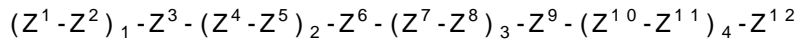


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造：



(式中、 Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} は、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味し； Z^2 、 Z^5 、 Z^8 及び Z^{11} は、システイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択される任意に存在していてもよいアミノ酸を意味し； Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する)

を含んでなる単離された単量体ペプチド。

【請求項 2】

前記 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の化学的部分が8~30アミノ酸の直鎖アミノ酸配列である、請求項1に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 3】

Z^2 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、請求項1又は2に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 4】

Z^5 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、請求項1~3のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 5】

Z^8 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、請求項1~4のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 6】

Z^{11} がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、請求項1~5のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 7】

Z^7 が、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味する、請求項1~6のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 8】

Z^{10} が、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味する、請求項1~7のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 9】

Z^6 が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、請求項1~8のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 10】

Z^9 が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、請求項1~9のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 11】

Z^{12} が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、請求項1～10のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項12】

Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} の後にグリシン(G)又はアラニン(A)が続いている、請求項1～11のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項13】

Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、特定の天然抗原に対して、45%を超えるような、50%を超えるような、55%を超えるような、60%を超えるような、65%を超えるような、70%を超えるような、75%を超えるような、80%を超えるような、85%を超えるような、90%を超えるような、95%を超えるような、96%を超えるような、97%を超えるような、98%を超えるような、99%を超えるような、100%のような、40%を超える配列同一性を有する抗原に由来する8～30アミノ酸の直鎖アミノ酸配列である、請求項1～12のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

10

【請求項14】

Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、細菌、ウイルス、寄生体、真菌のような感染因子又はガン遺伝子(肺、胃、乳ガン)のようなガン抗原又は糖尿病、多発性硬化症(MS)、セリアック病、筋痛性脳脊髄炎(ME)、乾癬及び/若しくはクローン病のような自己免疫疾患を引き起こす抗原のような疾患抗原に由来するタンパク質又はペプチド配列の特定の天然抗原を意味する、請求項1～13のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

20

【請求項15】

前記特定の天然抗原が、キャプシドタンパク質のような構造タンパク質、調節タンパク質、酵素タンパク質及びタンパク質分解性タンパク質のようなウイルスタンパク質である、請求項14に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項16】

前記ウイルスタンパク質が、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、例えば、M2タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、サイトメガロウイルス(CMV)及びヒトパピローマウイルス(HPV)から選択されるウイルスの、コアタンパク質又はエンベロープタンパク質から選択される、請求項14又は15に記載の単離された単量体ペプチド。

30

【請求項17】

前記ウイルスタンパク質が、サブタイプ1a及び1bのような遺伝子型1、サブタイプ2a及び2bのような遺伝子型2、サブタイプ3aのような遺伝子型3、遺伝子型4、遺伝子型5及び遺伝子型6のような特定の遺伝子型の任意の1つのHCVコンセンサス配列から選択されるC型肝炎ウイルスのウイルスタンパク質である、請求項16に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項18】

$(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9-(Z^{10}-Z^{11})_4-Z^{12}$ で規定されるアミノ酸配列が天然抗原の天然型配列中に見出されない、請求項1～17のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項19】

11～60アミノ酸のような、12～60アミノ酸のような、13～60アミノ酸のような、14～60アミノ酸のような、15～60アミノ酸のような、16～60アミノ酸のような、17～60アミノ酸のような、18～60アミノ酸のような、19～60アミノ酸のような、20～60アミノ酸のような、21～60アミノ酸のような、22～60アミノ酸のような、23～60アミノ酸のような、24～60アミノ酸のような、25～60アミノ酸のような、26～60アミノ酸のような、27～60アミノ酸のような、28～60アミノ酸のような、29～60アミノ酸のような、30～60アミノ酸のような、31～60アミノ酸のような、32～60アミノ酸のような、33～60アミノ酸のような、34～60アミノ酸のような、35～60アミノ酸のような、36～60アミノ酸のような、37～60アミノ酸のような、38～60アミノ酸のような、39～60アミノ酸のような、40～60アミノ酸のような、42～60アミノ酸のような、44～60アミノ酸のような、46～60アミノ酸のような、48～60ア

40

50

ミノ酸のような、50～60アミノ酸のような、52～60アミノ酸のような、54～60アミノ酸のような、56～60アミノ酸のような、58～60アミノ酸のような、10～60アミノ酸のものである、請求項1～18のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項20】

10～58アミノ酸のような、10～56アミノ酸のような、10～54アミノ酸のような、10～52アミノ酸のような、10～50アミノ酸のような、10～48アミノ酸のような、10～46アミノ酸のような、10～44アミノ酸のような、10～42アミノ酸のような、10～40アミノ酸のような、10～39アミノ酸のような、10～38アミノ酸のような、10～37アミノ酸のような、10～36アミノ酸のような、10～35アミノ酸のような、10～34アミノ酸のような、10～33アミノ酸のような、10～32アミノ酸のような、10～31アミノ酸のような、10～30アミノ酸のような、10～29アミノ酸のような、10～28アミノ酸のような、10～27アミノ酸のような、10～26アミノ酸のような、10～25アミノ酸のような、10～24アミノ酸のような、10～23アミノ酸のような、10～22アミノ酸のような、10～21アミノ酸のような、10～20アミノ酸のような、10～19アミノ酸のような、10～18アミノ酸のような、10～17アミノ酸のような、10～16アミノ酸のような、10～15アミノ酸のような、10～14アミノ酸のような、10～13アミノ酸のような、10～12アミノ酸のような、10～11アミノ酸のような、10～60アミノ酸のものである、請求項1～19のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

10

【請求項21】

約50アミノ酸を超えないような、約45アミノ酸を超えないような、約40アミノ酸を超えないような、約38アミノ酸を超えないような、約36アミノ酸を超えないような、約34アミノ酸を超えないような、約32アミノ酸を超えないような、約30アミノ酸を超えないような、約28アミノ酸を超えないような、約26アミノ酸を超えないような、約24アミノ酸を超えないような、約22アミノ酸を超えないような、約20アミノ酸を超えないような、約18アミノ酸を超えないような、約16アミノ酸を超えないような、約14アミノ酸を超えないような、約12アミノ酸を超えないような、約10アミノ酸を超えないような、約55アミノ酸を超えないアミノ酸からなる、請求項1～20のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

20

【請求項22】

少なくとも約12アミノ酸のような、少なくとも約14アミノ酸のような、少なくとも約16アミノ酸のような、少なくとも約18アミノ酸のような、少なくとも約20アミノ酸のような、少なくとも約22アミノ酸のような、少なくとも約24アミノ酸のような、少なくとも約26アミノ酸のような、少なくとも約28アミノ酸のような、少なくとも約30アミノ酸のような、少なくとも約32アミノ酸のような、少なくとも約34アミノ酸のような、少なくとも約36アミノ酸のような、少なくとも約38アミノ酸のような、少なくとも約40アミノ酸のような、少なくとも約45アミノ酸のような、少なくとも約50アミノ酸のような、少なくとも約55アミノ酸のような、少なくとも約60アミノ酸のような、少なくとも約10アミノ酸からなる、請求項1～21のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

30

【請求項23】

$(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9-(Z^{10}-Z^{11})_4-Z^{12}$ の全体の正味電荷が、1、2、3、4又は5を上回るような0以上である、請求項1～22のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

40

【請求項24】

体液性免疫応答を誘導することができる、請求項1～23のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項25】

Cys、Lys、Asp及びGlu残基又はそれらの誘導體から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含んでなる、請求項1～24のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項26】

1以上のCys-Cys結合のような1以上の分子内結合を含む、請求項1～25のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

50

【請求項 27】

例えば、N-末端において最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端において最初の1、2又は3アミノ酸が 型若しくは 型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている、請求項1～26のいずれか1項に記載の単離された単量体ペプチド。

【請求項 28】

実施例5に記載されるペプチドのビオチン化に基づくアッセイにおいて、形質膜を横切って転位することが証明される、請求項1～27のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 29】

Tリンパ球応答を誘導し得る、請求項1～28のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

10

【請求項 30】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が0以下である、請求項1～29のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 31】

Z^3 の正味電荷が0以下であり； Z^6 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が1以上である、請求項1～30のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 32】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が1以上である、請求項1～31のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

20

【請求項 33】

Z^3 の正味電荷が1以上であり； Z^6 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が0以下である、請求項1～31のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 34】

1以上のシステインを含んでなる、請求項1～33のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 35】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} 中のN-及び/又はC-末端アミノ酸が親水性又は極性アミノ酸である、請求項1～34のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

30

【請求項 36】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が8～20アミノ酸のような、8～15アミノ酸のような、8～25アミノ酸の配列を意味する、請求項1～35のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 37】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7又は6アミノ酸未満のような、25アミノ酸未満の配列を意味する、請求項1～36のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

40

【請求項 38】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29アミノ酸より多いような、8アミノ酸より多い配列を意味する、請求項1～37のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 39】

次の配列RFIIP[Nie]FTALSGRRALLYGATPYAIG(式中、Nieはノルロイシンを意味する)からなるものではない、請求項1～38のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 40】

Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} がHIVに由来しない、請求項

50

1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 1】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²が12アミノ酸未満の直鎖配列である、請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 2】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²が12アミノ酸未満の直鎖配列である、請求項 1 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 3】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²がノルロイシンを含有しない、請求項 1 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

10

【請求項 4 4】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²がノルロイシンを含有しない、請求項 1 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 5】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²が天然アミノ酸のみを含有する、請求項 1 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 6】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²が天然アミノ酸のみを含有する、請求項 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 47】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²が、HIVに由来する場合には、天然アミノ酸のみを含有する、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

20

【請求項 4 8】

Z³、及び/又は任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²がHCV、CMV、HPV、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス又はピコルナウイルスに由来する、請求項 1 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 4 9】

Z¹が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか 1 つのような、表 3、表 4、表 5 又は表 7 のいずれか 1 つに規定されるとおりである、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

30

【請求項 5 0】

Z²が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか 1 つのような、表 3、表 4、表 5 又は表 7 のいずれか 1 つに規定されるとおりである、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 5 1】

Z³が、GGQLIGGIYLIPG(配列番号313)、VITYSIFLIVS(配列番号314)、TANWARVIS(配列番号315)、GYLPAVGAPI(配列番号316)、NIVPZVWTA(配列番号317)、VTPADLIGA(配列番号318)、PRPEGYTLFF(配列番号319)、LPYPRGYTLFV(配列番号320)、ETILTDRV(配列番号321)、SSTSPVYDL(配列番号322)、TAYERZCNIL(配列番号323)、TVIGASZIPLL(配列番号324)、AAFEEZXITS(配列番号325)、GLEPLVIAGILA(配列番号326)、TAFLVRNVA(配列番号327)、TPI(Har)QDWGNRAN(配列番号328)、TPT(Har)NGWDVKLS(配列番号329)、LECVYCKQQLL(配列番号330)、GVYDFAFRDL(配列番号331)、GVFDYAFRDIN(配列番号332)及びVDIRTLEDLL(配列番号333)から選択されるいずれか 1 つのような、表 3、表 4、表 5 又は表 7 のいずれか 1 つに規定されるとおりである、請求項 1 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

40

【請求項 5 2】

Z⁴が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか 1 つのような、表 3、表 4、表 5 又は表 7 のいずれか 1 つに規定されるとおりである、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の単離されたペプチド。

【請求項 5 3】

50

Z⁵が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、請求項1～52のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項54】

Z⁶が、EYVDFAFRDLIC(配列番号334)、GFAFRDLICIVY(配列番号335)、GFAYRDINLAY(配列番号336)、GTLGIVCPIC(配列番号337)、GLEPLVIAGILA(配列番号338)、TPIXQDWENRAN(配列番号339)、VAFEDLXZZSFI(配列番号340)、RFQTVVQBA(配列番号341)、GSLVGLLHIVL(配列番号342)、SIARSVTIZXASVVH(配列番号343)、TPTRQEWDCRIS(配列番号344)、TPTRQEW DARIS(配列番号345)、TPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE W(配列番号346)、IGDLIVAQV(配列番号347)、QYNPVAVZF(配列番号348)、GYTLFFTS(配列番号349)、GYTLFVSD(配列番号350)、NTLZTPRDV(配列番号351)、SSTSPVYNL(配列番号352)、VITFSIYLIVS(配列番号353)、GGNVIGGIYZIPR(配列番号354)、ANWAKVIL(配列番号355)、VIRVIAHGLRL(配列番号356)及びIGDLIVQAV(配列番号478)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、請求項1～53のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

10

【請求項55】

Z⁷が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、請求項1～54のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項56】

Z⁸が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、請求項1～55のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

20

【請求項57】

Z⁹が、NWAKVIのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、請求項1～56のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項58】

RRGGQLIGGIYLI PGRRRVITFSIYLIVS(配列番号357)、RRRGGQLIGGIYLI PGRRRVITFSIYLIVS(配列番号358)、RRGGQLIGGIYLI PGRRRVITFSIYLIVS(配列番号359)、RRGGQLIGGIYLI PGRRRVITFSIYLIVS R(配列番号360)、RRGGQLIGGIYLI PGRRRVITFSIYLIVSRR(配列番号361)、RRVITYSIFLIVSRRGGNVIGGIYZIPR(配列番号362)、RRRVITYSIFLIVSRRGGNVIGGIYZIPR(配列番号363)、RRVITYSIFLIVSRRRGGNVIGGIYZIPR(配列番号364)、RRRVITYSIFLIVSRRRGGNVIGGIYZIPR(配列番号365)、RRGTANWARVISRANWAKVILRNWAKVI(配列番号366)、RGTANWARVISRRANWAKVILRNWAKVI(配列番号367)、RGTANWARVISRANWAKVILRNWAKVI(配列番号368)、RGTANWARVISRGANWAKVILRNWAKVI(配列番号369)、RRGTANWARVISRANWARVILRNWAKVI(配列番号370)、RGTANWARVISRRANWARVILRNWAKVI(配列番号371)、RGTANWARVISRANWARVILRNWAKVI(配列番号372)、RGTANWARVISRGANWARVILRNWAKVI(配列番号373)、RGYLPVAVGAPIRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号374)、RRGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号375)、RRGYLPVAVGAPIRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号376)、RRGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号377)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号378)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号379)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号380)、RGNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号381)、RRNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号382)、RRRNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号383)、RRNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号384)、RGVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号385)、RRVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号386)、RRRVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号387)、RRVTPADLIGARRRQYNPVAVZF(配列番号388)、RRGPRPEGYTLFFRGGYTLFFFTSR(配列番号389)、RGRPEGYTLFFRGGYTLFFFTSR(配列番号390)、RRGPRPEGYTLFFRGGYTLFFFTSR(配列番号391)、RRGRPEGYTLFFRGGYTLFFFTSR(配列番号392)、RRRGRPEGYTLFFRGGYTLFFFTSR(配列番号393)、RGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号394)、RRGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号395)、RRGLPYPRGYTLFVRRRGGYTLFVSDR(配列番号396)、RRRGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号397)、RRGLPYPRGYTLFVRRRGGYTLFVSDR(配列番号398)、RGETILTPRDVRNTLZTPRDVR(配列番号399)、RGETILTPRDVRRNTLZTPRDVR(配列番号400)、RGETILTPRDVRNTLZTPRDVR(配列番号401)、RGETILTPRDVRGNTLZTPRDVR(配列番号402)、RRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号403)、RRSSTSPVYDLRRR

30

40

50

SSTSPVYNLR(配列番号404)、RRRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号405)、RRRSSTSPVYDLRRRSSTSPVYNLR(配列番号406)、RRTAYERZCNILRRGLEPLVIAGILA(配列番号407)、RRRTAYERZCNILRRGLEPLVIAGILA(配列番号408)、RRTAYERZCNILRRRGLEPLVIAGILA(配列番号409)、RRTAYERZCNILRRGLEPLVIAGILAR(配列番号410)、RRTAYERZCNILRRGLEPLVIAGILARR(配列番号411)、RRTVIGASZIPLLRGTPIXQDWENRAN(配列番号412)、RRRTVIGASZIPLLRGTPIXQDWENRAN(配列番号413)、RRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRAN(配列番号414)、RRRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRAN(配列番号415)、RRRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRANR(配列番号416)、RRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号417)、RRRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号418)、RRRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号419)、RRRAAFEEZXITSRRRRAAFEDLXZZSFI(配列番号420)、RRRAAFEEZXITSRRRRAAFEDLXZZSFI(配列番号421)、RRTAYERZCNILRRGRFQTVVQBA(配列番号422)、RRTAYERZCNILRRGRFQTVVQBAR(配列番号423)、RTAYERZCNILRRGRFQTVVQBAR(配列番号424)、RRTAYERZCNILRRGRFQTVVQBA(配列番号425)、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号426)、RRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号427)、RRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVLR(配列番号428)、RRGLEPLVIAGILARRRGSVGLLHIVLR(配列番号429)、RRGLEPLVIAGILARRRGSVGLLHIVLR(配列番号430)、RTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVH(配列番号431)、RTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVH(配列番号432)、RRTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVH(配列番号433)、RRTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVH(配列番号434)、RRTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVHR(配列番号435)、RRTAFLVRNVARSIARSVTIZXASVVHR(配列番号436)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号437)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号438)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号439)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号440)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号441)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号442)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号443)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号444)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号445)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号446)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号447)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号448)、RGETPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号449)、RGETPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDARIS(配列番号450)、RGDpr(Ser)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号451)、RGDpr(Ser)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号452)、RGDpr(Ser)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号453)、RGDpr(Ser)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号454)、RGLys(Me)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号455)、RGLys(Me)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号456)、RGLys(Me)TPT(Har)NGWDVKLSRGTP(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号457)、RRLECVYCKQQLRRREYDFAFRDLC(配列番号458)、RRLECVYCKQQLRRRREYDFAFRDLC(配列番号459)、RRRLECVYCKQQLRRRREYDFAFRDLC(配列番号460)、RRRLECVYCKQQLRRRREYDFAFRDLC(配列番号461)、RRRLECVYCKQQLRRRREYDFAFRDLC(配列番号462)、RRGVYDFAFRDLCRRGFARFDLCIVYR(配列番号463)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVY(配列番号464)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVYR(配列番号465)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVY(配列番号466)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVYR(配列番号467)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVYR(配列番号468)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVY(配列番号469)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVYR(配列番号470)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVY(配列番号471)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGFAFRDLCIVYR(配列番号472)、RRVDIRTLEDLLRRGTLGIVCPIGR(配列番号473)、RRVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIGR(配列番号474)、RRVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIGR(配列番号475)、RRVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIGR(配列番号476)、RRRGVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIGR(配列番号477)、RGNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号479)、RRNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号480)、RRRNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号481)及びRRNIVPZVVTARRRIGDLIVQAV(配列番号482)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりの $(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9$ からなる、請求項1~57のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項59】

出願番号がWO2000N000075、WO2011DK050460又はWO2012DK050010であるPCT出願のいずれにも具体的に開示されていない、請求項1~58のいずれか1項に記載の単離されたペプチ

10

20

30

40

50

ド。

【請求項 6 0】

RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV(配列番号47)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号48)、
 RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号49)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号50)
 、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号51)、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号52
)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号53)、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号5
 4)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号55)、KKGYIPLVGAPLGKKVARALAHGVRV(配列番号5
 6)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号57)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号58
)、EEGYIPLVGAPLGEEVARALAHGVRV(配列番号59)、GGGYIPLVGAPLGGGVARALAHGVRV(配列番号60
)、EEGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号61)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV(配列番号6
 2)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号63)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号
 64)、WWGYIPLVGAPLGRVARALAHGVRV(配列番号65)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号66
)、RRGYLPAVGAPIGBRIVIRVIAHGLRL(配列番号67)、RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号68
)、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV(配列番号69)、WWGYLPAVGAPIRRVIRVIAHGLRL(配列番号70)、G
 YIPLVGAPLGGVARALAHGVRV(配列番号71)、RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV(配列番号72)、RGY
 IPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号73)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号74)、RRGY
 IPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号75)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号76)、BRG
 YIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号77)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号78)、RG
 YIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号79)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号80)、KK
 GYIPLVGAPLGKKVARALAHGVRV(配列番号81)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号82)、WWG
 YIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号83)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV(配列番号84)、RR
 NYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS(配列番号85)、WWNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL(配列番号86)、WWNYVTG
 NIPGBRGITFSIFLIVS(配列番号87)、WWNYVTGNIPGRRGITFSIFLIVS(配列番号88)、RRNYATGNLPG
 RRGCSFSIFLLAL(配列番号89)、RRVTGNIPGSTYSGBRGITFSIYLIVS(配列番号90)、RRIRNLGRV IET
 LTGBRLNIeGYIPLIGA(配列番号91)、RRSRNLGKVIDTLTCBRLMGYIPLVGA(配列番号92)、SRNLGKVI
 DTLTCGFADLMGYIPLVGA(配列番号93)、WWIRNLGRV IETLTRLNIeGYIPLIGA(配列番号94)、WWSRN
 LGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA(配列番号95)、RRGGQIIGGNYLIPRBPBIGVRATB(配列番号96)、GGGQ
 IVGGVYLLPRRGPRLGVRATR(配列番号97)、RRGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR(配列番号98)、WWGG
 QIVGGVYLLPRRGPRLGVRAT(配列番号99)、BRLIFLARSALIVRGSVAHKS(配列番号100)、EDLIFLAR
 SALILRGSVAHKS(配列番号101)、BRLIFLARSALILBGRSALILRGSVAHK(配列番号102)、SAYERMCNI
 LKGFQTAQAQRAMM(配列番号103)、SAYERNIeVNI LKGFQTAQAQRAVNIe(配列番号104)、BRTAYERNI
 eCNILBRGRFQTVVQBA(配列番号105)、BRIAYERMCNILLBRGKFQTAQAQRA(配列番号106)、IAYERMCN
 ILKGFQTAQAQRA(配列番号107)、LFFKCIYRLFHGLKRGSPSTEGVPESM(配列番号108)、BRRLFFKITIT
 RLFBHGLRRLSTEGVPNSNIe(配列番号109)、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号110)、B
 RGSDPLVVAASIVRRASIVGILHLIL(配列番号111)、RNLVPMVATVRRNLVPMVATVB(配列番号112)、RN
 LVPMVATVBRNLVPMVATVB(配列番号113)、RNIVPNIeVVTARRNIVPNIeVVTAB(配列番号114)、PEV
 IPMFSALSEGATPQDLNMLN(配列番号115)、RFIIPXFALS GGRRALLYGATPYAIG(配列番号116)、KA
 LGPAATLEEMMTACQGVG(配列番号117)、RRGPVHLTLRRRGQAGDDFS(配列番号118)、RRGPVHLTLR
 RRGQAGDDFS(配列番号119)、RRGPVHLTLRRRGQAGDDFS(配列番号120)、RRLECVYCKQQLLRREVV
 DFAFRDLC(配列番号121)、RRGVYDFAFRDLCRRGF AFRDLCIVYR(配列番号122)、RRGVFDYAFRDINRR
 GFAYRDINLAYR(配列番号123)、RRGATPVDLLGARRGALNLC LPMR(配列番号124)、RRGVTPAGLIGVRR
 GALQIBLPLR(配列番号125)、GYLPAVGAPIGRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号196)、RRSRNLGKVIDTL
 TCRRLMGYIPLVGA(配列番号197)、RRIRNLGRV IETLTNIeGYIPLIGARRIRNLGRV IETLTNIeGYIPLIG
 AR(配列番号199)、 X^1 -NYVTGNIPG- X^3 -GITFSIYLIVS ; X^1 -IRNLGRV IETLT- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X
 1 -GYLPAVGAPI- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -GGGQIIGGNYLIP- X^3 -PBIGVRATB ; X^1 -NYATGNLPG- X^3 -GCSF
 SIFLLAL ; X^1 -SRNLGKVIDTLTC- X^3 -LMGYIPLVGA ; X^1 -GYIPLVGAPL- X^3 -VARALAHGVRV ; X^1 -GGGQIV
 GGYYLLP- X^3 -PRLGVRATR ; X^1 -LTFVRSVLLI- X^3 -GSVLIVRGSLVH ; X^1 -TAYERNIeCNIL- X^3 -GRFQTVV
 QBA ; X^1 -SDPLVVAASIV- X^3 -ASIVGILHLIL ; X^1 -LIFLARSALIL- X^3 -SALILRGSVAH ; X^1 -IAYERMCNIL
 - X^3 -GKFQTAQAQRA ; 及 $\cup X^1$ -LEPLVIAGILA- X^3 -GSLVGLLHIVL ; X^1 -NLVPMVATV- X^3 -NLVPMATV ; X^1 -
 GYLPAVGAPIG- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -IRNLGRV IETLTG- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GVYDFAFRDLC- X^3 -

10

20

30

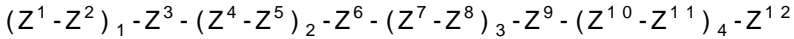
40

50

GFAFRDLCIVYR、 X^1 -GVFDYAFRDIN- X^3 -GFAYRDINLAYR、 X^1 -GATPVDLLGA- X^3 -GALNLCLPMR、 X^1 -GVTPAGLIGV- X^3 -GALQIBLPLR及び X^1 -IRNLGRVIETLTNIeGYIPLIGA- X^3 -IRNLGRVIETLTNIeGYIPLIGA(前記ペプチドはC末端に任意に X^5 を有していてもよい；前記式中、 X^1 及び X^3 及び X^5 は式IIの X^1 、 X^3 及び X^5 をいう)から選択されるペプチドではない、請求項1～59のいずれか1項に記載の単離されたペプチド。

【請求項61】

2以上の単量体ペプチドを含んでなり、各単量体ペプチドが独立して、下記の構造：



(式中、 Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} は、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味し； Z^2 、 Z^5 、 Z^8 及び Z^{11} は、システイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択される任意に存在していてもよいアミノ酸を意味し； Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する)

を含んでなり、該単量体ペプチドが1以上の分子間結合により共有結合している、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項62】

2以上の単量体ペプチドが同一配列である、請求項61に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項63】

2以上の単量体ペプチドが異なる配列である、請求項61に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項64】

少なくとも2つのペプチド単量体を含んでなり、各ペプチド単量体が独立して、請求項1～58のいずれか1項に規定されるとおりである、請求項61～63のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項65】

1以上のペプチド鎖が、例えば、N-末端において最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端において最初の1、2又は3アミノ酸がL型若しくはD型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている、請求項61～64のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項66】

少なくとも13、14、15又は17アミノ酸のような少なくとも12アミノ酸のヘルパーエピトープを含み、該ヘルパーエピトープが、同じウイルスに由来する同じ若しくは異なるタンパク質、又は異なるウイルス、又は細菌、ウイルス、寄生体、真菌のような感染因子若しくはガン遺伝子(肺、胃、乳ガン)のようなガン抗原若しくは糖尿病、多発性硬化症(MS)、セリアック病、筋痛性脳脊髄炎(ME)、乾癬及び/若しくはクローン病のような自己免疫疾患を引き起こす抗原のような疾患抗原、又は他の疾患原因因子の第1の特定の連続抗原性ペプチド配列からのアミノ酸配列及び少なくとも1つの第2の特定の連続抗原性ペプチド配列からのアミノ酸配列である、例えば第1の特定の連続抗原性ペプチド配列からの2～12アミノ酸及び少なくとも1つの第2の特定の連続抗原性ペプチド配列からの2～12アミノ酸のような、組合せのアミノ酸配列からなる、請求項61～65のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項67】

前記分子間結合が2つのCys残基間のジスルフィド(S-S)結合である、請求項61～66のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項68】

前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のCys残基と少なくとも1つの第2の単量体

10

20

30

40

50

ペプチド中の改変Lys残基との間のチオエーテル結合である、請求項61～67のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項69】

前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中の誘導体化Lys残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の誘導体化Ser残基との間のオキシム結合である、請求項61～68のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項70】

前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のN-メチル化Lys側鎖と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中のAsp又はGlu残基の側鎖との間のペプチド結合である、請求項61～69のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

10

【請求項71】

前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のセリン残基の酸化により生じたアルデヒド部分と、第2の単量体ペプチド中の、誘導体化ジアミノプロピオン酸、リジン又はオルニチンのような改変アミノ酸(アミノオキシ酸)の遊離アミノオキシ基との間のオキシム結合である、請求項61～70のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項72】

前記単量体ペプチドが、第1の単量体ペプチド中のAsp若しくはGlu残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中のAsp若しくはGlu残基とを介するようなポリエチレングリコール(PEG)リンカーにより又はポリLysコアにより連結されている、請求項61～71のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

20

【請求項73】

第1のペプチド単量体のZ²中のC残基が第2の単量体のZ²中のK又はC残基から選択されるアミノ酸と連結されている、請求項61～72のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項74】

第1のペプチド単量体のZ²中のK残基が第2の単量体のZ²中のC、D又はE残基から選択されるアミノ酸と連結されている、請求項61～73のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項75】

第1のペプチド単量体のZ²中のD残基が第2の単量体のZ²中のN又はQ残基から選択されるアミノ酸と連結されている、請求項61～74のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

30

【請求項76】

第1のペプチド単量体のZ²中のE残基が第2の単量体のZ²中のN又はQ残基から選択されるアミノ酸と連結されている、請求項61～75のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項77】

第1のペプチド単量体のZ²中のN残基が第2の単量体のZ²中のD又はE残基と連結されている、請求項61～76のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

40

【請求項78】

第1のペプチド単量体のZ²中のQ残基が第2の単量体のZ²中のD又はE残基と連結されている、請求項61～77のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項79】

第1のペプチド単量体のZ²中のDpr(Aao)残基が第2の単量体のZ²中のDpr(Ser)残基と連結されている、請求項61～78のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項80】

50

第1のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のW残基が第2のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のY残基と連結されている、請求項61～79のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項81】

第1のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のY残基が第2のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のW残基と連結されている、請求項61～80のいずれか1項に記載の、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【請求項82】

請求項1～60のいずれか1項に規定される単量体ペプチド及び請求項61～81のいずれか1項に規定される単離された、二量体のような多量体ペプチドから選択される2以上の化合物を含んでなる組成物。

10

【請求項83】

配列番号357、配列番号366、配列番号377、配列番号358、配列番号367、配列番号379、配列番号359、配列番号368、配列番号380、配列番号360、配列番号369、配列番号374、配列番号361、配列番号370、配列番号375、配列番号362、配列番号371、配列番号376、配列番号363、配列番号378、配列番号364、配列番号372、配列番号365及び配列番号373から選択される1以上の化合物を含んでなる、請求項82に記載の組成物。

【請求項84】

2以上の化合物を含んでなり、両化合物が

配列番号357、配列番号366及び配列番号377；

20

配列番号358、配列番号367及び配列番号379；

配列番号359、配列番号368及び配列番号380；

配列番号360、配列番号369及び配列番号374；

配列番号361、配列番号370及び配列番号375；

配列番号362、配列番号371及び配列番号376；

配列番号362、配列番号366及び配列番号377；

配列番号363、配列番号367及び配列番号378；

配列番号364、配列番号372及び配列番号379；及び

配列番号365、配列番号373及び配列番号380

からなる群のいずれか1つの群内で選択される、請求項82に記載の組成物。

30

【請求項85】

配列番号357、配列番号366及び配列番号377；

配列番号358、配列番号367及び配列番号379；

配列番号359、配列番号368及び配列番号380；

配列番号360、配列番号369及び配列番号374；

配列番号361、配列番号370及び配列番号375；

配列番号362、配列番号371及び配列番号376；

配列番号362、配列番号366及び配列番号377；

配列番号363、配列番号367及び配列番号378；

配列番号364、配列番号372及び配列番号379；及び

40

配列番号365、配列番号373及び配列番号380

からなる群のいずれか1つの群の3つの化合物を含んでなる、請求項82に記載の組成物。

【請求項86】

BI-155-5、配列番号407、配列番号412、配列番号417、BI-155-4、配列番号408、配列番号413、配列番号418、BI-155-3、列番号409、配列番号414、配列番号419、BI-155-2、配列番号410、配列番号415、配列番号420、BI-155、配列番号411、配列番号416及び配列番号421から選択される1以上の化合物を含んでなる、請求項82に記載の組成物。

【請求項87】

2以上の化合物を含んでなり、両化合物が

50

BI-155-5、配列番号407、配列番号412、配列番号417；
 BI-155-4、配列番号408、配列番号413、配列番号418；
 BI-155-3、配列番号409、配列番号414、配列番号419；
 BI-155-2、配列番号410、配列番号415、配列番号420；
 BI-155、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-2、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-3、配列番号410、配列番号414、配列番号419；及び
 BI-155、配列番号407、配列番号415、配列番号418。

からなる群のいずれか1つの群内で選択される、請求項82に記載の組成物。

【請求項88】

3以上の化合物を含んでなり、3つの化合物の各々が

BI-155-5、配列番号407、配列番号412、配列番号417；
 BI-155-4、配列番号408、配列番号413、配列番号418；
 BI-155-3、配列番号409、配列番号414、配列番号419；
 BI-155-2、配列番号410、配列番号415、配列番号420；
 BI-155、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-2、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-3、配列番号410、配列番号414、配列番号419；及び
 BI-155、配列番号407、配列番号415、配列番号418。

からなる群のいずれか1つの群内で選択される、請求項82に記載の組成物。

【請求項89】

BI-155-5、配列番号407、配列番号412、配列番号417；
 BI-155-4、配列番号408、配列番号413、配列番号418；
 BI-155-3、配列番号409、配列番号414、配列番号419；
 BI-155-2、配列番号410、配列番号415、配列番号420；
 BI-155、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-2、配列番号411、配列番号416、配列番号421；
 BI-155-3、配列番号410、配列番号414、配列番号419；及び
 BI-155、配列番号407、配列番号415、配列番号418

からなる群のいずれか1つの群の4つの化合物を含んでなる、請求項82に記載の組成物

【請求項90】

請求項1～60のいずれか1項に規定される単量体ペプチド及び請求項61～81のいずれか1項に規定される単離された、二量体のような多量体ペプチドから選択されるペプチドの、対象者における、体液性免疫応答又は細胞媒介免疫(CMI)応答のような、免疫応答の誘導のための使用。

【請求項91】

請求項1～61のいずれか1項に記載のペプチドをコードする単離された核酸又はポリヌクレオチド。

【請求項92】

請求項84に記載の核酸又はポリヌクレオチドを含んでなるベクター。

【請求項93】

請求項85に記載のベクターを含んでなる宿主細胞。

【請求項94】

請求項1～61のいずれか1項に記載の単量体ペプチド、請求項61～81のいずれか1項に記載の単離された、二量体のような多量体ペプチド、請求項82～89のいずれか1項に記載のペプチド組成物、請求項91に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項92に記載のベクターの少なくとも1つを、任意に、医薬的に許容し得る希釈剤又はビヒクル及び随意に免疫学的アジュバントとの組合せで含んでなる免疫原性組成物。

【請求項95】

10

20

30

40

50

ワクチン組成物の形態である請求項 9 4 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 9 6】

請求項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の単量体ペプチド、請求項 6 1 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の単離された、二量体のような多量体ペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物の少なくとも 1 つを投与することを含んでなる、対象者において抗原に対する免疫応答を誘導する方法。

【請求項 9 7】

請求項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の単量体ペプチド、請求項 6 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の単離された、二量体のような多量体ペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物の少なくとも 1 つを有効量で投与することを含んでなる、感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか又は該疾患抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において減少及び/又は遅延させる方法。

【請求項 9 8】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物。

【請求項 9 9】

感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか又は該抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において治療するための、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物。

【請求項 1 0 0】

例えば診断目的のために、ELISAアッセイのようなインビトロアッセイで使用するのための、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物。

【請求項 1 0 1】

例えば診断目的での、ELISAアッセイのようなインビトロアッセイのための、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のペプチド、請求項 8 2 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のペプチド組成物、請求項 9 1 に記載の核酸若しくはポリヌクレオチド又は請求項 9 2 に記載のベクター、又は請求項 9 4 若しくは 9 5 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、HCV、HIV、HPV、CMV及びインフルエンザ感染を含むウイルス感染並びに種々のガン及び炎症性疾患の治療、診断及び予後のための新規ペプチド及び方法に関する。本発明は更に、治療及び診断に有用なペプチドを同定し提供する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

ワクチン開発への従来アプローチは、減弱化された完全複製可能ウイルス(whole replication competent virus)(例えば、セービンポリオワクチン、麻疹、おたふく風邪、風疹(MMR))又は複製能のない不活性化ピリオンのいずれかで行われている。場合によっては、不活化ウイルスワクチンは、ウイルス粒子が分解されているスプリットワクチン(split vac

10

20

30

40

50

cine)を含み得る。分子技法も、B型肝炎ウイルスの表面糖タンパク質のみからなるサブユニットワクチン(例えば、B型肝炎ワクチン)を開発するために使用されている。不活化ウイルスワクチンは、主に、問題のウイルスに対する抗体応答を誘導する傾向にある一方、減弱化生ワクチンは、一過性の感染を誘導するので、細胞媒介免疫及び抗体応答の両方を誘導する。

【0003】

成功したワクチン接種キャンペーンのおかげで消滅した唯一の疾患は、天然痘である。ポリオ撲滅キャンペーンが現在進行中である。ワクチン接種により消滅させることができるウイルス感染の特徴は、安定なウイルス抗原を有する(すなわち、変異頻度が非常に低く、サブタイプがほとんどない)ウイルスであって、他の動物種に感染貯蔵庫がなく、一旦感染が終了した身体で生き残れず、ワクチン接種が長期持続性免疫を導くウイルスにより引き起こされる感染である。ポリオ及び麻疹のようなウイルスはこれらの基準を満たす一方、タンパク質配列を変化させるインフルエンザウイルス(Flu)、HCV及びHIVのようなウイルスは満たさない。これら疾患用のワクチンの開発に新たな代替のアプローチが必要とされるのはこの理由からである。

10

【0004】

ワクチン接種は、感染の前に、特定病原体に対する免疫応答を刺激することを目的とする。個体が当該病原体に曝されると、感染の確立を防止するメモリー応答が誘引される。したがって、ワクチンは、生得免疫とは異なり、長期持続性であり記憶を有する適応免疫応答を刺激する。適応免疫系には2つの主要な武器が存在する。ウイルス粒子に結合することができる抗体及び感染を中和することができる特定種の抗体の発生が関与する体液性免疫。ヒト白血球抗原(HLA)クラスIと関連してウイルスエピトープを露出する感染細胞を殺傷し、こうして感染細胞を消滅させる細胞傷害性T-細胞の発生を導く細胞媒介免疫。

20

【0005】

適応免疫系の刺激に適切なワクチンを提供することの難題は、ペプチドエピトープが抗原提示細胞によって取り込まれる必要があることである。

幾つかのペプチドは、外見的にはエネルギー非依存性経路により真核生物細胞の形質膜を横切って転位することが証明されている。これらペプチドは細胞透過性ペプチド(CPP)として定義される。これら細胞透過性ペプチドを用いる細胞送達は、従来技法を超える幾つかの利点を提供する。これは、非侵襲性であり、エネルギー非依存性であり、広範囲の細胞タイプに効率的であり、細胞に一纏めに適用することができる。

30

【0006】

B細胞の刺激もまた細胞外ペプチド抗原によってなされるので、体液性応答及び抗体発生のために細胞透過性は必要ないかもしれない。肝炎は、毒素、或る種の薬物、幾つかの疾患、頻繁なアルコール摂取及び細菌・ウイルス感染を含む種々の因子により引き起こされ得る肝臓の炎症を意味する。肝炎はまた、肝臓が罹患するウイルス感染のファミリーの名称である；先進国世界で最も一般的なタイプは、A型肝炎、B型肝炎及びC型肝炎である。

C型肝炎は、C型肝炎ウイルス(HCV)感染から生じる肝臓疾患である。この疾患は、重篤度が、数週間持続する軽度の病的状態から生涯にわたる重度の病的状態までの範囲であり得る。C型肝炎は血液を介して伝播する；伝染の最も一般的な形態は、薬剤の注入に使用した注射針その他の装置の共有による。感染は「急性」又は「慢性」であり得る。急性HCV感染は、C型肝炎ウイルスへの曝露後最初の6ヶ月以内に生じる無症状性で短期の病的状態である。ほとんどの人々について、急性感染は、長期の合併症及び死さえももたらすことがある慢性感染に至る。

40

【0007】

HCVは、感染細胞の細胞質で複製する、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に属する、直径約50nmの、エンベロープを有するプラス鎖リボ核酸(RNA)ウイルスである。HCVについて唯一の既知の感染貯蔵庫はヒトであるが、実験的にはこのウイルスはチンパンジーに伝

50

染している。HCVの天然の標的は肝細胞及び多分B-リンパ球である。2008年時点で、6つの異なる遺伝子型及び100を超えるウイルスサブタイプが知られている。複製は、較正機能を欠くRNA-依存性RNAポリメラーゼにより起こり、このことにより非常に高率の変異が生じる。エンベロープタンパク質をコードする、HCVゲノムの超可変領域における急速な変異により、ウイルスは、宿主による免疫監視から逃れることができる。結果として、ほとんどのHCV-感染者は慢性感染に進行する。

世界中で、世界人口の約3%に相当する170百万人がHCVに感染していると推定される。毎年約3~4百万人が感染する；これら新たな感染患者の80%が慢性感染に進行すると推定される。

【0008】

6つのHCV遺伝子型は異なる地形学的分布を有する。初期ステージの疾患は、一般に、無症状である；慢性感染患者の多数は、最終的に、肝線維症及び肝硬変のような合併症に進行し、1~5%の症例では、肝細胞ガンに進行する。

HCVは、世界中の非A非B型肝炎の主要な原因である。急性HCV感染は、頻繁に、慢性肝炎及び末期の肝硬変に至る。HCV慢性キャリアの20%までが約20年の期間にわたって肝硬変を発症し得、肝硬変を有するHCV慢性キャリアの1~4%が肝臓ガンを発症するリスクにあると推定される。

HCVウイルスの約9.6kbの単鎖RNAゲノムは、5'-及び3'-非コーディング領域(NCR)と、これらNCRの間に、約3000アミノ酸のHCVポリタンパク質をコードする約9kbの1つの長いオープンリーディングフレームとを含んでなる。

【0009】

HCVポリペプチドは、オープンリーディングフレームからの翻訳及び翻訳と同時のタンパク質分解プロセッシングにより産生される。構造タンパク質は、コーディング領域のアミノ末端側4分の1に由来し、キャプシド又はコアタンパク質(約21kDa)、E1エンベロープ糖タンパク質(約35kDa)及びE2エンベロープ糖タンパク質(約70kDa、以前にはNS1と呼ばれていた)及びp7(約7kDa)を含む。E2タンパク質は、p7タンパク質のC-末端融合を伴って又は伴わずに生じ得る(Shimotohnoら, 1995)。F(フレームシフト)タンパク質と呼ばれる約17kDaのタンパク質をコードし発現する別のオープンリーディングフレームがコア領域中に見出された(Xuら, 2001；米国特許出願公開第US2002/0076415号のOu及びXu)。同領域中に、他の14~17kDaのARFP(代替リーディングフレームタンパク質)、A1~A4のORFが発見され、少なくともA1、A2及びA3に対する抗体が慢性感染患者の血清中で検出された(Walowskiら, 2001)。残りのHCVコーディング領域に、NS2(約23kDa)、NS3(約70kDa)、NS4A(約8kDa)、NS4B(約27kDa)、NS5A(約58kDa)及びNS5B(約68kDa)を含む非構造HCVタンパク質は由来する(Grakouiら, 1993)。

