUGCCACGGCGACGGACGCCGAGAUCCGAACGGCGCCUAGCUUAGAGGAGGUGAU GGUAAACGUGUCGGCCCCGCGGGGGCAACUGGUGUAUGACAGCGCCCCAAC

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

株	核酸配列
	CGAACGGACCCGCACGUGAUCUGGGCGGAGGGCGCCGGCCCGGGCGCCAGCCCCG GGCUGUACUCGGUCGUCGGGCGCUGGGUCGGCAGCGGCUCAUCAUCGAAGAGCU GACCCUGGAGACCCAGGGCAUGUACUACUGGGUGUGGGGCGGACGGACCGCCCCG UCCGCGUACGGGACCUGGGUGCGCGUUCGCGUGUUCGCCCCUCCGUCGUGACCA UCCACCCCCACGCGGUGCUGGAGGGCCAGCCGUUUAAGGCGACGUGCAGGGCCGC CACCUCUACUACCCGGGCAACCGCGCGGAGUUCGUCUGGUUCGAGGACGGUCGCGG GUUUCGAUCCGGCCAGAUACACACGCAGACGCAGGAGAACCCCGACGGCUUUU CCACCGUCUCCACCGUGACCUCGCGGCGGUCGGCGGCCAGGGCCCCCGCGCACC UUCACCUGCCAGCUGACGUGGCACCGCGACUCCGUGUCGUUCUCUCGGCGCAACG CCAGCGGCACGGCAUCGGUGCUGCCGCGGCCAACCAUUAACCAUGGAGUUUACGGG CGACCAUGCGGUCUGCACGGCCCGCUGUGUGCCCGAGGGGGUGACGUUUGCCUGG UUCUGGGGGACGACUCCUCGCGCGCGGAGAAGGUGGGCGUCGCGUCCAGACAU CGUGCGGGCGCCCCGACCCGCCACGAUCCGCUCCACCCUGCCGGUCUGUACGAG CAGACCGAGUACAUCUGCCGGCUGGCGGGAUACCCGGACGGAUUCGGGUCCUAG AGCACCACGGCAGCCACCAGCCCCCGCGCGGGACCCACCGAGCGGCAGGUGAUC CGGGCGGUGGAGGGG (配列番号: 108)
HSV-2 SgD	AUGGGGCGUUUGACCUCCGGCGUCGGGACGGCGGCCUGCUAGUUGUCGCGGUGG GACUCCGCGUCGUCUGCGCCAAUACGCCUUAGCAGACCCUCGCUUAGAUGGC CGAUCCCAAUCGAUUUCGCGGGAAGAACCUUCCGGUUUUGGACCAGCUGACCGAC CCCCCGGGGUGAAGCGUGUUUACCACAUUCAGCCGAGCCUGGAGGACCCGUUCC AGCCCCCAGCAUCCCGAUCACUGUGUACUACGCAGUGCUGGAACGUGCCUCG CAGCGUGCUCCUACAUGCCCCAUCGGAGGCCCCCAGAUCCGUGCGCGGGCUUCG GACGAGGCCCCGAAAGCACACGUACAACCGUACCAUCGCCUGGUUUCGCAUGGGAG ACAAUUGCGCUAUCCCCAUACGGGUUAUGGAUACACCGAGUGCCCCUACAACAA GUCGUUGGGGGUCUGCCCCAUCCGAACGCAGCCCCCGUGGAGCUACUAGACAGC UUUAGCGCCGUCAGCGAGGAUAACCUGGGAUUCUGAUGCAGCCCCCGCCUUCG AGACCGCGGGUACGUACCUGCGCUAGUGAAGAUAAACGACUGGACGGAGAUAC ACAAUUUAUCCUGGAGCACCGGGCCCCGCGCCUCCUGCAAGUACGCUUCCCCUG CGAUCCCCCGGCAGCGUGCCUACCCUUGAAGGCCUACCAACAGGGCGUGACGG UCGACAGCAUCGGGAUGCUACCCCGCUUAUCCCCGAAAACAGCGCACCGUCGC CCUUAUACAGCUUAAAAUUCGCCGGUGGCACGGCCCCAAGCCCCGUACACCAGC ACCCUGCUGCCGCGGAGCUGUCCGACACCACCAACGCCACGCAACCCGAACUCGU UCCGGAAGACCCCGAGGACUCGGCCCUUUAGAGGAUCCCGCCGGGACGGUGUCU UCGACAGAUCCCCCAAACUGGCACAUCCGUGCAUCCAGGACGUCGCGCCGACC ACGCCCCCGCCGCCCCCAGCAACCCG (配列番号: 109)
HSV-2 SgE	AUGGCUUCGCGGGGCGGGUUGGUGUUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUUUCGUGC CUGGCGGCAGCACCCAGAACGUCCUGGAAACGGGUAAACCUCGGGCGAGGACGUGG UGUUGCUUCCGGCGCCCCGCGGGGCGGAGGAACGCACCCGGGCCCCACAAACUAGC UGGGCCGCGGAACCCUUGGAUGCCUGCGGUCCCCUGCGCCCGUCGUGGGUGCG CUGUGGGCCCCCGACGGGUGCUCGAGACGGUCGUGGAUGCGGCGUGCAUGCGCG CCCCGAACCGCUCGCCAUAGCAUACAGUCCCCCGUCCCCCGGGGCGACGAGGG ACUGUAUUCGGAGUUGGCGUGGCGCGAUCCGCGUAGCCGUGGUCAACGAGAGUCUG GUCAUCUACGGGGCCUGGAGACGGACAGCGGUCUGUACACCCUGUCCGUGGUCG GCCUAAGCGACGAGGCGCGCAAGUGGCGUCGUGGUUCUGGUCGUGGAGCCCCG CCUGUGCCGACCCCGACCCCGACGACUACGACGAAGAAGACGACGCGGGCGUG AGCGAACGCACGCCGUCAGCGUUCCCCCCAACCCCCCGGUCGUCCCCCCGU CGCCCCCGGACGCACCCUCGUGUUAUCCCCGAGGUGUCCACGUGCGCGGGGUA ACGGUCCAUAUGGAGACCCCGGAGGCCAUUCUGUUGCCCCCGGGAGACGUUUG GGACGAACGUCUCCAUCACGCCAUUGCCACGACGACGGUCCGUACGCCAUGGA CGUCGUCUGGAUGCGGUUUGACGUGCCGUCCUCGUGCGCCGAGAUGCGGAUCUAC GAAGCUUGUCUGUAUCACCCGACGCUUCCAGAGUGUCUUAUCUCCGGCCGACGCGC CGUGCGCCGUAAGUUCUGGGCGUACCGCCUGGCGGUCCGACGUAACGCCGGCUG UUCAGGACUACGCCCCCGCCGCGAUGUUUUGCCGAGGCUCCGAUGGAACCGGUC CCGGGGUUGGCGUGGCUUGCCUCCACCGUCAUUCUGGAUUAUCCAGCACGCCUCC CCCAGACGCCCGCCUACUACGUGCGUGGUGUACGUGGACGAUUAUCCACGC CUGGGGCCACAUGACCAUACGACACCGCGCGCAGUACCGGAACGCGUGGUGGAA CAGCACCUCCCCAGCGCCAGCCCCAGCCCCGUCGAGCCACCCGCCCCGACGUGAG AGCCCCCCCCUCCCGCGCCUCCGCGCGCGGCCCGCUGCGC (配列番号: 110)
HSV-2 Sgl	AUGCCCGGCGCUCGCGCAGGGCCUGGCGAUCCUGGGCCUGUGGUCUGCGCCA

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

株	核酸配列
	<p>CCGACCCGCAGGGCGGCUGGGCCGCCAGCCGCCGGGGCCAGCCACACGCCGGCG  CCCUCGGCCGCCGCCUGGAGGCCUACUGCGCCCCCGGGCCGUGGCCGAGCUCAC  GGACCACCCGCUCUCCCCCGCGCCGUGGCGCCCCGCCCUCAUGUUCGACCCGCGCG  CGCUGGGCCUCGCGCGCCGCGCUGCGCCGCCCGCCCCCGGGCGCGCGCCGCC  GCCUUCGGCCCGCUGCGCGCCUCGGGCCCGCUGCGCCGCGCGGCGGCCUGGAUGC  GCCAGGUGCCCGACCCGGAGGACGUGCGCGUGGUGAUCCUCUACUCGCCCGUGCC  GGGCGAGGACCUGGCCCGGGCCCGCGCCGGGGCGGGCCCCCCCCCGAGUGGUCC  GCCGAGCGCGCGGGCGUGUCCUGCCUGCUGGCGGCCCUUGGGCAACCGGCUCUGCG  GGCCCGCCACGGCCGCCUGGGCGGGCAACUGGACCGGCGCCCCCGACGUCUCGGC  GCUGGGGCGCGCAGGGCGUGCUGCUGCUGUCCACGCGGGACCUGGCCUUCGCCGGC  GCCGUGGAGUUCUGGGGCGUGCGCGGGCCUGCGGCCCGCCUACCGCCGCCUCAUCGUCG  UCAACGCCGUGCGCGCCGCGGCCUUGCCCCGCGCUGCCCCCGUGGUCUCGCGGCCAG  CACGCCUACCUGGCCUGCGAGGUGCUGCCCCCGUGCAGUGCGCCGUGCGCUGGC  CGGCGGCGCGGGACCUGCGCCGACCGUGCUGGCCUCCGGCCGCGUGUUCGGGCC  GGGGGUCUUCGCGCGCGUGGAGGCCGCGCACGCGCGCCUGUACCCCGACGCGCCG  CCGUGCGCCUCUGCCGCGGGGCCAACGUGCGGUACCGCGUGCGCACGCGCUUCG  GCCCCGACACGCUUGUGCCCAUGUCCCCGCGCGAGUACCGCCGCGCCGUGCUCGCC  GCGCUGGACCGGCCGGGCCGCCUUCGGGCGCGGGCGACGCCAUGGCGCCCGGCG  CGCCGGACUUCUGCGAGGACGAGGCGCACUCGACCCGCGCCUGCGCGCGCUGGGG  CCUGGGCGCGCCGUGCGGCCCGUCUACGUGGCGCGUGGGGCGCGACCGCGUGCGC  GGCGGCCCGCGCGAGCUGCGCGGGCCGCGCGGGAGUUCUGCGCGCGGGCGCUGC  UCGAGCCCGACGCGACGCGCCCCCGUGGUGCUGCGCGACGACGCGGACGCGGG  CCCGCCCCCGCAGUACGCUGGGCGUCGCGCGGGCCGCGCGGGGACGGUGCUG  GCCGCGCGGGCGCGCGCGUGGAGGUGGUGGGGACCGCCGCGGGGCGUGGCCACGC  CGCCGAGGCGCGAGCCCGUGGACAUGGACGCGGAGCUGGAGGACGACGACGACGG  ACUGUUUGGGGAGUGA (配列番号: 112)</p>
MRK_HSV-2 gB, SQ-032178, CX-000747	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAAUAG  AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAAGAGCCACCAUGAGAGGUGGUGGCUU  AGUUUGCGCGCUGGUUGUCGGGGCGCUCGUAGCCGCGGUGGCGUCGGCCGCCCU  GCGGCUCCUCGCGCUAGCGGAGGCGUAGCCGCAACAGUUGCGGCGAACGGGGGUC  CAGCCUCUCAGCCUCCUCCCGUCCCGAGCCCGUGCGACCAACCAAGGCUAGAAAGCG  GAAGACCAAGAAACCGCCCAAGCGCCCCGAGGCCACCCCGCCCCCGAUGCCAACG  CGACUGUCGCCCGUGGCCAUGCGACGCUUCGCGCUAUCUGAGGGAGAUCAAGGU  UGAAAAUGCUGAUGCCCAAUUUUACGUGUGCCCGCCCCCGACGGGCGCCACGGUU  GUGCAGUUUGAACAGCCGCGGCGCUGUCCGACGCGGCCAGAAGGCCAGAACUAUA  CGGAGGGCAUAGCGGUGGUCUUUAAGGAAAACAUCGCCCCGUACAAAUUUAAGGC  CACAAGUACUACAAAGACGUGACAGUUUCGCAAGUGUGGUUUGGCCACGAGUAC  UCGCAGUUUAUGGGAUUCUUCGAAGAUAGAGCCCCUGUUCUUUCGAGGAAGUCA  UCGACAAGAUUAUGCCAAAGGGGUAUGCCGUUCCACGGCCAAAUACGUGCGCAA  CAAUAUGGAGACCACCGCCUUCACCGGGGAUGAUCACGAGACCGACAUGGAGCUU  AAGCCGGCGAAGGUCGCCACGCGUACCUCGCGGGGUUGGCACACCACAGAUUCUA  AGUACAAUCCCUCGCGAGUUGAAGCAUUCACUGGUAUGGAACUACCGUUAACUG  CAUCGUUGAGGAGGUGGAUGCGCGGUCGGUGUACCCUACGAUGAGUUUGUGUU  AGCGACCGGCGAUUUUGUGUACAUGUCCCCGUUUUACGGCUACCGGGAGGGGUCG  CACACCGAACAUACCUCGUACGCGCGUGACAGGUUCAAGCAGGUGCAUGGCCUUUU  ACGCGCGCAUCUCACCACGAAGGCCCGGGCCACGUCACCGACGACCAAGAACUU  GCUCACGACCCCCAAGUUCACCGUCGCUUGGGAUUGGGUCCCAAGCGUCCGGCG  GUCUGCACGAUGACCAAAUGGCAGGAGGUGGACGAAAUGCUCCGCGCAGAAUACG  GCGGCUCCUUCGCUUCUCGUCGCGACGCAUCUCGACAACCUUACCAACCAAUUCU  GACCCAGUACAGUCUGUCGCGCGUUGAUUUAGGAGACUGCAUUGGCCGGGAUGCC  CGGGAGGCCAUCGACAGAAUGUUUGCGCGUAAGUACAAUGCCACACAUAUUAAAGG  UGGGCCAGCCGCAUACUACCUUGCCACGGGCGGCUUUCUACUCGCGUACCAGCC  CCUUCUCUCAAUACGUCGCGUGAACUGUACGUGCGGGAGUAUAUGAGGGGAACAG  GACCGCAAGCCCCGCAUUGCCACGCCUGCGCCACUACGAGAGGGCCCUUCAGCUA  AUGCGUCGGUGGAACGUUAUCAAGACCACCUCCUCAAUAGAGUUCGCCCGCGUGCA  AUUUACGUACAACCACAUCACGCGCCACGUGAACGACAUGCUGGGCCGCAUCGCU  GUCGCCUGGUGCGAGCUGCAGAAUCACGAGCUGACUCUUUGGAACGAGGCCCCGAA  AACUCAACCCCAACGCGAUCGCCUCCGCAACAGUCGGUAGACGGGUGAGCGCUCG  CAUGCUAGGAGAUGUCAUGGCUGUGUCCACCUGCGUGCCCGUCGCUCCGGACAAC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

