



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0094107
(43) 공개일자 2019년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/20 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) *A61K 39/39* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/208 (2013.01)
A61K 39/0011 (2018.08)
- (21) 출원번호 10-2019-0011689
 (22) 출원일자 2019년01월30일
 심사청구일자 2019년01월30일
- (30) 우선권주장
 1020180013329 2018년02월02일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
주식회사 에스엘백시젠
 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (써동703호(삼평동, 코리아바이오파크))
- (72) 발명자
서용복
 서울특별시 서초구 양재대로2길 90, 204동 704호
최영우
 서울특별시 서초구 강남대로30길 35, 308호
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
한윤호

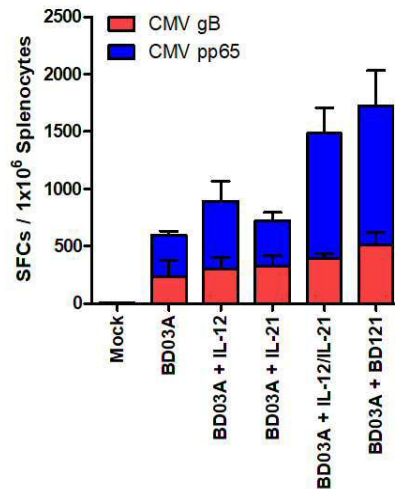
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **신규 백신 면역보조제**

(57) 요약

본 발명은 신규 백신 면역보조제에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 IL-12 단백질 및 IL-21 단백질을 유효성분으로 포함하거나 상기 IL-12 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 면역보조제에 관한 것이다.

대표도 - 도8b



(52) CPC특허분류

A61K 39/12 (2013.01)

A61K 39/39 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

A61P 31/00 (2018.01)

(72) 발명자

심상희

경기도 성남시 분당구 분당내곡로 159, A동 1308호

진현탁

경기도 성남시 분당구 정자일로213번길 5, 302동
1102호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI15C2915

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 질환극복기술개발사업/보건의료기술연구개발사업

연구과제명 인유두종바이러스 감염 질환들 치료를 위한 범용 DNA 백신 후보 물질 개발

기 여 율 1/1

주관기관 주식회사 에스엘바이젠

연구기간 2015.12.03 ~ 2018.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

IL-12 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 면역보조제.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상을 포함하는 백신 면역보조제:

상기 IL-12 단백질을 구성하는 p35 사슬(IL-12p35) 및 p40 사슬(IL-12p40)를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 내지 세 개의 벡터; 및

상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 mRNA 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

B 림프구 특이적 면역반응을 야기하지 않으면서 T 림프구 특이적 면역반응을 촉진하는, 백신 면역보조제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 IL-12p35 단백질은 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는, 백신 면역보조제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 IL-12p40 단백질은 서열번호 2로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-12p40인, 백신 면역보조제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 IL-21 단백질은 서열번호 3으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-21인, 백신 면역보조제.

청구항 7

제1항에 있어서,

하기 중 어느 하나 이상을 추가적으로 포함하는 백신 면역보조제:

MIP-1 α 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MIP-1 α 유전자컨스트럭트; 및

상기 MIP-1 α 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질 중 어느 하나 이상에 IRES 또는 링커 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 작동가능하게 연결된 복합 유전자 컨스트럭트; 및

MIP-1 α 단백질을 암호화하는 mRNA 분자.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 MIP-1α 단백질은 서열번호 10으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는, 백신 면역보조제.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 MIP-1α 유전자컨스트럭트는 별도의 발현벡터에 포함되거나, 상기 IL-12 단백질을 구성하는 p35 사슬(IL-12p35) 및 p40 사슬(IL-12p40)를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 내지 세 개의 벡터 중 어느 하나 이상의 벡터 내에 포함되는, 백신 면역보조제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 면역 백신보조제; 및

감염성 바이러스 유래 항원, 상기 항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 또는 상기 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 항원 유전자컨스트럭트 또는 상기 유전자컨스트럭트를 포함하는 발현벡터를 유효성분으로 포함하는 바이러스 감염 예방 및 치료용 백신 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 감염성 바이러스 유래 항원은 EBV(Epstein-Barr virus), HAV(hepatitis A virus), HBV(hepatitis B virus), HCV(hepatitis C virus), HDV(hepatitis D virus), HEV(hepatitis E virus), 한탄바이러스(Hantaan virus), CMV(cytomegalovirus), HIV(human immunodeficiency virus), 독감 바이러스(influenza virus), HPV(human papilloma virus), 소아마비 바이러스(poliiovirus), 에볼라 바이러스(ebolavirus), 로타바이러스(rotavirus), 뎅기열바이러스(dengue virus), 웨스트나일 바이러스(West Nile virus), 황열바이러스(yellow fever virus), 아데노바이러스(adenovirus), 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus), BK 바이러스(BK virus), 천연두 바이러스(smallpox virus), 지카 바이러스(Zika virus), 중증열성혈소판감소증후군 바이러스(SFTS virus) 또는 HSV(herpes simplex virus) 유래 항원인, 백신 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 백신 면역보조제; 및

암항원,

상기 암항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드,

상기 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 유전자컨스트럭트 또는

상기 유전자컨스트럭트를 포함하는 발현벡터를 유효성분으로 포함하는 암치료용 백신 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 암항원은 인유두종바이러스(HPV) 유래 항원, 태아성 암항원(carcinoembryonic antigen), 전립선 특이적 항원(PSA), 전립선 특이적 막항원(PSMA), Her2/neu, MUC-1, BCR/ABL, 알파-페토프로테인(AFP), 엡스타인 바 바이러스(EBV) 유래 항원, 인간간염바이러스 B(HBV) 유래 항원, 인간간염바이러스 C(HCV) 유래 항원, 암항원-125(CA-125), 암항원-72-4(CA-72-4), 암항원-15-3(CA-15-3), 또는 암항원-19-9(CA-19-9)인, 백신 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 면역 백신보조제를 백신조성물과 함께 또는 상기 백신조성물 투여 전후로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 백신조성물에 의한 T 림프구 특이적 면역반응 촉진방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 백신보조제는 생체내 전기천공법에 의해 개체에 투여되는, T 림프구 특이적 면역반응 촉진방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 개체의 B 세포 특이적 면역반응은 유도하지 않으면서 T 림프구 특이적 면역반응만 선택적으로 유도하는, T 림프구 특이적 면역반응 촉진방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 백신 면역보조제에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 T 세포 특이적 면역반응을 선택적으로 강화시킬 수 있는, 항암백신 등의 치료효과를 극대화시킬 수 있는 신규 백신 면역보조제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 백신은 병원균 감염에 대한 방어를 목적으로 항원에 대한 면역반응을 생성하도록 하기 위해 사용되는 의약품으로서 최근 개발되고 있는 백신들은 주로 재조합 단백질(recombinant protein)을 항원으로 사용하고 있다. 재조합 단백질은 사균 백신이나 약독화 생백신에 비하여 부작용이 적고 안전하지만 면역원성이 낮으므로 감염 방어에 충분한 면역력을 생성하기 위해 백신 면역보조제(vaccine adjuvant)를 함께 사용한다.

[0003] 백신 면역보조제는 작용기전에 따라 크게 항원의 전달체, 면역증강제, 면역반응을 자극하는 동시에 항원에 대한 매트릭스로서 작용하는 것 등의 세 가지 종류로 구별된다. 백신 면역보조제를 효과적으로 사용하면 (1) 재조합 항원의 면역원성을 증가시키고, (2) 항원 투여량을 줄이거나 면역화 횟수를 줄일 수 있으며, (3) 면역력이 약한 유아와 노인에게서 면역원성을 향상시키는 등의 다양한 효과를 얻을 수 있다. 그러나 이러한 백신 면역보조제의 유용성에도 불구하고 아직까지 사람백신에 사용할 수 있도록 허가를 받은 백신 면역보조제가 많지 않은데 이는 백신 면역보조제로 선택되기 위해서 고려해야 할 사항들이 많기 때문이다. 이상적인 백신 면역보조제의 조건은 안전성과 내약성이 우수하고, 제조방법이 간단하며 비용이 저렴해야 한다는 점이다. 또한 체내 반감기가 길고 생분해가 가능해야 하며 면역보조제 자체에 대해서는 면역반응을 유발하지 않아야 한다. 특히 이 중에서도 백신 면역보조제의 안전성 문제가 가장 중요시 된다.

[0004] 현재 유럽 및 미국에서 승인을 받아 백신에 사용되고 있는 백신 면역보조제로는 알루미늄염, MF59, AS03, AS04 등이 있다. 알루미늄염은 주로 Al(OH)₃ 또는 AlPO₄ 형태로 사용되는데 일반적으로 단백질 항원을 흡착하여 천천히 방출함으로써 면역증강효과를 나타내는 것으로 생각되었다. 그러나 최근에 알루미늄염이 수지상세포(dendritic cell)를 활성화시키고 인터류킨(IL)-1β와 IL-18과 같은 사이토카인 분비를 촉진시키는 것으로 알려졌다. 알루미늄염은 여러 백신에 널리 사용되며 매우 안전한 것으로 생각되고 있지만 알러지 반응을 유발하고 신경독성도 있는 것으로 추정되고 있다. 또한 항체가 매개된 체액성 면역반응은 강하게 유도하나 세포성 면역반응은 거의 유도하지 못하며, 동결보존이 불가능하다는 단점이 있다.

[0005] 노바티스(Novartis)사의 MF59(Ott et al., Pharm Biotechnol. 6: 277-296, 1995)와 GSK사의 AS03(Li et al., J. Virol. 80(3):1414-1426, 2006)은 수중유(oil-in-water, o/w) 유화액(emulsion) 형태의 면역보조제로 모두 스쿠알렌(squalene)을 기본 성분으로 한다. 수중유 유화액 면역보조제는 항원제시세포(antigen-presenting cell)를 활성화시켜 항원흡수와 사이토카인 분비를 촉진시키고, 케모카인 수용체(chemokine receptor)의 발현을 증가시켜 항원제시세포들의 이동을 증가시킨다. MF59와 AS03은 2009년 유행한 신종인플루엔자에 대한 백신에서 항원의 면역원성을 증가시키고 사용 항원량을 감소시킬 목적으로 사용되었으며 임상시험에서 항체생성률과 교차 방어효능을 증가시키는 효과가 있음이 확인되었다. 스쿠알렌 이외에 사람에게 사용할 수 있는 자연에서 만들어지는 유체를 활용하여 다양한 유화액 면역보조제가 개발되고 있으나 과도한 면역반응 및 독성으로 인해 실용화의 어려움이 있다. 리포솜, 면역자극 복합체, 바이러스 유사입자 등 미립자 전달체들도 면역보조제로 개발되고 있는데 보통 이들은 항원을 캡슐화하여 백신전달체 및 보조제로 개발되고 있다. 특히 리포솜에 대한 연구가 활발한데 리포솜은 항원을 캡슐화하는 동시에 백신 전달과 면역보조제로 활동할 수 있는 지질층을 구성하는 합성 구체로서, 지질층의 수, 전하, 구성 및 제조방법에 따라 그 활성이 달라진다. 리포솜은 단백질과 다당류 항원에 대해 체액성 면역과 세포성 면역을 증강시킨다. 그러나 제조상의 어려움이나, 안정성 등으로 사용이 제한되고 있고 특히 면역반응을 높이는 보조제로서의 역할보다 항원전달체에 더 가까우므로 강력한 면역활성 작용을 위해

면역자극성분을 추가할 필요가 있다. 현재 GSK사는 리포솜에 단일인산화 지질(monophosphoryl lipid A, MPL)를 첨가한 면역보조제 AS01B를 개발하고, 이를 결핵과 말라리아 질환에 대한 백신 면역보조제로 적용하고자 개발하고 있다(WO96/33739A).

[0006] 그러나, 상기 백신 면역보조제들은 세포성 면역반응을 증강시키기는 하나, 주로 체액성 면역이 필요한 바이러스 등의 감염성 질환의 예방 및 치료를 위한 백신 조성물의 면역보조효과를 위해 개발된 것들이어서, 암 등의 세포성 면역 반응이 필요한 질환에 대한 예방 및 치료용 백신에 대한 효과는 아직 검증되지 않고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 상술한 바와 같이, 아직까지 T 세포에 특이적인 면역반응을 강화시킴으로써 암 등의 세포성 면역반응의 강화가 필요한 질환의 예방 및 치료는 물론 종래의 바이러스 등의 감염에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 및 치료에도 효율적인 백신 면역보조제의 개발이 절실하게 요구되고 있는 실정이다. 이에, 본 발명자들은 상기 문제점을 포함한 다양한 문제점을 해결하기 위해, T 세포 면역반응 특이적인 면역강화를 통해 백신의 효능을 증진시킬 수 있는 신규 백신 면역보조제를 제공하고자 한다. 그러나, 본 발명이 상기 목적에 의해 한정되는 것은 아니다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 관점에 따르면, IL-12 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 면역보조제가 제공된다.

[0009] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, IL-12 단백질 및 IL-21 단백질을 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 면역보조제가 제공된다.

[0010] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 면역 백신보조제 및 면역화 대상 항원을 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 조성물이 제공된다.

[0011] 아울러 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 면역 백신보조제를 백신조성물과 함께 또는 상기 백신조성물 투여 전후로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 백신조성물에 의한 T 림프구 특이적 면역반응 촉진방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제인 BD-121의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이고, 도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제인 BD-121A의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 14가 HPV DNA 백신 BD-14의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 CMV DNA 백신의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이다.

도 4a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신에 포함되는 BD-02B의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이고, 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신에 포함되는 BD-02C의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신의 유전자컨스트럭트를 개략적으로 도시한 개요도이다.

도 6은 종래 2가 HPV DNA 백신 단독 또는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 BD-121과의 병용 투여시 항원 특이적인 T 세포 면역반응을 분석한 ELISPOT 분석결과를 나타내는 그래프이다.

도 7a는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 hBD-121 컨스트럭트로 형질감염된 COS-7 세포의 배양 상등액 내의 IL-12 및 IL-21의 농도를 ELISA로 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7b는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 mBD-121 컨스트럭트로 형질감염된 COS-7 세포의 배양 상등액 내의 IL-12 및 IL-21의 농도를 ELISA로 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7c는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 hBD-121 컨스트럭트 및 mBD-121로 각각 형질감염된 COS-7 세포의 세포파쇄액 내의 IL-12 및 IL-21의 발현 정도를 웨스턴블랏 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸다.

도 8a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 CMV DNA 백신 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121의 투여 스케줄을 개략적으로 나타낸 것이다.

도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 CMV DNA 백신을 단독으로, 또는 IL-12, IL-21 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 병용투여시 CMV 항원-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 8c는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 CMV DNA 백신을 단독으로, 또는 IL-12, IL-21 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 병용투여시 항원-특이적인 항체반응을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 9a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HBV DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 병용투여시 HBV 항원(HBsAg, HbcAg 및 PreS1/S2)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 9b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HBV DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 병용투여시 HBsAg-특이적 항체반응을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 10a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121의 투여 스케줄을 나타낸다.

도 10b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 1 차례 병용투여시(프라이밍) SFTS 항원(GnGc, NP 및 NS)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 10c는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 2 차례 병용투여시(프라이밍 및 부스팅) SFTS 항원(GnGc, NP 및 NS)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 11a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 혼합비를 달리하여 1 차례 병용투여시(프라이밍) SFTS 항원(GnGc, NP 및 NS)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 11b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 SFTS DNA 백신을 단독으로 또는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121과 혼합비를 달리하여 2 차례 병용투여시(프라이밍 및 부스팅) SFTS 항원(GnGc, NP 및 NS)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 12a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신(BD02) 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121의 투여 스케줄을 나타낸다.

도 12b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신(BD02) 단독투여군(BD-02B+BD-02C) 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121와의 병용투여군(BD02 DP)에서의 시간의 경과에 따른 HSV-2 병리학적 지수의 변화를 기록한 그래프이다.

도 12c는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신(BD02) 단독투여군(BD-02B+BD-02C) 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121와의 병용투여군(BD02 DP)에서의 시간의 경과에 따른 실험동물의 생존률의 변화를 기록한 그래프이다.

도 13a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신(BD02) 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121의 투여량을 조절하여 투여한 동물실험의 투여 스케줄을 나타낸다.

도 13b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HSV-2 DNA 백신(BD02) 및 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 백신 면역보조제인 BD-121A의 투여량을 조절하여 1차 접종한(프라이밍) 실험동물의 백신 면역보조제의 투여량에 따른 HSV-2 항원(gD, UL39 및 ICP4)-특이적으로 반응한 비장세포의 수를 기록한 그래프이다.

도 14는 종래 2가 HPV DNA 백신에 대한 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 BD-121에 의한 T 세포 특이적 면역반응 증진 효과를 항원-특이적으로 반응한 비장세포를 계수함으로써 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

다.

도 15a는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 14가 HPV DNA 백신 및 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 BD-121 또는 BD-121A의 투여 스케줄을 나타낸다.

도 15b는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 14가 HPV DNA 백신에 대한 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 BD-121 및 BD-121A에 의한 T 세포 특이적 면역반응 증진효과를 항원-특이적으로 반응한 비장세포를 계수함으로써 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 16a는 실험동물인 필리핀 원숭이(cynomolgus monkey)에 대한 본 발명의 일 실시예에 따른 HSV-2 DNA 백신(BD-02) 및 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 BD-121A의 효과를 분석하기 위한 전임상 실험의 투여 스케줄을 나타낸다.

도 16b는 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 없이 BD-02 단독투여군(좌측) 및 BD-121A 병용 투여군(우측)에서의 투여전(VS), 1회 투여시(VT1) 및 2회 투여시(VT2)의 HSV-2 항원(gD2 및 UL39)-특이적으로 반응한 비장세포를 계수한 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 본 발명의 일 관점에 따르면, IL-12 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-21 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 T 림프구 특이적 면역반응 촉진용 백신 면역보조제가 제공된다.
- [0014] 이 때 상기 백신 면역보조제는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0015] 상기 IL-12를 구성하는 p35 사슬(IL-12p35) 및 p40 사슬(IL-12p40)를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 내지 세 개의 벡터; 및
- [0016] 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 mRNA 분자.
- [0017] 아울러, 상술한 백신 면역보조제는 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 중 일부는 단백질로 포함되고, 나머지는 발현벡터 및/또는 mRNA 분자와 같이 이중분자가 혼용되어 사용되는 것도 가능하다.
- [0018] 이때 상기 하나 내지 세 개의 벡터는 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21을 발현시킬 수 있도록 상기 폴리뉴클레오타이드가 프로모터와 같은 조절서열에 작동가능하게 연결된 유전자컨스트럭트를 포함할 수 있다. 상기 백신 면역보조제는 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드들이 개별적인 발현벡터 내에 삽입되거나(3 벡터 시스템) 하나 또는 두 개의 발현벡터 내에 삽입됨으로써(단일벡터 또는 이중벡터 시스템) 하나 내지 세 개의 벡터로 구성될 수 있다. 이러한 단일벡터 내지 삼중벡터 시스템의 구체적인 구현예는 하기와 같다:
- [0019] i) 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 각각 작동가능하게 연결된 제1 내지 제3유전자컨스트럭트를 포함하는 제1발현벡터;
- [0020] ii) 상기 제1 내지 제3유전자컨스트럭트를 각각 포함하는 제2 내지 제4발현벡터
- [0021] iii) 상기 제1 내지 제3유전자컨스트럭트 중 둘 및 나머지 하나가 각각 포함된 제5발현벡터 및 제6발현벡터;
- [0022] iv) 상기 IL-12p35 및 IL-12p40 중 어느 하나에 IL-21이 연결된 융합단백질 및 상기 IL-12p35 및 IL-12p40 중 상기 융합단백질에 포함되지 않은 펩타이드;
- [0023] v) 상기 iv)의 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 제4유전자컨스트럭트 및 상기 iv)의 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 제5유전자컨스트럭트를 포함하는 제7발현벡터;
- [0024] vi) 상기 제4유전자컨스트럭트 및 제5유전자컨스트럭트를 각각 포함하는 제8발현벡터 및 제9발현벡터;
- [0025] vii) 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 중 적어도 둘 이상이 내부 리보솜 진입 부위(IRES)로 연결된 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 제6유전자컨스트럭트; 및 선택적으로 상기 세 폴리뉴클레오타이드 중 상기 제6유전자컨스트럭트에 포함되지 않은 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 제7유전자컨스트럭트를 포함하는 제10발현벡터; 및
- [0026] viii) 상기 제6유전자컨스트럭트를 포함하는 제11발현벡터 및 선택적으로 상기 제7유전자컨스트럭트를 포함하는

제12발현백터.

- [0027] 상기 백신 면역보조제는 B 림프구 특이적 면역반응을 야기하지 않으면서 T 림프구 특이적 면역반응을 촉진하는 것일 수 있다.
- [0028] 상기 백신 면역보조제에 있어서, 상기 IL-12p35 단백질은 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-12p35와 상동성 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 인체 내에서 면역반응을 유도하지 않을 수준의 높은 상동성을 가진 비인간 예컨대 영장류나 유인원 유래의 IL-12p35의 사용도 가능하다. 상기 IL-12p40 단백질은 서열번호 2로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-12p40과 상동성 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 인체 내에서 면역반응을 유도하지 않을 수준의 높은 상동성을 가진 비인간 예컨대 영장류나 유인원 유래의 IL-12p40의 사용도 가능하다. 상기 IL-12p35 및 IL-12p40은 한국 등록특허 제0399728호에 기재된 서열 또한 사용 가능하다. 상기 IL-21 단백질은 서열번호 3으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-21과 상동성 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 인체 내에서 면역반응을 유도하지 않을 수준의 높은 상동성을 가진 비인간 예컨대 영장류나 유인원 유래의 IL-21의 사용도 가능하다.
- [0029] 상기 백신 면역보조제는 하기 중 어느 하나 이상을 추가적으로 포함할 수 있다:
- [0030] MIP-1 α 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MIP-1 α 유전자컨스트럭트; 및
- [0031] 상기 MIP-1 α 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 중 어느 하나 이상에 IRES 또는 링커 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 작동가능하게 연결된 복합 유전자컨스트럭트; 및
- [0032] 상기 MIP-1 α 단백질을 암호화하는 mRNA 분자.
- [0033] 상기 백신 면역보조제에 있어서, 상기 MIP-1 α 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 상기 IL-12p35, IL-12p40 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 펩타이드 링커를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IRES를 통해 작동가능하게 연결되거나 별도의 유전자컨스트럭트 형태로 제공될 수 있다. 즉, 상기 MIP-1 α 유전자컨스트럭트는 별도의 발현백터에 포함되거나, 상기 IL-12를 구성하는 p35 사슬(IL-12p35) 및 p40 사슬(IL-12p40)을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 내지 세 개의 백터 중 어느 하나 이상의 백터 내에 포함될 수 있다. 즉, 상기 MIP-1 α 유전자컨스트럭트는 상기 백신 면역보조제의 구현예에 기재된 제1발현백터 내지 제12발현백터로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 발현백터 내에 포함될 수 있다.
- [0034] 상기 백신 면역보조제에 있어서, 상기 MIP-1 α 단백질은 서열번호 10으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 MIP-1 α 단백질과 상동성 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 인체 내에서 면역반응을 유도하지 않을 수준의 높은 상동성을 가진 비인간 예컨대 영장류나 유인원 유래의 MIP-1 α 단백질의 사용도 가능하다.
- [0035] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, IL-12 단백질 및 IL-21 단백질을 유효성분으로 포함하는 백신 면역 보조제가 제공된다.
- [0036] 상기 백신 면역보조제에 있어서, 상기 IL-12 단백질은 p35 사슬(IL-12p35) 및 p40 사슬(IL-12p40)로 구성된 것일 수 있다.
- [0037] 상기 백신 면역보조제는, MIP-1 α 단백질을 추가로 포함할 수 있다.
- [0038] 상기 IL-12 단백질, IL-21 단백질 및 MIP-1 α 은 상술한 바와 같다.
- [0039] 본 문서에서 사용되는 용어 "작동 가능하게 연결된(operably linked to)"이란 목적으로 하는 핵산서열(예컨대, 시험관내 전사/번역 시스템에서 또는 숙주세포에서)이 그의 발현이 이루어질 수 있도록 하는 방식으로 상기 조절서열에 연결되어 있다는 것을 의미한다.
- [0040] 상기 "조절서열"이란 용어는 프로모터, 인핸서 및 다른 조절 요소(예, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 의미이다. 조절서열에는 많은 숙주세포에서 목적으로 하는 핵산이 항상적으로 발현될 수 있도록 지시하는 것, 특정한 조직세포에서만 목적으로 하는 핵산이 발현될 수 있도록 지시하는 것(예, 조직특이적 조절서열), 그리고 특정 신호에 의해 발현이 유도되도록 지시하는 것(예, 유도성 조절서열)이 포함된다. 발현백터의 설계는 형질전

환될 숙주세포의 선택 및 원하는 단백질 발현의 수준 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다는 것은 당업자라면 이해할 수 있다. 본 발명의 발현벡터는 숙주 세포에 도입되어 상기 융합 단백질을 발현할 수 있다. 상기 진핵세포 및 원핵세포에서 발현을 가능하게 하는 조절서열들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 상술한 바와 같이, 이들은 보통 전사개시를 담당하는 조절서열들 및, 선택적으로 전사물의 전사종결 및 안정화를 담당하는 폴리-A 신호를 포함한다. 추가적인 조절서열들은 전사조절인자 외에도 번역 증진인자 및/또는 천연-조합 또는 이중성 프로모터 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어 포유류 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 가능한 조절서열들은 CMV-HSV 티미딘 키나아제 프로모터, SV40, RSV-프로모터(로우스 육종 바이러스), 인간 신장 요소 1 α -프로모터, 글루코 코르티코이드-유도성 MMTV-프로모터(몰로니 마우스 종양 바이러스), 메탈로티오네인-유도성 또는 테트라사이클린-유도성 프로모터 또는, CMV 증폭제 또는 SV40-증폭제와 같은 증폭제를 포함한다. 신경 세포 내 발현을 위해, 신경미세섬유-프로모터(neurofilament-promoter), PGDF-프로모터, NSE-프로모터, PrP-프로모터 또는 thy-1-프로모터들이 사용될 수 있다는 것이 고려되고 있다. 상기 프로모터들은 당 분야에 알려져 있으며, 문헌(Charron, *J. Biol. Chem.* 1995, 270: 25739-25745)에 기술되어 있다. 원핵세포내 발현을 위해, lac-프로모터, tac-프로모터 또는 trp 프로모터를 포함하는 다수의 프로모터들이 개시되어 있다. 전사를 개시할 수 있는 인자들 외에, 상기 조절서열들은 본 발명의 일 실시예에 따른 폴리뉴클레오타이드의 하류(downstream)에 SV40-폴리-A 부위 또는 TK-폴리-A 부위와 같은 전사 종결 신호를 포함할 수도 있다. 본 문서에서, 적당한 발현 벡터들은 당 분야에 알려져 있으며, 그 예로는 오카야마-베르그(Okayama-Berg) cDNA 발현 벡터 pcDV1(Parmacia), pRc/CMV, pcDNA1, pcDNA3(Invitrogene), pSPORT1(GIBCO BRL), pGX-27(특허 제1442254호), pX(Pagano (1992) *Science* 255, 1144-1147), 효모 2-혼성(two-hybrid) 벡터, 가령 pEG202 및 dpJG4-5(Gyuris (1995) *Ce11* 75, 791-803) 또는 원핵 발현 벡터, 가령 람다 gt11 또는 pGEX(Amersham Pharmacia)가 있다. 본 발명의 핵산 분자들 외에, 벡터는 분비 신호를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 분비신호들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 그리고, 사용된 발현 시스템에 따라, 융합단백질을 세포 구획으로 이끌 수 있는 리더서열(leader sequence)이 본 발명의 일 실시예에 따른 폴리뉴클레오타이드의 코딩 서열에 조합되며, 바람직하게는 해독된 단백질 또는 이의 단백질을 세포질 주변 또는 세포외 매질로 직접 분비할 수 있는 리더 서열이다.