【0010】

インフルエンザは、世界中の死亡及び罹患の重要な原因のままである。世界保健機関(WHO)は、年に3~5百万人が季節的流行性疾患に重篤状態で罹患し、250,000~500,000人が死亡していると推定している。インフルエンザは、マイナス鎖RNAウイルスであるオルソミクソウイルス科のウイルスにより引き起こされる。インフルエンザウイルスは3つのタイプ、A型、B型及びC型として存在し、そのうちA型のみがパンデミックに関係する。A型ウイルスはヒト及び動物(特にトリであるがブタのような他の哺乳動物でも)において見出される。A型ウイルスは、更に、ウイルス表面タンパク質の種類及び組合せに応じてサブタイプに分けられる。2009年には、多くのサブタイプのうち、インフルエンザA(H1N1)及びA(H3N2)サブタイプがヒトに広まった。インフルエンザA及びBは季節ワクチンに含まれる一方、インフルエンザCは稀にしか発生しないので季節ワクチンには含まれない。B型ウイルスはヒト特異的であり、C型ウイルスは非常に軽度の疾患を引き起こす。オルソミクソウイルスのゲノムはセグメント化されている。A型及びB型インフルエンザウイルスは8つのセグメントを有する一方、C型は7つのセグメントを有する。パンデミックは、2つの異なるA型ウイルスが同じ細胞に感染したときの遺伝子セグメントの再結合(re-assortment)の結果として起こり得る。この新規の再結合ウイルスに対する免疫は

10

20

30

40

50

人々にはない。20世紀には3回のパンデミックが発生した：1918年の「スペインインフルエンザ」、1957年の「アジアインフルエンザ」、及び1968年の「香港インフルエンザ」。1918年のパンデミックでは、世界中で40～50百万人が死亡したと推定されている。その後のパンデミックは、遙かにより軽度であり、1957年には2百万人が死亡し、1968年には1百万人が死亡したと推定されている。2009年6月に、WHOは、インフルエンザウイルスH1N1(ブタインフルエンザ)によるパンデミックを宣言し、2010年8月に終結したと宣言した。

【0011】

ヒトパピローマウイルスは、皮膚及び粘膜に感染する、パピローマウイルス科のDNAウイルス群で構成されている。100を超える種々の同定されたサブタイプに由来する2つの群は、医学的関心事の主要な原因である：いぼ(良性及び性器いぼの両方)を引き起こすものと、子宮頸部ガンを生じることがある第12群「高リスク」サブタイプ。後者の群は、ほとんど全てのタイプの子宮頸部ガンの発症における一要因と考えられている。世界中で、子宮頸部ガンは、女性において2番目に多い悪性腫瘍のままであり、発展途上国において女性のガン関連死亡の主原因である。HPV 16及び18が、主に、子宮頸部ガンと関連付けられているが、このウイルスはまた、男性及び女性の両方における咽喉ガンの原因でもある。HPVは接触により伝染し、擦過傷を通して皮膚に侵入する。初期タンパク質のみが発現する不稔感染は、ガン発症に関連する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

発明の目的

対象者において適応免疫応答を刺激する免疫原として使用し得るペプチドを提供することが本発明の実施形態の1つの目的である。

対象者において体液性免疫を刺激する免疫原として使用し得るペプチド(二量体のような多量体ペプチドを含む)を提供することが本発明の実施形態の更なる1つの目的である。

詳細には、効果的な免疫応答を刺激するために、当該ペプチド内のエピトープが正確にプロセッシングされ、T-リンパ球に提示されるように、抗原提示細胞(マクロファージ及び樹状細胞)により取り込まれ得るペプチドを提供することが本発明の実施形態の1つの目的である。

Bリンパ球系統の細胞(B-細胞)を刺激して当該抗原に対する抗体を分泌させる抗原のエピトープを含んでなるペプチド(二量体のような多量体ペプチドを含む)を提供することが本発明の実施形態の更なる1つの目的である。

【0013】

本発明に従うペプチドが提供するB-細胞活性化は、T細胞-非依存性及びT細胞-依存性の両方であり得る。したがって、本発明に従うペプチド又はその部分は、B-細胞レセプターと相互作用して、Tヘルパー細胞依存性又は非依存性の様式のいずれかでB-細胞を活性化し、特異抗体の産生を導き得る。更に、ペプチドは、抗原提示細胞(マクロファージ及び/又は樹状細胞)により取り込まれ得、その結果、該ペプチド内のエピトープが正確にプロセッシングされT-リンパ球(例えば、ヘルパーT細胞)に提示される(Tリンパ球は、次に、B細胞を活性化して効果的な免疫応答を刺激することを助ける)。ペプチドはまた、抗原提示細胞としても作用し得る活性化B-細胞により取り込まれ得る。ペプチドは、B-細胞レセプターを通じてB-細胞と相互作用し、その後当該細胞中に内在化される。ペプチド内のエピトープは、プロセッシングされT-リンパ球(例えば、ヘルパー細胞)に提示される。

【0014】

しかし、本発明の幾つかの重要な観点では、本発明に従うペプチドは、効果的に透過せず抗原提示細胞に取り込まれないようにデザインされる。したがって、本発明のこれら観点では、本発明に従うペプチドは、細胞表面でB-細胞レセプターを介する相互作用によ

10

20

30

40

50

り B - 細胞活性化を提供し得る。持続性の B - 細胞刺激を提供するためには、本発明に従うペプチドは、対象者で効果的な体液性免疫を持続させることができる CD4+ T - ヘルパー細胞を刺激するように、抗原提示細胞に取り込まれ得るヘルパーエピトープを含んでなるようにデザインされることが好ましいことを理解すべきである。

更に、抗原として使用し得るペプチドを提供すること、対象者において抗原に対する免疫応答を誘導する免疫原性組成物及び方法を提供することが本発明の実施形態の 1 つの目的である。

更に、診断アッセイにおいて標的として働くことができる抗原として使用し得るペプチドを提供することが本発明の実施形態の 1 つの目的である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

発明の概要

本発明は、含まれる抗原に対する体液性免疫応答の効率的な活性化を促進するペプチドの設計、並びに抗原提示細胞(マクロファージ及び樹状細胞)によるペプチドエピトープの取込みを促進し、その結果、CD4+及びCD8+ T - リンパ球の両方を刺激するように、エピトープが正確にプロセッシングされ、HLAクラス I 及び II に関して提示されるペプチドの設計に関する。細胞傷害能力を有する CD8+ T - リンパ球は、興味対象のエピトープを有する感染細胞を殺傷する。CD4+ T - リンパ球は、効果的な CD8+ T - リンパ球応答を維持するための「援助」を提供する。

【0016】

本発明者は、ペプチド構築物 - 特定のパターン又は骨格デザインを有するアミノ酸配列、具体的には、このデザインのペプチドの二量体のような多量体 - が、これらペプチドの投与に反応して、対象者で体液性免疫応答を効果的に惹起する能力を有することを見出した。

本発明に従うペプチド構築物は、細胞表面に付着又は結合することができるように設計されていてもよい。次いで、ペプチド構築物又はその部分は、抗原提示細胞(例えば、マクロファージ及び樹状細胞)により取り込まれ、ヘルパー T - 細胞を刺激して、効率的で長期持続性の T - 細胞依存性 B - 細胞活性化を惹起し得る。或いは、B - 細胞自体が B - 細胞を活性化する援助の誘導を提供し得る。

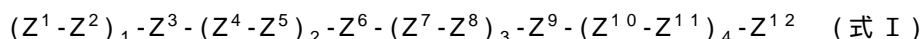
したがって、本発明に従うペプチドは、細胞を透過し得、免疫原的有効量のペプチド又はマクロファージ及び樹状細胞によって提示され得る該ペプチドのフラグメントを細胞に搭載(load)するために使用し得る。したがって、これらペプチド構築物は、細胞傷害性 T - リンパ球(CTL)免疫応答及び/又は体液性免疫応答の両方を惹起し得る。

【0017】

ペプチド構築物 - 特定のパターン又は骨格(scaffold)設計を有するアミノ酸配列 - は細胞膜を効果的に透過する能力を有することが本発明者(ら)により見出された。したがって、本発明に従うペプチド構築物は、マクロファージ及び樹状細胞により提示され得る免疫原的有効量のペプチド又はそのフラグメントを細胞に搭載(load)させるために使用し得る。したがって、これらペプチド構築物は、細胞傷害性 T - リンパ球(CTL)免疫応答及び/又は体液性免疫応答を誘発し得る。

【0018】

そうであるので、第 1 の観点では、本発明は、下記の構造：



(式中、 Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} は、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい 1、2 又は 3 つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味し； Z^2 、 Z^5 、 Z^8 及び Z^{11} は、システイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択される任意に存在していてもよいアミノ酸を意味し； Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する)

10

20

30

40

50

を含んでなる単離された単量体ペプチドに関する。

【0019】

式Iのアミノ酸配列は、特に言及しなければ、標準的なN-末端 C-末端方向で、言及される最初のアミノ酸がアミノ(-NH₂)基を有していても-NH₃⁺基を有していてもよいN-末端アミノ酸であり、言及される最後のアミノ酸が遊離カルボキシ基(-COOH)を有していてもカルボキシレート基を有していてもよいC-末端であるペプチド配列をいうと理解すべきである。幾つかの実施形態では、N-及び/又はC-末端アミノ酸は、(例えばN-末端アセチル化又はC-末端アミド化により)修飾されている。式Iで使用する記号「-」は、「Z¹-Z²」中のZ¹とZ²との間の標準的なペプチド結合のような、標準的なペプチド結合をいう。

10

【0020】

更に、本発明に従うペプチドは、主に、合成ペプチド(好ましくは、60アミノ酸より短いペプチド)の合成用に意図されると理解されるべきである。しかし、ペプチドは、組換え手段により製造される場合、60アミノ酸より長くてもよい。

更なる1つの観点では、本発明のペプチドは、表1又は表2のいずれかに規定される式IIのX¹~X⁵からなる単離されたペプチドではない。

更なる1つの観点では、本発明のペプチドは、表8に規定される式IIIのX¹~X⁶からなる単離されたペプチドではない。

更なる1つの観点では、本発明のペプチドは、表8に規定される単離された、二量体のような多量体ペプチドではない。

20

1つの更なる観点では、本発明は、各ペプチド単量体が本発明に従う2つのペプチド単量体を含んでなる二量体ペプチドに関する。

【0021】

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従う単量体ペプチド及び本発明に従う単離された多量体ペプチドから選択される2以上の化合物を含んでなる組成物に関する。

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従うペプチドをコードする単離された核酸又はポリヌクレオチドに関する。

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従うペプチドをコードする核酸又はポリヌクレオチドを含んでなるベクターに関する。

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従うペプチドをコードする核酸又はポリヌクレオチドを含むベクターを含んでなる宿主細胞に関する。

30

【0022】

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従う単量体ペプチド、単離された多量体ペプチド、ペプチド組成物、核酸若しくはポリヌクレオチド、又はベクターを少なくとも1つ、医薬的に許容され得る希釈剤若しくはビヒクルと、随意に免疫学的アジュバントとも組み合わせて含んでなる免疫原性組成物に関する。更なる観点では、この免疫原性組成物はワクチン組成物の形態である。

【0023】

1つの更なる観点では、本発明は、本発明に従う単量体ペプチド、単離された多量体ペプチド、ペプチド組成物、核酸若しくはポリヌクレオチド、又はベクター、又は組成物を少なくとも1つ投与することを含んでなる、対象者において抗原に対する免疫応答を誘導する方法に関する。

40

【0024】

1つの更なる観点では、本発明は、有効量の、本発明に従う単量体ペプチド、単離された多量体ペプチド、ペプチド組成物、核酸若しくはポリヌクレオチド、又はベクター、又は組成物を少なくとも1つ投与することを含んでなる、感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか又は該疾患抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において減少及び/又は遅延させる方法に関する。

【0025】

1つの更なる観点では、本発明は、医薬として使用するための本発明に従うペプチドに

50

関する。

1つの更なる観点では、本発明は、ウイルスに感染した対象者において該ウイルスの病理学的効果を治療するための本発明に従うペプチドに関する。

1つの更なる観点では、本発明は、対象者において体液性免疫応答を誘導するための、本発明に従う単量体ペプチド及び本発明に従う単離された多量体ペプチドから選択されるペプチドの使用に関する。

【0026】

1つの更なる観点では、本発明は、医薬として使用するための、又は感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか若しくは該疾患抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において治療するための本発明に従うペプチドに関する。

1つの更なる観点では、本発明は、診断アッセイにおいて使用するための本発明に従うペプチドに関する。更なる観点では、本発明は、インビトロアッセイにおいて使用するための本発明に従うペプチドに関する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】インフルエンザ足場ペプチドの細胞内取り込み。(各ドナーについてのN-ビオチンの値で規格化した)3濃度の各ペプチドでの10人のドナー由来のパフィーコートからの読取値のメジアン及び四分位範囲。

【図2】インフルエンザ足場ペプチドの細胞外取り込み。(各ドナーについてのN-ビオチンの値で規格化した)3濃度の各ペプチドでの10人のドナー由来のパフィーコートからの読取値のメジアン及び四分位範囲。

【図3】HCV足場ペプチドの細胞内取り込み。(各ドナーについてのN-ビオチンの値で規格化した)4つの異なる濃度の各ペプチドでの5人のドナー由来のパフィーコートからの読取値のメジアン及び四分位範囲。

【図4】HCV足場ペプチドの細胞外取り込み。(各ドナーについてのN-ビオチンの値で規格化した)4つの異なる濃度の各ペプチドでの5人のドナー由来のパフィーコートからの読取値のメジアン及び四分位範囲。

【図5】チャレンジ後の処置群による体重減少のメジアン。以下の処置群による体重のメジアン。ISA5：ペプチド及びISA51、Provac：ペプチド及びプロバックス(Provac)、PR8：不活化インフルエンザA/PR8(H1N1)ウイルス、ナイーブ：チャレンジ前の処置なし。人道的エンドポイントに至って安楽死させた動物については、最終観察繰越(LOCF)法(last observation carried forward method)を体重に用いた。

【0028】

発明の詳細な開示
定義

「1(つ)の(one)」、「a」又は「an」のような用語を本開示で使用する場合、それらは、特に示さない限り、「少なくとも1つ」又は「1以上」を意味する。更に、用語「含んでなる」は「含む」を意味するものとし、よって明示されたもの以外のその他の構成要素、特徴、条件又は工程の存在を許容する。

本明細書で使用する場合、「多量体ペプチド」又は「オリゴマーペプチド」とは、好ましくはリンカーの1以上の化学結合により相互接続されたか又は組み立てられた、2以上の異なる又は同一の直鎖ペプチド配列又はサブユニットのアセンブリをいう。好ましくは、ペプチド配列は1以上の結合により、例えば、2つのCys残基間の分子間ジスルフィド(S-S)結合、N-メチル化Lys側鎖とAsp若しくはGlu残基の側鎖との間のメチル化ペプチド結合、オキシム結合若しくはチオエーテル結合のような共有結合、又は非共有結合(例えば、第1のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のW残基が第2のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のY残基と連結されている環のスタッキング中のもの)により相互接続される。この用語には、2つの直鎖ペプチド配列の化学的連結により適切に形成された二量体ペプチドが含まれる。用語「多量体ペプチド」には、更に、2、3、4、5、6、7、8、9又は10の異なる又は同一のペプチド配列のアセンブリが含まれる。幾つかの実施形態では、多量体ペプチ

ドは二量体ペプチドである。

【0029】

本明細書で使用する場合、「リンカー」とは、2以上の異なる又は同一の直鎖ペプチド配列又はサブユニットの多量体ペプチドへの組立てに適切な任意の化合物、任意の他の治療活性化合物(例えば免疫調節化合物)をいう。この用語には、ペプチド化学で有用であることが判明している任意のリンカーが含まれる。多量体ペプチドは直鎖様式での標準ペプチド結合により組み立てられるか又は接続され得るので、用語「リンカー」は、「ペプチドスペーサー」(「スペーサー」とも呼ぶ)をも含む。

幾つかの実施形態では、リンカーはペプチド配列ではない。幾つかの実施形態では、リンカーは分岐ペプチド配列ではない。

幾つかの実施形態では、リンカー自体は、天然抗原に由来するか又はこれと同一であるペプチド配列を含有しない。

【0030】

幾つかの実施形態では、リンカーは、9 kDa未満のような、8 kDa未満のような、7 kDa未満のような、6 kDa未満のような、5 kDa未満のような、4 kDa未満のような、3 kDa未満のような、2 kDa未満のような、1.5 kDa未満のような、1 kDa未満のような、0.5 kDa未満のような、0.2 kDa未満のような、10 kDa未満の分子量を有する。幾つかの実施形態では、多量体ペプチドが二量体ペプチドであれば、リンカーは、2つのペプチド配列を、第1のペプチド中の或る末端システインから第2のペプチド中の第2の末端システインへ連結しているものではない。

幾つかの実施形態では、リンカーは、2以上のペプチド配列を、いずれか一方のペプチド中の末端システインを介して連結しているものではない。

幾つかの実施形態では、リンカーはシステイン残基から連結しているものではない。

【0031】

「HIV」は、一般には、ヒト免疫不全ウイルスIを指称する。

「HIV疾患」は、しばしばインフルエンザ様感染として顕在化する急性HIV感染並びに早期及び中間期ステージの症候性疾患(皮疹、疲労、寝汗、若干の体重減少、口の潰瘍並びに皮膚及び爪の真菌感染のような幾つかの非特徴的症状を有する)を含む幾つかのステージから構成される。ほとんどのHIV感染者は、これらのような軽度症状を、より重篤な病的状態を発症する前に経験する。一般には、最初の軽度症状が現れるには5~7年かかると考えられている。HIV疾患が進行するにつれ、未だAIDSと診断されなくとも病的状態になり得る個体もある(下記参照; HIV疾患の後期ステージ)。典型的な問題として、口又は膺の慢性驚口瘡(真菌発疹又は斑)、口(口唇ヘルペス)又は生殖器の再発性ヘルペス水疱、持続的発熱、持続性下痢及び顕著な体重減少が挙げられる。「AIDS」は、後期ステージのHIV疾患であり、免疫系の有効性を進行性に低下させ、個体を日和見感染及び腫瘍に感染し易くする状態である。

【0032】

本明細書で使用する用語「細胞透過性ペプチド」とは、外見上エネルギー非依存的に、真核生物及び/又は原核生物細胞の形質膜を横切って、細胞質、核、リソソーム、小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリア及び/又は葉緑体のような細胞質区画及び/又は核区画中に転位する能力を有する任意のペプチドをいう。形質膜を横切って転位する本発明に従う「細胞透過性ペプチド」のこの能力は、非侵襲性、エネルギー非依存性、非飽和性及び/又はレセプター非依存性であり得る。1つの実施形態では、用語「細胞透過性ペプチド」とは、実施例5のアッセイによって決定されるように、形質膜を横切って転位することが証明されているペプチドをいう。本発明に従う細胞透過性ペプチドは、完全にインタクトである配列で、或いは部分的に破壊されているが当該ペプチドに含まれる抗原が細胞内で提示されて免疫応答を刺激できるような形態で、膜を横切って転位し得ることを理解すべきである。したがって、本発明に従う細胞透過性ペプチドは、実施例5のアッセイによって決定されるように、形質膜を横切って転位することが証明されていてもよく、効果的な免疫応答を刺激することが証明されていてもよいペプチドである。

本発明に従う単量体ペプチドは、任意の医薬的に許容され得る塩、例えば酢酸塩又はHClの塩で提供されてもよい。

【0033】

本明細書で使用する(ウイルスなどのような)供給源に由来するペプチドに言及する場合、用語「抗原に由来する」は、当該供給源から得られた(例えば、単離された、精製された、など)ペプチドをいうものとする。好ましくは、ペプチドは、当該供給源の天然型ペプチドと本質的に同一であるように遺伝子操作及び/又は化学合成されていてもよい。この用語には、既知の天然型ペプチド配列のパリアント(例えば、天然型ペプチド配列の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10アミノ酸が他の任意のアミノ酸で置換されている(例えば保存的に置換されている)ペプチド配列)の使用が含まれる。或いは、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10アミノ酸が、天然型ペプチド配列から除去されているか又は天然型ペプチド配列に付加されている。したがって、幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、抗原に由来する8~30アミノ酸(例えば、8~20アミノ酸)の配列として規定されるアミノ酸配列 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} を含んでなり、ここで、抗原のペプチド配列は、抗原に対して1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10の置換、付加又は欠失、例えば、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} のアミノ酸配列のN-又はC-末端におけるアルギニンの付加を含んでなる。幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、天然型抗原と配列が同一である8~30アミノ酸(例えば、8~20アミノ酸)の配列として規定されるアミノ酸配列 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} を含んでなる。幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、天然型抗原と配列が同一でない8~30アミノ酸(例えば、8~20アミノ酸)の配列として規定されるアミノ酸配列 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} を含んでなる。

【0034】

「抗原に由来する」は、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} で規定されるアミノ酸配列が、同じウイルス、任意の異なるウイルス又は任意の疾患抗原の1より多い抗原性ペプチド配列、例えば2若しくは3つの異なるタンパク質若しくはペプチド供給源又は同じタンパク質若しくはペプチド内の異なる配列に由来し得ることを排除しないと理解すべきである。しかし、1つの実施形態では、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は1つの特定の連続ペプチド配列に由来する。1つの実施形態では、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は、同じウイルスに由来する同じ若しくは異なるタンパク質、任意の異なるウイルス又は任意の疾患抗原の2つの異なる特定の連続ペプチド配列に由来する。

本発明に従うアミノ酸配列に使用するアミノ酸は、L-型及び/又はD-型の両方であり得る。L-型及びD-型の両方とも同じペプチド配列内で異なるアミノ酸について使用し得ると理解すべきである。幾つかの実施形態では、ペプチド配列内のアミノ酸は、天然アミノ酸のようなL-型である。任意の既知の抗原を本発明に従う構築物で使用し得ると理解されるべきである。

【0035】

幾つかの具体的実施形態では、本発明に従うアミノ酸配列のN-末端における最初の1、2又は3アミノ酸はD-型である。N-末端切り取り(trimming)及びそれによるペプチドの分解は、本発明に従うこれらペプチドのN-末端にD-型のアミノ酸を有することにより幾らか遅延すると推定される。或いは、又は幾つかの実施形態では、本発明に従うアミノ酸配列のN-末端における最初の1、2又は3アミノ酸は、 Z^6 、 Z^9 、 Z^{12} 型のアミノ酸である。アミノ酸は、20の標準的な天然アミノ酸中のような炭素ではなく、むしろ炭素に結合したアミノ基を有する。

或いは、本発明に従うアミノ酸配列のN-末端における最初の1、2又は3アミノ酸は、フッ素の組込みにより改変され得る。或いは、環状アミノ酸又は他の適切な非天然アミノ酸が使用される。

ペプチドの「パリアント」又は「アナログ」とは、参照ペプチドと、代表的には天然型

又は「親」ポリペプチドと実質的に同一であるアミノ酸配列を有するペプチドをいう。ペプチドバリエーションは、天然型アミノ酸配列内の或る位置に1以上のアミノ酸置換、欠失及び/又は挿入を有していてもよい。

【0036】

「保存的」アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の物理化学的性質の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該分野において公知であり、塩基性側鎖を有するアミノ酸(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、分枝側鎖を有するアミノ酸(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)及び芳香族側鎖を有するアミノ酸(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を含む。保存的アミノ酸置換の特定の形態は、遺伝子コードによってコードされる通常の20アミノ酸ではないアミノ酸での置換を含む。本発明の好適な実施形態は合成ペプチドの使用を包含するので、本明細書中に開示されたペプチドにおいてこのような「天然に存在しない」アミノ酸残基を提供することに問題はなく、よってアミノ酸残基の側鎖中の天然の飽和炭素鎖を、より短い又はより長い飽和炭素鎖と交換することが可能である - 例えば、リジンは側鎖 $-(CH_2)_nNH_3$ (式中、 n は4ではない)を有するアミノ酸で置換し得、アルギニンは側鎖 $(CH_2)_nNHC(=NH_2)NH_2$ (式中、 n は3ではない)を有するアミノ酸で置換し得る、など。同様に、酸性アミノ酸であるアスパラギン酸及びグルタミン酸は側鎖 $-(CH_2)_nCOOH$ (式中、 $n > 2$)を有するアミノ酸残基で置換し得る。

10

20

【0037】

2つのアミノ酸配列に関して、用語「実質的に同一」は、該両配列が、最適に整列されたとき(例えばデフォルトのギャップウェイトを用いるプログラムGAP又はBESTFITにより)、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約98又は少なくとも約99パーセントの配列同一性を有することを意味する。1つの実施形態において、同一でない残基位置は保存的アミノ酸置換で異なる。配列同一性は、代表的には、配列分析ソフトウェアを使用して測定する。タンパク質分析ソフトウェアは、種々の置換、欠失及びその他の改変(保存的アミノ酸置換を含む)に割り当てられた類似性の尺度を使用して類似する配列を適合させる。例えば、公衆に利用可能なGCGソフトウェアは、デフォルトのパラメータで使用して、密接に関連するポリペプチド(例えば、異なる生物種からの相同ポリペプチド)間又は野生型タンパク質とそのムテインとの間の配列相同性又は配列同一性を決定することができる「Gap」及び「BestFit」のようなプログラムを含む。例えば、GCG Version 6.1を参照。ポリペプチド配列はまた、デフォルト又は推奨されるパラメータを適用してFASTA又はClustalWを用いて比較することができる。GCG Version 6.1.中のプログラムFASTA(例えば、FASTA2及びFASTA3)は、クエリー配列とサーチ配列との間で最良のオーバーラップ領域の整列(alignment)及びパーセント配列同一性を提供する(Pearson, Methods Enzymol, 1990; 183:63-98; Pearson, Methods Mol. Biol. 2000; 132:185-219)。配列を種々の生物からの多数の配列を含むデータベースと比較するとき又は推論するとき好適な別のアルゴリズムは、デフォルトパラメータを用いるコンピュータプログラムBLAST、特にblastpである。例えば、Altschulら, J. Mol. Biol. 1990; 215:403-410; Altschulら, Nucleic Acids Res. 1997; 25:3389-402(1997)(参照により本明細書中に組み込む)を参照。2つの実質的に同一のアミノ酸配列中の「対応する」アミノ酸位置は、本明細書中で言及したタンパク質分析ソフトウェアのいずれかにより(代表的には、デフォルトパラメータを用いて)整列させたときの位置である。

30

40

【0038】

「単離(した)」分子は、それが見出される組成物中で、それが属する分子クラスに関して優勢な種である分子である(すなわち、該分子は、該組成物中で分子タイプの少なくとも

50

も約50%を構成し、代表的には該組成物中の分子種(例えばペプチド)の少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%又はそれ以上を構成する)。通常、ペプチド分子の組成物は、該組成物中に存在する全てのペプチド種との関連ではペプチド分子に関して又は提案する使用との関連では少なくとも実質的に活性なペプチド種に関して、98%~99%の同質性を示す。

本明細書中で使用する場合、用語「直鎖配列」とは、標準的なN-末端 C-末端方向で、標準的なペプチド結合により接続されたアミノ酸の具体的配列をいう。ペプチドはペプチド結合のみを含み得る。しかし、この用語は、配列内(例えばZ³内)のアミノ酸が、ペプチド配列内の遠位(例えばZ³内の遠位)の別のアミノ酸と、例えば側鎖により、接続されている可能性を排除しない。

10

【0039】

本発明に関して、「治療」又は「治療する(こと)」とは、文脈と矛盾しない限り、疾患又は障害の1以上の症状又は臨床的に関連する症状発現を予防し、緩和させ、管理し(managing)、治癒させ又は減少させることをいう。例えば、疾患又は障害の症状も臨床的に関連する症状発現も同定されていない患者の「治療」は、予防治療である一方、疾患又は障害の症状又は臨床的に関連する症状発現が同定されている患者の「治療」は、一般的には、予防治療を構成しない。

用語「抗原」は、免疫系の特異的に認識する成分(抗体、T細胞)によって認識される物質を指称する。

用語「免疫原」は、本発明に関しては、該免疫原を標的する適応免疫応答を個体において誘導し得る物質を指称するものとする。本発明との関連では、免疫原は、体液性及び/又は細胞媒介免疫応答を誘導する。換言すれば、免疫原は、免疫を誘導し得る抗原である。

20

【0040】

用語「エピトープ」、「抗原決定基」及び「抗原部位」は、本明細書中で互換可能に使用され、抗原又は免疫原中の、抗体によって認識される領域(抗体結合性エピトープの場合には、「B細胞エピトープ」として知られる)又はエピトープが主要組織適合複合体(MHC)分子と複合体化している場合にはT細胞レセプターにより認識される領域(T細胞レセプター結合性エピトープの場合には、すなわち「T細胞エピトープ」)を指称する。

「B細胞抗原」は、B細胞が天然に認識するか又は認識するように工学的に操作され得、B細胞において免疫応答を誘引する任意の抗原(例えば、B細胞上のB細胞レセプターにより特異的に認識される抗原)を意味する。

30

用語「免疫原的有効量」は、当該分野における通常の意味を有する。すなわち、免疫原と免疫学的特徴を共有する病原因子と顕著に戦う(engage)免疫応答を誘導し得る該免疫原の量を意味する。

用語「ワクチン」は、免疫原を含んでなり、病的状態の発症リスクを減少させ得るか又は病的状態の治癒(又は少なくともその症状の緩和)に役立つ治療的に有効な免疫応答を誘導し得る免疫応答を誘導することができる組成物に使用される。

【0041】

用語「医薬的に許容され得る」は当該分野における通常の意味を有する。すなわち、この用語は、問題の疾患の治療時にヒトに使用される医薬の一部として受容され得る物質に使用される。よって、この用語は、事実上、治療対象者の状態を改善するというよりむしろ悪化させる高度に毒性の物質の使用を排除する。

40

「Tヘルパーリンパ球エピトープ」(T_Hエピトープ)は、MHCクラスII分子に結合し、該MHCクラスII分子に結合した抗原提示細胞(APC)の表面に提示され得るペプチドである。「免疫学的キャリア」は、一般には、1つ又は多くのT_Hエピトープを含み、それと組み合わせられる抗原に対する免疫応答を、Tヘルパーリンパ球を確実に活性化し増殖させることによって増大させる物質である。公知の免疫学的キャリアの例は、破傷風及びジフテリア毒素並びにキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)である。

【0042】

50

本発明に従う骨格設計において、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は、抗原に由来する8~30アミノ酸(例えば、8~20アミノ酸)のアミノ酸配列を意味し得る。抗原に由来するアミノ酸のこの配列は、本明細書中でエピトープと呼ばれ得る。

本発明に従うペプチドは、ヘルパーTリンパ球(HTL)エピトープを含んでなるHTL誘導性ペプチドであり得る。「HTL誘導性ペプチド」は、HTL応答を誘導し得るHLAクラスII結合性ペプチドである。また、本発明に従うペプチドは、他の実施形態において、HTL誘導性ペプチドにあることに加えて又はHTL誘導性ペプチドであることの代わりにCTLエピトープを含んでなるCTL誘導性ペプチドであり得る。「CTL誘導性ペプチド」は、CTL応答を誘導し得るHLAクラスI結合性ペプチドである。

幾つかの実施形態では、本発明に従う骨格で使用するエピトープはCTLエピトープである。「CTL誘導性ペプチド」は、CTL応答を誘導し得るHLAクラスI結合性ペプチドである。他の実施形態において、本発明に従う骨格設計で使用するエピトープはHTL誘導性ペプチドである。「HTL誘導性ペプチド」はHTL応答を誘導し得るHLAクラスII結合性ペプチドである。

【0043】

他の代替の実施形態では、トリプトファン又はトリプトファン誘導体は、 Z^2 、 Z^5 、 Z^8 及び Z^{11} により規定される配列中で使用される。任意の適切なトリプトファン誘導体を使用され得る。本明細書で使用する場合、「トリプトファン誘導体」は、非天然の改変トリプトファンアミノ酸残基を意味し、米国特許第7,232,803号に開示されたもの、例えばtert-ブチルトリプトファン、ジ-tert-ブチルトリプトファン、7-ベンジルオキシトリプトファン、ホモトリプトファン、5'-アミノエチルトリプトファン(RSP Amino Acids Analogues Inc, Boston, Mass., USAから側鎖Boc及びN-Fmoc誘導体として入手可能)、N-アセチルホモトリプトファン(Toronto Research)、7-ベンジルオキシトリプトファン(Toronto Research)、ホモトリプトファン(Toronto Research)及びインドール環の1-、2-、5-及び/又は7-位で置換されているトリプトファン残基(1-又は2-位が好ましい、例えば5'-ヒドロキシトリプトファン)を含む。

【0044】

用語「アミノ酸誘導体」(これは、時に、特定のアミノ酸に言及して「それら」の誘導体)の文脈で使用される)は、元のアミノ酸(当該アミノ酸化合物はこのアミノ酸の誘導体である)と比較して、1以上の化学基が改変、付加又は除去されている一方で、依然としてアミン基及びカルボン酸基並びにアミノ酸の側鎖を有し、依然としてペプチド結合を形成することができるアミノ酸化合物を意味する。幾つかの実施形態では、アミノ酸誘導体は、アミノ酸の側鎖でのみ改変されている標準的なアミノ酸である。幾つかの実施形態では、アミノ酸誘導体は、Dprのような非-天然アミノ酸である。幾つかの実施形態では、アミノ酸は、化学合成されたペプチド又はポリペプチド中に組み込まれる改変部分であって、活性化後に別のペプチドと連結可能な活性化可能な基を含んでなる部分(例えば、Dpr(Ser)、Lys(Ser)又はオルニチン(Ser))である。

【0045】

本明細書中で使用する場合、用語「塩基性アミノ酸」とは、Kice及びMarvell「Modern Principles of organic Chemistry」(Macmillan, 1974)又はMatthews及びvan Holde「Biochemistry」Cummins Publishing Company, 1996に従って測定するときに6.3を超える(例えば7.4を超える)等電点を有する天然及び非天然の両方のアミノ酸を含む任意のアミノ酸をいう。この定義には、アルギニン、リジン、ホモアルギニン(Har)及びヒスチジン、並びにそれらの誘導体が含まれる。適切な非天然の塩基性アミノ酸は、例えば、米国特許第6,858,396号に記載されているとおりである。適切な正荷電アミノ酸には、Bachem AGから入手可能な非天然アミノ酸が含まれ、 α -アミノ-グリシン、 β -ジアミノ酪酸、オルニチン、 γ -ジアミノプロピオン酸、 β -ジフルオロメチル-オルニチン、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸、2,6-ジアミノ-4-ヘキサノ酸、 β -(1-ピペラジニル)-アラニン、4,5-デヒドロ-リジン、 β -ヒドロキシ-リジン、 β -ヒドロキシ-ノルアルギニン、ホモアルギニン、 α -アミノ-アルギニン、 β -メチル-アルギニン、 γ -メチル-ヒスチジン、2,5-

ジヨード-ヒスチジン、1-メチル-ヒスチジン、3-メチル-ヒスチジン、-(2-ピリジル)-アラニン、-(3-ピリジル)-アラニン、-(2-キノリル)-アラニン、3-アミノ-チロシン、4-アミノ-フェニルアラニン及びスピナシン(spinacine)が挙げられる。更に、任意のモノ又はジカルボキシリックアミノ酸は適切な正荷電アミノ酸である。

【0046】

用語「中性アミノ酸」とは、本明細書で使用する場合、Kice及びMarvell「Modern Principles of organic Chemistry」(Macmillan, 1974)に従って測定するときに4.8~6.3の等電点を有するアミノ酸をいう。用語「酸性アミノ酸」とは、本明細書で使用する場合、Kice及びMarvell「Modern Principles of organic Chemistry」(Macmillan, 1974)に従って測定するときに4.8を下回る等電点を有するアミノ酸をいう。

特に示さない限り、アミノ酸は当業者に公知の標準的な命名法により、例えば国際純正・応用化学連合(IUPAC)による「nomenclature and symbolism for amino acids and peptides」(www.iupac.org)に準拠して、略号化され、言及される。

用語「抗体応答」とは、興味対象の抗原に結合する抗体(例えば、IgM、IgA、IgG)の産生をいう。この応答は、例えば、抗原ELISAにより血清をアッセイすることにより測定される。

【0047】

用語「アジュバント」とは、本明細書で使用する場合、抗原と一緒に又は同時に送達されるとき、当該抗原に対する免疫応答を非特異的に増強する任意の化合物をいう。例示のアジュバントとしては、水中油及び油中水アジュバント、アルミナ-ベースのアジュバント(例えば、AlOH、AlPO4など)及びMontanide ISA 720が挙げられるが、これらに限定されない。

用語「患者」及び「対象者」とは、本発明の方法を使用して治療し得る哺乳動物をいう。

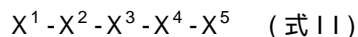
本明細書で使用する場合、用語「免疫応答」とは、抗原に反応する、生物の免疫系の反応性をいう。脊椎動物では、これには、抗体産生、細胞媒介免疫の誘導及び/又は補体活性化(例えば、微生物による感染の脊椎動物免疫系による予防及び解決に関係する現象)が含まれ得る。好適な実施形態において、用語「免疫応答」は、「リンパ球増殖応答」、「サイトカイン応答」及び「抗体応答」の1つ以上を包含するが、これらに限定されない。

【0048】

ペプチド配列に言及して本明細書で使用する用語「正味電荷」は、ペプチド配列中の各個のアミノ酸の電荷の総和により表されるペプチド配列の総電荷をいう。各塩基性アミノ酸には+1の電荷が与えられ、各酸性アミノ酸には-1の電荷が与えられ、各中性アミノ酸には0の電荷が与えられる。したがって、正味電荷は荷電アミノ酸の数及び正体(identity)に依存する。

表1 - 本発明の一部ではない具体的ペプチド

表1及び2は、下記の構造：



(式中、 X^1 及び X^3 は、独立して、任意の塩基性アミノ酸、シトルリン、トリプトファン又はそれらの誘導體から独立して選択される1、2、3又は4アミノ酸の直鎖配列を意味し； X^2 は抗原に由来する8~30アミノ酸の直鎖配列を意味し； X^4 は、前記抗原に由来する8~30アミノ酸の直鎖配列であって、 X^2 とは異なる配列を意味し； X^5 は、随意に存在してもよい、塩基性アミノ酸、シトルリン、トリプトファン又はそれらの誘導體から選択される任意の1つのアミノ酸である)

を含んでなる、本発明の一部ではないペプチドを表す。シトルリンは、本明細書中、一文字表記「B」で表す。

【0049】

表1

10

20

30

40

【表 1 - 2】

								145	157
HCV	SP_11	KK	GYIPLVGAPLG	KK	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_12	W	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_13	WW	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_14	EE	GYIPLVGAPLG	EE	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_15	GG	GYIPLVGAPLG	GG	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_16	EE	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP_17	RR	GYIPLVGAPLG	LRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP21:	WW	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP22:	WW	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP23:	WW	GYIPLVGAPLG	R	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP24:	R	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	51_BIotin	RR	GYLPAVGAPIG	BR	VIRVIAHGLRL		m	135-144	147-157
HCV	51b_BIotin	RR	GYIPLVGAPLG	BR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	51_n		GYIPLVGAPLG	G	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP51_1:	WW	GYLPAVGAPI	RR	VIRVIAHGLRL		m	135-144	147-157
HCV	SP1_C*		GYIPLVGAPLG	G	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP2_c	RR	GYIPLVGAPLG	BGR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP3_c	R	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP4_c	R	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP5_c	RR	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP6_c	RR	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP7_c	BR	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP8_c	RRR	GYIPLVGAPLG	BR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP9_c	R	GYIPLVGAPLG	KKK	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP10_c	R	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP11_c	KK	GYIPLVGAPLG	KK	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP12_c	W	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP13_c	WW	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV			135-145	147-157
HCV	SP17_c	RR	GYIPLVGAPLG	LRR	VARALAHGVRV			135-145	147-157

10

20

30

40

【 0 0 5 1 】

【表 1 - 3】

HCV	SP61_2	RR	NYVTGNIPG	BR	GITFSIFLIVS			163-171	171-181
HCV	SP61b_2	WW	NYATGNLPG	RR	CSFSIFLLAL		m	163-171	171-181
HCV	SP61_3	WW	NYVTGNIPG	BR	GITFSIFLIVS			163-171	171-181
HCV	SP61_4	WW	NYVTGNIPG	RR	GITFSIFLIVS			163-171	171-181
HCV	61b_Biotin	RR	NYATGNLPG	RR	GCSFSIFLLAL			163-171	171-181
HCV	SP25	RR	VTGNIPGSTYS	GBR	GITFSIYLIVS		m	165-175	171-181
HCV	42_Biotin	RR	IRNLGRVIETLTG	BR	LNleGYIPLIGA		m	116-128	133-142
HCV	42b_Biotin	RR	SRNLGKVIDTLTC	BR	LMGYIPLVGA			116-128	133-142
HCV	42n-BIOTIN		SRNLGKVIDTLTC	GFAD	LMGYIPLVGA			116-129	133-142
HCV	SP42_1	WW	IRNLGRVIETLT	RR	LNleGYIPLIGA		m	116-128	133-142
HCV	SP42b_1	WW	SRNLGKVIDTLTC	RR	LMGYIPLVGA			116-129	133-142
HCV	BI310-11_Biotin	RR	GGGQIIGGNYLIP	RB	PBIGVRATB			26-38	42-50
HCV	BI310-11n_Biotin		GGGQIVGGVYLLP	RR	GPRLGVRATR			26-38	42-50
HCV	BI310-11n_sc Biotin	RR	GGGQIVGGVYLLP	RR	GPRLGVRATR			26-38	42-50
HCV	SP11b-1-	WW	GGGQIVGGVYLLP	RR	GPRLGVRAT			26-38	42-50
FLU	BI100-12	BR	LIFLARSALIV		RGSVAHKS			256-266	267-274
FLU	BI100-22b	ED	LIFLARSALIL		RGSVAHKS			255-266	267-274
FLU	120b_Biotin	BR	LIFLARSALIL	BGR	SALILRGSVAHK			255-266	267-274
FLU	BI100-18b		SAYERMCNIL	KGK	FQTAAQRAMM			217-226	230-239
FLU	BI100-19		SAYERNIeVNIL	KGK	FQTAAQRAVNle			217-226	230-239
FLU	190_Biotin	BR	TAYERNIeCNIL	BRGR	FQTVVQBA			217-226	230-237
FLU	190b_Biotin	BR	IAYERMCNIL	LBRGK	FQTAAQRA			217-226	230-237
FLU	190n-BIOTIN		IAYERMCNIL	KGK	FQTAAQRA			217-226	230-237
FLU	BI100-24b		LFFKCIYRLFKHGL	KR	GPSTEGVPESM			46-59	62-72
FLU	BI100-26	BRR	LFFKTITRLFBHGL	RR	LLSTEGVPNSNle			46-59	62-72
FLU	260_Biotin	BR	GLEPLVIAGILA	RR	GSLVGLLHIVL			23-33	30-40
FLU	260b_Biotin	BR	GSDPLVVAASIV	RR	ASIVGILHLIL			23-33	30-40