株	核酸配列
	<p>GUGAUUGUGCAGAAUUCGAUGCGGGGUCUCAUCGCGGCCGGGCACCUGCUACAGCA  GGCCCCUCGUCAGCUUCCGGUACGAAGACCAGGGCCCGCUGAUUGAAGGGCAACU  GGGAGAGAAACAAUGAGCUGCGCCUCACCCGCGACGCGCUCGAACCCUGCACCGUC  GGACAUCGGAGAUUUUCAUCUUCGGAGGGGGCUACGUGUACUUCGAAGAGUAU  GCCUACUCUCACCAGCUGAGUAGAGCCGACGUCACUACCGUCAGCACCUUUAUUG  ACCUGAAUAUCACCAUGCUGGAGGACCACGAGUUUGUGCCCCUGGAAGUUUACAC  UCGCCACGAAAUCAAGACUCCGGCCUGUUGGAUUACACGGAGGUUCAGAGGCGG  AACCAGCUGCAUGACCUGCGCUUUGCCGACAUCGACACCGUCAUCCGCGCCGAUG  CCAACGCUGCCAUGUUCGCGGGGCGUGGCGCGUUCUUCGAGGGGAUGGGUGACUU  GGGGCGCGCCGUCGGCAAGGUCGUCAUUGGAGUAGUGGGGGGGCGUUGUGAGUGC  CGUCACGGGCGUGUCCUCCUUAUGUCCAAUCCAUCGAGCGCUUGCUGUGGGG  CUGCUGGUCCUGGCCGGGCGUGUAGCCGCCUUCUUCGCCUUCGGAUAUGUUCUGC  AACUGCAACGCAAUCCCAUGAAAGCUCUAUAUCCGCUCACCACCAAGGAGCUAAA  GACGUCAGAUCCAGGAGGCGUGGGCGGGGAAGGGGAAGAGGGCGCGGAGGGCGG  AGGGUUUGACGAAGCCAAAUGGGCCGAGGCUCGUGAAAUGAUCCGAUAUAUGGC  ACUAGUGUCGGCGAUGGAAAGGACCGAACAUAAAGGCCCGAAAGAAGGGCACGUCG  GCGCUGCUCUCAUCCAAGGUCACCAACAUGGUACUGCGCAAGCGCAACAAAGCCA  GGUACUCUCGCUCCAUAACGAGGACGAGGCGGGAGAGGAGGAGCUCUAUG  <u>AUAAUAGGCUGGAGCCUCCGUGGCCAUUGCUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAG</u>  <u>CCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU</u>  GGGCGGC (配列番号: 113)</p>
MRK_HSV-2 gC, SQ-032179, CX-000670	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAGAGUAAGAAGAAUAUAAGAGCCACCAUGGGCCUUGGACGGGU</u>  AGGCCUAGCCGUGGGCCUGUGGGGCCUACUGUGGGUGGGUGUGGUCGUGGUGCU  GGCCAAUGCCUCCCCCGACGCACGAUAACGGUGGGCCCGCGAGGCAACGCGAGC  AAUGUGCCCCCUCGCGUCCCGCGGAACGCAUCCGCCCGCCGAAACACACCCAC  GCCCCACAACCCCGCAAGCGACGAAAUCCAAGGCCUCCACCGCCAAACCGGCUC  CGCCCCCAAGACCGGACCCCCGAAGACAUCUCGGAGCCCGUGCGAUGCAACCGC  CACGACCCGCGUGGCCCGGUACGGCUCGCGGGUGCAAAUCCGAUGCCCGUUCUCCA  ACUCCACGAGGACUGAGUCCCGUCUCCAGAUUCGGCGUUAUGCCACGGCGACGGA  CGCCGAAAUCGGAACAGCGCCUAGCUUAGAAGAGGUGAUGGUGAACGUGUCGGCC  CCGCCCGGGGGCCAACUGGUGUAUGACAGUGCCCCCAACCGAACGGACCCGCAUG  UAAUCUGGGCGGAGGGCGCCGGCCCGGGCGCCAGCCCGCGCCUGUACUCGGUUGU  CGGCCCGCUGGGUCGGCAGCGGCUCAUCAUGAAGAGUUAACCCUGGAGACACAG  GGCAUGUACUAUUGGGUGUGGGGGCCGACGGAACCGCCCGUCCGCCUACGGGACCU  GGGUCCGCGUUCGAGUAUUUCGCCCUCGUCGCGUACCAUCCACCCCCACGCGGU  GCUGGAGGGCCAGCCGUUAAGGCGACGUGCACGGCCGCAACCUACUACCCGGGC  AACC CGCGGAGUUCGUCUGGUUUGAGGACGGUCGCCCGCUAUUCGAUCCGGCAC  AGAUACACACGCAGACGCAGGAGAACCCGACGGCUUUUCCACCGUCUCCACCGU  GACCUCGCGGCGGUCGGCGGGCAGGGCCCCCUCCGACCUUACCUGCCAGCUGA  CGUGGCACCGCGACUCCGUGUCGUUCUCUCGGCGCAACGCCAGCGGCACGGCCUC  GGUUCUGCCCGCGGCCGACCAUUAACCAUGGAGUUUACAGGCGACCAUGCGGUCUGC  ACGGCCGGCUGUGUGCCCGAGGGGGUCACGUUUGCUUGGUUCCUGGGGGGAUGACU  CCUCGCGGGCGGAAAAGGUGGCCGUCGCGUCCAGACAUCGUGCGGGCGCCCCGG  CACC GCCACGAUCCGCUCCACCCUGCCGGUCUCGUACGAGCAGACCGAGUACAUC  UGUAGACUGGCGGGAUACCCGGACGGAUUCGGGUCCUAGAGCACCACGGAAGCC  ACCAGCCCCCGCGCGGGACCCAACCGAGCGGCAGGUGAUCGGGGCGGUGGAGGG  GGCGGGGAUCGGAGUGGCUCCUUGUCGCGGUGGUUCUGGCCGGGACCGCGGUA  GUGUACCUGACCCAUGCCUCCUGGUACGCUAUCGUCGGCUGCGGUAAUGAUAAU  <u>AGGCUGGAGCCUCCGUGGCCAUGCUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCU</u>  <u>CCUCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCG</u>  GC (配列番号: 114)</p>
MRK_HSV-2 gD, SQ-032180, CX-001301	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAGAGUAAGAAGAAUAUAAGAGCCACCAUGGGGCGUUGACCUC</u>  CGGCGUCGGGACGGCGGGCCUGCUAGUUGUCGCGGUGGGACUCCGCGUCGUCUGC  GCCAAUACGCCUUAAGCAGACCCUCCGUUAAGAUGGCCGAUCCCAUCGAUUUC  GCGGGAAGAACCUCGCGUUUGGACCGAGCAGCGACCCCGCGGUGAGCGG  UGUUUACCAUUCAGCCGAGCCUGGAGGACCCGUUCCAGCCCCCAGCAUCCCG  AUCACUGUGUACUACGCAGUGCUGGAACGUGCCUGCCGACGUGCUCCUACAUG</p>

10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

株	核酸配列
	<p>           CCCCACGCGAGGCCCCCAGAUUCGUGCGCGGGGCUUCGGACGAGGCCCCGAAAGCA            CACGUACAACCUAGACCAUCGCCUGGUUAUCGCAUGGGAGACAAUUGCGCUAUCCCC            AUCACGGUUAUGGAAUACACCGAGUGCCCCUACAACAAGUCGUUGGGGGUCUGCC            CCAUCCGAACGCAGCCCCGUGGAGCUACUAUGACAGCUUUAGCGCCGUCAGCGA            GGAUAACCUGGGAUUCUGAUGCACGCCCCGCCUUCGAGACCGCGGGUACGUAC            CUGCGGCUAGUGAAGAUAAACGACUGGACGGAGAUACACAAUUUAUCCUGGAGC            ACCGGGCCCCGCGCCUCCUGCAAGUACGCUUCCCCCUGCGCAUCCCCCGGCAGCG            UGCCUACCCUGAAGGCCUACCAACAGGGCGUGACGGUCGACAGCAUCGGGAUGC            UACCCCGCUUUUACCCCGAAAACCAGCGCACCGUCGCCCCUUAACAGCUUAAAAU            CGCCGGGUGGCACGGCCCCAAGCCCCCGUACACCAGCACCCUUCUGCCCGCGGAGC            UGUCCGACACCACCAACGCCACGCAACCCGAACUCGUUCCGGAAGACCCCGAGGA            CUCGGCCCUUUAGAGGAUCCCGCCGGACGGUGUCUUCGCAGAUCCCCCAAC            UGGCACAUCCCGUCGAUCCAGGACGUCGACCGCACCGACCGCCCCCGCCCGCCAG            CAACCCGGGCCUGAUCAUCGGCGCGCUGGCCGGCAGUACCCUGGCGGUGCUGGUC            AUCGGCGGUAAUUGCGUUUUGGGUACGCCGCCGCGCUCAGAUAGGCCCCCAAGCGCC            UACGUCUCCCCACAUCGGGAUGACGACGCGCCCCCUCGCACCAGCCAUGUU            UUACUAGUGAUAAUAGGCUUGAGCCUCGGUUGGCCAUGCUCUUGCCCCUUGGGCC  <u>UCCCCCAGCCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAA</u>  <u>GUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 115)</u> </p>
MRK_HSV-2 gE, SQ-032181, CX-001391	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAUAA            AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUUAUAGAGCCACCAUGGCCUAGGGGGGCCGG            GUUGGUUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUAAGCUGCCUCGCGGCAGCGCCAG            AACGUCCUGGAAACGCGUAACCUCGGGCGAAGACGUGGUGUUAUCUCCCCGCGCCG            GCGGGGCCGGAAGAACGCACUCGGGCCACAAACUACUGUGGGCAGCGGAACCGC            UGGAUGCCUGCGUCCCCUGAGGCCGUAUGGGUUGGACUGUGCCCCCCCCGACG            AGUGCUUGAGACGGUUGUCGAUGCGGCGUGCAUGCGCGCCCCGGAACCGCUCGCU            AUCGCAUACAGUCCCCCGUUCCUUGCGGGCGACGAGGGACUUUAUUCGGAGUUGG            CGUGGCGCGAUCCGCUAGCCGUGGUCAACGAGAGUUUAGUUAUCUACGGGGCCCCU            GGAGACGGACAGUGGUCUGUACACCCUGUCAGUGGUGGGCCUUAUCCGACGGCC            CGCCAAGUGCGUGCCGUGGUUCUGUCGUGAGCCCCCGCCUGUGUACCCCCGA            CCCCCGAUGACUACGACGAGGAGGAUGACGCGGGCGUGAGCGAACGCACGCCCGU            CAGCGUCCCCCCCCAACACCCCCCGACGUCCCCCGUCGCCCCCGACGCACC            CUCGUGUUAUCCUGAGGUGAGCCACGUGCGGGGGGUGACGGUCCACAUGGAAAC            CCCGGAGGCCAUUCUGUUUGCGCCAGGGGAGACGUUUGGGACGAACGUCUCCAUC            CACGCAAUUGCCACGACGACGGUCCGUACGCCAUGGACGUCGUCUGGAUGCGAU            UUGAUGUCCCGUCCUUGUGCGCCGAGAUGCGGAUCUAUGAAGCAUGUCUGUAUCA            CCGGACGUGCCUGAGUGUCUCUCCGGCCGAUGCGCCGUGCGCGUAAGUUCG            UGGGCGUACCGCCUGGCGGUCCGACGCUACGCGGCGUGCUCCAGGACUACGCCCC            CACCUCGAUGUUUUGCUGAAGCUCGCAUGGAACCGGUCCCCGGGUUGGCGUGGCU            CGCAUCAACUGUUAUUCUGGAUUCAGCAUGCCUCUCCCCAACACGCCGGCCUC            UAUUGUGUGUGGUGUAUGUGGACGACCAUAUCCAUGCCUGGGGCCACAUGACCA            UCUCACAGCGGCCAGUACCGGAAUGCGGUGGUUGAACAGCAUCUCCCCAGCG            CCAGCCCCAGCCCGUAGAACCCACCCGACCGCAUGUGAGAGCCCCCCCCUCCCGCAC            CCUCCGCGAGAGGCCCGUUAACGCUUAGGUGCGGUCCUGGGGGCGGCCUGUUGCU            CGCGGCCUCCGGCUAUCGCGCCUGGGCGUGCAUGACCUUGCUGGCGCAGGCGCAGU            UGGCGGGCGGUAAAAGUCGGGCCUCGGCGACCGGCCACUUAACAUUCGAGUAG            CGGAUAGCGAGCUGUACGCGGACUGGAGUUCGGACUCAGAGGGCGAGCGCGACGG            UUCCUGUGGCAGGACCCUCCGGAGAGACCCGACUACCGUCCACAAUUGGAUCC            GGCUUUGAGAUUUUAUCCCCAACGGCGCCCUUGUAUACCCCAUAGCGAAGGGC            GUAAAUCCGCGCCCGCCGCUACCAACCUUUGGUUCAGGAAGCCCGGGACGUCGUA            CUCCAGGCGUCCUAUUCUCCGUCUUAUGGUAAUUGAUAAUAGGCUUGGAGCCUCG  <u>GUGGCCAUGCUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCA</u>  <u>CCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 116)</u> </p>
MRK_HSV-2 gI, SQ-032182, CX-000645	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAUAA            AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUUAUAGAGCCACCAUGCCCGGCCGUCGCU            CAGGGCCUGGCGAUCCUGGGCCUGUGGGUCUGCGCCACCGGCCUGGUCGUCGCG            GCCCCACGGUCAGUCUGGUCUCAGACUCACUCUGGAUGCCGGGGCCGUGGGGCC            CCAGGGCUUCGUGGAAGAGGACCGUGGUGUUUCGGGGAGCUUCAUUUUGUGGG            GGCCAGGUCCCCACACAAACUACUACGACGGCAUCAUCGAGCUGUUUCACUAC         </p>

10

20

30

40

【表 1 - 37】

株	核酸配列	
	<p>           CCCCUGGGGAACACUGCCCCCGCGUUGUACACGUGGUCACACUGACCGCAUGCC            CCGCCCGCCCCCGCGUGGCGUUCACCUUGUGUCGUCGACGCACACCGCCACAGC            CCGCCUAUCCGACCCUGGAGCUGGGUCUGGCGCGGCAGCCGCUUCUGCGGGUUC            GAACGGCAACGCGGACUAUGCCGGUCUGUAUGUCCUGCGCGUAUGGGUCGGCAG            CGCGACGAACGCCAGCCUGUUUGUUUUGGGGGUGGCGCUCUCUGCCAACGGGACG            UUGUGUAUAACGGCUCGGACUACGGCUCUGCGAUCCGGCGCAGCUUCCCUUUU            CGCCCCCGCGCCUGGGACCCUCGAGCGUAUACACCCCGGAGCCUCCCGGCCACC            CCUCCACGGACAACGACAUCACCGUCCUCCCCACGAGACCCGACCCCGCCCCCGG            GGACACAGGGACGCCUGCUCGCGGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCAAUUCACG            CGAUCGGCCAGCGAAUCGAGACACAGGCUAACCGUAGCCAGGUAUUCAGAUUCG            CCAUACCGGCGUCCAUAUCGCCUUUGUGUUUCUGGGCAGCUGUAUCUGCUUCAU            CCAUAGAUGCCAGCGCCGAUACAGGCGCCCCCGCGGCCAGAUUACAACCCCGGG            GGCGUUUCUGCGCGGUAACGAGGCGGCCAUGGCCCGCCUCGGAGCCGAGCUGC            GAUCCACCCAAACACCCCCCAACCCGACGCGGUUCGUCGUCGUCACGACC            AUGCCUCCCUAACGUCGAUAGCUGAGGAUUCGGAGCCAGGUCCAGUCGUGCG            UGUCCGUCAGUCCUGGCCCCCGCAGUGGCCCGACGGCCCCCAAGAGGUCUAGUG  <u>AUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAG</u>  <u>CCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU</u>  <u>GGCGGGC (配列番号: 117)</u> </p>	10
MRK_HSV-2 SgB, SQ- 032210, CX- 000655	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAUAAG  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAUAUAAGAGCCACCAUGCGCGGGGGGGCUU</u>            AGUUUGCGCGCUGGUCGUGGGGGCGCUCGUAGCCGCGGUCGCGUGCGCGGCCG            CGUGCCCCACGCGCUUCAGGUGGUGUCGUCGCGACCGUUGCGCGAAGUGGUC            CCGCCAGCCAACCGCCUCCCGUCCCGAGCCCCGCGACCAUAAGGCCCGGAAGCGG            AAGACCAAGAAGCCACCCAAGCGGCCCCGAGGCGACUCCGCCCCCAGACGCCAACG            CGACCGUCGCGCGCGGCCACGCCACUCUGCGUGCGCACCUGCGGGAAUUAAGGU            CGAGAACGCGGACGCCCAGUUUUACGUGUGCCCCGCGCGACUGGCGCCACGGUG            GUGCAGUUUGAGCAACCUAGGCGCUGCCCGACGCGACAGAGGGGCGAGAACUACA            CCGAGGGCAUAGCGGUGGUCUUUAAGGAAAACAUCGCCCCGUACAAAUUCAAGGC            CACCAUGUACUACAAAGACGUGACCGUGUCGAGGUGGUGUCCGCCACCGCUAC            UCCAGUUUAUGGGGAUAUUCGAGGACCGCGCCCCCGUUCUUUUGAAGAGUGA            UUGACAAAUAUACGCCAAGGGGGUCUGCCCGAGUACGGCGAAGUACGUCCGGA            CAACAUGGAGACCACUGCCUCCACCGGGACGACCACGAAACAGACAUGGAGCUC            AAACCGGCGAAAGUCGCCACGCGCACGAGCCGGGGUGGCACACCACCGACCUC            AAUACA AUCCUUCGCGGGUGGAAGCAUUCUAUCGGUAUGGCACGACCGUCAACUG            UAUCGUAGAGGAGGUGGAUGCGCGGUCGGUGUACCCCUACGAUGAGUUCGUGCU            GGCAACGGGCGAUUUUGUGUACAUGUCCCCUUUUUACGGCUACCGGGAAGGUAGU            CACACCGAGCACACCAGUUAACGCCCGCGACCGCUUUAAGCAAGUGGACGGCUUCU            ACGCGCGCGACCCUACCAAAAGGCCCGGGCCACGUCGCGACGACCCGCAAUU            GCUGACGACCCCAAGUUUACCGUGGCCUUGGACUGGGUGCCUAAGCGACCCGCG            GUCUGUACCAUGACAAAGUGGACGAGGUGGACGAAAUGCUCCGCGCUGAAUACG            GUGGCUCUUUCCGCUUCUCUCCGACGCCAUCCACCACGUUACACCACCAACCU            GACCCAAUACUCGCUUCGAGAGUCGAUCUGGGAGACUGCAUUGGCCGGGAUGCC            CGCGAGGCAAUUGACCGCAUGUUCGCGCGCAAGUACAACGCUACGCACAUAAAGG            UUGGCCAACCCAGUACUACCUAGCCACGGGGGGCUUCCUCAUCGCUUAUCAACC            CCUCCUCAGCAACACGCUCCCGAGCUGUACGUGCGGGAAUAUAUGCGGGAACAG            GACCGCAAACCCCGAAACGCCACGCCCGCGCGCGUGCGGGAAGCAGCGCGCA            ACGGUGCCUGGAGCGCAUCAAGACGACAUCUCCGAUUGAGUUUGCUCGCGCA            GUUUACGUAAUAAACCAUAACAGCGCAUGUAAACGACAUGCUCGGGCGCAUCGCC            GUCGCGUGGUGCGAGCUCCAAAUACAGAGCUCACUCUGUGGAACGAGGCACGCA            AGCUCAAUCCCAACGCCAUCCGAUCCGCCACCGUAGGCCGGCGGGUGAGCGCUCG            CAUGCUCGGGGAUGUCAUGGCCGUCUCCACGUGCGUGCCCGUCGCCCCGGACAAC            GUGAUCGUGCAAAUAGCAUGCGCGUUUCUUCGCGGCCGGGGACGUGCUACAGCC            GCCCCUGGUUAGCUUUCGGUACGAAGACCAAGGCCCGCUGAUUGAGGGGCAGCU            GGGUGAGAACAACGAGCUGCGCCUACCCCGGAUGCGUUAGAGCCGUGUACCGUC            GGCCACCGGCGCUACUUCAUUCUCCGAGGGGGGAUACGUAAUACUUCGAAGAAUUG            CGUACUCACCAAUUGAGUCGCGCCGAUGUACCAACUGUAGACCUUACUACGA            CCUGAACAUACCAUGCUGGAGGACACGAGUUCGUGCCCCUGGAGGUCUACACA            CGCCACGAGAUCAAGGAUCCCGCCUACUGGACUACACCGAAGUCCAGAGACGAA         </p>	<p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>