[0041] 또한, 본 발명의 벡터는 예를 들면, 표준 재조합 DNA 기술에 의하여 제조될 수 있으며, 표준 재조합 DNA 기술에는 예를 들면, 평활말단 및 접착말단 라이게이션, 적절한 말단을 제공하기 위한 제한 효소 처리, 부적합한 결합을 방지하기 위하여 알칼리 포스테이즈 처리에 의한 인산기 제거 및 T4 DNA 라이게이즈에 의한 효소적 연결 등이 포함된다. 화학적 합성 또는 유전자 재조합 기술에 의하여 얻어진 신호 펩타이드를 코딩하는 DNA, 본 발명의 IL-12 및 IL-21 단백질을 각각 암호화하는 DNA를 적절한 조절서열이 포함되어 있는 벡터에 재조합함으로써 본 발명의 벡터가 제조될 수 있다. 상기 조절 서열이 포함되어 있는 벡터는 상업적으로 구입 또는 제조할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에서는 DNA 백신 제조용 벡터인 pGX-27을 제조하여 사용하였다.

[0042] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 발현벡터는 숙주세포에서 상기 단백질을 발현하도록 할 수 있는 발현벡터일 수 있으며, 상기 발현벡터는 플라스미드 벡터, 바이러스 벡터, 코스미드 벡터, 파지미드 벡터, 인공 인간 염색체 등 그 어떠한 형태를 나타내더라도 무방하다.

[0043] 본 발명에서 사용되는 용어 "융합단백질"은 둘 이상의 단백질 또는 단백질 내 특정 기능을 담당하는 도메인이 각각의 단백질 또는 도메인이 본연의 기능을 담당하도록 연결된 재조합 단백질(recombinant protein)을 의미한다. 상기 둘 이상의 단백질 또는 도메인 사이에는 통상적으로 유연한 구조를 갖는 링커 펩타이드(linker peptide)가 삽입될 수 있다. 상기 링커 펩타이드는 (G₄S)_n(단위체: 서열번호 50, n은 1 내지 10의 정수), (GS)_n(n은 1 내지 10의 정수), (GSSGGS)_n(단위체: 서열번호 51, n은 1 내지 10의 정수), KESGSVSSEQLAQFRSLD(서열번호 52), EGKSSGSGSESKST(서열번호 53), GSAGSAAGSGEF(서열번호 54), (EAAAK)_n(단위체: 서열번호 55, n은 1 내지 10의 정수), CRRRRRREAEAC(서열번호 56), A(EAAAK)₄ALEA(EAAAK)₄A(서열번호 57), GGGGGGGG(서열번호 58), GGGGGG(서열번호 59), AEAAAKEAAAAKA(서열번호 60), PAPAP(서열번호 61), (Ala-Pro)_n(n은 1 내지 10의 정수), VSQSKLTRAETVFPDV(서열번호 62), PLGLWA(서열번호 63), TRHRQPRGWE(서열번호 64), AGNRVRRSVG(서열번호 65), RRRRRRRR(서열번호 66), GFLG(서열번호 67), 및 GSSGGSGSSGGSGGGDEADGSRGSQKAGVDE(서열번호 68) 등이 포함될 수 있다.

[0044] 상기 발현벡터는 하나 또는 둘 이상의 면역 증진 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있고, 상기 면역 증진 펩타이드는 CD28, ICOS(inducible costimulator), CTLA4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4), PD1(programmed cell death protein 1), BTLA(B and T lymphocyte associated protein), DR3(death receptor 3), 4-1BB, CD2, CD40, CD30, CD27, SLAM(signaling lymphocyte activation

molecule), 2B4(CD244), NKG2D(natural-killer group 2, member D)/DAP12(DNAX-activating protein 12), TIM1(T-Cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 1), TIM2, TIM3, TIGIT, CD226, CD160, LAG3(lymphocyte activation gene 3), B7-1, B7-H1, GITR(glucocorticoid-induced TNFR family related protein), Flt3 리간드(fms-like tyrosine kinase 3 ligand), 플라젤린(flagellin), HVEM(herpesvirus entry mediator) 또는 OX40L[ligand for CD134(OX40), CD252]의 세포질 도메인 또는 이들 중 둘 이상의 연결체일 수 있다.

- [0045] 상기 발현백터는 분비 신호서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 분비 신호서열은 세포내에서 발현되는 재조합 단백질의 세포 밖으로의 분비를 유도하며, tPA(tissue plasminogen activator) 신호서열, HSV gDs(단순포진 바이러스 당단백질 Ds) 신호서열 또는 성장호르몬 신호서열일 수 있다.
- [0046] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 면역 백신보조제 및 감염성 바이러스 유래 항원 또는 상기 항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 항원 유전자컨스트럭트 또는 이를 포함하는 발현백터를 유효성분으로 포함하는 바이러스 감염 예방 및 치료용 백신 조성물이 제공된다.
- [0047] 상기 백신 조성물에 있어서, 상기 감염성 바이러스 유래 항원은 EBV(Epstein-Barr virus), HAV(hepatitis A virus), HBV(hepatitis B virus), HCV(hepatitis C virus), HDV(hepatitis D virus), HEV(hepatitis E virus), 한탄바이러스(Hantaan virus), CMV(cytomegalovirus), HIV(human immunodeficiency virus), 독감 바이러스(influenza virus), HPV(human papilloma virus), 소아마비 바이러스(poliovirus), 에볼라 바이러스(ebolavirus), 로타바이러스(rotavirus), 뎅기열바이러스(dengue virus), 웨스트나일 바이러스(West Nile virus), 황열바이러스(yellow fever virus), 아데노바이러스(adenovirus), 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus), BK 바이러스(BK virus), 천연두 바이러스(smallpox virus), 지카 바이러스(Zika virus), 중증열성혈소판감소증후군 바이러스(SFTS virus) 또는 HSV(herpes simplex virus) 유래 항원일 수 있다.
- [0048] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면 상기 백신 면역보조제 및 암항원, 상기 암항원을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 상기 폴리뉴클레오타이드가 프로모터에 작동가능하게 연결된 항원 유전자컨스트럭트 또는 이를 포함하는 발현백터를 유효성분으로 포함하는 암치료용 백신 조성물이 제공된다.
- [0049] 상기 암 치료용 백신 조성물에 있어서, 상기 암항원은 인유두종바이러스(HPV) 유래 항원, 태아성 암항원(carcinoembryonic antigen), 전립선 특이적 항원(PSA), 전립선 특이적 막항원(PSMA), Her2/neu, MUC-1, BCR/ABL, 알파-페토프로테인(AFP), 엡스타인 바 바이러스(EBV) 유래 항원, 인간간염바이러스 B(HBV) 유래 항원, 인간간염바이러스 C(HCV) 유래 항원, 암항원-125(CA-125), 암항원-72-4(CA-72-4), 암항원-15-3(CA-15-3), 또는 암항원-19-9(CA-19-9)일 수 있다.
- [0050] 상기 백신 조성물은 상기 담체 외에 약학적으로 허용가능한 보조제, 부형제 또는 희석제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0051] 본 문서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 상기 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0052] 상기 백신 조성물은 상기 백신 면역보조제 외에 통상적으로 사용되는 백신 면역보조제를 추가로 포함할 수 있는데 이러한 백신 면역보조제로는 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 (포타슘 알루미늄) 설페이트), MF59, virosome, AS04[알루미늄 하이드록사이드 및 모노포스포릴 리피드 A(MPL)의 혼합물], AS03(DL- α -tocopherol, squalene 및 유화제인 polysorbate 80의 혼합물), CpG, Flagellin, Poly I:C, AS01, AS02, ISCOMs 및 ISCOMATRIX 등이 사용될 수 있다.
- [0053] 본 문서에서 사용되는 "보조제(adjuvant)" 또는 "백신 면역보조제(vaccine adjuvant)"는 백신의 면역반응을 향상시킬 목적으로 투여되는 약학적 또는 면역학적 제제를 의미한다.
- [0054] 또한, 본 발명에 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 또는 이를 포함하는 백신 조성물은 포유동물에 투여시, 활성 성분의 신속한 방출, 또는 지속 또는 지연된 방출이 가능하도록 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 제형은 분말, 과립, 정제, 에멀전, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀, 멸균 주사용액, 멸

균 분말 형태를 포함한다.

- [0055] 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 또는 이를 포함하는 백신 조성물은 다양한 경로로 투여될 수 있으며, 예를 들면, 경구, 비경구, 예를 들면 좌제, 경피, 정맥, 복강, 근육내, 병변내, 비강, 척추관내 투여로 투여될 수 있으며, 또한 서방형 또는 연속적 또는 반복적 방출을 위한 이식장치를 사용하여 투여될 수 있다. 투여 횟수는 원하는 범위 내에서 하루에 1회, 또는 수회로 나누어 투여할 수 있으며, 투여 기간도 특별히 한정되지 않는다.
- [0056] 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 또는 이를 포함하는 백신 조성물은 일반적인 전신성 투여 또는 국소성 투여, 예컨대, 근육내 주사 또는 정맥 주사 방식으로 투여될 수 있으나, DNA 백신 조성물로 제공되는 경우, 가장 바람직하게는 전기천공기(electroporator)를 이용하여 주입될 수 있다. 상기 전기천공기는 시판 중인 DNA 약물 체내 주입용 전기천공기, 예컨대, 이탈리아의 IGEA 사의 Glinporator™, 한국의 JCBIO사의 CUY21EDIT, 스위스의 Supertech사의 SP-4a, 한국의 SLVAXiGEN사의 OrbiJector 등이 사용될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 또는 이를 포함하는 백신 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 이와 같은 투여경로는 비경구 투여, 예를 들어, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 활막강 내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0058] 본 발명의 일 실시예에 따른 백신 면역보조제 또는 이를 포함하는 백신 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체로는 예를 들면, 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등과 같은 비경구 투여용 담체 등이 있으며 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 그 투여방법이나 제형에 따라 필요한 경우, 현탁제, 용해보조제, 안정화제, 등장화제, 보존제, 흡착방지제, 계면활성화제, 희석제, 부형제, pH 조정제, 무통화제, 완충제, 산화방지제 등을 적절히 포함할 수 있다. 상기에 예시된 것들을 비롯하여 본 발명에 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 최신판]에 상세히 기재되어 있다.
- [0059] 상기 백신 조성물의 환자에 대한 투여량은 환자의 신장, 체표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강, 및 동시에 투여되는 다른 약물들을 포함하는 많은 요소들에 따라 다르다. 약학적으로 활성인 DNA는 100 ng/체중(kg) - 10 mg/체중(kg)의 양으로 투여될 수 있고, 더 바람직하게는 1 내지 500 µg/kg(체중)으로 투여될 수 있으며, 가장 바람직하게는 5 내지 50 µg/kg(체중)으로 투여될 수 있는데, 상기 요소들을 고려하여 투여량이 조절될 수 있다.
- [0060] 아울러 본 발명의 백신 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여된다.
- [0061] 본 문서에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 백신 조성물은 0.1 mg/kg 내지 1 g/kg의 용량으로 투여될 수 있으며, 더 바람직하게는 1 mg/kg 내지 500 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 한편, 상기 투여량은 환자의 나이, 성별 및 상태에 따라 적절히 조절될 수 있다.
- [0062] 아울러 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 면역 백신보조제를 백신조성물과 함께 또는 상기 백신조성물 투여 전후로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 백신조성물에 의한 T 림프구 특이적 면역반응 촉진방법이 제공된다.
- [0063] 상기 방법에 있어서, 상기 면역 백신보조제는 생체내 전기천공법에 의해 투여될 수 있다.
- [0064] 상기 방법은 상기 개체의 B 세포 특이적 면역반응은 유도하지 않으면서 T 림프구 특이적 면역반응만 선택적으로 유도하는 것을 특징으로 한다.
- [0065] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예 및 실험예에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있는 것으로, 이하의 실시예 및 실험예는 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이다.

[0066] **실시예 1: 인간 IL-12 및 IL-21 발현 벡터의 제조**

[0067] **1-1: 단일벡터 시스템**

[0068] 본 발명자들은 IL-12 및 IL-21이 하나의 벡터를 통해 발현되도록 단일벡터 시스템을 고안하였다.

[0069] 이를 위하여 구체적으로, 본 발명자들은 인간 IL-12 단백질의 두 소단위체인 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 hIL-12p35 및 서열번호 2로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 hIL-12p40 폴리펩타이드를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 4 및 5)를 서열번호 6으로 기재되는 핵산서열을 갖는 EMCV-유래 내부 리보솜 진입부위(internal ribosome entry site, IRES)로 연결하였고, 상기 hIL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 3'-말단에 서열번호 7로 기재되는 RSV 프로모터(pRSV), 그리고 서열번호 3으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-21 단백질(hIL-21)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 8)을 순차적으로 연결한 유전자컨스트럭트를 제조한 후, 상기 유전자컨스트럭트를 pGX-27 벡터(한국 등록특허 제 1442254호)의 다중클로닝 부위에 삽입하여 본 발명의 일 실시예에 따른 벡터를 제조하고 이를 'hBD-121'으로 명명하였다(도 1a).

[0070] **1-2: 이중벡터 시스템**

[0071] 본 발명자들은 상기 IL-12 및 IL-21이 별도의 벡터에 삽입되어 발현되도록 이중벡터 시스템을 고안하였다.

[0072] 상기 이중벡터 시스템은 하기와 같이 제조된다:

[0073] 상기 hIL-12p35 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 4) 및 hIL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 5)를 서열번호 6으로 기재되는 핵산서열을 갖는 EMCV-IRES에 연결하고 이를 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하고, 마찬가지로 인간 IL-21 단백질(hIL-21)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 8) 역시 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하여, 이중 벡터 시스템을 제조한다.

[0074] **1-3: 삼중벡터 시스템**

[0075] IL-12의 경우 hIL-12p35 폴리펩타이드 및 hIL-12p40 폴리펩타이드로 이루어진 이량체 단백질이기 때문에, 상기 hIL-12p35 폴리펩타이드 및 hIL-12p40 폴리펩타이드는 독립적인 벡터로부터 발현될 수 있다. 이와 같이 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 hIL-12p35 폴리펩타이드, hIL-12p40 폴리펩타이드 및 IL-21은 각각 독립적으로 구성된 세 개의 벡터를 통해 발현될 수 있다. 이를 본 발명자들은 편의상 '삼중벡터 시스템'으로 명명하였다.

[0076] 상기 삼중벡터 시스템은 하기와 같이 제조될 수 있다:

[0077] 상기 hIL-12p35 폴리펩타이드, hIL-12p40 폴리펩타이드 및 hIL-21을 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 4, 5 및 8)을 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하여 삼중벡터 시스템을 제조한다.

[0078] **실시예 2: 인간 IL-12, IL-21 및 MIP-1 α 발현 벡터의 제조**

[0079] 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 hIL-12p35 폴리펩타이드 및 서열번호 2로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 hIL-12p40 폴리펩타이드를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 4 및 5)를 서열번호 6으로 기재되는 핵산서열을 갖는 EMCV-유래 내부 리보솜 진입부위(internal ribosome entry site, IRES)로 연결하였고, 상기 hIL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 3'-말단에 서열번호 7로 기재되는 RSV 프로모터(pRSV), 그리고 서열번호 3으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 IL-21 단백질(hIL-21)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 8)이 순차적으로 연결된 폴리뉴클레오타이드에 서열번호 9로 기재되는 핵산서열로 구성되는 인간 EF-1 α 프로모터(pEF-1 α) 및 서열번호 10으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 인간 MIP-1 α 단백질(hMIP-1 α)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 11)를 순차적으로 연결한 유전자컨스트럭트를 제조하여 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하였으며, 이를 hBD-121A로 명명하였다(도 1b).

[0080] **실시예 3: 마우스 IL-12 및 IL-21 발현 벡터의 제조**

[0081] 마우스 IL-12 단백질의 두 소단위체인 서열번호 12로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 mIL-12p35 폴리펩타이드 및 서열번호 13으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 mIL-12p40 폴리펩타이드를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 14 및 15)를 서열번호 6으로 기재되는 핵산서열을 갖는 EMCV-유래 내부 리보솜 진입부위(internal ribosome entry site, IRES)로 연결하였고, 상기 mIL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 3'-말단에 서열번호 7로 기재되는 RSV 프로모터(pRSV), 그리고 서열번호 16으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 마우스 IL-21 단백질(mIL-21)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 17)를 순차적으로 연

결한 유전자컨스트럭트를 제조한 후, 상기 유전자컨스트럭트를 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하여 본 발명의 일 실시예에 따른 벡터를 제조하고 이를 'mBD-121'으로 명명하였다(도 1a).

[0082] **실시예 4: 마우스 IL-12, IL-21 및 MIP-1 α 발현 벡터의 제조**

[0083] 서열번호 12로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 mIL-12p35 폴리펩타이드 및 서열번호 13으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 mIL-12p40 폴리펩타이드를 각각 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 14 및 15)를 서열번호 6으로 기재되는 핵산서열을 갖는 EMCV-유래 내부 리보솜 진입부위(internal ribosome entry site, IRES)로 연결하였고, 상기 mIL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 8)의 3'-말단에 서열번호 7로 기재되는 RSV 프로모터(pRSV), 그리고 서열번호 16으로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 마우스 IL-21 단백질(mIL-21)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 17)이 순차적으로 연결된 폴리뉴클레오타이드에 서열번호 9로 기재되는 핵산서열로 구성되는 인간 EF-1 α 프로모터(pEF-1 α) 및 서열번호 18로 기재되는 아미노산 서열로 구성되는 마우스 MIP-1 α 단백질(mMIP-1 α)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 19)를 순차적으로 연결한 유전자컨스트럭트를 제조하여 pGX-27 벡터의 다중클로닝 부위에 삽입하였으며, 이를 mBD-121A로 명명하였다(도 1b).

[0084] **실시예 5: HPV DNA 백신 컨스트럭트의 제조**

[0085] 본 발명자들은 14가 HPV DNA 백신을 제조하기 위해, 고위험군에 속하는 6형, 11형, 16형, 18형, 31형, 33형, 35형, 39형, 45형, 51형, 52형, 56형, 58형 및 59형 인간유두종바이러스(human papilloma virus, HPV)의 조기발현 단백질 E6 및 E7 항원을 뒤섞은 융합단백질의 형태로 발현시키기 위해 각 타입의 E6 항원 및 E7 항원의 N-말단 단편 및 C-말단 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 PCR 반응을 통해 수득한 후, 도 2 및 표 1에 개시된 순서와 같이 연결하여 세 개의 유전자컨스트럭트를 제조한 후, 이를 각각 pGX-27 벡터에 삽입함으로써 HPV DNA 백신 컨스트럭트를 제조하였고, 이를 각각 BD-14A, BD-14B 및 BD-14C로 명명하였고 상기 세 벡터를 포함하는 조성물을 BD-14로 명명하였다. 상기와 같이 3 벡터 시스템으로 HPV 14가 DNA 백신 컨스트럭트를 제조한 이유는 삽입되는 유전자컨스트럭트의 크기가 너무 클 경우 pGX-27 벡터의 용량상 비효율적이기 때문이다.

[0086] 도 2 및 하기 표 1에서 나타난 바와 같이, 각 타입의 HPV E6 및 E7 항원은 각각 일부 서열이 중복이 되는 N-말단 단편과 C-말단 단편으로 나뉘는 후 E6의 N-말단 단편 뒤에 E7말단의 C-말단 단편이 연결된 융합 폴리펩타이드가 (GS)₅ 링커 펩타이드로 E7의 N-말단 단편 뒤에 E6의 C-말단 단편이 연결된 융합 폴리펩타이드가 다시 연결된 구조를 가지며, 이러한 각 타입의 항원 단위체 4개 내지 5개가 상기 (GS)₅ 링커에 연결되어 하나의 벡터에 포함되도록 작제를 하였다. 하나의 발현벡터에 삽입되는 각 서브타입의 종류는 표 1에 예시적으로 기재되어 있으나, 이는 예시적인 것일 뿐 그 어떠한 다른 순서로 제조하더라도 무방하다.