10

20

30

40

【 0 0 5 2 】

【表 1 - 4】

CMV	BI 050-sc1	R	NLVPMVATV	RR	NLVPMVATV	B		485-493	485-493
CMV	BI 050-sc2	R	NLVPMVATV	BRR	NLVPMVATV	B		485-493	485-493
CMV	BI 050-sc5	R	NIVPNieVVTA	RR	NIVPNieVVTA	B	m	485-493	485-493
HIV	N10		PEVIPMFSALS	EGA	TPQDLNTMLN				
HIV	V10	R	FIIPXFTALSG	GRR	ALLYGATPYAIG				
HIV	N13	K	ALGPAATL	EE	MMTACQGVG				
Neg c mod	SP_18	RR	GPVVHLTL	RRR	GQAGDDFS				
Neg c mod	SP_19	RR	GPVVHLTL	RRR	GQAGDDFS				
Neg c mod	SP_20	RR	GPVVHLTL	RGRR	GQAGDDFS				
HPV		RR	LECVYCKQQLL	RR	EVYDFAFRDLC			35-45	48-58
HPV		RR	GVYDFAFRDLC	RR	GFAFRDLCIVY	R		49-58	52-61
HPV		RR	GVFDYAFRDIN	RR	GFAYRDINLAY	R		49-58	52-61
CMV		RR	GATPVDLLGA	RR	GALNLCCLPM	R		498-506	505-514
CMV		RR	GVTPAGLIGV	RR	GALQIBLPL	R		498-506	505-514
HPV		RR	VDIRTLEDLL	RR	GTLGIVCPIG	R		74-83	84-93

10

20

ここで使用する場合、1文字表記「Nie」は非天然アミノ酸であるノルロイシンを意味する。

【0053】

表 2 - 本発明の一部ではない具体的ペプチド

【表 2】

抗原	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵
HCV	R	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV	R
HCV	R	GYLPAVGAPIG	RRR	VIRVIAHGLRL	R
HCV	RR	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV	
HCV	RR	GYIPLVGAPLG	RRR	VARALAHGVRV	
HCV	RR	SRNLGKVIDTLTC	RR	LMGYIPLVGA	
HCV	RR	GGGQIVGGVYLLP	RR	GPRLGVRATR	
HCV	W	GYIPLVGAPLG	RR	VARALAHGVRV	
HCV	RR	IRNLGRVIETLTLNIEGYIPLIGA	RR	IRNLGRVIETLTLNIEGYIPLIGA	R
Flu	BR	TAYERNieCNIL	BRGR	FQTVVQBA	
cmv	R	NLVPMVATV	BRR	NLVPMVATV	B

ここで使用する場合、1文字表記「Z」又は「Nie」は非天然アミノ酸であるノルロイシンを意味する。

【0054】

抗原

30

40

50

本発明に従うペプチド構築物において使用される特定の天然抗原は、任意のB細胞抗原に由来する、例えば感染因子のような任意の疾患抗原に由来する、タンパク質又はペプチド配列であり得る。本発明に従って使用されるべき適切な抗原としては、細菌、マイコバクテリア、ウイルス、原虫のような寄生体、真菌に由来する抗原、ガン遺伝子のようなガン抗原、テロメラーゼ、プリオン、アトピー性疾患抗原、常習性若しくは乱用物質又は毒素又は慢性関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症のような自己免疫疾患の抗原などが挙げられる。

本明細書で使用する場合、「疾患抗原」とは、特定疾患に関与することが確認されているか又は疑われている任意の抗原をいう。

【0055】

幾つかの実施形態では、抗原は、乱用されるか若しくは常習性の物質又はその部分であり、ニコチン、麻酔薬、鎮咳薬、トランクライザー及び鎮静薬を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態では、抗原は、化学兵器若しくは天然源に由来する毒又は汚染物質のような毒素である。

抗原を提供し得る細菌の例には、M. ツベルクローシス、マイコバクテリア、マイコプラズマ、ナイセリア及びレジオネラが挙げられるが、これらに限定されない。寄生体の例としては、リケッチア及びクラミジアが挙げられるが、これらに限定されない。

感染性疾患抗原の例は、TbH9(Mtb 39Aとしても知られる)、ツベルクローシス抗原である。他のツベルクローシス抗原には、DPV(Mtb8.4としても知られる)、381、Mtb41、Mtb40、Mtb32A、M 9.9A、Mtb9.8、Mtb10、Mtb72f、Mtb59f、Mtb88f、Mtb71f、Mtb46f及びMtb31f(「f」は融合体又は2以上のタンパク質であることを示す。)が含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

ガン抗原の例は、HER2、HER3若しくはHER4レセプターのような腫瘍関連抗原又は米国出願公開第20080171040号又は同第20080305044号(共に参照によりその全体が組み込まれる)に開示される1以上の腫瘍関連抗原若しくは細胞表面レセプターであり得る。

本発明により使用され得る他の適切なガン抗原としては、CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD8、CD11、CD14、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD25、CD26、CD27、CD28、CD30、CD33、CD36、CD37、CD38、CD40、CD44、CD52、CD55、CD56、CD70、CD79、CD80、CD81、CD103、CD105、CD134、CD137、CD138及びCD152のようなCDタンパク質；EGFレセプター、HER2、HER3又はHER4レセプターのようなErbBレセプターファミリーメンバー；LFA-1、Mac1、p150.95、VLA-4、ICAM-1、VCAM、EpCAM、 α 4 β 7インテグリン及び α v β 3インテグリン(その又はサブユニットのいずれかを含む)(例えば、抗-CD11a、抗-CD18又は抗-CD11b抗体)のような細胞接着分子；VEGFのような成長因子；組織因子(TF)；TGF- β ；インターフェロン(α -IFN)；IL-8のようなインターロイキン；IgE；血液型抗原Apo2、死亡レセプター；flk2/flt3レセプター；肥満(OB)レセプター；mplレセプター；CTLA-4；プロテインCなどが挙げられる。幾つかの実施形態では、抗原は、IGF-1R、CanAg、EphA2、MUC1、MUC16、VEGF、TF、CD19、CD20、CD22、CD27、CD33、CD37、CD38、CD40、CD44、CD56、CD138、CA6、Her2/neu、EpCAM、CRIPTO(ヒト乳ガン細胞の多数において上昇レベルで産生されるタンパク質)、ダルピン(darpins)、 α v β 3インテグリン、 α v β 5インテグリン、 α y β インテグリン、TGF- β 、CD11a、CD18、Apo2及びC242から選択される。幾つかの実施形態では、抗原は、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD27、CD34、CD37、CD38、CD46、CD56、CD70及びCD138のようなCDタンパク質；EGFレセプター、HER2、HER3又はHER4レセプターのようなErbBレセプターファミリーメンバー；LFA-1、Mac1、p150.95、VLA-4、ICAM-1、VCAM、EpCAM、 α 4 β 7インテグリン及び α v β 3インテグリン(その又はサブユニットのいずれかを含む)(例えば、抗-CD11a、抗-CD18又は抗-CD11b抗体)のような細胞接着分子；VEGFのような成長因子；組織因子(TF)；TGF- β ；インターフェロン(α -IFN)；IL-8のようなインターロイキン；IgE；血液型抗原Apo2、死亡レセプター；flk2/flt3レセプター；肥満(OB)レセプター；mplレセプター；CTLA-4；プロテインCなどから選択される。本発明において最も好適な標的は、IGF-1R、CanAg、EGF-R、EGF-RvIII、EphA2、MUC1、MUC16

10

20

30

40

50

、VEGF、TF、CD19、CD20、CD22、CD27、CD33、CD37、CD38、CD40、CD44、CD56、CD70、CD138、CA6、Her2/neu、CRIPTO(ヒト乳ガン細胞の多数において上昇レベルで産生されるタンパク質)、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリン、TGF- β 、CD11a、CD18、Apo2、EpCAM及びC242である。幾つかの実施形態では、抗原はras又はmycのような細胞ガン遺伝子から選択される。

【0057】

本発明での使用のためのウイルス抗原の例としては、例えば、HIV、HCV、CMV、HPV、インフルエンザ、アデノウイルス、レトロウイルス、ピコルナウイルスなどが挙げられるが、これらに限定されない。レトロウイルス抗原の非限定例としては、例えば、gag、pol及びenv遺伝子の遺伝子産物、Nefタンパク質、逆転写酵素その他のHIV成分のようなヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗原に由来するレトロウイルス抗原；B型肝炎ウイルスのS、M及びLタンパク質、B型肝炎ウイルスのプレ-S抗原その他の肝炎ウイルス成分、例えば、A型、B型及びC型肝炎ウイルス成分(例えばC型肝炎ウイルスRNA)のような肝炎ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；ヘマグルチニン及びノイラミニダーゼその他のインフルエンザウイルス成分のようなインフルエンザウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；麻疹ウイルス融合タンパク質その他の麻疹ウイルス成分のような麻疹ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；タンパク質E1及びE2その他の風疹ウイルス成分のような風疹ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；VP7scその他のロタウイルス成分のようなロタウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；エンベローブ糖タンパク質Bその他のサイトメガロウイルス抗原成分のようなサイトメガロウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；RSV融合タンパク質、M2タンパク質その他の呼吸器合胞体ウイルス抗原成分のような呼吸器合胞体ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；前初期タンパク質、糖タンパク質Dその他の単純ヘルペスウイルス抗原成分のような単純ヘルペスウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；gpI、gpIIその他の水痘帯状疱疹ウイルス抗原成分のような水痘帯状疱疹ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；タンパク質E、M-E、M-E-NS1、NS1、NS1-NS2A、80% Eその他の日本脳炎ウイルス抗原成分のような日本脳炎ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原；狂犬病糖タンパク質、狂犬病核タンパク質その他の狂犬病ウイルス抗原成分のような狂犬病ウイルス抗原に由来するレトロウイルス抗原が挙げられる。ウイルス抗原の更なる例については、Fundamental Virology、第2版、Fields, B. N.及びKnipe, D. M.編(Raven Press、New York、1991)を参照。

【0058】

本発明に従う骨格設計に組み込まれるべきエピトープは、アデノウイルス、レトロウイルス、ピコルナウイルス、ヘルペスウイルス、ロタウイルス、ハンタウイルス、コロナウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ブニヤウイルス、アレナウイルス、レオウイルス、パピローマウイルス、パルボウイルス、ポックスウイルス、ヘパドナウイルス、デングウイルス又は海綿状ウイルスに由来し得る。或る特定の非制限例において、ウイルス抗原は、HIV、CMV、A型、B型及びC型肝炎、インフルエンザ、麻疹、ポリオ、天然痘、風疹；呼吸器合胞体、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、エプスタイン-バー、日本脳炎、狂犬病、インフルエンザ及び/又は風邪ウイルスの少なくとも1つから得られるペプチドである。

【0059】

HCV：

本発明に従うペプチドは既知の抗原を含んでなり得る。HCVに由来する抗原については、これら抗原は、C型肝炎ウイルス(HCV)のコア、E1、E2、P7、NS2、NS3、NS4(NS4A及びNS4B)及びNS5(NS5A及びNS5B)タンパク質に由来し得る。エピトープは、免疫した宿主においてHLAクラスI及び/又はクラスII制限Tリンパ球応答を誘発するものである。本発明のより具体的なHLAクラスI制限ペプチドは、以下のHLAクラスI群：HLA-A*01、HLA-A*02、HLA-A*03、HLA-A*11、HLA-A*24、HLA-B*07、HLA-B*08、HLA-B*35、HLA-B*40、HLA-B*44、HLA-Cw3、HLA-Cw4、HLA-Cw6又はHLA-Cw7の少なくとも1つのHLA分子に結合し得る。本発明のHLAクラスII制限ペプチドは、以下のHLAクラスII群：HLA-DRB1、-DRB2、-DRB3、-DRB

10

20

30

40

50

4、-DRB5、-DRB6、-DRB7、-DRB8又は-DRB9の少なくとも1つのHLA分子に結合し得る。

【0060】

本発明に従ってエピトープとして使用し得るMHC結合性HCVペプチドは、例えば、W002/34770(Imperial College Innovations Ltd)、W001/21189及びW002/20035(Epimmune)、W004/024182(Intercell)、W095/25122(The Scripps Research Institute)、W095/27733(Government of the USA, Department of Health and Human Services)、EP 0935662(Chiron)、W002/26785(Immusystems GmbH)、W095/12677(Innogenetics N.V.)、W097/34621(Cytel Corp)及びEP 1652858(Innogenetics N.V.)に開示されている。

他の実施形態において、本発明に従う骨格設計は、PADREペプチド、例えばW095/07707(Epimmune)(この内容は参照により本明細書に取り込まれる)に開示されているPADREと呼ばれるユニバーサルT細胞エピトープを含んでなる。「PanDR結合性ペプチド又はPADREペプチド」は、1より多いHLAクラスII DR分子に結合する分子ファミリーのメンバーである。PADREはほとんどのHLA-DR分子に結合し、インビトロ及びインビボでヒトヘルパーTリンパ球(HTL)応答を刺激する。或いは、破傷風毒素のような、普遍的に使用されるワクチンからのT-ヘルパーエピトープが使用され得る。

【0061】

更なる実施形態において、組成物中のペプチド又はポリエピトープ性ペプチドは、HCVタンパク質に由来すること、より特定的にはコア、E1、E2/NS1、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及びNS5Bからなる群より選択される少なくとも1つのHCV領域に由来することを特徴とする。ペプチドは遺伝子型1a、1b及び/又は3aのHCVコンセンサス配列に存在することを特徴とすることが、尚更に好適である。

本発明に従ってエピトープとして使用し得る他のHLAクラスI及びII結合性ペプチドは、W003/105058(Algonomics)に記載の方法、W001/21189においてEpimmuneにより記載された方法及び/又は3つの公開データベース予知サービスSyfpeithi、BIMAS及びnHLAPredにより同定され得る。各ペプチドを、多反復のように同一ペプチド又は任意の他のペプチド若しくはエピトープとの組合せで本発明の骨格設計で使用し得ることもまた本発明の1つの観点である。

【0062】

表3. 本発明に従う完全長の具体的HCVペプチド

【表3-1】

シリーズ	Ep.nr	Ver.	Scaf.	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Z8	Z9
BI330	72			RR	-	GGQLIGGIYLIPG	RR	-	VITFSIYLIVS	-	-	-
BI330	72		b	RRR	-	GGQLIGGIYLIPG	RR	-	VITFSIYLIVS	-	-	-
BI330	72		c	RR	-	GGQLIGGIYLIPG	RRR	-	VITFSIYLIVS	-	-	-
BI330	72		d	RR	-	GGQLIGGIYLIPG	RR	-	VITFSIYLIVS	R	-	-
BI330	72		e	RR	-	GGQLIGGIYLIPG	RR	-	VITFSIYLIVS	RR	-	-
BI330	72	2		RR	-	VITYSIFLIVS	RR	-	GGNVIGGIYZIPR	-	-	-
BI330	72	2	b	RRR	-	VITYSIFLIVS	RR	-	GGNVIGGIYZIPR	-	-	-
BI330	72	2	c	RR	-	VITYSIFLIVS	RRR	-	GGNVIGGIYZIPR	-	-	-
BI330	72	2	d	RRR	-	VITYSIFLIVS	RRR	-	GGNVIGGIYZIPR	-	-	-
									Z=Nle			
BI330	83			RRG	-	TANWARVIS	R	-	ANWAKVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83		b	RG	-	TANWARVIS	RR	-	ANWAKVIL	R	-	NWAKVI

【0063】

【表 3 - 2】

BI330	83		c	RG	-	TANWARVIS	R	-	ANWAKVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83		d	RG	-	TANWARVIS	RG	-	ANWAKVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83	2		RRG	-	TANWARVIS	R	-	ANWARVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83	2	b	RG	-	TANWARVIS	RR	-	ANWARVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83	2	c	RG	-	TANWARVIS	R	-	ANWARVIL	R	-	NWAKVI
BI330	83	2	d	RG	-	TANWARVIS	RG	-	ANWARVIL	R	-	NWAKVI
BI310	511			R	-	GYLPAVGAPI	RRR	-	VIRVIAHGLRL	R	-	-
BI310	511		b	RR	-	GYLPAVGAPI	RR	-	VIRVIAHGLRL	R	-	-
BI310	511		c	RR	-	GYLPAVGAPI	RRR	-	VIRVIAHGLRL	-	-	-
BI310	511		d	RR	-	GYLPAVGAPI	RR	-	VIRVIAHGLRL	-	-	-
BI310	511		e	R	-	GYLPAVGAPI	RR	-	VIRVIAHGLRL	R	-	-
BI310	511		f	R	-	GYLPAVGAPI	R	-	VIRVIAHGLRL	R	-	-
BI310	511		g	R	-	GYLPAVGAPI	RR	-	VIRVIAHGLRL	-	-	-

10

「 - 」 = アミノ酸なし ; B = Cit ; Z = Nle ; X = Har

【 0 0 6 4 】

CMV :

本発明に従う骨格設計に組み込むべきエピトープは、サイトメガロウイルス (CMV) に由来し得、CMV糖タンパク質gB及びgHを含み得る。

20

【 0 0 6 5 】

表 4 . 本発明に従う完全長の具体的CMVペプチド

【表 4 - 1】

シリーズ	Nr	Ver.	Scaf.	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Z8
BI050	4			RG	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVAQV	-	-
BI050	4		b	RR	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVAQV	-	-
BI050	4		c	RRR	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVAQV	-	-
BI050	4		d	RR	-	NIVPZVVTA	RRR	-	IGDLIVAQV	-	-
BI050	4	2		RG	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVQAV	-	-
BI050	4	2	b	RR	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVQAV	-	-
BI050	4	2	c	RRR	-	NIVPZVVTA	RR	-	IGDLIVQAV	-	-
BI050	4	2	d	RR	-	NIVPZVVTA	RRR	-	IGDLIVQAV	-	-
BI050	5			RG	-	VTPADLIGA	RR	-	QYNPVAVZF	-	-
BI050	5		b	RR	-	VTPADLIGA	RR	-	QYNPVAVZF	-	-
BI050	5		c	RRR	-	VTPADLIGA	RR	-	QYNPVAVZF	-	-
BI050	5		d	RR	-	VTPADLIGA	RRR	-	QYNPVAVZF	-	-

30

40

【 0 0 6 6 】

【表 4 - 2】

BI050	6			RRG	-	PRPEGYTLFF	R	-	GYTLFFTS	R	-
BI050	6		b	RG	-	PRPEGYTLFF	RR	-	GYTLFFTS	R	-
BI050	6		c	RRG	-	PRPEGYTLFF	RR	-	GYTLFFTS	R	-
BI050	6		d	RRG	-	PRPEGYTLFF	RRR	-	GYTLFFTS	R	-
BI050	6		e	RRRG	-	PRPEGYTLFF	RR	-	GYTLFFTS	R	-
BI050	7			RG	-	LPYPRGYTLFV	RR	-	GYTLFVSD	R	-
BI050	7		b	RRG	-	LPYPRGYTLFV	RR	-	GYTLFVSD	R	-
BI050	7		c	RRG	-	LPYPRGYTLFV	RRR	-	GYTLFVSD	R	-
BI050	7		d	RRRG	-	LPYPRGYTLFV	RR	-	GYTLFVSD	R	-
BI050	7		e	RRG	-	LPYPRGYTLFV	RR	-	GYTLFVSD	R	-
BI050	8			RRG	-	ETILTPRDV	R	-	NTLZTPRDV	R	-
BI050	8		b	RG	-	ETILTPRDV	RR	-	NTLZTPRDV	R	-
BI050	8		c	RG	-	ETILTPRDV	R	-	NTLZTPRDV	R	-
BI050	8		d	RG	-	ETILTPRDV	RG	-	NTLZTPRDV	R	-
BI050	9			RR	-	SSTSPVYDL	RR	-	SSTSPVYNL	R	-
BI050	9		b	RR	-	SSTSPVYDL	RRR	-	SSTSPVYNL	R	-
BI050	9		c	RRR	-	SSTSPVYDL	RR	-	SSTSPVYNL	R	-
BI050	9		d	RRR	-	SSTSPVYDL	RRR	-	SSTSPVYNL	R	-

「 - 」 = アミノ酸なし ; B = Cit ; Z = Nle ; X = Har

【 0 0 6 7 】

インフルエンザ :

本発明に従う骨格設計に組み込むべきエピトープは、H1N1、H2N2又はH3N2のようなサブグループの各々についてのインフルエンザヘマグルチニン(HA)又はインフルエンザノイラミニダーゼ(NA)、核タンパク質(NP)、M1、M2、NS1、NEP、PA、PB1、PB1-F2、PB2のフラグメント又は一部分に由来し得る。

適切なエピトープは、1以上のサブタイプのHAタンパク質(H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15又はH16を含む)又はそれらのフラグメント若しくは一部分に由来し得る。このようなHAタンパク質を含むサブタイプの例としては、A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Indonesia/5/2006(H5N1)、A/chicken/New York/1995、A/herring gull/DE/677/88(H2N8)、A/Texas/32/2003、A/mallard/MN/33/00、A/duck/Shanghai/1/2000、A/northern pintail/TX/828189/02、A/Turkey/Ontario/6118/68(H8N4)、A/shoveler/Iran/G54/03、A/chicken/Germany/N/1949(H10N7)、A/duck/England/56(H11N6)、A/duck/Alberta/60/76(H12N5)、A/Gull/Maryland/704/77(H13N6)、A/Mallard/Gurjev/263/82、A/duck/Australia/341/83(H15N8)、A/black-headed gull/Sweden/5/99(H16N3)、B/Le/e/40、C/Johannesburg/66、A/PuertoRico/8/34(H1N1)、A/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Solomon Islands 3/2006(H1N1)、A/Brisbane 10/2007(H3N2)、A/Wisconsin/67/2005(H3N2)、B/Malaysia/2506/2004、B/Florida/4/2006、A/Singapore/1/57(H2N2)、A/Anhui/1/2005(H5N1)、A/Vietnam/1194/2004(H5N1)、A/Teal/HongKong/W312/97(H6N1)、A/Equine/Prague/56(H7N7)、A/HongKong/1073/99(H9N2))が挙げられる。

【 0 0 6 8 】

本発明の幾つかの実施形態では、HAタンパク質は、H1、H2、H3、H5、H6、H7又はH9サブタイプであり得る。他の実施形態において、H1タンパク質は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/PuertoRico/8/34(H1N1)、A/Brisbane/59/2007(H1N1)又はA/Solomon Islands 3/20

10

20

30

40

50

06(H1N1)系統に由来し得る。H3タンパク質はまた、A/Brisbane 10/2007(H3N2)又はA/Wisconsin/67/2005(H3N2)系統に由来し得る。他の実施形態において、H2タンパク質は、A/Singapore/1/57(H2N2)系統に由来し得る。H5タンパク質は、A/Anhui/1/2005(H5N1)、A/Vietnam/1194/2004(H5N1)又はA/Indonesia/5/2005系統に由来し得る。他の実施形態において、H6タンパク質はA/Teal/HongKong/W312/97(H6N1)系統に由来し得る。H7タンパク質はA/Equine/Prague/56(H7N7)系統に由来し得る。他の実施形態において、H9タンパク質はA/HongKong/1073/99(H9N2)系統に由来する。他の実施形態において、HAタンパク質は、B/Malaysia/2506/2004又はB/Florida/4/2006を含むB型ウイルスであり得るインフルエンザウイルスに由来し得る。インフルエンザウイルスHAタンパク質はH5 Indonesiaであり得る。

【 0 0 6 9 】

10

表5 . 完全長の本発明に従う具体的インフルエンザペプチド(Z又はNleはノルロイシンを意味し、X又はHarはホモアルギニンを意味する) :

【表 5 - 1】

シリーズ	Ep.nr	バージョン	足場	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7
BI100	330			RR	-	TAYERZCNIL	RR	-	GLEPLVIAGILA	-
BI100	330		b	RRR	-	TAYERZCNIL	RR	-	GLEPLVIAGILA	-
BI100	330		c	RR	-	TAYERZCNIL	RRR	-	GLEPLVIAGILA	-
BI100	330		d	RR	-	TAYERZCNIL	RR	-	GLEPLVIAGILA	R
BI100	330		e	RR	-	TAYERZCNIL	RR	-	GLEPLVIAGILA	RR
						Z=Nle				
BI100	270			RR	-	TVIGASZIPLL	RG	-	TPIXQDWENRAN	-
BI100	270		b	RRR	-	TVIGASZIPLL	RG	-	TPIXQDWENRAN	-
BI100	270		c	RR	-	TVIGASZIPLL	RRG	-	TPIXQDWENRAN	-
BI100	270		d	RRR	-	TVIGASZIPLL	RRG	-	TPIXQDWENRAN	-
BI100	270		e	RRR	-	TVIGASZIPLL	RRG	-	TPIXQDWENRAN	R
						Z=Nle			X=Har	
BI100	130			RR	-	AAFEEZXITS	RR	-	VAFEDLXZZSFI	-
BI100	130		b	RRR	-	AAFEEZXITS	RR	-	VAFEDLXZZSFI	-
BI100	130		c	RRR	-	AAFEEZXITS	RRG	-	VAFEDLXZZSFI	-
BI100	130		d	RRR	-	AAFEEZXITS	RRR	-	VAFEDLXZZSFI	-
BI100	130		e	RRR	-	AAFEEZXITS	RRR	-	VAFEDLXZZSFI	GR
シリーズ	Ep.nr	バージョン	足場	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7
BI100	190		e	RR	-	TAYERZCNIL	RRG	-	RFQTVVQBA	-
BI100	190		f	RR	-	TAYERZCNIL	RRG	-	RFQTVVQBA	R
BI100	190		g	R	-	TAYERZCNIL	RG	-	RFQTVVQBA	R
BI100	190		h	RR	-	TAYERZCNIL	RG	-	RFQTVVQBA	
BI100	260		b	BR	-	GLEPLVIAGILA	RR	-	GSLVGLLHIVL	-
BI100	260		c	RR	-	GLEPLVIAGILA	RR	-	GSLVGLLHIVL	-
BI100	260		d	RR	-	GLEPLVIAGILA	RR	-	GSLVGLLHIVL	R
BI100	260		e	RR	-	GLEPLVIAGILA	RRR	-	GSLVGLLHIVL	-
BI100	260		f	RR	-	GLEPLVIAGILA	RRR	-	GSLVGLLHIVL	R
BI100	120	-3	a	R	-	TAFLVRNVA	R	-	SIARSVTIZXASVVH	-
BI100	120	-3	b	R	-	TAFLVRNVA	RR	-	SIARSVTIZXASVVH	-
BI100	120	-3	c	RR	-	TAFLVRNVA	R	-	SIARSVTIZXASVVH	-
BI100	120	-3	d	RR	-	TAFLVRNVA	RR	-	SIARSVTIZXASVVH	-

10

20

30

40

【表 5 - 2】

BI100	120	-3	e	RR	-	TAF LVRNVA	RR	-	SIARSVTIZXASVVH	R
BI100	120	-3	f	RR	-	TAF LVRNVA	RR	-	SIARSVTIZXASVVH	RR
								-	-	-
								-	-	-
				Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7
BI100	220			RG	Dpr(Aoa)	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-2		RG	Dpr(Aoa)	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-3		RG	-	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-4		RG	-	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-5		RG	C	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-6		RG	C	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-7		RG	K	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-8		RG	K	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-9		RG	Lys(Me)	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-10		RG	Lys(Me)	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-11		RG	D	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-12		RG	D	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	220	-13		RG	E	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDCRIS	-
BI100	220	-14		RG	E	TPI(Har)QDWGN RAN	RG	-	TPTRQEWDARIS	-
BI100	240			RG	Dpr(Ser)	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-
BI100	240	-3		RG	-	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【表 5 - 3】

BI100	240	-4		RG	K	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-
BI100	240	-5		RG	C	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-
BI100	240	-6		RG	Lys(Me)	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-
BI100	240	-7		RG	D	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-
BI100	240	-8		RG	E	TPT(Har)NGWDV KLS	RG	-	TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW	-

「 - 」 = アミノ酸なし ; B = Cit ; Z = Nle ; X = Har

【 0 0 7 2 】

表 6 完全長の本発明に従う具体的な二量体インフルエンザペプチド (Z 又は Nle はノルロイシンを意味し、X 又は Har はホモアルギニンを意味し、二量体にするために単量体ペプチド A 及び B を連結する残基に下線を付する) :

【表 6 - 1】

二量体ペプチド	下線を付した残基で連結したペプチド A 及び B から構成される二量体ペプチド	構成モノマー
BI-155		
A	RG(Dpr(<u>Aoa</u>))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH ₂	BI-100-220
B	RG(Dpr(<u>Ser</u>))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH ₂	BI-100-240
BI-155-2		
A	RG(Dpr(<u>Aoa</u>))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA <u>RIS</u> -NH ₂	BI-100-220-2
B	RG(Dpr(<u>Ser</u>))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH ₂	BI-100-240
BI-155-3		
A	RG <u>C</u> -TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH ₂	BI-100-220-5
B	RG <u>K</u> -TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH ₂	BI-100-240-4
BI-155-4		
A	RG <u>C</u> -TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA <u>RIS</u> -NH ₂	BI-100-220-6

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

【表 6 - 2】

B	RGK-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-4
BI-155-5		
A	RGK-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-7
B	RGK-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-5
BI-155-6		
A	RGK-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-8
B	RGK-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-5
BI-155-7		
A	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-9
B	RGD-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-7
BI-155-8		
A	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-9
B	RGE-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-8
BI-155-9		
A	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-10
B	RGD-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-7
BI-155-10		
A	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-10
B	RGE-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-8
BI-155-11		
A	RGD-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-11
B	RG(Lys(Me))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-6
BI-155-12		
A	RGD-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-12

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40

【表 6 - 3】

B	RG(Lys(Me))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQE-W-NH2	BI-100-240-6
BI-155-13		
A	RGE-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-13
B	RG(Lys(Me))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQE-W-NH2	BI-100-240-6
BI-155-14		
A	RGE-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-14
B	RG(Lys(Me))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQE-W-NH2	BI-100-240-6
BI-155-15		
A	RGC-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-5
B	RGC-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQE-W-NH2	BI-100-240-5
BI-155-16		
A	RGC-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-6
B	RGC-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQE-W-NH2	BI-100-240-5
	Aモノマーペプチドバリエント	
	RG(Dpr(Aoa))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220
	RG(Dpr(Aoa))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-2
	RG-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-3
	RG-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-4
	RGC-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-5
	RGC-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-6
	RGK-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-7
	RGK-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA-RIS-NH2	BI-100-220-8
	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDCRIS-NH2	BI-100-220-9

10

20

30

40

【表 6 - 4】

	RG(Lys(Me))-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA ARIS -NH2	BI-100-220-10
	RGD-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDC CRIS -NH2	BI-100-220-11
	RGD-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA ARIS -NH2	BI-100-220-12
	RGE-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDC CRIS -NH2	BI-100-220-13
	RGE-TPI(Har)QDWGNRAN-RG-TPTRQEWDA ARIS -NH2	BI-100-220-14
	Bモノマーペプチドバリエント	
	RG(Dpr(Ser))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240
	RG-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-3
	RGK-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-4
	RGC-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-5
	RG(Lys(Me))-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-6
	RGD-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-7
	RGE-TPT(Har)NGWDVKLS-RG-TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW-NH2	BI-100-240-8

10

20

30

【0076】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)：

HIVについて、本発明に従う骨格設計に組み込むべきエピトープは、種々の遺伝子サブタイプのメンバーを含むHIVに由来するgp120、gp160、gp41、p24gag又はp55gagからなる群に由来し得る。

【0077】

ヒトパピローマウイルス(HPV)：

HPVについて、本発明に従う骨格設計に組み込むべきエピトープは、E1、E2、E3、E4、E6及びE7、L1及びL2タンパク質からなる群に由来し得る。エピトープは、タイプ8、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58及び59を含む任意のタイプに由来し得る。

40

【0078】

表7．本発明に従う完全長の具体的HPVペプチド

【表 7 - 1】

シリーズ	Nr	バージョン	足場	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Z8
			天然型 :			35-45			48-58		
BI500	1			RR	-	LECVYCKQQLL	RR	-	EVYDFAFRDL C	-	-
BI500	1		b	RR	-	LECVYCKQQLL	RRR G	-	EVYDFAFRDL C	-	-
BI500	1		c	RRR	-	LECVYCKQQLL	RRG	-	EVYDFAFRDL C	-	-
BI500	1		d	RRR	-	LECVYCKQQLL	RRR G	-	EVYDFAFRDL C	-	-
BI500	1		e	RRRG	-	LECVYCKQQLL	RRR G	-	EVYDFAFRDL C	-	-
			天然型 :			49-58			52-61		
BI500	2			RR	-	GVYDFAFRDLC	RR	-	GFAFRDLCIV Y	R	-
BI500	2		b	RR	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	-	-
BI500	2		c	RRR	-	GVYDFAFRDLC	RRG	-	GFAFRDLCIV Y	R	-
BI500	2		d	RRR	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	-	-
BI500	2		e	RRRG	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	R	-
			天然型 :			49-58			52-61		
BI500	3			RR	-	GVFDYAFRDIN	RR	-	GFAYRDINLA Y	R	-
BI500	3		b	RR	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	-	-
BI500	3		c	RRR	-	GVYDFAFRDLC	RRG	-	GFAFRDLCIV Y	R	-
BI500	3		d	RRR	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	-	-
BI500	3		e	RRRG	-	GVYDFAFRDLC	RRR G	-	GFAFRDLCIV Y	R	-
			天然型 :			74-83			84-93		

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【表 7 - 2】

BI500	4			RR	-	VDIRTLEDLL	RR	-	GTLGIVCPIG	R	-
BI500	4		b	RR	-	VDIRTLEDLL	RRR G	-	GTLGIVCPIG	-	-
BI500	4		c	RRR	-	VDIRTLEDLL	RRG	-	GTLGIVCPIG	R	-
BI500	4		d	RRR	-	VDIRTLEDLL	RRR G	-	GTLGIVCPIG	-	-
BI500	4		e	RRRG	-	VDIRTLEDLL	RRR G	-	GTLGIVCPIG	R	-

10

【 0 0 8 0 】

更に、本発明は本発明の 2 又は 3 つのペプチドを含んでなる組成物に関する。

【 0 0 8 1 】

表 8 : この表は、各ペプチドが HCV に由来するタンパク質又はペプチド配列の特定の天然抗原を含んでなる 3 つの単量体ペプチドからなる 10 の異なる適切な組合せを表す。

【表 8 - 1】

1	BI3 30- 72	BI3 30- 83	BI3 10- 511 d	RRGGQLIGGI YLIPGRRVITF SIYLIVS	RRGTANWARV ISRANWAKVIL RNWAKVI	RRGYLPAVG APIRRVIRVI AHGLRL	(配列 番号 357)	(配列 番号 366)	(配列 番号 377)
2	BI3 30- 72b	BI3 30- 83b	BI3 10- 511 f	RRRGGQLIGG IYLIPGRRVITF SIYLIVS	RGTANWARVI SRRANWAKVI LRNWAKVI	RGYLPVGA PIRVIRVIAH GLRLR	(配列 番号 358)	(配列 番号 367)	(配列 番号 379)
3	BI3 30- 72c	BI3 30- 83c	BI3 10- 511 g	RRGGQLIGGI YLIPGRRRVIT FSIYLIVS	RGTANWARVI SRANWAKVIL RNWAKVI	RGYLPVGA PIRRVIRVIA HGLRL	(配列 番号 359)	(配列 番号 368)	(配列 番号 380)
4	BI3 30- 72d	BI3 30- 83d	BI3 10- 511	RRGGQLIGGI YLIPGRRVITF SIYLIVSR	RGTANWARVI SRGANWAKVI LRNWAKVI	RGYLPVGA PIRRRVIRVI AHGLRLR	(配列 番号 360)	(配列 番号 369)	(配列 番号 374)
5	BI3 30- 72	BI3 30- 83	BI3 10- 511	RRGGQLIGGI YLIPGRRVITF	RRGTANWARV ISRANWARVIL	RRGYLPAVG APIRRVIRVI	(配列 番号)	(配列 番号)	(配列 番号)

20

30

40

【 0 0 8 2 】

【表 8 - 2】

	72e	83-2	511b	SIYLIVSRR	RNWAKVI	AHGLRLR	361)	370)	375)
6	BI3 30- 72- 2	BI3 30- 83- 2b	BI3 10- 511 c	RRVITYSIFLIV SRRGGNVIGG IYZIPR	RGTANWARVI SRRANWARVI LRNWAKVI	RRGYLPAVG APIRRRVIRV IAHGLRL	(配列 番号 362)	(配列 番号 371)	(配列 番号 376)
7	BI3 30- 72- 2	BI3 30- 83	BI3 10- 511 d	RRVITYSIFLIV SRRGGNVIGG IYZIPR	RRGTANWARV ISRANWAKVIL RNWAKVI	RRGYLPAVG APIRRRVIRVI AHGLRL	(配列 番号 362)	(配列 番号 366)	(配列 番号 377)
8	BI3 30- 72- 2b	BI3 30- 83b	BI3 10- 511 e	RRRVITYSIFLI VSRRGGNVIG GIYZIPR	RGTANWARVI SRRANWAKVI LRNWAKVI	RGYLPVGA PIRRVIRVIA HGLRLR	(配列 番号 363)	(配列 番号 367)	(配列 番号 378)
9	BI3 30- 72- 2c	BI3 30- 83- 2c	BI3 10- 511 f	RRVITYSIFLIV SRRGGNVIG GIYZIPR	RGTANWARVI SRANWARVIL RNWAKVI	RGYLPVGA PIRVIRVIAH GLRLR	(配列 番号 364)	(配列 番号 372)	(配列 番号 379)
10	BI3 30- 72- 2d	BI3 30- 83- 2d	BI3 10- 511 g	RRRVITYSIFLI VSRRGGNVI GGIYZIPR	RGTANWARVI SRGANWARVI LRNWAKVI	RGYLPVGA PIRRVIRVIA HGLRL	(配列 番号 365)	(配列 番号 373)	(配列 番号 380)

10

20

30

【 0 0 8 3 】

表 9 : この表は、各ペプチドがインフルエンザに由来するタンパク質又はペプチド配列の特定の天然抗原を含んでなる 3 つの単量体ペプチド及び 1 つの二量体ペプチドからなる 10 の異なる適切な組合せを表す。

40

【表 9 - 1】

1	BI- 155- 5	BI100-330; RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILA (配列番号	BI100-270 RRTVIGASZIPLLRTPIXQD WENRAN (配列番号412)	BI100-130 RRAAFEEZXITSRRVAFEDL XZZSFI (配列番号417)
---	------------------	--	---	---

【 0 0 8 4 】

50

【表 9 - 2】

		407)		
2	BI- 155- 4	BI100-330b RRRTAYERZCNILRRGLE PLVIAGILA (配列番号408)	BI100-270b RRRTVIGASZIPLLRRGTPIXQ DWENRAN (配列番号413)	BI100-130b RRRAAFEEZXITSRRVAFED LXZZSFI (配列番号418)
3	BI- 155- 3	BI100-330c RRTAYERZCNILRRRGLE PLVIAGILA (配列番号409)	BI100-270c RRTVIGASZIPLLRRGTPIXQ DWENRAN (配列番号414)	BI100-130c RRRAAFEEZXITSRRGVAFE DLXZZSFI (配列番号419)
4	BI- 155- 2	BI100-330d RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILAR (配列番号410)	BI100-270d RRRTVIGASZIPLLRRGTPIX QDWENRAN (配列番号415)	BI100-130d RRRAAFEEZXITSRRRVAFE DLXZZSFI (配列番号420)
5	BI- 155	BI100-330e RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILARR (配列番号411)	BI100-270e RRRTVIGASZIPLLRRGTPIX QDWENRANR (配列番号416)	BI100-130e RRRAAFEEZXITSRRRVAFE DLXZZSFIGR (配列番号421)
6	BI- 155- 2	BI100-330e RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILARR (配列番号411)	BI100-270e RRRTVIGASZIPLLRRGTPIX QDWENRANR (配列番号416)	BI100-130e RRRAAFEEZXITSRRRVAFE DLXZZSFIGR (配列番号421)
7	BI- 155- 3	BI100-330d RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILAR (配列番号410)	BI100-270c RRTVIGASZIPLLRRGTPIXQ DWENRAN (配列番号414)	BI100-130c RRRAAFEEZXITSRRGVAFE DLXZZSFI (配列番号419)
1 0	BI- 155	BI100-330 RRTAYERZCNILRRGLEP LVIAGILA (配列番号407)	BI100-270d RRRTVIGASZIPLLRRGTPIX QDWENRAN (配列番号415)	BI100-130b RRRAAFEEZXITSRRVAFED LXZZSFI (配列番号418)

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

キャリア、アジュバント及びビヒクル - 送達

本発明に従う単離されたペプチドは、種々の手段により、種々の組成物(これらは、本

50

明細書中で、「組成物」、「ワクチン組成物」又は「医薬組成物」と呼ぶ)中で送達され得る。本発明のペプチド並びに本発明の医薬及びワクチン組成物は、ウイルス感染の治療及び/又は予防のための、哺乳動物、特にヒトへの投与に有用である。本発明のペプチドを含むワクチン組成物は、特定の抗原に対する免疫応答を惹起することによって当該患者自身の免疫応答能力を増強するために、問題のウイルスに感染した患者、又はウイルス感染に罹患し易いかそうでなければウイルス感染のリスクにある個体に投与される。

当該分野において認識されている種々の送達システムが、適切な細胞へペプチドを送達するために使用され得る。ペプチドは、医薬的に許容され得るキャリア中又はコロイド懸濁物として、又は粉体として、希釈剤を伴って又は伴わずに送達することができる。これらは、「裸(naked)」であるか又は送達ビヒクルとの組合せであり得、当該分野で公知の送達システムを用いて送達され得る。