【表 1 - 3 8】

株	核酸配列
	<p>AUCAGCUGCACGAUCUCCGCUUUGCUGACAUCGAUACUGUUAUCCGCGCCGACGC  CAACGCCGCCAUGUUCGCAGGUCUGUGUGCGUUUUUCGAGGGUAUGGGUGACUUA  GGGCGCGCGUGGGCAAGGUCGUAUGGGGGUAGUCGGGGGCGUGGUGUCGGCC  GUCUCGGGCGUCUCCUCCUUUAUGUCUAACCCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGG  UGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCAC  CCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 118)</p>
MRK_HSV-2 SgC, SQ- 032835, CX- 000616	<p>UCAAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAAUAGGGAAAUAAAG  AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAUAGAGCCACCAUGGCACUGGGAAGAGU  GGGAUUGGCCGUCGGACUGUGGGGACUGCUGUGGGUGGGAGUCGUCGUCGUCCU  GGCUAACGCCUCACCCGUCGGACUAUCACUGUGGGACCCAGGGGGAACGCCUCU  AACGCCGCGCCUCAGCUAGCCCCAGGAUUGCCAGCGCUCCAGGACCACCCCGAC  UCCUCCGCAACCCCGCAAGGCGACCAAGUCCAAGGCGUCCACUGCCAAGCCAGCG  CCUCCGCCUAAGACUGGCCCCCUAAGACCUCAGCGAACCUGUGCGGUGCAACC  GGCAGCACCUCUGGCACGCUACGGAUCGCGGGUCCAAUCCGGUGUCGGUUCUCC  GAACAGCACUCGGACCGAAUCGCGGCUCAGAUUUGGAGAUACGCAACUGCCACU  GAUGCCGAGAUCCGCACUGCCCCAAGCCUUGAGGAGGUAUGGUCAACGUGUCAG  CUCCUCCUGGAGGCCAGCUGGUGUACGACUCCGCUCCGAACCGAACCAGCCCGCA  CGUCAUCUGGGCCGAAGGAGCCGGUCCUGGUGCAUCGCGGAGGUUGUACUCGGUA  GUGGGUCCCCUGGGGAGACAGCGGCUGAUCAUCGAAGAACUGACUCUGGAGACUC  AGGGCAUGUACUAAUUGGGUGUGGGGACAGAACCGAUAGACCAUCCGCAUACGGAAC  CUGGGUGCGCGUGAGAGUGUUCAGACCCCGUCCUUGACAAUCCACCCGCAUGCG  GUGCUCGAAGGGCAGCCCUCAAGGCCACUUGCAGUCGCGGCCACUACUACCCUG  GAAACCGGGCGGAAUUCGUGUGGUUCGAGGAUGGACGGAGGGUGUUCGACCCGGC  GCAGAUUCAUACGCAGACUCAGGAAAACCCGACGGCUUCUCCACCGUGUCCACU  GUGACUUCGGCCCGUGUGGGAGGACAAGGACCGCCACGCACCUUACCCUGUCAGC  UGACCUUGGCACCGCGACAGCGUGUCCUUUAGCCGGCGGAACGCAUCAGGCACUGC  CUCCGUGUUGCCUCGCCCCAACCAUACCAUGGAGUUCACCGGAGAUACGCGGUG  UGCACUGCUGGCUGCGUCCCCGAAGGCGUGACCUUCGCCUGGUUUUCGCGGGACG  ACUCAUCCCCGGCGGAAAAGGUGGCCGUGGCCUCUCAGACCAGCUGCGGUAGACC  AGUAACCGCCACCAUCCGCUCCACUCUGCCGGUGUCGUACGAGCAGACAGGUAAC  AUUUGUCGCCUGGCCGGAUACCCGGACGGUAUCCAGUGCUGGAACACCCAGGCCA  GCCAUCAGCCUCCGCCGAGAGAUCCUACCGAGCGCCAGGUCAUCCGGGGCGUGGA  AGGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCC  CCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUC  UGAGUGGGCGGC (配列番号: 119)</p>
MRK_HSV-2 SgE, SQ- 032211, CX- 003794	<p>UCAAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAAUAGGGAAAUAAAG  AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAUAGAGCCACCAUGGCUCGCGGGGCGCG  GUUGGUGUUUUUGUUGGAGUUUGGGUCGUACUGUGCCUGGGCGCAGCACCAG  AACGUCCUGGAAACGGGUUACCUCCGGCGAGGACGUGGUGUUGCUUCCGGCGCC  GCGGGGCGCGAGGAACGCACACGGGCCACAAACUACUGUGGGCCGCGGAACCCC  UGGAUGCCUGCGGUCCCCUGAGGCCGUGUGGGUGGGCGUGUGGCCCGCGGACG  GGUGCUCGAAACGGUCGUGGAUGCGGCGUGCAUGCGCGCCCCGGAACCGCUCGCC  AUAGCAUACAGUCCCCCGUUCGCCGCGGGCGACGAGGGACUGUAUUCGGAGUUGG  CGUGGCGCGAUUCGCUAGCCGUGGUCAACGAGAGUCUGGUAUCUACGGGGCCCU  GGAGACGGACAGCGGUCUGUACACCCUGUCCGUGGUUGGCCUAAGCGACGAGGCG  CGCCAAGUGGGCUGCGGUGGUUCUGGUCGUGGAGCCCGCCCCUGUGCCGACCCCGA  CCCCGACGACUACGACGAAGAAGACGACCGCGGGCGUGAGCGAACCGACCGGUG  CAGCGUACCCCCCGACCCACCCCGUGCUGCCCCCGUGCCCCCCCCACGCACC  CUCGUGUUAUCCCCGAGGUGUCCACGUGCGCGGGUAACGGUCCAUUGGAGAC  CCCGGAGGCCAUUCUGUUUGCCCCCGAGAGACGUUUGGGACGAACGUCUCCAUC  CACGCCAUUGCCCAUGACGACGUGCCGUACGCCAUGGACGUCGUCUGGAUGCGGU  UUGACGUGCCGUCCUCGUGCGCCGAGAUCCGGAUCUACGAAGCUUGUCUGUAUCA  CCCGCAGCUUCCAGAAUGUCUAUCUCCGGCCGACGCGCCGUGCGCUGUAAGUCC  UGGGCGUACCGCCUGGGCGUCCGACGUAACGCCGGCUGUCCAGGACUACGCCCC  CGCCGCGAUGUUUGCCGAGGCUCCGAUGGAACCGGUCCCGGGUUGGCGUGGU  AGCCUCCACCGUAACCUUGGAUUCAGACGCUCCUCCUACGACGCGCGCCU  ACCGUGCGUGGUGUACGUGGACGAUCAUACCCACGCCUGGGGCCACAUGACCAU  CUCUACCGCGGCGAGUACCGGAACGCGGUGGUGGAACAGCACUUGCCCCAGCGC  CAGCCUGAACCCGUCGAGCCACCCGCCCCGACGUAAGAGCACCCCCUCCGCGCC</p>

10

20

30

40

【表 1 - 39】

株	核酸配列
	<p><u>UUCGCGCGCGGCCCCGUGCGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCCGUGGGCAUGCUU</u>  <u>CUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCACCCCGUACCCCCG</u>  <u>UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 120)</u></p>
MRK_HSV-2 SgI, SQ- 032323, CX- 002683	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAUAGAGCCACCAUGGCCGGCGCUCGCUG</u>  <u>CAGGGCCUUGGCGAUCCUGGGCCUGUGGGUCUGCGCCACCGGCCUGGUCGUCCGCG</u>  <u>GCCCCACGGUCAGUCUGGUCUCAGACUCACUCGUGGAUGCCGGGGCCGUGGGGCC</u>  <u>CCAGGGCUUCGUGGAAGAGGACCUGCGUGUUUCGGGGAGCUUCAUUUUGUGGG</u>  <u>GGCCAGGUCCCCACACAAACUACUACGACGGCAUCAUCGAGCUGUUUCACUAC</u>  <u>CCCCUGGGGAACCACUGCCCCCGGUUGUACACCGUGGUCACACUGACCGCAUGCC</u>  <u>CCCGCCGCCCGCCGUGGCGUUCACCUUGUGUCGUCGACGCACCAACGCCACAGC</u>  <u>CCGCCUUAUCCGACCCUGGAGCUGGGUCUGGCGCGGACCGCGUUCUGCGGGUUC</u>  <u>GAACGGCAACGCGCGACUAUGCCGGUCUGUAUGUCCUGCGCGUAUGGGUCGCGAG</u>  <u>CGCGACGAACGCCAGCCUGUUUGUUUUGGGGGUGGCGCUCUCUGCCAACGGGACG</u>  <u>UUUGUGUAUAACGGCUCGGACUACGGCUCCUGCGAUCCGGCGCAGCUUCCCUUUU</u>  <u>CGGCCCCGCGCCUGGGACCCUCGAGCGUAUACACCCCCGGAGCCUCCCGGCCACC</u>  <u>CCUCCACGGACAACGACAUCCCCGUCCUCCCUAGAGACCCGACCCCCGCCCCCGG</u>  <u>GGACACAGGAACGCCUGCGCCCGCGAGCGGCGAGAGAGCCCCGCCCAAUUCCACG</u>  <u>CGAUCGGCCAGCGAAUCGAGACACAGGCUAACCUGAGCCAGGUAUCCAGUGAU</u>  <u>AAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGGCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCC</u>  <u>GUCCUCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG</u>  <u>GCGGC (配列番号: 121)</u></p>
MRK_HSV-2 SgD, SQ- 032172, CX- 004714	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAUAGAGCCACCAUGGGGCGUUUGACCUC</u>  <u>CGGCGUCGGGACGGCGGCCUGCUAGUUGUCGCGGUGGGACUCCGCGUCGUCUGC</u>  <u>GCCAAAUACGCCUAGCAGACCCUCGCUUAAGAUGGGCCGAUCCCAAUCGAUUUC</u>  <u>GCGGGAAGAACCUUCCGGUUUUUGGACCAGCUGACCGACCCCCCGGGGUGAAGCG</u>  <u>UGUUUACCACAUUCAGCCGAGCCUGGAGGACCCGUUCCAGCCCCCAGCAUCCCG</u>  <u>AUCACUGUGUACUACGACGUGCUGGAACGUGCCUGCCGACGUGCUCUACAU</u>  <u>CCCCAUCGGAGGCCCCAGAUUCGUGCGGGGCUUCGGACAGGCCCGAAAGCA</u>  <u>CACGUACAACCUGACCAUCGCCUGGUUUCGCAUGGGAGACAAUUGCGCUAUCCCC</u>  <u>AUCACGGUUAUGGAAUACACCGAGUGCCCCUACAACAAGUCGUUGGGGGUCUGCC</u>  <u>CCAUCCGAACGCAGCCCCGUGGAGCUACUAUGACAGCUUAGCGCCGUCAGCGA</u>  <u>GGAUAAACUGGGAUUCCUGAUGCACGCCCCGCCUUCGAGACCGCGGGUACGUAC</u>  <u>CUGCGGCUAGUGAAGAUAAACGACUGGACGGAGAUACACAAUUUAUCCUGGAGC</u>  <u>ACCGGGCCCGCGCCUCCUGCAAGUACGCUCUCCCCUUGCGCAUCCCCCGGCAGCG</u>  <u>UGCCUACCCUCGAAGGCCUACCAACAGGGCGUGACGGUCGACAGCAUCGGGAUGC</u>  <u>UACCCGCUUUAUCCCGGAAACAGCGCACCGUCCGCCUAUACAGCUUAAAAAU</u>  <u>CGCCGGUGGACGCGCCCAAGCCCCGUACACCAGCACCCUGCUGCCGCCGGAGC</u>  <u>UGUCCGACACCACCAACGCCACGCAACCCGAACUCGUUCCGGAAGACCCCGAGGA</u>  <u>CUCGGCCCUUUAAGAGGAUCCCGCCGGGACGGUGUCUUCGAGAUCCCCCAAAC</u>  <u>UGGCACAUCCCGUCGUAUCCAGGACGUCGCGCCGACACGCCCCGCGCCGCCAG</u>  <u>CAACCCGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGGCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC</u>  <u>UCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAA</u>  <u>GUCUGAGUGGGCGGC (配列番号: 122)</u></p>
MRK_HSV-2 ICP-0, SQ- 032521, CX- 004422	<p><u>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAAG</u>  <u>AGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAUAGAGCCACCAUGGAACCGCGGCCUGG</u>  <u>UACUUAUCCCGCGCCGAUCCUGGACCGGAACGGCCACCUCCGACACCCUGGA</u>  <u>ACGCAGCCUGCAGCCCCUACGCCUGGGGAUGCUGAAUGAUUGCAGUGGCUGG</u>  <u>CCUCAAGCGACUCCGAGGAAGAGACAGAGGUCGGCAUCUCCGACGAUGAUCUCCA</u>  <u>UCGGGAUUCUACUUCGGAAGCGGGUCCACCGACACAGAGAUUUCGAGGCCGGC</u>  <u>CUGAUGGAUGCUGCGACCCUCCCGCAAGACCGCCUGCCGAACGCCAAGGCUCGC</u>  <u>CGACCCUGCUGACGCCCAGGGUUCGUGCGGUGGAGGCCUGUGGGGGAGGAGGA</u>  <u>AGCUGAAGCCGGAGGCGGUGGAGAUUGUACAACACCCCGUGGGCUACCUGAUCGUG</u>  <u>GGCGUAGUCGACGGAUCCUUCGACCAUCCCAUUGUACAACGACCCCGCA</u>  <u>CUCGGGUCGAAGCGGAGGCCGACUGCGGGCUGGAACUGCCGUGGACUUAUUUG</u>  <u>GACUGGCAAUCCAGGACCGCUCCCCGUCACUGUCCUGGGAGGACACACCGUC</u>  <u>CGCGCCUGUCACCAACUCCCCCGUGGCCUGGAACCGAUGACGAGGACGACGACC</u>  <u>UGGCCGAUGUGGACUACGUGCCCCUGCCCCAAGACGGGCUCCACGAGAGGAGG</u></p>

