(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6980780号
(P6980780)
(45)発行日　令和3年12月15日(2021.12.15)　(24)登録日　令和3年11月19日(2021.11.19)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 39/245	(2006.01)	A61K	39/245	ZNA
A61K 47/28	(2006.01)	A61K	47/28	
A61K 47/14	(2006.01)	A61K	47/14	
A61K 9/51	(2006.01)	A61K	9/51	
A61K 9/127	(2006.01)	A61K	9/127	

請求項の数 23　(全 414 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-520998(P2019-520998)
(86)(22)出願日　平成29年10月20日(2017.10.20)
(65)公表番号　特表2019-535665(P2019-535665A)
(43)公表日　令和1年12月12日(2019.12.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/057748
(87)国際公開番号　WO2018/075980
(87)国際公開日　平成30年4月26日(2018.4.26)
審査請求日　令和2年10月20日(2020.10.20)
(31)優先権主張番号　62/490,541
(32)優先日　平成29年4月26日(2017.4.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/411,381
(32)優先日　平成28年10月21日(2016.10.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　516317171
モデルナティーエックス，　インコーポレイテッド
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
(74)代理人　100188558
弁理士　飯田　雅人
(74)代理人　100195796
弁理士　塩尻　一尋
(72)発明者　ジュゼッペ・チャラメッラ
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

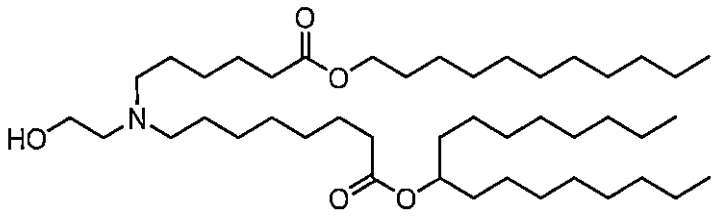
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒトサイトメガロウイルスワクチン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、
ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのそれぞれをコードする１つ以上のオープンリーディングフレームを有する少なくとも１つのメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）ポリヌクレオチドと、
ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢをコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、
ｉｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５をコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、
ｉｖ）薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含み、
前記（ｉ）から（ｉｉｉ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質のモル比を含む少なくとも１つの脂質ナノ粒子中に、少なくとも１つの用量のワクチンを投与した対象において免疫応答を生じさせるのに有効な量で製剤化され、
前記ｍＲＮＡポリヌクレオチドが自己複製ＲＮＡではない、ＨＣＭＶワクチン。
【請求項２】
前記（ｉ）から（ｉｉｉ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが、５’末端キャップ、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐを更にコードする、請求項１に記載のＨＣＭＶワク

チン。
【請求項３】
（ｉ）から（ｉｉｉ）のオープンリーディングフレームにおけるウラシルの少なくとも８０％が、１－メチル－シュードウリジンまたは１－エチル－シュードウリジンから選択される化学修飾を有する、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項４】
前記化学修飾が、前記ウラシルの５位炭素にある、請求項３に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項５】
ワクチン接種した対象におけるワクチンの効力が、ワクチンの一回服用後、少なくとも６０％である、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項６】
ワクチン接種した対象におけるワクチンの効力が、ワクチンの一回服用後、少なくとも７０％である、請求項５に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項７】
ワクチン接種した対象におけるワクチンの効力が、ワクチンの一回服用後、少なくとも８０％である、請求項６に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項８】
ワクチン接種した対象におけるワクチンの効力が、ワクチンの一回服用後、少なくとも９０％である、請求項７に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項９】
前記有効量が、投与の１～７２時間後に、ワクチンの服用でワクチン接種した対象の血清中で測定される、検出可能なレベルのＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチドを産生するのに十分である、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１０】
前記有効量が、投与の１～７２時間後に、ワクチンの服用でワクチン接種した対象の血清中で測定される、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチドに対する中和抗体によって産生される１，０００～１０，０００の中和力価を産生するのに十分である、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１１】
ワクチンの服用でワクチン接種した対象で産生された抗ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチド抗体価が、対照と比較して少なくとも１対数増加する、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチンであって、前記対照が、ＨＣＭＶに対するワクチンを投与されていない対象で産生された抗ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチド抗体価である、ＨＣＭＶワクチン。
【請求項１２】
ワクチンの服用でワクチン接種した対象で産生された抗ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチド抗体価が、対照と比較して少なくとも２対数増加する、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチンであって、前記対照が、ＨＣＭＶに対するワクチンを投与されていない対象で産生された抗ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｇＢ及び／またはｐｐ６５ポリペプチド抗体価である、ＨＣＭＶワクチン。
【請求項１３】
前記有効量が、２５μｇ～２００μｇの総用量である、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１４】
前記有効量が、２５μｇ～１００μｇの総用量である、請求項１３に記載のＨＣＭＶワ

クチン。
【請求項１５】
前記イオン化可能なカチオン性脂質が、以下の化合物：
【化１】



(化合物 25)

を含む、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１６】
（ａ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨをコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｂ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬをコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｃ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８をコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｄ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０をコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｅ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａをコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｆ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢをコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドと、（ｇ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５をコードするオープンリーディングフレームを有するｍＲＮＡポリヌクレオチドとを含む、請求項１に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１７】
（ａ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１８９のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、（ｂ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１９０のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、（ｃ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１９１のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、（ｄ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１７２のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、（ｅ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１９３のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、（ｆ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号１６２のヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、および／または（ｇ）のｍＲＮＡポリヌクレオチドが配列番号９２によりコードされるヌクレオチド配列に少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、請求項１６に記載のＨＣＭＶワクチン。
【請求項１８】
（ａ）配列番号１８９のヌクレオチド４６～２４３７を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｂ）配列番号１９０のヌクレオチド４６～１０４５を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｃ）配列番号１９１のヌクレオチド４６～７２４を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｄ）配列番号１７２のヌクレオチド４６～８５３を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｅ）配列番号１９３のヌクレオチド４６～５９８を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｆ）配列番号１６２のヌクレオチド４６～２９３２を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、および（ｇ）配列番号９２によりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含むヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、
（ａ）～（ｇ）の各ＲＮＡポリヌクレオチドがｍＲＮＡポリヌクレオチドであり、
（ａ）～（ｆ）の各ＲＮＡポリヌクレオチドがポリＡ尾部を含み、かつ（ｇ）のＲＮＡポ

リヌクレオチドが、配列番号１４６によりコードされる５’ＵＴＲ、配列番号１４７によりコードされる３’ＵＴＲおよびポリＡ尾部をさらに含み、
前記（ａ）から（ｇ）のＲＮＡポリヌクレオチドが、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質のモル比を含む少なくとも１つの脂質ナノ粒子中に、少なくとも１つの用量のワクチンを投与した対象において免疫応答を生じさせるのに有効な量で製剤化される、ＨＣＭＶワクチン。

【請求項１９】

ポリＡ尾部が１００ヌクレオチドの長さである、請求項１８に記載のＨＣＭＶワクチン。

【請求項２０】

（ａ）配列番号５８のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｂ）配列番号６２のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｃ）配列番号６０のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｄ）配列番号１５のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｅ）配列番号６６のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、（ｆ）配列番号８６のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、および（ｇ）配列番号９２のＤＮＡポリヌクレオチドによりコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、を含むヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、
（ａ）～（ｇ）の各ＲＮＡポリヌクレオチドがｍＲＮＡポリヌクレオチドであり、
（ａ）～（ｆ）の各ＲＮＡポリヌクレオチドがポリＡ尾部を含み、かつ（ｇ）のＲＮＡポリヌクレオチドが、配列番号１４６によりコードされる５’ＵＴＲ、配列番号１４７によりコードされる３’ＵＴＲおよびポリＡ尾部をさらに含み、
前記（ａ）から（ｇ）のＲＮＡポリヌクレオチドが、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質のモル比を含む少なくとも１つの脂質ナノ粒子中に、少なくとも１つの用量のワクチンを投与した対象において免疫応答を生じさせるのに有効な量で製剤化される、ＨＣＭＶワクチン。

【請求項２１】

ポリＡ尾部が１００ヌクレオチドの長さである、請求項２０に記載のＨＣＭＶワクチン。

【請求項２２】

ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドが、配列番号６１のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８ポリペプチドが、配列番号６３のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０ポリペプチドが、配列番号６５のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１Ａポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ｇＢタンパク質が、配列番号６９のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および／またはｐｐ６５タンパク質が、配列番号８２のアミノ酸配列に少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１６に記載のＨＣＭＶワクチン。

【請求項２３】

ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドが、配列番号６１のアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８ポリペプチドが、配列番号６３のアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０ポリペプチドが、配列番号６５のアミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１Ａポリペプチドが、配列番号６７の

アミノ酸配列を含み、ＨＣＭＶ　ｇＢタンパク質が、配列番号６９のアミノ酸配列を含み、およびｐｐ６５タンパク質が、配列番号８２のアミノ酸配列を含む、請求項２２に記載のＨＣＭＶワクチン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）項のもとで、「ヒトサイトメガロウイルスワクチン」と題された２０１７年８月２１日出願の米国特許仮出願第６２／５４８，１８４号、「ヒトサイトメガロウイルスワクチン」と題された２０１７年４月２６日出願の米国特許仮出願６２／４９０，５１０号、「ヒトサイトメガロウイルスワクチン」と題された２０１７年４月２６日に出願された米国特許仮出願第６２／４９０，５４１号、及び「ヒトサイトメガロウイルスワクチン」と題された２０１６年１０月２１日に出願された米国特許仮出願第６２／４１１，３８１号の利益を主張するものであり、この各々の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）は、Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒａｌｅｓ目、Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ科、Ｂｅｔａｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｎａｅ亜科のウイルスの属である。この属には現在、ヒト、サル、及びげっ歯類を含む異なる哺乳類について特定及び分類されている８種が存在する。最も研究されている属は、ヒトサイトメガロウイルスであり、これはまた、ヒト集団に広く分布しているヒトヘルペスウイルス５（ＨＨＶ－５）としても知られている。ＨＨＶ－５に関連する疾患としては、単核球症及び肺炎が挙げられる。全てのヘルペスウイルスは、長時間にわたり体内潜在性を維持する特徴的な能力を共有する。それらは、全身にわたって見出され得るが、ＣＭＶ感染はしばしば、ヒト及び他の哺乳動物の唾液腺と関連している。他のＣＭＶウイルスは、いくつかの哺乳動物種に見出されているが、動物から単離された種は、ゲノム構造に関してＨＣＭＶとは異なり、ヒト疾患を引き起こすとは報告されていない。

【０００３】

ＨＣＭＶは、世界のほとんどの地域で風土病である。ＨＣＭＶは、世界中の成人人口の５０～１００％に感染する遍在性の大型エンベロープ型ウイルスである。免疫適格性の宿主では一般的に無症候性であるが、ＨＣＭＶ感染は、先天性感染または新生児感染後の乳児、移植レシピエント、またはＡＩＤＳ患者などの免疫が低下した人における罹患率及び死亡率の主因である。

【０００４】

一次感染は通常、無症状疾患を引き起こし、その後ウイルスは潜伏性になり、後に再活性化する能力を保持する。このウイルスは、血液、唾液、尿、精液、及び母乳などの体液を介して伝染する。特に、未発症または免疫不全の個体は、ＨＣＭＶによる感染に対して非常に感受性が高い。米国人口の少なくとも６０％がＣＭＶに曝露されており、高リスク群（例えば、妊娠中に母親がＣＭＶに感染した胎児またはＨＩＶ感染者）において９０％超の有病率を有すると推定されている。

【０００５】

健康な個体では、ＨＣＭＶは典型的には、無症候性感染を引き起こすか、または軽度のインフルエンザ様の症状を生じる。しかしながら、２つの集団内で、ＨＣＭＶは重大な病状の原因となる。第一に、ＨＣＭＶは、子宮内で感染した新生児の先天性欠損の主因である。先天的に感染した新生児のうち、５～１０％は、小頭症、頭蓋内石灰化、及び肝炎、ならびに中枢神経系、肝臓、及び網膜を含む多くの組織及び器官に影響を及ぼし、多臓器不全及び死につながる可能性がある巨細胞封入体症などの、出生時に主要な臨床症状を有する。他の乳児は、出生時には無症候性である場合もあるが、後に聴力損失または中枢神経系異常を発症し、これは特に、知能低下及び知的障害を引き起こす。これらの病理は、

ＨＣＭＶが上皮細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、ニューロン、及び単球／マクロファージを含む多様な細胞型に進入し、複製する能力に部分的に起因する。

【０００６】

リスクのある第２の集団は、ＨＩＶ感染に罹患している患者及び移植を受けている患者などの免疫低下患者である。この状況では、ウイルスは日和見病原体となり、罹患率及び死亡率が高い重度の疾患を引き起こす。臨床的疾患は、発熱、肺炎、肝炎、脳炎、脊髄炎、大腸炎、ブドウ膜炎、網膜炎、及び神経障害を含む様々な症状を引き起こす。免疫適格性の個体におけるＨＣＭＶ感染の稀な顕在化としては、ギラン・バレー症候群、髄膜脳炎、心膜炎、心筋炎、血小板減少症、及び溶血性貧血が挙げられる。更に、ＨＣＭＶ感染は、移植血管硬化症及び再狭窄による臓器移植片喪失のリスクを増加させ、移植患者及び一般集団においてアテローム性動脈硬化症を増加させ得る。ＨＣＭＶ感染は、移植後１年目の患者の７５％において臨床的疾患を引き起こすと推定されている。

【０００７】

現在、承認されたＨＣＭＶワクチンは存在しない。２つの候補ワクチンであるＴｏｗｎｅ及びｇＢ／ＭＦ５９は、第ＩＩ相の有効性試験を完了している。Ｔｏｗｎｅワクチンは、病原性Ｔｏｌｅｄｏ株による負荷によって引き起こされる感染症及び疾患の両方に対して防御的であり、かつ重度の移植後ＣＭＶ疾患の予防にも有効であるようである。しかしながら、小規模の第ＩＩ相臨床試験では、低用量のＴｏｗｎｅワクチンは、ＣＭＶを活発に排出している子供を有する、血清陰性の母親の感染に対して防御を示せなかった。

【０００８】

ｇＢ／ＭＦ５９ワクチンは、ヒトにおいて高レベルの線維芽細胞進入中和抗体を誘導するＨＣＭＶ　ｇＢタンパク質の膜貫通欠失型バージョンから構成されるタンパク質サブユニットワクチンであり、成人及び幼児の両方において安全かつ耐容性が良いことが示されている。ｇＢ／ＭＦ５９ワクチンの最近の第ＩＩ相二重盲検プラセボ対照試験では、滅菌免疫を誘導する際に５０％の有効性が明らかになった。このワクチンは強力な抗体応答を誘発するが、非常に弱いＴ細胞応答を誘導するため、ワクチンによってもたらされる部分的有効性は、主に抗体媒介性であると考えられる。このＨＣＭＶワクチンは、何らかの防御効果を示す最初のものであるが、その５０％の防御は、ほとんどのワクチンにとって所望される８０～９０％には及ばない。

【０００９】

加えて、免疫低下個体におけるＨＣＭＶ感染を制御し、母体－胎児伝染の病理学的結果を低減するために、抗体療法が使用されているが、このような治療は通常ウイルスを根絶するのに十分ではない。混合した結果を有するＨＣＭＶ疾患の予防のための免疫抑制治療に関連して、移植患者にはＨＣＭＶ免疫グロブリン（Ｉｇ）が投与されている。抗体治療はまた、簡易感染を制御し、新生児における疾患を予防するためにも使用されている。しかしながら、これらの生成物は、比較的低い効能を有する血漿誘導体であり、十分な量の中和抗体を送達するためには、非常に高用量で静脈内注入によって投与されなければならない。

【００１０】

ＨＣＭＶは、神経発達異常及び子供における他の先天性欠損のウイルス性の主因であり、社会への費用は相当なものである。抗ウイルス療法が利用可能であるが、抗ウイルス剤による治療は不完全であり、ＣＭＶワクチンの開発はＣＭＶ感染を予防するための最も有望な戦略である。効果的なＨＣＭＶワクチンの健康及び経済利益が重要であることを考慮して、米国医学研究所及び米国国立ワクチンプログラムオフィスは、ＣＭＶワクチンの開発を最優先事項に分類しているが、どの候補ワクチンもライセンス供与は検討されていない。

【発明の概要】

【００１１】

ＨＣＭＶワクチンの欠如を考慮して、ＨＣＭＶ感染を予防及び／または治療するための、全ての患者集団において安全かつ有効であるワクチンに対する著しい必要性が存在する

。特に、ＨＣＭＶの重症度及び／または持続時間を予防または低減するための、免疫が低下したリスクのある妊婦、及び幼児患者にとって安全かつ有効であるワクチンに対する必要性が存在する。リボ核酸（ＲＮＡ）（例えば、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ））が身体の細胞機構を安全に指向して、天然タンパク質から抗体、及び細胞の内部及び外部で治療活性を有し得る他の完全に新規なタンパク質構築物まで、目的のほぼ全てのタンパク質を産生することができるという知識の上に構築されるＲＮＡワクチンが、本明細書に提供される。本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを使用して、ＤＮＡまたは弱毒化ウイルスワクチン接種に関連する多くのリスクなしに、細胞性免疫及び体液性免疫の両方を含む、ヒトサイトメガロウイルスに対するバランスの取れた免疫応答を誘導することができる。

【００１２】

ＲＮＡワクチンは、感染の有病率、または満たされていない医学的必要性の程度もしくはレベルに応じて、様々な状況で利用され得る。ＲＮＡワクチンは、様々な遺伝子型、株及び分離株のＨＣＭＶを治療及び／または予防するために利用され得る。ＲＮＡワクチンは、市販されている抗ウイルス療法治療よりもかなり大きな抗体価を生成し、かつより早い応答を生じるという点で優れた特性を有する。理論に縛られることは望まないが、ｍＲＮＡポリヌクレオチドとしてのＲＮＡワクチンは、ＲＮＡワクチンが天然の細胞機構を共用するために、翻訳時に適切なタンパク質高次構造を生成するようにより良く設計されていると考えられる。エクスビボで製造され、望ましくない細胞応答を誘発し得る伝統的ワクチンとは異なり、ＲＮＡワクチンは、より自然な様式で細胞系に提示される。

【００１３】

本開示に包含される様々なヒトサイトメガロウイルスアミノ酸配列は、以下の表２、６、７、８、及び９に示される。本明細書で提供されるＲＮＡワクチンは、表２、６、７、８、もしくは９に提供されるＨＣＭＶタンパク質の少なくとも１つをコードする少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、または、その断片、ホモログ（例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％の同一性）または誘導体を含み得る。

【００１４】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチンを提供する。１つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、単一ＲＮＡポリヌクレオチド上にコードされてもよく、または複数（例えば、２つ以上）のＲＮＡポリヌクレオチドに個別にコードされてもよい。

【００１５】

いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ糖タンパク質である。例えば、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ及びｇＭ、ならびにその免疫原性断片またはエピトープから選択され得る。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＢポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＯポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＮポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＭポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ切断型糖タンパク質は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、または配列番号６の核酸配列によってコードされる。

【００１６】
いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、変異体ｇＨポリペプチド、変異体ｇＬポリペプチド、または変異体ｇＢポリペプチドである。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬまたはｇＢポリペプチドは、以下のドメイン配列の１つ以上を欠いている切断型ポリペプチドである：（１）疎水性膜近位ドメイン、（２）膜貫通ドメイン、及び（３）細胞質ドメイン。いくつかの実施形態では、切断型ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、またはｇＢポリペプチドは、疎水性膜近位ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを欠いている。いくつかの実施形態では、切断型ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、またはｇＢポリペプチドは、細胞外ドメイン配列のみを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ切断型糖タンパク質は、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、または配列番号１２の核酸配列によってコードされる。
【００１７】
いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるＨＣＭＶタンパク質である。いくつかの実施形態では、この抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ８３ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２３ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１Ａポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、または配列番号１８の核酸配列によってコードされる。
【００１８】
いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質、その断片、またはエピトープを含む。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、２つ以上の糖タンパク質、その断片、またはエピトープを含む。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、少なくとも１つのＨＣＭＶ糖タンパク質、その断片またはエピトープ及び少なくとも１つの他のＨＣＭＶタンパク質、その断片またはエピトープを含む。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、単一のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、２つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされ、例えば、各ＨＣＭＶポリペプチドは、別個のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ、及びｇＭポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上の糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＢと、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＮ、及びｇＭポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される１つ以上のＨＣＭＶポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上の糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＨと、ｇＬ、ｇＯ、ｇＮ、及びｇＭポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される１つ以上のＨＣＭＶポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上の糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＬと、ｇＢ、ｇＨ、ｇＯ、ｇＮ、及びｇＭポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される１つ以上のＨＣＭＶポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ｇＢ及びｇＨである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ｇＢ及びｇＬである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ｇＨ及びｇＬである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ｇＢ、ｇＬ及びｇＨである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タン

パク質は、ＵＬ１２３及びＵＬ１３０である。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＵＬ１２３及び１３１Ａである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＵＬ１３０及び１３１Ａである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０及び１３１Ａである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上の糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＨとｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される１つ以上のＨＣＭＶポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上の糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＬと、ｇＨ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される１つ以上のＨＣＭＶポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶ糖タンパク質は、ｇＬ、ｇＨ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び１３１Ａである。ワクチンが２つ以上のＨＣＭＶタンパク質を含むこれらの実施形態のいずれかにおいて、ＨＣＭＶ　ｇＨは、変異体ｇＨ、例えば、本明細書に開示される任意の変異体ＨＣＭＶ　ｇＨ糖タンパク質、例えば、前出の段落に、及び実施例に開示された任意の変異体ＨＣＭＶであってもよい。ワクチンが２つ以上のＨＣＭＶタンパク質を含むこれらの実施形態のいずれかにおいて、ＨＣＭＶ　ｇＢは、変異体ｇＢ、例えば、本明細書に開示される任意の変異体ＨＣＭＶ　ｇＢ糖タンパク質、例えば、前出の段落に及び実施例に開示された任意の変異体ＨＣＭＶ　ｇＢであってもよい。ワクチンが２つ以上のＨＣＭＶ　ｇＬタンパク質を含むこれらの実施形態のいずれかにおいて、ＨＣＭＶ　ｇＬは、変異体ｇＬ、例えば、本明細書に開示される任意の変異体ＨＣＭＶ　ｇＬ糖タンパク質、例えば、前の段落及び実施例に開示されている任意の変異体ＨＣＭＶ　ｇＬであってもよい。

【００１９】

ＨＣＭＶワクチンが、２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ（単一ＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされるか、または２つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされるかのいずれか、例えば、個別のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされる各々のタンパク質）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つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドを含む特定の実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質は、変異体ｇＢ、例えば、前の段落で本明細書に開示される任意の変異体ｇＢポリペプチド、ならびにｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるＨＣＭＶタンパク質である。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質は、変異体ｇＨ、例えば、前の段落において本明細書で開示された任意の変異体ｇＨポリペプチド、ならびにｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるＨＣＭＶタンパク質である。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶタンパク質は、変異体ｇＨ、例えば、前の段落において本明細書で開示された任意の変異体ｇＨポリペプチド、ならびにｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるＨＣＭＶタンパク質である。変異体ＨＣＭＶタンパク質が変異体ＨＣＭＶ　ｇＢ、変異体ＨＣＭＶ　ｇＬ及び変異体ＨＣＭＶ　ｇＨであるいくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶポリペプチドは、以下の切断型ポリペプチドから選択される切断型ポリペプチドである：疎水性膜近位ドメインを欠く；膜貫通ドメインを欠く；細胞質ドメインを欠く；疎水性膜の近位、膜貫通、及び細胞質ドメインのうちの２つ以上を欠く；ならびに細胞外ドメインのみを含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペ

プチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープをコードするオープンリーディングフレームを有する多量体ＲＮＡポリヌクレオチドを含む。本開示のいくつかの実施形態は、ＨＣＭＶワクチンであって、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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、ここでＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、パターン化されたＵＴＲを含む、ＨＣＭＶワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、パターン化されたＵＴＲは、ＡＢＡＢＡＢまたはＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢまたはＡＢＣＡＢＣＡＢＣまたは１回、２回、もしくは３回以上反復されるその変異体などの反復パターンまたは交互パターンを有する。これらのパターンでは、各文字Ａ、Ｂ、またはＣは、ヌクレオチドレベルで異なるＵＴＲを表す。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、第１の核酸）の５’ＵＴＲは、別のＲＮＡポリヌクレオチド（第２の核酸）のＵＴＲとの相補性の領域を有する。例えば、２つのＵＴＲがハイブリダイズして多量体分子を形成するように、（例えば、多量体分子中の）結合しようとする２つのポリヌクレオチドのＵＴＲヌクレオチド配列を、相補性の領域を含むように修飾してもよい。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、多量体配列の形成を可能にするように修飾される。いくつかの実施形態では、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲを修飾して、多量体配列の形成を可能にする。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲを修飾して、多量体配列の形成を可能にする。いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ及びｇＮから選択されるＨＣＭＶ糖タンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、多量体配列の形成を可能にするように修飾される。これらの実施形態のいずれかにおいて、多量体は、二量体、三量体、五量体、六量体、七量体、八量体、九量体、または十量体であってもよい。したがって、いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、二量体の形成を可能にするように修飾される。いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、三量体の形成を可能にするように修飾される。いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、五量体の形成を可能にするように修飾される。多量体分子（例えば、二量体、三量体、五量体など）の形成のための修飾された５’ＵＴＲ配列を有する例示的なＨＣＭＶ核酸は、配列番号１９～２６を含む。

【００２２】

上記の任意の実施形態のいずれかでは、ＨＣＭＶ　ＲＮＡポリヌクレオチドは、更なる配列、例えばＦＬＡＧタグ及びヒスチジンタグのような１つ以上のリンカー配列または１つ以上の配列タグを更に含み得る。

【００２３】

本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはそれ以上）のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープをコードする単一の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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ、３つ、４つ、５つまたはそれ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする、２つ以上のオープンリーディングフレーム、例えば、２つ、３つ、４つ、５つまたはそれ以上の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ＨＣＭＶワクチンを提供する。これらの実施形態のいずれかにおいて

、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ、ｇＢ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ及びその断片またはエピトープから選択される２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードし得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ＵＬ８３及びＵＬ１２３をコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ及びｇＬをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａをコードする。少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドが、２つ以上（例えば、２、３、４、５またはそれ以上）のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする単一のオープンリーディングフレームを有するいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、更に、追加の配列、例えば、リンカー配列、またはＨＣＭＶ　ＲＮＡ転写物またはポリペプチドのプロセシングを助ける配列、例えば切断部位配列を含む。いくつかの実施形態では、更なる配列は、フーリン配列のようなプロテアーゼ配列であってもよい。いくつかの実施形態では、追加の配列は、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａ、Ｆ２Ａ、及びＴ２Ａ配列などの自己切断２Ａペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、リンカー配列及び切断部位配列は、ＨＣＭＶポリペプチドをコードする配列の間に散在している。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０または配列番号３１によってコードされる。

【００２４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４のいずれかから選択される少なくとも１つの核酸配列、ならびに配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４から選択される核酸配列と少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％）の同一性を有するホモログによってコードされる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４のいずれかから選択される少なくとも１つの核酸配列、ならびに配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４から選択される核酸配列と少なくとも９０％（９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．８％、または９９．９％）の同一性を有するホモログによってコードされる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４のいずれかから選択される核酸配列の少なくとも１つの断片、ならびに配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７６、及び８４～１４４から選択される核酸配列と少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％）の同一性を有するホモログによってコードされる。

【００２５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、本明細書に開示される核酸配列のいずれかから選択される少なくとも１つの核酸配列、または本明細書に開示される核酸配列と少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％）の同一性を有するホモログによってコードされる。

【００２６】

前の段落における上記の実施形態のいずれかにおいて、ＨＣＭＶ　ＲＮＡポリヌクレオチドは、更に、追加の配列、例えばＦＬＡＧタグ及びヒスチジンタグのような１つ以上のリンカー配列または１つ以上の配列タグを更に含んでもよい。

【００２７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する抗原ポリペプチド

をコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９５％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９６％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９７％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のアミノ酸配列と少なくとも９８％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２～５２のアミノ酸配列と少なくとも９９％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。

【００２８】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶポリペプチドがコードされるオープンリーディングは、コドン最適化される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３３の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３４の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３８の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４０の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４７の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号５０の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドはコドン最適化ｍＲＮＡである。

【００２９】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは、野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは、野生型ｍＲＮＡ配列と８０％以上の同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３０】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３３の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３３の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％を超える同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３１】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３４の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３４の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％を超える同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３２】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３８

の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号３８の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％を超える同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４０の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４０の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％を超える同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号４２の抗原性タンパク質をコードし、ＲＮＡポリヌクレオチドは野生型ｍＲＮＡ配列と８０％を超える同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００３５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１～３１及び８４～１４４から選択される配列によってコードされ、少なくとも１つの化学修飾を含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは多価である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、ＶＲ１８１４、ＶＲ６９５２、ＶＲ３４８０Ｂ１（ガンシクロビル耐性）、ＶＲ４７６０（ガンシクロビル及びフォスカーネット耐性）、Ｔｏｗｎｅ、ＴＢ４０／Ｅ、ＡＤ１６９、Ｍｅｒｌｉｎ、及びＴｏｌｅｄｏから選択されるウイルス株または分離株に由来するポリヌクレオチド配列を含む。

【００３７】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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及び少なくとも１つの５’末端キャップを有する少なくとも１つのリボ核酸（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、５’末端キャップは７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐである。

【００３８】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチンであって、ここでこの少なくとも１つのリボ核酸（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドが少なくとも１つの化学修飾を有するＨＣＭＶワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのリボ核酸（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドは、第２の化学修飾を更に含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学修飾を有する少なくとも１つのリボ核酸（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドは、５’末端キャップを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学修飾は、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。

【００３９】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチンを提供し、ここで、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％（例えば、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、１００％）が化学修飾を有し、必要に応じてこの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では、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では、化学修飾は、ウラシルの５位にある。いくつかの実施形態では、化学修飾は、Ｎ１－メチルシュードウリジンである。

【００４０】

本開示のいくつかの実施形態は、カチオン性脂質ナノ粒子（本明細書ではイオン化可能なカチオン性脂質ナノ粒子、イオン化可能な脂質ナノ粒子、及び脂質ナノ粒子とも呼ばれ、これらは互換的に使用される）中に製剤化されるＨＣＭＶワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質、ＰＥＧ修飾脂質、ステロール、及び非カチオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、イオン化可能な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では、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）、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（Ｌ３１９）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約２０～６０％のカチオン性脂質、約５～２５％の非カチオン性脂質、約２５～５５％のステロール、及び約０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、０．４未満の多分散性値を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、中性ｐＨで正味中性電荷を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、５０～２００ｎｍの平均直径を有する。

【００４１】

本開示のいくつかの実施形態は、抗原特異的免疫応答を生じるのに有効な量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ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。いくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答またはＢ細胞応答を含む。いくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答及びＢ細胞応答を含む。いくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答を生成する方法は、ワクチンの単回投与を含む。いくつかの実施形態では、この方法は更に、ブースター用量のワクチンを対象に投与することを更に包含する。いくつかの実施形態では、このワクチンは、皮内または筋肉内注射によって対象に投与される。

【００４２】

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、抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な量で対象にワクチンを投与することを含む方法において使用するためのＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンもまた提供される。

【００４３】

本明細書に更に提供されるのは、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、抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な量のワクチンを対象に投与することを含む方法において使用するための医薬の製造におけるＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンの使用である。

【００４４】

更に、本開示のワクチンを対象に投与することを含む、ＨＣＭＶ感染を予防または治療する方法が提供される。

【００４５】

本明細書に開示されるＨＣＭＶワクチンは、対象において抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な量で製剤化され得る。

【００４６】
いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して１～３対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して２～１０倍増加する。
【００４７】
いくつかの実施形態では、対照は、ＨＣＭＶワクチンを投与されていない対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。
【００４８】
いくつかの実施形態では、対照は、生弱毒化または不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。
【００４９】
いくつかの実施形態では、上記対照は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。
【００５０】
いくつかの実施形態では、上記有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも２倍の低減と等しい用量であり、かつ上記対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価が、組み換えもしくは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。
【００５１】
いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも４倍の低減と等しい用量であり、対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。
【００５２】
いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の少なくとも１０倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。
【００５３】
いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。
【００５４】
いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１０００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。
【００５５】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の２～１０００倍の低減に等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００５６】

いくつかの実施形態では、有効量は、５０～１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は１００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される２５μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される１００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される４００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される５００μｇの用量である。

【００５７】

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生じるのに有効な量で本明細書に開示されるＨＣＭＶワクチンを対象に投与することを含む、対象における抗原特異的免疫応答を誘導する方法を提供する。

【００５８】

いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して１～３対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して２～１０倍増加する。

【００５９】

いくつかの実施形態では、対照は、ＨＣＭＶワクチンを投与されていない対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【００６０】

いくつかの実施形態では、対照は、生弱毒化または不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【００６１】

いくつかの実施形態では、上記対照は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【００６２】

いくつかの実施形態では、上記有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも２倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６３】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも４倍の低減と等しい用量であり、対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６４】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の少なくとも１０倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭ

Ｖ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６５】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６６】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１０００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６７】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の２～１０００倍の低減に等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００６８】

いくつかの実施形態では、有効量は、５０～１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は１００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される２５μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される１００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される４００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される５００μｇの用量である。

【００６９】

本開示の他の態様は、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに連結されたシグナルペプチドを含むＨＣＭＶワクチンを提供する。

【００７０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ糖タンパク質またはその抗原性断片である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＢ、ｇＭ、ｇＮ、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０またはＵＬ１３１Ａタンパク質またはその抗原性断片もしくはエピトープである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＢ、ｇＭ、ｇＮ、ｇＨ、ｇＬ及びｇＯから選択される。

【００７１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＨである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＬである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＢである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１Ａである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ８３である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶタンパク質は、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２３である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、変異体ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、変異体ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、変異体ＨＣＭＶ　ｇＢポリペプチドである。

【００７２】
いくつかの実施形態では、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では、シグナルペプチドは、ＩｇＥ　ＨＣ（Ｉｇ重鎖イプシロン－１）シグナルペプチドである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号５３）を有する。
【００７３】
いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＧκシグナルペプチドである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、アミノ酸配列ＭＥＴＰＡＱＬＬＦＬＬＬＬＷＬＰＤＴＴＧ（配列番号５４）を有する。
【００７４】
いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチド、及びｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含む。
【００７５】
本明細書では更に、先天性ＨＣＭＶ感染を予防するためのＨＣＭＶワクチンの使用が、提供される。更に、本明細書では、出産適齢期の女性にＨＣＭＶワクチンを投与する方法が提供される。
【００７６】
本発明の態様は、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ｉｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ｉｖ）薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、ワクチンに関する。
【００７７】
いくつかの実施形態では、ワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；及びＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む。
【００７８】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、２つ以上のＨＣＭＶ抗原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。いくつかの実施形態では、１つ以上のオープンリーディングフレームがコドン最適化される。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、及び８４～１４４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では、ＲＮＡポリヌクレオチドの少なくとも１つは、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９０％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。

【００７９】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドの少なくとも１つは、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９５％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドの少なくとも１つは、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９６％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９７％の同一性。いくつかの実施形態では、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９８％の同一性。いくつかの実施形態では、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、及び８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９９％の同一性。

【００８０】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号５９、６１、６３、６５、または６７の抗原性タンパク質をコードし、ここでこのＲＮＡポリヌクレオチドは、野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有するか、または野生型ｍＲＮＡ配列と８０％超の同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号６９の抗原性タンパク質をコードし、ここでこのＲＮＡポリヌクレオチドは、野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有するか、または野生型ｍＲＮＡ配列と８０％超の同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号７１の抗原性タンパク質をコードし、ここでこのＲＮＡポリヌクレオチドは、野生型ｍＲＮＡ配列と８０％未満の同一性を有するか、または野生型ｍＲＮＡ配列と８０％超の同一性を有するが、野生型ｍＲＮＡ配列は含まない。

【００８１】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、少なくとも１つの化学修飾を含む。いくつかの実施形態では、ワクチンは多価である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、ＶＲ１８１４、ＶＲ６９５２、ＶＲ３４８０Ｂ１、ＶＲ４７６０、Ｔｏｗｎｅ、ＴＢ４０／Ｅ、ＡＤ１６９、Ｍｅｒｌｉｎ、及びＴｏｌｅｄｏから選択されるウイルス株または分離株に由来するポリヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、第２の化学修飾を更に含む。

【００８２】
いくつかの実施形態では、化学修飾は、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。

【００８３】
いくつかの実施形態では、オープンリーディングフレーム中のウラシルの８０％が化学修飾を有する。いくつかの実施形態では、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では、この化学修飾は、ウラシルの５位にある。いくつかの実施形態では、化学修飾は、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジンである。いくつかの実施形態では、ワクチンは、脂質ナノ粒子

内に製剤化される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質、ＰＥＧ修飾脂質、ステロール、及び非カチオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、イオン化可能な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では、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）、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（Ｌ３１９）からなる群から選択される。

【００８４】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約２０～６０％のカチオン性脂質、約５～２５％の非カチオン性脂質、約２５～５５％のステロール、及び約０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、０．４未満の多分散性値を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、中性ｐＨで正味中性電荷を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、５０～２００ｎｍの平均直径を有する。

【００８５】

本発明の態様は、対象に抗原特異的免疫応答を誘導する方法であって、本明細書に記載のワクチンのいずれかを抗原特異的免疫応答を生じるのに有効な量で対象に投与することを含む方法に関する。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答を含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｂ細胞応答を含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答及びＢ細胞応答を含む。

【００８６】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答を生成する方法は、ワクチンの単回投与を包含する。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、方法は、ブースター用量のワクチンを投与することを更に含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、ワクチンは、皮内または筋肉内注射によって対象に投与される。

【００８７】

本発明の態様は、対象に抗原特異的免疫応答を誘導する方法において使用するための、ＨＣＭＶワクチンに関し、この方法は、抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な量でこの対象にワクチンを投与することを含む。

【００８８】

本発明の態様は、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法において使用するための医薬の製造における、本明細書に記載のＨＣＭＶワクチンの使用に関し、この方法は、このワクチンを、抗原特異的免疫応答を生じるのに有効な量で対象に投与することを含む。

【００８９】

本発明の態様は、本明細書に記載のワクチンのいずれかを対象に投与することを含む、ＨＣＭＶ感染を予防または治療する方法に関する。

【００９０】

本発明の態様は、対象において抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な量で製剤化されたＨＣＭＶワクチンに関する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１対数、または対照と比較して１～３対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも２倍、対照と比較して少なくとも５倍、対照と比較して少なくとも１０倍、または対照と比較して２～１０倍増加する。

【００９１】

いくつかの実施形態では、対照は、ＨＣＭＶワクチンを投与されていない対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。いくつかの実施形態では、対照は

、生弱毒化または不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。いくつかの実施形態では、上記対照は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、上記有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも２倍の低減と等しい用量であり、かつ上記対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価が、組み換えもしくは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９３】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも４倍の低減と等しい用量であり、対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９４】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の少なくとも１０倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９５】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９６】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１０００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９７】

いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の２～１０００倍の低減に等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【００９８】

いくつかの実施形態では、有効量は、５０～１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は１００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される２５μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される１００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される４００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される５００μｇの用量である。

【００９９】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１対数、または対照と比較し

て１～３対数増加する。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象において産生される抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも２倍、対照と比較して少なくとも５倍、対照と比較して少なくとも１０倍、または対照と比較して２～１０倍増加する。

【０１００】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対照は、ＨＣＭＶワクチンを投与されていない対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対照は、生弱毒化または不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対照は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【０１０１】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも２倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０２】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも４倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えもしくは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０３】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１０倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えもしくは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０４】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えもしくは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０５】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１０００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えもしくは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０６】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における２～１０００倍の低減と等しい用量であり、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えもしくは精製さ

れたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０１０７】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は５０～１０００μｇの総用量である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、１００μｇの総用量である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される２５μｇの用量である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される１００μｇの用量である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される４００μｇの用量である。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、有効量は、対象に合計で２回投与される５００μｇの用量である。

【０１０８】

本発明の態様は、ＨＣＭＶワクチンであって、ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープと、ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープと、ｉｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープとを含む、ワクチンに関する。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドの１つ以上は、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに連結されたシグナル配列を含み、任意で、シグナルペプチドが、ＩｇＥシグナルペプチドである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＥ　ＨＣ（Ｉｇ重鎖イプシロン－１）シグナルペプチドである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号５３）を有する。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＧκシグナルペプチドである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、アミノ酸配列ＭＥＴＰＡＱＬＬＦＬＬＬＬＷＬＰＤＴＴＧ（配列番号５４）を有する。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。

【０１１０】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象は、免疫が低下した臓器移植レシピエントである。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、移植レシピエントは、造血細胞移植レシピエントまたは実質臓器移植レシピエントである。

【０１１１】

本発明の態様は、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）感染を有する免疫が低下した臓器移植レシピエント対象を治療する方法に関し、治療有効量のヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンを対象に投与することを含み、ＨＣＭＶワクチンが、ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ｉｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ｉｖ）薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、方法に関する。

【０１１２】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、ワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしく

はエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；及びＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む。

【０１１３】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、２つ以上のＨＣＭＶ抗原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。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、１つ以上のオープンリーディングフレームがコドン最適化される。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸ワクチンは、化学的に修飾される。他の実施形態では、核酸ワクチンは非修飾である。

【０１１５】

更に他の態様は、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体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む、対象にワクチン接種するための組成物及びワクチン接種方法を提供し、ここで上記ＲＮＡポリヌクレオチドは、安定化エレメントを含まず、かつここで、アジュバントは、ワクチンと同時製剤化されていないか、または同時投与されない。

【０１１６】

他の態様では、本発明は、対象にワクチン接種するための組成物または方法であって、この方法は、対象に、第１の抗原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投与することを含み、ここでは１０ｕｇ／ｋｇ～４００ｕｇ／ｋｇの投与量の核酸ワクチンを対象に投与する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドの投与量は、１用量あたり１～５ｕｇ、５～１０ｕｇ、１０～１５ｕｇ、１５～２０ｕｇ、１０～２５ｕｇ、２０～２５ｕｇ、２０～５０ｕｇ、３０～５０ｕｇ、４０～５０ｕｇ、４０～６０ｕｇ、６０～８０ｕｇ、６０～１００ｕｇ、５０～１００ｕｇ、８０～１２０ｕｇ、４０～１２０ｕｇ、４０～１５０ｕｇ、５０～１５０ｕｇ、５０～２００ｕｇ、８０～２００ｕｇ、１００～２００ｕｇ、１２０～２５０ｕｇ、１５０～２５０ｕｇ、１８０～２８０ｕｇ、２００～３００ｕｇ、５０～３００ｕｇ、８０～３００ｕｇ、１００～３００ｕｇ、４０～３００ｕｇ、５０～３５０ｕｇ、１００～３５０ｕｇ、２００～３５０ｕｇ、３００～３５０ｕｇ、３２０～４００ｕｇ、４０～３８０ｕｇ、４０～１００ｕｇ、１００～４００ｕｇ、２００～４００ｕｇ、または３００～４００ｕｇである。いくつかの実施形態では、核酸ワクチンは、皮内または筋肉内注射によって対象に投与される。いくつかの実施形態では、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では、核酸ワクチンの第２の用量は、２１日目に対象に投与される。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、２５マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの用量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、１００マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、５０マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、７５マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、１５０マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、４００マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつ

かの実施形態では、２００マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドの投与量が、対象に投与される核酸ワクチンに含まれる。いくつかの実施形態では、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。他の実施形態では、核酸ワクチンは、化学的に修飾され、他の実施形態では、核酸ワクチンは化学的に修飾されていない。

【０１１８】

本発明の態様は、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体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（このＲＮＡポリヌクレオチドは安定化エレメントを含まない）及び薬学的に許容される担体または賦形剤（アジュバントはワクチンに含まれない）を含む核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、この安定化エレメントは、ヒストンステムループである。いくつかの実施形態では、安定化エレメントは、野生型配列に対して増加したＧＣ含量を有する核酸配列である。

【０１１９】

本発明の態様は、第１の抗原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提供し、このＲＮＡポリヌクレオチドは、宿主へのインビボ投与のための製剤中に存在し、ヒト対象の許容可能なパーセンテージについて第１の抗原に対する抗体保有率の基準を上回る抗体価を付与する。いくつかの実施形態では、本発明のｍＲＮＡワクチンにより産生される抗体価は、中和抗体価である。いくつかの実施形態では、中和抗体価は、タンパク質ワクチンよりも大きい。他の実施形態では、本発明のｍＲＮＡワクチンによって産生される中和抗体価は、アジュバント添加タンパク質ワクチンよりも大きい。更に他の実施形態では、本発明のｍＲＮＡワクチンによって産生される中和抗体価は、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、２，０００～１０，０００、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、典型的には、プラーク数の５０％の低減を達成するために必要とされる最も高い血清希釈として表される。

【０１２０】

好ましい態様において、本発明のワクチン（例えば、ＬＮＰ－カプセル化ｍＲＮＡワクチン）は、ワクチン接種された対象の血液または血清中の抗原特異的抗体の予防的及び／または治療的に有効なレベル、濃度及び／または力価を生じる。本明細書で定義するように、抗体価という用語は、対象、例えばヒト対象において産生された抗原特異的抗体の量を指す。例示的な実施形態では、抗体価は、依然として陽性結果を与える最大希釈度の逆数（段階希釈で）として表される。例示的な実施形態では、抗体価は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって決定または測定される。例示的な実施形態では、抗体価は、中和アッセイによって、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。特定の態様において、抗体価測定は、１：４０、１：１００などのような比として表される。

【０１２１】

本発明の例示的な実施形態では、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、１：５００超、１：６０００超、１：７５００超、１：１００００超という抗体価を生じる。例示的な実施形態では、抗体価は、ワクチン接種後１０日まで、ワクチン接種後２０日まで、ワクチン接種後３０日まで、ワクチン接種後４０日まで、またはワクチン接種後５０日以上までに産生または到達される。例示的な実施形態では、力価は、対象に投与されるワクチンの単回用量に続いて産生されるかまたは到達される。他の実施形態では、力価は、例えば、第１及び第２の用量（例えば、ブースター用量）に続いて、複数の用量に続いて生成または到達される。

【０１２２】
本発明の例示的な態様において、抗原特異的抗体は、μｇ／ｍｌという単位で測定されるか、またはＩＵ／Ｌ（１リットルあたりの国際単位）もしくはｍＩＵ／ｍｌ（１ｍｌあたりのミリ国際単位）という単位で測定される。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、＞０．５μｇ／ｍｌ、＞０．１μｇ／ｍｌ、＞０．２μｇ／ｍｌ、＞０．３５μｇ／ｍｌ、＞０．５μｇ／ｍｌ、＞１μｇ／ｍｌ、＞２μｇ／ｍｌ、＞５μｇ／ｍｌまたは＞１０μｇ／ｍｌを生じる。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは＞１０ｍＩＵ／ｍｌ、＞２０ｍＩＵ／ｍｌ、＞５０ｍＩＵ／ｍｌ、＞１００ｍＩＵ／ｍｌ、＞２００ｍＩＵ／ｍｌ、＞５００ｍＩＵ／ｍｌ、または＞１０００ｍＩＵ／ｍｌを生じる。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度は、ワクチン接種後１０日後まで、ワクチン接種後２０日まで、ワクチン接種後３０日まで、ワクチン接種後４０日まで、またはワクチン接種後５０日以上までに生成または到達される。例示的な実施形態では、対象に投与されるワクチンの単回投与後に、このレベルまたは濃度が生成されるかまたは到達される。他の実施形態では、レベルまたは濃度は、例えば、第１及び第２の用量（例えば、ブースター用量）に続いて、複数の用量に続いて生成または到達される。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって決定または測定される。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度は、中和アッセイによって、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。
【０１２３】
第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体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も提供され、ここでこのＲＮＡポリヌクレオチドは、安定化エレメントを有するか、またはアジュバントとともに製剤化され、第１の抗原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価よりも長時間持続する高い抗体価を誘発するための宿主に対するインビボ投与のための製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、単回の投与の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では、アジュバントは、カチオン性ペプチド及び免疫刺激性核酸から選択される。いくつかの実施形態では、カチオン性ペプチドはプロタミンである。
【０１２４】
態様は、少なくとも１つの化学修飾を含むかまたは必要に応じてヌクレオチド修飾を含まない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提供し、このオープンリーディングフレームは、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、ここでこのＲＮＡポリヌクレオチドは、宿主における抗原発現のレベルが、安定化エレメントを有するか、またはアジュバントとともに製剤化され、第１の抗原ポリペプチドをコードするｍＲＮＡワクチンによって産生される抗原発現のレベルを顕著に超えるように、宿主に対するインビボ投与のための製剤中に存在する。
【０１２５】
他の態様は、少なくとも１つの化学修飾を含むか、または必要に応じてヌクレオチド修飾を含まない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提供し、このオープンリーディングフレームは、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、ここで、このワクチンは、等価な抗体価を産生するための非修飾ｍＲＮＡワクチンに必要なＲＮＡポリヌクレオチドより少なくとも１０倍少ない。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、２５～１００マイクログラムの用量で存在する。
【０１２６】
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または必要に応じてヌクレオチド修飾を含まないオープンリーディングフレームを有する１０ｕｇと４００ｕｇの間の１つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドを含み、このオープンリーディングフレームは第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードしており、ならびにヒト対象への送

達のために製剤化された薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、１単位の使用のワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、ワクチンは、脂質ナノ粒子を更に含む。

【０１２７】

本発明の態様は、個体または個体の集団におけるウイルスへの抗原記憶を作製、維持または回復する方法を提供し、この方法は、（ａ）少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドであって、このようなポリヌクレオチドが、少なくとも１つの化学修飾を含んでいるか、または必要に応じてヌクレオチド修飾を含んでおらず、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む、このようなオープンリーディングフレームは１セットの参照抗原ポリペプチドをコードする、ＲＮＡポリヌクレオチド、ならびに（ｂ）必要に応じて薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、抗原性記憶ブースター核酸ワクチンを、上記個体または集団に投与することを含む。いくつかの実施形態では、このワクチンは、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によって個体に投与される。いくつかの実施形態では、投与ステップは、対象の筋肉組織を組成物の注射に適したデバイスと接触させることを包含する。いくつかの実施形態では、投与ステップは、対象の筋肉組織を、エレクトロポレーションと組み合わせた組成物の注射に適したデバイスと接触させることを包含する。

【０１２８】

本発明の態様は、対象にワクチン接種する方法であって、対象にワクチン接種するのに有効な量で、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体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２５ｕｇ／ｋｇ～４００ｕｇ／ｋｇの間の単回投与量で、対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１２９】

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提供し、このオープンリーディングフレームは、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、ここで、このワクチンは、等価な抗体価を産生するための非修飾ｍＲＮＡワクチンに必要なＲＮＡポリヌクレオチドより少なくとも１０倍少ない。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、２５～１００マイクログラムの用量で存在する。

【０１３０】

他の態様は、ヌクレオチド修飾（未改変）を含まないオープンリーディングフレームを有するＬＮＰ製剤化ＲＮＡポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、このオープンリーディングフレームは、第１の抗原ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、ここでこのワクチンは、等価な抗体価を産生するためにＬＮＰ中に製剤化されていない未修飾のｍＲＮＡワクチンに必要とされるよりも少なくとも１０倍少ないＲＮＡポリヌクレオチドを有する、核酸ワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、２５～１００マイクログラムの用量で存在する。

【０１３１】

実施例に示されたデータは、本発明の製剤を用いて顕著に増強された免疫応答を示す。驚くべきことに、先行技術の報告とは対照的に、ワクチンの製造のために担体に製剤化された化学的に修飾されていないｍＲＮＡを使用することが好ましく、化学修飾されたｍＲＮＡ－ＬＮＰワクチンは、非修飾ｍＲＮＡよりも必要とする有効なｍＲＮＡ用量がかなり低く、すなわち、ＬＮＰ以外の担体中に製剤化した場合、非修飾ｍＲＮＡの１０分の１未満であることが本明細書に記載される。本発明の化学的に修飾されたＲＮＡワクチン及び非修飾のＲＮＡワクチンの両方は、異なる脂質キャリアに製剤化されたｍＲＮＡワクチンよりも良好な免疫応答を生じる。

【０１３２】

他の態様では、本発明は、対象にワクチン接種するのに有効な量で、抗原ポリペプチドまたは鎖状体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む、６０歳以上

の高齢の対象を治療する方法を包含する。

【０１３３】

他の態様では、本発明は、対象にワクチン接種するのに有効な量で、抗原ポリペプチドまたは鎖状体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む、１７歳以下の若年の対象を治療する方法を包含する。

【０１３４】

他の態様では、本発明は、対象にワクチン接種するのに有効な量で、抗原ポリペプチドまたは鎖状体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む成人対象を治療する方法を包含する。

【０１３５】

いくつかの態様では、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対象にワクチン接種する方法であって、ここでこのワクチンの投与量が、併用治療用量であり、ここで抗原をコードする各々の個々の核酸の投与量が、治療用量未満である方法である。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中の２５マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中のＲＮＡポリヌクレオチド１００マイクログラムである。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中の５０マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中の７５マイクログラムのＲＮＡポリヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中のＲＮＡポリヌクレオチドの１５０マイクログラムである。いくつかの実施形態では、併用投与量は、対象に投与される核酸ワクチン中のＲＮＡポリヌクレオチド４００マイクログラムである。いくつかの実施形態では、抗原をコードする各々の個々の核酸の治療用量未満とは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０マイクログラムである。他の実施形態では、核酸ワクチンは、化学的に修飾され、他の実施形態では、核酸ワクチンは化学的に修飾されていない。

【０１３６】

ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、及び８４～１４４の１つであり、かつ少なくとも１つの化学修飾を含む。他の実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１　５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、及び８４～１４４の１つであり、任意のヌクレオチド修飾を含まないか、または修飾されていない。

【０１３７】

本発明の更なる態様は、ＨＣＭＶ感染を予防または治療する方法であって、治療有効量の、（ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む、第１のＨＣＭＶワクチン、ならびに（ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、第２のＨＣＭＶワクチンを対象に投与することを含む、方法に関する。

【０１３８】

本発明の更なる態様は、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）感染を有する免疫が低下した臓器移植レシピエント対象を治療する方法であって、治療有効量の、（ｉ）ＨＣＭＶ抗原

ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む、第１のＨＣＭＶワクチン、ならびに（ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、第２のＨＣＭＶワクチンを対象に投与することを含む、方法に関する。

【０１３９】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、第１のＨＣＭＶワクチンは、第２のＨＣＭＶワクチンを投与する少なくとも１週間、少なくとも２週間、または少なくとも３週間前に投与される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。

【０１４０】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、第２のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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。

【０１４１】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶワクチン中のＲＮＡポリヌクレオチドの１つ以上が、コドン最適化されている。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７７、及び配列番号８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９０％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。

【０１４２】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドの１つ以上は、少なくとも１つの化学修飾を含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学修飾は、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。

【０１４３】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶワクチンは、脂質ナノ粒子中に製剤化される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（複数可）は、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質のモル比を含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、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）、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（Ｌ３１９）からなる群から選択される。

【０１４４】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶワクチンは、薬学的に許容される担体または賦形剤を更に含む。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、移植レシピエントは、造血細胞移植レシピエントまたは実質臓器移植レシピエントである。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、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５’末端キャップ、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐを更にコードする。

【０１４５】

本発明の更なる態様は、キットであって、（ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む、第１のＨＣＭＶワクチン、ならびに（ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、第２のＨＣＭＶワクチンを含む、キットに関する。

【０１４６】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、第１のＨＣＭＶワクチンは、第２のＨＣＭＶワクチンを投与する少なくとも１週間、少なくとも２週間、または少なくとも３週間前に投与される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。

【０１４７】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、第２のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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。

【０１４８】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶ

ワクチン中のＲＮＡポリヌクレオチドの１つ以上が、コドン最適化されている。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７７、及び配列番号８０～８３のアミノ酸配列のいずれかと少なくとも９０％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。

【０１４９】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドの１つ以上は、少なくとも１つの化学修飾を含む。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学修飾は、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。

【０１５０】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶワクチンは、脂質ナノ粒子中に製剤化される。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（複数可）は、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質のモル比を含む。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、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）、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（Ｌ３１９）からなる群から選択される。

【０１５１】

本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、第１及び／または第２のＨＣＭＶワクチンは、薬学的に許容される担体または賦形剤を更に含む。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、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５’末端キャップ、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐを更にコードする。

【０１５２】

本明細書に記載のキットは、ＨＣＭＶ感染の予防または治療に使用するためのものである。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、対象は、免疫が低下した臓器移植レシピエントである。本明細書に記載のキットのいくつかの実施形態では、移植レシピエントは、造血細胞移植レシピエントまたは実質臓器移植レシピエントである。

【０１５３】

本発明の更なる態様は、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、ワクチンに関する。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、コドン最適化されている。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号７１または配列番号８２と少なくとも９０％の同一性を有する抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、少なくとも１つの化学修飾を含む。いくつかの

実施形態では、少なくとも１つの化学修飾は、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、ワクチンは、脂質ナノ粒子内に製剤化される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（複数可）は、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～２５％の非カチオン性脂質、２５～５５％のステロール、及び０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比を含む。いくつかの実施形態では、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）、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（Ｌ３１９）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、少なくとも１つの５’末端キャップ、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐを更にコードする。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ワクチンは、対象におけるＨＣＭＶ感染の予防または治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、対象は、免疫が低下した臓器移植レシピエントである。いくつかの実施形態では、移植レシピエントは、造血細胞移植レシピエントまたは実質臓器移植レシピエントである。

【０１５７】

本発明の態様は、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンであって、脂質ナノ粒子中に製剤化された、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードするオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を含むｍＲＮＡを含み、脂質ナノ粒子が、イオン化可能な脂質、ＰＥＧ修飾脂質、ステロール、及び非カチオン性脂質を含む、ワクチンに関する。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択される１つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードするＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択される２つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする２つのＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択される３つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする３つのＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択される４つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする４つのＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ

の各々をコードするＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、１つ以上のｍＲＮＡを更に含み、各ｍＲＮＡは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードするＯＲＦを含む。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、２つのｍＲＮＡを更に含み、各ｍＲＮＡは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする異なるＯＲＦを含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、３つのｍＲＮＡを更に含み、各ｍＲＮＡは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする異なるＯＲＦを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、４つのｍＲＮＡを更に含み、各ｍＲＮＡは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする異なるＯＲＦを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、５つのｍＲＮＡを更に含み、各ｍＲＮＡは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする異なるＯＲＦを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープをコードするＯＲＦを含むｍＲＮＡを更に含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約２０～６０％のイオン化可能な脂質、約５～２５％の非カチオン性脂質、約２５～５５％のステロール、及び約０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比を有する。いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、化合物２５、その塩もしくは立体異性体、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、各ｍＲＮＡは、別個のナノ粒子中に製剤化される。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５をコードするＯＲＦを含むｍＲＮＡは、他方のｍＲＮＡとは別個のナノ粒子中にある。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５をコードするＯＲＦを含むｍＲＮＡ以外のｍＲＮＡの全ては、同じナノ粒子中に製剤化される。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡは、化学修飾を含む。いくつかの実施形態では、化学修飾は、Ｎ１－メチルシュードウリジン（ｍ１ψ）である。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ中の各Ｕは、Ｎ１－メチルシュードウリジン（ｍ１ψ）である。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードするＯＲＦは、以下の核酸配列、ｇＨ：配列番号８７、ｇＬ：配列番号９０、ＵＬ１２８：配列番号８９、ＵＬ１３０：配列番号９１、ＵＬ１３１Ａ：配列番号１４４、ｇＢ：配列番号８６、及びｐｐ６５：配列番号９２によってコードされる。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列、ｇＨ：配列番号５９、ｇＬ：配列番号３、ＵＬ１２８：配列番号６３、ＵＬ１３０：配列番号６５、ＵＬ１３１Ａ：配列番号６７、ｇＢ：配列番号６９、及びｐｐ６５：配列番号７１を有する。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡは、配列番号１４６及び／または配列番号１４７によってコードされるＵＴＲを更に含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して１～３対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して２～１０倍増加する。いくつかの実施形態では、対照は、ＨＣＭＶワクチンを投与されていない対象、生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象、または組み換えもしくは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡは、５０～１０００μｇ、３５～１００μｇ、または２５～５０μｇから選択される総用量で脂質ナノ粒子中に存在する。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードするＯＲＦは、以下の核酸配列、ｇＨ：配列番号８７と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、ｇＬ：配列番号９０と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、ＵＬ１２８：配列番号８９と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、ＵＬ１３０：配列番号９１と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、ＵＬ１３１Ａ：配列番号１４４と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、ｇＢ：配列番号８６と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列、及びｐｐ６５：配列番号９２と少なくとも９０％、９５％、または９８％の同一性を含む配列によってコードされる。

【０１７８】

本発明の限界の各々は、本発明の様々な実施形態を包含し得る。したがって、任意の１つのエレメントまたはエレメントの組み合わせを含む本発明の各限界が、本発明の各態様に含まれ得ることが予期される。本発明は、その適用において、以下の説明に記載されるかまたは図面に示される構成要素の構成及び配置の詳細に限定されない。本発明は、他の実施形態が可能であり、様々な方法で実施されることも、実行されることも可能である。

【０１７９】

添付の図面は一定の縮尺で描く意図ではない。この図面において、様々な図に示されている各々の同一またはほぼ同一の構成要素は、同様の番号で表されている。わかりやすくするために、各図面には全ての構成要素に表示をしていない場合がある。以下が図面である。

【図面の簡単な説明】

【０１８０】

【図１】Ａ～Ｃは、ｈＣＭＶタンパク質によって形成される異なるタンパク質複合体を示す。ｈＣＭＶの指向性は、別個のタンパク質複合体によって決定される。Ａは、ｈＣＭＶの線維芽細胞への進入を媒介するｇＨ／ｇＬ／ｇＢ複合体を示す。Ｂは、ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａを含有する五量体複合体を示す。そのような五量体複合体は、ｈＣＭＶの上皮細胞、内皮細胞、単球及び樹状細胞への進入を媒介する。Ｃは、Ｍａｃａｇｎｏ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ８４（２）：１００５－１３から採用され、ここでは、五量体複合体のタンパク質構成要素に特異的な抗体と更に複合体化したｈＣＭＶ五量体複合体（ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａ）を示す：８Ｉ２１（抗－五量体）、３Ｇ１６（抗ｇＨ）、１５Ｄ８（抗ＵＬ１２

８）、７Ｉ１３（抗ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａ）及び１０Ｐ３（抗ｇＬ）。
【図２－１】Ａ～Ｄは、ｈＣＭＶ五量体の様々なサブユニットをコードする予め混合されたｍＲＮＡの送達が、ＨｅＬａ細胞における五量体複合体の表面発現をもたらすことを示す。Ａは、ｇＨの表面発現を示す。Ｂは、ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａの表面発現を示す。
【図２－２】Ｃは、ＵＬ１２８の表面発現を示す。Ｄは、五量体の表面発現を示す。示されたサブユニットは、モノクローナル抗体によって検出した。棒グラフのデータは、平均±標準偏差（ｓ．ｄ．）を表す。
【図３－１】Ａ～Ｂは、ｈＣＭＶ五量体複合体（ＰＣ）の表面発現を示す。Ｈｅｌａ細胞を、示されるように、五量体複合体の５つ全てのサブユニットのｍＲＮＡ、またはサブユニットのうちの１つを欠くｍＲＮＡでトランスフェクトした。２４時間後、細胞を抗ＰＣ抗体８Ｉ２１で染色し、フローサイトメトリーによって分析した。代表的なフローサイトメトリープロット（Ａ）は、ＰＣ表面発現を示す。
【図３－２】棒グラフ（Ｂ）は、ＰＣ表面発現パーセントを示す。ｈＣＭＶ五量体複合体は、コアサブユニットの１つの不在下では、細胞表面上での発現が観察されなかった。全てのコアサブユニットが発現された場合にのみ、五量体の表面発現が高レベルで検出された。
【図４】Ａ～Ｂは、ｇＨ－ｇＬの二量体化がｇＨの表面発現を導くのに十分であることを示す。抗ｇＨ抗体（３Ｇ１６）を、細胞表面上のｇＨの検出に使用した。ｇＨ及びｇＬが同時発現された場合、五量体複合体中の全てのサブユニットが発現された場合と同様に、ＨｅＬａ細胞の表面上に同様のレベルのｇＨが検出された。ｇＨを単独で発現させた場合、トランスフェクトされたＨｅＬａ細胞の表面にはごくわずかなｇＨしか検出されなかった。
【図５－１】Ａ～Ｄは、ｈＣＭＶ抗原ｇＢの細胞内発現及び表面発現を示す。ｇＢをコードするｍＲＮＡは、細胞内及び細胞表面の両方で発現された（Ａ、Ｂ）。
【図５－２】ｇＢをコードするｍＲＮＡは、細胞内及び細胞表面の両方で発現された（Ｃ）。ｇＢ前駆体及びタンパク質分解処理された成熟ｇＢの両方を、イムノブロットで抗ｇＢ抗体によって検出した（Ｄ）。「＊」は、レーンが過負荷になったことを示す。
【図６】ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性研究を示す。示された用量のｍＲＮＡを、ワクチン接種スケジュールに従ってマウスにワクチン接種した。免疫後のマウス血清では、高力価の抗五量体抗体が検出された。五量体ｍＲＮＡの異なる製剤は、匹敵するレベルの抗体を産生した。３回目の免疫は、抗体産生のブーストをもたらさなかった。
【図７】五量体複合体ｍＲＮＡ構築物を有するかまたは有しないｈＣＭＶ　ｇＢ　ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性研究を示す。ｇＢ　ｍＲＮＡ構築物は、３回の免疫後にｇＢタンパク質／ＭＦ５９抗原と同様のＩｇＧ力価を生じた。３回目の免疫後にＩｇＧ産生のブーストが観察された。五量体ｍＲＮＡ構築物の添加は、抗ｇＢ　ＩｇＧの誘導に干渉しなかった。
【図８】上皮細胞株ＡＲＰＥ－１９におけるｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物の中和研究を示す。感染したＡＲＰＥ－１９細胞におけるＩＥ１染色が実証される。ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物による免疫は、マウスにおいて非常に強力な中和抗体を誘発する。４１日目（２回目の免疫から３週間後）のマウス血清中の中和抗体価（１：２５６００）は、ＡＲＰＥ－１９細胞におけるｈＣＭＶ臨床分離株ＶＲ１８１４を中和することができた。
【図９】ｈＣＭＶ臨床分離株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９細胞におけるｈＣＭＶ中和ＩｇＧ力価の測定値を示す。表５も参照されたい。
【図１０－１】Ａ～Ｂは、本明細書に記載の第１世代の五量体構築物（「バージョン１」または「Ｖ１」と称される）及びこれもまた本明細書に記載される第二世代の五量体構築物（「バージョン２」または「Ｖ２」と称される）によってコードされるｈＣＭＶ五量体複合体（ｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａ）のＨｅＬａ細胞における

表面発現を示す。第２世代構築物内のｍＲＮＡの配列は、配列番号５８～６９に対応する表６に提供される。Ａは、８Ｉ２１（抗五量体）抗体を用いて、五量体複合体の表面発現を検出する蛍光活性化細胞（ＦＡＣＳ）選別実験の結果を示す。五量体複合体の表面発現は、出現する蛍光細胞集団によって示される。Ｂは、ＦＡＣＳ実験の定量化を示す。

【図１０－２】Ｃは、８Ｉ２１（抗五量体）抗体を用いて、五量体複合体の表面発現を検出する蛍光活性化細胞（ＦＡＣＳ）選別実験の結果を示す。五量体複合体の表面発現は、出現する蛍光細胞集団によって示される。Ｄは、ＦＡＣＳ実験の定量化を示す。

【図１１】Ａ～Ｅは、本明細書に記載の第１世代五量体構築物（「バージョン１」または「Ｖ１」と称される）及びこれもまた本明細書に記載される第二世代五量体構築物（「バージョン２」または「Ｖ２」と称される）によってコードされるｈＣＭＶ五量体複合体のサブユニット（ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０及びＵＬ１３１Ａ）の発現を示すウェスタンブロットを示す。様々なサブユニットに対するポリクローナル抗体を検出に使用した。β－アクチンは、負荷対照として役立つ。

【図１２】五量体ｍＲＮＡ複合体を用いた免疫が、高力価の抗体を誘発し、これが数ヶ月まで維持されることを示す。第２世代ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性研究を示す。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従ってワクチン接種した。免疫後２０日、４１日、６２日、９２日、及び１２３日目に、マウス血清ＩｇＧ力価を測定した。ｈＣＭＶ五量体コーティングプレートを用いて血清ＩｇＧ力価を測定した。高力価の抗五量体抗体が、免疫したマウスの血清中で検出された。

【図１３】五量体をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンが、ｈＣＭＶの予防のために臨床的に使用される過免疫血清であるＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）よりも高いマウスにおける中和抗体価を誘発したことを示す。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従ってワクチン接種した。マウス血清中の中和抗体価を、免疫後４２、１２２、１５２、及び１８２日目に、ｈＣＭＶ臨床分離株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９上皮細胞で測定した。ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチンによって誘導された中和抗体の高力価は、最大６ヶ月まで維持された。

【図１４】ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物によってマウスにおいて誘導された中和抗体価を示すグラフである。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従ってワクチン接種した。マウス血清中の中和抗体価は、５００～２０００ｐｆｕのｈＣＭＶ　ＡＤ１６９株に感染したＨＥＬ２９９線維芽細胞を用いて、免疫後４２、６２、及び１８２日目に測定した。

【図１５】自己切断２Ａペプチド（例えば、Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　ＯＮＥ６（４）：ｅ１８５５６、２０１１に記載されているような）によって連結された五量体サブユニットの模式図である。

【図１６】２Ａペプチドによって連結されたｇＨ及びｇＬが、効率的な自己切断を受けて個々のｇＨ及びｇＬサブユニットを生成することを示すウェスタンブロットである。

【図１７】連結された２Ａペプチドの自己切断から生成された個々のｇＨ及びｇＬサブユニットが、細胞表面に二量体化及び転位することができたことを示す。

【図１８】Ａ～Ｂは、マウスにおける抗五量体結合抗体及び中和抗体の高い力価及び持続力価を示す。Ａは、抗五量体抗体価を示すグラフを示す。五量体ｍＲＮＡの等モル及び等質量の製剤を比較し、等しく有効であることが判明した。Ｂは、ｈＣＭＶ株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ１９上皮細胞で測定した中和力価を示すグラフを示す。五量体ｍＲＮＡの等モル及び等質量の製剤を比較し、等しく有効であることが判明した。中和力価は、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）より約２５倍高いことが判明した。

【図１９】Ａ～Ｃは、上皮細胞感染に対する中和活性が、抗五量体抗体に依存することを示す。Ａ～Ｃは、枯渇タンパク質が五量体またはｇＨ／ｇＬ二量体のいずれかであったことを示す。Ｂ及びＣは、中和を示すグラフを示す。Ｂは、五量体またはｇＨ／ｇＬ二量体で免疫したマウスからの血清による中和を示す。Ｃは、五量体またはｇＨ／ｇＬと組み合わせたＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）による中和を示す。

【図２０】Ａ～Ｂは、化合物２５脂質とともに製剤化された第２世代ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性を示すグラフである。五量体及びｇＢをコードする第２世代のｍＲＮＡ構築物は、最初の免疫後２０日程度のはやさで、五量体特異的抗体（Ａ）及びｇＢ特異的抗体（Ｂ）を誘導した。五量体特異的抗体価及びｇＢ特異的抗体価は、ブースト用量後にマウスにおいて増加し続ける。

【図２１】Ａ～Ｃは、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激したＢａｌｂ／ｃマウス脾臓リンパ球におけるＣＤ８　ＩＦＮγ応答の分析を示す。マウスを、ｐｐ６５－ＩＥ－１またはｐｐ６５－ＩＥ－１＋ｇＢ　ｍＲＮＡワクチン構築物で免疫した。ｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡは、特異的なＣＤ８　ＩＦＮγ応答を誘導した。Ａは、ＦＡＣＳ実験において出現するＩＦＮγ＋細胞集団によって示される、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激されたＣＤ８　ＩＦＮγ応答を示す。Ｂ～Ｃは、異なるｍＲＮＡワクチン構築物で免疫したマウスの脾細胞内のＩＦＮγ応答の定量化を示す。

【図２２】Ａ～Ｃは、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激したＢａｌｂ／ｃマウス脾臓リンパ球におけるＣＤ４　ＩＦＮγ応答の分析を示す。マウスを、ｐｐ６５－ＩＥ－１またはｐｐ６５－ＩＥ－１＋ｇＢ　ｍＲＮＡワクチン構築物で免疫した。ｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡは、特異的なＣＤ４　ＩＦＮγ応答を誘導した。Ａは、ＦＡＣＳ実験において出現するＩＦＮγ＋細胞集団によって示される、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激されたＣＤ４　ＩＦＮγ応答を示す。Ｂ～Ｃは、異なるｍＲＮＡワクチン構築物で免疫したマウスの脾細胞内のＩＦＮγ応答の定量化を示す。

【図２３】他のｈＣＭＶ抗原（ｇＢ及び／またはｐｐ６５－ＩＥ１）の添加が、ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチンからの高力価の五量体特異的抗体の産生を妨害しないことを示すグラフである。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従ってワクチン接種した。免疫後４１日目に、五量体コーティングプレート上でマウス血清ＩｇＧ力価をアッセイした。ｇＢ抗原及び／またはｐｐ６５－ＩＥ１抗原の添加でも、同様のレベルの五量体特異的ＩｇＧ力価が生成された。

【図２４】ｇＢ　ｍＲＮＡワクチンによって誘導されたｇＢ特異的抗体価が、ｈＣＭＶ五量体及びｐｐ６５－ＩＥ１の存在下で維持されたことを示すグラフである。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従ってワクチン接種した。免疫後４１日目に、ｇＢコーティングプレート上でマウス血清ＩｇＧ力価をアッセイした。五量体及びｐｐ６５－ＩＥ１の存在は、ｇＢ特異的ＩｇＧ力価の誘導を妨害しなかった。

【図２５】Ａ～Ｃは、五量体ペプチドライブラリまたはｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激したＢａｌｂ／ｃマウス脾臓リンパ球におけるＴ細胞応答の分析を示すグラフである。マウスをｈＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡワクチンで免疫した。Ａは、五量体ライブラリによって誘導されたＣＤ８（左のパネル）及びＣＤ４（右のパネル）応答を示す。マウスを免疫するのに使用したｍＲＮＡワクチンは、五量体（５μｇ）：ｇＢ（５μｇ）：ｐｐ６５－ＩＥ１（２μｇ）であった。Ｂは、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールによって誘導されたＣＤ８（左のパネル）及びＣＤ４（右のパネル）応答を示す。マウスを免疫するのに使用したｍＲＮＡワクチンは、五量体（１μｇ）：ｇＢ（１μｇ）：ｐｐ６５－ＩＥ１（１μｇ）であった。Ｃは、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールによって誘導されたＣＤ８（左のパネル）及びＣＤ４（右のパネル）応答を示す。マウスを免疫するのに使用したｍＲＮＡワクチンは、五量体（５μｇ）：ｇＢ（５μｇ）：ｐｐ６５－ＩＥ１（２μｇ）であった。

【図２６】ｇＢと組み合わせたｈＣＭＶ五量体、またはｇＢ及びｐｐ６５－ＩＥ１の両方と組み合わせた五量体をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの免疫原性研究を示す。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従って筋肉内にワクチン接種した。免疫後４１日目に、五量体コーティングプレート上でマウス血清ＩｇＧ力価をアッセイした。ｇＢ及び／またはｐｐ６５－ＩＥ１の添加でも、同様のレベルの五量体特異的ＩｇＧ力価が生成された。

【図２７】ｇＢと組み合わせたｈＣＭＶ五量体、またはｇＢ及びｐｐ６５－ＩＥ１と組み合わせた五量体をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの免疫原性研究を示す。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従って筋肉内にワクチン接種した。免疫後４１日目に、ｇＢコーティングプレート上でマウス血清ＩｇＧ力価をアッセイした。五量体及び／またはｐｐ６５－ＩＥ１の添加でも、同様のレベルのｇＢ特異的ＩｇＧ力価が生成された。

【図２８】ｈＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によってマウスにおいて誘導された中和抗体価を示すグラフを示す。Ｂａｌｂ／ｃマウスを、示された用量のｍＲＮＡ（下のパネル）を用いてワクチン接種スケジュールに従って筋肉内にワクチン接種した。マウス血清中の中和抗体価は、約１０００ｐｆｕのｈＣＭＶ　ＶＲ１８１４株に感染したＡＲＰＥ－１９細胞または約１０００ｐｆｕのＡＤ１６９株に感染したＨＥＬ２００細胞のいずれかを用いて、免疫後４１日目に測定した。結果によって、ｈＣＭＶｈ五量体ｍＲＮＡワクチンが、ｈＣＭＶの予防のために臨床的に使用される過免疫血清であるＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）に匹敵するか、またはより高いマウスにおける中和力価を誘導したことが示される。

【図２９】脂質ナノ粒子（化合物２５及びＭＣ３）中に製剤化されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの免疫原性を示すグラフである。五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンでの免疫後のＣｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅでは、高力価の五量体特異的抗体が生成された。化合物２５製剤及びＭＣ３製剤は、高用量で匹敵する抗体価を誘導した。

【図３０】Ａ～Ｂは、脂質ナノ粒子（化合物２５及びＭＣ３）中に製剤化されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによって誘導された中和抗体価の分析を示すグラフである。化合物２５脂質またはＭＣ３脂質とともに製剤化された、１００μｇの総用量のｍＲＮＡワクチンは、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）に匹敵するＣＭＶ感染に対する中和抗体を誘導する能力を示した。Ａは、ｈＣＭＶ株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９上皮細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。Ｂは、ｈＣＭＶ株ＡＤ１６９に感染したＨＥＬ２９９線維芽細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。

【図３１】Ａ及びＢは、ＭＣ３脂質ともに製剤化された、五量体、五量体＋ｇＢ、または五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１をコードする低用量のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンが、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）よりも高いか、またはそれと等しい中和抗体価を誘発することを示すグラフである。Ａは、ｈＣＭＶ株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９上皮細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。Ｂは、ｈＣＭＶ株ＡＤ１６９に感染したＨＥＬ２９９線維芽細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。

【図３２】単独または他の抗原をコードするｍＲＮＡとの組み合わせのいずれかのｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチンでの免疫が、同様のレベルの結合抗体を誘発し、これが時間の経過とともに維持されることを示すグラフである。

【図３３】ｈＣＭＶ多価ワクチンが、マウスにおいて高力価の抗ｇＢ抗体を誘導したことを示すグラフである。

【図３４】Ａ及びＢは、Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅにおける多価ｈＣＭＶワクチンでの免疫が、化合物２５またはＭＣ３脂質製剤のいずれかとともに強力な中和抗体を誘発したことを示すグラフである。Ａは、ｈＣＭＶ株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９上皮細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。Ｂは、ｈＣＭＶ株ＡＤ１６９に感染したＨＥＬ２９９線維芽細胞上で行った中和アッセイの結果を示す。

【図３５】五量体複合体をコードするＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の総用量３μｇが、ｈＣＭＶの予防のために臨床的に使用される過免疫血清であるＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）よりも高い中和抗体価を誘発することを示すグラフである。

【図３６】マウスにおいて、五量体をコードする多価ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示すグラフを示す。ｍＲＮＡワクチン構築物を、化合物２５脂質粒子中に製剤化した。試験した製剤には、ｐｐ６５ｍｕｔ単独をコードするｍＲＮＡ；五量体をコードするｍＲＮＡと組み合わせた、ｐｐ６５ｍｕｔをコードするｍＲＮ

Ａ＋ｇＢをコードするｍＲＮＡ；またはｐｐ６５ｍｕｔをコードするｍＲＮＡ＋ｇＢをコードするｍＲＮＡ＋五量体をコードするｍＲＮＡが含まれた。多価ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによって、五量体に対する堅固なＴ細胞応答が誘発された。

【図３７】Ａ及びＢは、ｈＣＭＶ五量体（５μｇ）及びｇＢ（１μｇ）をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物、またはｈＣＭＶ五量体（５μｇ）、ｇＢ（１μｇ）、及びｐｐ６５ｍｕｔ（２μｇ）をコードする構築物によって誘発された抗体価を示すグラフを示す。ｍＲＮＡワクチン構築物は、非修飾である（Ｃ１）か、またはＮ１－メチルシュードウリジン化学修飾を含有する（Ｃ２）かのいずれかであり、ＭＣ３脂質粒子中に製剤化された。マウスを２回の用量（１回の初回用量及び初回用量の２１日後の１回のブースター用量）のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫し、初回用量の２１及び４３日後に血清を回収した。ｈＣＭＶ五量体（Ａ）またはｇＢ（Ｂ）でコーティングしたプレート上で血清を分析した。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物は、ｈＣＭＶ五量体及びｇＢに特異的な抗体価を誘発し、抗体価は、ブースト用量後に増加した。

【図３８】Ａ及びＢは、ｈＣＭＶ五量体（５μｇ）及びｇＢ（１μｇ）をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物、またはｈＣＭＶ五量体（５μｇ）、ｇＢ（１μｇ）、及びｐｐ６５ｍｕｔ（２μｇ）をコードする構築物によって誘発された抗体価を示すグラフを示す。ｍＲＮＡワクチン構築物は、非修飾である（Ｃ１）か、またはＮ１－メチルシュードウリジン化学修飾を含有する（Ｃ２）かのいずれかであり、化合物２５脂質粒子中に製剤化された。マウスを２回の用量（１回の初回用量及び初回用量の２１日後の１回のブースター用量）のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫し、初回の２１及び４３日後に血清を回収した。ｈＣＭＶ五量体（Ａ）またはｇＢＢ）でコーティングしたプレート上で血清を分析した。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物は、ｈＣＭＶ五量体及びｇＢに特異的な抗体価を誘発し、抗体価は、ブースト用量後に増加した。

【図３９】Ａ及びＢは、線維芽細胞（Ａ）内及び上皮細胞（Ｂ）内のｈＣＭＶの感染に対する中和抗体価を示すグラフである。ｍＲＮＡワクチン構築物は、非修飾である（Ｃ１）か、またはＮ１－メチルシュードウリジン化学修飾を含有する（Ｃ２）かのいずれかであり、ＭＣ３脂質粒子中または化合物２５脂質粒子中に製剤化された。マウスは、図３７Ａ及び３７Ｂに記載されるように免疫した。ブースター用量の２０日後にマウス血清を回収した。約１０００ｐｆｕのｈＣＭＶ　ＡＤ１６９株に感染したＨＥＬ２９９細胞上で、免疫したマウスの血清中の中和抗体価を測定するか（Ａ）、または約１０００ｐｆｕのｈＣＭＶ　ＶＲ１８１４株に感染したＡＲＰＥ－１９細胞上で測定した（Ｂ）。ＭＣ３または化合物２５脂質粒子中のいずれかに製剤化された全てのｍＲＮＡワクチン構築物は、ｈＣＭＶ感染に対する中和抗体価を誘発した。

【図４０】Ａ～Ｃは、ｈＣＭＶ五量体（５μｇ）、ｇＢ（１μｇ）、及びｐｐ６５ｍｕｔ（２μｇ）をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答（ＣＤ４＋Ｔ細胞応答及びＣＤ８＋Ｔ細胞応答）を示すグラフを示す。ｍＲＮＡワクチン構築物は、非修飾である（Ｃ１）か、またはＮ１－メチルシュードウリジン化学修飾を含有する（Ｃ２）かのいずれかであり、ＭＣ３脂質粒子中に製剤化された。Ａは、ｈＣＭＶ五量体に対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示す。Ｂは、ｐｐ６５に対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示す。Ｃは、ｇＢに対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示す。

【図４１】Ａ～Ｃは、ｈＣＭＶ五量体（５μｇ）、ｇＢ（１μｇ）、及びｐｐ６５ｍｕｔ（２μｇ）をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答（ＣＤ４＋Ｔ細胞応答及びＣＤ８＋Ｔ細胞応答）を示すグラフを示す。ｍＲＮＡワクチン構築物は、非修飾である（Ｃ１）か、またはＮ１－メチルシュードウリジン化学修飾を含有する（Ｃ２）かのいずれかであり、化合物２５脂質粒子中に製剤化された。Ａは、ｈＣＭＶ五量体に対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示す。Ｂは、ｐｐ６５に対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発されたＴ細胞応答を示す。Ｃは、ｇＢに対するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘発

されたＴ細胞応答を示す。
【図４２】Ａ～Ｃは、フローサイトメトリーによる細胞内発現及び表面発現分析を示す。ＨｅＬａ細胞は、トランスフェクトされていない（対照）か、またはｇＢ　ｍＲＮＡでトランスフェクトされているかのいずれかであった。２４時間後、細胞を固定及び透過処理するか、または固定せずにマウスモノクローナル抗ｇＢ抗体で染色するかのいずれかにした。細胞内発現（Ａ）及び表面発現（Ｂ）をフローサイトメトリーによって分析した。代表的なフローサイトメトリープロット（上）及び棒グラフ（下）は、細胞内ｇＢ発現パーセントを示す。Ｃは、ｇＢの発現を示すウェスタンブロットを示す。
【図４３】Ａ～Ｂは、等質量比の示されたｍＲＮＡでトランスフェクトされた細胞内での表面五量体複合体形成の発現を示すグラフである。ＨｅＬａ細胞を、示されるように、五量体複合体の５つ全てのサブユニットの等質量比のｍＲＮＡ、またはサブユニットのうちの１つを欠く等質量比のｍＲＮＡでトランスフェクトした。五量体複合体の細胞表面発現をフローサイトメトリーによって分析した。Ａは、五量体複合体の表面発現を示すフローサイトメトリープロットを示す。Ｂは、棒グラフである。棒グラフのデータは、平均±標準偏差を表す。
【図４４】Ａ～Ｅは、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫したマウスの血清中での中和抗体及び抗体の特異性を示す。Ａは、投薬日数、採血、及び脾臓採取を示す、マウスにおけるワクチン接種レジメンの模式図である。Ｂ及びＣは、示された用量及びｍＲＮＡ群で免疫したマウスの血清中の中和力価を示す。全てのｍＲＮＡは、様々なワクチン群において等質量で存在した。括弧内の数は、各抗原の用量を示す。ＰＤ１、ＰＤ２、及びＰＤ３はそれぞれ、用量後１、用量後２、及び用量後３を指す。ＡＲＰＥ－１９上皮細胞内のＶＲ１８１４感染に対する（Ｂ）、及びＨＥＬ２９９線維芽細胞内のＡＤ１６９感染に対する（Ｃ）中和力価が示される。Ｄ及びＥは、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫したマウスの血清中での中和抗体の特異性を示す。中和アッセイを行う前に、マウス免疫血清を５μｇの精製ｇＢ、ｇＨ／ｇＬ、または五量体複合体タンパク質とともにプレインキュベートした。上皮細胞（Ｄ）及び線維芽細胞（Ｅ）感染に対するＮＴ５０力価もまた示される。ＬＯＤは、検出下限を指し、ＣＧは、Ｃｙｔｏｇａｍを指す。散布グラフ及び棒グラフの結果は、平均±標準偏差を表す。全ての群について、Ｎ＝５である。クラスカル・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５）。
【図４５】Ａ～Ｂは、ｈＣＭＶ多価ｍＲＮＡワクチンで免疫したマウスにおける抗体応答を示すグラフである。示される用量及びｍＲＮＡ群で免疫したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清中の抗五量体（Ａ）及び抗ｇＢ（Ｂ）結合力価を示す。括弧内の数は、各抗原の個々の用量を示す。各ワクチンの総用量もまた示される。点線は、陽性のカットオフ値を表す。全ての群について、Ｎ＝５である。
【図４６－１】Ａ～Ｅは、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンをワクチン接種した非ヒト霊長類（ＮＨＰ）の血清中での抗体の中和活性及び特異性を示す。Ａは、ＮＨＰにおけるワクチン接種レジメン及び採血の模式図である。図４４Ａ～４４Ｅに記載されるように、２回の用量の示されたワクチンを受けるＮＨＰの血清中の中和力価を測定する。全てのｍＲＮＡは、様々なワクチン群において等質量で存在し、総用量は、括弧内に示す。ＶＲ１８１４株に感染したＡＲＰＥ－１９細胞（左、４００μｇ及び２５μｇの用量；右、１００μｇの用量、Ｂ）上、を測定した。ならびにＡＤ１６９株に感染したＨＥＬ２９９細胞（左、４００μｇ及び２５μｇの用量；右、１００μｇの用量、Ｃ）上でＮＴ５０を測定した。ＨＣＭＶ抗原でのＮＨＰの免疫によって誘発された抗体の特異性を評価した。中和アッセイを行う前に、ＮＨＰ免疫血清及びＣｙｔｏｇａｍを５μｇの精製ｇＢ、ｇ／ｇＬ、または五量体複合体タンパク質とともにプレインキュベートした。上皮細胞（Ｄ）及び線維芽細胞（Ｅ）細胞に対するＮＴ５力価を、各群について平均±標準偏差として示し、Ｎ＝３である。クラスカル・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５）。
【図４６－２】ＶＲ１８１４株に感染したＡＲＰＥ－１９細胞（左、４００μｇ及び２５μｇの用量；右、１００μｇの用量、Ｂ）上、を測定した。ならびにＡＤ１６９株に感染

したＨＥＬ２９９細胞（左、４００μｇ及び２５μｇの用量；右、１００μｇの用量、Ｃ）上でＮＴ５０を測定した。ＨＣＭＶ抗原でのＮＨＰの免疫によって誘発された抗体の特異性を評価した。中和アッセイを行う前に、ＮＨＰ免疫血清及びＣｙｔｏｇａｍを５μｇの精製ｇＢ、ｇ／ｇＬ、または五量体複合体タンパク質とともにプレインキュベートした。上皮細胞（Ｄ）及び線維芽細胞（Ｅ）細胞に対するＮＴ５力価を、各群について平均±標準偏差として示し、Ｎ＝３である。クラスカル・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５）。

【図４７】Ａ～Ｂは、ｈＣＭＶ多価ワクチンで免疫したＮＨＰにおける抗体応答を示すグラフである。示された用量の様々なＬＮＰ／ｍＲＮＡ製剤で免疫したＮＨＰの血清中の抗五量体複合体（ＰＣ）（左、４００μｇ及び２５の用量；右、１００μｇの用量、Ａ）ならびに抗ｇＢ（左、４００μｇ及び２５の用量；右、１００μｇの用量、Ｂ）結合力価を示す。点線は、陽性のカットオフ値を表す。結果は、各群について平均±標準偏差を表し、Ｎ＝３である。

【図４８－１】Ａ～Ｆは、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン中のｐｐ６５及びペタメリック複合体に対する差次的なＴ細胞応答を示す。Ａ及びＢは、ｐｐ６５－ＩＥ１に対するＴ細胞応答を示す。ブーストの１週間後、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールに応答してＩＦＮγを分泌するＣＤ４（Ａ）及びＣＤ８（Ｂ）Ｔ細胞をＩＣＳによって測定し、フローサイトメトリーによって分析した。ｐｐ６５－ＩＥ１は、両方のワクチン群において２μｇの用量で存在した。Ｃ及びＤは、ｐｐ６５特異的ＣＤ４（Ｃ）及びＣＤ８（Ｄ）Ｔ細胞応答を示す。Ｅ及びＦは、五量体特異的ＣＤ４（Ｅ）及びＣＤ８（Ｆ）Ｔ細胞応答を示す。ブーストの１週間後、示された群の脾細胞をｐｐ６５（Ｃ及びＤ）または五量体複合体（ＰＣ）（Ｅ及びＦ）ペプチドライブラリのいずれかで刺激し、多機能性（ＩＦＮγ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２）Ｔ細胞応答をＩＣＳによって測定し、フローサイトメトリーによって分析した。散乱プロットは、平均±標準偏差を表す。Ｃ～Ｅについて、該当する場合、五量体複合体、ｇＢ、及びｐｐ６５の用量はそれぞれ、８μｇ、２μｇ、及び２μｇであった。全ての群について、Ｎ＝５である。マン・ホイットニーの両側Ｕ検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。

【図４８－２】Ｅ及びＦは、五量体特異的ＣＤ４（Ｅ）及びＣＤ８（Ｆ）Ｔ細胞応答を示す。ブーストの１週間後、示された群の脾細胞をｐｐ６５（Ｃ及びＤ）または五量体複合体（ＰＣ）（Ｅ及びＦ）ペプチドライブラリのいずれかで刺激し、多機能性（ＩＦＮγ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２）Ｔ細胞応答をＩＣＳによって測定し、フローサイトメトリーによって分析した。散乱プロットは、平均±標準偏差を表す。Ｃ～Ｅについて、該当する場合、五量体複合体、ｇＢ、及びｐｐ６５の用量はそれぞれ、８μｇ、２μｇ、及び２μｇであった。全ての群について、Ｎ＝５である。マン・ホイットニーの両側Ｕ検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。

【図４９－１】Ａ～Ｅは、異種プライムブーストワクチンレジメンが、ｐｐ６５特異Ｔ細胞応答を回復することを示す。Ａは、異種プライムブースト投薬スケジュールの模式図である。Ｂ～Ｅは、示されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡ抗原をワクチン接種したマウスにおける、ｐｐ６５特異的（Ｂ及びＣ）ならびに五量体特異的（Ｄ及びＥ）Ｔ細胞応答を示す。図４８Ａ～４８Ｆに記載されるように、多機能性Ｔ細胞応答を測定した。ｐｐ６５特異的ＣＤ４（Ｂ）及びＣＤ８（Ｃ）ならびに五量体複合体（ＰＣ）特異的ＣＤ４（Ｄ）及びＣＤ８（Ｅ）Ｔ細胞応答もまた示される。散乱プロットは、各群について平均±標準偏差を表し、Ｎ＝５である。クラスカル・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１）。

【図４９－２】Ｂ～Ｅは、示されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡ抗原をワクチン接種したマウスにおける、五量体特異的（Ｄ及びＥ）Ｔ細胞応答を示す。図４８Ａ～４８Ｆに記載されるように、多機能性Ｔ細胞応答を測定した。ｐｐ６５特異的ＣＤ４（Ｂ）及びＣＤ８（Ｃ）ならびに五量体複合体（ＰＣ）特異的ＣＤ４（Ｄ）及びＣＤ８（Ｅ）Ｔ細胞応答もまた示される。散乱プロットは、各群について平均±標準偏差を表し、Ｎ＝５である。クラスカル

・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１）。
【図５０】Ａ～Ｂは、ｐｐ６５$^{\Delta P}$及びｐｐ６５$^{\Delta P-IE1}$をワクチン接種したマウスにおけるＴ細胞応答を示す。ｐｐ６５に応答してＩＦＮγを分泌するＣＤ４（Ａ）及びＣＤ８Ｔ（Ｂ）細胞をＩＣＳによって測定し、フローサイトメトリーによって分析した。各ワクチン群について、２μｇの用量のｍＲＮＡを使用した。マン・ホイットニーの両側Ｕ検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１）。各群について、Ｎ＝５である。
【図５１－１】Ａ～Ｄは、様々なｈＣＭＶ抗原に対するＴ細胞応答を示す。Ａは、ＩＬ２を分泌するｐｐ６５特異的ＣＤ４及びＣＤ８Ｔ細胞を示す。図Ｂは、ＩＬ２を分泌する五量体特異的Ｔ細胞を示す。図５に記載されるように、Ｔ細胞応答を測定した。散乱プロットは、各群について平均±標準偏差を表し、Ｎ＝５である。マン・ホイットニーの両側Ｕ検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５）。
【図５１－２】Ｃ～Ｄは、ｇＢ抗原に対する多機能性ＣＤ４（Ｃ）及びＣＤ８（Ｄ）Ｔ細胞応答を示す。図５に記載されるように、Ｔ細胞応答を測定した。散乱プロットは、各群について平均±標準偏差を表し、Ｎ＝５である。マン・ホイットニーの両側Ｕ検定を使用して、統計分析を行った（＊ｐ＜０．０５）。
【図５２】コドン最適化したｇＢ　ｍＲＮＡ変異体を使用した、ＨＥＫ２９３細胞内のｇＢの発現を示す。野生型ｇＢ　ｍＲＮＡと比較して、コドン最適化した変異体のいくつか（変異体番号１～変異体番号４、変異体番号９、及び変異体番号１０）は、ＨＥＫ２９３細胞内の発現の増強をもたらし、中でも変異体番号４は、最も高い発現レベルを有した。＊は、フレーム外ＡＵＧまたは背景バンドに起因する切断型タンパク質を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１８１】
本開示の実施形態は、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）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。
【０１８２】
広範かつ耐久性のある中和抗体ならびに堅固なＴ細胞応答を誘発するＨＣＭＶワクチンが、本明細書に示される。ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）は、ヘルペスウイルス科に属する遍在性二本鎖ＤＮＡウイルスである。ＨＣＭＶは、ＤＮＡコア、外側のキャプシドで構成され、ウイルス特異的糖タンパク質を取り込んだ脂質膜（エンベロープ）で覆われている。直径は約１５０～２００ｎｍである。ゲノムは、約２００ｋｂの長さの線状及び非セグメントである。ウイルス複製は核であり、溶原性である。複製は、ｄｓＤＮＡ双方向複製である。
【０１８３】
ＨＣＭＶは、広範囲の哺乳動物細胞に感染することができ、これは、ほとんどの器官及び組織を感染させるその能力と相関する。宿主細胞への進入は、エンドサイトーシスを媒介する宿主細胞受容体へのウイルス糖タンパク質の付着によって達成される。ＨＣＭＶは、内皮細胞、上皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、白血球、及び樹状細胞などのいくつかの細胞型に感染する能力を有する、広範な宿主細胞範囲を示す。この広い細胞指向性によって、ＨＣＭＶが多数の受容体または共通の表面分子に結合し得ることが示唆される。
【０１８４】
ＨＣＭＶは、ウイルス付着及び異なる細胞型への進入にとって重要であるいくつかの表面糖タンパク質をコードする。線維芽細胞内への進入は、ｇＢを含むコアヘルペスウイルス融合機構及びｇＨ／ｇＬ／ｇＯ三元複合体によって媒介される（参照により本明細書に組み込まれる、Ｖａｎａｒｓｄａｌｌ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎｓｏｎ、２０１２、Ｖａｎａｒｓｄａｌｌら、２００８）。ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａから構成される五量体複合体（ＰＣ）（参照により本明細書に組み込まれる、Ｈａｈｎら、２００４、Ｒｙｃｋｍａｎら、２００８、Ｗａｎｇ　ａｎｄ　Ｓｈｅｎｋ、２００５ｂ）は、内皮細胞、上皮細胞、及び骨髄細胞内への進入を媒介する。中和抗体のほとんどは、エン

ベロープ糖タンパク質に対して指向されている（参照により本明細書に組み込まれる、Ｂｒｉｔｔら、１９９０、Ｆｏｕｔｓら、２０１２、Ｍａｃａｇｎｏら、２０１０、Ｍａｒｓｈａｌｌら、１９９２）が、堅固なＴ細胞応答は、テグメントタンパク質ｐｐ６５ならびにＩＥ１及びＩＥ２などの非構造的タンパク質に対して指向されている（参照により本明細書に組み込まれる、Ｂｌａｎｃｏ－Ｌｏｂｏら、２０１６、Ｂｏｒｙｓｉｅｗｉｃｚら、１９８８、Ｋｅｒｎら、２００２）。

【０１８５】

ＨＣＭＶのエンベロープは非常に複雑であり、２０を超える糖タンパク質を含み、これがＨＣＭＶの広い細胞指向性の理由であり得る。ＨＣＭＶ粒子は、ヘパリン硫酸プロテオグリカン及びおそらく他の表面受容体への結合を介して細胞表面との最初の相互作用を必要とするＨＣＭＶ感染に全てが関与する、少なくとも４つの主要な糖タンパク質複合体を含む。

【０１８６】

ｇＣＩ複合体は、糖タンパク質ｇＢの二量体分子から構成される。１６０ｋＤａの各モノマーを切断して、ジスルフィド結合によって５５ｋＤａの膜貫通成分に連結された１１６ｋＤａの表面単位を生成する。ｇＢに免疫特異的ないくつかの抗体は、ビリオンの細胞への付着を阻害するが、他のものは感染細胞の融合を阻害し、このことはｇＢタンパク質が、感染の開始時に複数の機能を発揮し得ることを示唆する。研究により、糖タンパク質Ｂ（ｇＢ）は、受容体に結合し、膜融合を媒介することにより、ＨＣＭＶの細胞への進入を容易にすることが確認されている。いくつかの細胞膜タンパク質は、ｇＢと相互作用し、その相互作用はおそらく進入を容易にし、細胞シグナル伝達経路を活性化する。

【０１８７】

ｇＣＩＩ複合体は、糖タンパク質複合体の中で最も豊富であり、糖タンパク質ｇＭ及びｇＮからなるヘテロ二量体である。この複合体は、ヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合し、このことは、ビリオンと細胞表面との最初の相互作用に寄与している可能性を示唆している。それはまた、いくつかのα－ヘルペスウイルスに見出されるｇＭ－ｇＮ複合体と同様に、ビリオン組み立て／エンベロープ化中に構造的役割を果たすこともできる。

【０１８８】

ｇＣＩＩＩ複合体は、ジスルフィド結合によって共有結合される糖タンパク質ｇＨ、ｇＬ、ｇＯからなる三量体である。全ての既知のヘルペスウイルスは、ビリオンエンベロープと細胞膜との融合を媒介するｇＨ－ｇＬヘテロ二量体をコードする。ヒトＣＭＶ　ｇＨに特異的な抗体は、ウイルス付着に影響を与えないが、浸透及び細胞間伝達を遮断する。ＨＣＭＶのｇＯ欠損突然変異体（株ＡＤ１６９）は、顕著な増殖欠損を示す。

【０１８９】

ＨＣＭＶタンパク質ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａは、ｇＨタンパク質及びｇＬタンパク質とともに組み立てられて、ＨＣＭＶの表面に見られる異種五量体複合体（ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８－１３１Ａと命名）を形成する。天然の変異体ならびに欠失及び突然変異分析は、例えば、内皮細胞、上皮細胞及び白血球を含む特定の細胞型を感染させる能力を有するｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８－１３１Ａ複合体のタンパク質を意味している。

【０１９０】

ＨＣＭＶは、原形質膜（線維芽細胞）またはエンドソーム膜（上皮細胞及び内皮細胞）のいずれかとそのエンベロープを融合することによって細胞に入る。ＨＣＭＶは、エンベロープ糖タンパク質Ｍ（ｇＭ）またはｇＢを用いて細胞表面ヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合することによって細胞進入を開始する。このステップの後に、細胞内シグナル伝達の進入を誘発または開始させる細胞表面レセプターとの相互作用が続く。進入受容体機能は、ｇＨ／ｇＬ糖タンパク質複合体によって提供される。異なるｇＨ／ｇＬ複合体は、上皮細胞、内皮細胞、または線維芽細胞への進入を容易にすることが公知である。例えば、線維芽細胞への進入は、ｇＨ／ｇＬヘテロ二量体を必要とするが、上皮細胞及び内皮細胞への進入には、ｇＨ／ｇＬに加えて、五量体複合体ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８／ＵＬ１３

０／ＵＬ１３１が必要である。したがって、異なるｇＨ／ｇＬ複合体は、上皮／内皮細胞及び線維芽細胞上の異なる進入受容体に係合する。受容体の係合に続いて、ｇＢ及びｇＨ／ｇＬによって媒介されるプロセスである膜融合が行われる。初期の抗体研究は、ＨＣＭＶ進入におけるｇＢ及びｇＨ／ｇＬの両方にとって重要な役割を支持してきた。ｇＢは、進入及び細胞拡散に必須である。ｇＢ及びｇＨ／ｇＬは、細胞融合に必要かつ十分であり、したがって、他のヘルペスウイルスの中で保存されているＨＣＭＶの「核融合機構」を構成する。

【０１９１】

したがって、４つの糖タンパク質複合体は、ウイルス付着、結合、融合及び宿主細胞への進入において決定的な役割を果たす。

【０１９２】

ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８－１３１Ａ複合体を含む研究によって、ＨＣＭＶ糖タンパク質ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ｇM及びｇＮ、ならびにＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａタンパク質が抗原性であり、かつ様々な細胞型における免疫刺激応答に関与することが示された。更に、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ遺伝子は、ＨＣＭＶ分離株の間で比較的保存されており、したがってワクチン接種の魅力的な標的である。更に、最近の研究では、五量体ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８－１３１複合体内のエピトープに対する抗体が、内皮細胞、上皮細胞及び他の細胞型への進入を中和し、したがってＨＣＭＶがいくつかの細胞型に感染する能力を遮断することが示されている。

【０１９３】

ＨＣＭＶエンベロープ糖タンパク質複合体（ｇＣＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８－１３１Ａ）は、抗ウイルス免疫応答の主要な抗原標的である。本開示の実施形態は、ＨＣＭＶ抗原、特にＨＣＭＶ糖タンパク質複合体の１つ由来のＨＣＭＶ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。本開示の実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする少なくとも１つの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。本明細書で提供されるＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＤＮＡワクチン及び生弱毒化ワクチンに関連する多くのリスクなしに、細胞性免疫及び体液性免疫の両方を含む、バランスのとれた免疫応答を誘導するために使用され得る。

【０１９４】

「核酸ワクチン」と題する国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２７４００号（ＷＯ２０１５／１６４６７４）の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９５】

移植患者のためのＨＣＭＶワクチン

ＨＣＭＶ感染は、ほとんどの健康な成人において良性であるが、それは時には、免疫低下患者、例えば、臓器移植レシピエントにおいて網膜炎などの重大な疾患をもたらし得る。「免疫低下患者」は、免疫系の傷害または低下のために感染に正常に応答する能力を有しない患者を指す。疾病及び疾患（例えば、いくつかの実施形態では、糖尿病、ＨＩＶ）を含むいくつかの病態、栄養障害、ならびに薬物によって、このように感染と戦うことができなくなる可能性がある。

【０１９６】

免疫低下患者、例えば、適応免疫系を抑制するための免疫抑制薬を受けている臓器移植レシピエントにおけるＨＣＭＶ感染の制御は、細胞免疫応答、例えば、ＣＤ４＋、ＣＤ８＋、及びＮＫ　Ｔ細胞に関与するＴ細胞応答の保存に関連する（Ｒｉｄｄｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｉｎｆｅｃｔ．１０：１９９－２０８，１９９５）。Ｔ細胞応答（例えば、ＣＤ８＋応答）を誘発するＨＣＭＶ抗原には、主要テグメントタンパク質ｐｐ６５、及び最初期タンパク質（ＩＥ１など）が含まれるが、これらに限定されない（例えば、Ｋｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｆｅｃｔ．Ｄｉｓ．１８５，１０２５－１０３４，２００２）。いくつかの例では、糖タンパク質ｇＢに特異的なＴ細胞応答が誘発され得る（Ｂｏｒｙｓｉｅｗｉｃｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６８

，９１９－９３１，１９８８）。ＣＤ４＋応答は、ほとんど全てのＨＣＭＶに感染した個体において存在する。（Ｋｅｒｎ，Ｆ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｆｅｃｔ．Ｄｉｓ．１８５：１７０９－１７１６（２００２））。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、免疫低下患者は、臓器移植レシピエントである。「臓器移植レシピエント」は、臓器移植を受けたか、または受ける予定である対象を指す。本明細書で使用される場合、「臓器移植」は、ドナーからレシピエントへの器官または組織の移動を指す。いくつかの実施形態では、ドナー及びレシピエントは、異なる対象である。他の実施形態では、ドナー及びレシピエントは、同じ対象である。ドナー及びレシピエントは、ヒトまたは非ヒト対象であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、ドナー及びレシピエントは、ともにヒト対象である。他の実施形態では、ドナーは非ヒト対象であり、レシピエント対象はヒト対象である。他の実施形態では、ドナーはヒト対象であり、レシピエントは非ヒト対象である。他の実施形態では、ドナー及びレシピエントは、ともに非ヒト対象である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、臓器移植レシピエントは、実質臓器移植（ＳＯＴ）レシピエントである。移植され得る実質臓器／組織には、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、腸、胸腺、骨、腱、角膜、皮膚、心臓弁、神経、及び静脈が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、臓器移植レシピエントは、造血細胞移植（ＨＣＴ）レシピエントである。「造血細胞移植（ＨＣＴ）」は、レシピエントに対する造血細胞の静脈内注入を指す。造血細胞は、例えば、骨髄、末梢血、羊水、及び臍帯血に由来し得る。骨髄移植は、一般的な種類の造血幹細胞移植である。造血細胞は、ドナーからレシピエントへと移植され得る。ドナー及びレシピエントは、同じ対象であっても異なる対象であってもよい。

【０１９９】

移植のドナーまたはレシピエントは、ＨＣＭＶ血清陽性または血清陰性であり得る。「血清陽性」は、個体（例えば、移植ドナー及び／またはレシピエント）が過去にＨＣＭＶに感染しており、個体の血液中にＨＣＭＶ　ＩｇＧが検出され得ることを意味する。「血清陽性」であることは、必ずしも生存し、複製しているＨＣＭＶが対象の血液中に存在することを意味しない。過去にＨＣＭＶに感染していない個体は、個体の血液中にＨＣＭＶ特異的ＩｇＧを有しないため、「血清陰性」である。

【０２００】

適切な予防的手段なしでは、血清陽性ドナー由来の器官の血清陰性レシピエントは、ＣＭＶ疾患を発症するリスクが高く（＞６０％）あり得る。ドナーは一般に、完全な体液性応答を有するので、ＩｇＧ検出を使用して、ドナーの血清陽性を診断することができる。いくつかの実施形態では、レシピエントは血清陽性であるが、ＨＣＭＶは潜在性であり、ＨＣＭＶは移植後に再活性化される。

【０２０１】

「潜在性の」または「潜在性」は、初期感染後にウイルス粒子の増殖が停止する、特定のウイルスの生活環における相を指す。しかしながら、ウイルスゲノムは完全には根絶されていない。結果として、ウイルスは再活性化し、宿主が新たな外部ウイルスに感染することなく、大量のウイルス子孫の産生を開始し得る。ウイルスは、永久に宿主内に留まる可能性がある。いくつかの例では、潜在性のウイルスが外部活性化因子（すなわち、日光、ストレス）によって再活性化されて、急性感染を引き起こし得る。

【０２０２】

本明細書に開示される移植レシピエントには、免疫が低下している対象及び免疫が低下していない対象が含まれる。臓器移植レシピエントにおけるＨＣＭＶ関連疾患は、身体のほとんどの器官に影響を及ぼし得、例えば、発熱、肺炎、肝炎、脳炎、脊髄炎、大腸炎、ブドウ膜炎、網膜炎、神経障害、ギラン・バレー症候群、髄膜脳炎、心膜炎、心筋炎、血小板減少症、溶血性貧血、致命的な間質性肺炎、食道炎、白血球減少症、感染症、及び臓

器移植における合併症をもたらし得る。

【０２０３】

本開示の態様は、免疫が低下した臓器移植レシピエントを含む対象をＨＣＭＶ感染に対して防御するための、安全かつ効果的なＨＣＭＶワクチン及び方法を提供する。本明細書に開示されるＨＣＭＶワクチンには、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）によってコードされる抗原ポリペプチドまたは免疫原性断片は、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、ｐｐ６５、及びＩＥ１抗原から選択される。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）は、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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（例えば、ｍＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）は、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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（例えば、ｍＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）は、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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（例えば、ｍＲＮＡ）を含み、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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（例えば、ｍＲＮＡ）を更に含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（例えば、ｍＲＮＡワクチン）は、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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（例えば、ｍＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチド配列は、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。いくつかの実施形態では、第１のＨＣＭＶワクチン及び第２のＨＣＭＶワクチンが投与される。第１のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含み得る一方で、第２のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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み得る。

【０２０４】

本明細書に記載のＨＣＭＶワクチンにおいて、様々な構成要素が一緒または別個に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードするＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、１つのＨＣＭＶワクチン組成物中に製剤化することができ、等しい比（例えば、１：１：１：１：１の比）で製剤化されても、異なる比で製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードするＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、別個のＨＣＭＶワクチン組成物中に製剤化される。他の実施形態では、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードするＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ｐｐ６５またはその抗原性断片も

しくはエピトープをコードするＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）ともに製剤化される。

【０２０５】

本明細書に記載のＨＣＭＶワクチンは、臓器移植のドナー及び／またはレシピエントに投与され得る。ドナー及び／またはレシピエントは、血清陰性または血清陽性であり得る。いくつかの実施形態では、本開示のＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは、血清陽性ドナーから移植を受ける血清陰性レシピエント、血清陰性ドナーから移植を受ける血清陰性レシピエント、または血清陽性もしくは血清陰性ドナーから移植を受ける血清陽性レシピエントに投与される。本開示のＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンはまた、ＨＣＭＶを予防または治療するために、血清陰性または血清陽性のいずれかの移植ドナーにも投与され得る。

【０２０６】

本明細書に記載のＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは、移植前または移植後に移植レシピエントまたはドナーに投与され得る。移植前に与えられる場合、それは、例えば、移植の１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月前、またはそれ以上前に与えることができる。移植後に与えられる場合、それは、例えば、移植の１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、３ヶ月、４ヶ月、６ヶ月後、またはそれ以上後に与えることができる。ＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの投与量には、本明細書に記載の投与量のいずれかが含まれ得る。１回または２回の初回用量後に、ブースター用量もまた与えられ得る。いくつかの実施形態では、２回の初回用量が０及び１ヶ月目に与えられ、ブースター用量が６ヶ月目に与えられる。

【０２０７】

２つのＨＣＭＶワクチンが投与されるいくつかの実施形態では、２つのＨＣＭＶワクチンは、同時または連続的に投与され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む第１のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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第２のＨＣＭＶワクチンの前に投与される。例えば、第１のＨＣＭＶワクチンは、第２のワクチンの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、または６０日前に投与され得る。いくつかの実施形態では、第１のＨＣＭＶワクチンは、第２のＨＣＭＶワクチンの少なくとも１、２、３、または４週間前に投与される。いくつかの実施形態では、第１のＨＣＭＶワクチンは、第２のＨＣＭＶワクチンの少なくとも１、２、または３週間前に投与される。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは、他の抗ウイルス薬、例えば、ガンシクロビル及び誘導体、ＣＭＶ－ＣＴＬ、ＨＣＭＶ特異的抗体、ブリンシドホビル、またはレテルモビルと組み合わせて与えることができる。

【０２０９】

本明細書に記載のｍＲＮＡワクチンは、現在のワクチンよりもいくつかの点で優れていることが発見されている。第一に、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）送達は、文献に記載されてい

るリポソームまたはプロタミンに基づくアプローチを含む他の製剤より優れており、追加のアジュバントは必要ではない。ＬＮＰの使用は、化学修飾または非修飾（ヌクレオチド修飾なし）ｍＲＮＡワクチンの効果的な送達を可能にする。修飾及び非修飾ＬＮＰ製剤化ｍＲＮＡワクチンの両方が、従来のワクチンよりも顕著な程度優れている。いくつかの実施形態では、本発明のｍＲＮＡワクチンは、従来のワクチンより少なくとも１０倍、２０倍、４０倍、５０倍、１００倍、５００倍、または１，０００倍優れている。

【０２１０】

ｍＲＮＡワクチン及び自己複製ＲＮＡワクチンを含む機能性ＲＮＡワクチンの製造が試みられているが、これらのＲＮＡワクチンの治療効果はまだ完全に確立されていない。かなり驚くべきことに、本発明者らは、本発明の態様によって、中和能力を有する増強された抗原生成及び機能的抗体産生を含む、顕著に増強され、多くの点で相乗的な免疫応答を生じる、インビボでｍＲＮＡワクチンを送達するための製剤のクラスを発見した。これらの結果は、他のクラスの脂質ベースの製剤で使用されるｍＲＮＡ用量と比較して、著しく低い用量のｍＲＮＡが投与された場合でも達成され得る。本発明の製剤は、予防剤及び治療剤としての機能的なｍＲＮＡワクチンの有効性を確立するのに十分な重大な予想外の免疫応答を示した。更に、自己複製ＲＮＡワクチンは、ウイルス複製経路に依存して細胞に十分なＲＮＡを送達し、免疫原性応答を生じさせる。本発明の製剤は、強力な免疫応答をもたらすのに十分なタンパク質を産生するため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成分を含まない。

【０２１１】

核酸／ポリヌクレオチド

本明細書で提供されるヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）ワクチンは、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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。最も広い意味での用語「核酸」は、ヌクレオチドのポリマーを含む任意の化合物及び／または物質を含む。これらのポリマーは、ポリヌクレオチドと呼ばれる。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンの少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、及び８０～８３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では、ＨＣＭＶワクチンの少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号１～３１、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、及び８０～８３のいずれか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。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、配列番号５８によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６０によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６２によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６４によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６６によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド、及び配列番号６８によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンはまた、配列番号７０、またはその抗原性断片もしくはエピトープによってコードされるオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドも含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、配列番号９０によってコードされるオー

プンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号９１によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号１４４によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号８７によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号８９によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号８６によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；及び／あるいは配列番号９２によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む。

【０２１５】

オープンリーディングフレーム配列は、非翻訳領域（ＵＴＲ）などの複数の異なる調節配列と組み合わせることができることが理解されるべきである。本明細書に記載のＯＲＦは、異なるＵＴＲに連結することができる。いくつかの実施形態では、５’ＵＴＲ配列は、配列番号１４６を含む。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲ配列は、配列番号１４７を含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号９０によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号９１によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号１４４によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号８７によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号８９によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号８６によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；ならびに／あるいは５’ＵＴＲ配列が配列番号１４６を含み、かつ／または３’ＵＴＲ配列が配列番号１４７を含んで、配列番号９２によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、移植ドナーまたはレシピエントは、配列番号５８によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６０によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６２によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６４によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；配列番号６６によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド、及び配列番号

６８によってコードされるオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む、ＲＮＡワクチン組成物を投与される。いくつかの実施形態では、移植ドナーまたはレシピエントはまた、配列番号７０、またはその抗原性断片もしくはエピトープによってコードされるオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドも投与される。配列番号７０、またはその抗原性断片もしくはエピトープによってコードされるオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドは、移植ドナーまたはレシピエントに投与される他のＲＮＡポリヌクレオチドと一緒または別個に製剤化することができ、移植ドナーまたはレシピエントに投与される他のＲＮＡポリヌクレオチドと一緒または別個のいずれかで投与することができる。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、移植ドナーまたはレシピエントは、配列番号７０、またはその抗原性断片もしくはエピトープによってコードされるオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドのみを投与される。

【０２１９】

核酸（ポリヌクレオチドとも呼ばれる）は、例えば、リボ核酸（ＲＮＡ）、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、トレオース核酸（ＴＮＡ）、グリコール核酸（ＧＮＡ）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、ロックド核酸（ＬＮＡ、β－Ｄ－リボ立体配置を有するＬＮＡ、α－Ｌ－リボ立体配置（ＬＮＡのジアステレオマー）を有するα－ＬＮＡ、２’－アミノ官能化を有する２’－アミノ－ＬＮＡ、及び２’－アミノ官能化を有する２’－アミノ－α－ＬＮＡ）、エチレン核酸（ＥＮＡ）、シクロヘキセニル核酸（ＣｅＮＡ）またはそれらのキメラもしくは組み合わせであっても、またはそれらを含んでもよい。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、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（天然に存在するか、天然に存在しないか、またはアミノ酸の修飾されたポリマー）をコードする任意のポリヌクレオチドを指し、これは、翻訳されて、コードされたポリペプチドを、インビトロで、インビボで、インサイチュで、またはエキソビボで産生し得る。いくつかの好ましい実施形態において、ｍＲＮＡは、インビボで翻訳される。当業者であれば、別段注記しない限り、本出願に記載のポリヌクレオチド配列は、代表的なＤＮＡ配列では「Ｔ」を挙げるが、この配列がＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）を表す場合、「Ｔ」は、「Ｕ」で置き換えられることを理解する。したがって、特定の配列識別番号によって特定されるＤＮＡによってコードされるＲＮＡポリヌクレオチドのいずれも、ＤＮＡによってコードされる対応するＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）配列を含んでもよく、ＤＮＡ配列の各「Ｔ」は「Ｕ」で置き換えられる。当業者であれば、対応するＤＮＡ配列に基づいてｍＲＮＡ配列を特定する方法を理解するであろう。

【０２２１】

典型的には、ｍＲＮＡ分子の基本成分は、少なくとも１つのコード領域、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）、３’ＵＴＲ、５’キャップ及びポリＡ尾部を含む。本開示のポリヌクレオチドは、ｍＲＮＡとして機能し得るが、核酸ベースの治療法を用いた有効なポリペプチド発現の既存の問題を克服するのに役立つその機能的及び／または構造的デザインの特徴において、野生型ｍＲＮＡと区別され得る。

【０２２２】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープ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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしく

はエピトープ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つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチンを提供する。１つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、単一ＲＮＡポリヌクレオチド上にコードされてもよく、または複数（例えば、２つ以上）のＲＮＡポリヌクレオチドに個別にコードされてもよい。

【０２２３】

本開示のいくつかの実施形態は、２つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはそれ以上）のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープをコードする単一の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ＨＣＭＶワクチンを提供する。本開示のいくつかの実施形態は、２つ、３つ、４つ、５つまたはそれ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする、２つ以上のオープンリーディングフレーム、例えば、２つ、３つ、４つ、５つまたはそれ以上の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ＨＣＭＶワクチンを提供する。これらの実施形態のいずれかにおいて、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ、ｇＢ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＮ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ及びその断片またはエピトープから選択される２つ以上のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードし得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ＵＬ８３及びＵＬ１２３をコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ及びｇＬをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａをコードする。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａをコードする。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、ワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａをコードするオープンリーディングフレームまたはその抗原性断片もしくはエピトープを有するＲＮＡポリヌクレオチド；及びＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンはまた、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその免疫原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドも含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされるｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされるｐｐ６５ポリペプチドは、配列番号７１を含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、融合タンパク質の一部である。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドまたはその断片は、ＩＥ１またはその断片に融合される。

【０２２５】

少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドが、２つ以上（例えば、２、３、４、５またはそれ以上）のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする単一のオープンリーディングフレームを有するいくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、更に追加の配列、例えば、リンカー配列、またはＨＣＭＶ　ＲＮＡ転写物またはポリペプチドのプロセシングを助ける配列、例えば切断部位配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、更なる配列は、フーリン配列のようなプロテアーゼ配列であってもよい。フーリンはまた、ＰＡＣＥ（対合塩基性アミノ酸切断酵素）とも呼ばれ、対になった塩基性アミノ酸プロセッシン

グ部位で、前駆体タンパク質を生物学的に活性な産物に切断するカルシウム依存性セリンエンドプロテアーゼである。その基質のいくつかとしては、プロ副甲状腺ホルモン、トランスフォーミング成長因子ベータ１前駆体、プロアルブミン、プロベータセクレターゼ、膜１型マトリクスメタロプロテイナーゼ、神経成長促進因子のβサブユニット、及びフォンビルブラント因子が挙げられる。特定のウイルスのエンベロープタンパク質は、完全に機能的になるためにフーリンによって切断されなければならないが、いくつかのウイルスは、宿主細胞への進入中にフーリン処理を必要とする。Ｔ細胞は、末梢免疫寛容を維持するためにフーリンを必要とする。いくつかの実施形態では、追加の配列は、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａ、Ｆ２Ａ、及びＴ２Ａ配列などの自己切断２Ａペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、リンカー配列及び切断部位配列は、ＨＣＭＶポリペプチドをコードする配列の間に散在している。２Ａペプチドは、約１８～２２アミノ酸長の「自己切断」小ペプチドである。リボソームは、２ＡペプチドのＣ末端でグリシル－プロリルペプチド結合の合成をスキップし、２Ａペプチド及びその直ぐ下流のペプチドの切断をもたらす。それらは、単一のプラスミドを用いて細胞内に２つ以上の遺伝子を同時に発現させるために、生物医学研究において頻繁に使用されている。以下を含む多くの２Ａペプチドが存在する：口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）２Ａ（Ｆ２Ａ）、ウマ鼻炎Ａウイルス（ＥＲＡＶ）２Ａ（Ｅ２Ａ）、ブタテスコウイルス－１　２Ａ（Ｐ２Ａ）、及びＴｈｏｓｅａａｓｉｇｎａウイルス２Ａ（Ｔ２Ａ）。Ｔ２Ａは、最も高い切断効率（１００％に近い）を有し、Ｅ２Ａ、Ｐ２Ａ及びＦ２Ａが続く。アミノ酸配列は、以下のとおりである：Ｐ２Ａ：（ＧＳＧ）ＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号１５３）；Ｔ２Ａ：（ＧＳＧ）ＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号１５４）；Ｅ２Ａ：（ＧＳＧ）ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号１５５）；Ｆ２Ａ：（ＧＳＧ）ＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号１５６）。いくつかの実施形態では、リンカー配列及び切断部位配列は、ＨＣＭＶポリペプチドをコードする配列の間に散在している。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０または配列番号３１によってコードされる。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンのＲＮＡポリヌクレオチドは、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の抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンのＲＮＡポリヌクレオチドは、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００個の抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンのＲＮＡポリヌクレオチドは、少なくとも１００個または少なくとも２００個の抗原ポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶワクチンのＲＮＡポリヌクレオチドは、１～１０、５～１５、１０～２０、１５～２５、２０～３０、２５～３５、３０～４０、３５～４５、４０～５０、１～５０、１～１００、２～５０、または２～１００の抗原ポリペプチドをコードする。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、コドン最適化されている。コドン最適化法は、当該技術分野で公知であり、本明細書で提供されるように使用してもよい。コドン最適化は、いくつかの実施形態では、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、適切な折りたたみを確実にするために；ＧＣ含量をバイアスして、ｍＲＮＡ安定性を増加させるか、または二次構造を低減するために；遺伝子の構築または発現を損なう可能性のあるタンデムリピートコドンまたはベースランを最小化するために；転写及び翻訳制御領域をカスタマイズするために；タンパク質トラフィッキング配列を挿入または除去するために；コードされたタンパク質（例えばグリコシル化部位）中の翻訳後修飾部位を除去／付加するために；タンパク質ドメインの追加、除去またはシャッフルの

ために；制限サイトを挿入または削除するために；リボソーム結合部位及びｍＲＮＡ分解部位を修飾するために；タンパク質の様々なドメインが適切に折り畳まれることを可能にするように翻訳速度を調節するために；またはポリヌクレオチド内の問題の二次構造を低減もしくは排除するために使用してもよい。コドン最適化ツール、アルゴリズム及びサービスが当該技術分野で公知であり－その非限定的な例としては、ＧｅｎｅＡｒｔ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）によるサービス、ＤＮＡ２．０（Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ　ＣＡ）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では、オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）配列は、最適化アルゴリズムを使用して最適化される。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質（例えば、抗原性の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では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質をコードする天然に存在するかまたは野生型ｍＲＮＡ配列（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）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では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（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）をコードする天然に存在するかまたは野生型の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では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質をコードする天然に存在するかまたは野生型のｍＲＮＡ配列（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）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では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドまたはタンパク質をコードする天然に存在するかまたは野生型のｍＲＮＡ配列（例えば、抗原性タンパク質またはポリペプチド）に対して７５％未満の配列同一性を共有する。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（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）をコードする天然に存在するかまたは野性型の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では、コドン最適化配列は、天然に存在する配列または野生型配列（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）をコードする天然に存在するかまたは野性型の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。

【０２３０】

当業者であれば、特に明記しない限り、本出願に記載のポリヌクレオチド配列は、代表的なＤＮＡ配列において「Ｔ」を挙げるが、その配列がＲＮＡである場合、「Ｔ」は「Ｕ」で置き換えられることが理解される。

【０２３１】

抗原／抗原ポリペプチド

いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ糖タンパク質である。例えば、ＨＣＭＶ糖タンパク質は、ＨＣＭＶ　ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＮもしくはｇＭまたはその免疫原性断片もしくはエピトープであり得る。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＢポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＯポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＮポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＭポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、

ＨＣＭＶ　ｇＣポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＮポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＭポリペプチドである。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａから選択されるＨＣＭＶタンパク質またはその免疫原性断片もしくはエピトープである。いくつかの実施形態では、この抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ８３ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２３ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、抗原ポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１Ａポリペプチドである。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、抗原性ＨＣＭＶポリペプチドは、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドを含む。２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、単一ＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされてもよいし、または２つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされてもよく、例えば、各糖タンパク質は別個のＲＮＡポリヌクレオチドによってコードされてもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ、ｇＭ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ならびにｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ、ｇＭ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＢと、ｇＨ、ｇＬ、ｇＯ、ｇＮ、ｇＭ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＬと、ｇＨ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ、ｇＭ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬと、ｇＢ、ｇＯ、ｇＮ、ｇＭ、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬと、ｇＢ、ｇＨ、ｇＫ、ｇＬ、ｇＣ、ｇＮ及びｇＭのポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択される糖タンパク質との任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬと、ＵＬ８３、ＵＬ１２３、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくはエピトープから選択されるポリペプチドとの任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ｇＨ及びｇＬである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａである。いくつかの実施形態では、２つ以上のＨＣＭＶポリペプチドは、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａである。

【０２３４】

本明細書に記載のＨＣＭＶワクチンは、ＨＣＭＶテグメントタンパク質ｐｐ６５を更に含み得る。このタンパク質は、ＨＣＭＶ特異的細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）応答の標

的抗原である。（Ｍｃｌａｕｇｈｌｉｎ－Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｖｉｒｏｌ．４３：１０３－１１０（１９９４））。

【０２３５】

Ｐｐ６５は、細胞外ウイルス粒子の主要な構成物であり、ＨＣＭＶ感染中の宿主細胞免疫応答の調節／回避に関与する主要なテグメントタンパク質である（例えば、ＭｃＬａｕｇｈｌｉｎ－Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｖｉｒｏｌ１９９４，４３：１０３－１１０）。更に、ｐｐ６５は、ＨＣＭＶ感染中の自然及び適応免疫応答の両方への対抗に関連するとされている（例えば、Ｋａｌｅｊｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ ２００６，８７：１７６３－１７７９）。免疫回避におけるｐｐ６５の役割は、それが体液性及び細胞性免疫の両方を標的化すること、ならびに細胞傷害性Ｔリンパ球の主要な標的抗原として役立つことに大きく起因し得る（例えば、ＭｃＬａｕｇｈｌｉｎ－Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｖｉｒｏｌ１９９４，４３：１０３－１１０）。更に、ｐｐ６５は、感染初期に豊富に産生されるウイルス最初期タンパク質（ＩＥ）のリン酸化を媒介し、これは、主要な組織適合性複合体クラスＩ分子に対するそれらの提示を遮断する（Ｇｉｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３８３：７２０－７２２，１９９６）。ｐｐ６５はまた、ナチュラルキラー細胞の細胞傷害性の阻害（例えば、Ａｒｎｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ２００５，６：５１５－５２３）及び／またはインターフェロン応答の減衰（例えば、Ａｂａｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ ２００４，７８：１０９９５－１１００６）によって、ＨＣＭＶ感染中の免疫回避においても役割を果たす。ｐｐ６５－ＩＥ１融合タンパク質は、ＨＣＭＶに対する細胞性及び体液性免疫応答の両方を誘導することができることもまた示されている（Ｒｅａｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｖａｃｃｉｎｅ Ｉｍｍｕｎｏｌ，ｖｏｌ．１４ｎｏ．６７４８－７５５，２００７、Ｌｉｌｊａ ｅｔ ａｌ．，Ｖａｃｃｉｎｅ，Ｎｏｖ １９；３０（４９），２００２）。

【０２３６】

本開示の実施形態は、ＣＭＶ感染に対する防御免疫を誘発するための、ＨＣＭＶ構造タンパク質、例えば、ｐｐ６５、またはｐｐ６５－ＩＥ１融合タンパク質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。表８及び９は、ｐｐ６５及びｐｐ６５を包含する融合タンパク質の核酸及びタンパク質配列を提供する。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ ＲＮＡポリヌクレオチドは、表８、表９、または表１３にある配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ ＲＮＡポリヌクレオチドは、配列番号７０または配列番号９３によってコードされる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、表８または表９に提供されるｐｐ６５タンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５タンパク質は、配列番号７１を含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、融合タンパク質の一部である。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドまたはその断片は、ＩＥ１またはその断片に融合される。

【０２３７】

本開示は、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、変異体ｐｐ６５ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、変異体ｐｐ６５ポリペプチドは、野生型ｐｐ６５配列と比較してアミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。変異体ｐｐ６５ポリペプチドは、配列番号７１を含み得る。アミノ酸４３５～４３８の欠失を有するｐｐ６５タンパク質はまた、本明細書では「ｐｐ６５ｍｕｔ」、「ｐｐ６５$^{\Delta P}$」とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ｍｕｔは、配列番号９２のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態では、変異体ｐｐ６５ポリペプチドは、融合タンパク質の一部である。いくつかの実施形態では、変異体ｐｐ６５ポリペプチドまたはその断片は、ＩＥ１またはその断片に融合される。

【０２３８】

ワクチン組成物中でのｐｐ６５の変異形態を含むｐｐ６５の使用は、７，３８７，７８

２、７，０２５，９６９、６，１３３，４３３、６，２０７，１６１、６，０７４，６４５、６，２５１，３９９、６，７２７，０９３、６，７２６，９１０、６，８４３，９９２、６，５４４，５２１、６，９５１，６５１、８，５８０，２７６、７，１６３，６８５、６，２４２，５６７、６，８３５，３８３、６，１５６，３１７、６，５６２，３４５、８，６７３，３１７、８，２７８，０９３、７，８８８，１１２、９，１８０，１６２、７，４１０，７９５、６，５７９，９７０、７，２０２，３３１、８，０２９，７９６、８，４２５，８９８、ＵＳ２０１５－０３３５７３２、ＵＳ２０１６－０２１３７７１、ＷＯ２０１５／０４７９０１、ＵＳ２０１２－０２１３８１８、ＵＳ２０１４－０１２７２１６、７，０４１，４４２、８，６１７，５６０、７，９７６，８４５、ＵＳ２０１５－０２７３０５１、ＵＳ２０１５－０１７４２３７、６，４４８，３８９、ＷＯ２０１５／０８２５７０、７，４１９，６７４、ＵＳ２０１４－０３０８３０８、及びＵＳ２０１３－０２０２７０８に記載されており、それらから参照により組み込まれ、これらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２３９】

本開示は、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、変異体ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチドである。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、変異体ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドである。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、変異体ＨＣＭＶ　ｇＢポリペプチドである。変異体ＨＣＭＶポリペプチドは、ＥＲ／ゴルジを通じた抗原ポリペプチドの通過を促進し、抗原の表面発現の増加をもたらすように設計される。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶポリペプチドは、以下のドメイン：疎水性膜近位ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインの１つ以上を欠失させるために切断される。いくつかの実施形態では、変異体ＨＣＭＶポリペプチドは、細胞外ドメイン配列のみを含むように切断される。例えば、変異体ＨＣＭＶポリペプチドは、少なくともアミノ酸１～１２４、例としては、例えば、アミノ酸１～１２４、１～１４０、１～１６０、１～２００、１～２５０、１～３００、１～３５０、１～３６０、１～４００、１～４５０、１～５００、１～５１１、１～５５０、及び１～５６１、ならびに列挙されたサイズ範囲内の断片サイズを有するポリペプチド断片を含む、切断型ＨＣＭＶ　ｇＨポリペプチド、切断型ＨＣＭＶ　ｇＢポリペプチド、または切断型ＨＣＭＶ　ｇＬポリペプチドであってもよい。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、２５アミノ酸より長く、５０アミノ酸より短い。したがって、ポリペプチドには、遺伝子産物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片及び他の等価物、変異体及び前述の類似体が含まれる。ポリペプチドは単一分子であってもよく、または二量体、三量体もしくは四量体のような多分子複合体であってもよい。ポリペプチドはまた、抗体またはインスリンのような一本鎖または多鎖ポリペプチドを含んでもよく、会合または連結されてもよい。最も一般的には、ジスルフィド結合は、多価ポリペプチドに見出される。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、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学的類似体であるアミノ酸ポリマーにも適用され得る。