표 1

본 발명의 14가 HPV DNA 백신 컨스트럭트의 구성

[0087]

구성요소		구체적인 구조	서열번호		기원
			단백질	핵산	
공통 요소	링커	(GS) ₅	20	21	N/A
	tPA	tPA ₁₋₂₂	22	23	Uniprot: P00750
	F1t3L	F1t3L _{27-182, Δ1-26}	24	25	Uniprot: P49771
BD-14A	16 E6E7	16E6N ₁₋₈₅ -16E7C ₄₁₋₁₀₅ -(GS) ₅ -16E7N ₁₋₆₀ -16E6C ₆₆₋₁₅₈	26	27	GenBank: K02718.1
	18 E6E7	18E6N ₁₋₈₅ -18E7C ₄₁₋₉₈ -(GS) ₅ -18E7N ₁₋₆₀ -18E6C ₆₆₋₁₅₈			GenBank: X05015.1
	35 E6E7	35E6N ₁₋₇₈ -35E7C ₄₂₋₉₉ -(GS) ₅ -35E7N ₁₋₆₁ -35E6C ₅₉₋₁₄₉			GenBank: X74477.1
	45 E6E7	45E6N ₁₋₈₅ -45E7C ₄₁₋₁₀₆ -(GS) ₅ -45E7N ₁₋₆₀ -45E6C ₆₆₋₁₅₈			GenBank: X74479.1
	58 E6E7	58E6N ₁₋₈₅ -58E7C ₄₁₋₉₈ -(GS) ₅ -58E7N ₁₋₆₀ -58E6C ₆₆₋₁₄₉			GenBank: D90400.1

BD-14B	31 E6E7	31E6N ₁₋₈₅ -31E7C ₄₂₋₉₈ -(GS) ₅ -31E7N ₁₋₆₁ -31E6C ₆₆₋₁₄₉	28	29	GenBank: J04353.1
	33 E6E7	33E6N ₁₋₈₅ -33E7C ₄₂₋₉₆ -(GS) ₅ -33E7N ₁₋₆₁ -33E6C ₆₆₋₁₄₉			GenBank: M12732.1
	06 E6E7	6E6N ₁₋₈₅ -6E7C ₄₂₋₉₈ -(GS) ₅ -6E7N ₁₋₆₁ -6E6C ₆₆₋₁₅₀			GenBank: X00203.1
	11 E6E7	11E6N ₁₋₈₅ -11E7C ₄₂₋₉₈ -(GS) ₅ -11E7N ₁₋₆₁ -11E6C ₆₆₋₁₅₀			GenBank: M14119.1
	52 E6E7	52E6N ₁₋₈₅ -52E7C ₄₁₋₉₉ -(GS) ₅ -52E7N ₁₋₆₀ -52E6C ₆₆₋₁₄₈			GenBank: X74481.1
BD-14C	39 E6E7	39E6N ₁₋₈₅ -39E7C ₄₄₋₁₀₉ -(GS) ₅ -39E7N ₁₋₆₃ -51E6C ₆₆₋₁₅₈	30	31	GenBank: M62849.1
	51 E6E7	51E6N ₁₋₈₃ -51E7C ₄₅₋₁₀₁ -(GS) ₅ -51E7N ₁₋₆₄ -51E6C ₆₄₋₁₅₁			Uniprot : P26554(E6), P26558(E7)
	56 E6E7	56E6N ₁₋₈₆ -56E7C ₄₈₋₁₀₅ -(GS) ₅ -56E7N ₁₋₆₇ -56E6C ₆₇₋₁₅₅			Uniprot : P24836(E6), P36833(E7)
	59 E6E7	59E6N ₁₋₈₅ -59E7C ₅₀₋₁₀₇ -(GS) ₅ -59E7N ₁₋₆₉ -59E6C ₆₆₋₁₆₀			GenBank: CAA54849.1(E6), CAA54850.1(E7)

[0088] **실시예 6: CMV DNA 백신 컨스트럭트의 제조**

[0089] 본 발명자들은 CMV DNA 백신 컨스트럭트를 제조하기 위해, CMV 당단백질 B(gB) 및 pp65 단백질이 포함된 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 제조한 후 pGX-27 벡터의 다중 클로닝 부위에 삽입하여 CMV DNA 백신 컨스트럭트를 제조하였다(도 5).

[0090] **실시예 7: HBV DNA 백신 컨스트럭트의 제조**

[0091] 본 발명자들은 HBV DNA 백신 컨스트럭트를 제조하기 위해, preS1, preS2, S 항원, 표면 항원 및 핵 항원을 발현하도록 HBV DNA 백신 컨스트럭트를 제조한 후 이를 pGX-27 벡터에 삽입하였다.

[0092] **실시예 8: HSV-2 DNA 백신 컨스트럭트의 제조**

[0093] 본 발명자들은 HSV-2 DNA 백신 컨스트럭트를 제조하기 위해, HSV-2의 UL39 항원을 5개의 조각(N1: UL39₂₁₋₁₅₄(Δ 78-104), C2: UL39₁₁₁₇₋₁₁₄₂, N2: UL39₁₆₅₋₂₂₇, N4-C1: UL39₃₉₈₋₁₁₁₆, N3: UL39₂₀₈₋₃₉₈)으로 나눈 후 이를 뒤섞어 배치된 HSV-2의 서플드 UL-39 항원 및 상기 서플드 UL-39를 암호화하는 유전자컨스트럭트를 pGX-27 벡터의 다중 클로닝 부위에 삽입함으로써 HSV-2 DNA 백신 컨스트럭트를 제조하였다.

[0094] 구체적으로 shuffled-UL39 plasmid DNA는 UL39-N1(서열번호 32, UL39-C2(서열번호 33), UL39-N2(서열번호 34), UL39-N4-C1(서열번호 35), 및 UL39-N3(서열번호 36) 부분으로 나뉜 형태를 기반으로, UL39-N1, UL39-C2, UL39-N2, UL39-N4-C1, 및 UL39-N3 순서로 순차적으로 연결된 형태(서열번호 37)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 38)를 포함하는 유전자컨스트럭트를 상기 pGX-27 플라스미드 벡터에 삽입함으로써 제작하였으며(도 4a), 이를 'BD-02B'로 명명하였다.

[0095] 아울러 본 발명자들은 상기 서플드 UL39 항원 외에, 다른 HSV-2 항원 즉, 신호서열(gD₁₋₂₅) 및 막통과 도메인(gD₃₅₀₋₃₆₃)이 제거된 Glycoprotein D(gD₂₆₋₃₄₉), 서열번호 39), 핵위치화 서열(NLS, ICP0₅₁₀₋₅₁₆)이 제거된 infected cell polypeptide 0(ICP0 _{Δ 510-516}, 서열번호 40) 및 RS1.3 부분(ICP₇₆₇₋₁₃₁₈)이 제거된 infected cell polypeptide 4(ICP4 _{Δ 767-1318}, 서열번호 41)가 연결된 tPA-F1t3L-gD-ICP0-ICP4 융합단백질(서열번호 42)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 43)가 포함된 유전자 컨스트럭트를 pGX-27 벡터에 삽입함으로써 tPA-F1t3L-gD-ICP0-ICP4 plasmid DNA를 제조하였다(도 4b). 상기 두 플라스미드 모두 효율적인 발현을 위하여 코돈 최적화된 tPA 분비 신호서열(서열번호 22)과 면역계 활성화 단백질인 FMS-like tyrosine kinase 3 ligand(F1t3L, 서열번호 24)이 N-말단에 부가된 형태 융합단백질의 형태로 발현되도록 고안된 plasmid DNA이다. 상기 제조된 DNA 백신용 플라스미드 DNA는 'BD-02C'로 명명하였으며, 상기 BD-02B 및 BD-02C로 구성된 DNA 백신 조성물을 'BD-02'로 명명하였다.

[0096] **실시예 9: SFTS DNA 백신 컨스트럭트의 제조**

- [0097] 본 발명자들은 SFTS의 항원 RdRP(RNA dependent RNA polymerase)을 제외한 GnGc(Glycoprotein N and C, 서열번호 44), NP(nucleocapsid, 서열번호 45), NS (nonstructural protein, 서열번호 46) 항원을 발현할 수 있도록 각 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열번호 47 내지 49)를 분리된 SFTS 바이러스 게놈을 주형으로 PCR 반응을 통해 증폭한 후 각각 CMV 프로모터(pCMV), RSV 프로모터 (pRSV) 및 EF-1a 프로모터(pEF-1 α)에 작동 가능하도록 연결한 후 pGX-27 플라스미드 DNA에 삽입하여, SFTS DNA 백신인 재조합 플라스미드 DNA(SFTS plasmid DNA)를 제작하였다(도 5).
- [0098] **실험예 1: IL-12 및 IL-21의 백신 면역 보조제로서의 가능성 확인**
- [0099] 본 발명자들은 IL-12 및 IL-21의 단백질 및 DNA 형태의 백신 면역보조제로서의 가능성을 확인하기 위한 예비실험을 수행하였다. 이를 위해 구체적으로, 16형 및 18형에 대한 HPV 2가 DNA 백신을 단독으로 그리고 IL-12 및/또는 IL-21과 함께 개체에 투여하여 면역반응을 조사하였다.
- [0100] 구체적으로, 한국 공개특허공보 제10-2017-0045254호에 기재된 16형/18형 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트 2 μ g을 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 Orbijector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 2주 간격으로 mIL-12 컨스트럭트 및/또는 mIL-21 컨스트럭트 각 2 μ g과 함께 두 차례 투여하였다. 그런 다음, 두 번째 투여일로부터 2주 후에 비장을 적출하여 HPV 16 및 HPV18에 반응하는 비장 면역세포의 수를 계수하였다(도 6).
- [0101] 그 결과 도 6에 나타난 바와 같이, IL-12 또는 IL-21 단독 처리시에 비해 IL-12 및 IL-21 동시 처리된 마우스에서의 면역반응을 나타낸 세포가 현저하게 증가함을 확인하였으며, 특히 18형 HPV에 있어서 그 효과가 두드러짐을 확인하였다.
- [0102] 상기 결과는 IL-12 및 IL-21이 병용처리시 백신의 면역반응을 상승적으로 증가시킬 수 있는 사이토카인임을 시사하는 결과이다.
- [0103] **실험예 2: BD-121의 발현 분석**
- [0104] **2-1: ELISA 분석**
- [0105] 본 발명자들은 상기 실시예 2 및 4에서 각각 제조된 본 발명의 일 실시예에 따른 hBD-121 컨스트럭트 및 mBD-121 컨스트럭트를 세포에 형질도입한 후 이들 형질전환 세포에서 IL-12 및 IL-21가 정상적으로 발현되는지 여부를 조사하였다. 구체적으로 COS-7 세포주를 100 mm culture dish에 접종하여 16시간 배양 후 공백터(mock plasmid DNA) 및 실시예 2-1에서 제조된 hBD-121 plasmid DNA 및 실시예 4에서 제조된 mBD-121 plasmid DNA로 Lipofectamine 2000을 이용하여 각각 형질감염시키고, 37 $^{\circ}$ C CO $_2$ 배양기에서 3일 동안 배양 후에 각 조건의 COS-7 세포의 배양 상등액을 회수하여 검체로 사용하였다. 검체 내 존재하는 IL-12 및 IL-21 단백질들은 각각 IL-12 및 IL-21을 특이적으로 인식하는 항체(IL-12: R&D Systems, Cat# D1200, IL-21: BioLegend, Cat# 433808)를 이용한 ELISA 분석방법을 이용하여 정량하였다(도 7a 및 7b).
- [0106] 그 결과, 도 7a에서 나타난 바와 같이, hBD-121 plasmid DNA를 도입한 검체 내 단백질 발현량은 hIL-12의 경우 4 μ g DNA 도입시 4,000 pg/ml을 상회하여 정상적으로 발현됨을 확인하였고, hIL-21 역시 4 μ g DNA 도입시 무려 200 ng/ml에 가까운 수치를 나타내 매우 고발현하고 있음을 확인할 수 있었다. 아울러, 도 7b에서 나타난 바와 같이, 마우스 컨스트럭트 역시 인간 컨스트럭트와 유사한 결과를 나타냈다. 한편 공백터를 도입한 대조군의 경우 양 단백질 모두 전혀 발현되지 않아, 본 발명의 백신 면역보조제 발현 시스템이 정상적으로 작동함을 확인할 수 있었다.
- [0107] **1-2: 웨스턴블랏 분석**
- [0108] 본 발명자들은 상기 실험예 1-1에서 수득한 세포의 세포과쇄액을 대상으로 SDS-PAGE 전기영동을 수행하고, nylon 막으로 전사한 후, 항-IL-12A 항체(Abcam, Cat# ab131039), 항-IL-12B 항체(Abcam, Cat# ab133752) 및 항-IL-21 항체(Abcam, Cat# ab5978)를 이용하여 웨스턴블랏 분석을 수행하였다(도 7c).
- [0109] 그 결과 도 7c에서 확인되는 바와 같이, IL-12 및 IL-21 모두 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 플라스미드 DNA의 형질도입에 의해 정상적으로 발현됨을 확인하였다.
- [0110] **실험예 3: BD-121의 다양한 바이러스에 대한 면역반응 증진 효과 분석**
- [0111] 이어 본 발명자들은 상기 실험예 2의 결과로부터 실제 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 컨스트럭트가 다양한 바이러스에 대한 면역반응을 증진시키는지 여부에 대하여 조사하였다.

[0112] **3-1: CMV에 대한 T 세포-특이적 면역 반응 및 항체 반응**

[0113] 우선 본 발명자들은 상기 실시예 6에서 제조된 CMV DNA 백신 컨스트럭트 0.5 μg 을 단독으로 또는 BD-121 0.5 μg 와 함께 한 차례 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector(SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 접종하였다. 이 때, 비교군으로 BD121의 구성요소인 IL-12 및 IL-21을 각각 발현하는 발현백터를 단독으로 또는 조합하여(IL-12 + IL-21) 각각 0.5 μg 씩 CMV DNA 백신 컨스트럭트 0.5 μg 와 같이 투여하였다(표 2). 백신 접종 2주 후 실험동물을 희생시킨 후 비장을 적출하여 CMV에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기 CMV DNA 백신에 포함된 CMV의 항원인 CMVpp65와 CMVgB 펩타이드 풀을 사용한 *ex vivo* ELISPOT 분석법을 이용하여 분석하였다(도 8a). CMVgB-특이적 항체반응은 수득된 혈장을 이용하여 CMV-특이적 항체 반응 ELISA 시험법을 통해 분석하였다(도 8a 내지 8c).

표 2

[0114] 본 발명의 CMV 백신 투여 조성

그룹	실험두수	조성	투여량	투여경로
1	3	Mock	각 플라스미드당 0.5 μg	i.m. + 전기천공
2	4	CMV DNA vaccine		
3	4	CMV DNA vaccine + IL-12		
4	4	CMV DNA vaccine + IL-21		
5	4	CMV DNA vaccine + IL-12 + IL-21		
6	4	CMV DNA vaccine + BD121		

[0115] 그 결과 도 8b에서 나타나듯, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 백신 면역보조제는 CMV DNA 백신 단독 처리시와 비교시 월등하게 높은 T-세포 특이적 면역반응을 야기하였다. 구체적으로 CMV DNA 백신 단독 처리시 CMVpp65와 CMVgB 특이적인 면역반응은 각각 300 SFCs(spot forming cells)와 700 SFCs인 반면 BD-121 병용투여를 통해 CMVpp65와 CMVgB 특이적인 면역반응은 각각 2,000 SFCs와 2,100 SFCs로 약 3~7배 가량 항원-특이적인 T 세포 반응을 증가됨을 확인하였다. 반면에, 도 8c에서 나타난 바와 같이, CMV-특이적 항체 생성 정도를 분석한 결과 본 발명의 BD-121은 오히려 CMV DNA 백신 단독 처리시보다 낮은 항체 반응을 유도함을 확인하였다. 이러한 점은 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121이 비 선택적으로 면역반응을 증가시키는 방식이 아니라 T 세포 특이적인 면역반응 즉, 세포성 면역반응을 선택적으로 강화함으로써 면역증진을 유발하는 것임을 보여주는 것이다.

[0116] **3-2: HBV에 대한 T 세포-특이적 면역반응 및 항체 반응**

[0117] 상기 실시예 7에서 제조된 HBV DNA 백신 컨스트럭트 2 μg 을 단독으로 또는 BD-121 2 μg 와 함께 2주 간격으로 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 접종하고(각각 프 라이밍 및 부스팅), 두 번째 백신 접종일 즉, 부스팅으로부터 2주 후 실험동물을 희생시킨 후 비장을 적출하여 HBV에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기 HBV DNA 백신 컨스트럭트에 포함된 HBV 항원(HBsAg, HBcAg, 및 PreS1/S2) 펩타이드 풀을 이용한 *ex vivo* ELISPOT 분석을 통해 분석하였다. 아울러, HBsAg-특이적 항체반응은 수득된 혈장을 이용하여 HBV-특이적 항체 반응을 ELISA 시험법을 통해 분석하였다(도 9a 및 9b).

[0118] 그 결과 도 9a에서 나타나듯, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 백신 면역보조제는 HBV DNA 백신 컨스트럭트 단독 처리시와 비교시 월등하게 높은 T-세포 특이적 면역반응을 야기하였다. 특히 HBsAg 항원 및 HBcAg 항원에 반응하는 비장 면역세포의 수가 급격하게 증가하였다. 그러나, 도 9b에서 나타난 바와 같이, HBV-특이적 항체 생성 정도를 분석한 결과 본 발명의 BD-121은 오히려 HBV DNA 백신 컨스트럭트 단독 처리시보다 항체 역가 증가를 시키지 않음을 확인하였다. 본 발명의 BD-121에 의한 T 세포-특이적 면역반응에 대한 선택적인 강화는 특정 바이러스 항원에 한정된 사항이 아니라 대부분의 감염성 바이러스에 대해 비슷한 양상으로 나타나는 현상임을 확인시켜 주는 것이다.

[0119] **3-3: SFTS에 대한 T 세포-특이적 면역반응 및 항체 반응**

[0120] 공백터로 pGX-27(G1)를 투여하거나, 상기 실시예 9에서 제조된 SFTS DNA 백신 12 μg 을 단독으로(G2) 또는 BD-121 12 μg 와 함께(G3) 2주 간격으로 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기 천공기를 이용하여 접종하고(부스팅) 일부 마우스(n=5)는 첫 번째 접종(프라이밍) 후 희생시켜 비장을 적출한

후 SFTS에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기 SFTS DNA 백신에 포함된 SFTS의 항원인 GnGc, NP 및 NS를 사용한 ELISPOT 분석을 통해 분석하였고, 나머지 실험동물(n=5)들은 두 번째 백신 접종일(부스팅)로부터 2주 후 희생시킨 다음 비장을 적출하여 SFTS에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기와 같은 ELISPOT 분석을 통하여 분석하였다(도 10a 내지 10c).

[0121] 그 결과 도 10b에서 나타나듯, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 백신 면역보조제는 SFTS DNA 백신 단독 처리 시와 비교시 프라이밍만으로도 현저한 T 세포-특이적 면역반응을 유발하였고, 도 10c에서 나타나듯, 부스팅 시에는 T 세포-특이적 면역반응이 더욱 증가하였다. 반면, SFTS DNA 백신 단독 투여시에는 부스팅에 의한 면역반응의 증진이 관찰되지 않았다. 따라서 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121은 1차 접종에 따른 프라이밍은 물론 2차 접종에 따른 부스팅 시 더욱 효과적인 백신 보조효과를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0122] 이어 본 발명자들은 상기 SFTS DNA 백신과 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 백신 면역보조제의 접종 비율을 달리하여 프라이밍 및 부스팅의 효과를 비교하였다.

[0123] 구체적으로 공백터(mock DNA, G1), SFTS DNA 백신 단독(G2), SFTS DNA 백신:BD-121=1:0.3(G3), SFTS DNA 백신:BD-121=1:1(G4) 및 SFTS DNA 백신:BD-121=1:3(G5)을 상기와 같이 2주 간격으로 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 접종하고(부스팅) 일부 마우스(n=5)는 첫 번째 접종(프라이밍) 후 희생시켜 비장을 적출한 후 SFTS에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기 SFTS DNA 백신에 포함된 SFTS의 항원인 GnGc, NP 및 NS를 사용한 ELISPOT 분석을 통해 분석하였고, 나머지 실험동물(n=5)들은 두 번째 백신 접종일(부스팅)로부터 2주 후 희생시킨 후 비장을 적출하여 SFTS에 대한 T 세포-특이적 면역반응을 상기와 같은 ELISPOT 분석을 통하여 분석하였고, 혈장을 수득하여 SFTS-특이적 항체 반응을 분석하였다(표 3, 도 11a 및 11b).

표 3

[0124] SFTS DNA 백신에 대한 BD-121의 투여량 변경 실험 개요

실험군	실험두수	투여 DNA 컨스트럭트	투여경로
G1	3	Mock DNA	근육내 전기천공
G2	5	SFTS DNA vaccine	
G3	5	SFTS DNA vaccine + BD-121 (1:0.3)	
G4	5	SFTS DNA vaccine + BD-121 (1:1)	
G5	5	SFTS DNA vaccine + BD-121 (1:3)	

[0125] 그 결과, 도 11a에서 나타난 바와 같이, 프라이밍시에는 SFTS DNA 백신 단독투여군과 SFTS DNA 백신과 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121을 1:0.3 비율로 투여한 군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 투여 비율을 1:1로 증가시킨 실험군의 경우 뚜렷한 T 세포-특이적 면역반응 증진 효과가 나타났다. 한편, 부스팅의 경우에는 도 11b에서 나타나듯, 투여비율 1:0.3의 경우에도 SFTS 단독 투여시보다 현저한 T 세포-특이적 면역반응의 증가가 확인되었다. 이는 BD-121 백신 면역보조제가 투여량 의존적으로 T 세포-특이적 면역반응을 증진시킬 수 있음을 보여주는 결과이다.

[0126] **3-4: HSV-2에 대한 T 세포-특이적 면역반응**

[0127] 본 발명자들은 상기 실시예 8에서 제조된 HSV-2 DNA 백신 컨스트럭트 투여시 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 BD-121A의 T 세포-특이적 면역반응 강화 여부를 조사하였다.

[0128] 구체적으로, 대조군으로 공 DNA(pGX-27) 투여군(n=10), 상기 실시예 8에서 제조된 BD-02B 0.49 µg 및 BD-02C 0.49 µg 투여군(n=11), BD-02B 1.4 µg 및 BD-02C 1.4 µg 투여군(n=9), BD-02B 0.49 µg, BD-02C 0.49 µg, 및 BD121A 0.49 µg 투여군(n=11), BD-02B 1.4 µg, BD-02C 1.4 µg 및 BD121A 1.4 µg 투여군(n=10)으로 나누어 2주 간격으로 C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 접종하고(프라이밍 및 부스팅), 부스팅 1주일 후 암컷 개체간의 성호르몬 주기를 맞추기 위해 Depo-provera 2 mg을 투여하였으며, 부스팅 2주일 후 HSV-2를 감염시킨 후, 부스팅 2주 후 실험동물의 시간의 경과에 따른 병리학적 점수 및 생존률을 분석하였다(도 12a 내지 12c).

[0129] 그 결과, 도 12b에 나타난 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD121A를 함께 투여한 실험군의 병리학적 점수가 BD-02 단독 투여군에 비해서 더 낮았고, 이러한 현상은 투여량 의존적으로 나타났다. 아울러, 시간의 경과

에 따른 생존률 분석결과 도 12c에 나타난 바와 같이, BD-02 단독 투여군의 경우 대조군에 비해 투여량 의존적인 생존도 증가를 나타냈으나, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121A 병용 투여군(BD02 DP)에서는 실험동물의 생존도가 현저하게 증가하였다. 특히 BD-02 + BD-121A(BD02 DP) 1.4 μg 투여군의 경우, HSV-2 감염 18일 경과 후에도 폐사한 동물이 없었다.

[0130] 이어, 본 발명자들은 BD-02와 BD-121A의 최적의 배합 비율을 확인하기 위해 다양한 BD-02와 BD-121A를 다양한 비율(BD-02B:BD-02C:BD121A=2:2:0.2, 2:2:0.6, 2:2:2 및 각군별 n=5+5)로 조절하여 실험동물에 2주 간격으로 두 차례(프라이밍 및 부스팅) C57BL/6 마우스의 대퇴근육에 OrbiJector (SLVAXiGEN, Korea) 생체내 전기천공기를 이용하여 접종하고 각 군당 5마리는 프라이밍 2주 후, 그리고 나머지 군당 5마리는 부스팅 2주 후 희생시킨 다음 비장을 적출하여 BD-02에 포함된 다양한 HSV-2 항원에 반응하는 비장 면역세포의 수를 ELISPOT 분석으로 계수하였다(표 4 및 도 13a 및 13b).

표 4

[0131] HSV-2 DNA 백신에 대한 BD-121A의 투여량 변경 실험 개요

실험군	두수	투여 DNA 컨스트럭트	투여경로
1	5+5	BD-121A (6 μg)	근육내 전기천공
2	5+5	BD-02B (2 μg) + BD-02C (2 μg) + BD-121A (0.2 μg)	근육내 전기천공
3	5+5	BD-02B (2 μg) + BD-02C (2 μg) + BD-121A (0.6 μg)	근육내 전기천공
4	5+5	BD-02B (2 μg) + BD-02C (2 μg) + BD-121A (2 μg)	근육내 전기천공

[0132] 그 결과, 도 13b에서 나타난 바와 같이, BD-02만 단독투여한 실험군(BD-02B+BD-02C)에서는 프라이밍 2주후에는 T 세포-특이적 면역반응이 관찰되지 않았다. 반면, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD121A 병용투여군(BD02 DP)에서는 1:1:0.6까지는 BD121A 농도 의존적인 T 세포-특이적 면역반응의 증가가 확인되었다. 그러나, 그 이상의 투여량에서는 더 이상의 T 세포-특이적인 면역반응의 증가가 확인되지 않았다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-02 및 BD121A 백신 조성물에 있어서 BD-02B:BD-02C:BD121A의 배합비율은 2:2:0.6 에서도 의미 있는 면역증강 효능이 나타남을 확인하였다.