10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

株	核酸配列	
	<p>CGGAGGCGCCGUGCCACCAGGGGCACCAGCCAACCCGCGUGCCACCCGGCCUGCUC  CUCUUGGGGCCCCGAGAUCCUCCUCAUCCGGCGGGGACCUCUGAGAGCAGGAGU  GGGUCAGGCUCCGGAGGAGGACCCGCCGUGGCAGCUGUGGUCCCGCAGUGGGC  UCCUUGCCUCCGGCCGAGGAGGCGCGCCGGGCCAGGCCAGAAGGGUGGGGGAGG  ACGCGGCAGCCGCCGAAGGGCGCACUCCUCCAGCGCGCCAACCAAGAGCAGCGCA  AGAGCCUCCGAUCGUGAUCUCCGAUAGCCCCCACCUGACCCUCGAGACCAGCC  GGACCCGGGCCUCUGUCGUUCGUGAGCUCAGCUCGGCCCAGGUGUCGAGCGGAC  CUGGCGGUGGUGGACUCCUCCAGAGCAGCGGCAGAGCUGCCAGACCUCGCGCCGC  CGUGGCCCCGAGGGUCAGGUCGCCGCCGAGAGCAGCUGCCGCCCCAGUGGUGUCC  GCCUCAGCCGACGCCGCCGGUCCCGCGCCUCCUGCUGUGCCAGUGGACGCCAUA  GAGCGCCCGGAGCAGAAUGACUCAGGCACAGACUGACACCCAGGCCAGUCGCU  CGGUAGGGCUGGAGCCACCGACGCCAGAGGAUCGGGGCGGACCCGGAGCCGAAGGA  GGGUCCGGUCCCGCCGCUUCCUCCUCCGCGUCCUCAUCAGCCGCUCCGCGCUCACC  GCUCGCACCCAGGGUGUCGGAGCAAAGCGAGCAGCUCUCCGCCGGGCCCCUGAC  UCCGACUCAGGAGAUCCGGGCCACGGACCACUCGCGCCUGCCAGCGCUGGAGCGG  CUCCUCCAUCGGCUUCCCCAUCCUCGCAAGCAGCCGUGGCCGCCGCAUCCUCAAGC  UCGGCGUCCUCUAGCUCAGCGAGCUCUCCUCCAGCGCCUCGUCCUCGUCCGCCUCCAG  CAGCUCAGCCUCCUCGUCCUCGGCCUCCUCAUCGUCCGCCUCCUCCUCCGCUUGGAG  GUGCCGGAGGAUCGGUCGCAUCCGCUUCCCGCCGAGGGGAGCGCCGAGAAACGUC  CCUGGGUCCCGCGGCAGCUGCUCGAGGGGUCCUCGCAAGUGCGCGGAAACACU  CGGCACGCGGAGGGAGGACCGGAACCUGGCGCGAGAGAUCCUGCGCCUGGACUGA  CCCGGUACCUCCCCAUUGCCGGGGUGUCCAGCGUGGUGGCACUUGCCCCGUACGU  CAACAAGACCGUGACCGGGGACUGUCUCCCCGUGCUCGACAUGGAGACUGGACAC  AUUGGCGCGUAUGUGGUCCUGGUGGAUCAGACCGGUAAGUGGGCCGACCUUUUG  AGAGCAGCGGCCCCAGCAUGGUCCCGCAGAACCCUGCUGCCUGAGCAGCCAGGA  AUUGCGUGCGGCCGCCGACUACCCGACUCCGCCGCCAGCGAAUGGAACUCACU  GUGGAUGACUCCCGUGGGCAACAUGCUGUUCGAUCAGGGGACCCUGGUCGGAGCC  CUGGAUUUUCACGGCCUGCGUCCAGACAUCGUGGUCUAGGGAACAGGGUGCUC  CUGCUCGCCCGGGUGAUGCCCCUGCUGGCCACGGCGAAUAGUGAUAAUAGGCUUG  AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCU  UCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (配列番  号: 123)</p>	10
MRK_HSV-2 ICP-4, SQ- 032440, CX- 002146	<p>UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUUAUAGGGAAAUAG  AGAGAAAAGAGAGUAAGAAGAAAUAUAGAGCCACCAUGUCGGCCGAGCAGCG  CAAGAAGAAGAAAACGACCACCACUACCCAGGGCAGAGGAGCCGAAGUCGCCAUG  GCCGAUGAAGAUGGCGGGAGGCUGCGGGCCCGCUGAAACCACCGGAGGACCGG  GAUCCCCUGACCCUGCGGACGGCCACCUCACCACCGAACCAGGACAGACCGCCU  GCUGCAAGGCCCGGUUCGGAUGGCACGGGGGACCCGAAGAGAACGAGGACGAAG  CCGAUGACGCCCGCGCGGAUGCAGACGCCGACGAGGCGGCUCGCCCUUCGGGAGA  AGCGGUGGACGAACCGGCCGCCGAUGGAGUGGUCAGCCCCGCCAGCUCGCGCUG  CUCGCGUCCAUGGUGGAUGAAGCCGUGAGAACUAUCCCCUACCUCCGCCGGAAC  GGGAUGGAGCUCUAGAGGAAGCCGCCAGAAAGCCGUCCCUCCGAGAACUCCAUC  CAUGCGGGCCGACUACGGCGAAGAGAAUGACGACGAUGAUGACGACGAUGAUGAC  GAUGACCGCGAUGCCGGACGGUGGGUCCGCGGACCUGAGACUACCUCGCCGUGC  GCGGAGCCUACCCUGAUCGGAUGGCCUACUUAAGCCCCGGCCACCCGCCCCCCGC  CGCCACCACCACCAUCAUACACCACCGCAGAAGAAGGGCUCCAGGCGCAGAUAG  CAGCUUCCGACAGCUCGAAGUCCGGCUCCUCGUCCUCCGCCAGCAGCGCAUCCUC  GUCAGCGUCCUCAUCGUCCAGCGCCUCGGCGAGCUCUCCGACGAUGACGACGAC  GACGAUGCCGCCAGAGCUCCGCAUCAGCCGCGGACCAUGCCGCCGGAGGAACCC  UCGGUGCCGACGACGAGGAGGCCGGCGUGCCUGCCCGCGCUCGGGAGCUGCUC  UAGGCCUUCACACCCCCGGGCGGAGCCAGCCCCUGCCAGAACGCCAGCAGCCACCG  CUGGGCGAUUGGAGAGGCGGAGAGCCCCGGGCCCGUGGCCGGUCGGGAUGCCAC  CGGCCGCUUCACUGCCGGACGCCUCCGCGCGUCGAACUGGACGACAGCGCCGCC  UCGGGCGCGUUCUACGCCCGCUAUCGGGACGGUUAUGUGUCCGGCGAGCCUUGGC  CUGGUGCCCGUCCUCCUCCGCCUUGGAGAGUGCUUACGGGGGUCUGGGUGAUUC  UCGGCCAGGGUUGUGGGGAGCCCCGAGGCGGAGGAAGCCAGAGCCCGCUUCGAA  GCAUCCGGAGCACCGGCCCCUGUGUGGGCGCCGGAACUGGGCGACCCGCCCAAC  AAUACGCCCUGAUCACACGCCUUCUCUACACUCCGGACGCCGAAGCCAUGGGCUG  GCUGCAGAACCCGAGAGUGGCCCCGGGUGAUGUGGCCUUGGACCAGGCAUGCUUC</p>	30
		40

【表 1 - 4 1】

株	核酸配列
	AGGAUUAGCGGAGCCGCGAGAAACUCGAGCAGCUUUAUCUCAGGAUCUGUGGCC GAGCCUGGCCGACCUUGGCUACGCGAUGGCCGCGGACGCUUCGGAUGGGGGCU GGCCCAUGUCGCGUGCCGCGUGGCGAUGUCCCGGCGGUACGACCGGGCUCAGAAG GGUUUCCUCCUACACAGCCUCCGGAGGGCAUACGCCCCGUUGCUGGCUCGGGAGA ACGCCGCUUCGACUGGCGCCCGCACUCCUGAUGACGGUGGCGACGCCAACCGCCA CGACGGCGACGAUGCAGCGGGAAAGCCCCGCGGCCGCCGCCGCCGCCUUCUAGC GCAGCCGCUUCGCCUGCCGACGAACGGGCGUUCGCCUGCCGGAUACGGAGCCGCCG GUGUGCUGGGCGGCCUUGGGAGACUGUCAGCCGCGCCUGCUUCAGCCCGGCCCG AGCCGACGAUGACGACGACGACGAUGGAGCCGGAGGAGGGGGCGCGGUCGGAGA GCAGAAGCCGGCAGGGUGGAGUCGAUUGCCUUGCUGCCUGUCGCGGGAUCCUCG AGCGUUGGCCGAAGGCUUCGACGGCGACCGCGGAGUGCCUGGCCUGGCCCGG CGCCCGCCCCGUGCCCCUCCACGGCCCGUCCGGCCGGGGCCGACGCCCCUCCGC AUGCUGACGCGCCUCCUCAGAGCAUGGCUGAGAGAAUUGAGAUUUGUGCGGGA UGCGCUGGUCCUUAUGCGCCUGAGGGGGGAUCUGAGGGUGGCCGGAGGUUCCGAG GCGGCCGUGGCUGCUGUGCGGGCCGUGUCCUGGUGGCCGGUGCGCUGGGUCCCG CUCUGCCGCGGUCCCCUAGAUUGC UUUCUCAGCGGCCGCCGCCGACGCCGAUCU GCUCUUUCAGAACCAAGCCUCAGGCCGUGCUGGCGGACACUGUCGCCGUGCG GACUCCUUCGUGCCCCAGCCUCGGCCCCAAGAGAGGCGUGCCGAUGCCCCUCGCC CGCCGCGGCCCGCCUGCCGGAGCAGCGCCGCCUGCACCCCCUACUCCCCCCCCGC GACCCGCACGCCAGCCGCUUACAGAGGCCAGCUGAGGGGUCCUGACCCGCA GGCGCGCUGGCGCAGACAGCCCCGGGACCUUCCACACUCCGCCCCAUUCGCG CUGCCCUUGAAGCAUACUGUGCCCCGAGAGCUGUGCGGAGCUGACCGACCACCC UCUGUCCUGCACCUGGCGGCCUGCCUGAUGUUUGACCCGAGAGCGUUGGCC UCCUGGCGGCCAGAUUGUGCGGCCCGCCUCCCGGAGGAGCCCCAGCUGCAUUCG GACCUCUGCGGGCAUCCGACACUGCGCGCGCUGCUGCAUGGAUGCGGCAAGU GCCGAGCCUGAGGACGUUCGCGUGGUCAUUCUUUACUCCCCCUGCCGGAGAA GAUCUCGCCCGCCGCCGCCGGGAGGAGGCCUCCACCCGAGUGGUCGCGUAAC GGGAGGCCUGUCCUGCCUGCUGGCGUCCUGGAAACCGCCUGUCCGGACCAGC UACUGCCCGCUGGGCUGGAAACUGGACCGGCGACCCGAUGUGUACGCCUCCGA GCGCAGGGAGUGCUGCUGCUAACUCGCGACCUGGCAUUCGCCGGAGCUGUGG AGUUCUGGGUCUGCUUGCCGGCGGUGCGACCGGAGAUUGAUCGUCGUAACGC UGUCAGAGCGGCCGCUUGGCCUGCCGUGCUCCGGUGGUCAGCCGGCAGCACGCA UAUCUGGCCUGCGAGGUGCUGCCCCCGGUGCAGUGGCCGUGCGGUGGCCAGCGG CCAGAGACUUGCGACGGACCGUGCUGGCCUCCGGUAGGGUCUUUGGCCCGGAGU GUUCGCCCGCGUGGAGGCCGCCAUGCCAGACUGUACCCCGACGACCGCCCCUG AGACUGUGCCGGGGAGCCAACGUGCGGUACAGAGUCCGCACCCGCUUCGGACCCG AUACUCUGGUGCCAAUGUACCGCGGGAUUAUAGGAGAGCCGUGCUCCCGGCACU GGACGGCAGAGCCCGCCAUCCGGUGCUGGGGACGCGAUGGCACCCGGAGCCCC GACUUUUGCGAGGAUGAAGCCACAGCCAUCGGGCCUGUGCCAGAUGGGGCCUGG GUGCCCCUCUUCGCCCGUGUACGUGGCCUGGGGAGAGUCCGUCGCGGUGG ACCAGCCGAGCUGAGAGGCCACGCGGGAAUUUGCGCUCGGGCCUGCUCGAG CCCGAUGGAGAUCCGCCUCCCUUGUGCUGCGCGACGACGUGACGCCGGGCCAC CUCCGCAAAUCCGGUGGGCCAGCGCCCGGUCGAGCAGGAACGGUGUUGGCAGC AGCCGGAGGAGAGUCGAAGUGGUCGGAACCGCGGCUUGGACUGGCAACCCGCCA AGGCGGAACCUUGGGAUUGGACGCCGAGCUGGAGGAUGACGACGAUGGCCUUU UCGGCGAGUGAUGAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUG GGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAA UAAAGUCUGAGUGGCGGC (配列番号: 124)

10

20

30

最初に下線のある配列は、5' UTRを表す。5' UTRは、表1に列挙される構築物のいずれかに含まれている場合もあれば、省略されている場合もある。

2番目に下線のある配列は、3' UTRを表す。3' UTRは、表1に列挙される構築物のいずれかに含まれている場合もあれば、省略されている場合もある。

40

【表 2 - 1】

表 2 : H S V アミノ酸配列

株	アミノ酸配列
g i   1 3 8 2 2 0   s p   P 0 6 4 7 5 . 1   G C _ H H V 2 3 R e c N a m e : F u l l = エ ンペローブ糖タンパ ク質 C ; F l a g s : 前駆体	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWVGRTDR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGPVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVLAGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 24)
g i   2 8 4 2 6 7 7   s p   Q 8 9 7 3 0 . 1   G C _ H H V 2 H R e c N a m e : F u l l = エンペローブ糖タン パク質 C ; F l a g s : 前駆体	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTEFRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWVGRTDR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGPVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVLAGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 25)
g i   1 3 8 2 1 9   s p   P 0 3 1 7 3 . 1   G C _ H H V 2 G R e c N a m e : F u l l = エ ンペローブ糖タンパ ク質 C ; A l t N a m e : F u l l = 糖 タンパク質 F ; F l a g s : 前駆体	MALGRVGLTVGLWGLLWVGVVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSVPRNRSAP RTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQI RCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAAPGGQLVYDSAPN RTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWVGRTDRP SAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGRR VFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRRN ASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQT SCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGPVLEHHGSHQPPRPDPTERQV IRAVEGAGIGVAVLVAVVLAGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 26)
g i   1 5 6 0 7 2 1 5 8   g b   A B U 4 5 4 3 0 . 1   糖タンパク質 C [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAAPGGQLVYDSPP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWVGRTDR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGPVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVLAGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 27)

10

20

30

40

【表 2 - 2】

株	アミノ酸配列
g i   1 5 6 0 7 2 2 2 1   g b   A B U 4 5 4 5 9 . 1   糖タンパク質 C [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTTPPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMNVNSAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRPIIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRP GTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGI PVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVL AGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 28)
g i   8 0 7 2 0 3 1 1 6   g b   A K C 5 9 4 9 9 . 1   エンベロープ糖タン パク質 C [ヒトヘル ペスウイルス 2]	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTTPPPQPRKATKSKASPAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTEFRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMNVNSAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLLIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRP GTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGI PVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVL AGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 29)
g i   5 2 2 1 7 2   g b   A A B 6 0 5 4 9 . 1   糖タン パク質 C [ヒトヘル ペスウイルス 2]	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTTPPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTEFRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMNVNSAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLLIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRP GTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPHGIPVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVL AGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 30)
g i   3 9 2 9 3 7 6 5 3   g b   A F M 9 3 8 6 4 . 1   ビリオン糖タンパク 質 C [ヒトヘルペス ウイルス 2 型 1 8 6 株]	MALGRVGLAVGLWGLLWVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTTPPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTEFRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMNVNSAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLLIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRP GTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGI PVLEHHGSHQPPRPDPTKRQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVL AGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 31)

10

20

30

40

【表 2 - 3】

株	アミノ酸配列	
g i   3 3 0 2 7 1   g b   A A A 4 5 8 4 2 . 1   糖タン パク質-D [ヒトヘル ペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFTPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWH IPSIQDVAPHHAPAAPNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRRSVAPKRLR LPHIRDDDAPPSHQPLFY (配列番号 32)	10
g i   5 6 6 9 8 8 6 4   g b   A A W 2 3 1 3 0 . 1   糖 タンパク質-D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRAQMAPKRPR LPHIRDDDAPPSHQPLFY (配列番号 33)	20
g i   4 0 5 1 6 8 2 3 1   g b   A F S 1 8 2 2 1 . 1   ビリオン糖タンパク 質 D [ヒトヘルペス ウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDTLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDAPPSHQPLFY (配列番号 34)	30
g i   6 7 4 7 4 8 2 2 4   g b   A I L 2 7 7 3 0 . 1   糖タンパク質 D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVYAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYMRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPL RIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAGWHGPKPPYTS TLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWHIPSIQDVAPH HAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLRLPHIRDDDAP PSHQPLFY (配列番号 35)	40
g i   6 7 4 7 4 8 2 1 1   g b   A I L 2 7 7 2 8 . 1   糖タンパク質 D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVYAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDAPPSHQPLFY (配列番号 36)	