【０２４１】

「ポリペプチド変異体」という用語は、それらのアミノ酸配列が天然または参照配列と異なる分子を指す。アミノ酸配列変異体は、天然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／または挿入を有していてもよい。通常、変異体は、天然または参照配列と少なくとも５０％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、変異体は、天然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。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、「変異体模倣体」が提供される。本明細書で使用される場合、「変異体模倣体」という用語は、活性化配列を模倣する少なくとも１つのアミノ酸を含

むものである。例えば、グルタメートは、ホスホロ－スレオニン及び／またはホスホロ－セリンの模倣体として役立ち得る。あるいは、変異体模倣体は、失活を生じる場合もあるし、または模倣体を含有する不活性化生成物を生じる場合もあり、例えば、フェニルアラニンは、チロシンの不活性化置換として作用し得る；またはアラニンはセリンの不活性化置換として作用し得る。

【０２４３】

「オルソログ」とは、異なる種の遺伝子であって、種分化によって共通の祖先遺伝子から進化したものを指す。通常、オルソログは進化の過程で同じ機能を保持している。オルソログの特定は、新たに配列決定されたゲノムにおける遺伝子機能の信頼できる予測にとって重要である。

【０２４４】

「類似体」とは、親ポリペプチドまたは開始ポリペプチドの１つ以上の特性を依然として維持するアミノ酸残基の１つ以上のアミノ酸変化、例えば置換、付加または欠失によって異なる、ポリペプチド変異体を含むことを意味する。

【０２４５】

本開示は、変異体及び誘導体を含む、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドベースである、いくつかの種類の組成物を提供する。これらとしては、例えば、置換、挿入、欠失及び共有結合の変異体及び誘導体が挙げられる。「誘導体」という用語は、「変異体」という用語と同義で使用されるが、一般に、参照分子または出発分子に対して任意の方法で修飾及び／または変更された分子を指す。

【０２４６】

このように、参照配列、特に本明細書に開示されるポリペプチド配列に関して置換、挿入及び／または付加、欠失及び共有結合修飾を含む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、配列タグまたはアミノ酸、例えば、１つ以上のリジンを、ペプチド配列（例えば、Ｎ末端またはＣ末端の末端）に付加してもよい。配列タグは、ペプチドの検出、精製または局在化に使用してもよい。リジンは、ペプチド溶解性を増加させるために、またはビオチン化を可能にするために使用してもよい。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及びアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基を必要に応じて欠失させて、切断型配列を提供してもよい。特定のアミノ酸（例えば、Ｃ末端またはＮ末端残基）は、代替的に、配列の使用に応じて、例えば、可溶性であるかまたは固体に連結されたより大きい配列の一部としての配列の発現として欠失されてもよい。

【０２４７】

ポリペプチドに言及する場合の「置換変異体」とは、天然または開始配列中の少なくとも１個のアミノ酸残基が除去され、異なるアミノ酸が同じ位置でその場所に挿入されたものである。置換は、分子中の１個のアミノ酸のみが置換されている単一置換であってもよく、または同一分子内で２個以上のアミノ酸が置換されている複数置換であってもよい。

【０２４８】

本明細書で使用される場合、「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の、類似のサイズ、電荷または極性の異なるアミノ酸による置換を指す。保存的置換の例としては、イソロイシン、バリン及びロイシンなどの非極性（疎水性）残基の別の非極性残基の置換が挙げられる。同様に、保存的置換の例としては、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との間など、ある極性（親水性）残基の別のものへの置換が挙げられる。更に、リジン、アルギニンもしくはヒスチジンのような塩基性残基の別のものでの置換、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸のような１つの酸性残基の別の酸性残基への置換は、保存的置換の更なる例である。非保存的置換の例としては、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、メチオニンなどの非極性（疎水性）アミノ酸残基の、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）残基の置換、及び／または極性残基の、非極性残基での置換が挙げられる。

【０２４９】
ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを指す場合の「特徴」とは、それぞれ、ある分子の別個のアミノ酸配列ベースまたはヌクレオチドベースの成分として定義される。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としては、表面顕在性、局所高次構造の形状、折り畳み、ループ、ハーフループ、ドメイン、ハーフドメイン、部位、末端、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。
【０２５０】
本明細書においてポリペプチドを指す場合、「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な特徴または特性（例えば、タンパク質－タンパク質相互作用の部位として働く結合能力）を有するポリペプチドのモチーフを指す。
【０２５１】
ポリペプチドに言及するとき本明細書で使用される場合、アミノ酸に基づく実施形態に関連する「部位」という用語は、「アミノ酸残基」及び「アミノ酸側鎖」と同義的に使用される。本明細書で用いる場合、ポリヌクレオチドについて「部位」という用語は、それがヌクレオチドベースの実施形態に関与する場合、「ヌクレオチド」と同義に用いられる。部位とは、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドベースの分子内で修飾、操作、改変、誘導体化または変化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。
【０２５２】
本明細書で使用される場合、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに言及する場合、「末端（複数可）」という用語は、それぞれ、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの末端を指す。そのような末端は、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの第１部位または最終部位だけでなく、末端領域に更なるアミノ酸またはヌクレオチドを含んでもよい。ポリペプチドベースの分子は、Ｎ末端（遊離アミノ基（ＮＨ２）を有するアミノ酸によって終結される）及びＣ末端（遊離カルボキシル基（ＣＯＯＨ）を有するアミノ酸によって終結される）の両方を有すると特徴付けられ得る。タンパク質は、場合によっては、ジスルフィド結合または非共有結合力（多量体、オリゴマー）によって一緒にされた複数のポリペプチド鎖で構成されている。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、場合によっては、ポリペプチドに基づかない部分（例えば、有機コンジュゲート）で開始または終了するように修飾されてもよい。
【０２５３】
当業者に認識されるように、タンパク質断片、機能的タンパク質ドメイン、及び相同タンパク質も、目的のポリペプチドの範囲内にあると考えられる。例えば、本明細書で提供されるのは、参照タンパク質１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００または１００アミノ酸を超える長さの（参照ポリペプチド配列よりも短いが、それ以外は同一の少なくとも１つのアミノ酸残基のポリペプチド配列を意味する）任意のタンパク質断片である。別の例では、本明細書に記載の配列のいずれかに対して４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％同一性である２０、３０、４０、５０、または１００個のアミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質は、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、本明細書で提供または参照される配列のいずれかに示されるように、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上の変異を含む。
【０２５４】
本開示のポリペプチドまたはポリヌクレオチド分子は、例えば、当該技術分野において記載されている分子（例えば、操作された分子または設計された分子または野生型分子）によって、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）とある程度の配列類似性または同一性を共有し得る。当該技術分野で知られている「同一性」という用語は、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を指す。当該技術分野において、同一性とはまた、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一致の数によって決定される、それらの

間の配列関連性の程度も意味する。同一性とは、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」）によって対処されるギャップアライメント（もしあれば）との小さい２つ以上の配列間の同一マッチのパーセントを測定する。関連するペプチドの同一性は、公知の方法によって容易に計算することができる。「同一性％」とは、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場合、必要に応じて、最大同一性パーセントを達成するために配列を整列させ、ギャップを導入した後、第二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候補アミノ酸または核酸配列中の残基（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周知である。同一性は、同一性パーセントの計算に依存するが、計算に導入されたギャップ及びペナルティのせいで値が異なる可能性があることが理解される。一般に、特定のポリヌクレオチドまたはポリペプチドの変異体は、本明細書に記載され、当業者に公知の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される、その特定の参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチド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％、ただし１００％未満の配列同一性を有する。そのようなアライメントのためのツールには、ＢＬＡＳＴスイート（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）のツールが含まれる。別の一般的な局所アライメント技術は、Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズム（Ｓｍｉｔｈ，Ｔ．Ｆ．＆Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ｍ．Ｓ．（１９８１）“Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｏｍｍｏｎ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｓｕｂｓｅｑｕｅｎｃｅｓ”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１４７：１９５－１９７．）に基づいている。動的なプログラミングに基づく、一般的なグローバルアライメント技術は、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．）。更に最近、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズムを含む他の最適なグローバルアライメント方法よりも迅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意図的に生成する高速最適グローバル配列アライメントアルゴリズム（Ｆａｓｔ Ｏｐｔｉｍａｌ Ｇｌｏｂａｌ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ：ＦＯＧＳＡＡ）が開発された。本明細書では、特に以下の「同一性」の定義に他のツールが記載されている。

【０２５５】

本明細書において、「相同性」という用語は、ポリマー分子間、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連性を指す。マッチする残基のアライメントによって決定される類似性または同一性の閾値レベルを共有するポリマー分子（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、相同的と呼ばれる。相同性とは、分子間の関係を記述し、定量的な類似性または同一性に基づくことができる定性的用語である。類似性または同一性は、２つの比較された配列間の配列一致の程度を定義する定量的な用語である。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％同一または類似である場合、お互いに対して「相同性」であるとみなす。「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）の間の比較を指す。２つのポリヌクレオチド配列は、それら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つのストレッチに対して少なくとも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では、相同ポリヌクレオチド配列は、少なくとも４～５個の独自に特定されるアミノ酸のストレッチをコードする能力によって特徴付けられる。長さが６０ヌクレオチド未満のポリヌクレオチド配列の場合、相同性は、少なくとも４～５個の独自に特定される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％同一である場合、その２つのタンパク質配列は相同であるとみなされる。

【０２５６】

相同性は、比較された配列が進化において共通の起点から分岐したことを意味する。「ホモログ」という用語は、共通の祖先配列に由来する第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された遺伝子及び／もしくはタンパク質間の関係、または遺伝子複製の事象によって分離された遺伝子及び／またはタンパク質間の関係に適用され得る。「オルソログ」とは、異なる種の遺伝子（またはタンパク質）であり、種分化によって共通の祖先遺伝子（またはタンパク質）から進化したものである。典型的には、オルソログは、進化の過程で同じ機能を保持する。「パラログ」は、ゲノム内での複製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するが、一方パラログは、元のものと関連していても新しい機能を進化させる。

【０２５７】

「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子（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連性を指す。例えば、２つのポリ核酸配列の同一性パーセントの計算は、最適な比較目的のために２つの配列をアライメントさせることによって行うことができる（例えば、最適なアライメントのために第１及び第２の核酸配列の一方または両方にギャップを導入してもよく、非同一配列は、比較目的に関しては無視することができる）。特定の実施形態では、比較目的のためにアライメントされた配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％である。次いで、対応するヌクレオチド位置のヌクレオチドを比較する。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置と同じヌクレオチドによって占有されるならば、その分子はその位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアライメントのために導入される必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮に入れて、配列によって共有される同一位置の数の関数である。配列の比較及び２つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。例えば、２つの核酸配列間の同一性パーセントは、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．，ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．，ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９３；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８７；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ，Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．，ｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４；及びＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｄｓ．，Ｍ Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９１（これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような方法を用いて決定することができる。例えば、２

つの核酸配列間の同一性パーセントは、ＰＡＭ１２０重量残基表、ギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４を用いて、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているＭｅｙｅｒｓ及びＭｉｌｌｅｒ（ＣＡＢＩＯＳ、１９８９，４：１１－１７）のアルゴリズムを用いて決定することができる。２つの核酸配列間の同一性パーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリクスを用いたＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムを用いて、代替的に決定してもよい。配列間の同一性パーセントを決定するために一般的に使用される方法としては、限定するものではないが、参照により本明細書に組み込まれる、Ｃａｒｉｌｌｏ，Ｈ．ａｎｄ　Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．，ＳＩＡＭ　Ｊ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍａｔｈ．，４８：１０７３（１９８８）に開示されている方法が挙げられるが、これに限定されない。同一性を決定する技術は、公的に利用可能なコンピュータプログラムにまとめられている。２つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアとしては、限定するものではないが、ＧＣＧプログラムパッケージ、Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１２（１），３８７（１９８４）），ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、及びＦＡＳＴＡ　Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．，２１５，４０３（１９９０））が挙げられる。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、更なる配列または機能的ドメインを更に含む。例えば、本開示のＨＣＭＶポリペプチドは、１つ以上のリンカー配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本発明のＨＣＭＶは、ポリペプチドタグ、例えば、アフィニティータグ（キチン結合タンパク質（ＣＢＰ）、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、ＳＢＰ－タグ、Ｓｔｒｅｐ－タグ、ＡｖｉＴａｇ、カルモジュリン－タグ）；可溶化タグ；クロマトグラフィータグ（ＦＬＡＧタグのようなポリアニオン性アミノ酸タグ）；エピトープタグ（Ｖ５タグ、Ｍｙｃタグ、ＶＳＶタグ、Ｘｐｒｅｓｓタグ、Ｅタグ、Ｓタグ、及びＨＡタグなどの高親和性抗体に結合する短いペプチド配列）；蛍光タグ（例えば、ＧＦＰ）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本発明のＨＣＭＶは、ポリペプチド配列（例えば、Ｎ末端またはＣ末端）に付加することができる１つ以上のリジン、ヒスチジンまたはグルタミン酸などのアミノ酸タグを含んでもよい。リジンは、ペプチド溶解性を増加させるために、またはビオチン化を可能にするために使用してもよい。タンパク質及びアミノ酸タグは、組み換えタンパク質に遺伝的にグラフトされたペプチド配列である。配列タグは、例えば、アフィニティー精製、タンパク質アレイ、ウェスタンブロッティング、免疫蛍光、及び免疫沈降を含む様々な用途における使用のために、様々な目的、例えば、ペプチド精製、特定または局在化のためにタンパク質に付着される。そのようなタグは、その後、化学的薬剤によって、または特異的タンパク質分解もしくはインテインスプライシングなどの酵素的手段によって除去可能である。

【０２５９】

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及びアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基を必要に応じて欠失させて、切断型配列を提供してもよい。特定のアミノ酸（例えば、Ｃ末端またはＮ末端残基）は、代替的に、配列の使用に応じて、例えば、可溶性であるかまたは固体に連結されたより大きい配列の一部としての配列の発現として欠失されてもよい。

【０２６０】

多タンパク質及び多成分ワクチン

本開示は、ＨＣＭＶワクチン、例えば、単一の抗原ポリペプチドを各々がコードする複数のＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ポリヌクレオチドを含む、ヒトサイトメガロウイルスに対するワクチン、及び２つ以上の抗原ポリペプチド（例えば、融合ポリペプチドとして）をコードする単一ＲＮＡポリヌクレオチドを包含するＨＣＭＶワクチンを包含する。したがって、第１のＨＣＭＶ抗原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、及び第２のＨＣＭＶ抗原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ポリヌクレオチドを含むワクチン組成物は、（ａ）第１のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする第１のＲＮＡポリヌクレオチド、及び第二のＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする第二のＲＮＡポリヌクレオチドを含むワクチン、ならびに（ｂ）第１及び第２のＨＣＭＶ抗原ポリペプチド（例えば、融合ポリペプチドとして）をコードする単一のＲＮＡポリヌクレオチドを含むワクチンを含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、各々が、異なるＨＣＭＶ抗原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（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）以上のＲＮＡポリヌクレオチド（または、２～１０個以上の異なるＨＣＭＶ抗原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。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ糖タンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ糖タンパク質Ｂ（ｇＢ）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、ＨＣＭＶ糖タンパク質Ｍ（ｇＭ）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、ＨＣＭＶ糖タンパク質Ｎ（ｇＮ）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、ＨＣＭＶ糖タンパク質Ｈ（ｇＨ）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、ＨＣＭＶ糖タンパク質Ｌ（ｇＬ）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、及びＨＣＭＶ糖タンパク質Ｏ（ｇＯ）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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｇＢタンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１２８タンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３０タンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ＵＬ１３１タンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｐｐ６５タンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５タンパク質は、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｇＭタンパク質及びｇＮタンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ及びｇＯタンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａタンパク質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ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ＵＬ８３、ＵＬ１２８、ＵＬ１２３、ＵＬ１３０、またはＵＬ１３１Ａタンパク質をコードする１つ以上のオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６または７）のＨＣＭＶタンパク質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ポリヌクレオチドを更に含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａタンパク質、またはその断片、ならびにＨＣＭＶ　ｇＢタンパク質またはその断片をコードする１つ以上のオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドを含む。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ｇＨタンパク質またはその断

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ＲＮＡポリヌクレオチド、ｇＬタンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチド、ＵＬ１２８タンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチド、ＵＬ１３０タンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチド、ＵＬ１３１Ａタンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチド、及びｇＢタンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンはまた、ｐｐ６５タンパク質またはその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ＲＮＡポリヌクレオチドも含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリヌクレオチドは、シグナルペプチド（例えば、配列番号５３または５４）に融合されたＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする。シグナルペプチドは、抗原ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端で融合されてもよい。

【０２６４】

シグナルペプチド

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ核酸によってコードされる抗原ポリペプチドは、シグナルペプチドを含む。タンパク質のＮ末端１５～６０アミノ酸を含むシグナルペプチドは、典型的には、分泌経路上の膜を横切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方における大部分のタンパク質の分泌経路への進入を普遍的に制御する。シグナルペプチドは一般に、３つの領域：すなわち正に帯電したアミノ酸、疎水性領域及び短いカルボキシ末端ペプチド領域を通常は含む、異なる長さのＮ末端領域を含む。真核生物では、新生前駆体タンパク質（プレタンパク質）のシグナルペプチドは、リボソームを粗い小胞体（ＥＲ）膜に向かわせ、それを横切って成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的な目的地に関与しない。それらの配列中に更なるアドレスタグがない分泌タンパク質は、デフォルトで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体タンパク質から切断されるか、または未切断のままであり、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高度な見方が進化しており、特定のシグナルペプチドの機能及び免疫優性は、以前予想されていたよりもずっと融通性があることが示されている。

【０２６５】

本開示のＨＣＭＶ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、シグナルペプチドコード配列は、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドのコード配列と作動可能に連結され、それとインフレームである。したがって、いくつかの実施形態では、本開示のＨＣＭＶワクチンは、シグナルペプチドに融合されたＨＣＭＶ抗原ポリペプチドを含む抗原ポリペプチドを産生する。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドのＮ末端に融合される。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドのＣ末端に融合される。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに融合された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では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによってコードされるＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに融合された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では、ＨＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによりコードされるＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに融合されるシグナルペプチドは、以下の配列を有するＩｇ重鎖イプシロン－１シグナルペプチド（ＩｇＥ　ＨＣ　ＳＰ）である：ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号５３）。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによってコードされるＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに融合されたシグナルペプチド

は、ＭＥＴＰＡＱＬＬＦＬＬＬＬＷＬＰＤＴＴＧ（配列番号５４）の配列を有するＩｇＧ$_k$鎖Ｖ－ＩＩＩ領域ＨＡＨシグナルペプチド（ＩｇＧ$_k$ＳＰ）である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによってコードされるＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに融合されたシグナルペプチドは、配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列を有する。本明細書に開示される実施例は、限定されることは意味しておらず、タンパク質の細胞膜へのプロセシング及び／または標的化のための、タンパク質のＥＲへの標的化を容易にすることが当該技術分野で公知である任意のシグナルペプチドを、本開示に従って、使用してもよい。

【０２６７】

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アミノ酸長を有してもよい。いくつかの実施形態では、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アミノ酸長を有してもよい。

【０２６８】

本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによってコードされるシグナルペプチドに融合されたＨＣＭＶ抗原ポリペプチドの非限定的な例は、表２の配列番号３２～５２に見出され得る。

【０２６９】

シグナルペプチドは、典型的には、ＥＲプロセシング中に切断接合部で新生ポリペプチドから切断される。本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによって産生される成熟ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドは、典型的には、シグナルペプチドを含まない。

【０２７０】

化学修飾

本開示のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学修飾を含む、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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（ＲＮＡ）ポリヌクレオチドを含む。

【０２７１】

「化学修飾」及び「化学修飾された」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）リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドに関する修飾であって、それらの位置、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ｍＲＮＡキャップ部分のリボヌクレオチド修飾を指すものではない。ポリペプチドに関して、「修飾」という用語は、正準のセットの２０アミノ酸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また、アミノ酸の置換、挿入または置換及び挿入の組み合わせを含むそれらの「修飾されたもの」と考えられる。

【０２７２】

ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えばｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、いくつかの実施形態では、様々な（２つ以上の）異なる修飾を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドの特定の領域は、１、２、またはそれ以上の（必要に応じて異なる）ヌクレオシドまたはヌクレオチド修飾を含む。いくつかの実施形態では、細

胞または生物に導入された修飾ＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、修飾ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、それぞれ、非変性ポリヌクレオチドと比較して、細胞または生物において低減した分解を示す。いくつかの実施形態では、細胞または生物に導入された修飾ＲＮＡポリヌクレオチド（例えば、修飾されたｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、それぞれ、細胞または生物において低減した免疫原性（例えば、生得的反応の低減）を呈し得る。

【０２７３】

ポリヌクレオチドの修飾には、本明細書に記載のものが含まれるが、これらに限定されない。ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えばｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、天然に存在するか、天然に存在しない修飾を含んでもよいし、またはポリヌクレオチドは、天然に存在する修飾と天然に存在しない修飾との組み合わせを含んでもよい。ポリヌクレオチドは、例えば、糖、核酸塩基、またはヌクレオシド間結合（例えば、連結リン酸基、ホスホジエステル結合またはホスホジエステル骨格に対する）の任意の有用な修飾を含んでもよい。

【０２７４】

ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、いくつかの実施形態では、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または合成後に導入される非天然修飾ヌクレオチドを含む。この修飾は、ヌクレオチド間結合、プリンもしくはピリミジン塩基、または糖に存在し得る。修飾は、化学合成または鎖の末端または鎖の他の場所のポリメラーゼ酵素を用いて導入されてもよい。ポリヌクレオチドの任意の領域が、化学的に修飾されてもよい。

【０２７５】

本開示は、ポリヌクレオチドの修飾ヌクレオシド及びヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えばｍＲＮＡポリヌクレオチド）を提供する。「ヌクレオシド」は、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（本明細書では「核酸塩基」とも呼ばれる）と組み合わせた、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含む化合物を指す。「ヌクレオチド」とは、リン酸基を含むヌクレオシドをいう。修飾されたヌクレオチドは、例えば、化学的、酵素的、または組み換え的などの任意の有用な方法によって合成され、１つ以上の修飾または非天然ヌクレオシドを含んでもよい。ポリヌクレオチドは、連結されたヌクレオシドの１つ以上の領域を含んでもよい。このような領域は、可変の骨格結合を有してもよい。結合は、標準的なホスホジエステル結合であってもよく、その場合、ポリヌクレオチドは、ヌクレオチドの領域を含むであろう。

【０２７６】

修飾ヌクレオチド塩基対形成は、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－シトシン塩基対だけでなく、ヌクレオチド及び／もしくは修飾ヌクレオチド（非標準または修飾塩基を含む）間に形成された塩基対も包含し、ここで水素結合供与体及び水素結合受容体の配置は、非標準塩基と標準塩基の間、または２つの相補的非標準塩基構造の間の水素結合を可能にする。そのような非標準塩基対形成の一例は、修飾されたヌクレオチド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形成である。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んでもよい。

【０２７７】

本開示のワクチンにおいて有用なポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）の修飾には、限定するものではないが、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－ト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－ト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（リン酸塩）；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－ト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；α－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’－α－アミノアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－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’－α－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’－α－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’－β－エチニルアデノシンＴＰ；２－ブロモアデノシンＴＰ；２’－β－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’－α－メルカプトアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－α－チオメトキシアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－アミノアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－アジドアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－ブロモアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－クロロアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－フルオロアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－ヨードアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－メルカプトアデノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－β－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－ブロモアデノシン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－ブロモ－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；シュードイソ－シチジン；ピロロ－シチジン；α－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’－α－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－ブロモ－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；Ｎ４（アセチル）シトシン；１－メチル－１－デアザ－シュードイソシチジン；１－メチル－シュードイソシチジン；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－シュードイソシチジン；４－メトキシ－シュードイソシチジン；４－チオ－１－メチル－１－デアザ－シュードイソシチジン；４－チオ－１－メチル－シュードイソシチジン；４－チオ－シュードイソシチジン；５－アザ－ゼブラリン；５－メチル－ゼブラリン；ピロロ－シュードイソシチジン；ゼブラリン；（Ｅ）－５－（２－ブロモ－ビニル）シチジンＴＰ；２，２’－アンヒドロ－シチジンＴＰ塩酸塩；２’フルオロ－Ｎ４－Ｂｚ－シチジンＴＰ；２’フルオロ－Ｎ４－アセチル－シチジンＴＰ；２’－Ｏ－メチル－Ｎ４－アセチル－シチジンＴＰ；２’Ｏ－メチル－Ｎ４－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－ブロモシチジン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’－炭素環シチジンＴＰ；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；Ｎ４－アミノシチジンＴＰ；Ｎ４－ベンゾイル－シチジンＴＰ；シュードイソシチジン；７－メチルグアノシン；Ｎ２，２’－Ｏ－ジメチルグアノシン；Ｎ２－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；Ｎ２，７－ジメチルグアノシン；Ｎ２，Ｎ２，２’－Ｏ－トリメチルグアノシン；Ｎ２，Ｎ２，７－トリメチルグアノシン；Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグアノシン；Ｎ２，７，２’－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；Ｎ１－メチル－グアノシン；α－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’－α－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；Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオ－グアノシン；Ｎ２－メチル－６－チオ－グアノシン；１－Ｍｅ－ＧＴＰ；２’－フルオロ－Ｎ２－イソブチル－グアノシンＴＰ；２’Ｏ－メチル－Ｎ２－イソブチル－グアノシンＴＰ；２’－ａ－エチニルグアノシンＴＰ；２’－ａ－トリフルオロメチルグアノシンＴＰ；２’－ｂ－エチニルグアノシンＴＰ；２’－ｂ－トリフルオロメチルグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’，２’－ジフルオログアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ａ－メルカプトグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ａ－チオメトキシグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－アミノグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－アジドグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－ブロモグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－クロログアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－フルオログアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－ヨードグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－メルカプトグアノシンＴＰ；２’－デオキシ－２’－ｂ－チオメトキシグアノシンＴＰ；４’－アジドグアノシンＴＰ；４’－炭素環グ

アノシンＴＰ；４’－エチニルグアノシンＴＰ；５’－ホモ－グアノシンＴＰ；８－ブロモ－グアノシンＴＰ；９－デアザグアノシンＴＰ；Ｎ２－イソブチル－グアノシンＴＰ；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；エポキシクエオシン；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；シュードウリジン；（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）シュードウリジン；１－メチルシュードウリジン；１－メチル－シュードウリジン；２’－Ｏ－メチルウリジン；２’－Ｏ－メチルシュードウリジン；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－シュード－ウリジンＴＰ；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ＴＰ；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ＴＰ；５－オキシ酢酸－メチルエステル－ウリジンＴＰ；Ｎ１－メチル－シュード－ウリジン；

Ｎ１－エチル－シュード－ウリジン；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ＴＰ；５－（イソ－ペンテニルアミノメチル）－２－チオウリジンＴＰ；５－（イソ－ペンテニルアミノメチル）－２’－Ｏ－メチルウリジンＴＰ；５－（イソ－ペンテニルアミノメチル）ウリジンＴＰ；５－プロピニルウラシル；α－チオ－ウリジン；１（アミノアルキルアミノ－カルボニルエチレニル）－２（チオ）－シュードウラシル；１（アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル）－２，４－（ジチオ）シュードウラシル；１（アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル）－４（チオ）シュードウラシル；１（アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル）－シュードウラシル；１（アミノカルボニルエチレニル）－２（チオ）－シュードウラシル；１（アミノカルボニルエチレニル）－２，４－（ジチオ）シュードウラシル；１（アミノカルボニルエチレニル）－４（チオ）シュードウラシル；１（アミノカルボニルエチレニル）－シュードウラシル；１置換２（チオ）－シュードウラシル；１置換２，４－（ジチオ）シュードウラシル；１置換４（チオ）シュードウラシル；１置換シュードウラシル；１－（アミノアルキルアミノ－カルボニルエチレニル）－２－（チオ）－シュードウラシル；１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）シュードウリジンＴＰ；１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）シュード－ＵＴＰ；１－メチル－シュード－ＵＴＰ；２（チオ）シュードウラシル；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）シュードウラシル；２’メチル、２’アミノ、２’アジド、２’フルオロ－グアノシン；２’－アミノ－２’－デオキシ－ＵＴＰ；２’－アジド－２’－デオキシ－ＵＴＰ；２’－アジド－デオキシウリジンＴＰ；２’－Ｏ－メチルシュードウリジン；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ＴＰ；２’－デオキシ－２’－アジドウリジンＴＰ；２－メチルシュードウリジン；３（３アミノ－３－カルボキシプロピル）ウラシル；４（チオ）シュードウラシル；４－（チオ）シュードウラシル；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）シュードウラシル；５－（アルキル）－２，４（ジチオ）シュードウラシル；５－（アルキル）－４（チオ）シュードウラシル；５－（アルキル）シュードウラシル；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）シュードウラシル；５－（メチル）－２，４（ジチオ）シュードウラシル；５－（メチル）－４（チオ）シュードウラシル；５－（メチル）シュードウラシル；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－ブロモ－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；Ｎ３（メチル）ウラシル；シュード－ＵＴＰ－１－２－エタン酸；シュードウラシル；４－チオ－

シュードーＵＴＰ；１－カルボキシメチルーシュードウリジン；１－メチル－１－デアザーシュードウリジン；１－プロピニルーウリジン；１－タウリノメチル－１－メチルーウリジン；１－タウリノメチル－４－チオーウリジン；１－タウリノメチルーシュードウリジン；２－メトキシ－４－チオーシュードウリジン；２－チオ－１－メチル－１－デアザーシュードウリジン；２－チオ－１－メチルーシュードウリジン；２－チオ－５－アザーウリジン；２－チオージヒドロシュードウリジン；２－チオージヒドロウリジン；２－チオーシュードウリジン；４－メトキシ－２－チオーシュードウリジン；４－メトキシーシュードウリジン；４－チオ－１－メチルーシュードウリジン；４－チオーシュードウリジン；５－アザーウリジン；ジヒドロシュードウリジン；（±）１－（２－ヒドロキシプロピル）シュードウリジンＴＰ；（２Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）シュードウリジンＴＰ；（２Ｓ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）シュードウリジンＴＰ；（Ｅ）－５－（２－ブロモ－ビニル）アラーウリジンＴＰ；（Ｅ）－５－（２－ブロモ－ビニル）ウリジンＴＰ；（Ｚ）－５－（２－ブロモ－ビニル）アラーウリジンＴＰ；（Ｚ）－５－（２－ブロモ－ビニル）ウリジンＴＰ；１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－シュードーＵＴＰ；１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）シュードウリジンＴＰ；１－（２，２－ジエトキシエチル）シュードウリジンＴＰ；１－（２，４，６－トリメチルベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（２，４，６－トリメチルーベンジル）シュードＵＴＰ；１－（２，４，６－トリメチルーフェニル）シュードＵＴＰ；１－（２－アミノ－２－カルボキシエチル）シュードＵＴＰ；１－（２－アミノーエチル）シュードＵＴＰ；１－（２－ヒドロキシエチル）シュードウリジンＴＰ；１－（２－メトキシエチル）シュードウリジンＴＰ；１－（３，４－ビス－トリフルオロメトキシベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（３，４－ジメトキシベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）シュードーＵＴＰ；１－（３－アミノープロピル）シュードーＵＴＰ；１－（３－シクロプロピループロパ－２－イニル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－アミノ－４－カルボキシブチル）シュードーＵＴＰ；１－（４－アミノーベンジル）シュードーＵＴＰ；１－（４－アミノーブチル）シュードーＵＴＰ；１－（４－アミノーフェニル）シュードーＵＴＰ；１－（４－アジドベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－ブロモベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－クロロベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－フルオロベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－ヨードベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－メタンスルホニルベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－メトキシベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－メトキシーベンジル）シュードーＵＴＰ；１－（４－メトキシーフェニル）シュードーＵＴＰ；１－（４－メチルベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－メチルーベンジル）シュードーＵＴＰ；１－（４－ニトロベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－ニトローベンジル）シュードーＵＴＰ；１（４－ニトローフェニル）シュードーＵＴＰ；１－（４－チオメトキシベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－トリフルオロメトキシベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（４－トリフルオロメチルベンジル）シュードウリジンＴＰ；１－（５－アミノーペンチル）シュードーＵＴＰ；１－（６－アミノーヘキシル）シュードーＵＴＰ；１，６－ジメチルーシュードーＵＴＰ；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］シュードウリジンＴＰ；１－｛３－［２－（２－アミノエトキシ）－エトキシ］－プロピオニル｝シュードウリジンＴＰ；１－アセチルシュードウリジンＴＰ；１－アルキル－６－（１－プロピニル）－シュードーＵＴＰ；１－アルキル－６－（２－プロピニル）－シュードーＵＴＰ；１－アルキル－６－アリルーシュードーＵＴＰ；１－アルキル－６－エチニルーシュードーＵＴＰ；１－アルキル－６－ホモアリルーシュードーＵＴＰ；１－アルキル－６－ビニルーシュードーＵＴＰ；１－アリルシュードウリジンＴＰ；１－アミノメチルーシュードーＵＴＰ；１－ベンゾイルシュードウリジンＴＰ；１－ベンジルオキシメチルシュードウリジンＴＰ；１－ベンジルーシュードーＵＴＰ；１－ビオチニル－ＰＥＧ２－シュードウリジンＴＰ；１－ビオチニルシュードウリジンＴＰ；１－ブチルーシュードーＵＴＰ；１－シアノメチルシュードウリジンＴＰ；１－シクロブチルメチ

ル

－シュード－ＵＴＰ；１－シクロブチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロヘプチルメチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロヘプチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロヘキシルメチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロヘキシル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロオクチルメチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロオクチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロペンチルメチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロペンチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロプロピルメチル－シュード－ＵＴＰ；１－シクロプロピル－シュード－ＵＴＰ；１－エチル－シュード－ＵＴＰ；１－ヘキシル－シュード－ＵＴＰ；１－ホモアリルシュードウリジンＴＰ；１－ヒドロキシメチルシュードウリジンＴＰ；１－イソ－プロピル－シュード－ＵＴＰ；１－Ｍｅ－２－チオ－シュード－ＵＴＰ；１－Ｍｅ－４－チオ－シュード－ＵＴＰ；１－Ｍｅ－アルファ－チオ－シュード－ＵＴＰ；１－メタンスルホニルメチルシュードウリジンＴＰ；１－メトキシメチルシュードウリジンＴＰ；１－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－（４－モルホリノ）－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－（４－チオモルホリノ）－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－（置換フェニル）シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－アミノ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－アジド－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ブロモ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ブチル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－クロロ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－シアノ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ジメチルアミノ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－エトキシ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－エチルカルボキシレート－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－エチル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－フルオロ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ホルミル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ヒドロキシアミノ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ヒドロキシ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ヨード－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－イソ－プロピル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－メトキシ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－メチルアミノ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－フェニル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－プロピル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－トリフルオロメトキシ－シュード－ＵＴＰ；１－メチル－６－トリフルオロメチル－シュード－ＵＴＰ；１－モルホリノメチルシュードウリジンＴＰ；１－ペンチル－シュード－ＵＴＰ；１－フェニル－シュード－ＵＴＰ；１－ピバロイルシュードウリジンＴＰ；１－プロパルギルシュードウリジンＴＰ；１－プロピル－シュード－ＵＴＰ；１－プロピニル－シュードウリジン；１－ｐ－トリル－シュード－ＵＴＰ；１－ｔｅｒｔ－ブチル－シュード－ＵＴＰ；１－チオメトキシメチルシュードウリジンＴＰ；１－チオモルホリノメチルシュードウリジンＴＰ；１－トリフルオロアセチルシュードウリジンＴＰ；１－トリフルオロメチル－シュード－ＵＴＰ；１－ビニルシュードウリジンＴＰ；２，２’－アンヒドロ－ウリジンＴＰ；２’－ブロモ－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－シュード－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－ブロモウリジン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－シュード－ＵＴＰ；４’－アジドウリジンＴＰ；４’－炭素環ウリジン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－トリデューテロメチル－６－デューテロウリジン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）－シュード－ＵＴＰ；６－（４－モルホリノ）－シュード－ＵＴＰ；６－（４－チオモルホリノ）－シュード－ＵＴＰ；６－（置換フェニル）－シュード－ＵＴＰ；６－アミノ－シュード－ＵＴＰ；６－アジド－シュード－ＵＴＰ；６－ブロモ－シュード－ＵＴＰ；６－ブチル－シュード－ＵＴＰ；６－クロロ－シュード－ＵＴＰ；６－シアノ－シュード－ＵＴＰ；６－ジメチルアミノ－シュード－ＵＴＰ；６－エトキシ－シュード－ＵＴＰ；６－エチルカルボキシレート－シュード－ＵＴＰ；６－エチル－シュード－ＵＴＰ；６－フルオロ－シュード－ＵＴＰ；６－ホルミル－シュード－ＵＴＰ；６－ヒドロキシアミノ－シュード－ＵＴＰ；６－ヒドロキシ－シュード－ＵＴＰ；６－ヨード－シュード－ＵＴＰ；６－イソ－プロピル－シュード－ＵＴＰ；６－メトキシ－シュード－ＵＴＰ；６－メチルアミノ－シュード－ＵＴＰ；６－メチル－シュード－ＵＴＰ；６－フェニル－シュード－ＵＴＰ；６－フェニル－シュード－ＵＴＰ；６－プロピル－シュード－ＵＴＰ；６－ｔｅｒｔ－ブチル－シュード－ＵＴＰ；６－トリフルオロメトキシ－シュード－ＵＴＰ；６－トリフルオロメチル－シュード－ＵＴＰ；アルファ－チオ－シュード－ＵＴＰ；シュードウリジン１－（４－メチルベンゼンスルホン酸）ＴＰ；シュードウリジン１－（４－メチル安息香酸）ＴＰ；シュードウリジンＴＰ１－〔３－（２－エトキシ）〕プロピオン酸；シュードウリジン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；シュードウリジンＴＰ１－［３－｛２－（２－［２－（２－エトキシ）－エトキシ｝－エトキシ］－エトキシ）－エトキシ｝］プロピオン酸；シュードウリジンＴＰ１－［３－｛２－（２－エトキシ）－エトキシ）－エトキシ｝］プロピオン酸；シュードウリジンＴＰ１－〔３－｛２－（２－エトキシ）－エトキシ｝〕プロピオン酸；シュードウリジンＴＰ１－メチルホスホン酸；シュードウリジンＴＰ１－メチルホスホン酸ジエチルエステル；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－３－プロピオン酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－４－ブタン酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－５－ペンタン酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－６－ヘキサン酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－７－ヘプタン酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－メチル－ｐ－安息香酸；シュード－ＵＴＰ－Ｎ１－ｐ－安息香酸；ワイブトシン；ヒドロキシワイブトシン；イソワイオシン；ペルオキシワイブトシン；未修飾ヒドロキシワイブトシン；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）－フェンチアジン－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）イソカルボスチリリル；４－（フルオロ）－６－（メチル）ベンズイミダゾール；４－（メチル）ベンズイミダゾール；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）－フェンチアジン－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）－フェンチアジン－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）イソカルボスチリリル；７－（プロピニル）イソカルボスチリリル、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；イソカルボスチリリル；イソグアニジン；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；ニトロベンズイミダゾリル；ニトロイミダゾリル；ニトロインダリル；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；オキソホルマイシン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；ピロロジン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－ペンタオキサノナデシル）アデノシンＴＰが挙げられる。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、またはそれ以上）の上述の修飾核酸塩基の組み合わせを含む。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、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）における修飾核酸塩基は、シュードウリジン（ψ）、Ｎ１－メチルシュードウリジン（$m^1\psi$）、Ｎ１－エチルシュードウリジン、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－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジ

ン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオシュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、４－メトキシ－シュードウリジン、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、４－チオ－シュードウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、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。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、またはそれ以上）の上述の修飾核酸塩基の組み合わせを含む。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）中の修飾された核酸塩基は、１－メチル－シュードウリジン（$m^1\psi$）、５－メトキシ－ウリジン（mo^5U）、５－メチル－シチジン（m^5C）、シュードウリジン（ψ）、α－チオ－グアノシン及びα－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では、ポリヌクレオチドは、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、またはそれ以上）の上述の修飾核酸塩基の組み合わせを含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、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）は、シュードウリジン（ψ）及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、１－メチル－シュードウリジン（$m^1\psi$）を含む。いくつかの実施形態では、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）は、１－メチル－シュードウリジン（$m^1\psi$）及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は２－チオウリジン（s^2U）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、２－チオウリジン及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、メトキシ－ウリジン（mo^5U）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、５－メトキシ－ウリジン（mo^5U）及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、２’－Ｏ－メチルウリジンを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、２’－Ｏ－メチルウリジン及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、Ｎ６－メチル－アデノシン（m^6A）を含むいくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、Ｎ６－メチル－アデノシン（m^6A）及び５－メチル－シチジン（m^5C）を含む。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチドのようなＲＮＡポリヌクレオチド）は、特定の修飾のために一様に修飾される（例えば、完全に修飾され、全配列にわたって修飾される）。例えば、ポリヌクレオチドは、５－メチル－シチジン（m^5C）で均一に修飾されてもよく、これはｍＲＮＡ配列中の全てのシトシン残基が、５－メチル－シチジン（m^5C）で置換されていることを意味する。同様に、ポリヌクレオチドは、配列中に存在する任意の種類のヌクレオシド残基について、上述したような修飾された残基で置換することによって、均一に修飾されてもよい。

【０２８３】

例示的な修飾シトシンを有する核酸塩基及びヌクレオシドとしては、Ｎ４－アセチル－シチジン（ａｃ４Ｃ）、５－メチル－シチジン（ｍ５Ｃ）、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（ｈｍ５Ｃ）、１－メチル－

シュードイソシチジン、２－チオ－シチジン（ｓ２Ｃ）、及び２－チオ－５－メチル－シチジンが挙げられる。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾ウリジンである。例示的な核酸塩基及びいくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は修飾されたシトシンである。修飾されたウリジンを有するヌクレオシドには、５－シアノウリジン及び４’－チオウリジンが含まれる。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、修飾されたアデニンである。修飾されたアデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、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）、及びＮ６－メチル－アデノシン（ｍ６Ａ）が挙げられる。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は修飾グアニンである。修飾されたグアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、イノシン（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）、８－オキソ－グアノシン、７－メチル－８－オキソ－グアノシンが挙げられる。

【０２８７】

本開示のポリヌクレオチドは、分子の全長に沿って部分的に修飾されても、または完全に修飾されてもよい。例えば、１つ以上のまたは全てのまたは所定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つまたは全て）を、本発明のポリヌクレオチドにおいて、またはその所定の事前決定された配列領域中で均一に修飾してもよい（例えば、ポリＡ尾部を含むかまたは除外するｍＲＮＡ中）。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチド中（またはその所定の配列領域中）の全てのヌクレオチドＸは、修飾ヌクレオチドであり、ここでＸは、ヌクレオチドＡ、Ｇ、Ｕ、Ｃ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、またはＡ＋Ｇ＋Ｃのうちのいずれか１つであってもよい。

【０２８８】

ポリヌクレオチドは、約１％～約１００％の修飾されたヌクレオチド（全体的なヌクレオチド含有量に関して、または１つ以上の種類のヌクレオチド、すなわちＡ、Ｇ、ＵまたはＣのいずれか１つ以上に関して）または任意の介在するパーセント（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％）を含んでもよい。残りのパーセンテージは、非修飾Ａ、Ｇ、Ｕ、またはＣの存在によって説明されることが理解される。

【０２８９】

ポリヌクレオチドは、最初１％及び最大１００％の修飾ヌクレオチド、または任意の介在するパーセンテージ、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、または少なくとも９０％の修飾ヌク

レオチドを含んでもよい。例えば、ポリヌクレオチドは、修飾されたウラシルまたはシトシンなどの修飾されたピリミジンを含んでもよい。いくつかの実施形態では、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、修飾されたウラシル（例えば、５－置換ウラシル）で置換されてもよい。修飾されたウラシルは、単一の固有の構造を有する化合物で置き換えられてもよく、または異なる構造（例えば、２、３、４またはそれ以上の固有の構造）を有する複数の化合物で置き換えられてもよい。いくつかの実施形態では、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、修飾されたシトシン（例えば、５－置換シトシン）で置き換えられる。修飾されたシトシンは、単一の固有の構造を有する化合物で置き換えられてもよく、または異なる構造（例えば、２、３、４またはそれ以上の固有の構造）を有する複数の化合物で置き換えられてもよい。いくつかの実施形態では、コドン最適化ＲＮＡは、例えば、Ｇ／Ｃのレベルが増強されたものであってもよい。核酸分子のＧ／Ｃ含量は、ＲＮＡの安定性に影響を及ぼし得る。増加した量のグアニン（Ｇ）及び／またはシトシン（Ｃ）残基を有するＲＮＡは、大量のアデニン（Ａ）及びチミン（Ｔ）またはウラシル（Ｕ）ヌクレオチドを含む核酸よりも機能的により安定であり得る。ＷＯ０２／０９８４４３は、翻訳領域における配列改変により安定化されたｍＲＮＡを含有する薬学的組成物を開示している。遺伝暗号の縮重のために、この修飾は、得られたアミノ酸を変更することなく、より大きなＲＮＡ安定性を促進するもののために既存のコドンを置換することによって機能する。このアプローチは、ＲＮＡのコード領域に限定される。

【０２９０】

したがって、いくつかの実施形態では、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、５’ＵＴＲエレメント、必要に応じてコドン最適化オープンリーディングフレーム、及び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（ＲＮＡは化学修飾されていない）を含む。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、修飾ウラシルである。修飾されたウラシルを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、シュードウリジン（ψ）、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（ｓ２Ｕ）、４－チオ－ウリジン（ｓ４Ｕ）、４－チオ－シュードウリジン、２－チオ－シュードウリジン、５－ヒドロキシ－ウリジン（ｈｏ５Ｕ）、５－アミノアリル－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（ｍ３Ｕ）、５－メトキシ－ウリジン（ｍｏ５Ｕ）、ウリジン－５－オキシ酢酸（ｃｍｏ５Ｕ）、ウリジン５－オキシ酢酸メチルエステル（ｍｃｍｏ５Ｕ）、５－カルボキシメチル－ウリジン（ｃｍ５Ｕ）、１－カルボキシメチル－１－シュードウリジン、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウリジン（ｃｈｍ５Ｕ）、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（ｍｃｈｍ５Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－ウリジン（ｍｃｍ５Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｃｍ５ｓ２Ｕ）、５－アミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｎｍ５ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－ウリジン（ｍｎｍ５Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｎｍ５ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－セレノ－ウリジン（ｍｎｍ５ｓｅ２Ｕ）、５－カルバモイルメチル－ウリジン（ｎｃｍ５Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－ウリジン（ｃｍｎｍ５Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｃｍｎｍ５ｓ２Ｕ）、５－プロピニル－ウリジン、１－プロピニル－シュードウリジン、５－タウリノメチル－ウリジン（τｍ５Ｕ）、１－タウリノメチル－シュードウリジン、５－タウリノメチル－２－チオ－ウリジン（τｍ５ｓ２Ｕ）、１－タウリノメチル－４－チオ－シュードウリジン、５－メチル－ウリジン（ｍ５Ｕ、すなわち核酸塩基デオキシチミンを有する）、１－メチル－シュードウリジン（ｍ１ψ）、５－メチル－２－チオ－ウリジン（ｍ５ｓ２Ｕ）、

１－メチル－４－チオ－ジュードウリジン（ｍ１ｓ４ψ）、４－チオ－１－メチル－シュードウリジン、３－メチル－シュードウリジン（ｍ３ψ）、２－チオ－１－メチル－シュードウリジン、１－メチル－１－デアザ－シュードウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－シュードウリジン、ジヒドロウリジン（Ｄ）、ジヒドロシュードウリジン、５，６－ジヒドロウリジン、５－メチル－ジヒドロウリジン（ｍ５Ｄ）、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－ジヒドロシュードウリジン、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－シュードウリジン、４－メトキシ－２－チオ－シュードウリジン、Ｎ１－メチル－シュードウリジン、Ｎ１－エチル－シュードウリジン３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ウリジン（ａｃｐ３Ｕ）、１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）シュードウリジン（ａｃｐ３ψ）、５－（イソペンテニルアミノメチル）ウリジン（ｉｎｍ５Ｕ）、５－（イソペンテニルアミノメチル）－２－チオ－ウリジン（ｉｎｍ５ｓ２Ｕ）、α－チオ－ウリジン、２’－Ｏ－メチル－ウリジン（Ｕｍ）、５，２’－Ｏ－ジメチル－ウリジン（ｍ５Ｕｍ）、２’－Ｏ－メチル－シュードウリジン（ψｍ）、２－チオ－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（ｓ２Ｕｍ）、５－メトキシカルボニルメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（ｍｃｍ５Ｕｍ）、５－カルバモイルメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（ｎｃｍ５Ｕｍ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（ｃｍｎｍ５Ｕｍ）、３，２’－Ｏ－ジメチル－ウリジン（ｍ３Ｕｍ）、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（ｉｎｍ５Ｕｍ）、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。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、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としては、５－アザ－シチジン、６－アザ－シチジン、シュードイソシチジン、３－メチル－シチジン（ｍ３Ｃ）、Ｎ４－アセチル－シチジン（ａｃ４Ｃ）、５－ホルミル－シチジン（ｆ５Ｃ）、Ｎ４－メチル－シチジン（ｍ４Ｃ）、５－メチル－シチジン（ｍ５Ｃ）、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（ｈｍ５Ｃ）、１－メチル－シュードイソシチジン、ピロロ－シチジン、ピロロ－シュードイソシチジン、２－チオ－シチジン（ｓ２Ｃ）、２－チオ－５－メチル－シチジン、４－チオ－シュードイソシチジン、４－チオ－１－メチル－シュードイソシチジン、４－チオ－１－メチル－１－デアザ－シュードイソシチジン、１－メチル－１－デアザ－シュードイソチチジン、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－シュードイソシチジン、４－メトキシ－１－メチル－シュードイソシチジン、リジン（ｋ２Ｃ）、α－チオ－シチジン、２’－Ｏ－メチル－シチジン（Ｃｍ）、５，２’－Ｏ－ジメチル－シチジン（ｍ５Ｃｍ）、Ｎ４－アセチル－２’－Ｏ－メチル－シチジン（ａｃ４Ｃｍ）、Ｎ４，２’－Ｏ－ジメチル－シチジン（ｍ４Ｃｍ）、５－ホルミル－２’－Ｏ－メチル－シチジン（ｆ５Ｃｍ）、Ｎ４，Ｎ４，２’－Ｏ－トリメチル－シチジン（ｍ４２Ｃｍ）、１－チオ－シチジン、２’－Ｆ－アラ－シチジン、２’－Ｆ－シチジン、及び２’－ＯＨ－アラ－シチジンが挙げられる。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、修飾されたアデニンである。修飾されたアデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、２－アミノ－プリン、２，６－ジアミノプリン、２－アミノ－６－ハロ－プリン（例えば、２－アミノ－６－クロロ－プリン）、６－ハロ－プリン（例えば、６－クロロ－プリン）、２－アミノ－６－メチル－プリン、８－アジド－アデノシン、７－デアザ－アデニン、７－デアザ－８－アザ－アデニン、７－デアザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－８－アザ－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、１－メチル－アデノシン（ｍ１Ａ）、２－メチル－アデニン（ｍ２Ａ）、Ｎ６－メチル－アデニン（ｍ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－メチル－アデノシン（ｍｓ２ｍ６Ａ）、Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｉ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｍｓ２ｉ６Ａ）、Ｎ６－（シス－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン（ｉｏ６Ａ）、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（ｍｓ２ｉｏ６Ａ）、Ｎ６－グリシニルカルバモイル－アデノシン（ｇ６Ａ）、Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｔ６Ａ）、Ｎ６－メチル－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍ６ｔ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍｓ２ｇ６Ａ）、Ｎ６，Ｎ６－ジメチル－アデノシン（ｍ６２Ａ）、Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン（ｈｎ６Ａ）、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（ｍｓ２ｈｎ６Ａ）、Ｎ６－アセチル－アデノシン（ａｃ６Ａ）、７－メチル－アデニン、２－メチルチオ－アデニン、２－メトキシ－アデニン、α－チオ－アデノシン、２’－Ｏ－メチル－アデノシン（Ａｍ）、Ｎ６，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン（ｍ６Ａｍ）、Ｎ６，Ｎ６，２’－Ｏ－トリメチル－アデノシン（ｍ６２Ａｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン（ｍ１Ａｍ）、２’－Ｏ－リボシルアデノシン（リン酸）（Ａｒ（ｐ））、２－アミノ－Ｎ６－メチル－プリン、１－チオ－アデノシン、８－アジド－アデノシン、２’－Ｆ－アラ－アデノシン、２’－Ｆ－アデノシン、２’－ＯＨ－アラ－アデノシン、及びＮ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノナデシル）－アデノシンが挙げられる。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、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としては、イノシン（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）、４－デメチル－ワイオシン（ｉｍＧ－１４）、イソワイオシン（ｉｍＧ２）、ワイブトシン（ｙＷ）、ペルオキシワイブトシン（ｏ２ｙＷ）、ヒドロキシワイブトシン（ＯｈｙＷ）、非修飾ヒドロキシワイブトシン（ＯｈｙＷ＊）、７－デアザ－グアノシン、クエオシン（Ｑ）、エポキシクエオシン（ｏＱ）、ガラクトシル－クエオシン（ｇａｌＱ）、マンノシル－クエオシン（ｍａｎＱ）、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）、アルカエオシン（Ｇ＋）、７－デアザ－８－アザ－グアノシン、６－チオ－グアノシン、６－チオ－７－デアザ－グアノシン、６－チオ－７－デアザ－８－アザ－グアノシン、７－メチル－グアノシン（ｍ７Ｇ）、６－チオ－７－メチル－グアノシン、７－メチル－イノシン、６－メトキシ－グアノシン、１－メチル－グアノシン（ｍ１Ｇ）、Ｎ２－メチル－グアノシン（ｍ２Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－グアノシン（ｍ２２Ｇ）、Ｎ２，７－ジメチル－グアノシン（ｍ２，７Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２，７－ジメチル－グアノシン（ｍ２，２，７Ｇ）、８－オキソ－グアノシン、７－メチル－８－オキソ－グアノシン、１－メチル－６－チオ－グアノシン、Ｎ２－メチル－６－チオ－グアノシン、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオ－グアノシン、α－チオ－グアノシン、２’－Ｏ－メチル－グアノシン（Ｇｍ）、Ｎ２－メチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２Ｇｍ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２２Ｇｍ）、１－メチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ１Ｇｍ）、Ｎ２，７－ジメチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２，７Ｇｍ）、２’－Ｏ－メチル－イノシン（Ｉｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチル－イノシン（ｍ１Ｉｍ）、２’－Ｏ－リボシルグアノシン（リン酸）（Ｇｒ（ｐ））、１－チオ－グアノシン、Ｏ６－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。

【０２９５】

インビトロにおけるＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）の転写

本開示のＨＣＭＶワクチンは、ｍＲＮＡ（例えば、修飾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、「インビトロ転写鋳型」と呼ばれる、鋳型ＤＮＡからインビトロで転写される。いくつかの実施形態では、インビトロ転写鋳型は、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み

、そして３’ＵＴＲ及びポリＡ尾部をコードする。インビトロ転写鋳型の特定の核酸配列組成及び長さは、鋳型によってコードされるｍＲＮＡに依存する。

【０２９６】

「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たｍＲＮＡ転写物の最初のコドン）から直接上流（すなわち、５’側）にあるｍＲＮＡの領域を指す。

【０２９７】

「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、翻訳終結をシグナル伝達するｍＲＮＡ転写物のコドン）から直接下流（すなわち、３’側）にあるｍＲＮＡの領域を指す。

【０２９８】

「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）で終わるＤＮＡの連続ストレッチであり、ポリペプチドをコードする。

【０２９９】

「ポリＡ尾部」は、複数の連続するアデノシン一リン酸を含む３’ＵＴＲから下流、例えば、直接下流（すなわち、３’）にあるｍＲＮＡの領域である。ポリＡ尾部は、１０～３００個のアデノシン一リン酸を含んでもよい。例えば、ポリＡ尾部は、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のアデノシン一リン酸を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ポリＡ尾部は、５０～２５０のアデノシン一リン酸塩を含む。関連する生物学的環境（例えば、細胞内、インビボ）において、ポリ（Ａ）尾部は、ｍＲＮＡを酵素分解から（例えば、細胞質において）防御し、転写終結において、核からのｍＲＮＡの輸送及び翻訳を補助するように機能する。

【０３００】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、２００～３０００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ヌクレオチド）を含んでもよい。

【０３０１】

治療方法

本明細書では、ヒト及び他の哺乳動物におけるＨＣＭＶの予防及び／または治療のための組成物（例えば、薬学的組成物）、方法、キット及び試薬が提供される。ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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。それらは、感染症の予防及び／または治療のために医薬において使用され得る。例示的な態様において、本発明のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ヒトサイトメガロウイルス感染からの予防的防御を提供するために使用され、サイトメガロウイルス感染の臨床徴候の重症度及び／または期間を予防または低減するために、免疫不全患者及び幼児患者の予防及び／または治療に特に有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のワクチンは、母親から子供へのＨＣＭＶの先天性伝染を低減または防止する。

【０３０２】

広域スペクトルワクチン

ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、治療薬または予防薬として使用してもよい。ヒトが２つ以上のベータコロナウイルスの感染のリスクがある（例えば、ＨＣＭＶに感染するリスクがある）状況が存在し得ることが想定される。ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）治療用ワクチンは、製造速度、知覚される地理的脅威に適応するためのワクチンを迅速に調整する能力などを含むが、これらに限定されない多数の因子に起因して、混合ワクチン接種アプローチに特に適している。更に、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、ワクチンは、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、適切な折りたたみ、表面発現、抗原提示などをヒト対象において可能にする。２つ以上のＨＣＭＶ株を防御するために、第１のＨＣＭＶの少なくとも１つの抗原ポリペプチドをコードするＲＮＡを含み、更に第２のＨＣＭＶの少なくとも１つの抗原ポリペプチドをコードするＲＮＡを含む混合ワクチンを投与してもよい。ＲＮＡ（ｍＲＮＡ）は、例えば、単一のＬＮＰ中で同時に製剤化してもよいし、または同時投与が予定されている個別のＬＮＰに製剤化してもよい。

【０３０３】

対象においてＨＣＭＶに対する免疫応答を誘発する方法は、本発明の態様において提供される。この方法は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを対象に投与し、それによりその対象にＨＣＭＶ抗原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ことを伴い、ここでこの対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価に対して、ワクチン接種後に増加する。「抗抗原ポリペプチド抗体」とは、抗原ポリペプチドに特異的に結合する血清抗体である。

【０３０４】

予防有効用量は、臨床的に許容可能なレベルでウイルスによる感染を予防する治療上有効な用量である。いくつかの実施形態では、治療上有効な用量は、ワクチンの添付文書に列挙された用量である。本明細書で使用される伝統的ワクチンは、本発明のｍＲＮＡワクチン以外のワクチンを指す。例えば、伝統的ワクチンとしては、限定するものではないが、生存微生物ワクチン、死菌微生物ワクチン、サブユニットワクチン、タンパク質抗原ワクチン、ＤＮＡワクチンなどが挙げられる。例示的な実施形態では、伝統的ワクチンとは、規制認可を得ているか、及び／または国の医薬品規制機関、例えば、米国の食品医薬品局（ＦＤＡ）または欧州医薬品庁（ＥＭＡ）によって登録されているワクチンである。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較してワクチン接種後に１対数～１０対数増加する。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較して、ワクチン接種後に１対数増加する。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較してワクチン接種後に２対数増加する。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較してワクチン接種後に３対数増加する。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較してワクチン接種後に５対数増加する。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体価は、ＨＣＭＶに対する予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体価と比較してワクチン接種後に１０対数増加する。

【０３１１】
対象においてＨＣＭＶに対する免疫応答を誘発する方法は、本発明の他の態様において提供される。この方法は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを対象に投与すること、それによりその対象にＨＣＭＶ抗原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ことを伴い、ここで対象における免疫応答は、ＲＮＡワクチンと比較して用量レベルの２倍～１００倍でＨＣＭＶに対する伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して２倍の用量レベルで、伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１３】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して３倍の用量レベルで、伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して４倍の用量レベルで伝統的ワクチンをワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して５倍の用量レベルで伝統的ワクチン接種を受けた対象における免疫応答と等しい。
【０３１６】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して１０倍の用量レベルで伝統的ワクチン接種を受けた対象における免疫応答と等しい。
【０３１７】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して５０倍の用量レベルで伝統的ワクチンをワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１８】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して１００倍の用量レベルで伝統的なワクチンをワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して１０倍～１０００倍の用量レベルで伝統的ワクチンをワクチン接種された対象における免疫応答と等価である。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンと比較して１００倍～１０００倍の用量レベルで伝統的ワクチンでワクチン接種された対象における免疫応答と等しい。
【０３２１】
他の実施形態では、免疫応答は、対象において抗抗原ポリペプチド抗体価を測定することによって評価される。
【０３２２】
他の態様では、本発明は、少なくとも１つのＨＣＭＶ抗原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ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを対象に投与することによって、ＨＣＭ

Ｖに対して対象における免疫応答を誘発し、それによって、ＨＣＭＶ抗原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その対象において誘発する方法であって、対象における免疫応答が、ＨＣＭＶに対する伝統的なワクチンの予防有効量でワクチン接種された対象において誘導される免疫応答に対して２～１０週間早く誘導される方法である。いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的なワクチンをＲＮＡワクチンと比較して２倍から１００倍の用量でワクチン接種された対象において誘導される。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して２日早く誘導される。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、伝統的なワクチンの予防有効量をワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して３日早く誘導される。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的なワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して１週間早く誘導される。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して２週間早く誘導される。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して３週間早く誘導される。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して、５週間早く誘導される。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、対象における免疫応答は、予防有効量の伝統的ワクチンでワクチン接種された対象において誘導される免疫応答と比較して１０週間早く誘導される。

【０３３０】

第１の抗原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ＨＣＭＶＲＮＡワクチンを対象に投与することによってＨＣＭＶに対して対象の免疫応答を誘発する方法であって、ＲＮＡポリヌクレオチドが安定化エレメントを含まず、アジュバントが、ワクチンと同時製剤化もされず、または同時投与もされない方法も本明細書に提供される。

【０３３１】

ＣＭＶの予防及び治療のためのケアの標準

免疫戦略を含む、ＣＭＶを予防及び／または治療するための様々なアプローチが以前に追求されているか、または現在進行中であり、そのうちのいくつかを以下に要約する。しかしながら、これらのアプローチの全てには欠点及び限界がある。（Ｓｃｈｌｅｉｓｓ ｅｔ ａｌ．（２００８），Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２５：３６１－３８２）。

【０３３２】

ガンシクロビル及びバルガンシクロビル

いくつかの実施形態では、ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルは、ＣＭＶ感染の治療または予防のためのケア療法の標準である（Ｒｅｕｓｓｅｒ Ｐ．ｅｔ ａｌ．（２０００）；１３０（４）：１０１－１２；Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３）。

【０３３３】

ガンシクロビル（ＣＹＴＯＶＥＮＥ（登録商標）及びＺＩＲＧＡＮ（登録商標）として販売）及びバルガンシクロビル（ＶＡＬＣＹＴＥ（登録商標）として市販されているＧａ

ｎｃｉｃｌｏｖｉｒのプロドラッグ型）は、ＣＭＶ感染を治療するためにＨｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅによって開発された抗ウイルス薬である。これらは２’－デオキシ－グアノシンの類似体であり、これはＤＮＡへのｄＧＴＰの組み込み、次いでウイルス複製を競合的に阻害する（Ｓｕｇａｗａｒａ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ．２０００；８９（６）：７８１－９）。ＣＹＴＯＶＥＮＥ－ＩＶ（注射用ガンシクロビルナトリウム）は、「免疫不全患者におけるサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎の治療及びＣＭＶ疾患のリスクのある移植患者におけるＣＭＶ疾患の予防における使用に限って」ＦＤＡが承認している（ＦＤＡ Ｌａｂｅｌ，１／３１／２００６，ｐａｇｅ１）。

【０３３４】

正常な腎機能を有する患者のＣＭＶ網膜炎の治療のためのＣＹＴＯＶＥＮＥ－ＩＶの推奨投与レジメンは、１４～２１日間、１２時間ごとに５ｍｇ／ｋｇの誘導期（１時間にわたって静脈内投与）、続いて５ｍｇ／ｋｇ（１時間にわたって静脈内投与）という維持期、１週間に７日、１日１回または６ｍｇ／ｋｇを１日１回、週５日を含む。（同上、２２頁）。正常腎機能を有する移植患者のＣＭＶ予防のために、推奨される用量レジメンは、７～１４日間１２時間ごとに５ｍｇ／ｋｇ（１時間にわたって静脈内投与される）；次いで５ｍｇ／ｋｇを１日１回、週に７日、または６ｍｇ／ｋｇを１日１回、週５日を含む。（同上）。

【０３３５】

移植後１２０日目の心臓移植患者を対象とした研究では、血清陽性対象におけるＣＭＶの発生率は、プラセボを与えられた対象の４６％と比較して、治療を受けた対象では９％であった。（Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３，ｐａｇｅ１５７．）骨髄移植対象に関する研究では、移植後１００日で、治療された対象におけるＣＭＶの発生率は、プラセボで治療した対象における４３％と比較して３％であった。（同上）。

【０３３６】

Ｂａｕｓｃｈ ａｎｄ Ｌｏｍｂ（ＺＩＲＧＡＮ（登録商標））によって販売されているガンシクロビルの１つの形態は、急性ヘルペス性角膜炎（樹枝状潰瘍）の治療についてＦＤＡが承認する眼科用ゲルの形態である（ＦＤＡラベル、９／１５／２００９，ｐａｇｅ４；Ｗｉｌｈｅｌｍｕｓ ＫＲ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ１２：ＣＤ００２８９８）。

【０３３７】

錠剤型のＶＡＬＣＹＴＥ（登録商標）（塩酸バルガンシクロビル）は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）患者のＣＭＶ網膜炎の治療及び高リスクの腎臓、心臓、及び腎臓－膵臓移植患者のＣＭＶ疾患の予防について、成人患者でＦＤＡが承認している。（ＦＤＡラベル、２０１５年４月２３日、１頁）ＶＡＬＣＹＴＥ（登録商標）の投与レジメンは、２０１５年４月２３日付けのＦＤＡラベルに示されているとおり、以下の表に示す。

【表１】

表１：ＶＡＬＣＹＴＥ（登録商標）の用量レジメン

	投与量及び投与
	成人投与量
ＣＭＶ網膜炎の治療	誘導：２１日間、１日２回の９００ｍｇ（２個の４５０ｍｇ錠剤） 維持：１日１回の９００ｍｇ（２個の４５０ｍｇ錠剤）
心臓または腎臓－膵臓移植患者におけるＣＭＶ疾患の予防	移植の１０日以内から移植後１００日目まで、１日１回の９００ｍｇ（２個の４５０ｍｇ錠剤）
腎臓移植患者におけるＣＭＶ疾患の予防	移植の１０日以内から移植後２００日目まで、１日１回の９００ｍｇ（２個の４５０ｍｇ錠剤）
	小児投与量
年齢４ヶ月～１６歳までの腎臓移植患者におけるＣＭＶ疾患の予防	移植の１０日以内から移植後２００日目まで、投与量アルゴリズムに従って１日１回の用量（子供における修正シュワルツ式を使用するクレアチニンクリアランスの計算に留意されたい）
年齢１ヶ月～１６歳までの心臓移植患者におけるＣＭＶ疾患の予防	移植の１０日以内から移植後１００日目まで、投与量アルゴリズムに従って１日１回の用量（子供における修正シュワルツ式を使用するクレアチニンクリアランスの計算に留意されたい）

【０３３８】

ガンシクロビルの経口型は、バイオアベイラビリティが低いことが見出された。（Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３）。バルガンシクロビルは、ガンシクロビルよりも良好なバイオアベイラビリティを有することが報告されている。（Ｐｅｓｃｏｖｉｔｚ ＭＤ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．２０００；４４（１０）：２８１１－５、Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３）。

【０３３９】

ガンシクロビル及びバルガンシクロビルに伴う有害な副作用としては：発熱、発疹、下痢、及び血液学的影響（好中球減少症、貧血及び血小板減少症など）、ならびに潜在的な生殖毒性が挙げられる。ガンシクロビルは、動物試験で妊孕性に影響を与え、発癌性及び催奇性に影響することも判明した。（Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３）。

【０３４０】

ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルによるＣＭＶ感染の治療を含む第３相臨床試験には、以下の臨床試験政府識別番号に関連する試験が含まれる：ＮＣＴ００００００１４３、ＮＣＴ００００００１３６、ＮＣＴ００００００１３４、ＮＣＴ００４９７７９６、ＮＣＴ００２２７３７０、ＮＣＴ００４６６８１７、及びＮＣＴ００２９４５１５。ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルを含む臨床試験の結果は、Ｂｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ７１：１５４－１６３（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に要約されている。

【０３４１】

ＣＭＶの開発における実験的ワクチン

ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）（ＡＳＰ０１１３及びＶＣＬ－ＣＢ０１としても公知）
ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）は、Ｖｉｃａｌ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ及びＡｓｔｅｌｌａｓ Ｐｈａｒｍａ Ｉｎｃ.（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ.（２０１３）Ｖａｃｃｉｎｅｓ１（４）：３９８－４１４）によって開発されているＣＭＶワクチンである。ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）は、ＣＲＬ１００５ポロキサマー及びベンザルコニウム中で製剤化された、ＣＭＶ ｐｐ６５及びｇＢ抗原をコードするプラスミドを含む二価ＤＮＡワクチンである。（同上；Ｋｈａｒｆａｎ－Ｄａｂａｊａ ｅｔ ａｌ.（２０１２）Ｌａｎｃｅｔ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ１２：２９０－９９）。ｐｐ６５抗原は、細胞傷害性Ｔ細胞応答を誘発し、細胞性免疫を与えるが、ｇＢ抗原は、細胞性免疫及び抗原特異的抗体産生の両方を誘発する。したがって、ワクチンは、細胞性免疫応答及び体液性免疫応答の両方を誘導することを意図している。ｐｐ６５及びｇＢ配列は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ.（２０１３）Ｖａｃｃｉｎｅｓ１（４）：３９８－４１４の４０２～４０３頁に記載されているように、野生型タンパク質配列から欠失及びコドン最適化によって修飾されている。

【０３４２】

ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）は、骨髄移植及び固形臓器移植（ＳＯＴ）患者などの造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）について、米国及び欧州でオーファンドラッグ指定を受けている。

【０３４３】

第１相臨床試験では、ワクチンの１ｍｇ及び５ｍｇをそれぞれ投与されたＣＭＶ対象の３７．５％及び５０％が、抗体またはＴ細胞応答を示した。（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ.（２０１３）Ｖａｃｃｉｎｅｓ１（４）：３９８－４１４の４０６頁）。同種異系造血幹細胞移植を受けている患者で第２相臨床試験（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ.ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ００２８５２５９）を実施した（Ｋｈａｒｆａｎ－Ｄａｂａｊａ ｅｔ ａｌ.（２０１２）Ｌａｎｃｅｔ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ１２：２９０－９９）。移植患者は、移植前に１回を含む４回、実験ワクチンを受けた。（同上、２９２頁）。移植前の用量は、移植の３～５日前に投与されたが、移植後の用量は、移植の２１～４２日後、及び移植の８４及び１９６日後に投与された。（同上）。エンドポイントには、サイトメガロウイルスのウイルス血症の安全性及び低下の評価が含まれていた。（同上）。サイトメガロウイルスのウイルス血症の発生率は、プラセボと比較して、ワクチンを受けた患者では低いことが判明した（６１．８％（プラセボ）と比較して３２．５％（ワクチン群）；Ｋｈａｒｆａｎ－Ｄａｂａｊａ ｅｔ ａｌ.の２９４頁の表２）。このワクチンはまた、耐容性が高く、安全であると報告されている。（同上、２９５頁）。しかしながら、ワクチン治療後、抗ウイルス治療を必要とするウイルス血症の発生率は、プラセボ対照のそれに似ていた。（同上、２９６頁）。

【０３４４】

ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）は現在、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ.ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１８７７６５５に基づいて、造血細胞移植（ＨＣＴ）患者の治療の第３相臨床試験で試験されている。試験のエンドポイントは、移植後１年目の死亡率及び末梢器疾患（ＥＯＤ）である。推定登録は５００であり、ワクチンは筋肉内注射によって投与される。ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）は現在、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ.ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１９７４２０６に基づいて、ＣＭＶ血清陽性ドナー由来の臓器を与えられているＣＭＶ血清陰性腎臓移植レシピエントにおける第２相臨床試験でも試験されている。この試験で測定される主な転帰は、薬物の最初の投与の１年後のＣＭＶウイルス血症の発生率である。登録は１５０であり、ワクチンは、筋肉内注射によって投与される。試験に参加した対象は、移植の１０日以内に無作為化してガンシクロビルまたはバルガンシクロビルを投与された。

【０３４５】

ＴｒａｎｓＶａｘ（商標）を含む臨床試験は、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ.ｇｏｖのＷｅｂサイトで、次のＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ.ｇｏｖ識別番号：ＮＣＴ０２１０３４２６、ＮＣＴ０１８７７６５５、ＮＣＴ０１９７４２０６、及びＮＣＴ０１９０３

９２８として見出される。
【０３４６】
Ｖｉｃａｌ　Ｉｎｃ．に譲渡され、ＣＭＶに関連する米国特許及び公開出願には、以下が挙げられる：参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８，６７３，３１７号、同第９，１８０，１６２号、同第８，２７８，０９３号、同第７，８８８，１１２号、同第７，４１０，７９５号。
【０３４７】
Ｃｉｔｙ　ｏｆ　Ｈｏｐｅ／米国国立がん研究所／Ｈｅｌｏｃｙｔｅによる開発中の実験的ワクチン
いくつかの実験的ＣＭＶワクチンが、Ｃｉｔｙ　ｏｆ　Ｈｏｐｅ及びそのライセンシーであるＨｅｌｏｃｙｔｅによって開発中である。Ｃｉｔｙ　ｏｆ　Ｈｏｐｅに譲渡され、ＣＭＶに関連する米国特許及び公開出願としては以下が挙げられる：米国特許７，３８７，７８２号、同第７，０２５，９６９号、同第６，１３３，４３３号、同第６，２０７，１６１号、同第６，０７４，６４５号、同第６，２５１，３９９号、同第６，７２７，０９３号、同第６，７２６，９１０号、同第６，８４３，９９２号、同第６，５４４，５２１号、同第６，９５１，６５１号、同第８，５８０，２７６号、同第７，１６３，６８５号、同第６，２４２，５６７号、同第６，８３５，３８３号、同第６，１５６，３１７号、同第６，５６２，３４５号、同第２０１４－００６５１８１号、及び同第２０１５－０２１６９６５号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。
【０３４８】
ｉ）ＣＭＶＰｅｐＶａｘ
ＣＭＶＰｅｐＶａｘは、Ｃｉｔｙ　ｏｆ　Ｈｏｐｅメディカルセンター、米国国立がん研究所、及びＨｅｌｏｃｙｔｅ，Ｉｎｃによって開発中の実験用ワクチンである。このワクチンは、ｐｐ６５　Ｔ細胞エピトープ及び破傷風Ｔヘルパーエピトープをキメラペプチドの形態で含み、またアジュバントＰＦ０３５１２６７６も含む。（Ｎａｋａｍｕｒａ　Ｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ　Ｈｅａｍａｔｏｌｏｇｙ（２０１６）Ｆｅｂ；３（２）：ｅ８７－９８）。
【０３４９】
ＣＭＶＰｅｐＶａｘは、造血幹細胞移植（ＨＣＴ）を受けているＣＭＶ血清陽性患者の第１ｂ相臨床試験で試験した。（同上）。このワクチンは、２８日目及び５６日目に皮下投与により投与された。（同上）。ワクチンを投与された患者は、無再発生存期間の改善を示したことが報告された。（同上）。この臨床試験には、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１５８８０１５が与えられた。ＣＭＶＰｅｐＶａｘは現在、第２相臨床試験中であり、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０２３９６１３４に準拠した、ドナー幹細胞移植を受けた血液悪性腫瘍患者におけるサイトメガロウイルス事象の頻度を低減する有効性を測定するために試験中である。
【０３５０】
ｉｉ）ＣＭＶ－ＭＶＡトリプレックス
ＣＭＶ－ＭＶＡ－トリプレックスは、Ｃｉｔｙ　ｏｆ　Ｈｏｐｅメディカルセンター、米国国立がん研究所及びＨｅｌｏｃｙｔｅ、Ｉｎｃ．（以前のＤｉａＶａｘ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって開発中の実験的なＣＭＶワクチンである。このワクチンは、ＣＭＶ抗原ＵＬ８３（ｐｐ６５）、ＵＬ１２３（ＩＥ１）及びＵＬ１２２（ＩＥ２）をコードする不活性化改変ワクシニア・アンカラ（ＭＶＡ）ウイルスベクターからなる。（ＮＣＩ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ。）
【０３５１】
ＣＭＶ－ＭＶＡトリプレックスは、以前にＣＭＶに感染し、ドナー造血細胞移植を受けている患者のＣＭＶ合併症を低減する有効性を検討する第２相臨床試験で現在試験中である。この試験には、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０２５０６９３３が付与されている。以前にＣＭＶに曝露されているかまたはしていない健康なボランティアの第１相臨床試験も進行中である（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番

号ＮＣＴ０１９４１０５６）。
【０３５２】
ｉｉｉ）五量体
Ｃｉｔｙ ｏｆ Ｈｏｐｅ及びＨｅｌｏｃｙｔｅ、Ｉｎｃ．はまた、５つのＣＭＶ五量体サブユニットをコードする改変ワクシニア・アンカラ（ＭＶＡ）ウイルスベクターを用いて五量体ワクチンを追求している。このワクチンはまだ前臨床開発中である。（Ｗｕｓｓｏｗ ｅｔ ａｌ．（２０１４）ＰＬｏＳ Ｐａｔｈｏｇ１０（１１）：ｅ１００４５２４．ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｐａｔ．１００４５２４）。
【０３５３】
ｇＢ／ＭＦ５９
この実験ワクチンは、もともと１９９０年代に開発されたもので、ｇＢ抗原とＭＦ５９アジュバントを組み合わせている。（Ｐａｓｓ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｖｉｒｏｌ４６（Ｓｕｐｐｌ４）：Ｓ７３－Ｓ７６）。１９９０年代に行われたＣｈｉｒｏｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎが支援したいくつかの臨床試験で、このワクチンが安全であることが示された。（同上、２頁）。Ｓａｎｏｆｉ Ｐａｓｔｅｕｒは後にこのワクチンの権利を取得した。（同上）。
【０３５４】
第２相臨床試験は、ＣＭＶ感染までの終点を使用して、１９９９年に開始した産後の女性（２００６年に登録完了した）で実施した（同上、３頁）。対象に０、１、及び６ヶ月でワクチンを投与した。（Ｒｉｅｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｃｌｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｉｎｆｅｃｔ２０（Ｓｕｐｐｌ．５）：９５－１０２，ｐａｇｅ９８）。ＣＭＶの感染は、プラセボ治療対象の１４％（それぞれ４３％の有効性に相当）と比較して、ワクチン治療対象の８％で診断された。結果によって、ワクチンで治療された対象におけるＣＭＶ感染率の５０％の低下が示された（プラセボ治療対象における６．６％と比較して試験対象における３．３％）。（同上；Ｐａｓｓ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｖｉｒｏｌ４６（Ｓｕｐｐｌ４）：Ｓ７３－Ｓ７６．，ｐａｇｅ４．）。ＣＭＶ感染率の５０％低下は、「臨床的観点から望むよりも低い」と記載されている（Ｒｉｅｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｃｌｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｉｎｆｅｃｔ２０（Ｓｕｐｐｌ．５）：９５－１０２，ｐａｇｅ９８）。
【０３５５】
腎臓移植患者及び肝臓移植患者において、第２相臨床試験がまた、ｇＢ／ＭＦ５９で行われている（同上、１００頁）。「高ｇＢ抗体価は、ウイルス血症の持続時間が短いことと相関している」ということ、及び「ウイルス血症の期間及びガンシクロビル治療の日数は低減した」ということが報告された（同上）。
【０３５６】
ｇＢ／ＭＦ５９を対象とした臨床試験は、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖのウェブサイトで、次のＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号：ＮＣＴ００１３３４９７、ＮＣＴ００８１５１６５、及びＮＣＴ００１２５５０２で見出される。
【０３５７】
Ｓａｎｏｆｉ Ｐａｓｔｅｕｒ ＳＡに譲渡された米国特許出願第２００９－０１０４２２７号は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０３５８】
ｇＢ／ＡＳ０１
Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅは、ＡＳ０１アジュバントと組み合わせたｇＢ抗原を含む実験的ワクチンを開発中である。（ＭｃＶｏｙ（２０１３）Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅｓ５７（Ｓ４）：Ｓ１９６－９，ｐａｇｅＳ１９７）。このワクチンは、ＧＳＫ１４９２９０３Ａと呼ばれる。ＧＳＫ１４９２９０３Ａを対象とした臨床試験は、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖのＷｅｂサイトで、以下のＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号：ＮＣＴ００４３５３９６及びＮＣＴ０１３５７９１５で見出される。

【０３５９】
ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ　ＳＡによって出願されたＷＯ２０１６／０６７２３９及びＷＯ２０１５／１８１１４２は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０３６０】
Ｔｏｗｎｅワクチン
ＣＭＶのＴｏｗｎｅワクチンは生弱毒化ワクチンである。（ＭｃＶｏｙ（２０１３）Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ５７（Ｓ４）：Ｓ１９６－９，ｐａｇｅＳ１９７）。このワクチンは、少なくとも低用量で投与された場合、一次的な母系感染からの保護に成功しなかった。（同上）。腎臓移植対象を対象とした試験では、このワクチンを用いた治療は、軽度の疾患に与える影響を最小限に抑えながら、重度の疾患の軽減をもたらした。（Ｐｌｏｔｋｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９４）Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ５８（１１）：１１７６－８）。
【０３６１】
Ｔｏｗｎｅゲノムの切片が他の「低継代」株からの配列で置換された生弱毒化ワクチンも開発されており、これは「Ｔｏｗｎｅ－Ｔｏｌｅｄｏキメラ」と呼ばれ、第１相臨床試験で耐容性が高いことが判明した。（ＭｃＶｏｙ（２０１３）Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ５７（Ｓ４）：Ｓ１９６－９，ｐａｇｅＳ１９７、Ｈｅｉｎｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ１９３：１３５０－６０）。Ｔｏｗｎｅゲノムの一部を含むキメラウイルスゲノムは、その全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，２０４，９９０号に記載され、かつ参照により組み込まれる。
【０３６２】
研究されている別のアプローチは、Ｔｏｗｎｅワクチンを、アジュバント組み換えインターロイキン－１２（ｒｈＩＬ－１２）と同時投与することを伴う（Ｊａｃｏｂｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｖａｃｃｉｎｅ２４：５３１１－９）。
【０３６３】
ＣＭＶ－ＣＴＬ
ＣＭＶ標的化Ｔ細胞プログラム（ＣＭＶ－ＣＴＬ）は、Ａｔａｒａ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって開発されている細胞性免疫療法アプローチである。
【０３６４】
第１相臨床試験では、ＣＭＶ　ｐｐ６５またはｐｐ６５／ＩＥ１ペプチド混合物を用いて単球をパルスしてＣＭＶ　ＣＴＬを拡大させ、免疫学的効果を調べた。（Ｂａｏ　ｅｔ　ａｌ．（２０１２）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ３５（３）：２９３－２９８）。ＣＴＬを受けた対象の約７０％において、ＣＭＶ特異的免疫応答が観察された。（同上、５頁）。
【０３６５】
同種造血幹細胞移植後のＣＭＶ感染または持続性ＣＭＶウイルス血症の治療のための第三者ドナー由来のＣＭＶｐｐ６５特異的Ｔ細胞を調べる第２相臨床試験が現在進行中である。この試験には、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０２１３６７９７を割り当てた。第２相臨床試験も進行中であり、同種造血幹細胞移植後のＣＭＶ感染または持続性ＣＭＶウイルス血症の治療のための初代移植ドナー由来ＣＭＶｐｐ６５特異的Ｔ細胞を検討している。この試験には、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１６４６６４５を割り当てた。
【０３６６】
モノクローナルＡｂ
Ｎｏｖａｒｔｉｓ
Ｎｏｖａｒｔｉｓによって開発されているＣＳＪ１４８は、ｇＢ及びＣＭＶ五量体複合体を標的とする２つのモノクローナル抗体の組み合わせである。（Ｄｏｌｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１６）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ　Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ａｐｒ２２

；６０（５）：２８８１－７）。２つの抗体は、ＬＪＰ５３８及びＬＪＰ５３９として公知である。（同上）。ＬＪＰ５３８、ＬＪＰ５３９、及びＣＳＪ１４８は、健康なボランティアに静脈内投与された場合に安全であることが見出され、ＩｇＧの予想薬物動態を明らかにした（同上）。ＣＳＪ１４８は現在、幹細胞移植患者（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０２２６８５２６）の有効性と安全性を調査する第２相臨床試験中である。

【０３６７】

Ｔｈｅｒａｃｌｏｎｅ

ＴＣＮ－２０２は、ＴｈｅｒａｃｌｏｎｅによってＣＭＶ感染の治療のために開発されている完全ヒトモノクローナル抗体である。ＴＣＮ－２０２は、第１相臨床試験（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１５９４４３７）において安全で許容性が高いことが判明した。腎臓移植レシピエントの有効性を調査するため、第２相試験が２０１３年に開始された。（Ｔｈｅｒａｃｌｏｎｅプレスリリース、２０１３年９月１０日）。

【０３６８】

ブリンシドホビル

ブリンシドホビル（ＣＭＸ００１）は、ＣＭＶを含むＤＮＡウイルスの治療のために、Ｃｈｉｍｅｒｉｘ、Ｄｕｒｈａｍ、Ｎ．Ｃ．によって開発されている実験的な脂質－ヌクレオチドコンジュゲートである。ブリンシドホビルは、ＦＤＡからＣＭＶについてファスト・トラック指定を受けた。

【０３６９】

造血細胞移植（ＨＣＴ）を受けている対象におけるＣＭＶ予防を検討する第３相臨床試験（「ＳＵＰＰＲＥＳＳ」と呼ばれる）の結果は、２０１６年２月に発表された。（Ｃｈｉｍｅｒｉｘ　Ｐｒｅｓｓ　Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｆｅｂｒｕａｒｙ２０，２０１６）。この試験では、２４週でＣＭＶを予防するという主要エンドポイントに達しなかったが、治療段階で抗ウイルス効果が観察されたことが報告された。（同上）。この試験には、ＨＣＴを受けている対象４５２人が参加し、週に２回ブリンシドホビルを最大１４週間まで投与された。（同上）。ブリンシドホビルによる治療後、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の治療のためのコルチコステロイドなどの免疫ステロイドの使用が増加したことが、試験の主要エンドポイントに達しなかったことに寄与した可能性があると推測された。（同上）。他の第３相試験は、ＳＵＰＰＲＥＳＳ試験の結果に基づいて終了したが、Ｃｈｉｍｅｒｉｘは、腎臓移植を受けた対象において、第２相試験を更に進める意向であることを示した。（同上）。

【０３７０】

ブリンシドホビルに関連する臨床試験に関する情報は、以下の識別番号を含み、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖのウェブサイトに見出される：ＮＣＴ０２０８７３０６、ＮＣＴ０２２７１３４７、ＮＣＴ０２１６７６８５、ＮＣＴ０２５９６９９７、ＮＣＴ０２４３９９７０、ＮＣＴ００７９３５９８、ＮＣＴ０１７６９１７０、ＮＣＴ００７８０１８２、ＮＣＴ０１２４１３４４、ＮＣＴ００９４２３０５、ＮＣＴ０２４２００８０、ＮＣＴ０２４３９９５７、ＮＣＴ０１１４３１８１、及びＮＣＴ０１６１０７６５。

【０３７１】

Ｖ１６０

Ｖ１６０は、弱毒化ＡＤ１６９株に基づく、Ｍｅｒｃｋによって開発中の実験的なＣＭＶワクチンである。Ｖ１６０は現在、健康な成人の複数の製剤を試験する３回投与レジメンを評価する第１相臨床試験で試験されている。この試験には、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１９８６０１０を割り当てた。

【０３７２】

Ｍｅｒｃｋはまた、ＣＭＶ五量体複合体を標的とするワクチンを追求している（Ｌｏｕｇｈｎｅｙ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）ｊｂｃ．Ｍ１１５．６５２２３０）。Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ＆Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐに譲渡された米国特許及び公開出願は、その全体が

参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第２０１４－０２２００６２号及び米国特許第２０１５－０３０７８５０号を含む。

【０３７３】

レテルモビル

レテルモビル（ＡＩＣ２４６）は、ＣＭＶ感染の治療のためにＭｅｒｃｋによって開発中の抗ウイルス薬である（Ｃｈｅｍａｌｙ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，３７０；１９，Ｍａｙ８，２０１４、Ｖｅｒｇｈｅｓｅ ｅｔ ａｌ．（２０１３）Ｄｒｕｇｓ Ｆｕｔｕｒｅ．Ｍａｙ；３８（５）：２９１－２９８）。レテルモビルは、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号ＮＣＴ０１０６３８２９に対応する、ＨＳＣＴレシピエントにおけるＣＭＶの予防を検討する第ＩＩｂ相臨床試験で試験され、移植対象におけるＣＭＶ感染の発生率を低下させることが判明した。

【０３７４】

Ｒｅｄｖａｘ ＧｍｂＨ／Ｐｆｉｚｅｒ

ＣＭＶを標的とする前臨床候補は、Ｒｅｄｂｉｏｔｅｃ ＡＧからの独立企業であるＲｅｄｖａｘ ＧｍｂＨによって開発された。この候補は、現在、Ｐｆｉｚｅｒによって追求されている。

【０３７５】

Ｒｅｄｖａｘ ＧｍｂＨまたはＰｆｉｚｅｒに譲渡され、ＣＭＶに関連する特許及び特許刊行物としては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ２０１５－０３２２１１５、ＷＯ２０１５／１７０２８７、ＵＳ２０１５－０３５９８７９、及びＷＯ２０１４／０６８００１が挙げられる。

【０３７６】

治療的及び予防的組成物

本明細書では、ヒトにおけるＨＣＭＶの予防、治療または診断のための組成物（例えば、薬学的組成物）、方法、キット及び試薬が提供される。ＨＣＭＶ ＲＮＡ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。それらは、感染症の予防及び／または治療のために医薬において使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明のＨＣＭＶワクチンは、例えばエキソビボで末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を活性化する、免疫エフェクター細胞のプライミングに使用され、次いで対象に注入（再注入）されることが想定され得る。

【０３７７】

例示的な実施形態では、本明細書に記載のＲＮＡポリヌクレオチドを含有する１つ以上のＨＣＭＶワクチンは、対象（例えば、ヒト対象などの哺乳動物対象）に投与してもよく、ＲＮＡポリヌクレオチドは、インビボで翻訳されて抗原ポリペプチドが産生される。いくつかの実施形態では、対象は、臓器ドナーまたは臓器レシピエントである。例えば、対象は、免疫が低下した臓器移植レシピエントであり得る。いくつかの実施形態では、移植レシピエントは、造血細胞移植レシピエントまたは実質臓器移植レシピエントである。いくつかの実施形態では、対象は、出産適齢期の女性である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のワクチンは、母親から子供へのＨＣＭＶの先天性伝染を低減または防止する。（Ｐａｓｓ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｊ Ｐｅｄ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ３（ｓｕｐｐｌ１）：Ｓ２－Ｓ６）。

【０３７８】

ＨＣＭＶ ＲＮＡワクチンは、細胞、組織または生物体におけるポリペプチド（例えば、抗原または免疫原）の翻訳のために誘導され得る。例示的な実施形態では、このような翻訳は、インビボで生じるが、このような翻訳がエキソビボ、培養またはインビトロで起こる実施形態が想定され得る。例示的な実施形態では、細胞、組織または生物は、抗原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むＨＣＭＶ ＲＮＡワクチンを含む有効量の組成物と接触される。

【０３７９】

１つ以上のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンの「有効量」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、修飾されたヌクレオシドのサイズ及び程度）及びＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンの他の成分、及び他の決定因子に少なくとも部分的に基づいて提供される。一般に、有効量の１つ以上のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、細胞内の抗原産生の関数として、好ましくは同じ抗原またはペプチド抗原をコードする対応する非修飾ポリヌクレオチドを含有する組成物よりも効率的な、誘発または増強された免疫応答を提供する。抗原産生の増加は、細胞トランスフェクト（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）の増加、ポリヌクレオチドからのタンパク質翻訳の増加、核酸分解の減少（示されるように、例えば、修飾されたポリヌクレオチドからのタンパク質翻訳の増加した持続時間）、または宿主細胞の抗原特異的免疫応答の変化によって実証され得る。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、本開示によるＲＮＡワクチン（ポリヌクレオチドをコードするポリペプチドを含む）をＨＣＭＶの治療に使用してもよい。

【０３８１】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、健康な個体への活性免疫スキームの一部として予防的にもしくは治療的に投与されてもよく、または感染の初期にインキュベーション段階中もしくは症状発現後の活性感染中に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、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ってもよい。

【０３８２】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、他の予防または治療化合物とともに投与してもよい。非限定的な例として、予防的または治療的化合物は、アジュバントまたはブースターであってもよい。本明細書で使用される場合、ワクチンなどの予防組成物を指す場合、「ブースター免疫」という用語は、予防（ワクチン）組成物の余分な投与を指す。ブースター（またはブースターワクチン）は、予防組成物のより早期の投与後に与えられてもよい。予防組成物の初期投与とブースター投与との間の投与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、１５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週間、１０日、２週間、３週間、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年超であってもよい。例示的な実施形態では、予防組成物の初期投与とブースターとの間の投与時間は、限定するものではないが、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、または１年であり得る。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、当該技術分野で公知の不活性化ワクチンの投与と同様に、筋肉内または皮内に投与され得る。

【０３８４】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、感染の有病率、または満たされていない医学的必要性の程度もしくはレベルに応じて、様々な状況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、様々な感染症を治療及び／または予防するために利用され得る。ＲＮＡワクチンは、より大きな抗体価を生成し、市販の抗ウイルス剤よりも早く応答を生成する点で優れた特性を有する。

【０３８５】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン及びＲＮＡワクチン組成物及び／または複合体を必要に応じて１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物が本明細書で提供される。

【０３８６】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、単独で、または１つ以上の他の成分と組み合わせて製剤化されても、または投与されてもよい。例えば、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン（ワクチン組成物）は、アジュバントを含むがこれに限定されない他の成分を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンはアジュバントを含まない（それらはアジュバントフリーである）。

【０３８７】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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て製剤化されても、または投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも１つの追加の活性物質、例えば治療上有効な物質、予防的に有効な物質、またはその両方の組み合わせを含む。ワクチン組成物は、滅菌であっても、発熱物質フリーであっても、または滅菌されかつ発熱物質フリーであってもよい。ワクチン組成物などの医薬品の製剤化及び／または製造における一般的な考察は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ２１ｓｔ　ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００５（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、ヒト、ヒト患者または対象に投与される。本開示の目的のために、「活性成分」という語句は、一般にＲＮＡワクチンまたはその中に含まれるポリヌクレオチド、例えば抗原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）をいう。

【０３８９】

本明細書に記載のワクチン組成物の製剤は、薬理学の分野で知られているかまたは今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、このような調製方法は、活性成分（例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）を賦形剤及び／または１つ以上の他の補助成分と会合させること、次いで、必要であれば及び／または望ましい場合には、所望の単回投与単位または複数回投与単位に製品を分割、形成及び／または包装することを含む。

【０３９０】

本開示による薬学的組成物中の有効成分、医薬的に許容される賦形剤及び／または任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ及び／または状態に依存して、更に組成物が投与される経路に依存して変化する。一例として、この組成物は、０．１～１００％、例えば０．５～５０％、１～３０％、５～８０％、少なくとも８０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよい。

【０３９１】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、（１）安定性を増加させるために；（２）細胞トランスフェクトを増加させるために；（３）持続放出または遅延放出（例えば、デポー製剤から）を可能にするために；（４）生体内分布を変えるために（例えば、標的を特定の組織または細胞型に標的する）；（５）インビボでコードされたタンパク質の翻訳を増加させるために；及び／または（６）インビボでコードされたタンパク質（抗原）の放出プロファイルを変更するために、１つ以上の賦形剤を用いて製剤化してもよい。任意のかつ全ての溶媒、分散媒質、希釈剤または他の液体ビヒクルなどの伝統的な賦形剤に加えて、分散剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、賦形剤は、限定されるものではないが、リピドイド、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポプレックス、コアーシェルナノ粒子、ペプチド、タンパク質、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンでトランスフェクトされた細胞（例えば、対象への移植のため）、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣体、及びそれらの組み合わせを含んでもよい。

【０３９２】
安定化エレメント
天然に存在する真核生物ｍＲＮＡ分子は、５’－キャップ構造または３’－ポリ（Ａ）尾部のような他の構造的特徴に加えて、その５’末端（５’ＵＴＲ）及び／またはその３’末端（３’ＵＴＲ）に非翻訳領域（ＵＴＲ）を含むがこれらに限定されない安定化エレメントを含むことが見出されている。５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲの両方とも、典型的には、ゲノムＤＮＡから転写され、早期ｍＲＮＡのエレメントである。成熟ｍＲＮＡの特徴的な構造的特徴、例えば５’－キャップ及び３’－ポリ（Ａ）尾部は、通常、ｍＲＮＡプロセシング中に、転写された（早期）ｍＲＮＡに付加される。３’－ポリ（Ａ）尾部は、典型的には、転写されたｍＲＮＡの３’末端に付加されたアデニンヌクレオチドのストレッチである。これは約４００までのアデニンヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、３’－ポリ（Ａ）尾部の長さは、個々のｍＲＮＡの安定性に関して必須の要素であり得る。
【０３９３】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、１つ以上の安定化エレメントを含んでもよい。安定化エレメントとしては、例えば、ヒストンステムループを挙げてもよい。３２ｋＤａ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。これは、核及び細胞質の両方におけるヒストンメッセージの３’末端でヒストンステムループと会合している。その発現レベルは、細胞周期によって調節される；これは、Ｓ期の間にピークになり、この時、ヒストンｍＲＮＡレベルもまた上昇する。このタンパク質は、Ｕ７　ｓｎＲＮＰによるヒストンプレｍＲＮＡの効率的な３’末端プロセシングに必須であることが示されている。ＳＬＢＰは、プロセシング後にステムループと関連し続け、次いで細胞質中での成熟ヒストン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、ヒストンステムループへのその結合は、そのループの構造に依存する。最小結合部位は、ステムループに対して少なくとも３つのヌクレオチド５’及び２つのヌクレオチド３’を含む。
【０３９４】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、コード領域、少なくとも１つのヒストンステムループ、及び必要に応じてポリ（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増強すべきである。コードされたタンパク質は、いくつかの実施形態では、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、β－ガラクトシダーゼ、ＥＧＦＰ）でも、またはマーカーもしくは選択タンパク質（例えば、α－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））でもない。
【０３９５】
いくつかの実施形態では、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との組み合わせは、たとえ両者が本質的に代替的機構を示すとしても、相乗的に作用して、個々のエレメント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する。ポリ（Ａ）と少なくとも１つのヒストンステムループとの組み合わせの相乗効果は、そのエレメントの順序にも、ポリ（Ａ）配列の長さにも依存しないことが見出されている。
【０３９６】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、ヒストン下流エレメント（ＨＤＥ）を含まない。「ヒストン下流エレメント」（ＨＤＥ）は、ヒストンプレ－ｍＲＮＡの成熟ヒストンｍＲＮＡへのプロセシングに関与する、Ｕ７　ｓｎＲＮＡの結合部位を表す、天然に存在するステムループの約１５～２０ヌクレオチド３’のプリンリッチなポリヌクレオチドストレッチを含む。理想的には、本発明の核酸はイントロンを含まない。
【０３９７】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、エンハンサー及び／またはプロモーター

配列を含んでも含まなくてもよく、この配列は、修飾されていても修飾されていなくてもよく、または活性化されても不活性化されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヒストンステムループは一般に、ヒストン遺伝子に由来し、構造のループを形成する短い配列からなる、スペーサーによって分離された２つの隣接する部分的にまたは完全に逆相補的な配列の分子内塩基対形成を含む。対形成されていないループ領域は、通常は、いずれかのステムループエレメントと塩基対を形成することができない。これは、多くのＲＮＡ二次構造の重要な構成要素であるので、ＲＮＡにおいてより頻繁に起こるが、同様に一本鎖ＤＮＡ中にも存在し得る。ステムループ構造の安定性は、一般に、長さ、ミスマッチまたはバルジの数、及び対形成領域の塩基組成に依存する。いくつかの実施形態では、ウォブル塩基対形成（非ワトソン－クリック塩基対形成）が生じる場合がある。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのヒストンステムループ配列は、１５～４５ヌクレオチドの長さを含む。

【０３９８】

他の実施形態では、ＲＮＡワクチンは、１つ以上のＡＵリッチ配列が除去されてもよい。時にはＡＵＲＥＳと呼ばれるこれらの配列は、３’ＵＴＲに見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てもよい。あるいは、ＡＵＲＥＳはＲＮＡワクチン中に残っていてもよい。

【０３９９】

ナノ粒子製剤

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、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、当該技術分野で公知の方法により達成されてもよいし、及び／またはその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第２０１２０１７８７０２号に記載されるように達成されてもよい。非限定的な例として、ポリカチオンとしては、カチオン性ペプチドまたはポリペプチド、例えば、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／またはポリアルギニン、ならびに国際公開第ＷＯ２０１２０１３３２６号または米国特許公開第ＵＳ２０１３０１４２８１８号（その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のカチオン性ペプチドが挙げられる。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、限定されないが、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）のような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。

【０４００】

脂質ナノ粒子製剤は、限定するものではないが、イオン化可能な脂質成分の選択、イオン化可能な脂質飽和度、ＰＥＧ化の性質、全ての成分の比及び生物学的パラメータ、例えばサイズなどの影響を受ける場合がある。Ｓｅｍｐｌｅらによる一例では（Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、２０１０　２８：１７２－１７６；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、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から構成される。別の例として、カチオン性脂質の組成を変化させることにより、様々な抗原提示細胞にｓｉＲＮＡをより効果的に送達することができる（Ｂａｓｈａ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ．２０１１　１９：２１８６－２２００、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、３５～４５％のイオン化可能なカチオン性脂質、４０～５０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、及び／または５５～６５％のイオン化可能なカチオン性脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子中の脂質対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であってもよい。

【０４０２】
いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤中のＰＥＧの比を増加もしくは減少させるか、及び／またはＰＥＧ脂質の炭素鎖長をＣ１４からＣ１８に改変して、その脂質ナノ粒子製剤の薬物動態及び／または生体内分布を変更してもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子製剤は、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％という脂質モル比のＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ（Ｒ－３－［（ω－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（本明細書ではＰＥＧ－ＤＯＭＧとも呼ぶ）を、カチオン性脂質、ＤＳＰＣ及びコレステロールと比較して含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧは、ＰＥＧ脂質、例えば、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－ジミリストイル－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）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のような当該技術分野で公知の任意の脂質から選択してもよい。

【０４０３】
いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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、ＰＥＧ化脂質、及びアミノアルコール脂質から選択され得る。いくつかの実施形態では、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もよい。このアミノアルコールカチオン性脂質は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１５０６２５号に記載されるか、及び／または記載の方法によって製造された脂質であってもよい。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）；またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であってもよい。

【０４０４】
脂質ナノ粒子製剤は、典型的には、脂質、特にイオン化可能なカチオン性脂質、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－ジメトルアミノブチラート（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、更に中性脂質、ステロール及び粒子凝集を低減することができる分子、例えばＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質を含む。

【０４０５】
いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、（ｉ）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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）からなる群から選択される少なくとも１つの脂質；（ｉｉ）ＤＳＰＣ、ＤＰＰＣ、ＰＯＰＣ、ＤＯＰＥ及びＳＭから選択される中性脂質；（ｉｉｉ）ステロール、例えば、コレステロール；ならびに（ｉｖ）ＰＥＧ－脂質、例えば、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質：５～２５％の中性脂質：２５～５５％のステロール；０．５～１５％のＰＥＧ－脂質というモル比でのＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＭＡから本質的になる。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で２５％～７５％の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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質を、例えば、モル基準で３５～６５％、４５～６５％、６０％、５７．５％、５０％または４０％含む。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で０．５～１５％、例えば、モル基準で、３～１２％、５～１０％もしくは１５％、１０％、または７．５％の中性脂質を含む。中性脂質の例としては、限定するものではないが、ＤＳＰＣ、ＰＯＰＣ、ＤＰＰＣ、ＤＯＰＥ及びＳＭが挙げられる。いくつかの実施形態では、製剤は、モル基準で５％～５０％のステロール（例えば、１５～４５％、２０～４０％、４０％、３８．５％、３５％、または３１％）をモル基準で含む。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では、脂質ナノ粒子製剤は、モル基準で０．５％～２０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質（例えば、モル基準で０．５～１０％、０．５～５％、１．５％、０．５％、１．５％、３．５％、または５％）を含む。いくつかの実施形態では、ＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質は、２，０００Ｄａの平均分子量のＰＥＧ分子を含む。いくつかの実施形態では、ＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質は、平均分子重量２，０００未満、例えば、約１，５００Ｄａ、約１，０００Ｄａ、または約５００ＤａのＰＥＧ分子を含む。ＰＥＧ修飾脂質の非限定的な例としては、ＰＥＧ－ジステアロイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）（本明細書ではまた、ＰＥＧ－Ｃ１４またはＣ１４－ＰＥＧとも呼ばれる）、ＰＥＧ－ｃＤＭＡ（その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれるＲｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ，１０７，２７６－２８７（２００５）において更に考察されている）が挙げられる。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、２５～７５％の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）、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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質、０．５～１５％の中性脂質、５～５０％のステロール、ならびに０．５～２０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、３５～６５％の、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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質、３～１２％の中性脂質、１５～４５％のステロール、ならびに０．５～１０％のＰＥＧまた

はＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１０】
いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、４５～６５％の、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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質、５～１０％の中性脂質、２５～４０％のステロール、ならびに０．５～１０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１１】
いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、６０％の、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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質、７．５％の中性脂質、３１％のステロール、ならびに１．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１２】
いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、５０％の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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質、１０％の中性脂質、３８．５％のステロール、ならびに１．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１３】
いくつかの実施形態では、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択される５０％のカチオン性脂質、１０％の中性脂質、３５％のステロール、４．５％または５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質、ならびに０．５％の標的化脂質をモル基準で含む。
【０４１４】
いくつかの実施形態では、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択される４０％のカチオン性脂質、１５％の中性脂質、４０％のステロール、ならびに５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１５】
いくつかの実施形態では、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択される５７．２％のカチオン性脂質、７．１％の中性脂質、３４．３％のステロール、及び１．４％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。
【０４１６】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、ＰＥＧ－ｃＤＭＡであるＰＥＧ脂質（ＰＥＧ－ｃＤＭＡは、Ｒｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．（その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ、１０７，２７６－２８７（２００５）に更に考察される）から選択される５７．５％のカチオン性脂質、７．５％の中性脂質、３１．５％のステロール、及び３．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、２０～７０％のイオン化可能なカチオン性脂質：５～４５％の中性脂質：２０～５５％のコレステロール：０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比の脂質混合物から本質的になる。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質：５～２５％の中性脂質：２５～５５％のコレステロール：０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比の脂質混合物から本質的になる。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、モル脂質比は、５０／１０／３８．５／１．５（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、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（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＰＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ｃＤＭＡ）、４０／１５／４０／５（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えば、ＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えば、ＰＥＧ－ＤＭＧ）、５０／１０／３５／４．５／０．５（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＳＧ）、５０／１０／３５／５（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質、例えば、ＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えば、ＰＥＧ－ＤＭＧ）、４０／１０／４０／１０（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＭＡ）、３５／１５／４０／１０（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、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（イオン化可能なカチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えば、ＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えば、ＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＮＡ）。

【０４１９】

脂質ナノ粒子組成物の非限定的な例及びそれらの作製方法は、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　Ｔｈｅｒａｐｙ２１，１５７０－１５７８（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含み、必要に応じて非カチオン性脂質を含んでもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、４０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～１５％の非カチオン性脂質、１～２％のＰＥＧ脂質、及び３０～５０％の構造脂質を含んでもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、５０％のイオン化可能なカチオン性脂質、１０％の非カチオン性脂質、１．５％のＰＥＧ脂質、及び３８．５％の構造脂質を含んでもよい。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、５５％のイオン化可能なカチオン性脂質、１０％の非カチオン性脂質、２．５％のＰＥＧ脂質、及び３２．５％の構造脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質は、本明細書に記載の任意のカチオン性脂質、例えば、限定するものではないが、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ及びＬ３１９であってもよい。

【０４２１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子製剤は、４成分の脂質ナノ粒子であってもよい。脂質ナノ粒子は、イオン化可能なカチオン性脂質、非カチオン性脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含んでもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、４０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、５～１５％の非カチオン性脂質、１～２％のＰＥＧ脂質、及び３０～５０％の構造脂質を含んでもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、５０％のイオン化可能なカチオン性脂質、１０％の非カチオン性脂質、１．５％のＰＥＧ脂質、及び３８．５％の構造脂質を含んでもよい。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、５５％のイオン化可能なカチオン性脂質、１０％の非カチオン性脂質、２．５％のＰＥＧ脂質、及び３２．５％の構造脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質は、本明細書に記載の任意のカチオン性脂質、例えば、限定するものではないが、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ及びＬ３１９であってもよい。

【０４２２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質、非カチオン性脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含んでもよい。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、１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＯＭＧ、及び３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。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、１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＯＭＧ、及び３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。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、１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＭＧ、及び３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。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、１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、２．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＭＧ、及び３２．５％の構造脂質コレステロールを含む。

【０４２３】
ワクチン組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤及び／または任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／または病態に依存して、更に、組成物を投与する経路に依存して、変化し得る。例えば、組成物は、０．１％～９９％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよい。一例として、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）の活性成分を含んでもよい。

【０４２４】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチン組成物は、ＭＣ３、コレステロール、ＤＳＰＣ及びＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む脂質ナノ粒子、緩衝液クエン酸三ナトリウム、スクロース及び注射用水中に製剤化された、本明細書に記載のポリヌクレオチドを含んでもよい。非限定的な例として、組成物は、以下を含む：２．０ｍｇ／ｍＬの薬物（例えば、Ｈ１０Ｎ８インフルエンザウイルスをコードするポリヌクレオチド）、２１．８ｍｇ／ｍＬのＭＣ３、１０．１ｍｇ／ｍＬのコレステロール、５．４ｍｇ／ｍＬのＤＳＰＣ、２．７ｍｇ／ｍＬのＰＥＧ２０００－ＤＭＧ、５．１６ｍｇ／ｍＬのクエン酸三ナトリウム、７１ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び１．０ｍＬの注射用水。

【０４２５】
いくつかの実施形態では、ナノ粒子（例えば、脂質ナノ粒子）は、１０～５００ｎｍ、２０～４００ｎｍ、３０～３００ｎｍ、４０～２００ｎｍの平均直径を有する。いくつかの実施形態では、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。

【０４２６】
リポソーム、リポプレックス及び脂質ナノ粒子
本発明のＲＮＡワクチンは、１種以上のリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒

子を用いて製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１、及びｐｐ６５の１つ以上をコードする１つ以上のオープンリーディングフレームを含む１つ以上のＲＮＡポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンのＲＮＡポリヌクレオチド成分の全てが、同じリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子中に製剤化される。他の実施形態では、ワクチンのＲＮＡポリヌクレオチド成分のうち１つ以上が、異なるリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子に製剤化される。他の実施形態では、ワクチンのＲＮＡポリヌクレオチド成分の各々は、異なるリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子中に製剤化される。いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを含む。ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、１つ以上のリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子中に製剤化してもよい。特定の実施形態では、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、全て同じリポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子中に含まれる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを更に含む。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５ポリペプチドは、アミノ酸４３５～４３８の欠失を含有する。ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、ワクチンの他のＲＮＡ構成要素とともに製剤化しても、ワクチンの他のＲＮＡ構成要素とは別個に製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、別個のワクチン中に製剤化される。いくつかの実施形態では、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、全て同じリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子中に含まれる一方で、ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドは、別個のリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子中に製剤化される。ＲＮＡポリヌクレオチドが別個のリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子中に製剤化される場合、それらは、一緒または別個に投与され得る。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを含むリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子は、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを含むリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子よりも前に投与される。いくつかの実施形態では、ｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを含むリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子は、ｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１、及びｐｐ６５をコードするＲＮＡポリヌクレオチドを含むリポソーム、リポプレックス、または脂質ナノ粒子よりも前に投与される。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンの薬学的組成物にはリポソームが含まれる。リポソームは、人工的に調製された小胞であり、主に脂質二重層から構成され、栄養素及び医薬製剤の投与のための送達媒体として使用され得る。リポソームは、限定するものではないが、直径が数百ナノメートルであってもよく、狭い水性区画によって分離された一連の同心の二重層を含んでいてもよい多層小胞（ＭＬＶ）、直径が５０ｎｍより小さくてもよい小さな単細胞小胞（ＳＵＶ）、直径が５０～５００ｎｍであってもよい、大きな単層小胞（ＬＵＶ）などの異なるサイズであってもよい。リポソーム設計は、限定するものではないが、リポソームの不健康な組織への付着を改善するため、または限定するものではないが、エンドサイトーシスなどの事象を活性化するために、オプソニンまたはリガンドを含んでもよい。リポソームは、医薬製剤の送達を改善するために、低ｐＨを含んでも、または高ｐＨを含んでもよい。

【０４２８】

リポソームの形成は、物理化学的特性、例えば、限定するものではないが、封入された医薬製剤及びリポソーム成分、脂質小胞が分散されている媒体の性質、封入された物質の有効濃度及びその潜在毒性、小胞の適用及び／または送達中に関与する任意の追加のプロセス、意図される用途のための小胞の最適化サイズ、多分散性及び有効期間、ならびに安

全かつ効率的なリポソーム生成物のバッチ間の再現性及び大規模生産の可能性に依存し得る。

【０４２９】

非限定的な例として、合成膜小胞のようなリポソームは、その各々の内容が、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７７６３８号、同第ＵＳ２０１３０１７７６３７号、同第ＵＳ２０１３０１７７６３６号、同第ＵＳ２０１３０１７７６３５号、同第ＵＳ２０１３０１７７６３４号、同第ＵＳ２０１３０１７７６３３号、同第ＵＳ２０１３０１８３３７５号、同第ＵＳ２０１３０１８３３７３号、及び同第ＵＳ２０１３０１８３３７２に記載される方法、装置及びデバイスによって調製され得る。

【０４３０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、限定するものではないが、リポソーム、例えば、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）リポソームから形成されたリポソーム、Ｍａｒｉｎａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｂｏｔｈｅｌｌ、ＷＡ）のＤｉＬａ２リポソーム、１，２－ジリノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、及びＭＣ３（ＵＳ２０１００３２４１２０；参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）及び限定するものではないが、Ｊａｎｓｓｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｉｎｃ．（Ｈｏｒｓｈａｍ、ＰＡ）のＤＯＸＩＬ（登録商標）などの小分子薬物を送達し得るリポソームを含んでもよい。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、限定するものではないが、インビトロ及びインビボでのオリゴヌクレオチド送達について、以前に記載され、適切であることが示されている安定化プラスミド－脂質粒子（ＳＰＬＰ）または安定化核酸脂質粒子（ＳＮＡＬＰ）の合成から形成されるリポソームなどのリポソームを含んでもよい（Ｗｈｅｅｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ．１９９９　６：２７１－２８１、Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ．１９９９　６：１４３８－１４４７、Ｊｅｆｆｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｈａｒｍ　Ｒｅｓ．２００５　２２：３６２－３７２、Ｍｏｒｒｉｓｓｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５　２：１００２－１００７、Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．２００６　４４１：１１１－１１４、Ｈｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｃｏｎｔｒ　Ｒｅｌ．２００５　１０７：２７６－２８７、Ｓｅｍｐｌｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２０１０　２８：１７２－１７６、Ｊｕｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ．２００９　１１９：６６１－６７３、ｄｅＦｏｕｇｅｒｏｌｌｅｓ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．２００８　１９：１２５－１３２、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１２２１０４号（これらは全てその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。Ｗｈｅｅｌｅｒらによるオリジナルの製造方法は、界面活性剤透析法であり、これは後にＪｅｆｆｓらによって改良され、自発的小胞形成法と呼ばれる。リポソーム製剤は、ポリヌクレオチドに加えて３～４個の脂質成分から構成される。例として、リポソームは、限定するものではないが、５５％コレステロール、２０％ジステロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、１０％ＰＥＧ－Ｓ－ＤＳＧ、及び１５％の１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）をＪｅｆｆｓらが記載のとおり含んでもよい。別の例として、特定のリポソーム製剤は、限定するものではないが、４８％コレステロール、２０％ＤＳＰＣ、２％ＰＥＧ－ｃ－ＤＭＡ、及び３０％カチオン性脂質を含んでもよく、このカチオン性脂質は１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、ＤＯＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＤＭＡ、または１，２－ジリノレニルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）をＨｅｙｅｓらが記載するように含んでもよい。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、リポソーム製剤は、約２５．０％のコレステロール～約４０．０％のコレステロール、約３０．０％のコレステロール～約４５．０％のコレステロール、約３５．０％のコレステロール～約５０．０％のコレステロール、及び／または約４８．５％のコレステロール～約６０％のコレステロールを含んでもよい。好ましい実施形態では、製剤は、２８．５％、３１．５％、３３．５％、３６．５％、３７．０％、３８．５％、３９．０％、及び４３．５％からなる群から選択されるパーセンテージのコレステロールを含んでもよい。いくつかの実施形態では、製剤は、約５．０％～約１０．０％のＤＳＰＣ及び／または約７．０％～約１５．０％のＤＳＰＣを含んでもよい。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、少なくとも１つの免疫原（抗原）または任意の他の目的のポリペプチドをコードし得るポリヌクレオチドを送達するように形成され得る、リポソームを含んでもよい。ＲＮＡワクチンは、リポソームによってカプセル化されてもよく、及び／またはリポソームによって後にカプセル化され得る、水性コアに含有されてもよい（国際公開第ＷＯ２０１２０３１０４６号、同第ＷＯ２０１２０３１０４３号、同第ＷＯ２０１２０３０９０号、及び同第ＷＯ２０１２００６３７８号、ならびに米国特許公開第ＵＳ２０１３０１８９３５１号、同第ＵＳ２０１３０１９５９６９号、及び同第ＵＳ２０１３０２０２６８４号（これらの各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０４３４】

別の実施形態では、標的送達のためにリポソームを製剤化してもよい。非限定的な例として、リポソームは、肝臓への標的送達のために製剤化してもよい。標的送達のために使用されるリポソームとしては、限定するものではないが、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１９５９６７号に記載されているリポソーム及び記載されているリポソームの製造方法が挙げられ得る。

【０４３５】

別の実施形態では、免疫原（抗原）をコードし得るポリヌクレオチドは、カチオン性水中油エマルジョン中に製剤化され得、ここでは、エマルジョン粒子は、油コア及びエマルジョン粒子に分子を固定するポリヌクレオチドと相互作用し得るカチオン性脂質を含む（国際公開第ＷＯ２０１２００６３８０号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、親水性相が分散されている連続疎水性相を含む油中水型エマルジョン中に製剤化されてもよい。非限定的な例として、エマルジョンは、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１０８７７９１号に記載されている方法によって製造してもよい。

【０４３７】

別の実施形態では、脂質製剤は、少なくともカチオン性脂質、トランスフェクトを増強することができる脂質、及び脂質部分に結合した親水性頭部基を含む少なくとも１種の脂質を含んでもよい（国際公開第ＷＯ２０１１０７６８０７号及び米国公開第２０１１０２００５８２号；これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。別の実施形態では、免疫原をコードするポリヌクレオチドは、機能化脂質二重層の間に架橋を有し得る脂質小胞に製剤化されてもよい（その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国公開第２０１２０１７７７２４号を参照されたい）。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際出願第ＷＯ２０１３０８６５２６号に記載されているように、リポソーム中に製剤化してもよい。ＲＮＡワクチンは、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１３０８６５２６号に記載されているような逆ｐＨ勾配及び／または最適化された内部緩衝液組成物を用いてリポソーム中に封入されてもよい。

【０４３９】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチン薬学的組成物は、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）ベースのリポソーム（例えば、卵巣がんのためのｓｉＲＮＡ送達）（Ｌａｎｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ＆Ｔｈｅｒａｐｙ２００６　５（１２）１７０８－１７１３）；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、及びヒアルロナンコーティングされたリポソーム（Ｑｕｉｅｔ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｉｓｒａｅｌ）などのリポソーム中に製剤化されてもよい。

【０４４０】
いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第２０１３００９０３７２号に記載されているような低分子量カチオン性脂質であってもよい。

【０４４１】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、機能化脂質二重層の間に架橋を有し得る脂質小胞に製剤化されてもよい。

【０４４２】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、カチオン性脂質を含むリポソーム中に製剤化されてもよい。リポソームは、その全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１３００６８２５号に記載されているように、カチオン性脂質中の窒素原子とＲＮＡ中のリン酸塩（Ｎ：Ｐ比）とのモル比が１：１～２０：１であってもよい。別の実施形態では、リポソームは、２０：１よりも大きいかまたは１：１より小さいＮ：Ｐ比を有してもよい。

【０４４３】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、脂質－ポリカチオン複合体中に製剤化されてもよい。脂質－ポリカチオン複合体の形成は、当該技術分野で公知の方法により、及び／またはその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国公開第２０１２０１７８７０２号に記載されるように達成されてもよい。非限定的な例として、ポリカチオンとしては、カチオン性ペプチドまたはポリペプチド、例えば、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／またはポリアルギニン、ならびに国際公開第ＷＯ２０１２０１３３２６号または米国特許公開第ＵＳ２０１３０１４２８１８号（その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のカチオン性ペプチドが挙げられる。別の実施形態では、ＲＮＡ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更に含んでもよい、脂質－ポリカチオン複合体中に製剤化してもよい。

【０４４４】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、アミノアルコールリピドイド中に製剤化されてもよい。本発明で使用することができるアミノアルコールリピドイドは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第８，４５０，２９８号に記載の方法によって調製してもよい。

【０４４５】
リポソーム製剤は、限定するものではないが、カチオン性脂質成分の選択、カチオン性脂質飽和の程度、ＰＥＧ化の性質、全ての成分の比、及びサイズなどの生物物理学的パラメータによって影響され得る。Ｓｅｍｐｌｅらによる一例では（Ｓｅｍｐｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２０１０　２８：１７２－１７６；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、リポソーム製剤は、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－ＤＭＡから構成された。別の例として、カチオン性脂質の組成を変化させることにより、様々な抗原提示細胞にｓｉＲＮＡをより効果的に送達することができる（

Ｂａｓｈａ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１１ １９：２１８６－２２００、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態では、リポソーム製剤は、約３５～約４５％のカチオン性脂質、約４０％～約５０％のカチオン性脂質、約５０％～約６０％のカチオン性脂質及び／または約５５％～約６５％のカチオン性脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、リポソーム中の脂質対ｍＲＮＡの比は、約５：１～約２０：１、約１０：１～約２５：１、約１５：１～約３０：１及び／または少なくとも３０：１であってもよい。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）製剤中のＰＥＧの比を増加または減少させてもよく、及び／またはＰＥＧ脂質の炭素鎖長をＣ１４からＣ１８に改変して、ＬＮＰ製剤の薬物動態及び／または生体内分布を変更してもよい。非限定的な例として、ＬＮＰ製剤は、約０．５％～約３．０％、約１．０％～約３．５％、約１．５％～約４．０％、約２．０％～約４．５％、約２．５％～約５．０％及び／または約３．０％～６．０％という脂質モル比のＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ（Ｒ－３－［（ω－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）（本明細書ではＰＥＧ－ＤＯＭＧとも呼ばれる）を、カチオン性脂質、ＤＳＰＣ及びコレステロールと比較して含んでもよい。別の実施形態では、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧは、ＰＥＧ脂質、例えば、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－ジミリストイル－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）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のような当該技術分野で公知の任意の脂質から選択してもよい。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１２１７０９３０号に記載されているような脂質ナノ粒子中に製剤化してもよい。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドを含むＲＮＡワクチン製剤は、少なくとも１つの脂質を含み得るナノ粒子である。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、ＰＥＧ化脂質、及びアミノアルコール脂質から選択され得る。別の態様では、脂質は、カチオン性脂質、例えば、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であってもよい。このアミノアルコールカチオン性脂質は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１５０６２５号に記載されるか、及び／または記載の方法によって製造された脂質であってもよい。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）；またはその薬学的

に許容される塩もしくは立体異性体であってもよい。

【０４４９】

脂質ナノ粒子製剤は、典型的には、脂質、特にイオン化可能なカチオン性脂質、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－ジメトルアミノブチラート（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、更に中性脂質、ステロール及び粒子凝集を低減することができる分子、例えばＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質を含む。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、本質的に（ｉ）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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）からなる群から選択される少なくとも１つの脂質；（ｉｉ）ＤＳＰＣ、ＤＰＰＣ、ＰＯＰＣ、ＤＯＰＥ及びＳＭから選択される中性脂質；（ｉｉｉ）ステロール、例えば、コレステロール；ならびに（ｉｖ）ＰＥＧ－脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＭＡ（約２０～６０％のカチオン性脂質：５～２５％の中性脂質：２５～５５％のステロール；０．５～１５％のＰＥＧ－脂質というモル比で）からなる。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、製剤は、モル基準で約２５％～約７５％、例えばモル基準で約３５～約６５％、約４５～約６５％、約６０％、約５７．５％、約５０％または約４０％の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ラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、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（Ｌ３１９）から選択されるカチオン性脂質を含む。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、製剤は、モル基準で約０．５％～約１５％、例えば、約３～約１２％、約５～約１０％もしくは約１５％、約１０％、または約７．５％の中性脂質を含む。例示的な中性脂質としては、限定するものではないが、ＤＳＰＣ、ＰＯＰＣ、ＤＰＰＣ、ＤＯＰＥ及びＳＭが挙げられる。いくつかの実施形態では、製剤は、モル基準で約５％～約５０％のステロール（例えば、約１５～約４５％、約２０～約４０％、約４０％、約３８．５％、約３５％、または約３１％）をモル基準で含む。例示的な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では、製剤は、モル基準で約０．５％～約２０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質（例えば、モル基準で約０．５～約１０％、約０．５～約５％、約１．５％、約０．５％、約１．５％、約３．５％、または約５％をモル基準で）を含む。いくつかの実施形態では、ＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質は、平均分子量２，０００ＤａのＰＥＧ分子を含む。他の実施形態では、ＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質は、２，０００未満、例えば約１，５００Ｄａ、約１，０００Ｄａ、または約５００Ｄａの平均分子量のＰＥＧ分子を含む。例示的なＰＥＧ－修飾脂質としては、限定するものではないが、ＰＥＧ－ジステアロイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）（本明細書ではＰＥＧ－Ｃ１４またはＣ１４－ＰＥＧとも呼ばれる）、ＰＥＧ－ｃＤＭＡが挙げられる（更に、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＲｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ，１０７，２７６－２８７（２００５）で考察される）。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メ

チル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される２５～７５％のカチオン性脂質、０．５～１５％の中性脂質、５～５０％のステロール、及び０．５～２０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される３５～６５％のカチオン性脂質、３～１２％の中性脂質、１５～４５％のステロール、及び０．５～１０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される４５～６５％のカチオン性脂質、５～１０％の中性脂質、２５～４０％のステロール、及び０．５～１０％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される６０％のカチオン性脂質、約７．５％の中性脂質、約３１％のステロール、及び１．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される約５０％のカチオン性脂質、約１０％の中性脂質、約３８．５％のステロール、及び約１．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される約５０％のカチオン性脂質、約１０％の中性脂質、約３５％のステロール、約４．５％または約５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質、ならびに約０．５％の標的化脂質をモル基準で含む。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される約４０％のカチオン性脂質、約１５％の中性脂質、約４０％のステロール、ならびに約５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、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（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、ジリノレイル－メチル－４－ジメチルアミノブチラート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）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（Ｌ３１９）から選択される約５７．２％のカチオン性脂質、約７．１％の中性脂質、約３４．３％のステロール、ならびに約１．４％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、ＰＥＧ－ｃＤＭＡであるＰＥＧ脂質（ＰＥＧ－ｃＤＭＡは、Ｒｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．（その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ，１０７，２７６－２８７（２００５）に更に考察される）から選択される約５７．５％のカチオン性脂質、７．５％の中性脂質、３１．５％のステロール、及び３．５％のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質をモル基準で含む。

【０４６２】

好ましい実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は本質的に、約２０～７０％のイオン化可能なカチオン性脂質：５～４５％の中性脂質：２０～５５％のコレステロール：０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比であり；より好ましくは約２０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質：５～２５％の中性脂質：２５～５５％のコレステロール：０．５～１５％のＰＥＧ修飾脂質というモル比である脂質混合物からなる。

【０４６３】

特定の実施形態では、モル脂質比は、約５０／１０／３８．５／１．５（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、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（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＰＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ｃＤＭＡ）、４０／１５／４０／５（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧ）、５０／１０／３５／４．５／０．５（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧ）、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（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＭＡ）、３５／１５／４０／１０（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、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（カチオン性脂質／中性脂質のモル％、例えばＤＳＰＣ／Ｃｈｏｌ／ＰＥＧ修飾脂質、例えばＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ－ｃＤＭＡ）である。

【０４６４】

例示的な脂質ナノ粒子組成物及びその製造方法は、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　Ｔｈｅｒａｐｙ２１，１５７０－１５７８（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含んでもよく、必要に応じて非カチオン性脂質

を含んでもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約４０～６０％のイオン化可能なカチオン性脂質、約５～１５％の非カチオン性脂質、約１～２％のＰＥＧ脂質、及び約３０～５０％の構造脂質を含んでもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５０％のイオン化可能なカチオン性脂質、約１０％の非カチオン性脂質、約１．５％のＰＥＧ脂質、及び約３８．５％の構造脂質を含んでもよい。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５５％のイオン化可能なカチオン性脂質、約１０％の非カチオン性脂質、約２．５％のＰＥＧ脂質、及び約３２．５％の構造脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質は、本明細書に記載の任意のカチオン性脂質、例えば、限定するものではないが、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ及びＬ３１９であってもよい。

【０４６６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子製剤は、４成分の脂質ナノ粒子であってもよい。脂質ナノ粒子は、イオン化可能なカチオン性脂質、非カチオン性脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含んでもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約４０～６０％のカチオン性脂質、約５～１５％の非カチオン性脂質、約１～２％のＰＥＧ脂質及び約３０～５０％の構造脂質を含んでもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５０％のカチオン性脂質、約１０％の非カチオン性脂質、約１．５％のＰＥＧ脂質及び約３８．５％の構造脂質を含んでもよい。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５５％のカチオン性脂質、約１０％の非カチオン性脂質、約２．５％のＰＥＧ脂質及び約３２．５％の構造脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、本明細書に記載の任意のカチオン性脂質、例えば、限定するものではないが、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ及びＬ３１９であってもよい。

【０４６７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、ＰＥＧ脂質及び構造脂質を含んでもよい。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５０％のカチオン性脂質ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、約１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、約１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＯＭＧ及び約３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５０％のカチオン性脂質ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、約１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、約１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＯＭＧ及び約３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５０％のカチオン性脂質ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、約１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、約１．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＭＧ、及び約３８．５％の構造脂質コレステロールを含む。更に別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、約５５％のカチオン性脂質Ｌ３１９、約１０％の非カチオン性脂質ＤＳＰＣ、約２．５％のＰＥＧ脂質ＰＥＧ－ＤＭＧ及び約３２．５％の構造脂質コレステロールを含む。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、限定するものではないが、国際公開第ＷＯ２０１２０４０１８４号、同第ＷＯ２０１１１５３１２０号、同第ＷＯ２０１１１４９７３３号、同第ＷＯ２０１１０９０９６５号、同第ＷＯ２０１１０４３９１３号、同第ＷＯ２０１１０２２４６０号、同第ＷＯ２０１２０６１２５９号、同第ＷＯ２０１２０５４３６５号、同第ＷＯ２０１２０４４６３８号、同第ＷＯ２０１００８０７２４号、同第ＷＯ２０１０２１８６５号、同第ＷＯ２００８１０３２７６号、同第ＷＯ２０１３０８６３７３号、及び同第ＷＯ２０１３０８６３５４号、米国特許第７，８９３，３０２号、同第７，４０４，９６９号、同第８，２８３，３３３号、及び同第８，４６６，１２２号、ならびに米国特許公開第ＵＳ２０１０００３６１１５号、同第ＵＳ２０１２０２０２８７１号、同第ＵＳ２０１３００６４８９４号、同第ＵＳ２０１３０１２９７８５号、同第ＵＳ２０１３０１５０６２５号、同第ＵＳ２０１３０１７８５４１号、及び同第ＵＳ２０１３０２２５８３６号（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるカチオン性脂質から選択され得る。別の実施形態において、カチオン性脂質は、限定されるものではないが、国際公開第ＷＯ２０１２０４０１８４号、同第ＷＯ

２０１１１５３１２０号、同第ＷＯ２０１１１４９７３３号、同第ＷＯ２０１１０９０９６５号、同第ＷＯ２０１１０４３９１３号、同第ＷＯ２０１１０２２４６０号、同第ＷＯ２０１２０６１２５９号、同第ＷＯ２０１２０５４３６５号、同第ＷＯ２０１２０４４６３８号、及び同第ＷＯ２０１３１１６１２６号、または米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７８５４１号及び同第ＵＳ２０１３０２２５８３６号（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される式Ａから選択され得る。更に別の実施形態において、カチオン性脂質は、限定されるものではないが、国際公開第号ＷＯ２００８１０３２７６の式ＣＬＩ～ＣＬＸＸＩＸ、米国特許第７，８９３，３０２号の式ＣＬＩ～ＣＬＸＸＩＸ、米国特許第７，４０４，９６９号の式ＣＬＩ～ＣＬＸＸＸＸＩＩ、及び米国特許公開第ＵＳ２０１０００３６１１５号の式Ｉ～ＶＩ、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１２３３３８号の式（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）から選択され得る。非限定的な例として、カチオン性脂質は、（２０Ｚ，２３Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナコサ－２０，２３－ジエン－１０－アミン、（１７Ｚ，２０Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘキサコサ－１７，２０－ジエン－９－アミン、（１Ｚ，１９Ｚ）－Ｎ５Ｎ－ジメチルペンタコサ－１６，１９－ジエン－８－アミン、（１３Ｚ，１６Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルドコサ－１３，１６－ジエン－５－アミン、（１２Ｚ，１５Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘニコサ－１２，１５－ジエン－４－アミン、（１４Ｚ，１７Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリコサ－１４，１７－ジエン－６－アミン、（１５Ｚ，１８Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラコサ－１５，１８－ジエン－７－アミン、（１８Ｚ，２１Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘプタコサ－１８，２１－ジエン－１０－アミン、（１５Ｚ，１８Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラコサ－１５，１８－ジエン－５－アミン、（１４Ｚ，１７Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリコサ－１４，１７－ジエン－４－アミン、（１９Ｚ，２２Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチロオクタコサ－１９，２２－ジエン－９－アミン、（１８Ｚ，２１Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘプタコサ－１８，２１－ジエン－８－アミン、（１７Ｚ，２０Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘキサコサ－１７，２０－ジエン－７－アミン、（１６Ｚ，１９Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルペンタコサ－１６，１９－ジエン－６－アミン、（２２Ｚ，２５Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘントリアコンタ－２２，２５－ジエン－１０－アミン、（２１Ｚ，２４Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリアコンタ－２１，２４－ジエン－９－アミン、（１８Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘプタコス－１８－エン－１０－アミン、（１７Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘキサコス－１７－エン－９－アミン、（１９Ｚ，２２Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルオクタコサ－１９，２２－ジエン－７－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルヘプタコサン－１０－アミン、（２０Ｚ，２３Ｚ）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルノナコサ－２０，２３－ジエン－１０－アミン、１－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－１－ノニルイコサ－１１，１４－ジエン－１－イル］ピロリジン、（２０Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘプタコス－２０－エン－１０－アミン、（１５Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエプタコス－１５－エン－１０－アミン、（１４Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナコス－１４－エン－１０－アミン、（１７Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナコス－１７－エン－１０－アミン、（２４Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリトリアコント－２４－エン－１０－アミン、（２０Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナコス－２０－エン－１０－アミン、（２２Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルヘントリアコント－２２－エン－１０－アミン、（１６Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルペンタコス－１６－エン－８－アミン、（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、（１３Ｚ，１６Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－ノニルドコサ－１３，１６－ジエン－１－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］エプタデカン－８－アミン、１－［（１Ｓ、２Ｒ）－２－ヘキシルシクロプロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナデカン－１０－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（１Ｓ、２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］ノナデカン－１０－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］ヘニコサン－１０－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（１Ｓ、２Ｓ）－２－｛［（１Ｒ，２Ｒ）－２－ペンチルシクロプロピル］メチル｝シクロプロピル］ノナデカン－１０－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（１Ｓ、２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］ヘキサデカン－８－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－［（１Ｒ、