[0133] **3-5: HPV에 대한 T 세포-특이적 면역반응 분석**

[0134] 본 발명자들은 한국 공개특허공보 제10-2017-0045254호에 기재된 16형/18형 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트를 이용하여 BD-121의 T 세포-특이적 면역반응 강화 여부를 조사하였다.

[0135] 구체적으로, 실험동물인 C57BL/6 마우스를 대조군인 공 벡터 투여군(pGX-27 투여, n=10), 상기 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트 단독 투여군(n=10), 상기 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트 8 μg + BD-121 1 μg 투여군(n=10), 및 상기 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트 8 μg + BD-121 3 μg 투여군(n=10)으로 나눈 후, 첫 번째 백신 투여(프라이밍) 2주 경과 후 실험동물의 절반(각 실험군 당 n=5)은 희생시켜 비장을 적출하여 프라이밍에 따른 T 세포-특이적 면역반응을 분석하는데 사용하였고, 나머지 절반(각 실험군 당 n=5)은 프라이밍 2주 경과 후 2차 접종(부스팅)을 하였으며, 마찬가지로 부스팅 2주 경과 후 실험동물을 희생시켜 비장을 적출한 후 항원에 특이적으로 반응하는 비장 면역세포수를 ELISPOT 분석으로 계수하는 방법으로 T 세포-특이적 면역반응을 분석하였다(도 14).

[0136] 그 결과, 도 14에 나타난 바와 같이, 상기 2가 HPV DNA 백신 컨스트럭트 단독 투여시에는 T 세포-특이적인 면역반응이 미미하였으나, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 투여시 농도 의존적인 T 세포-특이적인 면역반응을 강화시켰다.

[0137] 이어, 본 발명자들은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 상기 HPV 14 DNA 백신(BD-14A)에 대한 BD-121 및 BD-121A의 백신 면역보조제로서의 성능을 확인하기 위해, 상기 실시예 5에서 제조된 BD-14(BD-14A, BD-14B 및 BD-14C)를 단독 또는 BD-121A와 함께 병용투여한 후 T 세포-특이적 면역반응을 분석하였다(표 5).

표 5

14가 HPV DNA 백신에 대한 다양한 백신 면역보조제의 효과 분석 실험개요

실험군	투여 DNA 컨스트럭트	투여량	투여경로
1	Mock	-	근육내 전기천공
2	BD-14	2 μ g	
3	BD-14 + Mip-1 α	2 μ g + 2 μ g	
4	BD-14 + IL-12/IL-21	2 μ g + 2 μ g	
5	BD-14 + IL-12/IL-21 + Mip-1 α	2 μ g + 2 μ g + 2 μ g	

[0139] 구체적으로 C57BL/6 마우스를 실험동물로 하여 대조군으로 공 벡터 투여군(n=10), BD-14 2 μ g 투여군(n=10), BD-14 2 μ g + MIP-1 α 2 μ g 투여군(n=10), BD-14 2 μ g + BD-121 2 μ g 투여군(n=10) 및 BD-14 2 μ g + BD-121 2 μ g + Mip-1 α 2 μ g 투여군(n=10)으로 나눈 후, 첫 번째 백신 투여(프라이밍) 2주 경과 후 실험동물의 절반(각 실험군 당 n=5)은 희생시켜 비장을 적출하여 프라이밍에 따른 T 세포-특이적 면역반응을 분석하는데 사용하였고, 나머지 절반(각 실험군 당 n=5)은 프라이밍 2주 경과 후 2차 접종(부스팅)을 하였으며, 마찬가지로 부스팅 2주 경과 후 실험동물을 희생시켜 비장을 적출한 후 항원에 특이적으로 반응하는 비장 면역세포수를 ELISPOT 분석으로 계수하는 방법으로 T 세포-특이적 면역반응을 분석하였다(도 15a 및 15b).

[0140] 그 결과, 도 15b에 나타난 바와 같이, BD-121 및 BD-121A는 모두 BD-10A 단독 투여군 및 BD-10A 및 MIP-1 α 병용투여군에 비해 T 세포-특이적 면역반응을 대폭 강화시켰다.

[0141] **실험예 4: 전임상 분석**

[0142] 본 발명자들은 상기 실시예 3의 결과로부터 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121이 다양한 바이러스 항원에 대하여 항체 생성에 큰 영향 없이 T 세포-특이적인 면역반응을 강화함을 확인하였다. 이에 실제 동물 모델을 이용한 전임상 연구에서도 DNA 백신 단독 투여시보다 바이러스 감염에 의한 병리학적 증상을 완화시킬 수 있는지 여부를 조사하였다.

[0143] 구체적으로, 실험동물로 게잡이 원숭이(Cynomolgus monkey)를 실험군 당 3마리씩 사용하였고, 투여군은 BD-02 단독 또는 BD-121A를 병용 투여군으로 나누었다. 각 투여군은 1.8 mg의 DNA를 전기천공법 근육경로로 3주 간격 2회 투여를 했으며, 투여 전 시점(VS, -14일 및 -5일), 1회 투여 후 시점(VT1, 21일), 및 2회 투여 후 시점(VT2, 35일)에 BD-02 특이적 면역 반응 평가를 진행 하였다(도 16a). 각 시점에 분리된 PBMC(peripheral blood mononuclear cell)을 BD-02에 포함된 항원인 HSV-2 gD와 UL39 항원에 대한 peptide pool로 자극 후 특이적 반응 세포를 *ex vivo* ELIPOST 분석법을 통해 평가하고 SFC(spot forming cells)로 표기 하였다.

[0144] 그 결과, 도 16b와 같이 BD-02 특이적인 면역반응은 투여 전 시점에는 관찰 되지 않은 반면 투여 후 투여횟수 의 존적으로 증가함을 확인하였다. 특히 BD-02 단독 투여군에 비해 BD-121A 병용 투여에 의해 BD-02 특이적 면역반응이 매우 크게 상승함을 확인하였으며, 투여 횟수가 증감함에 따라 격차가 더욱 커지는 결과를 관찰하였다.

[0145] 상술한 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 및 BD-121A는 다양한 바이러스의 감염으로부터 항체 생성능에는 큰 영향 없이 상기 바이러스의 다양한 항원에 대하여 T 세포-특이적인 면역반응을 획기적으로 강화시키는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따른 BD-121 및 BD-121A는 항체 생성에는 영향을 주지 않으면서도 항원에 특이적으로 반응하는 T 세포를 선택적으로 증가시키는 T 세포-특이적 면역반응을 획기적으로 강화시키기 때문에, 다양한 감염성 바이러스에 의한 감염 예방 및 치료는 물론 자궁경부암 등 암의 세포성 면역 강화를 통한 면역치료제로 유용하게 사용될 수 있다. 가령, 항암면역치료반응의 경우 암세포(tumor cell)에 또는 암 연관항원(tumor-associated antigen)에 대한 항체반응의 치료적 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있기 때문에 암세포 또는 암 연관항원-특이적 T 세포 반응을 효율적으로 증가시키는 것이 매우 중요한 요소이다. HSV-2 또는 HPV 같은 바이러스 감염에 대한 치료면역반응 또한 항체 반응이 아닌 T 세포 반응이 결정적인 역할을 하기 때문에 T 세포 반응을 효율적으로 증가시키는 것이 매우 중요하다. 이런 이유로 항원 또는 백신 특이적 T 세포 반응만을 선택적으로 향상시킬 수 있는 BD-121 및 BD-121A의 적용은 위에서 언급한 여러 질환에 대한 새로운 치료제의 개발로 연결될 수 있는 장점이 있다.