【表 2 - 4】

株	アミノ酸配列
g i   1 5 4 7 4 4 6 4 5   g b   A B S 8 4 8 9 9 . 1   糖タンパク質 D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAASEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDDAPPSHQPLFY (配列番号 37)
g i   1 5 6 0 7 2 2 2 5   g b   A B U 4 5 4 6 1 . 1   糖タンパク質 D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDRLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDDAPPSHQPLFY (配列番号 38)
g i   8 2 0 1 3 8 2 7   s p   Q 6 9 4 6 7 . 1   G D _ H H V 2 H   糖タン パク質 D	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDDAPPSHQPLFY (配列番号 39)
g i   5 2 2 1 7 8   g b   A A B 6 0 5 5 4 . 1 糖タンパ ク質 D [ヒトヘルペ スウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDDAPPSHQPLFY (配列番号 40)
g i   6 7 4 7 4 8 1 6 3   g b   A I L 2 7 7 2 3 . 1   糖タンパク質 D [ヒ トヘルペスウイルス 2]	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRA RASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAG WHGPKPPYTSTLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWH IPSIQDVAPHHAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAALVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLR LPHIRDDDDAPPSHQPLFY (配列番号 41)

10

20

30

40



【表 2 - 5】

株	アミノ酸配列	
H S V - 2 g B ; アクセション番号 H M 0 1 1 3 0 4 ( 0 0 - 1 0 0 4 5 分 離株)	MRGGGLVCALVVGALVAAVASAAPAPRASGGVAATVAANGGPASQPPVPSPAT TKARKRKTKKPPKRPEATPPPDANATVAAGHATLRAHLREIKVENADAQFYVCP PTGATVVQFEQPRRCPTRPEGQNYTEGIAVVFKENIAPYKFKATMYKDVTVSQV WFGHRYSQFMGIFEDRAPVPFEEVIDKINAKGVCNSTAKYVRNNMETTAFHRDDH ETDMELKPAKVATRTSRGWHTTDLKYNPSRVEAFHRYGTTVNCIVEEVDARSVYP YDEFVLATGDFVYMSPFYGYREGSHTSHTSYAADRFKQVDGFYARDLTTKARATS PTTNLLTTPKFTVAWDWVPKRPVCTMTKWQEVDEMLRAEYGGSRFSSDAIST TFTTNLTQYSLSRVDLGDCIGRDAREIDRMFARKYNATHIKVGQPQYYLATGGF LIAYQPLLSNTLAELYVREYMREQDRKPRNATPAPLREAPSANASVERIKTTSSI EFARLQFTYNHIQRHVNDMLGRIAVAWCELQNHETLWNEARKLNPNATIASATVG RRVSARMLGDVMAVSTCVPVAPDNVIVQNSMRVSSRPGTCYSRPLVSFRYEDQGP LIEGQLGENNELRLTRDALEPCTVGHRRYFIFGGGVYVFEYAYSHQLSRADVTT VSTFIDLNITMLEDFEVPLEVYTRHEIKDSGLLDYTEVQRRNQLHDLRFADIDT VIRADANAAMFAGLCAFFEGMGDLGRAVGKVVGMVGGVVSASVSGVSSFMSNPFG ALAVGLLVLAGLVAAFFAFRYVLQLQRNPMKALYPLTTKELKTSDPGGVGGE GAEGGGFDEAKLAAREMIRYMALVSAMERTEHKARKKGTSALLSSKVTNMVLRK RNKARYSPLHNEDEAGDEDEL (配列番号 42)	10
H S V - 2 g C ; アクセション番号 K P 1 9 2 8 5 6 ( 3 3 3 株)	MALGRVGLAVGLWGLLVVGVVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPKTGPPKTSSEPVRCNRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNSAPPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLRPTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGPVLEHHGSHQPPPRDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVLAVVLAGTAVVYLTHASSVRYRRLR (配列番号 43)	30
H S V - 2 g D ; アクセション番号 J N 5 6 1 3 2 3 ( H G 5 2 株)	MGRLTSGVGTAAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPL RIPPAACLSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAGWHGPKPPYTS TLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWHIPSIQDVAPH HAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLRLPHIRDDAP PSHQPLFY (配列番号 44)	40

【表 2 - 6】

株	アミノ酸配列
H S V - 2 g E ; アクセッション番号 E U 0 1 8 0 9 4 ( 3 3 3 株)	MARGAGLVFFVGVVWSCLAAAPRTSWKRVTSGEDVVLLPAPAGPEERTRAHKLL WAAEPLDACGPLRPSWVALWPPRRVLETVVDAACMRAPEPLAIAYSPPFPAGDEG LYSELAWRDRVAVVNESLVIYGALETDSGLYTLSSVGLSDEARQVASVVLVVEPA PVPTPTPDDYDEEDDAGVSERTPVSVPPPTPPRRPPVAPPTHPRVIEVSHVRGV TVHMETPEAILFAPGETFGTNVSIHAIHDDGPYAMDVVMRFDVPSSCAEMRIY EACLYHPQLPECLSPADAPCAVSSWAYRLAVRSYAGCSRTTPPPRCFAEARMPEV PGLAWLASTVNLEFQHASPQHAGLYLCVVYVDDHIHAWGHMTISTAAQYRNAVVE QHLPQRQPEPVEPTRPHVRAPPPAPSARGPLRLGAVLGAAALLAALGLSAWACMT CWRRRSWRAVKSRSASATGPTYIRVADSELYADWSSDSEGERDGSLLWQDPPERPDS PSTNGSGFEILSPTAPSVYPHSEGRKSRRLPTTFGSGSPGRRHSQASYSSVLW* (配列番号 45)
H S V - 2 g I ; アクセッション番号 K P 1 9 2 8 5 6 ( 3 3 3 株)	MPGRSLQGLAILGLWVCATGLVVRGPTVSLVSDSLVDAGAVGPQGFEEDLRVFG ELHFVGAQVPHTNYYDGIIELFHYPLGNHCPRVVHVTLTACPRRPAVAFTLCRS THHAHSPAYPTLELGLARQPLLRVRTATRDYAGLYVLRVWVGSATNASLFLVGLVA LSANGTFVYNGSDYGSCDPAQLPFSAPRLGPSSVYTPGASRPTPPRTTTSPPSPR DPTPAPGDTGTPAPASGERAPPNSTRSASESRHRLTVAQVIQIAIPASIIAFVFL GSCICFIHRCQRRYRRPRGQIYNPGGVSCAVNEAAMARLGAELRSHPNTPPKPRR RSSSSTTMPSLTSIAEESEPGPVLLSVSPRPRSGPTAPQEV (配列番号 46)
H S V - 2 I C P - 0 ; H G 5 2 株に 基づく (核局在化シ グナル及びジンク結 合環フィンガーを欠 失させることにより 不活性化)	MEPRPGTSSRADPGPERPPRQTPTGTQPAAPHAWGMLNDMQWLASSDSEEETEVEGI SDDLHRDSTSEAGSTDTEMFEAGLMDAATPPARPPAERQGSPTPADAQSGCGGG PVGEEAEAGGGGDVNTPVAYLIVGVTASGSFSTIPIVNDPRTRVEAEAAVRAGT AVDFIWTGNPRTAPRSLSLGGHTVRALSPTPPWPGTDEDDDLADVYVPPAPRR APRRGGGGAGATRGTSQPAATRPAPPGAPRSSSSGGAPLRAGVSGSGGGPAAVA VVPRVASLPPAAGGGRAQARRVGEDAAAAEGRTPPARQPRAAQEPPIVISDSPPP SPRRPAGPGPLSFVSSSSAQVSSGPGGGGLPQSSGRAARPRAAVAPRVRSPPRAA AAPVVSASADAAGPAPVAVPDAHRAPRSRMTQAQTDQAQSLGRAGATDARGSG GPGAEGGSGPAASSSASSSAAPRSPLAPQGVGAKRAAPRRAPDSGDRGHGPLA PASAGAAPPSPSSQAATAAASSSASSSASSSASSSASSSASSSASSSASSSASSS SASSSAGGAGGSVASASGAGERRETSLGPRAAAPRGPRKCARKTRHAEGGPEPGA RDPAPGLTRYLPIAGVSSVVALAPYVNKTVTGDCLPVLDMETGHIGAYVVLVDQT GNVADLLRAAAPAWSRRTLLPEHARNCVRPDYPTPPASEWNSLWMTVPVGNMLFD QGTLVGALDFHGLRSRHPWSREQGAPAPAGDAPAGHGE (配列番号 47)

10

20

30

40

【表 2 - 7】

株	アミノ酸配列
H S V - 2 S g B ; (アクセッション 番号 H M O 1 1 3 0 4 ; 0 0 - 1 0 0 4 5 分離株に基づく ; 膜貫通領域を除去し た切断型)	MRGGGLVLCALVVGALVAAVASAAPAPRASGGVAATVAANGGPASQPPVPSPAT TKARKRKTKKPPKRPEATPPPDANATVAAGHATLRAHLREIKVENADAQFYVCP PTGATVVQFEQPRRCPTRPEGQNYTEGIAVVFKENIAPYKFKATMYKDVTVSQV WFGHRYSQFMGIFEDRAPVPFEEVIDKINAKGVCRSTAKYVRNNMETTAFHRDDH ETDMEKPAKVATRTSRGWHTTDLKYNPSRVEAFHRYGTTVNCIVEEVDARSVYP YDEFVLATGDFVYMSPFYGYREGSHEHTSYAADRFKQVDGIFYARDLTTKARATS PTTNNLLTTPKFTVAWDWVPKRAVCTMTKWQEVDEMLRAEYGGSFSSDAIST TFTTNLTQYSLSRVDLGDICGRDAREAIDRMFARKYNATHIKVGQPQYYLATGGF LIAYQPLLSNTLAELYVREYMREQDRKPRNATPAPLREAPSANASVERIKTTSSI EFARLQFTYNHIQRHVNDMLGRIAVAWCELNHELTWNEARKLNPNAIASATVG RRV SARMLGDVMAVSTCVVPAPDNVIVQNSMRVSSRPGTCYSRPLVSFRYEDQGP LIEGQLGENNELRLTRDALEPCTVGHRRYFIFGGGYVYFEEYAYSHQLSRADVT VSTFIDLNITMLEDFEVPLEVYTRHEIKDSGLLDYTEVQRRNQLHDLRFADIDT VIRADANAAMFAGLCAFFEGMGDLGRAVGKVVVMGVVGGVVSASVSGVSSFMSNP (配列番号 48)
H S V - 2 S g C ; (アクセッション 番号 K P 1 9 2 8 5 6 ; 3 3 3 株に基づ く ; 膜貫通領域を除 去した切断型	MALGRVGLAVGLWGLLVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTTPPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRCNRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAPPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQLIIIEELTLETQGMYYVWGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLRPTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGIPVLEHHGSHQPPRPDPTERQ VIRAVEG (配列番号 49)
H S V - 2 S g D ( アクセッション番号 J N 5 6 1 3 2 3 ; H G 5 2 株に基づく ; 膜貫通領域を除去 した切断型)	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYVAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPL RIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAGWHGPKPPYTS TLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWHIPSIQDVAPH HAPAAPSNP (配列番号 50)
H S V - 2 S g E ; (アクセッション 番号 E U 0 1 8 0 9 4 ; 3 3 3 株に基づ く ; 膜貫通領域を除 去した切断型)	MARGAGLVFFVGWVVSCLAAAPRTSWKRVTSGEDVVLLPAPAGPEERTRAHKLL WAAEPLDACGPLRPSWVALWPPRRVLETVVDAACMRAPEPLAIAYSPPFPAGDEG LYSELAWRDRVAVVNESLVIYGALETDSGLYTLVVGSLDEARQVASVVLVVEPA PVPTPTDDYDEEDDAGVSERTPVSVPPPTPPRRPPVAPPTHPRVIVEVSHVRGV TVHMETPEAILFAPGETFGTNVSIHAIHDDGPYAMDVVWMRFDPSSCAEMRIY EACLYHPQLPECLSPADAPCAVSSWAYRLAVRSYAGCSRTTPPPRCFAEARMPEV PGLAWLASTVNLEFQHASPQHAGLYLCVVYVDDHIHAWGHMTISTAAQYRNAVVE QHLPQRQPEPVEPTRPHVRAPPPAPSARGPLR (配列番号 51)

10

20

30

40

【表 2 - 8】

株	アミノ酸配列
HSV-2 SgI ; アクセション番号 K P 1 9 2 8 5 6 ; 3 3 3 株に基づく ; 膜貫通領域を除去した切断型)	MPGRSLQGLAILGLWVCATGLVVRGPTVSLVSDSLVDAGAVGPQGFEEDLRVFG ELHFVGAQVPHTNYYDGIIELFHYPLGNHCPRVVHVTLTACPRRPAVAFTLCRS THHAHSPAYPTLELGLARQPLLRVRTATRDYAGLYVLRVWVGSATNASLFLVGV LSANGTFVYNGSDYGSCDPAQLPFSAPRLGPSSVYTPGASRTPPRTTSPSSPR DPTPAPGDTGTPAPASGERAPPNSTRSASESRHRLTVAQVIQ (配列番号 52)
HSV-2 ICP - 4 ; H G 5 2 株に 基づく ; (核局在化 シグナルの欠失及び トランス活性化領域 の重要残基のアラニ ン置換により不活性 化)	MSAEQRKKKKTTTTTQGRGAEVAMADEDGRLRAAAETTGGPGSPDPADGPPPTP NPDRRPAARPGFGWHGGPEENEDEADDAADADADEAAPASGEAVDEPAADGVVS PRQLALLASMVDEAVRTIPSPPPERDGAQEEAARSPSPRTPSMRADYGEENDD DDDDDDDDRDAGRWRGPETTSAVRGAYPDPMASLSRPPAPRRHHHHHHRRRR APRRSAASDSSKSGSSSSASSASSSSASSSSASASSSDDDDDDDAARAPASAAD HAAGGTLGADDEEAGVPARAPGAAPRSPPPRAEPAPARTPAATAGRLERRRARA VAGRDATGRFTAGRPRRVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEPWPAGAPPPPGRL YGGGDSRPLWGAPAEAEARARFEASGAPAPVWAPELGDAQQYALITRLLYTP DAEAMGWLQNPVAPGDVALDQACFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLGYAMAA GRFGWGLAHVAAAVAMSRRYDRAQKGFLTLSRRAYAPLLARENAALTGARTPDD GGDANRHDGDDARGKPAAAAAPLSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAA PASAPAGADDDDDDDGAGGGGGRRAEAGRVAVECLAACRGILEALAEGFDGDLA AVPGLAGARPAAPPRPGPAGAAAPPHADAPRLRAWLRELRFVRDALVLMRLRGDL RVAGGSEAAVAARAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAAADLLFQNSLRPLL ADTVAAADSLAAPASAPREAADAPRPAAPAGAAPPTPPPRPPRPAALTRR PAEGPDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPAL MFDPRALASLAARCAAPPPGGAPAAFGPLRASGPLRRAAAWMRQVPDPEDVRVVI LYSPLPGEDLAAGRAGGGPPPEWSAERGGLSCLLAALGNRLCGPATAAWAGNWTG APDVSAALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIVVNAVRAAAWPAAA PVVSRQHAYLACEVLPVQCAVRWPAARDLRRTVLASGRVFGPGVFARVEAAHAR LYPDAPPLRLCRGANVRYRVTRFGPDTLPMSPREYRAVLPALDGRAAASGAG DAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRRE FCARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGT AAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGLFGE* (配列番号 53)

10

20

30

株	アミノ酸配列
MRK__HSV-2 gB、SQ-032 178	MRGGGLVLCALVVGALVAAVASAAPAPRASGGVAATVAANGGPASQPPVPSPAT TKARKRKTKKPPKRPEATPPPDANATVAAGHATLRAHLREIKVENADAQFYVCP PTGATVVQFEQPRRCPTRPEGQNYTEGIAVVFKENIAPYKFKATMYVKDVTVSQV WFGHRYSQFMGIFEDRAPVPFEEVIDKINAKGVCNSTAKYVRNNMETTAFHRDDH ETDMELKPAKVATRTRSGWHTTDLKYNPSRVEAFHRYGTTVNCIVEEVDARSVYP YDEFVLATGDFVYMSPFYGYREGSHTHTSYAADRFKQVDGFGYARDLTTKARATS PTTRNLLTTPKFTVAWDWVPKRPAVCTMTKWQEVDEMLRAEYGGSFRRSSDAIST TFTTNLTQYSLSRVDLGDICGRDAREAIDRMFARKYNATHIKVGQPQYYLATGGF LIAYQPLLSNTLAELVREYMRREQDRKPRNATPAPLREAPSANASVERIKTTSSI EFARLQFTYNHIQRHVNDMLGRIAVAWCELQNHETLWNEARKLNPNAIASATVG RRVSARMLGDVMAVSTCVVPAPDNVIVQNSMRVSSRPGTCYSRPLVSFRYEDQGP LIEGQLGENNELRLTRDALEPCTVGHRRYFIFGGGYVYFEEYAYSHQLSRADVT VSTFIDLNITMLEDHEFVPLEVYTRHEIKDSGLLDYTEVQRRNQLHDLRFADIDT VIRADANAAMFAGLCAFFEGMGDLGRAVGKVVGMVVGVSASVSGVSSFMSPFG ALAVGLLVLAGLVAAFFAFRYVLQLQRNPMKALYPLTTKELKTSDPGGVGGE GAEGGGFDEAKLAEAREMIRYMALVSAMERTEHKARKKGTSAALLSSKVTNMVLRK RNKARYSPLHNEDEAGDEDEL (配列番号 66)
MRK__HSV-2 gC、SQ-032 179	MALGRVGLAVGLWGLLVGVVVLANASPGRTITVGRGNASNAAPSASPRN PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRCNRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLEEVMVNVSAPPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEAGPGASPRLYSVVGLGRQLIIELTLETQGMYYVWVGRDTR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLRPTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFAWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGIPVLEHHGSHQPPPRDPTERQ VIRAVEGAGIGVAVLVAVVLAVVVLTHASSVRYRRLR (配列番号 67)
MRK__HSV-2 gD、SQ-032 180	MGRLTSGVGTAALLVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPL RIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAGWHGPKPPYTS TLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNNWHIPSIQDVAPH HAPAAPSNPGLIIGALAGSTLAVLVIGGIAFWVRRRAQMAPKRLRLPHIRDDAP PSHQPLFY (配列番号 68)