【0086】

「医薬的に許容され得るキャリア」又は「医薬的に許容され得るアジュバント」は、それ自体は該組成物を投与される個体に対して有害な抗体の産生を誘導せず、保護も惹起しない任意の適切な賦形剤、希釈剤、キャリア及び/又はアジュバントである。好ましくは、医薬的に許容され得るキャリア又はアジュバントは、抗原により惹起された免疫応答を増強する。適切なキャリア又はアジュバントは、代表的には、以下の不完全なリストに挙げられる1以上の化合物を含んでなる：タンパク質、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリマー性アミノ酸、アミノ酸コポリマー及び不活性ウイルス粒子のような、緩徐に代謝される大きな高分子；水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム(国際特許出願公開第W093/24148を参照)、ミョウバン($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$)又はこれらの1つと3-O-脱アシル化モノホスホリルリピドA(国際特許出願公開第W093/19780号を参照)との組合せ；N-アセチル-ムラミル-L-スレオニル-D-イソグルタミン(米国特許第4,606,918号を参照)、N-アセチル-ノルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン-L-アラニン2-(1',2'-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ヒドロキシホスホリルオキシ)エチルアミン；RIBI(ImmunoChem Research Inc., Hamilton, MT, USA)、これは、2%スクアレン/Tween 80エマルジョン中にモノホスホリルリピドA(すなわち、無毒化エンドトキシン)、トレハロース-6,6-ジミコレート及び細胞壁骨格(MPL+TDM+CWS)を含む。3成分MPL、TDM又はCWSは単独でも、2つずつの組合せでも用い得る；Stimulon(Cambridge Bioscience, Worcester, MA, USA)、SAF-1(Syntex)のようなアジュバント；QS21と3-デ-O-アセチル化モノホスホリルリピドAとの組合せ(国際出願第W094/00153号を参照)(これは更に、代謝可能油及びサポニン又は代謝可能油、サポニン及びステロールを含んでなる油中水エマルジョン(例えば、国際出願第W095/17210号、同第W097/01640号及び同第W09856414号を参照)又はサイトカイン(国際出願第W098/57659号を参照)を補充され得る)のようなアジュバント；MF-59(Chiron)又はポリ[ジ(カルボキシラトフェノキシ)ホスファゼン]ベースのアジュバント(Virus Research Institute)のようなアジュバント；Optivax(Vaxcel, Cytrx)のようなブロックコポリマーベースのアジュバント、又はAlgammulin及びGammainulin(Anutech)のようなイヌリンベースのアジュバント；完全又は不完全フロイントアジュバント(それぞれCFA又はIFA)又はGerbu調製物(Gerbu Biotechnik)；QuilAのようなサポニン、QS21、QS7又はQS17、エスシン又はジギトニンのような精製サポニン；[プリン-プリン-CG-ピリミジン-ピリミジン]オリゴヌクレオチドのような非メチル化CpGジヌクレオチドを含んでなる免疫刺激性オリゴヌクレオチド。これら免疫刺激性オリゴヌクレオチドには、CpGクラスA、B及びC分子(Coley Pharmaceuticals)、ISS(Dynavax)、Immunomers(Hybridon)が含まれる。免疫刺激性オリゴヌクレオチドはまた、例えばRiedlら(2002)；Immune Stimulating Complexes comprising saponinsにより記載されるようなカチオン性ペプチド、例えば、Quil A(ISCOMS)と組み合わせ得る；水、生理食塩水、グリセロール、エタノール、イソプロピルアルコール、DMSO、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝化物質、防腐剤などのような本来的に非毒性及び非治療性である、賦形剤及び希釈剤；例えば1~10%又は2.5~5%の濃度のスクアレン、スクアレン、エイコサン、テトラテトラコンタン、グリセロール、ピーナッツ油、植物油のような生分解性及び/又は生体適合性の油；ピタ

10

20

30

40

50

ミンC(アスコルビン酸又はその塩若しくはエステル)、ビタミンE(トコフェロール)又はビタミンAのようなビタミン;カロテノイド、又は天然若しくは合成のフラバノイド;セレンのような微量元素;Barton及びMedzhitov(2002)で概説されるような任意のToll-様レセプターリガンド。

【0087】

ワクチンの抗原性の更なる増強のために、周知のアジュバントを経口免疫調節剤(modulant)(例えばIMiD)又はアジュバント(例えばCox-2阻害剤)又は免疫調節化合物と組み合わせ得る。

本発明の更なる観点は、アジュバントと、(経口)免疫調節剤及びウイルス駆逐剤と組み合わせたワクチンの使用である。

他の適切なアジュバントとしては、応答選択的C5aアゴニスト(例えば、Hung CYら, An agonist of human complement fragment C5a enhances vaccine immunity against *Coccidioides* infection. *Vaccine* (2012)及びKollessery Gら, Tumor-specific peptide based vaccines containing the conformationally biased, response-selective C5a agonists EP54 and EP67 protect against aggressive large B cell lymphoma in a syngeneic murine model. *Vaccine* (2011) 29: 5904-10に記載のEP54及びEP67)が挙げられる。

他の適切なアジュバントとしては、安定化界面活性剤、ミセル形成剤及び生物分解性油(例えば、米国特許第5,585,103号に記載のプロバックス)を含有する油中水エマルジョンが挙げられる。

【0088】

3-デ-O-アセチル化モノホスホリルリピドAを含んでなる任意の前記アジュバントにおいて、該3-デ-O-アセチル化モノホスホリルリピドAは、小粒子を形成していてもよい(国際出願第W094/21292号を参照)。

任意の前記アジュバントにおいて、MPL又は3-デ-O-アセチル化モノホスホリルリピドAは、RC-529と呼ばれる合成アナログ又は他の任意のアミノ-アルキルグルコサミニド4-ホスフェート(Johnsonら, 1999、Persingら, 2002)で置き換えることができる。或いは、OM-197(Bylら, 2003)のような他のリピドAアナログで置き換えることができる。

【0089】

「医薬的に許容され得るビヒクル」は、水、生理食塩水、生理学的な塩溶液、グリセロール、エタノールなどのようなビヒクルを含む。湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝化物質、防腐剤のような補助的な物質を、該ビヒクルに含ませ得る。当該分野で公知の送達システムは、例えばリポペプチド、ポリ-DL-ラクチド-コ-グリコリド(「PLG」)中にカプセル化されたペプチド組成物、ミクロスフェア、免疫刺激複合体(ISCOMS)に含まれるペプチド組成物、多抗原ペプチドシステム(MAPs)、ウイルス送達ベクター、ウイルス又は合成起源の粒子、アジュバント、リポソーム、脂質、微粒子又は微小カプセル、金粒子、ナノ粒子、ポリマー、縮合剤、多糖、ポリアミノ酸、 dendrimer、サポニン、QS21、吸着増強材、脂肪酸、又は裸若しくは粒子に吸着させたcDNAである。

ペプチドは、EndocineTM及びMontanideTM(Eurocine) - MontanideTM ISA 51 VG又はMontanideTM ISA 720 VG (Seppic)のような油中で送達され得る。

【0090】

アジュバントは、ロイコトリエンB4(LTB4)及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)(例えばSargramostim/Leukine(グリコシル化GM-CSF)及びMolgramostim(非グリコシル化GM-CSF))のような、ペプチドとは別途に与えることができる先天性免疫系の刺激物質であり得る。

代表的には、ワクチン又はワクチン組成物は、液体溶液又は懸濁液としての注射液として調製される。注射は、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内、皮内又は表皮内であり得る。他のタイプの投与は、エレクトロポレーション、移植、坐剤、経口摂取、腸管適用、吸入、エーロゾル適用又は鼻スプレー又は点鼻を含む。注射前に液体ビヒクルに溶解又は懸濁するに適切な固体形態でも調製され得る。調製物はまた、アジュバント効果を増強するために、リポソーム中にカプセル化されるか又は乳化され得る。

10

20

30

40

50

【0091】

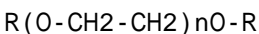
液体製剤は、油、ポリマー、ビタミン、炭水化物、アミノ酸、塩、緩衝剤、アルブミン、界面活性剤又は充填剤を含み得る。好ましくは、炭水化物としては、単糖、二糖、三糖、オリゴ糖若しくは多糖のような糖若しくは糖アルコール又は水溶性グルカンが挙げられる。糖又はグルカンは、フルクトース、デキストロース、ラクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、スクロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、及びシクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン及びカルボキシメチルセルロース又はそれらの混合物を含むことができる。スクロースが最も好ましい。「糖アルコール」は、-OH基を有するC4~C8炭化水素として定義され、ガラクトイトール、イノシトール、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、グリセロール及びアラビトールを含む。マンニトールが最も好ましい。これら上記糖又は糖アルコールは、個々に又は組合せで使用し得る。糖又は糖アルコールが水性調製物に可溶である限り、使用する量に定められた限度はない。好ましくは、糖又は糖アルコールの濃度は、1,0% (w/v) ~ 7,0% (w/v)、より好ましくは2,0~6,0% (w/v)である。好ましくは、アミノ酸には、左旋(L)型のカルニチン、アルギニン及びベタインが含まれる；しかし、他のアミノ酸も加え得る。好適なポリマーには、平均分子量2,000~3,000のポリビニルピロリドン(PVP)又は平均分子量3,000~5,000のポリエチレングリコール(PEG)が含まれる。凍結乾燥前又は再構成後に溶液中のpH変化を最小化するために組成物中に緩衝剤を使用することもまた好適である。任意の生理学的緩衝剤を使用し得るが、シトレート、ホスフェート、スクシネート及びグルタメート緩衝剤又はそれらの混合物が好ましい。最も好適な緩衝剤はシトレート緩衝剤である。好ましくは、濃度は0,01~0,3モルである。製剤に添加し得る界面活性剤は、欧州特許出願EP 0 270 799及びEP 0 268 110に示されている。

10

20

【0092】

追加的に、本発明に従うペプチドは、ポリマーとの共有接合により、例えば循環半減期を増大させるように、化学的に改変されていてもよい。それらをペプチドに付着させるための好適なポリマー及び方法は、米国特許第4,766,106号；同第4,179,337号；同第4,495,285号；及び同第4,609,546号に示されている。好適なポリマーはポリオキシエチル化ポリオール及びポリエチレングリコール(PEG)である。PEGは室温で水に可溶であり、下記の一般式を有する：



(式中、Rは、水素、又はアルキル若しくはアルカノール基のような保護基で有り得る。好ましくは、保護基は1~8炭素を有し、より好ましくはメチルである。記号nは正の整数であり、好ましくは1~1.000、より好ましくは2~500である。PEGは、好適な平均分子量1000~40.000、より好ましくは2000~20.000、最も好ましくは3.000~12.000を有する。好ましくは、PEGは少なくとも1つのヒドロキシ基を有し、ヒドロキシ基はより好ましくは末端ヒドロキシ基である。このヒドロキシ基が好ましくは活性化されている。しかし、反応基のタイプ及び量は共有結合PEG/ポリ本発明のペプチドを達成するように変化させ得ることが理解される。

30

【0093】

水溶性ポリオキシエチル化ポリオールもまた本発明において有用である。これらには、ポリオキシエチル化ソルビトール、ポリオキシエチル化グルコース、ポリオキシエチル化グリセロール(POG)などが含まれる。POGが好ましい。1つの理由は、ポリオキシエチル化グリセロールのグリセロール骨格が、モノ-、ジ-、トリ-グリセリドにおいて、例えば動物及びヒトで天然に存在する骨格と同じであるからである。したがって、この分岐分子は、身体において必ずしも外来因子として見られない。POGは、PEGと同じ範囲の好適な分子量を有する。POGの構造はKnaufら、1988に示されており、POG/IL-2接合体の議論は米国特許第4,766,106号に見出される。

40

【0094】

循環半減期を増大させる別の薬物送達システムはリポソームである。本発明のペプチド及び核酸はまた、ペプチド及び核酸組成物の半減期を増大させると共に、リンパ組織のよ

50

うな特定の組織を標的するか又は感染細胞を選択的に標的するために働くリポソームを介して投与され得る。リポソームとしては、エマルジョン、フォーム、ミセル、不溶性単分子膜、液晶、リン脂質分散物、ラメラ層などが挙げられる。これらの調製物において、送達すべきペプチド又は核酸は、リポソームの一部として組み込まれるか、或いは単独で又はリンパ様細胞で優勢なレセプターに結合する分子(例えば、CD45抗原に結合するモノクローナル抗体)若しくは他の治療若しくは免疫原性組成物との組合せで埋め込まれる。よって、本発明の所望のペプチド又は核酸を充填されるか又はこれらで装飾されたリポソームは、リンパ球様細胞の部位(ここに、リポソームはペプチド及び核酸組成物を送達する)に指向させ得る。本発明に従う使用のためのリポソームは、標準的なベシクル形成性脂質(一般には中性及び負に荷電したリン脂質及びコレステロールのようなステロールが含まれる)から形成される。脂質の選択は、一般には、例えば、リポソームサイズ、酸不安定性及び血流中でのリポソームの安定性の考慮を指針にする。例えば、Szokaら、1980、及び米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号及び同第5,019,369号に記載のような種々の方法がリポソームの調製に利用可能である。

10

20

30

40

50

【0095】

免疫系の細胞を標的するためには、リポソームに組み込むべきリガンドとしては、例えば、所望の免疫系細胞の細胞表面決定基に特異的な抗体又はそのフラグメントを挙げることができる。ペプチドを含有するリポソーム懸濁液は、静脈内に、局所的に、局部的になどで、とりわけ投与様式、送達されるペプチド及び治療される疾患のステージに従って変化する用量にて投与され得る。例えば、免疫原性ポリペプチドを有するリポソームは、インビボでCTL応答を惹起することが知られている(Reddyら、1992; Collinsら、1992; Friesら、1992; Nabelら、1992)。

液体医薬組成物は、調製後、好ましくは凍結乾燥して、分解を予防し、無菌性を保存する。液体組成物を凍結乾燥する方法は当業者に公知である。使用の直前に、組成物は、追加の成分を含んでもよい滅菌希釈剤(例えば、リンゲル液、蒸留水又は滅菌生理食塩水)で再構成され得る。再構成に際して、組成物は、好ましくは、当業者に公知である方法を用いて、対象者に投与され得る。

【0096】

本発明の別の1つの観点は、本発明に従う単離されたペプチド又は単離された多量体ペプチドの結合体(conjugate)に関する。したがって、本発明に従う単離されたペプチド又は単離された多量体ペプチドは、任意のアミノ酸側鎖で又はアミノ酸配列内で任意の化学的部分(例えば、任意の治療剤、例えば任意の免疫調節化合物)と結合したアミノ酸配列であってもよい。

用語「治療剤」、例えば「免疫調節剤」又はウイルス駆逐剤(virus reservoir purging agent)は、本明細書で使用する場合、サイトカイン(例えばインターフェロン)、モノクローナル抗体(例えば、抗PD1抗体)、シクロホスファミド、サリドマイド、レバミゾール及びレナリドマイド(Lenalidomide)を含むが、これらに限定されない。

「ウイルス駆逐剤」は、オーラノフィン、IL-7、プロストラチン、プリオスタチン、HDAC阻害剤(例えばボリノスタット)及びジスルフィラムを含むが、これらに限定されない。

【0097】

免疫応答を評価するためのペプチドの使用

本発明に従うペプチドは診断試薬として使用し得る。例えば、本発明のペプチドは、ペプチド又は関連ペプチドを用いる治療レジメンに対する特定個体の感受性を決定するために使用し得、よって罹患個体について現行の治療プロトコールの改変又は予後の決定の助けとなり得る。加えて、ペプチドはまた、どの個体が慢性ウイルス感染を発症する実質的リスクを生じるかを予知するために使用し得る。

したがって、本発明は、対象者が1以上の本発明に従うペプチドに対する免疫応答を有するかどうかを決定する工程を含んでなる、ウイルスに曝された対象者に関する転帰を決定する方法に関する。

【0098】

本発明の好適な実施形態において、本明細書に記載のようなペプチドは、免疫応答を評価する試薬として使用することができる。評価すべき免疫応答は、免疫原として、前記試薬として用いるペプチドを認識しこれに結合する抗原-特異的CTL又はHTLの産生をもたらす得る任意の因子を使用することによって誘導することができる。ペプチド試薬は、免疫原として使用される必要はない。このような分析に使用することができるアッセイ系には、テトラマー、細胞内リンホカイン用の染色及びインターフェロン放出アッセイ又はELIS POTアッセイのような比較的最近の技術開発品が含まれる。

【0099】

例えば、本発明のペプチドは、抗原又は免疫原の曝露後の抗原-特異的CTLの存在に関して末梢血単核細胞を評価するテトラマー染色アッセイにおいて使用し得る。HLA-四量体複合体は、抗原-特異的CTLを直接可視化するため(例えば、Oggら, 1998; 及びAltmanら, 1996を参照)及び末梢血単核細胞サンプル中の抗原-特異的CTL集団の頻度を決定するために使用される。本発明のペプチドを用いるテトラマー試薬は、以下のように作製され得る: HLA分子に結合するペプチドは、対応するHLA重鎖及び 2-ミクログロブリンの存在下でリフォールドして三分子複合体を生じる。この複合体は、事前に遺伝子工学的操作によりタンパク質中に組み込まれた部位にて重鎖のカルボキシ末端部でビオチン化される。その後、ストレプトアビジンの添加によりテトラマー形成が誘導される。蛍光標識したストレプトアビジンを用いて、テトラマーを、抗原-特異的細胞を染色するために使用する。次いで、例えばフローサイトメトリにより、細胞を同定し得る。このような分析は、診断又は予後目的に使用し得る。この手順により同定された細胞はまた、治療目的にも使用することができる。テトラマーの代替物として、ペンタマー又はダイマーも使用することができる(Current Protocols in Immunology(2000) unit 17.2 supplement 35)。

【0100】

本発明のペプチドはまた、免疫リコール応答を評価する試薬として使用し得る(例えば、Bertoniら, 1997及びPermaら, 1991を参照)。例えば、特異ペプチドを用いて、HCV感染個体からの患者PBMCサンプルを抗原-特異的CTL又はHTLの存在について分析し得る。PBMCを培養し、本発明のペプチドで細胞を刺激することにより単核細胞を含む血液サンプルを評価し得る。適切な培養期間後、拡大した細胞集団を、例えば細胞傷害(CTL)活性又はHTL活性について分析し得る。

ペプチドはまた、ワクチンの効力を評価する試薬として使用し得る。

【0101】

免疫原をワクチン接種した患者から得たPBMCを、例えば上記方法のいずれかを用いて分析し得る。患者はHLAタイプを決定され、当該患者に存在する対立遺伝子-特異的分子を認識するペプチドエピトープ試薬が、この分析のために選択される。ワクチンの免疫原性は、PBMCサンプル中のエピトープ-特異的CTL及び/又はHTLの存在によって示される。

本発明のペプチドはまた、当該分野において周知の技法を用いて、抗体を作製するために使用され得る(例えば、CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY, Wiley/Greene, NY; 及びAntibodies A Laboratory Manual, Harlow and Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989を参照)。このような抗体には、HLA分子との関連でペプチドを認識するもの、すなわちペプチド-MHC複合体に結合する抗体が含まれる。

【0102】

或る特定の実施形態では、第1の単量体ペプチド及び少なくとも1つの第2の単量体ペプチドは、リンカーにより結合している; リンカーは、グリシン、リジン又はアルギニンリンカー/スペーサー、ポリヒスチジニルタグ、Gタンパク質及びプロテインAのような任意のペプチドリンカー又はペプチドスペーサーを含んでなり得るが、ビス-マレイミドリンカー/スペーサー、ジスルフィドリンカー又はポリエチレングリコール(PEG)リンカーを使用することもまた可能である。実際には、ペプチド化学で有用であると判明している任意のリンカーもまた、本発明に従うリンカーとして有用である。よって、本発明は、互いに接合しているか又は融合している「単純な」直鎖ペプチドの使用だけでなく天然抗原に由来する個々のペプチドが非-ペプチドリンカーにより連結されているペプチド組合せ

の使用も企図する。多リンカータイプの使用もまた本発明の範囲内であり、例えば、鎖内ジスルフィドリンカーを含む直鎖ペプチドを使用することもまた本発明の一部である。

【0103】

特に興味深い本発明のペプチド組合せは、実施例の前の文章に記載されている。

或る特定の実施形態では、ペプチド組合せ中の少なくとも1つの第1の及び少なくとも1つの第2のペプチドは、アミド化、アシル化又はアセチル化のようなN-又はC-末端改変を含む。

ペプチド組合せは、ワクチン用薬剤又は診断用薬剤として企図されるので、或る特定の実施形態では、免疫原性キャリアのようなキャリア分子にカップリングされる。よって、ペプチド組合せのペプチドは、(例えば、CLIP技術による)組換え融合体として又は配向性様式(例えば、ヘテロ二官能性架橋剤を用いる)若しくは非配向性様式での化学的連結により他の分子に連結され得る。例えばジフテリア毒素、ラテックスビーズ(診断的及び予後的実施形態で好都合)及び磁性ビーズ(これも診断的及び予後的実施形態で好都合)、ポリリジン構築物などのようなキャリア分子への連結は、全て本発明により可能である。

【0104】

免疫原性キャリアは、当該分野において従来使用されるもの(例えば、ジフテリア又は破傷風毒素、KLHなど)のようなキャリアタンパク質から好都合に選択されるが、集団中のより大きな割合でT-細胞免疫を誘導することができるより短いペプチド(T-ヘルパーエピトープ)を使用することもまた可能である。このようなT-ヘルパーエピトープについての詳細は、例えば、WO 00/20027(これは、参照により本明細書中に組み込まれる)に見出すことができる - そこで議論されている全ての免疫原性キャリア及び「無差別」(すなわち、普遍性)T-ヘルパーエピトープが本発明における免疫原性キャリアとして有用である。

或る特定の実施形態では、キャリアは、ウイルス様粒子(すなわち、感染性であることを除いてビリオンと性質を共有する粒子)である。このようなウイルス-様粒子は、化学的に(例えば、Jennings and Bachmann *Ann Rev Pharmacol. Toxicol.* 2009, 49:303-26 *Immunodrugs: Therapeutic VLP-based vaccines for chronic diseases*)、又はクローニング技法を使用して融合タンパク質を作製することにより(例えば、Peabodyら, *J. Mol. Biol.* 2008; 380: 252-63. *Immunogenic display of diverse peptides on virus-like particles of RNA phage MS2*)提供され得る。別の例は、「Remune」(Immune Response Corporationが最初に製造したHIVワクチン; これは、放射線照射してウイルスゲノムを破壊したホルマリン不活化HIVからなる)である。

【0105】

1つの実施形態では、核酸は、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドの1以上の単量体ペプチドをコードする。ここで、多量体ペプチドのコードされた第1のペプチド及びコードされた少なくとも1つの第2のペプチドは、ペプチドリンカー(ペプチドスペーサーを含む)及び/又はジスルフィド橋架けにより結合している。ペプチドリンカー/スペーサーは、代表的には、グリシン、アルギニン、リジンリンカー/スペーサー又はグリシン-リジンリンカー/スペーサーからなる群より選択されるが、当該分野において公知の任意のペプチドリンカーが有用であり得る。よって、用語 ペプチドリンカー は、第1のペプチドと第2のペプチドとの間のペプチド結合を介するカップリングをも指称するものとする。第1のペプチドと第2のペプチドとの間を標準的なペプチド結合により連結するペプチドリンカーは、ペプチドスペーサーとも呼び得る。また、第1及び第2のペプチドは、鎖内ジスルフィド結合が確立される場合のように、ペプチドリンカー及びジスルフィド結合を介して連結され得る。

1つの実施形態では、本発明に従う核酸は、免疫原性キャリアのようなキャリア分子に(融合により)カップリングされているペプチド組合せをコードする; 有用なキャリアは上記で議論されている。

【0106】

幾つかの実施形態では、リンカーは、ビス-マレイミドリンカー、ジスルフィドリンカ

ー、ポリエチレングリコール(PEG)リンカー、グリシンリンカー/スペーサー、リジンリンカー/スペーサー及びアルギニンリンカー/スペーサーからなる群より選択される。

幾つかの実施形態では、二量体ペプチドのような多量体ペプチドは、単量体ペプチドのN-末端の遊離アミノ基に、該単量体ペプチドを別の単量体ペプチドに連結するリンカーを含む。

幾つかの実施形態では、二量体ペプチドのような多量体ペプチドは、単量体ペプチドのC-末端の遊離カルボキシ基に、該単量体ペプチドを別の単量体ペプチドに連結するリンカーを含む。

このようなリンカーについての少なくとも2つのオプションは、A.R Jacobsonら, J. Med. Chem. 1989, 32, 1708-1717及びD Giannottiら, Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol. 43, No. 22(これらの開示は参照により組み込まれる)に記載されている。 10

或いは、ペプチドのN末端間の連結は、Br-(CH₂)_n-Brとの反応により確立され得る。

リンカーの長さは、グリシン残基の付加により変化し得る。例えば、Fmoc-NH-CH₂CH₂-NH-Gly-NH₂を使用し得る。

【0107】

二量体ペプチドがコハク酸を介する接合により製造されるこのような合成の例は、以下のとおりであり得る：

(H-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂)E(H-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂)F (Arg¹EとArg¹Fとの間のコハク酸リンカー) 20

この二量体は、以下の2つの単量体の反応から生じた。

単量体 E

H-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂

単量体 F

H-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂ 30

【0108】

この2つの単量体を下記に概説する反応スキームに従って反応させてヘテロ二量体を得る；連結は鎖EのArg¹のN-末端と鎖FのArg¹のN-末端との間である。

単量体E及びFをSieberアミド樹脂上に別個に合成する。ペプチドを樹脂上に残したまま、N-末端GlyのFmoc-基を除去する。ペプチドを樹脂から切断する。得られる保護ペプチドEを無水コハク酸と反応させた後、保護ペプチドFと反応させる。その後、95% TFAで保護基を除去する。形成したヘテロ二量体は、当業者に公知の従来の精製法により、未反応単量体から精製してもよい。 40

【0109】

二量体ペプチドがジ-アミノプロパンを介する接合により製造される合成の例は、以下のとおりであり得る：

(H-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Gly)G(H-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Glu-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly)H トリフルオロ酢酸塩 (Gly²³とGly²³との間のジアミノプロパンリンカー)

この二量体は、下記の2つの保護単量体の反応から製造した。

単量体 G

H-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg 50

g-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-COOH

単量体 H

H-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-COOH

【 0 1 1 0 】

この2つの単量体 G 及び H を下記に概説する反応スキームに従って反応させてヘテロ二量体を得る；連結は鎖 G の Ser²⁸ の C-末端と鎖 H の Trp³¹ の C-末端との間である。

単量体 G 及び H を2-クロロトリチル樹脂上に別個に合成する。樹脂から切断する前に、Boc-Gly-OH を樹脂上のペプチドに結合させる。次いで、得られるペプチドを Boc-保護する。或いは、樹脂から切断する前にアセチル化してもよい。得られる保護ペプチド G を Fmoc-ジアミノプロパンと反応させる。Fmoc を脱保護し、G を保護ペプチド H の C 末端にペプチド結合を介してカップリングする。その後、95% TFA で保護基を除去する。形成したヘテロ二量体は、当業者に公知の従来 of 精製法により、未反応単量体から精製してもよい。

【 0 1 1 1 】

Cys-Lys 橋架けの合成方法：

BI-155-3 トリフルオロ酢酸塩の調製による例示

(H-Arg-Gly-Cys(2-オキソ-エチル)-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂)A(H-Arg-Gly-Lys-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂)B トリフルオロ酢酸塩 (Cys(2-オキソ-エチル)³A と Lys³B との間のチオエーテル結合)

この二量体は、下記の2つの保護単量体の反応から製造した。

単量体 A

H-Arg-Gly-Cys-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂

単量体 B

H-Arg-Gly-Lys(プロモアセチル)-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂

【 0 1 1 2 】

又は、BI-155-4 トリフルオロ酢酸塩の調製による例示

(H-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gly-Gly-Cys(2-オキソ-エチル)-Gly-Gly-Ala-Lys-Arg-Arg-Val-Val-Gln-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-Gly-Glu-Arg-Glu-Lys-Arg-Ala-NH₂)A(H-Gly-Lys-Gly-Gly-Ile-Glu-Glu-Glu-Gly-Gly-Arg-Asp-Arg-Asp-Arg-Gly-Gly-Gln-Asp-Arg-Asp-Arg-NH₂)B トリフルオロ酢酸塩 (Cys(2-オキソ-エチル)⁹A と Lys²B との間のチオエーテル結合)

この二量体は、下記の2つの保護単量体の反応から製造した。

単量体 A

H-Arg-Gly-Cys-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Ala-Arg-Ile-Ser-NH₂

単量体 B

H-Arg-Gly-Lys(プロモアセチル)-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂

この2つの単量体を下記に概説する反応スキームに従って反応させてヘテロ二量体を得る；鎖 B の Lys³ (プロモアセチル) 側鎖と鎖 A の Cys との間で連結がなされる。

【 0 1 1 3 】

中性pH及び室温で、緩衝化水溶液中のプロモアセチル部分は、システイン中のチオール基のようなSH-含有部分に対して非常に反応性である。よって、システインが他のペプチド配列に存在する場合、SHはプロモアセチルを攻撃して分子間チオエーテル橋架けを形成する。反応が、 NaHCO_3 のようなナトリウム-含有緩衝剤で緩衝化されていると、唯一の反応副産物は無害の塩であるNaBrである。

形成したヘテロ二量体は、当業者に公知の従来の精製法により、未反応単量体から精製してもよい。

【 0 1 1 4 】

2つのペプチド配列間のオキシム結合(分子間結合)の合成方法：

10

BI-155トリフルオロ酢酸塩の調製による例示

(H-Arg-Gly-Dpr(Ser)-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂)D(H-Arg-Gly-Dpr(Aoa)-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂)C トリフルオロ酢酸塩 (Dpr(Ser)³DとDpr(Aoa)³Cとの間にオキシムを生成)

この二量体は、下記の2つの単量体の反応から製造した。

単量体 C

H-Arg-Gly-Dpr(Aoa)-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Asp-Trp-Gly-Asn-Arg-Ala-Asn-Arg-Gly-Thr-Pro-Thr-Arg-Gln-Glu-Trp-Asp-Cys-Arg-Ile-Ser-NH₂

20

単量体 D

H-Arg-Gly-Dpr(Ser)-Thr-Pro-Thr-Har-Asn-Gly-Trp-Asp-Val-Lys-Leu-Ser-Arg-Gly-Thr-Pro-Ile-Har-Gln-Glu-Trp-Har-Ser-Leu-Nle-Asn-Gln-Glu-Trp-NH₂

【 0 1 1 5 】

この2つの単量体を下記に概説する反応スキームに従って反応させてヘテロ二量体を得る；鎖CのDpr(Aoa)³側鎖と鎖Dの酸化Dpr(Ser)との間で連結がなされる。

LysからのMtt基の除去後、ペプチドが依然として樹脂に付着している間に、アミノオキシアセチル化(AoA)単量体Cを、アミノオキシ酢酸をLysにカップリングすることによって合成した。次いで、ペプチドを固相支持体から切断し、従来の精製法により精製した。単量体Dは、樹脂からの切断及び精製後、パーヨード(periode)でのセリニルジアミノプロピオン酸残基(Dpr(Ser))のアルデヒド官能基への酸化により製造した。等モル量の単量体A及びBをアセトニトリル及びアセテート緩衝剤(pH4)中に溶解した。室温にて16時間の反応後、生成物C-オキシム-Dを当業者に公知の従来の精製法により単離した。

30

Dpr = ジアミノプロピオン酸

Fmoc-Dpr (Boc-Ser(tBu))-OH Merck 04-12-1186

【 0 1 1 6 】

PEG-リンカーを用いる二量体の合成方法：

二量体のような多量体ペプチド(例えば、ヘテロ二量体ペプチド)は、下記のプロトコールによって合成し得るが、これに限定されない：

40

脱保護Asp又はGlu残基(単量体1)を含有するペプチジル樹脂に、DMF中のHBTU、DIPEA及びTrt-アミノPEGアミンを加える。この混合物を一晩カップリングさせる。樹脂を溶液から濾去し、標準的なプロトコルにより洗浄する。Trt基をTrt-PEG化ペプチドから除去する。次いで、HBTU及びDIPEAを用いて、脱保護Asp又はGlu残基を含有する単量体2を露出アミノ基にカップリングする。切断後、所望の生成物を、任意の適切な技法を用いて精製し、所望の多量体ペプチドを得る。

【 0 1 1 7 】

幾つかの実施形態では、単離された単量体ペプチドは、分子内Cys-Cys結合の形態のような分子内結合を含有する。「分子内結合」(「鎖内結合」と交換可能に使用する)は、同

50

じペプチド鎖内の2つの異なるアミノ酸間の結合である(が、これらアミノ酸はペプチド配列中で必ずしも互いに近接していない)ことを理解すべきである。したがって、幾つかの実施形態では、本発明に従う単離された多量体ペプチドは、1以上の単量体の分子内結合及び(二量体のような)多量体ペプチドの2つの鎖間の分子間結合の両方を含み得る。この分子内結合は、同じペプチド配列内のシステイン残基間で形成されるCys-Cys結合の形態であり得る。幾つかの実施形態では、単量体は、他の単量体ペプチド配列のアミノ酸残基とチオエーテル結合若しくはオキシム結合のような結合又はPEGリンカーを介するような結合をなすLys残基又は他のアミノ酸残基(例えば、Ser、Cys、Asp又はGlu)に由来する分子内結合を含む。

【0118】

ポリLys又はMAPSを用いる多量体ペプチドの合成方法：

ポリLys又はMAPS(多重抗原ペプチド)が、少なくとも20年にわたって、強力な免疫原性応答を生じさせるキャリアタンパク質として広く使用されている。MAPシステムは、標準の固相化学を用いて複数の興味対象のエピトープ配列を平行して構築することができる骨格を形成するために、放射状に3分岐以上に分岐したリジンコアのペプチド性コアを利用する。

MAPシステムは、AnaSpec, Bio-synthesis Inc.などのような幾つかの会社から入手可能な商品である。この製品は、カタログに提示されているように、単に、2つの(同一)ペプチド配列のポリLysコアへの付着を可能にする。しかし、2つの異なるペプチド配列のリジンの - 及び -アミノ官能基に対して異なる保護基を用いることで2つの異なるペプチド配列を連結することも可能である。

MAPシステムの使用は下記を含む文献に記載されている：Wang, C. Yら, "Long-term high-titer neutralizing activity induced by octameric synthetic HIV antigen" Science 254, 285-288 (1991)、Posnett, D.ら, "A novel method for producing anti-peptide antibodies" J. Biol. Chem. 263, 1719-1725 (1988)及びTam, J. P. "Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide system" PNAS USA 85, 5409-5413 (1988)。

【0119】

MAPシステムはまた、適切に官能化された4価又は8価ポリリジン構築物とペプチド抗原との化学的(チオエーテル、オキシム、ヒドラゾン)連結により製造され得る。この化学的連結の使用によれば、連結される2つのペプチド配列は、別々に合成されるので、同一でなくてもよい。

更に、MAP-ベースシステムの新規な適用は、固体支持体上で、MAPの樹状アームにポリ(エチレングリコール)(PEG)鎖を含有する「プローブ」を合成することである。

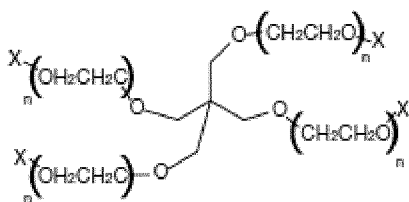
MAPシステムの使用は、多量体複合体のサイズを増大させ、免疫原性応答を増大させ得る。

【0120】

PEGを用いる多量体ペプチドの合成方法：

PEGリンカーに使用すべき適切な多重アーム活性化PEGは、例えば、下記の構造を有する化合物として市販されている：

【化1】



(式中、Xは、とりわけ、エタンチオール-CH₂CH₂SH(エピトープ又はチオエーテル連結とのS-S橋架けを形成するために使用し得る)又はプロピルアミン-CH₂CH₂CH₂NH₂であり得る)

10

20

30

40

50

。これらハンドル(handle)は、好ましくは、2つの同一ペプチド配列の連結を可能にし、ポリ-単量体エピトープを提示する構築物として見られ得る。しかし、二量体(連結された2つのエピトープ)を上記PEGに固着できる。

【0121】

ペプチド-ポリ-L-Lys(PLL)-ポリエチレングリコール(PEG)構築物の合成方法：

ペプチド-PLL-PEG構築物は、下記のプロトコールによって合成し得るが、これに限定されない：

Fmoc-ポリ-L-Lys-樹脂(市販品)を20%ピペリフィン-DMFで脱保護する。CH₂Cl₂-NMPの混合溶媒中にFmoc-NH-PEG₄-COOHを、続いてHBTU及びDIPEAを加え、反応を24時間進行させる。得られるPEG化ポリ-L-Lys-樹脂を洗浄し、PEG化工程を繰り返す。カイザーニンヒドリン試験により、否定的な判断が得られるまで、反応をモニターする。Fmoc基の脱保護後、4つの同一ペプチド鎖を、段階的固相手順により分岐ポリ-L-Lys-ポリエチレングリコールコアに直接合成する。HBTU及びDIPEAで活性化した全ての残基を2時間カップリングさせる。このカップリングをカイザーニンヒドリン試験によりモニターし、必要であれば繰り返す。切断後、任意の適切な技法を用いて所望の生成物を精製して所望のペプチド構築物を得る。

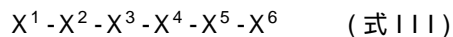
10

【0122】

表8 本発明の一部ではない具体的ペプチド(下線を付したアミノ酸は二量体分子中でのリンカーの位置を示す；大文字のCは、同じペプチド配列中の別のシステイン残基との分子内結合に参与していてもよいシステイン残基を示す。ホモアルギニンは「Har」と略す。ノルロイシンは「Nle」と略すか、或いは一文字表記「Z」で表す。N-メチル化Lysは「Lys(Me)」と略し、シトルリンは一文字表記「B」で表し、ジアミノプロピオン酸は「Dpr」と略し、セリニルジアミノプロピオン酸は「Dpr(Ser)」と略す。Flu；インフルエンザの略号)

20

表8は、本発明の一部ではないペプチドを表す。これらペプチドは、各単量体ペプチドが、独立して、下記の構造：



(式中、X¹、X³及び任意成分X⁵は独立して、グリシン、アルギニン、ノルロイシン、グルタミン、セリン、リジン、トリプトファン、システイン又はそれらの誘導体から独立して選択される1、2、3、4又は5アミノ酸の直鎖配列を規定し；X²、X⁴及び任意成分X⁶は各々独立して、各々が特定の天然抗原に対して50%を超える配列同一性を有する5~17アミノ酸の直鎖配列を規定する)

30

を有する、60を超えないアミノ酸からなる、単量体ペプチド及びこれら単量体ペプチドの2以上を含んでなる多量体ペプチド(単量体ペプチドは1以上の分子間結合により結合されている)に関する。

【0123】

【表 10 - 1】

種	抗原	品名	X1	X2	X3	X4	X5	X6	配列番号200：配列番号202； 配列番号203中の位置を 参照した位置			タンパク質
									X2-SEQ	X4-SEQ	X6-SEQ	
	Flu	BI100_CGn at	RR	SLLTEVETP	GCG	VETPIR	G	TPIRNEWG	2-10	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100_CG	RR	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100- CGcyc	WWGC	TDIET	Cg	IDTPIR	G	TPIBQDWG	5-9	7-12	9-16	M2
	Flu	BI100- Cyc_2	RRG	CSLLT	C	SLLTEVQTPIRN	GRR	SEWGSRSN	2-5	2-13	13-20	M2
A	Flu	BI150- Dimer	RRZC	SLLTEVQTPIRN	GRR	VETPIR			2-13	7-13	-	M2
B	Flu	BI150- Dimer	WWQC	TPIRSEWGCRSN	GRR	SNDSS	G		9-20	19-23	-	M2
A	Flu	BI150-new	WW	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI150-new	RR(Har)	IDTPIR	G	TPIBQDWG	KG	SLZTDIETPG	7-12	9-16	2-11	M2
A	Flu	BI150- 2mod	R	SLZTDIETP	Dpr	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI150- 2mod	RR	IDTPIR	GG	TPI(Har)QEW	Dpr(Ser)	SLZTDIETPG	7-12	9-15	2-11	M2

【 0 1 2 4 】

10

20

30

【表 1 0 - 2】

A	Flu	BI 150-dim_2	RR	SLZTDIETP	GCG	IDTPIR	G	TPIBQDWG	2-10	7-12	9-16	M2
B	Flu	BI 150-dim_2	Har	IDTPIR	G	TPIBQDWG	KG	SLZTDIETPG	7-12	9-16	2-11	M2
	HIV	BI450-AdjBT1	W₀WGC	AKRRV	CGG	AKRRVQREKRA			501-505	501-512	-	gp120
	HIV	BI450-AdjBT2	W₀WGC	IEEEG	CGG	IEEEGERDR			222-226	222-231	-	gp41
	HIV		CGG	AKRRV	GG	AKRRV	G	QREKRAV	501-506	501-506	507-513	
	HIV		CGGG	DQQLL	GG	AEEIV	GG	IEEEGERDRDR	257-261	266-271	221-232	
	HIV		CGG	AKRRV	GG	AKRRV	GG	QREKRA	501-506	501-506	507-511	
	HIV		CGGG	DQQLL	GG	AEEIV	GG	IEEEG	257-261	266-271	222-227	
	HIV		CGG	AEEVV	GG	DQQLL			257-261	257-261	-	
	HIV		CGGG	AKRRV	GG	AKRRV			501-506	501-506	-	
A	HIV	BI400-B (a-鎖)	G	AKRRV	GGGG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	501-512	507-512	gp120
B	HIV	BI400-B (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR	221-225	229-233	228-233	gp41

【 0 1 2 5】

10

20

30

【表 10 - 3】

E	HIV		GG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA				501-512	507-512				gp120
F	HIV		G	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR		221-225	229-233	228-233			gp41
G	HIV		GG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	GG			501-512	507-512				gp120
H	HIV		G	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDRGG		221-225	229-233	228-235			gp41
A	HIV	400-Seq B (a-鎖)	G	AKRRVV	GGCGG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA		501-506	501-512	507-512			gp120
B	HIV	400-Seq B (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	QDRDR		221-225	229-233	229-233			gp41
D	HIV	400-Seq B* (a-鎖)	G	AKRRVV	GG(Dpr (Ser))G	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA		501-506	501-512	507-512			gp120
C	HIV	400-Seq B* (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	QDRDR		221-225	229-233	229-233			gp41
A	HIV	BI400-Bu1 (a-鎖)	G	AKRRVV	GGCGG	AKRRVVQREKRA	G	EREKRA		501-506	501-512	507-512			gp120
B	HIV	BI400-Bu1 (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	ERDRDR	GG	QDRDR		221-225	228-233	229-233			gp41
A	HIV	BI400-Bu2 (a-鎖)	G	AKRRVV	GGCGG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA		501-506	501-512	507-512			gp120
B	HIV	BI400-Bu2 (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	QDRDR	GG	RDRDR		221-225	229-233	229-233			gp41
A	HIV	BI400-Bu3 (a-鎖)	G	AKRRVV	GGCGG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA		501-506	501-512	507-512			gp120

【 0 1 2 6 】

10

20

30

【表 10 - 4】

B	HIV	BI400-Bu3 (b-鎖)	GKG	GIEEE	GG	EQDRDR	GG	ERDRD	221-225	228-232	gp41
A	HIV	SEQ400_B (Cyc)	G	AKRRV	C GGKG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	507-512	gp120
B	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GKG	GIEEE	GG	RDRDR	GG	EQDRDR	221-225	228-233	gp41
A	HIV	SEQ400_B (Cyc)	GC	AKRRV	C GGKG	GAKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	506-512	gp120
B	HIV	SEQ400_B (Cyc)	G GG	IEEGGRDRDR	GG	QDRDR			222-233		gp41
A	HIV	BI400-bu1 (Cyc)	G	CAKRRVC	G GGKG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu1 (Cyc)	GG	IEEGGERDRDR	GG	QDRDR			222-233		gp41
A	HIV	BI400-bu2 (Cyc)	G	CAKRRVC	G GGKG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA	501-506	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu2 (Cyc)	GG	IEEGGQDRDR	GG	RDRDR			222-233		gp41
A	HIV	BI400-bu3 (Cyc)	G	CAKRRVC	G GGKG	AKRRVVEREKRA	G	QREKRA	501-506	507-512	gp120
B	HIV	BI400-bu3 (Cyc)	GG	IEEGGEQDRDR	GG	RDRDR			222-233		gp41
A	HIV	BI400-rev (Cyc)	G	CAKRRVC	G GGKG	AKRRVQREKRA	G	EREKRA	501-506	507-512	gp120
B	HIV	BI400-rev (Cyc)	GG	EEEEGRDRD	GG	RDRDQ			222-233		gp41