[0146] 본 발명은 상술한 실시예 및 실험예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

도면

도면1a



도면1b



도면2



도면3



도면4a



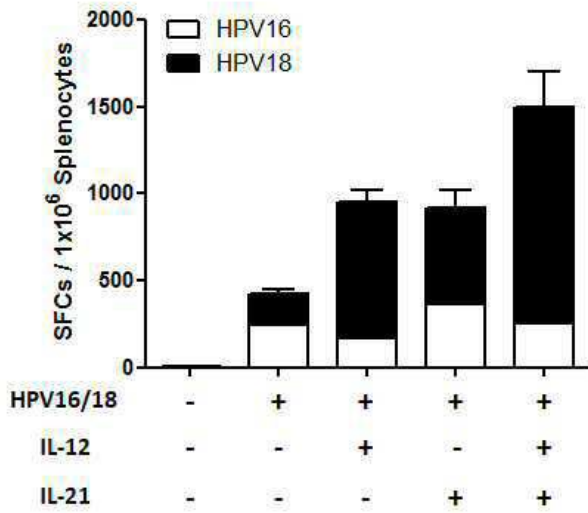
도면4b



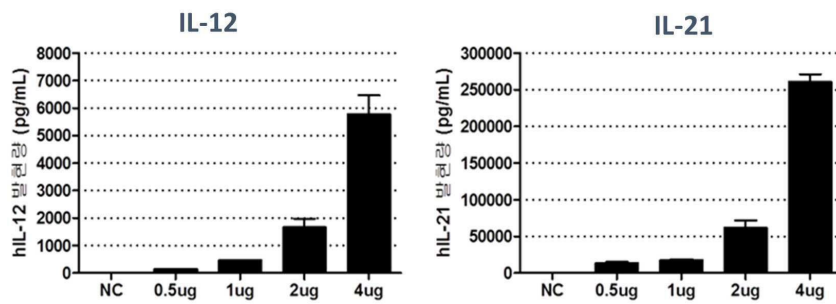
도면5



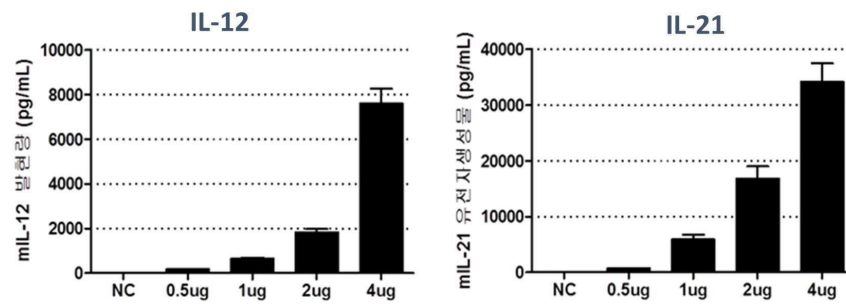
도면6



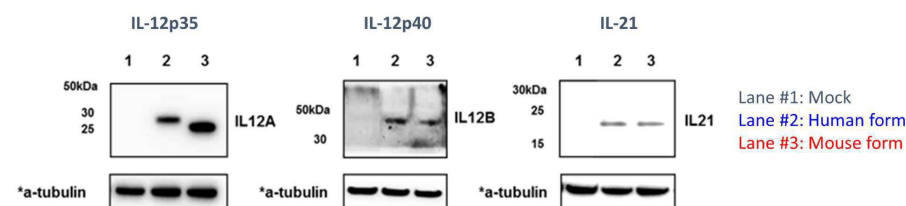
도면7a



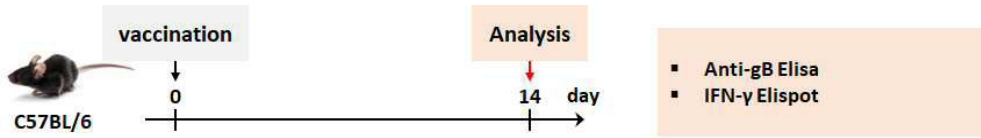
도면7b



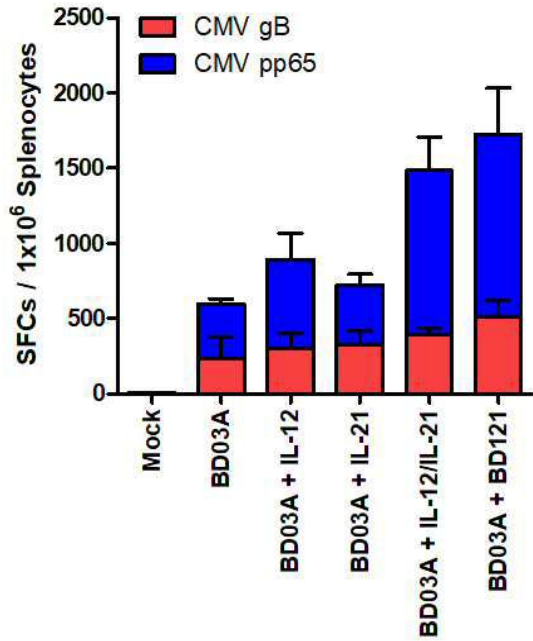
도면7c



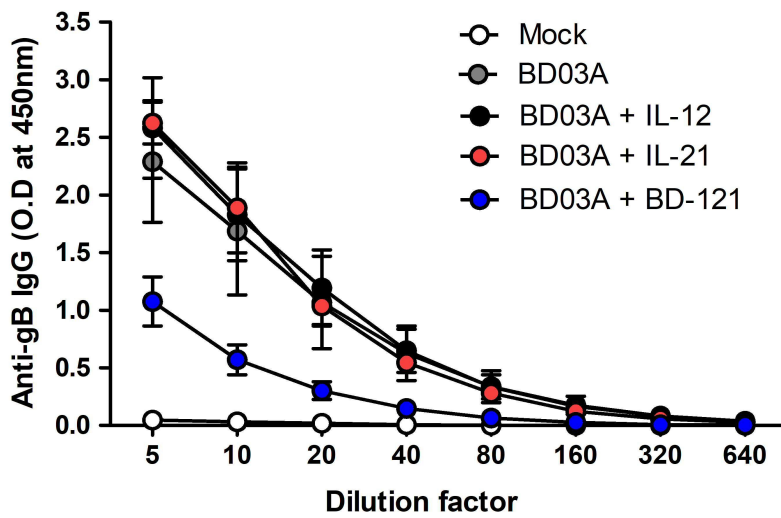
도면8a



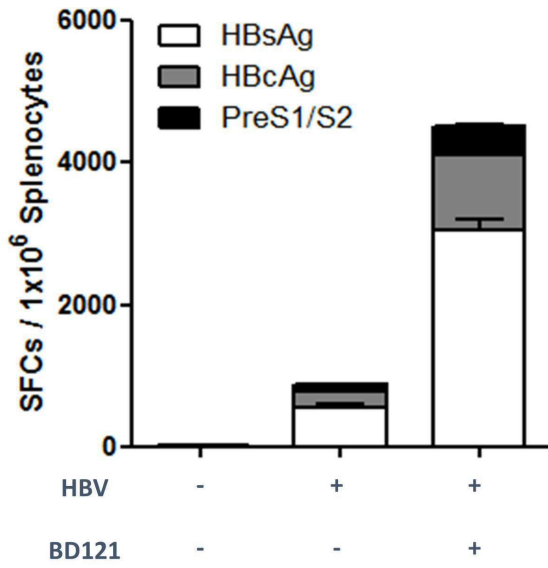
도면8b



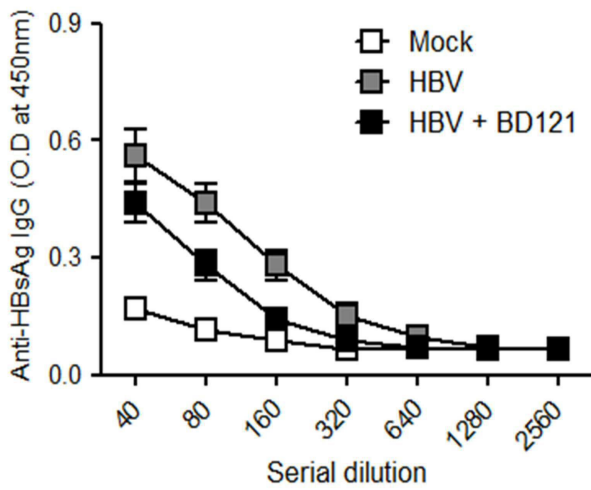
도면8c



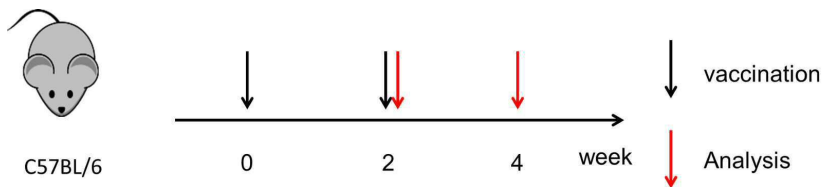
도면9a



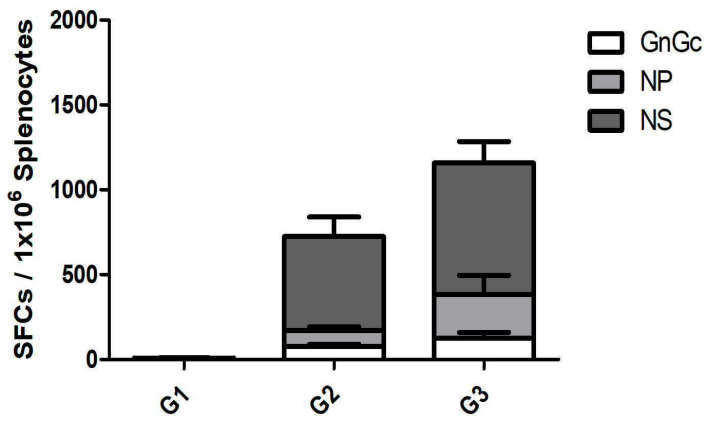
도면9b



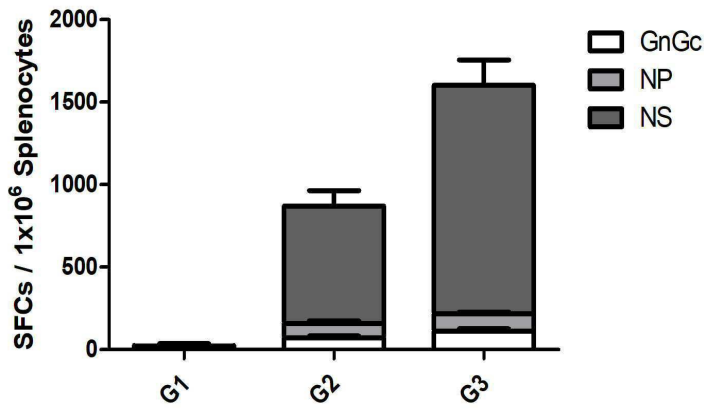
도면10a



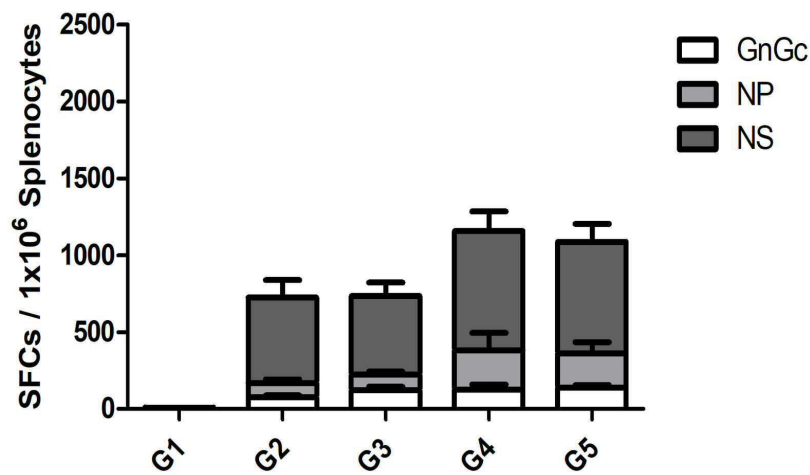
도면10b



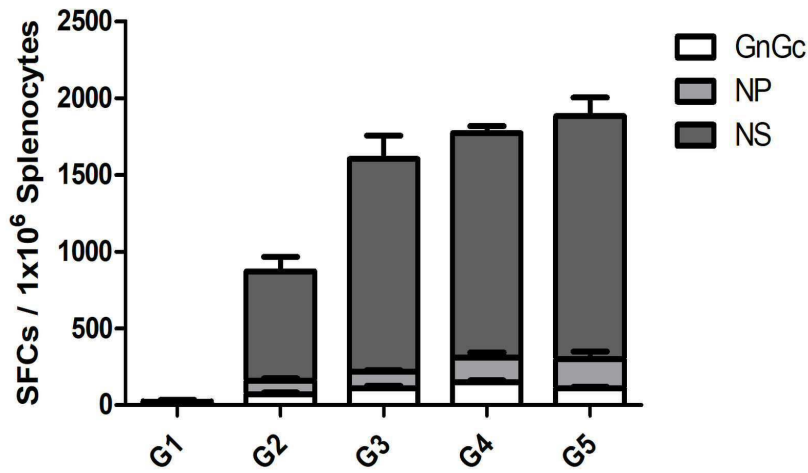
도면10c



도면11a



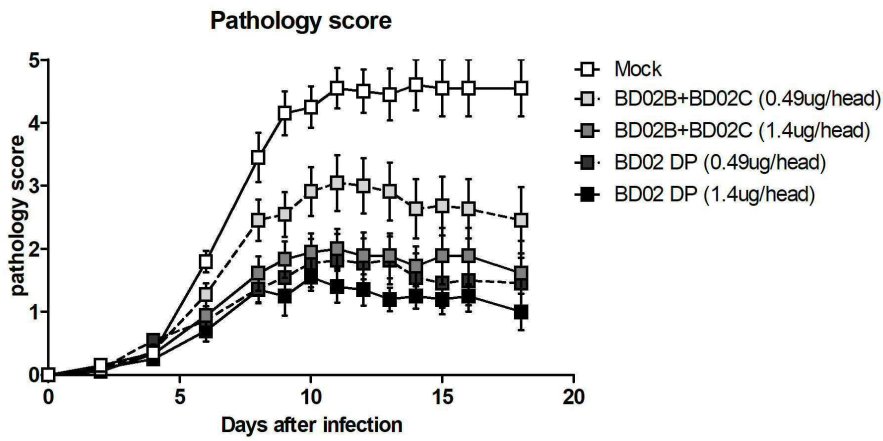
도면11b



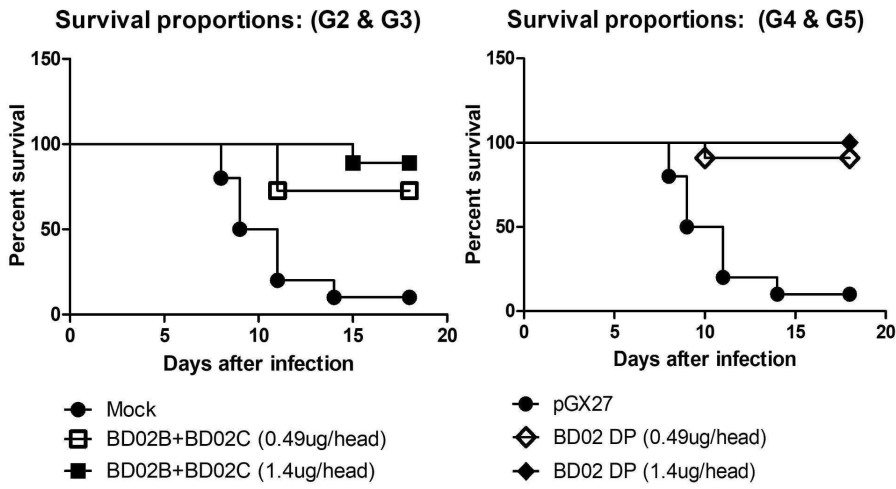
도면12a



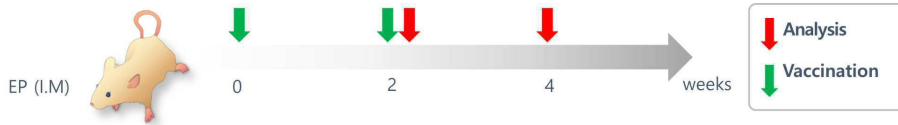
도면12b



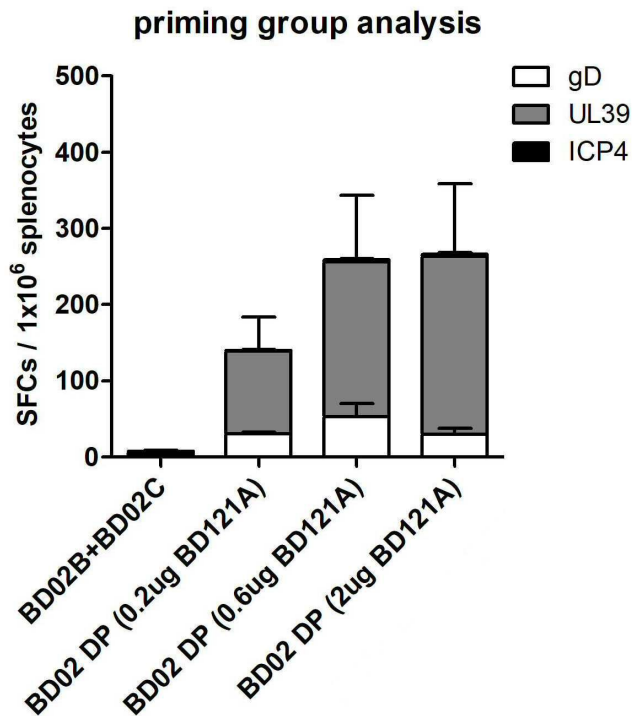
도면12c



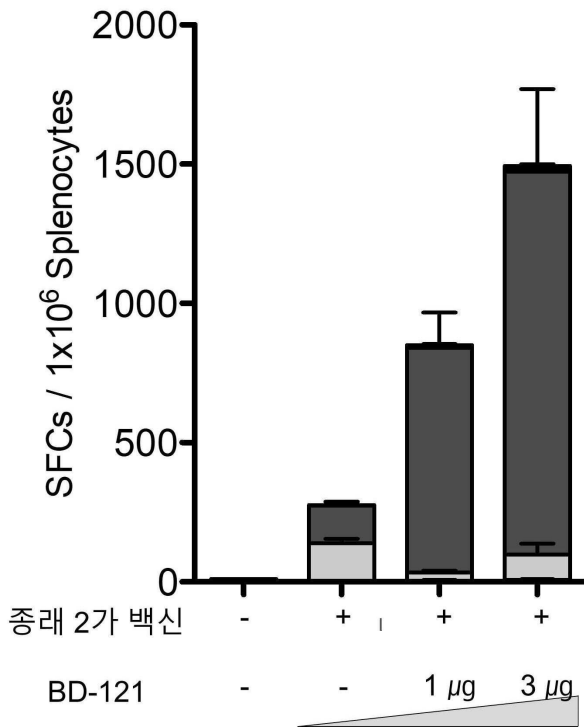
도면13a



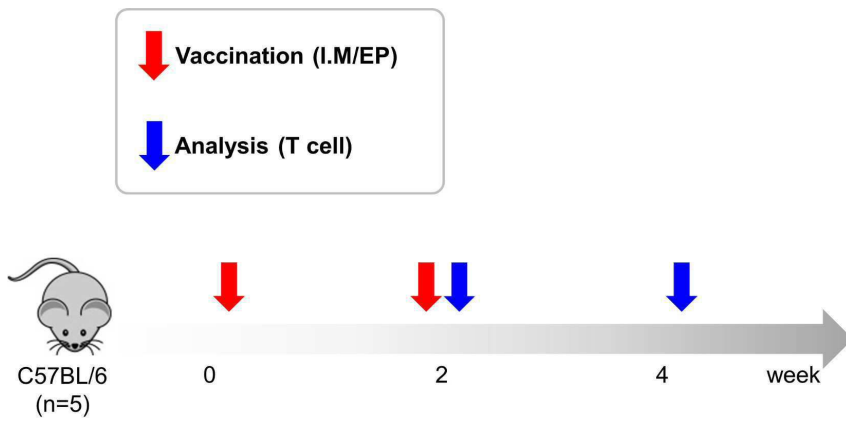
도면13b



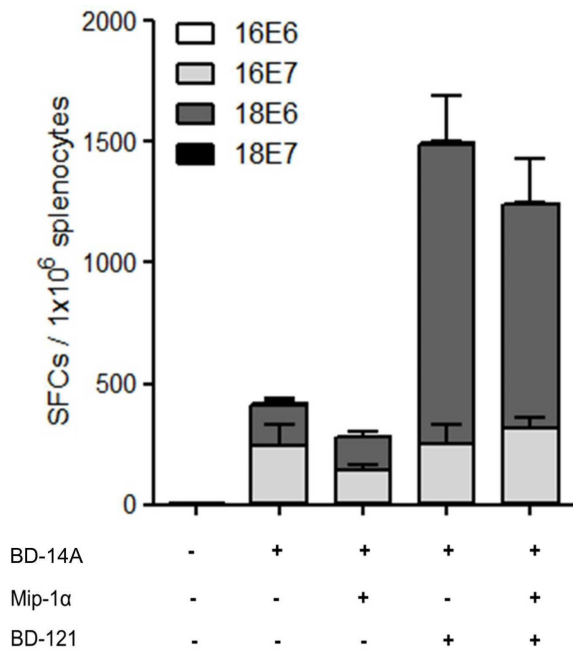
도면14



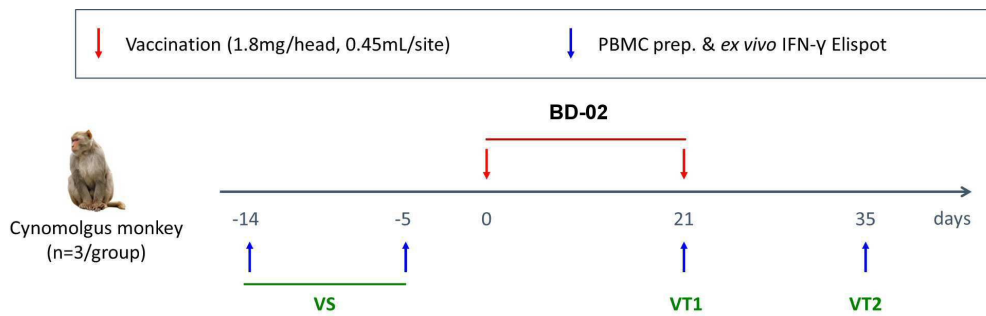
도면15a



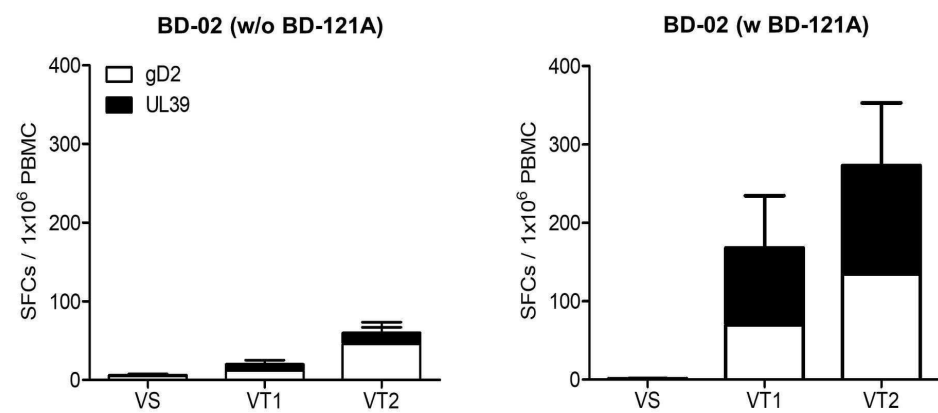
도면15b



도면16a



도면16b



서열목록

- <110> SL VAXIGEN, Inc.
- <120> A novel vaccine adjuvant

<130> PT17-5177

<150> KR 10-2018-0013329

<151> 2018-02-02

<160> 68

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 253

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Trp Pro Pro Gly Ser Ala Ser Gln Pro Pro Pro Ser Pro Ala Ala

1 5 10 15

Ala Thr Gly Leu His Pro Ala Ala Arg Pro Val Ser Leu Gln Cys Arg

20 25 30

Leu Ser Met Cys Pro Ala Arg Ser Leu Leu Leu Val Ala Thr Leu Val

35 40 45

Leu Leu Asp His Leu Ser Leu Ala Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro

50 55 60

Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg

65 70 75 80

Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr

85 90 95

Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys

100 105 110

Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu

115 120 125

Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys

130 135 140

Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser

145 150 155 160

Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn

165 170 175

Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn

180 185 190

Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser

195 200 205

Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys

210 215 220

Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala

225 230 235 240

Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser

245 250

<210> 2

<211> 328

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu

35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys

65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val

85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
 130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
 165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
 180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
 195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr
 210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
 225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
 245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
 260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
 275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
 290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
 305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
 325

- <210> 3
- <211> 155
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 3

Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu

1 5 10 15
 Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met
 20 25 30
 Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
 35 40 45
 Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
 50 55 60
 Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

65 70 75 80
 Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
 85 90 95
 Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
 100 105 110
 Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
 115 120 125
 Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
 130 135 140

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 145 150 155

- <210> 4
- <211> 759
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 4

atgtggcccc ctgggtcagc ctcccagcca cgcacctcac ctgccgcggc cacaggtctg 60
 catccagcgg ctgcccctgt gtcctgcag tgccggctca gcatgtgtcc agcgcgcagc 120
 ctctccttg tggtacctt ggtcctctg gaccacctca gtttgccag aaacctcccc 180
 gtggcactc cagaccagg aatgttcca tgccttacc actcccaaaa cctgctgagg 240
 gccgtcagca acatgtcca gaaggccaga caaactctgg aattttacc ttgcacttct 300

 gaagagattg atcatgaaga taccacaaa gataaaacga gcacagtgga ggctgttta 360
 ccattggaat taaccaagaa tgagattgc ctaaattcca gagagacctc tttcataact 420
 aatgggagtt gcctggcctc cagaagacc tctttatga tggcctgtg ccttagtagt 480

atztatgaag acttgaagat gtaccagggtg gagttcaaga ccatgaatgc aaagcttctg 540
atggatccta agaggcagat ctttctggat caaacatgc tggcagttat tgatgagctg 600
atgcaggccc tgaatttcaa cagtgagact gtgccacaaa aatcctccct tgaagaaccg 660
gatttttata aaactaaaat caagctctgc atacttcttc atgctttcag gattcgggca 720

gtgactattg atagagtgat gagctatctg aatgcttcc 759

- <210> 5
- <211> 987
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 5

atgtgccacc agcagctggt catcagctgg ttctccctgg tctttctggc ttctctctg 60
gtggcaattt gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtcg aactggactg gtatccagat 120
gccccggag agatggtggt cctgacctgc gacacaccag aggaagatgg catcacttgg 180
acctggacc agagctccga ggtctctggga agcggcaaga cactgactat tcaggtgaaa 240
gaattcgggg atgctggaca gtacacatgt cataaggcg gggaggtgct gtcccactct 300

ctgctgctgc tgcataagaa agaagatggc atctggtcta ctgacattct gaaggatcag 360
aaagagccca agaacaanaa cttctgaga tgcgaagcca agaattatag cgggaggttt 420
acctgttggg ggctgaccac aatctctact gacctgacct ttagtgtgaa gtctagtagg 480
gggtcaagcg atcctcaggg agtgacctgc ggagcagcta cactgagcgc agagcgggtc 540
agaggagaca acaaggagta cgaatattcc gtggagtgcc aggaagattc tgcattgtccc 600
gcagccgagg aatccctgcc tatcgaagtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaaatac 660
gaaaactaca catcctcttt ctttatccgg gacatcatta agccagatcc ccctaaaaac 720

ctgcagctga agccccgaa aaattcacga caggtggagg tcagctggga ataccctgat 780
acatggagca ctccacattc ttatttcagt ctgacttttt gcgtgcaggt ccagggcaag 840
agtaaacgag agaagaaaga ccgggtcttc accgataaga catccgctac tgtgatctgt 900
cggaaaaacg ccagtatttc agtgagggtc caggaccgct actatagttc aagctggtca 960
gagtgggcaa gcgtgccctg ttcttag 987

- <210> 6
- <211> 579
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> ECMV IRES

<400> 6
 cccctctccc tcccccccc ctaacgttac tggccgaagc cgcttgaat aaggccggtg 60

 tgcgtttgtc tatatgttat ttccacat attgccgtct tttggcaatg tgaggcccg 120
 gaaacctggc ccigtcttct tgacgagcat tcttaggggt ctttcccctc tcgccaagg 180
 aatgcaaggc ctgttgaatg tctgaagga agcagttcct ctggaagctt cttgaagaca 240
 aacaacgtct gtagcgacc tttgcaggca gcggaacccc ccacctggcg acaggtgcct 300
 ctgcggccaa aagccacgtg tataagatac acctgcaaag gcggcacaac cccagtcca 360
 cgttgtgagt tggatagttg tggaaagagt caaatggctc tctcaagcg tattcaaca 420
 ggggctgaag gatgccaga aggtacccca ttgtatggga tctgatctgg ggcctcggtg 480

 cacatgcttt acatgtgttt agtcagggtt aaaaaaacgt ctaggcccc cgaaccacgg 540
 ggacgtgggt ttcccttgaa aaacacgatg ataatatgg 579

 <210> 7
 <211> 527
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RSV promoter
 <400> 7
 ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gtagtagtgcg cgagcaaaat ttaagctaca 60
 acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg 120
 ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgtatctgag gggactaggg tgtgttagg 180
 cgaaaagcgg ggcttcgggt gtacgcgggt aggagtcccc tcaggatata gtagtttcgc 240

 ttttgcatag ggagggggaa atgtagtctt atgcaatact cttgtagtct tgcaacatgg 300
 taacgatgag ttagcaacat gccttacaag gagagaaaaa gcaccgtgca tgccgattgg 360
 tggaagtaag gtgtacgat cgtgccttat taggaaggca acagacgggt ctgacatgga 420
 ttggacgaac cactgaattc cgcattgcag agatattgta ttttaagtgc tagctcgata 480
 caataaacgc cattgacca ttcaccacat tgggtgtcac ctccaag 527

 <210> 8
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

atggaacgga ttgtcatttg cctgatggtc atttttctgg gaaccctggt ccacaagtca 60
 agcagtcagg gccaggatag gcacatgatt aggatgcgcc agctgatcga catttgtgat 120
 cagctgaaga actacgtgaa tgacctggtc cctgagtttc tgccctgcacc agaggatgtc 180
 gaaacaaact gcgaatggag cgccttctcc tgttttcaga aggcccagct gaaatccgct 240
 aacaccggca acaatgagcg aatcatcaac gtgagcatca agaagctgaa gcggaaaccc 300
 cctagcacta atgctgggcg gagacagaaa catagactga cctgcccctc ttgtgacagt 360
 tatgaaaaga aaccacccaa ggagttcctg gaacgcttta aaagtctgct gcagaaaatg 420
 attcaccage acctgtcctc cagaactcac ggggccgaag attcctaa 468

<210> 9

<211> 1189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hEF-lalpha promoter

<400> 9

cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60
 tggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaacctggg 120
 aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccagggg tgggggagaa ccgtatataa 180
 gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacggggt tgcccacaga acacaggtaa 240
 gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300
 gaattacttc cacgcccctg gctgcagtac gtgattcttg atcccagct tcgggttggg 360
 agtgggtggg agagttcgag gccttgcgct taaggagccc cttcgcctcg tgcttgagtt 420
 gaggcctggc ctgggcgctg gggccgcgcg gtgcgaatct ggtggcacct tcgcgcctgt 480
 ctcgctgctt tcgataagtc tctagccatt taaaattttt gatgacctgc tgcgacgctt 540
 tttttctggc aagatagtct tgtaaatgcg ggccaagatc tgcacactgg tatttcggtt 600
 tttggggccg cgggcggcga cggggcccgt gcgtcccagc gcacatgttc ggcgaggcgg 660
 ggccctgcgag cgcggccacc gagaatcgga cgggggtagt ctcaagctgg ccggcctgct 720
 ctggtgcctg gcctcgcgcc gccgtgtatc gccccgccct gggcggaag gctggccccg 780
 tcggcaccag ttgcgtgagc ggaaagatgg ccgcttcccg gccctgctgc agggagctca 840
 aaatggagga cgcggcgctc gggagagcgg gcgggtgagt caccacaca aaggaaaagg 900
 gcctttccgt cctcagccgt cgcttcatgt gactccacgg agtaccgggc gccgtccagg 960
 cacctcgatt agttctcgag cttttggagt acgtcgtctt taggttgggg ggaggggttt 1020

tatgcatgg agtttcccca cactgagtgg gtggagactg aagttaggcc agcttggcac 1080
 ttgatgtaat tctccttggga atttgccctt tttgagtttg gatcttgggtt cattctcaag 1140

cctcagacag tggttcaaaag tttttttctt ccatttcagg tgtcgtgaa 1189

<210> 10
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Phe Ser Ala Ser Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr Ala
 20 25 30
 Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile Ala
 35 40 45

Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Gly Val Ile Phe
 50 55 60
 Leu Thr Lys Arg Ser Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu Trp
 65 70 75 80
 Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala
 85 90

<210> 11
 <211> 279
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11

atgcaggtgt caaccgccgc cctggctgtc ctgctgtgca ctatggctct gtgcaatcag 60
 ttttcgcaa gctcggccgc tgatactccc accgctgct gtttctctta cacaagtagg 120

cagatccctc agaacttcat tgctgactat tttgagacta gctcccagtg cagcaagccc 180
 ggcgtgatct ttctgaccaa gcgagccgg caggtctgtg ccgatccctc cgaagaatgg 240
 gtgcagaagt atgtctccga cctggaactg tcagcataa 279

<210> 12
 <211> 215

<212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 12

Met Cys Gln Ser Arg Tyr Leu Leu Phe Leu Ala Thr Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15

Asn His Leu Ser Leu Ala Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg
 20 25 30

Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val
 35 40 45

Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp
 50 55 60

Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr
 65 70 75 80

Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg
 85 90 95

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr
 100 105 110

Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys
 115 120 125

Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His
 130 135 140

Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp
 145 150 155 160

Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys
 165 170 175

Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys
 180 185 190

Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val
 195 200 205

Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala
 210 215

<210> 13

<211> 335

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Met Cys Pro Gln Lys Leu Thr Ile Ser Trp Phe Ala Ile Val Leu Leu

1 5 10 15
 Val Ser Pro Leu Met Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val
 20 25 30
 Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu
 35 40 45
 Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln
 50 55 60
 Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys
 65 70 75 80

Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr
 85 90 95
 Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp
 100 105 110
 Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys
 115 120 125
 Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln
 130 135 140
 Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro

145 150 155 160
 Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys
 165 170 175
 Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln
 180 185 190
 Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu
 195 200 205
 Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser

210	215	220	
Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln			
225	230	235	240
Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro			
	245	250	255
Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val			
	260	265	270
Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys			
	275	280	285
Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln			
	290	295	300
Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn			
305	310	315	320
Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser			
	325	330	335
<210>	14		
<211>	648		
<212>	DNA		
<213>	Mus musculus		
<400>	14		
atgtgccaga gcagatacct gctgttcctg gccaccctgg ccctgctgaa ccacctgagc			60
ctggccagag tgatccccgt gagcggcccc gccagatgcc tgagccagag cagaaacctg			120
ctgaagacaa ccgacgacat ggtgaagacc gccagagaga agctgaagca ctacagctgc			180
accgccgagg acatcgacca cgaggacatc accagagacc agaccagcac cctgaagacc			240
tgctgcccc tggagctgca caagaacgag agctgcctgg ccacaagaga gaccagcagc			300
accacaagag gcagctgcct gcctccccag aagaccagcc tgatgatgac cctgtgcctg			360
ggcagcatct acgaggacct gaagatgtac cagaccgagt tccaggccat caacgtgcc			420
ctgcagaacc acaatcacca gcagatcatic ctggacaagg gcatgctggt ggccatcgac			480
gagctgatgc agagcctgaa ccacaacggc gagaccctga gacagaagcc ccctgtgggc			540
gaggccgate cctacagagt gaagatgaag ctgtgcatcc tgctgcacgc cttcagcacc			600
agagtggatga ccatcaacag agtgatgggc tacctgagca ggcctga			648

<210> 15
 <211> 1008
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 15

atgtgcccc agaagctgac catcagctgg ttcgcatcg tgctgctggt gagccccctg 60
 atggccatgt gggagctgga gaaggacgtg tacgtggtgg aggtggactg gacccccgac 120
 gccccggcg agaccgtgaa cctgacctgc gacacccccg aggaggacga catcacctgg 180
 accagcgacc agaggcacgg cgtgatcggc agcggcaaga ccctgacat caccgtgaag 240

gagttcctgg acgccggcca gtacacctgc cacaaggcg gcgagaccct gagccacagc 300
 cacctgctgc tgcacaaga ggagaacggc atctggagca ccgagatcct gaagaacttc 360
 aagaacaaga ctttctgaa gtgcgaggcc cccaactaca gcggcaggtt cacctgcagc 420
 tggctggtgc agaggaacat ggacctgaag ttcaacatca agagcagcag cagcagcccc 480
 gacagcaggg ccgtgacctg cggcatggcc agcctgagcg ccgagaaggt gaccctggac 540
 cagagggact acgagaagta cagcgtgagc tgccaggagg acgtgacctg ccccaccgcc 600
 gaggagacc tgcccatcga gctggccctg gaggccaggc agcagaaca gtacgagaac 660

tacagcacca gtttctcat caggacatc atcaagcccg acccccccaa gaacctgcag 720
 atgaagcccc tgaagaacag ccaggtggag gtgagctggg agtacccca cagctggagc 780
 accccccaca gctacttcag cctgaagttc ttcgtgagaa tccagaggaa gaaggagaag 840
 atgaaggaga ccgaggagg ctgcaaccag aaggcgccct tcctggtgga gaagaccagc 900
 accgaggtgc agtgcaaggc cggcaacgtg tgcgtgcagg cccaggacag gtactacaac 960
 agcagctgca gcaagtgggc ctgcgtgcc tgcagggtga ggagctaa 1008

<210> 16
 <211> 146
 <212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 16

Met Glu Arg Thr Leu Val Cys Leu Val Val Ile Phe Leu Gly Thr Val
 1 5 10 15
 Ala His Lys Ser Ser Pro Gln Gly Pro Asp Arg Leu Leu Ile Arg Leu
 20 25 30
 Arg His Leu Ile Asp Ile Val Glu Gln Leu Lys Ile Tyr Glu Asn Asp

35 40 45
 Leu Asp Pro Glu Leu Leu Ser Ala Pro Gln Asp Val Lys Gly His Cys
 50 55 60

Glu His Ala Ala Phe Ala Cys Phe Gln Lys Ala Lys Leu Lys Pro Ser
 65 70 75 80
 Asn Pro Gly Asn Asn Lys Thr Phe Ile Ile Asp Leu Val Ala Gln Leu
 85 90 95
 Arg Arg Arg Leu Pro Ala Arg Arg Gly Gly Lys Lys Gln Lys His Ile
 100 105 110
 Ala Lys Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Arg Thr Pro Lys Glu
 115 120 125

Phe Leu Glu Arg Leu Lys Trp Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
 130 135 140

Leu Ser

145

<210> 17

<211> 441

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 17

atggagagaa cactggctcg cctcgtggc atcttcctgg gtactgtggc tcataaatcc 60
 tcacctcagg gtcccgatag actgctgatc aggctgcggc acctcatcga cattgtggag 120
 cagctcaaaa tciacgaaaa cgacctggac cccgagctgc tctctgcccc ccaggatgtc 180
 aaggggcact gcgaacatgc cgctttcgca tgttttcaga aggccaaact gaagcccagc 240
 aatcctggca acaataagac ctteatcatt gacctgtggtg ctcagctcag gagacggctg 300

ccagcacgac gaggaggaaa gaaacagaaa catatcgcta agtgccttag ctgtgattcc 360
 tatgagaaaa gaacacaaaa ggagttcttc gaaaggctca aatggctcct ccagaagatg 420
 attcaccagc acctctccta a 441

<210> 18

<211> 92

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18
 Met Lys Val Ser Thr Thr Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Thr
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Val Phe Ser Ala Pro Tyr Gly Ala Asp Thr Pro Thr
 20 25 30
 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Ser Arg Lys Ile Pro Arg Gln Phe Ile Val
 35 40 45
 Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Leu Cys Ser Gln Pro Gly Val Ile Phe
 50 55 60
 Leu Thr Lys Arg Asn Arg Gln Ile Cys Ala Asp Ser Lys Glu Thr Trp
 65 70 75 80
 Val Gln Glu Tyr Ile Thr Asp Leu Glu Leu Asn Ala
 85 90