20

30

40

【表 2 - 1 0】

株	アミノ酸配列	
MRK__HSV-2 gE、SQ-032 181	MARGAGLVFFVGVVVSCLAAAPRTSWKRVTSGEDVVLLPAPAGPEERTRAHKLL WAAEPLDACGPLRPSWVALWPPRRVLETVVDAACMRAPEPLAIAYSPFPAGDEG LYSELAWDRVAVVNESLVIYGALETDSGLYTLVVGSLDEARQVASVVLVVEPA PVPTPTDDYDEEDDAGVSERTPVSVPPPTPPRRPPVAPTHPRVPEVSHVRGV TVHMETPEAILFAPGETFGTNVSIHAIHDDGPYAMDVVWVRFDVPSSCAEMRIY EACLYHPQLPECLSPADAPCAVSSWAYRLAVRSYAGCSRTTPPPRCFAEARMPEV PGLAWLASTVNLEFQHASPQHAGLYLCVVYVDDHIHAWGHMTISTAAQYRNAVVE QHLPQRQPEPVEPTRPHVRAPPPAPSARGPLRLGAVLGAALLLAALGLSAWACMT CWRRRSWRAVKSASATGPTYIRVADSELYADWSSDSEGERDGSWQDPPERPDS PSTNGSGFEILSPTAPSVYPHSEGRKSRRLTTFGSGSPGRRHSQASYSSVLW (配列番号 69)	10
MRK__HSV-2 gI、SQ-032 182	MPGRSLQGLAILGLWVCATGLVVRGPTVSLVSDSLVDAGAVGPQGFVEEDLRVFG ELHFVGAQVPHNTYYDGIIELFHYPLGNHCPRVVHVTLTACPRRPAVAFTLCRS THHAHSPAYPTLELGLARQPLLRVRTATRDYAGLYVLRVWVGSATNASLFLVGLVA LSANGTFVYNGSDYGSCDPAQLPFSAPRLGPSSVYTPGASRTPPRTTSPSSPR DPTPAPGDTGTPAPASGERAPPNSTRSASESRHRLTVAQVIQIAIPASIIAFVFL GSCICFIHRCQRRYRRPRGQIYNPGGVSCAVNEAAMARLGAELRSHPNTPPKPRR RSSSSTTMPSLTSIAEESSEPGPVLLSVSPRPRSGPTAPQEV (配列番号 70)	20
MRK__HSV-2 SgB、SQ-03 2210	MRGGGLVLCALVVGALVA AVASAAPAAPRASGGVAATVAANGGPASPPVPSPAT TKARKRKTKKPPKRPEATPPPDANATVAAGHATLRAHLREIKVENADAQFYVCP PTGATVVQFEQPRRCPTRPEGQNYTEGIAVVFKENIAPYKFKATMYKDVTVSQV WFGHRSQFMGIFEDRAPVPFEEVIDKINAKGVCSTAKYVRNNMETTAFHRDDH ETDMELKPAKVATRTSRGWHTTDLKYNPSRVEAFHRYGTTVNCIVEEVDARSVYP YDEFVLATGDFVYMSPFYGYREGSHTHTSYAADRFKQVDGFYARDLTTKARATS PTTRNLLTPKFTVAWDWVPKRPVCTMTKWQEVDEMLRAEYGGSRFSSDAIST TFTTNLTQYSLSRVDLGDCIGRDAREIDRMFARKYNATHIKVGQPQYYLATGGF LIAYQPLLSNTLAELYVREYMREQDRKPRNATPAPLREAPSANASVERIKTTSSI EFARLQFTYNHIQRHVNDMLGRIAVAWCELQNHETLWNEARKLNPNAIASATVG RRVSARMLGDVMAVSTCVVPAPDNVIVQNSMRVSSRPGTCSYRPLVSFRYEDQGP LIEGQLGENNELRLTRDALEPCTVGHRRYFIFGGGYVYFEEYAYSHQLSRADVTT VSTFIDLNITMLEDHEFVPLEVYTRHEIKDSGLLDYTEVQRRNQLHDLRFADIDT VIRADANAAMFAGLCAFFEGMGDLGRAVGKVVVMGVVGGVVS AVSGVSSFMSNP (配列番号 71)	30 40

【表 2 - 1 1】

株	アミノ酸配列
M R K _ H S V - 2 S g C、S Q - 0 3 2 8 3 5	MALGRVGLAVGLWGLLVGVVVLANASPGRTITVGPRGNASNAAPSASPRNASA PRTTPTPPQPRKATKSKASTAKPAPPPKTGPPKTSSEPVRNCRHDPLARYGSRVQ IRCRFPNSTRTESRLQIWRYATATDAEIGTAPSLSEVMVNVSAAPGGQLVYDSAP NRTDPHVIWAEGAGPGASPRLYSVVGPLGRQRLIEELTLETQGMYYVWVGRTDR PSAYGTWVRVRVFRPPSLTIHPHAVLEGQPFKATCTAATYYPGNRAEFVWFEDGR RVFDPAQIHTQTQENPDGFSTVSTVTSAAVGGQGPPRTFTCQLTWHRDSVSFSRR NASGTASVLPRTITMEFTGDHAVCTAGCVPEGVTFWFLGDDSSPAEKVAVASQ TSCGRPGTATIRSTLPVSYEQTEYICRLAGYPDGIPVLEHHGSHQPPPRDPTERQ VIRAVEG (配列番号 72)
M R K _ H S V - 2 S g E、S Q - 0 3 2 2 1 1	MARGAGLVFFVGVVVVSCLAAPRTSWKRVTSGEDVLLPAPAGPEERTRAHLL WAAEPLDACGPLRPSWVALWPPRRVLETVVDAAACMRAPELAIAYSPPFPAGDEG LYSELAWRDRVAVVNESLVIYGALETDSGLYTLSSVGLSDEARQVASVVLVVEPA PVPTPTPDDYDEEDDAGVSERTPVSVPPPTPPRRPPVAPPTHPRVIEVSHVRGV TVHMETPEAILFAPGETFGTNVSIHAIHDDGPYAMDVVWMRFDVPSSCAEMRIY EACLYHPQLPECLSPADAPCAVSSWAYRLAVRSYAGCSRTTPPPRCFAEARMPEV PGLAWLASTVNLEFQHASPQHAGLYLCVVYVDDHIHAWGHMTISTAAQYRNAVVE QHLPQRQPEPVEPTRPHVRAPPPAPSARGPLR (配列番号 73)
M R K _ H S V - 2 S g I、S Q - 0 3 2 3 2 3	MPGRSLQGLAILGLWVCATGLVVRGPTVSLVSDSLVDAGAVGPQGFVEEDLRVFG ELHFVGAQVPHTNYYDGIIELFHYPLGNHCPRVVHVTLTACPRRPAVAFTLCRS THHAHSPAYPTLELGLARQPLLRVRTATRDYAGLYVLRVWVGSATNASLFLGVA LSANGTFVYNGSDYGSCDPAQLPFSAPRLGPSSVYTPGASRPTPPRTTTSPPSPR DPTPAPGDTGTPAPASGERAPPNSTRSASESRHRLTVAQVIQ (配列番号 74)
M R K _ H S V - 2 S g D、S Q - 0 3 2 1 7 2	MGRLTSGVGTAALLVVAVGLRVVCAKYALADPSLKMADPNRFRGKNLPVLDQLTD PPGVKRVYHIQPSLEDPFQPPSIPITVYYAVLERACRSVLLHAPSEAPQIVRGAS DEARKHTYNLTIAWYRMGDNCAIPITVMEYTECPYNKSLGVCPIRTQPRWSYYDS FSAVSEDNLGFLMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPL RIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFIPENQRTVALYSLKIAGWHGPKPPYTS TLLPPELSDTTNATQPELVPEDPEDSALLEDPAGTVSSQIPPNWHIPSIQDVAPH HAPAAPSNP (配列番号 75)

10

20

30

10

20

30

40



【表 3 - 1】

表 3 : H S V 株／分離株、エンベロープタンパク質／バリエーション H o m o s a p i e n s

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2 型 C t S F 株	部分ゲノム	KP334097.1	P06475.1 (SwissPro t/EMBL)
ヒトヘルペスウイルス 2 型 G S C - 5 6 株	部分ゲノム	KP334094.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株	部分ゲノム	KP192856.1	
単純ヘルペスウイルス 2 型糖タンパク質 C 及 び 1 8 K タンパク質遺 伝子		M10053.1	
糖タンパク質 C ( g C - 2 ) 及び 1 8 K タン パク質の単純ヘルペス ウイルス 2 型 ( 3 3 3 株 ) 遺伝子		X01996.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 M M A 糖タンパク 質 C ( U L 4 4 ) 遺伝 子	完全 C D S	U12178.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株糖タンパ ク質 C ( U L 4 4 ) 遺 伝子	完全 C D S	EU018087.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 1 1 9 2 株	部分ゲノム	KP334095.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 S D 9 0 e 株	完全ゲノム	KF781518.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株 ( バリ アント A 4 ) 糖タンパク 質 C ( U L 4 4 ) 遺伝 子	完全 C D S	EU018090.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株 ( バリ アント A C 8 ) 糖タンパ ク質 C ( U L 4 4 ) 遺 伝子	完全 C D S	EU018089.1	

10

20

30

40

【表 3 - 2】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2型糖タンパク質C前 駆体 (U L 4 4) 遺伝 子	完全C D S	AF021341.1	Q89730.1(SwissPro t/EMBL) YP_009137196.1 (GenBank)
ヒトヘルペスウイルス 2型W T W 1 A糖タン パク質C (U L 4 4) 遺伝子	完全C D S	U12179.1	
糖タンパク質Cの単純 ヘルペスウイルス2型 u l 4 4 遺伝子	B 4 3 2 7 U R 分離株	AJ297389.1	
ヒトヘルペスウイルス 2型H G 5 2株	完全ゲノム	JN561323.2	
単純ヘルペスウイルス 2型 (H G 5 2株)	完全ゲノム	Z86099.2	
ヒトヘルペスウイルス 2型J D Z 3糖タンパ ク質C (U L 4 4) 遺 伝子	完全C D S	U12177.1	
単純ヘルペスウイルス 2型糖タンパク質F 遺 伝子		X01456.1	P03173.1 (SwissProt/EMBL)
ヒトヘルペスウイルス 2型3 3 3株 (バリア ントA C 1) 糖タンパ ク質C (U L 4 4) 遺 伝子	完全C D S	EU018088.1	ABU45430.1 GI:156072158
ヒトヘルペスウイルス 2型3 3 3株 (バリア ントA 2) 糖タンパク 質C (U L 4 4) 遺伝 子	完全C D S	EU018122.1	ABU45459.1 GI:156072221
ヒトヘルペスウイルス 2型C O H 3 8 1 8株	部分ゲノム	KP334096.1	AKC59499.1 GI:807203116
ヒトヘルペスウイルス 2型C t S F - R株	部分ゲノム	KP334093.1	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

株		N C B I アクセション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2 型 C A M 4 B 糖タン パク質 C (U L 4 4) 遺伝子	完全 C D S	U12176. 1	AAB60549. 1 GI:522172
ヒトヘルペスウイルス 2 型 1 8 6 株 (B r o a d I n s t i t u t e)	部分ゲノム	JX112656. 1	AFM93864. 1 GI:392937653
米国由来ヒトヘルペス ウイルス 2 型 1 0 0 4 5 分離株糖タンパク質 C (U L 4 4) 遺伝子	部分 C D S	AY827344. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 9 7 8 8 _ 0 0 _ 8 0 2 s w a b _ 1 4 8 6 g C 遺伝子	部分 C D S	DQ236133. 1	
米国由来ヒトヘルペス ウイルス 2 型 8 4 8 4 分離株糖タンパク質 C (U L 4 4) 遺伝子	部分 C D S	AY827357. 1	
米国由来ヒトヘルペス ウイルス 2 型 8 0 2 8 分離株糖タンパク質 C (U L 4 4) 遺伝子	部分 C D S	AY827351. 1	
米国由来ヒトヘルペス ウイルス 2 型 8 4 5 6 分離株糖タンパク質 C (U L 4 4) 遺伝子	部分 C D S		
ヒトヘルペスウイルス 2 型 1 6 2 9 3 株糖タ ンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	AY779754. 1	Q69467. 1 GI:82013827 (SwissProt/EMBL) YP_009137218. 1 (BenBank)
ヒトヘルペスウイルス 2 型 H G 5 2 株	完全ゲノム	JN561323. 2	
単純ヘルペスウイルス 2 型 (H G 5 2 株)	完全ゲノム	Z86099. 2	

10

20

30

40

【表 3 - 4】

株		N C B I ア ク セ ャ シ ョ ン 番 号	タ ン パ ク 質 ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号
ヒトヘルペスウイルス 2型 J D Z 3 糖タンパ ク質 D ( U S 6 ) 遺 伝 子	完全 C D S	U12181. 1	
遺伝子 U S 2 ～ U S 8 を含む短い特有の構成 要素 U の H S V - 2 ゲ ノム H i n d I I I 1 領域		X04798. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 5 分離株糖 タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588422. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 4 分離株 糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KM068891. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 3 分離株 糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KM068890. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 2 8 9 9 株糖タン パク質 D ( U S 6 ) 遺 伝子	完全 C D S	AY779751. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 C t S F 株	部分ゲノム	KP334097. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 C O H 3 8 1 8 株	部分ゲノム	KP334096. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 G S C - 5 6 株	部分ゲノム	KP334094. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 C t S F - R 株	部分ゲノム	KP334093. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 3 3 3 株	部分ゲノム	KP192856. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 S D 9 0 e 株	完全ゲノム	KF781518. 1	

10

20

30

40

【表 3 - 5】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 1 3 ビリオン 分離株糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	JQ956362. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 M S 株糖タンパク 質 D 遺伝子	完全 C D S	EU445527. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株糖タンパ ク質 D (U S 6) 遺伝 子	完全 C D S	EU018091. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 2 1 ビリオン 分離株糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	JQ956369. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 0 5 ビリオン 分離株糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	JQ956354. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 0 1 ビリオン 分離株糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	JQ956351. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株 (バリア ント A C 2) 糖タンパ ク質 D (U S 6) 遺伝 子	完全 C D S	EU018092. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 イラン分離株糖タ ンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	AY517492. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 M M A 糖タンパク 質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	U12182. 1	AAB60554. 1 GI:522178
ヒトヘルペスウイルス 2 型糖タンパク質 D 前 駆体 (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	AF021342. 1	

10

20

30

40

【表 3 - 6】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2 型 C A M 4 B 糖タン パク質 D ( U S 6 ) 遺 伝子	完全 C D S	U12180.1	
単純ヘルペスウイルス 2 型 ( H S V - 2 ) 糖 タンパク質 D ( g D - 2 ) 遺伝子及び両末端	K O 1 4 0 8. 1		
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 1 1 ビリオン 分離株糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	JQ956360.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 1 1 9 2 株	部分ゲノム	KP334095.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 p a t 6 分離株糖 タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588423.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 2 5 ビリオン 分離株糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	JQ956373.1	
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株 ( バリア ント A C 1 ) 糖タンパ ク質 D ( U S 6 ) 遺伝 子	完全 C D S	EU018124.1	ABU45461.1 GI:156072225
ヒトヘルペスウイルス 2 型対象 I D V R C 1 1 0 9 8 試料 2 0 0 2 _ 3 4 6 分離株糖タ ンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	EU029158.1	ABS84899.1 GI:154744645
ヒトヘルペスウイルス 2 型 p a t 4 分離株糖 タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588421.1 GI:674748162	AIL27723.1 GI:674748163