【 0 1 2 7 】

10

20

30

【 表 1 0 - 5 】

A	HIV	BI450-1 (a-鎖)	GG	RLEPWKH	GC	GSQPKTA	G	HPGSQ	7-13	15-21	13-17	Tat
B	HIV	BI450-1 (b-鎖)	GG	FHSQV	C	FITKGLGISYGRK			32-36	38-50	-	Tat
A	HIV	BI450-1_2 (a-鎖)		RLEPWKH	GC	GSQPKTA	GWK	HPGSQ	7-13	15-21	13-17	Tat
B	HIV	BI450-1_2 (b-鎖)	C	FITKGLGISY	G	FITKGLGISYGRK			38-47	38-50		Tat
A	HCV	BI 350-1 (a-鎖)	RR	LLADARVCS	GG	LLADARVSA			342-350	342-350		E2
B	HCV	BI350-1 (b-鎖)	R	GV(Nie)AGIAYFS	C	GVLGIAYYS			163-172	163-172		E1
A	HCV	BI 350-1 mod1	RR	GNWAKVL	K	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV	BI350-1 mod1	RRG	LLADARV	GCG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV	BI 350-1 mod2	RR	GNWAKVL	Dpr	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV	BI350-1 mod2	RRG	LLADARV	G(Dpr(Ser))G	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV		RR	GNWAKVL	Lys(Me)	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV		RRG	LLADARV	GEG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2
A	HCV		RR	GNWAKVL	Lys(Me)	NWAKVI			366-372	367-372	-	E1
B	HCV		RRG	LLADARV	GDG	SGADRV	CS		342-348	342-348	-	E2

【 0 1 2 8 】

10

20

30

ずれの既知の抗原の天然型配列とも同一でないアミノ酸配列を意味する。

幾つかの実施形態では、Z³並びに任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²は、免疫調節化合物(例えばCox-2阻害剤)のような任意の治療化合物である、任意の化学的部分を意味する。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドはT-リンパ球応答を誘導することができる。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドはCD4+及び/又はCD8+ T-リンパ球応答を誘導することができる。

【0131】

幾つかの実施形態では、抗原はキャプシドタンパク質のようなウイルスタンパク質である。

幾つかの実施形態では、ウイルスタンパク質は、C型肝炎ウイルスのタンパク質(例えばコアタンパク質);インフルエンザウイルスのタンパク質(例えばM2タンパク質)から選択される。

幾つかの実施形態では、C型肝炎ウイルスのウイルスタンパク質は、遺伝子型1(例えば、サブタイプ1a及び1b)、遺伝子型2(サブタイプ2a及び2b)、遺伝子型3(例えば、サブタイプ3a)のHCVコンセンサス配列から選択される。

【0132】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、特定の天然抗原は、細菌、ウイルス、寄生体、真菌のような感染因子、又はガン遺伝子(肺、胃、乳ガン)のようなガン抗原、又は糖尿病、多発性硬化症(MS)、セリアック病、筋痛性脳脊髄炎(ME)、乾癬及び/若しくはクローン病のような自己免疫疾患を引き起こす抗原のような疾患抗原に由来するタンパク質又はペプチド配列である。

【0133】

したがって、該当する抗原が由来し得ると確証されたか又は疑われる自己免疫疾患としては、無酸症自己免疫性活動性慢性肝炎、急性播種性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、抗-GBM/TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗合成酵素抗体症候群、関節炎、アトピー性アレルギー、アトピー性皮膚炎、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性心筋症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性末梢ニューロパシー、自己免疫性膵炎、自己免疫性多内分泌腺症候群タイプI、II及びIII、月経疹、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性ブドウ膜炎、パロー病/パロー同心円性硬化症、ベーチェット症候群、ベルガー病、ピッカーstaff脳炎、ブラウ(Blau)症候群、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、シャーガス病、慢性疲労免疫機能不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多巣状骨髄炎、慢性ライム病、慢性閉塞性肺疾患、チャージ-ストラウス症候群、癩痕性類天疱瘡、小児脂肪便症、コーガン症候群、寒冷血球凝集素病、補体成分2欠乏症、頭蓋動脈炎、CREST症候群、クローン病(特発性炎症性腸疾患「IBD」の2つのタイプのうちの1つ)、クッシング症候群、皮膚白血球破碎性血管炎、ドゴー病、ダーカム病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、I型糖尿病、広汎性皮膚全身性硬化症、ドレスラー症候群、円板状エリテマトーデス、湿疹、エンドメトリオーシス、エンテシティス(Enthesitis)-関連関節炎、好酸球性筋膜炎、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、本態性混合クリオグロブリン血症、エヴァンズ症候群、進行性骨化性線維形成異常症、線維筋痛症、線維筋炎、線維化肺胞炎、胃炎、胃腸類天疱瘡、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、グレーヴズ病、ギャン-バレー症候群(GBS)、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘーノホ-シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎、ヒューズ症候群(抗リン脂質症候群を参照)、低ガンマグロブリン血症、特発性炎症性脱髄疾患、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病(自己免疫性血小板減少性紫斑病を参照)、IgA腎症(ベルガー病とも)、封入体筋炎、炎症性脱髄性多発ニューロパシー、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群(IBS)、若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ、川崎病、ランバート-イトン筋無力症候群、白血球破碎性血管炎、

10

20

30

40

50

扁平苔癬、硬化性苔癬、線状IgA疾患(LAD)、ルー・ゲーリグ病(筋萎縮性側索硬化症とも)、ルポイド肝炎、エリテマトーデス、マジード症候群、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、ミラー-フィッシャー症候群、混合結合組織病、限局性強皮症、ムッハ-ハーベルマン病、マックル-ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎(ドヴィック病とも)、神経ミオトニー、眼癬痕性類天疱瘡、眼球クローヌス筋クローヌス症候群、オード甲状腺炎、回帰性リウマチ、PANDAS(ストレプトコッカス関連小児自己免疫性神経精神疾患; Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus)、腫瘍随伴性小脳変性、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、ペイリー-ロンベルグ症候群、パーソネージ-ターナー症候群、扁平部炎、天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、静脈周囲脳脊髄炎、POEMS症候群、結節性多発性動脈炎、リウマチ性多発性筋痛、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性炎症性ニューロパシー、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、赤芽球ろう、ラスムッセン脳炎、レイノー現象、再発性多発性軟骨炎、ライター症候群、不穏下肢症候群、後腹膜線維症、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、サルコイドーシス、精神分裂病、シュミット症候群、シュニッツラー症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、脊椎関節症(Spondyloarthritis)、粘着血液症候群(Sticky blood syndrome)、ステイル病、ステッフパーソン症候群、亜急性細菌性心内膜炎(SBE)、スザック症候群、スウィート症候群、シドナム舞踏病、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(「巨細胞動脈炎」としても知られる)、トロサ-ハント症候群、横断脊髄炎、潰瘍性結腸炎(特発性炎症性腸疾患「IBD」の2つのタイプのうちの1つ)、未分化結合組織病、未分化脊椎関節症、脈管炎、白斑、ヴェーゲナー肉芽腫症、ウィルソン症候群及びヴィスコット オールドリッチ症候群が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0134】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、特定の天然抗原は、キャプシドタンパク質のような構造タンパク質、調節タンパク質、酵素タンパク質及びタンパク質分解性タンパク質のようなウイルスタンパク質である。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、ウイルスタンパク質は、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス(例えば、M2タンパク質)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、サイトメガロウイルス(CMV)及びヒトパピローマウイルス(HPV)から選択されるウイルスの構造タンパク質(例えば、コアタンパク質又はエンベロープタンパク質)のようなタンパク質である。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、ウイルスタンパク質は、遺伝子型1(例えば、サブタイプ1a及び1b)、遺伝子型2(サブタイプ2a及び2b)、遺伝子型3(例えば、サブタイプ3a)、遺伝子型4、遺伝子型5及び遺伝子型6のような特定の遺伝子型の任意の1つのHCVコンセンサス配列から選択されるC型肝炎ウイルスのウイルスタンパク質である。

【0135】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、20~60アミノ酸のような、21~60アミノ酸のような、22~60アミノ酸のような、23~60アミノ酸のような、24~60アミノ酸のような、25~60アミノ酸のような、26~60アミノ酸のような、27~60アミノ酸のような、28~60アミノ酸のような、29~60アミノ酸のような、30~60アミノ酸のような、31~60アミノ酸のような、32~60アミノ酸のような、33~60アミノ酸のような、34~60アミノ酸のような、35~60アミノ酸のような、19~60アミノ酸のものである。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、単量体ペプチドは、18~59アミノ酸のような、18~58アミノ酸のような、18~57アミノ酸のような、18~56アミノ酸のような、18~55アミノ酸のような、18~54アミノ酸のような、18~53アミノ酸のような、18~52アミノ酸のような、18~51アミノ酸のような、18~50アミノ酸のような、18~49アミノ酸のような、18~48アミノ酸のような、18~47アミノ酸のような、18~46アミノ酸のような、18~45アミノ酸のような、18~44アミノ酸のような、18~43アミノ酸のような、18~42アミノ酸のような、18~41アミノ酸のような、18~40アミノ酸のような、18~39ア

ミノ酸のような、18~38アミノ酸のような、18~37アミノ酸のような、18~35アミノ酸のような、18~34アミノ酸のような、18~33アミノ酸のような、18~32アミノ酸のような、18~31アミノ酸のような、18~30アミノ酸のような、18~29アミノ酸のような、18~28アミノ酸のような、18~27アミノ酸のような、18~26アミノ酸のような、18~25アミノ酸のような、18~24アミノ酸のような、18~23アミノ酸のような、18~22アミノ酸のような、18~21アミノ酸のような、18~20アミノ酸のような、18~19アミノ酸のような、18~60アミノ酸のものである。

【0136】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、単量体ペプチドは、1以上のCys-Cys結合のような1以上の分子内結合を含む。

10

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドにおいて、単量体ペプチドは、例えば、N-末端に最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端に最初の1、2又は3アミノ酸が 型若しくは 型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、2以上の単量体ペプチドは配列が同一である。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、2以上の単量体ペプチドは配列が異なる。

【0137】

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、二量体のような多量体ペプチドの1、2又はそれより多いペプチド鎖は、例えば、N-末端に最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端に最初の1、2又は3アミノ酸が 型若しくは 型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている。

20

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、リンカーは、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 及び Z^{12} から選択される任意の配列内に、例えば、第1の単量体ペプチドの Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 及び Z^{12} 中から少なくとも1つの第2の単量体ペプチドのどこか(例えば、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 及び Z^{12} の配列内)までに、配置される。

【0138】

30

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、リンカーは、第1の単量体ペプチドの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、60から選択されるアミノ酸位置から、少なくとも1つの第2の単量体ペプチドの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、60から選択される位置へ配置される。

【0139】

40

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、二量体のような多量体ペプチドは、少なくとも13、14、15又は17アミノ酸のような少なくとも12アミノ酸のヘルパーエピトープを含み、該ヘルパーエピトープは、同じウイルスに由来する同じ若しくは異なるタンパク質、任意の異なるウイルス又は任意の疾患抗原の、第1の特定の連続抗原ペプチド配列からのアミノ酸配列と少なくとも1つの第2の特定の連続抗原ペプチド配列からのアミノ酸配列とである組合せ(例えば、第1の特定の連続抗原ペプチド配列からの2~12アミノ酸と少なくとも1つの第2の特定の連続抗原ペプチド配列からの2~12アミノ酸との間の組合せ)のアミノ酸配列からなる。

幾つかの実施形態では、本発明に従う単離されたペプチドにおいて、ペプチドは、少なくとも13、14、15又は17アミノ酸のような少なくとも12アミノ酸のヘルパーエピトープを

50

含み、該ヘルパーエピトープは、同じウイルスに由来する同じ若しくは異なるタンパク質、任意の異なるウイルス又は任意の疾患抗原の、第1の特定の連続抗原ペプチド配列からのアミノ酸配列と少なくとも1つの第2の特定の連続抗原ペプチド配列からのアミノ酸配列とである組合せ(例えば、第1の特定の連続抗原ペプチド配列からの2~12アミノ酸と少なくとも1つの第2の特定の連続抗原ペプチド配列からの2~12アミノ酸との間の組合せ)のアミノ酸配列からなる。

【0140】

エピトープは、単量体ペプチドの配列内にのみ存在しなくてもよいことを理解すべきである。エピトープはまた、二量体のような多量体ペプチド配列において、第1の単量体ペプチドのアミノ酸と少なくとも1つの第2の単量体ペプチドのアミノ酸との組合せ(このアミノ酸の組合せは、第1の単量体ペプチド配列から少なくとも1つの第2の単量体ペプチド配列にわたる配列を形成する)内に存在してもよい。このエピトープは、連続アミノ酸配列であってもよいし、両単量体ペプチド中に見出されるアミノ酸を有する三次元エピトープであってもよい。

10

【0141】

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合は、2つのCys残基間のジスルフィド(S-S)結合である。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合は、N-メチル化Lys側鎖とAsp又はGlu残基の側鎖との間のメチル化ペプチド結合である。

20

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合は、第1の単量体ペプチド中のCys残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の改変Lys残基との間のチオエーテル結合である。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合はオキシム結合である。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合は、第1の単量体ペプチド中の誘導体化Lys残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の誘導体化Ser残基との間のオキシム結合である。

【0142】

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、分子間結合は、第1の単量体ペプチド中の誘導体化リジン、オルニチン又はジアミノプロピオン酸残基と、少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の(例えば、セリニルジアミノプロピオン酸残基中、セリニルリジン残基中又はセリニルオルニチン残基中の)誘導体化セリン成分(例えば、セリン残基)との間のオキシム結合である。

30

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、単量体ペプチドは、例えば第1の単量体ペプチド中のAsp又はGlu残基及び少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中のAsp又はGlu残基を介して、ポリエチレングリコール(PEG)リンカーにより連結される。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体のような多量体ペプチドにおいて、単量体ペプチドはいずれも、独立して、本明細書に規定されるとおりである。

40

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、本質的には、非-細胞透過性ペプチドである。他の実施形態では、本発明に従うペプチドは、細胞透過性ペプチドである。幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、抗原提示細胞の細胞膜に付着することができる。

【0143】

抗原提示細胞のような細胞に付着し、進入するペプチドの能力への言及は、該ペプチドの完全配列及びそのフラグメント(例えば、エピトープを提示するフラグメント)への言及であることを理解すべきである。したがって、全体配列は本質的に非-細胞透過性ペプチドであるが、該ペプチドのフラグメントが抗原提示細胞のような細胞に効率的に進入することができる場合も該当し得る。

50

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、国際特許出願PCT/DK2011/050460に具体的に開示されているようなペプチドでも二量体ペプチドでもない。

幾つかの実施形態では、本発明によるペプチドは、下記：

CGGAKRRRVGGAKRRVVGQREKRAV (配列番号267)

CGGGDQQLLGAEIIIIVGGIEEEGERDRDR (配列番号268)

CGGAKRRRVGGAKRRVVGQREKR (配列番号269)

CGGGDQQLLGAEIIIIVGGIEEEGG (配列番号270)

CGGAEIIIIVGGDQQLL (配列番号271)

GCGGAKRRRVGGAKRRVV (配列番号272)

GAKRRRVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA (配列番号273)

GKGGIEEEGGRDRDRGGEQDRDR (配列番号274)

GAKRRRVGGCGGAKRRVQREKRAGEREKRA (配列番号275)

GKGGIEEEGGRDRDRGGQDRDR (配列番号276)

GAKRRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA (配列番号277)

GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR (配列番号278)

GAKRRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA (配列番号279)

GKGGIEEEGGQDRDRGGERDRD (配列番号280)

から選択されるもののような、国際特許出願PCT/EP2010/059513に具体的に開示されているようなペプチドでも二量体ペプチドでもない。

【0144】

幾つかの実施形態では、本発明によるペプチドは、下記：

10

20

【化 2 - 1】

CGGAKRRVGGAKRRVVGQREKRAV
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGGERDRDR;

CGGAKRRVGGAKRRVVGQREKR
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGG;

CGGAEIIIIVGGDQQLL
|
GCGGAKRRVGGAKRRVV;

10

GAKRRVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGRRDRDRGGEQDRDR;

GAKRRVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGRRDRDRGGQDRDR;

20

GAKRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR;

GAKRRVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGQDRDRGGRRDRDR;

CGGAKRRVGGAKRRVVGQREKRAV
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGG;

30

【 0 1 4 5 】

【化 2 - 2】

CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKRAV
|
GCGGAKRRVVGAKRRVV;

CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKR
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGGERDRDR;

10

CGGAKRRVVGAKRRVVGQREKR
|
GCGGAKRRVVGAKRRVV;

CGGAEIIIIVGGDQQLL
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGGERDRDR;

20

CGGAEIIIIVGGDQQLL
|
CGGGDQQLLGGAEIIIIVGGIEEEGG;

GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGQDRDRGGRDRDR;

GAKRRVVGGCGGAKRRVVQREKRAGEREKRA
|
GKGGIEEEGGEQDRDRGGERDRD;

30

GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGRDRDRGGEQDRDR; 又は

GAKRRVVGGCGGAKRRVVEREKRAGQREKRA
|
GKGGIEEEGGERDRDRGGQDRDR.

(ペプチドは下線を付したアミノ酸を介して連結されている)から選択される二量体ペプチドではない。

40

【0146】

幾つかの実施形態では、Z³並びに任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²は、GYIPLVGAPLG、GYLPAVGAPIG、GYLPAVGAPI、NYVTGNIPG、NYATGNLPG、NYATGNLPG、VTGNIPGSTYS、IRNLGRVIETLTG、SRNLGKVIDTLTC、IRNLGRVIETLT、GGGQIIGGNYLIP、GGGQIVGGVYLLP、LIFLARSALIV、LIFLARSALIL、LIFLARSALIL、SAYERMCNIL、SAYERNIeVNIL、TAYERNIeCNIL、IAYERMCNIL、IAYERMCNIL、LFFKCIYRLFHGL、LFFKTITRLFBHGL、GLEPLVIAGILA、GSDPLVVAASIV、NLVPMVATV、NLVPMVATV、NIVPNIeVTA、PEVIPMFSALS、FIIPXFALS、ALGPAATL、GPVHHTL、LECVYCKQQLL、GVYDFAFRDLC、GVFDYAFRDIN、GATPVDLLGA、GVTPAGLIGV、VARALAHGVRV、VIRVIAHGLRL、GITFSIFLIVS、CSFSIFLLAL、GCSFSIFLLAL、GITFSIYLIVS、LNIeGYIPLIGA、LMGYIPLVGA、LNIeGYIPLIGA、PBIGVRATB、GPRLGVRATR、GPRLGVRAT、RGSVAHKS、SALILRGSVAHK、FQ

50

TAAQRAMM、FQTAAQRAVNI_e、FQTVVQBA、FQTAAQRA、GPSTEGVPESM、LLSTEGVPNSNI_e、GSLVGLLHIVL、ASIVGILHLIL、NLVPMVATV、NIVPNI_eVVTA、TPQDLNTMLN、ALLYGATPYAIG、MMTACQGVG、GQAGDDFS、EVYDFAFRDLC、GFAFRDLCIVY、GFAYRDINLAY、GALNLCLPM、及びGALQIBLPL、IRNLGRVIETLTLNI_eGYIPLIGA、又はこれらのフラグメント若しくはバリエーションから選択される配列からなる。

【0147】

幾つかの実施形態では、Z³並びに任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²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、配列番号6、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、配列番号12、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、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号126、配列番号198、配列番号198、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204及び配列番号205、又はこれらのフラグメント若しくはバリエーションから選択されるアミノ酸配列に由来する配列からなる。

【0148】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、KKGYIPLVGAPLGKKVARALAHGVRV、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、EEGYIPLVGAPLGEVARALAHGVRV、GGGYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV、EEGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、WWGYIPLVGAPLGRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYLPAVGAPIGBRVIIRVIAHGLRL、RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV、WWGYLPAVGAPIRRVIRVIAHGLRL、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、KKGYIPLVGAPLGKKVARALAHGVRV、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV、RRNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS、WWNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL、WWNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS、WWNYVTGNIPGRRGITFSIFLIVS、RRNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL、RRVTGNIPGSTYSGBRGITFSIYLIVS、RRIRNLGRVIE TLGBRLNI_eGYIPLIGA、RRSRNLGKVIDTLTCBRLMGYIPLVGA、SRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGA、WWIRNLGRVIE TLTRRLNI_eGYIPLIGA、WWSRNLGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA、RRGGGQIIGGNYLIPRBPBIVRATB、GGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR、RRGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR、WWGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR、BRLIFLARSALIVRGSVAHKS、EDLIFLARSALILRGSVAHKS、BRLIFLARSALILBGRSALILRGSVAHK、SAYERMCNLIKGFQTAQRA、SAYERNI_eVNLIKGFQTAQRAVNI_e、BRTAYERNI_eCNILBRGRFQTVQBA、BRIAYERMCNILLBRGKFQTAQRA、IAYERMCNLIKGFQTAQRA、LFFKCIYRLFHGLKRGVPESTM、BRRLFFKITRLFBHGLRRLLSTEGVPNSNI_e、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL、BRGSDPLVVAASIVRRASIVGILHLIL、RNLVPMVATVRRNLVPMVATVB、RNLVPMVATVBRRNLVPMVATVB、RNIVPNI_eVVTARRNIVPNI_eVVTAB、PEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLN、RFIIPXFALS GGRRALLYGATPYAIG、KALGPAATLEE MMTACQGVG、RRGPVVHLTLRRRQAGDDFS、RRGPVVHLTLRRRQAGDDFS、RRGPVVHLTLRRRQAGDDFS、RRLECVYCKQQLLRREVYDFAFRDLC、RRGVYDFAFRDLCRRGFQTAQRA、RRGVYDFAFRDLCRRGFAYRDINLAYR、RRGATPVDLLGARRGALNLCLPMR、RRGVTPAGLIGVRRGALQIBLPLR、RGYIPLVGAPLGRRRVIRVIAHGLRLR、RRSRNLGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA、RRIRNLGRVIE TLTLNI_eGYIPLIGARRIRNLGRVIE TLTLNI_eGYIPLIGAR、又はこれらのフラグメント若しくはバリエーションから選択されるペプチドではない。

【0149】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、 X^1 -NYVTGNIPG- X^3 -GITFSIYLIVS ; X^1 -IRNLGRVIETLT- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GYLPAVGAPI- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -GGGQIIGGNYLIP- X^3 -PBIGVRATB ; X^1 -NYATGNLPG- X^3 -GCSFSIFLLAL ; X^1 -SRNLGKVIDTLTC- X^3 -LMGYIPLVGA ; X^1 -GYIPLVGAPL- X^3 -VARALAHGVRV ; X^1 -GGGQIVGGVYLLP- X^3 -PRLGVRATR ; X^1 -LTFLVRSVLLI- X^3 -GSVLIVRGS LVH ; X^1 -TAYERNIeCNIL- X^3 -GRFQTVVQBA ; X^1 -SDPLVVAASIV- X^3 -ASIVGILHLIL ; X^1 -LIFLARSALIL- X^3 -SALILRGSVAH ; X^1 -IAYERMCNIL- X^3 -GKFQTAQA ; 及び X^1 -LEPLVIAGILA- X^3 -GSLVGLLHIVL ; X^1 -NLVPMVATV- X^3 -NLVPMATV ; X^1 -GYLPAVGAPIG- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -IRNLGRVIETLTG- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GVYDFAFRDLC- X^3 -GFAFRDLCIVYR、 X^1 -GVFDYAFRDIN- X^3 -GFAYRDINLAYR、 X^1 -GATPVDLLGA- X^3 -GALNLCLPMR、 X^1 -GVTPAGLIGV- X^3 -GALQIBLPLR及び X^1 -IRNLGRVIETLTLNIeGYIPLIGA- X^3 -IRNLGRVIETLTLNIeGYIPLIGA (前記ペプチドは、任意にペプチドのC末端に X^5 を有していてもよい；前記式中 X^1 、 X^3 及び X^5 は式IIの X^1 、 X^3 及び X^5 を意味する)から選択される配列からなるペプチドではない。

10

【0150】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV (配列番号47)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号48)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号49)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号50)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号51)、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号52)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV (配列番号53)、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV (配列番号54)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号55)、KKGYIPLVGAPLGKKVARALAHGVRV (配列番号56)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号57)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号58)、EEGYIPLVGAPLGEEVARALAHGVRV (配列番号59)、GGGYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV (配列番号60)、EEGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号61)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV (配列番号62)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号63)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号64)、WWGYIPLVGAPLGRVARALAHGVRV (配列番号65)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号66)、RRGYLPAVGAPIGBRVIIRVIAHGLRL (配列番号67)、RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV (配列番号68)、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV (配列番号69)、WWGYLPAVGAPIRRVIRVIAHGLRL (配列番号70)、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV (配列番号71)、RRGYIPLVGAPLGBGRVARALAHGVRV (配列番号72)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号73)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号74)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号75)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号76)、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号77)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV (配列番号78)、RGYIPLVGAPLGGKVARALAHGVRV (配列番号79)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号80)、KKGYIPLVGAPLGGKVARALAHGVRV (配列番号81)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号82)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV (配列番号83)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV (配列番号84)、RRNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS (配列番号85)、WWNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL (配列番号86)、WWNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS (配列番号87)、WWNYVTGNIPGRRGITFSIFLIVS (配列番号88)、RRNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL (配列番号89)、RRVTGNIPGSTYSGBRGITFSIYLIVS (配列番号90)、RRIRNLGRVIETLTGBRLNIeGYIPLIGA (配列番号91)、RRSRNLGKVIDTLTCBRLMGYIPLVGA (配列番号92)、SRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGA (配列番号93)、WWIRNLGRVIETLTRLNIeGYIPLIGA (配列番号94)、WWSRNLGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA (配列番号95)、RRGGGQIIGGNYLIPRBPBIGVRATB (配列番号96)、GGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR (配列番号97)、RRGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR (配列番号98)、WWGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRAT (配列番号99)、BRLIFLARSALIVRGSVAHKS (配列番号100)、EDLIFLARSALILRGSVAHKS (配列番号101)、BRLIFLARSALILBGRSALILRGSVAHK (配列番号102)、SAYERMCNILKGFQTAQA (配列番号103)、SAYERNIeVNIKGFQTAQA (配列番号104)、BRTAYERNIeCNILBRGFQTVVQBA (配列番号105)、BRIAYERMCNILLBRGKFQTAQA (配列番号106)、IAYERMCNILKGFQTAQA (配列番号107)、LFFKCIYRLFHGLKRGPESTEGVPEM (配列番号108)、BRRLFFKTITRFBHGLRRLSTEGVPNSNIe (配列番号109)、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL (配列番号110)、BRGSDPLVVAASIVRRASIVGILHLIL (配列番号111)、RNLVPMVATVRRNLVPMVATVB (配列番号112)、RNLVPMVATVBRRNLVPMVATVB (配列番号113)、RNIIVPNIeVVTARRNIVPNIeVVTAB (配列番号114)、PEVIPMFALSSEGATPQDLNMLN (配列番号115)、RFIIPXFTALSGRRALLYGATPYAIG (配列番号116)、KALGPAATLEEMMTACQGVG (配列番号117)、RRGPV

20

30

40

50

VHLTLRRRQAGDDFS (配列番号118)、RRGPVHHLTLRRRQAGDDFS (配列番号119)、RRGPVHHLTLR
GRRGQAGDDFS (配列番号120)、RRLECVYCKQQLLRREYDFAFRDLC (配列番号121)、RRGVYDFAFRD
LCRRGFAYFRDLCIVYR (配列番号122)、RRGVFDYAFRDINRRGFAYRDINLAYR (配列番号123)、RRGAT
PVDLLGARRGALNLCPLMR (配列番号124)、RRGVTPAGLIGVRRGALQIBLPLR (配列番号125)、RGYLP
AVGAPIGRRRIRVIAHGLRLR (配列番号196)、RRSRNLGKVIDTLTCRRRLMGYIPLVGA (配列番号197)
、及びRRIRNLGRVETLTLNIeGYIPLIGARRIRNLGRVETLTLNIeGYIPLIGAR (配列番号199)から選
択される配列からなるペプチドでも、これらのフラグメントでもバリエーションでもない。

【0151】

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、 X^1 -NYVTGNIPG- X^3 -GITFSIYLIVS ; X^1 -
IRNLGRVETLT- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GYLPAVGAPI- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -GGGQIIGGNYLIP- X^3 -
PBIGVRATB ; X^1 -NYATGNLPG- X^3 -GCSFSIFLLAL ; X^1 -SRNLGKVIDTLTC- X^3 -LMGYIPLVGA ; X^1 -GYIPL
VGAPL- X^3 -VARALAHGVRV ; X^1 -GGGQIVGGVYLLP- X^3 -PRLGVRATR ; X^1 -LTFLVRSVLLI- X^3 -GSVLIVRGS
LVH ; X^1 -TAYERNIeCNIL- X^3 -GRFQTVVQBA ; X^1 -SDPLVVAASIV- X^3 -ASIVGILHLIL ; X^1 -LIFLARSALI
L- X^3 -SALILRGSVAH ; X^1 -IAYERMCNIL- X^3 -GKFQTAQA ; 及び X^1 -LEPLVIAGILA- X^3 -GSLVGLLHIVL
 ; X^1 -NLVPMVATV- X^3 -NLVPMATV ; X^1 -GYLPAVGAPIG- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -IRNLGRVETLTG- X^3 -L
NIeGYIPLIGA ; X^1 -GVYDFAFRDLC- X^3 -GFAFRDLCIVYR、 X^1 -GVFDYAFRDIN- X^3 -GFAYRDINLAYR、 X^1 -
GATPVDLLGA- X^3 -GALNLCPLMR、 X^1 -GVTPAGLIGV- X^3 -GALQIBLPLR及び X^1 -IRNLGRVETLTLNIeGYIP
LIGA- X^3 -IRNLGRVETLTLNIeGYIPLIGA(前記ペプチドは任意にペプチドのC末端に X^5 を有し
ていてもよい；前記式中、 X^1 及び X^3 及び X^5 は式IIの X^1 、 X^3 及び X^5 を意味する)から選択さ
れる配列からなるペプチドではない。

10

20

【0152】

幾つかの実施形態では、ペプチドは1以上のシステインを含んでなる。

幾つかの実施形態では、ペプチドは、分子内結合、例えば2つのcys残基間の分子内ジ
スルフィド(S-S)結合を含有する。

他の実施形態では、ペプチドは、分子内結合、例えばアシラール部分(COO-CH₂-OOC、CO
O-CHR-OOC又はCOO-CR₂-OOC)の形態の分子内結合を含有する。

幾つかの実施形態では、本発明に従うペプチドは、58アミノ酸を超えない。例えば、56
、54、52、50、48、46、44、42、40、38、36、34、32、30、28、26、24、22、20、18アミ
ノ酸残基を超えない。

幾つかの実施形態では、本発明に従う単離されたペプチドは、表1、表2、表8に規定
される X^2 又は X^4 の配列からなるペプチドではない。

30

幾つかの実施形態では、本発明に従う単離されたペプチドは、表1、表2、表5に規定
される X^2 及び/若しくは X^4 の配列又はそのフラグメントを含んでなる。

幾つかの実施形態では、本発明に従う二量体ペプチドは、2つの同一のペプチド単量体
からなる。

幾つかの実施形態では、本発明に従う免疫原性組成物は、ワクチン組成物の形態である

【0153】

幾つかの実施形態では、本発明のペプチドは、最大60アミノ酸、最大59アミノ酸、最大
58アミノ酸、最大57アミノ酸、最大56アミノ酸、最大55アミノ酸、最大54アミノ酸、最大
53アミノ酸、最大52アミノ酸、最大51アミノ酸、最大50アミノ酸、最大49アミノ酸、最大
48アミノ酸、最大47アミノ酸、最大46アミノ酸、最大45アミノ酸、最大44アミノ酸、最大
43アミノ酸、最大42アミノ酸、最大41アミノ酸、最大40アミノ酸、最大39アミノ酸、最大
38アミノ酸、最大37アミノ酸、最大36アミノ酸、最大35アミノ酸、最大34アミノ酸、最大
33アミノ酸、最大32アミノ酸、最大31アミノ酸、最大30アミノ酸、最大29アミノ酸、最大
28アミノ酸、最大27アミノ酸、最大26アミノ酸、最大25アミノ酸、最大24アミノ酸、最大
23アミノ酸、最大22アミノ酸、最大21アミノ酸、最大20アミノ酸、最大19アミノ酸、最大
18アミノ酸を含んでなる。

40

【0154】

幾つかの実施形態では、本発明のペプチドは、少なくとも18アミノ酸残基、少なくとも

50

19アミノ酸残基、少なくとも20アミノ酸残基、少なくとも21アミノ酸残基、少なくとも22アミノ酸残基、少なくとも23アミノ酸残基、少なくとも24アミノ酸残基、少なくとも25アミノ酸残基、少なくとも26アミノ酸残基、少なくとも27アミノ酸残基、少なくとも28アミノ酸残基、少なくとも29アミノ酸残基、少なくとも30アミノ酸残基、少なくとも31アミノ酸残基、少なくとも32アミノ酸残基、少なくとも33アミノ酸残基、少なくとも34アミノ酸残基、少なくとも35、少なくとも36アミノ酸残基、少なくとも37アミノ酸残基、少なくとも38アミノ酸残基、少なくとも39アミノ酸残基、少なくとも40アミノ酸残基、少なくとも41アミノ酸残基、少なくとも42アミノ酸残基、少なくとも43アミノ酸残基、少なくとも44アミノ酸残基、少なくとも45アミノ酸残基、少なくとも46アミノ酸残基、少なくとも47アミノ酸残基、少なくとも48アミノ酸残基、少なくとも49アミノ酸残基、少なくとも50アミノ酸残基、少なくとも51アミノ酸残基、少なくとも52アミノ酸残基、少なくとも53アミノ酸残基、少なくとも54アミノ酸残基、少なくとも55アミノ酸残基、少なくとも56アミノ酸残基、少なくとも57アミノ酸残基、少なくとも58アミノ酸残基、少なくとも59アミノ酸残基、少なくとも60アミノ酸残基を含んでなる。

10

【0155】

幾つかの実施形態では、本発明のペプチドは、18アミノ酸残基又は19アミノ酸残基又は20アミノ酸残基又は21アミノ酸残基又は22アミノ酸残基又は23アミノ酸残基又は24アミノ酸残基又は25アミノ酸残基又は26アミノ酸残基又は27アミノ酸残基又は28アミノ酸残基又は29アミノ酸残基又は30アミノ酸残基又は31アミノ酸残基又は32アミノ酸残基又は33アミノ酸残基又は34アミノ酸残基又は35アミノ酸残基又は36アミノ酸残基又は37アミノ酸残基又は38アミノ酸残基又は39アミノ酸残基又は40アミノ酸残基又は41アミノ酸残基又は42アミノ酸残基又は43アミノ酸残基又は44アミノ酸残基又は45アミノ酸残基又は46アミノ酸残基又は47アミノ酸残基又は48アミノ酸残基又は49アミノ酸残基又は50アミノ酸残基又は51アミノ酸残基又は52アミノ酸残基又は53アミノ酸残基又は54アミノ酸残基又は55アミノ酸残基又は56アミノ酸残基又は57アミノ酸残基又は58アミノ酸残基又は59アミノ酸残基又は60アミノ酸残基からなる。

20

【0156】

幾つかの実施形態では、本発明のペプチドは、以下の配列RFIIP[Nie]FTALSGRRALLYGATPYAIG (式中、Nieはノルロイシンを意味する)からなるものではない。

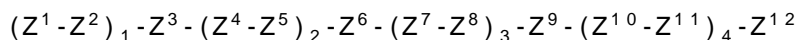
30

幾つかの実施形態では、 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} はHIVに由来しない。

【0157】

番号を付した本発明に従う実施形態：

1. 下記の構造：



(式中、 Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} は、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味し； Z^2 、 Z^5 、 Z^8 及び Z^{11} は、システイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択される任意に存在していてもよいアミノ酸を意味し； Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} は任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する)

40

を含んでなる単離された単量体ペプチド。

【0158】

2. 前記 Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の化学的部分が8~30アミノ酸の直鎖アミノ酸配列であるか又は免疫調節特性を有する若しくは有さない化合物である、実施形態1に従う単離された単量体ペプチド。

3. Z^2 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、実施形態1

50

又は2に従う単離された単量体ペプチド。

4. Z^5 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、実施形態1~3のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0159】

5. Z^8 がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、実施形態1~4のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

10

6. Z^{11} がシステイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択されるアミノ酸を意味する、実施形態1~5のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

7. Z^7 が、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味する、実施形態1~6のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0160】

8. Z^{10} が、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味する、実施形態1~7のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

20

9. Z^6 が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、実施形態1~8のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

10. Z^9 が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、実施形態1~9のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

11. Z^{12} が任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する、実施形態1~10のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0161】

12. Z^1 、 Z^4 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^7 及び Z^{10} の後にグリシン(G)又はアラニン(A)が続いている、実施形態1~11のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

30

13. Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、特定の天然抗原に対して、45%を超えるような、50%を超えるような、55%を超えるような、60%を超えるような、65%を超えるような、70%を超えるような、75%を超えるような、80%を超えるような、85%を超えるような、90%を超えるような、95%を超えるような、96%を超えるような、97%を超えるような、98%を超えるような、99%を超えるような、100%のような、40%を超える配列同一性を有する抗原に由来する8~30アミノ酸の直鎖アミノ酸配列である、実施形態1~12のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

14. Z^3 並びに任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、細菌、ウイルス、寄生虫、真菌のような感染因子又はガン遺伝子(肺、胃、乳ガン)のようなガン抗原又は糖尿病、多発性硬化症(MS)、セリアック病、筋痛性脳脊髄炎(ME)、乾癬及び/若しくはクローン病のような自己免疫疾患を引き起こす抗原のような疾患抗原に由来するタンパク質又はペプチド配列の特定の天然抗原を意味する、実施形態1~13のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

40

【0162】

15. 前記特定の天然抗原が、キャプシドタンパク質のような構造タンパク質、調節タンパク質、酵素タンパク質及びタンパク質分解性タンパク質のようなウイルスタンパク質である、実施形態14に従う単離された単量体ペプチド。

16. 前記ウイルスタンパク質が、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、例えば、M2タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、サイトメガロウイルス(CMV)及びヒトパピ

50

ローマウイルス(HPV)から選択されるウイルスの、コアタンパク質又はエンベロープタンパク質から選択される、実施形態14又は15に従う単離された単量体ペプチド。

17. 前記ウイルスタンパク質が、サブタイプ1a及び1bのような遺伝子型1、サブタイプ2a及び2bのような遺伝子型2、サブタイプ3aのような遺伝子型3、遺伝子型4、遺伝子型5及び遺伝子型6のような特定の遺伝子型の任意の1つのHCVコンセンサス配列から選択されるC型肝炎ウイルスのウイルスタンパク質である、実施形態16に従う単離された単量体ペプチド。

【0163】

18. $(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9-(Z^{10}-Z^{11})_4-Z^{12}$ で規定されるアミノ酸配列が天然抗原の天然型配列中に見出されない、実施形態1~17のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

19. 11~60アミノ酸のような、12~60アミノ酸のような、13~60アミノ酸のような、14~60アミノ酸のような、15~60アミノ酸のような、16~60アミノ酸のような、17~60アミノ酸のような、18~60アミノ酸のような、19~60アミノ酸のような、20~60アミノ酸のような、21~60アミノ酸のような、22~60アミノ酸のような、23~60アミノ酸のような、24~60アミノ酸のような、25~60アミノ酸のような、26~60アミノ酸のような、27~60アミノ酸のような、28~60アミノ酸のような、29~60アミノ酸のような、30~60アミノ酸のような、31~60アミノ酸のような、32~60アミノ酸のような、33~60アミノ酸のような、34~60アミノ酸のような、35~60アミノ酸のような、36~60アミノ酸のような、37~60アミノ酸のような、38~60アミノ酸のような、39~60アミノ酸のような、40~60アミノ酸のような、42~60アミノ酸のような、44~60アミノ酸のような、46~60アミノ酸のような、48~60アミノ酸のような、50~60アミノ酸のような、52~60アミノ酸のような、54~60アミノ酸のような、56~60アミノ酸のような、58~60アミノ酸のような、10~60アミノ酸のものである、実施形態1~18のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0164】

20. 10~58アミノ酸のような、10~56アミノ酸のような、10~54アミノ酸のような、10~52アミノ酸のような、10~50アミノ酸のような、10~48アミノ酸のような、10~46アミノ酸のような、10~44アミノ酸のような、10~42アミノ酸のような、10~40アミノ酸のような、10~39アミノ酸のような、10~38アミノ酸のような、10~37アミノ酸のような、10~36アミノ酸のような、10~35アミノ酸のような、10~34アミノ酸のような、10~33アミノ酸のような、10~32アミノ酸のような、10~31アミノ酸のような、10~30アミノ酸のような、10~29アミノ酸のような、10~28アミノ酸のような、10~27アミノ酸のような、10~26アミノ酸のような、10~25アミノ酸のような、10~24アミノ酸のような、10~23アミノ酸のような、10~22アミノ酸のような、10~21アミノ酸のような、10~20アミノ酸のような、10~19アミノ酸のような、10~18アミノ酸のような、10~17アミノ酸のような、10~16アミノ酸のような、10~15アミノ酸のような、10~14アミノ酸のような、10~13アミノ酸のような、10~12アミノ酸のような、10~11アミノ酸のような、10~60アミノ酸のものである、実施形態1~19のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0165】

21. 約50アミノ酸を超えないような、約45アミノ酸を超えないような、約40アミノ酸を超えないような、約38アミノ酸を超えないような、約36アミノ酸を超えないような、約34アミノ酸を超えないような、約32アミノ酸を超えないような、約30アミノ酸を超えないような、約28アミノ酸を超えないような、約26アミノ酸を超えないような、約24アミノ酸を超えないような、約22アミノ酸を超えないような、約20アミノ酸を超えないような、約18アミノ酸を超えないような、約16アミノ酸を超えないような、約14アミノ酸を超えないような、約12アミノ酸を超えないような、約10アミノ酸を超えないような、約55アミノ酸を超えないアミノ酸からなる、実施形態1~20のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0166】

22. 少なくとも約12アミノ酸のような、少なくとも約14アミノ酸のような、少なくとも

10

20

30

40

50

約16アミノ酸のような、少なくとも約18アミノ酸のような、少なくとも約20アミノ酸のような、少なくとも約22アミノ酸のような、少なくとも約24アミノ酸のような、少なくとも約26アミノ酸のような、少なくとも約28アミノ酸のような、少なくとも約30アミノ酸のような、少なくとも約32アミノ酸のような、少なくとも約34アミノ酸のような、少なくとも約36アミノ酸のような、少なくとも約38アミノ酸のような、少なくとも約40アミノ酸のような、少なくとも約45アミノ酸のような、少なくとも約50アミノ酸のような、少なくとも約55アミノ酸のような、少なくとも約60アミノ酸のような、少なくとも約10アミノ酸からなる、実施形態1～21のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0167】

23. $(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9-(Z^{10}-Z^{11})_4-Z^{12}$ の全体の正味電荷が、1、2、3、4又は5を上回るような0以上である、実施形態1～22のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

24. 体液性免疫応答を誘導することができる、実施形態1～23のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

25. Cys、Lys、Asp及びGlu残基又はそれらの誘導體から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含んでなる、実施形態1～24のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

26. 1以上のCys-Cys結合のような1以上の分子内結合を含む、実施形態1～25のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