<210> 19
 <211> 279
 <212> DNA

<
 213> Mus musculus

<400> 19
 atgaaggtga gcaccaccgc tctggctgtg ctgctctgca ccatgaccct ctgcaaccag 60
 gtgttctcag ctcctacgg cgctgatacc cccaccgct gctgcttcag ctacagccgg 120
 aagatcccc ggcagttcat cgtggactac ttcgaaacca gcagcctgtg cagccagccc 180
 ggcgtgatct tctgaccaa acggaaccgg cagatctgcg ctgacagcaa agagacctgg 240
 gtgcaggaat acatcacga cctggaactg aagcctaa 279

<210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223
 > (GS)5 linker

<400> 20
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10
 <210> 21

<211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding (GS)5 linker
 <400> 21
 ggatcaggca gtggttcagg atcaggtagt 30

<210> 22
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> tPA signal sequence
 <400> 22
 Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15
 Ala Val Phe Val Ser Pro Ser His Ala
 20 25

<210> 23
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding tPA signal sequence
 <400> 23
 atggacgcca tgaagagagg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgcggcgc cgtgttcgtg 60
 agccccagcc acgcc 75

<210> 24
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Flt3L_27-182
 <400> 24
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro
 145 150 155

<210> 25
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding Flt3L_27-182
 <400> 25

acccaggact gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cccgtgaccg tggccagcaa cctgcaggac 120
 gaggagctgt gcggcggcct gtggagactg gtgctggccc agagatggat ggagagactg 180

 aagaccgtgg ccggcagcaa gatgcagggc ctgctggaga gagtgaacac cgagatccac 240
 ttctgacca agtgcgcctt ccagectccc cccagctgcc tgagttctgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcagga gaccagcagc cagctggtgg ccctgaagcc ctggatcacc 360
 agacagaact tcagcagatg cctggagctg cagtgccagc ccgacagcag caccctgccc 420
 cctccctgga gccccagacc cctggaggcc accgctccca cagcccct 468
 <210> 26

<211> 1957
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> BD-14A polypeptide
 <400> 26

Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His
 20 25 30
 Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp
 50 55 60
 Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp
 65 70 75 80
 Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu
 85 90 95
 Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln
 100 105 110
 Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu
 115 120 125
 Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr
 130 135 140
 Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser
 145 150 155 160
 Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala
 165 170 175
 Pro Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Asp
 180 185 190
 Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
 195 200 205

Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser
 210 215 220
 Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr
 225 230 235 240
 Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu
 245 250 255
 Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met
 260 265 270
 Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu
 275 280 285

 Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro
 290 295 300
 Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu
 305 310 315 320
 Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg
 325 330 335
 Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro
 355 360 365
 Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gln
 370 375 380
 Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu
 385 390 395 400
 Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu
 405 410 415
 Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp
 420 425 430

 Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr
 435 440 445
 Ala Val Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr

450 455 460
 Arg His Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile
 465 470 475 480
 Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln
 485 490 495
 Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr

 500 505 510
 Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Lys Pro Gly Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu
 530 535 540
 Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu
 545 550 555 560
 Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala
 565 570 575

 Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys
 580 585 590
 Cys Lys Pro Tyr Ala Val Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys
 595 600 605
 Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Val Tyr Gly Thr Thr Leu
 610 615 620
 Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile
 625 630 635 640
 Asn Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp

 645 650 655
 Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys
 660 665 670
 Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu Gly
 675 680 685
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Ala Arg Phe Glu Asp Pro
 690 695 700
 Thr Arg Arg Pro Tyr Lys Leu Pro Asp Leu Cys Thr Glu Leu Asn Thr

705 710 715 720
 Ser Leu Gln Asp Ile Glu Ile Thr Cys Val Tyr Cys Lys Thr Val Leu
 725 730 735
 Glu Leu Thr Glu Val Phe Glu Phe Ala Phe Lys Asp Leu Phe Val Val
 740 745 750
 Tyr Arg Asp Ser Ile Pro His Ala Ala Cys His Lys Cys Ile Asp Phe
 755 760 765
 Tyr Ser Arg Ile Arg Glu Leu Arg His Tyr Ser Asp Ser Val Ile Asp
 770 775 780
 Gly Val Asn His Gln His Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln Arg

 785 790 795 800
 His Thr Met Leu Cys Met Cys Cys Lys Cys Glu Ala Arg Ile Glu Leu
 805 810 815
 Val Val Glu Ser Ser Ala Asp Asp Leu Arg Ala Phe Gln Gln Leu Phe
 820 825 830
 Leu Ser Thr Leu Ser Phe Val Cys Pro Trp Cys Ala Ser Gln Gln Gly
 835 840 845
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Tyr Gly Pro Lys Ala Thr
 850 855 860

 Leu Gln Asp Ile Val Leu His Leu Glu Pro Gln Asn Glu Ile Pro Val
 865 870 875 880
 Asp Leu Leu Cys His Glu Gln Leu Ser Asp Ser Glu Glu Glu Asn Asp
 885 890 895
 Glu Ile Asp Gly Val Asn His Gln His Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu
 900 905 910
 Pro Gln Arg His Thr His Lys Cys Ile Asp Phe Tyr Ser Arg Ile Arg
 915 920 925
 Glu Leu Arg His Tyr Ser Asp Ser Val Tyr Gly Asp Thr Leu Glu Lys

 930 935 940
 Leu Thr Asn Thr Gly Leu Tyr Asn Leu Leu Ile Arg Cys Leu Arg Cys
 945 950 955 960

Gln Lys Pro Leu Asn Pro Ala Glu Lys Leu Arg His Leu Asn Glu Lys
 965 970 975

Arg Arg Phe His Asn Ile Ala Gly His Tyr Arg Gly Gln Cys His Ser
 980 985 990

Cys Cys Asn Arg Ala Arg Gln Glu Arg Leu Gln Arg Arg Arg Glu Thr
 995 1000 1005

Gln Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Glu Met Phe
 1010 1015 1020

Gln Asp Pro Ala Glu Arg Pro Tyr Lys Leu His Asp Leu Cys Asn Glu
 1025 1030 1035 1040

Val Glu Glu Ser Ile His Glu Ile Cys Leu Asn Cys Val Tyr Cys Lys
 1045 1050 1055

Gln Glu Leu Gln Arg Ser Glu Val Tyr Asp Phe Ala Cys Tyr Asp Leu
 1060 1065 1070

Cys Ile Val Tyr Arg Glu Gly Gln Pro Tyr Gly Val Cys Met Lys Cys
 1075 1080 1085

Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg Trp Pro Ala Gly Gln
 1090 1095 1100

Ala Lys Pro Asp Thr Ser Asn Tyr Asn Ile Val Thr Ser Cys Cys Lys
 1105 1110 1115 1120

Cys Glu Ala Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Ile Asp Ile
 1125 1130 1135

Arg Lys Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Phe Gly Ile Val Cys Pro
 1140 1145 1150

Gly Cys Ser Gln Arg Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1155 1160 1165

Met His Gly Glu Ile Thr Thr Leu Gln Asp Tyr Val Leu Asp Leu Glu
 1170 1175 1180

Pro Glu Ala Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Cys Asp Ser Ser
 1185 1190 1195 1200

Glu Glu Glu Glu Asp Thr Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Lys Pro
 1205 1210 1215

Asp Thr Ser Asn Tyr Asn Ile Val Thr Ser Cys Cys Lys Pro Tyr Gly
 1220 1225 1230
 Val Cys Met Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg
 1235 1240 1245
 Trp Tyr Arg Tyr Ser Val Tyr Gly Glu Thr Leu Glu Lys Gln Cys Asn
 1250 1255 1260
 Lys Gln Leu Cys His Leu Leu Ile Arg Cys Ile Thr Cys Gln Lys Pro
 1265 1270 1275 1280
 Leu Cys Pro Val Glu Lys Gln Arg His Leu Glu Glu Lys Lys Arg Phe
 1285 1290 1295

 His Asn Ile Gly Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Trp Lys
 1300 1305 1310
 Pro Thr Arg Arg Glu Thr Glu Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1315 1320 1325
 Gly Ser Val Glu Gly Ser Met Ala Arg Phe Asp Asp Pro Lys Gln Arg
 1330 1335 1340
 Pro Tyr Lys Leu Pro Asp Leu Cys Thr Glu Leu Asn Thr Ser Leu Gln
 1345 1350 1355 1360
 Asp Val Ser Ile Ala Cys Val Tyr Cys Lys Ala Thr Leu Glu Arg Thr
 1365 1370 1375
 Glu Val Tyr Gln Phe Ala Phe Lys Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp
 1380 1385 1390
 Cys Ile Ala Tyr Ala Ala Cys His Lys Cys Ile Asp Phe Tyr Ser Arg
 1395 1400 1405
 Ile Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Ser Asn Ser Val Glu Ala Asp Gly Val
 1410 1415 1420
 Ser His Ala Gln Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln Arg His Lys
 1425 1430 1435 1440

 Ile Leu Cys Val Cys Cys Lys Cys Asp Gly Arg Ile Asp Leu Thr Val
 1445 1450 1455
 Glu Ser Ser Ala Asp Asp Leu Arg Thr Leu Gln Gln Leu Phe Leu Ser

1460 1465 1470
 Thr Leu Ser Phe Val Cys Pro Trp Cys Ala Thr Asn Gln Gly Ser Gly
 1475 1480 1485
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gly Pro Arg Ala Thr Leu Gln
 1490 1495 1500
 Glu Ile Val Leu His Leu Glu Pro Gln Asn Glu Leu Asp Pro Val Asp

 1505 1510 1515 1520
 Leu Leu Cys Tyr Glu Gln Leu Ser Glu Ser Glu Glu Glu Asn Asp Glu
 1525 1530 1535
 Ala Asp Gly Val Ser His Ala Gln Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu Pro
 1540 1545 1550
 Gln Arg His His Lys Cys Ile Asp Phe Tyr Ser Arg Ile Arg Glu Leu
 1555 1560 1565
 Arg Tyr Tyr Ser Asn Ser Val Tyr Gly Glu Thr Leu Glu Lys Ile Thr
 1570 1575 1580

 Asn Thr Glu Leu Tyr Asn Leu Leu Ile Arg Cys Leu Arg Cys Gln Lys
 1585 1590 1595 1600
 Pro Leu Asn Pro Ala Glu Lys Arg Arg His Leu Lys Asp Lys Arg Arg
 1605 1610 1615
 Phe His Ser Ile Ala Gly Gln Tyr Arg Gly Gln Cys Asn Thr Cys Cys
 1620 1625 1630
 Asp Gln Ala Arg Gln Glu Arg Leu Arg Arg Arg Arg Glu Thr Gln Val
 1635 1640 1645
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Phe Gln Asp Ala Glu

 1650 1655 1660
 Glu Lys Pro Arg Thr Leu His Asp Leu Cys Gln Ala Leu Glu Thr Ser
 1665 1670 1675 1680
 Val His Glu Ile Glu Leu Lys Cys Val Glu Cys Lys Lys Thr Leu Gln
 1685 1690 1695
 Arg Ser Glu Val Tyr Asp Phe Val Phe Ala Asp Leu Arg Ile Val Tyr
 1700 1705 1710
 Arg Asp Gly Asn Pro Phe Ala Val Cys Lys Val Cys Leu Arg Leu Leu

1715	1720	1725			
Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Asn Tyr Ser Leu Tyr Gly Arg					
1730	1735	1740			
Pro Asp Gly Gln Ala Gln Pro Ala Thr Ala Asn Tyr Tyr Ile Val Thr					
1745	1750	1755	1760		
Cys Cys Tyr Thr Cys Asp Thr Thr Val Arg Leu Cys Ile Asn Ser Thr					
	1765	1770	1775		
Thr Thr Asp Val Arg Thr Leu Gln Gln Leu Leu Met Gly Thr Cys Thr					
	1780	1785	1790		
Ile Val Cys Pro Ser Cys Ala Gln Gln Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly					
	1795	1800	1805		
Ser Gly Ser Met Arg Gly Asn Asn Pro Thr Leu Arg Glu Tyr Ile Leu					
1810	1815	1820			
Asp Leu His Pro Glu Pro Thr Asp Leu Phe Cys Tyr Glu Gln Leu Cys					
1825	1830	1835	1840		
Asp Ser Ser Asp Glu Asp Glu Ile Gly Leu Asp Arg Pro Asp Gly Gln					
	1845	1850	1855		
Ala Gln Pro Ala Thr Ala Asn Tyr Tyr Ile Val Thr Cys Cys Tyr Cys					
	1860	1865	1870		
Leu Arg Leu Leu Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Asn Tyr Ser					
1875	1880	1885			
Leu Tyr Gly Asp Thr Leu Glu Gln Thr Leu Lys Lys Cys Leu Asn Glu					
1890	1895	1900			
Ile Leu Ile Arg Cys Ile Ile Cys Gln Arg Pro Leu Cys Pro Gln Glu					
1905	1910	1915	1920		
Lys Lys Arg His Val Asp Leu Asn Lys Arg Phe His Asn Ile Ser Gly					
	1925	1930	1935		
Arg Trp Thr Gly Arg Cys Ala Val Cys Trp Arg Pro Arg Arg Arg Gln					
	1940	1945	1950		
Thr Gln Val Gly Ser					
1955					

<210> 27
 <211> 5304
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding BD-14A polypeptide
 <400> 27

atggacgcca tgaagagagg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgcggcgc cgtgttcgtg 60
 agccccagcc acgccacca ggactgcagc ttccagcaca gccccatcag cagcgaactc 120
 gccgtgaaga tcagagagct gagcgactac ctgctgcagg actaccccg taccctggcc 180
 agcaacctgc aggacgagga gctgtgcggc ggctgtgga gactggtgct ggcccagaga 240

tggatggaga gactgaagac cgtggccggc agcaagatgc agggcctgct ggagagagtg 300
 aacaccgaga tccacttctg gaccaagtgc gccttcagc ctccccccag ctgcctgagg 360
 ttctgtcaga ccaacatcag cagactgctg caggagacca gcgagcagct ggtggccctg 420
 aagccctgga tcaccagaca gaacttcagc agatgcctgg agctgcagtg ccagcccagc 480
 agcagcacc tgccccctcc ctggagcccc agaccctgg aggccaccgc tcccacagcc 540
 cctggcagcg ggtccggaag tgggtctgga tctatgcacc agaagagaac cgccatgttc 600
 caggaccccc aggagagacc cagaaagctg cccagctgt gcaccgagct gcagaccaca 660

atccacgaca tcctcctgga gtgcgtgtac tgcaagcagc agctgctgag aagagaggtg 720
 tacgacttgc ccttcagaga cctgtgcac gtgtacagag atggcaacc ttatgctgtc 780
 tgtgataaat gtctcaaatt ttattccaaa attagtgaat ataggcatcc agcaggacag 840
 gctgaaccag atagggctca ttataatatt gtcacat ttt gttgtaaatg cgacagcacc 900
 ctgagactgt gcgtgcagag caccacgtg gacatcagaa ccctggagga cctgctgatg 960
 ggcacctgg gcatcgtgtg ccccatctgc agccagaagc ctggcagcgg ctctggctcc 1020
 ggcaatggct caatgcacgg cgacacacc acctgcagc agtacatgct ggacctgcag 1080

cccagagacta cggacctgta ctgctacgag cagctgaacg acagcagcga ggaagaggac 1140
 gagatcgacg gcctgctgg ccaggccgag cccgacagag cccactaaa catcgtgacc 1200
 ttctgtgca agccctacgc cgtgtgcgac aagtgcctga agttctacag caagatcagc 1260
 gagtacagac actactgcta cagcgtgtac ggaccaccc tggagcagca gtacaacaag 1320
 cccctgtgca acctgctgat cagatgcac aactgccaga agcccctgtg ccccaggag 1380
 aagcagagac acctggacaa gaagcagaga ttccacaaca tcagaggcag atggaccggc 1440
 agatgatga gctgctgcag aagcagcaga accagaagag agaccagct gggatctggc 1500

agtggatctg gaagcggctc tatggccaga ttcgaagatc ccaccagaag acctacaag 1560
 ctgcccgacc tgtcaccga gctgaacacc agcctgcagg acatcgagat cacctgcgtg 1620
 tactgcaaga cctgctgga gctgaccgag gtgttcgagt tcgccttcaa ggacctgttc 1680
 gtggtgtaca gagacagcat cccccacgct gcctgccata aatgtattga tttttattcc 1740
 aggattaggg aactcaggca ttatagtgat tctgtcattg atggigtcaa tcatcagcat 1800
 ctcccagcta ggagggtga acctcagagg catacatgc tgtgcatgtg ctgcaagtgc 1860
 gaggccagaa tcgagctggt ggtggagagc agcgcgcgac acctgagagc cttccagcag 1920

 ctgttcctga gcacctgag cttcgtgtgc ccctgggtgc ccagccagca gggctcagga 1980
 tctggcagcg gaagtggatc tatgtacggc cccaaggcta ccctgcagga catcgtgctg 2040
 cacctggagc cccagaacga gatccccgtg gacctgctgt gccacgagca gctgagcgac 2100
 agcgaggaag aaaacgacga gatcgacggc gtgaaccacc agcacctgcc tgccagaaga 2160
 gccgagcccc agagacacac ccacaagtgc atcgacttct acagcagaat cagagagctg 2220
 agacactaca gcgacagcgt gtacggcgac acctggaga agctgaccaa caccggcctg 2280
 tacaacctgc tgatcagatg cctgagatgc cagaagcccc tgaacctgc cgagaagctg 2340

 agacacctga acgagaagag aagattccac aacatcgccg gccactacag aggccagtgc 2400
 cacagctgct gcaacagagc cagacaggag agactgcaga gaagaagaga gaccaggtg 2460
 ggatctggca gggctctgg ctccggctca ctcgagatgt tccaggacce tgccgaaaga 2520
 ccctacaagc tgcatgatct gtgcaatgaa gtgcaagaga gtatccatga aatctgtctg 2580
 aattgcgtgt actgtaagca ggagctgcag cgcagtgaag tctacgactt cgctgctat 2640
 gacctgtgca tcgtgtaccg agagggacag ccatatggcg tctgcatgaa gtgtctgaag 2700
 ttctactcta agatcagtga atataggtgg ccagccggcc aggctaaacc cgacacttcc 2760

 aactataata ttgtgacctc ttgctgtaaa tgcgaggcta ccctgagact gtgcgtgcag 2820
 agcacacaca tcgacattag gaagctggag gacctgtgta tggggacctt cggaatcgtg 2880
 tgcccaggat gttcccagcg agctggatct ggcagtgggt caggaagcgg ctccatgat 2940
 ggagagatta ccacactgca ggactacgtc ctggatctgg agcctgaagc aactgacctg 3000
 tactgctatg aacagctgtg cgatagctcc gaggaagagg aagacacat cgatggccct 3060
 gcagggcagg ccaagccaga tacaagtaac tacaacatcg tgacttcatg ctgtaaacc 3120
 tacggcgtct gcatgaaatg tctgaaattc tactcaaaga tcagcgagta tcggtgttac 3180

 agatatagcg tgtacgggga gacactggaa aagcagtgca acaaacagct gtgccacctg 3240
 ctgatccggt gcattacttg tcagaagccc ctgtgccttg tggagaaaca gcgacacctg 3300
 gaggaaaaga aacggtttca taatattggc gggaggtgga caggccgctg catgagctgt 3360

tggaaaccta ccagacggga gaccgaagtg ggcagcggca gtgggagcgg aagcgggagt 3420
 gtcgagggat ctatggccag attcgacgac cccaagcaga gacctacaa gctgcccgac 3480
 ctgtgcaccg agctgaacac cagcctgcag gacgtgagca tcgctgcgt gfactgcaag 3540
 gccacccctgg agagaaccga ggtgtaccag ttcgccttca aggacctgtg catcgtgtac 3600

 agagactgca tcgctacgc cgctgccat aaatgtattg atttttattc caggattcgg 3660
 gagctccgct attattctaa tagtgtcga gctgatggag tcagtcatgc tcagctccct 3720
 gctcggaggg cagaacctca gaggcataag atcctgtgcg tgtgctgcaa gtgcgacggc 3780
 agaatcgacc tgaccgtgga gacgacgcc gacgacctga gaacctgca gcagctgttc 3840
 ctgagcacc tgagcttctg gtgcccctgg tgcgccacca accagggcag cggaaagcga 3900
 agcggcagcg gcagcatgca cggccccaga gccaccctgc aggagatcgt gctgcacctg 3960
 gagccccaga acgagctgga ccccgctggac ctgtttgtct acgagcagct gagcgaagc 4020

 gaggaagaga acgacgaggc cgacggcgtg agccacgccc agctccccgc cagaagagcc 4080
 gagccccaga gacaccacaa gtgcatcgac ttctacagca gaatcagaga gctgagatac 4140
 tacagcaaca gcgtgtacgg cgagaccctg gagaagatca ccaacaccga gctgtacaac 4200
 ctgttgatca gatgcctgag atgccagaag ccctgaacc ccgccgagaa gagaagacac 4260
 ctgaaggaca agagaagatt ccacagcatc gccggccagt acagaggcca gtgcaacacc 4320
 tgctgcgacc aggccagaca ggagagactg agaaggagga gagagacca ggtgggatca 4380
 ggaagtggat ctgggtccgg cagcatgttc caggacgccg aggagaagcc cagaacctg 4440

 cacgacctgt gccaggccct ggagaccagc gtgcacgaga tcgagctgaa gtgcgtggag 4500
 tgcaagaaga ccctgcagag aagcggagtg tatgacttcg tgttcgccga cctgagaatc 4560
 gtgtatagag acggcaacct cttcgccgtg tgcaaggtgt gtttgaggct cctctccaaa 4620
 atttctgaat atcggcatta taactattcc ctctatggaa ggctgatgg acaggetcag 4680
 ccagctacag caaattatta tattgtcaca tgttgctata cctgcgacac caccgtgaga 4740
 ctgtgcatca acagcaccac aaccgacgtg agaacctgc agcagctgct gatgggcacc 4800
 tgcaccatcg tgtgccccag ctgcgcccag cagggtctcag gcagcggctc cggcagcggga 4860

 tctatgagag gcaacaacct caccctgaga gactacatcc tggacctgca ccccgagccc 4920
 accgacctgt tctgctacga gcagctgtgc gacagcagcg acgaggacga gatcggcctg 4980
 gacagacccg acggccaggc ccagcccgcc accgccaact actacatcgt gacctgctgc 5040
 tactgcctga gactgctgag caagatcagc gactacagac actacaacta cagcctgtac 5100
 ggcgacacce tggagcagac cctgaagaag tgctgaacg agatcctgat cagatgcate 5160
 atctgcaga gaccctgtg cccccaggag aagaagagac acgtggacct gaacaagaga 5220

ttccacaaca tcagcggcag atggaccggc agatgcgccg tgtgctggag acccagaagg 5280

agacagaccc aggtgggatc ctaa 5304

<210> 28

<211> 1909

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BD-14B polypeptide

<400> 28

Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala

1 5 10 15

Val Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His

20 25 30

Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp

35 40 45

Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp

50 55 60

Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp

65 70 75 80

Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu

85 90 95

Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln

100 105 110

Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu

115 120 125

Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr

130 135 140

Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser

145 150 155 160

Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala

165 170 175

Pro Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Asp

180 185 190
 Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Val
 195 200 205
 Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser
 210 215 220
 Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr
 225 230 235 240
 Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu
 245 250 255

 Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met
 260 265 270
 Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu
 275 280 285
 Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro
 290 295 300
 Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu
 305 310 315 320
 Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg

 325 330 335
 Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro
 355 360 365
 Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Phe Lys
 370 375 380
 Asn Pro Ala Glu Arg Pro Arg Lys Leu His Glu Leu Ser Ser Ala Leu
 385 390 395 400

 Glu Ile Pro Tyr Asp Glu Leu Arg Leu Asn Cys Val Tyr Cys Lys Gly
 405 410 415
 Gln Leu Thr Glu Thr Glu Val Leu Asp Phe Ala Phe Thr Asp Leu Thr
 420 425 430
 Ile Val Tyr Arg Asp Asp Thr Pro Tyr Gly Val Cys Thr Lys Cys Leu

435 440 445
 Arg Phe Tyr Ser Lys Val Ser Glu Phe Arg Trp Tyr Arg Tyr Ser Val
 450 455 460
 Tyr Gly Pro Ala Gly Gln Ala Lys Pro Asp Thr Ser Asn Tyr Asn Ile