２Ｓ）－２－ウンデシルシクロプロピル］テトラデカン－５－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－｛７－［（１Ｓ、２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］ヘプチル｝ドデカン－１－アミン、１－［（１Ｒ、２Ｓ）－２－ヘプチルシクロプロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルオクタデカン－９－アミン、１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－デシルシクロプロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルペンタデカン－６－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－オクチルシクロプロピル］ペンタデカン－８－アミン、Ｒ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、Ｓ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、１－｛２－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］－１－［（オクチルオキシ）メチル］エチル｝ピロリジン、（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］－３－［（５Ｚ）－オクト－５－エン－１－イルオキシ］プロパン－２－アミン、１－｛２－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］－１－［（オクチルオキシ）メチル］エチル｝アゼチジン、（２Ｓ）－１－（ヘキシルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－２－アミン、（２Ｓ）－１－（ヘプチルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－２－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（ノニルオキシ）－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－２－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（９Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イルオキシ］－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン；（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［（６Ｚ，９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イルオキシ］－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、（２Ｓ）－１－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－１１，１４－ジエン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（ペンチルオキシ）プロパン－２－アミン、（２Ｓ）－１－（ヘキシルオキシ）－３－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－１１，１４－ジエン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－２－アミン、１－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－１１，１４－ジエン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、１－［（１３Ｚ，１６Ｚ）－ドコサ－１３，１６－ジエン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、（２Ｓ）－１－［（１３Ｚ，１６Ｚ）－ドコサ－１３，１６－ジエン－１－イルオキシ］－３－（ヘキシルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－２－アミン、（２Ｓ）－１－［（１３Ｚ）－ドコス－１３－エン－１－イルオキシ］－３－（ヘキシルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－２－アミン、１－［（１３Ｚ）－ドコス－１３－エン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、１－［（９Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン、（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｈ（１－メチルオクチル）オキシ］－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシプロパン－２－アミン、（２Ｒ）－１－［（３，７－ジメチルオクチル）オキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－２－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（オクチルオキシ）－３－（｛８－［（１Ｓ、２Ｓ）－２－｛［（１Ｒ、２Ｒ）－２－ペンチルシクロプロピル］メチル｝シクロプロピル］オクチル｝オキシ）プロパン－２－アミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛［８－（２－オクチルシクロプロピル）オクチル］オキシ｝－３－（オクチルオキシ）プロパン－２－アミン及び（１１Ｅ，２０Ｚ，２３Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルノナコサ－１１，２０，２－トリエン－１０－アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体から選択され得る。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、脂質は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１２１７０８８９号に記載されるような切断可能な脂質であってもよい。

【０４７０】
別の実施形態では、脂質は、カチオン性脂質、例えば、限定するものではないが、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第ＵＳ２０１３００６４８９４号の式（Ｉ）であってもよい。
【０４７１】
カチオン性脂質は、当該技術分野で公知であるか、及び／または国際公開第ＷＯ２０１２０４０１８４号、同第ＷＯ２０１１１５３１２０号、同第ＷＯ２０１１１４９７３３号、同第ＷＯ２０１１０９０９６５号、同第ＷＯ２０１１０４３９１３号、同第ＷＯ２０１１０２２４６０号、同第ＷＯ２０１２０６１２５９号、同第ＷＯ２０１２０５４３６５号、同第ＷＯ２０１２０４４６３８号、同第ＷＯ２０１００８０７２４号、同第ＷＯ２０１０２１８６５号、同第ＷＯ２０１３０８６３７３号、及び同第ＷＯ２０１３０８６３５４号（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって合成されてもよい。
【０４７２】
別の実施形態では、カチオン性脂質は、トリアルキルカチオン性脂質であってもよい。トリアルキルカチオン性脂質の非限定的な例及びトリアルキルカチオン性脂質の作製及び使用の方法は、国際公開第ＷＯ２０１３１２６８０３号に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０４７３】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンのＬＮＰ製剤は、３％脂質モル比でＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧを含んでもよい。別の実施形態では、ＬＮＰ製剤ＲＲＮＡワクチンは、１．５％脂質モル比でＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧを含んでもよい。
【０４７４】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンの薬学的組成物は、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１２０９９７５５号に記載されているＰＥＧ化脂質の少なくとも１つを含んでもよい。
【０４７５】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰ製剤は、ＰＥＧ－ＤＭＧ２０００（１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－Ｎ－［メトキシ（ポリエチレングリコール）－２０００）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰ製剤は、ＰＥＧ－ＤＭＧ２０００、当該技術分野で公知のカチオン性脂質及び少なくとも１つの他の成分を含んでもよい。別の実施形態では、ＬＮＰ製剤は、ＰＥＧ－ＤＭＧ　２０００、当該技術分野で公知のカチオン性脂質、ＤＳＰＣ及びコレステロールを含んでもよい。非限定的な例として、ＬＮＰ製剤は、ＰＥＧ－ＤＭＧ２０００、ＤＬｉｎ－ＤＭＡ、ＤＳＰＣ及びコレステロールを含んでもよい。別の非限定的な例として、ＬＮＰ製剤は、２：４０：１０：４８のモル比でＰＥＧ－ＤＭＧ　２０００、ＤＬｉｎ－ＤＭＡ、ＤＳＰＣ及びコレステロールを含んでもよい（例えば、Ｇｅａｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｏｎｖｉｒａｌ　ｄｅｌｉｖｅｒｙ　ｏｆ　ｓｅｌｆ－ａｍｐｌｉｆｙｉｎｇ　ＲＮＡ　ｖａｃｃｉｎｅｓ，ＰＮＡＳ２０１２；ＰＭＩＤ：２２９０８２９４（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。
【０４７６】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰ製剤は、その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１１１２７２５５号または同第ＷＯ２００８１０３２７６号に記載されている方法によって製剤化され得る。非限定的な例として、本明細書に記載のＲＮＡワクチンは、ＷＯ２０１１１２７２５５及び／またはＷＯ２００８１０３２７６（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているようなＬＮＰ製剤にカプセル化してもよい。
【０４７７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＲＮＡワクチンは、米国特許出願公開公開第ＵＳ２０１２０２０７８４５号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込ま

れる）によって記載されるような経口経路で送達されるナノ粒子中に製剤化されてもよい。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１５６８４５号または国際公開第ＷＯ２０１３０９３６４８号もしくは同第ＷＯ２０１２０２４５２６号（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載された方法によって製造された脂質ナノ粒子中に製剤化してもよい。

【０４７９】

本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１６４４００号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているシステム及び／または方法によって滅菌環境で作製され得る。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰ製剤は、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，４９２，３５９号に記載されている核酸－脂質粒子のようなナノ粒子に製剤化してもよい。非限定的な例として、脂質粒子は、１つ以上の活性剤または治療剤；粒子中に存在する全脂質の約５０モル％～約８５モル％を含む１種以上のカチオン性脂質；粒子中に存在する総脂質の約１３モル％～約４９．５モル％を含む１種以上の非カチオン性脂質；及び粒子中に存在する全脂質の約０．５モル％～約２モル％を含む粒子の凝集を阻害する１種以上の複合脂質を含んでもよい。ナノ粒子中の核酸は、本明細書に記載のポリヌクレオチドであってもよく、及び／または当該技術分野で公知である。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰ製剤は、その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１１１２７２５５号または同第ＷＯ２００８１０３２７６号に記載されている方法によって製剤化され得る。非限定的な例として、本明細書に記載の修飾ＲＮＡは、ＷＯ２０１１１２７２５５及び／またはＷＯ２００８１０３２７６（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているようにＬＮＰ製剤に封入されてもよい。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＬＮＰ製剤は、ポリカチオン性組成物を含んでもよい。非限定的な例として、ポリカチオン性組成物は、米国特許公開第ＵＳ２００５０２２２０６４号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）の式１～６０から選択してもよい。別の実施形態では、ポリカチオン性組成物を含むＬＮＰ製剤は、本明細書に記載の修飾ＲＮＡの送達のためにインビボ及び／またはインビトロで使用されてもよい。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＬＮＰ製剤は、更に、透過性エンハンサー分子を含んでもよい。非限定的な透過性エンハンサー分子は、米国特許公開第ＵＳ２００５０２２２０６４号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチン薬学的組成物は、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）ベースのリポソーム（例えば、卵巣がんのためのｓｉＲＮＡ送達）（Ｌａｎｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ＆Ｔｈｅｒａｐｙ２００６　５（１２）１７０８－１７１３）；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、及びヒアルロナンコーティングされたリポソーム（Ｑｕｉｅｔ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｉｓｒａｅｌ）などのリポソーム中に製剤化されてもよい。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１２０６０２９３号に記載されるように、凍結乾燥ゲル相リポソーム組成物中に製剤化されてもよい。

【０４８６】

ナノ粒子製剤は、リン酸コンジュゲートを含んでもよい。リン酸コンジュゲートは、ナノ粒子のインビボ循環時間を増加させ得るか、及び／またはナノ粒子の標的送達を増加させ得る。本発明での使用のためのリン酸コンジュゲートは、その各々の内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際出願第ＷＯ２０１３０３３４３８号、または米国特許公開第ＵＳ２０１３０１９６９４８号に記載されている方法によって製造してもよい。非限定的な例として、リン酸コンジュゲートは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際出願第ＷＯ２０１３０３３４３８号に記載されている式のいずれか１つの化合物を含んでもよい。

【０４８７】

ナノ粒子製剤は、ポリマーコンジュゲートを含んでもよい。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もよい。ポリマーコンジュゲートは、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第２０１３００５９３６０号に記載されているような構造を有してもよい。一態様では、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、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第２０１３００７２７０９号に記載されている方法及び／またはセグメント化ポリマー試薬を用いて作製してもよい。別の態様では、ポリマーコンジュゲートは、限定するものではないが、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願第ＵＳ２０１３０１９６９４８号に記載されているポリマーコンジュゲートのような環部分を含むペンダント側基を有してもよい。

【０４８８】

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増強するコンジュゲートを含んでもよい。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阻害し得る。一態様では、コンジュゲートは、ヒト膜タンパク質ＣＤ４７（例えば、Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚら（Ｓｃｉｅｎｃｅ２０１３　３３９，９７１－９７５；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）によって記載された「自己」粒子）から設計された「自己」ペプチドであってもよい。Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚらが示すとおり、自己ペプチドは、ナノ粒子のマクロファージ媒介クリアランスを遅延させ、これがナノ粒子の送達を増強した。別の態様では、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、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ２０１３　３３９，９７１－９７５を参照されたい）。Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚらは、「自己」ペプチドと同様に、ＣＤ４７が、スクランブルされたペプチド及びＰＥＧでコーティングされたナノ粒子と比較して、対象における循環粒子比を増加し得ることを示した。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、対象における本発明のナノ粒子の送達を増強す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膜であってもよく、またはコンジュゲートは、ＣＤ４７膜タンパク質、例えば先に記載された「自己」ペプチドに由来してもよい。別の態様において、ナノ粒子は、ＰＥＧ及びＣＤ４７またはその誘導体のコンジュゲートを含んでもよい。更に別の態様において、ナノ粒子は、上記の「自己」ペプチド及び膜タンパク質ＣＤ４７の両方を含んでもよい。

【０４９０】

別の態様において、「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ウイルス粒子にコンジュゲートされてもよい。

【０４９１】

別の実施形態では、ＲＮＡワクチン薬学的組成物は、本発明のポリヌクレオチド及び分解可能な結合を有し得るコンジュゲートを含む。コンジュゲートの非限定的な例としては、イオン化可能な水素原子、スペーサー部分、及び水溶性ポリマーを含む芳香族部分が含まれる。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薬学的組成物及びそのような薬学的組成物を送達するための方法は、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１３０１８４４４３号に記載されている。

【０４９２】

ナノ粒子製剤は、炭水化物担体及びＲＮＡワクチンを含む炭水化物ナノ粒子であってもよい。非限定的な例として、炭水化物担体は、無水物修飾フィトグリコーゲンまたはグリコーゲン型物質、フィトグリコーゲンオクテニルスクシネート、フィトグリコーゲンベーターデキストリン、無水物修飾フィトグリコーゲンベーターデキストリンを含むことができるが、これらに限定されない（例えば、国際公開第ＷＯ２０１２１０９１２１号を参照（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０４９３】

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コーティングされてもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、限定されるものではないが、ＰＥＧコーティング及び／または中性表面電荷を有するコーティングのような親水性コーティングでコーティングされてもよい。親水性コーティングは、中枢神経系内のＲＮＡワクチン（これに限定されるものではない）のようなより大きなペイロードを有するナノ粒子を送達するのを助ける場合がある。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このようなナノ粒子を作製する方法は、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１８３２４４号に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、親水性ポリマー粒子であってもよい。親水性ポリマー粒子及び親水性ポリマー粒子を作製する方法の非限定的な例は、米国特許公開第ＵＳ２０１３０２１０９９１号に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４９５】

別の実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、疎水性ポリマー粒子であってもよい。

【０４９６】

脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質を、急速に除去された脂質ナノ粒子（ｒａｐｉｄｌｙ　ｅｌｉｍｉｎａｔｅｄ　ｌｉｐｉｄ　ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ：ｒｅＬＮＰ）として知られている生分解性カチオン性脂質で置き換えることによって改善され得る。限定されるものではないが、ＤＬｉｎＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、及びＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡなどのイオン化可能なカチオン性脂質は、時間の経過とともに血漿及び組織中に蓄積することが示されており、潜在的な毒性源であり得る。急速に排除された脂質の迅速な代謝は、ラットにおける１ｍｇ／ｋｇ用量から１０ｍｇ／ｋｇ用量までの１ケタで、脂質ナノ粒子の耐容性及び治療指数を改善し得る。酵素的に分解されたエステル結合を含めることにより、カチオン性成分の分解及び代謝プロファイルを改善し得、それと同時にｒｅＬＮＰ製剤の活性を依然として維持する。エステル結合は、脂質鎖の内部に位置していてもよいし、または脂質鎖の末端に、末端に位置していてもよい。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。

【０４９７】

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

【０４９８】

いくつかの実施形態では、免疫応答は、ナノ種、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。（米国公開第２０１２０１８９７００号及

び国際公開第ＷＯ２０１２０９９８０５号；それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ポリマーは、ナノ種をカプセル化してもよく、またはナノ種を部分的にカプセル化してもよい。免疫原は、本明細書に記載の組み換えタンパク質であっても、修飾ＲＮＡであっても、及び／またはポリヌクレオチドであってもよい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、限定されるものではないが、病原体などのワクチンにおける使用のために製剤化してもよい。

【０４９９】

脂質ナノ粒子は、粒子の表面特性を変化させるように操作して、それによって脂質ナノ粒子が粘膜バリアに浸透するように操作してもよい。粘液は、限定するものではないが、口腔（例えば、頬側及び食道の膜及び扁桃組織）、眼科、胃腸（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）、生殖器（例えば、膣、頸部及び尿道の膜）などの粘膜組織上に位置する。より高い薬物封入効率及び広い範囲の薬物の持続的送達を提供する能力のために好ましい、１０～２００ｎｍより大きいナノ粒子は、粘膜障壁を通って迅速に拡散するには大きすぎると考えられてきた。粘液は、連続的に分泌されるか、出てくるか、捨てられるか、または消化されて再利用されるので、捕捉された粒子の大部分は、数秒以内または数時間以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）で高密度にコーティングされた大きな高分子ナノ粒子（直径２００ｎｍ～５００ｎｍ）は、水中で拡散する同じ粒子よりわずかに４～６倍低く粘膜を通じて拡散した（Ｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ２００７　１０４（５）：１４８２－４８７；Ｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｄｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ．２００９　６１（２）：１５８－１７１；これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。ナノ粒子の輸送は、光漂白（ＦＲＡＰ）後の蛍光回復及び高分解能複数粒子追跡（ＭＰＴ）を含むがこれらに限定されない透過速度及び／または蛍光顕微鏡技術を用いて決定され得る。非限定的な例として、粘膜バリアを貫通し得る組成物は、米国特許第８，２４１，６７０号または国際特許公開第ＷＯ２０１３１１００２８号に記載されており、その各々の内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０５００】

粘液に浸透するように操作された脂質ナノ粒子は、ポリマー材料（すなわち、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コポリマーを含んでもよい。ポリマー材料としては、限定するものではないが、ポリアミド類、ポリエーテル類、ポリアミド類、ポリエステル類、ポリカーバメート類、ポリ尿素類、ポリカーボネート類、ポリ（スチレン類）、ポリイミド類、ポリスルホン類、ポリウレタン類、ポリアセチレン類、ポリエチレン類、ポリエチレンイミン類、ポリイソシアネート類、ポリアクリレート類、ポリメタクリレート類、ポリアクリロニトリル類、及びポリアリレート類が挙げられる。ポリマー材料は、生分解性であっても、及び／または生体適合性であってもよい。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、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ポリマー材料を更に照射してもよい。非限定的な例として、ポリマー材料をガンマ線照射してもよい（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際出願第ＷＯ２０１２８２１６５号を参照されたい）。特定のポリマーの非限定的な例としては、ポリ（カプロラクトン）（ＰＣＬ）、エチレン酢酸ビニルポリマー（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）（ＰＬＬＧＡ）、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）、ポリハロゲン化ビニル、例えば、ポリ（塩化ビニル）（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）ならびにそ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及びトリメチレンカーボネート、ポリビニルピロリドンが挙げられる。脂質ナノ粒子は、限定されるものではないが、ブロックコポリマー（その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１３０１２４７６号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、米国公開第２０１２０１２１７１８号及び米国公開第２０１００００３３３７号、米国特許第８，２６３，６６５号（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）などのコポリマーでコーティングされてもまたはそれらと会合されてもよい。このコポリマーは、一般に安全とみなされる（ＧＲＡＳ）ポリマーであってもよく、脂質ナノ粒子の形成は、新しい化学物質が生成されないような方法であり得る。例えば、脂質ナノ粒子は、ヒト粘液にやはり迅速に浸透することができる新しい化学物質を形成することなく、ＰＬＧＡナノ粒子をコーティングするポロキサマーを含んでもよい（Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１１　５０：２５９７－２６００；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ヒト粘液に浸透することができるナノ粒子を製造するための非限定的な拡張性のある方法は、Ｘｕ　ｅｔ　ａｌ．（例えば、Ｊ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒｅｌｅａｓｅ２０１３、１７０（２）：２７９－８６（その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）に記載されている。

【０５０１】

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であってもよい。コンジュゲートのビタミン部分は、他の適切な成分、例えば、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）で置き換えられてもよい。

【０５０２】

粘液に浸透するように操作された脂質ナノ粒子は、表面改変剤、例えば、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、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド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、ムグワルト、ブロメライン、パパイン、シクロデンドロン、アセチルシステイン、ブロモヘキシン、カルボシステイン、エプラジノン、メスナ、アムブ

ロキソール、ソブレロール、ドミオドール、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β４ドルナーゼアルファ、ネルテキシン、エルドステイン）及びｒｈＤＮＡーゼを含む様々なＤＮＡーゼを含み得る。表面改変剤は、粒子表面に埋め込まれてもよいし、もしくは取り込まれてもよいし、または脂質ナノ粒子の表面に（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）配置されてもよい。（例えば、米国公開２０１００２１５５８０号及び米国公開２００８０１６６４１４及びＵＳ２０１３０１６４３４３を参照；その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、粘液浸透脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の少なくとも１つのポリヌクレオチドを含んでもよい。ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子に封入されてもよく、及び／または粒子の表面に配置されてもよい。ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子に共有結合されてもよい。粘液浸透脂質ナノ粒子の製剤は、複数のナノ粒子を含んでもよい。更に、製剤は、粘液と相互作用し得、周囲の粘液の構造的及び／または接着特性を変化させて、粘膜浸透性脂質ナノ粒子の粘膜組織への送達を増加させ得る粘膜付着を減少し得る粒子を含んでもよい。

【０５０４】

別の実施形態では、粘液浸透脂質ナノ粒子は、粘膜浸透促進コーティングを含む低張性製剤であってもよい。製剤は、それが送達される上皮に対して低張性であり得る。低張性製剤の非限定的な例は、国際特許公開第ＷＯ２０１３１１００２８号に見出すことができ、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、粘膜バリアを介する送達を増強するために、ＲＮＡワクチン製剤は、低張溶液を含んでもよいし、または低張性溶液であってもよい。低張性溶液は、限定するものではないが、粘液浸透性粒子などの粘液透過性粒子が、膣上皮表面に到達できる速度を増加させることが見出された（例えば、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｅｎｓｉｇｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ２０１３ ３４（２８）：６９２２－９を参照されたい）。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、リポプレックスとして、例えば、限定されないが、ＡＴＵＰＬＥＸ（商標）システム、ＤＡＣＣシステム、ＤＢＴＣシステム及びＳｉｌｅｎｃｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（Ｌｏｎｄｏｎ、Ｕｎｉｔｅｄ Ｋｉｎｇｄｏｍ）の他のｓｉＲＮＡ－リポプレックス技術、ＳＴＥＭＧＥＮＴ（登録商標）（ＣＡｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ）のＳＴＥＭＦＥＣＴＴＭ、及びポリエチレンイミン（ＰＥＩ）またはプロタミンベースの標的及び非標的化送達の核酸酸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 Ｔｈｅｒ２０１２ ５０：７６－７８、Ｓａｎｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ２００６ １３：１２２２－１２３４、Ｓａｎｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ２００６ １３：１３６０－１３７０、Ｇｕｔｂｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｕｌｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１０ ２３：３３４－３４４、Ｋａｕｆｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．Ｍｉｃｒｏｖａｓｃ Ｒｅｓ２０１０ ８０：２８６－２９３Ｗｅｉｄｅ 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－Ｍｌｅｃｚｅｋ ｅｔ ａｌ．，２０１１Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３４：１－１５、Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５，２３：７０９－７１７、Ｐｅｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．２００７６；１０４：４０９５－４１００、ｄｅＦｏｕｇｅｒｏｌｌｅｓ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００８ １９：１２５－１３２；これらの全ては、その全体が参照により本

明細書に組み込まれる）。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、このような製剤はまた、肝細胞、免疫細胞、腫瘍細胞、内皮細胞、抗原提示細胞、及び白血球を含むがそれらに限定されない、インビボで異なる細胞型に受動的または能動的に向けられるように、構築されてもよいし、またはそのように変更される組成物であってもよい（Ａｋｉｎｃ 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 Ｒｅｓ２０１０ ８０：２８６－２９３、Ｓａｎｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ２００６ １３：１２２２－１２３４、Ｓａｎｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ２００６ １３：１３６０－１３７０、Ｇｕｔｂｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｕｌｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１０ ２３：３３４－３４４、Ｂａｓｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．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；これらの全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。肝細胞への製剤の受動的標的化の一例は、アポリポタンパク質Ｅに結合し、これらの製剤の肝細胞への結合及び取り込みをインビボで促進することが示されているＤＬｉｎ－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ及びＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡベースの脂質ナノ粒子製剤を含む（Ａｋｉｎｃ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１０ １８：１３５７－１３６４；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。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、その表面上の異なるリガンドの発現を介して選択的に標的化されてもよい（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、Ａｋｉｎｃ 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、Ｐｅｅｒ２０１０Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ．２０：６３－６８、Ｐｅｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．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；これらの全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、固体脂質ナノ粒子として製剤化される。固体脂質ナノ粒子（ＳＬＮ）は、平均直径が１０～１０００ｎｍの球形であってもよい。ＳＬＮは、親油性分子を可溶化し得、界面活性剤及び／または乳化剤で安定化され得る固

体脂質コアマトリクスを保有する。更なる実施形態では、脂質ナノ粒子は、自己組織化脂質－ポリマーナノ粒子であってもよい（Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，ＡＣＳ　Ｎａｎｏ，２００８，２（８），ｐｐ１６９６－１７０２（その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。非限定的な例として、ＳＬＮは、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際特許公開第ＷＯ２０１３１０５１０１号に記載されたＳＬＮであってもよい。別の非限定的な例として、ＳＬＮは、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許公開第ＷＯ２０１３１０５１０１号に記載される方法またはプロセスによって作製され得る。

【０５０９】

リポソーム、リポプレックスまたは脂質ナノ粒子を用いて、タンパク質産物を指向するポリヌクレオチドの有効性を改善してもよい、なぜならこれらの製剤はＲＮＡワクチンによる細胞トランスフェクトを増加し得るか；及び／またはコードされたタンパク質の翻訳を増加し得るからである。そのような１つの例は、ポリプレックスプラスミドＤＮＡの有効な全身送達を可能にする脂質カプセル化の使用を含む（Ｈｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ．２００７　１５：７１３－７２０；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。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加させるために使用され得る。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、制御放出及び／または標的送達のために製剤化されてもよい。本明細書で使用される場合「制御放出」とは、治療結果を達成するために放出の特定のパターンに適合する薬学的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では、ＲＲＮＡワクチンは、制御された放出及び／または標的送達のために、本明細書に記載されるか、及び／または当該技術分野で公知の送達剤にカプセル化されてもよい。本明細書で使用される場合、「カプセル化する」という用語は、囲む、包囲するまたは包むことを意味する。本発明の化合物の製剤化に関連する場合、カプセル化は、実質的であっても、完全であってもまたは部分的であってもよい。「実質的にカプセル化された」という用語は、本発明の薬学的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、９９．９、または９９．９９９％超が送達剤内に封入され、包囲され、または封入され得ることを意味する。「部分的封入」とは、１０、１０、２０、３０、４０、５０、またはそれ未満の本発明の薬学的組成物または化合物を、送達剤の中に封入し、包囲し、または封入してもよいことを意味する。有利には、カプセル化は、蛍光及び／または電子顕微鏡写真を用いて、本発明の薬学的組成物または化合物の脱出または活性を測定することによって決定され得る。例えば、本明細書の薬学的組成物または化合物のうち少なくとも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％超は、送達剤中にカプセル化される。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、制御放出製剤としては、限定するものではないが、トリブロックコポリマーを含んでもよい。非限定的な例として、製剤は、２つの異なるタイプのトリブロックコポリマー（国際公開第ＷＯ２０１２１３１１０４号及び同第ＷＯ２０１２１３１１０６号；その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を含んでもよい。

【０５１２】

別の実施形態では、ＲＮＡワクチンは、脂質ナノ粒子または急速に除去された脂質ナノ粒子にカプセル化されてもよく、次いで、この脂質ナノ粒子または急速に除去される脂質ナノ粒子は、本明細書に記載されるか及び／もしくは当該技術分野で公知のポリマー、ヒドロゲル及び／または外科用シーラントにカプセル化されてもよい。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、エチレン酢酸ビニル（ＥＶＡｃ）、ポロキサマー、ＧＥＬＳＩＴＥ（登録商標）（Ｎａｎｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉ

ｃｓ，Ｉｎｃ．Ａｌａｃｈｕａ，ＦＬ）、ＨＹＬＥＮＥＸ（登録商標）（Ｈａｌｏｚｙｍｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ ＣＡ）、外科用シーラント、例えば、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ベースのシーラント、及びＣＯＳＥＡＬ（登録商標）（Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，ＩＬ）であってもよい。

【０５１３】

別の実施形態では、脂質ナノ粒子は、対象に注入されたときにゲルを形成し得る当該技術分野で公知の任意のポリマーにカプセル化され得る。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クスにカプセル化されてもよい。

【０５１４】

いくつかの実施形態では、制御放出及び／または標的送達のためのＲＮＡ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んでもよい。制御放出コーティングとしては、限定するものではないが、ＯＰＡＤＲＹ（登録商標）、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、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）及びセルロース誘導体、例えば、エチルセルロース水性分散液（ＡＱＵＡＣＯＡＴ（登録商標）及びＳＵＲＥＬＥＡＳＥ（登録商標））も挙げられる。

【０５１５】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチン制御放出及び／または標的送達製剤は、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んでもよい。分解性ポリエステルとしては、限定するものではないが、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。別の実施形態では、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コンジュゲーションを含んでもよい。

【０５１６】

いくつかの実施形態では、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／または標的送達製剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第８４０４２２２号に記載されるような少なくとも１つのＰＥＧ及び／またはＰＥＧ関連ポリマー誘導体を含んでもよい。

【０５１７】

別の実施形態では、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製剤は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ２０１３０１３０３４８に記載される制御放出ポリマー系であってもよい。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、本明細書中で「治療用ナノ粒子ＲＲＮＡワクチン」と呼ばれる治療用ナノ粒子にカプセル化されてもよい。治療用ナノ粒子は、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、同第ＷＯ２０１２０５４９２３号、米国公開第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（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）などの本明細書で記載され、かつ当該技術分野で公知の方法によって製剤化され得る。別の実施形態では、治療用ポリマーナノ粒子は、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国

特許第ＵＳ２０１２０１４０７９０号に記載されている方法によって特定され得る。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子ＲＮＡワクチンは、持続放出のために製剤化され得る。本明細書で使用する「持続放出」は、特定の期間にわたる放出速度に適合する薬学的組成物または化合物を指す。期間としては、限定するものではないが、時間、日、週、月及び年が挙げられる。非限定的な例として、徐放性ナノ粒子は、ポリマー及び治療剤、例えば、限定するものではないが、本発明のポリヌクレオチド（例えば、国際出願第２０１００７５０７２号及び米国公開第ＵＳ２０１００２１６８０４号、同第ＵＳ２０１１０２１７３７７号、及び同第ＵＳ２０１２０２０１８５９号、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を含む。別の非限定的な例において、徐放性製剤は、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剤を含んでもよい（その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１５０２９５号を参照されたい）。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子ＲＮＡワクチンは、標的特異的であるように製剤化され得る。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んでもよい（国際公開第ＷＯ２０１１０８４５１８号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。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、ならびに米国公開第ＵＳ２０１０００６９４２６号、同第ＵＳ２０１２０００４２９３号、及び同第ＵＳ２０１００１０４６５５号（その各々が、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているナノ粒子に製剤化してもよい。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、本発明のナノ粒子はポリマーマトリクスを含んでもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、２つ以上のポリマー、例えば、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、ポリプロピルフマレート、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、ポリウレア、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ（エチレンイミン）、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）またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、ジブロックコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ジブロックコポリマーは、ＰＥＧを、ポリマー、例えば、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、ポリプロピルフマレート、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、ポリウレア、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ（エチレンイミン）、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）またはそれらの組み合わせと組み合わせて含んでもよい。別の実施形態では、ジブロックコポリマーは、欧州特許公開番号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているジブロックコポリマーを含んでもよい。更に別の実施形態では、ジブロックコポリマーは、国際特許公開第ＷＯ２０１３１２００５２号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているような高Ｘジブロックコポリマーであってもよい。

【０５２３】

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（その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第ＵＳ２０１２００４２９３号及び米国特許第８，２３６，３３０号を参照されたい）。別の非限定的な例において、治療用ナノ粒子は、ＰＥＧとＰＬＡまたはＰＥＧとＰＬＧＡと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（それらの各々の内容が、その全体として参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，２４６，９６８号及び国際公開第ＷＯ２０１２１６６９２３号を参照されたい）。更に別の非限定的な例において、治療用ナノ粒子は、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７２４０６号に記載されているような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。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、マルチブロックコポリマーを含んでもよい（例えば、米国特許第８，２６３，６６５号及び第８，２８７，９１０号ならびに米国特許公開第ＵＳ２０１３０１９５９８７号を参照；その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０５２５】

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、熱感受性ヒドロゲル（ＰＥＧ－ＰＬＧＡ－ＰＥＧ）は、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅｒｍｏｓｅｎｓｉｔｉｖｅ Ｈｙｄｒｏｇｅｌ ａｓ ａ Ｔｇｆ－β１ Ｇｅｎｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｖｅｈｉｃｌｅ Ｅｎｈａｎｃｅｓ Ｄｉａｂｅｔｉｃ Ｗｏｕｎｄ Ｈｅａｌｉｎｇ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００３ ２０（１２）：１９９５－２０００におけるＴＧＦ－ベータ１遺伝子送達ビヒクルとして；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｇｅｎｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍ Ｂａｓｅｄ ｏｎ Ｔｈｅｒｍｏｓｅｎｓｉｔｉｖｅ Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｈｙｄｒｏｇｅｌ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ２００３ ２０（６）：８８４－８８８；ならびに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（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）の制御された遺伝子送達ビヒクルとして用いられた）。本発明のＲＮＡ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してもよい。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、マルチブロックコポリマーを含んでもよい（例えば、米国特許第８，２６３，６６５号及び第８，２８７，９１０号ならびに米国特許公開第ＵＳ２０１３０１９５９８７号を参照；その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のブロックコポリマーは、非ポリマーミセル及びブロックコポリマーを含むポリイオン複合体に含まれてもよい。（例えば、米国公開第２０１２００７６８３６号を参照されたい；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、少なくとも１種のアクリルポリマーを含んでもよい。アクリルポリマーとしては、限定するものではないが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸及びメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、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それらの組み合わせが挙げられる。

【０５２９】
いくつかの実施形態では、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）ポリマーを含んでもよい。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もよい。非限定的な例として、ランダムコポリマーは、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際出願第ＷＯ２０１３０３２８２９号または米国特許公開第ＵＳ２０１３０１２１９５４号に記載されているような構造を有してもよい。一態様では、ポリ（ビニルエステル）ポリマーは、本明細書に記載のポリヌクレオチドにコンジュゲートされてもよい。別の態様では、本発明で使用され得るポリ（ビニルエステル）ポリマーは、その全体が参照により本明細書に組み込まれるものに記載されているポリマーであってもよい。

【０５３０】
いくつかの実施形態では、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んでもよい。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）酸－ポリ（エチレン）グリコールコポリマー（例えば、国際特許公開ＷＯ２０１３０４４２１９参照（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）であり得る。非限定的な例として、治療用ナノ粒子は、がんを治療するために使用され得る（国際公開第ＷＯ２０１３０４４２１９号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０５３１】
いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、本明細書に記載されるか、及び／または当該技術分野で公知の少なくとも１つのカチオンポリマーを含んでもよい。

【０５３２】
いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、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（ベーターアミノエステル）（例えば、米国特許第８，２８７，８４９号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）及びそれらの組み合わせなどの少なくとも１つのアミノ酸含有ポリマーを含んでもよい。

【０５３３】
別の実施形態では、本明細書に記載のナノ粒子は、国際特許出願第ＷＯ２０１３０５９４９６号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているようなアミンカチオン性脂質を含んでもよい。一態様では、カチオン性脂質は、アミノ－アミン部分を有してもまたはアミノ－アミド部分を有してもよい。

【０５３４】
いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、ポリカチオン側鎖を含み得る少なくとも１つの分解性ポリエステルを含んでもよい。分解性ポリエステルとしては、限定するものではないが、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。別の実施形態では、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コンジュゲーションを含んでもよい。

【０５３５】
別の実施形態では、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ションを含んでもよい。標的リガンドは、限定するものではないが、モノクローナル抗体のような当該技術分野で公知の任意のリガンドであってもよい。（Ｋｉｒｐｏｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２００６　６６：６７３２－６７４０；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０５３６】
いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子は、癌を標的化するために使用され得る水溶液中に製剤化され得る（その各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１１０８４５１３号及び米国公開第ＵＳ２０１１０２９４７１７号を参照されたい）。

【０５３７】
いくつかの実施形態では、治療用ナノ粒子ＲＮＡ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、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｏｄｏｂｉｎｓｋｉらの米国特許第８，４０４，７９９号に記載された方法を用いて製剤化してもよい。
【０５３８】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、合成ナノキャリアにカプセル化されても、連結されても、及び／または会合されてもよい。合成ナノキャリアとしては、限定するものではないが、国際公開第ＷＯ２０１０００５７４０号、同第ＷＯ２０１００３０７６３号、同第ＷＯ２０１２１３５０１号、同第ＷＯ２０１２１４９２５２号、同第ＷＯ２０１２１４９２５５号、同第ＷＯ２０１２１４９２５９号、同第ＷＯ２０１２１４９２６５号、同第ＷＯ２０１２１４９２６８号、同第ＷＯ２０１２１４９２８２号、同第ＷＯ２０１２１４９３０１号、同第ＷＯ２０１２１４９３９３号、同第ＷＯ２０１２１４９４０５号、同第ＷＯ２０１２１４９４１１号、同第ＷＯ２０１２１４９４５４号、及び同第ＷＯ２０１３０１９６６９、ならびに米国公開第ＵＳ２０１１０２６２４９１号、同第ＵＳ２０１００１０４６４５号、同第ＵＳ２０１０００８７３３７号、及び同第ＵＳ２０１２０２４４２２２号（これらの各々の全体が、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものが挙げられる。合成ナノキャリアは、当該技術分野で公知の方法及び／または本明細書に記載の方法を用いて製剤化してもよい。非限定的な例として、合成ナノキャリアは、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１０００５７４０号、同第ＷＯ２０１００３０７６３号、及び同第ＷＯ２０１２１３５０１号、ならびに米国公開第ＵＳ２０１１０２６２４９１号、同第ＵＳ２０１００１０４６４５号、同第ＵＳ２０１０００８７３３７号、及び同第ＵＳ２０１２０２４４２２号に記載される方法によって製剤化してもよい。別の実施形態では、合成ナノキャリア製剤は、国際公開第ＷＯ２０１１０７２２１８号及び米国特許第８，２１１，４７３号（これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって凍結乾燥してもよい。更に別の実施形態では、限定するものではないが、合成ナノキャリアを含む本発明の製剤は、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０２３０５６８号に記載されている方法によって凍結乾燥されても、または再構成されてもよい。
【０５３９】
いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、本明細書に記載のポリヌクレオチドを放出する反応基を含んでもよい（それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１２０９５２５５２号及び米国特許公開第ＵＳ２０１２０１７１２２９号を参照されたい）。
【０５４０】
いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、その合成ナノキャリアの送達からの免疫応答を増強する免疫刺激剤を含んでもよい。非限定的な例として、合成ナノキャリアは、免疫系のＴｈ１ベースの応答を増強し得るＴｈ１免疫刺激剤を含んでもよい（それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１０１２３５６９号及び米国特許公開第ＵＳ２０１１０２２３２０１号を参照されたい）。
【０５４１】
いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、標的放出のために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、ポリヌクレオチドを特定のｐＨ及び／または所望の時間間隔後に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ワクチンを２４時間後及び／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、ならびに米国公開第ＵＳ２０１１００２０３８８号及び同第ＵＳ２０１１００２７２１７号（これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。
【０５４２】

いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、本明細書に記載のポリヌクレオチドの制御放出及び／または持続放出のために製剤化され得る。非限定的な例として、持続放出のための合成ナノキャリアは、当該技術分野で公知であるか、本明細書に記載されるか、及び／または国際公開第ＷＯ２０１０１３８１９２号及び米国公開第２０１００３０３８５０号（これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている方法によって製剤化されてもよい。

【０５４３】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、製剤が結晶性側鎖（ＣＹＳＣ）ポリマーである少なくとも１つのポリマーを含む、制御放出及び／または持続放出用に製剤化してもよい。ＣＹＳＣポリマーは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，３９９，００７号に記載されている。

【０５４４】

いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、ワクチンとしての使用のために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、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カプセル化してもよい。非限定的な例として、合成ナノキャリアは、ワクチン剤形のための少なくとも１つの抗原及び賦形剤を含んでもよい（国際公開第ＷＯ２０１１１５０２６４号及び米国公開第ＵＳ２０１１０２９３７２３号（その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。別の非限定的な例として、ワクチン剤形は、同じまたは異なる抗原及び賦形剤を有する少なくとも２つの合成ナノキャリアを含んでもよい（国際公開第ＷＯ２０１１１５０２４９号及び米国公開第ＵＳ２０１１０２９３７０１号（その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。ワクチン剤形は、本明細書に記載されるか、当該技術分野で公知であるか、及び／または国際公開第ＷＯ２０１１１５０２５８号及び米国公開第ＵＳ２０１２００２７８０６号（その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている方法によって選択してもよい。

【０５４５】

いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、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んでもよい。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－クロライド、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アの総脂質抽出物の無極性画分またはその無極性画分の一部を含んでもよい（例えば、米国特許第８，２４１，６１０号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）を参照されたい）。別の実施形態では、合成ナノキャリアは、少なくとも１つのポリヌクレオチド及びアジュバントを含んでもよい。非限定的な例として、合成ナノキャリア及びアジュバントは、国際公開第ＷＯ２０１１１５０２４０号及び米国公開第ＵＳ２０１１０２９３７００号（その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている方法によって製剤化してもよい。

【０５４６】

いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、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カプセル化し得る。非限定的な例として、合成ナノキャリアは、限定するものではないが、それらの各々が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１２０２４６２１号、同第ＷＯ２０１２０２６２９号、同第ＷＯ２０１２０２４６３２号、ならびに米国公開第ＵＳ２０１２００６４１１０号、同第ＵＳ２０１２００５８１５３号、及び同第ＵＳ２０１２００５８１５４号に記載されているナノキャリアを含んでもよい。

【０５４７】

いくつかの実施形態では、合成ナノキャリアは、体液性及び／または細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）応答を引き起こすことができるポリヌクレオチドに結合され得る（例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる国際公開第ＷＯ２０１３０１９６６９

号を参照されたい）。
【０５４８】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、双性イオン性脂質にカプセル化されてもよいし、結合されてもよいし、及び／または会合されてもよい。双性イオン性脂質の非限定的な例及び双性イオン性脂質を使用する方法は、米国特許公開第ＵＳ２０１３０２１６６０７号に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。一態様では、双性イオン性脂質は、本明細書に記載のリポソーム及び脂質ナノ粒子に使用してもよい。
【０５４９】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１９７１００号に記載されているようにコロイドナノキャリア中に製剤化してもよい。
【０５５０】
いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、経口投与のために最適化され得る。ナノ粒子は、限定されるものではないが、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んでもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、米国公開第２０１２０２８２３４３号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって製剤化され得る。
【０５５１】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質ＫＬ５２（その全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる米国出願公開第２０１２／０２９５８３２号に開示されているアミノ脂質）を含む。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測定される）は、このような脂質の取り込みによって、改善することができる。ＫＬ５２を含むＬＮＰは、静脈内及び／または１回以上の用量で投与することができる。いくつかの実施形態では、ＫＬ５２を含むＬＮＰの投与は、ＭＣ３を含むＬＮＰと比較して同等または改善されたｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現をもたらす。
【０５５２】
いくつかの実施形態では、より小さいＬＮＰを用いてＲＮＡワクチンを送達してもよい。このような粒子は、０．１ｕｍ未満から１００ｎｍまでの直径、例えば、限定するものではないが、０．１ｕｍ未満、１．０ｕｍ未満、５ｕｍ未満、１０ｕｍ未満、１５ｕｍ未満、２０ｕｍ未満、２５ｕｍ未満、３０ｕｍ未満、３５ｕｍ未満、４０ｕｍ未満、５０ｕｍ未満、５５ｕｍ未満、６０ｕｍ未満、６５ｕｍ未満、７０ｕｍ未満、７５ｕｍ未満、８０ｕｍ未満、８５ｕｍ未満、９０ｕｍ未満、９５ｕｍ未満、１００ｕｍ未満、１２５ｕｍ未満、１５０ｕｍ未満、１７５ｕｍ未満、２００ｕｍ未満、２２５ｕｍ未満、２５０ｕｍ未満、２７５ｕｍ未満、３００ｕｍ未満、３２５ｕｍ未満、３５０ｕｍ未満、３７５ｕｍ未満、４００ｕｍ未満、４２５ｕｍ未満、４５０ｕｍ未満、４７５ｕｍ未満、５００ｕｍ未満、５２５ｕｍ未満、５５０ｕｍ未満、５７５ｕｍ未満、６００ｕｍ未満、６２５ｕｍ未満、６５０ｕｍ未満、６７５ｕｍ未満、７００ｕｍ未満、７２５ｕｍ未満、７５０ｕｍ未満、７７５ｕｍ未満、８００ｕｍ未満、８２５ｕｍ未満、８５０ｕｍ未満、８７５ｕｍ未満、９００ｕｍ未満、９２５ｕｍ未満、９５０ｕｍ未満、及び９７５ｕｍ未満の直径を含んでもよい。
【０５５３】
別の実施形態では、ＲＮＡワクチンは、約１ｎｍ～約１００ｎｍ、約１ｎｍ～約１０ｎｍ、約１ｎｍ～約２０ｎｍ、約１ｎｍ～約３０ｎｍ、約１ｎｍ～約４０ｎｍ、約１ｎｍ～約５０ｎｍ、約１ｎｍ～約６０ｎｍ、約１ｎｍ～約７０ｎｍ、約１ｎｍ～約８０ｎｍ、約１ｎｍ～約９０ｎｍ、約５ｎｍ～約１００ｎｍ、約５ｎｍ～約１０ｎｍ、約５ｎｍ～約２０ｎｍ、約５ｎｍ～約３０ｎｍ、約５ｎｍ～約４０ｎｍ、約５ｎｍ～約５０ｎｍ、約５ｎｍ～約６０ｎｍ、約５ｎｍ～約７０ｎｍ、約５ｎｍ～約８０ｎｍ、約５ｎｍ～約９０ｎｍ、約１０ｎｍ～約５０ｎｍ、約２０～約５０ｎｍ、約３０～約５０ｎｍ、約４０～約５０

ｎｍ、約２０～約６０ｎｍ、約３０～約６０ｎｍ、約４０～約６０ｎｍ、約２０～約７０ｎｍ、約３０～約７０ｎｍ、約４０～約７０ｎｍ、約５０～約７０ｎｍ、約６０～約７０ｎｍ、約２０～約８０ｎｍ、約３０～約８０ｎｍ、約４０～約８０ｎｍ、約５０～約８０ｎｍ、約６０～約８０ｎｍ、約２０～約９０ｎｍ、約３０～約９０ｎｍ、約４０～約９０ｎｍ、約５０～約９０ｎｍ、約６０～約９０ｎｍ及び／または約７０～約９０ｎｍの直径を含み得る、より小さいＬＮＰを用いて送達されてもよい。

【０５５４】

いくつかの実施形態では、そのようなＬＮＰは、マイクロ流体ミキサーを含む方法を用いて合成される。例示的なマイクロ流体ミキサーとしては、限定するものではないが、ｓｌｉｔ ｉｎｔｅｒｄｉｇｉｔｉａｌ ｍｉｃｒｏｍｉｘｅｒが挙げられ得、これには、限定するものではないが、Ｍｉｃｒｏｉｎｎｏｖａ（Ａｌｌｅｒｈｅｉｌｉｇｅｎ ｂｅｉ Ｗｉｌｄｏｎ，Ａｕｓｔｒｉａ）が製造するもの、及び／またはスタガードヘリンボーンマイクロミキサー（ｓｔａｇｇｅｒｅｄ ｈｅｒｒｉｎｇｂｏｎｅ ｍｉｃｒｏｍｉｘｅｒ：ＳＨＭ）（Ｚｈｉｇａｌｔｓｅｖ，ＩＶ ｅｔ ａｌ．，Ｂｏｔｔｏｍ－ｕｐ ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｌｉｍｉｔ ｓｉｚｅ ｌｉｐｉｄ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ ｓｙｓｔｅｍｓ ｗｉｔｈ ａｑｕｅｏｕｓ ａｎｄ ｔｒｉｇｌｙｃｅｒｉｄｅ ｃｏｒｅｓ ｕｓｉｎｇ ｍｉｌｌｉｓｅｃｏｎｄ ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃ ｍｉｘｉｎｇ ｈａｖｅ ｂｅｅｎ ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ（Ｌａｎｇｍｕｉｒ．２０１２．２８：３６３３－４０；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（その各々は、全体が参照により本明細書に組み込まれる）が挙げられる。いくつかの実施形態では、ＳＨＭを含むＬＮＰ生成の方法は、少なくとも２つの入力ストリームを混合することを更に包含し、ここで、混合は、微細構造誘起カオス移流（ＭＩＣＡ）によって起こる。この方法によれば、流体ストリームは、ヘリングボーンパターン内に存在するチャネルを通って流れ、回転流を引き起こし、流体を互いに折り畳む。この方法はまた、流体混合のための表面を備えてもよく、この表面が流体の循環中に向きを変える。ＳＨＭを用いてＬＮＰを生成する方法には、米国出願公開第２００４／０２６２２２３号及び同第２０１２／０２７６２０９号（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる）に開示されているものが挙げられる。

【０５５５】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、限定するものではないが、Ｓｌｉｔ Ｉｎｔｅｒｄｉｇｉｔａｌ Ｍｉｃｒｏｓｔｒｕｃｔｕｒｅｄ Ｍｉｘｅｒ（ＳＩＭＭ－Ｖ２）またはＳｔａｎｄａｒｄ Ｓｌｉｔ Ｉｎｔｅｒｄｉｇｉｔａｌ Ｍｉｃｒｏ Ｍｉｘｅｒ（ＳＳＩＭＭ）、またはＩｎｓｔｉｔｕｔ ｆｕｒ Ｍｉｋｒｏｔｅｃｈｎｉｋ Ｍａｉｎｚ ＧｍｂＨ，Ｍａｉｎｚ ＧｅｒｍａｎｙのＣａｔｅｒｐｉｌｌａｒ（ＣＰＭＭ）もしくはＩｍｐｉｎｇｉｎｇ－ｊｅｔ（ＩＪＭＭ）などのマイクロミキサーを使用して作製された脂質ナノ粒子に製剤化してもよい。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、マイクロ流体技術を用いて作製された脂質ナノ粒子中に製剤化してもよい（Ｗｈｉｔｅｓｉｄｅｓ，Ｇｅｏｒｇｅ Ｍ．Ｔｈｅ Ｏｒｉｇｉｎｓ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ．Ｎａｔｕｒｅ，２００６ ４４２：３６８－３７３；及びＡｂｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．Ｃｈａｏｔｉｃ Ｍｉｘｅｒ ｆｏｒ Ｍｉｃｒｏｃｈａｎｎｅｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，

２００２　２９５：６４７－６５１（これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。非限定的な例として、制御されたマイクロ流体製剤は、低レイノルズ数でマイクロチャネル内の定常圧力駆動流のストリームを混合するための受動的方法を含む（例えば、Ａｂｒａｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈａｏｔｉｃ　Ｍｉｘｅｒ　ｆｏｒ　Ｍｉｃｒｏｃｈａｎｎｅｌｓ．Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００２　２９５：６４７－６５１（これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、限定するものではないが、Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ（Ｈｏｌｌｉｓｔｏｎ、ＭＡ）またはＤｏｌｏｍｉｔｅ　Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ（Ｒｏｙｓｔｏｎ、ＵＫ）などのマイクロミキサーチップを用いて作製された脂質ナノ粒子に製剤化してもよい。マイクロミキサーチップは、２つ以上の流動ストリームを分割再結合機構で迅速に混合するために使用してもよい。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、各々が、本明細書にその全体が参照により組み込まれる、国際特許公開第ＷＯ２０１３０６３４６８号または米国特許第８，４４０，６１４号に記載されている薬物カプセル化マイクロスフェアを使用して送達するために製剤化してもよい。マイクロスフェアは、国際特許公開第ＷＯ２０１３０６３４６８号（この内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）または（ＶＩ）の化合物を含んでもよい。別の態様では、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、脂質（ＡＰＰＬ）は、本発明のＲＮＡワクチンを細胞に送達するのに有用である（国際特許公開第ＷＯ２０１３０６３４６８号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０５５９】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡ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４０、約１０～約５０ｎｍ、約１０～約６０ｎｍ、約１０～約７０ｎｍ、約１０～約８０ｎｍ、約１０～約９０ｎｍ、約２０～約３０ｎｍ、約２０～約４０ｎｍ、約２０～約５０ｎｍ、約２０～約６０ｎｍ、約２０～約７０ｎｍ、約２０～約８０ｎｍ、約２０～約９０ｎｍ、約２０～約１００ｎｍ、約３０～約４０ｎｍ、約３０～約５０ｎｍ、約３０～約６０ｎｍ、約３０～約７０ｎｍ、約３０～約８０ｎｍ、約３０～約９０ｎｍ、約３０～約１００ｎｍ、約４０～約５０ｎｍ、約４０～約６０ｎｍ、約４０～約７０ｎｍ、約４０～約８０ｎｍ、約４０～約９０ｎｍ、約４０～約１００ｎｍ、約５０～約６０ｎｍ、約５０～約７０ｎｍ、約５０～約８０ｎｍ、約５０～約９０ｎｍ、約５０～約１００ｎｍ、約６０～約７０ｎｍ、約６０～約８０ｎｍ、約６０～約９０ｎｍ、約６０～約１００ｎｍ、約７０～約８０ｎｍ、約７０～約９０ｎｍ、約７０～約１００ｎｍ、約８０～約９０ｎｍ、約８０～約１００ｎｍ、及び／または約９０～約１００ｎｍの直径を有する脂質ナノ粒子中に製剤化されてもよい。

【０５６０】

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

【０５６１】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、１００ｎｍ超、１５０ｎｍ超、２００ｎｍ超、２５０ｎｍ超、３００ｎｍ超、３５０ｎｍ超、４００ｎｍ超、４５０ｎｍ超、５００ｎｍ超、５５０ｎｍ超、６００ｎｍ超、６５０ｎｍ超、７００ｎｍ超、７５０ｎｍ超、８００ｎｍ超、８５０ｎｍ超、９００ｎｍ超、９５０ｎｍ超または１０００ｎｍより大きい直径を有してもよい。

【０５６２】

一態様では、脂質ナノ粒子は、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際特許公開第ＷＯ２０１３０５９９２２号に記載されている限界サイズの脂質ナノ粒子であってもよい。限界サイズの脂質ナノ粒子は、水性コアまたは疎水性コアを取り

囲む脂質二重層を含んでもよく；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）のようなリン脂質を含んでもよい。別の態様では、限界サイズ脂質ナノ粒子は、限定するものではないが、ＤＬＰＥ－ＰＥＧ、ＤＭＰＥ－ＰＥＧ、ＤＰＰＣ－ＰＥＧ及びＤＳＰＥ－ＰＥＧなどのポリエチレングリコール－脂質を含んでもよい。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、国際特許公開第ＷＯ２０１３０６３５３０号（その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている送達方法を用いてＲＮＡワクチンを特定の位置に送達、局在化、及び／または濃縮してもよい。非限定的な例として、ＲＮＡワクチンを対象に送達する前に、それと同時に、またはその後に、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、対象と接触したときに一度は容積の変化を受け、対象の特定の位置に固定されるか、埋め込まれるか、固定されるか、または閉じ込められるようになる。

【０５６４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、活性物質放出系（例えば、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１３０１０２５４５号を参照されたい）において製剤化されてもよい。活性物質放出系は、１）触媒的に活性な核酸とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド阻害剤鎖に結合した少なくとも１つのナノ粒子、及び２）治療的に活性な物質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（例えば、本明細書に記載のポリヌクレオチド）を含んでもよく、この場合、治療的に活性な物質は、触媒的に活性な核酸による基質分子の切断によって放出される。

【０５６５】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、非細胞材料を含む内部コア及び細胞膜を含む外部表面を備えるナノ粒子中に製剤化してもよい。細胞膜は、細胞に由来してもよいし、またはウイルスに由来する膜に由来してもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際特許公開第ＷＯ２０１３０５２１６７号に記載された方法によって製造してもよい。別の非限定的な例として、本明細書にその全体が参考として組み込まれる、国際特許公開第ＷＯ２０１３０５２１６７号に記載のナノ粒子を用いて、本明細書に記載のＲＮＡワクチンを送達してもよい。

【０５６６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、多孔質ナノ粒子支持脂質二重層（プロトセル）中に製剤化され得る。プロトセルは、国際特許公開第ＷＯ２０１３０５６１３２号に記載されており、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＲＮＡ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（その各々の内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているかまたは記載されている方法によって製造されたポリマーナノ粒子に製剤化してもよい。非限定的な例として、ポリマーナノ粒子は、米国特許第８，５１８，９６３号（その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されたナノ粒子、または記載された方法によって製造されたナノ粒子のように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、経口及び非経口製剤用のポリマーナノ粒子は、欧州特許第ＥＰ２０７３８４８Ｂ１号（その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている方法によって製造してもよい。

【０５６８】

別の実施形態では、本明細書に記載のＲＮＡワクチンは、画像化に使用されるナノ粒子に製剤化されてもよい。ナノ粒子は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１３０１２９６３６号に記載されているような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－アザシクロドデカ－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んでもよい（例えば、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１３０１２９６３６号を参照されたい）。

【０５６９】

いくつかの実施形態では、本発明で使用することができるナノ粒子は、米国特許出願第ＵＳ２０１３０１３０３４８号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載される方法によって形成される。

【０５７０】

本発明のナノ粒子は、限定するものではないが、その欠乏が貧血から神経管欠損への健康上の危険につながる可能性のある栄養素などの栄養素を更に含んでもよい（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許公開第ＷＯ２０１３０７２９２９号に記載されているナノ粒子を参照されたい）。非限定的な例として、栄養素は、第一鉄、第二鉄塩または元素鉄、ヨウ素、葉酸、ビタミンまたは微量栄養素の形態の鉄であってもよい。

【０５７１】

いくつかの実施形態では、本発明のＲＮＡワクチンは、膨潤性ナノ粒子中に製剤化されてもよい。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（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されたものであってもよい。非限定的な実施形態として、膨潤性ナノ粒子は、肺系への本発明のＲＮＡワクチンの送達に使用され得る（例えば、米国特許第８，４４０，２３１号（その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

【０５７２】

本発明のＲＮＡ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（その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているものなどのポリ酸無水物ナノ粒子に製剤化してもよい。

【０５７３】

本発明のナノ粒子及び微粒子は、マクロファージ及び／または免疫応答を調節するために幾何学的に操作され得る。１つの態様において、幾何学的に操作された粒子は、限定されるものではないが肺送達のような標的送達のために本発明のポリヌクレオチドを取り込むために、様々な形状、サイズ及び／または表面電荷を有し得る（例えば、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１３０８２１１１号を参照されたい）。幾何学的に操作した粒子の他の物理的特徴としては、限定するものではないが、開窓、角度付きアーム、非対称性及び表面粗さ、細胞及び組織との相互作用を変化させることができる電荷が挙げられ得る。非限定的な例として、本発明のナノ粒子は、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第ＷＯ２０１３０８２１１１号に記載されている方法によって製造してもよい。

【０５７４】

いくつかの実施形態では、本発明のナノ粒子は、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１３０９０６０１号に記載されているような水溶性ナノ粒子であってもよい。ナノ粒子は、良好な水溶性を示すために、小型でかつ双性イオン性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、及び塩分に対する安定性、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。

【０５７５】

いくつかの実施形態では、本発明のナノ粒子は、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７２４０６号に記載されている方法によって開発してもよい。

【０５７６】
いくつかの実施形態では、本発明のナノ粒子は、限定するものではないが、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７２４０６号（その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているような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、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７２４０６号（その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって作製することができる。

【０５７７】
別の実施形態では、ステルスまたは標的特異的ステルスナノ粒子は、ポリマーマトリクスを含んでもよい。ポリマーマトリクスは、２つ以上のポリマー、例えば、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、ポリプロピルフマレート、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、ポリウレア、ポリスチレン、ポリアミン、ポリエステル、ポリ無水物、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリメタアクリレート、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を含んでもよい。

【０５７８】
いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、高密度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もよい。非限定的な例として、ナノ粒子－核酸ハイブリッド構造は、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第ＵＳ２０１３０１７１６４６号に記載される方法によって作製され得る。ナノ粒子は、限定されるものではないが、本明細書に記載されるか、及び／または当該技術分野で公知のポリヌクレオチドなどの核酸を含んでもよい。

【０５７９】
本発明のナノ粒子の少なくとも１つは、コアのナノ構造に埋め込まれていてもよく、またはそのナノ構造の内部もしくは表面上に少なくとも１つのペイロードを担持または会合させることができる低密度の多孔質３－Ｄ構造またはコーティングでコーティングされてもよい。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、国際特許公開第ＷＯ２０１３１２３５２３号に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０５８０】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、カチオン性もしくはポリカチオン性化合物、例としては、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミンもしくはスペルミジン、または他のカチオン性ペプチドもしくはタンパク質、例えば、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、ポリアルギニン、塩基性ポリペプチド、細胞浸透性ペプチド（ＣＰＰ）、例としては、ＨＩＶ－結合ペプチド、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、ペネトラチン、ＶＰ^{22}由来または類似体ペプチド、ペスチウイルスＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ^{22}（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡまたはタンパク質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンリッチペプチド、アルギニンリッチペプチド、リジンリッチペプチド、ＭＰＧ－ペプチド（複数可）、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、カルシトニンペプチド（複数可）、アンテナペディア由来ペプチド（特にＤｒｏｓｏｐｈｉｌａａｎｔｅｎｎａｐｅｄｉａ由来）、ｐＡｎｔｐ、ｐＩｓｌ、ＦＧＦ、ラクトフェリン、トランスポータン、ブフォリン－２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ヒストン、カチオン性多糖類、例えばキトサン、ポリブレン、カチオン性ポリマー、例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、カチオン性脂質、例えば、ＤＯＴＭＡ：［１－（２，３－シオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ、Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド、ＤＭＲＩＥ、ジ－Ｃ１４－アミジン、ＤＯＴＩＭ、ＳＡＩＮＴ、ＤＣ－Ｃｈｏｌ、ＢＧＴＣ、ＣＴＡＰ、ＤＯＰＣ、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＰＥ：ジオレイルホスファチジルエタノール－アミン、ＤＯＳＰＡ、ＤＯＤＡＢ、ＤＯＩ

Ｃ、ＤＭＥＰＣ、ＤＯＧＳ：ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン、ＤＩＭＲＩ：ジミリストオキシプロピルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロマイド、ＤＯＴＡＰ：ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロパン、ＤＣ－６－１４：Ｏ，Ｏ－ジテトラデカノイル－Ｎ－アルファ－トリメチルアンモニオアセチル）ジエタノールアミンクロライド、ＣＬＩＰ１：ｒａｃ－［（２，３－ジオクタデシルオキシプロピル）（２－ヒドロキシオキシエチル）］－ジメチルアンモニウムクロライド、ＣＬＩＰ６：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピルオキシメチルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム、ＣＬＩＰ９：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピルオキシスクシニルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム、オリゴフェクタミン、またはカチオン性もしくはポリカチオン性ポリマー、例えば、変性ポリアミノ酸、例えば、ベーターアミノ酸ポリマーもしくは逆ポリアミドなど、変性ポリエチレン、例えば、ＰＶＰ（ポリ（Ｎ－エチル－４－ビニルピリジニウムブロマイド））など、変性アクリレート、例えば、ｐＤＭＡＥＭＡ（ポリ（ジメチルアミノエチル）メチルアクリレート））など、変性アミドアミン、例えば、ｐＡＭＡＭ（ポリ（アミドアミン））など、変性ポリベータアミノエステル（ＰＢＡＥ）、例えば、ジアミン末端修飾１，４－ブタンジオールジアクリレート－ｃｏ－５－アミノ－１－ペンタノールポリマーなど、デンドリマー、例えば、ポリプロピルアミンデンドリマーまたはｐＡＭＡＭベースのデンドリマーなど、ポリイミン（複数可）、例えば、ＰＥＩ：ポリ（エチレンイミン）、ポリ（プロピレンイミン）など、ポリアリルアミン、糖骨格ベースのポリマー、例えば、シクロデキストリンベースのポリマー、デキストランベースのポリマー、キトサンなど、シラン骨格系のポリマー、例えば、ＰＭＯＸＡ－ＰＤＭＳコポリマーなど、１つ以上のカチオン性ブロック（例えば、上記のカチオン性ポリマーから選択される）と１つ以上の親水性または疎水性ブロック（例えば、ポリエチレングリコール）との組み合わせからなるブロックポリマー、などと会合されてもよい。

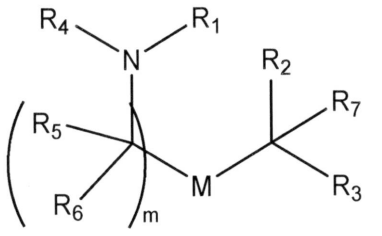
【０５８１】

他の実施形態では、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、カチオン性またはポリカチオン性の化合物と会合していない。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、式中、

R_1が、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、

R_2及びR_3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはR_2及びR_3が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、

R_4が、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_n$Ｑ、－$(CH_2)_n$ＣＨＱＲ、

－ＣＨＱＲ、－ＣＱ$(R)_2$、及び非置換のC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ここでＱが、炭素環、複素環、－ＯＲ、－Ｏ$(CH_2)_n$Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ

、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｒ$_8$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｎが独立して、１、２、３、４、及び５から選択され、

各Ｒ$_5$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ$_6$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、

Ｒ$_7$が、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｒ$_8$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

Ｒ$_9$が、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

各Ｒが独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ’が独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ”が独立して、Ｃ$_{3-14}$アルキル及び
Ｃ$_{3-14}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｒ＊が独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及び
Ｃ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｙが独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり、

各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、

ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。

【０５８３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、Ｒ$_4$が－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、もしくは－ＣＱ（Ｒ）$_2$である場合、（ｉ）Ｑは、ｎが１、２、３、４、もしくは５である場合、－Ｎ（Ｒ）$_2$ではなく、または（ｉｉ）Ｑは、ｎが１もしくは２である場合、Ｑが５、６、もしくは７員のヘテロシクロアルキルではないものを含む。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物の別のサブセットは、

Ｒ$_1$が、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、

Ｒ$_2$及びＲ$_3$が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはＲ$_2$及びＲ$_3$が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、

Ｒ$_4$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、及び非置換のＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここでＱが、Ｃ$_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４

員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＲＮ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ$_8$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、ならびにＮ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロシクロアルキルから選択され、これは、オキソ（＝Ｏ）、ＯＨ、アミノ、モノ－またはジ－アルキルアミノ、及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択される１つ以上の置換基で置換されており、各ｎが独立して、１、２、３、４、及び５から選択され、

各Ｒ$_5$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ$_6$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、及びアリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、

Ｒ$_7$が、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｒ$_8$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

Ｒ$_9$が、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

各Ｒが独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ’が独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ”が独立して、Ｃ$_{3-14}$アルキル及びＣ$_{3-14}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｒ＊が独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｙが独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり、

各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、

ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択されるもの、

またはその塩もしくは異性体を含む。

【０５８５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物の別のサブセットは、

Ｒ$_1$が、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、

Ｒ$_2$及びＲ$_3$が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはＲ$_2$及びＲ$_3$が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、

Ｒ$_4$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、及び非置換のＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここでＱが、Ｃ$_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員の複素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ

）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＲＮ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ$_8$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、及び－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$から選択され、各ｎが独立して、１、２、３、４、及び５から選択され、かつＱが、５～１４員の複素環であり、かつ（ｉ）Ｒ$_4$が－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑであり、ここでｎは、１もしくは２であるか、または（ｉｉ）Ｒ$_4$が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲであり、ここでｎは、１であるか、または（ｉｉｉ）Ｒ$_4$が、－ＣＨＱＲ及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$である場合、Ｑが５～１４員のヘテロアリールまたは８～１４員のヘテロシクロアルキルのいずれかであり、

各Ｒ$_5$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ$_6$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、及びアリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、

Ｒ$_7$が、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｒ$_8$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

Ｒ$_9$が、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

各Ｒが独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ’が独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ”が独立して、Ｃ$_{3-14}$アルキル及びＣ$_{3-14}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｒ＊が独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｙが独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり、

各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、

ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択されるもの、

またはその塩もしくは異性体を含む。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物の別のサブセットは、

Ｒ$_1$が、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、

Ｒ$_2$及びＲ$_3$が独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはＲ$_2$及びＲ$_3$が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、

Ｒ$_4$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、及び非置換のＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここでＱが、Ｃ$_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ

）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＲＮ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ$_8$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$_9$）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、ならびにＣ（＝ＮＲ$_9$）Ｎ（Ｒ）$_2$から選択され、各ｎが独立して、１、２、３、４、及び５から選択され、

各Ｒ$_5$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ$_6$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、及びアリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、

Ｒ$_7$が、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｒ$_8$が、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

Ｒ$_9$が、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され、

各Ｒが独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ’が独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ”が独立して、Ｃ$_{3-14}$アルキル及びＣ$_{3-14}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｒ＊が独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され、

各Ｙが独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり、

各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、

ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択されるもの、

またはその塩もしくは異性体を含む。

【０５８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物の別のサブセットは、

Ｒ$_1$が、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、

Ｒ$_2$及びＲ$_3$が独立して、Ｈ、Ｃ$_{2-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはＲ$_2$及びＲ$_3$が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、

Ｒ$_4$が、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑまたは－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲから選択され、ここでＱが、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、かつｎが、３、４、及び５から選択され、

各Ｒ$_5$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

各Ｒ$_6$が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され、

Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、及び

アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、
R_7が、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒが独立して、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒ’が独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒ”が独立して、C_{3-14}アルキル及びC_{3-14}アルケニルからなる群から選択され、
各Ｒ＊が独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{1-12}アルケニルからなる群から選択され、
各Ｙが独立して、C_{3-6}炭素環であり、
各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、
ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択されるもの、
またはその塩もしくは異性体を含む。

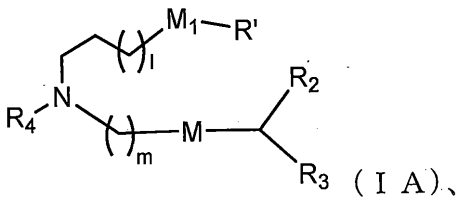
【０５８８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物の別のサブセットは、
R_1が、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され、
R_2及びR_3が独立して、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択されるか、またはR_2及びR_3が、それらが付着している原子と一緒になって、複素環もしくは炭素環を形成し、
R_4が、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、ここでＱが、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、かつｎが、１、２、３、４、及び５から選択され、
各R_5が独立して、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
各R_6が独立して、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、及びアリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、
R_7が、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒが独立して、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒ’が独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され、
各Ｒ”が独立して、C_{3-14}アルキル及びC_{3-14}アルケニルからなる群から選択され、
各Ｒ＊が独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{1-12}アルケニルからなる群から選択され、
各Ｙが独立して、C_{3-6}炭素環であり、
各Ｘが独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され、
ｍが、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択されるもの、
またはその塩もしくは異性体を含む。

【０５８９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＡ）のもの：

【化２】



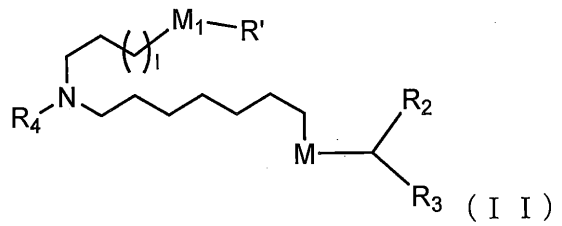
（ＩＡ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでｌが、１、２、３、４、及び５から選択され、ｍが、５、６、７、８、及び９から選択され；M_1が、結合またはＭ’であり、R_4が、非置換のC_{1-3}アルキル、または－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここでＱが、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）R_8、－ＮＨＣ（＝NR_9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（＝CHR_9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、R_2及びR_3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。

【０５９０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは式（ＩＩ）のもの：

【化３】



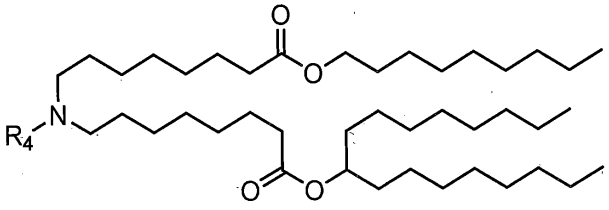
（ＩＩ）

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでｌが、１、２、３、４、及び５から選択され、M_1が、結合またはＭ’であり、R_4が、非置換のC_{1-3}アルキル、または－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここでｎが、２、３、または４であり、Ｑが、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）R_8、－ＮＨＣ（＝NR_9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（＝CHR_9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、R_2及びR_3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。

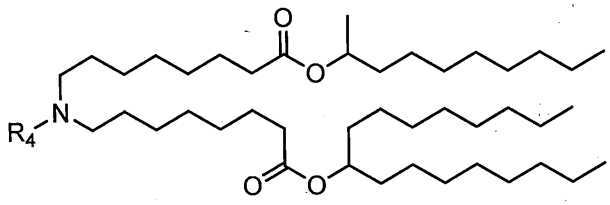
【０５９１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、または（ＩＩｅ）のもの：

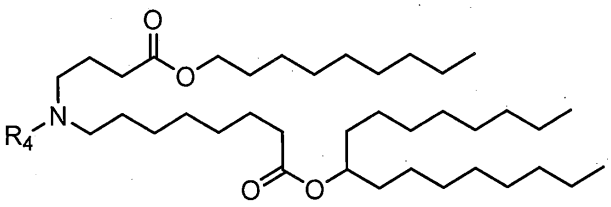
【化４】



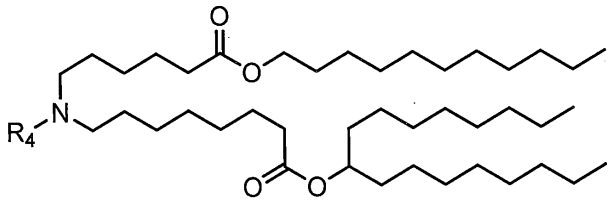
（ＩＩａ）、



（ＩＩｂ）、



（ＩＩｃ）、もしくは



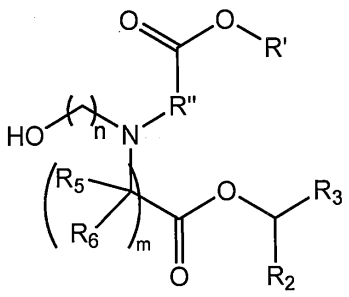
（ＩＩｅ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでR_4は、本明細書に記載のとおりである。

【０５９２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩｄ）のもの：

【化５】



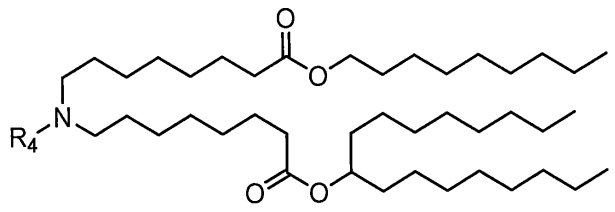
（ＩＩｄ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでｎは、２、３、または４であり、かつｍ、Ｒ’、Ｒ”、及びR_2～R_6は本明細書に記載のとおりである。例えば、R_2及びR_3の各々は独立して、C_{5-14}アルキル及びC_{5-14}アルケニルからなる群から選択され得る。

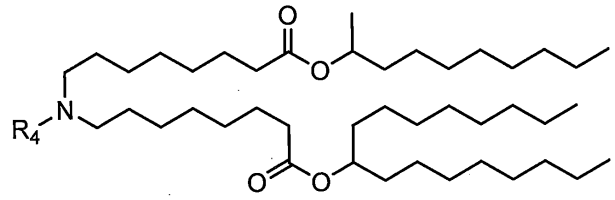
【０５９３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、または（ＩＩｅ）のもの：

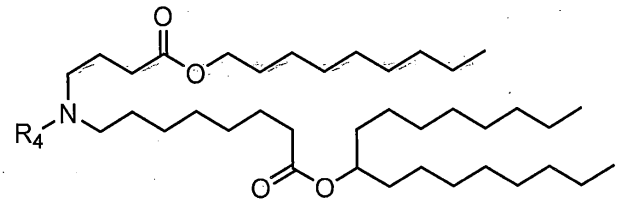
【化６】



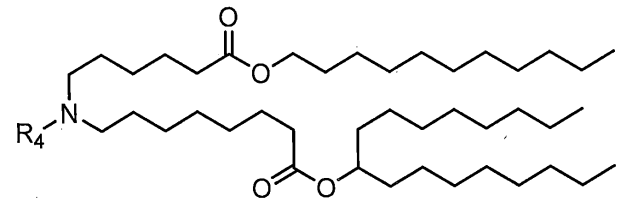
（ＩＩａ）、



（ＩＩｂ）、



（ＩＩｃ）、もしくは



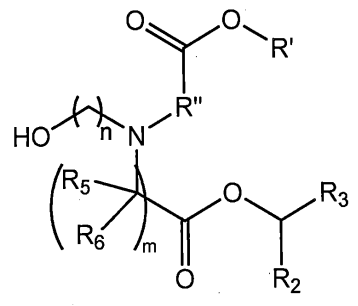
（ＩＩｅ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでR_4は、本明細書に記載のとおりである。

【０５９４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩｄ）のもの：

【化７】



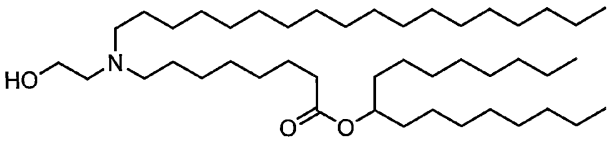
（ＩＩｄ）、

またはその塩もしくは異性体を含み、ここでｎは、２、３、または４であり、かつｍ、Ｒ’、Ｒ”、及びR_2～R_6は本明細書に記載のとおりである。例えば、R_2及びR_3の各々は独立して、C_{5-14}アルキル及びC_{5-14}アルケニルからなる群から選択され得る。

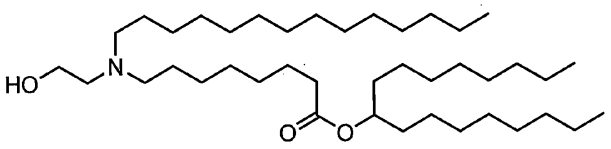
【０５９５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下からなる群から選択される：

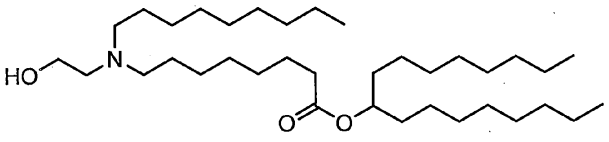
【化８】



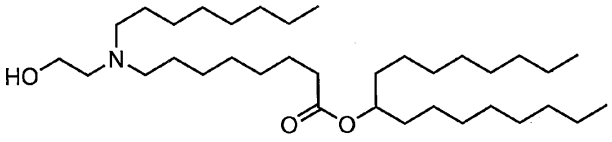
（化合物１）、



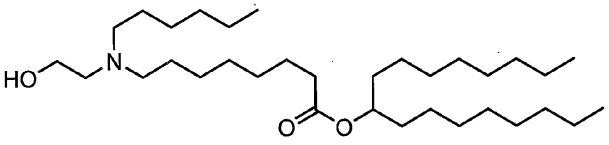
（化合物２）、



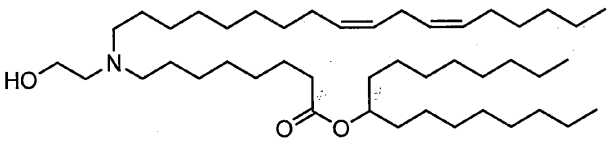
（化合物３）、



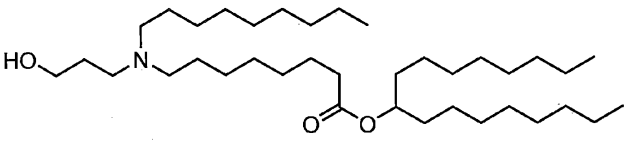
（化合物４）、



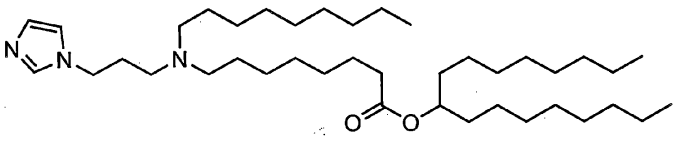
（化合物５）、



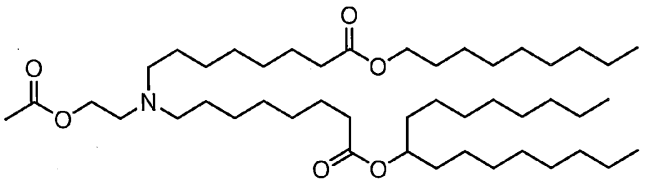
（化合物６）、



（化合物７）、

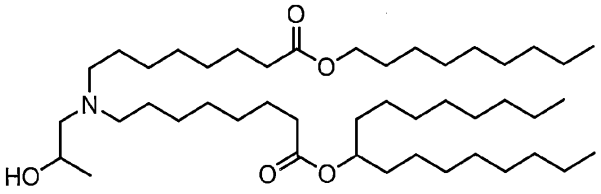


（化合物８）、

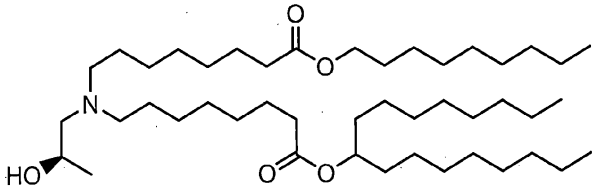


（化合物９）、

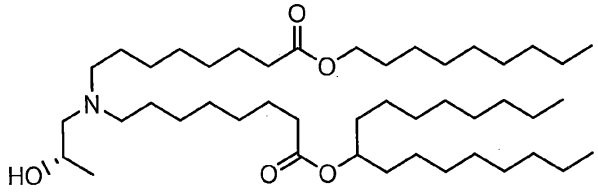
【化９】



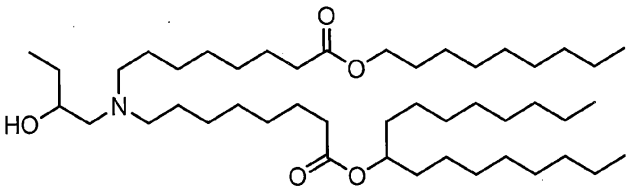
（化合物１０）、



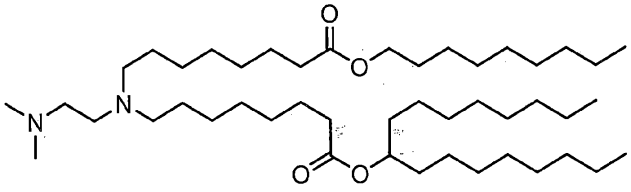
（化合物１１）、



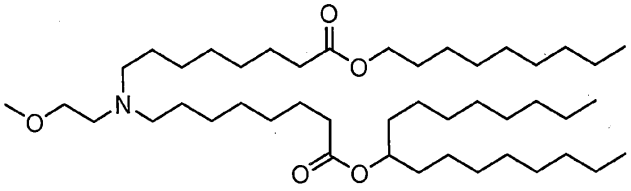
（化合物１２）、



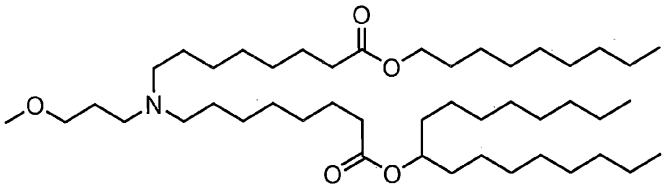
（化合物１３）、



（化合物１４）、

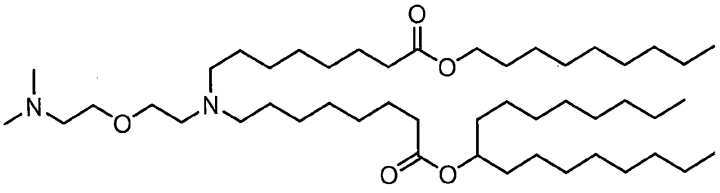


（化合物１５）、

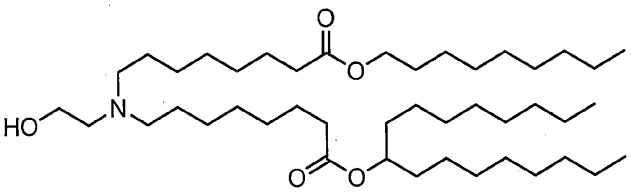


（化合物１６）、

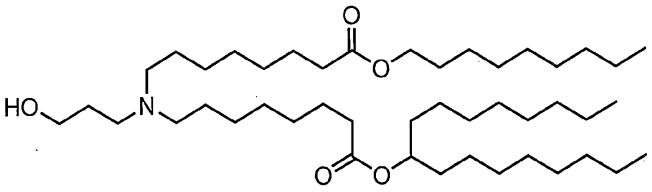
【化１０】



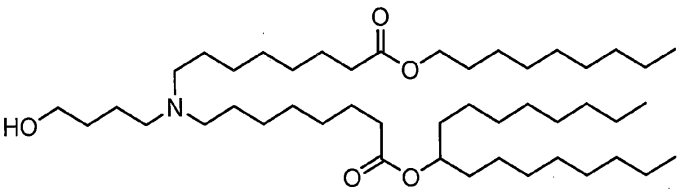
（化合物１７）、



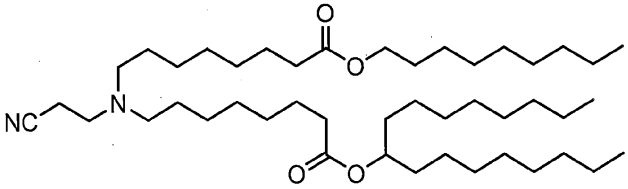
（化合物１８）、



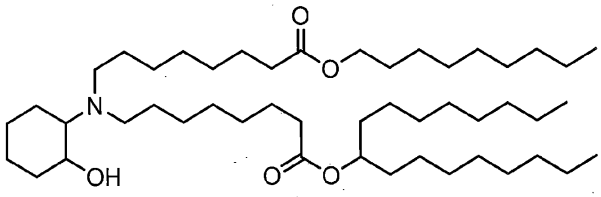
（化合物１９）、



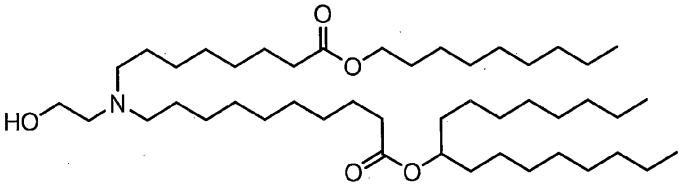
（化合物２０）、



（化合物２１）、

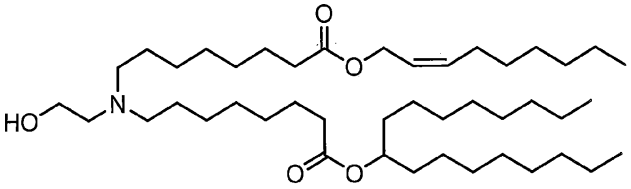


（化合物２２）、

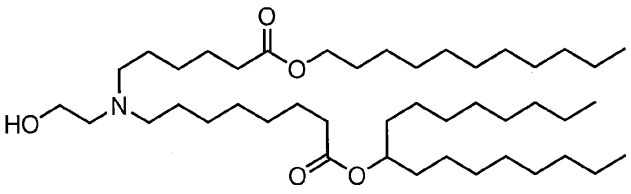


（化合物２３）、

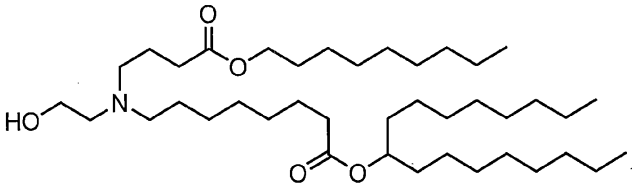
【化１１】



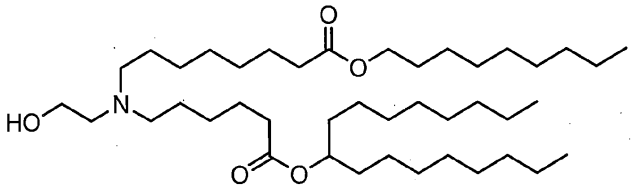
（化合物２４）、



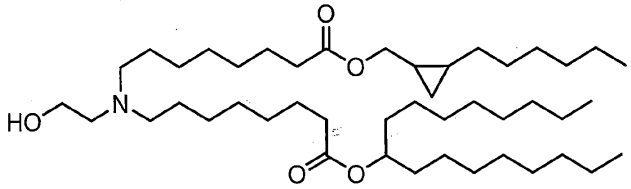
（化合物２５）、



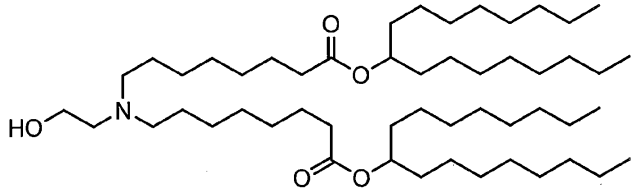
（化合物２６）、



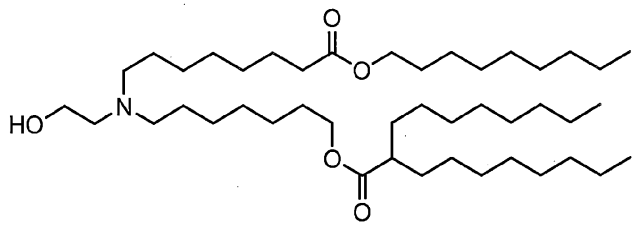
（化合物２７）、



（化合物２８）、

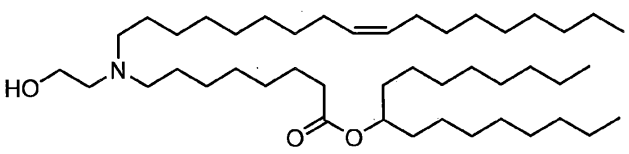


（化合物２９）、

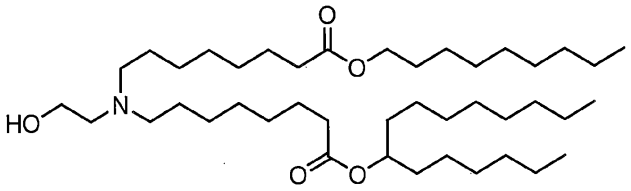


（化合物３０）、

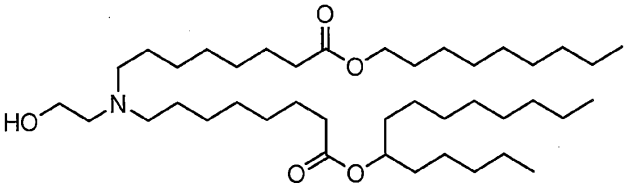
【化１２】



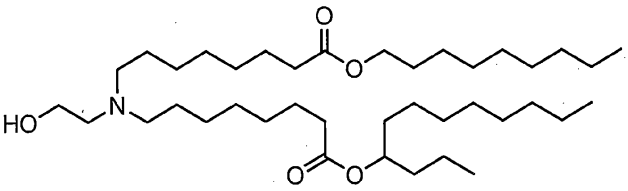
（化合物３１）、



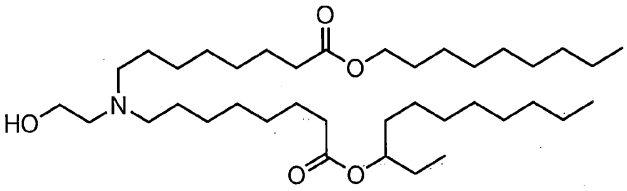
（化合物３２）、



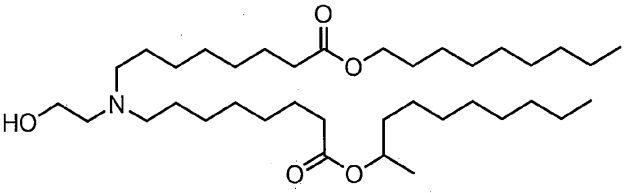
（化合物３３）、



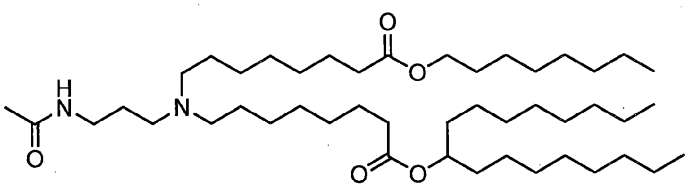
（化合物３４）、



（化合物３５）、

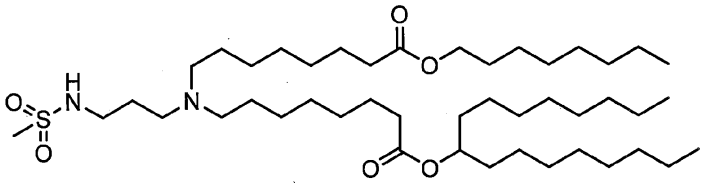


（化合物３６）、

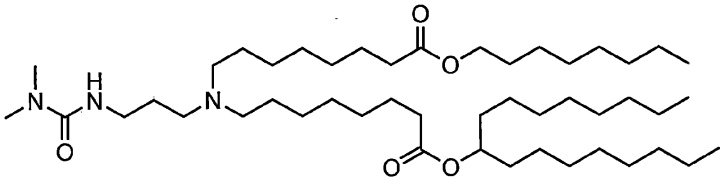


（化合物３７）、

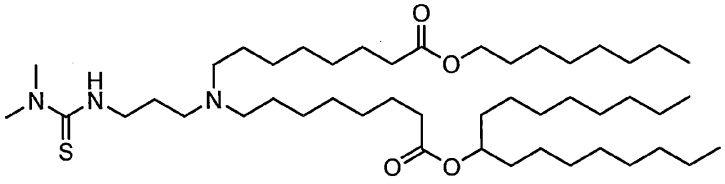
【化１３】



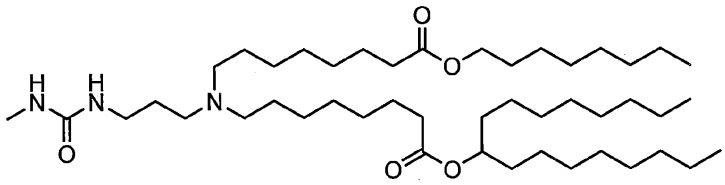
（化合物３８）、



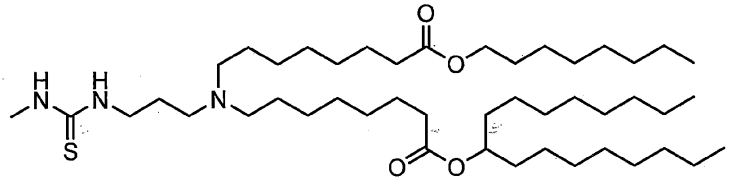
（化合物３９）、



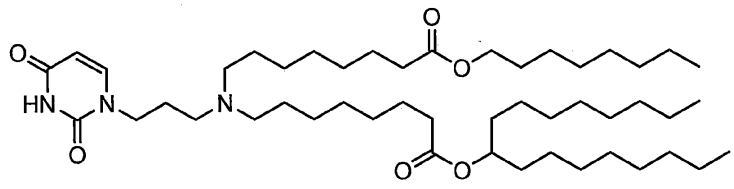
（化合物４０）、



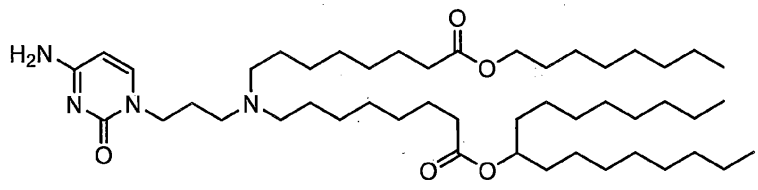
（化合物４１）、



（化合物４２）、

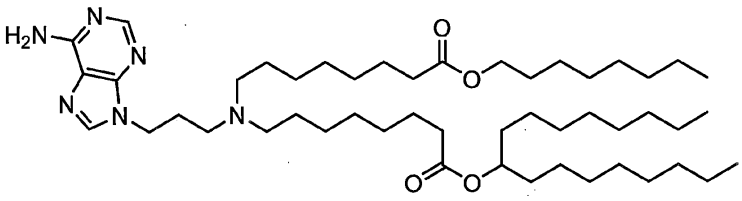


（化合物４３）、

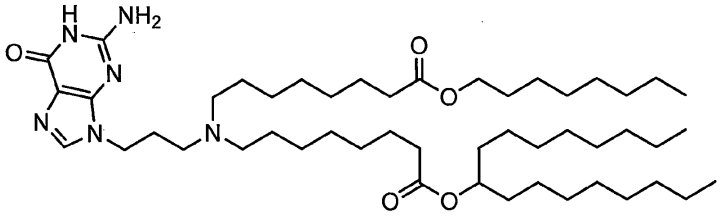


（化合物４４）、

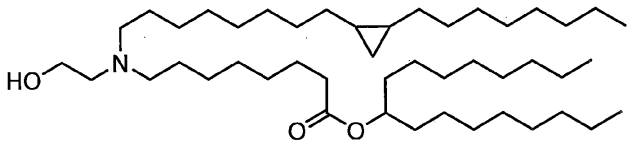
【化１４】



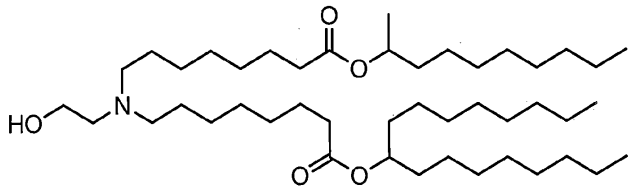
（化合物４５）、



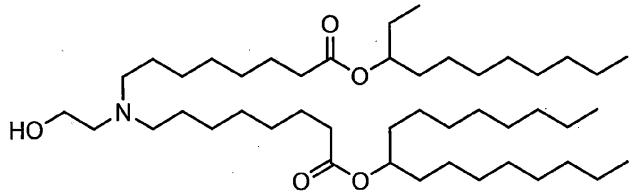
（化合物４６）、



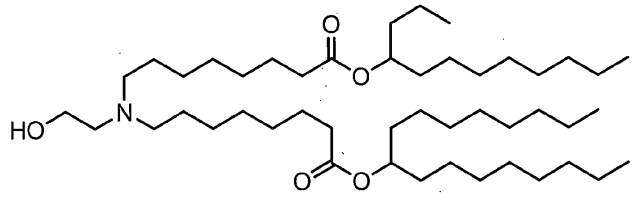
（化合物４７）、



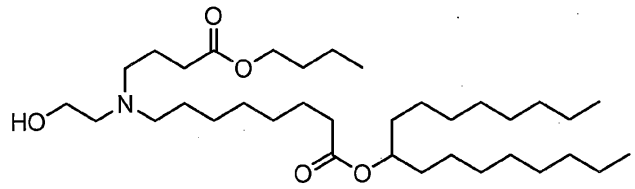
（化合物４８）、



（化合物４９）、

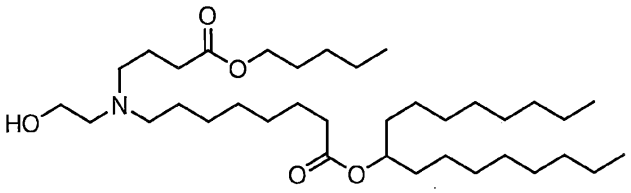


（化合物５０）、

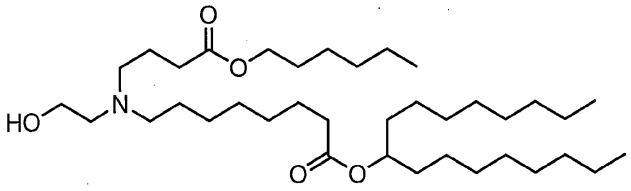


（化合物５１）、

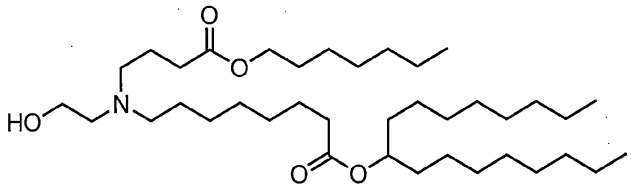
【化１５】



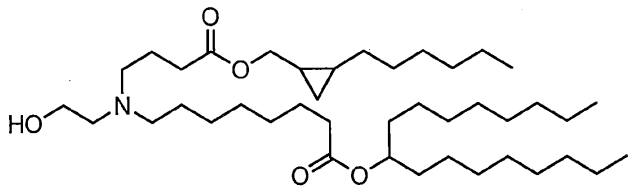
（化合物５２）、



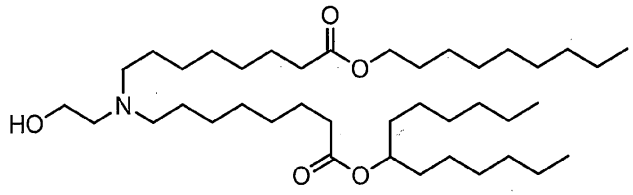
（化合物５３）、



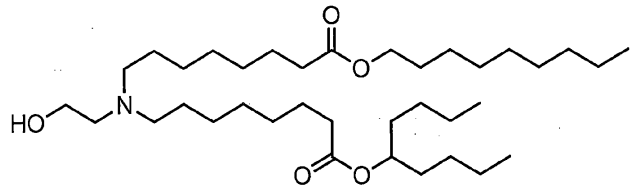
（化合物５４）、



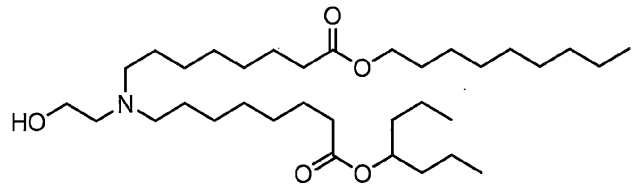
（化合物５５）、



（化合物５６）、

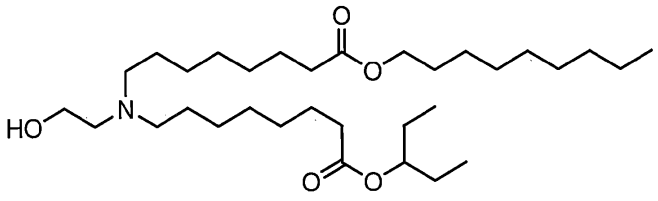


（化合物５７）、

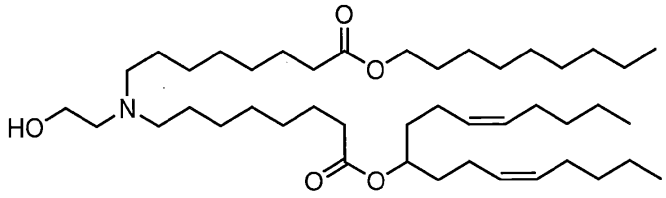


（化合物５８）、

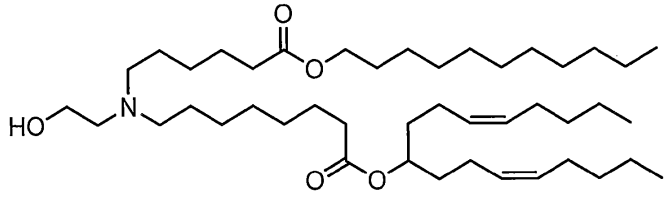
【化１６】



（化合物５９）、



（化合物６０）、及び

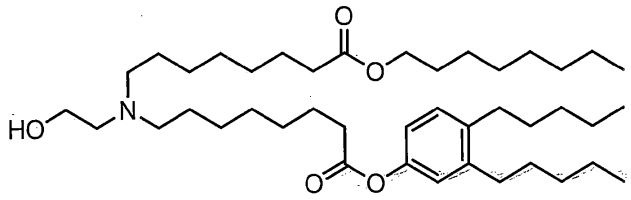


（化合物６１）。

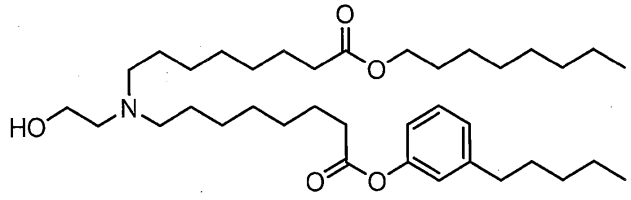
【０５９６】

更なる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下からなる群から選択される：

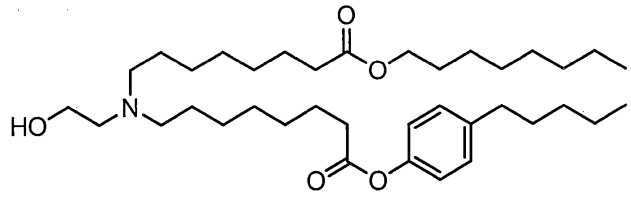
【化１７】



（化合物６２）、



（化合物６３）、及び

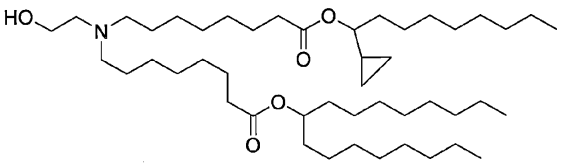


（化合物６４）。

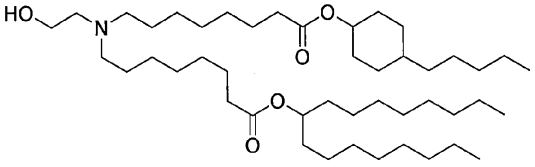
【０５９７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下からなる群から選択される：