【0168】

27. 例えば、N-末端において最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端において最初の1、2又は3アミノ酸が型若しくは型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている、実施形態1～26のいずれか1つに従う単離された単量体ペプチド。

28. 実施例5に記載されるペプチドのビオチン化に基づくアッセイにおいて、形質膜を横切って転位することが証明される、実施形態1～27のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

29. Tリンパ球応答を誘導し得る、実施形態1～28のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0169】

30. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が0以下である、実施形態1～29のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

31. Z^3 の正味電荷が0以下であり； Z^6 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が1以上である、実施形態1～30のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

32. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が1以上である、実施形態1～31のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

33. Z^3 の正味電荷が1以上であり； Z^6 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^9 及び Z^{12} の正味電荷が0以下である、実施形態1～31のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

34. 1以上のシステインを含んでなる、実施形態1～33のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0170】

35. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} 中のN-及び/又はC-末端アミノ酸が親水性又は極性アミノ酸である、実施形態1～34のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

36. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が8～20アミノ酸のような、8～15アミノ酸のような、8～25アミノ酸の配列を意味する、実施形態1～35のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

37. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、24、23、22、21、

10

20

30

40

50

20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7又は6アミノ酸未満のような、25アミノ酸未満の配列を意味する、実施形態1～36のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

38. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29アミノ酸より多いような、8アミノ酸より多い配列を意味する、実施形態1～37のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0171】

39. 次の配列RFIIP[Nie]FTALSGRRALLYGATPYAIG(式中、Nieはノルロイシンを意味する)からなるものではない、実施形態1～38のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

40. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} がHIVに由来しない、実施形態1～39のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

41. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が12アミノ酸未満の直鎖配列である、実施形態1～40のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

42. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が12アミノ酸未満の直鎖配列である、実施形態1～41のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

43. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} がノルロイシンを含有しない、実施形態1～42のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

44. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} がノルロイシンを含有しない、実施形態1～43のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0172】

45. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が天然アミノ酸のみを含有する、実施形態1～44のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

46. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が天然アミノ酸のみを含有する、実施形態1～45のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

47. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} が、HIVに由来する場合には、天然アミノ酸のみを含有する、実施形態1～46のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

48. Z^3 、及び/又は任意に存在していてもよい残基 Z^6 、 Z^9 及び Z^{12} がHCV、CMV、HPV、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス又はピコルナウイルスに由来する、実施形態1～47のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0173】

49. Z^1 が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～48のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

50. Z^2 が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～49のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

51. Z^3 が、GGQLIGGIYLIPG(配列番号313)、VITYSIFLIVS(配列番号314)、TANWARVIS(配列番号315)、GYLPAVGAPI(配列番号316)、NIVPZVVTA(配列番号317)、VTPADLIGA(配列番号318)、PRPEGYTLFF(配列番号319)、LPYPRGYTLFV(配列番号320)、ETILTPRDV(配列番号321)、SSTSPVYDL(配列番号322)、TAYERZCNIL(配列番号323)、TVIGASZIPLL(配列番号324)、AAFEEZXITS(配列番号325)、GLEPLVIAGILA(配列番号326)、TAFIVRNVA(配列番号327)、TPI(Har)QDWGNRAN(配列番号328)、TPT(Har)NGWDVKLS(配列番号329)、LECVYCKQQLL(配列番号330)、GVYDFAFRDLC(配列番号331)、GVFDYAFRDIN(配列番号332)及びVDIRTLEDLL(配列番号333)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～50のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0174】

52. Z^4 が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～51のい

10

20

30

40

50

いずれか1つに従う単離されたペプチド。

53. Z^5 が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～52のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

54. Z^6 が、EYDFAFRDLC(配列番号334)、GFAFRDLCIVY(配列番号335)、GFAYRDINLAY(配列番号336)、GTLGIVCPIG(配列番号337)、GLEPLVIAGILA(配列番号338)、TPIXQDWENRAN(配列番号339)、VAFEDLXZZSFI(配列番号340)、RFQTVVQBA(配列番号341)、GSLVGLLHIVL(配列番号342)、SIARSVTIZXASVVH(配列番号343)、TPTRQEWDCRIS(配列番号344)、TPTRQEW DARIS(配列番号345)、TPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号346)、IGDLIVAQV(配列番号347)、QY NPVAVZF(配列番号348)、GYTLFFTS(配列番号349)、GYTLFVSD(配列番号350)、NTLZTPRDV(配列番号351)、SSTSPVYNL(配列番号352)、VITFSIYLIVS(配列番号353)、GGNVIGGIYZIPR(配列番号354)、ANWAKVIL(配列番号355)、VIRVIAHGLRL(配列番号356)及びIGDLIVQAV(配列番号478)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～53のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0175】

55. Z^7 が、R、RR、RRR、RG、RRG及びRRRGから選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～54のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

56. Z^8 が、Dpr(Aoa)、C、K、Lys(Me)、D、E、Dpr(Ser)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～55のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

57. Z^9 が、NWAKVIのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態1～56のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0176】

58. RRGQLIGGIYLIPGRRVITFSIYLIVS(配列番号357)、RRRGQLIGGIYLIPGRRVITFSIYLIVS(配列番号358)、RRGGQLIGGIYLIPGRRRITFSIYLIVS(配列番号359)、RRGGQLIGGIYLIPGRRVITFSIYLIVSR(配列番号360)、RRGGQLIGGIYLIPGRRVITFSIYLIVSRR(配列番号361)、RRVITYSIFLIVS RRGNVIGGIYZIPR(配列番号362)、RRRVITYSIFLIVSRRGGNVIGGIYZIPR(配列番号363)、RRVITYSIFLIVSRRRGNVIGGIYZIPR(配列番号364)、RRRVITYSIFLIVSRRRGNVIGGIYZIPR(配列番号365)、RRGTANWARVISRANWAKVILRNWAKVI(配列番号366)、RGANWARVISRRANWAKVILRNWAKVI(配列番号367)、RGANWARVISRANWAKVILRNWAKVI(配列番号368)、RGANWARVISRGANWAKVILRNWAKVI(配列番号369)、RRGTANWARVISRANWARVILRNWAKVI(配列番号370)、RGANWARVISRRANWARVILRNWAKVI(配列番号371)、RGANWARVISRANWARVILRNWAKVI(配列番号372)、RGANWARVISRGANWARVILRNWAKVI(配列番号373)、RGYLPVAVGAPIRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号374)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号375)、RGYLPVAVGAPIRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号376)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号377)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号378)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号379)、RGYLPVAVGAPIRRVIRVIAHGLRLR(配列番号380)、RGNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号381)、RRNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号382)、RRRNIVPZVVTARRIGDLIVAQV(配列番号383)、RRNIVPZVVTARRRIGDLIVAQV(配列番号384)、RGVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号385)、RRVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号386)、RRRVTPADLIGARRQYNPVAVZF(配列番号387)、RRVTPADLIGARRRQYNPVAVZF(配列番号388)、RRGPRPEGYTLFFRGYTLFFTSR(配列番号389)、RGPRPEGYTLFFRRGYTLFFTSR(配列番号390)、RRGPRPEGYTLFFRRGYTLFFTSR(配列番号391)、RRGPRPEGYTLFFRRRGYTLFFTSR(配列番号392)、RRRGPRPEGYTLFFRRGYTLFFTSR(配列番号393)、RGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号394)、RRGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号395)、RRGLPYPRGYTLFVRRRGYTLFVSDR(配列番号396)、RRRGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号397)、RRGLPYPRGYTLFVRRGYTLFVSDR(配列番号398)、RRGETILTPRDVRNTLZTPRDVR(配列番号399)、RGETILTPRDVRNTLZTPRDVR(配列番号400)、RGETILTPRDVRNTLZTPRDVR(配列番号401)、RGETILTPRDVRGNTLZTPRDVR(配列番号402)、RRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号403)、RRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号404)、RRRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号405)、RRRSSTSPVYDLRRSSTSPVYNLR(配列番号406)、RRTAYERZCNILRRGLEPLVIAGILA(配列番号407)、RRRTAYER

10

20

30

40

50

ZCNILRRGLEPLVIAGILA(配列番号408)、RRTAYERZCNILRRRGLEPLVIAGILA(配列番号409)、RRTAYERZCNILRRRGLEPLVIAGILAR(配列番号410)、RRTAYERZCNILRRRGLEPLVIAGILARR(配列番号411)、RRTVIGASZIPLLRGTPIXQDWENRAN(配列番号412)、RRRTVIGASZIPLLRGTPIXQDWENRAN(配列番号413)、RRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRAN(配列番号414)、RRRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRAN(配列番号415)、RRRTVIGASZIPLLRRGTPIXQDWENRANR(配列番号416)、RRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号417)、RRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号418)、RRAAFEEZXITSRRVAFEDLXZZSFI(配列番号419)、RRAAFEEZXITSRRRRAFEDLXZZSFI(配列番号420)、RRAAFEEZXITSRRRRAFEDLXZZSFIGR(配列番号421)、RRTAYERZCNILRRGRFQTVVQBA(配列番号422)、RRTAYERZCNILRRGRFQTVVQBAR(配列番号423)、RTAYERZCNILRGRFQTVVQBAR(配列番号424)、RRTAYERZCNILRGRFQTVVQBA(配列番号425)、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号426)、RRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号427)、RRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVLR(配列番号428)、RRGLEPLVIAGILARRRGSVGLLHIVL(配列番号429)、RRGLEPLVIAGILARRRGSVGLLHIVLR(配列番号430)、RTAFLVRNVARSARSVTIZXASVVH(配列番号431)、RTAFLVRNVARRSARSVTIZXASVVH(配列番号432)、RRTAFLVRNVARSARSVTIZXASVVH(配列番号433)、RRTAFLVRNVARRSARSVTIZXASVVH(配列番号434)、RRTAFLVRNVARRSARSVTIZXASVVHR(配列番号435)、RRTAFLVRNVARRSARSVTIZXASVVHRR(配列番号436)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号437)、RGDpr(Aoa)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号438)、RGTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号439)、RGTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号440)、RGCTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号441)、RGCTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号442)、RGKTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号443)、RGKTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号444)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号445)、RGLys(Me)TPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号446)、RGDTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号447)、RGDTPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号448)、RGETPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号449)、RGETPI(Har)QDWGNRANRGTPTRQEWDCRIS(配列番号450)、RGDpr(Ser)TPT(Har)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号451)、RGTP(T)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号452)、RGKTP(T)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号453)、RGCTPT(Har)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号454)、RGLys(Me)TPT(Har)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号455)、RGDTP(T)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号456)、RGETPT(Har)NGWDVKLSRGTPI(Har)QEW(Har)SL(Nie)NQE(配列番号457)、RRLECVYCKQQLRRRGEVYDFAFRDLC(配列番号458)、RRLECVYCKQQLRRRGEVYDFAFRDLC(配列番号459)、RRRLECVYCKQQLRRRGEVYDFAFRDLC(配列番号460)、RRRLECVYCKQQLRRRGEVYDFAFRDLC(配列番号461)、RRRGLECVYCKQQLRRRGEVYDFAFRDLC(配列番号462)、RRGVYDFAFRDLCRRGFVYDFAFRDLCIVYR(配列番号463)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVY(配列番号464)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVYR(配列番号465)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVY(配列番号466)、RRRGGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVYR(配列番号467)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVY(配列番号468)、RRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVY(配列番号469)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVYR(配列番号470)、RRRGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVY(配列番号471)、RRRGGVYDFAFRDLCRRRGGVYDFAFRDLCIVYR(配列番号472)、RRVDIRTLEDLLRRGTLGIVCPIGR(配列番号473)、RRVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIG(配列番号474)、RRRVDIRTLEDLLRRGGTLGIVCPIGR(配列番号475)、RRRVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIG(配列番号476)、RRRGVDIRTLEDLLRRRGGTLGIVCPIGR(配列番号477)、RGNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号479)、RRNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号480)、RRRNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号481)及びRRNIVPZVVTARRIGDLIVQAV(配列番号482)から選択されるいずれか1つのような、表3、表4、表5又は表7のいずれか1つに規定されるとおりの $(Z^1-Z^2)_1-Z^3-(Z^4-Z^5)_2-Z^6-(Z^7-Z^8)_3-Z^9$ からなる、実施形態1~57のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0177】

59. 出願番号がWO2000N000075、WO2011DK050460又はWO2012DK050010であるPCT出願のいずれにも具体的に開示されていない、実施形態1~58のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0178】

10

20

30

40

50

60 . RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号47)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号48)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号49)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号50)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号51)、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号52)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号53)、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号54)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号55)、KKGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号56)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号57)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号58)、EEGYIPLVGAPLGEEVARALAHGVRV(配列番号59)、GGGYIPLVGAPLGGGVARALAHGVRV(配列番号60)、EEGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号61)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV(配列番号62)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号63)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号64)、WWGYIPLVGAPLGRVARALAHGVRV(配列番号65)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号66)、RRGYLPAVGAPIGBRVIIRVIAHGLRL(配列番号67)、RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号68)、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV(配列番号69)、WWGYLPAVGAPIRRVIRVIAHGLRL(配列番号70)、GYIPLVGAPLGGVARALAHGVRV(配列番号71)、RRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号72)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号73)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号74)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号75)、RRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号76)、BRGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号77)、RRRGYIPLVGAPLGBRVARALAHGVRV(配列番号78)、RGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号79)、RGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号80)、KKGYIPLVGAPLGKKKVARALAHGVRV(配列番号81)、WGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号82)、WWGYIPLVGAPLGRRRVARALAHGVRV(配列番号83)、RRGYIPLVGAPLGLRRVARALAHGVRV(配列番号84)、RRNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS(配列番号85)、WWNYATGNLPGRRCSFSIFLLAL(配列番号86)、WWNYVTGNIPGBRGITFSIFLIVS(配列番号87)、WWNYVTGNIPGRRGITFSIFLIVS(配列番号88)、RRNYATGNLPGRRGCSFSIFLLAL(配列番号89)、RRVTGNIPGSTYSGBRGITFSIYLIVS(配列番号90)、RRIRNLGRVIEITLTGBRLNIeGYIPLIGA(配列番号91)、RRSRNLGKVIDTLTCBRLMGYIPLVGA(配列番号92)、SRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGA(配列番号93)、WWIRNLGRVIEITLTRLNIeGYIPLIGA(配列番号94)、WWSRNLGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA(配列番号95)、RRGGGQIIGGNYLIPRBPBIVRATB(配列番号96)、GGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR(配列番号97)、RRGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR(配列番号98)、WWGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRAT(配列番号99)、BRLIFLARSALIVRGSVAHKS(配列番号100)、EDLIFLARSALILRGSVAHKS(配列番号101)、BRLIFLARSALILBGRSALILRGSVAHK(配列番号102)、SAYERMCNILKGFQTAQAQRAMM(配列番号103)、SAYERNIeVNLKGFQTAQAQRANIe(配列番号104)、BRTAYERNIeCNILBRGRFQTVVQBA(配列番号105)、BRIAYERMCNILLBRGFQTAQAQRA(配列番号106)、IAYERMCNILKGFQTAQAQRA(配列番号107)、LFFKCIYRLFHGLKRGVSTEGVPESM(配列番号108)、BRRLFFKITIRLFBHGLRRLSTEGVPNSNIe(配列番号109)、BRGLEPLVIAGILARRGSLVGLLHIVL(配列番号110)、BRGSDPLVVAASIVRRASIVGILHLIL(配列番号111)、RNLVPMVATVRRNLVPMVATVB(配列番号112)、RNLVPMVATVBRRNLVPMVATVB(配列番号113)、RNIVPNIeVVTARRNIVPNIeVVTAB(配列番号114)、PEVIPMFSALSEGATPQDLNMLN(配列番号115)、RFIIPXFTALS GGRRALLYGATPYAIG(配列番号116)、KALGPAATLEEMMTACQGVG(配列番号117)、RRGPVHLLTLRRRGQAGDDFS(配列番号118)、RRGPVHLLTLRRRGQAGDDFS(配列番号119)、RRGPVHLLTLRRRGQAGDDFS(配列番号120)、RRLECVYCKQQLLRREVDFAFRDLC(配列番号121)、RRGVYDFAFRDLCRRGFAFRDLCIVYR(配列番号122)、RRGVFDYAFRDINRRGFAYRDINLAYR(配列番号123)、RRGATPVDLLGARRGALNLCLPMR(配列番号124)、RRGVTPAGLIGVRRGALQIBLPLR(配列番号125)、RGYLPAVGAPIGRRRVIRVIAHGLRLR(配列番号196)、RRSRNLGKVIDTLTCRRLMGYIPLVGA(配列番号197)、RRIRNLGRVIEITLTLNIeGYIPLIGARRIRNLGRVIEITLTLNIeGYIPLIGAR(配列番号199)、 X^1 -NYVTGNIPG- X^3 -GITFSIYLIVS ; X^1 -IRNLGRVIEITLT- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GYLPAVGAPI- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -GGGQIIGGNYLIP- X^3 -PBIVRATB ; X^1 -NYATGNLPG- X^3 -GCSFSIFLLAL ; X^1 -SRNLGKVIDTLTC- X^3 -LMGYIPLVGA ; X^1 -GYIPLVGAPL- X^3 -VARALAHGVRV ; X^1 -GGGQIVGGVYLLP- X^3 -PRLGVRATR ; X^1 -LTFLVRSVLLI- X^3 -GSVLIVRGSVH ; X^1 -TAYERNIeCNIL- X^3 -GRFQTVVQBA ; X^1 -SDPLVVAASIV- X^3 -ASIVGILHLIL ; X^1 -LIFLARSALIL- X^3 -SALILRGSVAH ; X^1 -IAYERMCNIL- X^3 -GKFQTAQAQRA ; 及 $\cup X^1$ -LEPLVIAGILA- X^3 -GSLVGLLHIVL ; X^1 -NLVPMVATV- X^3 -NLVPMATV ; X^1 -GYLPAVGAPIG- X^3 -VIRVIAHGLRL ; X^1 -IRNLGRVIEITLTG- X^3 -LNIeGYIPLIGA ; X^1 -GVYDFAFRDLC- X^3 -GFAFRDLCIVYR、 X^1 -GVFDYAFRDIN- X^3 -GFAYRDINLAYR、 X^1 -GATPVDLLGA- X^3 -GALNLCLPMR、 X^1 -GVTPAGLIGV- X^3 -GALQIBLPLR及 $\cup X^1$ -IRNLGRVIEITLTLNIeGYIPLIGA- X^3 -

10

20

30

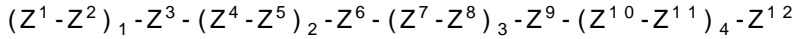
40

50

IRNLGRVIETLTLNIeGYIPLIGA(前記ペプチドはC末端に任意にX⁵を有していてもよい;前記式中、X¹及びX³及びX⁵は式IIのX¹、X³及びX⁵をいう)から選択されるペプチドではない、実施形態1~59のいずれか1つに従う単離されたペプチド。

【0179】

61. 2以上の単量体ペプチドを含んでなり、各単量体ペプチドが独立して、下記の構造:



(式中、Z¹、Z⁴並びに任意に存在していてもよい残基Z⁷及びZ¹⁰は、任意にグリシン(G)又はアラニン(A)が後に続いていてもよい1、2又は3つのアルギニン残基又はその誘導体の直鎖配列を意味し;Z²、Z⁵、Z⁸及びZ¹¹は、システイン(C)、リジン(K)、アスパラギン酸(D)、アスパラギン(N)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、トリプトファン(W)若しくはチロシン(Y)又はそれらの誘導体から選択される任意に存在していてもよいアミノ酸を意味し;Z³並びに任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²は任意の化学的部分、例えば直鎖アミノ酸配列を意味する)

を含んでなり、該単量体ペプチドが1以上の分子間結合により共有結合している、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0180】

62. 2以上の単量体ペプチドが同一配列である、実施形態61に従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

63. 2以上の単量体ペプチドが異なる配列である、実施形態61に従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

64. 少なくとも2つのペプチド単量体を含んでなり、各ペプチド単量体が独立して、実施形態1~58のいずれか1つに規定されるとおりである、実施形態61~63のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

65. 1以上のペプチド鎖が、例えば、N-末端において最初の1、2又は3アミノ酸がD体で組み込まれることにより、又はN-末端において最初の1、2又は3アミノ酸が型若しくは型で組み込まれることにより、N-末端でのタンパク質分解性分解が遅延されている、実施形態61~64のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0181】

66. 少なくとも13、14、15又は17アミノ酸のような少なくとも12アミノ酸のヘルパーエピトープを含み、該ヘルパーエピトープが、同じウイルスに由来する同じ若しくは異なるタンパク質、任意の異なるウイルス又は任意の疾患抗原の、第1の特定の連続抗原性ペプチド配列からのアミノ酸配列及び少なくとも1つの第2の特定の連続抗原性ペプチド配列からのアミノ酸配列である、例えば第1の特定の連続抗原性ペプチド配列からの2~12アミノ酸及び少なくとも1つの第2の特定の連続抗原性ペプチド配列からの2~12アミノ酸のような、組合せのアミノ酸配列からなる、実施形態61~65のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

67. 前記分子間結合が2つのCys残基間のジスルフィド(S-S)結合である、実施形態61~66のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0182】

68. 前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のCys残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の改変Lys残基との間のチオエーテル結合である、実施形態61~67のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

69. 前記分子間結合が第1の単量体ペプチド中の誘導体化Lys残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中の誘導体化Ser残基との間のオキシム結合である、実施形態61~68のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

70. 前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のN-メチル化Lys側鎖と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中のAsp又はGlu残基の側鎖との間のペプチド結合である、実施形態61~69のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

10

20

30

40

50

71. 前記分子間結合が、第1の単量体ペプチド中のセリン残基の酸化により生じたアルデヒド部分と、第2の単量体ペプチド中の、誘導体化ジアミノプロピオン酸、リジン又はオルニチンのような改変アミノ酸(アミノオキシ酸)の遊離アミノオキシ基との間のオキシム結合である、実施形態61~70のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0183】

72. 前記単量体ペプチドが、第1の単量体ペプチド中のAsp若しくはGlu残基と少なくとも1つの第2の単量体ペプチド中のAsp若しくはGlu残基とを介するようなポリエチレングリコール(PEG)リンカーにより又はポリLysコアにより連結されている、実施形態61~71のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

73. 第1のペプチド単量体のZ²中のC残基が第2の単量体のZ²中のK又はC残基から選択されるアミノ酸と連結されている、実施形態61~72のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

74. 第1のペプチド単量体のZ²中のK残基が第2の単量体のZ²中のC、D又はE残基から選択されるアミノ酸と連結されている、実施形態61~73のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0184】

75. 第1のペプチド単量体のZ²中のD残基が第2の単量体のZ²中のN又はQ残基から選択されるアミノ酸と連結されている、実施形態61~74のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

76. 第1のペプチド単量体のZ²中のE残基が第2の単量体のZ²中のN又はQ残基から選択されるアミノ酸と連結されている、実施形態61~75のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

77. 第1のペプチド単量体のZ²中のN残基が第2の単量体のZ²中のD又はE残基と連結されている、実施形態61~76のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

78. 第1のペプチド単量体のZ²中のQ残基が第2の単量体のZ²中のD又はE残基と連結されている、実施形態61~77のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

【0185】

79. 第1のペプチド単量体のZ²中のDpr(Aao)残基が第2の単量体のZ²中のDpr(Ser)残基と連結されている、実施形態61~78のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

80. 第1のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のW残基が第2のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のY残基と連結されている、実施形態61~79のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

81. 第1のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のY残基が第2のZ¹-Z²ペプチド反復のZ²中のW残基と連結されている、実施形態61~80のいずれか1つに従う、単離された、二量体のような多量体ペプチド。

82. 実施形態1~60のいずれか1つに規定される単量体ペプチド及び実施形態61~81のいずれか1つに規定される単離された、二量体のような多量体ペプチドから選択される2以上の化合物を含んでなる組成物。

83. 実施形態1~60のいずれか1つに規定される単量体ペプチド及び実施形態61~81のいずれか1つに規定される単離された、二量体のような多量体ペプチドから選択されるペプチドの、対象者における、体液性免疫応答又は細胞媒介免疫(CMI)応答のような、免疫応答の誘導のための使用。

【0186】

84. 実施形態1~61のいずれか1つに従うペプチドをコードする単離された核酸又はポリヌクレオチド。

85. 実施形態84に従う核酸又はポリヌクレオチドを含んでなるベクター。

10

20

30

40

50

86．実施形態85に従うベクターを含んでなる宿主細胞。

87．実施形態1～61のいずれか1つに従う単量体ペプチド、実施形態61～81のいずれか1つに従う単離された、二量体のような多量体ペプチド、実施形態82に従うペプチド組成物、実施形態84に従う核酸若しくはポリヌクレオチド又は実施形態85に従うベクターの少なくとも1つを、医薬的に許容し得る希釈剤又はビヒクル及び随意に免疫学的アジュバントとの組合せで含んでなる免疫原性組成物。

88．ワクチン組成物の形態である実施形態94に従う免疫原性組成物。

89．実施形態1～60のいずれか1つに従う単量体ペプチド、実施形態61～79のいずれか1つに従う単離された、二量体のような多量体ペプチド、実施形態82に従うペプチド組成物、実施形態84に従う核酸若しくはポリヌクレオチド又は実施形態85に従うベクター、又は実施形態87若しくは88に従う組成物の少なくとも1つを投与することを含んでなる、対象者において抗原に対する免疫応答を誘導する方法。

10

【0187】

90．実施形態1～60のいずれか1つに従う単量体ペプチド、実施形態61～81のいずれか1つに従う単離された、二量体のような多量体ペプチド、実施形態82に従うペプチド組成物、実施形態84に従う核酸若しくはポリヌクレオチド又は実施形態85に従うベクター、又は実施形態87若しくは88に従う組成物の少なくとも1つを有効量で投与することを含んでなる、感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか又は該疾患抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において減少及び/又は遅延させる方法。

20

91．医薬として使用するための、実施形態1～81のいずれか1つに従うペプチド。

92．感染因子のような疾患抗原の病理学的影響を、該因子に感染したか又は該抗原により引き起こされる疾患を有する対象者において治療するための、実施形態1～81のいずれか1つに従うペプチド。

93．例えば診断目的のために、ELISAアッセイのようなインビトロアッセイで使用するのための、実施形態1～81のいずれか1つに従うペプチド。

94．例えば診断目的での、ELISAアッセイのようなインビトロアッセイのための、実施形態1～81のいずれか1つに従うペプチド。

【0188】

配列表(太字のアミノ酸は、本発明の式Iにおいて規定されるZ³並びに任意に存在していてもよい残基Z⁶、Z⁹及びZ¹²のいずれかとして使用し得る適切な抗原性配列を表す。)

30

【化 3 - 1】

配列番号 1 : アクセション番号AF009606 ; C型肝炎ウイルスサブタイプ1aポリタンパク質遺伝子, 完全cds

MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRL
 GVRATRKTSESRQPRGRRQPIPKARRPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSPRG
 SRPSWGPDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGARALAHGVRVLED
 GVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSSGLYHVTNDCPNSSIVYEAAD
 AILHTPGCVPCVREGNASRCWVAVTPTVATRDGKLPQTQLRRHIDLIVGSATLCSALY
 VGDLCGSVFLVGGQLFTFSRRHWTTQDCNCSIYPGHITGHRMAWDMMNWSPTAALVV
 AQLLRIPQAIMDMIAGAHWVLAGIAYFSMVGNWAKVLVLLVLLFAGVDAETHVTGGSA
 GRRTAGLVGLLTPGAKQNIQLINTNGSWHINSTALNCNESLNTGWLAGLFYQHKFNSS
 GCPERLASCRRRLTDFAQGWGPISYANGSGLDERPYCWHYPPRPGIIVPAKSVCGPVYC
 FTSPVVGVTDRSGAPTYSWGANDTDVFLNNTRPPLGNWFGCTWMNSTGFTKVCGA
 PPCVIGGVGNNTLLCPTDCFRKHPEATYSRCGSGPWITPRCMVDYPYRLWHYPCTINY
 TIFKVRMYVGGVEHRLEAACNWRTRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTQWQVLPFSFTTL
 PALSTGLIHLHQNIQVQYLYGVGSSIASWAIKWEYVLLFLLADARVCSCLWMMLL
 ISQAEAALENLVILNAASLAGTHGLVSVFLVFFCFAWYKGRWVPGAVYAFYGMWPLLL
 LLLALPQRAYALDTEVAASCGGVVVLVGLMALTLSPYKRYISWCMWWLQYFLTRVEAQ
 LHVWVPLNVRGGRDAVILLMCVVHPTLVFDITKLLLAIFGPLWILQASLLKVPYFVR
 VQGLLRICALARKIAGGHYVQMAIIKLGALTGTYYVNHLPPLRDWAHNGLRDLAVAVE
 PVVFSRMEKLI TWGADTAACGDI INGLPVSARRGQEILLGPADGMVSKGWRLAPIT
 AYAQQTRGLLGCII TSLTGRDKNQVEGEVQIVSTATQTFLATCINGVCWTVYHGAGTR
 TIASPKGPVIQMYTNVDQDLVGGWPAPQGSRLTPTCTGSSDLYLVTRHADVIPVRRRG
 DSRGSLSPRPI SYLKGSSGGPLLPAGHAVGLFRAAVCTRGVAKAVDFIPVENLETT
 MRSPVFTDNSSPPAVPQSFQVAHLHAPTGSGKSTKVPAAAYAAQGYKVLVNLNPSVAATL
 GFGAYMSKAHGVDPNIRTVGRTIT TGSPIITYSTYKFLADGGCSGGAYDII ICDECHS
 TDATSILGIGTVLDQAETAGARLVVLTATATPPGSVTVSHPNIEEVALSTTGEIPFYGK
 AIPLEVIKGRHLIFCHSKKKCDELAAKLVALGINAVAYYRGLDVSVIPTSGDVVVVS
 TDALMTGFTGDFDSVIDCNTCVTQTVDFSLDPTFTIETTTLPQDAVSRTQRRGRTGRG

10

20

【 0 1 8 9 】

【化3 - 2】

KPGIYRFVAPGERPSGMFDSSVLCECYDAGCAWYELTPAETTVRLRAYMNTPGLPVCQ
 DHLEFEWEGVFTGLTHIDAHLFSQTKQSGENFPYLVAYQATVCARAQAPPPSWDQMWKC
 LIRLKP TLHGPTPLLYRLGAVQNEVT LTHPI TKYIMTCSADLEVVTSTWVVLVGGVLA
 ALAAYCLSTGCVVIVGRIVLSGKPAI I PDREVLYQEFDEMEEC SQHLPYIEQGMMLAE
 QFKQKALGLLQ TASRQAEVI TPAVQTNWQKLEVF WAKHMWNFI SGIQYLAGLSTLPGN
 PAIASLMAFTA AVTSP LTTGQTL LFNILGGWVAQLA APGAATAFV GAGLAGAAIGSV
 GLGKVLVDILAGYGAGVAGALVAFKIMSGEVPSTEDLVNLLPAILSPGALVVGVCVAA
 ILRRHVGPGEVAVQWMNRLIAFASRGNHVSPTHYVPESDAAARVTAI LSSLTVTQLLR
 RLHQWISS ECTTPCSGSWLRDIWDWICEVLSDFKTW LKAKLMPQLPGI PFVSCQRGYR
 GVWRGDGIMHTRCHCGAEITGHVKNGTMRIVGPRTCRNMWSGTFPINA YTTGPCTPLP
 APNYKFALWRVSAEEYVEIRRVGDFHYVSGMTTDNLKPCQI PSPEFFTELDGVR LHR
 FAPPCKPL LREEVSRVGLHEYVPGSQLPCEPEPDVAVLTSMLTDP SHITAEAAGRRL
 ARGSPPSMASSASQLSAPSLKATCTANHDS PDAELIEANLLWRQEMGNI TRVESEN
 KVVILDSFDPLVAEEDEREVSVP AEI LRKSRRFARALPVWARPDYNPPLVETWKKPDY
 EPPVVHGCPLPPRSPVPPPRKRTVVLTESTLSTALAE LAKSFGSSSTSGITGDN
 TTSSEPA PS GCPPDSVESYSSMPLEGE PGDPLSDGSWS TVSSGADTEDV VCCSM
 SYSWTGALVTPCAAEEQKLPINALSNSLLRHHNLVYSTTSRSACQRQKVTDFRLQVL
 DSHYQDVLKEV KAAASKVKANLLSVEEACSLT PPHSAKSKFGYGAKDVRCHARKAVAH
 INSVWKDLLED SVTPIDTTIMAKNEVFCVQPEKGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALY
 DVVSKLPLAVMGSSYGFQYS PGQRVEFLVQAWKSKKTPMGFSYDTRCFDSTVTESDIR
 TEEAIYQCCDLDPQARVAIKSLTERLYVGGPLTNSRGENCGYRRCRASGVLTTSCGNT
 LTCYIKARAACRAAGLQDCTMLVCGDDL VVICESAGVQEDAASLRAFTEAMTRY SAPP
 GPPQPEYDLELITSCSSNVSAHDGAGKRVY YLTRDPTT PLARA AWE TARHTPVNSW
 LGNIIMFAPTLWARMILMTHFFSVLIARDQLEQALNCEIYGACYSIEPLDL PPIIQRL
 HGLSAFSLHSYSPGEINRVAACLRLKLV PPLRAWRHRARSVRARLLSRGGRAAICGKY
 LFNWAVR TKLKLTPIAAAGRDLDSGWFTAGYSGGDIYHSVSHARPRWFVFC LLLLAAAG
 VGIYLLPNR

10

20

配列番号2 : HCVコアタンパク質, H77, アクセション番号AF009606

Genbank number: 2316097

>gi|2316098|gb|AAB66324.1| ポリタンパク質 [C型肝炎ウイルスサブタイプ1a]
 MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKT SERSQPRGRRQPIPKARR
 PEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSPRGRSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGAAAR
 ALAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASA

配列番号3 : C型肝炎ウイルスmRNA, 完全cds ; アクセション番号M96362 M72423 ; C型肝炎ウイルスサブタイプ1b

MSTNPKPQRKTKRNTNRRPQDIKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRL
 GVRATRKT SERSQPRGRRQPIPKARRPEGRAWAQPYPWPLYGNEGLGWAGWLLSPRG
 SRPSWGPTDPRRKSRLNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGVARALAHGVRVLED
 GVN YATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTTPVSAYEVRNASGMYHVTNDCSNSSIVYEAAD
 MIMHTPGCVPCVREDNSSRCWVALTPTLAARNASVPTTTLRRHV DLLVGVAAFC SAMY
 VGDLCGSVFLVSQ LFTFS PRRHETVQDCNCSIYPGRVSGHRMAWDMMNWSPTALVV
 SQLLRIQAVVDMVTGSHWILAGLAYYSMVGNWAKVLIAMLLFAGVDGTHVTGGAQ
 GRAASSLTS LFS PGVQHLQLINTNGSWHINRTALSCNDSLNTGFVAALFYKYRFNAS
 GCPERLATCRPIDTFAQGWGPIITYTEPHDL DQRPYCWHYAPQPCGIVPTLQVCGPVYC
 FTSPVAVGTTDRFGAPT YRWGANETDV LLLNAGPPQGNWFGCTWMNGTGFTKTCGG
 PPCNIGGVGNNTLTCPTDCFRKHGATYTKCGSGPWLT PRCLVDY P YRLWHY PCTVNF
 TIFKVRMYVGGAEHRLDAACNWTRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTTEWQVLP CSFTTL
 PALSTGLIHLHQ NIVDIQYLYGIGSAVVSFAIKWEYIVLLFLLLDARVCA CLWMMLL
 VAQAEAALENLVV LNAASVAGAHGILSFIVFFCAA WYIKGRLVPGAAYALYGVWPLLL
 LLLALPPRAYAMDREMAASC GGAVFVGLVLLT LSPHYKVFLARFIWWLQYLI TRTEAH
 LQVWVPLNVRGGRDAI ILLTCVVHPELIFDITKYLLAIFGPLMVLQAGITRV P YFVR
 AQGLIRACMLARKVVGGHYVQMVFMKLAALAGTYVDHLT PLRDWAHTGLRDLAVAVE
 PVVFSDMETKVI TWGADTAACGDI ILALPASARRGKEILLGPADSLEGQGWRL LAPIT
 AYSQQTRGLLGCII TSLTGRDKNQVEGEVQV VSTATQSFLATCINGVCWTVFHGAGSK
 TLAGPKGPI TQMYTNVDQDLV GWPAPPGARSLTPCTCGSSDLYLVTRHADVI PVRRRG
 DGRGSL LPPRPVSYLKGSSGGPLLCPSGHAVGILPAAVCTRGVAMAVEFIPVESMETT
 MRS PVFTDNPSPPAVPQT FQVAHLHAPT GSGKSTRVPAAYAAQGYKVLV LNPSVAATL
 GFGAYMSKAHGIDPNLRTGVRTITTGAPITYSTY GKFLADGGGSGGAYDI IMCDECHS
 TDSTTIYIGIGTVLDQAETAGARLVVLS TATPPGSVTVPHLNIEEVALSNTGEIPFYGK

30

40

【化3 - 3】

APIPIEAIKGGRHLLIFCHSKKKKDELAACKLSGLGLNAVAYRGLDVSVIPTSGDVVVVA
 TDALMTGFTGDFDSVIDCNTCVTQTVDVDFSLDPTFTIETTTVPQDAVSRSQRRGRGTGRG
 RAGIYRFVTPGERPSGMFSDSVLCECYDAGCAWYELTPAETSURLRAYLNTPLPVCQ
 DHLEFSEGVFTGLTHIDAHFLSQTKQAGENFPYLVAQATVCARAQAPPPSWDEMWR
 LIRLKPTLHGPTPLLYRLGAVQNEVTLTHPITKFIIMTMSADLEVVTSTWVVLVGGVLA
 ALAAYCLTTGSSVIVGRIILSGKPAIIPDREVLYQEFDEMEECASHLPYFEQGMQLAE
 QFKQKALGLLQTATKQAEAAAPVVESKWRALETFWAKHMWNFISGIQYLAGLSTLPGN
 PAIRSPMAFTASITSPLTTOHTLLFNILGGWVAAQLAPPSAASAFVAGIAGAAGVTI
 GLGKVLVDILAGYGAGVAGALVAFKIMSGEMPSAEDMVNLLPAILSPGALVVGIVCAA
 ILRRHVGPGEAVQWMNRLIAFASRGNHVS PRHYVPESEPAARVTQILSSLTITQLLK
 RLHQWINEDCSTPCSSSWLREIWDWICTVLTDFKTLWQSKLLPRLPGVPPFFSCQRGYK
 GVWRGDGIMHTTCCPGAQITGHVKNKSMRIVGPKTCSNTWYGTFFINAYTTGPCTPSP
 APNYSKALWRVAAEEYVEVTRVGFHYVTGMTDNVKPCQVPAPEFFTEVDGVRRLHR
 YAPACRPLLEEVVQVGLHQYLVGSQLPCEPEPDVAVLTSMLTDP SHITAE TAKRRL
 ARGSPPLASSASQLSAPSLKATCTTHHDS PDADLIEANLLWRQEMGGNITRVESEN
 KVVILDSFDPLRAEDDEGEISVPAEILRKS RKFPPALPIWAPPDYNPPLLESWKDPDY
 VPPVHGCPLPPTKAPPIPPRRKRRTVVLTSTVSSALAE LTKTFGSSGSSAIDSGT
 ATAPPDQASGDGREDVESFSSMPPELEGE PGDPDLS DGSWSTVSEEASEDVVCCSMS
 YTWTGALITPCAEE SKLPINPLSNSLLRHHNMVYATTSRSAGLRQKKVTFDRLQVLD
 DHYRDVLEKEMKASTVKAKLLSVEEACKLTPPHSAKSKFGYGAKDVRSLSSRAVTHI
 RSVWKDLEDTEPTISTT IMAKNEVFCVQPEKGGKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYD
 VVSTLPQAVMGSSYGFQYSPKQRFVFLVNTWKS KCKPMGFSYDTRCFDSTVTENDIRV
 EESIYQCCDLAPEAKLAIKSLTERLYIGGPLTNSKQNGYRRCRASGVLTTCGNTL
 TCYLKATAACRAAKLRDCTMLVNGDDL VVICESAGTQEDAASLRVFTTEAMTRYSAPPG
 DPPQPEYDLELITSCSSNVSVAH DASGKRVY YLTRDPTT PLARA AWETARHTPVNSWL
 GNIIMYAPTLWARMILMTHFFSILLAQEQLEKTLDCQIYGACYSIEPLDLPOI IERLH
 GLSAFSLHSYSPGEINRVASCLRKLGVPPLRAWRHRARSVRAKLLSQGGR AATCGKYL
 FNWAVRTK LKLTPI PAASRLDLSGWV FVAGYSGGDIYHLSLRARPRWFMLCLLLLSVGV
 GIYLLPNR

10

20

配列番号4, インフルエンザAウイルスのヌクレオキャプシドタンパク質

1 MASQGTKRSY EQMETS GERQ NATEIRASVG RMVGGIGR FY IQMCTELKLS DHEGRLIQNS
 61 ITIERMVL SA FDERRNKYLE EHPSAGKDPK KTG GPIYRRR DGKWMRELIL YDKEEIRRIW
 121 RQANNGEDAT AGLTHMMIWH SNLNDATYQR TRALVRTGMD PRMCSLMQGS TLPRRSGAAG
 181 AAVKGVGTMV MELIRMIKRG INDRNFWRGE NGRRTRIAYE RMCNILKGF QTAAQRAMMD
 241 QVRESRNP GN AEIEDLIFLA RSALILRGSV AHKSLPACV YGLAVASGYD FEREGYSLV
 301 IDPFRLQNS QVFSLIRPNE NPAHKSQLVW MACHSAAFED LRVSSFIRGT RVVPRGQLST
 361 RGVQIASNEN METMDSSTLE LRSRYWAIRT RSGGNTNQQR ASAGQISVQP TFSVQRNLPF
 421 ERATIMAAFT GNTEGRTSDM RTEIIRMMEN ARPEDVSFQG RGVFELSDEK ATNP IVP SFD
 481 MSNEGS

30

配列番号5

>gi|73919153|ref|YP_308840.1| マトリクスタンパク質2 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004 (H3N2))]
 MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDS**SDPLVVAASIIGILHLILWILDRLEFFKCVYRLFKHGLKRGPS**TEGVPE 70
SMREEYRKEQQNAVDADDSHFVSIELE

配列番号6

>gi|73919147|ref|YP_308843.1| ヌクレオキャプシドタンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004 (H3N2))]
 MASQGTKRSYEQMETS DGDRCNATEIRASVGMIDGIGR FY IQMCTELKLS DHEGRLIQNSLTIEKMVL SA 70
 FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVL YDKEEIRRIWRQANNGEDATAGLTHIMIWH 140
 SNLNDATYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLP RRSGAAGAAVKGIGTMVME LIRMV KRGINDRNFWRGE 210
 NGRKTR**SAYERMCNILKGFQTAAQRAMVDQVRESRNP**GNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSLPACA 280
 YGPAVSSGYDFEKEGYSLV GIDPFKLLQNSQIYSLIRPNENPAHKSQLVW MACHSAAFEDLRLLSFIRGT 350
 KVS PRGKLSTRGVQIASNENMDNMGSSTLELRSGYWAIRT RSGGNTNQQRASAGQTSVQPTFSVQRNLPF 420
 EKSTIMAAFTGNTEGRTSDMRAE IIRMMEGAKPEEVSFRGRGVFELSDEKATNP IVP SFDMSNEGSYFFG 490
 DNAAEYDN
 --