 465 470 475 480
 Val Thr Phe Cys Cys Gln Cys Glu Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln
 485 490 495
 Ser Thr Gln Val Asp Ile Arg Ile Leu Gln Glu Leu Leu Met Gly Ser
 500 505 510
 Phe Gly Ile Val Cys Pro Asn Cys Ser Thr Arg Leu Gly Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Arg Gly Glu Thr Pro Thr Leu Gln Asp
 530 535 540

 Tyr Val Leu Asp Leu Gln Pro Glu Ala Thr Asp Leu His Cys Tyr Glu
 545 550 555 560
 Gln Leu Pro Asp Ser Ser Asp Glu Glu Asp Val Ile Asp Ser Pro Ala
 565 570 575
 Gly Gln Ala Lys Pro Asp Thr Ser Asn Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys
 580 585 590
 Cys Gln Cys Leu Arg Phe Tyr Ser Lys Val Ser Glu Phe Arg Trp Tyr
 595 600 605
 Arg Tyr Ser Val Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Lys Leu Thr Asn Lys Gly

 610 615 620
 Ile Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Thr Cys Gln Arg Pro Leu Cys
 625 630 635 640
 Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Lys Arg Phe His Asn
 645 650 655
 Ile Gly Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Ile Val Cys Trp Arg Arg Pro
 660 665 670
 Arg Thr Glu Thr Gln Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 675 680 685

Met Phe Gln Asp Thr Glu Glu Lys Pro Arg Thr Leu His Asp Leu Cys
 690 695 700

Gln Ala Leu Glu Thr Thr Ile His Asn Ile Glu Leu Gln Cys Val Glu
 705 710 715 720

Cys Lys Asn Pro Leu Gln Arg Ser Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Ala
 725 730 735

Asp Leu Thr Val Val Tyr Arg Glu Gly Asn Pro Phe Gly Ile Cys Lys
 740 745 750

Leu Cys Leu Arg Phe Leu Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Asn
 755 760 765

Tyr Ser Val Tyr Gly Pro Asp Gly Gln Ala Gln Pro Ala Thr Ala Asp
 770 775 780

Tyr Tyr Ile Val Thr Cys Cys His Thr Cys Asn Thr Thr Val Arg Leu
 785 790 795 800

Cys Val Asn Ser Thr Ala Ser Asp Leu Arg Thr Ile Gln Gln Leu Leu
 805 810 815

Met Gly Thr Val Asn Ile Val Cys Pro Thr Cys Ala Gln Leu Gly Ser
 820 825 830

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Arg Gly His Lys Pro Thr Leu
 835 840 845

Lys Glu Tyr Val Leu Asp Leu Tyr Pro Glu Pro Thr Asp Leu Tyr Cys
 850 855 860

Tyr Glu Gln Leu Ser Asp Ser Ser Asp Glu Asp Glu Gly Leu Asp Arg
 865 870 875 880

Pro Asp Gly Gln Ala Gln Pro Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Ile Val Thr
 885 890 895

Cys Cys His Thr Cys Leu Arg Phe Leu Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg
 900 905 910

His Tyr Asn Tyr Ser Val Tyr Gly His Thr Leu Glu Gln Thr Val Lys
 915 920 925

Lys Pro Leu Asn Glu Ile Leu Ile Arg Cys Ile Ile Cys Gln Arg Pro
 930 935 940

Leu Cys Pro Gln Glu Lys Lys Arg His Val Asp Leu Asn Lys Arg Phe
 945 950 955 960
 His Asn Ile Ser Gly Arg Trp Ala Gly Arg Cys Ala Ala Cys Trp Arg
 965 970 975

 Ser Arg Arg Arg Glu Thr Ala Leu Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 980 985 990
 Gly Ser Met Glu Ser Ala Asn Ala Ser Thr Ser Ala Thr Thr Ile Asp
 995 1000 1005
 Gln Leu Cys Lys Thr Phe Asn Leu Ser Met His Thr Leu Gln Ile Asn
 1010 1015 1020
 Cys Val Phe Cys Lys Asn Ala Leu Thr Thr Ala Glu Ile Tyr Ser Tyr
 1025 1030 1035 1040
 Ala Tyr Lys His Leu Lys Val Leu Phe Arg Gly Gly Tyr Pro Tyr Ala

 1045 1050 1055
 Ala Cys Ala Cys Cys Leu Glu Phe His Gly Lys Ile Asn Gln Tyr Arg
 1060 1065 1070
 His Phe Asp Tyr Ala Gly Tyr Asp Gly Gln Asp Ser Gln Pro Leu Lys
 1075 1080 1085
 Gln His Tyr Gln Ile Val Thr Cys Cys Cys Gly Cys Asp Ser Asn Val
 1090 1095 1100
 Arg Leu Val Val Gln Cys Thr Glu Thr Asp Ile Arg Glu Val Gln Gln
 1105 1110 1115 1120

 Leu Leu Leu Gly Thr Leu Asn Ile Val Cys Pro Ile Cys Ala Pro Lys
 1125 1130 1135
 Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gly Arg His
 1140 1145 1150
 Val Thr Leu Lys Asp Ile Val Leu Asp Leu Gln Pro Pro Asp Pro Val
 1155 1160 1165
 Gly Leu His Cys Tyr Glu Gln Leu Val Asp Ser Ser Glu Asp Glu Val
 1170 1175 1180
 Asp Glu Val Asp Gly Gln Asp Ser Gln Pro Leu Lys Gln His Tyr Gln

1185 1190 1195 1200
 Ile Val Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Leu Glu Phe His Gly Lys Ile
 1205 1210 1215
 Asn Gln Tyr Arg His Phe Asp Tyr Ala Gly Tyr Ala Thr Thr Val Glu
 1220 1225 1230
 Glu Glu Thr Lys Gln Asp Ile Leu Asp Val Leu Ile Arg Cys Tyr Leu
 1235 1240 1245
 Cys His Lys Pro Leu Cys Glu Val Glu Lys Val Lys His Ile Leu Thr
 1250 1255 1260

 Lys Ala Arg Phe Ile Lys Leu Asn Cys Thr Trp Lys Gly Arg Cys Leu
 1265 1270 1275 1280
 His Cys Trp Thr Thr Cys Met Glu Asp Met Leu Pro Gly Ser Gly Ser
 1285 1290 1295
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Glu Ser Lys Asp Ala Ser Thr Ser Ala
 1300 1305 1310
 Thr Ser Ile Asp Gln Leu Cys Lys Thr Phe Asn Leu Ser Leu His Thr
 1315 1320 1325
 Leu Gln Ile Gln Cys Val Phe Cys Arg Asn Ala Leu Thr Thr Ala Glu

 1330 1335 1340
 Ile Tyr Ala Tyr Ala Tyr Lys Asn Leu Lys Val Val Trp Arg Asp Asn
 1345 1350 1355 1360
 Phe Pro Phe Ala Ala Cys Ala Cys Cys Leu Glu Leu Gln Gly Lys Ile
 1365 1370 1375
 Asn Gln Tyr Arg His Phe Asn Tyr Ala Ala Tyr Asp Lys Gln Asp Ser
 1380 1385 1390
 Gln Pro Leu Thr Gln His Tyr Gln Ile Leu Thr Cys Cys Cys Gly Cys
 1395 1400 1405

 Asp Ser Asn Val Arg Leu Val Val Glu Cys Thr Asp Gly Asp Ile Arg
 1410 1415 1420
 Gln Leu Gln Asp Leu Leu Leu Gly Thr Leu Asn Ile Val Cys Pro Ile
 1425 1430 1435 1440
 Cys Ala Pro Lys Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met

1445 1450 1455
 His Gly Arg Leu Val Thr Leu Lys Asp Ile Val Leu Asp Leu Gln Pro
 1460 1465 1470
 Pro Asp Pro Val Gly Leu His Cys Tyr Glu Gln Leu Glu Asp Ser Ser

 1475 1480 1485
 Glu Asp Glu Val Asp Lys Val Asp Lys Gln Asp Ser Gln Pro Leu Thr
 1490 1495 1500
 Gln His Tyr Gln Ile Leu Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Leu Glu Leu
 1505 1510 1515 1520
 Gln Gly Lys Ile Asn Gln Tyr Arg His Phe Asn Tyr Ala Ala Tyr Ala
 1525 1530 1535
 Pro Thr Val Glu Glu Glu Thr Asn Glu Asp Ile Leu Lys Val Leu Ile
 1540 1545 1550

 Arg Cys Tyr Leu Cys His Lys Pro Leu Cys Glu Ile Glu Lys Leu Lys
 1555 1560 1565
 His Ile Leu Gly Lys Ala Arg Phe Ile Lys Leu Asn Asn Gln Trp Lys
 1570 1575 1580
 Gly Arg Cys Leu His Cys Trp Thr Thr Cys Met Glu Asp Leu Leu Pro
 1585 1590 1595 1600
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Phe Glu Asp Pro Ala
 1605 1610 1615
 Thr Arg Pro Arg Thr Leu His Glu Leu Cys Glu Val Leu Glu Glu Ser

 1620 1625 1630
 Val His Glu Ile Arg Leu Gln Cys Val Gln Cys Lys Lys Glu Leu Gln
 1635 1640 1645
 Arg Arg Glu Val Tyr Lys Phe Leu Phe Thr Asp Leu Arg Ile Val Tyr
 1650 1655 1660
 Arg Asp Asn Asn Pro Tyr Gly Val Cys Ile Met Cys Leu Arg Phe Leu
 1665 1670 1675 1680
 Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Gln Tyr Ser Leu Tyr Gly Asp
 1685 1690 1695

Arg Pro Asp Gly Gln Ala Glu Gln Ala Thr Ser Asn Tyr Tyr Ile Val
 1700 1705 1710

Thr Tyr Cys His Ser Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Ile His Ser
 1715 1720 1725

Thr Ala Thr Asp Leu Arg Thr Leu Gln Gln Met Leu Leu Gly Thr Leu
 1730 1735 1740

Gln Val Val Cys Pro Gly Cys Ala Arg Leu Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1745 1750 1755 1760

Gly Ser Gly Ser Met Arg Gly Asp Lys Ala Thr Ile Lys Asp Tyr Ile
 1765 1770 1775

Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu His Cys Tyr Glu Gln Leu
 1780 1785 1790

Gly Asp Ser Ser Asp Glu Glu Asp Thr Asp Gly Val Asp Arg Pro Asp
 1795 1800 1805

Gly Gln Ala Glu Gln Ala Thr Ser Asn Tyr Tyr Ile Val Thr Tyr Cys
 1810 1815 1820

Cys Leu Arg Phe Leu Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Gln Tyr
 1825 1830 1835 1840

Ser Leu Tyr Gly Lys Thr Leu Glu Glu Arg Val Lys Lys Pro Leu Ser
 1845 1850 1855

Glu Ile Thr Ile Arg Cys Ile Ile Cys Gln Thr Pro Leu Cys Pro Glu
 1860 1865 1870

Glu Lys Glu Arg His Val Asn Ala Asn Lys Arg Phe His Asn Ile Met
 1875 1880 1885

Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Ser Glu Cys Trp Arg Pro Arg Pro Val
 1890 1895 1900

Thr Gln Val Gly Ser
 1905

<210> 29

<211> 5160

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> polynucleotide encoding BD-14B polypeptide

<400> 29

atggacgcca tgaagagagg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgcggcgc cgtgttcgtg	60
agccccagcc acgccaccca ggactgcagc ttccagcaca gcccacatcag cagcgacttc	120
gccgtgaaga tcagagagct gagecactac ctgctgcagg actaccccgt gaccgtggcc	180
agcaacctgc aggacgagga gctgtgcggc ggccctgtgga gactggtgct ggcccagaga	240
tggatggaga gactgaagac cgtggccggc agcaagatgc agggcctgct ggagagagtg	300
aacaccgaga tccacttcgt gaccaagtgc gccttccagc ctccccccag ctgcctgagg	360
ttcgtgcaga ccaacatcag cagactgctg caggagacca gcgagcagct ggtggccctg	420
aagccctgga tcaccagaca gaacttcagc agatgcctgg agctgcagtg ccagcccagc	480
agcagcacc tgeccccctc ctggagcccc agaccctgg agggcaccgc tcccacagcc	540
cctggcagcg ggtccggaag tgggtctgga tctatgttca agaaccccgc cgagagaccc	600
agaaagtgc acgagctgag cagcgccttgc gagatcccct acgacgagct gagactgaac	660
tgctgtact gcaagggcca gctgaccgag accgaggtgc tggacttcgc cttcaccgac	720
ctgaccatcg tglacagaga cgacaccccc tacggcgtgt gcaccaagtg tctcaggttt	780
tatagtaaag tctctgaatt taggtggtat aggtattccg tctatggtcc tgcaggacag	840
gctaaacctg atacaagtaa ttataatatt gtcacatfff gttgtcagtg tgagagcacc	900
ctgagactgt gcgtgcagag caccagggtg gacatcagaa tcctgcagga gctgctgatg	960
ggcagcttcg gcatcgtgtg ccccaactgc agcaccagac tgggcagtgg aagcggctca	1020
ggaagcggca gcatgagagg cgagaccccc accctgcagg actacgtgct ggacctgcag	1080
cccgaggcca ccgacctgca ctgctacgag cagctgcccg acagcagcga cgaggaggat	1140
gtgatcgaca gccccgccgg ccaggccaag cccgacacca gcaactaaa catcgtgacc	1200
ttctgctgcc agtgcctgag attctacagc aaggtgagcg agttcagatg gtacagatac	1260
agcgtgtacg gcaccacct ggagaagctg accaacaagg gcatctgcga cctgctgatc	1320
agatgcatca cctgccagag acccctgtgc cccgaggaga agcagagaca cctggacaag	1380
aagaaaagat tcacaacat cggcggcaga tggaccggca gatgcatcgt gtgctggaga	1440
agaccagaa ccgagaccca ggtgggcagc ggctccggat caggcagcgg aagtatgttc	1500
caggacaccg aggagaagcc cagaacctg cacgacctgt gccaggccct ggagaccacc	1560
atccacaaca tcgagctgca gtgcgtggag tgcaagaacc ccctgcagag aagcgaggtg	1620
tacgacttcg ccttcgccga cctgacctgt gtgtacagag agggcaaccc cttcggcatc	1680
tgcaagctgt gtctcaggtt tctcagtaa atttctgaat ataggcatta taattattcc	1740

gtctatggac ctgatggaca ggctcagcct gctacagcag attattatat tgtcacatgt 1800
 tgtcatacat gtaacaccac cgtgagactg tgcgtgaaca gcaccgccag cgatctgaga 1860
 accatccagc agctgctgat gggcaccgtg aacatcgtgt gccccacctg cgcccagctg 1920
 ggctcaggaa gtggaagcgg ctctggatct atgagaggcc acaagcccac cctgaaggag 1980

tacgtgctgg acctgtacc cgagcccacc gacctgtact gctacgagca gctgagcgat 2040
 agcagcgacg aggacgaggg cctggacaga cccgatggcc aggcccagcc cgccaccgcc 2100
 gactactaca tcgtgacctg ctgccacacc tgcttgagat tcctgagcaa gatcagcgag 2160
 tacagacact acaactacg cgtgtacggc cacacctgg agcagaccgt gaagaagccc 2220
 ctgaacgaga tcctgatcag atgcatcatic tgccagagac ccctgtgcc ccaggagaag 2280
 aagagacacg tggacctgaa caagagattc cacaacatca gcggcagatg ggccggcaga 2340
 tgcgccgcct gctggagaag cagaagaaga gagaccgcc tgggcagcgg ctctggctcc 2400

ggctcaggat ctatggagtc tgctaacgct tccacatccg ctacaactat cgaccagctg 2460
 tgcaagactt tcaacctcag catgcacacc ttgcagatca actgtgtgtt ttgcaaaaac 2520
 gccctgacca cagcagaaat ttacagttac gcctacaaaac atctgaaggt gctctttcgg 2580
 gggggctatc cctacgccg atgcgcttgt tgcttggaat tcatggaaa aatcaaccag 2640
 tatcggcatt tcgattatgc cggatcagat gggcaggata gtcagcctct gaaacagcac 2700
 tatcagattg tgacctgttg ctgtggatgt gacagcaacg tgaggctggt cgtgcagtgt 2760
 acagaaacag acatcagaga ggtgcagcag cttcttctgg gcactctcaa catcgtgtgt 2820

cccatctgcg ctccaaaaac cgggtccggc agcggatctg gaagcggctc catgcacggg 2880
 cggcactgta cacttaaga catcgtcctg gaccttcagc cccctgatcc tgtcggcttg 2940
 cactgttacg agcagctggt ggactcatct gaggatgagg tggacgaagt ggacggacag 3000
 gattcacagc ctctgaaaca gcattaccag attgtgacct gctgctgcgg ctgtttgtctt 3060
 gatttccatg gaaaaatcaa ccagtacaga catttcgatt atgccggata cgcaacaacc 3120
 gtcgaagagg agactaaaca ggacatctc gacgtctga ttcgctgcta cctgtgtcac 3180
 aaaccactgt gtgaggtcga aaagtgaaa cacattetta ccaaggcaag attcatcaaa 3240

ctcaattgta cctggaaggg acggtgcctg cactgttggga ctacatgcat ggaagatag 3300
 cttccaggaa gtgggagcgg ctcaggaagc gggagcatgg aaagttaaaga cgcttcaca 3360
 agtgccactt caatcgacca gctctgtaag acattcaact tgagctgca caccctgcag 3420
 atccagtgcg tgttttgcag aaacgcactc acaaccgctg agatttacgc ctatgcttac 3480
 aagaacctca aggtcgtgtg gagggataat tccccctcg ctgctgcgc ctgttgctg 3540
 gaactgcagg ggaaaaatcaa tcagtatcgg catttcaact atgctgctta cgacaacag 3600

gattctcagc ctctgaccca gcactaccag attctcacct gctgctgcgg ctgcatagt 3660

aatgtgaggc tcgtggtcga gtgtaccgac ggcgacatta ggcagctcca ggatcttctc 3720

cttggcacac tgaatatcgt gtgtectatt tgtgcccaca aaccgggtc tggagtggc 3780

tccggatctg ggagtatgca tggacgctc gtgacactga aggatattgt gctgatctg 3840

cagccacctg atcccgtagg cctccactgt tatgagcagc tggaggattc ctcagaagat 3900

gaggtggata aagtggacaa acaggactcc cagcctetta cccagcatta tcagatcctg 3960

acctgctgct gcggatgttg tctggaattg cagggcaaaa tcaaccagta tagacatttc 4020

aattatgctg catacgcgcc tacagtcgag gaggaaacca atgaagacat cctcaaggtg 4080

ctgatcagat gtiacctctg tcacaagcct ctttgcgaaa tcgagaaact gaagcatatc 4140

ctgggaaagg ctgcctttat caagctaac aatcagtga aagcaggtg cctgcactgc 4200

tggaccacct gtatggaaga cctgctgcc gggtccggct caggaagcgg ctccgctct 4260

atgtttgaag acccagccac caggccaaga acattgcacg agctttgcga agtcctcga 4320

gagagtgtgc atgagattag gctccagtgt gtgcagtga agaaggaact tcagcgcaga 4380

gaggtctaca agttcttgtt tacagacctg cggatcgtgt acagggataa taatecctat 4440

ggcgtctgca ttatgtgtct taggttcttg tccaagattt caggtacag acattaccag 4500

tattcactgt atggggacag gccagatggc caggccgagc aggctactag taactactac 4560

attgtgacct actgtcactc ctgcgactca accctccggc tgtgattca cagcaccgcc 4620

accgaccttc gactctgca gcagatgctg ctcgccacct tgcaggtggt gtgtcccga 4680

tgcgccaggt tgggcagcgg gagtgggtcc ggaagcggca gtatgagagg cgataaggca 4740

accatcaagg actacatcct ggacctgcag cctgagacca ctgatttgca ttgctacgaa 4800

cagctgggag actcaagcga tgaagaagac actgatggcg tggacaggcc cgacggacag 4860

gccgaacagg ccaccagtaa ctattatata gtcacctatt gctgcctgag gtttctcagt 4920

aaaatttctg agtacagaca ctatcagtac tactttacg gcaagacatt ggaggagagg 4980

gtgaagaagc ctctgtccga gatcactatt aggtgcatca tctgtcagac tcccctgtgt 5040

cctgaggaaa aggagcggca tgtcaatgct aacaagagat tccacaacat catgggacgg 5100

tggacaggcc gctgctctga atgctggcgc cccaggccag tgactcaggt gggatcctaa 5160

- <210> 30
- <211> 1467
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220><223> BD-14C polypeptide

<400> 30

Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His
 20 25 30
 Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp
 50 55 60
 Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp
 65 70 75 80
 Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu
 85 90 95
 Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln
 100 105 110
 Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu
 115 120 125
 Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr
 130 135 140
 Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser
 145 150 155 160
 Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala
 165 170 175
 Pro Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Ala
 180 185 190
 Arg Phe His Asn Pro Ala Glu Arg Pro Tyr Lys Leu Pro Asp Leu Cys
 195 200 205
 Thr Thr Leu Asp Thr Thr Leu Gln Asp Ile Thr Ile Ala Cys Val Tyr
 210 215 220
 Cys Arg Arg Pro Leu Gln Gln Thr Glu Val Tyr Glu Phe Ala Phe Ser

485 490 495
 Asp Arg Arg Leu Thr Arg Arg Glu Thr Gln Val Gly Ser Gly Ser Gly

500 505 510
 Ser Gly Ser Gly Ser Met Phe Glu Asp Lys Arg Glu Arg Pro Arg Thr

515 520 525
 Leu His Glu Leu Cys Glu Ala Leu Asn Val Ser Met His Asn Ile Gln

530 535 540
 Val Val Cys Val Tyr Cys Lys Lys Glu Leu Cys Arg Ala Asp Val Tyr

545 550 555 560
 Asn Val Ala Phe Thr Glu Ile Lys Ile Val Tyr Arg Asp Asn Asn Pro

565 570 575
 Tyr Ala Val Cys Lys Gln Cys Leu Leu Phe Tyr Ser Lys Ile Arg Glu

580 585 590
 Tyr Arg Arg Tyr Ser Arg Ser Val Leu Pro Glu Arg Arg Ala Gly Gln

595 600 605
 Ala Thr Cys Tyr Arg Ile Glu Ala Pro Cys Cys Arg Cys Ser Ser Val

610 615 620
 Val Gln Leu Ala Val Glu Ser Ser Gly Asp Thr Leu Arg Val Val Gln

625 630 635 640
 Gln Met Leu Met Gly Glu Leu Ser Leu Val Cys Pro Cys Cys Ala Asn

645 650 655
 Asn Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Arg Gly Asn Val

660 665 670
 Pro Gln Leu Lys Asp Val Val Leu His Leu Thr Pro Gln Thr Glu Ile

675 680 685
 Asp Leu Gln Cys Tyr Glu Gln Phe Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu

690 695 700
 Val Asp Asn Met Arg Asp Gln Leu Pro Glu Arg Arg Ala Gly Gln Ala

705 710 715 720
 Thr Cys Tyr Arg Ile Glu Ala Pro Cys Cys Arg Lys Gln Cys Leu Leu

725 730 735
 Thr Cys Tyr Arg Ile Glu Ala Pro Cys Cys Arg Lys Gln Cys Leu Leu

Phe Tyr Ser Lys Ile Arg Glu Tyr Arg Arg Tyr Ser Arg Ser Val Tyr
 740 745 750
 Gly Thr Thr Leu Glu Ala Ile Thr Lys Lys Ser Leu Tyr Asp Leu Ser
 755 760 765
 Ile Arg Cys His Arg Cys Gln Arg Pro Leu Gly Pro Glu Glu Lys Gln
 770 775 780
 Lys Leu Val Asp Glu Lys Lys Arg Phe His Glu Ile Ala Gly Arg Trp
 785 790 795 800
 Thr Gly Gln Cys Ala Asn Cys Trp Gln Arg Thr Arg Gln Arg Asn Glu
 805 810 815
 Thr Gln Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Glu Pro
 820 825 830
 Gln Phe Asn Asn Pro Gln Glu Arg Pro Arg Ser Leu His His Leu Ser
 835 840 845
 Glu Val Leu Glu Ile Pro Leu Ile Asp Leu Arg Leu Ser Cys Val Tyr
 850 855 860
 Cys Lys Lys Glu Leu Thr Arg Ala Glu Val Tyr Asn Phe Ala Cys Thr
 865 870 875 880
 Glu Leu Lys Leu Val Tyr Arg Asp Asp Phe Pro Tyr Ala Val Cys Arg
 885 890 895
 Val Cys Leu Leu Phe Tyr Ser Lys Val Arg Lys Tyr Arg Tyr Tyr Asp
 900 905 910
 Tyr Ser Val Gln Ala Arg Gln Ala Lys Gln His Thr Cys Tyr Leu Ile
 915 920 925
 His Val Pro Cys Cys Glu Cys Lys Phe Val Val Gln Leu Asp Ile Gln
 930 935 940
 Ser Thr Lys Glu Asp Leu Arg Val Val Gln Gln Leu Leu Met Gly Ala
 945 950 955 960
 Leu Thr Val Thr Cys Pro Leu Cys Ala Ser Ser Asn Gly Ser Gly Ser
 965 970 975
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gly Lys Val Pro Thr Leu Gln Asp
 980 985 990