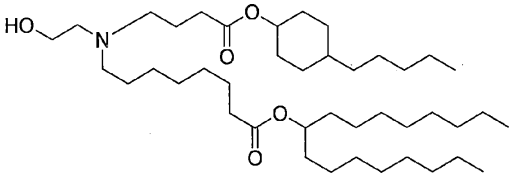
【化１８】



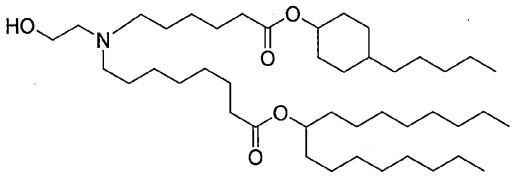
（化合物６５）、



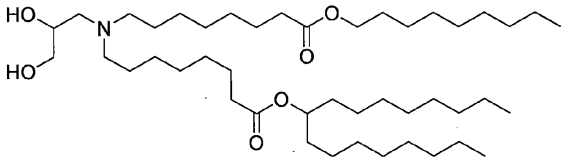
（化合物６６）、



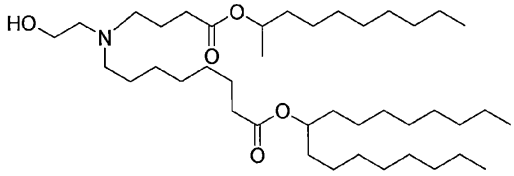
（化合物６７）、



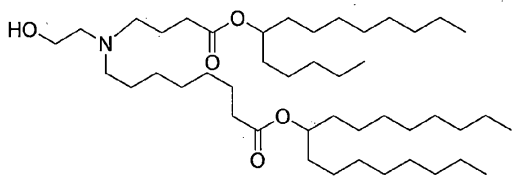
（化合物６８）、



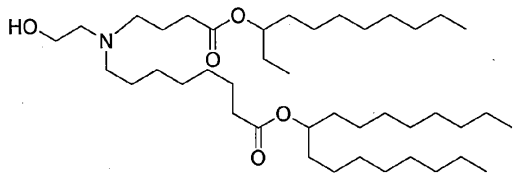
（化合物６９）、



（化合物７０）、

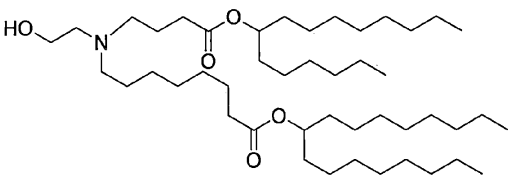


（化合物７１）、

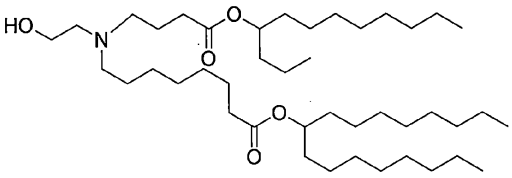


（化合物７２）、

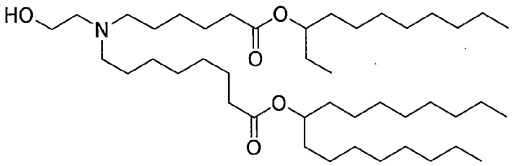
【化１９】



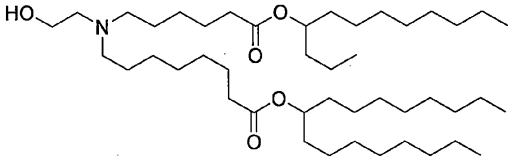
（化合物７３）、



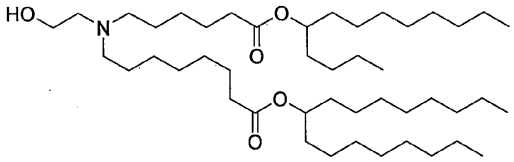
（化合物７４）、



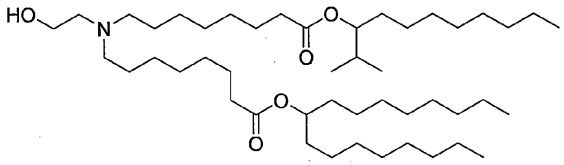
（化合物７５）、



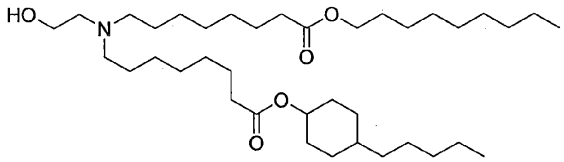
（化合物７６）、



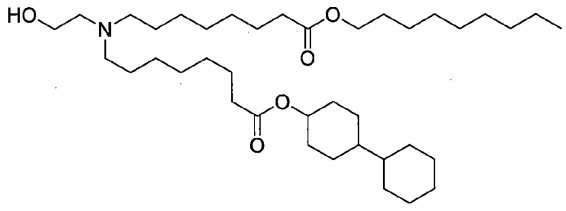
（化合物７７）、



（化合物７８）、

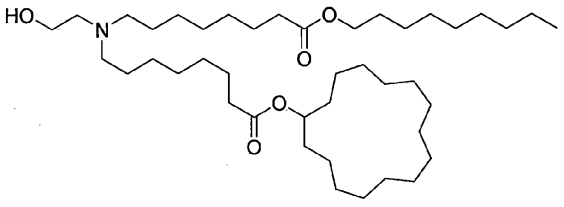


（化合物７９）、

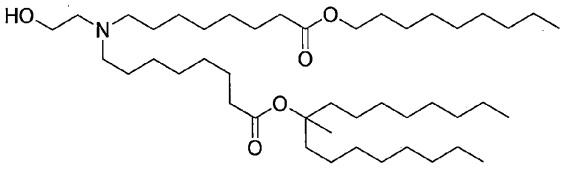


（化合物８０）、

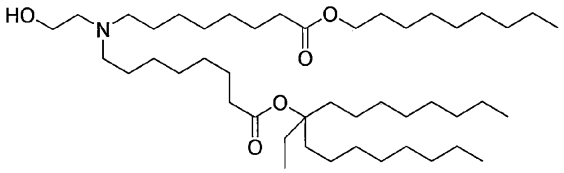
【化２０】



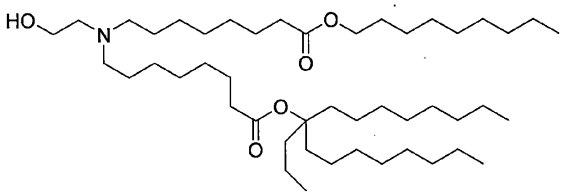
（化合物８１）、



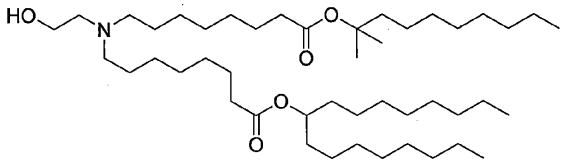
（化合物８２）、



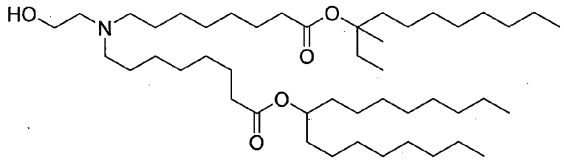
（化合物８３）、



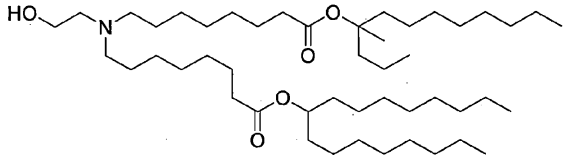
（化合物８４）、



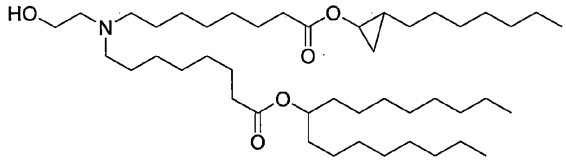
（化合物８５）、



（化合物８６）、

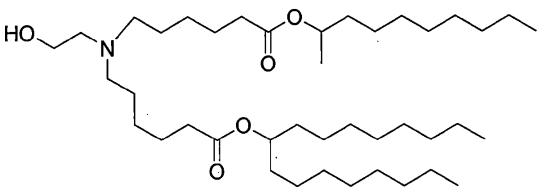


（化合物８７）、

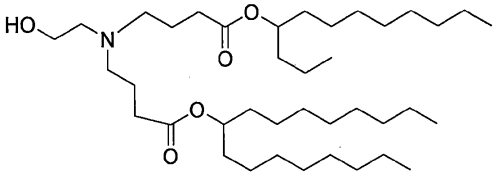


（化合物８８）、

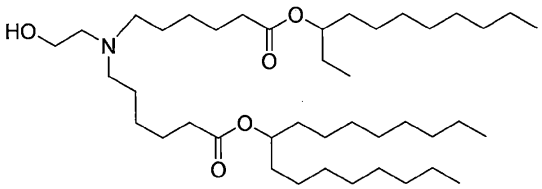
【化２１】



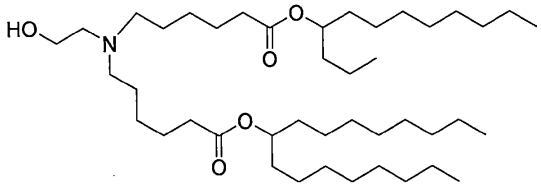
（化合物８９）、



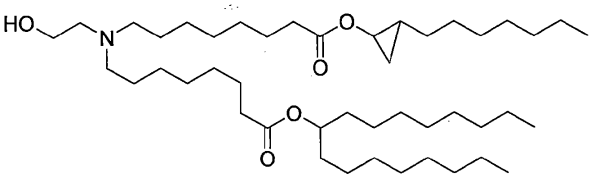
（化合物９０）、



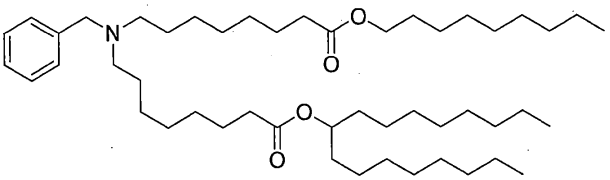
（化合物９１）、



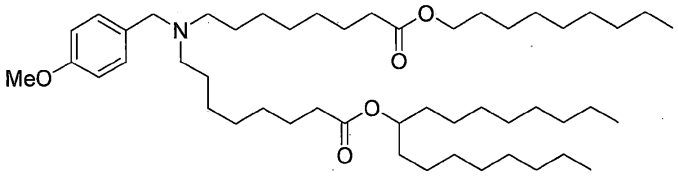
（化合物９２）、



（化合物９３）、

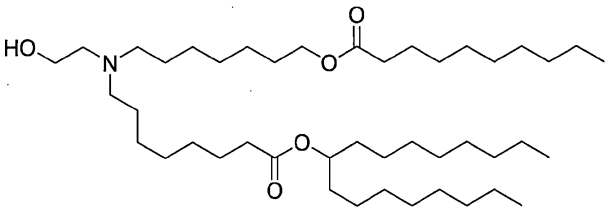


（化合物９４）、

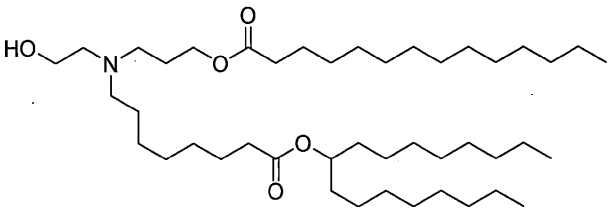


（化合物９５）、

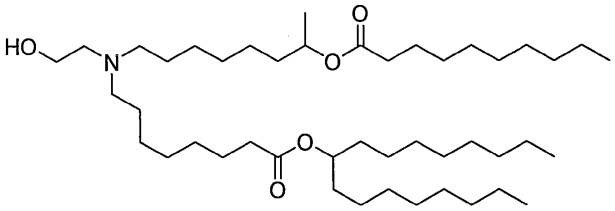
【化２２】



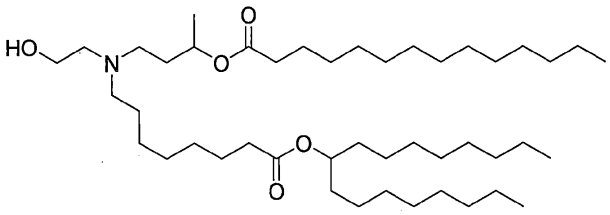
（化合物９６）、



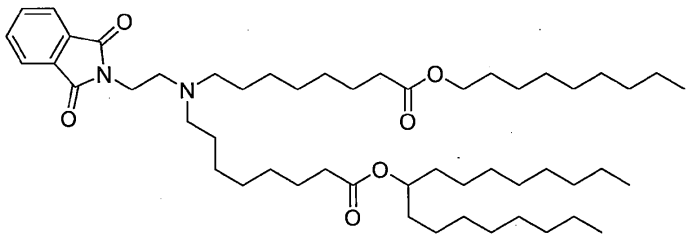
（化合物９７）、



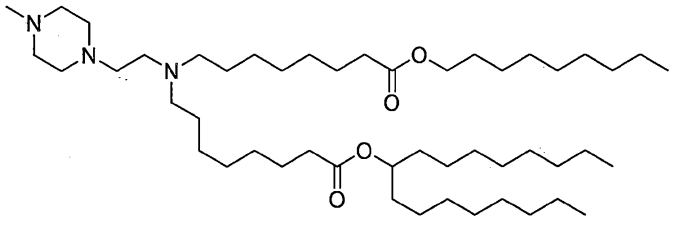
（化合物９８）、



（化合物９９）、

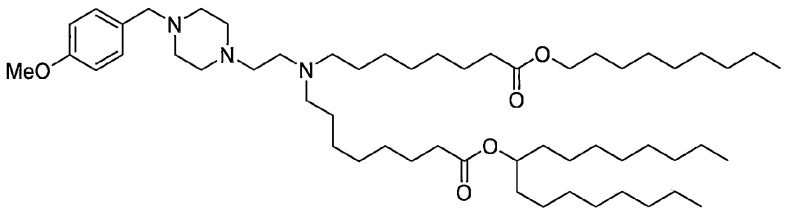


（化合物１００）、

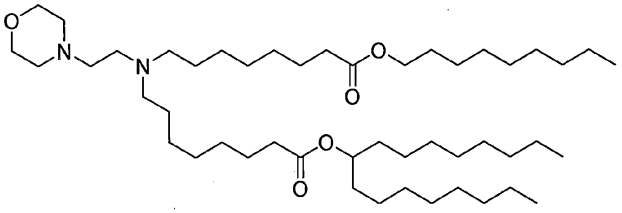


（化合物１０１）、

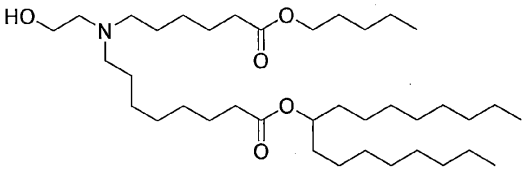
【化２３】



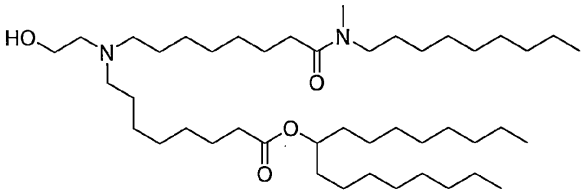
（化合物１０２）、



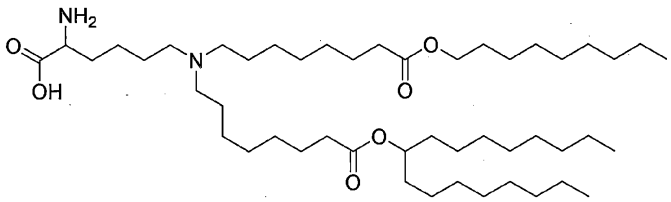
（化合物１０３）、



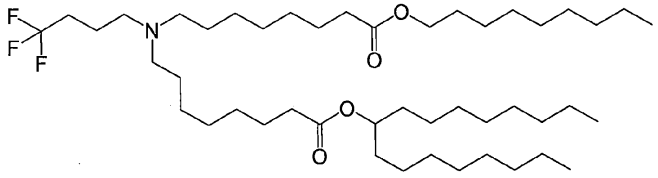
（化合物１０４）、



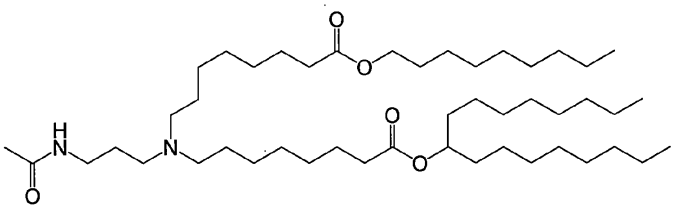
（化合物１０５）、



（化合物１０６）、

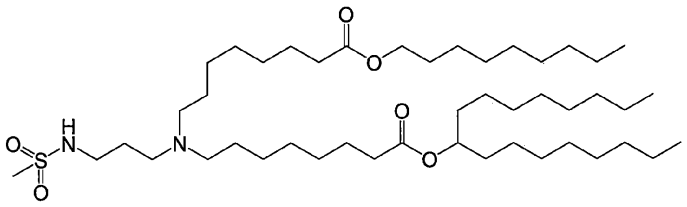


（化合物１０７）、

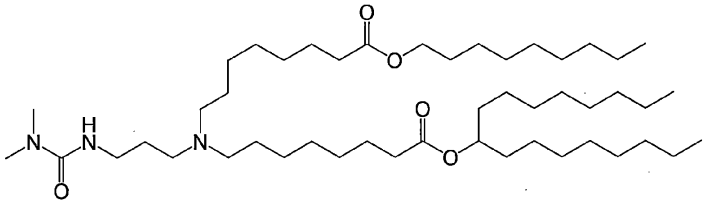


（化合物１０８）、

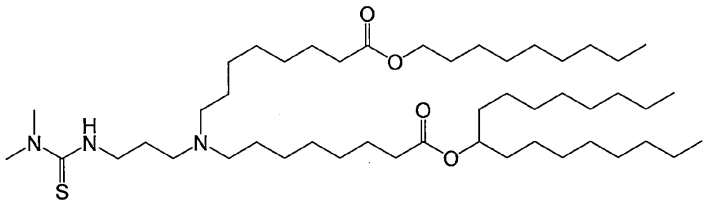
【化２４】



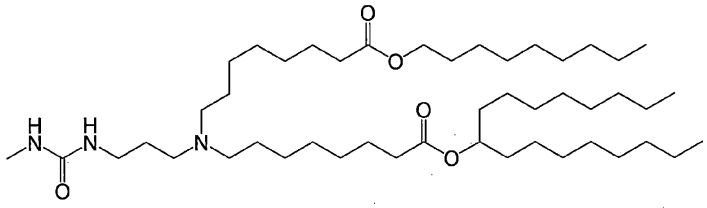
（化合物１０９）、



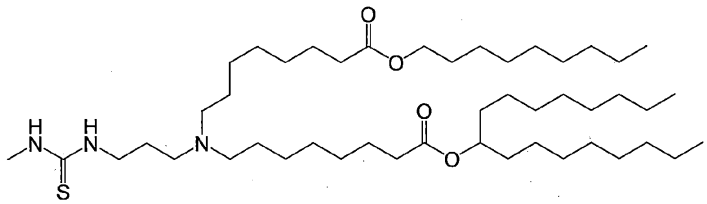
（化合物１１０）、



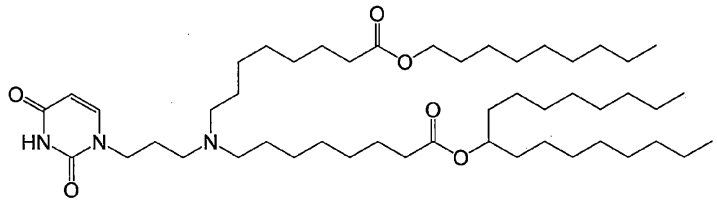
（化合物１１１）、



（化合物１１２）、

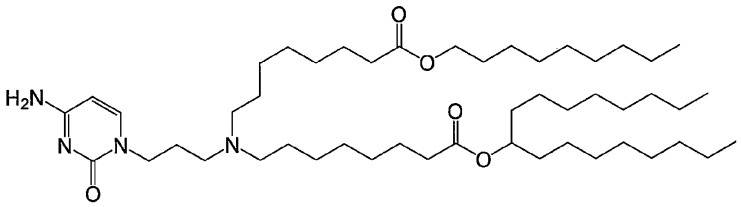


（化合物１１３）、

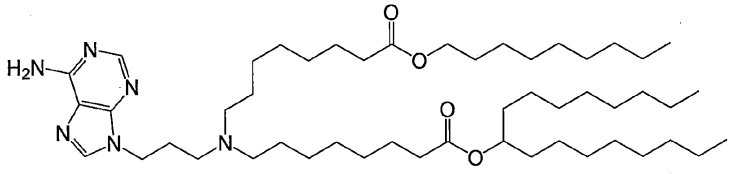


（化合物１１４）、

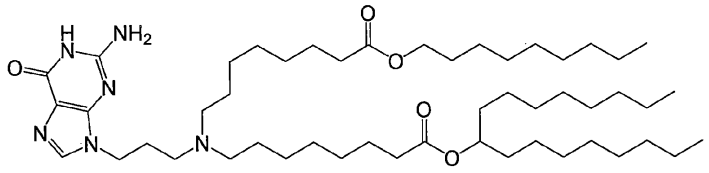
【化２５】



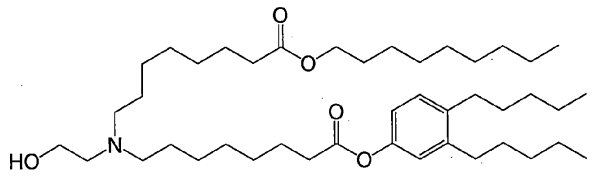
（化合物１１５）、



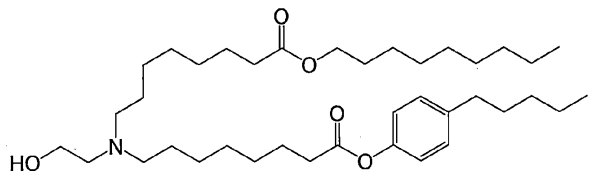
（化合物１１６）、



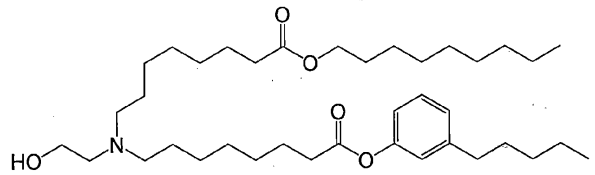
（化合物１１７）、



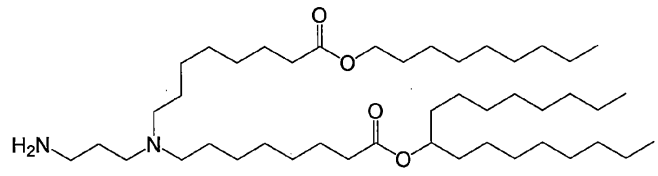
（化合物１１８）、



（化合物１１９）、

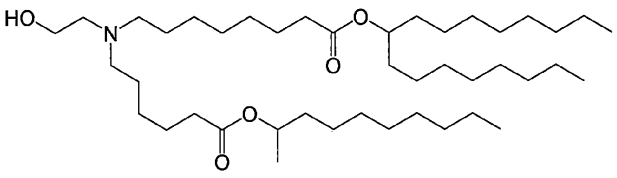


（化合物１２０）、

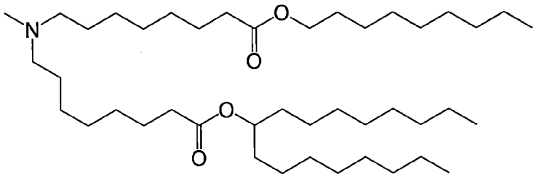


（化合物１２１）、

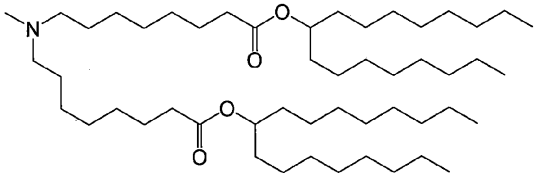
【化２６】



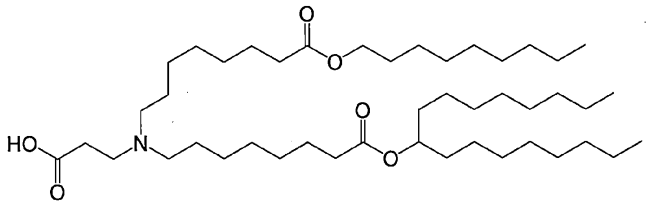
（化合物１２２）、



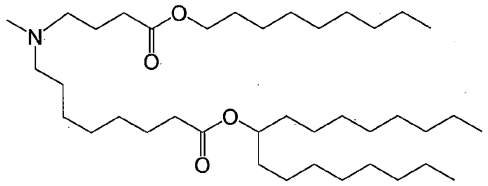
（化合物１２３）、



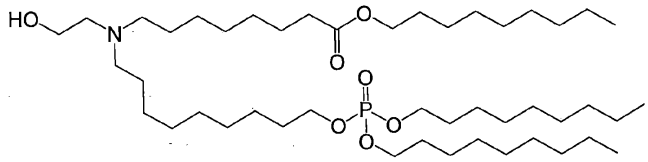
（化合物１２４）、



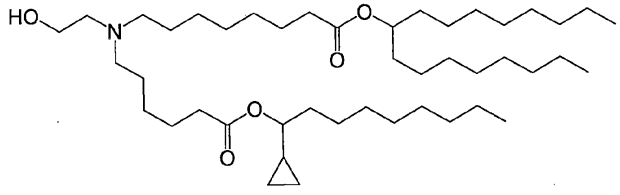
（化合物１２５）、



（化合物１２６）、

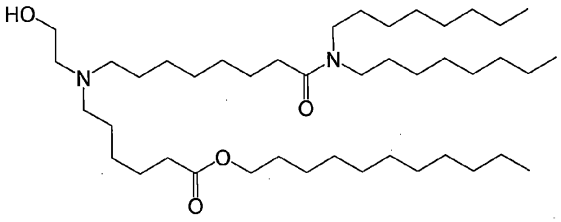


（化合物１２７）、

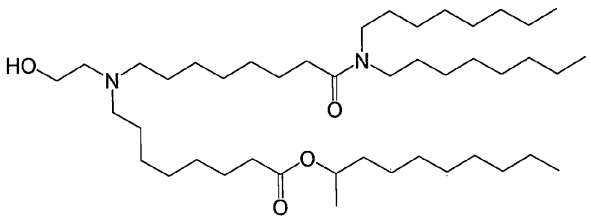


（化合物１２８）、

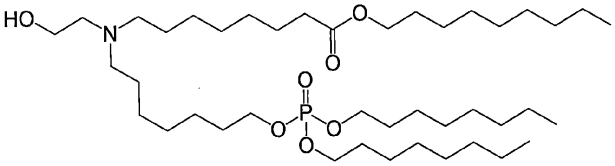
【化２７】



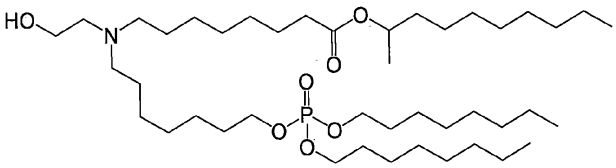
（化合物１２９）、



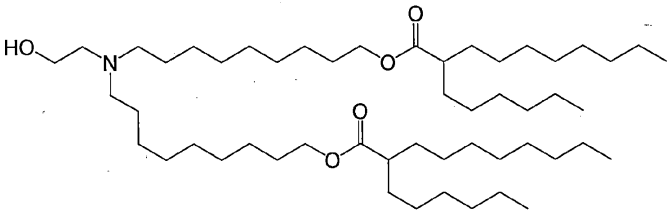
（化合物１３０）、



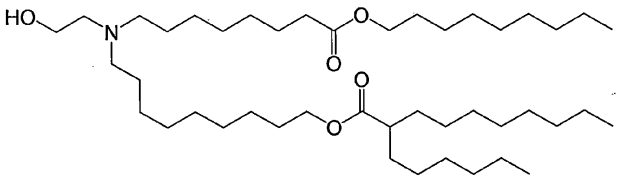
（化合物１３１）、



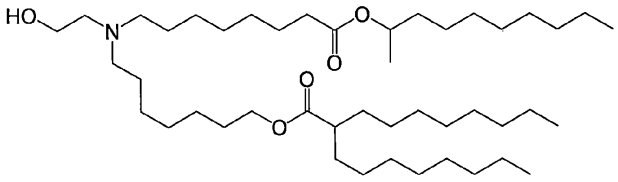
（化合物１３２）、



（化合物１３３）、

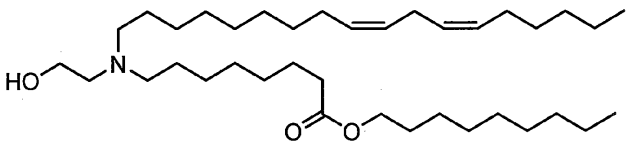


（化合物１３４）、

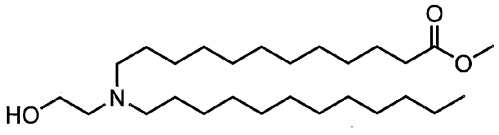


（化合物１３５）、

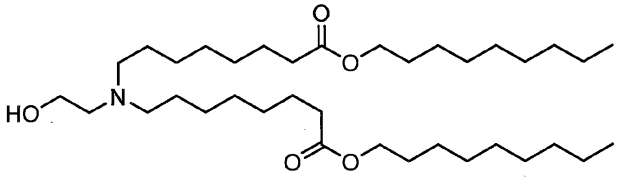
【化２８】



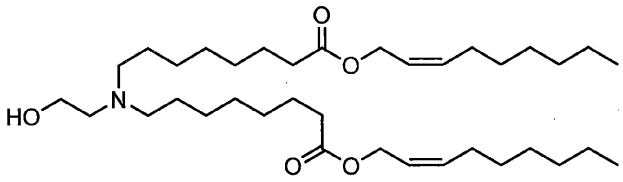
（化合物１３６）、



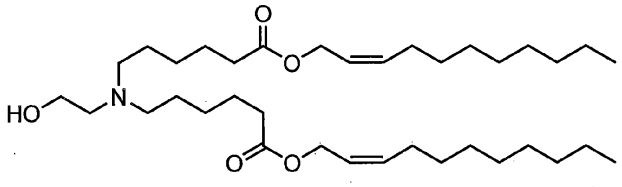
（化合物１３７）、



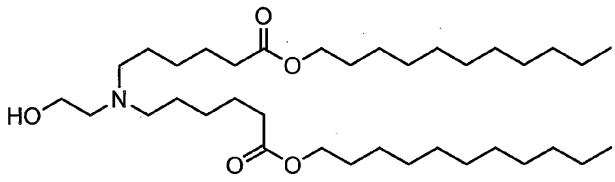
（化合物１３８）、



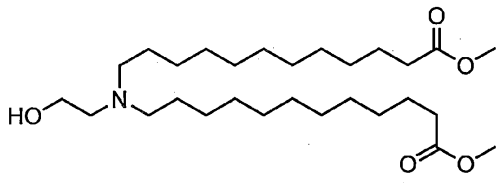
（化合物１３９）、



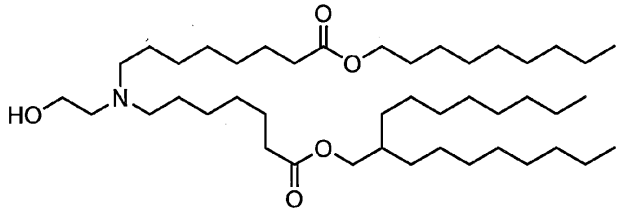
（化合物１４０）、



（化合物１４１）、

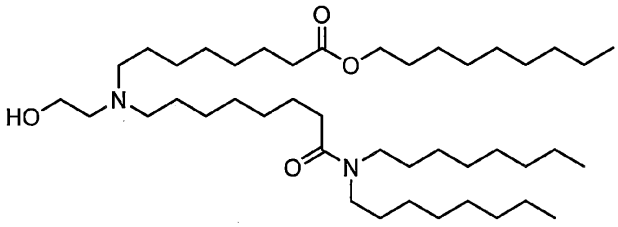


（化合物１４２）、

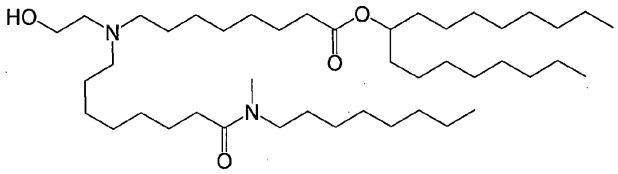


（化合物１４３）、

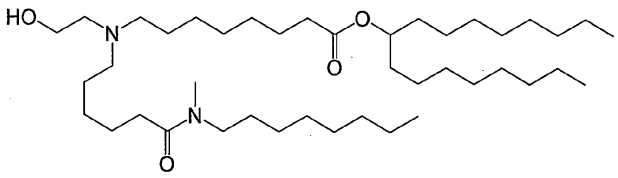
【化２９】



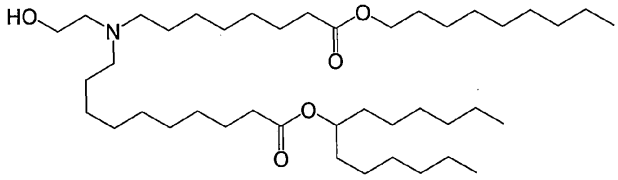
（化合物１４４）、



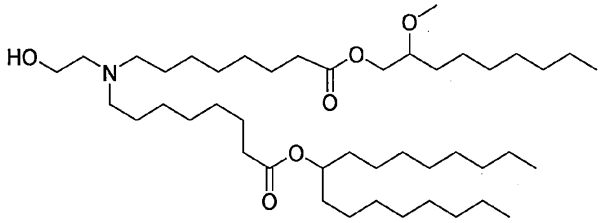
（化合物１４５）、



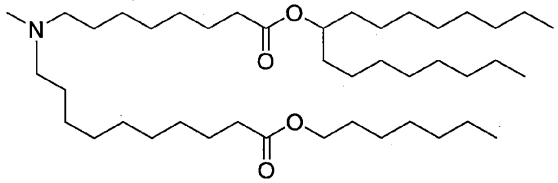
（化合物１４６）、



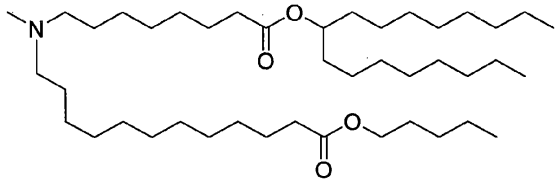
（化合物１４７）、



（化合物１４８）、

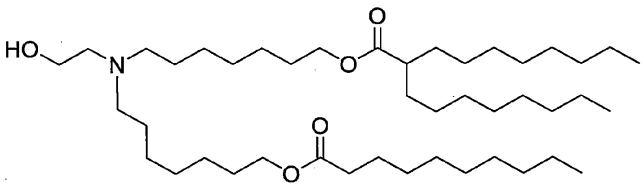


（化合物１４９）、

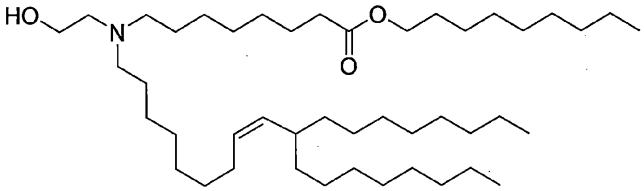


（化合物１５０）、

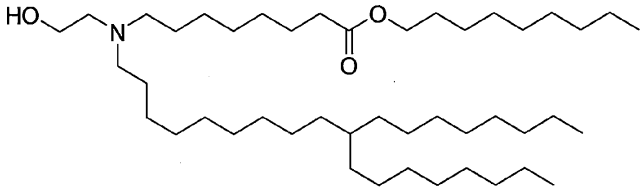
【化３０】



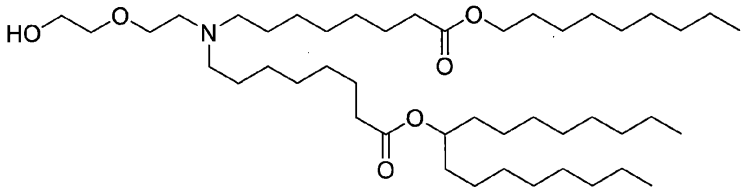
（化合物１５１）、



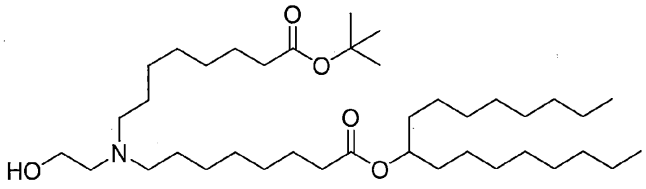
（化合物１５２）、



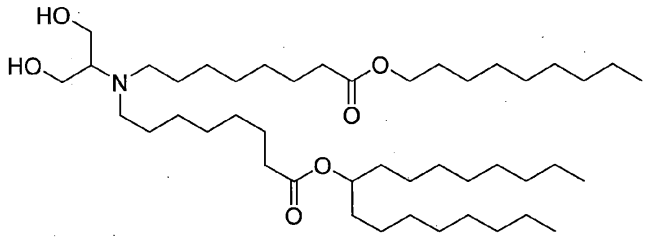
（化合物１５３）、



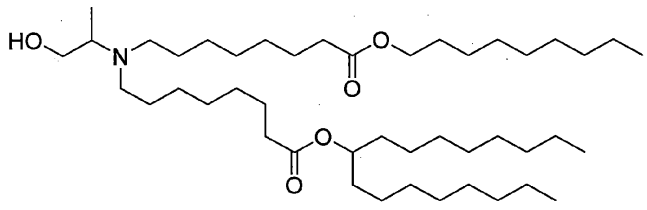
（化合物１５４）、



（化合物１５５）、

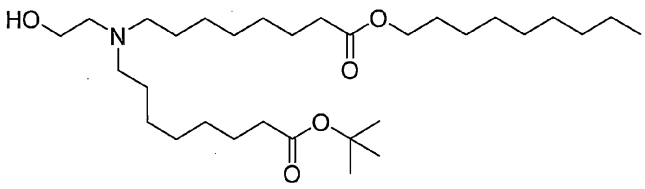


（化合物１５６）、

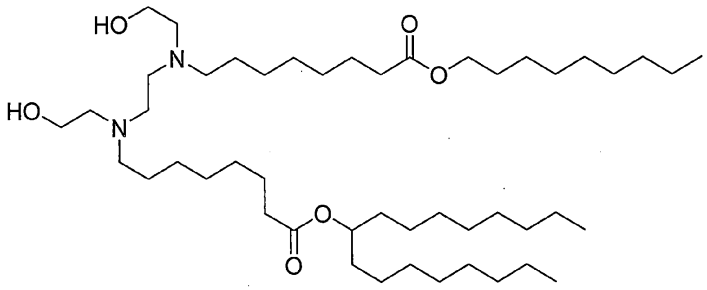


（化合物１５７）、

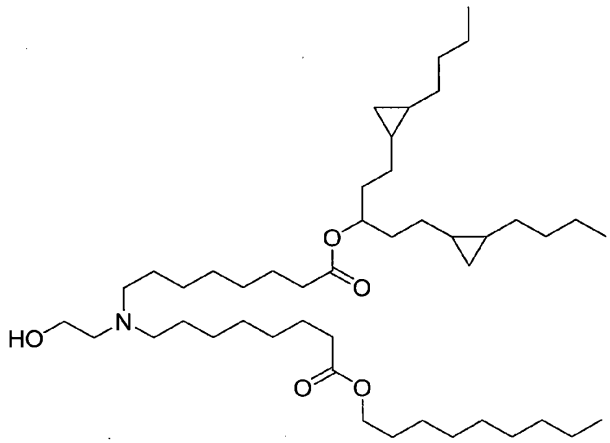
【化３１】



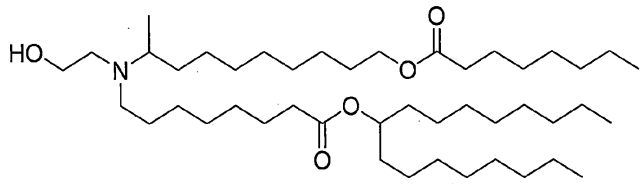
（化合物１５８）、



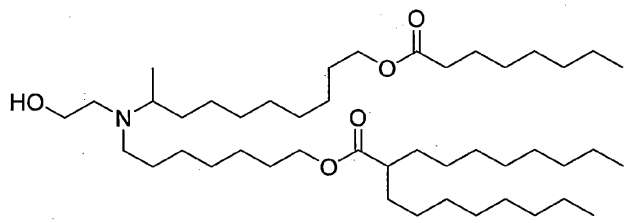
（化合物１５９）、



（化合物１６０）、

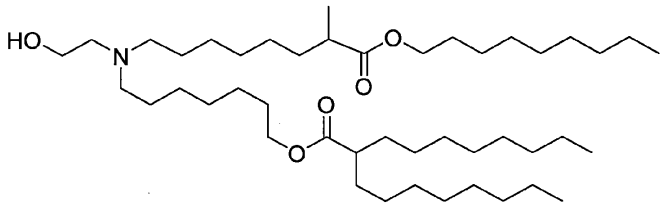


（化合物１６１）、

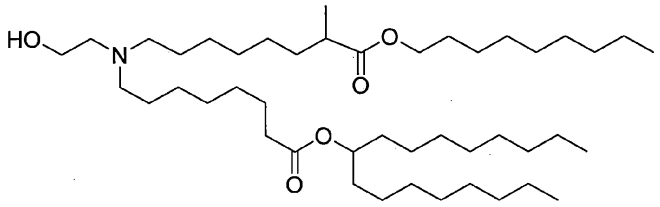


（化合物１６２）、

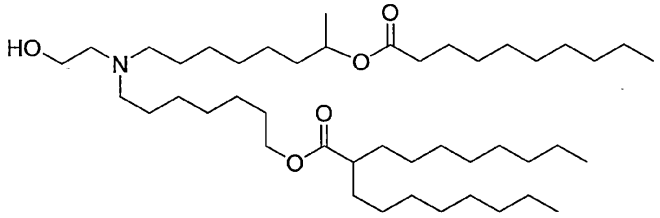
【化３２】



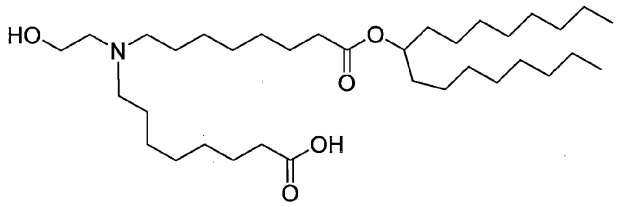
（化合物１６３）、



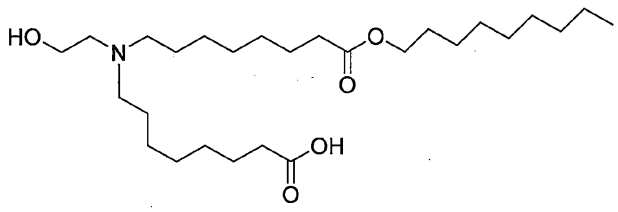
（化合物１６４）、



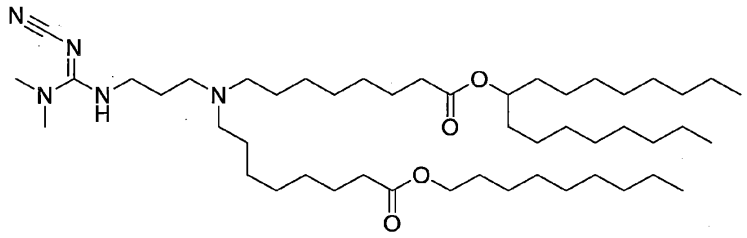
（化合物１６５）、



（化合物１６６）、

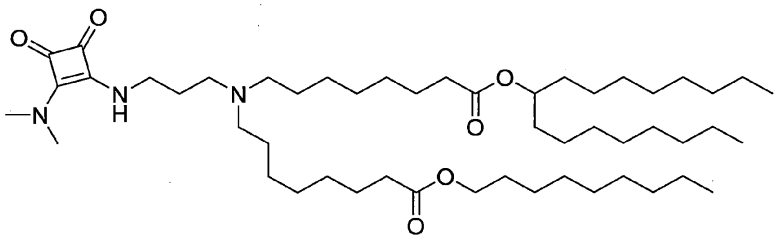


（化合物１６７）、

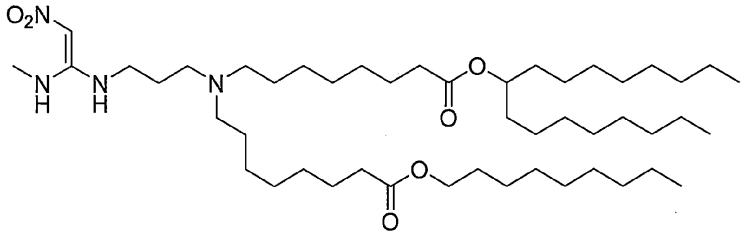


（化合物１６８）、

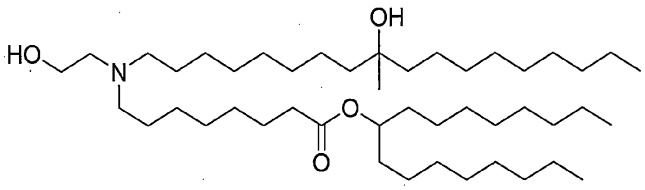
【化３３】



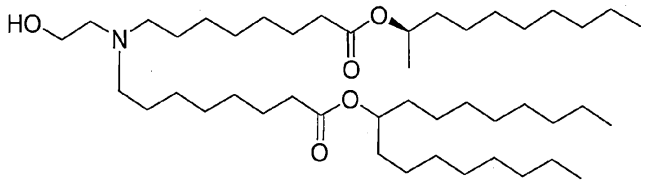
（化合物１６９）、



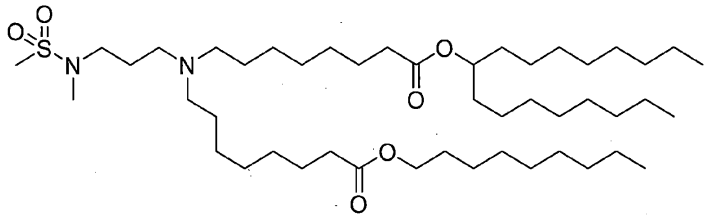
（化合物１７０）、



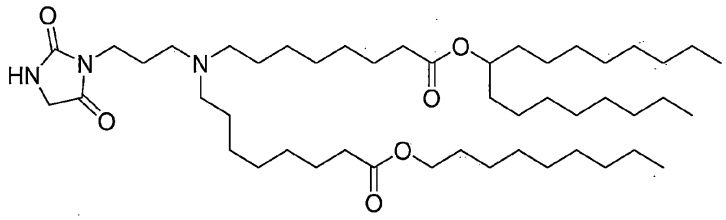
（化合物１７１）、



（化合物１７２）、

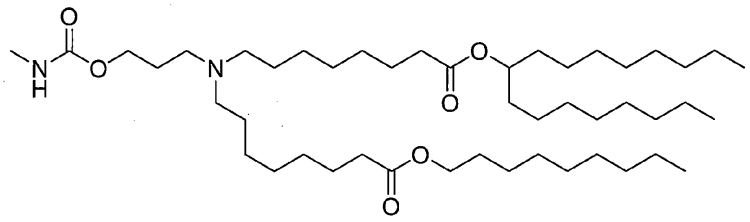


（化合物１７３）、

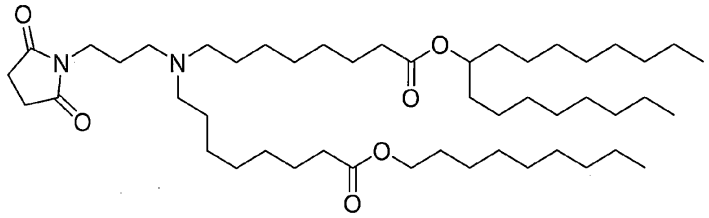


（化合物１７４）、

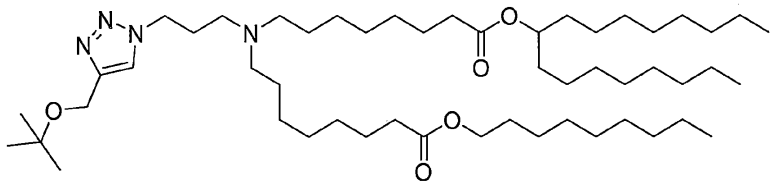
【化３４】



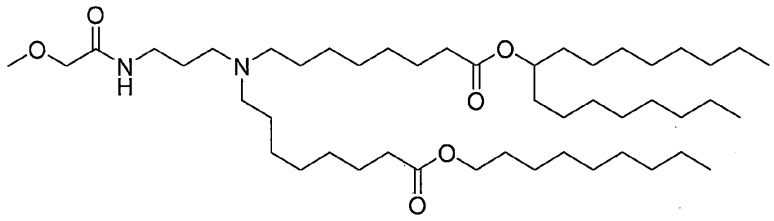
（化合物１７５）、



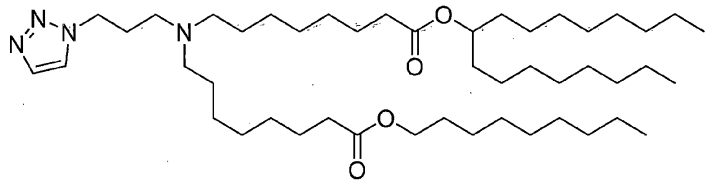
（化合物１７６）、



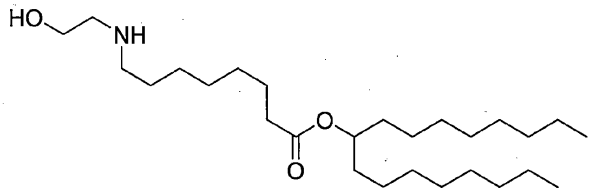
（化合物１７７）、



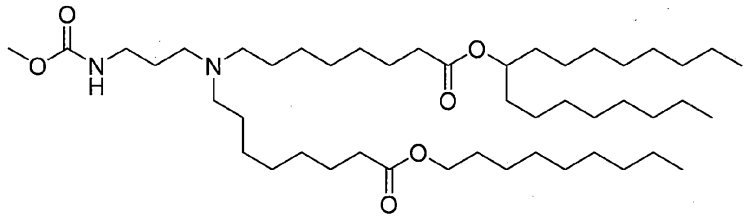
（化合物１７８）、



（化合物１７９）、

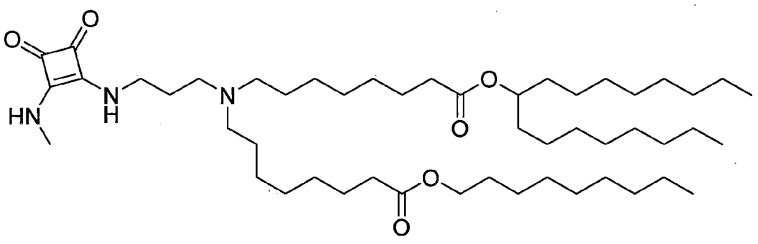


（化合物１８０）、

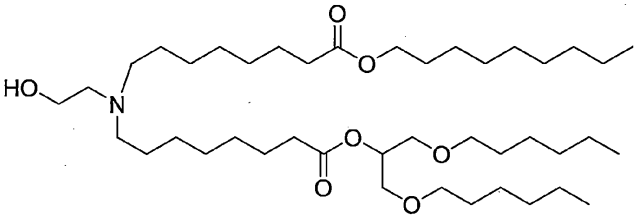


（化合物１８１）、

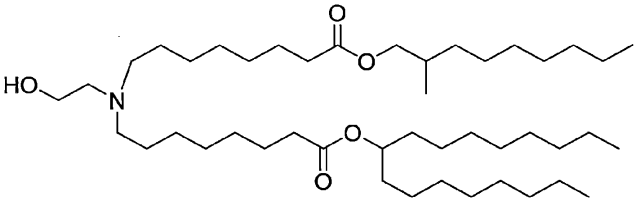
【化３５】



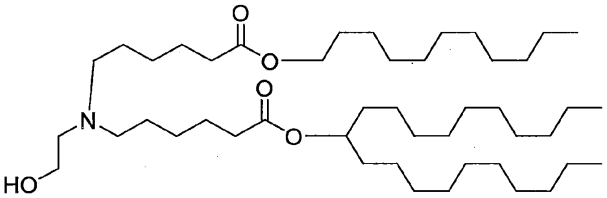
（化合物１８２）、



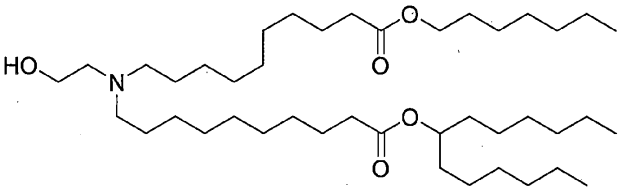
（化合物１８３）、



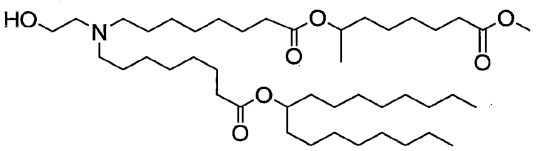
（化合物１８４）、



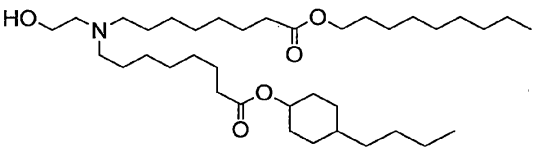
（化合物１８５）、



（化合物１８６）、

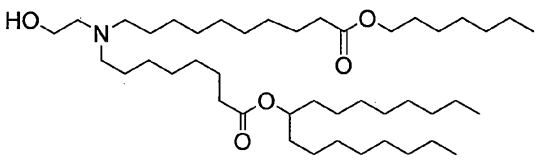


（化合物１８７）、

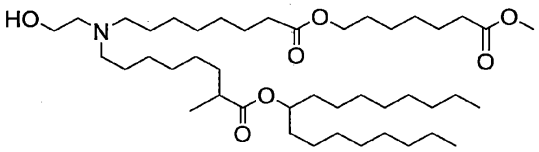


（化合物１８８）、

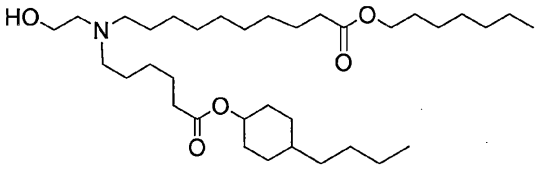
【化３６】



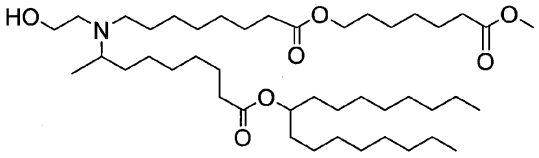
（化合物１８９）、



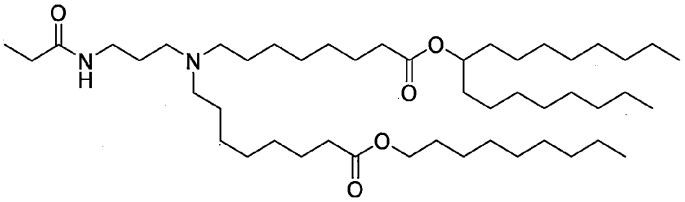
（化合物１９０）、



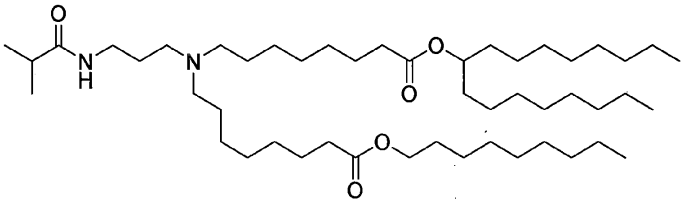
（化合物１９１）、



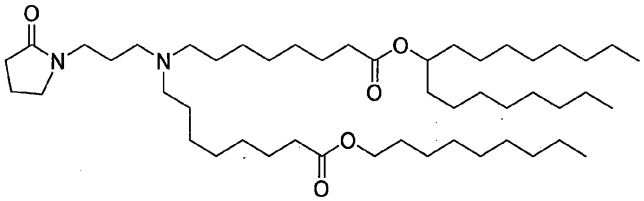
（化合物１９２）、



（化合物１９３）、

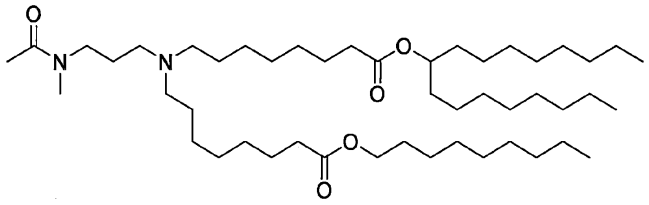


（化合物１９４）、

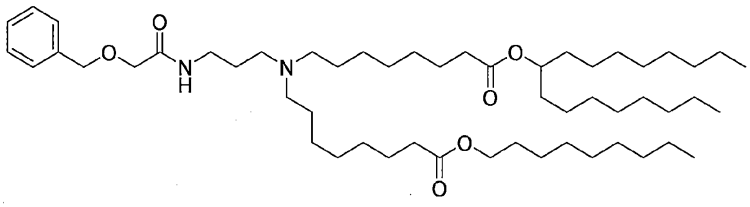


（化合物１９５）、

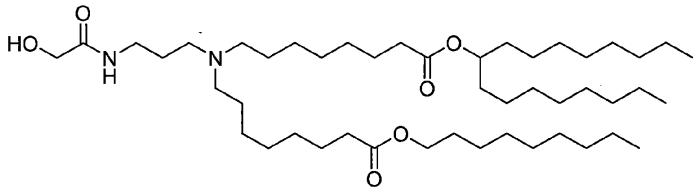
【化３７】



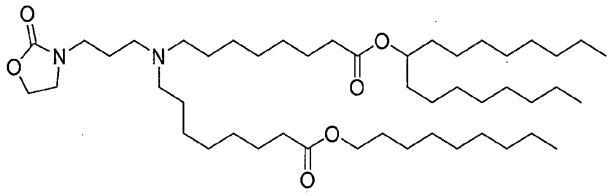
（化合物１９６）、



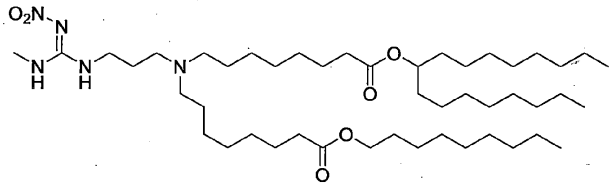
（化合物１９７）、



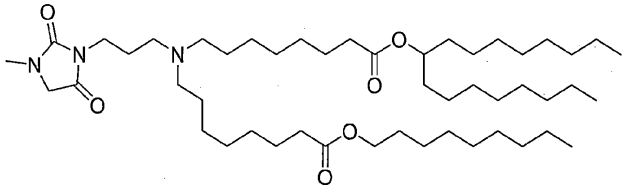
（化合物１９８）、



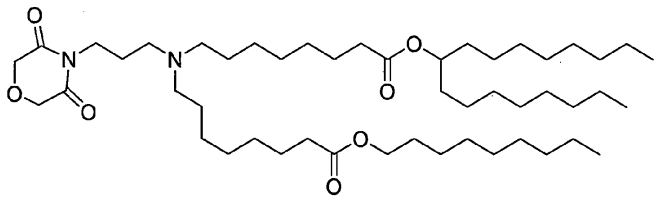
（化合物１９９）、



（化合物２００）、

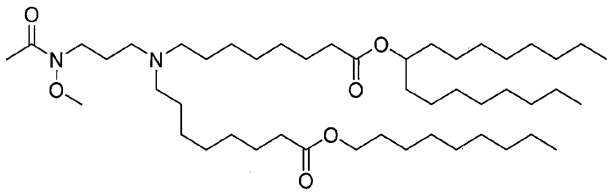


（化合物２０１）、

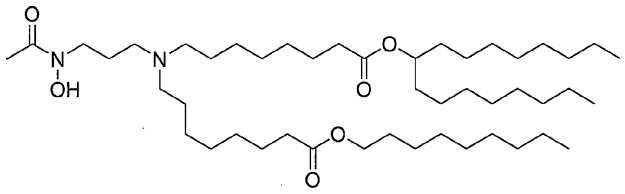


（化合物２０２）、

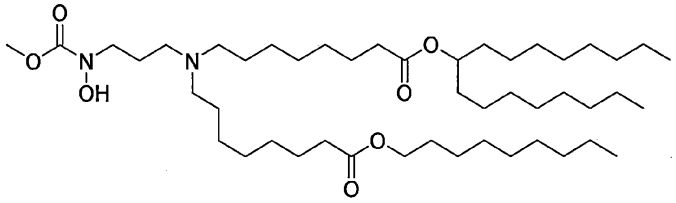
【化３８】



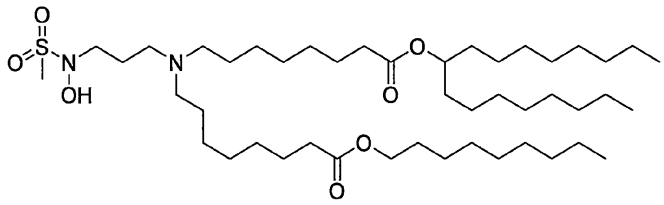
（化合物２０３）、



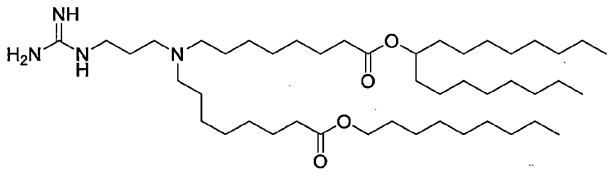
（化合物２０４）、



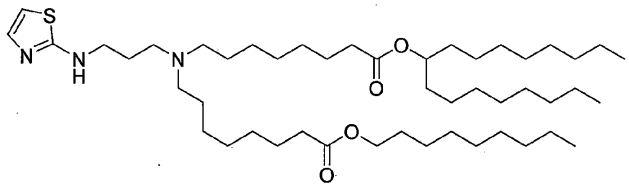
（化合物２０５）、



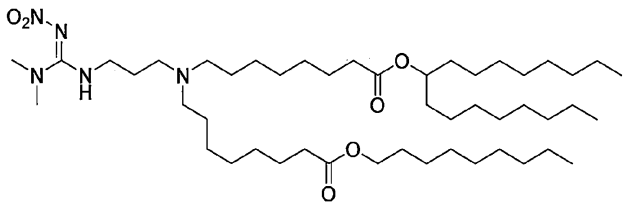
（化合物２０６）、



（化合物２０７）、

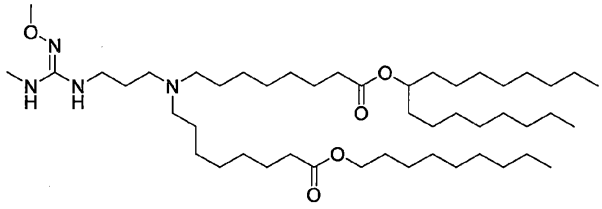


（化合物２０８）、

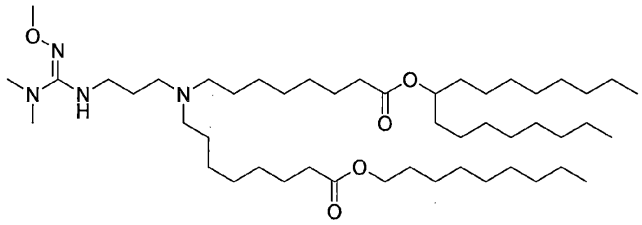


（化合物２０９）、

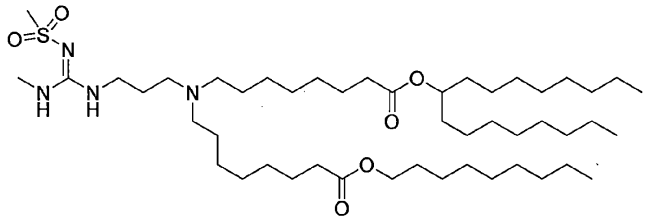
【化３９】



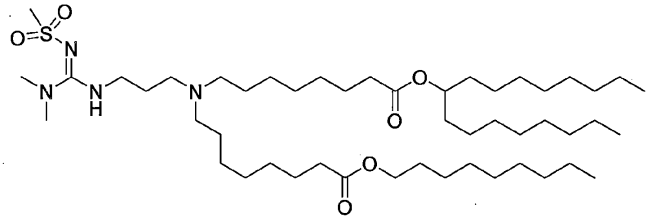
（化合物２１０）、



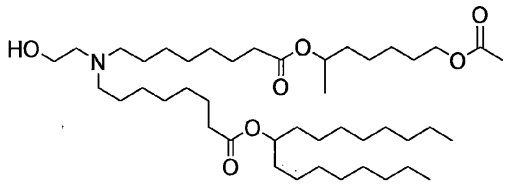
（化合物２１１）、



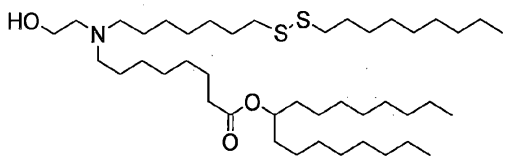
（化合物２１２）、



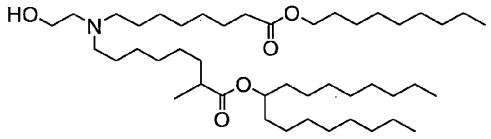
（化合物２１３）、



（化合物２１４）、

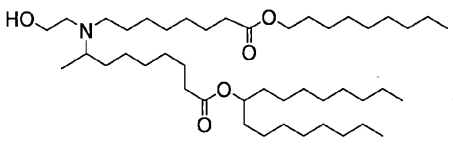


（化合物２１５）、

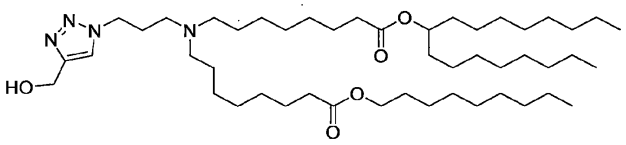


（化合物２１６）、

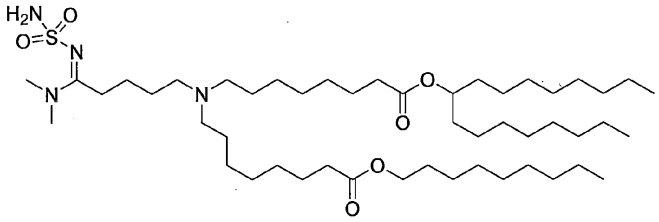
【化４０】



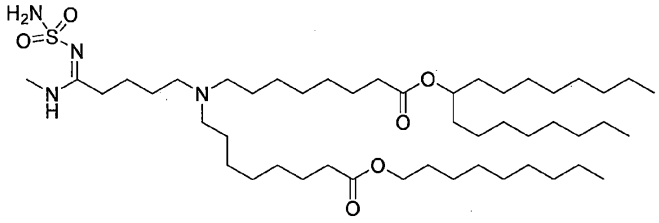
（化合物２１７）、



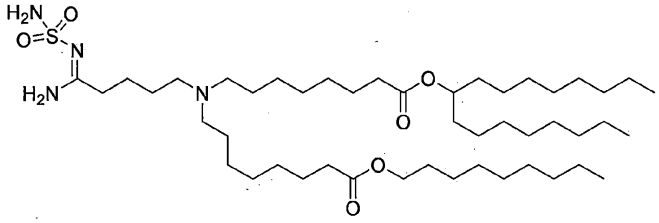
（化合物２１８）、



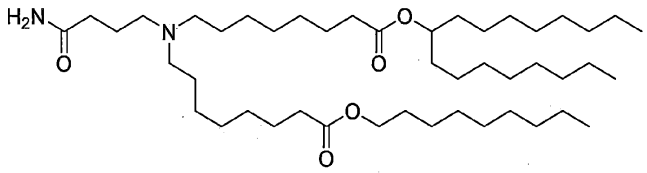
（化合物２１９）、



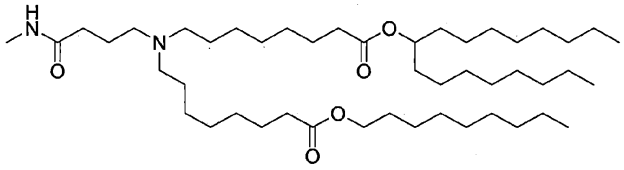
（化合物２２０）、



（化合物２２１）、

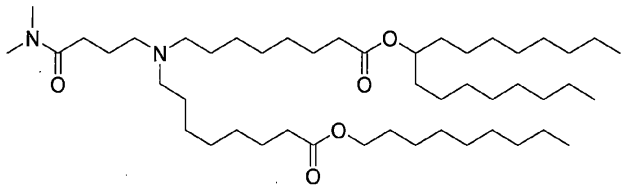


（化合物２２２）、

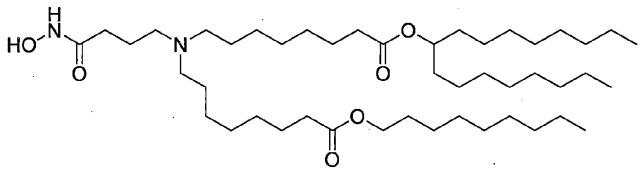


（化合物２２３）、

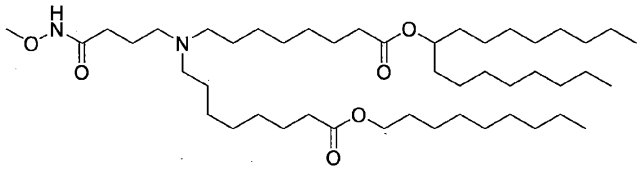
【化４１】



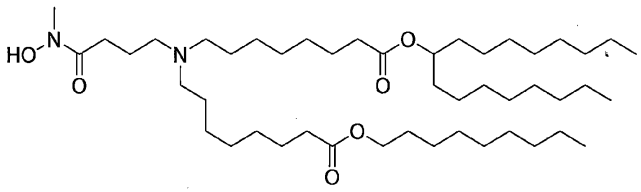
（化合物２２４）、



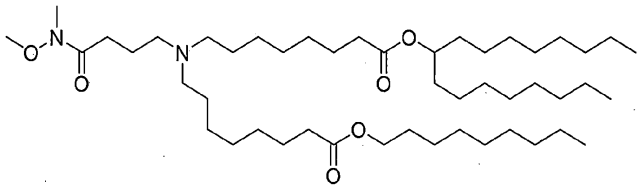
（化合物２２５）、



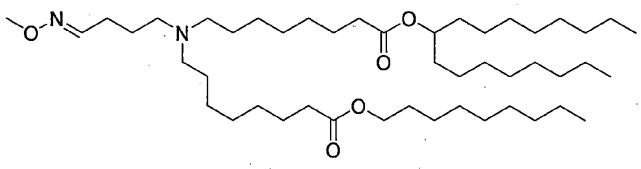
（化合物２２６）、



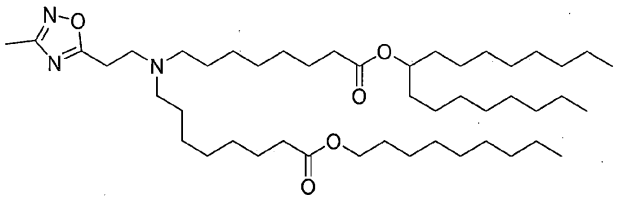
（化合物２２７）、



（化合物２２８）、

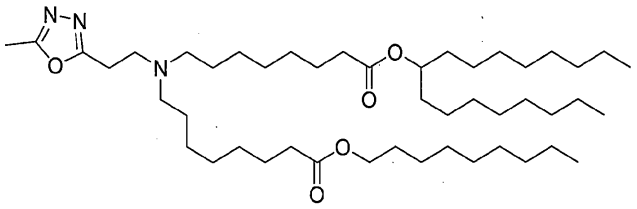


（化合物２２９）、

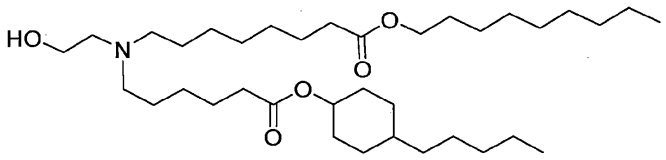


（化合物２３０）、

【化４２】



（化合物２３１）、



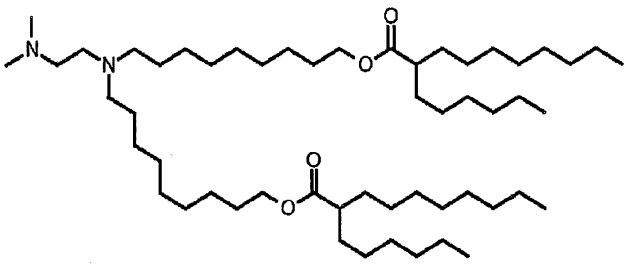
（化合物２３２）

ならびにそれらの塩及び異性体。

【０５９８】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、以下の化合物を含む：

【化４３】



（化合物２３３）

またはそれらの塩及び異性体。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ））を含む脂質成分を含むナノ粒子組成物を特徴とする。

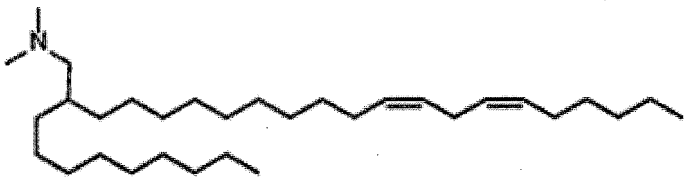
【０６００】

いくつかの実施形態では、カチオン性脂質はイオン化可能な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では、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）－ノン－２－エン－１－イル）９－（（４－（ジメチルアミノ）ブタノイル）オキシ）ヘプタデカンジオアート（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。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、この脂質は、

【化４４】



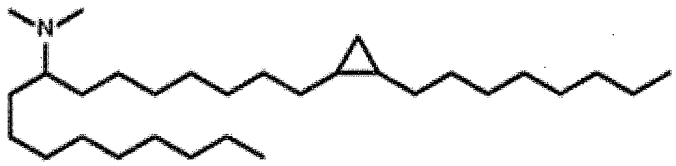
（Ｌ６０８）

である。

【０６０２】

いくつかの実施形態では、この脂質は、

【化４５】



（Ｌ５３０）

である。

【０６０３】

マルチマー複合体

本明細書に記載のＲＮＡワクチンは、ｍＲＮＡ分子間に非共有結合（例えば、水素結合）結合を有する多量体複合体として組み立てることができる。これらのタイプの多量体構造によって、治療用組成物中のｍＲＮＡの均一な分布が可能になる。ＲＮＡなどの複数の核酸が、例えば、脂質ベースの製剤中で製剤化される場合、その製剤による全核酸の比較的均一な分布が達成され得る。しかしながら、混合物中の他の核酸に対する特定の核酸の分布は、均一ではない。例えば、核酸混合物が２つの別個のｍＲＮＡ配列から構成される場合、脂質粒子または他の製剤のいくつかは、単一のｍＲＮＡ配列を収容し、他のものは他のｍＲＮＡ配列を収容し、少数がｍＲＮＡ配列の両方を収容する。治療上の状況では、このｍＲＮＡの不均一な分布は、患者に送達されるｍＲＮＡの投与量が投与によって異なるため望ましくない。極めて驚くべきことに、本明細書に記載の多量体構造によって、製剤全体にわたって均一な分布を有する核酸を有する製剤の製造を可能になった。個々の核酸間の非共有結合相互作用が、製剤中の核酸のそのような均一な分布を生じ得ることは驚くべきことであった。更に、多量体核酸複合体は、ｍＲＮＡ発現活性などの活性を妨害しない。

【０６０４】

いくつかの実施形態では、ワクチンを構成するＲＮＡポリヌクレオチドの多量体構造は、脂質ナノ粒子などの組成物全体に均一に分布している。均一に分布しているとは、本明細書で複数の核酸（それぞれ固有のヌクレオチド配列を有する）の文脈で使用される場合、その製剤中の各核酸のお互いに対する分布を指す。製剤中の核酸の分布は、当該技術分野で公知の方法を用いて評価することができる。核酸が、製剤の特定領域内で他の核酸と約１：１の比で近接して会合する場合、核酸は別の核酸に対して均一に分布している。いくつかの実施形態では、核酸が製剤の特定の領域内で他の核酸に対して約１：１．１、１：１．２、１：１．３、１：１．４、１：１．５、１：１．６、１：１．７、１：１．８、１：１．９、または１：２の比で位置する場合、その核酸は別の核酸に対して均一に分

布している。

【０６０５】

本明細書で使用する多量体構造は、互いに連結して多量体構造を形成する一連の少なくとも核酸である。いくつかの実施形態では、多量体構造は、２以上、３以上、４以上、５以上、６以上、７以上、８以上、９以上の核酸から構成される。他の実施形態では、多量体構造は、１０００以下、９００以下、５００以下、１００以下、７５以下、５０以下、４０以下、３０以下、２０以下または１００以下の核酸から構成される。更に他の実施形態では、多量体構造は、３～１００、５～１００、１０～１００、１５～１００、２０～１００、２５～１００、３０～１００、３５～１００、４０～１００、４５～１００、５０～１００、５５～１００、６０～１００、６５～１００、７０～１００、７５～１００、８０～１００、９０～１００、５～５０、１０～５０、１５～５０、２０～５０、２５～５０、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、１００～１５０、１００～２００、１００～３００、１００～４００、１００～５００、５０～５００、５０～８００、５０～１，０００、または１００～１，０００の核酸を有する。好ましい実施形態では、多量体構造は３～５個の核酸から構成される。

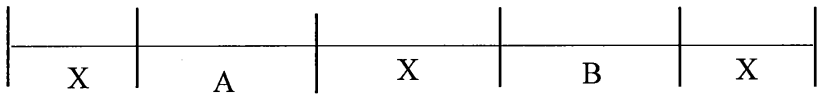
【０６０６】

いくつかの実施形態では、多量体構造中の核酸数の上限は、二量体化可能領域の長さに依存する。ｍＲＮＡ間の２０ヌクレオチド超の空間は、下流のプロセシングのためにマルチｍＲＮＡ複合体を完全に保つための特異性及び十分な力を提供し得、したがっていくつかの実施形態では好ましい。いくつかの実施形態では、多量体構造の４～５個の核酸がワクチンに望ましい場合がある。

【０６０７】

多量体構造は、部分Ａ及び部分Ｂから構成される第１の連結領域を有する第１のｍＲＮＡ、ならびに部分Ｃ及び部分Ｄから構成される第２の連結領域を有する第２のｍＲＮＡから構成される自己組織化多量体ｍＲＮＡ構造であってもよく、ここで、第１の連結領域の少なくとも部分Ａ及び第２の連結領域の少なくとも部分Ｃは、互いに対して相補的である。好ましくは、核酸は、連結領域中の非共有結合を介して互いに連結される。以下は例示的な連結領域であり、Ｘは０～１００ヌクレオチドのいずれかの核酸配列であり、Ａ及びＢは１つ以上の他の核酸に相補的な相補的部分である。

【表２】



【０６０８】

本明細書中で使用される場合、連結領域とは、他の連結領域の１つ以上の領域に相補的な１つ以上の領域または部分を有する核酸配列を指す。１つの相補的領域をそれぞれが有する一対の連結領域は、互いに少なくとも７０％相補的であり得る。いくつかの実施形態では、一対の連結領域は、互いに少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％相補的である。連結領域は、場合によっては部分Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、．．．と呼ばれる小部分から構成されてもよく．．．、これは、この小部分が他の小部分と相補的であり得るように互いの間で相補性の更に短い領域を有する。例えば、２つのｍＲＮＡの単純な多量体構造は、それぞれ相補性の単一の領域を有する連結領域を有し得る。２つの連結領域は、塩基対形成を介して互いに非共有結合相互作用を形成し得る。各核酸の連結領域が少なくとも２つの部分を有し、各部分が別の核酸連結領域上の部分と相補性を有する、より複雑な多量体構造も考えられる。異なる相補性を有する複数の部分を有する連結領域は、３、４、５またはそれ以上の核酸のより大

きな多量体複合体の生成を可能にする。

【０６０９】

いくつかの実施形態における連結領域は、５～１００ヌクレオチド長である。他の実施形態では、連結領域は１０～２５ヌクレオチド長である。

【０６１０】

本明細書で使用する「相補性領域」という用語は、第２の核酸鎖上の第２の領域と実質的に相補的な第１の核酸鎖上の領域を指す。一般に、相補性領域を共有する２つの核酸は、適切な条件の下で（例えば、核酸塩基対形成を介して）ハイブリダイズして二本鎖構造を形成し得る。相補性の領域は、サイズが変化し得る。いくつかの実施形態では、相補性領域は、長さが約２塩基対～約１００塩基対の範囲である。いくつかの実施形態では、相補性領域は、約５塩基対～約７５塩基対の長さの範囲である。いくつかの実施形態では、相補性の領域は、約１０塩基対～約５０塩基対の長さの範囲である。いくつかの実施形態では、相補性領域は、長さが約２０塩基対～約３０塩基対の範囲である。

【０６１１】

相補性領域にわたる２つの核酸間で共有される核酸塩基の数は変化し得る。いくつかの実施形態では、２つの核酸は、相補性領域にわたって１００％の相補塩基対（例えば、ミスマッチなし）を共有する。いくつかの実施形態では、２つの核酸は、相補性領域にわたって、少なくとも９９．９％、少なくとも９５％、少なくとも９０％、少なくとも８５％、少なくとも８０％、少なくとも７５％、または少なくとも７０％の相補性塩基対を共有する。いくつかの実施形態では、２つの核酸間で共有される相補性領域は、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または少なくとも１０の塩基対のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、２つの核酸間で共有される相補性領域には、１０を超える塩基対ミスマッチが含まれる。

【０６１２】

本明細書で使用する場合、「非共有結合」という用語は、電子の共有を伴わない分子間の化学的相互作用（例えば、結合）を指す。一般に、非共有結合は、荷電した分子間の電磁相互作用によって形成される。非共有結合の例としては、限定するものではないが、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合、ファンデルワールス力（例えば双極子－双極子相互作用、ロンドン分散力など）、π－効果（π－π相互作用、カチオン－π相互作用、アニオン－π相互作用）、及び疎水性効果が挙げられる。

【０６１３】

いくつかの実施形態では、多量体分子の核酸分子（例えば、ｍＲＮＡ分子）間に形成される少なくとも１つの非共有結合は、ワトソン－クリック塩基対形成の結果である。「ワトソン－クリック塩基対形成」または「塩基対形成」という用語は、ヌクレオチド塩基の特定の対（「相補塩基対」）間の水素結合の形成を指す。例えば、アデニン（Ａ）とウラシル（Ｕ）との間に２つの水素結合が形成され、グアニン（Ｇ）とシトシン（Ｃ）の間に３つの水素結合が形成される。２つのポリヌクレオチド間の結合の強さを評価する１つの方法は、２つのポリヌクレオチドのグアニン塩基とシトシン塩基との間に形成される結合の割合（「ＧＣ含量」）を定量することによる。いくつかの実施形態では、多量体分子（例えば、多量体ｍＲＮＡ分子）の２つの核酸間の結合のＧＣ含量は、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、または少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、多量体分子（例えば、多量体ｍＲＮＡ分子）の２つの核酸間の結合のＧＣ含量は、１０％～７０％、約２０％～約６０％、または約３０％～約６０％である。相補的塩基対の結合による核酸二重鎖の形成はまた、「ハイブリダイゼーション」と呼んでもよい。

【０６１４】

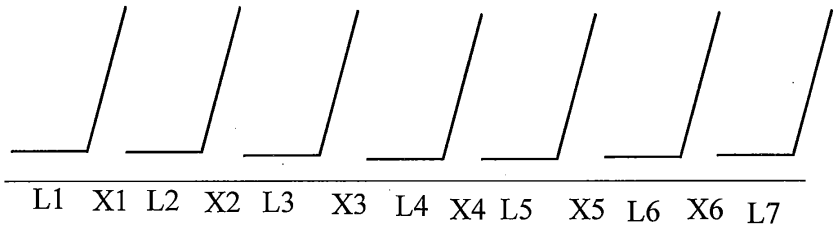
いくつかの実施形態では、２つの核酸分子（例えば、ｍＲＮＡ分子）がハイブリダイズして多量体分子を形成する。ハイブリダイゼーションは、２つのポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ分子）の間の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくと

も４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または少なくとも１０の非共有結合の形成から生じ得る。いくつかの実施形態では、約２つの非共有結合と約１０の非共有結合との間が２つの核酸分子の間に形成される。いくつかの実施形態では、約５～約１５の非共有結合が２つの核酸分子の間に形成される。いくつかの実施形態では、約１０～約２０の非共有結合が２つの核酸分子の間に形成される。いくつかの実施形態では、約１５～約３０の非共有結合が、２つの核酸分子の間に形成される。いくつかの実施形態では、約２０～約５０の非共有結合が２つの核酸分子の間に形成される。いくつかの実施形態では、２つの核酸分子（例えば、ｍＲＮＡ分子）の間に形成される非共有結合の数は、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または５０の非共有結合である。

【０６１５】

いくつかの実施形態では、自己組織化多量体ｍＲＮＡ構造は、少なくとも２～１００のｍＲＮＡから構成され、各ｍＲＮＡは、連結領域及び安定化核酸を有し、ここでこの安定化核酸は、各連結領域に相補的な領域を有する、ヌクレオチド配列を有する。本明細書に用いられる安定化核酸は、複数の連結領域を有し、かつ少なくとも２、ただし更に好ましくは、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０の他の核酸との非共有相互作用を形成し得る任意の核酸である。例えば、安定化核酸は、以下の構造を有してもよい：
$L_1X_1L_2X_2L_3X_3L_4X_4L_5X_5L_6X_6$、ここで、Ｌは連結領域に相補的な核酸配列であり、ｘは０～５０ヌクレオチド長の任意の核酸配列である。そのような構造は以下のように見える場合がある。

【表３】



【０６１６】

いくつかの実施形態では、多量体ｍＲＮＡ分子は、第１のｍＲＮＡ及び第２のｍＲＮＡを含み、ここで第１のｍＲＮＡ及び第２のｍＲＮＡは、スプリントを通じてお互いに非共有結合されている。本明細書で使用する「スプリント」という用語は、第１の核酸との相補性の第１領域、及び第２の核酸との相補性の第２の領域を有するオリゴヌクレオチドを指す。スプリントは、ＤＮＡオリゴヌクレオチドであっても、またはＲＮＡオリゴヌクレオチドであってもよい。いくつかの実施形態では、スプリントは、１つ以上の修飾オリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、スプリントは、ｍＲＮＡの５’ＵＴＲに非共有結合している。いくつかの実施形態では、スプリントは、ｍＲＮＡの３’ＵＴＲに非共有結合している。

【０６１７】

いくつかの実施形態では、核酸分子（例えば、ｍＲＮＡ分子）間の非共有結合は、各分子の非コード領域において形成される。本明細書で使用する「非コード領域」という用語は、タンパク質に翻訳されないポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の位置を指す。非

コード領域の例は、調節領域（例えば、ＤＮＡ結合ドメイン、プロモーター配列、エンハンサー配列）及び非翻訳領域（例えば、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ）を含む。いくつかの実施形態では、非コード領域は非翻訳領域（ＵＴＲ）である。

【０６１８】

定義上、遺伝子の野生型非翻訳領域（ＵＴＲ）は転写されるが翻訳されない。ｍＲＮＡにおいて、５’ＵＴＲは転写開始部位で開始し、開始コドンまで続くが開始コドンを含まない；一方、３’ＵＴＲは終止コドンのすぐ後に始まり、転写終結シグナルまで続く。

【０６１９】

天然の５’ＵＴＲは、翻訳開始において役割を果たす特徴を有する。それらは、リボソームが多くの遺伝子の翻訳を開始する過程に関与することが一般的に知られているＫｏｚａｋ配列のような特徴を保持している。コザック配列は、コンセンサスＣＣＲ（Ａ／Ｇ）ＣＣＡＵＧＧを有し、ここでＲは、開始コドン（ＡＵＧ）の３塩基上流のプリン（アデニンまたはグアニン）であり、その後に別の’Ｇ’が続く。５’ＵＴＲも、伸長因子結合に関与する二次構造を形成することが知られている。

【０６２０】

任意の遺伝子由来の任意のＵＴＲをポリヌクレオチドの領域に組み込んでもよいことができることを理解すべきである。更に、任意の既知遺伝子の複数の野生型ＵＴＲを利用してもよい。野生型領域の変異体ではない人工ＵＴＲを提供することも、本発明の範囲内である。これらのＵＴＲまたはその一部分は、それらが選択された転写物と同じ向きに配置されてもよいし、または向きもしくは位置が変更されてもよい。したがって、５’または３’ＵＴＲは、１つ以上の他の５’ＵＴＲまたは３’ＵＴＲで逆転、短縮、延長、作製されてもよい。本明細書で使用される場合、「改変された」という用語は、ＵＴＲ配列に関するものであり、ＵＴＲが参照配列に関して何らかの形で変化したことを意味する。例えば、３’または５’ＵＴＲは、上記で教示したように、向きもしくは位置の変化によって野生型もしくは天然のＵＴＲに対して改変されてもよく、または追加のヌクレオチドの包含、ヌクレオチドの欠失、ヌクレオチドのスワッピングもしくは転位によって改変されてもよい。「改変された」ＵＴＲ（３’または５’のいずれか）を産生する任意のこれらの変化は変異体ＵＴＲを含む。

【０６２１】

いくつかの実施形態では、５’または３’ＵＴＲなどの二重、三重または四重のＵＴＲが使用され得る。本明細書で使用する「二重」ＵＴＲとは、同じＵＴＲの２つのコピーが直列または実質的に直列にコード化されているものである。

【０６２２】

パターン化されたＵＴＲを有することも本発明の範囲内である。本明細書で使用される「パターン化ＵＴＲ」とは、ＡＢＡＢＡＢもしくはＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢもしくはＡＢＣＡＢＣＡＢＣまたはその変異体が１回、２回、または３回以上反復されるような反復パターンまたは交互パターンを反映するＵＴＲである。これらのパターンでは、各文字Ａ、Ｂ、またはＣは、ヌクレオチドレベルで異なるＵＴＲを表す。

【０６２３】

いくつかの実施形態では、隣接領域は、そのタンパク質が共通の機能、構造、特性の特徴を共有する転写物のファミリーから選択される。例えば、目的のポリペプチドは、特定の細胞、組織または発達中のある時期に発現されるタンパク質のファミリーに属する場合がある。これらの遺伝子のいずれかに由来するＵＴＲは、同じまたは異なるファミリーのタンパク質の任意の他のＵＴＲとスワッピングして、新しいポリヌクレオチドを作製してもよい。本明細書で使用される場合、「タンパク質のファミリー」とは、最も広い意味において使用され、少なくとも１つの機能、構造、特徴、局在、起点または発現パターンを共有する２つ以上の目的のポリペプチドの群を指す。非翻訳領域は、翻訳エンハンサーエレメント（ＴＥＥ）も含んでもよい。

【０６２４】

いくつかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチド（例えば、第１の核酸）のＵＴＲ

は、別のポリヌクレオチド（第２の核酸）のＵＴＲとの相補性の領域を有するように操作または修飾される。例えば、２つのＵＴＲがハイブリダイズして多量体分子を形成するように、（例えば、多量体分子中の）結合しようとする２つのポリヌクレオチドのＵＴＲヌクレオチド配列を、相補性の領域を含むように修飾してもよい。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、多量体配列の形成を可能にするように修飾される。いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ、ｇＭ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲは、多量体配列の形成を可能にするように修飾される。いくつかの実施形態では、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ１から選択されるＨＣＭＶタンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲを修飾して、多量体配列の形成を可能にする。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ糖タンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲを修飾して、多量体配列の形成を可能にする。いくつかの実施形態では、ｇＨ、ｇＬ、ｇＢ、ｇＯ、ｇＭ及びｇＭから選択されるＨＣＭＶ糖タンパク質をコードするＲＮＡポリヌクレオチドの５’ＵＴＲを修飾して、多量体配列の形成を可能にする。これらの実施形態のいずれかにおいて、多量体は、二量体、三量体、五量体、六量体、七量体、八量体、九量体、または十量体であってもよい。これらの実施形態のいずれにおいても、多量体は均一な多量体であってもよく、すなわち、同じＨＣＭＶ抗原ポリペプチドをコードする配列を有する二量体、三量体、五量体などを含んでもよい。これらの実施形態のいずれかにおいて、多量体は、異なるＨＣＭＶ抗原ポリペプチド、例えば２つの異なる抗原ポリペプチド、３つの異なる抗原ポリペプチド、４つの異なる抗原ポリペプチド、５つの異なる抗原ポリペプチド、などをコードする配列を有する二量体、三量体、五量体などを含む異種多量体であってもよい。多量体分子（例えば、二量体、三量体、五量体など）の形成のための修飾された５’ＵＴＲ配列を有する例示的なＨＣＭＶ核酸は、配列番号１９～２６を含む。

【０６２６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡワクチンは、カチオン性もしくはポリカチオン性化合物、例としては、プロタミン、ヌクレオリン、スペルミンもしくはスペルミジン、または他のカチオン性ペプチドもしくはタンパク質、例えば、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、ポリアルギニン、塩基性ポリペプチド、細胞浸透性ペプチド（ＣＰＰ）、例としては、ＨＩＶ－結合ペプチド、ＨＩＶ－１　Ｔａｔ（ＨＩＶ）、Ｔａｔ由来ペプチド、ペネトラチン、ＶＰ^{22}由来または類似体ペプチド、ペスチウイルスＥｒｎｓ、ＨＳＶ、ＶＰ^{22}（単純ヘルペス）、ＭＡＰ、ＫＡＬＡまたはタンパク質導入ドメイン（ＰＴＤ）、ＰｐＴ６２０、プロリンリッチペプチド、アルギニンリッチペプチド、リジンリッチペプチド、ＭＰＧ－ペプチド（複数可）、Ｐｅｐ－１、Ｌ－オリゴマー、カルシトニンペプチド（複数可）、アンテナペディア由来ペプチド（特にＤｒｏｓｏｐｈｉｌａ　ａｎｔｅｎｎａｐｅｄｉａ由来）、ｐＡｎｔｐ、ｐＩｓｌ、ＦＧＦ、ラクトフェリン、トランスポータン、ブフォリン－２、Ｂａｃ７１５－２４、ＳｙｎＢ、ＳｙｎＢ（１）、ｐＶＥＣ、ｈＣＴ由来ペプチド、ＳＡＰ、ヒストン、カチオン性多糖類、例えばキトサン、ポリブレン、カチオン性ポリマー、例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、カチオン性脂質、例えば、ＤＯＴＭＡ：［１－（２，３－シオレイルオキシ）プロピル］］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド、ＤＭＲＩＥ、ジ－Ｃ１４－アミジン、ＤＯＴＩＭ、ＳＡＩＮＴ、ＤＣ－Ｃｈｏｌ、ＢＧＴＣ、ＣＴＡＰ、ＤＯＰＣ、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＰＥ：ジオレイルホスファチジルエタノール－アミン、ＤＯＳＰＡ、ＤＯＤＡＢ、ＤＯＩＣ、ＤＭＥＰＣ、ＤＯＧＳ：ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン、ＤＩＭＲＩ：ジミリストオキシプロピルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロマイド、ＤＯＴＡＰ：ジオレオイルオキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロパン、ＤＣ－６－１４：Ｏ，Ｏ－ジテトラデカノイル－Ｎ－アルファ－トリメチルアンモニオアセチル）ジエタノールアミンクロライド、ＣＬＩＰ１：ｒａｃ－［（２，３－ジオクタデシルオキシプロピル）（２－ヒドロキシオキ

シエチル）］－ジメチルアンモニウムクロライド、ＣＬＩＰ６：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピルオキシメチルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム、ＣＬＩＰ９：ｒａｃ－［２（２，３－ジヘキサデシルオキシプロピルオキシスクシニルオキシ）エチル］－トリメチルアンモニウム、オリゴフェクタミン、またはカチオン性もしくはポリカチオン性ポリマー、例えば、変性ポリアミノ酸、例えば、ベータ－アミノ酸ポリマーもしくは逆ポリアミドなど、変性ポリエチレン、例えば、ＰＶＰ（ポリ（Ｎ－エチル－４－ビニルピリジニウムブロマイド））など、変性アクリレート、例えば、ｐＤＭＡＥＭＡ（ポリ（ジメチルアミノエチル）メチルアクリレート））など、変性アミドアミン、例えば、ｐＡＭＡＭ（ポリ（アミドアミン））など、変性ポリベータアミノエステル（ＰＢＡＥ）、例えば、ジアミン末端修飾１，４－ブタンジオールジアクリレート－ｃｏ－５－アミノ－１－ペンタノールポリマーなど、デンドリマー、例えば、ポリプロピルアミンデンドリマーまたはｐＡＭＡＭベースのデンドリマーなど、ポリイミン（複数可）、例えば、ＰＥＩ：ポリ（エチレンイミン）、ポリ（プロピレンイミン）など、ポリアリルアミン、糖骨格ベースのポリマー、例えば、シクロデキストリンベースのポリマー、デキストランベースのポリマー、キトサンなど、シラン骨格系のポリマー、例えば、ＰＭＯＸＡ－ＰＤＭＳコポリマーなど、１つ以上のカチオン性ブロック（例えば、上記のカチオン性ポリマーから選択される）と１つ以上の親水性または疎水性ブロック（例えば、ポリエチレングリコール）との組み合わせからなるブロックポリマー、などと会合されてもよい。

【０６２７】

他の実施形態では、ＲＮＡワクチンは、カチオン性またはポリカチオン性化合物と会合されていない。

【０６２８】

ワクチン投与の形式

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、治療上有効な結果をもたらす任意の経路によって投与され得る。これらとしては、限定するものではないが、皮内、筋肉内及び／または皮下投与が挙げられる。本開示は、ＲＮＡワクチンを、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び一般的な状態、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依存して、対象によって異なるであろう。ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、典型的には、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位投与形態で製剤化される。しかしながら、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物の１日総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得ることが理解されるであろう。任意の特定の患者についての特定の治療上有効な、予防的に有効な、または適切な画像化用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食事；投与時間、投与経路、及び使用される特定の化合物の排泄速度；治療の持続時間；使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；医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。

【０６２９】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、所望の治療、診断、予防または画像化効果を得るために、１日あたり、１日１回以上、１週あたり、１か月あたりなど、対象の体重あたり、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などを送達するのに十分な投与レベルで投与してもよい（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１３０７８１９９号に記載されている単位用量の範囲を参照されたい）。所望の投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日毎、毎週、２週毎、３週毎、４週毎

、２カ月毎、３カ月毎、６ヶ月毎、などで送達されてもよい。特定の実施形態では、所望の投与量は、複数回投与（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４またはそれ以上の投与）を用いて送達してもよい。複数の投与が使用される場合、本明細書に記載されているような分割投薬レジメンを使用してもよい。例示的な実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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を送達するために十分な投与レベルで投与されてもよい。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ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投与量レベルで１回または２回（またはそれ以上）投与されてもよい。

【０６３１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、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カ月後、０日目及び６カ月後、０日目及び９カ月後、０日目及び１２カ月後、０日目及び１８カ月後、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）に、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、または１．０ｍｇという総用量または総用量を送達するのに十分な投与レベルで投与されてもよい。より高い及びより低い投与量及び投与頻度が、本開示によって包含される。例えば、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、３回投与されても、または４回投与されてもよい。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン組成物は、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日及び３カ月後、０日及び６カ月後、０日及び９カ月後、０日目及び１２カ月後、０日目及び１８カ月後、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）に、０．０１０ｍｇ、０．０２５ｍｇ、０．１００ｍｇまたは０．４００ｍｇという総用量で、またはその総用量を送達するのに十分な用量レベルで、投与され得る。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法で使用するＲＮＡワクチンは、対象にワクチン接種するのに有効な量で、１０μｇ／ｋｇ～４００μｇ／ｋｇの核酸ワクチンの単回投与で対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法で使用するＲＮＡワクチンは、対象にワクチン接種するのに有効な量で１０μｇ～４００μｇの核酸ワクチンの単回投与で対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法において使用するためのＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、１０μｇの単回投与で対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法において使用するためのＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、２μｇの単

回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法において使用するためのＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、１０μｇの２つの投与量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象にワクチン接種する方法において使用するためのＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、対象に２μｇの２投与量を投与される。

【０６３４】

本明細書に記載のＨＣＭＶワクチンは、複数のＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。ＲＮＡポリヌクレオチドは、ワクチン中に等しい量で存在しても、または異なる量で存在してもよい。例えば、ワクチンは、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＬ、またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１２８またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３０、またはその抗原性断片もしくはエピトープ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；ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドＵＬ１３１Ａまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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；及び／またはＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢ、またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、ｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａの比は、約１：１：１：１：１である。他の実施形態では、ｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａの比は、約４：２：１：１：１である。いくつかの実施形態では、ｇＢ－ｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａの比は、約１：１：１：１：１：１である。いくつかの実施形態では、ワクチンは、等モル濃度のｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンは、等モル濃度のｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンは、等しい質量のｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａを含む。いくつかの実施形態では、ワクチンは、等しい質量のｇＢ、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａを含む。

【０６３５】

本明細書に記載のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン薬学的組成物は、鼻腔内、気管内または注射（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）のような、本明細書に記載の投与形態に製剤化されてもよい。

【０６３６】

ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチン製剤及び使用方法

本開示のいくつかの態様は、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンが、対象において抗原特異的免疫応答を生成（例えば、抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに特異的な抗体の産生）するのに有効な量で製剤化される１つ以上のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの製剤を提供する。「有効量」とは、抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効なＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの用量である。対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法も本明細書に提供される。

【０６３７】

いくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、本明細書で提供されるＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価を測定することによって特徴付けられる。抗体価とは、対象内の抗体、例えば特定の抗原（例えば、抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド）または抗原のエピトープに特異的な抗体の量の測定値である。抗体価は、典型的には、陽性の結果をもたらす最大希釈の逆数として表される。酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）は、例えば、抗体価を決定するための一般的なアッセイである。

【０６３８】

いくつかの実施形態では、抗体価を用いて、対象が感染したか否かを評価するか、または免疫が必要であるかどうかを決定する。いくつかの実施形態では、抗体価は、自己免疫応答の強さを決定するため、ブースター免疫が必要であるかどうかを決定するため、以前のワクチンが有効であったかどうかを決定するため、任意の最近のまたは以前の感染を特定するために用いられる。本開示によれば、抗体価を使用して、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによって対象において誘導される免疫応答の強度を決定してもよい。

【０６３９】

いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１対数増加する。例えば、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも２．５倍、または少なくとも３対数増加され得る。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して１、１．５、２、２．５または３対数増加する。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、対照と比較して１～３対数増加する。例えば、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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対数増加され得る。

【０６４０】

いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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た抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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倍増加され得る。いくつかの実施形態では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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では、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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た抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、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倍増加され得る。

【０６４１】

対照は、いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンを投与されていない対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。いくつかの実施形態では、対照は、生弱毒化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。弱毒化ワクチンは、生存可能な（生存している）病原体の病原性を低減することによって産生されるワクチンである。弱毒化されたウイルスは、生存している未改変のウイルスに比べてそれを無害化するか、または弱毒化するように変更される。いくつかの実施形態では、対照は、不活性化ＨＣＭＶワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。いくつかの実施形態では、対照は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価である。組み換えタンパク質ワクチンは、典型的には、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ンパク質抗原を含む。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量と比較して低減される用量である。本明細書で提供される「ケアの標準」は、医学的または心理学的治療ガイドラインを指し、一般的であっても、または特定的であってもよい。「ケアの標準」は、所定の病態の治療に関わる医療専門家間の科学的証拠及び協力に基づいた適切な治療を規定している

。これは、特定の種類の患者、病気または臨床環境について医師／臨床医が従うべき診断及び治療プロセスである。本明細書で提供される「ケア用量の標準」とは、医師／臨床医または他の医療専門家が、ＨＣＭＶまたはＨＣＭＶに関連する状態を治療または予防するためのケアガイドラインの標準に従いながら、対象に投与して、ＨＣＭＶまたはＨＣＭＶ関連状態を治療または予防する、組み換えもしくは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチン、または生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの用量を指す。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０６４４】

いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、組み換えまたは精製されたＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量の少なくとも２倍の低減と等しい用量である。例えば、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における、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倍の低下に対して等しい用量であり得る。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンの有効量は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における少なくとも１００倍、少なくとも５００倍または少なくとも１０００倍の低減に等しい用量である。いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンは、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、５０、１００、２５０、５００または１０００倍の低減に等しい用量である。いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンを投与された対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたはタンパク質ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照の対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価に対して等しい。いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量において、２倍～１０００倍（例えば、２倍～１００倍、１０倍～１０００倍）の低減に等しい用量であり、ここでこの対象で産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照の対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンとは、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における、２～１０００倍、２～９００倍、２～８００倍、２～７００倍、２～６００倍、２～５００倍、２～４００倍、２～３００倍、２～２００倍、２～１００倍、２～９０倍、２～８０倍、２～７０倍、２～６０倍、２～５０倍、２～４０倍、２～３０倍、２～２０倍、２～１０倍、２～９倍、２～８倍、２～７倍、２～６倍、２～５倍、２～４倍、２～３倍、３～１０００倍、３～９００倍、３～８００倍、３～７００倍、３～６００倍、３～５００倍、３～４００倍、３～３００倍、３～２００倍、３～１００倍、３～９０倍、３～８０倍、３～７０倍、３～６０倍、３～５０倍、３～４０倍、３～３０倍、３～２０倍、３～１０倍、３～９倍、３～８倍、３～７倍、３～６倍、３～５倍、３～４倍、４～１０００倍、４～９００倍、４～８００倍、４～７００倍、４～６００倍、４～５００倍、４～４００倍、４～３００倍、４～２００倍、４～１００倍、４～９０倍、４～８０倍、４～７０倍、４～６０倍、４～５０倍、４～４０倍、４～３０倍、４～２０倍、４～１０倍、４～９倍、４～８倍、４～７倍、４～６倍、４～５倍、４～４倍、５～１０００倍、５～９００倍、５～８００倍、５～７００倍、５～６００倍、５～５００倍、５～４００倍、５～３００倍、５

～２００倍、５～１００倍、５～９０倍、５～８０倍、５～７０倍、５～６０倍、５～５０倍、５～４０倍、５～３０倍、５～２０倍、５～１０倍、５～９倍、５～８倍、５～７倍、５～６倍、６～１０００倍、６～９００倍、６～８００倍、６～７００倍、６～６００倍、６～５００倍、６～４００倍、６～３００倍、６～２００倍、６～１００倍、６～９０倍、６～８０倍、６～７０倍、６～６０倍、６～５０倍、６～４０倍、６～３０倍、６～２０倍、６～１０倍、６～９倍、６～８倍、６～７倍、７～１０００倍、７～９００倍、７～８００倍、７～７００倍、７～６００倍、７～５００倍、７～４００倍、７～３００倍、７～２００倍、７～１００倍、７～９０倍、７～８０倍、７～７０倍、７～６０倍、７～５０倍、７～４０倍、７～３０倍、７～２０倍、７～１０倍、７～９倍、７～８倍、８～１０００倍、８～９００倍、８～８００倍、８～７００倍、８～６００倍、８～５００倍、８～４００倍、８～３００倍、８～２００倍、８～１００倍、８～９０倍、８～８０倍、８～７０倍、８～６０倍、８～５０倍、８～４０倍、８～３０倍、８～２０倍、８～１０倍、８～９倍、９～１０００倍、９～９００倍、９～８００倍、９～７００倍、９～６００倍、９～５００倍、９～４００倍、９～３００倍、９～２００倍、９～１００倍、９～９０倍、９～８０倍、９～７０倍、９～６０倍、９～５０倍、９～４０倍、９～３０倍、９～２０倍、９～１０倍、１０～１０００倍、１０～９００倍、１０～８００倍、１０～７００倍、１０～６００倍、１０～５００倍、１０～４００倍、１０～３００倍、１０～２００倍、１０～１００倍、１０～９０倍、１０～８０倍、１０～７０倍、１０～６０倍、１０～５０倍、１０～４０倍、１０～３０倍、１０～２０倍、２０～１０００倍、２０～９００倍、２０～８００倍、２０～７００倍、２０～６００倍、２０～５００倍、２０～４００倍、２０～３００倍、２０～２００倍、２０～１００倍、２０～９０倍、２０～８０倍、２０～７０倍、２０～６０倍、２０～５０倍、２０～４０倍、２０～３０倍、３０～１０００倍、３０～９００倍、３０～８００倍、３０～７００倍、３０～６００倍、３０～５００倍、３０～４００倍、３０～３００倍、３０～２００倍、３０～１００倍、３０～９０倍、３０～８０倍、３０～７０倍、３０～６０倍、３０～５０倍、３０～４０倍、４０～１０００倍、４０～９００倍、４０～８００倍、４０～７００倍、４０～６００倍、４０～５００倍、４０～４００倍、４０～３００倍、４０～２００倍、４０～１００倍、４０～９０倍、４０～８０倍、４０～７０倍、４０～６０倍、４０～５０倍、５０～１０００倍、５０～９００倍、５０～８００倍、５０～７００倍、５０～６００倍、５０～５００倍、５０～４００倍、５０～３００倍、５０～２００倍、５０～１００倍、５０～９０倍、５０～８０倍、５０～７０倍、５０～６０倍、６０～１０００倍、６０～９００倍、６０～８００倍、６０～７００倍、６０～６００倍、６０～５００倍、６０～４００倍、６０～３００倍、６０～２００倍、６０～１００倍、６０～９０倍、６０～８０倍、６０～７０倍、７０～１０００倍、７０～９００倍、７０～８００倍、７０～７００倍、７０～６００倍、７０～５００倍、７０～４００倍、７０～３００倍、７０～２００倍、７０～１００倍、７０～９０倍、７０～８０倍、８０～１０００倍、８０～９００倍、８０～８００倍、８０～７００倍、８０～６００倍、８０～５００倍、８０～４００倍、８０～３００倍、８０～２００倍、８０～１００倍、８０～９０倍、９０～１０００倍、９０～９００倍、９０～８００倍、９０～７００倍、９０～６００倍、９０～５００倍、９０～４００倍、９０～３００倍、９０～２００倍、９０～１００倍、１００～１０００倍、１００～９００倍、１００～８００倍、１００～７００倍、１００～６００倍、１００～５００倍、１００～４００倍、１００～３００倍、１００～２００倍、２００～１０００倍、２００～９００倍、２００～８００倍、２００～７００倍、２００～６００倍、２００～５００倍、２００～４００倍、２００～３００倍、３００～１０００倍、３００～９００倍、３００～８００倍、３００～７００倍、３００～６００倍、３００～５００倍、３００～４００倍、４００～１０００倍、４００～９００倍、４００～８００倍、４００～７００倍、４００～６００倍、４００～５００倍、５００～１０００倍、５００～９００倍、５００～８００倍、５００～７００倍、５００～６００倍、６００～１０００倍、６００～９００倍、６００～８００倍、６００～７００倍、７００～１０００倍、７００～９００倍、７００～８００倍、８００～１０００倍、８００～９００

倍、または９００～１０００倍の低下と等しい用量である。いくつかの実施形態では、上記のように、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照の対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。いくつかの実施形態では、有効量は、組み換えＨＣＭＶタンパク質ワクチンの標準のケア用量における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、２００倍、２１０倍、２２０倍、２３０倍、２４０倍、２５０倍、２６０倍、２７０倍、２８０倍、２９０倍、３００倍、３１０倍、３２０倍、３３０倍、３４０倍、３５０倍、３６０倍、３７０倍、３８０倍、３９０倍、４００倍、４１０倍、４２０倍、４３０倍、４４０倍、４５０倍、４６０倍、４７０倍、４８０倍、４９０倍、５００倍、５１０倍、５２０倍、５３０倍、５４０倍、５５０倍、５６０倍、５７０倍、５８０倍、５９０倍、６００倍、６１０倍、６２０倍、６３０倍、６４０倍、６５０倍、６６０倍、６７０倍、６８０倍、６９０倍、７００倍、７１０倍、７２０倍、７３０倍、７４０倍、７５０倍、７６０倍、７７０倍、７８０倍、７９０倍、８００倍、８１０倍、８２０倍、８３０倍、８４０倍、８５０倍、８６０倍、８７０倍、８８０倍、８９０倍、９００倍、９１０倍、９２０倍、９３０倍、９４０倍、９５０倍、９６０倍、９７０倍、９８０倍、９９０倍、または１０００倍の低下と等しい（または少なくとも等しい）用量である。いくつかの実施形態では、上記のように、対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価は、組み換えまたは精製ＨＣＭＶタンパク質ワクチンまたは生弱毒化もしくは不活性化ＨＣＭＶワクチンの標準のケア用量を投与された対照の対象において産生された抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチド抗体価と等しい。

【０６４６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの有効量とは、５０～１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、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、６００～９００、６００～７００、７００～１０００、７００～９００、７００～８００、８００～１０００、８００～９００、または９００～１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効量のＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンは、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０または１０００μｇの総用量である。いくつかの実施形態では、有効

量は、合計で２回対象に投与される２５～５００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの有効量とは、合計で２回対象に投与される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４５０～５００μｇの用量である。いくつかの実施形態では、ＨＣＭＶ　ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ワクチンの有効量とは、合計で２回対象に投与される２５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００μｇの総用量である。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、対象においてＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによって誘導される抗原特異的免疫応答は、抗ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドに特異的な抗体の産生である。いくつかの実施形態では、このような抗体は、感染した宿主においてＨＣＭＶを中和し得る。いくつかの実施形態では、対象におけるＨＣＭＶ　ＲＮＡワクチンによって誘導される抗原特異的免疫応答は、抗原特異的Ｔ細胞応答である。このようなＴ細胞応答は、ＨＣＭＶ感染に対して免疫された動物（例えば、マウスまたはヒト）に免疫を提供し得る。

【０６４８】

キット

本開示はまた、上記の組成物のいずれかをキットにおいて提供する。本開示の態様は、１つ以上のＨＣＭＶワクチンを含むキットに関する。いくつかの態様において、キットは、（ｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ポリヌクレオチドを含むＨＣＭＶワクチン、ならびに／あるいは（ｉｉ）ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及び／またはＵＬ１３１Ａ、またはそれらの抗原性断片もしくはエピトープをコードする１つ以上の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ポリヌクレオチドと、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｇＢまたはその抗原性断片もしくはエピトープ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、ＨＣＭＶ抗原ポリペプチドｐｐ６５またはその抗原性断片もしくはエピトープ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ＨＣＭＶワクチンを含む。

【０６４９】

特定の実施形態では、１つ以上のＨＣＭＶワクチンを投与するための説明書が提供される。キットは、本明細書に開示される任意の生物学的または化学的機構に関与する組成物（複数可）の使用についての説明を含み得る。キットは、病態の症状ではなく、その病理を治療する上での病態の活性についての説明を更に含み得る。すなわち、キットは、本明細書に考察される組成物の使用についての説明を含み得る。キットはまた、２つ以上の本発明の組成物の組み合わせの使用のための説明書、または本発明の組成物と他の製品との組み合わせの使用のための説明書も含み得る。先に記載された任意の好適な技術によって組成物を投与するための説明書もまた提供され得る。

【０６５０】

本明細書に記載のキットはまた、組成物及び先に記載された他の成分を含有し得る、１つ以上の容器も含有し得る。キットはまた、場合によっては、本発明の組成物を混合、希釈、及び／または投与もしくは適用するための説明書も含有し得る。キットの組成物は、任意の好適な形態として提供され得る。

【０６５１】

本発明は、その適用において、以下の説明に記載されるかまたは図面に示される構成要素の構成及び配置の詳細に限定されない。本発明は、他の実施形態が可能であり、様々な方法で実施されることも、実行されることも可能である。また、本明細書で使用される表

現及び用語は、説明のためのものであり、限定的であると見なされるべきではない。「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ（含む、包含する）」、「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ（含む、包含する）」、または「有する」、「ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ（含む、含有する）」、「ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ（包含する、含む）」、及びそれらの変形の使用は、その後に列挙された項目及びその等価物ならびに追加の項目を包含することを意味する。

【実施例】

【０６５２】

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、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる、「Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ＲＮＡ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｓ」と題された国際出願ＷＯ２０１４／１５２０２７に教示された方法を利用して達成され得る。

【０６５３】

精製方法には、その各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際出願ＷＯ２０１４／１５２０３０及びＷＯ２０１４／１５２０３１に教示されている方法が挙げられ得る。

【０６５４】

ポリヌクレオチドの検出及び特徴付け方法は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１４／１４４０３９に教示されるように実施してもよい。

【０６５５】

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、逆転写酵素配列決定、電荷分布分析、及びＲＮＡ不純物の検出からなる群から選択される手順を用いて達成され得、ここで特徴付けは、ＲＮＡ転写配列の決定、ＲＮＡ転写物の純度の決定、またはＲＮＡ転写物の電荷異種性の決定を包含する。そのような方法は、その各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、例えば、ＷＯ２０１４／１４４７１１及びＷＯ２０１４／１４４７６７に教示されている。

【０６５６】

実施例２：キメラポリヌクレオチド合成

序

本開示によれば、キメラポリヌクレオチドの２つの領域または部分は、三リン酸化学結合を用いて結合されても、または連結されてもよい。

【０６５７】

この方法によれば、第１の領域または１００ヌクレオチド以下の部分は、５’一リン酸及び末端３’ｄｅｓＯＨまたは遮断されたＯＨと化学的に合成される。その領域が８０ヌクレオチドより長い場合、それはライゲーションのために２つの鎖として合成され得る。

【０６５８】

第１の領域または部分が、インビトロ転写（ＩＶＴ）を用いて非位置的に修飾された領域または部分として合成される場合、５’一リン酸塩の変換に続き、３’末端のキャッピングが続く場合がある。

【０６５９】

一リン酸塩防御基は、当該技術分野で公知の任意のいずれから選択されてもよい。

【０６６０】

キメラポリヌクレオチドの第２の領域または一部は、化学合成法またはＩＶＴ法のいずれを用いて合成してもよい。ＩＶＴ法は、修飾されたキャップを有するプライマーを利用し得るＲＮＡポリメラーゼを含んでもよい。あるいは、最大１３０ヌクレオチドまでのキャップを化学的に合成し、ＩＶＴ領域または一部に連結してもよい。

【０６６１】

ライゲーション法の場合、ＤＮＡ　Ｔ４リガーゼとのライゲーション、続いてＤＮＡｓｅによる処理は、連結をただちに回避すべきであることに留意のこと。

【０６６２】
キメラポリヌクレオチド全体は、リン酸－糖骨格で製造される必要はない。領域または部分の１つがポリペプチドをコードする場合、そのような領域または部分はリン酸－糖骨格を含むことが好ましい。
【０６６３】
次いで、任意の公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、ソリュリンク、または当業者に公知であるその他のバイオコンジュゲートケミストリーを使用して、ライゲーションを行う。
【０６６４】
合成経路
キメラポリヌクレオチドは、一連の出発セグメントを使用して作製される。このようなセグメントとしては、
（ａ）正常３’ＯＨを含んでいる、キャッピングされ保護された５’セグメント（ＳＥＧ．１）、
（ｂ）ポリペプチドのコード領域を含んでもよく、正常３’ＯＨを含んでいる、５’三リン酸セグメント（ＳＥＧ．２）、
（ｃ）コルジセピンを含んでおりまたは３’ＯＨを含まない、キメラポリヌクレオチドの３’末端（例えば尾部）のための５’一リン酸セグメント（ＳＥＧ．３）が挙げられる。
【０６６５】
合成（化学的またはＩＶＴ）後、セグメント３（ＳＥＧ．３）は、コルジセピン、次にピロホスファターゼで処理して、５’一リン酸が生成される。
【０６６６】
次にＲＮＡリガーゼを使用して、セグメント２（ＳＥＧ．２）がＳＥＧ．３にライゲートされる。次にライゲートされたポリヌクレオチドを精製して、ピロホスファターゼで処理して、二リン酸を切断する。次に処理されたＳＥＧ．２－ＳＥＧ．３構築物を精製して、ＳＥＧ．１が５’末端にライゲートされる。キメラポリヌクレオチドの更なる精製ステップを実施してもよい。
【０６６７】
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、ライゲートされるか、または結合されたセグメントは、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）として表されてもよい。
【０６６８】
各ステップの収率は、９０～９５％程度であってもよい。
【０６６９】
実施例３．ｃＤＮＡ生成のためのＰＣＲ
ｃＤＮＡ調製のためのＰＣＲ手順は、Ｋａｐａ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｗｏｂｕｒｎ，ＭＡ）の２×ＫＡＰＡ　ＨＩＦＩ（商標）ホットスタート・レディミックスを使用して実施される。このシステムは、２×ＫＡＰＡレディミックス１２．５μｌ；フォワードプライマー（１０μＭ）０．７５μｌ；リバースプライマー（１０μＭ）０．７５μｌ；鋳型ｃＤＮＡ－１００ｎｇ；及び２５．０μｌに希釈されたｄＨ$_2$０を含む。反応条件は、９５℃で５分間、９８℃で２０秒間を２５サイクル、次に５８℃で１５秒間、次に７２℃で４５秒間、次に７２℃で５分間、次に４℃で終結する。
【０６７０】
反応物は、ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのＰＵＲＥＬＩＮＫ（商標）ＰＣＲマイクロキット（Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）を使用して、製造業者の説明書に従って清浄にされる（最高５μｇ）。より大規模の反応では、より大容量の製品を使用した清浄化が必要になる。清浄化に続いて、ＮＡＮＯＤＲＯＰ（商標）を使用してｃＤＮＡを定量化し、アガロースゲル電気泳動法によって分析して、ｃＤＮＡが予想サイズであることを確認する。次に、イン

ビトロ転写反応に進む前に、ｃＤＮＡを配列解析に供する。

【０６７１】

実施例４．インビトロ転写（ＩＶＴ）

インビトロ転写反応は、均一に修飾されたポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチドを生じる。このような均一に修飾されたポリヌクレオチドは、本開示のポリヌクレオチドの領域または部分を含んでもよい。投入するヌクレオチド三リン酸（ＮＴＰ）混合物は、天然及び非天然ＮＴＰを使用して自社で作製する。

【０６７２】

典型的なインビトロ転写反応物は、以下を含む：

１　鋳型ｃＤＮＡ　　１．０μｇ

２　１０×転写緩衝液（４００mMのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、１９０mMの$MgCl_2$、５０mMのＤＴＴ、１０mMのスペルミジン）　　２．０μｌ

３　カスタムＮＴＰ（各２５mM）　　７．２μｌ

４　ＲＮａｓｅ阻害剤　　２０Ｕ

５　Ｔ７　ＲＮＡポリメラーゼ　　３０００Ｕ

６　dH_2O　　最大２０．０μｌ．及び

７　３７℃で３～５時間インキュベーション。

【０６７３】

粗製ＩＶＴ混合物は、翌日の清浄化のために４℃で一晩保存されてもよい。次に１ＵのＲＮａｓｅ非含有ＤＮａｓｅを使用して、元の鋳型を消化する。３７℃で１５分間のインキュベーション後、ｍＲＮＡは、ＡｍｂｉｏｎのＭＥＧＡＣＬＥＡＲ（商標）キット（Ａｕｓｔｉｎ、ＴＸ）を使用して、製造業者の説明書に従って精製する。このキットは、最大５００μｇまでのＲＮＡを精製し得る。清浄化に続いて、ＲＮＡはＮａｎｏＤｒｏｐを使用して定量化し、アガロースゲル電気泳動法によって分析して、ＲＮＡが適切なサイズであり、ＲＮＡ分解が起きていないことを確認する。

【０６７４】

実施例５：酵素的キャッピング

ポリヌクレオチドのキャッピングは、以下のようにして実施され、ここで混合物は、６０μｇ～１８０μｇのＩＶＴ　ＲＮＡ及び最大７２μｌのdH_2Oを含む。混合物を６５℃で５分間インキュベートし、ＲＮＡを変性して、次に即座に氷に移動する。

【０６７５】

次にプロトコールは、１０×キャッピング緩衝液（０．５ＭＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、６０mMのＫＣｌ、１２．５mMの$MgCl_2$）（１０．０μｌ）；２０mMのＧＴＰ（５．０μｌ）；２０mMのＳ－アデノシルメチオニン（２．５μｌ）；ＲＮａｓｅ阻害剤（１００Ｕ）；２’－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ（４００Ｕ）；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）（４０Ｕ）；dH_2O（２８μｌまで）を混合すること；及び６０μｇのＲＮＡでは３７℃で３０分間、または１８０μｇのＲＮＡでは最大２時間のインキュベーションを含む。

【０６７６】

次にポリヌクレオチドは、ＡｍｂｉｏｎのＭＥＧＡＣＬＥＡＲ（商標）キット（Ａｕｓｔｉｎ、ＴＸ）を使用して、製造業者の説明書に従って精製される。清浄化に続いて、ＲＮＡは、ＮＡＮＯＤＲＯＰ（商標）（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を使用して定量化し、アガロースゲル電気泳動法によって分析して、ＲＮＡが適切なサイズであり、ＲＮＡ分解が起きていないことを確認する。ＲＮＡ生成物はまた、逆転写ＰＣＲを実施して、配列決定のためのｃＤＮＡを生成することで、配列決定してもよい。

【０６７７】

実施例６．ポリＡテーリング反応

ｃＤＮＡ中のポリ－Ｔなしでは、最終生成物の浄化前に、ポリ－Ａテーリング反応を実施しなくてはならない。これは、Ｃａｐｐｅｄ　ＩＶＴ　ＲＮＡ（１００μｌ）；ＲＮａｓｅ阻害剤（２０Ｕ）；１０×テーリング緩衝液（０．５ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８

．０）、２．５MのＮａＣｌ、１００mMのＭｇＣｌ$_2$）（１２．０μｌ）；２０mMのＡＴＰ（６．０μｌ）；ポリAポリメラーゼ（２０Ｕ）；最大１２３．５μｌのｄＨ$_2$０を混合し、３７℃で３０分間インキュベートすることによって実施する。ポリA尾部が、転写物中に既にあれば、次にテーリング反応をスキップして、ＡｍｂｉｏｎのＭＥＧＡＣＬＥＡＲ（商標）キット（Ａｕｓｔｉｎ、ＴＸ）による清浄化に、直接進めてもよい（最大５００μｇ）。ポリAポリメラーゼは、好ましくは、酵母中で発現される組み換え酵素である。

【０６７８】

ポリAテーリング反応の処理能力または完全性が、常に正確なサイズのポリA尾部をもたらすとは限らないことを理解すべきである。したがって、約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というポリA尾部は、本発明の範囲内である。

【０６７９】

実施例７．天然５’キャップ及び５’キャップ類似体

ポリヌクレオチドの５’キャッピングは、以下の化学的ＲＮＡキャップ類似体を使用するインビトロ転写反応中に同時に完了して、製造業者のプロトコールに従って、５’－グアノシンキャップ構造を生成してもよい：３’－Ｏ－Ｍｅ－ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇ［ｔｈｅＡＲＣＡｃａｐ］；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、転写後に完了されて、「キャップ０」構造：ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇを生成してもよい（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　ＢｉｏＬａｂｓ，Ｉｐｓｗｉｃｈ，ＭＡ）。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及び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－メチルを生成してもよい。キャップ２構造は、キャップ１構造から生成されてもよく、２’－Ｏメチル－トランスフェラーゼを使用する５’末端から３番目のヌクレオチドの２’－Ｏ－メチル化がそれに続く。キャップ３構造は、キャップ２構造から生成されてもよく、２’－Ｏメチル－トランスフェラーゼを使用し、５’末端から４番目のヌクレオチドの２’－Ｏ－メチル化がそれに続く。酵素は、好ましくは、組み換え源に由来する。

【０６８０】

哺乳類細胞にトランスフェクトされる場合、修飾ｍＲＮＡは、１２～１８時間にわたり、または例えば、２４、３６、４８、６０、７２または７２時間を超えるなど、１８時間を超えて安定性を有する。

【０６８１】

実施例８．キャッピングアッセイ

Ａ．タンパク質発現アッセイ

本明細書に教示される任意のキャップを含有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、等濃度で細胞にトランスフェクトされてもよい。トランスフェクションの６、１２、２４、及び３６時間後に、培養培地中に分泌されるタンパク質量は、ＥＬＩＳＡによってアッセイされ得る。培地中により高レベルのタンパク質を分泌する合成ポリヌクレオチドは、より高い翻訳能力があるキャップ構造がある合成ポリヌクレオチドに相当する。

【０６８２】

Ｂ．純度解析合成

本明細書に教示される任意のキャップを含有するポリペプチドをコードする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

いて比較され得る。電気泳動による単一の統合されたバンドがあるポリヌクレオチドは、複数バンドまたは縞のバンドがあるポリヌクレオチドと比較して、より高純度の生成物に相当する。単一ＨＰＬＣピークがある合成ポリヌクレオチドもまた、より高純度の生成物に相当する。キャッピング反応が高効率であるほど、更に純粋なポリヌクレオチド集団が得られる。

【０６８３】

Ｃ．サイトカイン解析

本明細書に教示されるキャップのいずれかを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、複数濃度で細胞にトランスフェクトされ得る。トランスフェクションの６、１２、２４、及び３６時間後、培養培地中に分泌されるＴＮＦ－アルファ及びＩＦＮ－ベータなどの炎症促進性サイトカインの量は、ＥＬＩＳＡによってアッセイされ得る。培地中へのより高レベルの炎症促進性サイトカイン分泌をもたらすポリヌクレオチドは、免疫活性化キャップ構造を含むポリヌクレオチドに相当する。

【０６８４】

Ｄ．キャッピング反応効率

本明細書に教示される任意のキャップを含むポリペプチドをコードする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され得る。キャッピングされたポリヌクレオチドのヌクレアーゼ処理によって、ＬＣ－ＭＳによって検出可能である遊離ヌクレオチド及びキャッピングされた５’－５三リン酸キャップ構造の混合をもたらす。ＬＣ－ＭＳスペクトル上のキャッピングされた生成物の量は、反応からの全ポリヌクレオチドのパーセントとして表され得、キャッピング反応効率に対応する。キャップ構造の反応効率が高いほど、ＬＣ－ＭＳによればキャッピングされた生成物の量が更に高くなる。

【０６８５】

実施例９．修飾ＲＮＡまたはＲＴ　ＰＣＲ生成物のアガロースゲル電気泳動

個々のポリヌクレオチド（２０μｌ容量中の２００～４００ｎｇ）または逆転写ＰＣＲ生成物（２００～４００ｎｇ）を、非変性１．２％アガロースＥ－ゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）上のウェルに負荷して、製造業者のプロトコールに従って１２～１５分間泳動する。

【０６８６】

実施例１０．Ｎａｎｏｄｒｏｐ修飾ＲＮＡ定量化及びＵＶスペクトルデータ

ＴＥ緩衝液（１μｌ）中の修飾ポリヌクレオチドを、Ｎａｎｏｄｒｏｐ　ＵＶ吸光度読み取りのために使用して、化学合成またはインビトロ転写反応からの各ポリヌクレオチドの収率を定量する。

【０６８７】

実施例１１．リピドイドを使用する修飾ｍＲＮＡの製剤

ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドとリピドイドとを設定比率で混合することで、インビトロ実験のために製剤化した後に細胞に添加する。インビボ製剤は、身体全体にわたる循環を促進するための追加の成分の添加を必要とし得る。これらのリピドイドが、インビボ研究に適した粒子を形成する能力を試験するために、ｓｉＲＮＡ－リピドイド製剤のための標準製剤過程を、出発点として使用してもよい。粒子形成後、ポリヌクレオチドを添加して、複合体と一体化させる。カプセル化効率は、標準色素排除アッセイを使用して決定する。

【０６８８】

実施例１２．ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶ糖タンパク質配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列のうちの１つまたは以下に列挙する配列のうちの１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。

【０６８９】
本明細書に記載の実施例の全てを通して、本明細書に記載の配列の各々は、化学修飾された配列またはヌクレオチドの修飾を含まない非修飾の配列であってもよい。
【０６９０】
本明細書に記載の実施例の全てを通して、オープンリーディングフレーム配列は、異なる５’及び３’ＵＴＲに連結されてもよい。
【０６９１】
ＵＴＲ配列の例には、
５’ＵＴＲコード配列：ＴＣＡＡＧＣＴＴＴＴＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＡＣＡＧＡＡＧＣＴＡＡＴＡＣＧＡＣＴＣＡＣＴＡＴＡＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４５）
５’ＵＴＲ（プロモーターなし）コード配列：ＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４６）
３’ＵＴＲコード配列：
ＴＧＡＴＡＡＴＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＧＣＣＡＴＧＣＴＴＣＴＴＧＣＣＣＣＴＴＧＧＧＣＣＴＣＣＣＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＣＣＴＣＣＣＣＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＣＧＴＡＣＣＣＣＣＧＴＧＧＴＣＴＴＴＧＡＡＴＡＡＡＧＴＣＴＧＡＧＴＧＧＧＧＣＧＧＣ（配列番号１４７）が挙げられる。
５’ＵＴＲは太字である。
３’ＵＴＲは下線を付す。
ｈＣＭＶ－ｇＨ：ｈＣＭＶ、糖タンパク質Ｈ（Ｍｅｒｌｉｎ株）

【表４】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACAGTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTG
CTCTACCGCATGCTCAAGACATGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGC
CCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAA
TAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１）

ｈＣＭＶ－ｇＨ：ｈＣＭＶ、糖タンパク質Ｈ（Ｍｅｒｌｉｎ株）ｍＲＮＡ

【表５】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCAUCGGCAUCUAUCUG
CUCUACCGCAUGCUCAAGACAUGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGC
CCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAA
UAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１５８）

ｈＣＭＶ－ｇＨＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｈ－ＦＬＡＧタグ

【表６】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG

AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACAGTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTG
CTCTACCGCATGCTCAAGACATGCGATTACAAGGACGATGACGATAAGTGATGATAATAGGC
TGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCC
TGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２）

ｈＣＭＶ－ｇＨＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｈ－ＦＬＡＧタグｍＲＮＡ

【表７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC

GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCAUCGGCAUCUAUCUG
CUCUACCGCAUGCUCAAGACAUGCGAUUACAAGGACGAUGACGAUAAGUGAUGAUAAUAGGC
UGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC
UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１５９）

ｈＣＭＶ－ｇＬ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｌ

【表８】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCGCCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTT
CTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATTGTTTCCTCAGCCG
CCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAACTAACGCGC
CGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGT
GAATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGTCCCGTTACGCCGG
AGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCCCTGCTGTACAAC
AATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAGCGCCGCGCTGGAT
GACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTGTACACGTGCGTGG

ACGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCATCTTCACGGAA
CACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAA
CGAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCTGCCGCGCCCGAGG
GCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCTGCGTCACCAGCTG
GACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGCCCGAGCTGAAGCA
GACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTGGATGCTCGCTGAT
AATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTC
CCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
（配列番号３）

ｈＣＭＶ－ｇＬ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｌ　ｍＲＮＡ
【表９】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCGCCGCCCGGAUUGCGGCUUCUCUUU
CUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUUGUUUCCUCAGCCG
CCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCCCGAACUAACGCGC
CGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGCUGCGCCCGUUGGU
GAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGUCCCGUUACGCCGG
AGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGCCCUGCUGUACAAC
AAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAGCGCCGCGCUGGAU
GACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUGUACACGUGCGUGG
ACGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAGCAUCUUCACGGAA
CACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGGUGGCCAUACGCAA
CGAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCUGCCGCGCCCGAGG
GCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCUGCGUCACCAGCUG
GACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGCCCGAGCUGAAGCA
GACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUGGAUGCUCGCUGAU
AAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUC
CCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
（配列番号１６０）

ｈＣＭＶ－ｇＬＦＬＡＧ、糖タンパク質Ｌ－ＦＬＡＧ

【表１０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCGCCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTT
CTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATTGTTTCCTCAGCCG
CCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAACTAACGCGC
CGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGT
GAATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGTCCCGTTACGCCGG
AGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCCCTGCTGTACAAC
AATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAGCGCCGCGCTGGAT
GACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTGTACACGTGCGTGG
ACGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCATCTTCACGGAA
CACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAA
CGAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCTGCCGCGCCCGAGG
GCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCTGCGTCACCAGCTG

GACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGCCCGAGCTGAAGCA
GACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTGGATGCTCGCGATT
ACAAGGACGATGACGATAAGTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCC
CCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAAT
AAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号４）

ｈＣＭＶ－ｇＬＦＬＡＧ、糖タンパク質Ｌ－ＦＬＡＧ　ｍＲＮＡ
【表１１】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCGCCGCCCGGAUUGCGGCUUCUCUUU
CUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUUGUUUCCUCAGCCG
CCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCCCGAACUAACGCGC
CGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGCUGCGCCCGUUGGU
GAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGUCCCGUUACGCCGG
AGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGCCCUGCUGUACAAC
AAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAGCGCCGCGCUGGAU
GACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUGUACACGUGCGUGG
ACGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAGCAUCUUCACGGAA
CACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGGUGGCCAUACGCAA
CGAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCUGCCGCGCCCGAGG
GCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCUGCGUCACCAGCUG
GACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGCCCGAGCUGAAGCA
GACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUGGAUGCUCGCGAUU
ACAAGGACGAUGACGAUAAGUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC
CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAU
AAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１６１）

ｈＣＭＶ＿ｇＢ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ

【表１２】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTG
CGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTT
CTGCTACTCACAGTCACCATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCA
GTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAA
CACTACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGTGT
GTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGCACCTCGATG
AAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGC
GCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACA
TCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATT
CATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGT
TTTCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT
ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTC
CAAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTGACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCT
ACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTT
CCGAACTACACTATCGTCTCCGACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT

【表１３】

（表１２の続き）

GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATG
TCACTTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGAGGAC
TCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGAA
CATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTT
TCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACT
GGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAAGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTT
GGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACA
ATGCAACTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGTTC
ACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTGGTG
TGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCA
TTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTG
GCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGA
GTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACG
TGCAGTACGGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGGAA
TGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTGGACTA
CCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGG
ATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTG
CGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGCG
GGTAAAGTACGTGGAGGACAAGGTAGTCGACCCGCTACCGCCCTACCTCAAGGGTCTGGACG
ACCTCATGAGCGGCCTGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGTTGGCGTAGCCATTGGGGCCGTGGGT
GGCGCGGTGGCCTCCGTGGTCGAAGGCGTTGCCACCTTCCTCAAAAACCCCTTCGGAGCGTT
CACCATCATCCTCGTGGCCATAGCTGTAGTCATTATCACTTATTTGATCTATACTCGACAGC
GGCGTTTGTGCACGCAGCCGCTGCAGAACCTCTTTCCCTATCTGGTGTCCGCCGACGGGACC
ACCGTGACGTCGGGCAGCACCAAAGACACGTCGTTACAGGCTCCGCCTTCCTACGAGGAAAG
TGTTTATAATTCTGGTCGCAAAGGACCGGGACCACCGTCGTCTGATGCATCCACGGCGGCTC
CGCCTTACACCAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTTCTGGCCCTGGCCCGTCTGGACGCAGAG
CAGCGAGCGCAGCAGAACGGTACAGATTCTTTGGACGGACGGACTGGCACGCAGGACAAGGG
ACAGAAGCCCAACCTACTAGACCGACTGCGACATCGCAAAAACGGCTACCGACACTTGAAAG
ACTCTGACGAAGAAGAGAACGTCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCC
CCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAAT
AAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号５）

ｈＣＭＶ＿ｇＢ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ　ｍＲＮＡ

【表１４】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCCUGGUAGUCUG
CGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUUCUACUCGUGGAACUU
CUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUGCUCACUCUCGAUCCGGUUCA
GUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCCAUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAA
CACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGGUCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGU
GUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUAUUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUG
AAGCCCAUCAAUGAAGACCUGGACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGC
GCACACCUUUAAGGUACGAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACA
UCCACACCACUUAUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUU
CAUCAUAUCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGU
UUUCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACGAUU

【表１５】

（表１４の続き）

AUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCACUACUGCGCGCUC
CAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGGUUGACAUUUCUCCUUUCU
ACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAAACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUU
CCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGACCGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUU
GGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGGUGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUG
UCACUUGUCAACUCACUUUCUGGGAAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGAC
UCGUAUCACUUUUCUUCUGCCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAA
CAUGUCCGACUCUGCGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUU
UCAAUACUUCAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACU
GGUGGUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUUU
GGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUGGCAACA
AUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCCAGCUGCAGUUC
ACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAAUCGCAGAAGCCUGGUG
UGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCAGCAAGAUCAACCCGUCAGCCA
UUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGCGUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUG
GCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCGUCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGA
GUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGACCCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACG
UGCAGUACGGUCAACUGGGCGAGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAA
UGUCAGCUUCCCAGCCUCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUA
CCUCUUCAAACGCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGG
AUAUCGACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUG
CGUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGCAGCG
GGUAAAGUACGUGGAGGACAAGGUAGUCGACCCGCUACCGCCCUACCUCAAGGGUCUGGACG
ACCUCAUGAGCGGCCUGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGUUGGCGUAGCCAUUGGGGCCGUGGGU
GGCGCGGUGGCCUCCGUGGUCGAAGGCGUUGCCACCUUCCUCAAAAACCCCUUCGGAGCGUU
CACCAUCAUCCUCGUGGCCAUAGCUGUAGUCAUUAUCACUUAUUUGAUCUAUACUCGACAGC
GGCGUUUGUGCACGCAGCCGCUGCAGAACCUCUUUCCCUAUCUGGUGUCCGCCGACGGGACC
ACCGUGACGUCGGGCAGCACCAAAGACACGUCGUUACAGGCUCCGCCUUCCUACGAGGAAAG
UGUUUAUAAUUCUGGUCGCAAAGGACCGGGACCACCGUCGUCUGAUGCAUCCACGGCGGCUC
CGCCUUACACCAACGAGCAGGCUUACCAGAUGCUUCUGGCCCUGGCCCGUCUGGACGCAGAG
CAGCGAGCGCAGCAGAACGGUACAGAUUCUUUGGACGGACGGACUGGCACGCAGGACAAGGG
ACAGAAGCCCAACCUACUAGACCGACUGCGACAUCGCAAAAACGGCUACCGACACUUGAAAG
ACUCUGACGAAGAAGAGAACGUCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC
CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAU
AAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１６２）

ｈＣＭＶ＿ｇＢＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ－ＦＬＡＧ

【表１６】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTG
CGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTT
CTGCTACTCACAGTCACCATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCA
GTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAA
CACTACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGTGT
GTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGCACCTCGATG

【表１７】

（表１６の続き）

AAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGC
GCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACA
TCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATT
CATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGT
TTTCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT
ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTC
CAAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTGACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCT
ACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTT
CCGAACTACACTATCGTCTCCGACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT
GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATG
TCACTTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGAGGAC
TCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGAA
CATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTT
TCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACT
GGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAAGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTT
GGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACA
ATGCAACTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGTTC
ACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTGGTG
TGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCA
TTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTG
GCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGA
GTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACG
TGCAGTACGGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGGAA
TGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTGGACTA
CCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGG
ATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTG
CGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGCG
GGTAAAGTACGTGGAGGACAAGGTAGTCGACCCGCTACCGCCCTACCTCAAGGGTCTGGACG
ACCTCATGAGCGGCCTGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGTTGGCGTAGCCATTGGGGCCGTGGGT
GGCGCGGTGGCCTCCGTGGTCGAAGGCGTTGCCACCTTCCTCAAAAACCCCTTCGGAGCGTT
CACCATCATCCTCGTGGCCATAGCTGTAGTCATTATCACTTATTTGATCTATACTCGACAGC
GGCGTTTGTGCACGCAGCCGCTGCAGAACCTCTTTCCCTATCTGGTGTCCGCCGACGGGACC
ACCGTGACGTCGGGCAGCACCAAAGACACGTCGTTACAGGCTCCGCCTTCCTACGAGGAAAG
TGTTTATAATTCTGGTCGCAAAGGACCGGGACCACCGTCGTCTGATGCATCCACGGCGGCTC
CGCCTTACACCAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTTCTGGCCCTGGCCCGTCTGGACGCAGAG
CAGCGAGCGCAGCAGAACGGTACAGATTCTTTGGACGGACGGACTGGCACGCAGGACAAGGG
ACAGAAGCCCAACCTACTAGACCGACTGCGACATCGCAAAAACGGCTACCGACACTTGAAAG
ACTCTGACGAAGAAGAGAACGTCGATTACAAGGACGATGACGATAAGTGATAATAGGCTGGA
GCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCA
CCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号６）

ｈＣＭＶ＿ｇＢＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ－ＦＬＡＧ　ｍＲＮＡ

【表１８】

TCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCCUGGUAGUCUG

【表１９】

（表１８の続き）

CGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUUCUACUCGUGGAACUU
CUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUGCUCACUCUCGAUCCGGUUCA
GUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCCAUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAA
CACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGGUCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGU
GUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUAUUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUG
AAGCCCAUCAAUGAAGACCUGGACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGC
GCACACCUUUAAGGUACGAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACA
UCCACACCACUUAUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUU
CAUCAUAUCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGU
UUUCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACGAUU
AUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCACUACUGCGCGCUC
CAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGGUUGACAUUUCUCCUUUCU
ACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAAACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUU
CCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGACCGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUU
GGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGGUGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUG
UCACUUGUCAACUCACUUUCUGGGAAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGAC
UCGUAUCACUUUUCUUCUGCCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAA
CAUGUCCGACUCUGCGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUU
UCAAUACUUCAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACU
GGUGGUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUUU
GGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUGGCAACA
AUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCCAGCUGCAGUUC
ACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAAUCGCAGAAGCCUGGUG
UGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCAGCAAGAUCAACCCGUCAGCCA
UUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGCGUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUG
GCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCGUCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGA
GUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGACCCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACG
UGCAGUACGGUCAACUGGGCGAGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAA
UGUCAGCUUCCCAGCCUCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUA
CCUCUUCAAACGCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGG
AUAUCGACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUG
CGUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGCAGCG
GGUAAAGUACGUGGAGGACAAGGUAGUCGACCCGCUACCGCCCUACCUCAAGGGUCUGGACG
ACCUCAUGAGCGGCCUGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGUUGGCGUAGCCAUUGGGGCCGUGGGU
GGCGCGGUGGCCUCCGUGGUCGAAGGCGUUGCCACCUUCCUCAAAAACCCCUUCGGAGCGUU
CACCAUCAUCCUCGUGGCCAUAGCUGUAGUCAUUAUCACUUAUUUGAUCUAUACUCGACAGC
GGCGUUUGUGCACGCAGCCGCUGCAGAACCUCUUUCCCUAUCUGGUGUCCGCCGACGGGACC
ACCGUGACGUCGGGCAGCACCAAAGACACGUCGUUACAGGCUCCGCCUUCCUACGAGGAAAG
UGUUUAUAAUUCUGGUCGCAAAGGACCGGGACCACCGUCGUCUGAUGCAUCCACGGCGGCUC
CGCCUUACACCAACGAGCAGGCUUACCAGAUGCUUCUGGCCCUGGCCCGUCUGGACGCAGAG
CAGCGAGCGCAGCAGAACGGUACAGAUUCUUUGGACGGACGGACUGGCACGCAGGACAAGGG
ACAGAAGCCCAACCUACUAGACCGACUGCGACAUCGCAAAAACGGCUACCGACACUUGAAAG
ACUCUGACGAAGAAGAGAACGUCGAUUACAAGGACGAUGACGAUAAGUGAUAAUAGGCUGGA
GCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA
CCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC（配列番号１６３）

【０６９２】

実施例１３：ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶ変異体糖タンパク質配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つまたは以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少な

くとも１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。

ｈＣＭＶ－ｇＨｔｒｕｎｃ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｈ（細胞外ドメイン）

【表２０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA

CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAG
CCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

（配列番号７）

ｈＣＭＶ－ｇＨｔｒｕｎｃ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｈ（細胞外ドメイン）ｍＲＮＡ

【表２１】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAG
CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC

（配列番号１６４）

ｈＣＭＶ－ｇＨｔｒｕｎｃＦＬＡＧ、糖タンパク質Ｈ細胞外ドメイン

【表２２】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACGATTACAAGGACGATGACGATAAGTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATG
CTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGG
TCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号８）

ｈＣＭＶ－ｇＨｔｒｕｎｃＦＬＡＧ、糖タンパク質Ｈ細胞外ドメインｍＲＮＡ

【表２３】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACGAUUACAAGGACGAUGACGAUAAGUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUG
CUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGG
UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１６５）

ｈＣＭＶｇＨｔｒｕｎｃ６ＸＨｉｓ、糖タンパク質Ｈ細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグ

【表２４】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC

GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACCACCATCACCACCATCACTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTT
GCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTG
AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号９）

hCMVgHtrunc6XHis、糖タンパク質H細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグmRNA

【表２５】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC

UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACCACCAUCACCACCAUCACUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU
GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG
AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１６６）

hCMV＿TrgB、糖タンパク質B（細胞外ドメイン）

【表２６】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTG
CGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTT
CTGCTACTCACAGTCACCATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCA
GTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAA
CACTACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGTGT
GTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGCACCTCGATG
AAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGC
GCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACA
TCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATT
CATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGT
TTTCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT
ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTC
CAAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTGACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCT
ACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTT

CCGAACTACACTATCGTCTCCGACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT
GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATG
TCACTTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGAGGAC
TCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGAA
CATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTT
TCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACT
GGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAAGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTT
GGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACA
ATGCAACTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGTTC
ACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTGGTG
TGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCA
TTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTG
GCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGA
GTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACG
TGCAGTACGGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGGAA
TGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTGGACTA
CCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGG
ATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTG
CGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGTG
ATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCC
TCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

（配列番号１０）

ｈＣＭＶ＿ＴｒｇＢ、糖タンパク質Ｂ（細胞外ドメイン）ｍＲＮＡ

【表２７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCCUGGUAGUCUG
CGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUUCUACUCGUGGAACUU
CUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUGCUCACUCUCGAUCCGGUUCA
GUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCCAUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAA
CACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGGUCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGU
GUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUAUUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUG
AAGCCCAUCAAUGAAGACCUGGACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGC
GCACACCUUUAAGGUACGAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACA
UCCACACCACUUAUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUU
CAUCAUAUCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGU
UUUCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACGAUU
AUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCACUACUGCGCGCUC
CAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGGUUGACAUUUCUCCUUUCU
ACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAAACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUU
CCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGACCGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUU
GGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGGUGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUG
UCACUUGUCAACUCACUUUCUGGGAAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGAC
UCGUAUCACUUUUCUUCUGCCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAA
CAUGUCCGACUCUGCGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUU

UCAAUACUUCAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACU
GGUGGUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUUU
GGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUGGCAACA
AUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCCAGCUGCAGUUC
ACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAAUCGCAGAAGCCUGGUG
UGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCAGCAAGAUCAACCCGUCAGCCA
UUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGCGUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUG
GCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCGUCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGA
GUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGACCCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACG
UGCAGUACGGUCAACUGGGCGAGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAA
UGUCAGCUUCCCAGCCUCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUA
CCUCUUCAAACGCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGG
AUAUCGACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUG
CGUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGCAGUG
AUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCC
UCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC

（配列番号１６７）

ｈＣＭＶ＿ＴｒｇＢＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ細胞外ドメイン－ＦＬＡＧ

【表２８】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTG
CGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTT
CTGCTACTCACAGTCACCATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCA
GTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAA
CACTACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGTGT
GTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGCACCTCGATG
AAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGC
GCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACA
TCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATT
CATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGT
TTTCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT
ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTC
CAAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTGACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCT
ACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTT
CCGAACTACACTATCGTCTCCGACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT
GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATG
TCACTTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGAGGAC
TCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGAA
CATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTT
TCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACT
GGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAAGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTT
GGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACA
ATGCAACTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGTTC
ACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTGGTG

TGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCA
TTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTG
GCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGA
GTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACG
TGCAGTACGGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGGAA
TGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTGGACTA
CCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGG
ATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTG
CGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGGA
TTACAAGGACGATGACGATAAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCC
CTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATA
AAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１１）

ｈＣＭＶ＿ＴｒｇＢＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ細胞外ドメイン－ＦＬＡＧ　ｍＲＮＡ

【表２９】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCCUGGUAGUCUG
CGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUUCUACUCGUGGAACUU
CUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUGCUCACUCUCGAUCCGGUUCA
GUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCCAUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAA
CACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGGUCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGU
GUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUAUUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUG
AAGCCCAUCAAUGAAGACCUGGACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGC
GCACACCUUUAAGGUACGAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACA
UCCACACCACUUAUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUU
CAUCAUAUCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGU
UUUCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACGAUU
AUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCACUACUGCGCGCUC
CAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGGUUGACAUUUCUCCUUUCU
ACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAAACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUU
CCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGACCGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUU
GGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGGUGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUG
UCACUUGUCAACUCACUUUCUGGGAAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGAC
UCGUAUCACUUUUCUUCUGCCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAA
CAUGUCCGACUCUGCGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUU
UCAAUACUUCAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACU
GGUGGUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUUU
GGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUGGCAACA
AUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCCAGCUGCAGUUC
ACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAAUCGCAGAAGCCUGGUG
UGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCAGCAAGAUCAACCCGUCAGCCA
UUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGCGUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUG
GCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCGUCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGA
GUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGACCCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACG
UGCAGUACGGUCAACUGGGCGAGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAA

UGUCAGCUUCCCAGCCUCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUA
CCUCUUCAAACGCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGG
AUAUCGACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUG
CGUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGCAGGA
UUACAAGGACGAUGACGAUAAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC
CUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUA
AAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１６８）

ｈＣＭＶ－ＴｒｇＢ６ＸＨｉｓ、ｈＣＭＶ糖タンパク質細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグ

【表３０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTG
CGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTT
CTGCTACTCACAGTCACCATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCA
GTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAA
CACTACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGTGT
GTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGCACCTCGATG
AAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGC
GCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACA
TCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATT
CATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGT
TTTCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT
ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTC
CAAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTGACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCT
ACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTT
CCGAACTACACTATCGTCTCCGACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT
GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATG
TCACTTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGAGGAC
TCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGAA
CATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTT
TCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACT
GGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAAGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTT
GGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACA
ATGCAACTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGTTC
ACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTGGTG
TGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCA
TTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTG
GCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGA
GTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACG
TGCAGTACGGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGGAA
TGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTGGACTA
CCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGG
ATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTG
CGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGCA
CCATCACCACCATCACTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGG

CCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCT
GAGTGGGCGGC （配列番号１２）

ｈＣＭＶ－ＴｒｇＢ６ＸＨｉｓ、ｈＣＭＶ糖タンパク質細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグｍＲＮＡ

【表３１】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCCUGGUAGUCUG
CGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUUCUACUCGUGGAACUU
CUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUGCUCACUCUCGAUCCGGUUCA
GUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCCAUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAA
CACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGGUCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGU
GUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUAUUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUG
AAGCCCAUCAAUGAAGACCUGGACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGC
GCACACCUUUAAGGUACGAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACA
UCCACACCACUUAUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUU
CAUCAUAUCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGU
UUUCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACGAUU
AUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCCGCGGCAGC
ACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCACUACUGCGCGCUC
CAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGGUUGACAUUUCUCCUUUCU
ACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAAACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUU
CCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGACCGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUU
GGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGGUGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUG
UCACUUGUCAACUCACUUUCUGGGAAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGAC
UCGUAUCACUUUUCUUCUGCCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAA
CAUGUCCGACUCUGCGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUU
UCAAUACUUCAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACU
GGUGGUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUUU
GGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUGGCAACA
AUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCCAGCUGCAGUUC
ACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAAUCGCAGAAGCCUGGUG
UGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCAGCAAGAUCAACCCGUCAGCCA
UUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGCGUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUG
GCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCGUCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGA
GUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGACCCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACG
UGCAGUACGGUCAACUGGGCGAGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAA
UGUCAGCUUCCCAGCCUCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUA
CCUCUUCAAACGCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGG
AUAUCGACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUG
CGUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGCAGCA
CCAUCACCACCAUCACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGG
CCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCU
GAGUGGGCGGC （配列番号１６９）

【０６９３】

実施例１４：ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶ　ＵＬ配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つまたは以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。

ｈＣＭＶ＿ＵＬ１２８

【表３２】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGTTCTTGAC
GGCGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAATGTTGCG
AATTCATAAACGTCAACCACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAATCGCTTC
ACCGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGAT
TCGCGGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAACAAACTGA
CGAGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGCGGCAAAGTA
AACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGATCAATCT
GGAATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTTAAGAAAC
ACAAACGGCTGGATGTGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGTGATAATAGGCTGGA
GCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCA
CCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１３）

hCMV_UL128 mRNA
【表３３】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGCCGUUCUUGAC
GGCGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCGCAGAAGAAUGUUGCG
AAUUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUUUCAAAAUGUGCAAUCGCUUC
ACCGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCUACAGUCCCGAGAAAACGGCUGAGAU
UCGCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAUUGACACGCCAGGUCGUACACAACAAACUGA
CGAGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACCUCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGGCAAAGUA
AACGACAAGGCGCAGUACCUGCUGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGAUCAAUCU
GGAAUACGACAAGAUAACCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUUAAGAAAC
ACAAACGGCUGGAUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGUGAUAAUAGGCUGGA
GCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA
CCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１７０）

hCMV－128FLAG、UL128－FLAGタグ
【表３４】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGTTCTTGAC
GGCGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAATGTTGCG
AATTCATAAACGTCAACCACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAATCGCTTC
ACCGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGAT
TCGCGGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAACAAACTGA

CGAGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGCGGCAAAGTA
AACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGATCAATCT
GGAATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTTAAGAAAC
ACAAACGGCTGGATGTGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGGATTACAAGGACGAT
GACGATAAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCC
CCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGG
CGGC （配列番号１４）

hCMV－128FLAG、UL128－FLAGタグmRNA
【表35】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGCCGUUCUUGAC
GGCGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCGCAGAAGAAUGUUGCG
AAUUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUUUCAAAAUGUGCAAUCGCUUC
ACCGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCUACAGUCCCGAGAAAACGGCUGAGAU
UCGCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAUUGACACGCCAGGUCGUACACAACAAACUGA
CGAGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACCUCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGGCAAAGUA
AACGACAAGGCGCAGUACCUGCUGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGAUCAAUCU
GGAAUACGACAAGAUAACCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUUAAGAAAC
ACAAACGGCUGGAUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGGAUUACAAGGACGAU
GACGAUAAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCC
CCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGG
CGGC （配列番号１７１）

hCMV－UL130
【表36】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCA
CTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAA
CAGCAAACCAGAATCCGTCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCG
GCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGG
GTTCCAGCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAACC
GGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCTG
AGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAACGGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGG
AAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAGA
CCAAGCTGCTACGCTTCGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTG
GAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCAC
CGAGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTTGATAATAGG
CTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTC
CTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１５）

hCMV－UL130　mRNA

【表３７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUCA
CUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUAA
CAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGCG
GCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUAUCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGG
GUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCGAGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACC
GGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGAAGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUG
AGCGGUCGGAACCAAACCAUCCUCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGG
AAACGUGCAGAUCAGCGUGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAGA
CCAAGCUGCUACGCUUCGUCGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUG
GAGAGCUGGGCUCACGUCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCAC
CGAGGCCAAUAACCAGACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUUGAUAAUAGG
CUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUC
CUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１７２）

hＣＭＶ－ＵＬ１３０ＦＬＡＧ、ＵＬ１３０－ＦＬＡＧタグ

【表３８】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCA
CTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAA
CAGCAAACCAGAATCCGTCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCG
GCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGG
GTTCCAGCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAACC
GGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCTG
AGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAACGGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGG
AAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAGA
CCAAGCTGCTACGCTTCGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTG
GAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCAC
CGAGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTGATTACAAGG
ACGATGACGATAAGTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG
GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTC
TGAGTGGGCGGC （配列番号１６）

hＣＭＶ－ＵＬ１３０ＦＬＡＧ、ＵＬ１３０－ＦＬＡＧタグｍＲＮＡ

【表３９】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUCA
CUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUAA
CAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGCG
GCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUAUCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGG
GUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCGAGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACC
GGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGAAGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUG
AGCGGUCGGAACCAAACCAUCCUCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGG
AAACGUGCAGAUCAGCGUGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAGA
CCAAGCUGCUACGCUUCGUCGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUG

GAGAGCUGGGCUCACGUCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCAC
CGAGGCCAAUAACCAGACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUGAUUACAAGG
ACGAUGACGAUAAGUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGG
GCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUC
UGAGUGGGCGGC （配列番号１７３）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３１Ａ

【表４０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTG
TCTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGATTATTACC
GAGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTTACAAGTAT
GTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAA
CTTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGTTGCTCATCAGCGACTTTAGAC
GTCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGTTCGCTGGCG
CCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTTTGCCAACTGATAATAGGCTGGAGC
CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACC
CGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１７）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３１Ａ　ｍＲＮＡ

【表４１】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCUGUGUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUG
UCUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGAUUAUUACC
GAGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCCCGACCAAACCCGUUACAAGUAU
GUGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUACGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAA
CUUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGUCGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGAC
GUCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGUUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCG
CCACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUUUGCCAACUGAUAAUAGGCUGGAGC
CUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACC
CGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１７４）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３１ＡＦＬＡＧ、ＵＬ１３１Ａ－ＦＬＡＧ

【表４２】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTG
TCTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGATTATTACC
GAGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTTACAAGTAT
GTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAA
CTTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGTTGCTCATCAGCGACTTTAGAC
GTCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGTTCGCTGGCG
CCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTTTGCCAACGATTACAAGGACGATGA
CGATAAGTGATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCC
CCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGG
GCGGC（配列番号１８）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３１ＡＦＬＡＧ、ＵＬ１３１Ａ－ＦＬＡＧ　ｍＲＮＡ

【表４３】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCUGUGUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUG
UCUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGAUUAUUACC
GAGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCCCGACCAAACCCGUUACAAGUAU
GUGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUACGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAA
CUUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGUCGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGAC
GUCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGUUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCG
CCACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUUUGCCAACGAUUACAAGGACGAUGA
CGAUAAGUGAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC
CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG
GCGGC（配列番号１７５）

【０６９４】

実施例１５：ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶ　ＵＬ多量体配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つまたは以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。（配列番号１９）

【表４４】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGACAGACGAGAGAGA
AGCACGCCAATTCTGCCTGCTTAAGCCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCATCCT
CGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCGAAC
CGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTGCGT
GAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGAAAA
CGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTCGAT
GTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACCCTG
GAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTACCG
ATCTTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGCCAC
CGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGCTGG
ACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCTCTT
TGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACCTCA
TCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTGTCC
ATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAAAGC
GCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGCTAG
TTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCCGCA
CTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGCCGT
GGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCTTCG
CCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCCGTC
CCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTGCCT
CTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCAAAC
GAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTACATA
CTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGACTT
TGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAGAAC
TCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAAATC
TTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTTAGC
TCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGACGCG
ATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTTCCC
GCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTT
TTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATATCG
TAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGCCAG
AGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCATAC
CACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAAGCG
CCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCGGAC
GACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCACTA
CCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCACCG
ACAGTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTGCTC
TACCGCATGCTCAAGACATGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCC
TTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAA
AGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号１９）

hＣＭＶ　ｇＨペンタｍＲＮＡ

【表４５】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGACAGACGAGAGAGA
AGCACGCCAAUUCUGCCUGCUUAAGCCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAUCCU
CGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCGAAC
CGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUGCGU
GAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGAAAA
CGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUCGAU
GUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACCCUG
GAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUACCG
AUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGCCAC
CGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGCUGG
ACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCUCUU
UGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACCUCA
UCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUGUCC
AUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAAAGC
GCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGCUAG
UUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCCGCA
CUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGCCGU
GGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCUUCG
CCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCCGUC
CCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUGCCU
CUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCAAAC
GAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUACAUA
CUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGACUU

UGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAGAAC
UCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAAAUC
UUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUUAGC
UCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGACGCG
AUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUUCCC
GCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCUGUU
UUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUAUCG
UAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCCACCACCGUCGUAGGCCAG
AGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCAUAC
CACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAAGCG
CCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCGGAC
GACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCACUA
CCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCACCG
ACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCAUCGGCAUCUAUCUGCUC
UACCGCAUGCUCAAGACAUGC<u>UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC</u>
<u>UUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAA</u>
<u>AGUCUGAGUGGGCGGC</u>　（配列番号１７６）

hＣＭＶ　ｇＬペンタ

【表４６】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGCTTAAGCAGGCAGA
ATTGGCCCTTAGCCTGTACCAGCCGAACCATGTGCCGCCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTTC
TCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATTGTTTCCTCAGCCGC
CGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAACTAACGCGCC
GATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGTG
AATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGTCCCGTTACGCCGGA
GGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCCCTGCTGTACAACA
ATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAGCGCCGCGCTGGATG
ACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTGTACACGTGCGTGGA
CGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCATCTTCACGGAAC
ACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAAC
GAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCTGCCGCGCCCGAGGG
CATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCTGCGTCACCAGCTGG
ACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGCCCGAGCTGAAGCAG
ACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTGGATGCTCGCTGATA
ATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCC
CCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
（配列番号２０）

hＣＭＶ　ｇＬペンタｍＲＮＡ

【表４７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGCUUAAGCAGGCAGA
AUUGGCCCUUAGCCUGUACCAGCCGAACCAUGUGCCGCCGCCCGGAUUGCGGCUUCUCUUUC
UCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUUGUUUCCUCAGCCGC
CGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCCCGAACUAACGCGCC
GAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGCUGCGCCCGUUGGUG
AAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGUCCCGUUACGCCGGA
GGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGCCCUGCUGUACAACA
AUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAGCGCCGCGCUGGAUG
ACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUGUACACGUGCGUGGA
CGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAGCAUCUUCACGGAAC
ACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGGUGGCCAUACGCAAC
GAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCUGCCGCGCCCGAGGG
CAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCUGCGUCACCAGCUGG
ACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGCCCGAGCUGAAGCAG
ACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUGGAUGCUCGCUGAUA
AUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCC
CCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
（配列番号１７７）

hＣＭＶ　ｇＬ二量体

【表４８】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGTGGCTCTTATATTT
CTTCTTACTCTTCTTTTCTCTCTTATTTCCATGTGCCGCCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTT
CTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATTGTTTCCTCAGCCG
CCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAACTAACGCGC
CGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGT
GAATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGTCCCGTTACGCCGG
AGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCCCTGCTGTACAAC
AATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAGCGCCGCGCTGGAT
GACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTGTACACGTGCGTGG
ACGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCATCTTCACGGAA
CACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAA
CGAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCTGCCGCGCCCGAGG
GCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCTGCGTCACCAGCTG
GACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGCCCGAGCTGAAGCA
GACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTGGATGCTCGCTGAT
AATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTC
CCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
（配列番号２１）

hＣＭＶ　ｇＬ二量体ｍＲＮＡ

【表４９】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGUGGCUCUUAUAUUU
CUUCUUACUCUUCUUUUCUCUCUUAUUUCCAUGUGCCGCCGCCCGGAUUGCGGCUUCUCUUU
CUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUUGUUUCCUCAGCCG
CCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCCCGAACUAACGCGC
CGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGCUGCGCCCGUUGGU
GAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGUCCCGUUACGCCGG
AGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGCCCUGCUGUACAAC
AAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAGCGCCGCGCUGGAU
GACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUGUACACGUGCGUGG

ACGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAGCAUCUUCACGGAA
CACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGGUGGCCAUACGCAA
CGAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCUGCCGCGCCCGAGG
GCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCUGCGUCACCAGCUG
GACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGCCCGAGCUGAAGCA
GACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUGGAUGCUCGCUGAU
AAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUC
CCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
（配列番号１７８）

hＣＭＶ　ＵＬ１２８ペンタ

【表５０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGTTCGGCTGGTACAG
GCTAACCAGAAGACAGATAAGAGCCTCCATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGTTCTTGACGG
CGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAATGTTGCGAA
TTCATAAACGTCAACCACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAATCGCTTCAC
CGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGATTC
GCGGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAACAAACTGACG
AGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGCGGCAAAGTAAA
CGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGATCAATCTGG
AATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTTAAGAAACAC
AAACGGCTGGATGTGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGTGATAATAGGCTGGAGC
CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACC
CGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２２）

hＣＭＶ　ＵＬ１２８ペンタｍＲＮＡ

【表５１】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGUUCGGCUGGUACAG
GCUAACCAGAAGACAGAUAAGAGCCUCCAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGCCGUUCUUGACGG
CGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCGCAGAAGAAUGUUGCGAA
UUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUUUCAAAAUGUGCAAUCGCUUCAC
CGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCUACAGUCCCGAGAAAACGGCUGAGAUUC
GCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAUUGACACGCCAGGUCGUACACAACAAACUGACG
AGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACCUCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGGCAAAGUAAA
CGACAAGGCGCAGUACCUGCUGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGAUCAAUCUGG
AAUACGACAAGAUAACCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUUAAGAAACAC
AAACGGCUGGAUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGUGAUAAUAGGCUGGAGC
CUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACC
CGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１７９）

hＣＭＶ－ＵＬ１３０ペンタ

【表５２】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAGGCTCTTATCTGT
CTTCTCAGTCCGAATTCGAAGTACGGCTACCATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTC
ACTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTA

ACAGCAAACCAGAATCCGTCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGC
GGCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGG
GGTTCCAGCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAAC
CGGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCT
GAGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAACGGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACG
GAAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAG
ACCAAGCTGCTACGCTTCGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCT
GGAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCA
CCGAGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTTGATAATAG
GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTT
CCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２３）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３０ペンタｍＲＮＡ

【表５３】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAGGCUCUUAUCUGU
CUUCUCAGUCCGAAUUCGAAGUACGGCUACCAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUC
ACUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUA
ACAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGC
GGCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUAUCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGG
GGUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCGAGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAAC
CGGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGAAGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCU
GAGCGGUCGGAACCAAACCAUCCUCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACG
GAAACGUGCAGAUCAGCGUGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAG
ACCAAGCUGCUACGCUUCGUCGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCU
GGAGAGCUGGGCUCACGUCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCA
CCGAGGCCAAUAACCAGACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUUGAUAAUAG
GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUU
CCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１８０）

ｈＣＭＶＵＬ１３０三量体

【表５４】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGTGGCTCTTATATTT
CTTCTTAGTCCGAATTCGAAGTACGGCTACATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCA
CTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAA
CAGCAAACCAGAATCCGTCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCG
GCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGG
GTTCCAGCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAACC
GGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCTG
AGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAACGGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGG
AAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAGA
CCAAGCTGCTACGCTTCGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTG
GAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCAC
CGAGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTTGATAATAGG
CTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTC

CTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２４）

hＣＭＶＵＬ１３０三量体ｍＲＮＡ

【表５５】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGUGGCUCUUAUAUUU
CUUCUUAGUCCGAAUUCGAAGUACGGCUACAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUCA
CUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUAA
CAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGCG
GCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUAUCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGG
GUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCGAGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACC
GGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGAAGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUG
AGCGGUCGGAACCAAACCAUCCUCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGG
AAACGUGCAGAUCAGCGUGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAGA
CCAAGCUGCUACGCUUCGUCGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUG
GAGAGCUGGGCUCACGUCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCAC
CGAGGCCAAUAACCAGACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUUGAUAAUAGG
CUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUC
CUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１８１）

hＣＭＶ－ＵＬ１３１Ａペンタ

【表５６】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGTAGCCGTACTTCGA
ATTCGGACAAGCTTCTCTCTCGTCTGTCCATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGT
CTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGATTATTACCG
AGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTTACAAGTATG
TGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAAC
TTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGTTGCTCATCAGCGACTTTAGACG
TCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGTTCGCTGGCGC
CACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTTTGCCAACTGATAATAGGCTGGAGCC
TCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCC
GTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２５）

ｈＣＭＶ－ＵＬ１３１Ａペンタｍ ＲＮＡ

【表５７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGUAGCCGUACUUCGA
AUUCGGACAAGCUUCUCUCUCGUCUGUCCAUGCGGCUGUGUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUGU
CUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGAUUAUUACCG
AGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCCCGACCAAACCCGUUACAAGUAUG
UGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUACGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAAC
UUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGUCGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGACG
UCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGUUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCGC
CACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUUUGCCAACUGAUAAUAGGCUGGAGCC

UCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCC
GUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１８２）

ｈＣＭＶＵＬ１３１Ａ三量体

【表５８】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGTAGCCGTACTTCGA
ATTCGGACTTTCTTTTCTCTCTTATTTCCATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGT
CTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGATTATTACCG
AGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTTACAAGTATG
TGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAAC
TTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGTTGCTCATCAGCGACTTTAGACG
TCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGTTCGCTGGCGC
CACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTTTGCCAACTGATAATAGGCTGGAGCC
TCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCC
GTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC （配列番号２６）

ｈＣＭＶＵＬ１３１Ａ三量体ｍ ＲＮＡ

【表５９】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGUAGCCGUACUUCGA
AUUCGGACUUUCUUUUCUCUCUUAUUUCCAUGCGGCUGUGUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUGU
CUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACCGCGGAAAAAAACGAUUAUUACCG
AGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCCCGACCAAACCCGUUACAAGUAUG
UGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUACGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAAC
UUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGUCGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGACG
UCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGUUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCGC
CACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUUUGCCAACUGAUAAUAGGCUGGAGCC
UCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCC
GUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC　（配列番号１８３）

【０６９５】

実施例１６：ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶ　ＵＬ融合配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つまたは以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。

ｈＣＭＶ＿ｐｐ６５－ＩＥ１、ｈＣＭＶ　ＵＬ８３－ＵＬ１２３融合

【表６０】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAGTCGCGCGGTCGCCGTTGTCCCGAAAT
GATATCCGTACTGGGTCCCATTTCGGGGCACGTGCTGAAAGCCGTGTTTAGTCGCGGCGATA
CGCCGGTGCTGCCGCACGAGACGCGACTCCTGCAGACGGGTATCCACGTACGCGTGAGCCAG

【表６１】

（表６０の続き）

CCCTCGCTGATCCTGGTGTCGCAGTACACGCCCGACTCGACGCCATGCCACCGCGGCGACAA
TCAGCTGCAGGTGCAGCACACGTACTTTACGGGCAGCGAGGTGGAGAACGTGTCGGTCAACG
TGCACAACCCCACGGGCCGAAGCATCTGCCCCAGCCAAGAGCCCATGTCGATCTATGTGTAC
GCGCTGCCGCTCAAGATGCTGAACATCCCCAGCATCAACGTGCACCACTACCCGTCGGCGGC
CGAGCGCAAACACCGACACCTGCCCGTAGCCGACGCTGTTATTCACGCGTCGGGCAAGCAGA
TGTGGCAGGCGCGTCTCACGGTCTCGGGACTGGCCTGGACGCGTCAGCAGAACCAGTGGAAA
GAGCCCGACGTCTACTACACGTCAGCGTTCGTGTTTCCCACCAAGGACGTGGCACTGCGGCA
CGTGGTGTGCGCGCACGAGCTGGTTTGCTCCATGGAGAACACGCGCGCAACCAAGATGCAGG
TGATAGGTGACCAGTACGTCAAGGTGTACCTGGAGTCCTTCTGCGAGGACGTGCCCTCCGGC
AAGCTCTTTATGCACGTCACGCTGGGCTCTGACGTGGAAGAGGACCTAACGATGACCCGCAA
CCCGCAACCCTTCATGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCTTTACGGTGTTGTGTCCCAAAAATA
TGATAATCAAACCGGGCAAGATCTCGCACATCATGCTGGATGTGGCTTTTACCTCACACGAG
CATTTTGGGCTGCTGTGTCCCAAGAGCATCCCGGGCCTGAGCATCTCAGGTAACCTGTTGAT
GAACGGGCAGCAAATCTTCCTGGAGGTACAAGCGATACGCGAGACCGTGGAACTGCGTCAGT
ACGATCCCGTGGCTGCGCTCTTCTTTTTCGATATCGACTTGTTGCTGCAGCGCGGGCCTCAG
TACAGCGAGCACCCCACCTTCACCAGCCAGTATCGCATCCAGGGCAAGCTTGAGTACCGACA
CACCTGGGACCGGCACGACGAGGGTGCCGCCCAGGGCGACGACGACGTCTGGACCAGCGGAT
CGGACTCCGACGAAGAACTCGTAACCACCGAGCGTAAGACGCCCCGCGTCACCGGCGGCGGC
GCCATGGCGAGCGCCTCCACTTCCGCGGGCCGCAAACGCAAATCAGCATCCTCGGCGACGGC
GTGCACGGCGGGCGTTATGACACGCGGCCGCCTTAAGGCCGAGTCCACCGTCGCGCCCGAAG
AGGACACCGACGAGGATTCCGACAACGAAATCCACAATCCGGCCGTGTTCACCTGGCCGCCC
TGGCAGGCCGGCATCCTGGCCCGCAACCTGGTGCCCATGGTGGCTACGGTTCAGGGTCAGAA
TCTGAAGTACCAGGAGTTCTTCTGGGACGCCAACGACATCTACCGCATCTTCGCCGAATTGG
AAGGCGTATGGCAGCCCGCTGCGCAACCCAAACGTCGCCGCCACCGGCAAGACGCCTTGCCC
GGGCCATGCATCGCCTCGACGCCCAAAAAGCACCGAGGTGAGTCCTCTGCCAAGAGAAAGAT
GGACCCTGATAATCCTGACGAGGGCCCTTCCTCCAAGGTGCCACGGCCCGAGACACCCGTGA
CCAAGGCCACGACGTTCCTGCAGACTATGTTAAGGAAGGAGGTTAACAGTCAGCTGAGCCTG
GGAGACCCGCTGTTCCCAGAATTGGCCGAAGAATCCCTCAAAACCTTTGAACAAGTGACCGA
GGATTGCAACGAGAACCCCGAAAAAGATGTCCTGACAGAACTCGTCAAACAGATTAAGGTTC
GAGTGGACATGGTGCGGCATAGAATCAAGGAGCACATGCTGAAAAAATATACCCAGACGGAA
GAAAAATTCACTGGCGCCTTTAATATGATGGGAGGATGTTTGCAGAATGCCTTAGATATCTT
AGATAAGGTTCATGAGCCTTTCGAGGACATGAAGTGTATTGGGCTAACTATGCAGAGCATGT
ATGAGAACTACATTGTACCTGAGGATAAGCGGGAGATGTGGATGGCTTGTATTAAGGAGCTG
CATGATGTGAGCAAGGGCGCCGCTAACAAGTTGGGGGGGTGCACTGCAGGCTAAGGCCCGTGC
TAAAAAGGATGAACTTAGGAGAAAGATGATGTATATGTGCTACAGGAATATAGAGTTCTTTA
CCAAGAACTCAGCCTTCCCTAAGACCACCAATGGCTGCAGTCAGGCCATGGCGGCATTGCAG
AACTTGCCTCAGTGCTCTCCTGATGAGATTATGTCTTATGCCCAGAAAATCTTTAAGATTTT
GGATGAGGAGAGAGACAAGGTGCTCACGCACATTGATCACATATTTATGGATATCCTCACTA
CATGTGTGGAAACAATGTGTAATGAGTACAAGGTCACTAGTGACGCTTGTATGATGACCATG
TACGGGGGCATCTCTCTCTTAAGTGAGTTCTGTCGGGTGCTGTGCTGCTATGTCTTAGAGGA
GACTAGTGTGATGCTGGCCAAGCGGCCTCTGATAACCAAGCCTGAGGTTATCAGTGTAATGA
AGCGCCGCATTGAGGAGATCTGCATGAAGGTCTTTGCCCAGTACATTCTGGGGGCCGATCCT
TTGAGAGTCTGCTCTCCTAGTGTGGATGACCTACGGGCCATCGCCGAGGAGTCAGATGAGGA
AGAGGCTATTGTAGCCTACACTTTGGCCACCGCTGGTGCCAGCTCCTCTGATTCTCTGGTGT
CACCTCCAGAGTCCCCTGTACCCGCGACTATCCCTCTGTCCTCAGTAATTGTGGCTGAGAAC
AGTGATCAGGAAGAAAGTGAACAGAGTGATGAGGAACAGGAGGAGGGTGCTCAGGAGGAGCG
GGAGGACACTGTGTCTGTCAAGTCTGAGCCAGTGTCTGAGATAGAGGAAGTTGCCTCAGAGG

【表６２】

（表６１の続き）

AAGAGGAGGATGGTGCTGAGGAACCCACCGCCTCTGGAGGCAAGAGCACCCACCCTATGGTG
ACTAGAAGCAAGGCTGACCAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCC
TTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAA
AGTCTGAGTGGGCGGC　（配列番号２７）

10

ｈＣＭＶ＿ｐｐ６５－ＩＥ１、ｈＣＭＶ　ＵＬ８３－ＵＬ１２３融合ｍＲＮＡ

【表６３】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAGUCGCGCGGUCGCCGUUGUCCCGAAAU
GAUAUCCGUACUGGGUCCCAUUUCGGGGCACGUGCUGAAAGCCGUGUUUAGUCGCGGCGAUA
CGCCGGUGCUGCCGCACGAGACGCGACUCCUGCAGACGGGUAUCCACGUACGCGUGAGCCAG
CCCUCGCUGAUCCUGGUGUCGCAGUACACGCCCGACUCGACGCCAUGCCACCGCGGCGACAA
UCAGCUGCAGGUGCAGCACACGUACUUUACGGGCAGCGAGGUGGAGAACGUGUCGGUCAACG
UGCACAACCCCACGGGCCGAAGCAUCUGCCCCAGCCAAGAGCCCAUGUCGAUCUAUGUGUAC
GCGCUGCCGCUCAAGAUGCUGAACAUCCCCAGCAUCAACGUGCACCACUACCCGUCGGCGGC
CGAGCGCAAACACCGACACCUGCCCGUAGCCGACGCUGUUAUUCACGCGUCGGGCAAGCAGA
UGUGGCAGGCGCGUCUCACGGUCUCGGGACUGGCCUGGACGCGUCAGCAGAACCAGUGGAAA
GAGCCCGACGUCUACUACACGUCAGCGUUCGUGUUUCCCACCAAGGACGUGGCACUGCGGCA
CGUGGUGUGCGCGCACGAGCUGGUUUGCUCCAUGGAGAACACGCGCGCAACCAAGAUGCAGG
UGAUAGGUGACCAGUACGUCAAGGUGUACCUGGAGUCCUUCUGCGAGGACGUGCCCUCCGGC
AAGCUCUUUAUGCACGUCACGCUGGGCUCUGACGUGGAAGAGGACCUAACGAUGACCCGCAA
CCCGCAACCCUUCAUGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCUUUACGGUGUUGUGUCCCAAAAAUA
UGAUAAUCAAACCGGGCAAGAUCUCGCACAUCAUGCUGGAUGUGGCUUUUACCUCACACGAG
CAUUUUGGGCUGCUGUGUCCCAAGAGCAUCCCGGGCCUGAGCAUCUCAGGUAACCUGUUGAU
GAACGGGCAGCAAAUCUUCCUGGAGGUACAAGCGAUACGCGAGACCGUGGAACUGCGUCAGU
ACGAUCCCGUGGCUGCGCUCUUCUUUUUCGAUAUCGACUUGUUGCUGCAGCGCGGGCCUCAG
UACAGCGAGCACCCCACCUUCACCAGCCAGUAUCGCAUCCAGGGCAAGCUUGAGUACCGACA
CACCUGGGACCGGCACGACGAGGGUGCCGCCCAGGGCGACGACGACGUCUGGACCAGCGGAU
CGGACUCCGACGAAGAACUCGUAACCACCGAGCGUAAGACGCCCCGCGUCACCGGCGGCGGC
GCCAUGGCGAGCGCCUCCACUUCCGCGGGCCGCAAACGCAAAUCAGCAUCCUCGGCGACGGC
GUGCACGGCGGGCGUUAUGACACGCGGCCGCCUUAAGGCCGAGUCCACCGUCGCGCCCGAAG
AGGACACCGACGAGGAUUCCGACAACGAAAUCCACAAUCCGGCCGUGUUCACCUGGCCGCCC
UGGCAGGCCGGCAUCCUGGCCCGCAACCUGGUGCCCAUGGUGGCUACGGUUCAGGGUCAGAA
UCUGAAGUACCAGGAGUUCUUCUGGGACGCCAACGACAUCUACCGCAUCUUCGCCGAAUUGG
AAGGCGUAUGGCAGCCCGCUGCGCAACCCAAACGUCGCCGCCACCGGCAAGACGCCUUGCCC
GGGCCAUGCAUCGCCUCGACGCCCAAAAAGCACCGAGGUGAGUCCUCUGCCAAGAGAAAGAU
GGACCCUGAUAAUCCUGACGAGGGCCCUUCCUCCAAGGUGCCACGGCCCGAGACACCCGUGA
CCAAGGCCACGACGUUCCUGCAGACUAUGUUAAGGAAGGAGGUUAACAGUCAGCUGAGCCUG
GGAGACCCGCUGUUCCCAGAAUUGGCCGAAGAAUCCCUCAAAACCUUUGAACAAGUGACCGA
GGAUUGCAACGAGAACCCCGAAAAAGAUGUCCUGACAGAACUCGUCAAACAGAUUAAGGUUC
GAGUGGACAUGGUGCGGCAUAGAAUCAAGGAGCACAUGCUGAAAAAAUAUACCCAGACGGAA
GAAAAAUUCACUGGCGCCUUUAAUAUGAUGGGAGGAUGUUUGCAGAAUGCCUUAGAUAUCUU
AGAUAAGGUUCAUGAGCCUUUCGAGGACAUGAAGUGUAUUGGGCUAACUAUGCAGAGCAUGU
AUGAGAACUACAUUGUACCUGAGGAUAAGCGGGAGAUGUGGAUGGCUUGUAUUAAGGAGCUG
CAUGAUGUGAGCAAGGGCGCCGCUAACAAGUUGGGGGGUGCACUGCAGGCUAAGGCCCGUGC
UAAAAAGGAUGAACUUAGGAGAAAGAUGAUGUAUAUGUGCUACAGGAAUAUAGAGUUCUUUA

【表６４】

（表６３の続き）

CCAAGAACUCAGCCUUCCCUAAGACCACCAAUGGCUGCAGUCAGGCCAUGGCGGCAUUGCAG
AACUUGCCUCAGUGCUCUCCUGAUGAGAUUAUGUCUUAUGCCCAGAAAAUCUUUAAGAUUUU
GGAUGAGGAGAGAGACAAGGUGCUCACGCACAUUGAUCACAUAUUUAUGGAUAUCCUCACUA
CAUGUGUGGAAACAAUGUGUAAUGAGUACAAGGUCACUAGUGACGCUUGUAUGAUGACCAUG
UACGGGGGCAUCUCUCUCUUAAGUGAGUUCUGUCGGGUGCUGUGCUGCUAUGUCUUAGAGGA
GACUAGUGUGAUGCUGGCCAAGCGGCCUCUGAUAACCAAGCCUGAGGUUAUCAGUGUAAUGA
AGCGCCGCAUUGAGGAGAUCUGCAUGAAGGUCUUUGCCCAGUACAUUCUGGGGGCCGAUCCU
UUGAGAGUCUGCUCUCCUAGUGUGGAUGACCUACGGGCCAUCGCCGAGGAGUCAGAUGAGGA
AGAGGCUAUUGUAGCCUACACUUUGGCCACCGCUGGUGCCAGCUCCUCUGAUUCUCUGGUGU
CACCUCCAGAGUCCCCUGUACCCGCGACUAUCCCUCUGUCCUCAGUAAUUGUGGCUGAGAAC
AGUGAUCAGGAAGAAAGUGAACAGAGUGAUGAGGAACAGGAGGAGGGUGCUCAGGAGGAGCG
GGAGGACACUGUGUCUGUCAAGUCUGAGCCAGUGUCUGAGAUAGAGGAAGUUGCCUCAGAGG
AAGAGGAGGAUGGUGCUGAGGAACCCACCGCCUCUGGAGGCAAGAGCACCCACCCUAUGGUG
ACUAGAAGCAAGGCUGACCAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC
UUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAA
AGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１８４）

hCMV＿pp65－IE1FLAG、hCMV UL83－UL123 FLAGタグ

【表６５】

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAGTCGCGCGGTCGCCGTTGTCCCGAAAT
GATATCCGTACTGGGTCCCATTTCGGGGCACGTGCTGAAAGCCGTGTTTAGTCGCGGCGATA
CGCCGGTGCTGCCGCACGAGACGCGACTCCTGCAGACGGGTATCCACGTACGCGTGAGCCAG
CCCTCGCTGATCCTGGTGTCGCAGTACACGCCCGACTCGACGCCATGCCACCGCGGCGACAA
TCAGCTGCAGGTGCAGCACACGTACTTTACGGGCAGCGAGGTGGAGAACGTGTCGGTCAACG
TGCACAACCCCACGGGCCGAAGCATCTGCCCCAGCCAAGAGCCCATGTCGATCTATGTGTAC
GCGCTGCCGCTCAAGATGCTGAACATCCCCAGCATCAACGTGCACCACTACCCGTCGGCGGC
CGAGCGCAAACACCGACACCTGCCCGTAGCCGACGCTGTTATTCACGCGTCGGGCAAGCAGA
TGTGGCAGGCGCGTCTCACGGTCTCGGGACTGGCCTGGACGCGTCAGCAGAACCAGTGGAAA
GAGCCCGACGTCTACTACACGTCAGCGTTCGTGTTTCCCACCAAGGACGTGGCACTGCGGCA
CGTGGTGTGCGCGCACGAGCTGGTTTGCTCCATGGAGAACACGCGCGCAACCAAGATGCAGG
TGATAGGTGACCAGTACGTCAAGGTGTACCTGGAGTCCTTCTGCGAGGACGTGCCCTCCGGC
AAGCTCTTTATGCACGTCACGCTGGGCTCTGACGTGGAAGAGGACCTAACGATGACCCGCAA
CCCGCAACCCTTCATGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCTTTACGGTGTTGTGTCCCAAAAATA
TGATAATCAAACCGGGCAAGATCTCGCACATCATGCTGGATGTGGCTTTTACCTCACACGAG
CATTTTGGGCTGCTGTGTCCCAAGAGCATCCCGGGCCTGAGCATCTCAGGTAACCTGTTGAT
GAACGGGCAGCAAATCTTCCTGGAGGTACAAGCGATACGCGAGACCGTGGAACTGCGTCAGT
ACGATCCCGTGGCTGCGCTCTTCTTTTTCGATATCGACTTGTTGCTGCAGCGCGGGCCTCAG
TACAGCGAGCACCCCACCTTCACCAGCCAGTATCGCATCCAGGGCAAGCTTGAGTACCGACA
CACCTGGGACCGGCACGACGAGGGTGCCGCCCAGGGCGACGACGACGTCTGGACCAGCGGAT
CGGACTCCGACGAAGAACTCGTAACCACCGAGCGTAAGACGCCCCGCGTCACCGGCGGCGGC
GCCATGGCGAGCGCCTCCACTTCCGCGGGCCGCAAACGCAAATCAGCATCCTCGGCGACGGC
GTGCACGGCGGGCGTTATGACACGCGGCCGCCTTAAGGCCGAGTCCACCGTCGCGCCCGAAG
AGGACACCGACGAGGATTCCGACAACGAAATCCACAATCCGGCCGTGTTCACCTGGCCGCCC
TGGCAGGCCGGCATCCTGGCCCGCAACCTGGTGCCCATGGTGGCTACGGTTCAGGGTCAGAA
TCTGAAGTACCAGGAGTTCTTCTGGGACGCCAACGACATCTACCGCATCTTCGCCGAATTGG

【表６６】

（表６５の続き）

AAGGCGTATGGCAGCCCGCTGCGCAACCCAAACGTCGCCGCCACCGGCAAGACGCCTTGCCC
GGGCCATGCATCGCCTCGACGCCCAAAAAGCACCGAGGTGAGTCCTCTGCCAAGAGAAAGAT
GGACCCTGATAATCCTGACGAGGGCCCTTCCTCCAAGGTGCCACGGCCCGAGACACCCGTGA
CCAAGGCCACGACGTTCCTGCAGACTATGTTAAGGAAGGAGGTTAACAGTCAGCTGAGCCTG
GGAGACCCGCTGTTCCCAGAATTGGCCGAAGAATCCCTCAAAACCTTTGAACAAGTGACCGA
GGATTGCAACGAGAACCCCGAAAAAGATGTCCTGACAGAACTCGTCAAACAGATTAAGGTTC
GAGTGGACATGGTGCGGCATAGAATCAAGGAGCACATGCTGAAAAAATATACCCAGACGGAA
GAAAAATTCACTGGCGCCTTTAATATGATGGGAGGATGTTTGCAGAATGCCTTAGATATCTT
AGATAAGGTTCATGAGCCTTTCGAGGACATGAAGTGTATTGGGCTAACTATGCAGAGCATGT
ATGAGAACTACATTGTACCTGAGGATAAGCGGGAGATGTGGATGGCTTGTATTAAGGAGCTG
CATGATGTGAGCAAGGGCGCCGCTAACAAGTTGGGGGGTGCACTGCAGGCTAAGGCCCGTGC
TAAAAAGGATGAACTTAGGAGAAAGATGATGTATATGTGCTACAGGAATATAGAGTTCTTTA
CCAAGAACTCAGCCTTCCCTAAGACCACCAATGGCTGCAGTCAGGCCATGGCGGCATTGCAG
AACTTGCCTCAGTGCTCTCCTGATGAGATTATGTCTTATGCCCAGAAAATCTTTAAGATTTT
GGATGAGGAGAGAGACAAGGTGCTCACGCACATTGATCACATATTTATGGATATCCTCACTA
CATGTGTGGAAACAATGTGTAATGAGTACAAGGTCACTAGTGACGCTTGTATGATGACCATG
TACGGGGGCATCTCTCTCTTAAGTGAGTTCTGTCGGGTGCTGTGCTGCTATGTCTTAGAGGA
GACTAGTGTGATGCTGGCCAAGCGGCCTCTGATAACCAAGCCTGAGGTTATCAGTGTAATGA
AGCGCCGCATTGAGGAGATCTGCATGAAGGTCTTTGCCCAGTACATTCTGGGGGCCGATCCT
TTGAGAGTCTGCTCTCCTAGTGTGGATGACCTACGGGCCATCGCCGAGGAGTCAGATGAGGA
AGAGGCTATTGTAGCCTACACTTTGGCCACCGCTGGTGCCAGCTCCTCTGATTCTCTGGTGT
CACCTCCAGAGTCCCCTGTACCCGCGACTATCCCTCTGTCCTCAGTAATTGTGGCTGAGAAC
AGTGATCAGGAAGAAAGTGAACAGAGTGATGAGGAACAGGAGGAGGGTGCTCAGGAGGAGCG
GGAGGACACTGTGTCTGTCAAGTCTGAGCCAGTGTCTGAGATAGAGGAAGTTGCCTCAGAGG
AAGAGGAGGATGGTGCTGAGGAACCCACCGCCTCTGGAGGCAAGAGCACCCACCCTATGGTG
ACTAGAAGCAAGGCTGACCAGGATTACAAGGACGATGACGATAAGTGATAATAGGCTGGAGC
CTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACC
CGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC（配列番号２８）

ｈＣＭＶ＿ｐｐ６５－ＩＥ１、ｈＣＭＶ　ＵＬ８３－ＵＬ１２３融合ｍＲＮＡ

【表６７】

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAGUCGCGCGGUCGCCGUUGUCCCGAAAU
GAUAUCCGUACUGGGUCCCAUUUCGGGGCACGUGCUGAAAGCCGUGUUUAGUCGCGGCGAUA
CGCCGGUGCUGCCGCACGAGACGCGACUCCUGCAGACGGGUAUCCACGUACGCGUGAGCCAG
CCCUCGCUGAUCCUGGUGUCGCAGUACACGCCCGACUCGACGCCAUGCCACCGCGGCGACAA
UCAGCUGCAGGUGCAGCACACGUACUUUACGGGCAGCGAGGUGGAGAACGUGUCGGUCAACG
UGCACAACCCCACGGGCCGAAGCAUCUGCCCCAGCCAAGAGCCCAUGUCGAUCUAUGUGUAC
GCGCUGCCGCUCAAGAUGCUGAACAUCCCCAGCAUCAACGUGCACCACUACCCGUCGGCGGC
CGAGCGCAAACACCGACACCUGCCCGUAGCCGACGCUGUUAUUCACGCGUCGGGCAAGCAGA
UGUGGCAGGCGCGUCUCACGGUCUCGGGACUGGCCUGGACGCGUCAGCAGAACCAGUGGAAA
GAGCCCGACGUCUACUACACGUCAGCGUUCGUGUUUCCCACCAAGGACGUGGCACUGCGGCA
CGUGGUGUGCGCGCACGAGCUGGUUUGCUCCAUGGAGAACACGCGCGCAACCAAGAUGCAGG
UGAUAGGUGACCAGUACGUCAAGGUGUACCUGGAGUCCUUCUGCGAGGACGUGCCCUCCGGC
AAGCUCUUUAUGCACGUCACGCUGGGCUCUGACGUGGAAGAGGACCUAACGAUGACCCGCAA
CCCGCAACCCUUCAUGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCUUUACGGUGUUGUGUCCCAAAAAUA

10

【表６８】

（表６７の続き）

UGAUAAUCAAACCGGGCAAGAUCUCGCACAUCAUGCUGGAUGUGGCUUUUACCUCACACGAG
CAUUUUGGGCUGCUGUGUCCCAAGAGCAUCCCGGGCCUGAGCAUCUCAGGUAACCUGUUGAU
GAACGGGCAGCAAAUCUUCCUGGAGGUACAAGCGAUACGCGAGACCGUGGAACUGCGUCAGU
ACGAUCCCGUGGCUGCGCUCUUCUUUUUCGAUAUCGACUUGUUGCUGCAGCGCGGGCCUCAG
UACAGCGAGCACCCCACCUUCACCAGCCAGUAUCGCAUCCAGGGCAAGCUUGAGUACCGACA
CACCUGGGACCGGCACGACGAGGGUGCCGCCCAGGGCGACGACGACGUCUGGACCAGCGGAU
CGGACUCCGACGAAGAACUCGUAACCACCGAGCGUAAGACGCCCCGCGUCACCGGCGGCGGC
GCCAUGGCGAGCGCCUCCACUUCCGCGGGCCGCAAACGCAAAUCAGCAUCCUCGGCGACGGC
GUGCACGGCGGGCGUUAUGACACGCGGCCGCCUUAAGGCCGAGUCCACCGUCGCGCCCGAAG
AGGACACCGACGAGGAUUCCGACAACGAAAUCCACAAUCCGGCCGUGUUCACCUGGCCGCCC
UGGCAGGCCGGCAUCCUGGCCCGCAACCUGGUGCCCAUGGUGGCUACGGUUCAGGGUCAGAA
UCUGAAGUACCAGGAGUUCUUCUGGGACGCCAACGACAUCUACCGCAUCUUCGCCGAAUUGG
AAGGCGUAUGGCAGCCCGCUGCGCAACCCAAACGUCGCCGCCACCGGCAAGACGCCUUGCCC
GGGCCAUGCAUCGCCUCGACGCCCAAAAAGCACCGAGGUGAGUCCUCUGCCAAGAGAAAGAU
GGACCCUGAUAAUCCUGACGAGGGCCCUUCCUCCAAGGUGCCACGGCCCGAGACACCCGUGA
CCAAGGCCACGACGUUCCUGCAGACUAUGUUAAGGAAGGAGGUUAACAGUCAGCUGAGCCUG
GGAGACCCGCUGUUCCCAGAAUUGGCCGAAGAAUCCCUCAAAACCUUUGAACAAGUGACCGA
GGAUUGCAACGAGAACCCCGAAAAAGAUGUCCUGACAGAACUCGUCAAACAGAUUAAGGUUC
GAGUGGACAUGGUGCGGCAUAGAAUCAAGGAGCACAUGCUGAAAAAAUAUACCCAGACGGAA
GAAAAAUUCACUGGCGCCUUUAAUAUGAUGGGAGGAUGUUUGCAGAAUGCCUUAGAUAUCUU
AGAUAAGGUUCAUGAGCCUUUCGAGGACAUGAAGUGUAUUGGGCUAACUAUGCAGAGCAUGU
AUGAGAACUACAUUGUACCUGAGGAUAAGCGGGAGAUGUGGAUGGCUUGUAUUAAGGAGCUG
CAUGAUGUGAGCAAGGGCGCCGCUAACAAGUUGGGGGGUGCACUGCAGGCUAAGGCCCGUGC
UAAAAAGGAUGAACUUAGGAGAAAGAUGAUGUAUAUGUGCUACAGGAAUAUAGAGUUCUUUA
CCAAGAACUCAGCCUUCCCUAAGACCACCAAUGGCUGCAGUCAGGCCAUGGCGGCAUUGCAG
AACUUGCCUCAGUGCUCUCCUGAUGAGAUUAUGUCUUAUGCCCAGAAAAUCUUUAAGAUUUU
GGAUGAGGAGAGAGACAAGGUGCUCACGCACAUUGAUCACAUAUUUAUGGAUAUCCUCACUA
CAUGUGUGGAAACAAUGUGUAAUGAGUACAAGGUCACUAGUGACGCUUGUAUGAUGACCAUG
UACGGGGGCAUCUCUCUCUUAAGUGAGUUCUGUCGGGUGCUGUGCUGCUAUGUCUUAGAGGA
GACUAGUGUGAUGCUGGCCAAGCGGCCUCUGAUAACCAAGCCUGAGGUUAUCAGUGUAAUGA
AGCGCCGCAUUGAGGAGAUCUGCAUGAAGGUCUUUGCCCAGUACAUUCUGGGGGCCGAUCCU
UUGAGAGUCUGCUCUCCUAGUGUGGAUGACCUACGGGCCAUCGCCGAGGAGUCAGAUGAGGA
AGAGGCUAUUGUAGCCUACACUUUGGCCACCGCUGGUGCCAGCUCCUCUGAUUCUCUGGUGU
CACCUCCAGAGUCCCCUGUACCCGCGACUAUCCCUCUGUCCUCAGUAAUUGUGGCUGAGAAC
AGUGAUCAGGAAGAAAGUGAACAGAGUGAUGAGGAACAGGAGGAGGGUGCUCAGGAGGAGCG
GGAGGACACUGUGUCUGUCAAGUCUGAGCCAGUGUCUGAGAUAGAGGAAGUUGCCUCAGAGG
AAGAGGAGGAUGGUGCUGAGGAACCCACCGCCUCUGGAGGCAAGAGCACCCACCCUAUGGUG
ACUAGAAGCAAGGCUGACCAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC
UUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAA
AGUCUGAGUGGGCGGC （配列番号１８５）

【０６９６】

実施例１７：ｈＣＭＶワクチン－ｈＣＭＶコンカテマー配列

ｈＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｈＣＭＶワクチンは、以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つまたは以下に列挙するｍＲＮＡ配列の少なくとも１つの断片を含む少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい。

【表６９】

hCMVgH-2A-gL (ORF-gH-フーリン-リンカー-P2A-gL)

フーリン：CCGCGCCAAGAGGAGC （配列番号１４８）

リンカー：GGAAGCGGA

Ｐ２Ａペプチド：
GCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCT
（配列番号１４９）

5′-UTR：太字

3′-UTR：下線

hCMVgH-2A-gL (ORF-gH-フーリン-リンカー-P2A-gL)

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC

【表７０】

（表６９の続き）

CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACAGTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTG
CTCTACCGCATGCTCAAGACATGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAG
CCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGTGCCGCCGCCCGGATT
GCGGCTTCTCTTTCTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATT
GTTTCCTCAGCCGCCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCC
CGAACTAACGCGCCGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGC
TGCGCCCGTTGGTGAATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGT
CCCGTTACGCCGGAGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGC
CCTGCTGTACAACAATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAG
CGCCGCGCTGGATGACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTG
TACACGTGCGTGGACGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAG
CATCTTCACGGAACACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGG
TGGCCATACGCAACGAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCT
GCCGCGCCCGAGGGCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCT
GCGTCACCAGCTGGACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGC
CCGAGCTGAAGCAGACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTG
GATGCTCGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCC
CCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGG
CGGC （配列番号２９）

【表７１】

（表７０の続き）

hCMVgH-2A-gL (ORF-gH-フーリン-リンカー-P2A-gL)mRNA

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG

10

20

【表７２】

（表７１の続き）

CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGAGCGCCA
CCGACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCAUCGGCAUCUAUCUG
CUCUACCGCAUGCUCAAGACAUGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGCUACUAACUUCAG
CCUGCUGAAGCAGGCUGGAGACGUGGAGGAGAACCCUGGACCUAUGUGCCGCCGCCCGGAUU
GCGGCUUCUCUUUCUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUU
GUUUCCUCAGCCGCCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCC
CGAACUAACGCGCCGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGC
UGCGCCCGUUGGUGAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGU
CCCGUUACGCCGGAGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGC
CCUGCUGUACAACAAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAG
CGCCGCGCUGGAUGACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUG
UACACGUGCGUGGACGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAG
CAUCUUCACGGAACACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGG
UGGCCAUACGCAACGAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCU
GCCGCGCCCGAGGGCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCU
GCGUCACCAGCUGGACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGC
CCGAGCUGAAGCAGACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUG
GAUGCUCGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCC
CCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGG
CGGC （配列番号１８６）

hCMVUL128-2A-UL131 (ORF- UL128- フーリン1- リンカー -P2A-UL130 フーリン- リンカー -F2A-UL131A)

フーリン: CCGCGCCAAGAGGAGC （配列番号１４８）

リンカー: GGAAGCGGA

Ｐ２Ａペプチド：

GCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCT

（配列番号１４９）

【表７３】

（表７２の続き）

Ｆ２Ａペプチド：

GTGAAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGG
ACCT（配列番号１５０）

5′-UTR：太字

3′-UTR：下線

hCMVUL128-2A-UL131（ORF- UL128- フーリン -リンカー -P2A-UL130 フーリン -リンカー -F2A-UL131A）

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGTTCTTGAC
GGCGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAATGTTGCG
AATTCATAAACGTCAACCACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAATCGCTTC
ACCGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGAT
TCGCGGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAACAAACTGA
CGAGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGCGGCAAAGTA
AACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGATCAATCT
GGAATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTTAAGAAAC
ACAAACGGCTGGATGTGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGCGCGCCAAGAGGAGC
GGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGG
ACCTATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCACTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGG
CAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAACAGCAAACCAGAATCCGTCCCCGCCA
TGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCGGCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTA
TCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGGGTTCCAGCGGGTATCAACGGGTCCCG
AGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAACCGGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGA
AGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCTGAGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCA
ACGGATGCCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGGAAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACG
CCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGCTGCTACGCTTCGTCGTCAAC
GATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGA
CTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCACCGAGGCCAATAACCAGACTTACACCT
TCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGTGAAACAGACT
TTGAATTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGGACCTATGCGGCT
GTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAA
CCGCGGAAAAAAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTG
CCCGACCAAACCCGTTACAAGTATGTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTA
CGATGCGAGCCACGGCTTGGACAACTTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGT
CGTTGCTCATCAGCGACTTTAGACGTCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACG
TTCAACGCCGCCGGTTCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTT
TGCCAACTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCC
AGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCG
GC（配列番号３０）

hCMVUL128-2A-UL131（ORF- UL128- フーリン -リンカー -P2A-UL130 フーリン -リンカー -F2A-UL131A）mRNA

【表７４】

（表７３の続き）

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGCCGUUCUUGAC
GGCGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCGCAGAAGAAUGUUGCG
AAUUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUUUCAAAAUGUGCAAUCGCUUC
ACCGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCUACAGUCCCGAGAAAACGGCUGAGAU
UCGCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAUUGACACGCCAGGUCGUACACAACAAACUGA
CGAGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACCUCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGGCAAAGUA
AACGACAAGGCGCAGUACCUGCUGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGAUCAAUCU
GGAAUACGACAAGAUAACCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUUAAGAAAC
ACAAACGGCUGGAUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGCGCGCCAAGAGGAGC
GGAAGCGGAGCUACUAACUUCAGCCUGCUGAAGCAGGCUGGAGACGUGGAGGAGAACCCUGG
ACCUAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUCACUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGG
CAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUAACAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCA
UGGUCUAAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGCGGCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUA
UCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGGGUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCG
AGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACCGGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGA
AGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUGAGCGGUCGGAACCAAACCAUCCUCCA
ACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGGAAACGUGCAGAUCAGCGUGGAAGACG
CCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAGACCAAGCUGCUACGCUUCGUCGUCAAC
GAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUGGAGAGCUGGGCUCACGUCUUCCGGGA
CUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCACCGAGGCCAAUAACCAGACUUACACCU
UCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGUGAAACAGACU
UUGAAUUUUGACCUUCUCAAGUUGGCGGGAGACGUGGAGUCCAACCCUGGACCUAUGCGGCU
GUGUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUGUCUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAA
CCGCGGAAAAAAACGAUUAUUACCGAGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUG
CCCGACCAAACCCGUUACAAGUAUGUGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUA
CGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAACUUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGU
CGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGACGUCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACG
UUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCGCCACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUU
UGCCAACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCC
AGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCG
GC （配列番号１８７）

hCMVgH-gL-UL128-UL130-UL131A 2a

フーリン-CCGCGCCAAGAGGAGC（配列番号１４８）

リンカー-GGAAGCGGA

IP２Aペプチド－

GCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCT

（配列番号１４９）

Ｆ２Aペプチド－

GTGAAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGG
ACCT（配列番号１５０）

【表７５】

（表７４の続き）

Ｅ２Ａペプチドー

CAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAACCCTGGACCT

（配列番号１５１）

T2A-GAGGGCAGAGGAAGTCTGCTAACATGCGGTGACGTCGAGGAGAATCCTGGACCT

（配列番号１５２）

ORF- gH- フーリン -リンカー -P2A-gL フーリン -リンカー -F2A-UL128- フーリン -リンカー -E2A-UL130- フーリン -リンカー -T2A-UL131A

TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA
AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCAT
CCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCG
AACCGCTGGACAAAGCGTTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTG
CGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGA
AAACGCCATCAGTTTCAACTTTTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATGCCTC
GATGTCTTTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTGACCGAAACC
CTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTA
CCGATCTTTTTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGC
CACCGCCCATTGACCTGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGC
TGGACAGAATCACATACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCT
CTTTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTACC
TCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGTAGTTACGGTG
TCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAA
AGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAACTGAAAAACACGAGCTCCTGGTGC
TAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCC
GCACTTGACTTCAACTACCTAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC
CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCT
TCGCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGTCTCC
GTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCTG
CCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCA
AACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTAC
ATACTCTCTAAACAGAATCAGCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGA
CTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAG
AACTCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGACGCGAA
ATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTTGTT
AGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGAC
GCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTT
CCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCT
GTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATA
TCGTAACAAACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGC
CAGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAACATGCA
TACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAA
GCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATCATGTACATGCACGACTCG
GACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCA
CTACCTCATGCTTTTGAAAAACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCA
CCGACAGTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTG

【表７６】

（表７５の続き）

CTCTACCGCATGCTCAAGACATGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAG
CCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGTGCCGCCGCCCGGATT
GCGGCTTCTCTTTCTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCTGCCCATT
GTTTCCTCAGCCGCCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCC
CGAACTAACGCGCCGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGC
TGCGCCCGTTGGTGAATGTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGT
CCCGTTACGCCGGAGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGC
CCTGCTGTACAACAATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCGGACACAG
CGCCGCGCTGGATGACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCGCCGGCCGTG
TACACGTGCGTGGACGACCTGTGCCGCGGCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAG
CATCTTCACGGAACACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGG
TGGCCATACGCAACGAAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCT
GCCGCGCCCGAGGGCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCT
GCGTCACCAGCTGGACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCGGACTGCCGC
CCGAGCTGAAGCAGACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCCCTCAAGCAGTG
GATGCTCGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGTGAAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCT
CAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCTGGACCTATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGT
TCTTGACGGCGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAA
TGTTGCGAATTCATAAACGTCAACCACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAA
TCGCTTCACCGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGG
CTGAGATTCGCGGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAAC
AAACTGACGAGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGCGG
CAAAGTAAACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGA
TCAATCTGGAATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTT
AAGAAACACAAACGGCTGGATGTGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGCGCGCCAA
GAGGAGCGGAAGCGGACAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATGTTGAGA
GCAACCCTGGACCTATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCACTGCCTGCTTCTGTGC
GCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAACAGCAAACCAGAATCC
GTCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCGGCGACGTTTTACTGTC
CTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGGGTTCCAGCGGGTATCA
ACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACAACCGGGAAGGCCAGACCTT
GGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATCTGGTACCTGAGCGGTCGGAACCAAA
CCATCCTCCAACGGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGGAAACGTGCAGATCAGC
GTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGCTGCTACGCTT
CGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACG
TCTTCCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCACCGAGGCCAATAACCAG
ACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGA
GGGCAGAGGAAGTCTGCTAACATGCGGTGACGTCGAGGAGAATCCTGGACCTATGCGGCTGT
GTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACC
GCGGAAAAAAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGGGACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCC
CGACCAAACCCGTTACAAGTATGTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACG
ATGCGAGCCACGGCTTGGACAACTTTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCG
TTGCTCATCAGCGACTTTAGACGTCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTT
CAACGCCGCCGGTTCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCTTTG
CCAACTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAG
CCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

（配列番号３１）

【表７７】

（表７６の続き）

ORF- gH- フーリン -リンカー -P2A-gL フーリン - リンカー -F2A-UL128- フーリン - リンカー -E2A-UL130- フーリン - リンカー -T2A-UL131A mRNA

UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAA
AGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCUACCUCAUCAU
CCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCGCAGAAGCCGUAUCCG
AACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACGGGAGACCCAUCCGCUUCCUG
CGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCCUCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGA
AAACGCCAUCAGUUUCAACUUUUUCCAAAGCUAUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUC
GAUGUCUUUUUGCGGGUCCUCUGGCGGAGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACC
CUGGAAAGAUACCAACAGAGACUUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUA
CCGAUCUUUUUCGCAGCAGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGC
CACCGCCCAUUGACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGC
UGGACAGAAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCU
CUUUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUUACC
UCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAGUUACGGUG
UCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCACGCGUACUUUUCAA
AGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAAAAACACGAGCUCCUGGUGC
UAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCAAAGACCCGGACUUUCUUGACGCC
GCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCACUACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGC
CGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUCAGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCU
UCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCC
GUCCCACGGGCCCUAGACCGCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUG
CCUCUCACAAACACCACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCA
AACGAGCCCUUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUAC
AUACUCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCGA
CUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCACGCCAAG
AACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGGAGAGACGCGAA
AUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCACACUUUACGCAGUUGUU
AGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACACCCUGUUCCAGUAGCGGGCGAC
GCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCCCCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUU
CCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGCAACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCU
GUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCUUCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUA
UCGUAACAAACCAGUACCUGAUCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGC
CAGAGCCUCAUCAUCACCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCA
UACCACACACAGCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAA
GCGCCCUGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCG
GACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAACUCA
CUACCUCAUGCUUUUGAAAAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCGUGGACGCCA
CCGACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCAUCGGCAUCUAUCUG
CUCUACCGCAUGCUCAAGACAUGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGCUACUAACUUCAG
CCUGCUGAAGCAGGCUGGAGACGUGGAGGAGAACCCUGGACCUAUGUGCCGCCGCCCGGAUU
GCGGCUUCUCUUUCUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCAUU
GUUUCCUCAGCCGCCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGGAGUGCCC
CGAACUAACGCGCCGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGUAUGAAAGUUGGC
UGCGCCCGUUGGUGAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGCAACUUAUCCGUUACCGU

10 20 30 40

【表７８】

（表７７の続き）

CCCGUUACGCCGGAGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACGAGGCUUUCCUGGACACUCUGGC
CCUGCUGUACAACAAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCCUGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAG
CGCCGCGCUGGAUGACGGUGAUGCGCGGCUACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUG
UACACGUGCGUGGACGACCUGUGCCGCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAG
CAUCUUCACGGAACACGUGUUAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGG
UGGCCAUACGCAACGAAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCU
GCCGCGCCCGAGGGCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCU
GCGUCACCAGCUGGACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGC
CCGAGCUGAAGCAGACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAGCAGUG
GAUGCUCGCCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGUGAAACAGACUUUGAAUUUUGACCUUCU
CAAGUUGGCGGGAGACGUGGAGUCCAACCCUGGACCUAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGCCGU
UCUUGACGGCGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCGCAGAAGAA
UGUUGCGAAUUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUUUCAAAAUGUGCAA
UCGCUUCACCGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCUACAGUCCCGAGAAAACGG
CUGAGAUUCGCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAUUGACACGCCAGGUCGUACACAAC
AAACUGACGAGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACCUCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGG
CAAAGUAAACGACAAGGCGCAGUACCUGCUGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGA
UCAAUCUGGAAUACGACAAGAUAACCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUU
AAGAAACACAAACGGCUGGAUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGCGCGCCAA
GAGGAGCGGAAGCGGACAGUGUACUAAUUAUGCUCUCUUGAAAUUGGCUGGAGAUGUUGAGA
GCAACCCUGGACCUAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUCACCACUUUCACUGCCUGCUUCUGUGC
GCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUCCGUGGUCGACGCUAACAGCAAACCAGAAUCC
GUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGUAUUCCAAACCGCAUGACGCGGCGACGUUUUACUGUC
CUUUUCUCUAUCCCUCGCCCCCACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGGGUUCCAGCGGGUAUCA
ACGGGUCCCGAGUGUCGCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACCGGGAAGGCCAGACCUU
GGUGGAGAGAAGCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUGAGCGGUCGGAACCAAA
CCAUCCUCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGGAAACGUGCAGAUCAGC
GUGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCAGACCAAGCUGCUACGCUU
CGUCGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUGGAGAGCUGGGCUCACG
UCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCACCGAGGCCAAUAACCAG
ACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUCGCGCCAAGAGGAGCGGAAGCGGAGA
GGGCAGAGGAAGUCUGCUAACAUGCGGUGACGUCGAGGAGAAUCCUGGACCUAUGCGGCUGU
GUCGGGUGUGGCUGUCUGUUUGUCUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACC
GCGGAAAAAAACGAUUAUUACCGAGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCC
CGACCAAACCCGUUACAAGUAUGUGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACUACG
AUGCGAGCCACGGCUUGGACAACUUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCGAGGUGUCG
UUGCUCAUCAGCGACUUUAGACGUCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGUU
CAACGCCGCCGGUUCGCUGGCGCCACACGCCCGGAGCCUCGAGUUCAGCGUGCGGCUCUUUG
CCAACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAG
CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC

（配列番号１８８）

【０６９７】

実施例１８：免疫原性研究

本研究は、ＭＣＭＶから得られたｇＨ及びｇＬ糖タンパク質またはＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１ＡポリペプチドをコードするｍＲＮＡポリヌクレオチドを含む候補ＣＭＶ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されている。

【０６９８】

マウスは、筋肉内（ＩＭ）経路または皮内（ＩＤ）経路を介して０及び４週目にワクチ

ン接種される。１つの群は未接種のままであり、１つは不活性化ＭＣＭＶを投与される。１週間、３週間（投与前）及び５週間に各マウスから血清を採取する。個々の採血物を、抗ｇＨ及び抗ｇＬ活性または抗ＵＬ１２８、抗ＵＬ１３０、及び抗ＵＬ１３１Ａについて、ＥＬＩＳＡアッセイによって、３つの時点全てから試験し、５週目からプールしたサンプルのみを、不活性化ＭＣＭＶを用いたウェスタンブロットによって試験する。

【０６９９】

ＥＬＩＳＡイムノアッセイ

抗体産生は、ＥＬＩＳＡによってサンプル中で測定される。適切に希釈したサンプルを、抗体のエピトープに対して指向される捕捉抗体でプレコーティングした９６ウェルプレートに入れた。典型的には、血清サンプルをアッセイのために１：１００に希釈した。インキュベーション及び洗浄プロトコールは、慣用的な方法を用いて行った。データは波長４５０ｎｍで読み取られる。データを報告し、プロットする。

【０７００】

実施例１９：ＭＣＭＶ負荷

この研究は、ｇＨ及びｇＬまたはＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａをコードするｍ ＲＮＡを含むマウスＣＭＶワクチンを使用して、致死の抗原投与に対する候補ＣＭＶワクチンのマウスにおける有効性を試験するように設計されている。ＣＭＶ感染の厳密な種特異性のために、ＨＣＭＶ感染及び免疫の研究に利用可能な動物モデルはない。マウスサイトメガロウイルス（ＭＣＭＶ）感染は、ＨＣＭＶ感染をシミュレートする最も広く使用されるマウスモデルである。現在の研究では、ＭＣＭＶ　ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ抗原の免疫原性及び防御効力が研究されている。

【０７０１】

ＢＡＬＢ／ｃマウスを無作為に群に分ける。その群を、（１）１０μｇのｇＢ（陽性対照）、（２）１０μｇのｇＨ及びｇＬ　ｍＲＮＡ（別々の配列の組み合わせ）、（３）１０μｇのｇＨ－ｇＬコンカテマーｍＲＮＡ（単一配列）、（４）１０μｇのＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ　ｍＲＮＡ（別々の配列の組み合わせ）、（５）１０μｇのＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａコンカテマーｍ ＲＮＡ（単一配列）、（６）１０μｇのｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａコンカテマーｍ ＲＮＡ（単一配列）及び（７）ＰＢＳ、を用いてそれぞれ免疫する。マウスを右大腿四頭筋への注射（ＩＭ）または皮内投与（ＩＤ）により２回（２８日目に第２の用量）免疫し、腹腔内注射により、致死量（５×ＬＤ５０、２００μｌ／マウス）のＳＧ－ＭＣＭＶ（Ｓｍｉｔｈ株、10^5 ＰＦＵ）を抗原投与する。この感染は、マウスにおいて全身性ウイルス複製を引き起こし、負荷後１週間以内に全てのワクチン接種を受けていないマウスを死滅させる。

【０７０２】

エンドポイントは、感染後５日目、死亡または安楽死である。＞３０％の体重減少、極度の嗜眠または麻痺によって決定される重症病状を示す動物は安楽死させる。ＤＮＡワクチンの防御効果は、体温、体重減少、及び生存の感染症状を総合的に用いて評価する。マウスを秤量し、毎日評価して、体重減少、見かけの身体状態（逆立った毛と傷ついた皮膚）、体温、行動をモニターする。動物の苦痛を最小化または回避するために、全ての場合において、クロロホルム（過剰吸入）後に頸部脱臼によってマウスを人道的に安楽死させる。

【０７０３】

実施例２０：ＭＣＭＶ中和アッセイ

マウスを、実施例１８の方法に従って免疫する。マウス血清サンプルを、２回目の免疫の３週間後に収集する。血清サンプルは、使用するまで－２０℃で保存する。ＭＣＭＶに対して指向される中和抗体は、例えば、Ｇｅｏｆｆｒｏｙ Ｆ ｅｔ ａｌ．，Ｍｕｒｉｎｅ ｃｙｔｏｍｅｇａｌｏｖｉｒｕｓ ｉｎａｃｔｉｖａｔｅｄ ｂｙ ｓｏｄｉｕｍ ｐｅｒｉｏｄａｔｅ ｉｓ ｉｎｎｏｃｕｏｕｓ ａｎｄ ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ ｉｎ ｍｉｃｅ ａｎｄ ｐｒｏｔｅｃｔｓ ｔｈｅｍ ａｇａｉｎｓｔ ｄｅａｔｈ ａｎｄ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ｖａｃｃｉｎｅ．１９９６；１４：１６８６－１６９４に

記載されているように、プラーク減少アッセイによって決定する。補体除去血清（３０μｌ）をＭＥＭで２倍に段階希釈する。各希釈液を３０μｌのＭＥＭ中１００ＰＦＵのＭＣＭＶと混合し、次いで４℃で１時間、３７℃で１時間インキュベートする。混合物を３Ｔ３単層上に重層し、ＰＦＵを標準プラークアッセイによって計算する。中和力価は、プラーク数の５０％の低減を達成するために必要とされる最も高い血清希釈として表す。

【０７０４】

実施例２１：ＩＦＮ－γ　ＥＬＩＳＰＯＴアッセイ

マウスをｇＨもしくはｇＬで免疫するか、またはｇＨ／ｇＬ　ｍＲＮＡを用いて２回（０日目及び２８日目）、ＩＭで１０μｇの用量で同時免疫する。２回目の免疫の２週間後、ＥＬＩＳＰＯＴアッセイのために脾細胞を単離する。イムノスポットを、製造業者の説明書に従ってラット抗マウスＩＦＮ－γｍＡｂでコーティングし、４℃で一晩インキュベートし、次いで２００μｌの遮断溶液で遮断する。続いて、２×１０５個のリンパ球を三連でウェルに添加し、１０μｇ／ｍｌの対応するｇＨもしくはｇＬペプチドまたはｇＨ／ｇＬポリペプチド混合物（同時免疫群用）で刺激する。１８時間後、リンパ球を捨て、ビオチン標識抗マウスＩＦＮ－γＡｂ抗体を各ウェルに添加し、３７℃で１時間インキュベートする。次に、希釈したストレプトアビジン－ＨＲＰコンジュゲート溶液を添加し、室温で２時間インキュベートする。最後に、プレートを１００μｌのＡＥＣ基質溶液で処理し、暗所で、室温で２０分間インキュベートする。非物質化水で洗浄することにより反応を停止させる。スポットは、ＥＬＩＳＰＯＴリーダーによって定量化する。

表２：ヒトサイトメガロウイルス配列

【表７９】

表２：ヒトサイトメガロウイルス配列

配列番号	タンパク質名	タンパク質配列	ヌクレオチド配列（配列番号）
３２	ｇｉ｜５２１３９２４８｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１５２３．１｜エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	MRPGLPSYLIILAVCLFSHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLL LNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAISFNFFQ SYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRLN TYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPPIDLSIP HVWMPPQTTPHGWTESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLF STVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPM LLIFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLN RHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLSALLRNSFHRYAVDVLKSG RCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDR QAALLQIQEFMITCLSQTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTP NQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLH KTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMLVHTTERREIFIVET GLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLE RLTRLFPDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLFCLPL GESFSALTVSEHVSYIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLE YDDTQGVINIMYMHDSDDVLFALDPYNEVVVSSPRTHYLML LKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALSAIIGIYLLYRM LKTC	１
３３	ｇｉ｜８２２８８７４７０｜ｇｂ｜ＡＫＩ０８８９２．１｜ＲＬ１タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPENQHTLPLHHSTTQPHVQTSDKHAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQPHAYPNANPQ ESAHFCTENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	３
３４	ｇｉ｜８２２８８８３１５｜ｇｂ｜ＡＫＩ０９７３２．１｜ＲＬ１タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLQHNTTQPHVQTSDKPAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQ PQLHAYPNANPQESAHFCTDNQHRLTNLLHNIGEGAALGYP VPRAEIRRGGGDWADSASDFDADCWCMWG RFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLADWNVVRCRGTGFRAHDSE DGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLERPSAGEAQARGLLPRIR ITPVSTSPRPKAPQPTTSTASHPHATARPDHTLFPVPSTPS ATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWARRGERGAWMPAETFTCP KDKRPW	６

３５	ｇｉ｜１３６９６８｜ｓｐ｜Ｐ１６７５０．１｜ＧＯ＿ＨＣＭＶＡ　ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝糖タンパク質Ｏ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＯ；Ｆｌａｇｓ：前駆体	MGRKEMMVRDVPKMVFLISISFLLVSFINCKVMSKALYNRP WRGLVLSKIGKYKLDQLKLEILRQLETTISTKYNVSKQPVK NLTMNMTEFPQYYILAGPIQNYSITYLWFDFYSTQLRKPAK YVYSQYNHTAKTITFRPPPCGTVPSMTCLSEMLNVSKRNDT GEQGCGNFTTFNPMFFNVPRWNTKLYVGPTKVNVDSQTIYF LGLTALLLRYAQRNCTHSFYLVNAMSRNLFRVPKYINGTKL KNTMRKLKRKQAPVKEQFEKKAKKTQSTTTPYFSYTTSAAL NVTTNVTYSITTAARRVSTSTIAYRPDSSFMKSIMATQLRD LATWVYTTLRYRQNPFCEPSRNRTAVSEFMKNTHVLIRNET PYTIYGTLDMSSLYYNETMFVENKTASDSNKTTPTSPSMGF QRTFIDPLWDYLDSLLFLDEIRNFSLRSPTYVNLTPPEHRR AVNLSTLNSLWWWLQ	
３６	ｇｉ｜５８３８４４６４９｜ｇｂ｜ＡＨＩ５８９８９．１｜エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	MECNTLVLGLLVLSVVASSNNTSTASTPRPSSSTHASTTVK ATTVATTSTTTATSTSSTTSAKPGFTTHDPNVMRPHAHNDF YNAHCTSHMYELSLSSFAAWWTMLNALILMGAFCIVLRHCC FQNFTATTTKGY	
３７	ｇｉ｜１３６９９４｜ｓｐ｜Ｐ１６７３３．１｜ＧＭ＿ＨＣＭＶＡ　ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｍ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＭ	MAPSHVDKVNTRTWSASIVFMVLTFVNVSVHLVLSNFPHLG YPCVYYHVVDFERLNMSAYNVMHLHTPMLFLDSVQLVCYAV FMQLVFLAVTIYYLVCWIKISMRKDKGMSLNQSTRDISYMG DSLTAFLFILSMDTFQLFTLTMSFRLPSMIAFMAAVHFFCL TIFNVSMVTQYRSYKRSLFFFSRLHPKLKGTVQFRTLIVNL VEVALGFNTTVVAMALCYGFGNNFFVRTGHMVLAVFVVYAI ISIIYFLLIEAVFFQYVKVQFGYHLGAFFGLCGLIYPIVQY DTFLSNEYRTGISWSFGMLFFIWAMFTTCRAVRYFRGRGSG SVKYQALATASGEEVAVLSHHDSLESRRLREEEDDDDDEDF EDA	
３８	ｇｉ｜７７４５５７７３｜ｇｂ｜ＡＢＡ８６６１６．１｜ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	MSPKDLTPFLTALWLLLGHSRVLRVRAEECCEFINVNHPPE RCYDFKMCNRFTVALRCPDGEVCYSPEKTAEIRGIVTTMTH SLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLG AAGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRA KMGYMLQ	１３
３９	ｇｉ｜７７４５５７７３｜ｇｂ｜ＡＢＡ８６６１６．１｜ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	MSPKDLTPFLTALWLLLGHSRVLRVRAEECCEFINVNHPPE RCYDFKMCNRFTVALRCPDGEVCYSPEKTAEIRGIVTTMTH SLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLG AAGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRA KMGYMLQ	１４
４０	ｇｉ｜８２２８９１００２｜ｇｂ｜ＡＫＩ１２４０３．１｜Ｒ	MPATDTNSTHTTPLHPEHHHSTTQPHAQTSDKHADKQHRTQ MELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQESAHFC TENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGDWADSAS DFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLADWNVVRC	１５

	Ｌ１タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	RGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLERPSAGE AQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPHATARPD HTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWARRGERG AWMPAETFTCPKDKRPW	
４１	ｇｉ｜５２１３９１８２｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１４５５．１｜タンパク質ＲＬ１［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLHHSTTQPHVQTSDKHAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQ ESAHFRTENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	１６
４２	ｇｉ｜５２１３９２９１｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１５６６．１｜エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYYRVPHYWDACS RALPDQTRYKYVEQLVDLTLNYHYDASHGLDNFDVLKRINV TEVSLLISDFRRQNRRGGTNKRTTFNAAGSLAPHARSLEFS VRLFAN	１７
４３	ｇｉ｜５２１３９２９１｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１５６６．１｜エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYYRVPHYWDACS RALPDQTRYKYVEQLVDLTLNYHYDASHGLDNFDVLKRINV TEVSLLISDFRRQNRRGGTNKRTTFNAAGSLAPHARSLEFS VRLFAN	１８
４４	ｇｉ｜５２１３９１８２｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１４５５．１｜タンパク質ＲＬ１［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLHHSTTQPHVQTSDKHAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQ ESAHFRTENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	２
４５	ｇｉ｜５２１３９１８２｜ｒｅｆ｜ＹＰ＿０８１４５５．１｜タンパク質ＲＬ１［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLHHSTTQPHVQTSDKHAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQ ESAHFRTENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	４
４６	ｇｉ｜８２２８８８３１５｜ｇ	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLQHNTTQPHVQTSDKPAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQ	６

	b｜AKI09732.1｜RL1タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ESAHFCTDNQHRLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPVSTSPRPKAPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	
47	gi｜521391 82｜ref｜YP__081455.1｜タンパク質RL1［ヒトヘルペスウイルス５］	MPATDTNSTHTTPLHPEDQHTLPLHHSTTQPHVQTSDKHAD KQHRTQMELDAADYAACAQARQHLYGQTQPQLHAYPNANPQ ESAHFRTENQHQLTNLLHNIGEGAALGYPVPRAEIRRGGGD WADSASDFDADCWCMWGRFGTMGRQPVVTLLLARQRDGLAD WNVVRCRGTGFRAHDSEDGVSVWRQHLVFLLGGHGRRVQLE RPSAGEAQARGLLPRIRITPISTSPRPKPPQPTTSTASHPH ATARPDHTLFPVPSTPSATVHNPRNYAVQLHAETTRTWRWA RRGERGAWMPAETFTCPKDKRPW	7
48	hCMV－gHtruncFLAG、糖タンパク質H細胞外ドメイン	SSFWTLVQKLIRLTIGK-ERKEE-EEI- EPPCGQASPPTSSSSPSVSSATYFRHDMAQKP YPNRWTKRFTYCSTPTGDPSASCVKIPPSVPTTAASVTARS SGKTPSVSTFSKAIINTMY SICLDVFLRVLWRSSF-TR-I- PKPWKDTNRDLTLTRWYPKTWPATDLFRSS-RHKTA-V NSPPLCHRPLTCQYLTFGCHRKPLHTAGQNHIPPQDYTDHT LTRPVSSLMDTIYYSAPSHLVCTKAFTSSTNYVTLK-H- PRTSS-LRCP TTTHPCCLSSAIFHAYFSKRPINATTLYYDKLKNTSSWC- LRKIN-VTLISKTRTFLTPHLTSTT- TSAHYYVTAFTVTPWMYSRAVDVRCWTAAR-KWPSPTH- HCSQQPDKKRPAPKSPSHGP-TARPHSYKYKNL- SPASHKHHH APRCCCIPRPWTWPNEPFGHRIRSPTSPASYAWSTYSLNRI SNISSPNGHYDRSPTLP-N YTKRTWPLFFQPSHAKNSTSWAASSTPCWYIRRRDAKSSS- KRASVHWPSYHTLRSC-LI HTTNTSATCTHPVPVAGDAITRSNASRVSSPMPPSPLPFPP PSPSYLPCNQARWKPSPTC FACRSANPSPR-PSPNTSVIS-QTST-SKVSPTLSPPPS- ARASSSPRRTVKLNAN-RAT CIPHTASQWRSTFR-KTAPFAKAPC- NTTTRKASSTSCTCTTRTTSFSPWIPTTKWWSHLRELTTSC F-KTVRY-K- LTSSWTPPTITRTMTISDDNRLEPRWPCFLPLGPPPSPSSP SCTRTPVVFE-SLSGR	8
49	hCMVgHtrunc6XHis、糖タンパク質H細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグ	SSFWTLVQKLIRLTIGK-ERKEE-EEI- EPPCGQASPPTSSSSPSVSSATYFRHDMAQKP YPNRWTKRFTYCSTPTGDPSASCVKIPPSVPTTAASVTARS SGKTPSVSTFSKAIINTMY SICLDVFLRVLWRSSF-TR-I- PKPWKDTNRDLTLTRWYPKTWPATDLFRSS-RHKTA- VNSPPLCHRPLTCQYLTFG	9

		CHRKPLHTAGQNHIPPQDYTDHTLTRPVSSLMDTIYYSAPS HLVCTKAFTSSTNYVTLK-H-PRTSS-LRCP- TTTHPCCLSSAIFHAYFSKR PINATTLYYDKLKNTSSWC- LRKIN-TVTLISKTRTFLTPHLTSTT- TSAHYYVTAFTVTPWMYSRAVD VRCWTAAR-KWPSPTH-HCSQQPDKKRPAPKSPSHGP- TARPHSYKYKNL-SPASHKHHH APRCCCIPRPWTWPNEPFGHRIRSPTSPASYAWSTYSLNRI SNISSPNGHYDRSPTLP-N YTKRTWPLFFQPSHAKNSTSWAASSTPCWYIRRRDAKSSS- KRASVHWPSYHTLRSC-LI HTTNTSATCTHPVPVAGDAITRSNASRVSSPMPPSPLPFPP PSPSYLPCNQARWKPSPTC FACRSANPSPR-PSPNTSVIS-QTST-SKVSPTLSPPPS- ARASSSPRRTVKLNAN-RAT CIPHTASQWRSTFR-KTAPFAKAPC- NTTTRKASSTSCTCTTRTTSFSPWIPTTKWWSHLRELTTSC F-KTVRY-K-LTSSWTPPTTITTIT DDNRLEPRWPCFLPLGPPPSPSSPSCTR TPVVFE-SLSGR	
５０	ｈＣＭＶ＿＿Ｔｒｇ Ｂ、糖タンパク質Ｂ（細胞外ドメイン）	SSFWTLVQKLIRLTIGK-ERKEE-EEI-EPPWNPGSGAW- ALTCVSSVWVLRFPHLLLV ELLLLTVTIPLIRRLLLTLDPVQSLNA- LLPKRSAMVLTRPSTTLPSSTEMWWGSIPPST PIACVLWPRVRILFALNVISSAPR- SPSMKTWTRASWWSTNATSSRTPLRYESTRRF- RFVVATLTSTPLICWAATRNTW RLLCGRFII STATVSATVPTAAL-QARFS WLIIGTAMKTKPCN- CPTIIPTPTVPVT-RSRINGTAAAAPGSIVRPVI-IVW- PSLLRAPNILIIFSPLPRVTWLTFLLSTTEPIA MPATLEKTPTSFSFFRTTLSSPTLEDRILR- RPTGWWLFLNVRTR-SPGIYRTKR MSLVNSLSGKPRNAPFVPKPRTRITFLLPK- PPLSYLRSKR-TCPTLRWTAYVMRL- ISYSRFSILHTIKHMKNMETCPSLKPLVVW- CSGKVSSKNLWWNSNVWPTAPV- ILLIIEPKEVQMATMQLIYPTWNRCTIWSTPSCSSPMTRCA VTSTGRWRKSQKPGVWI NGAP-RSSRNSARSTRQPFSRP FTTN RLPRVSWVMSWAWPAA-PSTKPASRCCVI-T- RSRQDAATHDPWSSLISPTARTCSTVNWARTTKSCWATTAL RNVSFPASRSSSPGTRPTSTW TTSSNA-LTSAVSPPSTA-SPWISTRW KIPTSGYWNFTRRKSCVPATFLTSKRSCANSTRTSSDNRLE PRWPCFLPLGPPPSPSSPSCTRTPVVFE-SLSGR	１０
５１	ｈＣＭＶ＿＿ＴｒｇＢＦＬＡＧ、ｈＣＭＶ糖タン	SSFWTLVQKLIRLTIGK-ERKEE-EEI-EPPWNPGSGAW- SALTCVSSVWVLR FPHLLLVELLLLTVTIPLIRRLLLTLDPVQSLNA-	１１

	パク質Ｂ細胞外ドメイン－ＦＬＡＧ	LLPKRSAMVLTRPSTTLPSSTEMWWG SIPPSTPIACVLWPRVRILFALNVISSAPR- SPSMKTWTRASWWSTNATSSRTPLRYESTRRF- RFVVATLTSTPLICWAATRNTWRLLCGR FIISTATVSATVPTAAL-QARFSWLII GTAMKTKPCN- CPTIIPTPTVPVT-RSRINGTAAAAPGSIVRPVI-IVW- PSLLRAPN ILIIFSPLPRVTWLTFLLSTTEPIAMPATLEKTPTSFSFFR TTLSSPTLEDRILR-RPTGWWLF LNVRTR- SPGIYRTKRMSLVNS LSGKPRNAPFVPKPRTRITFLLPK- PPLSYLRSKR-TCPTLRWTAYVMRL- ISYSRFSILHTIKHMKNMETCPSLKPLVVW- CSGKVSSKNLWWNSNVWPTAP V-ILLIIEPKEVQMATMQLIYPTWNRCTI WSTPSCSSPMTRCAVTSTGRWRKSQKPGVWINGAP- RSSRNSARSTRQPFSRPFTTNRL PRVSWVMSWAWPAA- PSTKPASRCCVI-T-RS RQDAATHDPWSSLISPTARTCSTVNWARTTKSCWATTALRN VSFPASRSSSPGTRPTSTW TTSSNA-LTSAVSPPSTA-SPWISTRW KIPTSGYWNFTRRKSCVPATFLTSKRSCANSTRTSRITRTM TISDNRLEPRWPCFLPLGPPPSPSSPSCTRTPVVFE- SLSGR	
５２	ｈＣＭＶ－ＴｒｇＢ６ＸＨｉｓ、ｈＣＭＶ糖タンパク質細胞外ドメイン－６ＸＨｉｓタグ	SSFWTLVQKLIRLTIGK-ERKEE-EEI-EPPWNPGSGAW- SALTCVSSVWVLR FPHLLLVELLLLTVTIPLIRRLLLTLDPVQSLNA- LLPKRSAMVLTRPSTTLPSSTEMWWGSIP PSTPIACVLWPRVRILFALNVISSAPR- SPSMKTWTRASWWSTNATSSRTPLRYESTRRF- RFVVATLTSTPLICWAATRNTWRLLCGR FIISTATVSATVPTAAL-QARFSWLIIG TAMKTKPCN- CPTIIPTPTVPVT-RSRINGTAAAAPGSIVRPVI-IVW- PSLLRA PNILIIFSPLPRVTWLTFLLSTTEPIAMPATLEKTPTSFSF FRTTLSSPTLEDRILR-RPTGWWLF LNVRTR- SPGIYRTKRMSLVNSLSGKPRN APFVPKPRTRITFLLPK- PPLSYLRSKR-TCPTLRWTAYVMRL-ISYSRFSIL HTIKHMKNMETCPSLKPLVVW- CSGKVSSKNLWWNSNVWPTAP V-ILLIIEPKEVQMATMQLIYPTWNRCTIWST PSCSSPMTRCAVTSTGRWRKSQKPGVWI NGAP-RSSRNSARSTRQPFSRPFTTNRLPRVS WVMSWAWPAA-PSTKPASRCCVI-T-RS RQDAATHDPWSSLISPTARTCSTVNWARTTKSCWATTALRN VSFPASRSSSPGTRPTSTW TTSSNA-LTSAVSPPSTA-SPWISTRWKIP TSGYWNFTRRKSCVPATFLTSKRSCANSTR TSSTITTITDNRLEPRWPCFLPLGPPPSPSSPSCTRTPVVF	１２

		E-SLSGR	
５５	ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｌ	MCRRPDCGFSFSPGPVILLWCCLLLPIVSSAAVSVAPTAAE KVPAECPELTRRCLLGEVFEGDKYESWLRPLVNVTGRDGPL SQLIRYRPVTPEAANSVLLDEAFLDTLALLYNNPDQLRALL TLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTCVDDLCRGYDL TRLSYGRSIFTEHVLGFELVPPSLFNVVVAIRNEATRTNRA VRLPVSTAAAPEGITLFYGLYNAVKEFCLRHQLDPPLLRHL DKYYAGLPPELKQTRVNLPAHSRYGPQAVDAR	３
５６	ｈＣＭＶ糖タンパク質Ｂ	MESRIWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSTRGTSATHSHHSSH TTSAAHSRSGSVSQRVTSSQTVSHGVNETIYNTTLKYGDVV GVNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDE GIMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGS NTEYVAPPMWEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDS YENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSTWLYRETC NLNCMVTITTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNRNA SYFGENADKFFIFPNYTIVSDFGRPNSALETHRLVAFLERA DSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSA KMTATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQ TYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGIKQKSLVELERLANRSSL NLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLR GYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIY NKPIAARFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRC YSRPVVIFNFANSSYVQYGQLGEDNEILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPL ENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIMREFNSYKQRVKYV EDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVA SVVEGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLIYTRQRRLC TQPLQNLFPYLVSADGTTVTSGSTKDTSLQAPPSYEESVYN SGRKGPGPPSSDASTAAPPYTNEQAYQMLLALARLDAEQRA QQNGTDSLDGRTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSD EEENV	５
５７	ｈＣＭＶ　ＵＬ１３０	MLRLLLRHHFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPW SKLTYSKPHDAATFYCPFLYPSPPRSPLQFSGFQRVSTGPE CRNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKKVIWYLSGRNQTILQ RMPRTASKPSDGNVQISVEDAKIFGAHMVPKQTKLLRFVVN DGTRYQMCVMKLESWAHVFRDYSVSFQVRLTFTEANNQTYT FCTHPNLIV	１５
５３	Ｉｇ重鎖イプシロン－１シグナルペプチド（ＩｇＥ　ＨＣ　ＳＰ）	MDWTWILFLVAAATRVHS	
５４	ＩｇＧｋ鎖Ｖ－ＩＩＩ領域ＨＡＨシグナルペプチド（ＩｇＧｋＳＰ）	METPAQLLFLLLLWLPDTTG	

－終止配列を示す

【表８０】

表３．ＣＭＶ（ヒトヘルペスウイルス５）アミノ酸配列

タンパク質	名称	ＧｅｎＢａｎｋアクセッション
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ７９９８６．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９１８．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３３１０．２
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９１１．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ９８５２１．１
糖タンパク質Ｈ	糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＢＡＦ４４１８４．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９１２．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１３３５．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０６６１．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１４７６．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０１５１．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０２３．１
糖タンパク質Ｈ	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９１７．１
糖タンパク質	エンベロープ糖タンパク質Ｈ［ヒトヘルペスウイルス	ＡＡＡ４

H	5］	591 5．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AFR5 539 4．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 430 9．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 164 0．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス5］	BAF4 418 7．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 831 8．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AHB2 004 3．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AAA4 590 9．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス5］	BAF4 419 0．1
糖タンパク質 H	RecName：Full＝エンベロープ糖タンパク 質H；Short＝gH；Flags：前駆体	P128 24．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI0 778 9．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス5］	BAF4 418 3．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AGL9 666 4．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス5］	BAF4 418 9．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI0 879 3．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス5］	BAF4 418 5．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	ADV0 439

		２．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６０６２．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２０００．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５３１６．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４８９３．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＪ８６１６２．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２１６５．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１７４６．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２３０５．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６３４．１
糖タンパク質H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＢＡＦ４４１９１．１
糖タンパク質H	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｈ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＨ；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝糖タンパク質Ｐ８６；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５株Ｔｏｗｎｅ］	Ｐ１７１７６．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３６４１．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０８３２．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９４６５．１
糖タンパク質H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３４０７．１
糖タンパク質	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス	ＡＫＩ０

H	5］	762 1．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	BAF4 418 6．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI2 283 4．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 498 1．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 013 9．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	ACZ7 982 2．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AAA4 591 0．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AAA4 591 3．1
糖タンパク質 H	糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス５］	BAF4 418 8．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 882 2．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AFR5 622 9．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	YP＿0 8152 3．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 982 6．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AAA4 591 4．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI2 333 4．1
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	AKI1 414 1．1
糖タンパク質	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス	AHB1

H	5］	９５４ ５．１
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＣＵ８ ３７２ ５．１
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ１ ７３１ ８．１
糖タンパク質 H	エンベロープ糖タンパク質H［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ１ ３９７ ５．１
糖タンパク質 L	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク 質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５ （株５０４０）］	Ｑ６８６ ７２．１
糖タンパク質 L	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク 質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５ （株２３８７）］	Ｑ６８６ ６９．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ０ ８８２ ５．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＣＳ９ ２０３ ２．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＨＪ８ ６１９ ４．１
糖タンパク質 L	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク 質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体	Ｐ１６８ ３２．２
糖タンパク質 L	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク 質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５ （株５０３５）］	Ｑ６８６ ７１．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＨＢ２ ００７ ４．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ１ ２３３ ７．１
糖タンパク質 L	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク 質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５ （株１０４２）］	Ｑ６８６ ６８．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ２ ３３６ ５．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＡＫＩ２ １０３ ２．１
糖タンパク質 L	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス 5］	ＹＰ＿０ ８１５５

		５．１
糖タンパク質Ｌ	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５（株４６５４）］	Ｑ６８６７０．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７８５０．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０１８３．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１５０８．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０１７１．１
糖タンパク質Ｌ	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５（株５１６０）］	Ｑ６８６７３．１
糖タンパク質Ｌ	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体［ヒトヘルペスウイルス５株ＰＴ］	Ｑ６８６６６．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８３５０．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０６９３．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２００３．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５８４９．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３３３６．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０８４０．１
糖タンパク質Ｌ	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｌ；Ｆｌａｇｓ：前駆体	Ｑ６８６６７．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０５５．１
糖タンパク質Ｌ	エンベロープ糖タンパク質Ｌ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７６５３．１

糖タンパク質L	エンベロープ糖タンパク質L［ヒトヘルペスウイルス5］	AFR55425.1
糖タンパク質L	エンベロープ糖タンパク質L［ヒトヘルペスウイルス5］	AKI15013.1
糖タンパク質L	エンベロープ糖タンパク質L［ヒトヘルペスウイルス5］	ACT81943.1
糖タンパク質L	エンベロープ糖タンパク質L［ヒトヘルペスウイルス5］	AKI21367.1
糖タンパク質L	エンベロープ糖タンパク質L［Ｐａｎｉｎｅヘルペスウイルス２］	NP_612739.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ACZ79954.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AFR56030.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ACU83693.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AKI12106.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AKI19625.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AFR55362.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AKI14613.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AKI07924.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AIC80127.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	AHB19512.1
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	YP_081491.1

ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６１１６．１
ｐｐ１５０	伸長テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＩ７９８１０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０６２９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５８６２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０９４２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９１９６８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５４５１．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２１３３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６３６４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４６９４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３４６８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７６１９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５５２７．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５１９３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４５３４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８７８９．１

ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７５８８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２４６６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０４６３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４７８０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５１１６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４４４５．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２６３３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９０９６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３２７１．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８７６０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６１９７．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４８６１．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０１１９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９９６０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１１３４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１９３８．１

ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０１２８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８９２８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０２８４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１３０２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２２７２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０９６７．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９７９３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３１３６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０１０６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１７７２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８５９１．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１４４３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４９４８．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ８８０４０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２９６９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＪ８６１３０．１

ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１８７９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５９５０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５６１７．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９６７９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９３４４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１７１４．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７７５６．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１６０７．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０２９５．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１２７５．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ２００１０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０４６３．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７９５２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＭ４８０２２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６２８５．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６０１．１

ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２２９９．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８３９９０．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３０１．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＧＬ９６６３２．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８２８５．１
ｐｐ１５０	テグメントタンパク質ｐｐ１５０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０４３６０．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ７９９９４．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２１７３．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６４２．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６３２６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＤ３９１２９．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＭ４８０６１．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０００１．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４１４９．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７２０．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０４４００．１

ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１５０７．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５８２５．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８２９９．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７９６５．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２３３９．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２９７８．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１９７９．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９８８６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５３１．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３０１０．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０９８３．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０３１４．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６０７０．１
ｐｐ６５	６５Ｋ下部マトリクスリンタンパク質－ヒトサイトメガロウイルス（株Ｔｏｗｎｅ）	ＷＭＢＥＴＷ
ｐｐ６５	変異体ＵＬ８３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＰ５９８４２．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４３１７．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイル	ＡＦＲ５

	ス５]	４５７ ４．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５ ６２３ ７．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１ ８３２ ６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２ ２８４ ２．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ＰＰ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８ ４０３ １．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質［合成構築物］	ＡＡＴ６ ８２５ ８．１
ｐｐ６５	リン酸化マトリクスタンパク質（ｐｐ６５）［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４ ５９９ ６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［Ｐａｎｉｎｅヘルペスウイルス２］	ＮＰ＿６ １２７１ ６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＪ６ ８２５ ６．１
ｐｐ６５	テグメントタンパク質ｐｐ６５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＪ６ ８２６ ６．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８ １９３ ５．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０ ８１５４ ７．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＭ４ ８０７ ７．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｍ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＭ	Ｐ１６７ ３３．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１ ８１７ ５．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５ ４５９ ０．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２ ００１

		７．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９９９４．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	ＵＬ１００［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＳ４８９８６．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０８５６．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４３３３．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７３６．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＧＴ３６３８９．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０１７５．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８００９．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３５８．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０４７．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２０２４．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０９９９．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６１７３．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４９１７．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	ＵＬ１００［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＶ７１６２２．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３９９

		９．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２３２９．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１５２３．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８３４２．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６５８．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７８１３．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８８４６．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５０８１．１
ＵＬ１００（ｇＭ）	エンベロープ糖タンパク質Ｍ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７３４２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１９５０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７９９６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３６１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９８４０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２０１０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３９０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５５９８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８８３

		２．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０７１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９５８４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８８６１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１４１９．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３７２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６３５７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０５１２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９０２８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１３４７．１
ＵＬ１２３	７２ｋＤａ最初期１タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ３４６６７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４６９８．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０７２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２８７３．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０２００．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２６７７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０６

		２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５０９６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４９３２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２２０５．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５２６４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８３５７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７１８８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２８４１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６７３．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１５３７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０８７１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＧＬ９６７０３．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１４７７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１３７４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８００２５．１
ＵＬ１２３	７２ｋＤａ最初期１タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ３４６６６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２００３

		２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３０３．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０７００．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４７４６．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０８４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０４４３１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１５１５．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６４３５．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０７４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４１８０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７８２８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７５１．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４８１８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８５２６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４０１４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１７８５．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ４４１０

		２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５１８７．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０９２．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０５６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８０２４．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４５１７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ８８１０６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５３５５．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０１７８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４７２２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４６５０．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６２６８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５６２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２５３８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９９１７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３３２．１
ＵＬ１２３	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝５５ｋＤａ最初期タンパク質１；Ｓｈｏｒｔ＝ＩＥ１	Ｐ１３２０２．１

ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１４４８．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４８５２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４３４８．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０６６．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０５８．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０８６．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６０２２．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０５３４．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０９４．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０９３．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２７０７３．１
ＵＬ１２３	ｐｐ６５／ＩＥ１融合タンパク質［合成構築物］	ＡＢＱ２３５９３．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２２０４．１
ＵＬ１２３	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝５５ｋＤａ最初期タンパク質１；Ｓｈｏｒｔ＝ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５株Ｔｏｗｎｅ］	Ｐ０３１６９．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４７９４．１
ＵＬ１２３	主要最初期タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９７９．１

ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０５ ９．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２ １０３ ９．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０６ ５．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０８ ７．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３ １５０ ４．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０８ ２．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０５ ５．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０８ １．１
ＵＬ１２３	調節性タンパク質ＩＥ１［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１ ２３４ ４．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０８ ９．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０６ ２．１
ＵＬ１２３	最初期転写調節因子［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＬ２ ７０５ ７．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３ １４５ １．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８ ６６１ ７．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３ １３３ ５．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０ ４４３ ３．１

ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＦ３０８２９．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２２０６．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４６５２．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＪ８６２０３．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ１１７５９．２
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７６６２．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６０８．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２５１２．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１７０５．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２００３４．１
ＵＬ１２８	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝特徴付けられていないタンパク質ＵＬ１２８	Ｐ１６８３７．２
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６２３．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６８５７．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８５２８．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４８２０．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１４２２．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウ	ＡＧＬ９

	イルス５]	６７０５．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＣＴ８１９５２．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ１８３５９．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＡＯ１１７７５．２
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８６６０５．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＦ３０８３３．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ１１１８２．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ１５６９１．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８６６２２．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＦ３０８３２．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８６６１６．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＡＯ１１７５５．２
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＦＲ５５２６６．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８６６１８．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＢ８４７００．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＥ６２３３７．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＦ３

		０８３７．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６０４．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１２０８．１
ＵＬ１２８	ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６０９．１
ＵＬ１２８	エンベロープタンパク質ＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０５１４．１
ＵＬ１２８	切断型ＵＬ１２８タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＧ３６３３１．１
ＵＬ１２８	ＨＣＭＶＵＬ１２８［ヒトヘルペスウイルス５］	ＣＡＡ３５３３０．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６５３．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６６６．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６５２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５６５．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８８３５．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＹ３３７８１．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２０４２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０５１５．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７６６３．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペス	ＡＨＢ１

	ウイルス５]	９７５ ４．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＦＲ５ ５４３ ５．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＡＹ３ ３７７ ８．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ１ ８８６ ４．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＩＣ８ ０５３ ７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＢ４ ４１０ ５．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＢ８ ４７９ ７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ２ ２３７ ３．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＧＬ９ ６７０ ６．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ２ ２０４ ２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＨＪ８ ６２０ ４．１
ＵＬ１３０	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝特徴付けられていないタンパク質ＵＬ１３０	Ｐ１６７ ７２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＫＩ２ ０７０ ６．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８ ６６６ ２．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８ ６６６ ５．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＢＡ８ ６６５ ９．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５]	ＡＤＦ３ ０８３

		１．１
ＵＬ１３０	ｏｒｆ　ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ８５８８９．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１１８３．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９０３１．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ６２３４２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５０９９．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３３６．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６５４．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７１９１．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４７０１．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＦ３０８３８．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５８５９．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６５１．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５２６７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２２０７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３０７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５３５

		８．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１０４２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６３６０．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６６１．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９９２０．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＶ７１６４０．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３７５．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８３３３．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２１３７７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６５２６．１
ＵＬ１３０	ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ６２３３６．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４０１７．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９８４３．１
ＵＬ１３０	変異体融合タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ６２３２２．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２０１３．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０３７１．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８１６６

		6．1
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＲ３１３６５．１
ＵＬ１３０	エンベロープ糖タンパク質ＵＬ１３０［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ１１７５４．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５６６．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２５１４．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１６８３．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ１１７６６．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４３．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ６２３４１．１
ＵＬ１３１Ａ	切断型エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０４４３５．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５６２７２．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１０１８．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７５５．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２３４８．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１ａタンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＧ３６３３３．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４０．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８８３

		6．1
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６３９．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０１８２．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４７７４．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ８４８２２．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＦ３０８３９．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４８．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６３５．１
ＵＬ１３１Ａ	エンベロープタンパク質ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５４３６．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６３７．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４４．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４７．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６２９．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６３０．１
ＵＬ１３１Ａ	ＵＬ１３１Ａ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＡ８６６４６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９１９９１．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２１２

		９．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ７９９７７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５２１６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２６５６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４８８４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２１５６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４２９９．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＶ０４３８３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０９９０．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９６２４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＤ３９１１６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１７３７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１１３１．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１７６４２．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＣ８０６５２．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５７１

		9．1
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９２８８．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３０．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１２９６０．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９２６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９２５．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＩＩ８０４３７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２８２４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０１３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７９４７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５４５５７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７０２．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｂ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＢ；Ｆｌａｇｓ：前駆体	Ｐ０６４７３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＢ９２６００．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ８８０６３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＪ８６１５３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５８８５．１

ＵＬ５５（ｇＢ）	ＵＬ５５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＶ７１５８６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２１５６．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３４９１．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝エンベロープ糖タンパク質Ｂ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＢ；Ｃｏｎｔａｉｎｓ：ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝糖タンパク質ＧＰ５５；Ｆｌａｇｓ：前駆体	Ｐ１３２０１．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＱ２３５９２．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＢ０７４８５．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＭ４８０４４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９２８．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ３２３７０．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９９８３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３２９４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５０４８．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９４８３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５１４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０３１９．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ２００３

		３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３２４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１３９６５．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３３９８．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８７８３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＦＲ５５５５０．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９６４８．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	エンベロープ糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＧＬ９６６５５．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３２．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［Ｇｏｒｉｌｌａサイトメガロウイルス２．１］	ＡＣＴ６８３９１．２
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３１．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９２３．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質ｇＢ前駆体［合成構築物］	ＡＡＴ６８２５７．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９２４．１
ＵＬ５５（ｇＢ）	糖タンパク質Ｂ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＡ４５９３５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３７

		４．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ２３５０９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２４１６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８７７．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＥ２０１３６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５２１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８３４．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２７５６２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８１６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３３１３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７６１８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＣ３２３７３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ２３５２１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９２９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＣ３２３７６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９１９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８０

		８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８５１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９４１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ２３５１２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３９９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＺ０４１５１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８９５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２４２０．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＬ７７７８２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９２１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３９６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８８１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８８９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８９２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９４２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８００．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２７５６

		５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９３６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９３５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３７５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２４０３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９５４２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３１６６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２４１２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２４８３６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＺ０４１４８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１５３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＧＴ３６３６３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ２３５１１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９２５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８３０．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ２３５１０．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５７９

		８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＬ７７７６２．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９２６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＬ７７７６６．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８２３．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３７８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２３７９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＺ０４１４９．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＬ７７７６４．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８３５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８２５．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＨ４２９３１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３２１８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	構造的糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＭ８２４０８．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８３１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	エンベロープ糖タンパク質ｇｐＵＬ７３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＯ２７５６１．１
ＵＬ７３（ｇＮ）	糖タンパク質Ｎ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８２

		６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００６４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６３１６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３２５９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８３１６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９６１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９６０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９５９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１６９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３３４０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝糖タンパク質Ｏ；Ｓｈｏｒｔ＝ｇＯ；Ｆｌａｇｓ：前駆体	Ｐ１６７５０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００５４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０８９５９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０３２７．１

ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＢ１９７１０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７７８７．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４３．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７８．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３３０９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３２３４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９４９１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１６９７９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２０９９８．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３０００．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０８０６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７３．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００５７．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００５０．１

ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９５２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０９２９６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１４９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１４９７９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００６０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９５４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９５５．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３２１９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１６４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＹＰ＿０８１５２２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＹ４８９５６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１１４７４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００３９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１５４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＴ８１７４５．１

ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９２１６４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００５２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＪ８６１６１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３２０４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１５３１４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＺ８０３１５．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２３３３２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＵ８３７２４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４７．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＨＶ８４０２１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００５６．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ２２１６４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＳ９３１８９．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７４．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１８８２０．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ０７６１９．１

ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００７２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１９９９１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００６２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	エンベロープ糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＫＩ１０４７１．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＮ４００４２．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＴ９１３７７．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	糖タンパク質Ｏ［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＣＩ４５８５７．１
ＵＬ７４（ｇＯ）	ＵＬ７４タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＰ８８２５３．１
	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝大型構造的リンタンパク質；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝１５０ｋＤａマトリクスリンタンパク質；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝１５０ｋＤａリンタンパク質；Ｓｈｏｒｔ＝ｐｐ１５０；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝塩基性リンタンパク質；Ｓｈｏｒｔ＝ＢＰＰ；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝リンタンパク質ＵＬ３２；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝テグメントタンパク質ＵＬ３２	Ｐ０８３１８．１
	ＵＬ３２［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＶ７１５６２．１
	ＵＬ３２［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＧ３１６４４．１
	ＵＬ３２［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＡＳ４８９４２．１
	ＵＬ８３［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＢＶ７１６０５．１
	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝６５ｋＤａリンタンパク質；Ｓｈｏｒｔ＝ｐｐ６５；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝６５ｋＤａマトリクスリンタンパク質；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝リンタンパク質ＵＬ８３；Ａｌｔ	Ｐ０６７２５．２

	Ｎａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝テグメントタンパク質ＵＬ８３	
	ＲｅｃＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝６５ｋＤａリンタンパク質；Ｓｈｏｒｔ＝ｐｐ６５；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝６４ｋＤａマトリクスリンタンパク質；Ｓｈｏｒｔ＝ｐｐ６４；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝ＧＰ６４；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝リンタンパク質ＵＬ８３；ＡｌｔＮａｍｅ：Ｆｕｌｌ＝テグメントタンパク質ＵＬ８３［ヒトヘルペスウイルス５株Ｔｏｗｎｅ］	Ｐ１８１３９．２
	ＨＣＭＶＵＬ１１５［ヒトヘルペスウイルス５］	ＣＡＡ３５３１７．１
	切断型ＵＬ１１５タンパク質［ヒトヘルペスウイルス５］	ＡＤＧ３４１９２．１

【０７０５】

実施例２２：ＨｅＬａ細胞におけるｈＣＭＶ五量体複合体をコードするｍＲＮＡワクチン構築物の発現

ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａを含むｈＣＭＶ五量体複合体のサブユニットをコードするｍＲＮＡワクチン構築物の発現を試験した（図１Ｂ）。各サブユニットをコードするｍＲＮＡを、４：２：１：１：１のｇＨ：ｇＬ：ＵＬ１２８：ＵＬ１３０：ＵＬ１３１Ａ比で混合した。ＨｅＬａ細胞をトランスフェクトするために使用したｍＲＮＡの総量は２μｇであった。トランスフェクトされたＨｅＬａ細胞を、２４時間インキュベートした後、五量体複合体サブユニット及び完全な五量体の表面発現のためフローサイトメーター上で蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）を用いて分析した（図２Ａ～２Ｄ）。ｇＨ、ＵＬ１２８、ＵＬ１２８／１３０／１３１Ａ複合体、または完全な五量体に特異的な抗体を、タンパク質の表面発現の検出に使用した。ＨｅＬａ細胞では、ｇＨ、ＵＬ１２８、ＵＬ１２８／１３０／１３１Ａ複合体、及び完全な五量体複合体の表面発現を検出した（図２Ａ～２Ｄ）。

【０７０６】

五量体構成要素を等質量比でトランスフェクトしたときに、同様の結果が観察された（図４３Ａ～４３Ｂ）。

【０７０７】

五量体サブユニットをコードするｍＲＮＡの異なる組み合わせも試験して、コアサブユニットの全てが完全な五量体複合体の表面発現を必要とするか否かを決定した（図３Ａ～３Ｂ）。示されたｍＲＮＡの組み合わせを用いて上記のように実験を実施した。完全な五量体複合体に特異的な抗体を使用した（８Ｉ２１）。結果によって、五量体複合体がＵＬ１２８、ＵＬ１３０、またはＵＬ１３１Ａのいずれの非存在下でも細胞表面上に発現しないことが示される。

【０７０８】

次に、ｇＬを含むまたは含まないｇＨ糖タンパク質の表面発現を試験した。実験は、ｇＨ、ｇＨ及びｇＬをコードするｍＲＮＡ構築物、または五量体複合体をコードする構築物を用いて上記のように実施した。ｇＨ（３Ｇ１６）に特異的な抗体を使用した。結果は、ｇＨ単独の発現は、細胞表面上でｇＨ発現を導かないことを示した。しかしながら、ｇＨがｇＬと複合体を形成する場合、五量体複合体中の全てのサブユニットが発現されるときと同様に、ＨｅＬａ細胞の表面上に同様のレベルのｇＨが検出された（図４Ａ～４Ｂ）。

【０７０９】

ｇＢの細胞内発現及び表面発現も、ｇＢに特異的な抗体を用いて試験した。図５Ａ及び

４２Ａは、細胞内ｇＢ発現を示す。ｇＢの表面発現をフローサイトメーターでＦＡＣＳにより測定し、ｇＢの表面発現を検出した（図５Ｂ及び４２Ｂ）。ｇＢ表面発現の定量化を図５Ｃ、４２Ａ、及び４２Ｂに示す。更に、ｇＢをコードするｍＲＮＡ構築物でトランスフェクトされたＨｅＬａ細胞由来の細胞溶解物に対して行ったイムノブロットを図５Ｄ及び４２Ｃに示す。トランスフェクトされていないＨｅＬａ細胞溶解物を陰性対照として使用し、再構成された全長ｇＢタンパク質を陽性対照として使用した。図５Ｄの中間レーンまたは図４２Ｃの右レーンに示すように、タンパク質分解切断後の全長のｇＢ（前駆体）及び成熟ｇＢの両方が検出された。

【０７１０】

実施例２３：ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物による免疫後の高力価の抗五量体抗体

五量体複合体サブユニット及び／またはｇＢ抗原をコードする候補ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性をマウスで試験した。免疫スケジュール及びｍＲＮＡ製剤は、以下の表４に示す。

【０７１１】

マウスを群（５匹のマウス／群）に分け、筋肉内（ＩＭ）経路を介して０日目、２１日目及び４２日目にワクチン接種した。１群のマウスに対照としての空の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）をワクチン接種した。他の群のマウスには、五量体複合体、ｇＢ抗原、五量体複合体及びｇＢ抗原の両方、または五量体タンパク質複合体もしくはＭＦ５９と組み合わせたｇＢタンパク質抗原のいずれかをコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物を与えた。ｍＲＮＡワクチン構築物が与えられた場合、異なる調製手順を用いた。「プレミックス」ｍＲＮＡをプレミックスし、次いで製剤化するが、「ポストミックス」ｍＲＮＡは個別に製剤化し、次いで混合した。五量体複合体の全てのサブユニットをコードするｍＲＮＡを、表４に示されるように異なる比で製剤化した：ｇＨ－ｇＬ－ＵＬ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａは、４：２：１：１：１または１：１：１：１：１であった。ｇＢ＋五量体を１：１：１：１：１：１で製剤化した。使用される用量スケジュールを表４に示す。

【０７１２】

マウス血清を－１日目（投与前）、２０、４１、６２、及び８４日目に各マウスから採取した。全ての時点からの個々の採血を、ｈＣＭＶ五量体でコーティングしたプレート上で実施したＥＬＩＳＡアッセイによって試験した。典型的には、血清サンプルをアッセイのために１：１００に希釈した。インキュベーション及び洗浄プロトコールは、慣用的な方法を用いて行った。データは４５０ｎｍの波長で読み取った。データを報告し、プロットした（図６及び７）。図６は、抗五量体特異的ＩｇＧが、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物によって誘導されたことを示す。しかしながら、３回目の免疫の後には、ブースター効果はほとんどまたは全く観察されなかった。ＩｇＧ応答は、一回の免疫後６～９週間維持された。五量体複合体サブユニットをコードするｍＲＮＡにｇＢをコードするｍＲＮＡを追加することは、抗五量体ＩｇＧ産生に干渉しなかった。異なる五量体複合体サブユニットをコードする、異なるモル比のｍＲＮＡは、異なるＩｇＧ誘導レベルを生じなかった。図７によって、ｇＢをコードするｍＲＮＡワクチン構築物が、抗ｇＢ　ＩｇＧ応答を誘導したことが示される。ＩｇＧ力価は、３回の免疫の後、１０μｇ用量でｇＢタンパク質／ＭＦ５９と比較して、ｇＢ　ｍＲＮＡについて同様であった。ブースト応答が、ｇＢ　ｍＲＮＡまたは抗原の３回目の免疫後に観察された。ｇＢをコードするｍＲＮＡに五量体複合体サブユニットをコードするｍＲＮＡを加えることは、抗ｇＢ　ＩｇＧ産生を干渉しなかった。

【０７１３】

一実施形態では、図４４Ａに示されるレジメンを使用してマウスを免疫し、図４４Ａのスケジュールに従ってマウス血清を回収した。五量体複合体（ＰＣ）及びｇＢに対する抗体応答を、ＥＬＩＳＡによって評価した。用量レベルの増加とともに、両方の抗原に対する抗体価の増加が観察され、これは、ワクチンの第２または第３の用量後にブーストされた（図４５Ａ～４５Ｂ）。注目すべきことに、抗ＰＣ及び抗ｇＢ抗体価には、対抗する抗

原の存在による影響がなく、これは、同じＬＮＰ中で２つの異なる抗原を組み合わせることによる妨害の欠如を示した（図４５Ａ～４５Ｂ）。

【０７１４】

これらの抗体がインビトロで上皮及び線維芽細胞のＣＭＶ感染を遮断する能力を評価した。マイクロ中和アッセイは、両方の細胞型に対する強力かつ耐久性のある中和抗体を示した（図４４Ｂ及び４４Ｃ）。ＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによって誘発される中和抗体の効能を評価するために、ＣＭＶ感染予防のために臨床的に使用されているＣｙｔｏｇａｍを対照として使用した。直接的な比較を可能にするために、Ｃｙｔｏｇａｍを投薬後のヒト血清中での最大濃度に近づけるように希釈した。結果は、１μｇ超の用量レベルで試験した全てのワクチン群について、中和抗体価がＣｙｔｏｇａｍよりも高いか、またはそれに類似していることを示した（図４４Ｂ及び４４Ｃ）。

【０７１５】

ＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによって生成された抗体の特異性を決定するために、上皮または線維芽細胞に対してマイクロ中和アッセイを行う前に、マウス免疫血清を精製ｇＢ、ｇＨ／ｇＬ、またはＰＣタンパク質とともにインキュベートした。上皮細胞感染に対する中和活性は、精製ＰＣによっては完全に遮断されたが、試験した他のヒトＣＭＶ抗原によっては完全に遮断されなかった（図４４Ｄ）。線維芽細胞内、ＰＣ＋ｇＢで免疫したマウス由来の血清の中和活性には、ｇＨ／ｇＬ及びＰＣタンパク質が部分的に競合したが、ｇＢタンパク質は競合しなかった（図４４Ｅ）。これは、ＰＣでの免疫が抗ｇＨ／ｇＬ抗体も生成すること、及びｇＨ／ｇＬがＰＣの一部であるときにｇＨ／ｇＬ中の同じ中和エピトープもまた曝露されることを示唆する。

【０７１６】

実施例２４：ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡによる免疫は、マウスにおいて非常に強力な中和抗体を誘発する

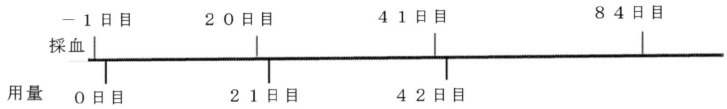
中和アッセイは、ｈＣＭＶ臨床分離株ＶＲ１８１４に感染した上皮細胞株ＡＲＰＥ－１９において行われた。マウスは、実施例２３の方法に従って免疫した。マウス血清サンプルを２回目の免疫の３週間後（４１日目）に収集した。３μｇのｈＣＭＶ　ｍＲＮＡ五量体ワクチン構築物で免疫したマウスから採取したマウス血清を希釈し（１：２５６００）、感染細胞に添加した。細胞を、ｈＣＭＶ　ＩＥ１タンパク質について染色した（細胞におけるｈＣＭＶの存在の指標として）。結果によって、３μｇのｈＣＭＶ五量体ｍＲＮＡワクチン構築物で免疫したマウスからの血清は、ＡＲＰＥ－１９細胞のｈＣＭＶを中和することができたが、ヒト血清陽性血清または血清なしの対照はＡＲＰＥ－１９細胞のｈＣＭＶを中和しなかったことが示された（図８）。

【０７１７】

臨床ｈＣＭＶ分離株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９細胞で測定したマウス血清のｈＣＭＶ中和力価を図９及び表５に示す。

【表８１】

表４予防接種及び採血スケジュール



Group	群 ワクチン	Route	経路 用量スケジュール	
1	五量体（*４：２：１：１：１、プレミックス）、等モル	IM	d0 (10ug)	5
2	五量体（４：２：１：１：１、プレミックス）	IM	d0,d21,d42 (10ug,3 ug,1ug)	5
3	五量体（４：２：１：１：１、ポストミックス）	IM	d0 (10ug)	5
4	五量体（４：２：１：１：１、ポストミックス）	IM	d0,d21, d42 (10ug, 3ug, 1ug)	5
5	五量体（１：１：１：１：１、プレミックス）、等濃度	IM	d0, d21, d42 (10ug)	5
6	gB	IM	d0, d21, d42 (10ug)	5
7	gB＋五量体（１：１：１：１：１：１、プレミックス）	IM	d0 (12ug)	5
8	gB＋五量体（１：１：１：１：１：１、プレミックス）	IM	d0, d21, d42 (12ug)	5
9	五量体タンパク質/MF59	IM	d21, d42 (10ug)	5
10	ｇＢタンパク質/MF59	IM	d0, d21, d42 (10ug)	5
11	空のＬＮＰ	IM	d0, d21, d42	5

【表８２】

表５　臨床分離体ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ－１９細胞で測定したマウス血清のｈＣＭＶ中和力価

製剤	用量数	用量 (ug)	ＮＴ５０力価
五量体、プレミックス（等モル）	2	10	> 2E4
五量体、プレミックス（等モル）	2	3	> 2E4
五量体、ポストミックス（等モル）	2	10	> 2E4
五量体、ポストミックス（等モル）	2	3	> 2E4
五量体＋ｇＢ（等濃度）	2	12	> 2E4

【０７１８】

実施例２５：第２世代ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物

ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチン構築物を修飾して、第二世代ｍＲＮＡ構築物を産生した。第２世代ｍＲＮＡ構築物のヌクレオチド配列及びコードされたアミノ酸配列を表６に提供する。第２世代ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の発現を、ウェスタンブロットによって確認した（図１１Ａ～１３Ｅ）。更に、第２世代のｍＲＮＡワクチン構築物を用いてｈＣＭＶ五量体の表面発現を試験するために、ＨｅＬａ細胞を、１．２５μｇの各ｍＲＮＡワクチン構築物（ｇＨ－ｇＬ－Ｕｌ１２８－ＵＬ１３０－ＵＬ１３１Ａを１：１：１：１：１）を用いてトランスフェクトした。次いでトランスフェクトされたＨｅＬａ細胞を、五量体特異的抗体で染色し、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）で分析した。蛍光細胞集団は、ｈＣＭＶ五量体の表面発現を示す（図１０）。

【０７１９】

五量体及びｇＢをコードする第二世代のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンもまた、化合物２５脂質と共に製剤化し、製剤の免疫原性を試験した（図２０Ａ～２０Ｂ）。マウスを、４．２μｇまたは１．４μｇのｍＲＮＡワクチンの総用量で免疫した。免疫後２０日目及び４０日目にマウスの血清サンプルを採取し、血清ＩｇＧ力価を、五量体コーティングプレートまたはｇＢコーティングプレートで評価した。第２世代ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは、高レベルの五量体特異的抗体（図２０Ａ）及びｇＢ特異的（図２０Ｂ）抗体を誘導した。

【０７２０】

ＨＣＭＶワクチンは、例えば、以下の配列の少なくとも１つによって、または以下の配列の少なくとも１つの断片もしくはエピトープによってコードされる少なくとも１つのＲＮＡポリヌクレオチドを含んでもよい：

本明細書に記載の配列の各々は、化学修飾された配列またはヌクレオチドの修飾を含まない非修飾の配列を包含する。

【０７２１】

表６に示されるヌクレオチド配列は、５’及び３’ＵＴＲの非限定的な例に連結されたオープンリーディングフレーム配列を含む。同じオープンリーディングフレームはまた、異なる５’及び３’ＵＴＲ配列にも連結され得ることが理解されるべきである。

【０７２２】

ＵＴＲ配列の例には、

５’ＵＴＲコード配列：ＴＣＡＡＧＣＴＴＴＴＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＡＣＡＧＡＡＧＣＴＡＡＴＡＣＧＡＣＴＣＡＣＴＡＴＡＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４５）

５’ＵＴＲ（プロモーターなし）コード配列：ＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４６）

３’ＵＴＲコード配列：

ＴＧＡＴＡＡＴＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＧＣＣＡＴＧＣＴＴＣＴＴＧＣＣＣＣＴＴＧＧＧＣＣＴＣＣＣＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＣＣＴＣＣＣＣＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＣＧＴＡＣＣＣＣＣＧＴＧＧＴＣＴＴＴＧＡＡＴＡＡＡＧＴＣＴＧＡＧＴＧＧＧＧＣＧＧＣ（配列番号１４７）が挙げられる。

【表８３】

表６．第２世代ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物配列

ｍＲＮＡ構築物の名称	ＯＲＦ配列（５’ＵＴＲ配列は太字であり、３’ＵＴＲ配列は下線を付す）	配列番号
ｈＣＭＶ＿ｇＨ二量体、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGCGGCC AGGCCTCCCCTCCTACCTCATCATCCTCGCCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTT TCGTCACGATATGGCGCAGAAGCCGTATCCGAACCGCTGGACAAAGCGTTTCA CCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCCGCTTCCTGCGTGAAAATACCA CCCAGTGTACCTACAACAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGAAAAC GCCATCAGTTTCAACTTCTTCCAAAGCTATAATCAATACTATGTATTCCATATG CCTCGATGTCTCTTTGCGGGTCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGAT CTGACCGAAACCCTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACACTTACGCGCTGGT ATCCAAAGACCTGGCCAGCTACCGATCTTTCTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAG ACAGCCTAGGTGAACAGCCCACCACTGTGCCACCGCCCATTGACCTGTCAATA CCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCACTCCACACGGCTGGACAGAATCACA TACCACCTCAGGACTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCTCTTTGA TGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACCTTGTTTGCACCAAGGCTTTTA CCTCATCGACGAACTACGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCGT AGTTACGGTGTCCATAGACGACGACACACCCATGCTGCTTATCTTCGGCCATCT TCCACGCGTACTTTTCAAAGCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACA AACTGAGAAACACGAGCTCCTGGTGCTAGTTAAGAAAGATCAACTGAACCGTC ACTCTTATCTCAAAGACCCGGACTTTCTTGACGCCGCACTTGACTTCAACTACC TAGACCTCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGCCGTGGATGTAC TCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTGGACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCTTC GCCTACGCATTAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCA AGTCTCCGTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAGGCCGCACTCTTACAAATACAAG AATTTATGATCACCTGCCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCTGT ATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCAAACGAGCCCTTTGGACACCGAATCAGATC ACCGACATCACCAGCCTCGTACGCCTGGTCTACATACTCTCTAAACAGAATCA GCAACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCCGACTTTGCCCTAA AACTACACAAAACGCACCTGGCCTCTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAGAAC TCTACCTCATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACGACGGAGAGA CGCGAAATCTTCATCGTAGAAACGGGCCTCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACAC TTTACGCAGTTGTTAGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTGTACACA CCCTGTTCCAGTAGCGGGCGACGCGATCACTCGCTCGAACGCCTCACGCGTCTC TTCCCCGATGCCACCGTCCCCGCTACCGTTCCCGCCGCCCTCTCCATCCTATCTA CCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTTTGCTTGCCGCTCG GCGAATCCTTCTCCGCGCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATATCGTAACAA ACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCTCCACCACCGTCGTAGGCC AGAGCCTCATCATCACCCAGACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGC AACATGCATACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACATTTCGCTAGAAAA CTGCGCCTTTTGCCAAAGCGCCCTGCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCA TCAACATCATGTACATGCACGACTCGGACGACGTCCTTTTCGCCCTGGATCCCT ACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCGAACTCACTACCTCATGCTTTTGAAGA ACGGTACGGTACTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCACCGACAGTCGT CTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGCCATCATCGGCATCTATCTGCTC TACCGCATGCTCAAGACATGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCT TCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCC CGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	５８
ｈＣＭＶ＿ｇＨ二量体、ヌクレオチド配列ｍＲＮＡ	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCCAGGCCUCCCCUCCU ACCUCAUCAUCCUCGCCGUCUGUCUCUUCAGCCACCUACUUUCGUCACGAUAUGGCG CAGAAGCCGUAUCCGAACCGCUGGACAAAGCGUUUCACCUACUGCUCAACACCUACG GGAGACCCAUCCGCUUCCUGCGUGAAAAUACCACCCAGUGUACCUACAACAGCAGCC UCCGUAACAGCACGGUCGUCAGGGAAAACGCCAUCAGUUUCAACUUCUUCCAAAGCU AUAAUCAAUACUAUGUAUUCCAUAUGCCUCGAUGUCUCUUUGCGGGUCCUCUGGCGG	１８９

	AGCAGUUUCUGAACCAGGUAGAUCUGACCGAAACCCUGGAAAGAUACCAACAGAGAC UUAACACUUACGCGCUGGUAUCCAAAGACCUGGCCAGCUACCGAUCUUUCUCGCAGC AGCUAAAGGCACAAGACAGCCUAGGUGAACAGCCCACCACUGUGCCACCGCCCAUUG ACCUGUCAAUACCUCACGUUUGGAUGCCACCGCAAACCACUCCACACGGCUGGACAG AAUCACAUACCACCUCAGGACUACACCGACCACACUUUAACCAGACCUGUAUCCUCU UUGAUGGACACGAUCUACUAUUCAGCACCGUCACACCUUGUUUGCACCAAGGCUUUU ACCUCAUCGACGAACUACGUUACGUUAAAAUAACACUGACCGAGGACUUCUUCGUAG UUACGGUGUCCAUAGACGACGACACACCCAUGCUGCUUAUCUUCGGCCAUCUUCCAC GCGUACUUUUCAAAGCGCCCUAUCAACGCGACAACUUUAUACUACGACAAACUGAGA AACACGAGCUCCUGGUGCUAGUUAAGAAAGAUCAACUGAACCGUCACUCUUAUCUCA AAGACCCGGACUUUCUUGACGCCGCACUUGACUUCAACUACCUAGACCUCAGCGCAC UACUACGUAACAGCUUUCACCGUUACGCCGUGGAUGUACUCAAGAGCGGUCGAUGUC AGAUGCUGGACCGCCGCACGGUAGAAAUGGCCUUCGCCUACGCAUUAGCACUGUUCG CAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGGCGCCCAAGUCUCCGUCCCACGGGCCCUAGACC GCCAGGCCGCACUCUUACAAAUACAAGAAUUUAUGAUCACCUGCCUCUCACAAACAC CACCACGCACCACGUUGCUGCUGUAUCCCACGGCCGUGGACCUGGCCAAACGAGCCC UUUGGACACCGAAUCAGAUCACCGACAUCACCAGCCUCGUACGCCUGGUCUACAUAC UCUCUAAACAGAAUCAGCAACAUCUCAUCCCCCAAUGGGCACUACGACAGAUCGCCG ACUUUGCCCUAAAACUACACAAAACGCACCUGGCCUCUUUUCUUUCAGCCUUCGCAC GCCAAGAACUCUACCUCAUGGGCAGCCUCGUCCACUCCAUGCUGGUACAUACGACGG AGAGACGCGAAAUCUUCAUCGUAGAAACGGGCCUCUGUUCAUUGGCCGAGCUAUCAC ACUUUACGCAGUUGUUAGCUCAUCCACACCACGAAUACCUCAGCGACCUGUACACAC CCUGUUCCAGUAGCGGGCGACGCGAUCACUCGCUCGAACGCCUCACGCGUCUCUUCC CCGAUGCCACCGUCCCCGCUACCGUUCCCGCCGCCCUCUCCAUCCUAUCUACCAUGC AACCAAGCACGCUGGAAACCUUCCCCGACCUGUUUUGCUUGCCGCUCGGCGAAUCCU UCUCCGCGCUGACCGUCUCCGAACACGUCAGUUAUAUCGUAACAAACCAGUACCUGA UCAAAGGUAUCUCCUACCCUGUCUCCACCACCGUCGUAGGCCAGAGCCUCAUCAUCA CCCAGACGGACAGUCAAACUAAAUGCGAACUGACGCGCAACAUGCAUACCACACACA GCAUCACAGUGGCGCUCAACAUUUCGCUAGAAAACUGCGCCUUUUGCCAAAGCGCCC UGCUAGAAUACGACGACACGCAAGGCGUCAUCAACAUCAUGUACAUGCACGACUCGG ACGACGUCCUUUUCGCCCUGGAUCCCUACAACGAAGUGGUGGUCUCAUCUCCGCGAA CUCACUACCUCAUGCUUUUGAAGAACGGUACGGUACUAGAAGUAACUGACGUCGUCG UGGACGCCACCGACAGUCGUCUCCUCAUGAUGUCCGUCUACGCGCUAUCGGCCAUCA UCGGCAUCUAUCUGCUCUACCGCAUGCUCAAGACAUGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCU CGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC ACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
hCMV__gH二量体、アミノ酸配列	MRPGLPSYLIILAVCLFSHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTT QCTYNSSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTET LERYQQRLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPPIDLSIPHVWMPPQ TTPHGWTESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKIT LTEDFFVVTVSIDDDTPMLLIFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAF AYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLSQTPPRTTLLLYPTA VDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLA SFLSAFARQELYLMGSLVHSMLVHTTERREIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHE YLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLF CLPLGESFSALTVSEHVSYIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTDSQTKCELT RNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHDSDDVLFALDPYNE	5 9

10 20 30 40

	VVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALSAIIGIYLLYRMLKT C	
hCMV－gL、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGTGCCG CCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTTCTCACCTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTG TTGCCTTCTGCTGCCCATTGTTTCCTCAGCCGCCGTCAGCGTCGCTCCTACCGCC GCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAACTAACGCGCCGATGCTTGTTGGG TGAGGTGTTTGAGGGTGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGTGAATG TTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCCGTTACCGTCCCGTTACGC CGGAGGCCGCCAACTCCGTGCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCC CTGCTGTACAACAATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGACGCTGTTGAGCTCG GACACAGCGCCGCGCTGGATGACGGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCG ATGGCTCGCCGGCCGTGTACACGTGCGTGGACGACCTGTGCCGCGGCTACGAC CTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCATCTTCACGGAACACGTGTTAGGCTT CGAGCTGGTGCCACCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAACGAAG CCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGTGAGCACCGCTGCCGCGCCC GAGGGCATCACGCTCTTTTACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCT GCGTCACCAGCTGGACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGATAAATACTACGCCG GACTGCCGCCCGAGCTGAAGCAGACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGC TATGGCCCTCAAGCAGTGGATGCTCGC<u>TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGC CATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCG TACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC</u>	60
hCMV－gL、ヌクレオチド配列mRNA	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCGCCGCCCGGAUUGCG GCUUCUCUUUCUCACCUGGACCGGUGAUACUGCUGUGGUGUUGCCUUCUGCUGCCCA UUGUUUCCUCAGCCGCCGUCAGCGUCGCUCCUACCGCCGCCGAGAAAGUCCCCGCGG AGUGCCCCGAACUAACGCGCCGAUGCUUGUUGGGUGAGGUGUUUGAGGGUGACAAGU AUGAAAGUUGGCUGCGCCCGUUGGUGAAUGUUACCGGGCGCGAUGGCCCGCUAUCGC AACUUAUCCGUUACCGUCCCGUUACGCCGGAGGCCGCCAACUCCGUGCUGUUGGACG AGGCUUUCCUGGACACUCUGGCCCUGCUGUACAACAAUCCGGAUCAAUUGCGGGCCC UGCUGACGCUGUUGAGCUCGGACACAGCGCCGCGCUGGAUGACGGUGAUGCGCGGCU ACAGCGAGUGCGGCGAUGGCUCGCCGGCCGUGUACACGUGCGUGGACGACCUGUGCC GCGGCUACGACCUCACGCGACUGUCAUACGGGCGCAGCAUCUUCACGGAACACGUGU UAGGCUUCGAGCUGGUGCCACCGUCUCUCUUUAACGUGGUGGUGGCCAUACGCAACG AAGCCACGCGUACCAACCGCGCCGUGCGUCUGCCCGUGAGCACCGCUGCCGCGCCCG AGGGCAUCACGCUCUUUUACGGCCUGUACAACGCAGUGAAGGAAUUCUGCCUGCGUC ACCAGCUGGACCCGCCGCUGCUACGCCACCUAGAUAAAUACUACGCCGGACUGCCGC CCGAGCUGAAGCAGACGCGCGUCAACCUGCCGGCUCACUCGCGCUAUGGCCCUCAAG CAGUGGAUGCUCGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUU GGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAA UAAAGUCUGAGUGGGCGGC	190
hCMV－gL、アミノ酸配列	MCRRPDCGFSFSPGPVILLWCCLLLPIVSSAAVSVAPTAAEKVPAECPELTRRCLLG EVFEGDKYESWLRPLVNVTGRDGPLSQLIRYRPVTPEAANSVLLDEAFLDTLALLYN NPDQLRALLTLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTCVDDLCRGYDLTRLSYGR SIFTEHVLGFELVPPSLFNVVVAIRNEATRTNRAVRLPVSTAAAPEGITLFYGLYNA VKEFCLRHQLDPPLLRHLDKYYAGLPPELKQTRVNLPAHSRYGPQAVDAR	61

ｈＣＭＶ＿ＵＬ１２８、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGAGTCC CAAAGATCTGACGCCGTTCTTGACGGCGTTGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCG CGTGCCGCGGGTGCGCGCAGAAGAATGTTGCGAATTCATAAACGTCAACCACC CGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCAATCGCTTCACCGTCGCGCTGC GGTGTCCGGACGGCGAAGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGATTCGC GGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCCAGGTCGTACACAACAA ACTGACGAGCTGCAACTACAATCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATAC GCTGCGGCAAAGTAAACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCGCCGCTGGCAG CGTTCCCTATCGATGGATCAATCTGGAATACGACAAGATAACCCGGATCGTGG GCCTGGATCAGTACCTGGAGAGCGTTAAGAAACACAAACGGCTGGATGTGTGC CGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGC CATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCG TACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	６２
ｈＣＭＶ＿ＵＬ１２８、ヌクレオチド配列ｍＲＮＡ	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGAGUCCCAAAGAUCUGACGC CGUUCUUGACGGCGUUGUGGCUGCUAUUGGGUCACAGCCGCGUGCCGCGGGUGCGCG CAGAAGAAUGUUGCGAAUUCAUAAACGUCAACCACCCGCCGGAACGCUGUUACGAUU UCAAAAUGUGCAAUCGCUUCACCGUCGCGCUGCGGUGUCCGGACGGCGAAGUCUGCU ACAGUCCCGAGAAAACGGCUGAGAUUCGCGGGAUCGUCACCACCAUGACCCAUUCAU UGACACGCCAGGUCGUACACAACAAACUGACGAGCUGCAACUACAAUCCGUUAUACC UCGAAGCUGACGGGCGAAUACGCUGCGGCAAAGUAAACGACAAGGCGCAGUACCUGC UGGGCGCCGCUGGCAGCGUUCCCUAUCGAUGGAUCAAUCUGGAAUACGACAAGAUAA CCCGGAUCGUGGGCCUGGAUCAGUACCUGGAGAGCGUUAAGAAACACAAACGGCUGG AUGUGUGCCGCGCUAAAAUGGGCUAUAUGCUGCAGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGG UGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACC CGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	１９１
ｈＣＭＶ＿ＵＬ１２８、アミノ酸配列	MSPKDLTPFLTALWLLLGHSRVPRVRAEECCEFINVNHPPERCYDFKMCNRFTVALR CPDGEVCYSPEKTAEIRGIVTTMTHSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKV NDKAQYLLGAAGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRAKMGYMLQ	６３
ｈＣＭＶ－ＵＬ１３０、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGCTGCG GCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCACTGCCTGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAAC GCCCTGTCTGGCGTCTCCGTGGTCGACGCTAACAGCAAACCAGAATCCGTCCC CGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGCATGACGCGGCGACGTTTTACT GTCCTTTTCTCTATCCCTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGGGTTCCA GCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGACCCTGTATCTGCTGTACA ACCGGGAAGGCCAGACCTTGGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGT GATCTGGTACCTGAGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAACGGATGCCCCGAA CGGCTTCGAAACCGAGCGACGGAAACGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAA GATTTTTGGAGCGCACATGGTGCCCAAGCGCTGCTACGCTTCGTCGTCAACGAT GGCACACGTTATCAGATGTGTGTGATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACGTCTT CCGGGACTACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCACCGAGGCCAATA ACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCCCAATCTCATCGTTTGATAATAGGCTG GAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCC CCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	６４
ｈＣＭＶ－ＵＬ１３０、ヌクレオチ	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCUGCGGCUUCUGCUUCGUC ACCACUUUCACUGCCUGCUUCUGUGCGCGGUUUGGGCAACGCCCUGUCUGGCGUCUC CGUGGUCGACGCUAACAGCAAACCAGAAUCCGUCCCCGCCAUGGUCUAAACUGACGU	１９２

ド配列ｍＲＮＡ	AUUCCAAACCGCAUGACGCGGCGACGUUUUACUGUCCUUUUCUCUAUCCCUCGCCCC CACGAUCCCCCUUGCAAUUCUCGGGGUUCCAGCGGGUAUCAACGGGUCCCGAGUGUC GCAACGAGACCCUGUAUCUGCUGUACAACCGGGAAGGCCAGACCUUGGUGGAGAGAA GCUCCACCUGGGUGAAAAAGGUGAUCUGGUACCUGAGCGGUCGGAACCAAACCAUCC UCCAACGGAUGCCCCGAACGGCUUCGAAACCGAGCGACGGAAACGUGCAGAUCAGCG UGGAAGACGCCAAGAUUUUUGGAGCGCACAUGGUGCCCAAGCGCUGCUACGCUUCGU CGUCAACGAUGGCACACGUUAUCAGAUGUGUGUGAUGAAGCUGGAGAGCUGGGCUCA CGUCUUCCGGGACUACAGCGUGUCUUUUCAGGUGCGAUUGACGUUCACCGAGGCCAA UAACCAGACUUACACCUUCUGCACCCAUCCCAAUCUCAUCGUUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUU CCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
ｈＣＭＶ－ＵＬ１３０、アミノ酸配列	MLRLLLRHHFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYC PFLYPSPPRSPLQFSGFQRVSTGPECRNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKKVIWYL SGRNQTILQRMPRTASKPSDGNVQISVEDAKIFGAHMVPKQTKLLRFVVNDGTRYQM CVMKLESWAHVFRDYSVSFQVRLTFTEANNQTYTFCTHPNLIV	６５
ｈＣＭＶＵＬ１３１Ａ、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA** **ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGCGGCT GTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGTGCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCA GCGGGAAACCGCGGAAAAGAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGGGAC GCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTTACAAGTATGTGGAACAGCT CGTGGACCTCACGTTGAACTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAACT TTGACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGTTGCTCATCAGCGAC TTTAGACGTCAGAACCGTCGCGGCGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGC CGCCGGTTCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCGTGCGGCTCT TTGCCAAC<u>TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGG CCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAAT AAAGTCTGAGTGGGCGGC</u>	６６
ｈＣＭＶＵＬ１３１Ａ、ヌクレオチド配列ｍＲＮＡ	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGCGGCUGUGUCGGGUGUGGC UGUCUGUUUGUCUGUGCGCCGUGGUGCUGGGUCAGUGCCAGCGGGAAACCGCGGAAA AGAACGAUUAUUACCGAGUACCGCAUUACUGGGACGCGUGCUCUCGCGCGCUGCCCG ACCAAACCCGUUACAAGUAUGUGGAACAGCUCGUGGACCUCACGUUGAACUACCACU ACGAUGCGAGCCACGGCUUGGACAACUUUGACGUGCUCAAGAGAAUCAACGUGACCG AGGUGUCGUUGCUCAUCAGCGACUUUAGACGUCAGAACCGUCGCGGCGGCACCAACA AAAGGACCACGUUCAACGCCGCCGGUUCGCUGGCGCCACACGCCCGGAGCCUCGAGU UCAGCGUGCGGCUCUUUGCCAACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUC UUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	１９３
ｈＣＭＶＵＬ１３１Ａ、アミノ酸配列	MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYYRVPHYWDACSRALPDQTRYKYVEQLV DLTLNYHYDASHGLDNFDVLKRINVTEVSLLISDFRRQNRRGGTNKRTTFNAAGSLA PHARSLEFSVRLFAN	６７