40

【化3 - 4】

配列番号7

>gi|56583270|ref|NP_040979.2| マトリクスタンパク質2 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]
MSLLTEVETPIRNEWGCRNGS**SDPLAIAANIIGILHLILWILDRLEFFKCIYRRFKYGLKGGPSTEGVPK**
SMREEYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE

配列番号8

>gi|8486130|ref|NP_040982.1| ヌクレオキャプシドタンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]
MASQGTKRSYEQMETDGERQNATEIRASVGKMIGGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSA
FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVNGKWMRELILYDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWH
SNLNDATYQRTALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVKGVGTVMELVRMIKRGINDRNFWRGE
NGRKT**RIAYERM CNILK GK****FQTAAQKAMMDQVRESRDPGNAEFEDLTLFLARSALILRGSVAHKSCLPACV**
YGPVAVASGYDFEREGYSLVGIDPFRLLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWVMACHSAAFEDLRVLSFIKGT
KVVPRGKLSTRGVQIASNENMDTMSSTLELRSRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISIQPTFSVQRNLPF
DRTTVMAAFTGNTGRTSDMRTEI IRMMESARPELVSFQGRGVFELSDEKAASP IVPSFDMSNEGSYFFG
DNAEEYDN
--

10

配列番号9

>gi|73912687|ref|YP_308853.1| 膜たんぱく質M2 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
MSLLTEVETPIRNEWGCRNDS**SDPLVVAASIIGILHFILWILDRLEFFKCIYRFFKHGLKRGPSSTEGVPE**
SMREEYRKEQQSAVDADDSHFVSIELE

20

配列番号10

>gi|73921307|ref|YP_308871.1| 核タンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
MASQGTKRSYEQMETDGERQNATEIRASVGKMIDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSA
FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYKRVDPGKWMRELVLVDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWH
SNLNDTTYQRTALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVKGVGTVMELIRMIKRGINDRNFWRGE
NGRKT**SAYERM CNILK GK****FQTAAQRAMMDQVRESRNPNGAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSCLPACV**
YGPAIASGYNFEKEGYSLVGIDPFKLLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWVMACNSAAFEDLRVLSFIRGT
KVS PRGKLSTRGVQIASNENMDTMSSTLELRSRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISVQPAFVSQRNLPF
DKPT IMAAFTGNTGRTSDMRAEI IRMEGAKPEEMSFQGRGVFELSDEKATNP IVPSFDMSNEGSYFFG
DNAEEYDN

30

配列番号11

>gi|330647|gb|AAA45994.1| pp65 [ヒトパピローマウイルス5]
MASVLGPI SGHVLKAVFSRGDTPVLPHETRL LQTGIHVRVVSQPSLILVSYTPDSTPCHRGNQLQVQHT 70
YFTGSEVENVSVNVHNPTGRSICPSQEPMSIYVYALPLKMLNIP SINVHHYPSAAERKHRHLPVADAVIH 140
ASGKQMWQARLTVSGLAWTRQQNQWKEPDVYYTSAFVFP TKDVALRHVVCAHELVC SMENTRATKMQVIG 210
DQYVKVYLESFCEDVP SGKLFMHVTLGSDVEEDLTMTRNPQPFMRPHERNGFTVLC PKNMI IKPGKISHI 280
MLDVAF TSHHFGLLCPKSI PGLSISGNLLMNGQQIFLEVQAIRETVELRQYDPVAALFFFDIDLLLRG 350
PQYSEHPTFTSQYRIQ GKLEYRHTWDRHDEGAAQGGDDVWTS GSDSDEELVTTERKT PRVTGGGAMAGAS 420
TSAGRKRKSASSATACTAGVMTRGR LKAESTVAPEEDTDESDNEIHNPAVFTWPPWQAGILARN**LVPMV** 490
ATVQGNLKYQEFFWDANDIYRIFAELGVWQPAAPKRRRRHRQDALPGPCIASTPKKHRG 541

40

配列番号12

>gi|33330937|gb|AAQ10712.1| 推定トランスフォーミングタンパク質E6 [ヒトパピローマウイルス16型]
MHQKRTAMFQDPQERPGKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE**VYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVC** 70
DKCLKFYISKISEYRHYCYSVYGTTL EQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCP EEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWT 140
GRCMSCCRSSRTRRETQL

配列番号13

>gi|56583270|ref|NP_040979.2| マトリクスタンパク質2 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]

【化3 - 5】

MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGSSDPLAIAANIIGILHLILWILDRLFFKCIYRRFKYGLKGGPSTEGVPK
SMREERYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE

配列番号14

>gi|8486139|ref|NP_040987.1| PB2タンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]
MERIKELRNLMSSQSRTEILTKTTVDHMAIKKYTSGRQEKPNALRMKMMAMKYPITADKRITEMIPER
NEQQQTLWSKMNNDAGSDRVMVSP LAVTWWRNGPMTNTVHYPKIYKTYFERVERLKHGTFGVPVHFRNQVK
IRRRVDINPGHADLSAKEAQDVIMEVVF PNEVGARILTSESQLTITKEKKEELQDCKISPLMVAYMLERE
LVRKTRFLPVAGGTSSVYIEVLHLTQGTCEWQMYTPGGEVKNDDVDQSLIIAARNIVRRAAVSADPLASL
LEMCHSTQIGGIRMVDILKQNPTEEQAVGICKAAMGLRISSSFSGGFTFKRTSGSSVKREEEVLTGNLQ
TLKIRVHEGYEEFTMVGRRAAILRKATRRLIQLIVSGRDEQSIAEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNF
VNANRQRLNPMHQLLRHFQDKAVLQNWGVEPIDNVMGMIGILPDMTPSIEMSMRGVRIKMGVDEYSS
TERVVVSIDRFLVRDQRGVLLSPEEVSETQGTTEKLTITYSSMMWEINGPESVLVNTYQWIIRNWETV
KIQWSQNPTMLYNKMEFEPFQSLVPKAIARGQYSGFVRTLFQQMRDVLGTFDTAQIIKLLPFAAAPPKQSR
MQFSSFTVNRVSGMRILVRGNSPVFNYNKATKRLTVLKGKAGTLTEDPDEGTAGVESAVLRGFLILGKE
DRRYGPALSINELSNLAKGEKANVLIGQGDVVLMKRKRDSILTDSQTATKRIRMAIN

10

配列番号15

>gi|8486137|ref|NP_040986.1| ポリメラーゼPA [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]
MEDFVRQCFNPMIVELAEKTMKEYGEDLKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDFHFINEQGESIIVELGDPNA
LLKHRFEIEGRDRMTAWTVVNSICNTTGAEKPKFLPDLYDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKS
EKTHIHIFSTGEEMATKADYTLDEESRARIKTRFLFTIRQEMASRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGT
MRKLADQSLPPNFSSLENFRAYVDGFEPNGYIEGKLSQMSKEVNARIEPFLKTTPRPLRLPNGPPCSQRS
KFLMLDALKLSIEDPSHEGEGIPLYDAIKCMRTFFGWKEPNVVKPHEKGINPNYLLSWKVLAEQLDIEN
EEKIPKTKNMKKTSQLKWAALGENMAPEKVDFFDCKDVGDLKQYDSDEPELRLSLASWIQNEFNKACELTDS
SWIELDEIGEDVAPIEHIASMRRNYFTSEVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCR
TKEGRRTNLYGFIKGRSHLRNDTDVVNFVSMFSLTDPRLEPHKWEKYCVLEIGDMLLRSIAGQVSRP
MFLYVRTNGTSKIKMKWGMEMRRCLLQSLQQIESMIEAESSVKEKDMTKEFFENKSETWPIGESPKGVVEE
SSIGKVCRTLLAKNSVFNLSYASPQLEGFSAESRLLLLIVQALRDNLPGTDFDLGGLYEAIIEECLINDPWV
LLNASWFNSFLTHALS

20

配列番号16

>gi|8486133|ref|NP_040984.1| 非構造タンパク質NS1 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]
MDPNTVSSSFQVDCFLWHVRKRVDQELGDAPFLDRLRRDQKSLRGRGSTLGLDIETATRAGKQIVERILK
EESDEALKMTMASVPASRYLTDMTLEEMSREWSMLIPKQKVAGPLCIRMDQAIMDKNIILKANFSVIFDR
LETLILLRAFTEEGAIVGEISPLPSLPGHTAEDVKNVAVGLIGGLEWNDNTVRVSETLQRFARSSNENG
RPPLTPKQKREMGATIRSEV

30

配列番号17

>gi|8486132|ref|NP_040983.1| 非構造タンパク質NS2 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]
MDPNTVSSSFQDILLRMSKMQLESSEDLNGMITQFESLKLIRDLSLGEAVMRMGDLHSLQNRNEKWREQLG
QKFEEIRWLIEEVRHKLKVTENSFEQITFMQALHLLLEVEQEIRTF SFQLI

配列番号18

>gi|8486128|ref|NP_040981.1| ノイラミニダーゼ [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))]
MNPNQKIITIGSICLVGLISLILQIGNIISIWISHSIQTGSQNHTGICNQNIITYKNSTWVKDTTSVIL
TGNSSLCPIRGWAIYSKDNSIRIGSKGDVVFIREPFISCSHLECRTFFLTQGALLNDRHSNGTVKDRSPY
RALMSCPVGEAPSPYNSRFESVAWSASACHDGMGWLITIGISGPDNGAVAVLKYNGIITETIKSWRKILR
TQESEACVNGSFCFTIMTDGSPDGLASYKIFKIEKGKVTKSIELNAPNSHYEECSYPTDGKVMCVCRDN
WHGNSRPWVSFDQNLDYQIGYICSGVFGDNPRPKDGTGSCGPVYVDGANGVKGF SYRYGNGVWIGRTKSH
SSRHGFEMIWDPNGWTE TDSKFSVRQDVVAMTDWSGYSGSFVQHP ELTGLDCIRPCFWVELIRGRPKET
IWTSSASSISFCGVNSD TVDWSWPDGAELPFTIDK

40

【化3 - 6】

配列番号19

>gi|8486126|ref|NP_040980.1| ヘマグルチニン [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]]
 MKANLLVLLCALAAADADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLED SHNGKLCRLKGIAPLQLG
 KCNIAGWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETPNSENGICYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSW
 PNHNTTKGVTAACSHAGKSSFYRNLLWLTEKEGSYPKLKNSYVNKKGKEVLVWGIHHPNSKDDQONIQ
 NENAYSVVVTSNYNRRFTPEIAERP KVRDQAGRMNYYWTLKPGDTIIFEANGNLIAPRYAFALS RGFSG
 GIITSNASMHECNTKQCTPLGAINSSLPFQNIHPVTIGECPKYVRS AKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGAI
 AGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNIQFTAVGKEFNKLEKR
 MENLNKVVDDGFLDIWYTNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQ LKNNAKEIGNGCFEFYHKCDN
 ECMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREKVDGVKLESMGIYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAI SFWMCSNGSL
 QCRICI

10

配列番号20

>gi|8486123|ref|NP_040978.1| マトリクスタンパク質 1 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]]
 MSLLETEVETYVLSIIPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEVLMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTPVS
 ERGLQRRRFVQNALNGNDPNMMDKAVKLYRKLKREITFHGAKEISLSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTT
 EVAFGLVCATCEQIADSQHRSHRQMVTTTNP LIRHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEVASQAR
 QMVQAMRTIGTHPSSAGLKNDDLLENLQAYQKRMGVQMQRFK

配列番号21

>gi|83031685|ref|YP_418248.1| PB1-F2タンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]]
 MGQEQDTPWILSTGHISTQKRQDGGQTPKLEHRNSTRLMGHCQKTMNQVVM PKQIVYWKQWLSLRNPILV
 FLKTRVLKRWRFLFSKHE

20

配列番号22

>gi|8486135|ref|NP_040985.1| ポリメラーゼ1 PB1 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]]
 MDVNP TLLFLKVPQAIAISTTFPYTGDPYPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKARWTTNTETGAPQLNPID
 GPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIFENSC IETMEVVQQTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQ PAA
 TALANTIEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDVME SMKKEEMGITTHFQRKRRVRDNMTKKMITQRTIGKRKQ
 RLNRKRSYLIRALTLNMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSGLPVGGNEKKA
 KLANVVRKMMTNSQDTELSLITGDNTKWNENQNPRMFLAMITYMTRNQPEWFRNVLSIAPIMFSNKMAR
 LGKGYMFESKSMKLRTOIPAEMLASIDLKYFNDSTRKKIEKIRPLLI EGTA SLSPGMMMGFMNMLSTVLG
 VSI LNLGQKRYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAPNHEG IQAGVDRFYRTCKLHGINMSK KKS YINRTGTF
 EFTSFFYRYGFVANF SMELPSFGVSGSNESADMSIGVTVIKNNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYR
 CHRGD TQIQTRRSFEIKKLWEQTRSKAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPEVCLKWELMDEDYQGRLCNPLNP
 FVSHKEIESMNNVMMPAHGPAKNMEYDAVATTHSWI PKRNR SILNTSQRGVLEDEQMYQRCCNLFEKFF
 PSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFTEIMKICSTIEELRRQK

30

配列番号23

>gi|8486130|ref|NP_040982.1| ナクレオキャプシドタンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1))]]
 MASQGTKRSEYQMETDGERQNATEIRASVGMIGGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVL SA
 FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVNGKWMRELILYDKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWH
 SNLNDATYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGAAVKGVGTMMELVRMIKRGINDRNFWRGE
 NGRKTRIA YERM CNILKGFQTA AQAMMDQVRESRDPGNAEFEDLTF LARSALILRGSVAHK SCLPACV
 YGPAVASGYDFEREGYSLVGIDPFRL LQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWMMACHSAAFEDLRVLSFIKGT
 KVVPRGK LSTRGVQIASNENMETMESSTLELRSRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISIQPTFSVQRNL PF
 DRTTVMAAFTGNTTEGRTSDMRTEIIRMMESARPE DVSFQGRGVFELSDEKAASPIVPSFDM SNEGSYFFG
 DNAEYDN

40

配列番号24

>gi|73918826|ref|YP_308855.1| ポリメラーゼ2 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/1968 (H2N2))]]
 MERIKELRNLMQSRTREILTKTTVDHMAI IKKYTSGRQEKNP SLRMKWMAMKYPITADKRITEMVPER
 NEQQQTLWSKMSDAGSDRVMV SPLAVTWNNRNGPMTSTVHYPKIYKTYFEKVERLKHGTFGPVHFRNQVK

【化3 - 7】

IRRRVDINPGHADLSAKEAQDVIMEVVPNEVGARILTSESQLTITKEKKEELQDCKISPLMVAYMLERE
 LVRKTRFLPVAGGTSSVYIEVLHLLTQGTWCWEQMYTPGGEVRNDDVDQSLIIAARNIVRRAAVSADPLASL
 LEMCHSTQIGGTRMVDILRQNPTEEQAVIDICKAAMGLRISSSFSGGFTFKRTSGSSIKREEEVLGTNLQ
 TLKIRVHEGYEEFTMVGKRATAILRKATRRLVQLIVSGRDEQSI AEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNF
 VNRRANQRLNPMHQLLRHFQKDAKVLVFNWGI EHI DNVMGMIGVLPDMTPSTEMSMRGIRVSKMGVDEYSS
 TERVVVVIDRFLVRDQRGNVLLSPEEVSETQGT EKL TITYSSMMWEINGPESVLVNTYQWIIRNWETV
 KIQWSQNPTMLYNKMEFEPFQSLVPKAI RQYSGFVRTLFQQMRDVLGTFDTTQIIKLLPFAAAPPKQSR
 MQFSSLTVNVRGSGMRI LVRGNSPVFNYNKTTKRLTILGKDAGLTLEDPEGTS GVESAVLRGFLILGKE
 DRRYGPALSINELSTLAKGEKANVLIGQGDVVLV MKRKR DSSILTDSQTATKRIRMAIN

10

配列番号25

>gi|73919145|ref|YP_308850.1| ヘマグルチニン [インフルエンザAウイルス
 (A/Korea/426/68 (H2N2))]

MAIIYLILLLFTAVRGDQICIGYHANNSTKVDITLERNVTVTHAKDILEKTHNGKLCCKLNGIPPELGD
 SIAGWLLGNPECDRLLSVPEWSYIMEKENPRYS LCPG SFNDYEELKHL LSSVKHFEKVKILPKDRWTQH
 TTTGGSWACAVSGKPSFFRNMVWLTRKGSNYPVAKGSYNNTSGEQMLIIWGVHHPNDEAEQRALYQNVGT
 YVSVATSTLYKRSIPEIAARPKVNGLGRRMEFSWTL LDMWD TINFESTGNLVAPEYGFKISKRGSSGIMK
 TEGTLENCETKCQTP LGAIN T TLPFHNVHPLTIGEC PKYVKSEKLVLATGLRNVPQIESRGLFGAIAGFI
 EGGWQGMVDGWYGYHHSNDQSGSYAADKESTQKAFNGITNKVNSVIEKMNTQFEAVGKEFSNLEKRLNL
 NKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDNECMD
 SVKNGTYDYPKYEEESKLN RNEIKGVKLS SMGVYQILAIYATVAGSLSLA IMMAGISFWMCSNGSLQCRIC
 I

20

配列番号26

>gi|73912688|ref|YP_308854.1| 膜たんぱく質M1 [インフルエンザAウイルス
 (A/Korea/426/68 (H2N2))]

MSLLTEVETYVLSIVPSGPKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVPS
 ERGLQRRRFVQNALNGNDPNNMDRAVKLYRKLKREITFHGAKEVALSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTT
 EVAFAVVCATCEQIADSQHRSHRQMVTTTNP LI RHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQA AEAMEVASQAR
 QMVQAMRAIGTPPSSAGLKDDLENLQAYQKRMGVQMQRFK

配列番号27

>gi|73912687|ref|YP_308853.1| 膜たんぱく質M2 [インフルエンザAウイルス
 (A/Korea/426/68 (H2N2))]

MSLLTEVETPIRNEWGCRCDNDSSDPLVVAASII GILH FILWILDRLFFKCIYRFFKHGLKRG PSTEGVPE
 SMREEYRKEQQSAVDADDSHFV SIELE

30

配列番号28

>gi|73912685|ref|YP_308852.1| ポリメラーゼPA [インフルエンザAウイルス
 (A/Korea/426/68 (H2N2))]

MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGEDLKIETNKFAAICHTLEVCFMYSDFHFINEQGESIMVELDDPNA
 LLKHRFEIIEGRDRMAWTVVNSICNTTGAEKPKFLPDLYDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKS
 ENTHIHIFSFTEEMATKADYTLDEESRARIKTRLFTIRQEMANRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGT
 MRRLADQSLPPNFSCLENFRAYVDGFEPNGYIEGKLSQMSKEVNAKIEPFLKTTPRP IRLPDGPPCFORS
 KFLMLDALKLSIEDPSHEGEGIPLYDAIKCMRTFFGWKEPYIVKPHEKGINPNYLLSWKQVLAELQDIEN
 EEKIPRTKNMKKTSQLKVALGENMAPEKVDFDNCRDISDLKQYDSDEPELRSLSWIQNEFNKACELTDS
 IWIELDEIGEDVAPIEHIASMRRNYFTA EVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCR
 TKEGRRKTNLYGFI I KGRSHLRNDTDVVNFVSMESLTDPRLEPHKWEKVCVLEIGDMLLRSAIGQMSRP
 MFLYVRTNGT SKIKMKWGMEMRPCLLQSLQQIESMVEAESSVKEKDMTKEFFENKSETWPIGESPKGVVEE
 GSIGKVCRTLLAKSVFNLSYAS PQLEGFSAESRKL LLLVVQALRDNLEPGTFDLGGLYEAIIEECLINDPWW
 LLNASWFNSFLTHALR

40

配列番号29

>gi|73921833|ref|YP_308877.1| PB1-F2タンパク質 [インフルエンザAウイルス
 (A/Korea/426/68 (H2N2))]

MGQEQDTPWTQSTEHINIQRGSGQQTRKLERPNLTQLMDHYLR TMNQVDMHKQTASWKQWLSLRNHTQE
 SLKIRVLKRWKL FNKQEW TN

【化3 - 8】

配列番号30

>gi|73912683|ref|YP_308851.1| PB1ポリメラーゼサブユニット [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
 MDVNPNTLLFLKVPQAIAISTTFPYTGDPPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKKGWTTNTETGAPQLNPID
 GPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIGFENSCLETMEVIQOTRVDKLTQGRQTYDWTILNRNQPA
 TALANTIEVFRSNGLTANESGRLLIDFLKDVIESMDKEEMETTHFQRKRVRDNMTKKMVTQRTIGKKKQ
 RLNKRSYLIRALTLNMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVHFVETLARNICEKLEQSGLPVGGNEKKA
 KLANVVRKMMTNSQDTELSFTITGDNTKWNENQNPRVFLAMITYITRNQPEWFRNVLSIAPIMFSNKMAR
 LGKGYMFESKSMKLRTOI PAEMLASIDLKYNFNESTRKKIEKIRPLLDIGTVSLSPGMMGMFNMLSTVLG
 VSILNLGQKKYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAPNHEGIQAGVNRFYRTCKLVGINMSKKKSYINRTGTF
 EFTSFFRYRGFVANFSMELPSFGVSGINESADMSIGVTVIKNNMINNDLGPATAQMALQLFKDYRYTYR
 CHRGDTQIQTRRSFELKKLWEQTRSKAGLLVSDGGSNLYNIRNLHIPEVCLKWELMDEYQGRLCNPLNP
 FVSHKEIESVNNNAVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWTPKRNRSILNTSQRGILEDEQMYQKCCNLFKFF
 PSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFAEIMKICSTIEELRRQK

10

配列番号31

>gi|73921567|ref|YP_308869.1| 非構造タンパク質NS2 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
 MDSNTVSSFDILLRMSKMLGSSSEDLNGMITQFESLKLRYRDSLGEAVMRMGDLHSLQNRNGKWREQLG
 QKFEEIRWLIEEVRHRLKITENSFEQITFMQALQLLFEVEQEIRTFSFQLI

配列番号32

>gi|73921566|ref|YP_308870.1| 非構造タンパク質NS1 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
 MDSNTVSSFQVDCFLWHVRKQVVDQELGDAPFLDRLRRDQKSLRGRGSTLDLDIEAATRVGKQIVERILK
 EESDEALKMTMASAPASRYLTDMTIEELSRDWFMLMPKQKVEGPLCIRIDQAIMDKNIMLKANFSVIFDR
 LETLILLRAFTEEGAIVGEISPLPSLPGHTIEDVKNAIGVLIGGLEWNDNTVRVSKTLQRFARSSNENG
 RPPLTPKQKRKMARTIRSKVRRDKMAD

20

配列番号33

>gi|73921307|ref|YP_308871.1| ヌクレオタンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
 MASQGTKRSEYQMETDGERQNAEIRASVGMIDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSA
 FDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYKRVLDGKWMRELVLVDKKEEIRRIWRQANNGDDATAGLTHMMIWH
 SNLNDTTYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVKGVGTMMELIRMIKRGINDRNFWRGE
 NGRKTRSA YERM CNILKGFQTAQRAMMDQVRESRNP GNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSCLPACV
 YGPAIASGYNFEKEGYSLVGIDPFKLLQNSQVYSLIRPNENPAHKSQLVWMACNSAAFEDLRVLSFIRGT
 KVS PRGK LSTRGVQIASNENMDTME SSTLELR SRYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISVQPAFSVQRNLPF
 DKPTIMAAFTGNTEGRTSDMRAEIRMMEGAKPEEMSFQGRGVFELSDEKATNPVPSFDMSNEGSYFFG
 DNAEEYDN

30

配列番号34

>gi|73921304|ref|YP_308872.1| ノイラミニダーゼ [インフルエンザAウイルス (A/Korea/426/68 (H2N2))]
 MNPNQKIITIGSVSLTIATVCFMLQIAILVTTVTTLHFQHECDSPASNQVMPCEPII IERNITEIVYLNN
 TTIEKEICPEVVEYRNWSKPQCQITGFAPFSKDNSIRLSAGGDIWVTREPYVSCDPGKCYQFALGQGTTL
 DNKHSNDTIHDRI PHRTLLMNELGVPFHLGTRQVCVAWSSSSCHDGKAWLHVCVTGD DKNATASFIYDGR
 LMDSIGSWSQNILRTQESECVCINGTCTVVM TDGSASGRADTRILFIEEGKIVHISPLSGSAQHVEECSC
 YPRYPDVRICRDNWKGSRNPVIDINMEDYSIDSSYVCSGLVGDTPRND DRSNSNCRNPNNERGNPGVK
 GWAFDNGDDVVMGRTISKDLRSGYETFKVIGGWSTPNSKSKQINRQVIVDSNNWSGYSGIFSVEGKRCINR
 CFYVELIRGRQOQETRVWWTSSNSIVVFCGTS GTYGTGSWPDGANINFMPI

40

配列番号35

>gi|73919213|ref|YP_308844.1| 非構造タンパク質2 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004 (H3N2))]
 MDSNTVSSFDILLRMSKMLGSSSEDLNGMITQFESLKIYRDSLGEAVMRMGDLHLLQNRNGKWREQLG
 QKFEEIRWLIEEVRHRLKTTENSFEQITFMQALQLLFEVEQEIRTFSFQLI

【化3 - 9】

配列番号36

>gi|73919212|ref|YP_308845.1| 非構造タンパク質1 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MDSNTVSSFQVDCFLWHIRKQVVDQELSDAPFLDRLRRDQRSRGRGNTLGLDIKAATHVKGQIVEKILK
EESDEALKMTMVSTPASRYITDMTIEELSRNWFMLMPKQKVEGPLCIRMDQAIMEKNIMLKANFVIFDR
LETIVLLRAFTEEGAIVGEISPLPSFPGHTIEDVKNAIGVLIGGLEWNDNTVRVSKNLQRFARSSNENG
GPPLTPKQKRKMARTARSKV

配列番号37

>gi|73919207|ref|YP_308839.1| ヘマグルチニン [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MKTIIALSIIILCLVFAQKLPNGDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTIITNDQIEVTNATELVQSSSTGGICDS
PHQILDGENCTLIDALLGDPQCDGFQNKKWDLFVERSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFNES
FNWGTQNGTSSACKRRSNNSFFSRLNWLTHLKFYKYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPGTDNDQISL
YAQASGRITVSTKRSQQTVIPISIGSRPRI RDVPSRISIIYWTIVKPGDILLINSTGNLIAPRGYFKIRSGK
SSIMRSDAFIGKCNSECITPNGSIPNDKPFQNVNRIITYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGA
IAGFIENGWEGMVDGWYGFHRQNSEGTGQAADLKSTQAAINQINGKLNRLIGKTNEKFHQIEKEFSEVEG
RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLKFERTKKQLRENAEDMGNGCFKIYHKCD
NACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVALLGFIMWACQKGNIR
CNICIR

10

配列番号38

>gi|73919153|ref|YP_308840.1| マトリクスタンパク質2 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSDPLVVAASIIIGILHLILWILDRLFFKCVYRLEFKHGLKRGPESTEGVPE
SMREEYRKEQQNAVDADDSHFVSIELE

20

配列番号39

>gi|73919152|ref|YP_308841.1| マトリクスタンパク質1 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MSLLTEVETYVLSIVPSGPKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVP
ERGLQRRRFVQNALNGNDPNNMMDKAVKLYRKLKREITFHGAKEIALSY SAGALASCMGLIYNRMGAVTT
EVAFGLVLCATCEQIADSQHRSHRQMVATTNPLIKHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEIASQAR
QMVMAMRAVGTHTPSSSTGLRDDLLENLQTYQKRMGVQMQRFK

配列番号40

>gi|73919150|ref|YP_308848.1| PB1-F2タンパク質 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MEQEQDTPWTQSTEHTNIQRRGSGRQIQKLGHPNSTQLMDHYLRIMSQVDMHKQTVSWRLWPSLKNPTQV
SLRTHALKQWKSFNKQGWNTN

30

配列番号41

>gi|73919149|ref|YP_308847.1| ポリメラーゼPB1 [インフルエンザAウイルス (A/New York/392/2004(H3N2))]
MDVNPTLLFLKVPANAI STTFPYTGDPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKKGWTTNTETGAPQLNPID
GPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEESHPIGFENSCLTMEVVQOTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQPA
TALANTIEVFRSNGLTANESGRLLIDFLKDVMSMDKEEMEITTHFQRKRRVRDNMTKKMVTQRTIGKKKQ
RVNKRGYLIRALTLNTMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSGLPVGNEKKA
KLANVVRKMMTNSQDTELSFTITGDNTKWNENQNPRMFLAMITYITKNQPEWFRNILSIAPIMFSNKMAR
LGKGYMFESKRMKLRTQIPAEMLASIDLKYNENSTRKKIEKIRPLLDGTASLSPGMMGMFNMLSTVLG
VSVLNLGQKKYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAPNHEGIQAGVDRFYRTCKLVGINMSKKKSYINKTGT
EFTSFFYRYGFVANFSMELPSFGVSGINESADMSIGVTVIKNNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYR
CHRGDTQIQTRRSFELKLLWDQTSRAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPEVCLKWELMDENYRGRLCNPLNP
FVSHKEIESVNNNAVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWNPKNRSILNTSQRGILEDEQMYQKCCNLFEKFF
PSSSYRRPIGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFSEIMKICSTIEELRRQK

40

【化3 - 10】

配列番号42

>gi|73919147|ref|YP_308843.1| **ヌクレオキャプシドタンパク質** [**インフルエンザAウイルス** (A/New York/392/2004(H3N2))]
 MASQGTKRSYEQMETDGDQRNATEIRASVGMIDGIGRFYIQMCTELKLSDHGRLIQNSLTIEKMLVLSA
 FDERRNKYLEEHP SAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVLVDKKEIRRIWRQANNGEDATAGLTHIMIWH
 SNLNDATYQRTALVVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSAGA AVKGI GTMVMELIRMVKRGINDRNFWRGE
 NGRKTRSAYERM CNILKGFQTAAQRAMVDQVRESRNP GNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHK SCLPACA
 YGPAVSSGYDFEKEGYSLV GIDPFKLLQNSQIYSLIRPNENPAHKSQLVVMACHSAAFEDLRLLSFIRGT
 KVS PRGKLS TRGVQIASNENM DNMGSSSTLELRSGYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQTSVQPTFSVQRNLPF
 EKSTIMAAFTGNTEGRTSDMRAE IIRMMEGAKPEEV SFRGRGVFELSDEKATNP IVP SFDMSNEGSYFFG
 DNAEEYDN

10

配列番号43 :

>gi|73919136|ref|YP_308842.1| **ノイラミニダーゼ** [**インフルエンザAウイルス** (A/New York/392/2004(H3N2))]
 MNPNQKIITIGSVSLTISTICFFMQIAILITTVTLHFQYEFNSPPNNQVMLCEPTI IERNITEIVYLTN
 TTIEKEMCPKLA EYRNWSK PQCDITGFAPFSKDNSIRLSAGGDIWVTREPVVSCDPDKCYQFALGQGTTL
 NNVHSNDTVHDRTPYR TLLMNELGV PFHLG TKQVCIAWSSSSSCHDGKAWLHVCVTGDDKNATASFIYNGR
 LVDSIVSWSKKILRTQESECVCINGTCTVVM TDGSASGKADTKILFIEEGKI IHTSTLSGSAQHVEECSC
 YPRYPGVRCVCRDNWKG SNRP IVDINIKDYSIVSSYVCSGLVGDTPRKNDSSSSSHCLDPNNEEGGHGVK
 GWAFDDGNDVWVGRTI SEKLRSGYETFKVIEGWSKPN SKLQINRQVIVDRGNRSYSGIFSV EGGKSCINR
 CFYVELIRGRKEETEVLWTSNSIVVFCGTS GTYGTGSWPDGADINLMPI

配列番号44 :

>gi|73919134|ref|YP_308846.1| **ポリメラーゼPA** [**インフルエンザAウイルス** (A/New York/392/2004(H3N2))]
 MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGEDLKIETNKFAAICTHLEVC FMYSDFFH FINEQGESIVVELDDPNA
 LLKHRFEIIEGRDR TMAWTVVNSICNTTGA EKPKFLPDLYDYKENRFIEIGVTRREVHIYYLEKANKIKS
 ENTHIHIF SFTGEEIATKADYTLDEESRARIKTR LFTIRQEMANRGLWDSFRQSERGEETIEEKFEISGT
 MRRLADQSLPPKFSCL ENFRAYVDGFEPNGCIEGKLSQMSKEVNAKIEPFLKTTPRPIKLPNGPPCYQRS
 KFLMLDALKLSIEDPSHEGEGIPLYDAIKCIKTF FGWKEPYIVKPHEKGINSNYLLSWKQVLSELQDIEN
 EEKIPRTKNMKKTSQLK WALGENMAPEKVDFDNCRDISDLKQYDSDEPELRLSLSSWIQNEFNKACELTDS
 IWIELDEIGEDVAPIEYIASMR RNYFTA EVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKCR
 TKEGRKTNLYGFI IKGRSHLRNDTDVVNFVSM EFSLTDPRLEPHKWEKYCVLEIGDMLLRSAIGQISRP
 MFLYVRTNGT SKVKMKWGMEMRRCLLQSLQQIE SMIEAESSIKEKDMTKEFFENKSEAWPIGESPKGVVEE
 GSIGKVCRTLLAKSVFN SLYASPQLEGFSAESR KLLLVVQALRDNL EPGTFDLGGLYEAIIEECLINDPWW
 LLNASWFNSFLTHALK

20

30

配列番号45 :

>gi|73919060|ref|YP_308849.1| **ポリメラーゼPB2** [**インフルエンザAウイルス** (A/New York/392/2004(H3N2))]
 MERIKELRNLMSQSRTREILTKTTVDHMAI IKKYTSGRQEKNP SLRMKWMAMKYPITADKRITEMVPER
 NEQQQTLW SKMSDAGSDRVMV SPLAVTWWNRNGPVASTVHYPKVYKTYFDKVERLKHGTFGPVHFRNQVK
 IRRRVDINPGHADLSAKEAQDVIMEVVPFNEVGARIL TSESQLTITKEKKEELRDCKI SPLMVAYMLERE
 LVRKTRFLPVAGGTSS IYIEVLHLTQGT CWEQMYTPGGEVRNDDVDQSLIIAARNIVRRAAVSADPLASL
 LEMCHSTQIGGTRMVDILRQNPTEEQA VDI CKAA MGLRISSSFSFGGFTFKRTSGSSVKKEEEVLTGNLQ
 TLKIRVHEGYEEFTMVGKRATAILRKATRRLVQLI VSGRDEQSIAEAIIVAMVFSQEDCMIKAVRGDLNF
 VNANRQRLNPMHQ LLRH FQKDAKVL FQNWGIEHID SVMGMVGVLPDMTPSTEMSMRGIRVSKMGMVDEYSS
 TERVVV SIDRFLRVRDQRGNVLLSPEEVSETQGTERTIT YSSMMWEINGPE SVLVNTYQWI IRNWEAV
 KIQWSQNPAMLYNKMEFE PFQSLVPKAIRSQYSGFVRTL FQQMRDVLGTFD TTQI IKLLPFAAAPPKQSR
 MQFSSLT VNVRGSGMRILVRGNSPVFN YNKTTRKRLTILGKDAGTLIEDPDESTSGVESAVLRGFLIIGKE
 DRRYGPALSINELSNLAKGEKANVLIGQGDVV LVMKRKR DSSILTDSQTATKRIRMAIN

40

配列番号46 : **CMVタンパク質 IE122 :**

>gi|39841910|gb|AAR31478.1| **UL122** [**ヒトヘルペスウイルス5**]
 MESSAKRKMDPDNPDEGPSSKVP RPETPVTKATTF LQTMLRKEVNSQLSLGDP LFP ELAEESLKTFEQVT
 EDCNENPEKDVLAELGDILAQAVNHAGIDSSSTGH TLTTHSCSVSSAPLNKPTPTSVAVTNTPLPGASAT
 PELSPRKKPRKTTTRPFKVI IKPPVPPAPIMLPLIKQEDIKPEPDFTIQYRNKIIDTAGCIVISDSEEEQG

【0198】

50

【化3 - 11】

EEVETR GATASSPSTGSGT PRVTSPTHPLSQMNHPPLPDPLARPDESSSSSSSSSCSSASDSESESEEMK
CSSGGGASVTSSSHGRGGFGSAASSLLSCGHQSSGGASTGPRKKKSKRISELDNEKVRNIMKDKNTPFCTPNVQTRRG
RVKIDEVSRMFRNTNRSLEYKNLPFTIPSMHQVLDEAIKACKTMQVNNKGIQIIYTRNHEVKSEVDAVRCRLGTMCNLA
LSTPFLMEHTMPVTHPPEVAQRTADACNEGKAAWSLKLHHTQLCPRSSDYRNMIHA**ATPVDLLGALNLCPLMQKF**
PKQVMVRI FSTNQGGFMLPIYETAAKAYAVGQFEQPTETPPEDLDLTLAIEAAIQDLRNSQ

配列番号126:

>gi|4927721|gb|AAD33253.1|AF125673_2 E7 [ヒトパピローマウイルス16型]
MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAE PDRAHYNIVTFCKCDSTLRLCVQ
STHVD**IRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP**

10

配列番号200: インフルエンザM2

>gi|21693176|gb|AAM75162| /Human/M2/H1N1/Puerto Rico/1934/// マトリクスタンパク質
M2 [インフルエンザAウイルス (A/Puerto Rico/8/34/Mount Sinai(H1N1))]
MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGSSDPLAIAANIIGILHLTLWILDRLFFKCIYRRFKYGLKGGPSTEGVPK
SMREEYRKEQQSAVDADDGHFVSIELE

配列番号201: >gi|1906383|gb|AAB50256.1| tat protein [ヒト免疫不全ウイルス
1]MEPVDPRLEPWKHPGSQPKTACTNCYCKKCCFHCQVCFITKALGISYGRKKRRQRRRAHQNSQTHQASLS
KQPTSQPRGDPTGPKE

20

配列番号202: >B.FR.1983.HXB2-LAI-IIIB-BRU (gp120)

MRVKEKYQLWRWGWGWTMLLGLMLICSA TEKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCASDAKAYDTEVHNVWATHACV
PTDPNPQEVVVLNVNVTENFNWKNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVSLKCTDLKNDTNTNSSGRMIME
KGEIKNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDNDTTSYKLTSCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAI
LKCNNKTFNGTGPCTNVSTVQCTHGI RPPVST**QLLLNGSLAEEEVVIR**SVNFTDNAKTIIVQLNTSVEINCTRPN
NNTRKRIRIQRGPGRFVVTIGKIGNMRQAHCNISRAKWNNTLKQIASKLREQFGNNKTIIFKQSSGGDPEIVTHS
FNCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNSTWSTEGSNTEGSDITLPCRKIQIINMWQKVGKAMYAPPISGQIRCSSNIT
GLLLTRDGGNSNNESEIFRPGGDMRDNRSELYKYKVVKIEPLGV**APTAKARRRVQREKR**

配列番号203: HIV gp41

>B.FR.1983.HXB2-LAI-IIIB-BRU (ACC No. K03455)
AVGIGALFLGFLGAAGSTMGAA SMTLTVQARQLLSGIVQQNNLLRAIEAQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERY
LKDQQLLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWSNKSLEQIWNHTTWMEWDREINNYTSLIHS LIEESQNQQEKNEQELL
ELDKWASLWNWFNITNWLWYIKLFI MIVGGLVGLRIVFAVLSIVNRVRQGYSPLSFQTHLPTPRG**DRPEGIEEE**
GGERDRDRSIRLVNGSLALIWDRLRSLCLFSYHRLRDL LLIIVTRIVELLGRRGWEALKYWWNLLQYWSQELKNSA
VSLLNATAIAVAEGTDRVIEVVQGACRAIRHIPRRIRQGLERILL

30

配列番号204: >1b._._.AB016785._ (HCV-E1)

YEVRNVSGVYHVTNDCSNSSIVYGAADMIMHTPGCVPCVRENSSRCWVALTPTLAARNRSIPTTTIRRHVDLLV
GAAAFCSAMYVGDLCGSVFLVSQLFTFSRRRYETVQDCNCSLYPGHVS GHRMAWDMMNWSPTAALVVSQLLRIP
QAVVDMVTGAHW**GVLAGLAYYS** MVGNWAKVLIVMLL FAGVDG

配列番号205: >1b._._.AB016785.AB016785

TTHVTGGQTGR TTLGITAMFAFGPHQKLQLINTNGSWHINRTALNCNDSLNTGFLAALFYARKFNSSGCPERMAS
CRPIDKFVQGWGPI THAVPDNLDQRPYCWHYAPQPCGIIPASQVCGPVYCFTPSPVVVGT TDRFGAPTYTWGENE
TDVLLLNTRPPQGNWFGCTWMMNGTGF AKTCGGPPCNIGGVGNNTLTCPTDCFRKHPEATYTKCGSGPWLTPRCM
VDYPYRLWHYPCTVNFTIFKVRMYVGGVEHRLTAACNWRGERCDLEDRDRSELSPLLLSTTEWQVLPCSFTTLP
ALSTGLIHLHQINIVDVQYLYGVGS AVVSIKWEYILLL**FLADARVCA**CLWMMLLIAQAEA

40

配列番号309: >gi|52139259|ref|YP_081534.1| 主要キャプシドタンパク質
[ヒトヘルペスウイルス5]

MENWSALELLPKVGIP TDFLTHVKTSAGEEMFEALRIYYGDDPERYNIHFEAIFGTFCNRLEWVYFLTSG
LAAAAHAIKFHDLNKLTTGKMLFHVQVPRVASGAGLPTSRQTTIMVTKYSEKSPITIPFELSAACLTYLR

【化 3 - 1 2】

ETFEFTILDKILNVEAMHTVLRALKNTADAMERGLIHSFLQTLRLKAPPYFVVQTLVENATLARQALNRI
 QRSNILQSFKAKMLATLFLNLRTRDRDYVLKFLTRLAEAAATDSILDNPTTYTSSGAKISGVMVSTANVM
 QIIMSLSSHITKETVSAPATYGNFVLSPENAVTAISYHSILADFNYSYKAHLTSGQPHLPNDSLSQAGAH
 SLTPLSMDVIRLGEKTVIMENLRRVYKNTDTKDFLERNVDLTFVFPVGLYLPEDRGTVESKVKLNDTV
 RNALPTTAYLLNRDRAVQKIDFVDALKTLCHPVLHEPAPCLQTFTERGPPSEPAMQRLLECRFQQEPMGG
 AARRIPHFYRVRREVPRVTNEMKQDFVVTDFYKVGNIITLYTELHPFFDFTHCQENSETVALCTPRIVIGN
 LPDGLAPGPFHELRTWEIMEHMRLRPPDYEETLRLFKTTVTSFNYPELICYLVDVVLVHGNVDAFLLRITF
 VARCIVNMFHTRQLLVFAHSYALVTLIAEHLADGALPPQLLFHYRNLVAVLRLVTRISALPGLNNGQLAE
 EPLSAYVNALHDHRLWPPFVTHLPRNMEGVQVVADRQPLNPNANIEARHHGVS DVPRLGAMDADEPLFVDD
 YRATDDEWTLQKVFFYLCLMPAMTNNRACGLGLNLKTLVLDLFFYRPAFLMMPAATAVSTSGTTSKESTSGV
 TPEDSIAAQRQAVGEMLTTELVEDVATDAHTPLLQACRELFVAVQFVGEHVKLVLEVRAPLDHAQRQGLPDF
 ISRQHVLYNGCCVVTAPKTLIEYSLPVPFHRFYSNPTICAALSDDIKRYVTEFPHYHRHDGGFPLPTAFA
 HEYHNWLRSPFSRYSATCPNVLHSMVTLAAMLYKISPVSLVLQTKAHIHPGFALTAVRDTDFEVDMLLYS
 GKSCSTSVIINNPIVTKERDI STTYHVTQNINTVDMGLGYTSNTCVAVVNRVVRTDMGVRVQDLFRVFPMN
 VYRHDEVDWRIRHAAGVERPQLLDTETISMLTFGSMSERNAAATVHGQKAACELILTPTVMDVNYFKIPN
 NPRGRASCMLAVDPYDTEAATKAIYDHREADAQTFAATHNPWASQAGCLSDVLYNTRHRERLGYNSKFYS
 PCAQYFNTEEIIAANKTLFKTIDEYLLRAKDCIRGDTDTQYVCVEGTEQLIENPCRLTQEALPIILSTTTL
 ALMETKLGKGGAGAFATSETHFGNYVVGEIIPLOQSMFLNS