10

20

30

40

【表 3 - 7】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 0 分離株 糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	KF588427. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 9 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588426. 1	AIL27728. 1 GI:674748211
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 8 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588425. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 7 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588424. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 3 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588420. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 2 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588419. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 分離株糖 タンパク質 D (U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	KF588418. 1	
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 1 分離株 糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	KF588428. 1	AIL27730. 1 GI:674748224
ヒトヘルペスウイルス 2型 p a t 1 2 分離株 糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	KF588429. 1	

10

20

30

40

【表 3 - 8】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 2 型 3 3 3 株 (バリア ント A 6) 糖タンパク 質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	EU018093.1	ABU45435.1 GI:156072168
ヒトヘルペスウイルス 2 型 P t 2 6 ビリオン 分離株糖タンパク質 D (U S 6) 遺伝子	完全 C D S	JQ956374.1	AFS18221.1 GI:405168231
ヒトヘルペスウイルス 2 型 2 5 8 9 株糖タン パク質 D (U S 6) 遺 伝子	完全 C D S	AY779750.1	AAW23130.1 GI:56698864
単純ヘルペスウイルス 2 型糖タンパク質-D 遺伝子	完全 C D S	K02373.1	AAA45842.1 GI:330271
HSV-1			
ヒトヘルペスウイルス 1 型 T F T 4 0 1 株	部分ゲノム	JN420337.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 8 1 L 株部分ゲノ ム	K R 0 5 2 5 0 8. 1		
ヒトヘルペスウイルス 1 型 5 - 4 - 2 株	部分ゲノム	KR011311.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 1 1 - 3 株	部分ゲノム	KR011309.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 6 - 2 株	部分ゲノム	KR011306.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 4 7 M 株	部分ゲノム	KR011305.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 3 1 X L 株	部分ゲノム	KR011304.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 1 - 2 株	部分ゲノム	KR011302.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 5 - 1 株	部分ゲノム	KR011301.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 7 6 M 株	部分ゲノム	KR011300.1	

10

20

30

40



【表 3 - 9】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 1 型 5 - 1 - 1 株	部分ゲノム	KR011299.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 6 - 1 株	部分ゲノム	KR011296.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 5 - 5 - 2 株	部分ゲノム	KR011295.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 1 M 株	部分ゲノム	KR011294.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 2 - 5 - 3 株	部分ゲノム	KR011292.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 1 4 - 1 株	部分ゲノム	KR011291.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 7 - 1 株	部分ゲノム	KR011290.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 2 - 4 - 2 株	部分ゲノム	KR011288.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 2 - 1 2 - 6 7 株	部分ゲノム	KR011286.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 5 - 2 - 1 株	部分ゲノム	KR011285.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 6 - 3 株	部分ゲノム	KR011284.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 3 M 株	部分ゲノム	KR011282.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 6 6 S 株	部分ゲノム	KR011281.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 3 6 L 株	部分ゲノム	KR011279.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 2 - 2 株	部分ゲノム	KR011277.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 5 7 M 株	部分ゲノム	KR011276.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 0 - 2 - 3 株	部分ゲノム	KR011274.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 R E 分離株	完全ゲノム	KF498959.1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 E 1 9 株	部分ゲノム	HM585511.2	

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

株		N C B I アクセッション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 1 型 C R 3 8 株	部分ゲノム	HM585508. 2	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 E 1 3 株	部分ゲノム	HM585502. 2	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 E 0 8 株	部分ゲノム	HM585498. 2	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S 株	完全ゲノム	JQ780693. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S 株	完全ゲノム	JQ673480. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 O D 4 株	部分ゲノム	JN420342. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S c 株糖タン パク質 D ( U S 6 ) 遺 伝子	完全 C D S	EF157319. 1	
H S V 1 糖タンパク質 D 遺伝子	J 0 2 2 1 7 . 1		
単純ヘルペスウイルス 1 型糖タンパク質 D 遺 伝子	完全 C D S	L09243. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 1 2 - 1 2 - 2 株	部分ゲノム	KR011298. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 H S V - 1 / 0 1 1 6 2 0 9 / インド / 2 0 1 1 分離株	完全ゲノム	KJ847330. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 R 6 2 株	部分ゲノム	HM585515. 2	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 S 2 5 株	部分ゲノム	HM585513. 2	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S c ( C 2 ) 株糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	EF157322. 1	
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S c ( A C 4 ) 株糖タンパク質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 C D S	EF157321. 1	

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

株		N C B I アクセション 番号	タンパク質アクセ ッション番号
ヒトヘルペスウイルス 1 型 K O S c ( A C 3	A C 6 ) 株 糖タンパク 質 D ( U S 6 ) 遺伝子	完全 CDS	
E F 1 5 7 3 2 0 . 1			
単純ヘルペスウイルス 1 型糖タンパク質 D 遺 伝子	完全 C D S	L09244. 1	
単純ヘルペスウイルス 1 型糖タンパク質 D 遺 伝子	完全 C D S	L09245. 1	

10

【表 4】

表 4. シグナルペプチド

説明	配列	配列番号
H u I g G <sub>k</sub> シグナルペプチド	METPAQLLFLLLLWLPDTTG	78
I g E 重鎖 ε - 1 シグナルペプチド	MDWTWILFLVAAATRVHS	79
日本脳炎 P R M シグナル配列	MLGSNSGQRVVFTILLLLVAPAYS	80
V S V g タンパク質シグナル配列	MKCLLYLAFLFIGVNCA	81
日本脳炎 J E V シグナル配列	MWLVSIAIVTACAGA	82

20

【表 5 - 1】

表 5. フラジェリン核酸配列

名称	配列	配列番号 :
NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCA CAAGTCATTAAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAA CAAATCCCAGTCCGCACTGGGCACTGCTATCGAGCGTTTGTCTTCCGGTCT GCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGACAGGCGATTGCTAAC CGTTTTACCGCGAACATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAA CGACGGTATCTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAACGAAATC AACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAAGTGGCGGTTTCAGTCTGCGAATGG TACTAACTCCCAGTCTGACCTCGACTCCATCCAGGCTGAAATCACCCAGC GCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCGGCCAGACTCAGTTCAACGGCGTG AAAGTCCTGGCGCAGGACAACACCCTGACCATCCAGGTTGGTGCCAACG ACGGTGAAACTATCGATATTGATTTAAAAGAAATCAGCTCTAAAACACTG GGACTTGATAAGCTTAATGTCCAAGATGCCTACACCCCGAAAGAAACTGC TGTAACCGTTGATAAAACTACCTATAAAAATGGTACAGATCCTATTACAG CCCAGAGCAATACTGATATCCAAACTGCAATTGGCGGTGGTGCAACGGG GGTTACTGGGGCTGATATCAAATTTAAAGATGGTCAATACTATTTAGATG TTAAAGGCGGTGCTTCTGCTGGTGTATATAAAGCCACTTATGATGAAACT ACAAAGAAAGTTAATATTGATACGACTGATAAACTCCGTTGGCAACTGC GGAAGCTACAGCTATTCGGGGAACGGCCACTATAACCCACAACCAAATT GCTGAAGTAACAAAAGAGGGTGTGATACGACCACAGTTGCGGCTCAAC TTGCTGCAGCAGGGGTTACTGGCGCCGATAAGGACAATACTAGCCTTGTA AAACTATCGTTTGAGGATAAAAACGGTAAGGTTATTGATGGTGGCTATGC	83

30

40

【表 5 - 2】

	AGTGAAAATGGGCGACGATTTCTATGCCGCTACATATGATGAGAAAACA GGTGCAATTACTGCTAAAACCACTACTTATACAGATGGTACTGGCGTTGC TCAAACCTGGAGCTGTGAAATTTGGTGGCGCAAATGGTAAATCTGAAGTTG TTACTGCTACCGATGGTAAGACTTACTTAGCAAGCGACCTTGACAAACAT AACTTCAGAACAGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAAGACTG AAAACCCACTGCAGAAAATTGATGCTGCCTTGGCACAGGTTGATACACTT CGTTCTGACCTGGGTGCGGTTCAAGACCGTTTCAACTCCGCTATCACCAA CCTGGGCAATACCGTAAATAACCTGTCTTCTGCCCCGTAGCCGTATCGAAG ATTCCGACTACGCAACCGAAGTCTCCAACATGTCTCGCGCGCAGATTCTG CAGCAGGCCGGTACCTCCGTTCTGGCGCAGGCGAACCAGGTTCCGCAAA ACGTCTCTCTTTACTGCGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATG CTTCTTGGCCCTTGGGCTCCCCCAGCCCTCCTCCCTTCTGCAACCG TACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	10
○ R F 配列、 ヌクレ オチド	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTGCTGTTGACCCAGAATAA CCTGAACAAATCCAGTCCGCACTGGGCACTGCTATCGAGCGTTTGTCCTT CCGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGACAGGCGAT TGCTAACCGTTTTACCGCGAACATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTA ACGCTAACGACGGTATCTCCATTGCGCAGACCACTGAAGGCGCGCTGAAC GAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAACCTGGCGGTTCACTCTGC GAATGGTACTAACTCCCAGTCTGACCTCGACTCCATCCAGGCTGAAATCA CCCAGCGCCTGAACGAAATCGACCGTGTATCCGGCCAGACTCAGTTCAAC GGCGTGAAAGTCTTGGCGCAGGACAACACCCCTGACCATCCAGGTTGGTG CCAACGACGGTGAACTATCGATATTGATTTAAAAGAAATCAGCTCTAAA ACACTGGGACTTGATAAGCTTAATGTCCAAGATGCCTACACCCCGAAGA AACTGCTGTAACCGTTGATAAAACTACCTATAAAAATGGTACAGATCCTA TTACAGCCCAGAGCAATACTGATATCCAAACTGCAATTGGCGGTGGTGCA ACGGGGGTTACTGGGGCTGATATCAAATTTAAAGATGGTCAATACTATTT AGATGTTAAAGGCGGTGCTTCTGCTGGTGTATATAAAGCCACTTATGATG AAACTACAAAGAAAGTTAATATTGATACGACTGATAAACTCCGTTGGCA ACTGCGGAAGCTACAGCTATTCGGGGAACGGCCACTATAACCCACAACC AAATTGCTGAAGTAACAAAAGAGGGTGTGATACGACCACAGTTGCGGC TAACTTGCTGCAGCAGGGGTTACTGGCGCGGATAAGGACAATACTAGCC TTGTAATACTATCGTTTGGAGATAAAAACGGTAAGGTTATTGATGGTGGC TATGCAGTGAAAATGGGCGACGATTTCTATGCCGCTACATATGATGAGAA AACAGGTGCAATTACTGCTAAAACCACTACTTATACAGATGGTACTGGCG TTGCTCAAACCTGGAGCTGTGAAATTTGGTGGCGCAAATGGTAAATCTGAA GTTGTTACTGCTACCGATGGTAAGACTTACTTAGCAAGCGACCTTGACAA ACATAACTTCAGAACAGGCGGTGAGCTTAAAGAGGTTAATACAGATAAG ACTGAAAACCCACTGCAGAAAATTGATGCTGCCTTGGCACAGGTTGATAC ACTTCGTTCTGACCTGGGTGCGGTTCAAGACCGTTTCAACTCCGCTATCAC CAACCTGGGCAATACCGTAAATAACCTGTCTTCTGCCCCGTAGCCGTATCG AAGATTCCGACTACGCAACCGAAGTCTCCAACATGTCTCGCGCGCAGATT CTGCAGCAGGCGGTACCTCCGTTCTGGCGCAGGCGAACCAGGTTCCGCA AAACGTCCTCTCTTACTGCGT	84
m R N A 配列 (T 1 0 0 テールを 仮定)	G*GGGAAAUAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUUAAGAGCCAC CAUGGCACAAGUCAUUAUACAACAGCCUGUCGUGUUGACCCAGAA UAACCUGAACAAAUCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUU GUCUUCGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGACAGGACA GGCGAUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGC UUCGGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGG CGCGCUGAACGAAAUCAACAACAACCGUCAGCGUGUGCGUGAACUGGC GGUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCAGUCUGACCUCGACUCCA CCAGGCUGAAAUACCCAGCGCCUGAACGAAAUCCGACCGUGUAUCCGG CCAGACUCAGUUAACGGCGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCCU GACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUU AAAAGAAAUACGUCUUAACACACUGGGACUUGAUAAAGCUUAUUGUCCA AGAUGCCUACACCCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAAAACUAC CUAUAUAAUUGGUACAGAUCCUAUACAGCCAGAGCAAUACUGAUU CCAAACUGCAAUUUGCGGUGGUGCAACGGGGUUAUCUGGGCUGAUUU	85

10

20

30

40

【表 5 - 3】

	<p>           CAAAUUUAAAGAUGGUCAAUACUAAUUAGAUGUUAAAGGCGGUGCUUC            UGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUA            UAUUGAUACGACUGAUAAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGC            UAUUCGGGGAACGGCCACUUAUACCCACAACCAAAUUGCUGAAGUAAC            AAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGC            AGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAUAUAGCCUUGUAAAACUAUC            GUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGA            AAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUUGAUGAGAAAAACAGGUG            CAAUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUGGUACUGGCGUUGCUC            AAACUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAUGGUAAAUCUGAAGUU            GUUACUGCUACCGAUGGUAAGACUUAUAGCAAGCGACCUUGACAAA            CAUAAUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGUAAG            ACUGAAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAU            ACACUUCGUUCUGACCGGUGCGGUUCAGAACCGUUAACUCCGCU            AUCACCAACCUGGGCAAUACCGUAAAUAAACUGUCUUCUGCCCGUAGC            CGUAUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGC            GCGCAGAUUCUGCAGCAGGCCGGUACCUCCGUUCUGGCGCAGGCCAAC            CAGGUUCCGCAAACGUCUCUCUUACUGCGUUGAUAAUAGGCUGGA  <u>GCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCC</u>  <u>UCCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU</u>  <u>GGCGGCAA</u>  <u>AA</u>  <u>AAAAAAAAAAAAAUCUAG</u> </p>	
フラジェリン m R N A 配列		
NT (5' UTR, ORF, 3' UTR)	<p>           UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGG  <u>AAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAAAGAGCCACCAUG</u>            GCACAAGUCAUUAUACAAACAGCCUGUCGCUUGUAGCCAGAAUAAAC            CUGAACAAAUCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUGUCU            UCCGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAGGCG            AUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGCGUCC            CGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGGCGCG            CUGAACGAAAUCAACAACAACCGUCAGCGUGUGCGUGAACUGGCGGUU            CAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCAGUCUGACCUCGACUCCAUCCAG            GCUGAAAUACCCAGCGCCUGAACGAAUUGACCGUGUAUCCGGCCAG            ACUCAGUUAACGCGGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCCUGACC            AUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUUAAAA            GAAUACAGCUCUAAAACACUGGGACUUGAUAAAGCUUAAUGUCCAAGAU            GCCUACACCCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAAACUACCUAU            AAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCAGAGCAAUACUGAUUCCAA            ACUGCAAUUGGCGGUGGUGCAACGGGGGUUACUGGGGCUGAUUCAA            UUUAAAGAUGGUCAAUACUAAUUAGAUGUUAAAGGCGGUGCUUCUGCU            GGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUAUUAU            UGAUACGACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGCUAU            UCGGGGAACGGCCACUUAACCCACAACCAAAUUGCUGAAGUAACAAA            AGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGCAGG            GGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUACUGU            UGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGAAAA            UGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUUGAUGAGAAAAACAGGUGCAA            UUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUGGUACUGGCGUUGCUCAAA            CUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAUGGUAAAUUCUGAAGUUGUU            ACUGCUACCGAUGGUAAAGACUUAUAGCAAGCGACCUUGACAAACAU            AACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAAAGACU            GAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAUACA            CUUCGUUCUGACCUGGUGCGGUUCAGAACCGUUAACUCCGCUAUC            ACCAACUGGGCAAUACCGUAAAUAAACUGUCUUCUGCCCGUAGCCGU            AUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGCGCG            CAGAUUCUGCAGCAGGCCGGUACCUCCGUUCUGGCGCAGGCGAACCCAG            GUUCGCAAAACGUCUCUCUUUACUGCGUUGAUAAUAGGCUGGAGCC  <u>UCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCUCC</u> </p>	86