ｈＣＭＶ＿ｇＢ、ヌクレオチド配列	**TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAA ATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC**ATGGAATC CAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTGCGTTAACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGC TGCGGTTTCCTCATCTTCTACTCGTGGAACTTCTGCTACTCACAGTCACCATTCC TCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGATCCGGTTCAGTCTCTCAACGCGTA ACTTCTTCCCAAACGGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAACACTACC CTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCACCAAGTACCCCTATCGCGT GTGTTCTATGGCCCAGGGTACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTG CACCTCGATGAAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGGGCATCATGGTGGTCT ACAAACGCAACATCGTCGCGCACACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTT TTGACGTTTCGTCGTAGCTACGCTTACATCCACACCACTTATCTGCTGGGCAGC AACACGGAATACGTGGCGCCTCCTATGTGGGAGATTCATCATATCAACAGCCA CAGTCAGTGCTACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGTTTTCGTGGC TTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAACCATGCAATTAATGCCCGACGATT ATTCCAACACCCACAGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACAGC CGCGGCAGCACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAATCTGAATTGTATGGTGACC ATCACTACTGCGCGCTCCAAATATCCTTATCATTTTTCGCCACTTCCACGGGT GACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCTACAACGGAACCAATCGCAATGCCAGCTAC TTTGGAGAAAACGCCGACAAGTTTTTCATTTTTCCGAACTACACTATCGTCTCC GACTTTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTTGGTGGCTTTTCTT GAACGTGCGGACTCGGTGATCTCCTGGGATATACAGGACGAAAAGAATGTCAC TTGTCAACTCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTCCGAAGCCGA GGACTCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAAATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAA GCAAGAGGTGAACATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGAGGCTA TAAATAAGTTACAGCAGATTTTCAATACTTCATACAATCAAACATATGAAAAA TATGGAAACGTGTCCGTCTTTGAAACCACTGGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCAA GGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGTTTGGCCAACCGCTCCAG TCTGAATCTTACTCATAATAGAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACAATGCAA CTCATTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTACGCCCAGCTGCAGT TCACCTATGACACGTTGCGCGGTTACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCA GAAGCCTGGTGTGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAGGAACTCAG CAAGATCAACCCGTCAGCCATTCTCTCGGCCATTTACAACAAACCGATTGCCGC GCGTTTCATGGGTGATGTCTTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACCATCAACCAAA CCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGAAGGAGTCGCCAGGACGCTGC TACTCACGACCCGTGGTCATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACGTGCAGTAC GGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCAACCACCGCACTGAGG AATGTCAGCTTCCCAGCCTCAAGATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGT ACGTGGACTACCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTATCTCCACCGTCG ACAGCATGATCGCCCTGGATATCGACCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTA CTGGAACTTTACTCGCAGAAAGAGCTGCGTTCCAGCAACGTTTTTGACCTCGAA GAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAAGCAGCGGGTAAAGTACGTGGAGG ACAAGGTAGTCGACCCGCTACCGCCCTACCTCAAGGGTCTGGACGACCTCATG AGCGGCCTGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGTTGGCGTAGCCATTGGGGCCGTGG GTGGCGCGGTGGCCTCCGTGGTCGAAGGCGTTGCCACCTTCCTCAAAAACCCC TTCGGAGCGTTCACCATCATCCTCGTGGCCATAGCTGTAGTCATTATCACTTAT TTGATCTATACTCGACAGCGGCGTTTGTGCACGCAGCCGCTGCAGAACCTCTTT CCCTATCTGGTGTCCGCCGACGGGACCACCGTGACGTCGGGCAGCACCAAAGA CACGTCGTTACAGGCTCCGCCTTCCTACGAGGAAAGTGTTTATAATTCTGGTCG CAAAGGACCGGGACCACCGTCGTCTGATGCATCCACGGCGGCTCCGCCTTACA CCAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTTCTGGCCCTGGCCCGTCTGGACGCAGAG CAGCGAGCGCAGCAGAACGGTACAGATTCTTTGGACGGACGGACTGGCACGC AGGACAAGGGACAGAAGCCCAACCTACTAGACCGACTGCGACATCGCAAAAA CGGCTACCGACACTTGAAAGACTCTGACGAAGAAGAGAACGTCTTGATAATAG GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTC CTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCG GC	68

ｈＣＭＶ＿ｇＢ、ヌクレオチド配列ｍＲＮＡ	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAG AGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGAAUCCAGGAUCUGGUGCC UGGUAGUCUGCGUUAACUUGUGUAUCGUCUGUCUGGGUGCUGCGGUUUCCUCAUCUU CUACUCGUGGAACUUCUGCUACUCACAGUCACCAUUCCUCUCAUACGACGUCUGCUG CUCACUCUCGAUCCGGUUCAGUCUCUCAACGCGUAACUUCUUCCCAAACGGUCAGCC AUGGUGUUAACGAGACCAUCUACAACACUACCCUCAAGUACGGAGAUGUGGUGGGGG UCAAUACCACCAAGUACCCCUAUCGCGUGUGUUCUAUGGCCCAGGGUACGGAUCUUA UUCGCUUUGAACGUAAUAUCGUCUGCACCUCGAUGAAGCCCAUCAAUGAAGACCUGG ACGAGGGCAUCAUGGUGGUCUACAAACGCAACAUCGUCGCGCACACCUUUAAGGUAC GAGUCUACCAGAAGGUUUUGACGUUUCGUCGUAGCUACGCUUACAUCCACACCACUU AUCUGCUGGGCAGCAACACGGAAUACGUGGCGCCUCCUAUGUGGGAGAUUCAUCAUA UCAACAGCCACAGUCAGUGCUACAGUUCCUACAGCCGCGUUAUAGCAGGCACGGUUU UCGUGGCUUAUCAUAGGGACAGCUAUGAAAACAAAACCAUGCAAUUAAUGCCCGACG AUUAUUCCAACACCCACAGUACCCGUUACGUGACGGUCAAGGAUCAAUGGCACAGCC GCGGCAGCACCUGGCUCUAUCGUGAGACCUGUAAUCUGAAUUGUAUGGUGACCAUCA CUACUGCGCGCUCCAAAUAUCCUUAUCAUUUUUUCGCCACUUCCACGGGUGACGUGG UUGACAUUUCUCCUUUCUACAACGGAACCAAUCGCAAUGCCAGCUACUUUGGAGAAA ACGCCGACAAGUUUUUCAUUUUUCCGAACUACACUAUCGUCUCCGACUUUGGAAGAC CGAAUUCUGCGUUAGAGACCCACAGGUUGGUGGCUUUUCUUGAACGUGCGGACUCGG UGAUCUCCUGGGAUAUACAGGACGAAAAGAAUGUCACUUGUCAACUCACUUUCUGGG AAGCCUCGGAACGCACCAUUCGUUCCGAAGCCGAGGACUCGUAUCACUUUUCUUCUG CCAAAAUGACCGCCACUUUCUUAUCUAAGAAGCAAGAGGUGAACAUGUCCGACUCUG CGCUGGACUGCGUACGUGAUGAGGCUAUAAAUAAGUUACAGCAGAUUUUCAAUACUU CAUACAAUCAAACAUAUGAAAAAUAUGGAAACGUGUCCGUCUUUGAAACCACUGGUG GUUUGGUAGUGUUCUGGCAAGGUAUCAAGCAAAAAUCUCUGGUGGAACUCGAACGUU UGGCCAACCGCUCCAGUCUGAAUCUUACUCAUAAUAGAACCAAAAGAAGUACAGAUG GCAACAAUGCAACUCAUUUAUCCAACAUGGAAUCGGUGCACAAUCUGGUCUACGCCC AGCUGCAGUUCACCUAUGACACGUUGCGCGGUUACAUCAACCGGGCGCUGGCGCAAA UCGCAGAAGCCUGGUGUGUGGAUCAACGGCGCACCCUAGAGGUCUUCAAGGAACUCA GCAAGAUCAACCCGUCAGCCAUUCUCUCGGCCAUUUACAACAAACCGAUUGCCGCGC GUUUCAUGGGUGAUGUCUUGGGCCUGGCCAGCUGCGUGACCAUCAACCAAACCAGCG UCAAGGUGCUGCGUGAUAUGAACGUGAAGGAGUCGCCAGGACGCUGCUACUCACGAC CCGUGGUCAUCUUUAAUUUCGCCAACAGCUCGUACGUGCAGUACGGUCAACUGGGCG AGGACAACGAAAUCCUGUUGGGCAACCACCGCACUGAGGAAUGUCAGCUUCCCAGCC UCAAGAUCUUCAUCGCCGGGAACUCGGCCUACGAGUACGUGGACUACCUCUUCAAAC GCAUGAUUGACCUCAGCAGUAUCUCCACCGUCGACAGCAUGAUCGCCCUGGAUAUCG ACCCGCUGGAAAAUACCGACUUCAGGGUACUGGAACUUUACUCGCAGAAAGAGCUGC GUUCCAGCAACGUUUUUGACCUCGAAGAGAUCAUGCGCGAAUUCAACUCGUACAAGC AGCGGGUAAAGUACGUGGAGGACAAGGUAGUCGACCCGCUACCGCCCUACCUCAAGG GUCUGGACGACCUCAUGAGCGGCCUGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGUUGGCGUAGCCA UUGGGGCCGUGGGUGGCGCGGUGGCCUCCGUGGUCGAAGGCGUUGCCACCUUCCUCA AAAACCCCUUCGGAGCGUUCACCAUCAUCCUCGUGGCCAUAGCUGUAGUCAUUAUCA CUUAUUUGAUCUAUACUCGACAGCGGCGUUUGUGCACGCAGCCGCUGCAGAACCUCU UUCCCUAUCUGGUGUCCGCCGACGGGACCACCGUGACGUCGGGCAGCACCAAAGACA CGUCGUUACAGGCUCCGCCUUCCUACGAGGAAAGUGUUUAUAAUUCUGGUCGCAAAG GACCGGGACCACCGUCGUCUGAUGCAUCCACGGCGGCUCCGCCUUACACCAACGAGC AGGCUUACCAGAUGCUUCUGGCCCUGGCCCGUCUGGACGCAGAGCAGCGAGCGCAGC AGAACGGUACAGAUUCUUUGGACGGACGGACUGGCACGCAGGACAAGGGACAGAAGC CCAACCUACUAGACCGACUGCGACAUCGCAAAAACGGCUACCGACACUUGAAAGACU	１９４

	CUGACGAAGAAGAGAACGUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGU CUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
ｈＣＭＶ＿ｇＢ、アミノ酸配列	MESRIWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSTRGTSATHSHHSSHTTSAAHSRSGSVSQRV TSSQTVSHGVNETIYNTTLKYGDVVGVNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSM KPINEDLDEGIMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGSNTEYVAP PMWEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVT VKDQWHSRGSTWLYRETCNLNCMVTITTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIFPNYTIVSDFGRPNSALETHRLVAFLERADSVISWDIQDEKNV TCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMTATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINK LQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGIKQKSLVELERLANRSSLNLTHN RTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRT LEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAARFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFANSSYVQYGQLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLKIFIAGNSAYE YVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIM REFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVV EGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLIYTRQRRLCTQPLQNLFPYLVSADGTTV TSGSTKDTSLQAPPSYEESVYNSGRKGPGPPSSDASTAAPPYTNEQAYQMLLALARL DAEQRAQQNGTDSLDGRTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV	６９

【０７２３】

実施例２６：２Ａペプチド連結五量体サブユニット

ｈＣＭＶ五量体のサブユニット（ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ）をコードする多価ｍＲＮＡワクチン構築物を設計した。多価ｍＲＮＡでコードされた五量体サブユニットは、２Ａ自己切断ペプチドと連結されており（図１５）、これによって連結サブユニットが個々のサブユニットにプロセシングすることが可能になる。２Ａペプチド連結ｇＨ－ｇＬをコードするｍＲＮＡワクチン構築物１μｇを、２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの２４時間後に細胞を採取し、ウェスタンブロッティングを用いて個々のｇＨまたはｇＬサブユニットを検出することにより、２Ａペプチドの切断を分析した。個々のｇＨ及びｇＬを検出することにより、構築物の首尾よい発現及び２Ａペプチドの切断が示された（図１６）。更に、プロセシングされたｇＨまたはｇＬは、ＨｅＬａ細胞で発現され、二量体化され、Ｈｅｌａ細胞を２Ａ結合ｇＨ－ｇＬをコードする０．５μｇのｍＲＮＡでトランスフェクトした２４時間後に細胞表面に転位した（図１７）。

【０７２４】

実施例２７：等モル対等質量の五量体の比較

等モル濃度の五量体サブユニットｍＲＮＡを含有する五量体製剤を、等質量の五量体サブユニットｍＲＮＡを含有する五量体製剤と比較した。図１８は、マウスにおける抗五量体結合抗体及び中和抗体の高力価及び持続力価を示す。図１８Ａは、抗五量体抗体価を示すグラフを示す。五量体ｍＲＮＡの等モル及び等質量の製剤が等しく有効であることが判明した。図１８Ｂは、ｈＣＭＶ株ＶＲ１８１４に感染したＡＲＰＥ１９上皮細胞で測定した中和力価を示すグラフを示す。五量体ｍＲＮＡの等モル及び等質量の製剤を比較し、等しく有効であることが判明した。中和力価は、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）より約２５倍高いことが判明した。

【０７２５】

実施例２８：中和活性は、抗五量体抗体に依存する

中和データを評価し、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）と比較した。図１９によって、上皮細胞感染に対する中和活性が、抗五量体抗体に依存することが示される。図１９Ａによって、枯渇タンパク質が五量体またはｇＨ／ｇＬ二量体のいずれかであったことが示される。図１９Ｂ及び図１９Ｃは、中和を示すグラフを示す。図１９Ｂは、五量体またはｇＨ／ｇＬ二量体で免疫したマウスからの血清による中和を示す。図１９Ｃは、五量体またはｇ

Ｈ／ｇＬと組み合わせたＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）による中和を示す。

【０７２６】

実施例２９：第１相臨床試験

第１相臨床試験を実施し、ヒトにおける五量体複合体（ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、及びＵＬ１３１Ａ）＋ｇＢをコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの安全性を評価し、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンが免疫応答を誘導する能力を評価する。１８～４９歳の間の１２０人のボランティア（女性と男性の両方）が臨床試験に登録されている。ボランティアを、臨床試験の開始前にＣＭＶについて試験する。健常ボランティアのうち６０人はＣＭＶ$^{+}$であるが、残りの６０人はＣＭＶ$^{-}$である。

【０７２７】

健康なボランティアを、３つの用量群に分け、各用量群には、異なる用量のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン（例えば、低、中、または高）を与える。各投与群（ｎ＝４０）について、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンを、筋肉内（ＩＭ、ｎ＝２０）または静脈内（ＩＶ、ｎ＝２０）に投与する。したがって、１２０人のボランティアを：低用量－ＩＭ（ｎ＝２０）、低用量－ＩＶ（ｎ＝２０）、中用量－ＩＭ（ｎ＝２０）、中用量－ＩＶ（ｎ＝２０）、高用量－ＩＭ（ｎ＝２０）、高用量－ＩＶ（ｎ＝２０）という６群（「投与群」と呼ばれる）に配置する。各投与群において、ボランティアは、安全コホート（ｎ＝４、２名はワクチン接種、及び２名はプラセボ投与）；及び拡大コホート（ｎ＝１６、１３名はワクチン投与、及び３名はプラセボ投与）の２つのコホートに分ける。拡張コホートにおけるボランティアの免疫は、安全コホートの最後の健康なボランティアを免疫してから７日後に開始する。

【０７２８】

ｈＣＭＶワクチンまたはプラセボは、１日目、３１日目、及び６１日目に６投与群のボランティアに与えられる。これは二重盲検臨床試験である。ボランティアは最大１年まで追跡される。最初の免疫後１日目、８日目、２２日目、３０日目、４４日目、６ヶ月目、及び１年目に血液サンプルを採取する。

【０７２９】

血液サンプル中の中和ｈＣＭＶ抗体価を、酵素結合イムノスポット（ＥＬＩＳＰＯＴ）アッセイを用いるか、または低サイトメトリー細胞内サイトカイン染色（ＩＣＳ）アッセイを用いて測定する。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンを１２ヶ月間投与したボランティアでは、持続中和抗体価及び強力な既往応答が期待される。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンによって誘導されるＩｇＧのレベルは、ベースライン（臨床的エンドポイント）の少なくとも４倍上であると予想される。上皮細胞及び線維芽細胞の両方で、プラーク減少中和試験（ＰＲＮＴ５０）で測定したｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンを受けたボランティアの血液サンプル中の中和抗体価は、ＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）の中和抗体価（臨床エンドポイント）よりも高いと予想される。有効性の早期シグナル（ＥＳＯＥ）は、ボランティアの尿及び唾液中のウイルス負荷を、１日、６ヶ月及び１２ヶ月のＰＣＲで測定することによっても示され得る。

【０７３０】

ワクチンの安全性を示すパラメータを測定する。免疫されたボランティアを、ｈＣＭＶ感染の臨床徴候（臨床エンドポイント）について評価する。生化学的アッセイを実施して、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の凝固パラメータ及び血中濃度を評価する。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは安全であると予想される。

【０７３１】

いったん安全性及び免疫原性が実証されると、第２相臨床試験において標的集団間で試験を行う。いくつかの実施形態では、第１相試験から選択される適切な用量レベルを第２相試験で使用する。

【０７３２】

実施例３０：第２相臨床試験

第２相試験は、標的集団、例えば、血清陽性ドナーから実質臓器移植（ＳＯＴ、例えば

、腎臓移植）を受けている血清陰性移植患者、及び／または血清陰性ドナーから造血幹細胞移植（ＨＣＴ）を受けている血清陽性患者、及び／または血清陽性ドナーから実質臓器移植（ＳＯＴ、例えば、腎臓移植）を受けている血清陽性移植患者において、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンを評価するように設計されている。

【０７３３】

４００人の患者が第２相臨床試験に登録され、実施例２８に記載の第１相臨床試験に記載のようにグループ分けされる。全ての患者を同じ投与量のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫する。患者は、免疫抑制療法の開始の２～４週間前の１日目にワクチンの初回用量を受け、移植後１、３、及び６ヶ月目にブースター免疫を受ける。これは二重盲検臨床試験である。患者は最大１年まで経過観察される。最初の免疫後１日目、８日目、２２日目、３０日目、４４日目、６ヶ月目、及び１年目に血液サンプルを採取する。

【０７３４】

ワクチンの安全性及び免疫原性を、実施例２８に記載の第１相試験に記載の方法を用いて評価する。少なくとも７０％のワクチン効力が期待される。第２相試験の１つのエンドポイントは、中心ＰＣＲアッセイによるＣＭＶウイルス血症の発生である。血漿ウイルス負荷が試験開始の１２ヶ月以内に１０００ＩＵ／ｍｌを超える場合、患者はウイルス血症を有すると決定され得、試験から除かれ得る。他のエンドポイントには、（ｉ）血漿ウイルス負荷≧ＬＬＯＱ（定量化下限）として定義される、中心ＰＣＲアッセイによるＣＭＶウイルス血症の発生、（ｉｉ）ＣＭＶ疾患の発生、（ｉｉｉ）ＣＭＶ移植片生着の治療の抗ウイルス療法の発生の宣告、及び（ｉｖ）ｐｐ６５特異的ＤＣ４／ＣＳ８応答の生成が含まれる。

【０７３５】

ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンは、免疫応答を誘導し、中和抗体を生成すると予想される。安全性プロファイルも高いと予想される。

【０７３６】

実施例３１：第３相臨床試験

第３相試験の標的集団は、実質臓器移植（ＳＯＴ）または造血幹細胞移植（ＨＣＴ）を受けている患者である。登録前にＣＭＶスクリーニングは行われない。

【０７３７】

実施例３２：筋肉内ワクチン接種後の体液性及び細胞性免疫の評価

Ｂａｌｂ／ｃマウスを、表７に記載のように、示される時点、示される投与量で、筋肉内投与によって、ｐｐ６５－ＩＥ１で免疫するか、またはｇＢ／ｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡワクチン構築物で同時免疫した。Ｔ細胞（ＣＤ４及びＣＤ８）ＩＦＮγ応答分析のために、脾細胞を単離した。マウス脾細胞をｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激し、ＩＮＦγの誘導をＦＡＣＳによってフローサイトメーターで測定した（図２１Ａ及び２２Ａ）。ＰＭＡ＋イオノマイシンを使用して、非特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ応答を刺激した（図２０Ａ及び２１Ａ、右パネル）。結果は、ｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡワクチンで免疫したマウス由来の脾細胞が、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプール刺激時にＩＦＮγを産生する一方で、空のＭＣ３脂質ナノ粒子で免疫したマウス由来の脾細胞が、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプール刺激時にＩＦＮγを産生しないことを示し、これは、ｐｐ６５－ＩＥ１　ｍＲＮＡでの免疫が、ｈＣＭＶに対する免疫をもたらすことを示した。ｍＲＮＡワクチン構築物の異なる製剤で免疫したマウスから単離した脾細胞内でのＩＦＮγの誘導を、Ｋａｐｉｌ　Ｂａｈｌ－ＩＣＳプロトコールを使用して（図２１Ｂ及び２２Ｂ）、または背景差分後の棒グラフとしてプロットした（図２１Ｃ及び２２Ｃ）。

【表８４】

表７．筋肉内ワクチン接種後の体液性及び細胞性免疫の評価

群	ワクチン	経路	用量スケジュール	N
1	gB	IM	d0 10ug	5
2	gB	IM	d0,d21 10ug, 3ug, 1ug	5
5	ｇＢタンパク質／ＭＦ５９	IM	d0, d21 10ug	5
6	pp65-IE1	IM	d0, d21 10ug, 2ug	5
8	gB+pp65-IE1 (1:1), 等濃度	IM	d0, d21 10ug, 2ug	5
11	空のＬＮＰ	IM	d0, d21, d42	5

【０７３８】

実施例３３：ｈＣＭＶ五量体複合体ｍＲＮＡワクチンと他の抗原をコードするｍＲＮＡ構築物との組み合わせ

Ｂａｌｂ／ｃマウスを免疫するために、ｈＣＭＶ五量体ｍＲＮＡ構築物を、ｇＢ及び他のｈＣＭＶ抗原（例えば、ｐｐ６５及び／またはｐｐ６５－ＩＥ１、配列を表８及び９に示す）をコードするｍＲＮＡ構築物と組み合わせた。免疫後４１日目にマウス血清を採取し、五量体特異的ＩｇＧ力価の評価のために、五量体コーティングプレート上でアッセイした。他の抗原をコードするｍＲＮＡ構築物の添加は、五量体特異的ＩｇＧの誘導に影響を及ぼさなかった（図２３及び図２６）。同様に、マウス血清をｇＢでコーティングしたプレート上でアッセイした場合、結果は、五量体及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｍＲＮＡの添加がｇＢ特異的ＩｇＧの誘導に影響を及ぼさないことを示した（図２４及び図２７）。ｈＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｍＲＮＡワクチン構築物によって誘導された中和抗体のレベルもまた、図１５～１６に示されるように評価した。五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｍＲＮＡ構築物の組み合わせは、ｈＣＭＶ感染に対する高い中和抗体価を誘導した（図２８）。異なる比のｇＢ：五量体もまた試験した（表１０）。

【０７３９】

次に、ｈＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンで免疫したＢａｌｂ／ｃマウスの脾臓リンパ球における抗原特異的Ｔ細胞応答を評価した。脾臓リンパ球を、五量体ペプチドライブラリまたはｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールで刺激した。マウスの免疫に使用されるｍＲＮＡワクチンが五量体（５μｇ）：ｇＢ（５μｇ）：ｐｐ６５－ＩＥ１（２μｇ）である場合、五量体ペプチドライブラリによって堅固なＣＤ８応答が刺激された（図２５Ａ）。マウスの免疫に使用されるｍＲＮＡワクチンが五量体（１μｇ）：ｇＢ（１μｇ）：ｐｐ６５－ＩＥ１（１μｇ）である場合、ｐｐ６５－ＩＥ１ペプチドプールによってＣＤ８（左パネル）及びＣＤ４（右パネル）Ｔ細胞応答が誘導された（図２５Ｂ）。要約すると、ｈＣＭＶ五量体をコードするｍＲＮＡワクチン構築物での免疫は、堅固なＴ細胞応答を誘発した。ワクチン中の等濃度の全ての

ｍＲＮＡが、予防的ワクチンとして有効である可能性が高い。

【０７４０】

本明細書に記載の配列の各々は、化学修飾された配列またはヌクレオチドの修飾を含まない非修飾の配列を包含する。

【表８５】

表８．第２世代ｈＣＭＶ　ｐｐ６５　ｍＲＮＡワクチン構築物配列

再設計されたｍＲＮＡ構築物の名称	配列	配列番号
ｐｐ６５ｐｈｏｓｍｕｔ＿ＤＸ、ヌクレオチド配列	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAA AGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGAGTCGCGCGGTCGCCGTTGTCCCGAAAT GATATCCGTACTGGGTCCCATTTCGGGGCACGTGCTGAAAGCCGTGTTTAGTCGCGGCGATA CGCCGGTGCTGCCGCACGAGACGAGACTCCTGCAGACGGGTATCCACGTACGCGTGAGCCAG CCCTCGCTGATCCTGGTGTCGCAGTACACGCCCGACTCGACGCCATGCCACCGCGGCGACAA TCAGCTGCAGGTGCAGCACACGTACTTTACGGGCAGCGAGGTGGAGAACGTGTCGGTCAACG TGCACAACCCCACGGGCCGAAGCATCTGCCCCAGCCAAGAGCCCATGTCGATCTATGTGTAC GCGCTGCCGCTCAAGATGCTGAACATCCCCAGCATCAACGTGCACCACTACCCGTCGGCGGC CGAGCGCAAACACCGACACCTGCCCGTAGCCGACGCTGTTATTCACGCGTCGGGCAAGCAGA TGTGGCAGGCGCGTCTCACGGTCTCGGGACTGGCCTGGACGCGTCAGCAGAACCAGTGGAAA GAGCCCGACGTCTACTACACGTCAGCGTTCGTGTTTCCCACCAAGGACGTGGCACTGCGGCA CGTGGTGTGCGCGCACGAGCTGGTTTGCTCCATGGAGAACACGCGCGCAACCAAGATGCAGG TGATAGGTGACCAGTACGTCAAGGTGTACCTGGAGTCCTTCTGCGAGGACGTGCCCTCCGGC AAGCTCTTTATGCACGTCACGCTGGGCTCTGACGTGGAAGAGGACCTAACGATGACCCGCAA CCCGCAACCCTTCATGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCTTTACGGTGTTGTGTCCCAAAAATA TGATAATCAAACCGGGCAAGATCTCGCACATCATGCTGGATGTGGCTTTTACCTCACACGAG CATTTTGGGCTGCTGTGTCCCAAGAGCATCCCGGGCCTGAGCATCTCAGGTAACCTGTTGAT GAACGGGCAGCAAATCTTCCTGGAGGTACAAGCGATACGCGAGACCGTGGAACTGCGTCAGT ACGATCCCGTGGCTGCGCTCTTCTTTTTCGATATCGACTTGTTGCTGCAGCGCGGGCCTCAG TACAGCGAGCACCCCACCTTCACCAGCCAGTATCGCATCCAGGGCAAGCTTGAGTACCGACA CACCTGGGACCGGCACGACGAGGGTGCCGCCCAGGGCGACGACGACGTCTGGACCAGCGGAT CGGACTCCGACGAAGAACTCGTAACCACCGAGCGTAAGACGCCCCGCGTCACCGGCGGCGGA GCCATGGCGAGCGCCTCCACTTCCGCGGGCTCAGCATCCTCGGCGACGGCGTGCACGGCGGG CGTTATGACACGCGGCCGCCTTAAGGCCGAGTCCACCGTCGCGCCCGAAGAGGACACCGACG AGGATTCCGACAACGAAATCCACAATCCGGCCGTGTTCACCTGGCCGCCCTGGCAGGCCGGC ATCCTGGCCCGCAACCTGGTGCCCATGGTGGCTACGGTTCAGGGTCAGAATCTGAAGTACCA GGAGTTCTTCTGGGACGCCAACGACATCTACCGCATCTTCGCCGAATTGGAAGGCGTATGGC AGCCCGCTGCGCAACCCAAACGTCGCCGCCACCGGCAAGACGCCTTGCCCGGGCCATGCATC GCCTCGACGCCCAAAAAGCACCGAGGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCT TGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC	７０
ｐｐ６５ｐｈｏｓｍｕｔ＿ＤＸ、アミノ酸配列	MESRGRRCPEMISVLGPISGHVLKAVFSRGDTPVLPHETRLLQTGIHVRVSQPSLILVSQYT PDSTPCHRGDNQLQVQHTYFTGSEVENVSVNVHNPTGRSICPSQEPMSIYVYALPLKMLNIP SINVHHYPSAAERKHRHLPVADAVIHASGKQMWQARLTVSGLAWTRQQNQWKEPDVYYTSAF VFPTKDVALRHVVCAHELVCSMENTRATKMQVIGDQYVKVYLESFCEDVPSGKLFMHVTLGS DVEEDLTMTRNPQPFMRPHERNGFTVLCPKNMIIKPGKISHIMLDVAFTSHEHFGLLCPKSI PGLSISGNLLMNGQQIFLEVQAIRETVELRQYDPVAALFFFDIDLLLQRGPQYSEHPTFTSQ YRIQGKLEYRHTWDRHDEGAAQGDDDVWTSGSDSDEELVTTERKTPRVTGGGAMASASTSAG SASSATACTAGVMTRGRLKAESTVAPEEDTDEDSDNEIIHNPAVFTWPPWQAGILARNLVPMV ATVQGQNLKYQEFFWDANDIYRIFAELEGVWQPAAQPKRRRHRQDALPGPCIASTPKKHRG	７１

【表８６】

表９．ｈＣＭＶ　ｐｐ６５－ＩＥ１融合配列

構築物の名称	配列、ＮＴ（５’ＵＴＲ、ＯＲＦ、３’ＵＴＲ）	ＯＲＦ配列、ＡＡ	ＯＲＦ配列、ＮＴ	ｍＲＮＡ配列（Ｔ１００尾部を想定）
ｈＣＭＶ＿ｐｐ６５－ＩＥ１	TCAAGCTTTTGGACC	MESRGRRCPEM	ATGGAGTCGCGCGGTCG	G*GGGAAATAAGAGAGA
	CTCGTACAGAAGCTA	ISVLGPISGHV	CCGTTGTCCCGAAATGA	AAAGAAGAGTAAGAAGA
	ATACGACTCACTATA	LKAVFSRGDTP	TATCCGTACTGGGTCCC	AATATAAGAGCCACCAT
	GGGAAATAAGAGAGA	VLPHETRLLQT	ATTTCGGGGCACGTGCT	GGAGTCGCGCGGTCGCC
	AAAGAAGAGTAAGAA	GIHVRVSQPSL	GAAAGCCGTGTTTAGTC	GTTGTCCCGAAATGATA
	GAAATATAAGAGCCA	ILVSQYTPDST	GCGGCGATACGCCGGTG	TCCGTACTGGGTCCCAT
	CCATGGAGTCGCGCG	PCHRGDNQLQV	CTGCCGCACGAGACGCG	TTCGGGGCACGTGCTGA
	GTCGCCGTTGTCCCG	QHTYFTGSEVE	ACTCCTGCAGACGGGTA	AAGCCGTGTTTAGTCGC
	AAATGATATCCGTAC	NVSVNVHNPTG	TCCACGTACGCGTGAGC	GGCGATACGCCGGTGCT
	TGGGTCCCATTTCGG	RSICPSQEPMS	CAGCCCTCGCTGATCCT	GCCGCACGAGACGCGAC
	GGCACGTGCTGAAAG	IYVYALPLKML	GGTGTCGCAGTACACGC	TCCTGCAGACGGGTATC
	CCGTGTTTAGTCGCG	NIPSINVHHYP	CCGACTCGACGCCATGC	CACGTACGCGTGAGCCA
	GCGATACGCCGGTGC	SAAERKHRHLP	CACCGCGGCGACAATCA	GCCCTCGCTGATCCTGG
	TGCCGCACGAGACGC	VADAVIHASGK	GCTGCAGGTGCAGCACA	TGTCGCAGTACACGCCC
	GACTCCTGCAGACGG	QMWQARLTVSG	CGTACTTTACGGGCAGC	GACTCGACGCCATGCCA
	GTATCCACGTACGCG	LAWTRQQNQWK	GAGGTGGAGAACGTGTC	CCGCGGCGACAATCAGC
	TGAGCCAGCCCTCGC	EPDVYYTSAFV	GGTCAACGTGCACAACC	TGCAGGTGCAGCACACG
	TGATCCTGGTGTCGC	FPTKDVALRHV	CCACGGGCCGAAGCATC	TACTTTACGGGCAGCGA
	AGTACACGCCCGACT	VCAHELVCSME	TGCCCCAGCCAAGAGCC	GGTGGAGAACGTGTCGG
	CGACGCCATGCCACC	NTRATKMQVIG	CATGTCGATCTATGTGT	TCAACGTGCACAACCCC
	GCGGCGACAATCAGC	DQYVKVYLESF	ACGCGCTGCCGCTCAAG	ACGGGCCGAAGCATCTG
	TGCAGGTGCAGCACA	CEDVPSGKLFM	ATGCTGAACATCCCCAG	CCCCAGCCAAGAGCCCA
	CGTACTTTACGGGCA	HVTLGSDVEED	CATCAACGTGCACCACT	TGTCGATCTATGTGTAC
	GCGAGGTGGAGAACG	LTMTRNPQPFM	ACCCGTCGGCGGCCGAG	GCGCTGCCGCTCAAGAT
	TGTCGGTCAACGTGC	RPHERNGFTVL	CGCAAACACCGACACCT	GCTGAACATCCCCAGCA
	ACAACCCCACGGGCC	CPKNMIIKPGK	GCCCGTAGCCGACGCTG	TCAACGTGCACCACTAC
	GAAGCATCTGCCCCA	ISHIMLDVAFT	TTATTCACGCGTCGGGC	CCGTCGGCGGCCGAGCG
	GCCAAGAGCCCATGT	SHEHFGLLCPK	AAGCAGATGTGGCAGGC	CAAACACCGACACCTGC
	CGATCTATGTGTACG	SIPGLSISGNL	GCGTCTCACGGTCTCGG	CCGTAGCCGACGCTGTT
	CGCTGCCGCTCAAGA	LMNGQQIFLEV	GACTGGCCTGGACGCGT	ATTCACGCGTCGGGCAA
	TGCTGAACATCCCCA	QAIRETVELRQ	CAGCAGAACCAGTGGAA	GCAGATGTGGCAGGCGC
	GCATCAACGTGCACC	YDPVAALFFFD	AGAGCCCGACGTCTACT	GTCTCACGGTCTCGGGA
	ACTACCCGTCGGCGG	IDLLLQRGPQY	ACACGTCAGCGTTCGTG	CTGGCCTGGACGCGTCA
	CCGAGCGCAAACACC	SEHPTFTSQYR	TTTCCCACCAAGGACGT	GCAGAACCAGTGGAAAG
	GACACCTGCCCGTAG	IQGKLEYRHTW	GGCACTGCGGCACGTGG	AGCCCGACGTCTACTAC
	CCGACGCTGTTATTC	DRHDEGAAQGD	TGTGCGCGCACGAGCTG	ACGTCAGCGTTCGTGTT
	ACGCGTCGGGCAAGC	DDVWTSGSDSD	GTTTGCTCCATGGAGAA	TCCCACCAAGGACGTGG
	AGATGTGGCAGGCGC	EELVTTERKTP	CACGCGCGCAACCAAGA	CACTGCGGCACGTGGTG
	GTCTCACGGTCTCGG	RVTGGGAMASA	TGCAGGTGATAGGTGAC	TGCGCGCACGAGCTGGT
	GACTGGCCTGGACGC	STSAGRKRKSA	CAGTACGTCAAGGTGTA	TTGCTCCATGGAGAACA

	GTCAGCAGAACCAGT	SSATACTAGVM	CCTGGAGTCCTTCTGCG	CGCGCGCAACCAAGATG
	GGAAAGAGCCCGACG	TRGRLKAESTV	AGGACGTGCCCTCCGGC	CAGGTGATAGGTGACCA
	TCTACTACACGTCAG	APEEDTDEDSD	AAGCTCTTTATGCACGT	GTACGTCAAGGTGTACC
	CGTTCGTGTTTCCCA	NEIHNPAVFTW	CACGCTGGGCTCTGACG	TGGAGTCCTTCTGCGAG
	CCAAGGACGTGGCAC	PPWQAGILARN	TGGAAGAGGACCTAACG	GACGTGCCCTCCGGCAA
	TGCGGCACGTGGTGT	LVPMVATVQGQ	ATGACCCGCAACCCGCA	GCTCTTTATGCACGTCA
	GCGCGCACGAGCTGG	NLKYQEFFWDA	ACCCTTCATGCGCCCCC	CGCTGGGCTCTGACGTG
	TTTGCTCCATGGAGA	NDIYRIFAELE	ACGAGCGCAACGGCTTT	GAAGAGGACCTAACGAT
	ACACGCGCGCAACCA	GVWQPAAQPKR	ACGGTGTTGTGTCCCAA	GACCCGCAACCCGCAAC
	AGATGCAGGTGATAG	RRHRQDALPGP	AAATATGATAATCAAAC	CCTTCATGCGCCCCCAC
	GTGACCAGTACGTCA	CIASTPKKHRG	CGGGCAAGATCTCGCAC	GAGCGCAACGGCTTTAC
	AGGTGTACCTGGAGT	ESSAKRKMDPD	ATCATGCTGGATGTGGC	GGTGTTGTGTCCCAAAA
	CCTTCTGCGAGGACG	NPDEGPSSKVP	TTTTACCTCACACGAGC	ATATGATAATCAAACCG
	TGCCCTCCGGCAAGC	RPETPVTKATT	ATTTTGGGCTGCTGTGT	GGCAAGATCTCGCACAT
	TCTTTATGCACGTCA	FLQTMLRKEVN	CCCAAGAGCATCCCGGG	CATGCTGGATGTGGCTT
	CGCTGGGCTCTGACG	SQLSLGDPLFP	CCTGAGCATCTCAGGTA	TTACCTCACACGAGCAT
	TGGAAGAGGACCTAA	ELAEESLKTFE	ACCTGTTGATGAACGGG	TTTGGGCTGCTGTGTCC
	CGATGACCCGCAACC	QVTEDCNENPE	CAGCAAATCTTCCTGGA	CAAGAGCATCCCGGGCC
	CGCAACCCTTCATGC	KDVLTELVKQI	GGTACAAGCGATACGCG	TGAGCATCTCAGGTAAC
	GCCCCCACGAGCGCA	KVRVDMVRHRI	AGACCGTGGAACTGCGT	CTGTTGATGAACGGGCA
	ACGGCTTTACGGTGT	KEHMLKKYTQT	CAGTACGATCCCGTGGC	GCAAATCTTCCTGGAGG
	TGTGTCCCAAAAATA	EEKFTGAFNMM	TGCGCTCTTCTTTTTCG	TACAAGCGATACGCGAG
	TGATAATCAAACCGG	GGCLQNALDIL	ATATCGACTTGTTGCTG	ACCGTGGAACTGCGTCA
	GCAAGATCTCGCACA	DKVHEPFEDMK	CAGCGCGGGCCTCAGTA	GTACGATCCCGTGGCTG
	TCATGCTGGATGTGG	CIGLTMQSMYE	CAGCGAGCACCCCACCT	CGCTCTTCTTTTTCGAT
	CTTTTACCTCACACG	NYIVPEDKREM	TCACCAGCCAGTATCGC	ATCGACTTGTTGCTGCA
	AGCATTTTGGGCTGC	WMACIKELHDV	ATCCAGGGCAAGCTTGA	GCGCGGGCCTCAGTACA
	TGTGTCCCAAGAGCA	SKGAANKLGGA	GTACCGACACACCTGGG	GCGAGCACCCCACCTTC
	TCCCGGGCCTGAGCA	LQAKARAKKDE	ACCGGCACGACGAGGGT	ACCAGCCAGTATCGCAT
	TCTCAGGTAACCTGT	LRRKMMYMCYR	GCCGCCCAGGGCGACGA	CCAGGGCAAGCTTGAGT
	TGATGAACGGGCAGC	NIEFFTKNSAF	CGACGTCTGGACCAGCG	ACCGACACACCTGGGAC
	AAATCTTCCTGGAGG	PKTTNGCSQAM	GATCGGACTCCGACGAA	CGGCACGACGAGGGTGC
	TACAAGCGATACGCG	AALQNLPQCSP	GAACTCGTAACCACCGA	CGCCCAGGGCGACGACG
	AGACCGTGGAACTGC	DEIMSYAQKIF	GCGTAAGACGCCCCGCG	ACGTCTGGACCAGCGGA
	GTCAGTACGATCCCG	KILDEERDKVL	TCACCGGCGGCGGCGCC	TCGGACTCCGACGAAGA
	TGGCTGCGCTCTTCT	THIDHIFMDIL	ATGGCGAGCGCCTCCAC	ACTCGTAACCACCGAGC
	TTTTCGATATCGACT	TTCVETMCNEY	TTCCGCGGGCCGCAAAC	GTAAGACGCCCCGCGTC
	TGTTGCTGCAGCGCG	KVTSDACMMTM	GCAAATCAGCATCCTCG	ACCGGCGGCGGCGCCAT
	GGCCTCAGTACAGCG	YGGISLLSEFC	GCGACGGCGTGCACGGC	GGCGAGCGCCTCCACTT
	AGCACCCCACCTTCA	RVLCCYVLEET	GGGCGTTATGACACGCG	CCGCGGGCCGCAAACGC
	CCAGCCAGTATCGCA	SVMLAKRPLIT	GCCGCCTTAAGGCCGAG	AAATCAGCATCCTCGGC
	TCCAGGGCAAGCTTG	KPEVISVMKRR	TCCACCGTCGCGCCCGA	GACGGCGTGCACGGCGG
	AGTACCGACACACCT	IEEICMKVFAQ	AGAGGACACCGACGAGG	GCGTTATGACACGCGGC
	GGGACCGGCACGACG	YILGADPLRVC	ATTCCGACAACGAAATC	CGCCTTAAGGCCGAGTC
	AGGGTGCCGCCCAGG	SPSVDDLRAIA	CACAATCCGGCCGTGTT	CACCGTCGCGCCCGAAG
	GCGACGACGACGTCT	EESDEEEAIVA	CACCTGGCCGCCCTGGC	AGGACACCGACGAGGAT
	GGACCAGCGGATCGG	YTLATAGASSS	AGGCCGGCATCCTGGCC	TCCGACAACGAAATCCA
	ACTCCGACGAAGAAC	DSLVSPPESPV	CGCAACCTGGTGCCCAT	CAATCCGGCCGTGTTCA
	TCGTAACCACCGAGC	PATIPLSSVIV	GGTGGCTACGGTTCAGG	CCTGGCCGCCCTGGCAG

	GTAAGACGCCCCGCG	AENSDQEESEQ	GTCAGAATCTGAAGTAC	GCCGGCATCCTGGCCCG
	TCACCGGCGGCGGCG	SDEEQEEGAQE	CAGGAGTTCTTCTGGGA	CAACCTGGTGCCCATGG
	CCATGGCGAGCGCCT	EREDTVSVKSE	CGCCAACGACATCTACC	TGGCTACGGTTCAGGGT
	CCACTTCCGCGGGCC	PVSEIEEVASE	GCATCTTCGCCGAATTG	CAGAATCTGAAGTACCA
	GCAAACGCAAATCAG	EEEDGAEEPTA	GAAGGCGTATGGCAGCC	GGAGTTCTTCTGGGACG
	CATCCTCGGCGACGG	SGGKSTHPMVT	CGCTGCGCAACCCAAAC	CCAACGACATCTACCGC
	CGTGCACGGCGGGCG	RSKADQ	GTCGCCGCCACCGGCAA	ATCTTCGCCGAATTGGA
	TTATGACACGCGGCC	（配列番号７	GACGCCTTGCCCGGGCC	AGGCGTATGGCAGCCCG
	GCCTTAAGGCCGAGT	３）	ATGCATCGCCTCGACGC	CTGCGCAACCCAAACGT
	CCACCGTCGCGCCCG		CCAAAAAGCACCGAGGT	CGCCGCCACCGGCAAGA
	AAGAGGACACCGACG		GAGTCCTCTGCCAAGAG	CGCCTTGCCCGGGCCAT
	AGGATTCCGACAACG		AAAGATGGACCCTGATA	GCATCGCCTCGACGCCC
	AAATCCACAATCCGG		ATCCTGACGAGGGCCCT	AAAAAGCACCGAGGTGA
	CCGTGTTCACCTGGC		TCCTCCAAGGTGCCACG	GTCCTCTGCCAAGAGAA
	CGCCCTGGCAGGCCG		GCCCGAGACACCCGTGA	AGATGGACCCTGATAAT
	GCATCCTGGCCCGCA		CCAAGGCCACGACGTTC	CCTGACGAGGGCCCTTC
	ACCTGGTGCCCATGG		CTGCAGACTATGTTAAG	CTCCAAGGTGCCACGGC
	TGGCTACGGTTCAGG		GAAGGAGGTTAACAGTC	CCGAGACACCCGTGACC
	GTCAGAATCTGAAGT		AGCTGAGCCTGGGAGAC	AAGGCCACGACGTTCCT
	ACCAGGAGTTCTTCT		CCGCTGTTCCCAGAATT	GCAGACTATGTTAAGGA
	GGGACGCCAACGACA		GGCCGAAGAATCCCTCA	AGGAGGTTAACAGTCAG
	TCTACCGCATCTTCG		AAACCTTTGAACAAGTG	CTGAGCCTGGGAGACCC
	CCGAATTGGAAGGCG		ACCGAGGATTGCAACGA	GCTGTTCCCAGAATTGG
	TATGGCAGCCCGCTG		GAACCCCGAAAAAGATG	CCGAAGAATCCCTCAAA
	CGCAACCCAAACGTC		TCCTGACAGAACTCGTC	ACCTTTGAACAAGTGAC
	GCCGCCACCGGCAAG		AAACAGATTAAGGTTCG	CGAGGATTGCAACGAGA
	ACGCCTTGCCCGGGC		AGTGGACATGGTGCGGC	ACCCCGAAAAAGATGTC
	CATGCATCGCCTCGA		ATAGAATCAAGGAGCAC	CTGACAGAACTCGTCAA
	CGCCCAAAAAGCACC		ATGCTGAAAAAATATAC	ACAGATTAAGGTTCGAG
	GAGGTGAGTCCTCTG		CCAGACGGAAGAAAAAT	TGGACATGGTGCGGCAT
	CCAAGAGAAAGATGG		TCACTGGCGCCTTTAAT	AGAATCAAGGAGCACAT
	ACCCTGATAATCCTG		ATGATGGGAGGATGTTT	GCTGAAAAAATATACCC
	ACGAGGGCCCTTCCT		GCAGAATGCCTTAGATA	AGACGGAAGAAAAATTC
	CCAAGGTGCCACGGC		TCTTAGATAAGGTTCAT	ACTGGCGCCTTTAATAT
	CCGAGACACCCGTGA		GAGCCTTTCGAGGACAT	GATGGGAGGATGTTTGC
	CCAAGGCCACGACGT		GAAGTGTATTGGGCTAA	AGAATGCCTTAGATATC
	TCCTGCAGACTATGT		CTATGCAGAGCATGTAT	TTAGATAAGGTTCATGA
	TAAGGAAGGAGGTTA		GAGAACTACATTGTACC	GCCTTTCGAGGACATGA
	ACAGTCAGCTGAGCC		TGAGGATAAGCGGGAGA	AGTGTATTGGGCTAACT
	TGGGAGACCCGCTGT		TGTGGATGGCTTGTATT	ATGCAGAGCATGTATGA
	TCCCAGAATTGGCCG		AAGGAGCTGCATGATGT	GAACTACATTGTACCTG
	AAGAATCCCTCAAAA		GAGCAAGGGCGCCGCTA	AGGATAAGCGGGAGATG
	CCTTTGAACAAGTGA		ACAAGTTGGGGGGTGCA	TGGATGGCTTGTATTAA
	CCGAGGATTGCAACG		CTGCAGGCTAAGGCCCG	GGAGCTGCATGATGTGA
	AGAACCCCGAAAAAG		TGCTAAAAAGGATGAAC	GCAAGGGCGCCGCTAAC
	ATGTCCTGACAGAAC		TTAGGAGAAAGATGATG	AAGTTGGGGGGTGCACT
	TCGTCAAACAGATTA		TATATGTGCTACAGGAA	GCAGGCTAAGGCCCGTG
	AGGTTCGAGTGGACA		TATAGAGTTCTTTACCA	CTAAAAAGGATGAACTT
	TGGTGCGGCATAGAA		AGAACTCAGCCTTCCCT	AGGAGAAAGATGATGTA

	TCAAGGAGCACATGC		AAGACCACCAATGGCTG	TATGTGCTACAGGAATA
	TGAAAAAATATACCC		CAGTCAGGCCATGGCGG	TAGAGTTCTTTACCAAG
	AGACGGAAGAAAAAT		CATTGCAGAACTTGCCT	AACTCAGCCTTCCCTAA
	TCACTGGCGCCTTTA		CAGTGCTCTCCTGATGA	GACCACCAATGGCTGCA
	ATATGATGGGAGGAT		GATTATGTCTTATGCCC	GTCAGGCCATGGCGGCA
	GTTTGCAGAATGCCT		AGAAAATCTTTAAGATT	TTGCAGAACTTGCCTCA
	TAGATATCTTAGATA		TTGGATGAGGAGAGAGA	GTGCTCTCCTGATGAGA
	AGGTTCATGAGCCTT		CAAGGTGCTCACGCACA	TTATGTCTTATGCCCAG
	TCGAGGACATGAAGT		TTGATCACATATTTATG	AAAATCTTTAAGATTTT
	GTATTGGGCTAACTA		GATATCCTCACTACATG	GGATGAGGAGAGAGACA
	TGCAGAGCATGTATG		TGTGGAAACAATGTGTA	AGGTGCTCACGCACATT
	AGAACTACATTGTAC		ATGAGTACAAGGTCACT	GATCACATATTTATGGA
	CTGAGGATAAGCGGG		AGTGACGCTTGTATGAT	TATCCTCACTACATGTG
	AGATGTGGATGGCTT		GACCATGTACGGGGGCA	TGGAAACAATGTGTAAT
	GTATTAAGGAGCTGC		TCTCTCTCTTAAGTGAG	GAGTACAAGGTCACTAG
	ATGATGTGAGCAAGG		TTCTGTCGGGTGCTGTG	TGACGCTTGTATGATGA
	GCGCCGCTAACAAGT		CTGCTATGTCTTAGAGG	CCATGTACGGGGGCATC
	TGGGGGGTGCACTGC		AGACTAGTGTGATGCTG	TCTCTCTTAAGTGAGTT
	AGGCTAAGGCCCGTG		GCCAAGCGGCCTCTGAT	CTGTCGGGTGCTGTGCT
	CTAAAAAGGATGAAC		AACCAAGCCTGAGGTTA	GCTATGTCTTAGAGGAG
	TTAGGAGAAAGATGA		TCAGTGTAATGAAGCGC	ACTAGTGTGATGCTGGC
	TGTATATGTGCTACA		CGCATTGAGGAGATCTG	CAAGCGGCCTCTGATAA
	GGAATATAGAGTTCT		CATGAAGGTCTTTGCCC	CCAAGCCTGAGGTTATC
	TTACCAAGAACTCAG		AGTACATTCTGGGGGCC	AGTGTAATGAAGCGCCG
	CCTTCCCTAAGACCA		GATCCTTTGAGAGTCTG	CATTGAGGAGATCTGCA
	CCAATGGCTGCAGTC		CTCTCCTAGTGTGGATG	TGAAGGTCTTTGCCCAG
	AGGCCATGGCGGCAT		ACCTACGGGCCATCGCC	TACATTCTGGGGGCCGA
	TGCAGAACTTGCCTC		GAGGAGTCAGATGAGGA	TCCTTTGAGAGTCTGCT
	AGTGCTCTCCTGATG		AGAGGCTATTGTAGCCT	CTCCTAGTGTGGATGAC
	AGATTATGTCTTATG		ACACTTTGGCCACCGCT	CTACGGGCCATCGCCGA
	CCCAGAAAATCTTTA		GGTGCCAGCTCCTCTGA	GGAGTCAGATGAGGAAG
	AGATTTTGGATGAGG		TTCTCTGGTGTCACCTC	AGGCTATTGTAGCCTAC
	AGAGAGACAAGGTGC		CAGAGTCCCCTGTACCC	ACTTTGGCCACCGCTGG
	TCACGCACATTGATC		GCGACTATCCCTCTGTC	TGCCAGCTCCTCTGATT
	ACATATTTATGGATA		CTCAGTAATTGTGGCTG	CTCTGGTGTCACCTCCA
	TCCTCACTACATGTG		AGAACAGTGATCAGGAA	GAGTCCCCTGTACCCGC
	TGGAAACAATGTGTA		GAAAGTGAACAGAGTGA	GACTATCCCTCTGTCCT
	ATGAGTACAAGGTCA		TGAGGAACAGGAGGAGG	CAGTAATTGTGGCTGAG
	CTAGTGACGCTTGTA		GTGCTCAGGAGGAGCGG	AACAGTGATCAGGAAGA
	TGATGACCATGTACG		GAGGACACTGTGTCTGT	AAGTGAACAGAGTGATG
	GGGGCATCTCTCTCT		CAAGTCTGAGCCAGTGT	AGGAACAGGAGGAGGGT
	TAAGTGAGTTCTGTC		CTGAGATAGAGGAAGTT	GCTCAGGAGGAGCGGGA
	GGGTGCTGTGCTGCT		GCCTCAGAGGAAGAGGA	GGACACTGTGTCTGTCA
	ATGTCTTAGAGGAGA		GGATGGTGCTGAGGAAC	AGTCTGAGCCAGTGTCT
	CTAGTGTGATGCTGG		CCACCGCCTCTGGAGGC	GAGATAGAGGAAGTTGC
	CCAAGCGGCCTCTGA		AAGAGCACCCACCCTAT	CTCAGAGGAAGAGGAGG
	TAACCAAGCCTGAGG		GGTGACTAGAAGCAAGG	ATGGTGCTGAGGAACCC
	TTATCAGTGTAATGA		CTGACCAG	ACCGCCTCTGGAGGCAA
	AGCGCCGCATTGAGG		(配列番号７４)	GAGCACCCACCCTATGG

	AGATCTGCATGAAGG TCTTTGCCCAGTACA TTCTGGGGGCCGATC CTTTGAGAGTCTGCT CTCCTAGTGTGGATG ACCTACGGGCCATCG CCGAGGAGTCAGATG AGGAAGAGGCTATTG TAGCCTACACTTTGG CCACCGCTGGTGCCA GCTCCTCTGATTCTC TGGTGTCACCTCCAG AGTCCCCTGTACCCG CGACTATCCCTCTGT CCTCAGTAATTGTGG CTGAGAACAGTGATC AGGAAGAAAGTGAAC AGAGTGATGAGGAAC AGGAGGAGGGTGCTC AGGAGGAGCGGGAGG ACACTGTGTCTGTCA AGTCTGAGCCAGTGT CTGAGATAGAGGAAG TTGCCTCAGAGGAAG AGGAGGATGGTGCTG AGGAACCCACCGCCT CTGGAGGCAAGAGCA CCCACCCTATGGTGA CTAGAAGCAAGGCTG ACCAGTGATAATAGG CTGGAGCCTCGGTGG CCATGCTTCTTGCCC CTTGGGCCTCCCCCC AGCCCCTCCTCCCCT TCCTGCACCCGTACC CCCGTGGTCTTTGAA TAAAGTCTGAGTGGG CGGC （配列番号７２）			TGACTAGAAGCAAGGCT GACCAGTGATAATAGGC TGGAGCCTCGGTGGCCA TGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCT CCTCCCCTTCCTGCACC CGTACCCCCGTGGTCTT TGAATAAAGTCTGAGTG GGCGGCAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA AAAATCTAG （配列番号７５）
ｐｐ６ ５－Ｉ Ｅ１ ｍｕｔ ＿ＤＸ	TCAAGCTTTTGGACC CTCGTACAGAAGCTA ATACGACTCACTATA GGGAAATAAGAGAGA AAAGAAGAGTAAGAA GAAATATAAGAGCCA CCATGGAGTCGCGCG GTCGCCGTTGTCCCG AAATGATATCCGTAC	MESRGRRCPEM ISVLGPISGHV LKAVFSRGDTP VLPHETRLLQT GIHVRVSQPSL ILVSQYTPDST PCHRGDNQLQV QHTYFTGSEVE NVSVNVHNPTG	ATGGAGTCGCGCGGTCG CCGTTGTCCCGAAATGA TATCCGTACTGGGTCCC ATTTCGGGTCATGTGCT GAAAGCGGTGTTTAGTC GCGGCGATACGCCAGTA CTGCCGCACGAGACGCG ACTCCTGCAGACAGGTA TCCACGTACGCGTGAGC	G*GGGAAATAAGAGAGA AAAGAAGAGTAAGAAGA AATATAAGAGCCACCAT GGAGTCGCGCGGTCGCC GTTGTCCCGAAATGATA TCCGTACTGGGTCCCAT TTCGGGTCATGTGCTGA AAGCGGTGTTTAGTCGC GGCGATACGCCAGTACT

	TGGGTCCCATTTCGG	RSICPSQEPMS	CAGCCCTCGCTCATCCT	GCCGCACGAGACGCGAC
	GTCATGTGCTGAAAG	IYVYALPLKML	GGTGTCGCAGTACACGC	TCCTGCAGACAGGTATC
	CGGTGTTTAGTCGCG	NIPSINVHHYP	CCGACTCGACGCCATGC	CACGTACGCGTGAGCCA
	GCGATACGCCAGTAC	SAAERKHRHLP	CACCGCGGCGACAATCA	GCCCTCGCTCATCCTGG
	TGCCGCACGAGACGC	VADAVIHASGK	GCTGCAGGTGCAGCACA	TGTCGCAGTACACGCCC
	GACTCCTGCAGACAG	QMWQARLTVSG	CGTACTTTACGGGCAGC	GACTCGACGCCATGCCA
	GTATCCACGTACGCG	LAWTRQQNQWK	GAGGTGGAGAACGTGTC	CCGCGGCGACAATCAGC
	TGAGCCAGCCCTCGC	EPDVYYTSAFV	GGTCAACGTCCACAACC	TGCAGGTGCAGCACACG
	TCATCCTGGTGTCGC	FPTKDVALRHV	CCACGGGTCGAAGCATC	TACTTTACGGGCAGCGA
	AGTACACGCCCGACT	VCAHELVCSME	TGCCCCTCTCAAGAGCC	GGTGGAGAACGTGTCGG
	CGACGCCATGCCACC	NTRATKMQVIG	CATGTCGATCTATGTGT	TCAACGTCCACAACCCC
	GCGGCGACAATCAGC	DQYVKVYLESF	ACGCGCTGCCGCTCAAG	ACGGGTCGAAGCATCTG
	TGCAGGTGCAGCACA	CEDVPSGKLFM	ATGCTGAACATCCCGAG	CCCCTCTCAAGAGCCCA
	CGTACTTTACGGGCA	HVTLGSDVEED	CATCAACGTGCACCACT	TGTCGATCTATGTGTAC
	GCGAGGTGGAGAACG	LTMTRNPQPFM	ACCCGAGCGCGGCCGAG	GCGCTGCCGCTCAAGAT
	TGTCGGTCAACGTCC	RPHERNGFTVL	CGCAAACACCGACACCT	GCTGAACATCCCGAGCA
	ACAACCCCACGGGTC	CPKNMIIKPGK	GCCCGTAGCCGACGCTG	TCAACGTGCACCACTAC
	GAAGCATCTGCCCCT	ISHIMLDVAFT	TTATTCACGCGTCGGGC	CCGAGCGCGGCCGAGCG
	CTCAAGAGCCCATGT	SHEHFGLLCPK	AAGCAGATGTGGCAAGC	CAAACACCGACACCTGC
	CGATCTATGTGTACG	SIPGLSISGNL	GCGCCTCACGGTCTCGG	CCGTAGCCGACGCTGTT
	CGCTGCCGCTCAAGA	LMNGQQIFLEV	GACTAGCCTGGACGCGT	ATTCACGCGTCGGGCAA
	TGCTGAACATCCCGA	QAIRETVELRQ	CAGCAGAACCAGTGGAA	GCAGATGTGGCAAGCGC
	GCATCAACGTGCACC	YDPVAALFFFD	AGAGCCCGACGTCTACT	GCCTCACGGTCTCGGGA
	ACTACCCGAGCGCGG	IDLLLQRGPQY	ACACGTCAGCGTTCGTG	CTAGCCTGGACGCGTCA
	CCGAGCGCAAACACC	SEHPTFTSQYR	TTTCCCACCAAGGACGT	GCAGAACCAGTGGAAAG
	GACACCTGCCCGTAG	IQGKLEYRHTW	GGCACTGCGCCACGTGG	AGCCCGACGTCTACTAC
	CCGACGCTGTTATTC	DRHDEGAAQGD	TGTGTGCGCACGAGCTG	ACGTCAGCGTTCGTGTT
	ACGCGTCGGGCAAGC	DDVWTSGSDSD	GTTTGCTCCATGGAGAA	TCCCACCAAGGACGTGG
	AGATGTGGCAAGCGC	EELVTTERKTP	TACGCGCGCAACCAAGA	CACTGCGCCACGTGGTG
	GCCTCACGGTCTCGG	RVTGGGAMASA	TGCAGGTGATAGGTGAT	TGTGCGCACGAGCTGGT
	GACTAGCCTGGACGC	STSAGSASSAT	CAATACGTCAAGGTGTA	TTGCTCCATGGAGAATA
	GTCAGCAGAACCAGT	ACTAGVMTRGR	CCTGGAGTCCTTCTGCG	CGCGCGCAACCAAGATG
	GGAAAGAGCCCGACG	LKAESTVAPEE	AGGATGTGCCCTCCGGT	CAGGTGATAGGTGATCA
	TCTACTACACGTCAG	DTDEDSDNEIH	AAGCTCTTTATGCACGT	ATACGTCAAGGTGTACC
	CGTTCGTGTTTCCCA	NPAVFTWPPWQ	CACGCTGGGCTCTGACG	TGGAGTCCTTCTGCGAG
	CCAAGGACGTGGCAC	AGILARNLVPM	TGGAAGAGGACCTAACG	GATGTGCCCTCCGGTAA
	TGCGCCACGTGGTGT	VATVQGQNLKY	ATGACCCGCAATCCGCA	GCTCTTTATGCACGTCA
	GTGCGCACGAGCTGG	QEFFWDANDIY	ACCCTTCATGCGCCCCC	CGCTGGGCTCTGACGTG
	TTTGCTCCATGGAGA	RIFAELEGVWQ	ACGAGCGCAACGGCTTT	GAAGAGGACCTAACGAT
	ATACGCGCGCAACCA	PAAQPKRRRHR	ACGGTGTTGTGTCCTAA	GACCCGCAATCCGCAAC
	AGATGCAGGTGATAG	QDALPGPCIAS	AAATATGATAATCAAAC	CCTTCATGCGCCCCCAC
	GTGATCAATACGTCA	TPKKHRGESSA	CAGGCAAGATCTCGCAC	GAGCGCAACGGCTTTAC
	AGGTGTACCTGGAGT	KRKMDPDNPDE	ATCATGCTGGATGTGGC	GGTGTTGTGTCCTAAAA
	CCTTCTGCGAGGATG	GPSSKVPRPET	TTTTACCTCACACGAGC	ATATGATAATCAAACCA
	TGCCCTCCGGTAAGC	PVTKATTFLQT	ATTTTGGGCTGCTGTGT	GGCAAGATCTCGCACAT
	TCTTTATGCACGTCA	MLRKEVNSQLS	CCCAAGAGCATCCCGGG	CATGCTGGATGTGGCTT
	CGCTGGGCTCTGACG	LGDPLFPELAE	CCTGAGCATCTCAGGTA	TTACCTCACACGAGCAT
	TGGAAGAGGACCTAA	ESLKTFEQVTE	ACCTGTTGATGAACGGG	TTTGGGCTGCTGTGTCC
	CGATGACCCGCAATC	DCNENPEKDVL	CAGCAAATCTTTCTCGA	CAAGAGCATCCCGGGCC

	CGCAACCCTTCATGC	TELVKQIKVRV	GGTGCAAGCTATACGCG	TGAGCATCTCAGGTAAC
	GCCCCCACGAGCGCA	DMVRHRIKEHM	AGACCGTCGAACTGCGT	CTGTTGATGAACGGGCA
	ACGGCTTTACGGTGT	LKKYTQTEEKF	CAGTACGATCCCGTGGC	GCAAATCTTTCTCGAGG
	TGTGTCCTAAAAATA	TGAFNMMGGCL	TGCGCTGTTCTTTTTCG	TGCAAGCTATACGCGAG
	TGATAATCAAACCAG	QNALDILDKVH	ATATCGACTTGTTGCTG	ACCGTCGAACTGCGTCA
	GCAAGATCTCGCACA	EPFEDMKCIGL	CAGCGCGGGCCTCAGTA	GTACGATCCCGTGGCTG
	TCATGCTGGATGTGG	TMQSMYENYIV	CAGCGAGCACCCCACCT	CGCTGTTCTTTTTCGAT
	CTTTTACCTCACACG	PEDKREMWMAC	TCACCAGCCAGTATCGC	ATCGACTTGTTGCTGCA
	AGCATTTTGGGCTGC	IKELHDVSKGA	ATCCAGGGCAAGCTTGA	GCGCGGGCCTCAGTACA
	TGTGTCCCAAGAGCA	ANKLGGALQAK	GTACCGACACACCTGGG	GCGAGCACCCCACCTTC
	TCCCGGGCCTGAGCA	ARAKKDELRRK	ACCGGCACGACGAGGGA	ACCAGCCAGTATCGCAT
	TCTCAGGTAACCTGT	MMYMCYRNIEF	GCCGCCCAGGGCGACGA	CCAGGGCAAGCTTGAGT
	TGATGAACGGGCAGC	FTKNSAFPKTT	CGACGTCTGGACCTCTG	ACCGACACACCTGGGAC
	AAATCTTTCTCGAGG	NGCSQAMAALQ	GATCGGACTCCGACGAA	CGGCACGACGAGGGAGC
	TGCAAGCTATACGCG	NLPQCSPDEIM	GAACTCGTAACGACCGA	CGCCCAGGGCGACGACG
	AGACCGTCGAACTGC	SYAQKIFKILD	GCGTAAGACCCCCCGCG	ACGTCTGGACCTCTGGA
	GTCAGTACGATCCCG	EERDKVLTHID	TCACCGGCGGCGGCGCC	TCGGACTCCGACGAAGA
	TGGCTGCGCTGTTCT	HIFMDILTTCV	ATGGCGTCCGCCTCAAC	ACTCGTAACGACCGAGC
	TTTTCGATATCGACT	ETMCNEYKVTS	TTCCGCGGGCTCAGCAT	GTAAGACCCCCCGCGTC
	TGTTGCTGCAGCGCG	DACMMTMYGGI	CCTCGGCTACGGCGTGC	ACCGGCGGCGGCGCCAT
	GGCCTCAGTACAGCG	SLLSEFCRVLC	ACGGCGGGCGTTATGAC	GGCGTCCGCCTCAACTT
	AGCACCCCACCTTCA	CYVLEETSVML	ACGTGGCAGACTTAAGG	CCGCGGGCTCAGCATCC
	CCAGCCAGTATCGCA	AKRPLITKPEV	CCGAGTCCACCGTCGCG	TCGGCTACGGCGTGCAC
	TCCAGGGCAAGCTTG	ISVMKRRIEEI	CCCGAAGAGGACACCGA	GGCGGGCGTTATGACAC
	AGTACCGACACACCT	CMKVFAQYILG	CGAGGATTCCGACAACG	GTGGCAGACTTAAGGCC
	GGGACCGGCACGACG	ADPLRVCSPSV	AAATCCACAATCCGGCC	GAGTCCACCGTCGCGCC
	AGGGAGCCGCCCAGG	DDLRAIAEESD	GTGTTCACCTGGCCGCC	CGAAGAGGACACCGACG
	GCGACGACGACGTCT	EEEAIVAYTLA	CTGGCAGGCCGGCATCC	AGGATTCCGACAACGAA
	GGACCTCTGGATCGG	TAGASSSDSLV	TGGCCCGCAACCTGGTG	ATCCACAATCCGGCCGT
	ACTCCGACGAAGAAC	SPPESPVPATI	CCCATGGTGGCTACGGT	GTTCACCTGGCCGCCCT
	TCGTAACGACCGAGC	PLSSVIVAENS	TCAGGGTCAGAATCTGA	GGCAGGCCGGCATCCTG
	GTAAGACCCCCCGCG	DQEESEQSDEE	AGTACCAGGAGTTCTTC	GCCCGCAACCTGGTGCC
	TCACCGGCGGCGGCG	QEEGAQEERED	TGGGACGCCAACGACAT	CATGGTGGCTACGGTTC
	CCATGGCGTCCGCCT	TVSVKSEPVSE	CTACCGCATCTTCGCCG	AGGGTCAGAATCTGAAG
	CAACTTCCGCGGGCT	IEEVASEEEED	AATTGGAAGGCGTATGG	TACCAGGAGTTCTTCTG
	CAGCATCCTCGGCTA	GAEEPTASGGK	CAGCCCGCTGCGCAACC	GGACGCCAACGACATCT
	CGGCGTGCACGGCGG	STHPMVTRSKA	CAAACGTCGCCGCCACC	ACCGCATCTTCGCCGAA
	GCGTTATGACACGTG	DQ	GGCAAGACGCCTTGCCC	TTGGAAGGCGTATGGCA
	GCAGACTTAAGGCCG	（配列番号７	GGGCCATGCATCGCCTC	GCCCGCTGCGCAACCCA
	AGTCCACCGTCGCGC	７）	GACGCCCAAAAAGCACC	AACGTCGCCGCCACCGG
	CCGAAGAGGACACCG		GAGGTGAGTCCTCTGCC	CAAGACGCCTTGCCCGG
	ACGAGGATTCCGACA		AAGAGAAAGATGGACCC	GCCATGCATCGCCTCGA
	ACGAAATCCACAATC		TGATAATCCTGACGAGG	CGCCCAAAAAGCACCGA
	CGGCCGTGTTCACCT		GCCCTTCCTCCAAGGTG	GGTGAGTCCTCTGCCAA
	GGCCGCCCTGGCAGG		CCACGGCCCGAGACACC	GAGAAAGATGGACCCTG
	CCGGCATCCTGGCCC		CGTGACCAAGGCCACGA	ATAATCCTGACGAGGGC
	GCAACCTGGTGCCCA		CGTTCCTGCAGACTATG	CCTTCCTCCAAGGTGCC
	TGGTGGCTACGGTTC		TTAAGGAAGGAGGTTAA	ACGGCCCGAGACACCCG
	AGGGTCAGAATCTGA		CAGTCAGCTGAGCCTGG	TGACCAAGGCCACGACG

	AGTACCAGGAGTTCT		GAGACCCGCTGTTCCCA	TTCCTGCAGACTATGTT
	TCTGGGACGCCAACG		GAATTGGCCGAAGAATC	AAGGAAGGAGGTTAACA
	ACATCTACCGCATCT		CCTCAAAACCTTTGAAC	GTCAGCTGAGCCTGGGA
	TCGCCGAATTGGAAG		AAGTGACCGAGGATTGC	GACCCGCTGTTCCCAGA
	GCGTATGGCAGCCCG		AACGAGAACCCCGAAAA	ATTGGCCGAAGAATCCC
	CTGCGCAACCCAAAC		AGATGTCCTGACAGAAC	TCAAAACCTTTGAACAA
	GTCGCCGCCACCGGC		TCGTCAAACAGATTAAG	GTGACCGAGGATTGCAA
	AAGACGCCTTGCCCG		GTTCGAGTGGACATGGT	CGAGAACCCCGAAAAAG
	GGCCATGCATCGCCT		GCGGCATAGAATCAAGG	ATGTCCTGACAGAACTC
	CGACGCCCAAAAAGC		AGCACATGCTGAAAAAA	GTCAAACAGATTAAGGT
	ACCGAGGTGAGTCCT		TATACCCAGACGGAAGA	TCGAGTGGACATGGTGC
	CTGCCAAGAGAAAGA		AAAATTCACTGGCGCCT	GGCATAGAATCAAGGAG
	TGGACCCTGATAATC		TTAATATGATGGGAGGA	CACATGCTGAAAAAATA
	CTGACGAGGGCCCTT		TGTTTGCAGAATGCCTT	TACCCAGACGGAAGAAA
	CCTCCAAGGTGCCAC		AGATATCTTAGATAAGG	AATTCACTGGCGCCTTT
	GGCCCGAGACACCCG		TTCATGAGCCTTTCGAG	AATATGATGGGAGGATG
	TGACCAAGGCCACGA		GACATGAAGTGTATTGG	TTTGCAGAATGCCTTAG
	CGTTCCTGCAGACTA		GCTAACTATGCAGAGCA	ATATCTTAGATAAGGTT
	TGTTAAGGAAGGAGG		TGTATGAGAACTACATT	CATGAGCCTTTCGAGGA
	TTAACAGTCAGCTGA		GTACCTGAGGATAAGCG	CATGAAGTGTATTGGGC
	GCCTGGGAGACCCGC		GGAGATGTGGATGGCTT	TAACTATGCAGAGCATG
	TGTTCCCAGAATTGG		GTATTAAGGAGCTGCAT	TATGAGAACTACATTGT
	CCGAAGAATCCCTCA		GATGTGAGCAAGGGCGC	ACCTGAGGATAAGCGGG
	AAACCTTTGAACAAG		CGCTAACAAGTTGGGGG	AGATGTGGATGGCTTGT
	TGACCGAGGATTGCA		GTGCACTGCAGGCTAAG	ATTAAGGAGCTGCATGA
	ACGAGAACCCCGAAA		GCCCGTGCTAAAAAGGA	TGTGAGCAAGGGCGCCG
	AAGATGTCCTGACAG		TGAACTTAGGAGAAAGA	CTAACAAGTTGGGGGGT
	AACTCGTCAAACAGA		TGATGTATATGTGCTAC	GCACTGCAGGCTAAGGC
	TTAAGGTTCGAGTGG		AGGAATATAGAGTTCTT	CCGTGCTAAAAAGGATG
	ACATGGTGCGGCATA		TACCAAGAACTCAGCCT	AACTTAGGAGAAAGATG
	GAATCAAGGAGCACA		TCCCTAAGACCACCAAT	ATGTATATGTGCTACAG
	TGCTGAAAAAATATA		GGCTGCTCGCAGGCCAT	GAATATAGAGTTCTTTA
	CCCAGACGGAAGAAA		GGCGGCATTGCAGAACT	CCAAGAACTCAGCCTTC
	AATTCACTGGCGCCT		TGCCTCAGTGCTCTCCT	CCTAAGACCACCAATGG
	TTAATATGATGGGAG		GATGAGATTATGTCTTA	CTGCTCGCAGGCCATGG
	GATGTTTGCAGAATG		TGCCCAGAAAATCTTTA	CGGCATTGCAGAACTTG
	CCTTAGATATCTTAG		AGATTTTGGATGAGGAG	CCTCAGTGCTCTCCTGA
	ATAAGGTTCATGAGC		CGAGACAAGGTGCTTAC	TGAGATTATGTCTTATG
	CTTTCGAGGACATGA		GCACATTGATCACATAT	CCCAGAAAATCTTTAAG
	AGTGTATTGGGCTAA		TTATGGATATCCTCACT	ATTTTGGATGAGGAGCG
	CTATGCAGAGCATGT		ACATGTGTTGAAACGAT	AGACAAGGTGCTTACGC
	ATGAGAACTACATTG		GTGCAATGAGTACAAGG	ACATTGATCACATATTT
	TACCTGAGGATAAGC		TCACTAGTGACGCTTGT	ATGGATATCCTCACTAC
	GGGAGATGTGGATGG		ATGATGACCATGTACGG	ATGTGTTGAAACGATGT
	CTTGTATTAAGGAGC		GGGCATATCTCTCTTAA	GCAATGAGTACAAGGTC
	TGCATGATGTGAGCA		GTGAATTCTGTCGGGTG	ACTAGTGACGCTTGTAT
	AGGGCGCCGCTAACA		CTGTGCTGCTACGTCTT	GATGACCATGTACGGGG
	AGTTGGGGGGTGCAC		AGAGGAGACTAGTGTGA	GCATATCTCTCTTAAGT
	TGCAGGCTAAGGCCC		TGCTGGCCAAGCGGCCT	GAATTCTGTCGGGTGCT

	GTGCTAAAAAGGATG		CTGATAACCAAGCCTGA	GTGCTGCTACGTCTTAG
	AACTTAGGAGAAAGA		GGTCATCAGTGTAATGA	AGGAGACTAGTGTGATG
	TGATGTATATGTGCT		AGCGCCGCATTGAGGAG	CTGGCCAAGCGGCCTCT
	ACAGGAATATAGAGT		ATCTGCATGAAGGTCTT	GATAACCAAGCCTGAGG
	TCTTTACCAAGAACT		TGCCCAGTACATTCTGG	TCATCAGTGTAATGAAG
	CAGCCTTCCCTAAGA		GGGCCGATCCTTTGAGA	CGCCGCATTGAGGAGAT
	CCACCAATGGCTGCT		GTCTGCTCTCCAAGTGT	CTGCATGAAGGTCTTTG
	CGCAGGCCATGGCGG		GGATGACCTACGGGCCA	CCCAGTACATTCTGGGG
	CATTGCAGAACTTGC		TCGCCGAGGAGTCAGAC	GCCGATCCTTTGAGAGT
	CTCAGTGCTCTCCTG		GAGGAAGAGGCTATTGT	CTGCTCTCCAAGTGTGG
	ATGAGATTATGTCTT		AGCCTACACTTTGGCCA	ATGACCTACGGGCCATC
	ATGCCCAGAAAATCT		CCGCTGGTGCCAGCTCC	GCCGAGGAGTCAGACGA
	TTAAGATTTTGGATG		TCTGACTCTCTGGTGTC	GGAAGAGGCTATTGTAG
	AGGAGCGAGACAAGG		ACCTCCAGAATCCCCTG	CCTACACTTTGGCCACC
	TGCTTACGCACATTG		TGCCCGCGACAATCCCT	GCTGGTGCCAGCTCCTC
	ATCACATATTTATGG		CTGTCCTCAGTAATTGT	TGACTCTCTGGTGTCAC
	ATATCCTCACTACAT		GGCTGAGAACAGTGATC	CTCCAGAATCCCCTGTG
	GTGTTGAAACGATGT		AGGAAGAAAGTGAACAG	CCCGCGACAATCCCTCT
	GCAATGAGTACAAGG		AGTGATGAGGAACAGGA	GTCCTCAGTAATTGTGG
	TCACTAGTGACGCTT		GGAGGGTGCTCAGGAGG	CTGAGAACAGTGATCAG
	GTATGATGACCATGT		AGCGGGAGGATACTGTG	GAAGAAAGTGAACAGAG
	ACGGGGGCATATCTC		TCTGTCAAGTCTGAGCC	TGATGAGGAACAGGAGG
	TCTTAAGTGAATTCT		AGTGTCTGAAATTGAGG	AGGGTGCTCAGGAGGAG
	GTCGGGTGCTGTGCT		AAGTTGCCTCAGAGGAA	CGGGAGGATACTGTGTC
	GCTACGTCTTAGAGG		GAGGAGGATGGTGCTGA	TGTCAAGTCTGAGCCAG
	AGACTAGTGTGATGC		GGAACCCACCGCCTCTG	TGTCTGAAATTGAGGAA
	TGGCCAAGCGGCCTC		GAGGCAAGTCCACCCAC	GTTGCCTCAGAGGAAGA
	TGATAACCAAGCCTG		CCTATGGTAACTAGATC	GGAGGATGGTGCTGAGG
	AGGTCATCAGTGTAA		AAAGGCTGACCAG	AACCCACCGCCTCTGGA
	TGAAGCGCCGCATTG		(配列番号７８)	GGCAAGTCCACCCACCC
	AGGAGATCTGCATGA			TATGGTAACTAGATCAA
	AGGTCTTTGCCCAGT			AGGCTGACCAGTGATAA
	ACATTCTGGGGGCCG			TAGGCTGGAGCCTCGGT
	ATCCTTTGAGAGTCT			GGCCATGCTTCTTGCCC
	GCTCTCCAAGTGTGG			CTTGGGCCTCCCCCCAG
	ATGACCTACGGGCCA			CCCCTCCTCCCCTTCCT
	TCGCCGAGGAGTCAG			GCACCCGTACCCCCGTG
	ACGAGGAAGAGGCTA			GTCTTTGAATAAAGTCT
	TTGTAGCCTACACTT			GAGTGGGCGGCAAAAAA
	TGGCCACCGCTGGTG			AAAAAAAAAAAAAAAAA
	CCAGCTCCTCTGACT			AAAAAAAAAAAAAAAAA
	CTCTGGTGTCACCTC			AAAAAAAAAAAAAAAAA
	CAGAATCCCCTGTGC			AAAAAAAAAAAAAAAAA
	CCGCGACAATCCCTC			AAAAAAAAAAAAAAAAA
	TGTCCTCAGTAATTG			AAAAAAAAATCTAG(配
	TGGCTGAGAACAGTG			列番号 79)
	ATCAGGAAGAAAGTG			
	AACAGAGTGATGAGG			
	AACAGGAGGAGGGTG			

	CTCAGGAGGAGCGGG AGGATACTGTGTCTG TCAAGTCTGAGCCAG TGTCTGAAATTGAGG AAGTTGCCTCAGAGG AAGAGGAGGATGGTG CTGAGGAACCCACCG CCTCTGGAGGCAAGT CCACCCACCCTATGG TAACTAGATCAAAGG CTGACCAGTGATAAT AGGCTGGAGCCTCGG TGGCCATGCTTCTTG CCCCTTGGGCCTCCC CCCAGCCCCTCCTCC CCTTCCTGCACCCGT ACCCCCGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGT GGGCGGC （配列番号７６）			

【表８７】

表１０．ｇＢ：五量体の比

試験／対照材料	ビヒクル	製剤	経路	投薬レジメン	用量の数;	雄の数	雌の数	用量レベル (mg/kg)	用量容積 (mL)	用量濃度 (mg/mL)	必要とされる総容積 (mL)	必要とされる最小総質量（ｍｇ）
五量体 (3)+gB (7)+pp65-IE1(2)	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21, d141	3		5	0.6	0.05	0.24	1.05	0.252
五量体 (5)+gB (5)+pp65-IE1(2)	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21, d141	3		25	0.6	0.05	0.24	5.25	1.26
五量体 (8)+gB(2)+pp65-IE1(2)	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21, d141	3		5	0.6	0.05	0.24	1.05	0.252
五量体 (10) +gB (2)	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21, d141	3		5	0.6	0.05	0.24	1.05	0.252
空のＬＮＰ	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21, d141	3		25		0.05			
pp65-IE1 (2)	MC3	50:10:38:5:1.5; 72±1 nm	IM	d0, d21	3		20	0.1	0.05	0.04	4.2	0.168

【０７４１】

実施例３４：化合物２５脂質ナノ粒子中に製剤化されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの免疫原性研究

異なる脂質ナノ粒子製剤（例えば、カチオン性脂質製剤）を、ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンの送達について試験した。Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅを免疫するために、五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物を、化合物２５またはＭＣ３脂質ナノ粒子中に製剤化した。投与量及び免疫レジメンは、表１１に示されるとおりである。この研究の全ての動物は、ＣｙｎｏｍｏｌｇｕｓＣＭＶに自然に感染しており、低いが異なる力価の抗カニクイザルＣＭＶ抗体を有した。ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンでの免疫時、全ての用量について、化合物２５またはＭＣ３製剤のいずれにおいても注射部位の相互作用は観察されなかった（ドレーズスコア０）。いずれかの製剤で合計１００μｇのｍＲＮＡワクチンを受けたＣｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅを６ヶ月間監視して、ｍＲＮＡワクチンの免疫原性及び抗体応答の持続時間を評価した。

【０７４２】

免疫後０、２１、及び４２日目に、免疫した動物から血清サンプルを採取した。血清五

量体特異的ＩｇＧ力価を五量体コーティングプレート上でアッセイした。化合物２５及びＭＣ３製剤は、高用量で匹敵するＩｇＧ力価を誘導した（図２４）。異なる脂質中に製剤化されたｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチンもまた、それらがＣｙｎｏｍｏｌｇｕｓにおいてｈＣＭＶに対する中和抗体を誘導する能力について試験した。０及び４２日目に中和アッセイにおける分析のために血清サンプルを採取した。ｈＣＭＶ臨床分離ＶＲ１８１４株に感染したＡＲＰＥ－１９上皮細胞上（図２５Ａ）、またはｈＣＭＶ　ＡＳ１６９株に感染したＨＥＬ２９９線維芽細胞上（図２５Ｂ）で中和アッセイを行った。結果は、いずれかの脂質中に製剤化された１００μｇの総用量のｈＣＭＶ五量体ｍＲＮＡワクチンが、ｈＣＭＶの予防のために臨床的に使用される過免疫血清であるＣｙｔｏＧａｍ（登録商標）に匹敵する中和抗体価を誘導することを示した。

【０７４３】

更に、化合物２５脂質を使用して、異なる立体配置の多価ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン製剤を試験した（図３６Ａ～３６Ｂ）。結果は、異なる製剤がマウスにおいてｐｐ６５または五量体に対して同様のＴ細胞応答を誘発することを示した。図３６は、多価ｍＲＮＡワクチンが、五量体に対する堅固なＴ細胞応答を誘導したことを示す。

【０７４４】

一実施形態では、図４６Ａの投薬レジメンに従って、五量体複合体、ｇＢ、及びｐｐ６５とＩＥ１との融合（ｐｐ６５－ＩＥ１と称される）、または対照として非翻訳因子ＩＸ　ｍＲＮＡ（ＮＴＦＩＸ）をコードするｍＲＮＡ構築物を含有する示される用量の２つの異なるＬＮＰ（ＭＣ３及び化合物２５）製剤をｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅ（カニクイザル）にワクチン接種した（図４６Ｂ）。この研究に使用した全てのサルは、カニクイザルＣＭＶ（ｃｙＣＭＶ）に自然に曝露されており、免疫前、ほとんどが、ＣＭＶによる上皮感染に対して非常に低い（ＮＴ５０＜５００）中和力価を有したが、線維芽細胞感染に対しては有しなかった。ＥＬＩＳＡ結果は、ワクチン接種後に高い力価の抗ＰＣ及び抗ｇＢ抗体を示した（図４７Ａ及び４７Ｂ）。第２のワクチン接種の３週間後、中和抗体の用量依存的な増加が観察された。中和力価は、全ての用量のワクチンで、上皮及び線維芽細胞のそれぞれにおいてＣｙｔｏｇａｍよりも高いか、それと等しかった（図４６Ｂ及び４６Ｃ）。

【０７４５】

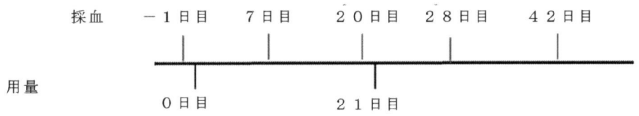
１００μｇの用量を受けたカニクイザルを、第２の用量のワクチン接種後、更に６ヶ月間監視した。第２の用量後、上皮及び線維芽細胞感染に対する中和力価は、最初にそれぞれ３及び８倍低下したが、その後更に４ヶ月間持続した（図４６Ｂ及び４６Ｃ）。全体として、ＭＣ３及び化合物２５中に製剤化されたｍＲＮＡでのワクチン接種は、等しい中和力価を誘発し、したがって更なる研究は化合物２５を利用した。

【０７４６】

マウス免疫血清について行ったものと同様の抗体枯渇実験を行うことによって、これらの抗体の特異性を更に評価した。精製ＰＣ及びｇＢタンパク質は、以前の観察と一貫して、上皮及び線維芽細胞においてそれぞれＮＨＰ免疫血清及びＣｙｔｏｇａｍの中和活性と競合した（図４６Ｄ及び４６Ｅ）（Ｃｈａｎｄｒａｍｏｕｌｉら、２０１５）。これらの結果は、ＣＭＶ　ｍＲＮＡ抗原でのワクチン接種が、ＣＭＶ血清陽性個体において観察される抗体特異性と同様の抗体特異性を誘発することを示す。

【表８８】

表１１．脂質製剤試験



群	試験／対照群	ビヒクル	経路	投薬レジメン	N	用量数	用量（ｕｇ）
1	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	化合物25	IM	０日目、２１日目	3	2	400
2	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	化合物25	IM	０日目、２１日目	3	2	100
3	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	化合物25	IM	０日目、２１日目	3	2	25
4	NTFIX（非翻訳ＲＮＡ）	化合物25	IM	０日目、２１日目	3	2	400
5	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	MC3	IM	０日目、２１日目	3	2	400
6	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	MC3	IM	０日目、２１日目	3	2	100
7	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１	MC3	IM	０日目、２１日目	3	2	25

【０７４７】

実施例３５：化学修飾を有するかまたは有しない、異なる脂質製剤中のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性の評価

化学修飾を有するかまたは有しない、異なる脂質製剤中のｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物の免疫原性を評価した。ｈＣＭＶ五量体（５μｇ）及びｇＢ（１μｇ）をコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン、またはｈＣＭＶ五量体（５μｇ）、ｇＢ（１μｇ）、及びｐｐ６５ｍｕｔ（２μｇ）をコードする構築物を、ＭＣ３脂質粒子中または化合物２５脂質粒子中のいずれかに製剤化した。Ｂａｌｂ／Ｃマウスを２回の用量（１回の初回用量及び初回用量の２１日後の１回のブースター用量）で免疫し、初回用量の２１及び４３日後に血清を回収した。

【０７４８】

血清を、ｈＣＭＶ五量体及びｇＢに対する抗体価について（図３７Ａ、３７Ｂ、３８Ａ、及び３８Ｂ）ならびに線維芽細胞内（図３９Ａ）または上皮細胞内（図３９Ｂ）でのｈＣＭＶ感染に対する中和抗体価について分析した。Ｎ１－メチルシュードウリジン化学修飾を有する（Ｃ２）または有しない（Ｃ１）ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物は、五量体またはｇＢに対する抗体を誘発することができた。ｈＣＭＶ感染に対する中和抗体もまた誘発された。

【０７４９】

ｈＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５ｍｕｔをコードするｈＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物で免疫したマウスについて、Ｔ細胞応答（サイトカイン分泌によって示されるＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞応答）もまた評価した。結果は、ＭＣ３脂質粒子中に製剤化したＮ１－メチルシュードウリジン（Ｃ２）化学修飾を含有するｈＣＭＶ　ｍＲＮＡ構築物がｐｐ６５に対するＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞応答を誘発した（図４０Ｂ）一方で、化合物２５脂質粒子中に製剤化した非修飾ｍＲＮＡ構築物がｐｐ６５に対するＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞応答を誘発した（図４１Ｂ）ことを示す。非修飾ｈＣＭＶ　ｍＲＮＡ構築物、またはＭＣ３中もしくは化合物２５脂質粒子中のいずれかに製剤化したＮ１－メチルシュードウリジン（Ｃ２）化学修飾を含有するｍＲＮＡ構築物の両方が、五量体に対するＴ細胞応答を誘発した（図４０Ａ及び図４１Ａ）。

【０７５０】

実施例３６　連続的免疫によるｐｐ６５に対する強力なＴ細胞応答の維持

ＣＭＶタンパク質ｐｐ６５及びＩＥ１は、ＣＭＶ血清陽性個体における高い抗原特異的Ｔ細胞前駆体頻度のために魅力的なワクチン抗原として出現している。細胞内染色アッセ

イ（ＩＣＳ）を使用して、マウスにおけるｐｐ６５－ＩＥ１に対するＴ細胞応答を評価した。ｐｐ６５及びＩＥ１の選択免疫優性ペプチドを含むペプチドプールで脾細胞を刺激し（Ｒｅａｐら、２００７）、ＩＦＮγ産生Ｔ細胞をフローサイトメトリーによって測定した。ｐｐ６５－ＩＥ１のみで免疫したマウスにおいて、ＣＤ４及びＣＤ８Ｔ細胞内の両方でＩＦＮγ産生が検出された（図４８Ａ及び４８Ｂ）。それがＰＣ及びｇＢ　ｍＲＮＡと同時製剤化された場合、ｐｐ６５－ＩＥ１特異的Ｔ細胞応答の低減が観察された（図４８Ａ及び４８Ｂ）。免疫原性を保持するが、生物学的活性の低減を示すことが報告されているｐｐ６５のリン酸化変異体（ｐｐ６５$^{\Delta P}$）をコードするｍＲＮＡ構築物を合成した（Ｚａｉａら、２００９）。ｐｐ６５$^{\Delta P}$に対するＴ細胞応答を評価し、同じ変異を保持するｐｐ６５－ＩＥ１免疫と比較した。フローサイトメトリーによって評価されるＣＤ４及びＣＤ８Ｔ細胞を産生する、ｐｐ６５及びＩＦＮγの重複ペプチドライブラリで、脾細胞を刺激した。この実施形態では、全体的なＴ細胞応答は、ｐｐ６５$^{\Delta P}$－ＩＥ１を受けるマウスと比較して、ｐｐ６５$^{\Delta P}$を受けるマウスにおいてより高かった（図５０Ａ及び５０Ｂ）。したがって、ｐｐ６５$^{\Delta P}$をワクチン製剤に使用した。

【０７５１】

次に、他のＣＭＶ抗原の存在下でｐｐ６５に対するＴ細胞応答が阻止されるかを評価した。ｐｐ６５を単独カプセル化するかｐｐ６５＋ＰＣ＋ｇＢをカプセル化するＬＮＰのいずれかで、マウスを免疫した。ｐｐ６５の重複ペプチドライブラリで脾細胞を刺激し、抗原特異的多機能性Ｔ細胞応答をＩＣＳによって分析した。ｐｐ６５単独で免疫したマウスにおいて堅固なＴ細胞応答が見られ、Ｔ細胞のほとんどがＩＦＮγ及びＴＮＦ－α（図４８Ｃ及び４８Ｄ）ならびにより少ない程度でＩＬ－２（図５１Ａ）を産生した。しかしながら、この実施形態では、他のＣＭＶ抗原の存在下では、ｐｐ６５特異的Ｔ細胞応答は低減した（図４８Ｃ及び４８Ｄ）。

【０７５２】

ｐｐ６５特異的Ｔ細胞応答が多価ワクチン中に存在する他の優位な抗原によって阻止されたかどうかを決定するために、ＰＣ及びｇＢに対する抗原特異的Ｔ細胞応答をＩＣＳによって評価した。ＰＣに対する強力な多機能性Ｔ細胞応答（図４８Ｅ及び４８Ｄ）ならびにわずか～中程度のｇＢ特異的Ｔ細胞応答（図５１Ｃ及び５１Ｄ）が観察された。これらのＰＣ特異的Ｔ細胞のほとんどは、ＩＦＮγ及びＴＮＦα（図５Ｅ～５Ｆ）ならびに少ない程度でＩＬ－２（図５１Ｂ）を分泌した。これらの結果は、ｐｐ６５に対するＴ細胞応答の阻害が、ＰＣ中に存在する優位なエピトープによるエピトープ競合に由来することを示唆する。

【０７５３】

エピトープ競合は、ＬＮＰ（ｐｐ６５）の用量、その後にＬＮＰ（ＰＣ＋ｇＢ＋ｐｐ６５）の用量が続く異種プライム／ブーストレジメンによって解決されることが見出された。図４９Ａに示される投薬レジメンに従って、ＬＮＰ（ＰＣ＋ｇＢ＋ｐｐ６５）の相同的プライム／ブーストレジメンまたはＬＮＰ（ｐｐ６５）の相同的プライム／ブーストレジメンで、対照マウスを免疫した。初回用量のｐｐ６５を単独で、その後に３つ全ての抗原を受けたマウスにおいて、Ｔ細胞応答は、２回の用量のｐｐ６５を単独で受けるマウスのレベルに匹敵するレベルまで回復した（図４９Ｂ及び４９Ｃ）。予想どおり、２回の用量のＬＮＰ（ＰＣ＋ｇＢ＋ｐｐ６５）を受けたマウスは、堅固なＰＣ特異的Ｔ細胞応答、及びｐｐ６５に対する無視できる応答を示した（図４９Ｄ及び４９Ｅ）。これらの結果は、エピトープ競合が異種かつ連続的プライム／ブーストワクチンレジメンによって解決され得ることを示す。

【０７５４】

実施例３７　実施例２２～２８、３１～３３、３５、及び３８の材料及び方法

動物研究

生後８～１０週間の雌のＢＡＬＢ／ｃマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）を、５０μｌの示されるＬＮＰ／ｍＲＮＡ製剤または空のＬＮＰで筋肉内注射によっ

て免疫した。全てのマウス研究は、Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ａｔ Ｍｏｄｅｒｎａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）によって承認された。

【０７５５】

非ヒト霊長類実験

ＮＨＰ研究は、Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（Ｆｒｅｄｅｒｉｃｋ，ＭＤ）で実施した。体重３ｋｇ～６ｋｇの２～５歳のカニクイザルを、ＣＭＶ五量体、ｇＢ、及びｐｐ６５－ＩＥ１抗原をコードするｍＲＮＡ構築物を含有する、異なる用量の２つの異なるＬＮＰ製剤（ＭＣ３及び化合物２５）で２回免疫した。注射は、０．５ｍｌの容積で筋肉内に与えた。全てのサルをｃｙＣＭＶについてスクリーニングし、ＣＭＶに対する中和力価に基づいて研究に含めた。動物プロトコールは、Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＣＵＣ）ａｔ Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅによって承認された。

【０７５６】

細胞及びウイルス

ＨＥＫ２９３、ＨｅＬａ、ＨＥＬ２９９、及びＡＲＰＥ－１９細胞を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から得た。１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）ならびに１％のペニシリン及びストレプトマイシンを有するダルベッコ変法イーグル培地（ＤＭＥＭ）中で、全ての細胞を培養した。内皮細胞成長培地中で、ＨＵＶＥＣ細胞（ＡＴＣＣ）を培養した。ＣＭＶ株ＡＤ１６９（ＡＴＣＣ）をＭＲＣ－５細胞上で増殖させ、ＶＲ１８１４（Ｇ．Ｇｅｒｎａ，Ｆｏｎｄａｚｉｏｎｅ ＩＲＣＣＳ Ｐｏｌｉｃｌｉｎｉｃｏ Ｓａｎ Ｍａｔｔｅｏ、Ｐａｖｉａ，Ｉｔａｌｙ）をＨＵＶＥＣ細胞上で増殖させた。細胞の９０％が細胞傷害効果を示した後、１０日目に、浄化した上清を回収した。２０％の最終濃度になるまでＦＢＳを添加することによって、ウイルスストックを生成した。

【０７５７】

ウェスタンブロット及び免疫沈降

Ｔｒａｎｓ ＩＴ（登録商標）－ｍＲＮＡ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｒｕｓ Ｂｉｏ ＬＬＣ）を製造業者の推奨に従って使用して、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ、またはｇＢをコードするｍＲＮＡで、ＨＥＫ２９３細胞を一時的にトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間の時点で、Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｍｉｎｉ－ＥＤＴＡ ｆｒｅｅプロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補充したＲＩＰＡ緩衝液（Ｂｏｓｔｏｎ ＢｉｏＰｒｏｄｕｃｔｓ）中に細胞を溶解した。事前に透明化した溶解物を、Ｎｏｖｅｘの４％～１２％のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で分解し、ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、またはＵＬ１３１Ａのウサギポリクローナル抗体（Ｄ．Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＯＨＳＵ、Ｐｏｒｔｌａｎｄ，ＯＲ）及びマウス抗βアクチン（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）でブロットした。Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８ヤギ抗ウサギＩｇＧまたはＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ６８０ヤギ抗マウスＩｇＧ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を二次抗体として使用した。全ての画像を、ＣｈｅｍｉＤｏｃ ＭＰ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）で撮像した。免疫沈降のために、まず溶解物をタンパク質Ｇアガロースビーズ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で事前に透明化し、抗ｇＢモノクローナル抗体（クローンＣＨ２８、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を使用してｇＢを免疫沈降した。免疫沈降物をＮｏｖｅｘの４％～１２％のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で分解し、マウス抗ｇＢ抗体で探索し、その後、天然マウスＩｇＧを認識するＨＲＰにコンジュゲートしたラット抗マウスＩｇＧ（Ｍｏｕｓｅ ＴｒｕｅＢｌｏｔ（登録商標）Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｂｌｏｔ Ｋｉｔ、Ｒｏｃｋｌａｎｄ Ｉｎｃ）とともにインキュベートした。ＴｒｕｅＢｌｏｔ基質（Ｒｏｃｋｌ

ａｎｄ　Ｉｎｃ．）を使用してイムノブロットを展開し、ＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＭＰ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）で可視化した。

【０７５８】

フローサイトメトリー

ＣＭＶ　ＰＣ（ｇＨ／ｇＬ／ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａ）の様々なサブユニットのｍＲＮＡ、またはサブユニットの１つまたはｇＢを欠いている組み合わせで、ＨｅＬａ細胞を一時的にトランスフェクトした。２４時間後、細胞を採取し、ＦＡＣＳ緩衝液（１×ＰＢＳ、３％のＦＢＳ、０．０５％のアジ化ナトリウム）中に再懸濁した。表面ＰＣ発現またはＰＣの構成要素を検出するために、ヒトモノクローナル抗体８Ｉ２１（ＰＣ）、３Ｇ１６（ｇＨ）、１５Ｄ８ｖａｒ１（ＵＬ１２８）、及び７Ｉ１３（ＵＬ１２８／ＵＬ１３０／ＵＬ１３１Ａ）で細胞を染色した（Ｍａｃａｇｎｏら、２０１０）。上記全てのヒトモノクローナル抗体は、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒによって、それぞれの重鎖及び軽鎖抗体のコドン最適化配列をコードする発現プラスミドでトランスフェクトされたＥｘｐｉ２９３細胞からカスタム合成された。表面ｇＢは、マウスモノクローナル抗ｇＢ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）によって検出した。細胞内ｇＢを検出するために、細胞を１×Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ（商標）（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で透過処理し、マウスモノクローナル抗ｇＢ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）で染色した。Ａｌｅｘａｆｌｏｕｒ６４７ヤギ抗ヒトＩｇＧ（ＳｏｕｔｈｅｒｎＢｉｏｔｅｃｈ）またはＡｌｅｘａｆｌｕｏｒ６４７ヤギ抗マウスＩｇＧ（ＳｏｕｔｈｅｒｎＢｉｏｔｅｃｈ）を二次抗体として使用した。細胞は、ＢＤ　ＬＳＲＩＩ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ機器（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で取得し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアｖ１０（Ｔｒｅｅ　Ｓｔａｒ，Ｉｎｃ．）によって分析した。

【０７５９】

細胞内サイトカイン染色

ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ（５個のアミノ酸だけ重複する１５アミノ酸長）及びｇＢ（１１個のアミノ酸だけ重複する１５アミノ酸長）の重複ペプチドライブラリは、Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）によって合成された。複合体の５つの異なる構成要素のペプチドプールを予め混合することによって、ＰＣのペプチドライブラリを生成した。ｐｐ６５ペプチドライブラリ（１１個のアミノ酸だけ重複する１５アミノ酸長）は、ＪＰＴ　Ｉｎｃ．によった。ＢＤ　ＧｏｌｇｉＳｔｏｐ（商標）及びＧｏｌｇｉＰｌｕｇ（商標）（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の存在下、３７℃で、脾細胞を、１０μｇ／ｍｌのＰＣ、ｇＢ、及びｐｐ６５のペプチドプールで５時間刺激した。未刺激またはＰＭＡ／イオノマイシン（Ｃｅｌｌ　Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ　Ｃｏｃｋｔａｉｌ，ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を、それぞれ陰性及び陽性対照として使用した。刺激後、細胞を、生死判別染料としてのＦｃＲ遮断抗体２．４Ｇ２及びｅＦｌｕｏｒ（商標）５０６（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）存在下、ＦＡＣＳ緩衝液中で表面染色した。表面染色に使用した抗体クローンは、抗ＣＤ４（ＧＫ１．５）、抗ＣＤ８（５３．６．７）、抗ＣＤ４４（ＩＭ７）、抗ＣＤ６２Ｌ（ＭＥＬ１４）、及び抗ＴＣＲβ（Ｈ５７－５９）であった。ＢＤ　Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ及びＢＤ　Ｐｅｒｍ／Ｗａｓｈ（商標）緩衝液（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で、細胞内染色を実施した。細胞内染色に使用した抗体クローンは、抗ＩＦＮγ（ＸＭＧ１．２）、抗ＩＬ２（ＪＥＳ６－５Ｈ４）、及び抗ＴＮＦα（ＭＰ６－ＸＴ２２）であった。サンプルは、ＢＤ　ＬＳＲＩＩ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で取得し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＴｒｅｅＳｔａｒ，Ｉｎｃ．）によって分析した。背景差分後に、サイトカイン分泌Ｔ細胞をプロットした。

【０７６０】

修飾ＣＭＶ　ｍＲＮＡワクチン構築物及び製剤の生成

株ＭｅｒｌｉｎからのＣＭＶ抗原ｇＨ、ｇＬ、ＵＬ１２８、ＵＬ１３０、ＵＬ１３１Ａ

、及びｇＢをコードするｍＲＮＡの生成は、以前に記載されたように、５’及び３’非翻訳領域（ＵＴＲ）ならびにポリ（Ａ）尾部を含む線状ＤＮＡ鋳型から、Ｔ７ポリメラーゼを使用して、インビトロ転写によって行った（Ｒｉｃｈｎｅｒら、２０１７ｂ）。アミノ酸４３５～４３８（ＲＫＲＫ）を欠失させることによって、ｐｐ６５のリン酸化変異体（ｐｐ６５$^{\Delta P}$）をコードするｍＲＮＡを生成した。終止コドンを欠いているｐｐ６５遺伝子の配列を、開始コドンを有しないＩＥ１遺伝子とタンデムで組み立てて、インフレームの融合遺伝子を生成することによって、ｐｐ６５／ＩＥ１融合ｍＲＮＡを構築した。Ｓ－アデノシルメチオニンを、メチル化されキャッピングされたＲＮＡ（ｃａｐ１）に添加して、ｍＲＮＡ翻訳効率を増加させた。同様に、ｐｐ６６５のアミノ酸４３５～４３８を欠いているｐｐ６５$^{\Delta P}$－ＩＥ１　ｍＲＮＡ構築物もまた生成した。以前に記載されているように、ＬＮＰを製剤化した（Ｃｈｅｎら、２０１６）。簡潔には、５０：１０：３８．５：１．５（イオン化可能な脂質：ＤＳＰＣ：コレステロール：ＰＥＧ脂質）のモル比で、脂質をエタノール中に溶解した。異なるイオン化可能な脂質を有する２つの異なるＬＮＰ（それぞれＭＣ３及び化合物２５と称される）を開発した。ｍＲＮＡを脂質混合物と組み合わせ、透析し、以前に記載されているように濃縮した（Ｒｉｃｈｎｅｒら、２０１７ｂ）。ｍＲＮＡを欠いている空のＬＮＰもまた、対照として生成した。全ての製剤は、８０ｎｍ～１００ｎｍの範囲の粒径を有し、９０％超のカプセル化及び＜１ＥＵ／ｍｌのエンドトキシンを有した。

【０７６１】

ＥＬＩＳＡ

一晩、９６ウェルのマイクロタイタープレートを１μｇ／ｍｌのＰＣ（Ｎａｔｉｖｅ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｃｏｍｐａｎｙ）またはｇＢ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）タンパク質でコーティングした。血清の段階希釈物を添加し、結合した抗体をＨＲＰにコンジュゲートしたヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）で検出し、その後、ＴＭＢ基質（ＫＰＬ）とともにインキュベートした。吸光度をＯＤ（４５０ｎｍ）で測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）にフィットさせた４つのパラメータロジスティック曲線を使用して力価を決定し、約ＯＤ（４５０ｎｍ）＝０．６（各プレートの標準に対して正規化）での逆数の血清希釈として定義した。

【０７６２】

中和アッセイ

血清サンプルを５６℃で３０分間熱失活させ、完全培地中で１：５０に希釈した。Ｃｙｔｏｇａｍを１０ｍｇ／ｍｌに希釈した。その後、サンプルを２倍のステップで段階希釈し、１０％のモルモット補体（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｌｔｄ）を補充した無血清培地中、等体積のＶＲ１８１４またはＡＤ１６９ウイルスと混合し、３７℃、５％のＣＯ２で４時間インキュベートした。その後、ウイルス／血清混合物を、９６ウェルの組織培養プレート中、ＡＲＰＥ－１９またはＭＲＣ－５細胞に添加し、３７℃、５％のＣＯ２で１７～２０時間インキュベートした。細胞を２００プルーフのエタノールで固定し、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で遮断し、ＰＢＳ／０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０で洗浄し、ＣＭＶ　ＩＥ１に対するマウスモノクローナル抗体（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）、その後、ペルオキシダーゼＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）で染色し、ＨｉｓｔｏＭａｒｋ（登録商標）ＴｒｕｅＢｌｕｅ（商標）ペルオキシダーゼ基質（ＳｅｒａＣａｒｅ）で展開した。ＣＴＬ　ＩｍｍｕｎｏＳｐｏｔ（登録商標）分析機（Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｌｉｍｉｔｅｄ）を使用して、ＣＭＶ　ＩＥ１陽性細胞を計数した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）にフィットさせた４つのパラメータロジスティック曲線を使用して中和力価（ＮＴ５０）を決定し、感染した細胞数の５０％の低減をもたらす血清希釈の逆数として定義した。全ての実験において、Ｃｙｔｏｇａｍ（ＣＳＬ　Ｂｅｈｒｉｎｇ）の力価は、投薬後のヒト血清中での適切な最大濃度（２ｍｇ／ｍｌ）のために示さ

れ、これは、７０ｋｇの平均体重に基づいて計算した。

【０７６３】

統計分析

クラスカル・ウォリス検定及びダン多重比較検定を使用して、またはマン・ホイットニーの両側Ｕ検定によって、データをＰｒｉｓｍ７（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）で分析した。＜０．０５のｐ値は、統計学的に有意な差異を示した。

【表８９】

表１２．材料の表

試薬または資源	供給源	識別子
抗体		
ウサギ抗ｇＨ	Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	該当せず
ウサギ抗ｇＬ	Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	該当せず
ウサギ抗ＵＬ１２８	Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	該当せず
ウサギ抗ＵＬ１３０	Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	該当せず
ウサギ抗ＵＬ１３１Ａ	Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	該当せず
８Ｉ２１	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	該当せず
３Ｇ１６	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	該当せず
１５Ｄ８Ｖａｒ１	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	該当せず
７Ｉ１３	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	該当せず
抗マウスＣＤ１６／３２（２．４Ｇ２）	ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５３１４１
抗マウスＣＤ４（ＧＫ１．５）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号１００４３７
抗マウスＣＤ８（５３．６．７）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号１００７０５
抗マウスＣＤ４４（ＩＭ７）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号１０３０３０
抗マウスＣＤ６２Ｌ（ＭＥＬ１４）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号１０４４２８
抗マウスＴＣＲβ（Ｈ５７－５９）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号１０９２２４
抗マウスＩＦＮα（ＸＭＧ１．２）	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	カタログ番号１７－７３１１－８２
抗マウスＩＬ２（ＪＥＳ６－５Ｈ４）	Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ	カタログ番号５０３８２９
抗マウスＴＮＦα（ＭＰ６－ＸＴ２２）	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	カタログ番号１２－７３２１－４１
マウス抗βアクチン	Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ	カタログ番号３７００Ｓ
Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８ヤギ抗ウサギ	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓ	カタログ番号Ａ

ＩｇＧ	ｈｅｒ	２１１０９
Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６８０ヤギ抗マウスＩｇＧ	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	カタログ番号Ａ２１０５７
Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７ヤギ抗ヒトＩｇＧ	Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ	カタログ番号２０１６－３１
Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７ヤギ抗マウスＩｇＧ	Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ	カタログ番号１０３１－３１
ＨＲＰにコンジュゲートしたラット抗マウスＩｇＧ	Ｒｏｃｋｌａｎｄ Ｉｎｃ	カタログ番号１８－８８１７－３１
ＨＲＰにコンジュゲートしたヤギ抗マウスＩｇＧ	Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ	カタログ番号１０３０－０５
ペルオキシダーゼＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅヤギ抗マウスＩｇＧ	Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ	１１５－０３５－１６６
マウス抗ｇＢ（クローンＣＨ２８）	Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ	ｓｃ－６９７４２
マウス抗ＣＭＶ　ＩＥ１	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ	ＭＡＢ８１０
細菌及びウイルス株		
ＡＤ１６９	ＡＴＣＣ	ＶＲ－５３８
ＶＲ１８１４	Ｇｅｒｎａ ｌａｂ	該当せず
化学物質、ペプチド、及び組み換えタンパク質		
ＲＩＰＡ溶解緩衝液	Ｂｏｓｔｏｎ Ｂｉｏ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ	ＢＰ－１１５
Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｍｉｎｉ－ＥＤＴＡ ｆｒｅｅプロテアーゼ阻害剤錠剤	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	カタログ番号８８２６６
Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５４７１４
ＧｏｌｇｉＳｔｏｐ	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５４７２４
ＧｏｌｇｉＰｌｕｇ	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５５０２９
ｅＦｌｕｏｒ（商標）５０６固定可能生死判別染料	Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ	カタログ番号６５－０８６６－１４
ＰＣペプチドライブラリ	Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ	該当せず

【表９０】

表１３．追加のｈＣＭＶワクチン構築物

抗原の名称	タンパク質配列	ヌクレオチド配列（オープンリーディングフレーム）	試験したケミストリーｍＲＮＡケミストリー／キャップ／尾部
ＣＭＶ　ＩＥ１（ＵＬ１２２）	MESSAKRKMDPDNPD	ATGGAGTCCTCTGCCAAGAGAAAGATGGACCCTGATA	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
	EGPSSKVPRPETPVT	ATCCTGACGAGGGCCCTTCCTCCAAGGTGCCACGGCC	
	KATTFLQTMLRKEVN	CGAGACACCCGTGACCAAGGCCACGACGTTCCTGCAG	
	SQLSLGDPLFPELAE	ACTATGTTAAGGAAGGAGGTTAACAGTCAGCTGAGCC	
	ESLKTFEQVTEDCNE	TGGGAGACCCGCTGTTCCCAGAATTGGCCGAAGAATC	
	NPEKDVLTELVKQIK	CCTCAAGACCTTTGAACAAGTGACCGAGGATTGCAAC	
	VRVDMVRHRIKEHML	GAGAACCCCGAGAAAGATGTCCTGACAGAACTCGTCA	
	KKYTQTEEKFTGAFN	AACAGATTAAGGTTCGAGTGGACATGGTGCGGCATAG	
	MMGGCLQNALDILDK	AATCAAGGAGCACATGCTGAAGAAATATACCCAGACG	
	VHEPFEDMKCIGLTM	GAAGAGAAATTCACTGGCGCCTTTAATATGATGGGAG	
	QSMYENYIVPEDKRE	GATGTTTGCAGAATGCCTTAGATATCTTAGATAAGGT	
	MWMACIKELHDVSKG	TCATGAGCCTTTCGAGGACATGAAGTGTATTGGGCTA	
	AANKLGGALQAKARA	ACTATGCAGAGCATGTATGAGAACTACATTGTACCTG	
	KKDELRRKMMYMCYR	AGGATAAGCGGGAGATGTGGATGGCTTGTATTAAGGA	
	NIEFFTKNSAFPKTT	GCTGCATGATGTGAGCAAGGGCGCCGCTAACAAGTTG	
	NGCSQAMAALQNLPQ	GGCGGTGCACTGCAGGCTAAGGCCCGTGCTAAGAAGG	
	CSPDEIMSYAQKIFK	ATGAACTTAGGAGAAAGATGATGTATATGTGCTACAG	
	ILDEERDKVLTHIDH	GAATATAGAGTTCTTTACCAAGAACTCAGCCTTCCCT	
	IFMDILTTCVETMCN	AAGACCACCAATGGCTGCAGTCAGGCCATGGCGGCAT	
	EYKVTSDACMMTMYG	TGCAGAACTTGCCTCAGTGCTCTCCTGATGAGATTAT	
	GISLLSEFCRVLCCY	GTCTTATGCCCAGAAGATCTTTAAGATTTTGGATGAG	
	VLEETSVMLAKRPLI	GAGAGAGACAAGGTGCTCACGCACATTGATCACATAT	
	TKPEVISVMKRRIEE	TTATGGATATCCTCACTACATGTGTGGAAACAATGTG	
	ICMKVFAQYILGADP	TAATGAGTACAAGGTCACTAGTGACGCTTGTATGATG	
	LRVCSPSVDDLRAIA	ACCATGTACGGCGGCATCTCTCTCTTAAGTGAGTTCT	
	EESDEEEAIVAYTLA	GTCGGGTGCTGTGCTGCTATGTCTTAGAGGAGACTAG	
	TAGASSSDSLVSPPE	TGTGATGCTGGCCAAGCGGCCTCTGATAACCAAGCCT	
	SPVPATIPLSSVIVA	GAGGTTATCAGTGTAATGAAGCGCCGCATTGAGGAGA	
	ENSDQEESEQSDEEQ	TCTGCATGAAGGTCTTTGCCCAGTACATTCTGGGAGC	
	EEGAQEEREDTVSVK	CGATCCTTTGAGAGTCTGCTCTCCTAGTGTGGATGAC	
	SEPVSEIEEVASEEE	CTACGGGCCATCGCCGAGGAGTCAGATGAGGAAGAGG	
	EDGAEEPTASGGKST	CTATTGTAGCCTACACTTTGGCCACCGCTGGTGCCAG	
	HPMVTRSKADQ（配列番号８０）	CTCCTCTGATTCTCTGGTGTCACCTCCAGAGTCCCCT	
		GTACCCGCGACTATCCCTCTGTCCTCAGTAATTGTGG	

		CTGAGAACAGTGATCAGGAAGAAAGTGAACAGAGTGA TGAGGAACAGGAGGAGGGTGCTCAGGAGGAGCGGGAG GACACTGTGTCTGTCAAGTCTGAGCCAGTGTCTGAGA TAGAGGAAGTTGCCTCAGAGGAAGAGGAGGATGGTGC TGAGGAACCCACCGCCTCTGGAGGCAAGAGCACCCAC CCTATGGTGACTAGAAGCAAGGCTGACCAG(配列番号８４)	
ＣＭＶ　Ｉ Ｅ２	MESSAKRKMDPDNPD EGPSSKVPRPETPVT KATTFLQTMLRKEVN SQLSLGDPLFPELAE ESLKTFEQVTEDCNE NPEKDVLTELGDILA QAVNHAGIDSSSTGP TLTTHSCSVSSAPLN KPTPTSVAVTNTPLP GASATPELSPRKKPR KTTRPFKVIIKPPVP PAPIMLPLIKQEDIK PEPDFTIQYRNKIID TAGCIVISDSEEEQG EEVETRGATASSPST GSGTPRVTSPTHPLS QMNHPPLPDPLGRPD EDSSSSSSSCSSAS DSESESEEMKCSSGG GASVTSSHHGRGGFG GAASSSLLSCGHQSS GGASTGPRKKKSKRI SELDNEKVRNIMKDK NTPFCTPNVQTRRGR VKIDEVSRMFRHTNR SLEYKNLPFMIPSMH QVLEEAIKVCKTMQV NNKGIQIIYTRNHEV KNEVDQVRCRLGSMC NLALSTPFLMEHTMP VTHPPDVAQRTADAC NDGVKAVWNLKELHT HQLCPRSSDYRNMII HAATPVDLLGALNLC LPLMQKFPKQVMVRI FSTNQGGFMLPIYET AAKAYAVGQFEKPTE TPPEDLDTLSLAIEA AIQDLRNKSQ(配列番号８１)	ATGGAGTCCTCTGCCAAGAGAAAGATGGACCCTGATA ATCCTGACGAGGGCCCTTCCTCCAAGGTGCCACGGCC CGAGACACCCGTGACCAAGGCCACGACGTTCCTGCAG ACTATGTTAAGGAAGGAGGTTAACAGTCAGCTGAGCC TGGGAGACCCGCTGTTCCCAGAATTGGCCGAAGAATC CCTCAAGACCTTTGAACAAGTGACCGAGGATTGCAAC GAGAACCCCGAGAAAGATGTCCTGACAGAACTCGGTG ACATCCTCGCCCAGGCTGTCAATCATGCCGGTATCGA TTCCAGTAGCACCGGCCCCACGCTGACAACCCACTCT TGCAGCGTTAGCAGCGCCCCTCTTAACAAGCCGACGC CCACCAGCGTCGCGGTTACTAACACTCCTCTCCCCGG GGCATCCGCTACTCCCGAGCTCAGCCCGCGTAAGAAA CCGCGCAAGACCACGCGTCCTTTCAAGGTGATTATTA AACCGCCCGTGCCTCCCGCGCCTATCATGCTGCCCCT CATCAAACAGGAAGACATCAAGCCCGAGCCCGACTTT ACCATCCAGTACCGCAACAAGATTATCGATACCGCCG GCTGTATCGTGATCTCTGATAGCGAGGAAGAACAGGG TGAAGAAGTCGAGACCCGCGGTGCTACCGCGTCTTCC CCTTCCACCGGCAGCGGCACGCCGCGAGTGACCTCTC CCACGCACCCGCTCTCCCAGATGAACCACCCTCCTCT TCCCGATCCTTTGGGCCGGCCCGATGAAGATAGTTCC TCTTCGTCTTCCTCCTCCTGCAGTTCGGCTTCGGACA GCGAGAGTGAGTCCGAGGAGATGAAATGCAGCAGTGG CGGAGGAGCATCCGTGACCTCGAGCCACCATGGGCGC GGCGGTTTTGGTGGCGCGGCCTCCTCCTCTCTGCTGA GCTGCGGACATCAGAGCAGCGGCGGGGCGAGCACCGG ACCTCGCAAGAAGAAGAGCAAACGCATCTCCGAGTTG GACAACGAGAAGGTGCGCAATATCATGAAAGATAAGA ACACGCCCTTCTGCACACCCAACGTGCAGACTCGGCG GGGTCGCGTCAAGATTGACGAGGTGAGCCGCATGTTC CGTCACACCAATCGTTCTCTTGAGTACAAGAATCTGC CATTCATGATCCCTAGTATGCACCAAGTGTTAGAAGA GGCCATCAAAGTTTGCAAGACCATGCAGGTGAACAAC AAGGGCATTCAGATCATCTACACCCGCAATCATGAAG TGAAGAATGAGGTGGATCAGGTACGGTGTCGCCTGGG TAGCATGTGCAACCTGGCCCTCTCCACTCCCTTCCTC ATGGAGCACACTATGCCTGTGACACACCCTCCTGATG TGGCGCAGCGCACGGCCGATGCTTGTAACGACGGTGT CAAGGCCGTGTGGAACCTCAAAGAACTGCACACCCAC CAATTGTGCCCGCGCTCTTCTGATTACCGCAACATGA TTATCCACGCTGCCACGCCCGTGGACCTGTTGGGCGC	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

10 20 30 40

		TCTCAACCTGTGCCTGCCCCTGATGCAGAAGTTTCCC AAACAGGTCATGGTGCGCATCTTCTCCACCAACCAGG GTGGGTTCATGCTGCCTATCTACGAGACGGCCGCGAA GGCCTACGCCGTGGGGCAGTTTGAGAAGCCCACCGAG ACCCCTCCCGAAGACCTGGACACCCTGAGCCTGGCCA TCGAGGCAGCCATCCAGGACCTGAGGAACAAATCTCA G(配列番号８５)	
hCMV__ gB	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS	ATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTGGTAGTCTGCGTTA ACTTGTGTATCGTCTGTCTGGGTGCTGCGGTTTCCTC ATCTTCTACTCGTGGAACTTCTGCTACTCACAGTCAC CATTCCTCTCATACGACGTCTGCTGCTCACTCTCGAT CCGGTTCAGTCTCTCAACGCGTAACTTCTTCCCAAAC GGTCAGCCATGGTGTTAACGAGACCATCTACAACACT ACCCTCAAGTACGGAGATGTGGTGGGGGTCAATACCA CCAAGTACCCCTATCGCGTGTGTTCTATGGCCCAGGG TACGGATCTTATTCGCTTTGAACGTAATATCGTCTGC ACCTCGATGAAGCCCATCAATGAAGACCTGGACGAGG GCATCATGGTGGTCTACAAACGCAACATCGTCGCGCA CACCTTTAAGGTACGAGTCTACCAGAAGGTTTTGACG TTTCGTCGTAGCTACGCTTACATCCACACCACTTATC TGCTGGGCAGCAACACGGAATACGTGGCGCCTCCTAT GTGGGAGATTCATCATATCAACAGCCACAGTCAGTGC TACAGTTCCTACAGCCGCGTTATAGCAGGCACGGTTT TCGTGGCTTATCATAGGGACAGCTATGAAAACAAAAC CATGCAATTAATGCCCGACGATTATTCCAACACCCAC AGTACCCGTTACGTGACGGTCAAGGATCAATGGCACA GCCGCGGCAGCACCTGGCTCTATCGTGAGACCTGTAA TCTGAATTGTATGGTGACCATCACTACTGCGCGCTCC AAATATCCTTATCATTTTTTCGCCACTTCCACGGGTG ACGTGGTTGACATTTCTCCTTTCTACAACGGAACCAA TCGCAATGCCAGCTACTTTGGAGAAAACGCCGACAAG TTTTTCATTTTTCCGAACTACACTATCGTCTCCGACT TTGGAAGACCGAATTCTGCGTTAGAGACCCACAGGTT GGTGGCTTTTCTTGAACGTGCGGACTCGGTGATCTCC TGGGATATACAGGACGAAAAGAATGTCACTTGTCAAC TCACTTTCTGGGAAGCCTCGGAACGCACCATTCGTTC CGAAGCCGAGGACTCGTATCACTTTTCTTCTGCCAAA ATGACCGCCACTTTCTTATCTAAGAAGCAAGAGGTGA ACATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGCGTACGTGATGA GGCTATAAATAAGTTACAGCAGATTTTCAATACTTCA TACAATCAAACATATGAAAAATATGGAAACGTGTCCG TCTTTGAAACCACTGGTGGTTTGGTAGTGTTCTGGCA AGGTATCAAGCAAAAATCTCTGGTGGAACTCGAACGT TTGGCCAACCGCTCCAGTCTGAATCTTACTCATAATA GAACCAAAAGAAGTACAGATGGCAACAATGCAACTCA TTTATCCAACATGGAATCGGTGCACAATCTGGTCTAC GCCCAGCTGCAGTTCACCTATGACACGTTGCGCGGTT ACATCAACCGGGCGCTGGCGCAAATCGCAGAAGCCTG	Ｃ２／ Ｃａｐ １／尾 部なし Ｃ２／ キャッ プなし ／Ｔ１ ００ Ｃ１／ ｃａｐ １／Ｔ １００

10 20 30 40

	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGTGTGGATCAACGGCGCACCCTAGAGGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAACTCAGCAAGATCAACCCGTCAGCCATTCTCTCGG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATTTACAACAAACCGATTGCCGCGCGTTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	TGATGTCTTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACCATCAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAAACCAGCGTCAAGGTGCTGCGTGATATGAACGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGTCGCCAGGACGCTGCTACTCACGACCCGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	CATCTTTAATTTCGCCAACAGCTCGTACGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGTCAACTGGGCGAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCACCGCACTGAGGAATGTCAGCTTCCCAGCCTCAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATCTTCATCGCCGGGAACTCGGCCTACGAGTACGTG	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTCTTCAAACGCATGATTGACCTCAGCAGTA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCTCCACCGTCGACAGCATGATCGCCCTGGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCGCTGGAAAATACCGACTTCAGGGTACTGGAACTT	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACTCGCAGAAAGAGCTGCGTTCCAGCAACGTTTTTG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTCGAAGAGATCATGCGCGAATTCAACTCGTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAGCGGGTAAAGTACGTGGAGGACAAGGTAGTCGAC	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCGCTACCGCCCTACCTCAAGGGTCTGGACGACCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGAGCGGCCTGGGCGCCGCGGGAAAGGCCGTTGGCGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	AGCCATTGGGGCCGTGGGTGGCGCGGTGGCCTCCGTG	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTCGAAGGCGTTGCCACCTTCCTCAAAAACCCCTTCG	
		GAGCGTTCACCATCATCCTCGTGGCCATAGCTGTAGT	
		CATTATCACTTATTTGATCTATACTCGACAGCGGCGT	
		TTGTGCACGCAGCCGCTGCAGAACCTCTTTCCCTATC	
		TGGTGTCCGCCGACGGGACCACCGTGACGTCGGGCAG	
		CACCAAAGACACGTCGTTACAGGCTCCGCCTTCCTAC	
		GAGGAAAGTGTTTATAATTCTGGTCGCAAAGGACCGG	
		GACCACCGTCGTCTGATGCATCCACGGCGGCTCCGCC	
		TTACACCAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTTCTGGCC	
		CTGGCCCGTCTGGACGCAGAGCAGCGAGCGCAGCAGA	
		ACGGTACAGATTCTTTGGACGGACGGACTGGCACGCA	
		GGACAAGGGACAGAAGCCCAACCTACTAGACCGACTG	
		CGACATCGCAAAAACGGCTACCGACACTTGAAAGACT	
		CTGACGAAGAAGAGAACGTC(配列番号８６)	
ｈＣＭＶ＿＿ｇＨ二量体＿＿ｖ２	MRPGLPSYLIILAVC	ATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCATCCTCG	Ｃ２／Ｃａｐ１／尾部なし
	LFSHLLSSRYGAEAV	CCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATA	
	SEPLDKAFHLLLNTY	TGGCGCAGAAGCCGTATCCGAACCGCTGGACAAAGCG	
	GRPIRFLRENTTQCT	TTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCC	
	YNSSLRNSTVVRENA	GCTTCCTGCGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAA	Ｃ１／Ｃａｐ１／Ｔ１００
	ISFNFFQSYNQYYVF	CAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGAAAAC	
	HMPRCLFAGPLAEQF	GCCATCAGTTTCAACTTCTTCCAAAGCTATAATCAAT	
	LNQVDLTETLERYQQ	ACTATGTATTCCATATGCCTCGATGTCTCTTTGCGGG	
	RLNTYALVSKDLASY	TCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTG	
	RSFSQQLKAQDSLGE	ACCGAAACCCTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACA	
	QPTTVPPPIDLSIPH	CTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTACCG	
	VWMPPQTTPHGWTES	ATCTTTCTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTA	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGTGAACAGCCCACCACTGTGCCACCGCCCATTGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	TCCACACGGCTGGACAGAATCACATACCACCTCAGGA	

	KITLTEDFFVVTVSI	CTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCTCT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACC	
	VLFKAPYQRDNFILR	TTGTTTGCACCAAGGCTTTTACCTCATCGACGAACTA	
	QTEKHELLVLVKKDQ	CGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TAGTTACGGTGTCCATAGACGACGACACACCCATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	GCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAAA	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CTGAGAAACACGAGCTCCTGGTGCTAGTTAAGAAAGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	TCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGAC	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTTCTTGACGCCGCACTTGACTTCAACTACCTAGACC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTG	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCTTCGCCTACGCAT	
	RLVYILSKQNQQHLI	TAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCCCAAGTCTCCGTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCT	
	TTERREIFIVETGLC	GTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCAAACGAGCCCTT	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TACGCCTGGTCTACATACTCTCTAAACAGAATCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	ACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCC	
	DATVPATVPAALSIL	GACTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCT	
	STMQPSTLETFPDLF	CTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAGAACTCTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	CATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACG	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACGGAGAGACGCGAAATCTTCATCGTAGAAACGGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GTTAGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTG	
	HTTHSITVALNISLE	TACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGACGCGATCACT	
	NCAFCQSALLEYDDT	CGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	CGTCCCCGCTACCGTTCCCGCCGCCCTCTCCATCCTA	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ACCTGTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	GCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATATCGTAACA	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCT	
	YRMLKTC(配列番号５９)	CCACCACCGTCGTAGGCCAGAGCCTCATCATCACCCA	
		GACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAAC	
		ATGCATACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACA	
		TTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAAGCGCCCT	
		GCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATC	
		ATGTACATGCACGACTCGGACGACGTCCTTTTCGCCC	
		TGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCG	
		AACTCACTACCTCATGCTTTTGAAGAACGGTACGGTA	
		CTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCACCGACA	
		GTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGC	
		CATCATCGGCATCTATCTGCTCTACCGCATGCTCAAG	
		ACATGC(配列番号８７)	

hCMV__gH二量体__v2	MRPGLPSYLIILAVC	ATGCGGCCAGGCCTCCCCTCCTACCTCATCATCCTCG	C2／キャップなし／T100
	LFSHLLSSRYGAEAV	CCGTCTGTCTCTTCAGCCACCTACTTTCGTCACGATA	
	SEPLDKAFHLLLNTY	TGGCGCAGAAGCCGTATCCGAACCGCTGGACAAAGCG	
	GRPIRFLRENTTQCT	TTTCACCTACTGCTCAACACCTACGGGAGACCCATCC	
	YNSSLRNSTVVRENA	GCTTCCTGCGTGAAAATACCACCCAGTGTACCTACAA	
	ISFNFFQSYNQYYVF	CAGCAGCCTCCGTAACAGCACGGTCGTCAGGGAAAAC	
	HMPRCLFAGPLAEQF	GCCATCAGTTTCAACTTCTTCCAAAGCTATAATCAAT	
	LNQVDLTETLERYQQ	ACTATGTATTCCATATGCCTCGATGTCTCTTTGCGGG	
	RLNTYALVSKDLASY	TCCTCTGGCGGAGCAGTTTCTGAACCAGGTAGATCTG	
	RSFSQQLKAQDSLGE	ACCGAAACCCTGGAAAGATACCAACAGAGACTTAACA	
	QPTTVPPPIDLSIPH	CTTACGCGCTGGTATCCAAAGACCTGGCCAGCTACCG	
	VWMPPQTTPHGWTES	ATCTTTCTCGCAGCAGCTAAAGGCACAAGACAGCCTA	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGTGAACAGCCCACCACTGTGCCACCGCCCATTGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TGTCAATACCTCACGTTTGGATGCCACCGCAAACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	TCCACACGGCTGGACAGAATCACATACCACCTCAGGA	
	KITLTEDFFVVTVSI	CTACACCGACCACACTTTAACCAGACCTGTATCCTCT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TTGATGGACACGATCTACTATTCAGCACCGTCACACC	
	VLFKAPYQRDNFILR	TTGTTTGCACCAAGGCTTTTACCTCATCGACGAACTA	
	QTEKHELLVLVKKDQ	CGTTACGTTAAAATAACACTGACCGAGGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TAGTTACGGTGTCCATAGACGACGACACACCCATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	GCTTATCTTCGGCCATCTTCCACGCGTACTTTTCAAA	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCGCCCTATCAACGCGACAACTTTATACTACGACAAA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CTGAGAAACACGAGCTCCTGGTGCTAGTTAAGAAAGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	TCAACTGAACCGTCACTCTTATCTCAAAGACCCGGAC	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTTCTTGACGCCGCACTTGACTTCAACTACCTAGACC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TCAGCGCACTACTACGTAACAGCTTTCACCGTTACGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTGGATGTACTCAAGAGCGGTCGATGTCAGATGCTG	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCCGCACGGTAGAAATGGCCTTCGCCTACGCAT	
	RLVYILSKQNQQHLI	TAGCACTGTTCGCAGCAGCCCGACAAGAAGAGGCCGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCCCAAGTCTCCGTCCCACGGGCCCTAGACCGCCAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCCGCACTCTTACAAATACAAGAATTTATGATCACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTCTCACAAACACCACCACGCACCACGTTGCTGCT	
	TTERREIFIVETGLC	GTATCCCACGGCCGTGGACCTGGCCAAACGAGCCCTT	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACACCGAATCAGATCACCGACATCACCAGCCTCG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TACGCCTGGTCTACATACTCTCTAAACAGAATCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	ACATCTCATCCCCCAATGGGCACTACGACAGATCGCC	
	DATVPATVPAALSIL	GACTTTGCCCTAAAACTACACAAAACGCACCTGGCCT	
	STMQPSTLETFPDLF	CTTTTCTTTCAGCCTTCGCACGCCAAGAACTCTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	CATGGGCAGCCTCGTCCACTCCATGCTGGTACATACG	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACGGAGAGACGCGAAATCTTCATCGTAGAAACGGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TCTGTTCATTGGCCGAGCTATCACACTTTACGCAGTT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GTTAGCTCATCCACACCACGAATACCTCAGCGACCTG	
	HTTHSITVALNISLE	TACACACCCTGTTCCAGTAGCGGGCGACGCGATCACT	
	NCAFCQSALLEYDDT	CGCTCGAACGCCTCACGCGTCTCTTCCCCGATGCCAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	CGTCCCCGCTACCGTTCCCGCCGCCCTCTCCATCCTA	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCTACCATGCAACCAAGCACGCTGGAAACCTTCCCCG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ACCTGTTTTGCTTGCCGCTCGGCGAATCCTTCTCCGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	GCTGACCGTCTCCGAACACGTCAGTTATATCGTAACA	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTACCTGATCAAAGGTATCTCCTACCCTGTCT	