10

配列番号310: >gi|52139266|ref|YP_081541.1| テグメントタンパク質 UL16

【ヒトヘルペスウイルス5】

MAWRSGLCETDSRTLKQFLQEQECMVKLVGKSRKHREYRAVACRSTIFSPEDDGCILCQLLLFYRDGEWI
 LCLCCNGRYQGHYGVGHVHRRRRRICHLPITYQLSFGGGLGPASIDFLPSFSQVTSMTCDGITPDVIYE
 VCMLVPQDEAKRILVKGHGAMDLCQKAVTLGGAGAWLLPRPEGYTLFFYLICYDLFTSCGNRCDIPSM
 RLMAAATACGQAGCSFCTDHEGHVDPTGNVVGCTPDMGRCLCYVPCGPMTQSLIHNEEPATFFCESDDAK
 YLCAVGSKTAQVTLGDGLDYHIGVKDSEGRWLPVKTDVWDLVKVEEPVSRMIVCSCPVLKNLVH

20

配列番号311: >gi|52139212|ref|YP_081485.1| テグメントタンパク質 UL26

【ヒトヘルペスウイルス5】

MTSRRAPDGGNLNDDFMRRQRGRHLDLPYPRGYTLFVCDVEETILTPRDVEYWKLLVVTQGGQLRVIGTIG
 LANLFSWDRSVAGVAADGSVLCYEISRENFVVRAADSLPQLLERGLLHSHYFEDVERAAQGRRLRHGNSRGL
 RRDADGQVIREASACYVSRALLRHRVTPGKQEI TDAMFEAGNVPSALLP

30

配列番号312: >gi|52139244|ref|YP_081517.1| 多機能性発現調節因子

【ヒトヘルペスウイルス5】

MELHSRGRHDAPSLSSLSERERRARRARRFCLDYEVPVPRKFRFRERSPTSPSTRNGAAASEYHLAEDTVGA
 ASHHHRPCVPARRPRYSKDDDETEGDPDHYPPPLPSSSRHALGGTGGHIIMGTAGFRGGHRASSSFKRRVA
 ASASVPLNPHYGKSYDNDDEGEPHHHGGDSTHLRRRVSPSCPTTFGSSHPSSANNHHGSSAGPQQQMLALI
 DDELDAAMDEDELQQLSRLIEKKKRARLORGAASSGTSPTSSTSPVYDLQRYTAESLRLAPYPADLKVPTAF
 PQDHQPRGRILLSHDELMTDYLHLHIRQQFDWLEELLRKLVVEKIFAVYNAPNLHLLAIIDETLSYMK
 YHHLHGLPVNPHDPYLETVGGMRQLLNFNKLNNLDLGCILDHQDQDGDHCSTLKRLLVKKPGQMSAWLRDDV
 CDLQKRPPETFSQPMHRAMAYVCSFSRVAVSLRRRALQVTGTPQFFDQFDTNNAMGTYRCGAVSLLILGA
 LQCHECQNEMLRIQRALAPYRFMIAYCFDEQSLDLTVFAGTTTTASNHATAGGQQRGGDQIHPTD
 EQCASMESRTDPATLTAYDKKDRREGSHRHPSPIAAAAPPAQPPSQPQQHYSEGELEDEDESDASSQDL
 VRATDRHGDTVVYKTTAVPPSPAPLAGVRSRHRGELNLMTPSPSHGGSPQVPHKQPIIPVQSANGNHST
 TATQQQQPPPPPPVPEEDDSVVMRCQTPDYEDMLCYSDDMDD

40

【実施例】

【0200】

実施例 1

本発明に従う二量体ペプチドの製造

2つの単量体ペプチド配列を連結するアミノ酸に下線を付す。

インフルエンザ(M2e):

インフルエンザタンパク質M2の細胞外ドメイン(M2e-ドメイン)に由来する構築物

50

天然型ドメイン：

MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD

以下の配列を製造したか又は製造中である。異なる部分Z¹ ~ Z⁷を括弧で分割する。

【 0 2 0 1 】

BI155二量体

【 化 4 】

[RG][(Dpr(Aoa))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][(Dpr(Ser))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

10

この構築物は、単量体ペプチドを、第1のペプチド中のDpr(Aoa)を介して、第2のペプチド中のNaIO₄酸化Dpr(Ser)残基に連結するものである。

Dpr(Aoa) = N- -Fmoc-N- -(N-t.-Boc-アミノ-オキシアセチル)-L-ジアミノプロピオン酸

【 0 2 0 2 】

説明：

配列中で使用した括弧は、異なる部分/ボックスを示すように意図されている。BI155単量体部分については、ボックスは以下のアミノ酸配列(A/B単量体)を有する：

部分Z¹ RG

部分Z² Dpr(Aoa)/Dpr(Ser)

部分Z³ TPI(Har)QDWGNRAN/TPT(Har)NGWDVKLS

部分Z⁴ RG

部分Z⁵ - (これらペプチド中には存在しないことを意味する)

部分Z⁶ TPTRQEWDCRIS/TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW

部分Z⁷ 存在しない(随意)

【 0 2 0 3 】

他の配列のボックス又は部分も同様である。

BI155-2

【 化 5 】

[RG][(Dpr(Aoa))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEW DARIS]

|

[RG][(Dpr(Ser))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

30

【 0 2 0 4 】

ジスルフィド連結構築物の例は、以下の連結ペプチド配列であり得るが、これらに限定されない：

BI-155-16

【 化 6 】

[RG][C][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEW DARIS]

|

[RG][C][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

40

【 0 2 0 5 】

上記ジスルフィド連結構築物は、例えば、2-ピリジンスルフェニル(SPyrr)保護システイン-含有ペプチドをチオール未保護ペプチドで滴定することにより合成されてもよい。これは、ホモ二量体の生成を防止してジスルフィド連結ペプチドヘテロ二量体を選択的に作製する優れた手順であると証明されている(Schutz Aら, Tetrahedron, 第56巻, 第24号,

50

2000年6月9日, 3889~3891頁)。同様な二量体構築物は、本発明に従う他の単量体ペプチドを用いて製造され得る。

【0206】

BI-155-15

【化7】

[RG][C][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][C][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

10

【0207】

チオエーテル連結構築物の例は、以下の連結ペプチド配列であり得るが、これらに限定されない：

【化8】

BI-155-3

[RG][C][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][K][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

20

BI-155-4

[RG][C][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEW DARIS]

|

[RG][K][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

BI-155-5

[RG][K][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][C][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

30

BI-155-6

[RG][K][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEW DARIS]

|

[RG][C][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

Cys-Lysリンカーは、代表的には、一方のペプチドのシステインと他方のペプチドのブロモアセチル誘導体化リジンとの間のチオエーテル結合の形態で確立される。

【0208】

他の連結構築物の例は、以下の連結ペプチド配列であり得るが、これらに限定されない。N-メチル化Lysは、側鎖-側鎖のペプチド結合によりAsp又はGluに連結されてもよい(Nメチル化は当該結合をより安定化する(Lys(Me)はN-メチル化Lys残基を意味する))。

40

【 化 9 - 1 】

BI-155-7

[RG][(Lys(Me))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][D][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

BI-155-8

[RG][(Lys(Me))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDCRIS]

|

[RG][E][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

【 0 2 0 9 】

【化9 - 2】

BI-155-9

[RG][(Lys(Me))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][D][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

BI-155-10

[RG][(Lys(Me))][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][E][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

10

BI-155-11

[RG][D][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][(Lys(Me))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

BI-155-12

[RG][D][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][(Lys(Me))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

20

BI-155-13

[RG][E][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][(Lys(Me))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

30

BI-155-14

[RG][E][TPI(Har)QDWGNRAN][RG][-][TPTRQEWDARIS]

|

[RG][(Lys(Me))][TPT(Har)NGWDVKLS][RG][-][TPI(Har)QEW(Har)SL(Nle)NQEW]

【0210】

実施例3

免疫学的研究

ウサギ免疫化

雌性ニュージーランド白ウサギ (n = 3) を、50% V/Vフロイントアジュバント中の500 μ gのBI400-Bからなる1mlのBI400-Bワクチンで、0、2及び6週目に皮内免疫する(プライミングには完全フロイントアジュバントを使用し、追加免疫には不完全フロイントアジュバントを使用)。ELISA用に個々の血清を単離する。

ヒト又はウサギ血清についての直接ELISA

50~100 μ lのBI400-B(コーティングの1~3日前に、各ペプチドにつき16 μ g/mlで、コーティング緩衝液 - 0.05 M Na_2CO_3 pH9.6 ; CBと呼ぶ - 中で冷所にてプレインキュベートする)又はCBのみ(バックグランドコントロール)を、マイクロタイタープレートのウェル

40

50

のコーティングに4にて一晩使用する。次いで、マイクロタイタープレートを洗浄緩衝液(PBS+1% v/v Triton-X100; WBと呼ぶ)で3回洗浄し、続いて200 µl/ウェルのブロッキング緩衝液(PBS+1% w/v BSA)で室温(RT)にて2時間ブロックする。次いで、プレートをWBで3回洗浄し、続いて50~70 µl/ウェルのヒト(又はウサギ)血清(希釈緩衝液(PBS+1% v/v Triton-X100+1% w/v BSA; DBと呼ぶ)中1:1~1:250の範囲の系列希釈物)を加えて、37にて1時間インキュベートする。次いで、プレートをWBで6回洗浄し、続いて70 µl/ウェルのアルカリホスファターゼ接合Gタンパク質(DB中3 µg/ml; Calbiochem 539305)とRTにて1時間インキュベートする。次いで、プレートをWBで6回洗浄し、続いて100 µl/ウェルの0.3% w/vのフェノフタレインモノホスフェート(Sigma P-5758)と室温にて10~60分間インキュベートする。最後に、100 µl/ウェルのクエンチ溶液(0.1M TRIS+0.1M EDTA+0.5M NaOH+0.01% w/v NaN₃; pH14)を添加してプレートをクエンチし、続いてELISAリーダー(ASYS UVM 340)で550nmにて読み取る。

10

【0211】

実施例4

ELISPOTアッセイによるウイルス特異的応答

1日目に、血液ドナーからのPBMCサンプルを凍結し、温培地で洗浄し、フラスコ中(250000PBMC/cm²)、覆う量の培養培地(ウルトラ-グルタミン, Lonza, BE12-702F701; 10% ウシ胎仔血清(FBS), Fisher Scientific Cat. No. A15-101; ペニシリン/ストレプトマイシン, Fisher Scientific Cat. No. P11-010を含むRPMI 1640)において、5% CO₂、37にて24時間インキュベートして、細胞を凍結から回復させる。2日目に、細胞を、Falcon Microtest Tissue Cultureプレート(96ウェル平底)に、総容量200 µlの培地に50000細胞/ウェルで添加する。37、5% CO₂にて6日間、指定した刺激を並列ウェルに二連で与えるか、又はコントロールとして培地のまま放置する。6日間のインキュベーション後、100 µlの細胞懸濁液を、1 µg/mlの天然型インフルエンザM2eタンパク質でコーティングしたELISPOT (MilliporeマルチスクリーンHTS)プレートに移す。24時間のインキュベーション後、プレートをPBS+0.05% Tween20で4回洗浄し、5回目にPBSで洗浄する(200 µl/ウェル)。マウス抗ヒトIgG又はIgMビオチン(Southern Biotech 9040-08及び9020-08)を、0.5% FBSを含むPBSに希釈し、90分間37にてインキュベートする。洗浄を記載したとおりに繰り返した後、80 µlのストレプトアビジン-アルカリ-ホスファターゼ(Sigma Aldrich, S289)を各ウェルに加え、暗所にて60分間室温でインキュベートする。次いで、ウェルをPBS+0.05% Tween20で2回洗浄し、PBSで4回洗浄した(200 µl/ウェル)後、基質Vector Blue Alkaline Phosphatase SubstrateキットIII(Vector Blue, SK-5300)を加え、7分間室温にて発色させる。流水で反応を停止させ、プレートを乾燥させ、ELISPOTリーダー(CTL-ImmunoSpot(登録商標) S5 UV Analyzer)でスポットを数える。

20

30

【0212】

ELISAによるウイルス特異的応答

100 µlの指定された抗原(1~3日、8 µg/mlで、コーティング緩衝液-0.05M Na₂CO₃ pH9.6; CBと呼ぶ-中で冷所にてプレインキュベートする)又はCBのみ(バックグランドコントロール)を、マイクロタイタープレートのウェルのコーティングに4にて使用する。次いで、マイクロタイタープレートを洗浄緩衝液(PBS+1% v/v Triton-X100; WBと呼ぶ)で3回洗浄し、続いて200 µl/ウェルのブロッキング緩衝液(PBS+1% w/v BSA)で室温(RT)にて2時間ブロックする。次いで、プレートをWBで3回洗浄し、続いて50~70 µl/ウェルのヒト(又はウサギ又はヒツジ)血清(希釈緩衝液(PBS+1% v/v Triton-X100+1% w/v BSA; DBと呼ぶ)中1:5~1:250の範囲の系列希釈物)を加えて、37にて1時間インキュベートする。次いで、プレートをWBで6回洗浄し、続いて70 µl/ウェルのアルカリホスファターゼ接合Gタンパク質(DB中3 µg/ml; Calbiochem 539305)又はヤギ抗マウスIgGビオチン(1 µg/ml, Southern Biotech, 1030-08)とRTにて1時間インキュベートする。ヤギ抗マウスIgGビオチンの場合、プレートを、記載のとおり1回余分に洗浄した後、100 µlのストレプトアビジン-アルカリ-ホスファターゼ(1 µg/ml, Sigma Aldrich, S289)を添加し、RTにて1時間インキュベートする。次いで、プレートをWBで6回洗浄し、続いて

40

50

100 μ l/ウェルの0.3% w/vのフェノフタレイン モノホスフェート(Sigma P-5758)と室温にて10~60分間インキュベートする。最後に、100 μ l/ウェルのクエンチ溶液(0.1M TRIS + 0.1M EDTA + 0.5M NaOH + 0.01% w/v NaN_3 ; pH14)を添加してプレートをクエンチし、続いてELISAリーダー(ASYS UVM 340)で550nmにて測定する。血清の強度、すなわち、液性免疫応答の大きさを、記載した光学密度(OD)値を生じる血清希釈率又は指定した血清希釈率でのOD値として報告する。

【0213】

実施例5

以下の実施例で使用する本発明に従うペプチドは、Sheppard(1978)(J.Chem.Soc., Chem. Commun., 539)のFmoc-ストラテジを使用して、C-末端アミドとしてのSchafer-Nにより合成する。

BI100-190e、BI100-190f、BI100-260b、BI100-260c、BI100-260d、BI100-260e及びBI100-260fを、試験するC末端にビオチンを有して及び有しないでSchafer-Nにより合成した

【0214】

細胞透過アッセイ

1セットのペプチドをC-末端でビオチン化し、(長さ及びタイプに関して)種々のアミノ酸の組合せを、本発明の式Iに従うペプチド中の配列ボックスZ¹、Z⁴及びZ⁷に付加した。1人の供血者からの増殖細胞でペプチドを試験した。

本発明に従うペプチドのアミノ酸配列の概略図(各Zはアミノ酸配列を規定する)：

【化10】

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

【0215】

ビオチン化ペプチドの細胞内染色

96-ウェルU底ポリスチレンプレート(NUNC, cat no: 163320)をヒトPBMCの染色に使用した。簡潔には、8 μ lの、表1又は表2によるN-又はC-末端ビオチン化ペプチド(すなわち、各ペプチドについて5mM、2.5mM及び1.25mMで試験)を、37 にて2時間、40 μ lの供血者PBMC(12.5 \times 10⁶細胞/ml)とインキュベートした。次いで、細胞を150 μ lのCellwash(BD, cat no: 349524)で3回洗浄し、続いて各細胞ペレットを100 μ lのトリプシン-EDTA(Sigma, cat no: T4424)で再懸濁後、37 にて5分間インキュベートした。次いで、トリプシン処理細胞を150 μ lのCellwash(BD, cat no: 349524)で3回洗浄し、続いて、製造業者の指示に従って、BD Cytofix/CytopermTM plus(BD, cat no: 554715)で再懸濁後、4 にて20分間インキュベートした。その後、細胞を150 μ lのPermWash(BD, cat no: 554715)で2回洗浄した。次いで、ビオチン化ペプチド及び樹状細胞を可視化する目的で、細胞をそれぞれストレプトアビジン-APC(BD, cat no: 554067)及び抗-hCD11c(eBioscience, cat no: 12-0116)で製造業者の指示に従って4 にて30分間染色した。次いで、細胞を150 μ lのPermWashで3回洗浄し、続いて染色緩衝液(BD, cat no: 554656)中に再懸濁後、フローサイトメトリに供した。樹状細胞をリンパ球領域の外側でのCD11c+事象(すなわち、リンパ球より高いFSC及びSSCシグナル)としてゲーティングした。合計200,000細胞を、HTSローダーを備えるFACSCanto IIフローサイトメータで獲得し、ペプチド-蛍光(すなわち、GeoMean)に関する総細胞及び樹状細胞の両方のヒストグラムを作成した。

【0216】

ビオチン化ペプチドの細胞外染色

96-ウェルU底ポリスチレンプレート(NUNC, cat no: 163320)をヒトPBMCの染色に使用した。簡潔には、8 μ lの、表1又は表2によるN-又はC-末端ビオチン化ペプチド(すなわち、各ペプチドについて5mM、2.5mM及び1.25mMで試験；全てのペプチドはSchaferが製造)を、37 にて2時間、40 μ lの供血者PBMC(12.5 \times 10⁶細胞/ml)とインキュベートした。次いで、細胞を150 μ lのCellwash(BD, cat no: 349524)で3回洗浄した後、ビオチン化ペ

プチド及び樹状細胞を可視化する目的で、細胞をそれぞれストレプトアビジン-APC(BD, cat no: 554067)及び抗-hCD11c(eBioscience, cat no: 12-0116)で製造業者の指示に従って4 にて30分間染色した。次いで、細胞を150 µlのCellwash(BD, cat no: 349524)で3回洗浄し、続いて染色緩衝液(BD, cat no: 554656)中に再懸濁後、フローサイトメトリに供した。樹状細胞をリンパ球領域の外側でのCD11c+事象(すなわち、リンパ球より高いFSC及びSSCシグナル)としてゲーティングした。合計200,000細胞を、HTSローダーを備えるFACSCanto IIフローサイトメータで獲得し、ペプチド-蛍光(すなわち、GeoMean)に関する総細胞及び樹状細胞の両方のヒストグラムを作成した。

【0217】

実施例 6

陽性CTL応答は、代替的に、ELISPOTアッセイにより評価されてもよい。

ELISPOTアッセイによるヒトIFN-細胞傷害性T-細胞(CTL)応答

簡潔には、1日目に、HCV患者からのPBMCサンプルを、フラスコにおいて(430,000 PBMC/cm²)、L-グルタミン(MedProbe Cat. No. 13E17-605E)、10%胎仔ウシ血清(FBS)(Fisher Scientific Cat. No. A15-101)及びペニシリン/ストレプトマイシン(Fisher Scientific Cat. No. P11-010)を補充した被覆量の培養培地(RPMI 1640 Fisher Scientific; Cat No. PAAE15-039)中、37、5%CO₂にて2時間インキュベートして、単球を接着させた。非接着性細胞を単離し、洗浄して、更なる使用までFBS中10% V/V DMSOに凍結させた。接着性細胞を培養培地で注意深く洗浄し、続いて2 µg/ml最終濃度のhrGM-CSF(Xiamen amoyto p biotech co, cat no: 3004.9090.90)及び1 µg/mlのhrIL-4(Invitrogen, Cat no: PHC0043)を含む培養培地中で37 にて3日目までインキュベートした。その後、6日目に、この手順を繰り返す。7日目に、培養樹状細胞(5 000~10 000/ウェル)を、解凍した自家非接着性細胞(200 000/ウェル)、抗原サンプル(ペプチド抗原については1~8 µg/mlの最終濃度; コンカナバリンA(Sigma, Cat no: C7275)又はPHA(Sigma, Cat no: L2769)については5 µg/ml最終濃度)、任意に抗-アネルギー抗体(抗-PD-1(eBioscience, cat no: 16-9989-82)及び抗-PD-L1(eBioscience, cat no: 16-5983-82)の両方について0.03~0.05 µg/mlの最終濃度)と共に、0.5 µg/ウェルの抗-ヒト インターフェロンでコートしたELISPOT(Millipore multiscreen HTS)プレートに添加した。プレートを一晩インキュベートし、スポットを製造業者に従って発色させた。スポットをELISPOTリーダー(CTL-ImmunoSpot (登録商標) S5 UV Analyzer)で読み取った。

【0218】

実施例 7

REVEAL & ProVE(登録商標) Rapid Epitope Discovery Systemの詳細

列挙した九量体についてのHLAに対する結合特性を以下のHLA-クラスについて試験する

HLA-A1、HLA-A2、HLA-A3、HLA-A11、HLA-A24、HLA-A29、HLA-B7、HLA-B8、HLA-B14、HLA-B15、HLA-B27、HLA-B35、HLA-B40。

ペプチドは、Prospector PEPscreen(登録商標): カスタムペプチドライブラリとして合成する。8~15アミノ酸長のペプチドを0.5~2 mgの量で、高い平均純度で合成する。MALDI-TOF質量分析による品質管理を100%のサンプルについて実施する。

REVEAL™結合アッセイにより、各候補ペプチドの1以上のMHCクラスI対立遺伝子に結合する能力及びMHC-ペプチド複合体を安定化する能力を決定した。この結合を高及び中親和性T細胞エピトープの結合と比較することにより、タンパク質配列中の可能性の最も高い免疫原性ペプチドを同定することができる。検出は、天然型コンホメーションのMHC-ペプチド複合体の存否に基づく。

各ペプチドに、既知のT細胞エピトープである陽性コントロールペプチドとの比較でスコアを与える。試験ペプチドのスコアは、陽性コントロールペプチドにより生じたシグナルのパーセンテージとして定量的に示す。ペプチドは、推定の合格又は不合格結果を有す

10

20

30

40

50

ると表わされる。アッセイ性能は、試験対象の対立遺伝子により弱い親和性で結合することが知られている中間コントロールペプチドを含ませることによって確認する。

【0219】

実施例 8

細胞内染色：

HCV、インフルエンザ又はCMVに由来するZ³及びZ⁶を有する本明細書に記載のペプチドを調製し、上記「細胞透過アッセイ」に記載される実験で細胞内染色について試験する。

10人のドナーのパフィーコートによる結果の平均(各ドナーについてN-ビオチンに対して規格化済み)を図3及び4に示す。

【0220】

実施例 9

表10. 本発明のペプチドとの比較用のコントロールとして使用し、本発明の一部ではないが、グリシン及びセリンにより連結された同じエピトープ(Z3、Z6、Z9)を有するペプチド(Z = ノルロイシン、X = ホモアルギニン、biotcはビオチン化リジン残基がC末端に付加されていることを示す)

【表11】

ペプチド	-	Z3	-	Z6	-	Z9	C-ter tag
BI330-72-2-ns-biotc	GS	VITYSIFLIVS	GS	GGNVIGGIYZIPR			ビ ^o チン-NH ₂
BI330-83-ns-biotc	GS	TANWARVIS	GS	ANWAKVIL	S	NWAKVI	ビ ^o チン-NH ₂
BI310-511-ns-biotc	S	GYLPAVGAPI	GS	VIRVIAHGLRL			ビ ^o チン-NH ₂
BI100-330-ns-biotc	GS	TAYERZCNIL	GS	GLEPLVIAGILA			ビ ^o チン-NH ₂
BI100-270-ns-biotc	GS	TVIGASZIPLL	GS	TPIXQDWENRAN			ビ ^o チン-NH ₂
BI100-130-ns-biotc	GS	AAFEEZXITS	GS	VAFEDLXZZSFI			ビ ^o チン-NH ₂

【0221】

結果

足場ペプチドのビオチン化版を細胞内及び細胞外取込みについて試験した。図1及び2から理解されるように、全ての試験ペプチドは、コントロールペプチドのN-ビオチン(N-bio)と比較して、より強い細胞内及び細胞外取込みを有していた。また、本発明に従うペプチドの取り込みを、代わりにグリシン及びセリン残基で連結された同じエピトープを有するペプチドと比較したとき(表11)、本発明に従う試験ペプチドは、概して、より高い取込みを有していた。試験ペプチドの多くが非常に強い取込みを示しており、これらについ

10

20

30

40

50

ては、細胞アッセイ系の飽和を観察している可能性がある。

値は、10人(5人)のドナーからのパフィーコート及び3つ(4つ)の濃度の各ペプチドについての読取値の平均を表す(足場(非足場)ペプチドについて各ドナーのN-ビオチンの値で規格化済み)。

【0222】

表11. 本発明のペプチドの細胞内及び細胞外取込み(太字)を、Gly及びSer残基で連結した同じエピトープを含むペプチド(太字でないイタリック体)と比較。10人(5人)のドナーからのパフィーコート及び3つ(4つ)の濃度の各ペプチドについての読取値のメジアン(足場(非足場)ペプチドについて各ドナーのN-ビオチンの値で規格化済み)。

【表12】

ペプチド (ビオチン化)	細胞内取込み	細胞外取込み
BI100-270	2.05	20.47
BI100-270b	3.35	16.54
BI100-270c	2.91	9.56
BI100-270d	5.73	4.77
BI100-270e	10.26	3.54
<i>BI100-270ns</i>	<i>1.30</i>	<i>1.29</i>
BI100-330	70.36	655.35
BI100-330b	76.42	744.11
BI100-330c	880.85	244.29
BI100-330d	80.82	592.82
BI100-330e	23.89	529.05
<i>BI100-330ns</i>	<i>1.82</i>	<i>416.04</i>
BI310-511	22.62	227.46
BI310-511b	67.29	466.71
BI310-511c	31.83	203.62
BI310-511d	70.64	267.15
BI310-511e	44.59	473.80
BI310-511f	26.85	178.61
BI310-511g	66.74	171.31
<i>BI310-511ns</i>	<i>3.85</i>	<i>4.56</i>
BI330-83	194.69	364.04
BI330-83b	120.10	518.60
BI330-83c	154.43	435.66
BI330-83d	52.14	267.38
<i>BI330-83ns</i>	<i>63.51</i>	<i>380.25</i>

【0223】

実施例10

インフルエンザウイルスチャレンジに対するHLA A2マウスの保護におけるペプチドベースのインフルエンザワクチンの効果

C57/B6/Tg HLA A2マウス(群あたりn = 10マウス)を、0週及び2週目に、50 µgの各ペプチド又はワクチンコントロールとして与える不活化インフルエンザA/PR8(H1N1)ウイルスのHA 0.07 µgを含有する溶液の皮下投与(2 × 50 µl; 尾基部の各側)により免疫した。

10

20

30

40

50

4週目に、ウイルス感染に対する免疫応答を測定するため、マウスを生インフルエンザウイルスに感染させた。チャレンジは、インフルエンザAのマウス適合株を用いて 1×10^5 TCID₅₀/マウスの用量(同じマウス系統での滴定により決定した、死亡することなく確実に感染させるに十分な用量)で行った。その後、動物を7日間モニターし、チャレンジの開始時及び3日目からマウスを屠殺し、血清を回収するまで毎日、体重の減少を観察した。実験開始前及び屠殺時に、全ての群のマウスについて個々の血清を集めた。

【0224】

【表13】

群	処置
1	ペプチドでのワクチン接種+アジュバントProvax(0、2週)
2	ペプチドでのワクチン接種+アジュバントISA 51(0、2週)
3	不活化した従来のワクチンでのワクチン接種(0、2週)
4	ナীবマウス

10

【0225】

【表14】

生存 (n)				
群	日			
	1-4	5	6	7
1 ペプチド, Provax	10	10	10	7
2 ペプチド, ISA 51	10	10	10	9
3 PR8	10	9	9	6
4 ナীব	10	10	10	8

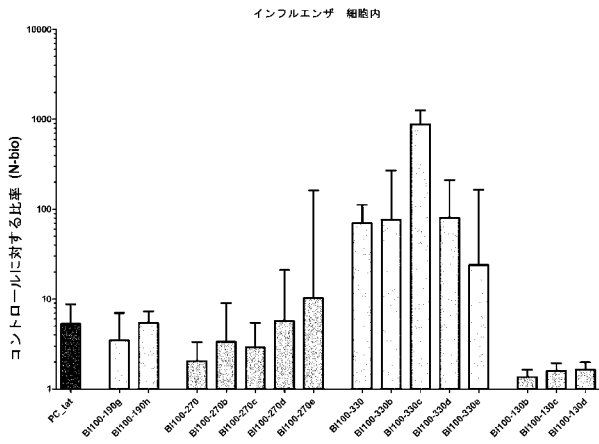
20

【0226】

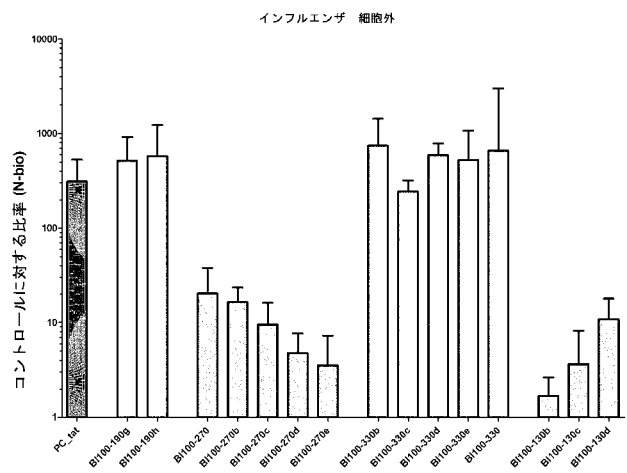
結果

チャレンジ後の体重減少に続いて、アジュバントとしてISA51又はプロバックスのいずれかと共にペプチドワクチンを投与した両群について、標準的な不活化ウイルスワクチンPR8を投与したマウス又は無処置マウスと比較して明白な保護効果が観察される(図5)。

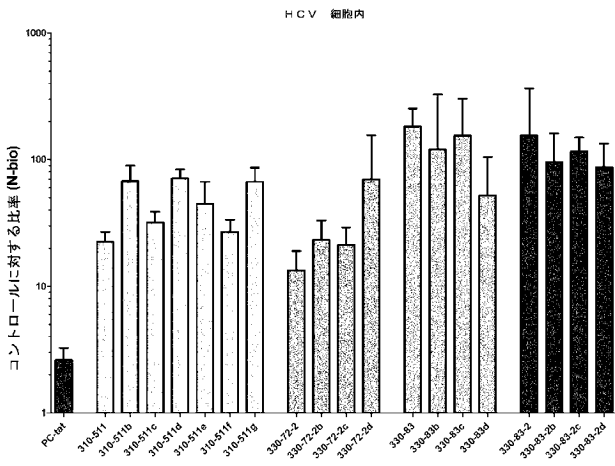
【 図 1 】



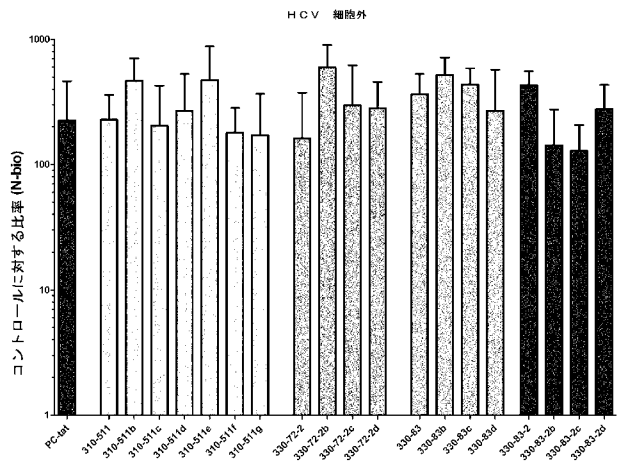
【 図 2 】



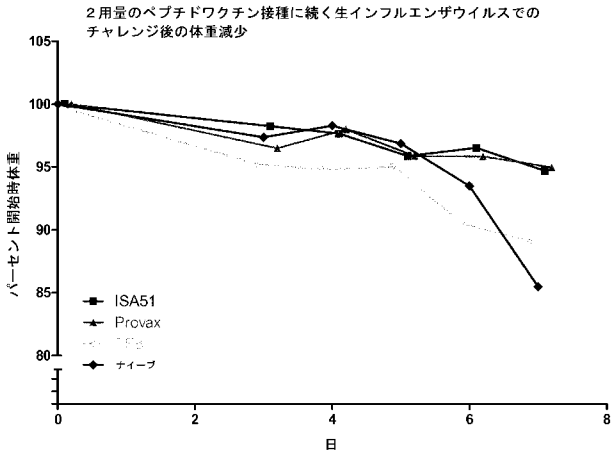
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 配列表 】

2015521206000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/061751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K7/08	C07K14/00	G01N33/68 A61K39/395 C07K14/005
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K G01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/52040 A1 (BIONOR A/S) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application the whole document -----	1-58, 61-101
A	WO 02/20554 A2 (BIONOR IMMUNO AS) 14 March 2002 (2002-03-14) the whole document -----	1-101
A	WO 2011/000962 A2 (BIONOR IMMUNO AS) 6 January 2011 (2011-01-06) the whole document -----	1-101
A	WO 02/20555 A2 (BIONOR IMMUNO AS) 14 March 2002 (2002-03-14) the whole document -----	1-101
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 August 2013		Date of mailing of the international search report 22/08/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Masturzo, Pietro

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/061751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	W0 2012/092934 A1 (BIONORIMMUNO AS) 12 July 2012 (2012-07-12) cited in the application the whole document	1-58, 61-101
X,P	W0 2012/072088 A1 (BIONOR IMMUNO AS) 7 June 2012 (2012-06-07) cited in the application the whole document	1-58, 61-101

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0052040	A1	08-09-2000	AT 397014 T 15-06-2008
			AU 771827 B2 01-04-2004
			AU 3335800 A 21-09-2000
			BR 0008741 A 08-01-2002
			CA 2363947 A1 08-09-2000
			CN 1346367 A 24-04-2002
			CN 101328208 A 24-12-2008
			CN 101328209 A 24-12-2008
			CN 101328210 A 24-12-2008
			CZ 20013195 A3 13-02-2002
			DK 1159298 T3 25-08-2008
			EP 1159298 A1 05-12-2001
			ES 2307496 T3 01-12-2008
			HK 1044778 A1 24-04-2009
			HU 0200265 A2 29-06-2002
			ID 30497 A 13-12-2001
			JP 2002541069 A 03-12-2002
			JP 2011074081 A 14-04-2011
			JP 2013032384 A 14-02-2013
			JP 2013032386 A 14-02-2013
			NO 991078 A 05-09-2000
			NZ 514619 A 31-10-2003
			NZ 525751 A 29-10-2004
			NZ 525752 A 29-10-2004
			NZ 525753 A 29-10-2004
			PT 1159298 E 04-09-2008
			SK 12402001 A3 05-02-2002
			US 6706859 B1 16-03-2004
			US 2004259797 A1 23-12-2004
			US 2008107669 A1 08-05-2008
			US 2008107670 A1 08-05-2008
			WO 0052040 A1 08-09-2000
			ZA 200107072 A 27-11-2002
-----	-----	-----	-----
WO 0220554	A2	14-03-2002	AR 033998 A1 21-01-2004
			AR 071262 A2 09-06-2010
			AT 406380 T 15-09-2008
			AU 8270601 A 22-03-2002
			AU 2007202739 A1 05-07-2007
			BR 0114036 A 22-07-2003
			CA 2421193 A1 14-03-2002
			CN 1460111 A 03-12-2003
			CN 101104636 A 16-01-2008
			EP 1322665 A2 02-07-2003
			EP 1878742 A2 16-01-2008
			ES 2312465 T3 01-03-2009
			HK 1059940 A1 01-06-2007
			HU 0303134 A2 29-03-2005
			JP 2004508381 A 18-03-2004
			JP 2011219481 A 04-11-2011
			MY 136081 A 29-08-2008
			NO 20004413 A 05-03-2002
			NZ 524556 A 28-01-2005
			NZ 535148 A 29-06-2007
			SK 4022003 A3 11-09-2003
			US 2004115615 A1 17-06-2004
			US 2007237783 A1 11-10-2007
			WO 0220554 A2 14-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ZA 200301740 A	21-06-2004

WO 2011000962	A2 06-01-2011	AU 2010267996 A1	02-02-2012
		CA 2767063 A1	06-01-2011
		CN 102711791 A	03-10-2012
		EA 201270124 A1	30-07-2012
		EP 2448593 A2	09-05-2012
		JP 2012531219 A	10-12-2012
		US 2012263720 A1	18-10-2012
		WO 2011000962 A2	06-01-2011

WO 0220555	A2 14-03-2002	AR 033997 A1	21-01-2004
		AT 378350 T	15-11-2007
		AU 8633601 A	22-03-2002
		BR 0114046 A	22-07-2003
		CA 2421199 A1	14-03-2002
		CN 1458936 A	26-11-2003
		CN 101628933 A	20-01-2010
		DE 60131432 T2	18-09-2008
		EP 1322666 A2	02-07-2003
		ES 2296793 T3	01-05-2008
		HU 0303132 A2	29-03-2005
		JP 2004508382 A	18-03-2004
		NO 20004412 A	05-03-2002
		NZ 524557 A	29-04-2005
		NZ 535908 A	31-03-2006
		SK 4012003 A3	11-09-2003
		US 2005053616 A1	10-03-2005
		WO 0220555 A2	14-03-2002
		ZA 200301742 A	21-06-2004

WO 2012092934	A1 12-07-2012	AU 2012204955 A1	04-07-2013
		CA 2821995 A1	12-07-2012
		WO 2012092934 A1	12-07-2012

WO 2012072088	A1 07-06-2012	AU 2011335551 A1	20-06-2013
		CA 2819416 A1	07-06-2012
		WO 2012072088 A1	07-06-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K	14/025 (2006.01)	C 0 7 K 14/025	
C 0 7 K	14/11 (2006.01)	C 0 7 K 14/11	
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/00	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N	33/543 (2006.01)	G 0 1 N 33/543	5 4 5 A
G 0 1 N	33/569 (2006.01)	G 0 1 N 33/569	H
G 0 1 N	33/574 (2006.01)	G 0 1 N 33/569	L
G 0 1 N	33/576 (2006.01)	G 0 1 N 33/574	C
		G 0 1 N 33/576	Z

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

(74)代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

(72)発明者 ソレンセン, ビージャー

ノルウェー、エヌオー - 0 1 1 6 オスロ、ヴィカ、ピー . オー . ボックス 1 4 7 7、クロンブリンセス マーサ プラス 1、シーノオー ビオノール ファーマ エーエスエー

(72)発明者 オクヴィスト, マッツ

ノルウェー、エヌオー - 0 1 1 6 オスロ、ヴィカ、ピー . オー . ボックス 1 4 7 7、クロンブリンセス マーサ プラス 1、シーノオー ビオノール ファーマ エーエスエー

(72)発明者 ホヴデン, アント オーヴェ

ノルウェー、エヌオー - 0 1 1 6 オスロ、ヴィカ、ピー . オー . ボックス 1 4 7 7、クロンブリンセス マーサ プラス 1、シーノオー ビオノール ファーマ エーエスエー

(72)発明者 グロンヴォルド, マハ ソメルフェルト

ノルウェー、エヌオー - 0 1 1 6 オスロ、ピー . オー . ボックス 1 4 7 7、クロンブリンセス マーサ プラス 1、シーノオー ビオノール ファーマ エーエスエー

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA31 CA01 CA07 CA09 CA11 CA20 DA01 DA02

DA05 DA11 EA04 GA11 HA01 HA11

4B065 AA01X AA57X AA87X AA90X AA95Y AB01 AC14 BA01 CA24 CA44
CA45
4C085 AA03 DD62 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA01 DA86 EA20 EA31 EA50 FA71
FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2015521206A5	公开(公告)日	2016-08-12
申请号	JP2015515530	申请日	2013-06-06
[标]申请(专利权)人(译)	比奥诺尔免疫有限公司		
申请(专利权)人(译)	Bionoru Imyuno Eesu		
[标]发明人	ソレンセンビージャー オクヴィストマツ ホヴデンアールトオーヴェ グロンヴォルドマハソメルフェルト		
发明人	ソレンセン,ビージャー オクヴィスト,マツ ホヴデン,アールト オーヴェ グロンヴォルド,マハ ソメルフェルト		
IPC分类号	C07K7/08 C12N15/09 C07K14/005 C07K14/18 C07K14/155 C07K14/025 C07K14/11 C07K14/00 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 A61K39/00 A61P31/12 A61P31/16 A61P31/18 A61P35/00 A61P29/00 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/569 G01N33/574 G01N33/576		
CPC分类号	A61P29/00 A61P31/12 A61P31/14 A61P31/16 A61P31/18 A61P31/20 A61P31/22 A61P35/00 A61P37 /04 C07K7/08 C07K14/001 C07K14/005 A61K38/00 C07K7/06 G01N33/56977 G01N2333/045 G01N2333/11 G01N2333/186 G01N2469/20		
FI分类号	C07K7/08.ZNA C12N15/00.A C07K14/005 C07K14/18 C07K14/155 C07K14/025 C07K14/11 C07K14 /00 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.101 A61K39/00.H A61P31/12 A61P31/16 A61P31/18 A61P35/00 A61P29/00 G01N33/53.D G01N33/543.545.A G01N33/569.H G01N33/569.L G01N33/574.C G01N33/576.Z		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA31 4B024/CA01 4B024/CA07 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024 /CA20 4B024/DA01 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA11 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AA90X 4B065/AA95Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA45 4C085/AA03 4C085/DD62 4C085 /EE01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA01 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA31 4H045/EA50 4H045/FA71 4H045/FA74		
代理人(译)	清稻本润一 富田雅美		
优先权	61/656256 2012-06-06 US		
其他公开文献	JP2015521206A JP6310909B2		

摘要(译)

本发明涉及用于治疗，诊断和预测病毒感染的新肽和方法，包括HCV，HIV，HPV，CMV和流感的感染。本发明还涉及鉴定和提供可用于治疗和诊断的肽的方法。