10

20

30

40

【表 5 - 4】

	<u>CCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGG CGGC</u>	
○ R F 配列、 ヌクレ オチド	AUGGCACAAGUCAUUAUACAACAGCCUGUCGCUUGACCCAGAAU AACCUGAACAAAUCCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUUG UCUUCGGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACAG GCGAUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGCU UCCCGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGGC GCGCUGAACGAAAUCAACAACCUGCAGCGUGUGCGUGAACUGGGCG GUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAGUCUGACCUCGACUCCAUC CAGGCUGAAAUCACCCAGCGCCUGAACGAAAUCGACCGUGUAUCCGGC CAGACUCAGUUAACGGCGUGAAAGUCCUGGGCGAGGACAACACCCUG ACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUUA AAAGAAAUCAGCUCUAAAACACUGGGACUUGAUAAAGCUUAAUGUCCAA GAUGCCUACACCCCGAAAGAAACUGCGUGAACCGUUGAUAAAACUACC UAUAAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUACUGAUUUC CAAACUGCAAUUGGCGGUGGUGCAACGGGGGUUACUGGGGCGUGAUC AAAUUUAAAGAUUGGUCAAUACUAUUUAGAUGUUAAGGCGGUGCUUC UGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUA UAUUGAUACGACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGC UAUUCGGGGAACGGCCACUAUAACCCACAACCAAUUGCUGAAGUAAC AAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGC AGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUAUC GUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGA AAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUAUGAUGAGAAAACAGGUG CAAUACUGCUAAAACCACUACUUAACAGAUUGGUACUGGGCGUUGCUC AAACUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAUUGGUAAAUCUGAAGUU GUUACUGCUACCGAUGGUAAAGACUACUUAAGCAAGCGACCUUGACAAA CAUAAACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAA ACUGAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAU ACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGAACCGUUAACUCCGCU AUCACCAACCGUGGCAAUACCGUAAAUAACCGUCUUCUGCCCGUAGC CGUAUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGC GCGCAGAUUCUGCAGCAGGCGCGUACCUCGCUUCUGGCGCAGGCGAAC CAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUUAACUGCGU	87
m R N A 配列 (T 1 0 0 テールを 仮定)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCAC CAUGGCACAAGUCAUUAUACAACAGCCUGUCGCUUGACCCAGAA UAACCUGAACAAAUCCCAGUCCGCACUGGGCACUGCUAUCGAGCGUUU GUCUUCGGGUCUGCGUAUCAACAGCGCGAAAGACGAUGCGGCAGGACA GGCGAUUGCUAACCGUUUUACCGCGAACAUCAAAGGUCUGACUCAGGC UCCCCGUAACGCUAACGACGGUAUCUCCAUUGCGCAGACCACUGAAGG CGCGCUGAACGAAAUCAACAACAACCGUCAGCGUGUGCGUGAACUGGC GGUUCAGUCUGCGAAUGGUACUAACUCCCAGUCUGACCUCGACUCCA CCAGGCUGAAAUCACCCAGCGCCUGAACGAAUUGACCGUGUAUCCGG CCAGACUGAGUUAACGGCGUGAAAGUCCUGGCGCAGGACAACACCU GACCAUCCAGGUUGGUGCCAACGACGGUGAAACUAUCGAUAUUGAUUU AAAAGAAAUCAGCUCUAAAACACUGGGACUUGAUAAAGCUUAAUGUCCA AGAUGCCUACACCCCGAAAGAAACUGCUGUAACCGUUGAUAAAACUAC CUAUAAAAAUGGUACAGAUCCUAUUACAGCCCAGAGCAAUACUGAUAU CCAAACUGCAAUUGGCGGUGGUGCAACGGGGGUUACUGGGGCGUGAUU CAAAUUUAAAGAUUGGUCAAUACUAUUUAGAUGUUAAGGCGGUGCUUC UGCUGGUGUUUAUAAAGCCACUUAUGAUGAAACUACAAAGAAAGUUA UAUUGAUACGACUGAUAAAACUCCGUUGGCAACUGCGGAAGCUACAGC UAUUCGGGGAACGGCCACUAUAACCCACAACCAAUUGCUGAAGUAAC AAAAGAGGGUGUUGAUACGACCACAGUUGCGGCUCAACUUGCUGCAGC AGGGGUUACUGGCGCCGAUAAGGACAAUACUAGCCUUGUAAAACUAC GUUUGAGGAUAAAAACGGUAAGGUUAUUGAUGGUGGCUAUGCAGUGA AAAUGGGCGACGAUUUCUAUGCCGCUACAUAUGAUGAGAAAACAGGUG CAAUACUGCUAAAACCACUACUUAUACAGAUUGGUACUGGCGUUGCUC AAACUGGAGCUGUGAAAUUUGGUGGCGCAAUUGGUAAAUCUGAAGUU GUUACUGCUACCGAUGGUAAAGACUACUUAAGCAAGCGACCUUGACAAA	88

10

20

30

40

【表 5 - 5】

	CAUAACUUCAGAACAGGCGGUGAGCUUAAAGAGGUUAAUACAGAUAAAG ACUGAAAACCCACUGCAGAAAAUUGAUGCUGCCUUGGCACAGGUUGAU ACACUUCGUUCUGACCUGGGUGCGGUUCAGAACCGUUAACUCCGCU AUCACCAACCUGGGCAAUACCGUAAAUAACCUUGUCUUCUGCCCGUAGC CGUAUCGAAGAUUCCGACUACGCAACCGAAGUCUCCAACAUGUCUCGC GCGCAGAUUCUGCAGCAGGCCGCUACCUCGCUUCUGGCGCAGGCCAAC CAGGUUCCGCAAAACGUCCUCUCUUUACUGCGUUGAUAAUAGGCUGGA GCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCC UCCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU GGGCGGCAA AAA AAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG	
--	--	--

10

【表 6】

表 6. フラジェリンアミノ酸配列

名称	配列	配列番号:
ORF 配列、 アミノ酸	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANR FTANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELAVQSANGTNS QSDLSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVLAQDNTLTIOVGANDGETIDI DLKEISSKTLGLDKLVQDAYTPKETAVTVDKTTYKNGTDPITAQSNTDIQT AIGGGATGVTGADIKFKDGQYYLDVKGASAGVYKATYDETTKKVNIDTTD KTPLATAEATAIRGTATTTHNQIAEVTKEGVDTTTVAQAALAAAGVTGADKD NTSLVKLSFEDKNGKVIDGGYAVKMGDDFYAATYDEKTGAITAKTTTYTDG TGVAQTGAVKFGGANGKSEVVTATDGKTYLASDLKHNFRITGGELKEVNT DKTENPLQKIDAALAQVDTLRSDLGAVQNRFNSAITNLGNTVNNLSSARSRI EDSDYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVL SLLR	89
フラジェリン -GSリン カーブスボ ロイド周囲タ ンパク質 (C SP)	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANR FTANIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELAVQSANSTNSQ SDLSIQAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVLAQDNTLTIOVGANDGETIDID LKQINSQTLGLDTLVQVQKYKVSDDTAATVTGYADTTIALDNSTFKASATGLG GTDQKIDGDLKFDDTTGKYAKVTVTGGTGKDGYYEVSVDKTNGEVTLG GATSPLTGGLPATATEDVKNVQVANADLTEAKAALTAAGVTGTASVVKMS YTDNNGKTIDGGLAVKVGDDYYSATQNKDGSIINTTKYTADDGTSKTALN KLGGADGKTEVVSIGGKTYAASKAEGHNFKAQPDLAEEAATTTENPLQKID AALAQVDTLRSDLGAVQNRFNSAITNLGNTVNNLSSARSRIEDSDYATEVSN MSRAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVL SLLRGGGGSGGGGMMAPDPNANP NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN NPANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQNGGNGHNPNDPNRNVDENANA NNAVKNNNNNEEPSDKHIEOYLKKIKNSISTEWSPCSVTCGNGIOVRIKPGSAN KPKDEL DYENDIEKKICKMEKCSSVFN VNS	125
フラジェリン -RPVTリ ンカーブスボ ロイド周囲タ ンパク質 (CSP)	MMAPDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANP NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQNGGNGHNPNDP NRNVDENANANNAVKNNNNNEEPSDKHIEOYLKKIKNSISTEWSPCSVTCGN GIOVRIKPGSANKPKDEL DYENDIEKKICKMEKCSSVFN VNSRPVTMAQVI NTNSLSLLTONNLNKSQSALGTAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTANI KGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELAVQSANSTNSQSDLD SIOAEITQRLNEIDRVSGQTQFNGVKVLAQDNTLTIOVGANDGETIDIDLKQIN SOTLGLDTLVQVQKYKVSDDTAATVTGYADTTIALDNSTFKASATGLGGTDC KIDGDLKFDDTTGKYAKVTVTGGTGKDGYYEVSVDKTNGEVTLGAGGATS PLTGGLPATATEDVKNVQVANADLTEAKAALTAAGVTGTASVVKMSYTDN NGKTIDGGLAVKVGDDYYSATQNKDGSIINTTKYTADDGTSKTALNKLGG ADGKTEYVSIGGKTYAASKAEGHNFKAQPDLAEEAATTTENPLQKIDAALA QVDTLRSDLGAVONRENSAITNLGNTVNNLSSARSRIEDSDYATEVSNMSRA QILQQAGTSVLAQANQVPQNVL SLLR	126

20

30

40

## 【0520】

等価物

当業者であれば、通常の実験を用いるだけで、本明細書に記載される本開示の具体的な実施形態の等価物を数多く認識または確認できるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

## 【0521】

50

本明細書で開示される全ての参考文献は、特許文書を含め、その全体が参照により本明細書に援用される。

【配列表】

2018536023000001.app



## 【 国 際 調 査 報 告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2016/058322

**Box No. I    Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☒ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
- The sequence listing filed with this international application was not used for the purpose of this search and opinion.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/058322

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K 39/245 (2006.01) A61K 31/7105 (2006.01) A61K 31/7115 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)**

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)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**Databases consulted:** WPIAP, EPODOC, MEDLINE, HCAPLUS, EMBASE, BIOSIS, PUBMED, ESPACENET, PATENTSCOPE, internal IP Australia Databases**Search terms used:** herpes simplex, HSV, herpesviridae, herpesviridae, human herpes virus, HHV, glycoprotein, ICP4, ribonucleic acid, RNA, mRNA, vaccine, immunity, immunogen, antigen, and related terms; Modernatx, Moderna Therapeutics (applicant search); Helen Lockhart, Giuseppe Ciaramella, Shinu John, Andrew J Bett, Danilo Casimiro (inventor search).

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

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

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--	--

 Date of the actual completion of the international search  
 11 January 2017

 Date of mailing of the international search report  
 11 January 2017

## Name and mailing address of the ISA/AU

 AUSTRALIAN PATENT OFFICE  
 PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA  
 Email address: pct@ipaustalia.gov.au

## Authorised officer

 Safiea Goolam  
 AUSTRALIAN PATENT OFFICE  
 (ISO 9001 Quality Certified Service)  
 Telephone No. 0262832521

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2016/058322
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/055905 A1 (NOVARTIS AG) 18 April 2013 Abstract, [29], Table 1, claim 6, claims 16-21, [63], [79]-[83], Example 1	1-71
X	WO 2012/051211 A2 (NOVARTIS AG) 19 April 2012 Abstract, [10]-[12], [56]-[58], [87], [90]-[96], [106]-[112], [169]-[172]	1-71
X	WO 2008/011609 A2 (VICAL INCORPORATED; UNIVERSITY OF WASHINGTON) 24 January 2008 Abstract, page 1 lines 18-23, page 19 lines 1-29, page 20 lines 15-27, page 50 lines 14-22, page 78 line 30-page 80 line 19, page 81 lines 14-27, adjoining paragraph at pages 81-82, page 18 lines 15026, page 22 line 20-page 23 line 14	1-71
X	WO 2011/106607 A2 (JUVARIS BIOTHERAPEUTICS, INC.; THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 01 September 2011 Abstract, [0008]-[0011], [0064]-[0077], [0096]-[0098]	1-71
P,A	WO 2015/164674 A1 (MODERNA THERAPEUTICS, INC.) 29 October 2015 Whole document	1-71

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2016/058322	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2013/055905 A1	18 April 2013	WO 2013055905 A1	18 Apr 2013
		AU 2012322704 A1	10 Apr 2014
		CA 2872033 A1	18 Apr 2013
		CN 104105504 A	15 Oct 2014
		EP 2768530 A1	27 Aug 2014
		JP 2015527871 A	24 Sep 2015
		MX 2014004214 A	07 May 2014
		RU 2014118727 A	20 Nov 2015
		US 2014271829 A1	18 Sep 2014
WO 2012/051211 A2	19 April 2012	WO 2012051211 A2	19 Apr 2012
		AU 2011316707 A1	09 May 2013
		AU 2016238966 A1	03 Nov 2016
		BR 112013008700 A2	21 Jun 2016
		CA 2814386 A1	19 Apr 2012
		CL 2013000984 A1	11 Oct 2013
		CN 103269713 A	28 Aug 2013
		CN 103269713 B	20 Jan 2016
		EP 2627351 A2	21 Aug 2013
		JP 2013544504 A	19 Dec 2013
		JP 2016096827 A	30 May 2016
		KR 20130117781 A	28 Oct 2013
		MX 2013003939 A	17 Oct 2013
		RU 2013121582 A	20 Nov 2014
		US 2014030292 A1	30 Jan 2014
		ZA 201302548 B	25 Sep 2014
WO 2008/011609 A2	24 January 2008	WO 2008011609 A2	24 Jan 2008
		AU 2007275047 A1	24 Jan 2008
		CA 2658484 A1	24 Jan 2008
		EP 2521786 A2	14 Nov 2012
		EP 2521786 B1	24 Jun 2015
		HK 1177952 A1	24 Mar 2016
		JP 2009544289 A	17 Dec 2009
		JP 5872755 B2	01 Mar 2016
		JP 2013138680 A	18 Jul 2013
		JP 2016052322 A	14 Apr 2016
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2016/058322	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2008102087 A1	01 May 2008
		US 7628993 B2	08 Dec 2009
		US 2010160418 A1	24 Jun 2010
		US 7879339 B2	01 Feb 2011
		US 2010160419 A1	24 Jun 2010
		US 7935352 B2	03 May 2011
		US 2010040651 A1	18 Feb 2010
		US 8263087 B2	11 Sep 2012
		US 2010158949 A1	24 Jun 2010
		US 8293248 B2	23 Oct 2012
		US 2013273108 A1	17 Oct 2013
		US 8828408 B2	09 Sep 2014
		US 2013273107 A1	17 Oct 2013
		US 8834894 B2	16 Sep 2014
		US 2012328656 A1	27 Dec 2012
		US 8840903 B2	23 Sep 2014
		US 2013202640 A1	08 Aug 2013
		US 8840904 B2	23 Sep 2014
		US 2012328657 A1	27 Dec 2012
		US 8852610 B2	07 Oct 2014
		US 2012328658 A1	27 Dec 2012
		US 8852611 B2	07 Oct 2014
		US 2014370055 A1	18 Dec 2014
		US 9161973 B2	20 Oct 2015
		US 2015010596 A1	08 Jan 2015
		US 9205146 B2	08 Dec 2015
		US 2015010597 A1	08 Jan 2015
		US 2015030631 A1	29 Jan 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No.	
Information on patent family members		<b>PCT/US2016/058322</b>	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
<b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>		<b>Patent Family Member/s</b>	
<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>	<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>
WO 2011/106607 A2	01 September 2011	WO 2011106607 A2	01 Sep 2011
		US 2013171234 A1	04 Jul 2013
		US 9089537 B2	28 Jul 2015
WO 2015/164674 A1	29 October 2015	WO 2015164674 A1	29 Oct 2015
		AU 2015249553 A1	10 Nov 2016
		CA 2946751 A1	29 Oct 2015
		SG 11201608798Y A	29 Nov 2016
		US 2016317647 A1	03 Nov 2016
		US 2016331828 A1	17 Nov 2016
<b>End of Annex</b>			
<p>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.</p> <p>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</p>			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)		A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)		A 6 1 P 37/04	
C 0 7 K 14/035 (2006.01)		C 0 7 K 14/035	
C 1 2 N 7/00 (2006.01)		C 1 2 N 7/00	
C 1 2 N 15/38 (2006.01)		C 1 2 N 15/38	

(31)優先権主張番号 62/245,159

(32)優先日 平成27年10月22日(2015.10.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 ジョン, シヌ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0, ケンブリッジ, リンジ アベニュー 3 1  
8, ユニット 4 0 3
- (72)発明者 ベット, アンドリュー ジェイ.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 4 6, ランズデール, コリンズ アベニュー 8 3  
4
- (72)発明者 カシミロ, ダニーロ アール.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 3 8, ハーリーズビル, ウェストボーン ロード  
6 2 6

F ターム(参考) 4B065 AA95X AA95Y BA01 CA23 CA24 CA45  
4C076 AA65 AA95 BB15 BB16 CC06 CC50 DD19F DD19H DD70F DD70H  
EE23F FF36 FF43 FF65 FF68  
4C085 AA03 AA04 AA38 BA78 BB12 BB23 CC33 DD86 EE01 EE03  
EE06 FF13 GG03 GG05  
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA24 MA38 MA66 NA13 NA14  
ZB05 ZB33  
4H045 AA10 AA30 BA41 CA03 DA86 EA31