	YRMLKTC(配列番号１)配列番号５９)	CCACCACCGTCGTAGGCCAGAGCCTCATCATCACCCA GACGGACAGTCAAACTAAATGCGAACTGACGCGCAAC ATGCATACCACACACAGCATCACAGTGGCGCTCAACA TTTCGCTAGAAAACTGCGCCTTTTGCCAAAGCGCCCT GCTAGAATACGACGACACGCAAGGCGTCATCAACATC ATGTACATGCACGACTCGGACGACGTCCTTTTCGCCC TGGATCCCTACAACGAAGTGGTGGTCTCATCTCCGCG AACTCACTACCTCATGCTTTTGAAGAACGGTACGGTA CTAGAAGTAACTGACGTCGTCGTGGACGCCACCGACA GTCGTCTCCTCATGATGTCCGTCTACGCGCTATCGGC CATCATCGGCATCTATCTGCTCTACCGCATGCTCAAG ACATGC(配列番号８８)	
ｈＣＭＶ＿ＵＬ１２８	MSPKDLTPFLTALWL LLGHSRVPRVRAEEC CEFINVNHPPERCYD FKMCNRFTVALRCPD GEVCYSPEKTAEIRG IVTTMTHSLTRQVVH NKLTSCNYNPLYLEA DGRIRCGKVNDKAQY LLGAAGSVPYRWINL EYDKITRIVGLDQYL ESVKKHKRLDVCRAK MGYMLQ(配列番号６３)	ATGAGTCCCAAAGATCTGACGCCGTTCTTGACGGCGT TGTGGCTGCTATTGGGTCACAGCCGCGTGCCGCGGGT GCGCGCAGAAGAATGTTGCGAATTCATAAACGTCAAC CACCCGCCGGAACGCTGTTACGATTTCAAAATGTGCA ATCGCTTCACCGTCGCGCTGCGGTGTCCGGACGGCGA AGTCTGCTACAGTCCCGAGAAAACGGCTGAGATTCGC GGGATCGTCACCACCATGACCCATTCATTGACACGCC AGGTCGTACACAACAAACTGACGAGCTGCAACTACAA TCCGTTATACCTCGAAGCTGACGGGCGAATACGCTGC GGCAAAGTAAACGACAAGGCGCAGTACCTGCTGGGCG CCGCTGGCAGCGTTCCCTATCGATGGATCAATCTGGA ATACGACAAGATAACCCGGATCGTGGGCCTGGATCAG TACCTGGAGAGCGTTAAGAAACACAAACGGCTGGATG TGTGCCGCGCTAAAATGGGCTATATGCTGCAG(配列番号８９)	Ｃ２／Ｃａｐ１／尾部なし Ｃ２／キャップなし／Ｔ１００ Ｃ１／ｃａｐ１／Ｔ１００
ｈＣＭＶ－ｇＬ	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号３)	ATGTGCCGCCGCCCGGATTGCGGCTTCTCTTTCTCAC CTGGACCGGTGATACTGCTGTGGTGTTGCCTTCTGCT GCCCATTGTTTCCTCAGCCGCCGTCAGCGTCGCTCCT ACCGCCGCCGAGAAAGTCCCCGCGGAGTGCCCCGAAC TAACGCGCCGATGCTTGTTGGGTGAGGTGTTTGAGGG TGACAAGTATGAAAGTTGGCTGCGCCCGTTGGTGAAT GTTACCGGGCGCGATGGCCCGCTATCGCAACTTATCC GTTACCGTCCCGTTACGCCGGAGGCCGCCAACTCCGT GCTGTTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCCCTG CTGTACAACAATCCGGATCAATTGCGGGCCCTGCTGA CGCTGTTGAGCTCGGACACAGCGCCGCGCTGGATGAC GGTGATGCGCGGCTACAGCGAGTGCGGCGATGGCTCG CCGGCCGTGTACACGTGCGTGGACGACCTGTGCCGCG GCTACGACCTCACGCGACTGTCATACGGGCGCAGCAT CTTCACGGAACACGTGTTAGGCTTCGAGCTGGTGCCA CCGTCTCTCTTTAACGTGGTGGTGGCCATACGCAACG AAGCCACGCGTACCAACCGCGCCGTGCGTCTGCCCGT GAGCACCGCTGCCGCGCCCGAGGGCATCACGCTCTTT TACGGCCTGTACAACGCAGTGAAGGAATTCTGCCTGC GTCACCAGCTGGACCCGCCGCTGCTACGCCACCTAGA TAAATACTACGCCGGACTGCCGCCCGAGCTGAAGCAG	Ｃ２／Ｃａｐ１／尾部なし Ｃ２／キャップなし／Ｔ１００ Ｃ１／ｃａｐ１／Ｔ１００

		ACGCGCGTCAACCTGCCGGCTCACTCGCGCTATGGCC CTCAAGCAGTGGATGCTCGC(配列番号９０)	
ｈＣＭＶ－ ＵＬ１３０	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTGCGGCTTCTGCTTCGTCACCACTTTCACTGCC TGCTTCTGTGCGCGGTTTGGGCAACGCCCTGTCTGGC GTCTCCGTGGTCGACGCTAACAGCAAACCAGAATCCG TCCCCGCCATGGTCTAAACTGACGTATTCCAAACCGC ATGACGCGGCGACGTTTTACTGTCCTTTTCTCTATCC CTCGCCCCCACGATCCCCCTTGCAATTCTCGGGGTTC CAGCGGGTATCAACGGGTCCCGAGTGTCGCAACGAGA CCCTGTATCTGCTGTACAACCGGGAAGGCCAGACCTT GGTGGAGAGAAGCTCCACCTGGGTGAAAAAGGTGATC TGGTACCTGAGCGGTCGGAACCAAACCATCCTCCAAC GGATGCCCCGAACGGCTTCGAAACCGAGCGACGGAAA CGTGCAGATCAGCGTGGAAGACGCCAAGATTTTTGGA GCGCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGCTGCTACGCT TCGTCGTCAACGATGGCACACGTTATCAGATGTGTGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACGTCTTCCGGGAC TACAGCGTGTCTTTTCAGGTGCGATTGACGTTCACCG AGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCATCC CAATCTCATCGTT(配列番号９１)	Ｃ２／ Ｃａｐ １／尾 部なし Ｃ２／ キャッ プなし ／Ｔ１ ００ Ｃ１／ Ｃａｐ １／Ｔ １００
ｐｐ６５ ｐｈｏｓ ｍｕｔ＿Ｄ Ｘ	MESRGRRCPEMISVL GPISGHVLKAVFSRG DTPVLPHETRLLQTG IHVRVSQPSLILVSQ YTPDSTPCHRGDNQL QVQHTYFTGSEVENV SVNVHNPTGRSICPS QEPMSIYVYALPLKM LNIPSINVHHYPSAA ERKHRHLPVADAVIH ASGKQMWQARLTVSG LAWTRQQNQWKEPDV YYTSAFVFPTKDVAL RHVVCAHELVCSMEN TRATKMQVIGDQYVK VYLESFCEDVPSGKL FMHVTLGSDVEEDLT MTRNPQPFMRPHERN GFTVLCPKNMIIKPG KISHIMLDVAFTSHE HFGLLCPKSIPGLSI SGNLLMNGQQIFLEV QAIRETVELRQYDPV AALFFFDIDLLLQRG PQYSEHPTFTSQYRI QGKLEYRHTWDRHDE	ATGGAGTCGCGCGGTCGCCGTTGTCCCGAAATGATAT CCGTACTGGGTCCCATTTCGGGGCACGTGCTGAAAGC CGTGTTTAGTCGCGGCGATACGCCGGTGCTGCCGCAC GAGACGAGACTCCTGCAGACGGGTATCCACGTACGCG TGAGCCAGCCCTCGCTGATCCTGGTGTCGCAGTACAC GCCCGACTCGACGCCATGCCACCGCGGCGACAATCAG CTGCAGGTGCAGCACACGTACTTTACGGGCAGCGAGG TGGAGAACGTGTCGGTCAACGTGCACAACCCCCACGGG CCGAAGCATCTGCCCCAGCCAAGAGCCCATGTCGATC TATGTGTACGCGCTGCCGCTCAAGATGCTGAACATCC CCAGCATCAACGTGCACCACTACCCGTCGGCGGCCGA GCGCAAACACCGACACCTGCCCGTAGCCGACGCTGTT ATTCACGCGTCGGGCAAGCAGATGTGGCAGGCGCGTC TCACGGTCTCGGGACTGGCCTGGACGCGTCAGCAGAA CCAGTGGAAAGAGCCCGACGTCTACTACACGTCAGCG TTCGTGTTTCCCACCAAGGACGTGGCACTGCGGCACG TGGTGTGCGCGCACGAGCTGGTTTGCTCCATGGAGAA CACGCGCGCAACCAAGATGCAGGTGATAGGTGACCAG TACGTCAAGGTGTACCTGGAGTCCTTCTGCGAGGACG TGCCCTCCGGCAAGCTCTTTATGCACGTCACGCTGGG CTCTGACGTGGAAGAGGACCTAACGATGACCCGCAAC CCGCAACCCTTCATGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCT TTACGGTGTTGTGTCCCAAAAATATGATAATCAAACC GGGCAAGATCTCGCACATCATGCTGGATGTGGCTTTT ACCTCACACGAGCATTTTGGGCTGCTGTGTCCCAAGA GCATCCCGGGCCTGAGCATCTCAGGTAACCTGTTGAT	Ｃ２／ Ｃａｐ １／尾 部なし Ｃ２／ キャッ プなし ／Ｔ１ ００ Ｃ１／ Ｃａｐ １／Ｔ １００

	GAAQGDDDVWTSGSD SDEELVTTERKTPRV TGGGAMASASTSAGS ASSATACTAGVMTRG RLKAESTVAPEEDTD EDSDNEIHNPAVFTW PPWQAGILARNLVPM VATVQGQNLKYQEFF WDANDIYRIFAELEG VWQPAAQPKRRRHRQ DALPGPCIASTPKKH RG(配列番号７ １)	GAACGGGCAGCAAATCTTCCTGGAGGTACAAGCGATA CGCGAGACCGTGGAACTGCGTCAGTACGATCCCGTGG CTGCGCTCTTCTTTTTCGATATCGACTTGTTGCTGCA GCGCGGGCCTCAGTACAGCGAGCACCCCACCTTCACC AGCCAGTATCGCATCCAGGGCAAGCTTGAGTACCGAC ACACCTGGGACCGGCACGACGAGGGTGCCGCCCAGGG CGACGACGACGTCTGGACCAGCGGATCGGACTCCGAC GAAGAACTCGTAACCACCGAGCGTAAGACGCCCCGCG TCACCGGCGGCGGAGCCATGGCGAGCGCCTCCACTTC CGCGGGCTCAGCATCCTCGGCGACGGCGTGCACGGCG GGCGTTATGACACGCGGCCGCCTTAAGGCCGAGTCCA CCGTCGCGCCCGAAGAGGACACCGACGAGGATTCCGA CAACGAAATCCACAATCCGGCCGTGTTCACCTGGCCG CCCTGGCAGGCCGGCATCCTGGCCCGCAACCTGGTGC CCATGGTGGCTACGGTTCAGGGTCAGAATCTGAAGTA CCAGGAGTTCTTCTGGGACGCCAACGACATCTACCGC ATCTTCGCCGAATTGGAAGGCGTATGGCAGCCCGCTG CGCAACCCAAACGTCGCCGCCACCGGCAAGACGCCTT GCCCGGGCCATGCATCGCCTCGACGCCCAAAAAGCAC CGAGGT(配列番号９２)	
ｐｐ６５Ｗ Ｔ	MESRGRRCPEMISVL GPISGHVLKAVFSRG DTPVLPHETRLLQTG IHVRVSQPSLILVSQ YTPDSTPCHRGDNQL QVQHTYFTGSEVENV SVNVHNPTGRSICPS QEPMSIYVYALPLKM LNIPSINVHHYPSAA ERKHRHLPVADAVIH ASGKQMWQARLTVSG LAWTRQQNQWKEPDV YYTSAFVFPTKDVAL RHVVCAHELVCSMEN TRATKMQVIGDQYVK VYLESFCEDVPSGKL FMHVTLGSDVEEDLT MTRNPQPFMRPHERN GFTVLCPKNMIIKPG KISHIMLDVAFTSHE HFGLLCPKSIPGLSI SGNLLMNGQQIFLEV QAIRETVELRQYDPV AALFFFDIDLLLQRG PQYSEHPTFTSQYRI QGKLEYRHTWDRHDE GAAQGDDDVWTSGSD SDEELVTTERKTPRV	ATGGAGTCGCGCGGTCGCCGTTGTCCCGAAATGATAT CCGTACTGGGTCCCATTTCGGGGCACGTGCTGAAAGC CGTGTTTAGTCGCGGCGATACGCCGGTGCTGCCGCAC GAGACGCGACTCCTGCAGACGGGTATCCACGTACGCG TGAGCCAGCCCTCGCTGATCCTGGTGTCGCAGTACAC GCCCGACTCGACGCCATGCCACCGCGGCGACAATCAG CTGCAGGTGCAGCACACGTACTTTACGGGCAGCGAGG TGGAGAACGTGTCGGTCAACGTGCACAACCCCCACGGG CCGAAGCATCTGCCCCAGCCAAGAGCCCATGTCGATC TATGTGTACGCGCTGCCGCTCAAGATGCTGAACATCC CCAGCATCAACGTGCACCACTACCCGTCGGCGGCCGA GCGCAAACACCGACACCTGCCCGTAGCCGACGCTGTT ATTCACGCGTCGGGCAAGCAGATGTGGCAGGCGCGTC TCACGGTCTCGGGACTGGCCTGGACGCGTCAGCAGAA CCAGTGGAAAGAGCCCGACGTCTACTACACGTCAGCG TTCGTGTTTCCCACCAAGGACGTGGCACTGCGGCACG TGGTGTGCGCGCACGAGCTGGTTTGCTCCATGGAGAA CACGCGCGCAACCAAGATGCAGGTGATAGGTGACCAG TACGTCAAGGTGTACCTGGAGTCCTTCTGCGAGGACG TGCCCTCCGGCAAGCTCTTTATGCACGTCACGCTGGG CTCTGACGTGGAAGAGGACCTAACGATGACCCGCAAC CCGCAACCCTTCATGCGCCCCCACGAGCGCAACGGCT TTACGGTGTTGTGTCCCAAGAATATGATAATCAAACC GGGCAAGATCTCGCACATCATGCTGGATGTGGCTTTT ACCTCACACGAGCATTTTGGGCTGCTGTGTCCCAAGA GCATCCCGGGCCTGAGCATCTCAGGTAACCTGTTGAT GAACGGGCAGCAAATCTTCCTGGAGGTACAAGCGATA CGCGAGACCGTGGAACTGCGTCAGTACGATCCCGTGG	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

	TGGGAMASASTSAGR KRKSASSATACTAGV MTRGRLKAESTVAPE EDTDEDSDNEIHNPA VFTWPPWQAGILARN LVPMVATVQGQNLKY QEFFWDANDIYRIFA ELEGVWQPAAQPKRR RHRQDALPGPCIAST PKKHRG(配列番号８２)	CTGCGCTCTTCTTTTTCGATATCGACTTGTTGCTGCA GCGCGGGCCTCAGTACAGCGAGCACCCCACCTTCACC AGCCAGTATCGCATCCAGGGCAAGCTTGAGTACCGAC ACACCTGGGACCGGCACGACGAGGGTGCCGCCCAGGG CGACGACGACGTCTGGACCAGCGGATCGGACTCCGAC GAAGAACTCGTAACCACCGAGCGTAAGACGCCCCGCG TCACCGGCGGCGGCGCCATGGCGAGCGCCTCCACTTC CGCGGGCCGCAAACGCAAATCAGCATCCTCGGCGACG GCGTGCACGGCGGGCGTTATGACACGCGGCCGCCTTA AGGCCGAGTCCACCGTCGCGCCCGAAGAGGACACCGA CGAGGATTCCGACAACGAAATCCACAATCCGGCCGTG TTCACCTGGCCGCCCTGGCAGGCCGGCATCCTGGCCC GCAACCTGGTGCCCATGGTGGCTACGGTTCAGGGTCA GAATCTGAAGTACCAGGAGTTCTTCTGGGACGCCAAC GACATCTACCGCATCTTCGCCGAATTGGAAGGCGTAT GGCAGCCCGCTGCGCAACCCAAACGTCGCCGCCACCG GCAAGACGCCTTGCCCGGGCCATGCATCGCCTCGACG CCCAAGAAGCACCGAGGT(配列番号９３)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６１	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS	ATGGAAAGCCGGATCTGGTGTCTTGTGGTGTGCGTGA ATCTTTGCATCGTGTGCTTGGGTGCCGCCGTGTCATC TAGCAGCACAAGAGGCACCTCCGCCACTCACTCACAC CACAGCAGCCACACGACCAGCGCCGCTCACTCCAGAA GCGGCTCTGTAAGCCAGAGAGTGACCAGTTCTCAAAC CGTCAGCCACGGCGTCAATGAGACGATATATAATACA ACCCTGAAGTATGGAGACGTGGTGGGTGTCAATACCA CCAAGTACCCTTATCGCGTGTGCAGCATGGCCCAGGG CACTGACCTGATCAGATTCGAGAGAAATATCGTCTGC ACCTCCATGAAGCCTATCAACGAGGACCTTGACGAGG GCATCATGGTTGTCTACAAGAGAAACATTGTGGCTCA CACCTTCAAGGTGAGAGTGTATCAGAAAGTACTGACC TTTAGGAGATCCTACGCTTACATCCACACCACGTACC TGCTCGGCTCCAACACCGAGTATGTGGCTCCACCCAT GTGGGAGATTCATCACATCAATTCCCACAGCCAATGT TACAGTTCCTATAGCAGAGTCATTGCTGGTACCGTGT TCGTCGCTTACCACAGAGACAGCTATGAGAACAAGAC CATGCAGTTGATGCCCGATGACTACTCCAATACACAC TCTACAAGGTATGTGACAGTCAAAGATCAGTGGCACA GCCGGGGCAGCACCTGGCTGTACCGAGAGACATGTAA TCTGAATTGTATGGTGACTATCACTACAGCCAGGAGC AAATATCCATACCACTTCTTCGCCACTAGCACCGGGG ACGTCGTGGACATTTCCCCATTCTACAATGGCACAAA CAGAAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAATGCCGACAAG TTCTTTATATTCCCCAACTATACCATCGTGAGCGACT TCGGCCGCCCCAACAGCGCCCTGGAAACCCACCGGCT CGTGGCCTTTCTCGAGCGGGCCGATAGCGTCATATCC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAATGTGACATGCCAGC TGACCTTCTGGGAGGCCTCCGAGCGTACCATCCGGTC CGAGGCAGAGGACAGCTACCATTTCAGCAGCGCCAAG	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCAACCTTCCTCAGTAAGAAACAGGAGGTTA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGTCTGATTCTGCCCTGGACTGCGTGCGCGATGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCAATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACATCT	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAAACTTACGAGAAGTACGGCAACGTCAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAGACAACAGGAGGCCTGGTAGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	AGGTATCAAGCAGAAGAGTCTGGTGGAGCTCGAGCGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCTAACCGCAGCTCCCTCAACCTGACCCATAATA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACAAAGAGAAGCACCGACGGCAACAACGCTACTCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	TTTGAGCAACATGGAATCCGTGCACAACCTGGTGTAT	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACTTACGACACCCTGAGAGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAATAGAGCCTTAGCTCAGATCGCAGAGGCTTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGTGTGGACCAGCGAAGAACTCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGTTAAGTAAGATCAATCCATCCGCCATCCTGTCTG	
	DSMIALDIDPLENTD	CTATCTACAACAAGCCCATTGCCGCCAGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGATGTGCTCGGCCTGGCTAGTTGTGTCACCATCAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCTCCGTGAAGGTGCTGCGGGACATGAATGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGAGCCCCGGTCGGTGTTACTCCAGACCAGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	GATTTTCAACTTCGCCAACAGCTCCTATGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGACAGCTCGGAGAGGATAACGAGATCTTGCTCGGCA	
	AVASVVEGVATFLKN	ATCACAGAACTGAGGAGTGTCAGCTGCCATCACTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATATTTATTGCCGGGAATTCCGCCTACGAATACGTT	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTTTTCAAGAGAATGATCGACCTGAGCAGCA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCAGCACCGTCGACAGCATGATTGCTCTCGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCTCTGGAGAACACCGACTTTAGAGTCCTTGAGCTG	
	PPSYEESVYNSGRKG	TATTCACAGAAGGAGCTGAGGAGCTCCAATGTGTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTGGAGGAAATCATGAGAGAGTTCAACTCTTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAGCGGGTGAAGTACGTGGAGGATAAGGTAGTGGAC	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCACTCCCACCATACCTGAAAGGACTCGACGATCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGAGCGGACTGGGCGCAGCCGGGAAGGCTGTTGGCGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	CGCCATCGGAGCGGTCGGAGGAGCAGTGGCTAGCGTG	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTGGAGGGCGTGGCCACCTTCCTGAAGAACCCTTTCG	
		GCGCCTTTACCATCATCCTGGTGGCCATCGCCGTGGT	
		CATCATTACATATCTGATTTATACAAGACAGAGAAGG	
		CTCTGCACCCAGCCCTTGCAGAACCTGTTCCCCTACC	
		TGGTCAGTGCCGACGGTACAACCGTGACCAGCGGTAG	
		CACCAAGGACACCTCCCTGCAGGCACCGCCGAGCTAC	
		GAGGAGTCCGTGTATAACAGTGGAAGAAAGGGCCCCG	
		GACCGCCCAGCAGCGACGCATCCACCGCCGCTCCTCC	
		CTACACAAATGAGCAGGCCTATCAGATGTTGCTGGCT	
		CTGGCACGCCTGGACGCCGAGCAGCGAGCTCAGCAGA	
		ACGGCACCGATTCCCTGGATGGACGCACAGGCACACA	
		GGACAAGGGGCAGAAGCCCAACCTCCTCGACAGACTG	
		AGACACCGGAAGAACGGATACAGGCATCTGAAGGACT	
		CCGATGAGGAGGAGAACGTT(配列番号９４)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６２	MESRIWCLVVCVNLC	ATGGAAAGCAGAATTTGGTGCCTCGTGGTCTGCGTGA	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
	IVCLGAAVSSSSTRG	ACCTCTGTATCGTGTGCTTAGGCGCCGCAGTTTCAAG	
	TSATHSHHSSHTTSA	CAGCTCCACCAGAGGTACGTCGGCTACCCACAGCCAT	
	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCAAGTCACACTACAAGCGCCGCTCACAGCAGAA	

	QTVSHGVNETIYNTT	GCGGATCTGTGAGCCAGAGGGTGACCAGCTCCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTGAGCCACGGAGTAAATGAAACCATCTACAATACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACATTGAAGTATGGCGACGTCGTGGGCGTGAACACGA	
	ERNIVCTSMKPINED	CCAAATACCCCTACAGGGTCTGCTCTATGGCTCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACTGACCTGATTCGGTTTGAGAGAAATATCGTCTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCAGCATGAAGCCCATTAACGAGGACCTGGATGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTGGTATATAAACGTAACATTGTGGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACCTTCAAAGTGAGAGTTTACCAGAAAGTGCTGACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCAGAAGATCCTACGCTTACATTCACACAACCTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TGCTGGGCTCAAACACCGAATACGTGGCCCCTCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAAATCCACCACATCAACTCTCACAGCCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACAGCTCTTACAGCAGGGTTATTGCCGGCACCGTCT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCCTACCACCGCGACAGTTATGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTGATGCCTGACGACTACAGCAACACCCAC	
	GDVVDISPFYNGTNR	TCTACCAGATACGTGACCGTTAAGGACCAGTGGCACA	
	NASYFGENADKFFIF	GCCGGGGCTCAACCTGGCTGTATCGGGAAACTTGTAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTGAATTGCATGGTGACCATCACAACTGCCAGAAGC	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCCTATCACTTCTTCGCCACCAGCACTGGCG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ATGTGGTGGATATCTCTCCCTTCTACAACGGAACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	TCGCAACGCTTCTTACTTTGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTTATCTTTCCCAACTACACCATCGTCAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGTAGACCCAATTCTGCCCTGGAAACTCATCGACT	
	CVRDEAINKLQQIFN	TGTGGCATTCCTGGAAAGGGCCGATTCCGTGATCAGC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATTCAGGACGAGAAGAACGTTACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TCACATTTTGGGAGGCCAGCGAGAGGACCATTAGGAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACAGCTACCACTTTTCCAGTGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACAGCCACATTTCTCTCTAAGAAGCAGGAGGTTA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGTCCGACAGCGCCCTGGACTGTGTCAGAGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAATAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAATCAGACATATGAGAAGTACGGCAACGTCAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TCTTCGAGACAACAGGCGGGCTGGTCGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGAATCAAACAGAAGTCCCTGGTTGAGCTGGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCGAACAGGAGCTCTCTGAATTTGACTCATAACA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACGAAGAGATCCACCGATGGAAACAACGCCACCCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTGAGCAATATGGAGAGCGTCCACAATCTCGTCTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTCCAATTCACCTACGACACCCTGAGGGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ATATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCATG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGAGACGGACCCTGGAAGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGTCAAAGATCAACCCTTCCGCCATCCTCTCCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATATATAATAAGCCCATCGCCGCAAGATTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGATGTCCTGGGTCTGGCTAGCTGCGTTACCATCAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACATCAGTGAAGGTTTTGCGAGACATGAATGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGTCACCCGGCCGATGTTACAGCCGCCCAGTCGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	GATCTTTAACTTCGCCAATTCCAGCTACGTCCAATAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGCCAGCTGGGCGAGGACAATGAAATTCTCCTGGGTA	
	AVASVVEGVATFLKN	ATCATAGAACCGAGGAGTGCCAACTCCCCTCCCTTAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATTTTCATCGCAGGCAATAGCGCTTATGAGTACGTT	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACTTGTTTAAGAGAATGATCGATCTGAGCAGCA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCAGCACAGTGGACTCCATGATTGCCCTTGATATCGA	

	TTVTSGSTKDTSLQA PPSYEESVYNSGRKG PGPPSSDASTAAPPY TNEQAYQMLLALARL DAEQRAQQNGTDSLD GRTGTQDKGQKPNLL DRLRHRKNGYRHLKD SDEEENV(配列番号６９)	TCCCCTGGAGAATACCGACTTTAGAGTGCTGGAGTTA TACAGCCAGAAAGAGCTGCGAAGCTCCAACGTGTTCG ATCTGGAGGAAATTATGAGGGAGTTTAACTCCTACAA GCAGAGAGTGAAGTACGTCGAAGACAAAGTGGTGGAT CCACTGCCGCCTTATCTTAAAGGCCTCGACGATCTGA TGAGCGGACTGGGTGCCGCCGGCAAAGCTGTGGGCGT TGCCATCGGAGCCGTGGGCGGGGCCGTGGCCTCCGTG GTGGAAGGCGTGGCTACCTTTCTGAAGAACCCATTCG GCGCCTTTACCATTATCCTGGTGGCCATTGCCGTGGT GATCATTACCTATCTCATCTACACTAGGCAGCGGAGG CTGTGTACGCAGCCTCTGCAGAACCTGTTTCCCTACC TGGTTAGCGCCGACGGAACAACAGTGACATCTGGCTC TACCAAGGATACCTCTCTGCAGGCACCTCCTTCTTAC GAGGAATCCGTGTACAACTCGGGAAGGAAAGGCCCCG GGCCACCTTCATCCGACGCCTCCACAGCTGCCCCGCC ATACACTAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTTCTCGCC CTGGCTAGATTGGATGCCGAGCAGCGCGCCCAACAGA ACGGCACCGACAGCCTGGACGGCCGGACAGGCACCCA GGACAAAGGGCAGAAGCCCAATCTGCTTGATAGACTG AGGCACCGGAAGAACGGGTACAGGCATCTTAAGGACA GCGACGAGGAGGAGAACGTC(配列番号１５７)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６３	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN	ATGGAATCCAGGATCTGGTGCCTCGTGGTCTGTGTGA ACTTGTGCATCGTGTGCTTGGGTGCCGCCGTGAGCAG TAGCAGCACCAGAGGCACCAGCGCAACACACTCACAC CACAGCTCCCATACCACTTCCGCCGCCCACTCCAGAT CGGGCTCCGTGAGCCAGAGGGTCACCAGCAGCCAGAC GGTGTCCCACGGAGTGAATGAAACCATCTACAACACT ACTCTGAAGTACGGAGACGTCGTCGGCGTGAATACCA CTAAGTACCCCTACAGGGTCTGCTCTATGGCCCAAGG CACAGACCTGATCAGATTTGAAAGAAATATCGTCTGT ACCTCCATGAAGCCCATCAATGAGGACTTAGACGAGG GCATTATGGTGGTGTATAAACGCAACATTGTGGCCCA CACTTTCAAGGTCAGAGTGTATCAGAAAGTGCTCACC TTCAGGCGTAGCTATGCCTATATCCACACCACTTATC TCCTCGGCAGCAACACCGAGTATGTTGCCCCGCCTAT GTGGGAGATTCACCATATAAATAGCCATAGCCAGTGC TACAGCTCCTATTCGAGAGTAATCGCCGGAACCGTTT TCGTCGCCTACCACAGAGACTCGTACGAGAACAAGAC AATGCAGCTGATGCCAGATGACTATTCGAACACCCAC AGCACGAGATATGTCACCGTGAAAGATCAGTGGCACA GCAGGGGTAGTACATGGTTGTATAGGGAAACCTGCAA TCTCAATTGCATGGTGACCATCACCACCGCCAGAAGC AAATACCCCTATCATTTCTTCGCTACCTCGACAGGAG ACGTGGTGGACATATCTCCCTTTTATAATGGCACAAA TAGAAATGCTAGCTACTTTGGAGAGAACGCCGACAAA TTCTTCATCTTCCCTAACTATACCATCGTGAGCGACT TTGGGCGACCTAACAGCGCCCTCGAGACTCACAGGCT GGTGGCTTTCTTAGAGAGGGCTGATAGTGTTATCTCT	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATTCAGGATGAGAAGAACGTGACATGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACATTTTGGGAGGCTAGCGAGCGAACCATCAGGTC	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACAGCTACCATTTCTCTAGTGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCTTGTCAAAGAAGCAAGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGTCCGACTCTGCGCTGGACTGTGTCCGCGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCAATTAATAAACTGCAGCAGATCTTTAATACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACATACGAGAAGTATGGCAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TCTTCGAAACCACAGGCGGCCTTGTCGTCTTTTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	AGGCATCAAGCAGAAGAGTCTGGTGGAGCTGGAAAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTCGCCAACCGGTCATCCCTGAATCTGACCCACAATA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACAAAGCGCAGCACCGATGGGAACAACGCCACCCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTGTCGAACATGGAGTCAGTGCACAACCTGGTGTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACTTATGATACCCTCAGAGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATTAACCGCGCACTGGCTCAGATCGCCGAAGCATG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGCGGCGAACCCTGGAAGTGTTTAAA	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTCTCCAAGATTAATCCTAGCGCCATCCTGAGTG	
	DSMIALDIDPLENTD	CTATCTACAATAAGCCTATCGCCGCAAGATTTATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGACGTGCTGGGACTGGCTTCCTGCGTGACAATTAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCTCCGTCAAGGTGCTGAGGGACATGAACGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGAGCCCCGGCAGATGCTATAGCCGGCCAGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	GATCTTCAATTTCGCCAACAGCTCATACGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGCCAGCTCGGGGAGGATAATGAAATCCTGCTGGGAA	
	AVASVVEGVATFLKN	ATCACAGAACCGAGGAGTGTCAGCTGCCCAGTCTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATTTTCATCGCAGGCAACAGTGCCTATGAATACGTG	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTATCTGTTCAAACGCATGATCGATCTGAGCTCTA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCTCCACCGTGGACTCCATGATTGCCTTGGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCACTGGAGAACACCGATTTCAGAGTGCTGGAGCTG	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACAGCCAGAAGGAGCTCAGGTCCAGCAATGTGTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTGGAGGAAATCATGAGAGAGTTCAACTCCTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	ACAGAGAGTCAAGTACGTGGAGGACAAGGTGGTGGAT	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCCCTGCCTCCCTACCTGAAGGGGCTGGACGACCTGA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGAGTGGCCTGGGAGCCGCCGGCAAAGCTGTGGGAGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	GGCCATCGGTGCCGTCGGAGGGGCTGTGGCCAGCGTC	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTCGAGGGAGTTGCCACATTCCTGAAGAACCCCTTCG	
		GGGCCTTCACCATTATCCTAGTCGCCATTGCCGTGGT	
		CATCATTACCTATCTGATCTACACGCGGCAGAGACGG	
		CTGTGCACCCAGCCTTTGCAGAACCTGTTCCCCTATT	
		TAGTGTCCGCTGACGGGACCACTGTGACAAGCGGAAG	
		CACCAAGGACACATCCCTGCAGGCCCCACCCAGCTAC	
		GAGGAGTCTGTTTACAATTCTGGCCGGAAGGGCCCCG	
		GCCCTCCCTCTTCTGACGCCTCCACCGCAGCCCCTCC	
		TTACACAAACGAGCAGGCTTACCAGATGCTGTTGGCT	
		TTGGCCCGTCTGGACGCCGAACAGAGGGCCCAGCAGA	
		ATGGCACCGACTCCTTGGACGGCCGGACAGGGACCCA	
		GGATAAGGGTCAGAAGCCTAACCTACTGGATCGGCTC	
		CGCCATCGCAAGAATGGCTACAGACATCTCAAGGACA	
		GCGACGAAGAAGAGAATGTG(配列番号９５)	
ＳＥ＿ＣＭ	MESRIWCLVVCVNLC	ATGGAATCAAGAATCTGGTGTCTCGTGGTGTGCGTGA	Ｃ２／

V__g B__ F L__0 6 4	IVCLGAAVSSSSTRG	ACCTGTGTATCGTCTGTCTTGGCGCCGCCGTCTCTTC	C A P 1／T 1 0 0
	TSATHSHHSSHTTSA	CTCAAGCACCCGGGGTACCAGTGCCACCCACTCACAT	
	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCCTCCCACACTACCAGCGCCGCCCACAGCAGAT	
	QTVSHGVNETIYNTT	CCGGCTCCGTGTCCCAGCGGGTGACCAGCAGCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTGTCACACGGCGTTAATGAAACCATTTACAACACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACACTGAAGTACGGGGACGTGGTGGGCGTGAACACCA	
	ERNIVCTSMKPINED	CCAAGTATCCCTACAGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACCGACCTGATTCGGTTCGAGAGAAACATCGTGTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACATCCATGAAGCCTATCAATGAGGACCTCGACGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTGGTTTACAAGAGGAACATTGTCGCACA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACATTTAAGGTGCGAGTGTACCAGAAGGTGTTAACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCAGAAGGTCCTACGCATACATCCACACCACCTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TCCTGGGCTCTAACACAGAATACGTCGCCCCTCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATTCACCACATCAACAGTCACAGCCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACAGCTCGTATAGCAGAGTTATCGCTGGCACCGTGT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCTTATCACCGCGACAGCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	GATGCAACTTATGCCCGACGATTACTCAAACACGCAC	
	GDVVDISPFYNGTNR	TCCACTAGATACGTGACTGTGAAGGACCAGTGGCACA	
	NASYFGENADKFFIF	GTAGAGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAAACATGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	TCTCAATTGTATGGTCACCATTACCACCGCCAGGTCC	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCTTACCACTTCTTCGCCACCTCCACTGGCG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ACGTGGTCGACATCAGCCCCTTCTACAATGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CAGGAACGCCTCTTACTTTGGGGAGAACGCCGATAAA	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTTATTTTCCCCAACTACACTATTGTCTCCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TTGGCAGACCCAACTCAGCATTGGAAACCCACAGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	CGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGATAGTGTGATCAGC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGATGAGAAGAACGTGACATGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACCTTCTGGGAGGCCAGCGAACGAACCATCCGGTC	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACTCTTATCACTTCTCTAGCGCAAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTGTCTAAGAAACAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGACAGCGCCCTGGACTGCGTCAGAGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCAATCAACAAGCTGCAGCAAATCTTCAACACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAAACCTACGAGAAATACGGCAACGTCAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TCTTCGAGACTACCGGAGGGCTCGTTGTTTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGCATTAAGCAGAAGTCTCTGGTCGAGCTGGAAAGG	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCCAATAGAAGCTCCCTAAACCTCACTCACAACA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GAACTAAGAGAAGCACCGATGGCAATAACGCCACTCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	TCTGAGTAACATGGAGTCTGTTCACAACCTGGTGTAT	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTTACTTATGACACACTGAGGGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAATCGAGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCTTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTCGACCAGAGAAGAACACTGGAAGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGAGTAAGATTAATCCCAGCGCCATTCTGTCCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATCTACAATAAGCCAATCGCCGCAAGATTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	TGACGTGCTGGGCCTGGCCTCCTGCGTGACAATCAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACAAGCGTGAAAGTCCTCAGAGACATGAACGTCA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGTCTCCTGGCAGGTGTTACTCCCGGCCCGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	GATATTTAATTTCGCCAACAGCAGTTACGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGACAGCTGGGCGAGGATAACGAGATACTGCTCGGAA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCATAGAACAGAGGAGTGCCAACTGCCCTCCCTGAA	

	PFGAFTIILVAIAVV IITYLIYTRQRRLCT QPLQNLFPYLVSADG TTVTSGSTKDTSLQA PPSYEESVYNSGRKG PGPPSSDASTAAPPY TNEQAYQMLLALARL DAEQRAQQNGTDSLD GRTGTQDKGQKPNLL DRLRHRKNGYRHLKD SDEEENV(配列番号６９)	GATTTTCATCGCCGGGAACAGCGCCTATGAGTATGTT GACTATCTGTTCAAGCGGATGATCGACCTGAGTTCTA TCAGCACCGTTGACTCCATGATTGCTCTCGATATCGA TCCTCTGGAGAACACCGATTTCAGAGTGCTGGAACTC TACTCTCAGAAAGAGCTAAGAAGCTCGAACGTGTTCG ACCTGGAAGAAATCATGAGAGAGTTCAACTCCTACAA ACAGAGGGTTAAGTACGTAGAGGATAAGGTCGTGGAC CCTCTGCCTCCATACCTTAAGGGATTAGATGATCTGA TGAGCGGCCTGGGCGCTGCCGGAAAGGCCGTGGGAGT GGCCATCGGCGCAGTGGGTGGTGCCGTGGCTAGCGTC GTGGAAGGCGTTGCCACATTCTTGAAGAACCCATTCG GGGCCTTCACAATCATCCTGGTGGCTATCGCCGTTGT GATTATCACATATCTGATCTACACTCGCCAGCGGAGG CTCTGCACCCAGCCTCTGCAGAACCTTTTCCCCTACC TAGTGTCCGCTGATGGGACTACAGTCACTAGCGGCAG CACTAAGGACACATCCCTGCAGGCTCCTCCATCTTAC GAGGAGAGCGTGTATAACTCCGGGCGCAAGGGACCTG GCCCTCCCAGCAGCGACGCCAGCACGGCGGCTCCTCC CTACACCAACGAGCAGGCATACCAGATGTTGCTTGCA CTGGCCCGTCTGGACGCTGAGCAGAGGGCCCAGCAGA ATGGGACTGATTCCCTGGACGGCAGAACCGGCACACA GGATAAAGGACAGAAACCGAATCTGCTCGACAGGCTG AGGCACCGGAAGAATGGATACAGGCATCTGAAGGACA GTGACGAGGAGGAGAACGTG(配列番号９６)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６５	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA	ATGGAGTCAAGAATCTGGTGCTTGGTGGTGTGTGTGA ACTTGTGTATCGTGTGCCTTGGAGCCGCCGTGAGCAG CAGCTCCACCAGAGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAT CACTCTTCCCACACCACAAGCGCCGCCCACTCGCGGA GCGGGAGTGTTTCCCAACGGGTGACAAGCAGCCAGAC TGTGAGCCACGGCGTTAACGAGACAATCTACAACACA ACACTGAAGTACGGCGACGTGGTGGGTGTAAATACTA CCAAGTATCCTTACAGGGTGTGCTCTATGGCCCAGGG TACCGACCTGATCAGGTTTGAGAGAAACATTGTTTGC ACAAGCATGAAGCCCATCAATGAGGACTTGGATGAGG GCATCATGGTGGTTTACAAGAGAAATATCGTGGCCCA CACCTTCAAAGTGAGGGTGTATCAGAAGGTGCTGACC TTTAGAAGGAGCTACGCTTATATCCACACAACCTACC TTCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTCGCACCACCCAT GTGGGAAATTCACCACATCAACTCTCACTCCCAGTGC TATTCCAGCTACAGCAGAGTGATAGCCGGCACAGTCT TCGTGGCCTACCACAGGGATAGTTACGAGAATAAGAC GATGCAACTGATGCCTGACGATTACTCCAACACACAC AGCACCCGGTACGTCACCGTGAAGGACCAGTGGCACT CCAGAGGTAGTACTTGGCTGTACCGGGAGACTTGTAA CCTGAACTGCATGGTGACAATTACCACTGCTCGAAGC AAGTACCCTTACCACTTCTTTGCCACCTCTACCGGCG ATGTCGTAGACATATCTCCTTTCTATAACGGGACCAA CAGAAACGCTTCGTACTTCGGCGAGAACGCTGACAAG	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCGAACTACACTATAGTTAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TTGGTAGGCCGAACAGCGCCCTGGAGACACACCGACT	
	CVRDEAINKLQQIFN	TGTGGCCTTCCTCGAGAGAGCTGACAGCGTGATCTCC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTCACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACATTCTGGGAGGCCTCTGAGAGGACCATCAGATC	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGATTCATACCACTTTAGCAGCGCTAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCTACCTTCCTGAGTAAGAAGCAGGAAGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGTCCGACTCAGCCCTCGACTGCGTGAGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCTCC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACATATGAGAAGTATGGTAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAGACAACCGGCGGACTGGTCGTGTTTTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGCATAAAGCAGAAGTCTCTGGTCGAGCTGGAGAGG	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCGAACAGGAGCAGCCTCAACCTGACCCATAACA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GAACCAAACGCAGCACCGACGGCAACAATGCTACCCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTGTCAAACATGGAGAGCGTCCACAACCTGGTGTAT	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAATTTACATACGACACGCTGCGCGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAATAGAGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCTTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTTGACCAGCGGCGTACTCTGGAAGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGAGCAAGATCAATCCCAGCGCTATCCTGAGCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CGATCTACAATAAACCTATTGCTGCCAGATTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGACGTGTTGGGGCTGGCCAGCTGCGTGACAATCAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCAGCGTGAAAGTGCTGAGAGACATGAATGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGTCTCCTGGTAGGTGCTACTCAAGGCCCGTCGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	AATTTTCAATTTCGCCAACAGTTCCTACGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGACAGCTGGGCGAAGACAATGAGATCCTCCTGGGCA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCATCGGACGGAGGAGTGTCAACTCCCATCACTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATCTTTATCGCAGGCAATTCCGCCTATGAGTATGTG	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTATCTGTTCAAGAGGATGATCGACCTGTCCAGCA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCAGCACAGTGGATTCAATGATTGCCCTTGACATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCTCTTGAGAATACCGACTTTAGAGTGCTGGAGCTT	
	PPSYEESVYNSGRKG	TATAGCCAGAAAGAGCTCAGGAGCTCCAATGTGTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTGGAAGAGATCATGCGGGAGTTTAACAGCTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAGAGGGTTAAATATGTGGAGGACAAGGTTGTGGAT	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCACTGCCGCCCTACCTGAAAGGGCTGGACGACCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGTCCGGCCTAGGAGCCGCAGGGAAAGCCGTGGGCGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	GGCCATCGGCGCAGTTGGAGGCGCCGTCGCCTCTGTG	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTTGAAGGCGTTGCGACCTTTCTGAAGAACCCATTCG	
		GCGCCTTCACCATTATCCTGGTGGCCATTGCCGTGGT	
		CATCATCACCTATCTGATCTACACCAGGCAACGACGC	
		CTGTGCACCCAGCCCCTGCAGAACCTGTTCCCTTACC	
		TGGTCAGCGCCGATGGGACCACAGTGACCTCTGGTTC	
		TACTAAAGACACCAGCCTTCAGGCCCCTCCATCCTAC	
		GAGGAGTCTGTGTACAATAGCGGCAGAAAGGGCCCCG	
		GCCCGCCCAGCAGCGATGCCAGCACCGCCGCTCCTCC	
		ATACACGAACGAGCAGGCCTATCAGATGCTGCTGGCC	
		CTTGCCCGCCTGGACGCCGAGCAGCGTGCTCAGCAGA	
		ATGGCACCGATTCTCTGGACGGCCGAACTGGAACGCA	
		AGACAAGGGACAGAAGCCAAACCTGCTGGACAGACTG	
		AGACACAGGAAGAATGGCTACAGGCATCTGAAGGATT	

		CAGACGAGGAGGAGAACGTG(配列番号９７)	
ＳＥ＿ＣＭ	MESRIWCLVVCVNLC	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTTGTGGTGTGCGTGA	Ｃ２／
Ｖ＿ｇＢ＿	IVCLGAAVSSSSTRG	ACCTTTGCATCGTGTGCCTCGGCGCCGCCGTGAGCTC	ＣＡＰ
ＦＬ＿０６	TSATHSHHSSHTTSA	ATCGAGCACCCGGGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAC	１／Ｔ
６	AHSRSGSVSQRVTSS	CACAGCAGCCACACCACCAGCGCGGCCCACAGTCGGA	１００
	QTVSHGVNETIYNTT	GCGGCAGCGTGAGCCAGCGGGTGACCTCCTCCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTCTCCCACGGCGTGAACGAAACCATCTACAACACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACCCTGAAGTACGGCGACGTGGTTGGGGTAAATACCA	
	ERNIVCTSMKPINED	CTAAGTACCCCTACCGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACCGACCTGATCCGGTTCGAGCGGAACATCGTCTGT	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTTGTCTACAAGCGGAATATCGTAGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACCTTCAAGGTGCGGGTGTACCAGAAGGTGCTGACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCCGGCGGAGCTACGCCTACATTCACACGACTTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TGCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTGGCGCCGCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATCCACCACATCAACTCTCACTCTCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACAGCAGCTACAGCCGGGTGATCGCCGGCACCGTGT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTGATGCCCGACGACTATTCTAACACACAC	
	GDVVDISPFYNGTNR	TCCACTAGGTACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACT	
	NASYFGENADKFFIF	CCAGAGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAGACGTGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGTCA	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCTTACCACTTCTTCGCCACCAGCACTGGGG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ATGTGGTTGACATCAGCCCCTTCTACAACGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCCGGCCCAACAGCGCCCTGGAAACACACCGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGACAGCGTGATCAGC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAAC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TCACATTTTGGGAGGCCAGCGAGCGGACCATCCGGAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACTCCTATCACTTCAGCAGCGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGATTCGGCATTGGACTGCGTGCGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACCTATGAGAAATACGGCAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAAACCACCGGCGGACTGGTTGTTTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGTATCAAGCAGAAGAGTTTGGTGGAGCTCGAGCGC	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCAAACAGGAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACCAAGCGGAGCACCGACGGCAACAATGCAACGCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTATCCAACATGGAGTCCGTGCACAACCTGGTGTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCATG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTTTCCAAGATCAACCCCTCTGCCATCCTGTCTG	
	DSMIALDIDPLENTD	CTATCTACAATAAGCCAATCGCGGCACGCTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGACGTACTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACTATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACTAGCGTCAAAGTGCTACGGGACATGAACGTAA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGAGCCCCGGCCGGTGCTATTCTCGGCCCGTGGT	

	PPYLKGLDDLMSGLG AAGKAVGVAIGAVGG AVASVVEGVATFLKN PFGAFTIILVAIAVV IITYLIYTRQRRLCT QPLQNLFPYLVSADG TTVTSGSTKDTSLQA PPSYEESVYNSGRKG PGPPSSDASTAAPPY TNEQAYQMLLALARL DAEQRAQQNGTDSLD GRTGTQDKGQKPNLL DRLRHRKNGYRHLKD SDEEENV(配列番号６９)	CATTTTCAACTTCGCCAACAGTTCCTACGTGCAGTAC GGACAGTTAGGCGAGGACAACGAGATTCTGCTGGGTA ACCACCGGACCGAGGAGTGCCAACTTCCCAGTCTAAA GATATTTATCGCCGGGAATTCCGCTTATGAGTATGTC GACTACCTGTTCAAGCGGATGATCGACCTGTCCAGTA TCAGCACCGTGGACAGCATGATTGCACTGGATATCGA CCCTCTCGAGAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAGCTG TACAGCCAGAAAGAGCTGAGATCAAGTAATGTCTTTG ACCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAATAGCTACAA GCAGAGGGTGAAATATGTCGAAGACAAGGTAGTAGAC CCGCTGCCTCCCTACCTGAAGGGGCTTGACGACCTCA TGTCAGGGTTAGGGGCAGCTGGCAAGGCCGTTGGCGT CGCCATCGGCGCGGTGGGCGGTGCCGTTGCCTCCGTG GTCGAAGGCGTCGCTACCTTCCTCAAGAACCCCTTCG GCGCCTTCACCATCATCCTGGTGGCTATTGCAGTTGT CATCATTACCTACCTCATCTACACCCGGCAGCGGAGG CTGTGCACCCAGCCCCTGCAGAACCTGTTTCCATACC TGGTGAGCGCAGACGGAACTACCGTGACGAGCGGATC CACTAAGGACACCAGCCTGCAGGCGCCTCCTTCATAC GAAGAGAGTGTGTACAACAGCGGCCGGAAGGGCCCCG GACCTCCGAGTAGCGACGCAAGTACCGCCGCCCCACC CTATACCAACGAGCAAGCTTACCAGATGCTGCTGGCA CTTGCTCGGCTGGACGCCGAACAACGCGCCCAGCAGA ACGGAACTGATTCTCTGGACGGCCGGACCGGCACCCA GGACAAGGGCCAGAAGCCCAACCTGTTGGACCGGCTG CGGCACCGGAAGAACGGCTATCGTCACCTGAAAGACA GCGACGAGGAGGAGAACGTG(配列番号９８)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６７	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTAGTGGTGTGCGTGA ACCTCTGCATCGTGTGCCTAGGCGCCGCCGTGAGCAG TTCTAGTACCCGGGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAC CACAGCAGCCACACTACGTCAGCAGCGCATAGTCGGA GCGGCAGCGTGAGCCAGCGGGTGACGTCTTCCCAGAC AGTGTCCCACGGCGTGAACGAAACCATCTACAACACC ACCCTGAAGTACGGCGACGTGGTGGGTGTCAATACAA CTAAGTACCCCTACCGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG CACCGACCTGATCCGGTTCGAGCGGAATATTGTGTGT ACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGG GCATCATGGTGGTATACAAGAGAAACATTGTCGCCCA CACCTTCAAGGTGCGGGTGTATCAGAAGGTGCTGACC TTCCGGCGGAGCTACGCCTACATTCATACGACTTACC TGCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTGGCCCCGCCCAT GTGGGAGATCCACCACATCAACAGCCACTCCCAGTGC TACAGCAGCTACAGCCGGGTGATCGCCGGCACCGTGT TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTACGAGAACAAGAC CATGCAGCTGATGCCCGACGACTATAGCAATACTCAC AGCACACGGTACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACA GCCGCGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAAACGTGCAA CCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGTCG	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	LETHRLVAFLERADS	AAGTATCCCTATCACTTCTTCGCCACCAGCACGGGCG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ATGTGGTTGACATCAGCCCCTTCTACAACGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCCGGCCCAACAGCGCCCTGGAAACCCACCGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGACAGCGTGATCAGC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TTACATTCTGGGAGGCCAGCGAGCGGACCATCCGGAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACAGTTACCACTTCTCGAGCGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGACAGTGCTCTGGACTGCGTGCGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACCTATGAGAAATACGGGAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAGACAACCGGCGGCTTAGTAGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGGATCAAGCAGAAGAGTTTGGTGGAGCTCGAGCGG	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCGAACAGAAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACCAAGCGGAGCACCGACGGCAACAACGCAACGCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CTTATCAAACATGGAAAGTGTGCACAACCTGGTGTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCGTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGTTGTCGAAGATCAACCCTTCTGCCATCCTGTCAG	
	DSMIALDIDPLENTD	CAATTTACAATAAACCTATTGCCGCAAGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGATGTCCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACCATAAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACAAGCGTCAAAGTCCTCCGGGACATGAATGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AAGAGAGCCCCGGCCGGTGTTACAGTCGACCCGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	GATCTTTAACTTCGCCAATTCTTCTTATGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGACAGCTCGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTCGGTA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCACCGGACCGAGGAGTGTCAGCTTCCCTCACTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATTTTCATTGCGGGGAACAGTGCATACGAGTATGTT	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTGTTCAAGCGGATGATCGATCTGTCTAGTA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCAGCACCGTGGACAGCATGATCGCTCTGGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCATTGGAGAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAGCTG	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACAGCCAGAAGGAGCTTCGCAGCAGTAATGTGTTTG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAATTCTTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAGCGCGTGAAATACGTTGAGGACAAGGTGGTCGAT	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCGCTGCCTCCCTACCTGAAGGGCCTGGATGATCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGAGCGGGTTAGGGGCTGCCGGCAAGGCCGTCGGCGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	TGCCATCGGCGCAGTGGGCGGAGCCGTCGCCAGCGTG	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTGGAGGGTGTTGCAACGTTCCTGAAGAACCCCTTCG	
		GCGCCTTCACCATCATCTTGGTTGCAATCGCGGTTGT	
		TATCATTACCTACCTTATCTACACCCGGCAACGGCGG	
		CTGTGCACCCAGCCCCTGCAGAACCTGTTTCCATACT	
		TGGTGAGCGCGGATGGGACCACCGTGACTTCAGGTTC	
		CACCAAGGACACCAGCCTGCAGGCGCCTCCCTCATAC	
		GAGGAGTCCGTATACAACAGCGGCCGGAAGGGGCCAG	
		GTCCTCCTAGCTCGGACGCAAGTACTGCCGCACCGCC	
		TTATACCAACGAGCAGGCATATCAGATGCTGCTTGCC	
		CTGGCTCGGCTGGACGCCGAACAGCGCGCCCAGCAGA	

		ACGGAACAGATTCCCTGGACGGCCGGACCGGCACCCA GGATAAGGGCCAGAAGCCCAACTTGCTGGACCGGCTG CGGCACCGGAAGAACGGCTATAGGCATCTGAAGGACA GCGACGAGGAGGAGAACGTG(配列番号９９)	
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿ｇＢ＿ ＦＬ＿０６ ８	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD YLFKRMIDLSSISTV DSMIALDIDPLENTD	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTAGTGGTGTGCGTGA ACCTATGCATCGTGTGCTTAGGCGCCGCCGTGAGCTC ATCGTCCACCCGGGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAC CACAGCAGCCACACGACAAGCGCCGCCCACTCCCGGA GCGGCAGCGTGAGCCAGCGGGTGACTTCTTCCCAGAC AGTGAGCCACGGCGTGAACGAGACTATCTACAACACC ACCCTGAAGTACGGCGACGTGGTGGGCGTCAACACTA CCAAGTACCCCTACCGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG CACCGACCTGATCCGGTTCGAGCGGAACATTGTGTGC ACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGG GCATCATGGTTGTGTACAAGCGTAATATCGTCGCCCA CACCTTCAAGGTGCGGGTGTACCAGAAGGTGCTGACC TTCCGGCGGAGCTACGCCTACATCCATACTACGTACC TGCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTGGCTCCTCCCAT GTGGGAGATCCACCACATCAACTCCCATAGCCAGTGC TACAGCAGCTACAGCCGGGTGATCGCCGGCACCGTGT TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTACGAGAACAAGAC CATGCAGCTGATGCCCGACGACTATTCGAACACCCAC TCAACCAGATACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCATT CACGGGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAAACATGCAA CCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGAGT AAATACCCTTATCACTTCTTCGCCACCAGCACGGGCG ACGTCGTAGACATCAGCCCCTTCTACAACGGCACCAA CCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGAGCGACT TCGGCCGGCCCAACAGCGCCCTGGAGACACACCGGCT GGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGACAGCGTGATCAGC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAGC TGACGTTTTGGGAGGCCAGCGAGCGGACCATCCGGAG CGAGGCCGAAGATTCCTATCACTTTAGCAGCGCCAAG ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAGGTGA ACATGTCTGATTCCGCGCTGGACTGCGTGCGGGACGA GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC TACAACCAGACCTATGAGAAGTATGGGAACGTGAGCG TGTTCGAGACAACCGGCGGGCTGGTCGTCTTCTGGCA AGGCATTAAGCAGAAGTCCCTCGTGGAGCTGGAACGG CTGGCCAACCGTAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACC GGACCAAGCGGAGCACCGACGGCAACAATGCTACTCA TCTATCAAACATGGAAAGCGTGCACAACCTGGTGTAC GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCT ACATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCCTG GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG GAGCTAAGTAAGATCAACCCCTCCGCAATCCTGAGCG CCATCTATAACAAGCCTATCGCCGCCCGGTTCATGGG	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

10

20

30

40

	FRVLELYSQKELRSS	CGATGTGCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTCACCATCAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAAACTAGCGTGAAGGTCCTACGGGACATGAACGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AAGAGAGCCCCGGCCGGTGCTACTCCCGGCCCGTGGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	CATCTTCAATTTCGCCAACTCTTCCTATGTGCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGGCAGCTGGGCGAGGACAACGAGATTCTGCTGGGTA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCACCGGACCGAGGAGTGCCAGCTTCCCTCCCTCAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATTTTCATAGCAGGCAATTCTGCCTATGAATACGTT	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTGTTCAAGCGGATGATCGATCTCTCTAGTA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCAGCACCGTGGACAGCATGATTGCGTTGGACATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCGTTAGAGAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAGCTG	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACAGCCAGAAAGAACTGCGTTCAAGCAACGTTTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAACTCTTACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAGCGGGTCAAGTACGTCGAGGATAAGGTCGTGGAC	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCGCTGCCGCCCTACCTGAAGGGACTGGACGATCTGA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGTCCGGATTGGGAGCTGCAGGAAAGGCCGTGGGAGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	AGCCATCGGCGCTGTTGGAGGGCAGTGGCCAGCGTG	
	SDEEENV(配列番	GTCGAAGGCGTCGCGACGTTCCTGAAGAACCCCTTCG	
	号６９)	GCGCCTTCACAATAATCTTGGTTGCCATTGCTGTCGT	
		CATTATTACATATCTTATCTACACCCGGCAGAGAAGA	
		CTGTGCACCCAGCCCCTGCAGAACCTGTTCCCTTATT	
		TGGTGAGCGCCGACGGGACAACCGTCACCTCCGGCTC	
		AACGAAGGACACCAGCCTGCAGGCTCCGCCTTCATAT	
		GAAGAGTCAGTATATAACAGCGGCCGGAAGGGGCCAG	
		GTCCTCCATCTAGCGACGCATCAACTGCCGCACCTCC	
		GTACACCAACGAGCAGGCATACCAGATGCTGTTGGCC	
		CTCGCACGGCTGGACGCCGAGCAACGCGCCCAGCAGA	
		ACGGGACGGACTCTTTGGATGGCCGGACCGGCACCCA	
		AGACAAGGGCCAGAAGCCCAATTTGCTGGACCGGCTG	
		CGGCACCGGAAGAACGGCTATAGACATCTGAAGGACA	
		GCGACGAGGAGGAGAACGTG(配列番号１００)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０６９	MESRIWCLVVCVNLC	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTAGTGGTGTGCGTGA	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
	IVCLGAAVSSSSTRG	ACCTATGCATCGTGTGCCTTGGCGCCGCCGTGAGCTC	
	TSATHSHHSSHTTSA	GTCCAGTACCCGGGGCACCTCCGCCACCCACTCCCAC	
	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCCTCCCACACTACAAGCGCCGCCCACTCGCGCT	
	QTVSHGVNETIYNTT	CCGGCTCCGTCTCCCAGCGCGTCACCAGTTCCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTGAGTCACGGCGTCAACGAAACCATCTACAACACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACCCTCAAGTACGGCGACGTCGTGGGCGTGAATACAA	
	ERNIVCTSMKPINED	CCAAGTACCCCTACCGCGTCTGCTCCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACCGACCTCATCCGCTTCGAGCGCAACATCGTCTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCTCCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTCGACGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTCGTGTATAAGCGAAATATTGTGGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACCTTCAAGGTCCGCGTCTACCAGAAGGTCCTCACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCCGCCGCTCCTACGCCTACATTCACACAACCTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TCCTCGGCTCCAACACCGAGTACGTCGCCCCTCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATCCACCACATCAACAGTCACAGCCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACTCCTCCTACTCCCGCGTCATCGCCGGCACCGTCT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTCGCCTACCACCGCGACTCCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTCATGCCCGACGACTATAGCAATACACAT	

	GDVVDISPFYNGTNR	AGTACCCGCTACGTCACCGTCAAGGACCAGTGGCACA	
	NASYFGENADKFFIF	GCAGGGGCTCCACCTGGCTCTACCGCGAGACTTGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTCAACTGCATGGTCACCATCACCACCGCCCGCTCA	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCGTATCACTTCTTCGCCACCTCCACGGGAG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ACGTGGTGGACATCTCCCCTTTCTACAACGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGCAACGCTAGCTATTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTCTCCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCCGCCCCAACTCCGCCCTCGAAACCCACAGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	TGTGGCCTTCCTCGAGCGCGCCGACTCCGTCATCTCC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTCACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TCACATTCTGGGAGGCCTCCGAGCGCACCATCCGCTC	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGATTCGTACCACTTTAGCTCAGCAAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTCTCCAAGAAGCAGGAGGTCA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGACTCTGCTTTGGACTGCGTCCGCGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTCCAGCAGATCTTCAACACCTCC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACTTATGAGAAGTATGGCAACGTCTCGG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAGACTACGGGCGGTCTGGTGGTCTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGGATTAAGCAGAAGTCCCTCGTCGAGTTGGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTCGCCAACCGCTCCTCCCTCAACCTCACCCACAACC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GCACCAAGCGCTCCACCGACGGCAACAACGCCACGCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTCTCAAACATGGAGTCCGTCCACAACCTCGTCTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTCCAGTTCACCTACGACACCCTCCGCGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACCGCGCCCTCGCCCAGATCGCCGAGGCCTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTCGACCAGCGCCGCACCCTCGAGGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTCAGTAAGATCAACCCAAGTGCGATCCTGTCGG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATTTACAATAAACCGATTGCAGCCCGCTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	TGACGTACTCGGCCTCGCCTCCTGCGTGACGATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCAGCGTCAAGGTGCTTCGCGACATGAATGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AGGAGAGCCCAGGCCGCTGTTACAGTCGGCCCGTCGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	CATTTTCAATTTCGCCAATAGCAGCTATGTCCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGCCAGCTCGGCGAGGACAACGAGATACTCCTTGGCA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCACCGCACCGAGGAGTGCCAGCTGCCGTCTCTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATATTCATAGCCGGCAACAGCGCTTATGAATACGTG	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTCTTCAAGCGCATGATCGACCTCTCCTCCA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCTCCACCGTCGACTCCATGATCGCACTTGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCACTGGAGAACACCGACTTCCGCGTTCTGGAACTC	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACTCCCAGAAGGAGCTACGGTCCTCCAATGTTTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTCGAGGAGATCATGCGCGAGTTCAATTCATACAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAACGGGTGAAGTATGTGGAGGACAAGGTCGTCGAT	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCTCTGCCTCCCTACCTCAAGGGTCTTGATGATCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGTCCGGCCTCGGCGCTGCCGGGAAGGCAGTGGGAGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	CGCCATCGGCGCCGTTGGAGGGGCCGTCGCCTCTGTG	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTGGAGGGCGTGGCTACCTTCCTGAAGAACCCCTTCG	
		GCGCCTTCACCATTATTCTGGTGGCCATCGCAGTGGT	
		TATCATCACGTACCTTATCTACACCCGGCAGAGAAGG	
		CTCTGCACCCAGCCCCTCCAGAACCTCTTTCCTTATC	
		TCGTCAGCGCAGACGGTACAACAGTTACTAGTGGAAG	
		TACCAAGGACACCTCCCTCCAGGCCCCGCCAAGCTAC	
		GAGGAAAGTGTTTACAACTCCGGCCGCAAGGGCCCCG	

		GCCCACCTTCTTCCGACGCTTCCACCGCTGCTCCACC ATACACCAACGAGCAGGCCTACCAGATGCTCCTGGCA CTGGCTCGGCTGGATGCCGAGCAGAGGGCCCAGCAGA ACGGTACCGATTCCCTCGACGGCCGCACCGGCACCCA GGATAAGGGCCAGAAGCCCAATTTACTAGACAGACTG CGCCACCGGAAGAACGGCTACCGCCATCTGAAGGACT CCGACGAGGAGGAGAACGTC(配列番号１０１)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＢ＿ＦＬ＿０７０	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTAGTGGTGTGCGTGA ACCTCTGCATCGTGTGCTTGGGCGCCGCCGTGAGTAG TTCCAGTACCCGGGGCACCTCCGCCACCCACTCCCAC CACTCCTCCCACACTACGAGTGCCGCCCACTCACGCT CCGGCTCCGTCTCCCAGCGCGTCACTAGTTCTCAGAC AGTGTCTCACGGCGTCAACGAGACAATCTACAACACC ACCCTCAAGTACGGCGACGTCGTGGGTGTGAATACTA CTAAGTACCCCTACCGCGTCTGCTCCATGGCCCAGGG CACCGACCTCATCCGCTTCGAGCGCAACATCGTCTGC ACCTCCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTCGACGAGG GCATCATGGTCGTCTACAAGAGAAATATAGTGGCCCA CACCTTCAAGGTCCGCGTCTACCAGAAGGTCCTCACC TTCCGCCGCTCCTACGCCTACATTCACACTACCTACC TCCTCGGCTCCAACACCGAGTACGTCGCCCCACCCAT GTGGGAGATCCACCACATCAACTCTCACAGTCAGTGC TACTCCTCCTACTCCCGCGTCATCGCCGGCACCGTCT TCGTCGCCTACCACCGCGACTCCTACGAGAACAAGAC CATGCAGCTCATGCCCGACGACTACTCAAACACTCAC AGCACCCGCTACGTCACCGTCAAGGACCAGTGGCACA GCCGCGGCTCCACCTGGCTCTACCGCGAGACTTGCAA CCTCAACTGCATGGTCACCATCACCACCGCCCGCTCG AAGTATCCGTACCACTTCTTCGCCACCTCCACGGGCG ATGTGGTCGACATCAGTCCATTCTACAACGGCACCAA CCGCAACGCTTCATACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTCTCCGACT TCGGCCGCCCCAACTCCGCCCTCGAGACACACCGCCT GGTCGCCTTCCTCGAGCGCGCCGACTCCGTCATCTCC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTCACCTGCCAGT TGACCTTCTGGGAGGCCTCCGAGCGCACCATCCGCTC CGAGGCCGAGGACAGTTACCATTTCAGTAGTGCCAAG ATGACCGCCACCTTCCTCTCCAAGAAGCAGGAGGTCA ACATGTCGGACTCTGCTCTTGACTGCGTCCGCGACGA GGCCATCAACAAGCTCCAGCAGATCTTCAACACCTCC TACAACCAGACTTATGAGAAGTATGGTAACGTCTCTG TGTTTGAGACTACAGGCGGTCTTGTCGTCTTCTGGCA GGGTATCAAGCAGAAGTCCCTCGTCGAGCTGGAACGC CTCGCCAACCGCTCCTCCCTCAACCTCACCCACAACC GCACCAAGCGCTCCACCGACGGCAACAACGCAACACA TCTTAGCAACATGGAGTCCGTCCACAACCTCGTCTAC GCCCAGCTCCAGTTCACCTACGACACCCTCCGCGGCT ACATCAACCGCGCCCTCGCCCAGATCGCCGAGGCCTG	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTCGACCAGCGCCGCACCCTCGAGGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGAGTAAGATCAACCCAAGTGCAATCCTAAGCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CTATTTACAACAAACCTATCGCAGCCAGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	AGACGTCCTCGGCCTCGCCTCCTGCGTCACCATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACGTCTGTTAAGGTTCTCCGCGACATGAACGTGA	
	KQRVKYVEDKVVDPL	AAGAGTCTCCGGGCCGCTGCTACAGCAGGCCCGTCGT	
	PPYLKGLDDLMSGLG	CATCTTCAATTTCGCCAATTCTTCATATGTCCAGTAC	
	AAGKAVGVAIGAVGG	GGCCAGCTCGGCGAGGACAACGAGATTCTCTTAGGGA	
	AVASVVEGVATFLKN	ACCACCGCACCGAGGAGTGTCAGCTACCCAGCCTGAA	
	PFGAFTIILVAIAVV	GATCTTTATTGCCGGCAATAGCGCTTATGAGTATGTT	
	IITYLIYTRQRRLCT	GACTACCTCTTCAAGCGCATGATCGACCTCTCCTCCA	
	QPLQNLFPYLVSADG	TCTCCACCGTCGACTCCATGATCGCTCTGGATATCGA	
	TTVTSGSTKDTSLQA	CCCTCTGGAGAACACCGACTTCCGCGTGCTTGAGCTC	
	PPSYEESVYNSGRKG	TACTCCCAGAAAGAGCTTAGGTCAAGCAACGTTTTCG	
	PGPPSSDASTAAPPY	ACCTCGAGGAGATCATGCGCGAGTTCAACTCATATAA	
	TNEQAYQMLLALARL	GCAACGCGTTAAATATGTAGAGGATAAGGTGGTTGAT	
	DAEQRAQQNGTDSLD	CCACTTCCTCCCTACCTCAAGGGTCTGGATGACCTCA	
	GRTGTQDKGQKPNLL	TGTCCGGCCTCGGGGCAGCAGGCAAGGCCGTCGGCGT	
	DRLRHRKNGYRHLKD	TGCCATCGGCGCCGTGGGAGGTGCTGTGGCCAGTGTT	
	SDEEENV(配列番号６９)	GTCGAGGGCGTAGCCACCTTCTTAAAGAACCCCTTCG	
		GCGCCTTTACAATAATCCTGGTGGCCATCGCTGTGGT	
		TATCATTACCTATCTTATCTACACCAGGCAGCGGAGG	
		CTCTGCACCCAGCCCCTCCAGAACCTCTTCCCTTACC	
		TCGTGAGCGCGGACGGGACGACCGTCACATCTGGCAG	
		TACAAAGGACACCTCCCTCCAGGCCCCGCCTAGTTAT	
		GAAGAGAGCGTTTACAACTCCGGCCGCAAGGGCCCCG	
		GTCCTCCCTCCTCCGACGCCAGCACCGCAGCGCCTCC	
		ATACACCAACGAGCAGGCCTACCAGATGCTCTTGGCC	
		CTGGCCCGACTGGATGCCGAGCAGCGCGCCCAGCAGA	
		ACGGAACCGACTCCCTCGACGGCCGCACCGGCACCCA	
		GGACAAAGGCCAGAAGCCCAATCTGCTCGACCGCCTG	
		CGACACCGCAAGAACGGCTATCGGCACCTTAAAGACT	
		CCGACGAGGAGGAGAACGTC(配列番号１０２)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３１	MRPGLPSYLIILAVC	ATGCGGCCAGGACTTCCTAGCTACCTAATCATCCTTG	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
	LFSHLLSSRYGAEAV	CCGTGTGTCTTTTCTCACACCTCCTCTCTAGTAGGTA	
	SEPLDKAFHLLLNTY	CGGCGCAGAGGCCGTGTCCGAGCCACTCGACAAGGCC	
	GRPIRFLRENTTQCT	TTCCACCTTTTGTTAAACACCTACGGTCGGCCAATCA	
	YNSSLRNSTVVRENA	GATTCCTCCGCGAGAACACCACCCAGTGCACGTACAA	
	ISFNFFQSYNQYYVF	TTCGTCTCTCCGCAACAGCACAGTCGTGAGGGAGAAC	
	HMPRCLFAGPLAEQF	GCTATATCATTCAACTTCTTCCAGTCTTACAACCAGT	
	LNQVDLTETLERYQQ	ATTACGTGTTCCACATGCCAAGATGCCTGTTCGCTGG	
	RLNTYALVSKDLASY	CCCACTGGCCGAGCAGTTCCTTAACCAGGTGGATCTG	
	RSFSQQLKAQDSLGE	ACAGAGACTCTGGAGAGATACCAACAGAGGCTGAACA	
	QPTTVPPPIDLSIPH	CCTACGCACTGGTGAGCAAGGATCTGGCCTCCTACAG	
	VWMPPQTTPHGWTES	GAGCTTCAGCCAACAGCTGAAGGCCCAGGACAGTCTG	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGCGAGCAACCAACCACCGTACCTCCACCTATTGACT	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TATCAATACCTCACGTGTGGATGCCTCCTCAGACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	TCCTCACGGCTGGACCGAATCCCACACCACCTCCGGC	

	KITLTEDFFVVTVSI	CTGCACAGGCCTCATTTCAACCAGACCTGTATTCTCT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TCGACGGACACGACCTGCTTTTCAGCACCGTCACGCC	
	VLFKAPYQRDNFILR	ATGCTTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTC	
	QTEKHELLVLVKKDQ	AGGTATGTGAAGATCACTCTGACCGAGGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TGGTTACTGTGAGCATCGATGACGATACCCCAATGTT	
	ALDFNYLDLSALLRN	ACTGATCTTCGGCCACCTGCCTAGGGTGCTGTTCAAG	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCACCATACCAGAGAGACAATTTCATCCTGAGACAAA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGCTGGTCAAGAAGGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	CCAGCTGAATAGGCACTCATACCTGAAGGACCCAGAT	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTCCTGGACGCTGCCCTTGATTTCAATTACCTGGACC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TGTCCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTGGATGTGCTGAAGTCAGGCAGATGTCAGATGTTG	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCCGAACCGTTGAGATGGCCTTCGCCTACGCGC	
	RLVYILSKQNQQHLI	TGGCCCTGTTCGCCGCCGCTCGGCAGGAGGAAGCTGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCACAGGTGAGCGTGCCGAGGGCTCTGGACCGACAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCTGCTCTGCTACAGATTCAGGAATTCATGATCACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTGTCACAGACTCCGCCTCGGACTACCCTGCTGCT	
	TTERREIFIVETGLC	GTATCCTACAGCAGTGGACCTGGCAAAGAGAGCTCTT	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACCCCTAACCAGATCACCGATATCACCAGCCTCG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TCCGGCTGGTCTACATTCTGTCTAAGCAGAATCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	GCACCTGATCCCTCAGTGGGCTCTCAGACAGATCGCC	
	DATVPATVPAALSIL	GATTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCACCTGGCTT	
	STMQPSTLETFPDLF	CTTTCCTGAGCGCTTTCGCCAGACAGGAACTGTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	GATGGGATCGCTTGTGCACAGCATGCTGGTGCACACA	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACTGAGAGGAGAGAGATTTTCATTGTGGAGACTGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TGTGCAGCCTGGCCGAGCTGTCCCATTTCACCCAGCT	
	TQTDSQTKCELTRNM	CCTCGCTCATCCGCACCACGAGTACCTCTCCGACCTC	
	HTTHSITVALNISLE	TATACCCCTTGCTCCTCTTCCGGCCGGCGCGATCACA	
	NCAFCQSALLEYDDT	GCCTGGAAAGACTCACTAGACTGTTCCCAGACGCTAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	CGTGCCGGCTACTGTCCCGGCAGCACTGAGCATCCTG	
	LFALDPYNEVVVSSP	AGCACTATGCAGCCTTCTACGCTGGAAACCTTCCCGG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ACCTGTTCTGCCTGCCACTCGGAGAAAGCTTCTCTGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	CCTGACGGTGAGTGAGCACGTGTCGTACATCGTGACA	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTACCTGATCAAGGGTATCAGCTACCCAGTGT	
	YRMLKTC(配列番号５９)	CCACAACTGTGGTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCCA	
		GACCGATAGCCAAACAAAGTGCGAACTGACAAGAAAC	
		ATGCATACCACTCATTCCATCACTGTGGCCTTAAACA	
		TCTCCCTGGAGAACTGCGCCTTCTGTCAGTCCGCCCT	
		GCTGGAGTACGATGATACCCAGGGCGTTATTAATATC	
		ATGTACATGCATGATAGCGACGATGTGCTTTTCGCCC	
		TGGACCCATACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCTAG	
		AACCCACTACCTCATGCTGCTGAAGAACGGCACAGTG	
		CTGGAGGTGACCGACGTGGTGGTGGACGCTACGGACA	
		GCAGGCTGCTGATGATGAGCGTGTACGCCCTGAGCGC	
		CATTATCGGAATATACCTGCTGTACAGGATGTTGAAG	
		ACCTGT(配列番号１０３)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿	MRPGLPSYLIILAVC	ATGCGGCCGGGACTCCCTAGCTACCTCATCATCCTCG	Ｃ２／ＣＡＰ
	LFSHLLSSRYGAEAV	CCGTGTGCCTTTTCTCTCACCTTTTGAGCTCCAGATA	

0 3 2	SEPLDKAFHLLLNTY	CGGCGCCGAAGCGGTGTCCGAGCCTCTCGACAAGGCC	1／T
	GRPIRFLRENTTQCT	TTCCACCTCCTTCTCAACACATACGGCAGACCGATCC	1 0 0
	YNSSLRNSTVVRENA	GGTTCTTGAGGGAGAACACTACCCAATGCACATATAA	
	ISFNFFQSYNQYYVF	CAGTAGCCTGCGGAATAGCACTGTGGTGCGGGAGAAC	
	HMPRCLFAGPLAEQF	GCCATCAGCTTCAATTTCTTCCAGAGCTACAATCAGT	
	LNQVDLTETLERYQQ	ATTACGTGTTCCACATGCCTAGATGTCTGTTCGCGGG	
	RLNTYALVSKDLASY	CCCTCTGGCAGAGCAGTTCCTGAACCAGGTTGATCTC	
	RSFSQQLKAQDSLGE	ACAGAGACACTGGAGAGATACCAGCAAAGACTGAACA	
	QPTTVPPPIDLSIPH	CCTACGCTCTCGTCTCCAAGGACCTGGCCAGCTATAG	
	VWMPPQTTPHGWTES	GAGCTTCAGCCAGCAGCTGAAGGCCCAGGATTCCCTG	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGAGAGCAGCCAACCACCGTCCCGCCGCCAATCGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TCTCTATCCCACACGTGTGGATGCCTCCACAAACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	ACCACACGGATGGACTGAGTCCCATACCACCAGCGGA	
	KITLTEDFFVVTVSI	CTGCACAGGCCTCACTTCAATCAGACCTGCATTTTGT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TCGACGGCCACGACCTCCTGTTCAGCACTGTGACCCC	
	VLFKAPYQRDNFILR	GTGTCTGCATCAGGGCTTCTACCTGATTGACGAGCTG	
	QTEKHELLVLVKKDQ	AGGTACGTCAAGATTACGCTCACCGAAGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TGGTCACAGTGAGTATCGATGACGACACCCCTATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	GCTCATCTTCGGCCATCTGCCTAGGGTGCTGTTCAAG	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCCCCTTACCAGAGAGATAATTTCATCTTGCGGCAGA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CTGAGAAGCACGAACTGCTGGTACTCGTGAAGAAGGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	CCAGCTGAACCGCCACTCTTACTTAAAGGATCCAGAC	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTCCTGGATGCAGCACTTGACTTCAACTATCTCGACC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TCTCTGCCCTGCTGAGGAACAGCTTCCACCGGTATGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTGGACGTGCTGAAGAGTGGACGGTGTCAGATGCTG	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCAGAACAGTGGAAATGGCGTTCGCGTATGCTC	
	RLVYILSKQNQQHLI	TGGCCCTATTCGCGGCCGCAAGACAGGAGGAGGCCGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCTCAGGTGTCCGTCCCTAGAGCTCTGGACAGGCAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCCGCCCTGCTGCAAATTCAGGAGTTCATGATAACTT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTGAGCCAAACCCCTCCGAGAACAACACTGCTGCT	
	TTERREIFIVETGLC	GTATCCAACAGCCGTAGATCTGGCCAAGCGGGCCCTT	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACTCCTAACCAGATCACCGATATTACCTCCCTGG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TGAGACTGGTGTACATTCTGTCCAAGCAGAACCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	GCACCTGATCCCGCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCT	
	DATVPATVPAALSIL	GATTTCGCCTTGAAGCTGCACAAGACTCATCTGGCCT	
	STMQPSTLETFPDLF	CCTTCCTGAGTGCTTTCGCCCGCCAGGAACTGTATCT	
	CLPLGESFSALTVSE	GATGGGCTCTCTTGTCCATTCCATGCTGGTTCATACC	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACGGAGAGAAGGGAGATCTTCATCGTGGAAACCGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TTTGCTCCCTCGCTGAGCTGAGCCATTTCACTCAGCT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GCTCGCCCACCCGCACCACGAGTACCTGTCAGACCTT	
	HTTHSITVALNISLE	TATACTCCGTGCTCCTCCAGCGGCAGGAGGGACCACA	
	NCAFCQSALLEYDDT	GCCTGGAACGGCTCACAAGACTGTTCCCGGATGCTAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	CGTGCCTGCTACTGTGCCAGCCGCCCTGAGCATCCTT	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCCACCATGCAGCCTTCCACACTGGAGACTTTCCCTG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ACCTGTTCTGCCTGCCACTTGGCGAAAGTTTCAGCGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	CCTGACCGTGTCCGAACATGTGAGCTACATCGTGACT	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCGGTTA	
	YRMLKTC(配列番	GCACCACTGTCGTCGGACAGTCACTGATCATCACTCA	
	号５９)	GACCGACTCCCAGACCAAGTGCGAACTGACCAGAAAT	

		ATGCACACAACCCATAGCATCACCGTGGCCCTGAACA TTAGCCTGGAGAACTGTGCCTTCTGCCAGAGCGCCCT CCTCGAGTACGACGATACCCAGGGTGTGATAAACATT ATGTATATGCACGACAGTGACGACGTTCTGTTCGCAC TGGACCCTTACAACGAAGTGGTCGTTTCCTCTCCTCG GACCCATTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTG CTAGAGGTTACTGATGTGGTAGTGGACGCCACAGACA GCAGACTGCTGATGATGAGCGTGTACGCCCTGAGCGC CATTATTGGCATCTACCTGCTGTACAGGATGCTGAAG ACATGT(配列番号１０４)	
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿ｇＨ＿ ０３３	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES HTTSGLHRPHFNQTC ILFDGHDLLFSTVTP CLHQGFYLIDELRYV KITLTEDFFVVTVSI DDDTPMLLIFGHLPR VLFKAPYQRDNFILR QTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDA ALDFNYLDLSALLRN SFHRYAVDVLKSGRC QMLDRRTVEMAFAYA LALFAAARQEEAGAQ VSVPRALDRQAALLQ IQEFMITCLSQTPPR TTLLLYPTAVDLAKR ALWTPNQITDITSLV RLVYILSKQNQQHLI PQWALRQIADFALKL HKTHLASFLSAFARQ ELYLMGSLVHSMLVH TTERREIFIVETGLC SLAELSHFTQLLAHP HHEYLSDLYTPCSSS GRRDHSLERLTRLFP DATVPATVPAALSIL STMQPSTLETFPDLF	ATGCGGCCGGGACTCCCTTCCTACCTCATCATCCTTG CCGTGTGTCTTTTCTCACACCTCCTCAGCAGCCGCTA CGGCGCCGAGGCCGTGTCAGAGCCACTTGACAAGGCC TTCCATCTTTTGTTGAACACCTACGGCAGACCTATTC GGTTCCTGAGAGAGAACACAACCCAGTGCACCTATAA CAGCTCTCTGCGCAACTCCACAGTGGTTAGAGAGAAT GCCATCAGCTTCAACTTCTTCCAGAGTTACAACCAGT ATTACGTGTTCCATATGCCTAGGTGCCTGTTCGCTGG CCCGTTAGCCGAACAGTTCCTCAACCAGGTGGATCTG ACCGAAACACTGGAAAGGTACCAGCAGCGGCTGAATA CATACGCCTTGGTGTCAAAGGATCTTGCTTCCTACAG AAGCTTCAGCCAGCAGCTGAAGGCCCAGGACAGCCTT GGAGAGCAGCCAACCACCGTGCCTCCTCCTATTGACC TGAGCATCCCTCATGTGTGGATGCCTCCTCAGACCAC CCCTCACGGCTGGACTGAGAGCCATACCACGTCCGGC CTGCACAGGCCTCACTTCAATCAGACCTGCATCCTGT TCGACGGCCACGATCTGCTTTTCAGCACCGTCACCCC TTGCCTGCACCAGGGATTCTACCTGATCGACGAGCTC CGGTATGTGAAGATTACACTGACCGAGGACTTCTTCG TGGTGACCGTGTCCATCGACGATGACACCCCAATGCT GCTGATCTTCGGCCACCTGCCGAGAGTCCTGTTCAAG GCCCCATACCAGAGAGACAACTTCATCCTGCGGCAGA CCGAGAAGCACGAACTGCTAGTGCTGGTGAAGAAGGA TCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCTGAC TTCCTTGACGCCGCACTCGACTTCAACTACCTGGACC TCAGTGCTCTACTGAGGAACTCTTTCCACCGGTACGC CGTGGACGTGCTGAAGTCTGGAAGATGCCAGATGCTG GATAGGAGGACAGTGGAGATGGCGTTCGCGTACGCCC TGGCCCTGTTCGCCGCCGCCAGACAGGAGGAGGCCGG CGCACAGGTCAGCGTCCCAAGGGCCCTGGACCGCCAG GCTGCCCTGCTGCAGATTCAGGAATTCATGATCACCT GTCTCAGCCAGACCCCTCCGAGAACAACCCTGCTGTT GTACCCGACCGCAGTGGATCTGGCTAAGAGGGCCCTG TGGACCCCAAACCAGATTACCGACATCACCTCTCTGG TGAGACTGGTGTACATCCTGTCCAAGCAGAACCAACA GCACCTCATTCCACAATGGGCCCTGAGGCAAATCGCC GATTTCGCTCTCAAGTTGCATAAGACCCATCTGGCCT CATTCCTCAGCGCCTTCGCAAGACAGGAGTTGTATCT	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

	CLPLGESFSALTVSE HVSYIVTNQYLIKGI SYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNM HTTHSITVALNISLE NCAFCQSALLEYDDT QGVINIMYMHDSDDV LFALDPYNEVVVSSP RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL YRMLKTC(配列番号５９)	CATGGGCTCCCTCGTGCATAGCATGCTGGTGCACACA ACCGAGCGCAGAGAAATTTTCATCGTTGAAACCGGAC TGTGCAGCCTCGCCGAGTTGTCTCATTTCACCCAGCT GCTGGCTCATCCTCACCATGAGTATCTTTCCGACCTG TACACCCCGTGCAGCAGCAGCGGCCGCAGGGATCACA GCCTCGAGAGACTGACAAGACTGTTCCCAGACGCCAC CGTGCCTGCCACAGTGCCAGCCGCGCTGTCCATCCTG AGCACAATGCAGCCTAGCACACTGGAGACTTTCCCAG ATCTGTTCTGTCTTCCACTGGGCGAGAGCTTCAGCGC CCTGACCGTGAGCGAGCACGTGAGCTACATAGTGACC AACCAATATTTGATTAAGGGCATCTCCTACCCTGTGA GCACCACAGTGGTGGGCCAGTCTCTGATCATCACACA AACCGACAGTCAGACGAAGTGCGAGCTGACTAGAAAC ATGCACACGACCCACAGCATAACCGTGGCACTCAACA TCTCCCTGGAGAATTGCGCCTTCTGCCAGAGCGCCCT CCTGGAGTACGACGACACTCAAGGAGTGATCAACATC ATGTACATGCACGATAGCGATGACGTGCTGTTCGCCC TGGACCCATACAATGAAGTGGTGGTGTCCAGCCCACG GACCCACTACCTGATGCTCCTCAAGAACGGCACAGTG CTGGAGGTTACAGACGTGGTGGTCGACGCTACCGATA GCAGACTTCTTATGATGTCCGTGTACGCCCTGAGCGC CATCATCGGAATCTATCTGCTTTACAGGATGCTGAAG ACTTGC(配列番号１０５)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３４	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES HTTSGLHRPHFNQTC ILFDGHDLLFSTVTP CLHQGFYLIDELRYV KITLTEDFFVVTVSI DDDTPMLLIFGHLPR VLFKAPYQRDNFILR QTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDA ALDFNYLDLSALLRN SFHRYAVDVLKSGRC QMLDRRTVEMAFAYA LALFAAARQEEAGAQ VSVPRALDRQAALLQ	ATGCGGCCAGGCCTCCCTTCGTACCTTATCATCTTGG CCGTGTGTCTTTTCTCTCACCTACTCTCCTCAAGGTA CGGCGCCGAGGCCGTGAGTGAGCCGCTAGACAAGGCC TTCCACCTATTACTTAACACCTACGGCCGGCCTATCC GATTCCTCCGGGAGAATACCACACAGTGTACATACAA CTCTAGCCTGCGCAACAGCACTGTGGTCAGGGAGAAC GCCATCAGCTTCAATTTCTTCCAGAGTTATAACCAGT ACTACGTGTTCCACATGCCAAGATGCCTGTTCGCCGG ACCTCTTGCCGAGCAGTTCCTGAACCAGGTGGATCTG ACCGAGACACTGGAGAGATACCAGCAAAGGCTCAATA CCTACGCTTTAGTGAGCAAGGACCTTGCTTCTTACAG ATCTTTCTCACAACAGCTTAAGGCGCAGGACAGCCTC GGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCTCCTCCTATTGACT TGAGCATCCCACACGTATGGATGCCTCCACAGACGAC ACCACACGGCTGGACCGAATCCCATACAACCAGCGGA CTCCACCGGCCTCATTTCAATCAGACCTGCATCCTTT TCGACGGCCATGACCTGCTATTCTCTACCGTCACCCC GTGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTTATCGACGAACTG AGATACGTCAAGATCACGCTGACCGAAGACTTCTTCG TCGTTACAGTCAGCATCGACGACGATACCCCTATGCT GCTGATATTCGGCCACCTTCCTAGAGTCCTGTTCAAG GCACCGTACCAGAGGGACAACTTCATCCTGAGACAGA CAGAGAAGCACGAGCTCCTGGTGCTGGTGAAGAAGGA TCAGCTGAATAGACACAGTTACCTGAAGGATCCAGAC TTCCTGGACGCCGCACTGGACTTCAACTATCTGGATC	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	IQEFMITCLSQTPPR TTLLLYPTAVDLAKR ALWTPNQITDITSLV RLVYILSKQNQQHLI PQWALRQIADFALKL HKTHLASFLSAFARQ ELYLMGSLVHSMLVH TTERREIFIVETGLC SLAELSHFTQLLAHP HHEYLSDLYTPCSSS GRRDHSLERLTRLFP DATVPATVPAALSIL STMQPSTLETFPDLF CLPLGESFSALTVSE HVSYIVTNQYLIKGI SYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNM HTTHSITVALNISLE NCAFCQSALLEYDDT QGVINIMYMHDSDDV LFALDPYNEVVVSSP RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL YRMLKTC(配列番号５９)	TGAGCGCCCTGCTTCGCAATAGCTTCCATAGATACGC TGTGGACGTGCTGAAGTCTGGCCGGTGTCAGATGCTG GATCGTAGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCTACGCAC TCGCTCTGTTCGCCGCCGCTAGACAGGAGGAGGCCGG AGCCCAAGTGAGTGTGCCTCGGGCACTGGACAGACAG GCAGCCTTACTGCAGATCCAGGAGTTCATGATTACCT GCCTGTCTCAGACTCCACCACGGACCACCCTTCTGCT GTATCCTACCGCGGTTGATCTGGCTAAGAGGGCCCTG TGGACCCCTAACCAGATCACTGACATCACCAGCCTCG TGAGGCTGGTGTACATTCTTAGCAAGCAGAACCAGCA GCACCTAATACCTCAGTGGGCCCTGCGGCAGATCGCC GACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCACCTGGCAA GCTTCCTGTCCGCCTTCGCCCGCCAGGAGCTGTACCT CATGGGAAGTCTGGTACACTCCATGCTGGTGCACACC ACCGAGAGAAGAGAGATCTTCATCGTAGAAACCGGAC TCTGCTCACTGGCCGAATTGTCACACTTCACCCAGCT GCTGGCCCATCCTCATCACGAGTATCTGTCCGACCTG TACACCCCTTGCAGCTCTAGCGGCAGGCGGGACCATT CCTTGGAGAGGCTGACCAGGCTGTTCCCGGATGCCAC CGTTCCAGCAACAGTGCCTGCAGCCCTGAGCATTCTG TCAACAATGCAGCCTAGCACCCTCGAAACTTTCCCGG ATCTGTTCTGCCTGCCTCTTGGTGAGAGCTTCAGCGC CCTGACCGTGTCCGAGCATGTGTCTTATATCGTAACC AATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCTGTGT CCACAACTGTCGTGGGCCAAAGCCTCATCATAACCCA GACCGATTCCCAGACAAAGTGTGAACTGACCCGCAAC ATGCACACCACTCACAGCATTACTGTGGCCCTGAACA TCTCCCTGGAGAACTGTGCCTTCTGTCAGAGCGCGCT TCTGGAGTATGATGACACCCAGGGTGTGATTAATATC ATGTACATGCACGACAGCGACGATGTGCTGTTCGCGC TGGATCCTTACAATGAGGTGGTCGTGAGCTCCCCTAG AACCCACTATCTCATGCTGTTAAAGAACGGCACCGTC CTGGAGGTGACAGACGTGGTGGTTGATGCCACCGACA GCAGGCTGCTGATGATGAGCGTTTATGCCCTGAGCGC CATCATCGGCATTTACCTCCTGTACAGGATGTTAAAG ACTTGT(配列番号１０６)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３５	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES	ATGCGGCCAGGACTCCCTAGCTACCTCATTATCCTCG CCGTGTGCCTTTTCTCTCACCTCTTAAGCTCCCGGTA CGGCGCCGAAGCCGTGAGCGAGCCGCTTGACAAGGCT TTCCACCTCCTCCTTAACACCTACGGCAGACCTATTA GATTCCTGAGAGAGAACACCACCCAGTGTACATATAA TTCTAGCCTGCGGAACTCCACCGTAGTGAGGGAGAAT GCCATTAGCTTCAACTTCTTCCAGAGCTACAACCAGT ACTATGTGTTCCATATGCCGAGATGTCTGTTCGCTGG ACCTCTCGCAGAACAGTTCTTGAACCAGGTGGATCTG ACTGAAACTCTCGAGCGGTACCAGCAAAGACTGAATA CCTATGCCTTGGTAAGCAAGGATCTGGCTAGCTACAG GAGCTTCTCCCAGCAGCTCAAGGCCCAGGACTCCCTT	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	HTTSGLHRPHFNQTC	GGCGAACAGCCTACCACCGTCCCTCCTCCAATTGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TGAGCATTCCGCACGTGTGGATGCCTCCTCAGACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	CCCACACGGCTGGACAGAGTCTCATACCACCAGCGGA	
	KITLTEDFFVVTVSI	CTGCATAGACCGCATTTCAACCAGACTTGCATCCTGT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TCGATGGACATGATCTCCTGTTCTCTACAGTGACTCC	
	VLFKAPYQRDNFILR	ATGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGATGAGCTC	
	QTEKHELLVLVKKDQ	AGATACGTCAAGATCACCTTGACCGAAGATTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TGGTCACAGTGAGCATTGACGACGACACCCCAATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	TCTGATATTCGGTCACCTGCCTAGGGTCCTCTTCAAG	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCTCCATACCAGAGAGACAATTTCATCCTTAGACAGA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CCGAGAAGCACGAGCTGCTCGTGCTGGTGAAGAAGGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	TCAACTGAACAGACATAGCTACCTAAAGGATCCGGAT	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTCCTGGACGCCGCTCTGGACTTCAACTACCTCGACC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TCAGCGCCCTGCTGAGGAACAGCTTCCACCGGTATGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	AGTCGATGTTCTCAAGTCCGGCAGATGCCAGATGCTG	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGTAGAACTGTGGAGATGGCCTTCGCCTATGCTC	
	RLVYILSKQNQQHLI	TGGCCCTGTTCGCCGCCGCACGCCAGGAAGAGGCTGG	
	PQWALRQIADFALKL	AGCCCAGGTGAGCGTCCCACGGGCTCTGGACAGACAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCTGCTCTGCTGCAGATCCAAGAGTTCATGATTACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GTCTGAGCCAGACCCCTCCTAGAACCACCCTCCTCCT	
	TTERREIFIVETGLC	CTATCCGACCGCTGTGGACCTGGCCAAGAGAGCCTTG	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACCCCTAATCAGATTACTGACATCACAAGCCTGG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TCAGACTGGTGTATATCCTGAGCAAGCAGAATCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	GCACCTCATTCCACAGTGGGCGCTGCGGCAGATCGCT	
	DATVPATVPAALSIL	GATTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCACCTGGCCA	
	STMQPSTLETFPDLF	GCTTCTTGAGCGCATTCGCACGGCAGGAACTCTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	GATGGGCTCTCTGGTGCACAGCATGCTCGTCCACACC	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACAGAACGGCGAGAGATATTCATCGTTGAGACAGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TGTGCTCTCTGGCCGAGTTGTCCCACTTCACCCAACT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GCTGGCTCACCCTCATCACGAGTACCTCAGCGACCTG	
	HTTHSITVALNISLE	TACACCCCTTGCTCCTCCAGCGGTAGACGGGATCACA	
	NCAFCQSALLEYDDT	GCCTGGAAAGACTGACCAGACTGTTCCCAGACGCCAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	GGTCCCTGCAACCGTGCCTGCCGCTCTTTCAATCTTG	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCCACCATGCAGCCTAGTACACTGGAAACATTCCCTG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ACCTCTTCTGCCTGCCTCTCGGAGAGTCCTTCTCAGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	CCTGACCGTGAGCGAACACGTGTCCTACATCGTGACC	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTACCTGATCAAGGGCATCTCCTACCCTGTGT	
	YRMLKTC(配列番号59)	CGACCACCGTCGTGGGCCAGAGCCTGATCATTACACA	
		GACGGACTCTCAGACCAAGTGCGAGTTGACACGGAAC	
		ATGCACACCACACACAGCATCACTGTGGCCCTGAATA	
		TTAGCCTCGAGAACTGCGCCTTCTGCCAGAGTGCCCT	
		GCTAGAGTATGATGATACACAGGGCGTGATTAATATC	
		ATGTATATGCACGACTCTGATGACGTCCTGTTCGCCC	
		TGGACCCATACAACGAGGTGGTTGTGAGCTCCCCTCG	
		GACCCACTATCTGATGCTGCTCAAGAACGGCACTGTT	
		CTCGAGGTGACAGATGTGGTGGTCGATGCCACAGATT	
		CTCGGCTGCTGATGATGAGCGTGTACGCTCTTAGCGC	
		CATCATCGGAATCTACCTCCTGTACAGGATGCTGAAG	
		ACTTGT(配列番号１０７)	

SE_CM V_gH_ 036	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES HTTSGLHRPHFNQTC ILFDGHDLLFSTVTP CLHQGFYLIDELRYV KITLTEDFFVVTVSI DDDTPMLLIFGHLPR VLFKAPYQRDNFILR QTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDA ALDFNYLDLSALLRN SFHRYAVDVLKSGRC QMLDRRTVEMAFAYA LALFAAARQEEAGAQ VSVPRALDRQAALLQ IQEFMITCLSQTPPR TTLLLYPTAVDLAKR ALWTPNQITDITSLV RLVYILSKQNQQHLI PQWALRQIADFALKL HKTHLASFLSAFARQ ELYLMGSLVHSMLVH TTERREIFIVETGLC SLAELSHFTQLLAHP HHEYLSDLYTPCSSS GRRDHSLERLTRLFP DATVPATVPAALSIL STMQPSTLETFPDLF CLPLGESFSALTVSE HVSYIVTNQYLIKGI SYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNM HTTHSITVALNISLE NCAFCQSALLEYDDT QGVINIMYMHDSDDV LFALDPYNEVVVSSP RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL	ATGCGGCCGGGCCTCCCGTCTTACCTCATCATCTTGG CCGTGTGCCTCTTCTCCCACCTCTTGAGCTCCCGGTA CGGCGCAGAGGCCGTGTCAGAGCCTCTCGACAAGGCC TTCCATTTGCTCCTTAACACATACGGCAGGCCAATCA GGTTCCTGCGAGAGAATACCACACAATGCACCTACAA CTCCAGCTTGAGGAATAGCACCGTGGTGCGGGAGAAC GCCATCTCCTTCAATTTCTTCCAGTCCTACAATCAGT ATTATGTGTTCCATATGCCTAGGTGTCTCTTCGCAGG CCCACTTGCCGAACAATTCCTGAACCAAGTGGACCTG ACAGAGACACTGGAGAGATACCAGCAACGGCTGAATA CCTACGCCTTGGTGAGCAAGGATCTCGCCAGCTACAG ATCTTTCTCACAACAACTGAAGGCCCAGGATTCTCTC GGTGAGCAGCCAACGACTGTGCCTCCTCCAATTGACC TGTCTATCCCACATGTGTGGATGCCACCTCAGACTAC CCCTCACGGATGGACAGAGTCTCATACCACTAGCGGC CTGCACAGGCCTCACTTCAATCAGACCTGTATCCTCT TCGACGGTCACGATCTGTTGTTCAGCACCGTGACCCC ATGCCTGCATCAGGGCTTCTACCTGATTGACGAGCTG AGATATGTGAAGATAACACTGACCGAGGATTTCTTCG TGGTCACCGTGAGCATAGACGACGACACACCGATGCT CCTGATCTTCGGCCATCTGCCACGAGTTCTGTTCAAG GCACCTTATCAGAGAGACAACTTCATCTTGAGGCAAA CAGAGAAGCACGAGCTTCTCGTGCTGGTTAAGAAGGA CCAGCTCAACAGGCATAGCTACCTGAAGGACCCAGAT TTCCTGGACGCCGCTCTGGATTTCAATTATCTGGACC TTTCTGCTCTGCTGAGAAACAGCTTCCATAGATACGC CGTGGACGTCCTTAAGTCTGGCCGCTGCCAGATGCTG GATAGACGGACTGTCGAGATGGCATTCGCCTACGCTC TGGCTCTGTTCGCCGCCGCCAGGCAGGAGGAGGCTGG AGCCCAAGTGTCAGTGCCTAGGGCTCTGGATAGACAA GCCGCCTTGCTCCAGATCCAGGAGTTCATGATTACCT GTCTGAGCCAGACCCCACCAAGAACCACGTTACTGCT GTACCCTACCGCTGTGGACCTGGCTAAGCGAGCCCTC TGGACGCCTAATCAAATCACCGACATCACCAGCTTAG TCAGACTGGTGTACATTCTGTCTAAGCAGAACCAGCA GCACTTGATTCCACAGTGGGCCCTGAGACAGATTGCC GACTTCGCCCTGAAGCTCCATAAGACCCATCTGGCGT CCTTCCTGAGCGCCTTCGCCAGACAGGAGCTCTACCT GATGGGCAGCCTGGTTCATTCCATGCTGGTCCATACA ACGGAGAGAAGAGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGAC TGTGCTCTTTGGCCGAACTTTCCCACTTCACTCAGCT GCTGGCGCACCCTCATCACGAGTACTTATCGGACCTG TACACCCCTTGCAGCAGCAGCGGAAGGAGGGACCATT CTCTCGAAAGGCTGACAAGACTGTTCCCTGACGCCAC CGTCCCAGCCACAGTGCCTGCCGCACTGAGCATCCTC AGCACAATGCAGCCAAGCACTCTGGAGACTTTCCCGG ACTTGTTCTGCCTGCCGCTGGGCGAGTCCTTCAGCGC CCTTACAGTGTCAGAGCATGTGTCCTACATCGTGACC AATCAGTACCTGATCAAGGGAATCAGCTACCCTGTGT	C2／ CAP 1／T 100

10

20

30

40

	YRMLKTC(配列番号５９)	CTACAACCGTGGTTGGCCAGTCCCTCATCATCACCCA GACAGATAGCCAAACTAAGTGCGAACTGACTAGAAAC ATGCACACAACCCACTCCATCACAGTGGCCCTGAACA TCAGCCTCGAGAATTGCGCCTTCTGCCAGAGCGCACT GTTGGAGTACGACGATACTCAGGGCGTGATTAACATC ATGTACATGCATGATAGCGACGATGTGCTGTTCGCCC TGGACCCTTATAACGAGGTGGTGGTGAGTAGTCCTAG GACCCATTACCTTATGCTGCTGAAGAACGGAACTGTT CTGGAGGTTACCGACGTCGTCGTTGACGCTACCGACT CACGCCTGCTCATGATGTCTGTGTATGCCCTGTCTGC CATCATCGGCATCTACCTGCTGTATAGGATGCTGAAG ACTTGC(配列番号１０８)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３７	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES HTTSGLHRPHFNQTC ILFDGHDLLFSTVTP CLHQGFYLIDELRYV KITLTEDFFVVTVSI DDDTPMLLIFGHLPR VLFKAPYQRDNFILR QTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDA ALDFNYLDLSALLRN SFHRYAVDVLKSGRC QMLDRRTVEMAFAYA LALFAAARQEEAGAQ VSVPRALDRQAALLQ IQEFMITCLSQTPPR TTLLLYPTAVDLAKR ALWTPNQITDITSLV RLVYILSKQNQQHLI PQWALRQIADFALKL HKTHLASFLSAFARQ ELYLMGSLVHSMLVH TTERREIFIVETGLC SLAELSHFTQLLAHP HHEYLSDLYTPCSSS GRRDHSLERLTRLFP	ATGCGGCCCGGCCTTCCCAGCTACCTCATCATCCTCG CCGTGTGCTTGTTCAGCCACCTTCTAAGCAGCCGGTA CGGCGCCGAGGCCGTGAGCGAGCCCCTCGACAAGGCC TTCCACTTGTTATTGAACACCTACGGCCGGCCCATCC GGTTCCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAA CAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTGGTTCGGGAGAAT GCCATCAGCTTCAACTTCTTCCAGAGCTACAACCAGT ACTACGTGTTCCACATGCCCCGGTGTCTTTTCGCCGG ACCGCTGGCCGAGCAGTTCCTGAACCAGGTGGACCTG ACCGAAACTCTGGAGCGGTACCAGCAGCGGCTGAATA CCTATGCCCTGGTGAGCAAGGACCTGGCCTCATACCG GAGCTTCAGCCAGCAGCTGAAGGCCCAGGACAGCCTG GGCGAGCAGCCCACCACCGTGCCTCCACCCATCGACC TGAGCATCCCGCACGTGTGGATGCCTCCACAGACCAC ACCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACCAGCGGC CTGCACCGGCCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGT TCGACGGCCACGACCTGCTGTTCAGCACAGTTACCCC TTGCCTTCATCAGGGCTTCTATCTTATAGACGAGCTG CGGTACGTGAAGATCACACTCACCGAGGACTTCTTCG TGGTGACCGTGAGCATCGACGACGACACTCCTATGCT CCTCATCTTCGGCCATCTTCCCCGGGTTCTGTTCAAG GCTCCATACCAGCGGGACAACTTCATCCTGCGGCAGA CCGAGAAGCACGAGTTGCTGGTGCTGGTGAAGAAGGA CCAGCTGAACCGGCATTCGTACCTTAAGGACCCCGAC TTCCTGGACGCCGCCCTGGACTTCAACTACCTAGATC TCAGCGCCCTGTTGAGGAATAGCTTCCACCGGTACGC CGTGGACGTGTTAAAGAGCGGCCGGTGCCAGATGCTG GATCGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCTACGCGC TGGCCTTGTTCGCTGCCGCCCGGCAGGAGGAGGCCGG CGCCCAGGTGAGCGTACCGCGGGCACTCGATCGGCAG GCCGCTCTGCTGCAGATCCAGGAGTTCATGATCACCT GCCTGAGCCAGACCCCTCCGCGGACCACCTTACTGCT TTACCCCACTGCAGTTGACCTGGCTAAGCGCGCACTC TGGACCCCTAACCAGATCACCGACATCACCAGCCTGG TGCGGCTGGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAACCAGCA ACACCTGATACCACAGTGGGCTCTGAGACAGATCGCC	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	DATVPATVPAALSIL STMQPSTLETFPDLF CLPLGESFSALTVSE HVSYIVTNQYLIKGI SYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNM HTTHSITVALNISLE NCAFCQSALLEYDDT QGVINIMYMHDSDDV LFALDPYNEVVVSSP RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL YRMLKTC(配列番号５９)	GACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCA GCTTCCTGTCCGCTTTCGCACGACAGGAGCTGTACCT GATGGGATCACTCGTGCACAGCATGCTCGTGCATACC ACCGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGGAAACAGGCC TGTGTTCACTAGCCGAACTGAGCCACTTCACCCAACT TTTGGCCCATCCACACCACGAGTATTTGTCGGACCTG TACACCCCTTGTTCCTCTTCCGGAAGGCGGGACCACT CCCTGGAACGGCTGACCCGGCTGTTCCCCGACGCAAC CGTACCGGCCACGGTTCCAGCTGCCTTAAGCATCTTA AGTACCATGCAGCCCAGCACACTGGAAACCTTCCCAG ATCTGTTCTGCCTGCCGCTGGGTGAGTCTTTCAGCGC TCTCACCGTGTCCGAGCACGTGAGCTACATCGTGACA AATCAATATCTGATTAAGGGCATCAGCTACCCAGTGT CAACTACGGTGGTTGGCCAGAGCTTGATTATAACCCA GACCGACTCGCAGACTAAGTGCGAGCTTACGAGAAAC ATGCACACAACCCACAGCATCACCGTGGCCCTGAACA TAAGTCTGGAGAACTGCGCCTTCTGCCAGTCTGCCTT GCTCGAGTATGATGACACCCAGGGCGTGATCAACATC ATGTACATGCATGACAGCGACGATGTTCTCTTCGCGT TGGATCCATACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGTCCGAG AACTCACTATCTGATGCTCCTAAAGAACGGCACCGTG CTGGAGGTGACCGACGTCGTGGTCGATGCCACGGACT CCAGACTGCTTATGATGAGCGTGTACGCCCTAAGCGC CATCATCGGCATCTATCTCCTGTATCGGATGCTTAAG ACCTGC(配列番号１０９)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３８	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE QPTTVPPPIDLSIPH VWMPPQTTPHGWTES HTTSGLHRPHFNQTC ILFDGHDLLFSTVTP CLHQGFYLIDELRYV KITLTEDFFVVTVSI DDDTPMLLIFGHLPR VLFKAPYQRDNFILR QTEKHELLVLVKKDQ LNRHSYLKDPDFLDA ALDFNYLDLSALLRN SFHRYAVDVLKSGRC QMLDRRTVEMAFAYA	ATGCGGCCCGGCCTTCCCAGCTACCTCATCATCCTCG CCGTGTGCTTGTTCAGCCACTTGCTTAGCAGCCGGTA CGGCGCCGAGGCCGTGAGCGAGCCCTTGGACAAGGCC TTCCACTTACTCCTCAACACCTACGGCCGGCCCATCC GGTTCCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAA CAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTGGTGCGTGAGAAC GCCATCAGCTTCAACTTCTTCCAGAGCTACAACCAGT ACTACGTGTTCCACATGCCCAGGTGCCTTTTCGCCGG ACCACTGGCCGAGCAGTTCCTGAACCAGGTGGACCTG ACCGAAACACTGGAGCGGTACCAGCAGAGGCTGAACA CATACGCCCTGGTGAGCAAGGACCTGGCCTCCTACCG GAGCTTCAGCCAGCAGCTGAAGGCCCAGGACAGCCTG GGCGAGCAGCCCACCACCGTGCCGCCACCCATCGACC TGAGCATCCCACACGTGTGGATGCCACCACAGACCAC CCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACCAGCGGC CTGCACCGGCCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGT TCGACGGCCACGACCTGCTGTTCTCGACCGTCACCCC TTGCTTGCACCAGGGCTTCTATCTGATAGACGAGCTG CGGTACGTGAAGATCACCTTGACCGAGGACTTCTTCG TGGTGACCGTGAGCATCGACGACGACACACCTATGCT GCTCATCTTCGGCCATTTACCCCGGGTTCTGTTCAAG GCACCATACCAGCGGGACAACTTCATCCTGCGGCAGA CCGAGAAGCATGAGCTTCTGGTGCTGGTGAAGAAGGA	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	LALFAAARQEEAGAQ VSVPRALDRQAALLQ IQEFMITCLSQTPPR TTLLLYPTAVDLAKR ALWTPNQITDITSLV RLVYILSKQNQQHLI PQWALRQIADFALKL HKTHLASFLSAFARQ ELYLMGSLVHSMLVH TTERREIFIVETGLC SLAELSHFTQLLAHP HHEYLSDLYTPCSSS GRRDHSLERLTRLFP DATVPATVPAALSIL STMQPSTLETFPDLF CLPLGESFSALTVSE HVSYIVTNQYLIKGI SYPVSTTVVGQSLII TQTDSQTKCELTRNM HTTHSITVALNISLE NCAFCQSALLEYDDT QGVINIMYMHDSDDV LFALDPYNEVVVSSP RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL YRMLKTC(配列番号５９)	CCAGCTGAACCGGCACTCATATCTGAAGGACCCCGAC TTCCTGGACGCCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGATT TAAGCGCCCTGCTCCGTAACTCTTTCCACCGGTACGC CGTGGACGTGTTAAAGTCAGGCCGGTGCCAGATGTTG GACCGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCTTACGCAT TAGCCCTCTTCGCAGCCGCCCGGCAGGAGGAGGCCGG CGCGCAGGTGAGCGTGCCTAGAGCGTTGGATAGACAG GCGGCCTTGCTGCAGATCCAGGAGTTCATGATCACCT GCCTGAGCCAGACTCCTCCACGGACCACATTGCTGCT CTACCCCACCGCCGTTGACCTGGCAAAGCGGGCGCTC TGGACTCCGAACCAGATCACCGACATCACCAGCCTGG TGCGGCTGGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAATCAGCA GCACCTGATACCACAGTGGGCACTACGCCAGATCGCC GACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCACCTGGCCA GCTTCCTGTCTGCTTTCGCAAGGCAGGAACTGTACCT GATGGGCTCTCTAGTGCACAGCATGCTCGTCCATACC ACAGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACTGGCC TGTGCTCTCTTGCGGAACTGAGCCACTTCACCCAGCT CCTAGCCCACCCACACCACGAGTACCTTTCTGACCTG TACACCCCGTGCTCATCAAGTGGACGGCGGGACCACT CGCTGGAAAGACTCACCCGGCTGTTCCCCGACGCTAC TGTGCCGGCAACTGTGCCTGCGGCTCTCTCTATATTA TCTACCATGCAGCCCAGCACACTCGAAACCTTCCCTG ATCTGTTCTGCCTGCCTCTAGGAGAGAGCTTCTCTGC CCTTACAGTGTCCGAGCACGTGAGCTACATCGTGACA AACCAATACCTCATTAAGGGCATCAGCTACCCTGTTA GTACTACCGTCGTAGGCCAGAGCCTAATTATCACCCA GACCGACTCCCAGACAAAGTGCGAATTAACGCGCAAC ATGCACACAACCCACAGCATCACCGTGGCCCTGAACA TTAGCCTCGAGAACTGCGCCTTCTGCCAGAGTGCCTT GCTTGAGTATGATGATACCCAGGGCGTGATCAACATC ATGTACATGCACGACAGCGACGATGTGCTGTTCGCAC TCGACCCCTACAACGAGGTGGTCGTAAGCAGTCCAAG GACCCATTATTTGATGCTGCTTAAGAACGGCACCGTG CTGGAGGTGACCGACGTGGTGGTAGACGCTACAGACT CCCGGCTGCTTATGATGAGCGTGTACGCGCTCAGTGC GATCATCGGCATCTACCTGCTTTATCGGATGCTAAAG ACCTGC(配列番号１１０)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＨ＿０３９	MRPGLPSYLIILAVC LFSHLLSSRYGAEAV SEPLDKAFHLLLNTY GRPIRFLRENTTQCT YNSSLRNSTVVRENA ISFNFFQSYNQYYVF HMPRCLFAGPLAEQF LNQVDLTETLERYQQ RLNTYALVSKDLASY RSFSQQLKAQDSLGE	ATGCGGCCCGGCTTGCCCAGCTACTTGATCATCTTGG CCGTGTGCTTGTTCAGCCACTTACTTAGCAGCCGGTA CGGCGCCGAGGCCGTGTCCGAGCCCCTCGACAAGGCC TTCCACCTCCTCCTCAACACCTACGGCCGCCCCATCC GCTTCCTCCGCGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAA CTCCTCCCTCCGCAACTCCACCGTCGTGCGGGAGAAT GCCATCTCCTTCAACTTCTTCCAGTCCTACAACCAGT ACTACGTCTTCCACATGCCCCGCTGCCTCTTCGCCGG ACCTCTCGCCGAGCAGTTCCTCAACCAGGTCGACCTC ACCGAGACGCTCGAGCGCTACCAGCAGAGGTTGAATA	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	QPTTVPPPIDLSIPH	CCTATGCCCTCGTCTCCAAGGACCTCGCCTCCTACCG	
	VWMPPQTTPHGWTES	CTCCTTCTCCCAGCAGCTCAAGGCCCAGGACTCCCTC	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGCGAGCAGCCCACCACCGTGCCTCCACCAATCGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TCTCCATCCCGCACGTCTGGATGCCTCCCCAGACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	TCCGCACGGCTGGACCGAGTCCCACACCACCTCCGGA	
	KITLTEDFFVVTVSI	CTGCATCGCCCTCACTTCAACCAGACCTGCATCCTCT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TCGACGGCCACGACCTCCTCTTCAGTACCGTGACGCC	
	VLFKAPYQRDNFILR	ATGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTCATCGACGAGCTC	
	QTEKHELLVLVKKDQ	CGCTACGTCAAGATCACCCTTACCGAGGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TCGTCACCGTCTCGATTGACGACGACACACCAATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	CCTCATCTTCGGCCACCTCCCGCGCGTGCTGTTCAAG	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCGCCCTACCAGCGCGACAACTTCATCCTGAGGCAGA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CCGAGAAGCACGAGCTGCTCGTCCTCGTCAAGAAGGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	CCAGCTCAACCGCCACTCCTACCTCAAGGACCCCGAC	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTCCTCGACGCCGCCCTCGACTTCAACTACCTCGATC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TGAGTGCTCTGCTGAGGAATTCATTCCACCGCTACGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTCGACGTCCTCAAGTCCGGCCGCTGCCAGATGCTC	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCCGCACCGTCGAGATGGCCTTCGCTTACGCGC	
	RLVYILSKQNQQHLI	TGGCACTCTTCGCTGCCGCCCGCCAGGAGGAGGCCGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCCCAGGTCAGTGTGCCAAGAGCACTGGATAGACAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCCGCACTTTTGCAGATCCAGGAGTTCATGATCACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTCTCCCAGACTCCGCCTCGCACCACGTTGTTGTT	
	TTERREIFIVETGLC	GTACCCCACAGCAGTCGATCTGGCTAAGAGAGCCTTA	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACACCTAACCAGATCACCGACATCACCTCCCTCG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TTCGGCTGGTCTACATCCTCTCCAAGCAGAATCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	GCACCTGATCCCTCAGTGGGCACTCCGTCAAATCGCC	
	DATVPATVPAALSIL	GACTTCGCCCTCAAGCTCCACAAGACCCACCTGGCGT	
	STMQPSTLETFPDLF	CTTTCCTCAGTGCATTCGCTAGGCAGGAGCTGTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	GATGGGCAGTCTCGTCCACTCCATGCTGGTGCACACC	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACGGAGCGCCGCGAGATCTTCATCGTCGAGACTGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TCTGTAGTTTAGCCGAGCTCAGTCACTTCACCCAACT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GCTCGCCCACCCTCACCACGAGTACCTTAGTGACCTC	
	HTTHSITVALNISLE	TATACCCCTTGCTCTAGTTCCGGTCGCCGCGACCACA	
	NCAFCQSALLEYDDT	GCCTGGAACGTCTGACCCGCCTCTTCCCCGACGCTAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	AGTACCAGCAACCGTGCCAGCGGCCCTGTCTATCCTG	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCTACCATGCAGCCCTCCACCTTGGAGACGTTCCCAG	
	RTHYLMLLKNGTVLE	ATCTGTTCTGCCTCCCTCTAGGCGAATCGTTCTCTGC	
	VTDVVVDATDSRLLM	ACTCACGGTCAGCGAACACGTCTCCTACATCGTCACA	
	MSVYALSAIIGIYLL	AACCAGTATCTGATAAAGGGCATCTCCTACCCAGTGT	
	YRMLKTC(配列番号５９)	CGACCACTGTTGTCGGCCAGTCCCTCATCATCACACA	
		GACTGATTCTCAGACTAAGTGCGAGTTGACACGGAAC	
		ATGCATACTACACATTCTATCACCGTTGCTTTAAACA	
		TAAGCCTGGAGAACTGCGCCTTCTGCCAGTCCGCTCT	
		GCTCGAGTACGACGATACGCAGGGCGTCATCAACATC	
		ATGTACATGCACGACTCCGATGACGTTCTGTTCGCAC	
		TGGACCCCTACAACGAGGTCGTCGTCTCCTCTCCTAG	
		GACTCACTACTTAATGCTGTTGAAGAACGGCACCGTC	
		CTCGAGGTCACCGACGTGGTCGTCGATGCTACAGACA	
		GCCGACTGCTCATGATGTCCGTGTACGCTCTCTCCGC	

		CATCATCGGCATCTACCTGCTCTACCGCATGCTCAAG ACCTGC(配列番号１１１)	
ＳＥ＿ＣＭ	MRPGLPSYLIILAVC	ATGCGGCCCGGCCTACCCAGCTACCTTATCATCTTAG	Ｃ２／
Ｖ＿ｇＨ＿	LFSHLLSSRYGAEAV	CCGTGTGCTTGTTCAGCCACTTGCTCAGCAGCCGGTA	ＣＡＰ
０４０	SEPLDKAFHLLLNTY	CGGCGCCGAGGCCGTGTCCGAGCCCCTCGACAAGGCC	１／Ｔ
	GRPIRFLRENTTQCT	TTCCACCTCCTCCTCAACACCTACGGCCGCCCCATCC	１００
	YNSSLRNSTVVRENA	GCTTCCTCCGCGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAA	
	ISFNFFQSYNQYYVF	CTCCTCCCTCCGCAACTCCACCGTCGTCAGAGAGAAT	
	HMPRCLFAGPLAEQF	GCCATCTCCTTCAACTTCTTCCAGTCCTACAACCAGT	
	LNQVDLTETLERYQQ	ACTACGTCTTCCACATGCCCCGCTGCCTCTTCGCCGG	
	RLNTYALVSKDLASY	CCCACTCGCCGAGCAGTTCCTCAACCAGGTCGACCTC	
	RSFSQQLKAQDSLGE	ACCGAAACTCTCGAGCGCTACCAGCAGCGGCTGAATA	
	QPTTVPPPIDLSIPH	CGTATGCCCTCGTCTCCAAGGACCTCGCCTCCTACCG	
	VWMPPQTTPHGWTES	CTCCTTCTCCCAGCAGCTCAAGGCCCAGGACTCCCTC	
	HTTSGLHRPHFNQTC	GGCGAGCAGCCCACCACCGTCCCTCCTCCAATCGACC	
	ILFDGHDLLFSTVTP	TCTCCATCCCACACGTCTGGATGCCTCCCCAGACCAC	
	CLHQGFYLIDELRYV	TCCTCACGGCTGGACCGAGTCCCACACCACCTCCGGC	
	KITLTEDFFVVTVSI	CTCCACAGGCCACACTTCAACCAGACCTGCATCCTCT	
	DDDTPMLLIFGHLPR	TCGACGGCCACGACCTCCTCTTCAGCACAGTGACGCC	
	VLFKAPYQRDNFILR	ATGTCTGCATCAGGGCTTCTACCTCATCGACGAGCTC	
	QTEKHELLVLVKKDQ	CGCTACGTCAAGATCACTCTGACGGAGGACTTCTTCG	
	LNRHSYLKDPDFLDA	TCGTCACCGTCTCTATAGATGACGACACCCCAATGCT	
	ALDFNYLDLSALLRN	CCTCATCTTCGGCCACTTGCCTCGCGTGCTGTTCAAG	
	SFHRYAVDVLKSGRC	GCTCCCTACCAGCGCGACAACTTCATCCTCCGCCAGA	
	QMLDRRTVEMAFAYA	CCGAGAAGCATGAATTACTCGTCCTCGTCAAGAAGGA	
	LALFAAARQEEAGAQ	CCAGCTCAACCGCCACTCCTACCTCAAGGACCCCGAC	
	VSVPRALDRQAALLQ	TTCCTCGACGCCGCCCTCGACTTCAACTACCTGGATC	
	IQEFMITCLSQTPPR	TTAGCGCCCTGCTGCGTAACAGCTTCCACCGCTACGC	
	TTLLLYPTAVDLAKR	CGTCGACGTCCTCAAGTCCGGCCGCTGCCAGATGCTC	
	ALWTPNQITDITSLV	GACCGCCGCACCGTCGAGATGGCCTTCGCCTATGCTC	
	RLVYILSKQNQQHLI	TGGCCCTGTTCGCTGCCGCCCGCCAGGAGGAGGCCGG	
	PQWALRQIADFALKL	CGCCCAGGTTTCCGTTCCTCGGGCTTTAGACAGACAG	
	HKTHLASFLSAFARQ	GCTGCCCTGCTTCAGATCCAGGAGTTCATGATCACCT	
	ELYLMGSLVHSMLVH	GCCTCTCCCAGACGCCACCACGCACCACACTGTTGCT	
	TTERREIFIVETGLC	GTACCCGACAGCAGTGGACCTGGCAAAGAGGGCACTC	
	SLAELSHFTQLLAHP	TGGACTCCAAACCAGATCACCGACATCACCTCCCTCG	
	HHEYLSDLYTPCSSS	TCCGCCTCGTCTACATCCTCTCCAAGCAGAACCAGCA	
	GRRDHSLERLTRLFP	ACACCTGATACCTCAGTGGGCTCTGCGGCAGATCGCC	
	DATVPATVPAALSIL	GACTTCGCCCTCAAGCTCCACAAGACCCATTTGGCCT	
	STMQPSTLETFPDLF	CCTTCCTGAGTGCCTTCGCTAGACAGGAGCTGTACCT	
	CLPLGESFSALTVSE	GATGGGCTCCCTGGTGCACTCCATGCTGGTTCACACC	
	HVSYIVTNQYLIKGI	ACAGAGCGCCGCGAGATCTTCATCGTCGAGACAGGCC	
	SYPVSTTVVGQSLII	TCTGTTCATTGGCAGAACTCTCGCATTTCACCCAGCT	
	TQTDSQTKCELTRNM	GCTGGCCCACCCGCACCACGAGTATCTGAGTGACCTC	
	HTTHSITVALNISLE	TACACACCATGCAGTTCGTCAGGAAGGCGCGACCACA	
	NCAFCQSALLEYDDT	GCCTGGAGCGACTGACCCGCCTCTTCCCCGACGCAAC	
	QGVINIMYMHDSDDV	AGTCCCTGCTACTGTCCCTGCCGCGCTGAGTATTTTA	
	LFALDPYNEVVVSSP	TCAACGATGCAGCCCTCCACGCTCGAAACCTTCCCTG	

	RTHYLMLLKNGTVLE VTDVVVDATDSRLLM MSVYALSAIIGIYLL YRMLKTC(配列番号５９)	ACTTGTTCTGCCTCCCTCTTGGAGAGAGTTTCAGTGC CCTGACCGTGTCAGAGCACGTCTCCTACATCGTCACG AACCAGTATCTTATCAAGGGCATCTCCTACCCAGTAT CGACTACAGTGGTTGGCCAGTCCCTCATCATCACCCA GACTGACAGTCAAACTAAGTGCGAGCTTACTAGAAAC ATGCACACAACCCACTCCATCACCGTTGCATTAAACA TCAGCCTCGAGAACTGCGCCTTCTGCCAGAGCGCTCT GCTGGAGTACGACGACACACAGGGCGTCATCAACATC ATGTACATGCACGACTCCGACGACGTCCTGTTCGCGC TTGATCCCTACAACGAGGTCGTCGTGTCCAGTCCACG AACTCATTACCTCATGCTGCTTAAGAACGGCACCGTC CTCGAGGTCACCGACGTGGTCGTCGATGCTACCGACT CCCGCCTCCTCATGATGTCCGTTTACGCACTCTCTGC GATCATCGGCATCTACTTACTATATCGCATGCTCAAG ACCTGC(配列番号１１２)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４１	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	ATGTGCAGAAGACCAGACTGCGGATTCAGCTTCTCCC CAGGCCCAGTGATCTTACTTTGGTGCTGCCTCCTCCT TCCGATTGTGAGCAGTGCCGCCGTGAGCGTGGCTCCT ACCGCGGCCGAGAAGGTGCCGGCCGAGTGCCCAGAGC TCACCCGAAGGTGCCTTCTGGGCGAGGTTTTCGAGGG AGACAAGTACGAGTCTTGGCTCCGGCCTCTGGTCAAC GTGACGGGCAGAGACGGCCCTTTGAGCCAGCTCATCA GATACAGACCAGTAACACCTGAGGCCGCCAATTCCGT CCTGCTGGATGAGGCCTTCCTGGACACCCTCGCCCTC CTTTACAATAACCCAGACCAGCTGAGAGCCCTGTTGA CCCTTCTCAGCAGCGACACCGCTCCACGGTGGATGAC CGTCATGAGAGGCTATAGCGAGTGCGGAGATGGCAGC CCTGCCGTCTATACCTGCGTTGACGACCTGTGCAGGG GCTACGATTTGACAAGGCTCAGCTACGGCAGATCTAT ATTCACAGAGCATGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCG CCATCCCTGTTCAACGTGGTGGTCGCTATAAGGAACG AGGCCACCAGAACAAATCGCGCCGTGAGACTGCCGGT GTCCACGGCAGCCGCACCTGAGGGCATTACACTGTTC TATGGCCTCTACAACGCCGTGAAGGAGTTCTGTTTGC GGCACCAGCTGGACCCACCACTGCTCAGACACCTGGA TAAGTACTACGCTGGCCTGCCTCCGGAGCTGAAGCAA ACACGTGTGAATCTGCCAGCCCACTCTCGGTACGGAC CGCAGGCCGTGGACGCCCGG(配列番号１１３)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４２	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA	ATGTGCAGGAGGCCAGACTGCGGCTTCTCATTCAGCC CAGGCCCAGTCATCCTCCTTTGGTGTTGCCTCCTTCT CCCTATAGTTAGCAGTGCCGCCGTGAGCGTGGCCCCT ACAGCCGCGGAGAAGGTGCCAGCGGAGTGCCCGGAGT TAACCAGACGTTGCCTCTTGGGCGAGGTGTTCGAGGG CGATAAGTATGAGTCCTGGCTGCGGCCTCTGGTGAAC GTGACCGGCAGAGACGGACCTCTGTCCCAGCTGATCA GATACAGACCAGTGACCCCTGAAGCCGCAAACAGCGT GCTGCTGGACGAGGCCTTCCTGGACACCCTGGCCCTG TTATACAACAACCCTGACCAGCTTCGCGCGCTGCTTA	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	CACTGCTGAGCAGCGATACCGCCCCAAGATGGATGAC TGTGATGAGGGGATATAGCGAGTGTGGCGACGGCAGC CCTGCCGTCTACACCTGTGTGGACGACCTCTGCAGAG GCTATGACCTGACCAGACTGTCATACGGCCGAAGCAT CTTCACCGAGCACGTCTTAGGATTCGAGCTGGTGCCT CCAAGCCTCTTCAATGTGGTGGTGGCCATTCGGAACG AGGCTACCAGAACCAACCGGGCGGTGCGTCTTCCAGT TTCTACAGCCGCCGCCCCGGAAGGAATTACCCTGTTC TACGGCCTGTACAACGCTGTCAAGGAGTTCTGCCTGA GACACCAGCTGGATCCACCGCTGCTGCGCCACTTGGA CAAGTACTATGCGGGCCTCCCTCCTGAGCTCAAGCAG ACGAGGGTGAACCTCCCTGCTCACTCACGTTATGGAC CACAGGCCGTGGACGCTAGA(配列番号１１４)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４３	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	ATGTGCAGAAGGCCAGACTGCGGCTTCAGCTTCTCTC CAGGACCAGTGATCCTCCTCTGGTGCTGCCTTCTCCT CCCTATTGTGTCCTCCGCCGCCGTGTCCGTGGCCCCA ACCGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCGGAGTGCCCAGAGC TCACCAGGCGCTGTCTGCTGGGCGAGGTGTTCGAGGG CGATAAGTACGAGAGTTGGCTGAGGCCGTTGGTGAAC GTGACGGGCAGGGACGGCCCGCTAAGTCAGTTAATAA GGTACCGGCCAGTGACCCCGGAGGCCGCCAACAGCGT GCTGCTGGATGAGGCCTTCTTGGACACCCTGGCCCTG TTGTACAACAACCCAGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGA CTCTGTTGAGCAGCGACACCGCCCCAAGATGGATGAC CGTGATGAGAGGCTATAGCGAGTGCGGCGATGGCAGC CCTGCCGTGTACACGTGCGTGGACGATTTGTGTAGAG GCTACGACCTCACCAGACTGAGCTACGGCAGAAGCAT CTTCACTGAGCATGTGCTGGGATTCGAGCTGGTGCCT CCTAGCCTGTTCAATGTTGTGGTGGCTATACGCAACG AGGCCACAAGAACAAACAGGGCCGTAAGACTCCCAGT GAGCACCGCTGCAGCCCCTGAGGGAATCACGCTGTTC TACGGCCTCTACAACGCTGTGAAGGAGTTCTGTCTGA GGCACCAACTGGACCCACCTCTGCTTAGACACCTGGA TAAGTACTACGCCGGCCTCCCACCTGAACTGAAGCAG ACCAGGGTGAATCTTCCTGCACACTCAAGGTATGGCC CACAGGCCGTGGATGCCAGG(配列番号１１５)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４４	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG	ATGTGCAGGCGGCCAGACTGCGGCTTCAGCTTCTCAC CGGGCCCAGTCATCTTGTTGTGGTGCTGCCTCCTCCT CCCTATCGTAAGCTCGGCAGCCGTCAGTGTGGCCCCA ACCGCCGCCGAGAAGGTTCCAGCCGAGTGTCCAGAAC TCACAAGGCGGTGCCTGCTGGGCGAGGTCTTCGAGGG CGACAAGTATGAAAGCTGGCTCAGGCCACTTGTCAAT GTGACAGGCAGAGACGGCCCACTGAGCCAGCTTATCC GGTATAGACCTGTCACTCCTGAGGCCGCTAACAGCGT GCTTCTGGACGAGGCTTTCCTGGACACTCTGGCTCTG CTTTACAACAACCCAGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGA CCCTGCTGAGCAGCGATACAGCCCCAAGGTGGATGAC AGTTATGAGGGGATACAGCGAGTGTGGCGACGGAAGC	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	CCAGCCGTGTATACCTGCGTGGATGACCTGTGCAGAG GCTACGACCTGACCCGCCTCTCCTACGGAAGATCCAT CTTCACCGAGCACGTGCTAGGATTCGAGCTCGTCCCT CCTAGCCTGTTCAATGTGGTGGTGGCCATCAGAAACG AGGCCACTCGGACCAATAGAGCAGTGAGACTGCCAGT GAGCACCGCGGCCGCACCAGAGGGTATCACACTGTTC TACGGCCTGTACAACGCCGTGAAGGAGTTCTGTCTGC GTCACCAGCTGGACCCACCTCTGCTTAGACATCTGGA TAAGTACTATGCCGGCCTGCCTCCTGAACTCAAGCAG ACCCGTGTGAATCTGCCTGCCCACTCCAGATACGGCC CTCAGGCCGTGGACGCAAGG(配列番号１１６)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４５	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	ATGTGTAGACGACCAGACTGCGGCTTCTCTTTCTCTC CAGGCCCGGTGATCTTACTCTGGTGTTGTTTGCTCCT TCCTATCGTTAGTAGCGCCGCCGTGAGCGTGGCTCCG ACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCAGAGC TCACCAGAAGATGTCTGCTGGGCGAGGTCTTCGAAGG CGACAAGTACGAGTCTTGGCTGAGGCCTCTCGTGAAT GTTACCGGCAGGGACGGCCCACTGAGCCAGCTGATTA GGTACCGGCCAGTGACCCCGGAAGCCGCCAACAGCGT GCTGCTGGATGAAGCCTTCCTGGACACCCTGGCCCTG CTGTACAACAATCCTGACCAGCTCCGGGCCCTGCTGA CCCTCCTCAGCAGCGACACTGCCCCTCGGTGGATGAC AGTCATGAGAGGCTACTCCGAATGTGGAGACGGCAGC CCTGCCGTCTACACCTGTGTGGACGACCTCTGTAGGG GCTACGACCTGACAAGACTGTCCTATGGCAGAAGCAT TTTCACCGAGCATGTGCTTGGCTTCGAGCTGGTGCCT CCATCCCTGTTCAACGTGGTTGTGGCCATTAGAAACG AGGCCACCAGAACCAACAGGGCCGTGCGGCTGCCAGT GAGTACAGCCGCTGCTCCAGAGGGCATTACCCTGTTC TACGGCCTTTACAATGCCGTGAAGGAGTTCTGTCTGC GCCATCAGCTGGACCCTCCTCTGCTGAGACACCTGGA TAAGTATTACGCGGGCCTGCCTCCAGAACTGAAGCAG ACCCGCGTCAACCTGCCAGCTCATAGCCGTTACGGCC CGCAAGCAGTGGACGCCCGA(配列番号１１７)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４６	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV	ATGTGCCGAAGACCGGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCC CAGGCCCGGTTATCCTCCTCTGGTGCTGCCTCCTTCT CCCAATCGTGAGCAGCGCCGCCGTGAGCGTGGCGCCT ACCGCCGCGGAGAAGGTCCCAGCCGAGTGCCCAGAAT TGACGAGGAGATGCTTGCTGGGCGAAGTGTTCGAGGG CGATAAGTATGAGAGCTGGCTGCGGCCTCTGGTCAAC GTGACCGGCCGCGACGGCCCACTGTCCCAGCTGATCA GGTACAGACCAGTGACCCCAGAGGCTGCTAACAGCGT GCTGCTGGATGAGGCTTTCCTCGACACGCTGGCTCTC CTGTACAACAATCCGGATCAGCTCAGAGCCCTGCTCA CACTGCTGTCCAGCGACACCGCTCCAAGGTGGATGAC AGTGATGCGGGGCTACTCAGAGTGCGGCGACGGTAGC CCTGCGGTGTATACATGTGTGGACGACCTGTGCAGAG GCTACGACTTAACCAGGCTGTCCTACGGTAGATCCAT	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	CTTCACTGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCA CCTAGCCTGTTCAATGTCGTGGTAGCCATCCGGAACG AGGCTACCAGAACAAATCGGGCCGTGAGGCTCCCAGT GAGCACCGCCGCCGCTCCTGAGGGCATCACTCTGTTC TACGGACTTTACAACGCCGTCAAGGAGTTCTGCCTGC GGCACCAGCTCGATCCACCTCTGCTGAGACACCTGGA CAAGTACTACGCCGGCCTTCCGCCTGAGCTGAAGCAG ACCAGAGTCAACCTGCCTGCCCATAGCAGATACGGCC CACAGGCTGTGGATGCCAGA(配列番号１１８)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４７	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	ATGTGCCGGCGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCC CCGGCCCCGTGATCCTATTGTGGTGCTGCCTACTTTT GCCCATCGTGAGCAGCGCCGCCGTGAGCGTGGCTCCT ACCGCCGCCGAGAAGGTGCCCGCCGAGTGCCCCGAGC TAACCCGGCGGTGCCTTCTTGGCGAGGTGTTCGAGGG CGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCCTGGTGAAC GTGACCGGCCGGGACGGCCCTCTGAGCCAGCTGATCC GGTACCGGCCCGTGACACCAGAGGCCGCCAACAGCGT GCTGCTGGACGAGGCCTTCCTGGACACCCTGGCCCTG CTGTACAACAACCCCGACCAGCTGAGAGCTCTGCTGA CGCTGCTGTCAAGCGACACCGCGCCACGGTGGATGAC CGTGATGCGGGGCTACAGCGAGTGCGGCGACGGCAGC CCCGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGGG GCTATGACCTGACCCGTCTGAGCTACGGCCGGAGCAT CTTCACCGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCT CCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACG AGGCCACCCGGACCAACCGGGCCGTGCGGCTGCCCGT GAGCACCGCAGCAGCCCCAGAAGGCATCACCCTGTTC TACGGCCTGTACAATGCCGTGAAGGAGTTCTGCCTGC GGCACCAGCTGGACCCACCTCTTCTCAGGCACCTGGA TAAGTACTACGCCGGCCTGCCTCCTGAACTGAAGCAG ACCCGGGTGAACCTGCCCGCCCACAGCCGGTATGGCC CACAGGCCGTGGACGCCCGG(配列番号１１９)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４８	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP	ATGTGCCGGCGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCC CCGGCCCCGTGATCCTCCTCTGGTGCTGCCTCTTGTT GCCCATCGTGAGCAGCGCCGCCGTGAGCGTGGCTCCT ACCGCCGCCGAGAAGGTGCCCGCCGAGTGCCCCGAGC TCACCCGGCGGTGCCTTCTGGGCGAGGTGTTCGAGGG CGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCCTGGTGAAC GTGACCGGCCGGGACGGCCCTCTGAGCCAGCTGATCC GGTACCGGCCCGTGACTCCAGAGGCCGCCAACAGCGT GCTGCTGGACGAGGCCTTCCTGGACACCCTGGCCCTG CTGTACAACAACCCCGACCAGCTGAGGGCCCTTCTGA CCCTGCTCAGCAGCGACACCGCCCCACGGTGGATGAC CGTGATGCGGGGCTACAGCGAGTGCGGCGACGGCAGC CCCGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGGG GCTACGACCTGACCAGGCTGAGCTACGGCCGGAGCAT CTTCACCGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCG CCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACG	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	AGGCCACCCGGACCAACCGGGCCGTGCGGCTGCCCGT GTCGACAGCCGCCGCCCCTGAGGGCATCACCCTGTTC TACGGCCTATATAACGCCGTGAAGGAGTTCTGCCTGC GGCACCAGCTGGACCCGCCCCTGCTTCGCCACCTGGA CAAGTATTACGCCGGCCTGCCTCCGGAGCTGAAGCAG ACCCGGGTGAACCTGCCCGCCCACAGCCGGTACGGCC CTCAGGCCGTGGACGCCCGG(配列番号１２０)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０４９	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY GPQAVDAR(配列番号６１)	ATGTGCCGGCGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCC CCGGCCCCGTGATCCTCCTTTGGTGCTGCTTGCTCTT GCCCATCGTGAGCAGCGCCGCCGTCTCCGTCGCTCCT ACCGCCGCCGAGAAGGTCCCCGCCGAGTGCCCCGAGC TCACCCGCCGCTGCCTCCTCGGCGAGGTCTTCGAGGG CGACAAGTACGAGTCCTGGCTCAGACCTCTCGTCAAC GTCACCGGCCGCGACGGCCCACTCTCCCAGCTCATCC GCTACCGCCCCGTCACACCGGAGGCCGCCAACTCCGT CCTCCTCGACGAGGCCTTCCTCGACACCCTCGCCCTC CTCTACAACAACCCCGACCAGCTCCGAGCCCTGCTGA CCCTGCTGTCCTCCGACACCGCTCCTCGCTGGATGAC CGTCATGCGCGGCTACTCCGAGTGCGGCGACGGCTCC CCAGCTGTGTACACCTGCGTCGACGACCTCTGCAGAG GCTACGACCTGACGCGCCTCTCCTACGGCCGCTCCAT CTTCACCGAGCACGTCCTCGGCTTCGAGCTCGTGCCT CCCTCCCTCTTCAACGTCGTCGTCGCCATCCGCAACG AGGCCACCCGCACCAACCGCGCCGTCCGCCTCCCCGT CAGCACAGCCGCTGCACCAGAGGGCATCACCCTCTTC TACGGACTGTACAACGCCGTCAAGGAGTTCTGCCTCC GCCACCAGCTCGACCCACCTCTGCTGAGGCATCTGGA CAAGTATTACGCCGGCCTCCCACCAGAGCTGAAGCAG ACCCGCGTCAACCTCCCCGCCCACTCCCGCTACGGAC CACAGGCCGTCGACGCCCGC(配列番号１２１)	ＣＡＰ１／Ｔ１００ ＣＡＰ２／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ｇＬ＿０５０	MCRRPDCGFSFSPGP VILLWCCLLLPIVSS AAVSVAPTAAEKVPA ECPELTRRCLLGEVF EGDKYESWLRPLVNV TGRDGPLSQLIRYRP VTPEAANSVLLDEAF LDTLALLYNNPDQLR ALLTLLSSDTAPRWM TVMRGYSECGDGSPA VYTCVDDLCRGYDLT RLSYGRSIFTEHVLG FELVPPSLFNVVVAI RNEATRTNRAVRLPV STAAAPEGITLFYGL YNAVKEFCLRHQLDP PLLRHLDKYYAGLPP ELKQTRVNLPAHSRY	ATGTGCCGGCGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCC CCGGCCCCGTGATCCTCCTCTGGTGCTGCCTTTTGCT CCCCATCGTGAGCAGCGCCGCCGTCTCCGTCGCTCCT ACCGCCGCCGAGAAGGTCCCCGCCGAGTGCCCCGAGC TCACCCGCCGCTGCCTCCTCGGCGAGGTCTTCGAGGG CGACAAGTACGAGTCCTGGCTCAGACCTCTCGTCAAC GTCACCGGCCGCGACGGCCCACTCTCCCAGCTCATCC GCTACCGCCCCGTCACCCCAGAGGCCGCCAACTCCGT CCTCCTCGACGAGGCCTTCCTCGACACCCTCGCCCTC CTCTACAACAACCCCGACCAGCTCAGGGCCCTTCTAA CCCTGCTGTCCTCCGACACCGCCCCTCGCTGGATGAC CGTCATGCGCGGCTACTCCGAGTGCGGCGACGGCTCC CCGGCCGTGTACACCTGCGTCGACGACCTCTGCAGAG GATACGACCTCACCCGGCTCTCCTACGGCCGCTCCAT CTTCACCGAGCACGTCCTCGGCTTCGAGCTCGTCCCA CCCTCCCTCTTCAACGTCGTCGTCGCCATCCGCAACG AGGCCACCCGCACCAACCGCGCCGTCCGCCTCCCCGT CAGCACAGCCGCAGCCCCAGAGGGCATCACCCTCTTC	ＣＡＰ１／Ｔ１００ ＣＡＰ２／Ｔ１００

	GPQAVDAR(配列番号６１)	TACGGCCTGTATAACGCCGTCAAGGAGTTCTGCCTCC GCCACCAGCTCGACCCGCCTCTGCTGAGGCACCTGGA CAAGTATTACGCCGGCCTCCCTCCTGAGCTGAAGCAG ACCCGCGTCAACCTCCCCGCCCACTCCCGCTATGGAC CACAGGCCGTCGACGCCCGC(配列番号１２２)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５１ （ｈｉｓ６を有する切断型ｇＢ、全てのアミノ酸配列は同じ）	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD YLFKRMIDLSSISTV	ATGGAGAGCAGAATTTGGTGCTTGGTGGTGTGTGTTA ACCTCTGCATTGTTTGCCTCGGCGCAGCAGTGTCTAG CAGCTCTACTCGGGGAACATCCGCAACCCACAGCCAC CATAGCTCACACACCACCAGCGCCGCCCACTCCAGAT CCGGTAGCGTGAGCCAGCGGGTGACTAGCAGCCAGAC TGTGTCCCATGGCGTCAACGAGACAATCTACAACACC ACCCTGAAGTACGGCGACGTCGTGGGCGTGAACACAA CGAAGTACCCTTACAGGGTGTGTAGCATGGCTCAGGG CACCGACTTGATCCGGTTCGAGAGAAATATTGTATGC ACCAGCATGAAGCCAATTAACGAGGATCTGGACGAAG GCATCATGGTAGTGTATAAGAGAAACATAGTTGCACA CACTTTCAAGGTGAGGGTCTACCAGAAGGTGCTGACC TTCCGCCGAAGCTATGCTTACATCCATACTACCTACC TGCTCGGTTCTAACACCGAGTATGTGGCACCTCCAAT GTGGGAGATCCACCACATCAATTCTCATAGCCAGTGT TACAGCTCTTACAGCCGGGTGATAGCCGGCACCGTCT TCGTGGCCTACCATAGAGATTCATACGAGAACAAGAC CATGCAGCTGATGCCAGACGACTACAGCAACACCCAT TCCACCAGGTATGTGACAGTCAAGGACCAATGGCACT CACGCGGCTCCACCTGGCTGTACAGGGAGACTTGCAA CCTCAATTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGCAGC AAGTACCCGTACCACTTCTTCGCCACCAGCACCGGAG ATGTCGTGGACATCAGCCCTTTCTATAACGGCACTAA CAGAAACGCCAGTTACTTCGGAGAGAATGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCGAACTACACTATTGTGAGCGATT TCGGTCGCCCTAACTCCGCCCTGGAGACACACCGCCT GGTTGCCTTCCTGGAGAGAGCCGATTCCGTGATCAGC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAATGTGACCTGTCAGC TCACTTTCTGGGAGGCCTCCGAGAGGACTATCCGGAG CGAGGCCGAGGACTCATACCATTTCAGCAGCGCCAAG ATGACCGCCACCTTCCTGTCAAAGAAGCAGGAGGTGA ACATGTCAGATAGCGCTCTGGACTGTGTGCGCGACGA GGCTATTAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAATACCTCC TACAATCAGACCTACGAGAAGTATGGTAACGTGTCAG TATTCGAGACAACTGGCGGCCTCGTGGTGTTCTGGCA GGGAATCAAGCAGAAGTCCCTGGTGGAGCTTGAAAGA CTCGCCAACCGGAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACA GGACAAAGAGATCTACAGATGGTAACAACGCCACCCA TCTGAGCAACATGGAGTCCGTGCACAACCTGGTGTAC GCCCAGCTCCAGTTCACATACGACACCCTGAGAGGCT ACATTAATAGAGCCCTCGCCCAAATCGCAGAGGCCTG GTGCGTGGACCAGAGGCGAACCCTGGAGGTGTTCAAG GAATTGAGCAAGATCAATCCAAGCGCCATCTTGAGCG	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	DSMIALDIDPLENTD FRVLELYSQKELRSS NVFDLEEIMREFNSY KQHHHHHH(配列番号８３)	CAATCTATAACAAGCCGATTGCGGCCAGATTCATGGG CGACGTGTTGGGCCTGGCCTCCTGCGTCACTATCAAC CAGACCTCTGTCAAGGTGCTCAGAGATATGAACGTTA AGGAGTCCCCAGGCAGATGCTATAGCAGACCTGTCGT GATTTTCAATTTCGCCAACTCAAGCTACGTGCAGTAC GGCCAGCTCGGCGAAGATAACGAGATCCTGCTGGGCA ACCACAGAACCGAAGAGTGCCAGCTGCCTTCCCTGAA GATTTTCATCGCTGGCAACTCCGCTTACGAGTACGTG GATTACCTGTTCAAGAGAATGATCGACCTCAGCAGCA TCAGCACCGTGGACAGCATGATCGCCTTAGACATTGA CCCTCTGGAGAACACAGATTTCAGGGTGCTGGAACTA TACTCTCAGAAGGAGCTCCGGTCTAGCAACGTGTTCG ATCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAATTCCTACAA GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１２３)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５２	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI	ATGGAGTCAAGAATCTGGTGTCTTGTGGTGTGCGTGA ACTTGTGTATCGTGTGTTTGGGCGCAGCCGTGTCCTC AAGCAGCACTAGAGGCACTAGCGCCACCCACTCCCAT CATAGCTCACACACCACAAGCGCCGCCCACTCTAGGT CAGGCAGCGTGTCTCAGCGCGTGACCTCTAGCCAGAC TGTGAGTCACGGAGTCAATGAAACCATCTACAACACA ACACTGAAGTACGGAGACGTCGTGGGCGTGAATACAA CCAAGTACCCATACAGGGTGTGCAGCATGGCTCAGGG CACTGACCTCATCAGATTCGAGCGGAACATTGTGTGC ACCTCAATGAAGCCTATCAACGAGGATTTGGATGAAG GCATCATGGTCGTGTACAAGAGAAACATCGTCGCTCA TACCTTCAAGGTGAGAGTGTATCAGAAGGTGCTGACC TTCAGACGTAGCTACGCTTACATTCACACCACCTACC TGCTGGGCAGCAACACCGAGTATGTGGCTCCTCCTAT GTGGGAGATACATCACATCAACAGCCATTCTCAGTGC TATAGTTCTTATAGCAGGGTCATCGCCGGCACCGTCT TCGTGGCCTACCATAGAGATAGCTACGAGAACAAGAC CATGCAGTTGATGCCGGACGATTACAGCAATACCCAT AGCACTAGGTACGTGACTGTGAAGGACCAGTGGCACT CCCGGGGTAGCACCTGGCTTTACAGGGAAACCTGCAA TCTGAACTGCATGGTGACTATTACCACCGCCAGGAGC AAGTATCCTTACCACTTCTTCGCTACATCTACTGGAG ACGTGGTCGATATCTCTCCTTTCTACAATGGCACAAA CAGAAATGCTTCATATTTCGGCGAGAATGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCAAACTACACCATTGTGTCCGACT TCGGAAGACCTAATTCCGCCCTGGAAACCCATAGACT GGTCGCATTCCTGGAAAGGGCCGACTCCGTCATTTCA TGGGACATCCAGGATGAGAAGAACGTCACCTGTCAGC TCACATTCTGGGAAGCGAGCGAAAGAACAATTCGCAG CGAAGCCGAGGACAGCTATCATTTCAGCAGTGCTAAG ATGACCGCCACTTTCCTGTCTAAGAAGCAGGAGGTGA ACATGTCCGACAGCGCCTTGGATTGCGTGAGAGACGA AGCTATTAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCTCC	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

	NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD YLFKRMIDLSSISTV DSMIALDIDPLENTD FRVLELYSQKELRSS NVFDLEEIMREFNSY KQHHHHHH(配列番号８３)	TACAACCAGACTTACGAGAAGTATGGCAATGTGAGTG TGTTCGAGACAACCGGCGGCCTGGTAGTATTCTGGCA GGGCATCAAGCAGAAGTCACTGGTGGAGCTTGAGAGG CTGGCCAATAGATCCAGCCTGAACCTGACCCACAACC GGACAAAGAGATCTACCGACGGAAACAACGCCACTCA TCTTTCCAATATGGAGAGCGTGCACAACCTGGTGTAC GCGCAGCTCCAGTTCACCTACGACACACTGAGGGGCT ACATAAACAGGGCCCTGGCACAGATCGCCGAAGCCTG GTGCGTGGACCAGAGAAGGACCCTGGAGGTTTTCAAG GAGCTGAGCAAGATTAATCCGTCCGCTATCCTGAGCG CAATATACAATAAGCCAATCGCCGCCAGATTCATGGG CGACGTGTTGGGACTGGCCAGTTGCGTCACAATAAAC CAGACCTCTGTAAAGGTCCTGAGGGACATGAATGTCA AGGAGAGCCCGGGCAGGTGCTACAGCCGTCCTGTGGT GATTTTCAACTTCGCTAATTCATCTTACGTCCAGTAC GGCCAGCTGGGCGAAGACAATGAGATCTTACTGGGCA ACCATAGGACTGAGGAGTGCCAGCTGCCGAGTCTGAA GATTTTCATAGCCGGCAATAGCGCATATGAATATGTA GACTACCTGTTCAAGAGGATGATTGACCTCTCTAGCA TCTCGACCGTGGACAGCATGATCGCCCTCGACATCGA CCCTCTGGAGAACACAGACTTCCGGGTCCTCGAACTG TACAGCCAGAAGGAGCTTAGGAGCTCCAACGTGTTCG ATCTTGAGGAGATCATGAGGGAGTTCAATAGCTATAA GCAACATCACCACCATCATCAC(配列番号１２４)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５３	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ	ATGGAGAGCAGAATTTGGTGTCTCGTGGTGTGTGTTA ATCTCTGCATCGTGTGCCTTGGCGCCGCCGTGTCCAG CAGCTCCACCAGGGGCACCAGCGCAACACACAGCCAC CACTCTAGCCACACAACCAGCGCCGCCCACTCTCGTT CAGGCTCCGTTTCACAGAGGGTGACCTCCTCTCAAAC CGTGTCTCATGGAGTGAATGAAACCATTTATAACACA ACACTGAAGTATGGCGACGTGGTGGGCGTCAACACCA CCAAGTATCCTTACCGGGTTTGTTCAATGGCCCAGGG CACCGATCTCATCAGATTCGAGCGAAATATCGTGTGT ACATCCATGAAGCCTATCAACGAAGACCTGGACGAGG GAATTATGGTCGTGTACAAGAGAAATATTGTGGCCCA CACTTTCAAGGTGAGAGTGTACCAGAAGGTGTTGACA TTCAGGCGGTCCTACGCCTACATCCACACCACTTATC TGTTGGGATCCAACACAGAGTACGTCGCACCGCCTAT GTGGGAAATACATCACATCAATTCCCATTCTCAGTGC TATTCTAGCTACTCCAGAGTGATCGCCGGCACCGTGT TCGTGGCCTACCACCGCGATAGCTACGAGAATAAGAC CATGCAGCTGATGCCTGACGATTACAGCAACACTCAT TCCACACGCTACGTGACCGTGAAGGATCAGTGGCACA GCCGCGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAAACCTGCAA CCTGAACTGCATGGTGACAATAACAACCGCACGTAGC AAGTACCCATACCACTTCTTCGCCACCTCCACCGGTG ACGTGGTCGACATCAGCCCTTTCTACAATGGCACCAA	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	LTFWEASERTIRSEA	CAGAAATGCCTCCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCTAATTATACAATTGTGAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCAGGCCTAACAGCGCCCTGGAGACTCATCGCTT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCTTTCCTGGAACGCGCTGACAGCGTCATCTCT	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGATATCCAAGATGAGAAGAACGTGACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACCTTCTGGGAGGCCAGCGAGAGGACAATCAGAAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAAGCCGAGGACTCTTACCATTTCAGTTCAGCTAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAAGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ATATGTCCGATTCCGCTCTTGACTGCGTCAGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	AGCCATCAACAAGCTCCAGCAGATTTTCAATACTTCT	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TATAATCAGACCTATGAGAAGTACGGCAATGTCAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TCTTCGAGACGACCGGCGGCCTGGTTGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	AGGAATCAAGCAGAAGTCACTGGTGGAGCTTGAGCGG	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCCAACAGATCCAGCTTGAACCTGACCCATAATC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GCACCAAGCGGAGTACCGATGGCAACAACGCCACACA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTCAGCAATATGGAAAGCGTGCACAACCTTGTGTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCTCAGCTGCAGTTCACCTACGATACCCTTAGAGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACAGAGCCCTGGCCCAGATCGCAGAGGCATG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTCTCCAAGATCAACCCATCCGCCATTCTCTCCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATCTACAACAAGCCTATTGCCGCTCGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGATGTGCTGGGACTGGCCAGCTGCGTGACCATCAAC	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAAACCTCAGTGAAGGTGCTCAGAGACATGAACGTCA	
	KQHHHHHH(配列番号８３)	AGGAGTCTCCAGGCAGATGTTACAGCAGACCTGTGGT	
		GATCTTCAACTTCGCCAATTCTTCCTACGTGCAGTAC	
		GGCCAACTGGGTGAAGACAACGAGATTCTGTTAGGCA	
		ACCACAGGACTGAGGAGTGTCAGCTGCCGAGCCTGAA	
		GATCTTCATCGCTGGAAACAGCGCATACGAGTACGTG	
		GACTACCTCTTCAAGAGGATGATCGACTTGTCATCTA	
		TCTCCACGGTTGATTCCATGATCGCCTTGGACATCGA	
		TCCTCTGGAGAATACCGACTTCAGAGTGCTGGAGCTC	
		TACAGCCAGAAGGAGCTTAGGTCTAGCAATGTGTTCG	
		ACCTGGAGGAGATCATGAGGGAGTTCAATAGCTATAA	
		GCAGCATCACCACCACCATCAC(配列番号１２５)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５４	MESRIWCLVVCVNLC	ATGGAGAGCAGAATCTGGTGCCTCGTGGTGTGCGTGA	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
	IVCLGAAVSSSSTRG	ACCTCTGTATCGTCTGCTTAGGAGCCGCCGTGAGCAG	
	TSATHSHHSSHTTSA	TAGCTCTACCAGAGGCACATCCGCCACCCACAGCCAC	
	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCTTCACACACCACCAGCGCCGCCCACTCCAGAT	
	QTVSHGVNETIYNTT	CAGGCAGCGTATCCCAGAGAGTGACCAGCAGCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTGTCACATGGAGTGAATGAAACAATTTACAACACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACCCTCAAGTACGGCGACGTAGTGGGAGTGAACACTA	
	ERNIVCTSMKPINED	CTAAGTACCCATACCGCGTGTGTAGCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACCGATCTGATCCGATTCGAGAGAAACATCGTTTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCAGCATGAAGCCTATCAACGAGGACCTGGATGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTGGTGTACAAGAGGAACATCGTGGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACGTTCAAGGTTAGGGTGTACCAGAAGGTGCTGACT	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCCGAAGAAGCTATGCCTACATTCACACTACATACC	

	TVFVAYHRDSYENKT	TGCTCGGCAGTAACACCGAGTACGTGGCGCCACCGAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAAATACACCATATTAATTCTCATAGTCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TATTCCAGCTACAGCAGGGTGATCGCCGGAACCGTTT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCTTATCATAGAGATTCCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTGATGCCAGACGACTATAGCAACACGCAT	
	GDVVDISPFYNGTNR	AGCACCCGCTACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCATT	
	NASYFGENADKFFIF	CAAGAGGATCCACCTGGCTCTACAGAGAGACATGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	TCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGTCC	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCTTATCACTTCTTCGCCACAAGCACCGGCG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ATGTGGTGGACATTTCCCCATTCTACAACGGAACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGGAACGCCTCTTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCAAATTATACCATCGTGAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGAAGACCTAACAGCGCCCTGGAGACACACAGACT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTCGAGCGCGCCGACTCCGTGATCTCC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACTTGTCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACATTCTGGGAGGCCAGCGAACGGACCATCAGAAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCTGAAGACTCCTACCACTTCAGCTCCGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACTTTCCTGTCAAAGAAGCAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGACAGCGCCTTGGATTGCGTGAGAGATGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTTCAACAGATCTTCAACACATCC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACGTACGAGAAGTACGGAAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAAACCACCGGCGGCTTAGTGGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGAATCAAGCAGAAGTCTCTGGTGGAGCTGGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCTAACAGATCCTCTCTAAACCTGACACACAACA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GAACCAAGCGGAGCACAGACGGCAATAATGCCACACA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTGAGCAACATGGAAAGCGTCCACAACCTCGTCTAT	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAACTGCAGTTCACCTACGACACCCTCCGAGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACAGAGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCTTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGTGTGGATCAGAGACGGACCCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGTTGAGCAAGATCAACCCGTCCGCCATCTTGAGCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CTATATACAACAAGCCAATTGCTGCGCGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGACGTGCTGGGCCTCGCCTCATGTGTGACCATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAAACAAGCGTCAAGGTCCTGAGGGATATGAACGTTA	
	KQHHHHHH(配列番号８３)	AGGAGAGCCCAGGCAGGTGCTATAGCAGACCTGTGGT	
		GATTTTCAACTTCGCCAACAGCAGCTACGTGCAGTAC	
		GGCCAGCTGGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTGGGCA	
		ACCACCGCACTGAGGAGTGCCAGCTGCCAAGTCTGAA	
		GATATTCATCGCGGGAAATTCAGCTTACGAGTATGTA	
		GACTACCTGTTCAAGAGAATGATAGATCTTAGCAGCA	
		TCTCCACTGTGGACAGTATGATAGCTCTTGATATTGA	
		CCCACTGGAGAATACCGACTTCAGAGTGTTGGAGCTG	
		TACAGTCAGAAGGAGCTCAGGAGCTCCAATGTGTTCG	
		ACCTGGAGGAGATCATGAGGGAATTCAATAGCTACAA	
		GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１２６)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉ	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA	ATGGAATCCCGAATCTGGTGCCTCGTTGTGTGCGTGA ATTTGTGCATCGTGTGTTTGGGCGCCGCCGTCTCTTC TTCCTCCACACGTGGTACCAGCGCAACACACTCCCAC	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ

s__055	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCAAGCCACACCACGTCCGCGGCACACAGCAGAA	100
	QTVSHGVNETIYNTT	GCGGCAGTGTGAGCCAAAGGGTGACCAGCAGCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	CGTGAGTCACGGCGTGAACGAGACAATCTACAATACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACACTCAAGTACGGCGATGTGGTGGGCGTCAACACCA	
	ERNIVCTSMKPINED	CCAAGTATCCTTACAGAGTCTGTTCCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACTGACCTGATCCGGTTCGAAAGAAACATAGTGTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCTCCATGAAGCCTATCAATGAGGACCTCGATGAAG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATTATGGTGGTGTACAAGAGGAATATTGTGGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	TACCTTCAAGGTGAGAGTGTACCAGAAGGTGCTGACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCAGACGGAGCTACGCCTACATCCATACAACCTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TGCTGGGAAGCAACACCGAGTACGTGGCTCCTCCAAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATCCACCACATCAATAGCCACAGCCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACTCCAGCTACAGCAGAGTGATTGCTGGCACCGTCT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCTTACCACAGAGACAGCTATGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	AATGCAGCTCATGCCAGACGACTACTCTAACACACAT	
	GDVVDISPFYNGTNR	TCAACCCGGTATGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACT	
	NASYFGENADKFFIF	CAAGAGGCAGCACATGGCTCTACCGAGAGACATGTAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTGAACTGCATGGTTACAATCACCACTGCAAGGTCT	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTACCCATATCACTTCTTCGCCACCTCTACCGGAG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ACGTGGTGGACATCAGCCCATTCTACAATGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	TCGGAACGCAAGCTACTTCGGAGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCGAACTACACCATCGTGTCCGATT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCAGGCCAAACAGCGCCCTGGAGACACACCGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTGGAGCGCGCTGACTCCGTTATCTCT	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGATGAGAAGAATGTGACCTGCCAAC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACATTCTGGGAGGCATCCGAGCGGACTATCAGAAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACAGCTACCACTTCAGCAGCGCTAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACTGCTACCTTCCTGTCCAAGAAGCAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGTCTGATTCCGCTCTGGACTGCGTGAGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCTATCAACAAGCTCCAGCAGATATTCAATACTTCC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACCTACGAGAAGTACGGTAACGTCAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TTTTCGAAACCACCGGCGGCCTGGTCGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGAATCAAGCAGAAGTCCCTTGTCGAGCTCGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCCAACCGGTCTAGCCTCAATCTGACACACAATA	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACCAAGAGATCTACTGACGGCAATAACGCCACACA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTCTCCAACATGGAGAGTGTTCATAACCTGGTTTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACTTACGATACCCTCCGCGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACAGGGCCCTGGCGCAGATCGCCGAGGCCTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGATCAAAGAAGGACCCTGGAGGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAACTCAGCAAGATCAACCCATCTGCTATCCTGAGCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATCTACAACAAGCCAATCGCCGCCCGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGACGTCCTGGGCTTGGCTAGCTGCGTGACCATCAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCAGCGTCAAGGTGCTTCGCGACATGAACGTCA	
	KQHHHHHH(配列番号８３)	AGGAGTCACCTGGCCGCTGTTACTCAAGGCCAGTCGT	
		GATCTTCAATTTCGCCAATAGCTCCTACGTGCAGTAC	
		GGACAGTTGGGCGAGGACAATGAAATACTCCTGGGCA	
		ACCACCGCACCGAGGAGTGTCAGCTGCCAAGCCTGAA	
		GATCTTCATCGCGGGAAACTCCGCTTACGAGTATGTG	
		GACTACCTGTTCAAGAGAATGATTGATCTGAGCAGCA	

		TCTCCACCGTGGACAGCATGATTGCTCTGGATATTGA TCCTCTGGAGAACACCGATTTCCGCGTGCTGGAGCTG TACAGCCAGAAGGAATTAAGGAGCAGTAATGTGTTCG ACCTGGAGGAGATCATGAGGGAGTTCAACAGTTACAA GCAGCACCACCATCACCACCAC(配列番号１２ ７)	
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉ ｓ＿０５６	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD	ATGGAGTCCAGAATCTGGTGCTTGGTGGTGTGCGTGA ATCTTTGCATTGTGTGCCTCGGCGCCGCCGTGAGCAG CAGCAGTACTAGAGGTACCTCCGCTACCCACAGCCAC CACTCTTCCCATACAACCAGCGCCGCCCACTCACGTA GCGGCTCTGTGAGCCAGAGGGTGACAAGCTCACAGAC CGTGAGCCACGGCGTGAACGAGACTATCTACAACACT ACCCTGAAGTACGGCGATGTGGTGGGAGTGAATACCA CAAAGTACCCGTACAGGGTGTGTTCCATGGCCCAGGG CACCGACCTGATTCGCTTCGAAAGAAACATCGTCTGC ACCAGCATGAAGCCTATCAACGAGGATTTGGATGAGG GTATTATGGTGGTCTACAAGAGAAATATTGTGGCCCA CACCTTCAAGGTCAGAGTGTACCAGAAGGTCCTGACG TTCAGGAGATCTTACGCTTACATCCACACCACCTACC TTCTGGGCTCCAACACCGAGTATGTGGCCCCGCCTAT GTGGGAGATCCACCACATTAATTCCCACTCTCAATGC TACAGCTCCTATTCCAGAGTGATCGCCGGCACAGTCT TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTATGAGAACAAGAC TATGCAGCTCATGCCAGACGACTATAGCAATACTCAT AGCACTAGATATGTGACTGTGAAGGACCAGTGGCATA GCAGAGGCAGCACTTGGCTGTACCGGGAAACATGCAA TCTTAATTGCATGGTCACCATAACCACCGCGAGATCC AAGTACCCTTACCACTTCTTCGCCACCTCCACTGGTG ACGTCGTGGACATCTCCCCTTTCTATAACGGAACAAA TAGAAACGCCAGCTACTTCGGTGAGAACGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCTAACTACACCATAGTGAGCGATT TCGGCAGACCGAACTCCGCTCTGGAGACACACCGGCT GGTGGCCTTCCTGGAACGGGCCGATAGTGTTATCTCT TGGGATATTCAAGACGAGAAGAACGTCACCTGTCAGC TGACTTTCTGGGAAGCCAGCGAGAGGACCATCAGAAG TGAAGCTGAGGATAGCTACCATTTCTCTAGTGCCAAG ATGACTGCCACCTTCCTGTCCAAGAAGCAGGAGGTCA ACATGTCCGACAGCGCCCTCGACTGTGTGAGAGACGA GGCTATTAACAAGCTGCAGCAGATTTTCAACACTAGC TACAATCAGACATACGAGAAGTATGGAAACGTGAGCG TGTTCGAAACTACCGGTGGCCTGGTGGTATTCTGGCA GGGCATCAAGCAGAAGTCCCTGGTGGAATTGGAGAGA CTGGCTAACAGGTCGTCCCTGAACCTGACTCACAATA GAACGAAGAGGAGCACAGACGGCAATAATGCCACCCA TCTGTCCAATATGGAGAGTGTGCACAATTTGGTGTAT GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTCAGGGGCT ACATCAACAGAGCCCTCGCCCAGATCGCTGAAGCCTG GTGCGTGGATCAGAGGAGGACCCTGGAGGTCTTCAAG	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

	YLFKRMIDLSSISTV DSMIALDIDPLENTD FRVLELYSQKELRSS NVFDLEEIMREFNSY KQHHHHHH(配列番号８３)	GAACTGAGCAAGATAAACCCATCCGCCATCCTCAGTG CCATTTATAACAAGCCTATTGCCGCCAGGTTCATGGG CGACGTGCTGGGCCTGGCTTCCTGTGTCACGATTAAT CAGACCTCCGTGAAGGTGCTGAGGGACATGAACGTGA AGGAAAGCCCTGGACGGTGTTACAGCCGACCAGTAGT GATCTTCAACTTCGCCAACTCCTCATACGTGCAGTAT GGCCAGCTGGGCGAGGACAATGAAATTCTGCTGGGCA ACCACAGGACCGAAGAGTGCCAGCTGCCTAGCCTGAA GATATTCATCGCCGGTAATAGCGCCTACGAGTACGTC GACTATCTTTTCAAGAGAATGATCGATCTGTCTAGCA TTTCTACCGTGGATTCCATGATCGCTCTTGACATTGA CCCACTGGAGAACACAGACTTCAGGGTGCTCGAGCTG TATTCCCAGAAGGAACTCAGGTCTAGCAACGTTTTCG ACCTCGAGGAAATTATGAGAGAGTTCAACTCGTACAA GCAACACCATCACCACCATCAC(配列番号１２８)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５７	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTCGTGGTGTGCGTGA ACTTATGCATCGTGTGCCTCGGCGCCGCCGTGAGCTC TAGCTCTACCCGGGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAC CACAGCAGCCACACCACCTCGGCCGCTCACAGCCGGA GCGGCAGCGTGAGCCAGCGGGTGACCTCCAGCCAGAC CGTGTCCCACGGCGTGAACGAGACGATCTACAACACC ACCCTGAAGTACGGCGACGTGGTGGGAGTGAACACGA CCAAGTACCCCTACCGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG CACCGACCTGATCCGGTTCGAGCGGAACATTGTGTGC ACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGG GCATCATGGTAGTGTACAAGAGAAACATCGTGGCCCA CACCTTCAAGGTGCGGGTGTACCAGAAGGTGCTGACC TTCCGGCGGAGCTACGCCTACATTCACACAACATACC TGCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTGGCTCCTCCCAT GTGGGAGATCCACCACATCAACTCTCATAGCCAGTGC TACAGCAGCTACAGCCGGGTGATCGCCGGCACCGTGT TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTACGAGAACAAGAC CATGCAGCTGATGCCCGACGACTATAGCAACACACAC TCCACTCGGTACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACA GCAGAGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAGACTTGCAA CCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGTCT AAGTACCCTTACCACTTCTTCGCCACCAGCACCGGCG ATGTGGTGGACATCAGCCCCTTCTACAACGGCACCAA CCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGAGCGACT TCGGCCGGCCCAACAGCGCCCTGGAAACTCACCGGCT GGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGACAGCGTGATCAGC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAGC TGACATTCTGGGAGGCCAGCGAGCGGACCATCCGGAG CGAGGCCGAGGATAGCTATCACTTCAGCAGCGCCAAG ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAGGTGA ACATGAGCGATTCTGCACTGGACTGCGTGCGGGACGA	ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD YLFKRMIDLSSISTV DSMIALDIDPLENTD FRVLELYSQKELRSS NVFDLEEIMREFNSY KQHHHHHH(配列番号８３)	GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC TACAACCAGACCTACGAGAAGTACGGAAACGTGAGCG TGTTCGAGACTACCGGCGGCCTTGTCGTGTTCTGGCA GGGAATCAAGCAGAAGTCCCTGGTCGAGCTCGAGCGA CTGGCCAACAGAAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACC GGACCAAGCGGAGCACCGACGGCAACAACGCCACACA CCTGTCTAACATGGAGTCTGTGCACAACCTGGTGTAC GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCT ACATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCATG GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG GAGCTCTCTAAGATCAACCCGTCTGCCATCCTGAGCG CCATTTACAACAAGCCTATCGCCGCAAGATTCATGGG CGACGTCCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACGATCAAT CAGACCAGCGTGAAGGTCCTGCGGGACATGAACGTCA AGGAGAGCCCCGGCAGGTGCTATAGCCGGCCCGTGGT GATTTTCAACTTCGCCAATAGCTCTTACGTGCAGTAC GGTCAGTTAGGCGAGGACAACGAGATCTTACTGGGCA ACCACCGGACCGAGGAGTGCCAACTCCCGAGCCTCAA GATTTTCATTGCCGGCAATAGCGCATACGAATATGTG GACTACCTGTTCAAGCGGATGATCGACCTGAGCAGCA TCAGCACCGTGGACAGCATGATTGCTCTGGACATCGA CCCTCTGGAGAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAGCTG TACAGCCAGAAGGAGCTGCGGAGCTCTAATGTGTTCG ACCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAACTCATATAA GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１２９)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５８	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN SHSQCYSSYSRVIAG TVFVAYHRDSYENKT MQLMPDDYSNTHSTR YVTVKDQWHSRGSTW LYRETCNLNCMVTIT TARSKYPYHFFATST GDVVDISPFYNGTNR NASYFGENADKFFIF PNYTIVSDFGRPNSA LETHRLVAFLERADS	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTCGTGGTGTGCGTGA ACCTTTGCATCGTGTGCTTGGGCGCCGCCGTGAGCAG CAGCTCCACCCGGGGCACCTCCGCCACCCACTCCCAC CACTCCTCCCACACCACCTCAGCCGCCCACTCTCGCT CCGGCTCCGTCTCCCAGCGCGTCACCTCCAGCCAGAC CGTTAGCCACGGCGTCAACGAAACCATCTACAACACC ACCCTCAAGTACGGCGACGTCGTCGGCGTAAACACAA CCAAGTACCCCTACCGCGTCTGCTCCATGGCCCAGGG CACCGACCTCATCCGCTTCGAGCGCAACATCGTCTGC ACCTCCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTCGACGAGG GCATCATGGTCGTCTACAAGCGCAATATTGTGGCCCA CACCTTCAAGGTCCGCGTCTACCAGAAGGTCCTCACC TTCCGCCGCTCCTACGCCTACATCCACACAACCTACC TCCTCGGCTCCAACACCGAGTACGTCGCCCCTCCCAT GTGGGAGATCCACCACATCAACAGCCACAGCCAGTGC TACTCCTCCTACTCCCGCGTCATCGCCGGCACCGTCT TCGTCGCCTACCACCGCGACTCCTACGAGAACAAGAC CATGCAGCTCATGCCCGACGACTACAGCAATACCCAC AGCACCCGCTACGTCACCGTCAAGGACCAGTGGCACA GCAGAGGCTCCACCTGGCTCTACCGCGAGACATGCAA CCTCAACTGCATGGTCACCATCACCACCGCCCGCTCC AAGTATCCTTACCACTTCTTCGCCACCTCCACCGGCG	ＣＯ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

10 20 30 40

	VISWDIQDEKNVTCQ LTFWEASERTIRSEA EDSYHFSSAKMTATF LSKKQEVNMSDSALD CVRDEAINKLQQIFN TSYNQTYEKYGNVSV FETTGGLVVFWQGIK QKSLVELERLANRSS LNLTHNRTKRSTDGN NATHLSNMESVHNLV YAQLQFTYDTLRGYI NRALAQIAEAWCVDQ RRTLEVFKELSKINP SAILSAIYNKPIAAR FMGDVLGLASCVTIN QTSVKVLRDMNVKES PGRCYSRPVVIFNFA NSSYVQYGQLGEDNE ILLGNHRTEECQLPS LKIFIAGNSAYEYVD YLFKRMIDLSSISTV DSMIALDIDPLENTD FRVLELYSQKELRSS NVFDLEEIMREFNSY KQHHHHHH(配列番号８３)	ATGTCGTGGACATCTCACCATTCTACAACGGCACCAA CCGCAACGCCAGTTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTCTCCGACT TCGGCCGCCCCAACTCCGCCCTCGAGACACACAGACT GGTGGCCTTCCTCGAGCGCGCCGACTCCGTCATCTCC TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTCACCTGCCAGC TCACATTCTGGGAGGCCTCCGAGCGCACCATCCGCTC CGAGGCCGAGGACTCATACCATTTCTCCAGCGCCAAG ATGACCGCCACCTTCCTCTCCAAGAAGCAGGAGGTCA ACATGAGCGACAGCGCTCTCGACTGCGTCCGCGACGA GGCCATCAACAAGCTCCAGCAGATCTTCAACACCTCC TACAACCAGACGTACGAGAAGTATGGAAACGTCAGTG TCTTCGAAACCACGGGCGGCCTGGTTGTATTCTGGCA GGGAATAAAGCAGAAGTCCCTCGTCGAGCTTGAGCGC CTCGCCAACCGCTCCTCCCTCAACCTCACCCACAACC GCACCAAGCGCTCCACCGACGGCAACAACGCTACCCA CCTGTCCAACATGGAGTCCGTCCACAACCTCGTCTAC GCCCAGCTCCAGTTCACCTACGACACCCTCCGCGGCT ACATCAACCGCGCCCTCGCCCAGATCGCCGAGGCCTG GTGCGTCGACCAGCGCCGCACCCTCGAGGTCTTCAAG GAGCTGAGTAAGATCAACCCTAGCGCGATCCTCAGCG CTATCTATAACAAGCCAATCGCTGCTAGGTTCATGGG AGACGTGCTCGGCCTCGCCTCCTGCGTGACCATCAAT CAGACATCCGTGAAGGTGCTGCGCGACATGAATGTCA AGGAGAGCCCAGGCCGCTGTTATTCCCGGCCCGTCGT CATTTTCAATTTCGCCAATAGCTCTTACGTCCAGTAC GGCCAGCTCGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTGGGCA ACCACCGCACCGAGGAGTGCCAGCTGCCTAGCCTCAA GATTTTCATTGCCGGCAATTCCGCTTACGAATACGTG GACTACCTCTTCAAGCGCATGATCGACCTCTCCTCCA TCTCCACCGTCGACTCCATGATCGCCCTGGATATCGA CCCTCTCGAGAACACCGACTTCCGCGTGTTGGAGCTC TACTCCCAGAAGGAGCTCAGATCCAGCAACGTATTCG ACCTCGAGGAGATCATGCGCGAGTTCAACTCCTATAA GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１３０)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ Ｂ６ＸＨｉｓ＿０５９	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG TSATHSHHSSHTTSA AHSRSGSVSQRVTSS QTVSHGVNETIYNTT LKYGDVVGVNTTKYP YRVCSMAQGTDLIRF ERNIVCTSMKPINED LDEGIMVVYKRNIVA HTFKVRVYQKVLTFR RSYAYIHTTYLLGSN TEYVAPPMWEIHHIN	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCTTGGTGGTGTGCGTGA ACTTGTGCATCGTGTGCTTGGGCGCCGCCGTGAGCAG CTCTAGCACCCGGGGCACCAGCGCCACCCACAGCCAC CACAGCAGCCACACGACCTCCGCCGCCCACTCACGGA GCGGCAGCGTGAGCCAGCGGGTGACCAGCTCACAGAC CGTGTCCCACGGCGTGAACGAGACGATCTACAACACC ACCCTGAAGTACGGCGACGTGGTGGGCGTCAACACTA CCAAGTACCCCTACCGGGTGTGCAGCATGGCCCAGGG CACCGACCTGATCCGGTTCGAGCGGAATATTGTGTGT ACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGG GCATCATGGTGGTCTACAAGAGAAACATTGTGGCCCA CACCTTCAAGGTGCGGGTGTACCAGAAGGTGCTGACC	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCCGGCGGAGCTACGCCTACATCCATACAACCTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TGCTGGGCAGCAACACCGAGTACGTGGCGCCTCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATCCACCACATCAACTCTCACTCGCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACAGCAGCTACAGCCGGGTGATCGCCGGCACCGTGT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTGGCCTACCACCGGGACAGCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTGATGCCCGACGACTATTCTAACACCCAC	
	GDVVDISPFYNGTNR	TCCACCAGATACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACA	
	NASYFGENADKFFIF	GCAGGGGCAGCACCTGGCTGTACCGGGAGACTTGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTGAACTGCATGGTGACCATCACCACCGCCCGGAGT	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTATCCATATCACTTCTTCGCCACCAGCACGGGCG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ACGTTGTGGACATCAGCCCCTTCTACAACGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGAGCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCCGGCCCAACAGCGCCCTGGAAACCCACCGGCT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTGGAGCGGGCCGACAGCGTGATCAGC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACTTTCTGGGAGGCCAGCGAGCGGACCATCCGGAG	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAAGACTCCTACCACTTCAGCAGCGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTGAGCAAGAAGCAGGAGGTGA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGATTCAGCTCTGGACTGCGTGCGGGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACTTACGAGAAGTATGGAAACGTGAGCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TGTTCGAGACAACCGGCGGCCTCGTGGTGTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGTATCAAGCAGAAGTCTCTCGTGGAGCTGGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTGGCCAACAGAAGCAGCCTGAACCTGACCCACAACC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GGACCAAGCGGAGCACCGACGGCAACAACGCTACCCA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	TCTGTCTAACATGGAGTCAGTGCACAACCTGGTGTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACCGGGCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCCTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAGGTGTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGTCCAAGATCAACCCTTCCGCCATCCTGAGCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CCATTTATAATAAGCCGATCGCCGCCCGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGATGTTCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTCACCATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCAGCGTTAAGGTCCTGCGGGACATGAATGTCA	
	KQHHHHHH(配列番号８３)	AGGAGAGCCCCGGCAGGTGCTACTCCCGCCCCGTGGT	
		GATATTCAACTTCGCCAACTCTAGCTACGTGCAGTAC	
		GGCCAACTAGGCGAGGACAACGAGATCTTGCTCGGTA	
		ACCACCGGACCGAGGAGTGCCAGTTACCTTCCCTGAA	
		GATTTTCATCGCGGGCAACTCCGCCTACGAGTATGTG	
		GACTACCTGTTCAAGCGGATGATCGATCTTTCTAGCA	
		TCAGCACCGTGGACAGCATGATAGCCCTGGACATCGA	
		CCCACTGGAGAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAGCTG	
		TACAGCCAGAAGGAGCTTCGGAGCAGCAATGTGTTCG	
		ACCTGGAGGAGATCATGCGGGAGTTCAATTCTTACAA	
		GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１３１)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿Ｔｒｇ	MESRIWCLVVCVNLC IVCLGAAVSSSSTRG	ATGGAGAGCCGGATCTGGTGCCTCGTGGTGTGCGTGA ACCTCTGCATCGTGTGCCTCGGCGCCGCCGTGTCTTC	Ｃ２／ＣＡＰ

B6XHis_060	TSATHSHHSSHTTSA	ATCCTCCACCCGGGGCACCTCCGCCACCCACTCCCAC	1／T
	AHSRSGSVSQRVTSS	CACTCCTCCCACACCACTAGTGCCGCCCACTCACGCT	100
	QTVSHGVNETIYNTT	CCGGCTCCGTCTCCCAGCGCGTCACCTCATCCCAGAC	
	LKYGDVVGVNTTKYP	AGTGAGCCACGGCGTCAACGAAACCATCTACAACACC	
	YRVCSMAQGTDLIRF	ACCCTCAAGTACGGCGACGTCGTGGGCGTGAACACTA	
	ERNIVCTSMKPINED	CAAAGTACCCCTACCGCGTCTGCTCCATGGCCCAGGG	
	LDEGIMVVYKRNIVA	CACCGACCTGATCCGCTTCGAGCGCAACATCGTCTGC	
	HTFKVRVYQKVLTFR	ACCTCCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTCGACGAGG	
	RSYAYIHTTYLLGSN	GCATCATGGTCGTCTACAAGAGGAACATTGTGGCCCA	
	TEYVAPPMWEIHHIN	CACCTTCAAGGTCCGCGTCTACCAGAAGGTCCTCACC	
	SHSQCYSSYSRVIAG	TTCCGCCGCTCCTACGCCTACATCCACACTACGTACC	
	TVFVAYHRDSYENKT	TCCTCGGCTCCAACACCGAGTACGTCGCCCCTCCCAT	
	MQLMPDDYSNTHSTR	GTGGGAGATCCACCACATCAACTCGCACAGCCAGTGC	
	YVTVKDQWHSRGSTW	TACTCCTCCTACTCCCGCGTCATCGCCGGCACCGTCT	
	LYRETCNLNCMVTIT	TCGTCGCCTACCACCGCGACTCCTACGAGAACAAGAC	
	TARSKYPYHFFATST	CATGCAGCTCATGCCCGACGACTATAGCAACACACAT	
	GDVVDISPFYNGTNR	AGCACCCGCTACGTCACCGTCAAGGACCAGTGGCATA	
	NASYFGENADKFFIF	GCAGAGGCTCCACCTGGCTCTACCGCGAGACGTGCAA	
	PNYTIVSDFGRPNSA	CCTCAACTGCATGGTCACCATCACCACCGCCCGCAGC	
	LETHRLVAFLERADS	AAGTATCCATATCACTTCTTCGCCACCTCCACAGGAG	
	VISWDIQDEKNVTCQ	ACGTGGTCGACATCTCGCCTTTCTACAACGGCACCAA	
	LTFWEASERTIRSEA	CCGCAACGCTAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG	
	EDSYHFSSAKMTATF	TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTCTCCGACT	
	LSKKQEVNMSDSALD	TCGGCCGCCCCAACTCCGCCCTCGAGACTCACCGCTT	
	CVRDEAINKLQQIFN	GGTGGCCTTCCTCGAGCGCGCCGACTCCGTCATCTCC	
	TSYNQTYEKYGNVSV	TGGGACATCCAGGACGAGAAGAACGTCACCTGCCAGC	
	FETTGGLVVFWQGIK	TGACCTTCTGGGAGGCCTCCGAGCGCACCATCCGCTC	
	QKSLVELERLANRSS	CGAGGCCGAGGACAGCTACCACTTCAGCAGCGCCAAG	
	LNLTHNRTKRSTDGN	ATGACCGCCACCTTCCTCTCCAAGAAGCAGGAGGTCA	
	NATHLSNMESVHNLV	ACATGAGCGACAGCGCCCTTGACTGCGTCCGCGACGA	
	YAQLQFTYDTLRGYI	GGCCATCAACAAGCTCCAGCAGATCTTCAACACCTCC	
	NRALAQIAEAWCVDQ	TACAACCAGACTTATGAGAAGTACGGAAACGTCTCCG	
	RRTLEVFKELSKINP	TTTTCGAGACAACAGGAGGCCTGGTTGTCTTCTGGCA	
	SAILSAIYNKPIAAR	GGGCATTAAGCAGAAGTCCCTCGTCGAGCTGGAGAGA	
	FMGDVLGLASCVTIN	CTCGCCAACCGCTCCTCCCTCAACCTCACCCACAACC	
	QTSVKVLRDMNVKES	GCACCAAGCGCTCCACCGACGGCAACAATGCTACACA	
	PGRCYSRPVVIFNFA	CCTGAGCAACATGGAGTCCGTCCACAACCTCGTCTAC	
	NSSYVQYGQLGEDNE	GCCCAGCTCCAGTTCACCTACGACACCCTCCGCGGCT	
	ILLGNHRTEECQLPS	ACATCAACCGCGCCCTCGCCCAGATCGCCGAGGCGTG	
	LKIFIAGNSAYEYVD	GTGCGTCGACCAGCGCCGCACCCTCGAGGTCTTCAAG	
	YLFKRMIDLSSISTV	GAGCTGTCCAAGATCAACCCTAGCGCCATCCTGTCCG	
	DSMIALDIDPLENTD	CAATCTATAACAAGCCTATCGCGGCTAGGTTCATGGG	
	FRVLELYSQKELRSS	CGATGTGCTCGGCCTCGCCTCCTGCGTGACTATTAAT	
	NVFDLEEIMREFNSY	CAGACCAGCGTCAAGGTGCTGCGCGACATGAACGTGA	
	KQHHHHHH(配列番号83)	AGGAGAGCCCTGGCCGCTGCTATTCCAGGCCCGTCGT	
		CATCTTCAATTTCGCCAATTCCAGCTATGTCCAGTAC	
		GGCCAGCTCGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTTGGCA	
		ACCACCGCACCGAGGAGTGTCAGCTCCCTAGCCTGAA	
		GATTTTCATTGCCGGCAATAGCGCTTATGAGTATGTG	

		GACTACCTCTTCAAGCGCATGATCGACCTCTCCTCCA TCTCCACCGTCGACTCCATGATCGCCCTGGACATCGA CCCACTGGAGAACACCGACTTCCGCGTGCTCGAACTC TACTCCCAGAAGGAACTGAGATCAAGCAACGTGTTCG ACCTCGAGGAGATCATGCGCGAGTTCAACTCTTATAA GCAGCACCACCACCATCATCAC(配列番号１３ ２)	
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿ＵＬ１ ３０＿０２ １	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６ ５)	ATGCTCAGACTTCTCCTCAGACACCACTTCCACTGCC TCTTGCTTTGTGCCGTCTGGGCCACACCTTGCCTCGC CAGCCCTTGGAGCACCTTGACAGCCAACCAGAACCCT TCCCCTCCTTGGTCAAAGTTGACCTACAGCAAGCCTC ACGACGCTGCTACCTTCTACTGTCCATTCCTGTACCC TAGCCCTCCAAGATCTCCGCTGCAGTTCAGCGGCTTC CAGAGGGTGTCTACCGGACCTGAGTGCAGGAATGAGA CGCTGTACCTGCTGTACAACAGAGAGGGCCAGACCCT GGTGGAAAGAAGCTCCACCTGGGTCAAGAAGGTAATC TGGTACCTGAGCGGCAGAAACCAGACAATACTCCAGA GAATGCCACGGACCGCTAGCAAGCCTAGCGATGGAAA CGTGCAGATTAGCGTGGAGGACGCAAAGATTTTCGGC GCCCACATGGTGCCAAAGCAGACAAAGCTGCTGCGGT TCGTGGTCAACGACGGCACCCGGTACCAGATGTGCGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACGTGTTCAGAGAT TACTCTGTGAGCTTCCAAGTGCGGCTCACCTTCACCG AAGCCAACAATCAGACCTACACTTTCTGTACTCACCC TAACCTGATCGTG(配列番号１３３)	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿ＵＬ１ ３０＿０２ ２	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６ ５)	ATGCTTAGACTCCTCCTCAGACACCACTTCCATTGTC TCCTTTTGTGCGCCGTGTGGGCCACCCCTTGCCTTGC ATCACCTTGGTCTACCCTCACCGCCAACCAGAACCCT AGCCCTCCTTGGAGTAAGTTAACATACTCTAAGCCGC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGTCCTTTCCTCTACCC AAGCCCACCTCGTAGCCCACTTCAGTTCTCTGGATTC CAGAGAGTTTCAACAGGCCCTGAGTGTCGGAACGAGA CTCTGTACCTGTTGTATAACAGAGAGGGACAGACCCT GGTGGAGCGGTCCTCCACCTGGGTGAAGAAGGTGATC TGGTATCTGAGCGGCAGAAACCAGACCATCCTGCAGC GGATGCCAAGGACCGCTAGCAAGCCAAGCGACGGCAA TGTGCAGATTAGCGTGGAGGATGCTAAGATTTTCGGC GCACACATGGTTCCTAAGCAGACCAAGCTGTTACGGT TCGTGGTGAACGATGGAACTCGGTACCAAATGTGCGT GATGAAGCTGGAGTCATGGGCACATGTGTTCCGTGAC TACTCTGTTTCTTTCCAGGTGCGCCTGACCTTCACCG AGGCCAATAACCAGACATACACCTTCTGTACGCACCC AAATCTGATCGTA(配列番号１３４)	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００
ＳＥ＿ＣＭ Ｖ＿ＵＬ１ ３０＿０２ ３	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ	ATGCTCAGACTTTTGCTCAGACACCACTTCCACTGTT TGTTGTTATGTGCCGTGTGGGCTACCCCTTGCCTCGC ATCTCCGTGGTCCACACTCACAGCCAACCAGAATCCT TCTCCTCCTTGGAGCAAGCTCACATATAGCAAGCCTC ACGACGCGGCAACCTTCTACTGCCCATTCCTGTATCC	Ｃ２／ ＣＡＰ １／Ｔ １００

	RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	TTCTCCTCCGCGGAGCCCTCTGCAGTTCTCCGGATTC CAGAGAGTGTCCACCGGTCCTGAGTGCAGAAATGAAA CACTGTATCTTCTCTACAACAGAGAGGGCCAGACCCT TGTGGAGAGAAGCAGCACCTGGGTGAAGAAGGTCATT TGGTATCTGTCTGGCAGAAACCAGACCATACTGCAGC GGATGCCAAGAACAGCCTCCAAGCCATCCGACGGTAA CGTGCAGATCTCCGTGGAGGACGCCAAGATTTTCGGC GCCCACATGGTGCCAAAGCAGACCAAGCTGCTGAGAT TCGTGGTGAACGATGGCACCAGGTACCAGATGTGCGT TATGAAGCTTGAGTCCTGGGCTCACGTGTTCAGAGAC TACTCTGTGAGCTTCCAGGTGAGACTGACATTCACAG AGGCCAACAACCAGACTTACACCTTCTGCACGCATCC TAATCTGATCGTG(配列番号１３５)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２４	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTCAGACTTCTTCTCAGACACCACTTCCACTGTT TGCTTCTCTGCGCAGTGTGGGCAACCCCTTGCCTTGC TTCCCCTTGGTCGACTCTCACCGCCAACCAGAATCCA AGCCCTCCTTGGAGCAAGCTCACTTACAGCAAGCCGC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGTCCTTTCCTGTACCC TAGCCCTCCAAGATCTCCTCTGCAATTCTCTGGATTC CAGAGAGTGAGCACCGGCCCAGAGTGCCGGAACGAGA CTCTGTATCTGCTGTACAATAGGGAGGGACAAACCCT GGTGGAGAGGAGCAGCACATGGGTGAAGAAGGTGATC TGGTACCTGAGCGGCAGAAACCAGACCATCCTGCAGA GAATGCCACGGACCGCCAGCAAGCCAAGCGATGGCAA CGTCCAGATTAGCGTGGAAGACGCCAAGATCTTCGGA GCCCACATGGTGCCTAAGCAGACCAAGCTTCTGCGAT TCGTGGTGAACGACGGTACCCGCTACCAAATGTGCGT GATGAAGCTGGAGTCATGGGCCCACGTCTTCCGCGAC TACAGCGTATCCTTCCAGGTGAGGCTTACCTTCACCG AGGCCAACAACCAAACCTACACATTCTGCACCCATCC AAATTTGATTGTG(配列番号１３６)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２５	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTCAGACTATTGTTGAGACATCACTTCCATTGCC TCCTTTGTGCGCCGTGTGGGCTACCCCTTGCCTCGC CTCACCTTGGAGCACCTTGACCGCCAACCAGAACCCG AGCCCTCCGTGGTCAAAGCTCACCTACAGCAAGCCTC ACGACGCCGCAACCTTCTATTGTCCATTCCTGTACCC TTCTCCGCCGAGGTCCCCTCTTCAGTTCAGCGGATTC CAGAGAGTGTCTACCGGACCAGAATGCAGAAACGAAA CACTGTATCTGCTGTACAACCGGGAGGGCCAGACCCT GGTCGAGCGGAGCTCTACCTGGGTCAAGAAGGTTATA TGGTATCTGAGCGGCAGGAACCAGACCATCCTGCAGC GCATGCCTAGAACCGCTAGCAAGCCAAGCGACGGCAA CGTTCAGATCTCCGTGGAGGACGCTAAGATCTTCGGC GCCCATATGGTGCCAAAGCAGACTAAGCTGCTGAGAT TCGTGGTAAACGACGGCACAAGATATCAGATGTGCGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCATGTGTTCAGGGAC TACTCCGTGAGTTTCCAGGTGAGGCTGACATTCACCG AGGCTAATAATCAGACCTACACCTTCTGCACTCACCC	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００

		AAATCTGATCGTG(配列番号１３７)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２６	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTCAGATTATTGCTCAGACACCACTTCCACTGCC TCCTCTTGTGCGCCGTGTGGGCGACACCGTGTCTCGC AAGCCCTTGGTCCACACTAACGGCCAACCAGAACCCT AGCCCTCCTTGGAGCAAGCTCACTTATAGCAAGCCAC ACGATGCGGCCACTTTCTACTGTCCTTTCCTGTATCC ATCCCCTCCTAGATCTCCTCTGCAGTTCAGCGGATTC CAGAGAGTATCTACTGGCCCTGAGTGCAGAAATGAAA CCCTCTATCTCCTGTACAATCGGGAGGGCCAGACTTT GGTGGAGCGCAGCTCCACCTGGGTGAAGAAGGTGATC TGGTACCTGAGCGGCAGAAACCAGACCATCCTACAGA GGATGCCAAGGACCGCCAGCAAGCCATCTGACGGCAA CGTGCAGATCTCTGTGGAGGACGCCAAGATCTTCGGA GCCCATATGGTGCCTAAGCAGACAAAGCTGTTGAGGT TCGTCGTGAATGACGGCACAAGATACCAGATGTGTGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCTCACGTGTTCCGAGAC TACAGCGTCTCGTTCCAGGTGAGACTGACATTCACCG AGGCAAACAACCAGACCTACACCTTCTGTACGCACCC TAACCTGATCGTT(配列番号１３８)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２７	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTTCGGCTCCTCCTTCGGCACCACTTCCACTGCC TCCTCCTCTGCGCCGTGTGGGCCACACCTTGCCTCGC CAGCCCCTGGAGCACCCTCACCGCCAACCAGAACCCC AGCCCTCCGTGGTCTAAGTTAACCTACAGCAAGCCCC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCCTTCCTGTACCC TTCACCGCCGCGGAGCCCGCTGCAGTTCAGCGGCTTC CAGCGGGTGAGCACCGGCCCCGAGTGCCGGAACGAGA CGCTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGGCCAGACCCT GGTGGAGCGGAGCAGCACCTGGGTGAAGAAGGTGATC TGGTACCTGAGCGGCCGGAACCAGACCATCCTGCAGC GGATGCCCCGGACCGCCTCAAAGCCAAGCGACGGCAA CGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAGATCTTCGGC GCCCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGTTGCTGCGCT TCGTGGTGAACGACGGCACCCGGTACCAGATGTGCGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCCCACGTGTTCCGGGAC TACAGCGTGAGCTTCCAGGTGCGGCTGACATTCACCG AGGCCAACAATCAGACCTACACCTTCTGCACCCACCC CAACCTGATCGTG(配列番号１３９)	Ｃ２／ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２８	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND	ATGTTACGGCTCCTTCTCCGCCACCACTTCCACTGCC TCTTACTCTGCGCCGTGTGGGCCACTCCATGCCTTGC CAGCCCCTGGAGCACCTTGACCGCCAACCAGAACCCC AGCCCACCTTGGAGTAAGCTCACCTACAGCAAGCCCC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCCTTCCTGTATCC GAGCCCACCGCGGAGCCCGCTGCAGTTCAGCGGCTTC CAGCGGGTGAGCACCGGCCCCGAGTGCCGGAACGAAA CCCTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGGCCAGACCCT GGTGGAGCGGAGCAGCACCTGGGTGAAGAAGGTGATC TGGTACCTGAGCGGCCGGAACCAGACCATCCTGCAGC GGATGCCCCGGACCGCTAGTAAGCCTAGCGACGGCAA	

10 20 30 40

	GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	CGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAGATCTTCGGC GCCCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGCTGCTTAGGT TCGTGGTGAACGACGGCACCCGGTACCAGATGTGCGT GATGAAGCTGGAGAGCTGGGCCCACGTGTTCCGGGAC TACAGCGTGAGCTTCCAGGTGCGGCTGACCTTCACCG AGGCCAACAACCAGACATACACCTTCTGCACCCACCC CAACCTGATCGTG(配列番号１４０)	
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２９	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTACGGCTCCTACTCCGCCACCACTTCCACTGCT TACTTTTGTGCGCCGTGTGGGCCACACCATGCTTGGC CAGCCCCTGGAGCACCCTCACCGCCAACCAGAACCCC TCACCTCCCTGGTCCAAGCTCACCTACTCCAAGCCCC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCCTTCCTCTATCC ATCTCCTCCACGCAGCCCACTCCAGTTCTCCGGCTTC CAGCGCGTCTCCACCGGCCCCGAGTGCCGCAACGAGA CGCTCTACCTCCTCTACAACCGCGAGGGCCAGACCCT CGTCGAGAGGTCATCCACCTGGGTCAAGAAGGTCATC TGGTACCTCTCCGGCCGCAACCAGACCATCCTCCAGC GCATGCCCCGCACCGCGTCTAAGCCGTCCGACGGCAA CGTCCAGATCTCCGTCGAGGACGCCAAGATCTTCGGC GCCCACATGGTCCCCAAGCAGACCAAGCTCCTCCGCT TCGTCGTCAACGACGGCACCCGCTACCAGATGTGCGT CATGAAGCTCGAGTCCTGGGCCCACGTCTTCCGCGAC TACTCCGTCTCCTTCCAGGTCCGCCTCACCTTCACCG AGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCACCC CAACCTCATCGTC(配列番号１４１)	ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０２９	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	ATGCTACGGCTCCTACTCCGCCACCACTTCCACTGCT TACTTTTGTGCGCCGTGTGGGCCACACCATGCTTGGC CAGCCCCTGGAGCACCCTCACCGCCAACCAGAACCCC TCACCTCCCTGGTCCAAGCTCACCTACTCCAAGCCCC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCCTTCCTCTATCC ATCTCCTCCACGCAGCCCACTCCAGTTCTCCGGCTTC CAGCGCGTCTCCACCGGCCCCGAGTGCCGCAACGAGA CGCTCTACCTCCTCTACAACCGCGAGGGCCAGACCCT CGTCGAGAGGTCATCCACCTGGGTCAAGAAGGTCATC TGGTACCTCTCCGGCCGCAACCAGACCATCCTCCAGC GCATGCCCCGCACCGCGTCTAAGCCGTCCGACGGCAA CGTCCAGATCTCCGTCGAGGACGCCAAGATCTTCGGC GCCCACATGGTCCCCAAGCAGACCAAGCTCCTCCGCT TCGTCGTCAACGACGGCACCCGCTACCAGATGTGCGT CATGAAGCTCGAGTCCTGGGCCCACGTCTTCCGCGAC TACTCCGTCTCCTTCCAGGTCCGCCTCACCTTCACCG AGGCCAATAACCAGACTTACACCTTCTGCACCCACCC CAACCTCATCGTC(配列番号１４２)	ＣＡＰ１／Ｔ１００
ＳＥ＿ＣＭＶ＿ＵＬ１３０＿０３０	MLRLLLRHHFHCLLL CAVWATPCLASPWST LTANQNPSPPWSKLT YSKPHDAATFYCPFL YPSPPRSPLQFSGFQ	ATGCTTCGGCTCCTCCTAAGGCACCACTTCCACTGCC TTTTGCTTTGCGCCGTGTGGGCCACCCCTTGCTTGGC CAGCCCCTGGAGCACCCTCACCGCCAACCAGAACCCC TCCCCTCCCTGGTCCAAGCTCACCTACTCCAAGCCCC ACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCCTTCCTCTACCC	ＣＡＰ１／Ｔ１００

	RVSTGPECRNETLYL LYNREGQTLVERSST WVKKVIWYLSGRNQT ILQRMPRTASKPSDG NVQISVEDAKIFGAH MVPKQTKLLRFVVND GTRYQMCVMKLESWA HVFRDYSVSFQVRLT FTEANNQTYTFCTHP NLIV(配列番号６５)	GTCCCCTCCACGCAGCCCACTCCAGTTCTCCGGCTTC CAGCGCGTCTCCACCGGCCCCGAGTGCCGCAACGAAA CACTCTACCTCCTCTACAACCGCGAGGGCCAGACCCT CGTCGAGCGCTCCTCCACCTGGGTCAAGAAGGTCATC TGGTACCTCTCCGGCCGCAACCAGACCATCCTCCAGC GCATGCCCCGCACCGCAAGCAAGCCATCCGACGGCAA CGTCCAGATCTCCGTCGAGGACGCCAAGATCTTCGGC GCCCACATGGTCCCCAAGCAGACCAAGCTCCTCCGCT TCGTCGTCAACGACGGCACCCGCTACCAGATGTGCGT CATGAAGCTCGAGTCCTGGGCCCACGTCTTCCGCGAC TACTCCGTCTCCTTCCAGGTCCGCCTCACCTTCACCG AGGCCAATAATCAGACATACACCTTCTGCACCCACCC CAACCTCATCGTC(配列番号１４３)	
ＵＬ１３１Ａ	MRLCRVWLSVCLCAV VLGQCQRETAEKNDY YRVPHYWDACSRALP DQTRYKYVEQLVDLT LNYHYDASHGLDNFD VLKRINVTEVSLLIS DFRRQNRRGGTNKRT TFNAAGSLAPHARSL EFSVRLFAN(配列番号６７)	ATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGT GCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGC GGAAAAGAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGG GACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTT ACAAGTATGTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAA CTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAACTTT GACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGT TGCTCATCAGCGACTTTAGACGTCAGAACCGTCGCGG CGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGT TCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCG TGCGGCTCTTTGCCAAC(配列番号１４４)	Ｃ２／Ｃａｐ１／尾部なし
ＵＬ１３１Ａ	MRLCRVWLSVCLCAV VLGQCQRETAEKNDY YRVPHYWDACSRALP DQTRYKYVEQLVDLT LNYHYDASHGLDNFD VLKRINVTEVSLLIS DFRRQNRRGGTNKRT TFNAAGSLAPHARSL EFSVRLFAN(配列番号６７)	ATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGT GCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGC GGAAAAGAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGG GACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTT ACAAGTATGTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAA CTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAACTTT GACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGT TGCTCATCAGCGACTTTAGACGTCAGAACCGTCGCGG CGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGT TCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCG TGCGGCTCTTTGCCAAC(配列番号１４４)	Ｃ２／キャップなし／Ｔ１００
ＵＬ１３１Ａ	MRLCRVWLSVCLCAV VLGQCQRETAEKNDY YRVPHYWDACSRALP DQTRYKYVEQLVDLT LNYHYDASHGLDNFD VLKRINVTEVSLLIS DFRRQNRRGGTNKRT TFNAAGSLAPHARSL EFSVRLFAN(配列番号６７)	ATGCGGCTGTGTCGGGTGTGGCTGTCTGTTTGTCTGT GCGCCGTGGTGCTGGGTCAGTGCCAGCGGGAAACCGC GGAAAAGAACGATTATTACCGAGTACCGCATTACTGG GACGCGTGCTCTCGCGCGCTGCCCGACCAAACCCGTT ACAAGTATGTGGAACAGCTCGTGGACCTCACGTTGAA CTACCACTACGATGCGAGCCACGGCTTGGACAACTTT GACGTGCTCAAGAGAATCAACGTGACCGAGGTGTCGT TGCTCATCAGCGACTTTAGACGTCAGAACCGTCGCGG CGGCACCAACAAAAGGACCACGTTCAACGCCGCCGGT TCGCTGGCGCCACACGCCCGGAGCCTCGAGTTCAGCG TGCGGCTCTTTGCCAAC(配列番号１４４)	Ｃ１／ＣＡＰ１／Ｔ１００

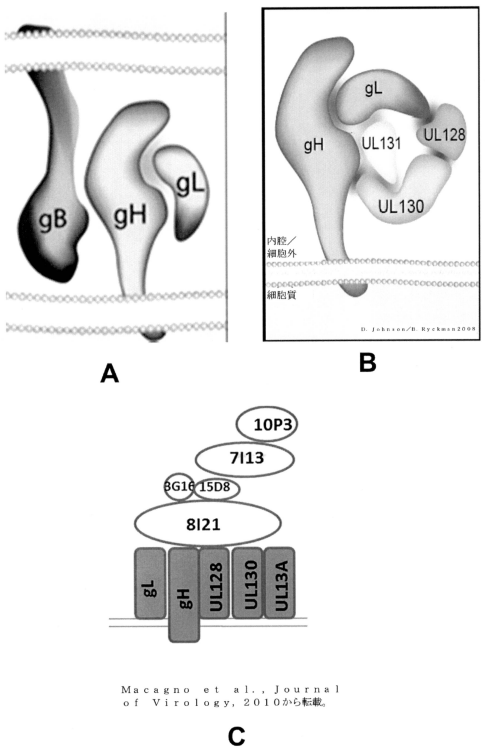
＊表１３に示されるヌクレオチド配列は、５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲをコードする配列に連結され得るオープンリーディングフレーム配列である。

５’ＵＴＲコード配列：ＴＣＡＡＧＣＴＴＴＴＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＡＣＡＧＡＡＧＣＴＡＡＴＡＣＧＡＣＴＣＡＣＴＡＴＡＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４５）

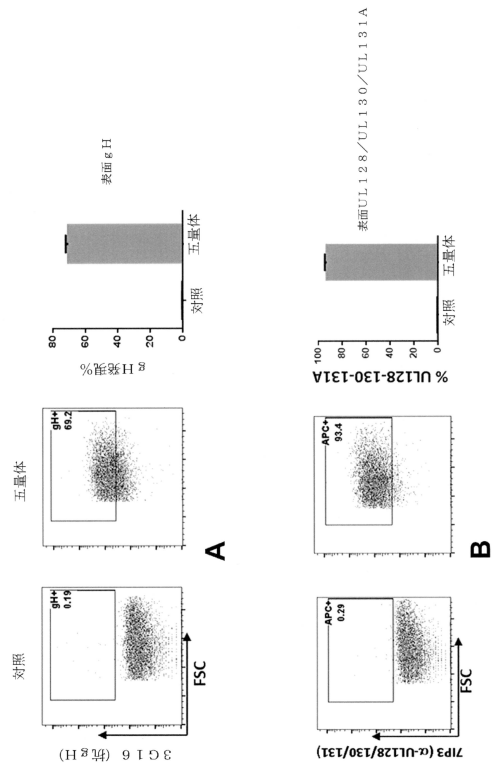
５’ＵＴＲ（プロモーターを有しない）コード配列：ＧＧＧＡＡＡＴＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＴＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＡＴＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ（配列番号１４６）

３’ＵＴＲコード配列：
ＴＧＡＴＡＡＴＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＧＣＣＡＴＧＣＴＴＣＴＴＧＣＣＣ
ＣＴＴＧＧＧＣＣＴＣＣＣＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＣＣＴＣＣＣＣＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＣ
ＧＴＡＣＣＣＣＣＧＴＧＧＴＣＴＴＴＧＡＡＴＡＡＡＧＴＣＴＧＡＧＴＧＧＧＣＧＧＣ（配列番号１４７）
Ｃ１：化学修飾なし
Ｃ２：Ｎ１－メチルシュードウリジン化学修飾
【０７６４】
実施例３８　コドン最適化ｍＲＮＡ変異体構築物からのｇＢの発現
ＨＥＫ２９３細胞内または細胞表面上のＨＣＭＶ糖タンパク質Ｂ（ｇＢ）発現レベルを、コドン最適化ｇＢ　ｍＲＮＡ変異体（変異体番号１～変異体番号１０、それぞれ配列番号９４、１５７、及び９５～１０２、表１３を参照されたい）について試験した。Ｔｒａｎｓ　ＩＴ（登録商標）－ｍＲＮＡ　Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｍｉｒｕｓ　Ｂｉｏ　ＬＬＣ）を製造業者の推奨に従って使用して、コドン最適化ｇＢ　ｍＲＮＡ変異体をコードするｍＲＮＡで、ＨＥＫ２９３細胞を一時的にトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間の時点で、Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ｍｉｎｉ－ＥＤＴＡ　ｆｒｅｅプロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補充した１％のジギトニン緩衝液中に細胞を溶解した。事前に透明化した溶解物を、Ｎｏｖｅｘの４～１２％のＢｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で分解し、抗ｇＢマウスモノクローナル抗体（クローンＣＨ２８、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）及びマウス抗βアクチン（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）でブロットした。Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６８０ヤギ抗マウスＩｇＧ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を二次抗体として使用した。全ての画像を、ＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＭＰ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）で撮像した。
【０７６５】
結果は、コドン最適化変異体の全てが発現したことを示す。野生型ｇＢ　ｍＲＮＡと比較して、コドン最適化した変異体のいくつか（変異体番号１～変異体番号４、変異体番号９、及び変異体番号１０）は、ＨＥＫ２９３細胞内の発現の増強を示し、中でも変異体番号４は、最も高い発現レベルを示した（図５２）。
【０７６６】
等価物
当業者は、本明細書に記載された本開示の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または慣用的な実験より少ない実験を用いて確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。
【０７６７】
本明細書に開示される特許文献を含む全ての参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。本出願は、「ヒトサイトメガロウイルスワクチン」と題された２０１６年１０月２１日出願のＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５８３１０号の全ての図面及び明細書の全ての部分（アミノ酸／ポリヌクレオチド配列の配列表を含む）を含む内容全体を参照により組み込む。

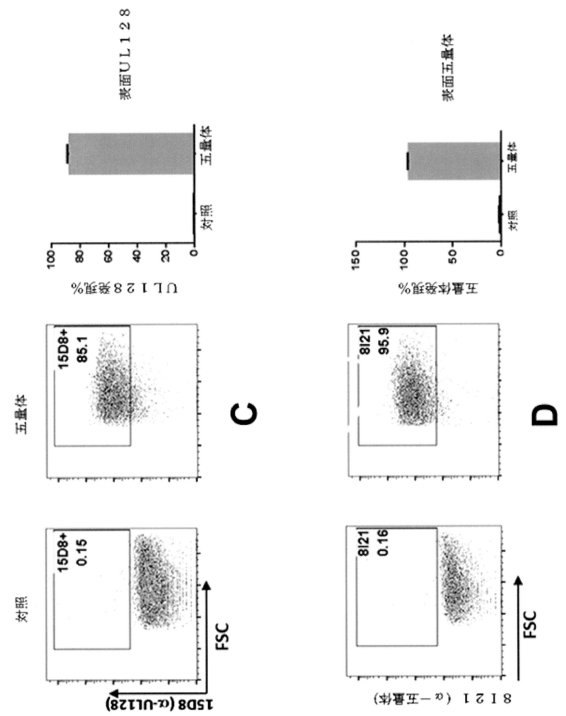
【図１】



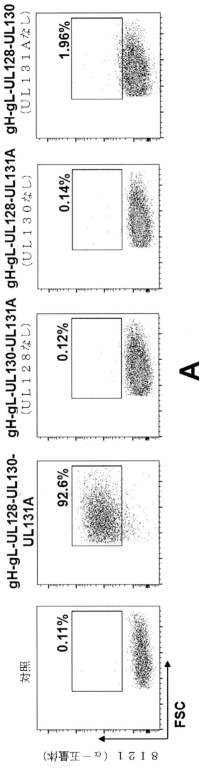
【図２－１】



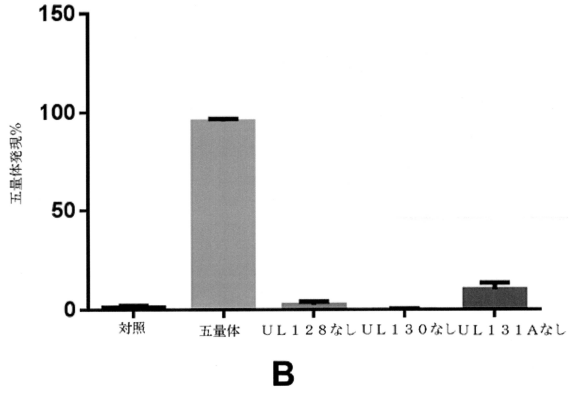
【図２－２】



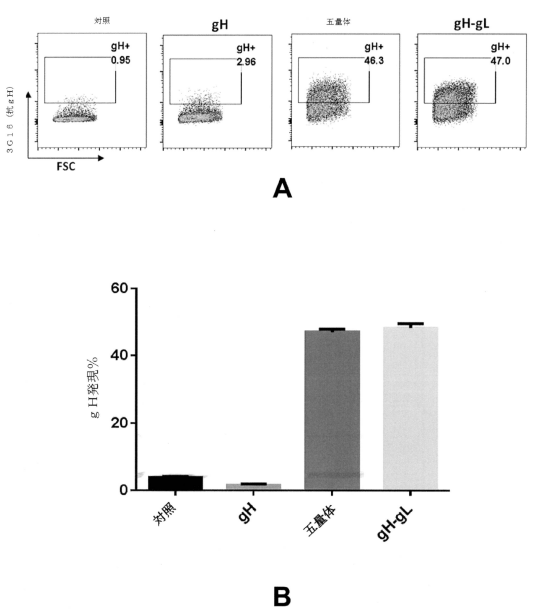
【図３－１】



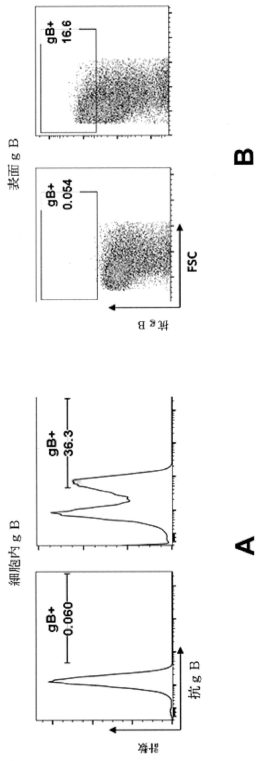
【図３－２】



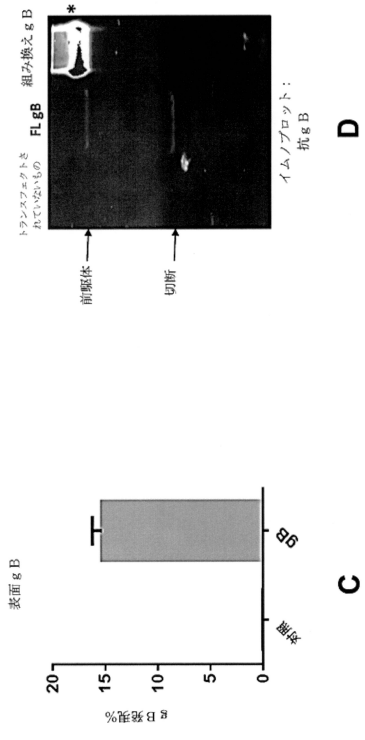
【図４】



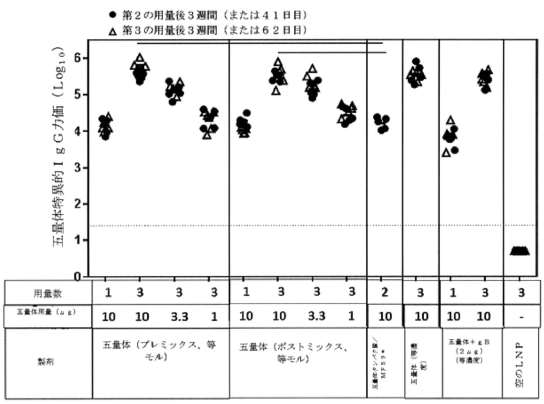
【図５－１】



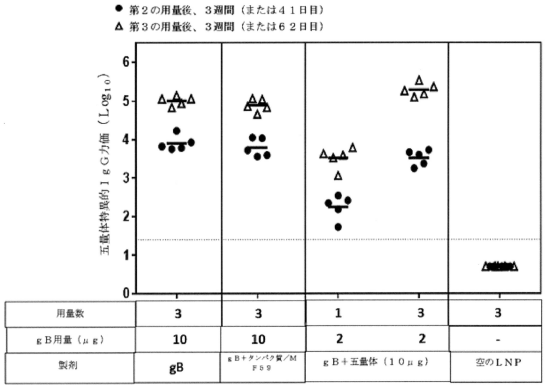
【図５－２】



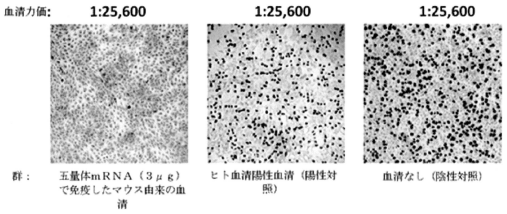
【図６】



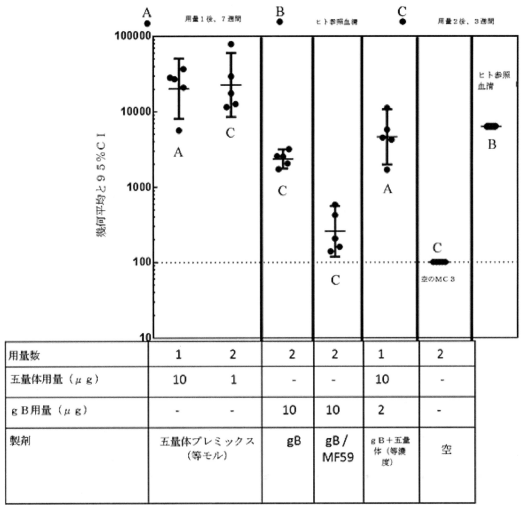
【図７】



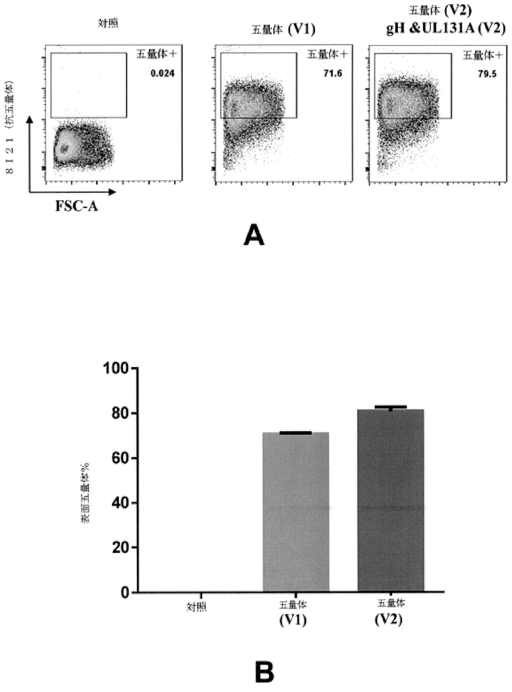
【図８】



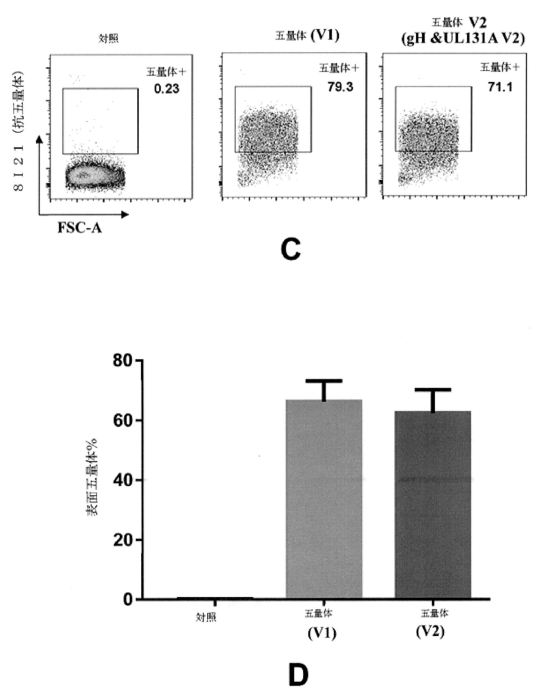
【図９】



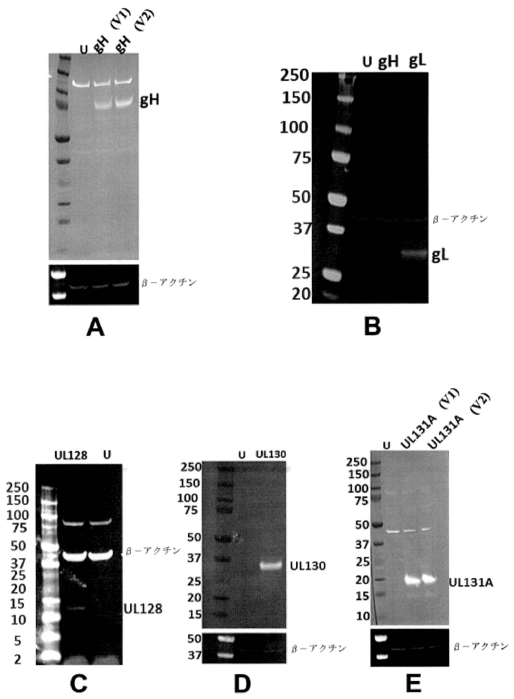
【図１０－１】



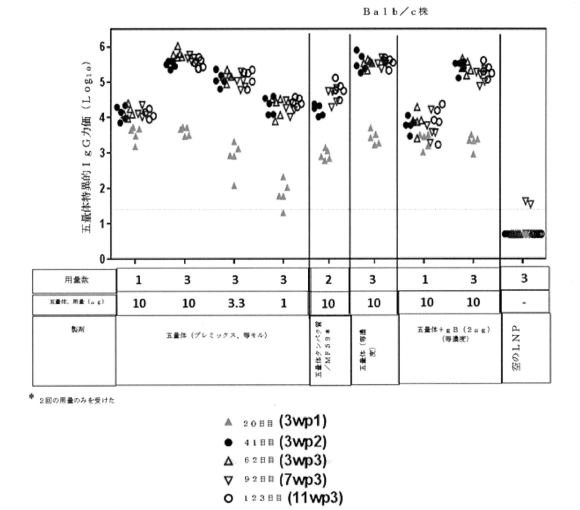
【図１０－２】



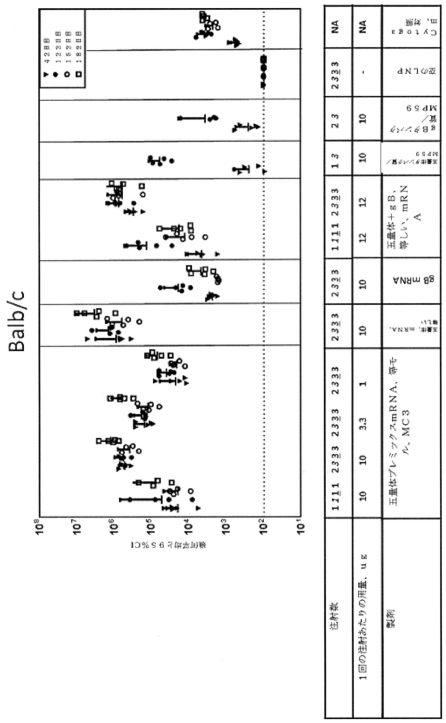
【図１１】



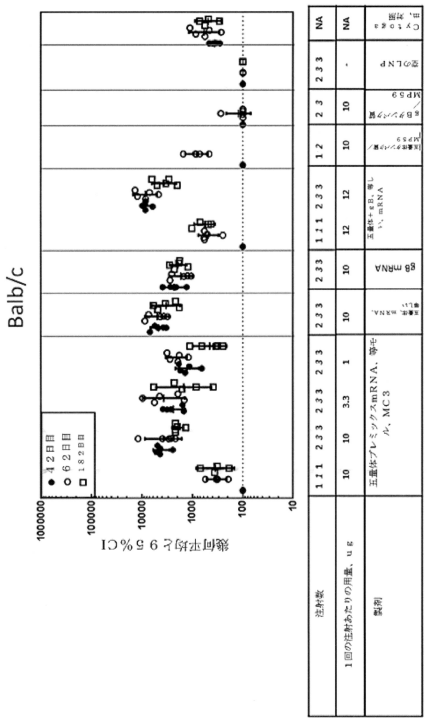
【図１２】



【図１３】



【図１４】



【図１５】

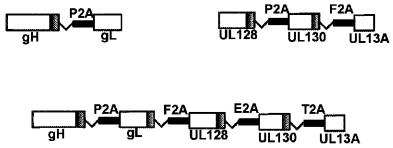
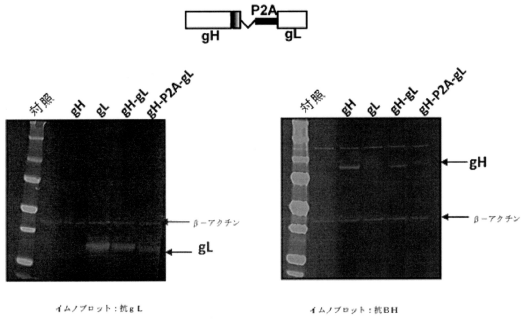
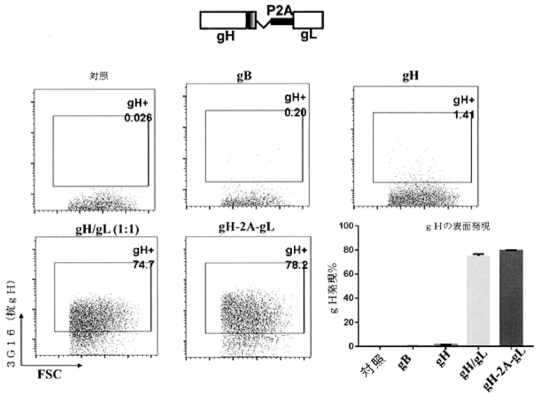


Fig. 15

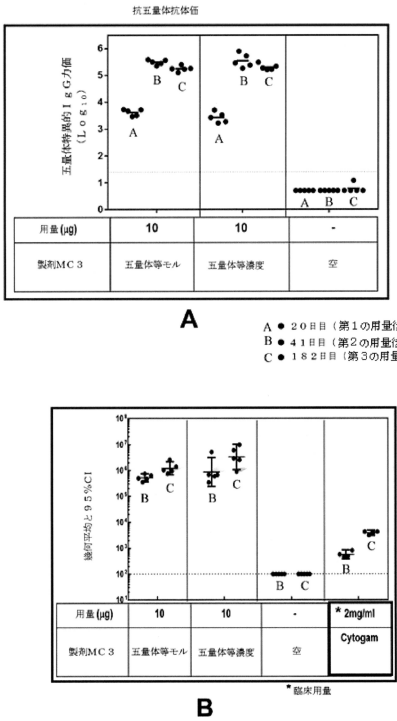
【図１６】



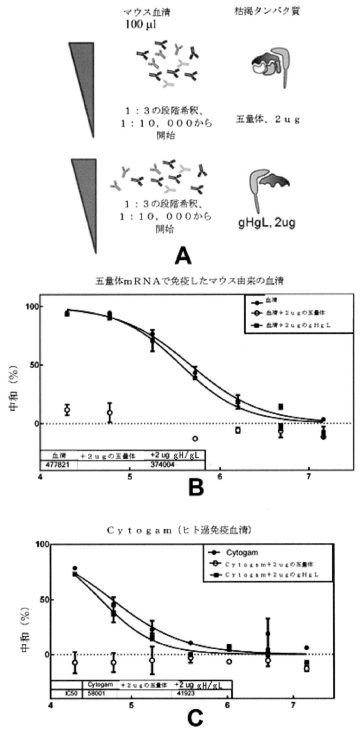
【図１７】



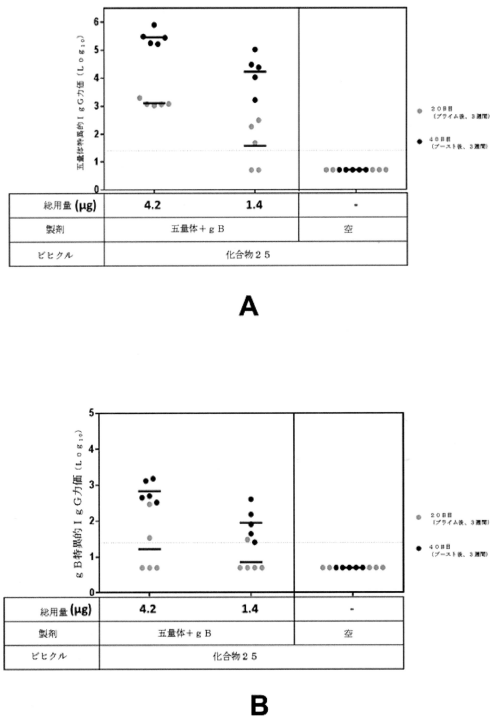
【図１８】



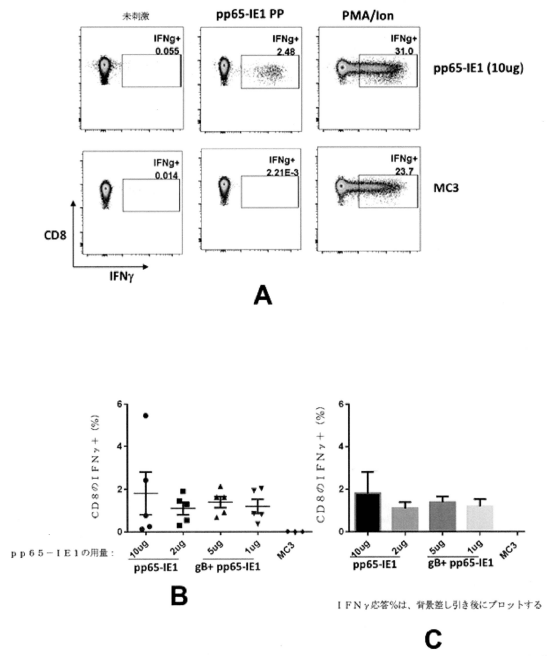
【図１９】



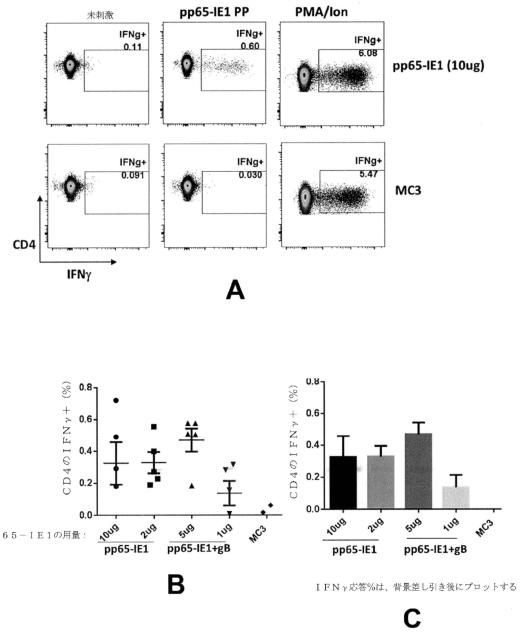
【図２０】



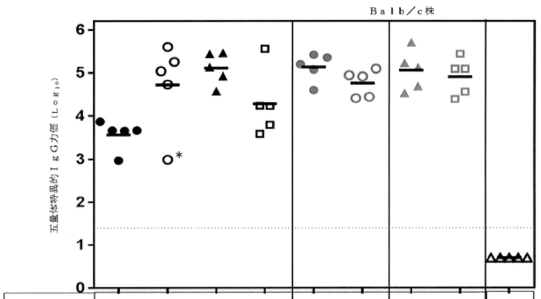
【図２１】



【図２２】



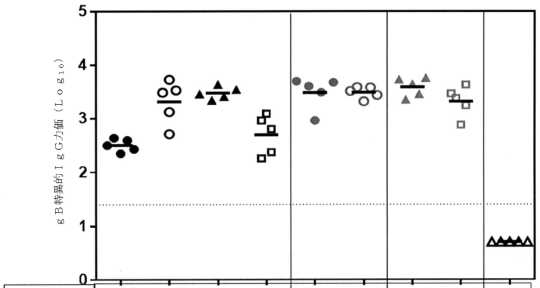
【図２３】



用量数	1	2	2	2	2	2	2	2	2
五量体用量（μｇ）	8.8	8.8	2.9	1	8.6	2.9	8.8	2.9	-
製剤	五量体＋ｇＢ				五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１		五量体		空のＬＮＰ

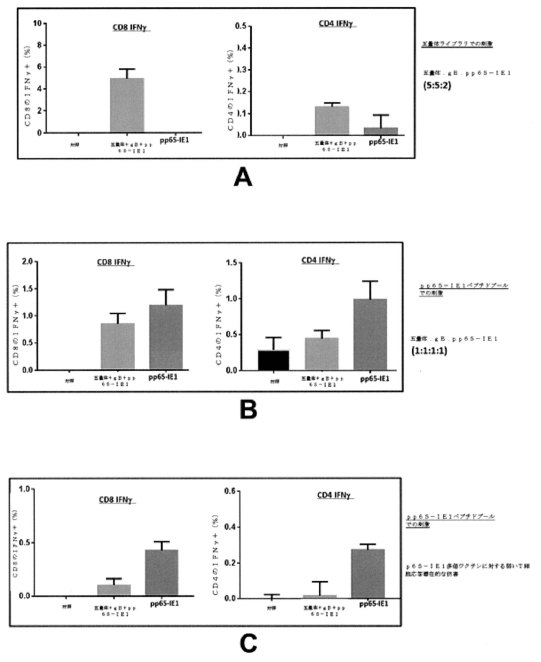
＊外れ値－第２の用量を受けなかった

【図２４】

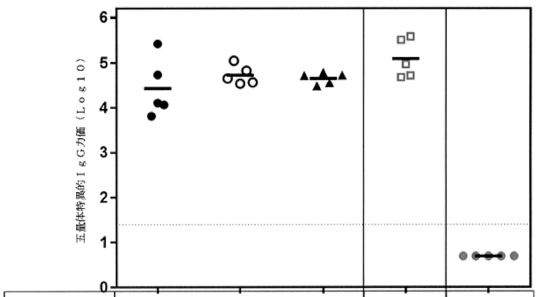


用量数	1	2	2	2	2	2	2	2	2
ｇＢ用量（μｇ）	1.8	1.8	0.6	0.2	1.7	0.6	1.7	0.6	-
製剤	五量体＋ｇＢ				五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１		ｇＢ		空のＬＮＰ

【図２５】

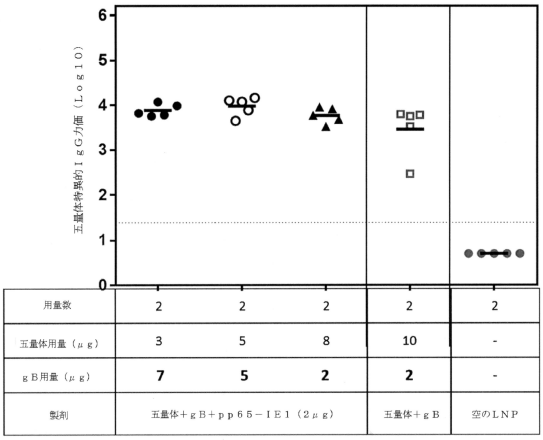


【図２６】

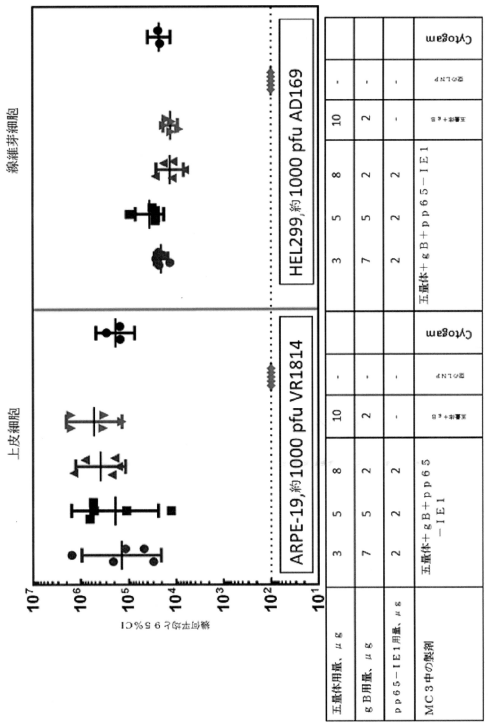


用量数	2	2	2	2	2
五量体用量（μｇ）	3	5	8	10	-
ｇＢ用量（μｇ）	7	5	2	2	-
製剤	五量体＋ｇＢ＋ｐｐ６５－ＩＥ１（２μｇ）			五量体＋ｇＢ	空のＬＮＰ

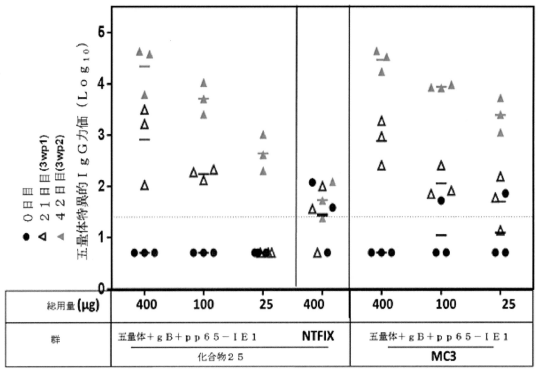
【図２７】



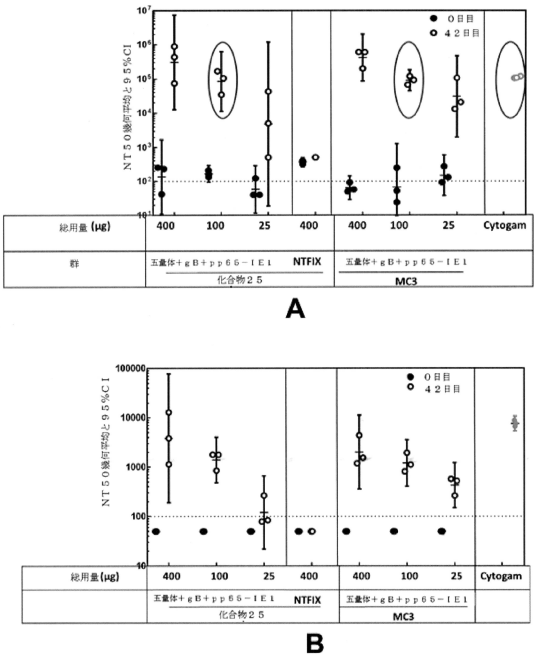
【図２８】



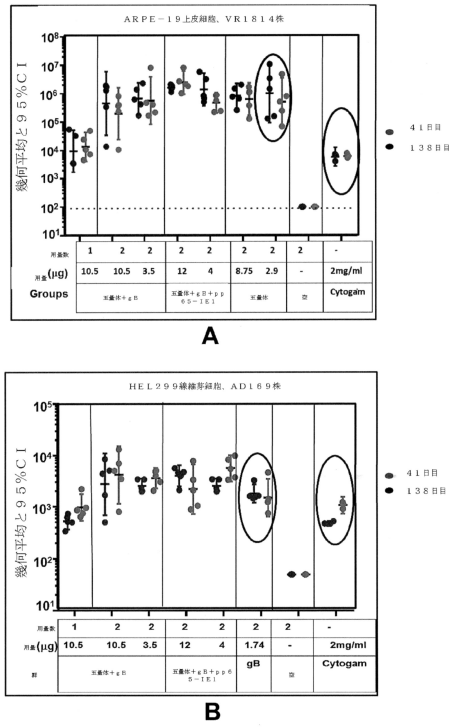
【図２９】



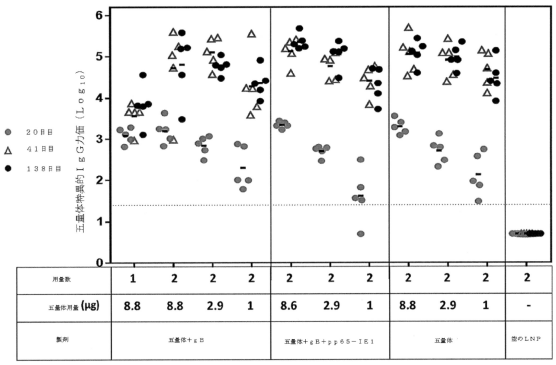
【図３０】



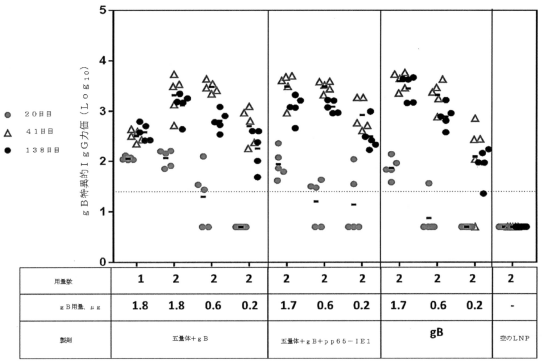
【図３１】



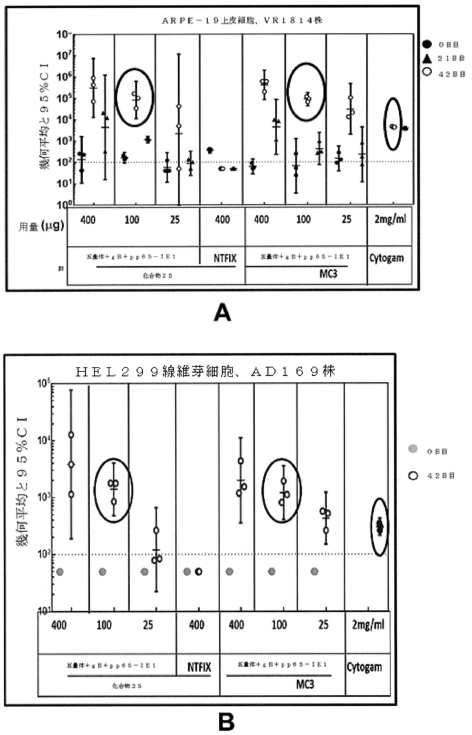
【図３２】



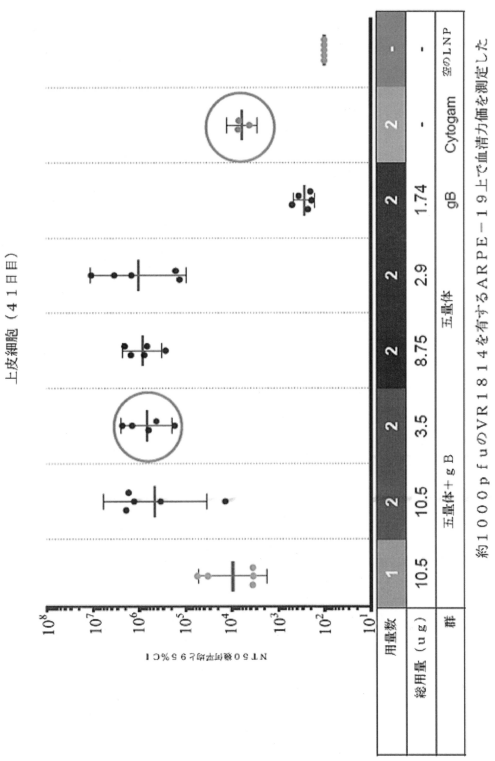
【図３３】



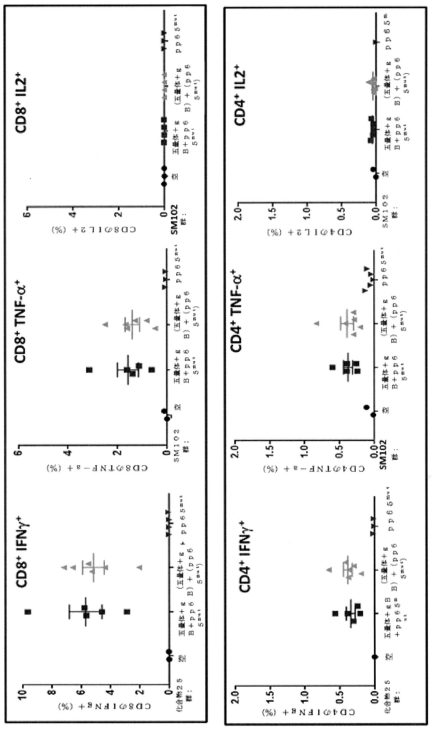
【図３４】



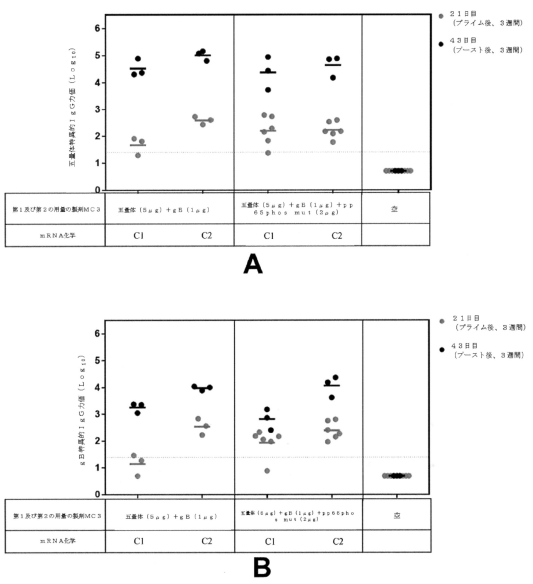
【図３５】



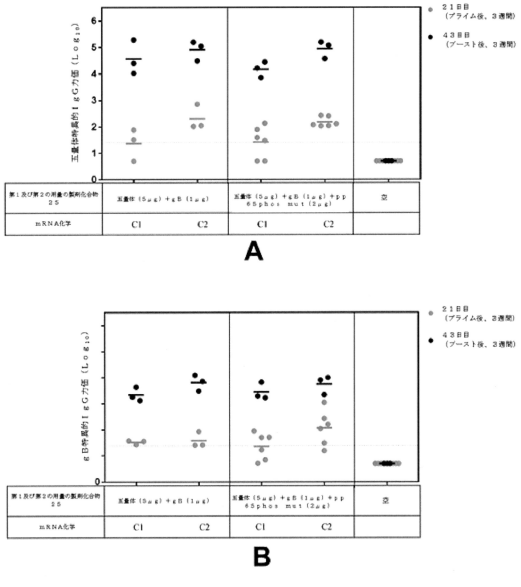
【図３６】



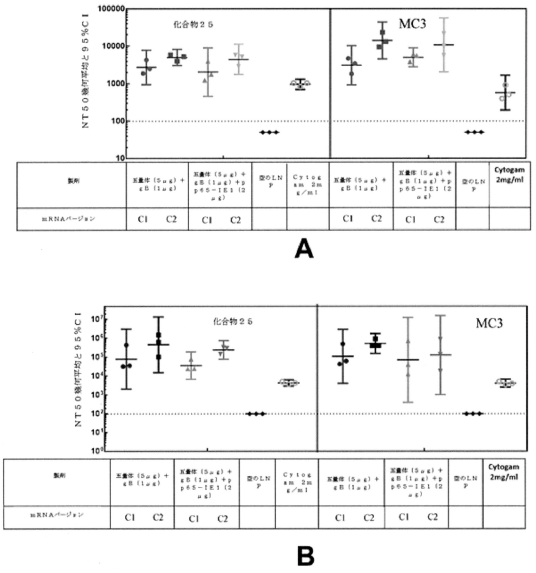
【図３７】



【図３８】



【図３９】



【図４０Ａ】

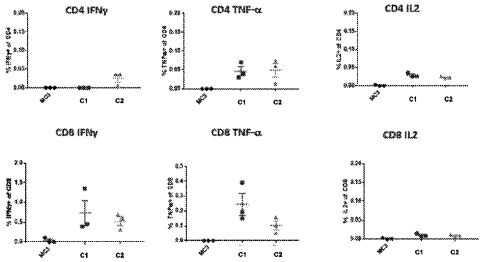


Fig. 40A

【図４０Ｂ】

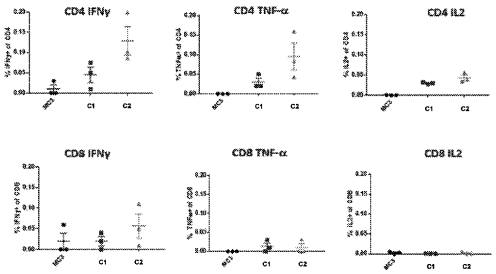


Fig. 40B

【図４０Ｃ】

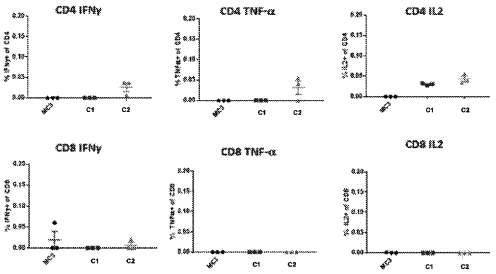
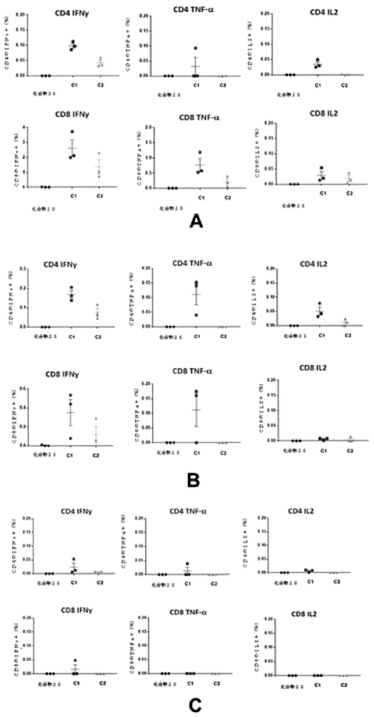
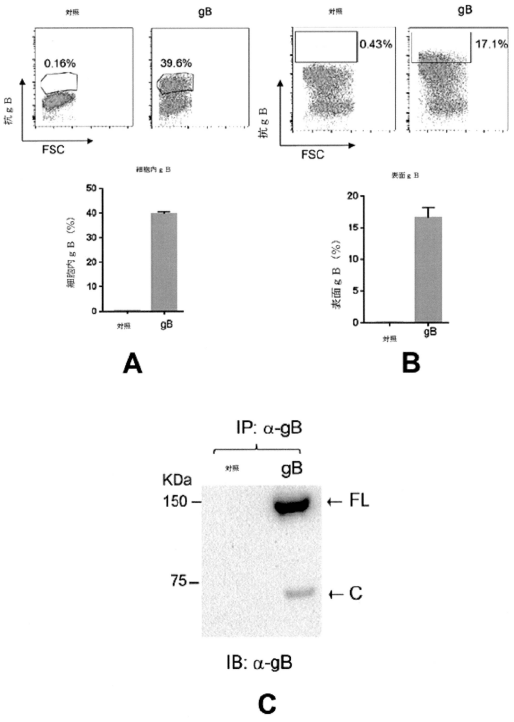


Fig. 40C

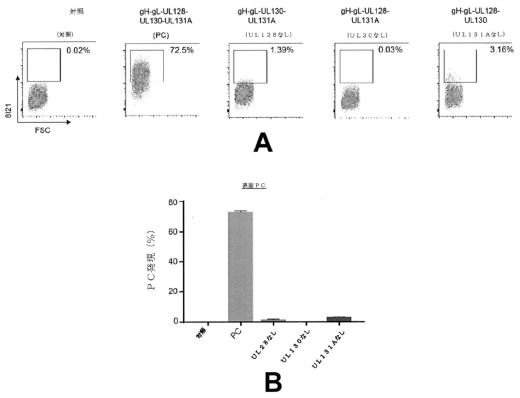
【図４１】



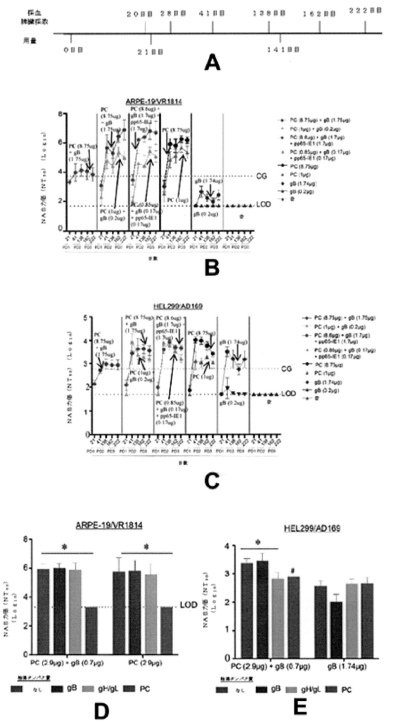
【図４２】



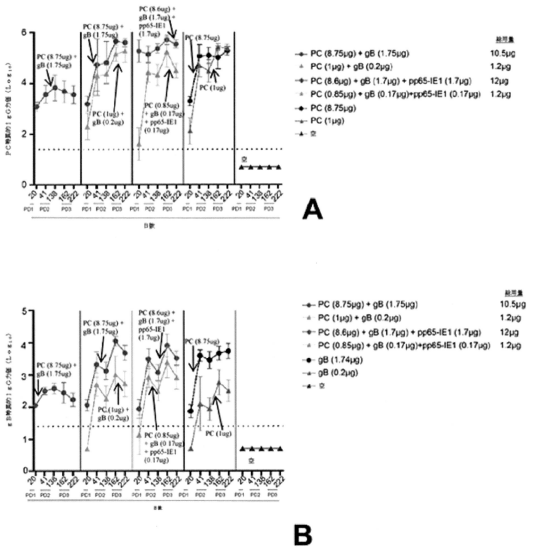
【図４３】



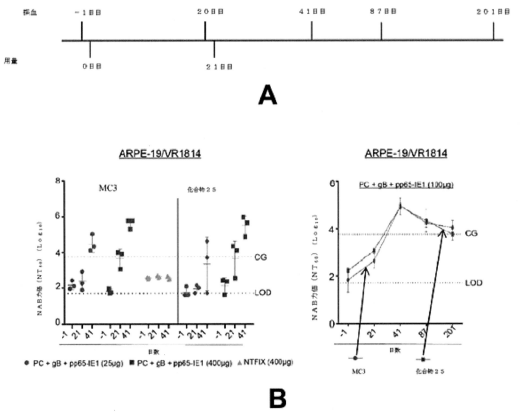
【図４４】



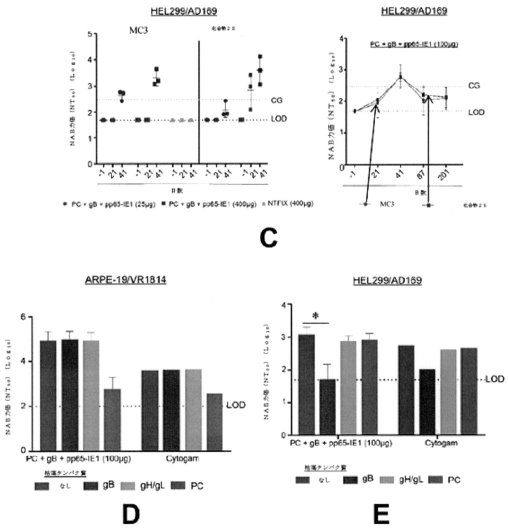
【図４５】



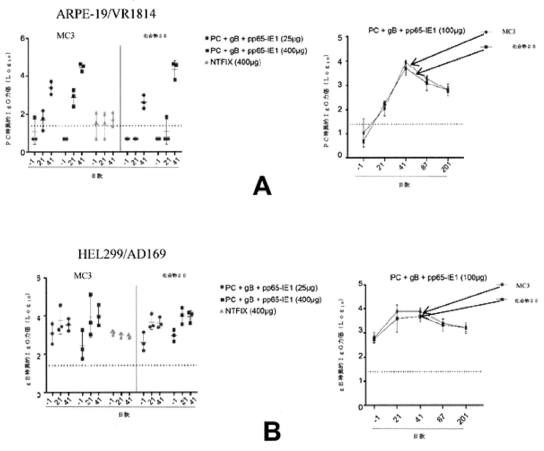
【図４６－１】



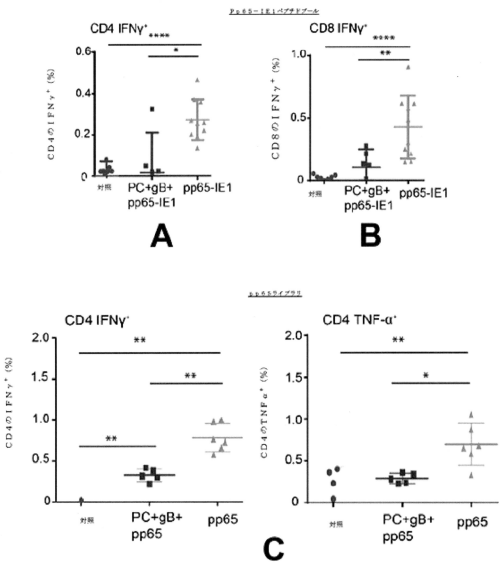
【図４６－２】



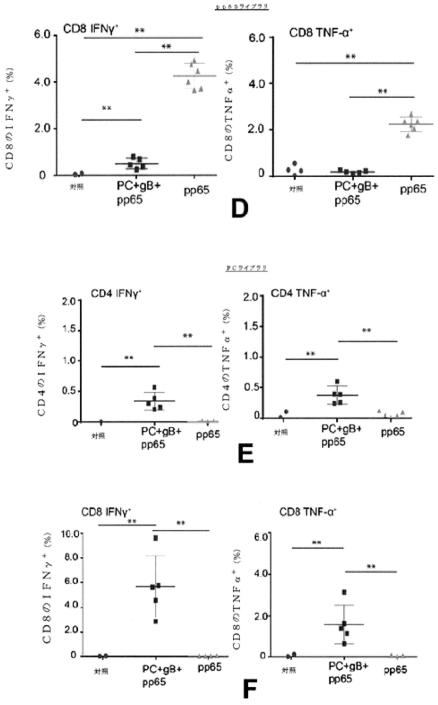
【図４７】



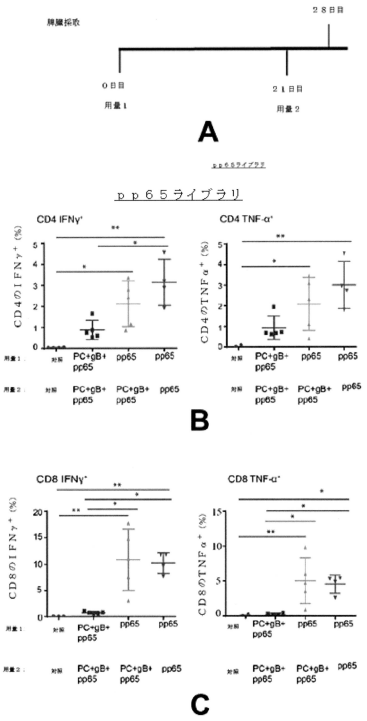
【図４８－１】



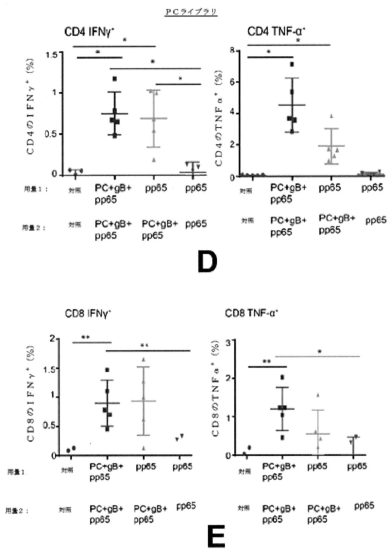
【図４８－２】



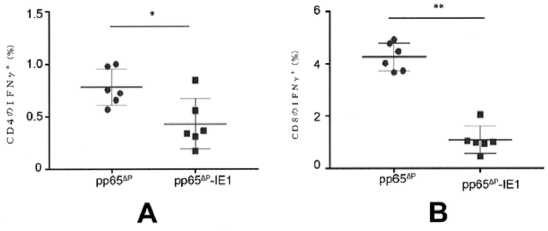
【図４９－１】



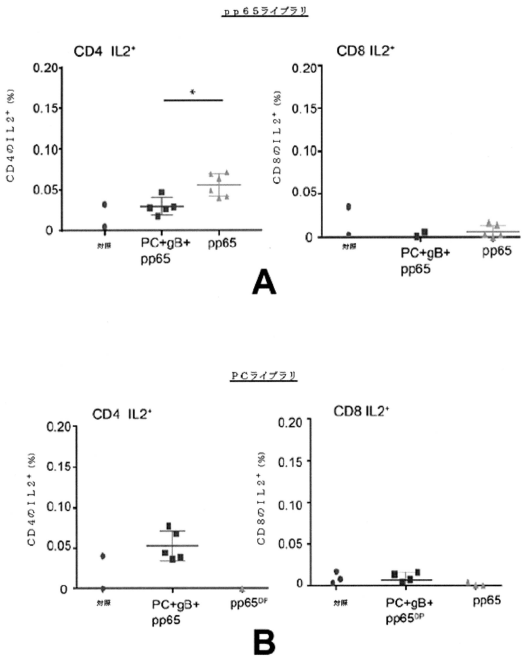
【図４９－２】



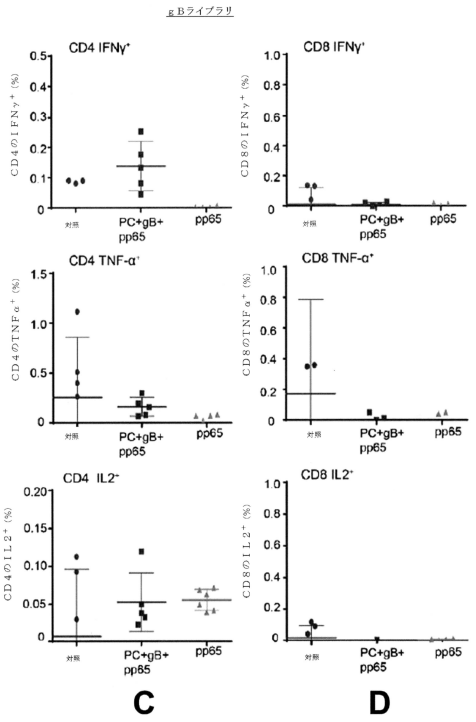
【図５０】



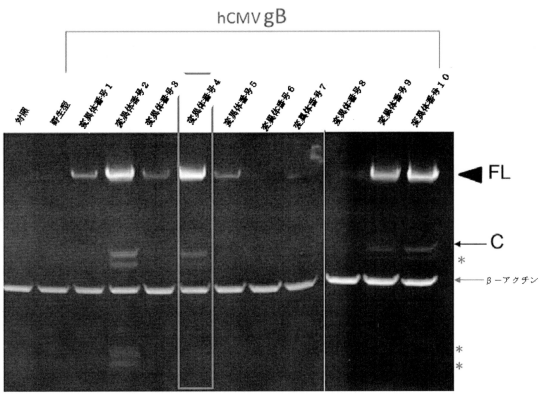
【図５１－１】



【図５１－２】



【図５２】



【配列表】
0006980780000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***31/22***	***(2006.01)***	A61P	31/22
C12N	*15/38*	*(2006.01)*	C12N	15/38
C07K	*14/045*	*(2006.01)*	C07K	14/045
A61K	*31/7105*	*(2006.01)*	A61K	31/7105
A61K	*31/7115*	*(2006.01)*	A61K	31/7115
A61K	*47/18*	*(2006.01)*	A61K	47/18
A61P	*37/04*	*(2006.01)*	A61P	37/04

(31)優先権主張番号 62/490,510
(32)優先日 平成29年4月26日(2017.4.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/548,184
(32)優先日 平成29年8月21日(2017.8.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 シヌ・ジョン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４０・ケンブリッジ・リンジ・アヴェニュー・３１８・ユニット・４０３

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特表２０１３－５４４５０４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２４２７１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００３／０５９３８１（WO，Ａ２）
国際公開第２０１５／０８２５７０（WO，Ａ１）
特表２０１１－５２５１９１（ＪＰ，Ａ）
Vaccine, 2015年, Vol.33, pp.7328-7336
J.Virol., 2015年, Vol.89, pp.11884-11898

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３９／００－３９／４４
ＣＡ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）