Val Val Leu Glu Leu Thr Pro Gln Thr Glu Ile Asp Leu Gln Cys Asn
 995 1000 1005

Glu Gln Leu Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Val Asp His
 1010 1015 1020

Leu Gln Glu Arg Pro Gln Gln Ala Arg Gln Ala Lys Gln His Thr Cys
 1025 1030 1035 1040

Tyr Leu Ile His Val Pro Cys Cys Glu Arg Val Cys Leu Leu Phe Tyr
 1045 1050 1055

Ser Lys Val Arg Lys Tyr Arg Tyr Tyr Asp Tyr Ser Val Tyr Gly Ala
 1060 1065 1070

Thr Leu Glu Ser Ile Thr Lys Lys Gln Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg
 1075 1080 1085

Cys Tyr Arg Cys Gln Ser Pro Leu Thr Pro Glu Glu Lys Gln Leu His
 1090 1095 1100

Cys Asp Arg Lys Arg Arg Phe His Leu Ile Ala His Gly Trp Thr Gly
 1105 1110 1115 1120

Ser Cys Leu Gly Cys Trp Arg Gln Thr Ser Arg Glu Pro Arg Glu Ser
 1125 1130 1135

Thr Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Met Ala Arg Phe
 1140 1145 1150

Glu Asp Pro Thr Gln Arg Pro Tyr Lys Leu Pro Asp Leu Ser Thr Thr
 1155 1160 1165

Leu Asn Ile Pro Leu His Asp Ile Arg Ile Asn Cys Val Phe Cys Lys
 1170 1175 1180

Gly Glu Leu Gln Glu Arg Glu Val Phe Glu Phe Ala Phe Asn Asp Leu
 1185 1190 1195 1200

Phe Ile Val Tyr Arg Asp Cys Thr Pro Tyr Ala Ala Cys Leu Lys Cys
 1205 1210 1215

Ile Ser Phe Tyr Ala Arg Val Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Arg Asp Ser
 1220 1225 1230

Val Leu Leu Leu Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln Arg His Asn Ile Val

1235 1240 1245
 Cys Val Cys Cys Lys Cys Asn Asn Gln Leu Gln Leu Val Val Glu Thr
 1250 1255 1260
 Ser Gln Asp Gly Leu Arg Ala Leu Gln Gln Leu Phe Met Asp Thr Leu
 1265 1270 1275 1280
 Ser Phe Val Cys Pro Leu Cys Ala Ala Asn Gln Gly Ser Gly Ser Gly
 1285 1290 1295

 Ser Gly Ser Gly Ser Met His Gly Pro Lys Ala Thr Leu Cys Asp Ile
 1300 1305 1310
 Val Leu Asp Leu Glu Pro Gln Asn Tyr Glu Glu Val Asp Leu Val Cys
 1315 1320 1325
 Tyr Glu Gln Leu Pro Asp Ser Asp Ser Glu Asn Glu Lys Asp Glu Pro
 1330 1335 1340
 Asp Gly Val Asn His Pro Leu Leu Leu Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln
 1345 1350 1355 1360
 Arg His Asn Ile Val Cys Val Cys Cys Lys Leu Lys Cys Ile Ser Phe

 1365 1370 1375
 Tyr Ala Arg Val Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Tyr Gly
 1380 1385 1390
 Glu Thr Leu Glu Ala Glu Thr Lys Thr Pro Leu His Glu Leu Leu Ile
 1395 1400 1405
 Arg Cys Tyr Arg Cys Leu Lys Pro Leu Cys Pro Thr Asp Lys Leu Lys
 1410 1415 1420
 His Ile Thr Glu Lys Arg Arg Phe His Asn Ile Ala Gly Ile Tyr Thr
 1425 1430 1435 1440

 Gly Gln Cys Arg Gly Cys Arg Thr Arg Ala Arg His Leu Arg Gln Gln
 1445 1450 1455
 Arg Gln Ala Arg Ser Glu Thr Leu Val Gly Ser
 1460 1465
 <210> 31
 <211> 4407
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> polynucleotide encoding BD-14C polypeptide

<400> 31

atggacgcca tgaagagagg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgcggcgc cgtgttcgtg	60
agccccagcc acgccacca ggactgcagc ttccagcaca gccccatcag cagcgacttc	120
gccgtgaaga tcagagagct gagcgactac ctgctgcagg actaccccgt gaccgtggcc	180
agcaacctgc aggacgagga gctgtgcggc ggctgtgga gactggtgct ggcccagaga	240
tggatggaga gactgaagac cgtggccggc agcaaatgc agggcctgct ggagagagtg	300
aacaccgaga tccacttcgt gaccaagtgc gccttcagc ctccccccag ctgcctgagg	360
ttcgtgcaga ccaacatcag cagactgctg caggagacca gcgagcagct ggtggccctg	420
aagccctgga tcaccagaca gaacttcagc agatgcctgg agctgcagtg ccagcccagc	480
agcagcacc tgccccctcc ctggagcccc agaccctgg aggccaccgc tcccacagcc	540
cttggcagcg ggtccggaag tgggtctgga tctatggcta gattcataa ccccgccgag	600
cgcccttaca aactgccga cctgtgcacc actctggata ccaactctga ggacatcact	660
atcgcatgcg tgiactgtcg gagaccactg cagcagaccg aggtctatga gttcgcttt	720
tccgacctgt acgtggtcta tagagatggc gagcccctgg ccgcttgcca gtcttgtatc	780
aagttttacg ctaagatcag ggagctgcgc tactatagcg actccgtgca gctgctggca	840
agggcgcgat aaccccagag gcacaccatc cagtgtctct gctgtaagtg taacaataca	900
ctgcagctgg tggctgaggc ctcacgcgac actctgcgac agctgcagca gctgtttatg	960
gatagcctgg ggttcgtgtg cccttgggtg gccactgcta accagggctc tgggagtgga	1020
tcaggcagcg ggtccatgcg aggaccaaag cctacctgc aggagatcgt gctggacctg	1080
tgcccttaca acgaaattca gcctgtggat ctggctgtgc acgagcagct gggcgaaagc	1140
gaggatgaaa tcgacgagcc agatcatgca gtgaatcacc agcatcagct gctggcccga	1200
cgggacgaac cacagcggca cacaattcag tgcagctgct gtaagcagtc ctgtatcaag	1260
ttctacgcaa aaattcgaga gctgcggtag tattctgata gcgtgtacgc caccacactg	1320
gaaaacatca ctaatacaca actgtataac ctgctgatta gatgcatgtg ctgtctgaag	1380
ccactgtgcc ccgccgagaa actgaggcac ctgaatagca agagaaggtt tcataaaatc	1440
gctgggtcct acaccggaca gtgccgccga tgttgacta ccaagagaga ggaccggaga	1500
ctgaccagge gcgaaacaca agtgggatca ggcagcgggt ccgcatctgg cagtatgttc	1560
gaggataaac gggaaagacc aaggacactg cagcagctgt gcgaagccct gaacgtgtcc	1620
atgcataata ttcaggtggt ctgcgtctac tgtaagaaag aactgtgccg cgcagacgtg	1680

tataatgtcg cctttactga gatcaagatc gtgtaccggg ataacaatcc ctatgccgtc	1740
tgcaagcagt gtctgctggt ctactctaaa atccgcgaat accgacggta ttcacggagc	1800
gtgctgcctg agagaagggc aggccaggcc acttgctata gaattgaggc cccatgctgt	1860
aggtgtagct ccgtggtcca gctggctgtg gaatctagtg gagacaccct gagagtggtc	1920
cagcagatgc tgatgggaga gctgagcctg gtgtgcccac gctgtgccaa caatgggtcc	1980
ggatctggca gtgggtcagg aagcatgagg ggcaacctgc cacagctgaa ggacgtggtc	2040
ctgcacctga ctccacagac cgagatcgac ctgcagtct acgaacagtt tgattcaagc	2100
gaggaagagg acgaagtgga taatatgcga gatcagctgc cagagcggc agctggacag	2160
gcaacctgct accgcatcga ggcaacctgc tgcggaaac agtgctgct gttctattcc	2220
aaaattagag agtaccggcg gtacagccgg agcgtgtacg gcacaactct ggaagctatc	2280
acaaagaaat ctctgtatga cctgagtatt agatgccaca ggtgtcagcg cctctggga	2340
ccagaagaga agcagaaact ggtgatgag aagaaacgct ttcattgaaat cgcagccgg	2400
tggaccggac agtgcgctaa ctgttggcag cgcacacgac agcggaatga gactcaagtg	2460
ggcagtggtt caggaagcgg ctccgggtct atggagcccc agttcaacaa tectcaggaa	2520
agaccaaggt cactgcacca tctgagcag gtgctggaaa tccctctgat tgacctgaga	2580
ctgagctcgc tgtactgtaa gaaagagctg acaaggctg aagtctataa ctttgcattc	2640
actgagctga agctggtgta ccgacgacgat tttccctatg ccgtgtgccg ggtctgtctg	2700
ctgttctact ccaaggtcgc aaaataccgg tactatgatt atagtgtcca ggccccag	2760
gctaaacagc acacatgcta tctgatccat gtgccatgct gtgagtgtaa gttcgtggtc	2820
cagctggaca ttcagagcac taaagaggac ctgcgggtgg tccagcagct gctgatggga	2880
gctctgacag tgacttgccc cctgtgcgca tctctaacg gaagtggctc agggagcggc	2940
agcggtctta tgcacggcaa ggtgccca ca ctgcaggacg tggctctgga getgacacct	3000
cagactgaaa tcgacctgca gtgcaatgag cagctggata gttcagagga cgaagatgag	3060
gacgaagtgg atcatctgca ggaaagacct cagcaggcaa ggcaggccaa gcagcacacc	3120
tgctacctga ttcacgtccc atgctgtgag cgcgtctgtc tgctgtttta cagcaaggtg	3180
agaaaatata ggtactatga ctacagtgtc tafggcgcca ctctggagtc aatcaccaag	3240
aaacagctgt gcgatctgct gattcgatgc taccgggtcc agagcccact gaccctgaa	3300
gagaagcagc tgcaactgca cagaaaaagg cgcttcacc tgatcgcca tggatggaca	3360
ggcagctgcc tgggctgtg gaggcagact tcccgggagc ctagagaatc taccgtggg	3420

agtggatcag gcagcgggtc cggatctatg gctagatttg aggacccac acagaggcct 3480

 tacaagctgc cgcacctgag caccacctg aacattccac tgcatgacat cgcattaat 3540
 tgcgtcttct gtaaaggcga gctgcaggag cgggaagtgt tcgaatttgc cttcaacgac 3600
 ctgtttatcg tgiacaggga ttgcacccc tatgcagcct gcctgaagtg tatttccttc 3660
 tacgctcgcg tgcgagagct gaggtactat cgcgattctg tcctgctgct ggctcgacgg 3720
 gcagaacctc agcgcacaaa tategtgtgc gtctgctgta aatgtaacaa tcagctgcag 3780
 ctggtcgtgg agaccagcca ggacggactg cgggccctgc aacaactgtt tatggataca 3840
 ctgagcttcg tgtgccctct gtgcgctgca aaccaaggca gtgggtcagg aagcggctcc 3900

 gggctctatgc atggacaaa ggccacctg tgcgacatcg tgctggatct ggaaccccag 3960
 aattacgaag aggtggacct ggtctgttat gacgagctgc ctgatagtga ctcagagaac 4020
 gaaaaagacg aaccagatgg cgtgaaacac cactgctgc tggccagaag ggctgagcca 4080
 cagagacata acatcgtgtg cgtctgctgc aagctgaaat gtattagttt ttacgctcgg 4140
 gtgagagaac tgcgatacta tcgggactct gtctatgggg agactctgga ggcagaaacc 4200
 aagacacccc tgcagagct gctgatcaga tctacaggt gtctgaaacc tetgtcccc 4260
 accgataagc tgaaacacat tacagagaaa cgccgattcc ataatatcgc cggaatctac 4320

 accggccagt gcagggggtg tagaacacga gcaaggcatc tgaggcagca gcggcaggca 4380
 aggtccgaga ctctgggtggg atcctaa 4407

 <210> 32
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSV-2 UL39-N1 peptide
 <400> 32

 Met Arg Ser Pro Ser Glu Arg Gln Glu Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Gly Asp His Val Phe Cys Arg Lys Val Ser Gly Val Met
 20 25 30

 Val Leu Ser Ser Asp Pro Pro Gly Pro Ala Ala Tyr Arg Ile Ser Asp
 35 40 45
 Ser Ser Phe Val Gln Cys Gly Ser Asn Cys Ser Met Ile Ile Asp Gly
 50 55 60

Asp Gly Asp Gly Arg Thr Ala Val Val Ala Leu Gly Gly Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Pro Ser Ala Thr Thr Ser Val Gly Thr Gln Thr Ser Gly Glu Phe Leu
 85 90 95
 His Gly Asn Pro Arg Thr Pro Glu Pro Gln Gly Pro Gln Ala Val Pro

 100 105 110
 Pro Pro Pro
 115

<210> 33
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSV-2 UL39-C2 peptide
 <400> 33

Tyr Cys Lys Val Arg Lys Ala Thr Asn Ser Gly Val Phe Ala Gly Asp
 1 5 10 15
 Asp Asn Ile Val Cys Thr Ser Cys Ala Leu
 20 25

<210> 34
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSV-2 UL39-N2 peptide

<400> 34
 Pro Pro Pro Phe Pro Trp Gly His Glu Cys Cys Ala Arg Arg Asp Ala
 1 5 10 15
 Arg Gly Gly Ala Glu Lys Asp Val Gly Ala Ala Glu Ser Trp Ser Asp
 20 25 30
 Gly Pro Ser Ser Asp Ser Glu Thr Glu Asp Ser Asp Ser Ser Asp Glu
 35 40 45
 Asp Thr Gly Ser Glu Thr Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala
 50 55 60

Gly Ala Thr Asp Asp Asp Asp Ser Asp

65		70	
<210>	35		
<211>	718		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	HSV-2 UL39-N4-C1 peptide		
<400>	35		
Pro Asn Ala Tyr Thr Pro Tyr His Leu Arg Glu Tyr Ala Thr Arg Leu			
1	5	10	15
Val Asn Gly Phe Lys Pro Leu Val Arg Arg Ser Ala Arg Leu Tyr Arg			
	20	25	30
Ile Leu Gly Val Leu Val His Leu Arg Ile Arg Thr Arg Glu Ala Ser			
	35	40	45
Phe Glu Glu Trp Met Arg Ser Lys Glu Val Asp Leu Asp Phe Gly Leu			
	50	55	60
Thr Glu Arg Leu Arg Glu His Glu Ala Gln Leu Met Ile Leu Ala Gln			
	65	70	75
Ala Leu Asn Pro Tyr Asp Cys Leu Ile His Ser Thr Pro Asn Thr Leu			
	85	90	95
Val Glu Arg Gly Leu Gln Ser Ala Leu Lys Tyr Glu Glu Phe Tyr Leu			
	100	105	110
Lys Arg Phe Gly Gly His Tyr Met Glu Ser Val Phe Gln Met Tyr Thr			
	115	120	125
Arg Ile Ala Gly Phe Leu Ala Cys Arg Ala Thr Arg Gly Met Arg His			
	130	135	140
Ile Ala Leu Gly Arg Gln Gly Ser Trp Trp Glu Met Phe Lys Phe Phe			
	145	150	155
Phe His Arg Leu Tyr Asp His Gln Ile Val Pro Ser Thr Pro Ala Met			
	165	170	175
Leu Asn Leu Gly Thr Arg Asn Tyr Tyr Thr Ser Ser Cys Tyr Leu Val			

180	185	190	
Asn Pro Gln Ala Thr Thr Asn Gln Ala Thr Leu Arg Ala Ile Thr Gly			
195	200	205	
Asn Val Ser Ala Ile Leu Ala Arg Asn Gly Gly Ile Gly Leu Cys Met			
210	215	220	
Gln Ala Phe Asn Asp Ala Ser Pro Gly Thr Ala Ser Ile Met Pro Ala			
225	230	235	240
Leu Lys Val Leu Asp Ser Leu Val Ala Ala His Asn Lys Gln Ser Thr			
245	250	255	
Arg Pro Thr Gly Ala Cys Val Tyr Leu Glu Pro Trp His Ser Asp Val			
260	265	270	
Arg Ala Val Leu Arg Met Lys Gly Val Leu Ala Gly Glu Glu Ala Gln			
275	280	285	
Arg Cys Asp Asn Ile Phe Ser Ala Leu Trp Met Pro Asp Leu Phe Phe			
290	295	300	
Lys Arg Leu Ile Arg His Leu Asp Gly Glu Lys Asn Val Thr Trp Ser			
305	310	315	320
Leu Phe Asp Arg Asp Thr Ser Met Ser Leu Ala Asp Phe His Gly Glu			
325	330	335	
Glu Phe Glu Lys Leu Tyr Glu His Leu Glu Ala Met Gly Phe Gly Glu			
340	345	350	
Thr Ile Pro Ile Gln Asp Leu Ala Tyr Ala Ile Val Arg Ser Ala Ala			
355	360	365	
Thr Thr Gly Ser Pro Phe Ile Met Phe Lys Asp Ala Val Asn Arg His			
370	375	380	
Tyr Ile Tyr Asp Thr Gln Gly Ala Ala Ile Ala Gly Ser Asn Leu Cys			
385	390	395	400
Thr Glu Ile Val His Pro Ala Ser Lys Arg Ser Ser Gly Val Cys Asn			
405	410	415	
Leu Gly Ser Val Asn Leu Ala Arg Cys Val Ser Arg Gln Thr Phe Asp			
420	425	430	

Phe Gly Arg Leu Arg Asp Ala Val Gln Ala Cys Val Leu Met Val Asn
 435 440 445
 Ile Met Ile Asp Ser Thr Leu Gln Pro Thr Pro Gln Cys Thr Arg Gly
 450 455 460
 Asn Asp Asn Leu Arg Ser Met Gly Ile Gly Met Gln Gly Leu His Thr
 465 470 475 480

 Ala Cys Leu Lys Met Gly Leu Asp Leu Glu Ser Ala Glu Phe Arg Asp
 485 490 495
 Leu Asn Thr His Ile Ala Glu Val Met Leu Leu Ala Ala Met Lys Thr
 500 505 510
 Ser Asn Ala Leu Cys Val Arg Gly Ala Arg Pro Phe Ser His Phe Lys
 515 520 525
 Arg Ser Met Tyr Arg Ala Gly Arg Phe His Trp Glu Arg Phe Ser Asn
 530 535 540
 Ala Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Glu Trp Glu Met Leu Arg Gln Ser Met

 545 550 555 560
 Met Lys His Gly Leu Arg Asn Ser Gln Phe Ile Ala Leu Met Pro Thr
 565 570 575
 Ala Ala Ser Ala Gln Ile Ser Asp Val Ser Glu Gly Phe Ala Pro Leu
 580 585 590
 Phe Thr Asn Leu Phe Ser Lys Val Thr Arg Asp Gly Glu Thr Leu Arg
 595 600 605
 Pro Asn Thr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Glu Arg Thr Phe Gly Gly Lys
 610 615 620

 Arg Leu Leu Asp Ala Met Asp Gly Leu Glu Ala Lys Gln Trp Ser Val
 625 630 635 640
 Ala Gln Ala Leu Pro Cys Leu Asp Pro Ala His Pro Leu Arg Arg Phe
 645 650 655
 Lys Thr Ala Phe Asp Tyr Asp Gln Glu Leu Leu Ile Asp Leu Cys Ala
 660 665 670
 Asp Arg Ala Pro Tyr Val Asp His Ser Gln Ser Met Thr Leu Tyr Val
 675 680 685

Thr Glu Lys Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Ser Thr Leu Val Arg Leu

690 695 700

Leu Val His Ala Tyr Lys Arg Gly Leu Lys Thr Gly Met Tyr

705 710 715

<210> 36

<211> 191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSV-2 UL39-N3 peptide

<400> 36

Thr Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly Ala Thr Asp Asp

1 5 10 15

Asp Asp Ser Asp Ser Asp Ser Arg Ser Asp Asp Ser Val Gln Pro Asp

20 25 30

Val Val Val Arg Arg Arg Trp Ser Asp Gly Pro Ala Pro Val Ala Phe

35 40 45

Pro Lys Pro Arg Arg Pro Gly Asp Ser Pro Gly Asn Pro Gly Leu Gly

50 55 60

Ala Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ala Thr Asp Pro Arg Ala Ser Ala Asp

65 70 75 80

Ser Asp Ser Ala Ala His Ala Ala Ala Pro Gln Ala Asp Val Ala Pro

85 90 95

Val Leu Asp Ser Gln Pro Thr Val Gly Thr Asp Pro Gly Tyr Pro Val

100 105 110

Pro Leu Glu Leu Thr Pro Glu Asn Ala Glu Ala Val Ala Arg Phe Leu

115 120 125

Gly Asp Ala Val Asp Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu Glu Tyr Phe Cys

130 135 140

Arg Cys Ala Arg Glu Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro Arg Thr Phe Gly

145 150 155 160

Ser Ala Pro Arg Leu Thr Glu Asp Asp Phe Gly Leu Leu Asn Tyr Ala

165 170 175

Leu Ala Glu Met Arg Arg Leu Cys Leu Asp Leu Pro Pro Val Pro

180 185 190

<210> 37

<211> 1123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> shuffled UL39 polypeptide

<400> 37

Met Arg Ser Pro Ser Glu Arg Gln Glu Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Asp His Val Phe Cys Arg Lys Val Ser Gly Val Met

20 25 30

Val Leu Ser Ser Asp Pro Pro Gly Pro Ala Ala Tyr Arg Ile Ser Asp

35 40 45

Ser Ser Phe Val Gln Cys Gly Ser Asn Cys Ser Met Ile Ile Asp Gly

50 55 60

Asp Gly Asp Gly Arg Thr Ala Val Val Ala Leu Gly Gly Thr Ser Gly

65 70 75 80

Pro Ser Ala Thr Thr Ser Val Gly Thr Gln Thr Ser Gly Glu Phe Leu

85 90 95

His Gly Asn Pro Arg Thr Pro Glu Pro Gln Gly Pro Gln Ala Val Pro

100 105 110

Pro Pro Pro Tyr Cys Lys Val Arg Lys Ala Thr Asn Ser Gly Val Phe

115 120 125

Ala Gly Asp Asp Asn Ile Val Cys Thr Ser Cys Ala Leu Pro Pro Pro

130 135 140

Phe Pro Trp Gly His Glu Cys Cys Ala Arg Arg Asp Ala Arg Gly Gly

145 150 155 160

Ala Glu Lys Asp Val Gly Ala Ala Glu Ser Trp Ser Asp Gly Pro Ser

165 170 175

Ser Asp Ser Glu Thr Glu Asp Ser Asp Ser Ser Asp Glu Asp Thr Gly
 180 185 190

Ser Glu Thr Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly Ala Thr
 195 200 205

Asp Asp Asp Asp Ser Asp Pro Asn Ala Tyr Thr Pro Tyr His Leu Arg
 210 215 220

Glu Tyr Ala Thr Arg Leu Val Asn Gly Phe Lys Pro Leu Val Arg Arg
 225 230 235 240

Ser Ala Arg Leu Tyr Arg Ile Leu Gly Val Leu Val His Leu Arg Ile
 245 250 255

Arg Thr Arg Glu Ala Ser Phe Glu Glu Trp Met Arg Ser Lys Glu Val
 260 265 270

Asp Leu Asp Phe Gly Leu Thr Glu Arg Leu Arg Glu His Glu Ala Gln
 275 280 285

Leu Met Ile Leu Ala Gln Ala Leu Asn Pro Tyr Asp Cys Leu Ile His
 290 295 300

Ser Thr Pro Asn Thr Leu Val Glu Arg Gly Leu Gln Ser Ala Leu Lys
 305 310 315 320

Tyr Glu Glu Phe Tyr Leu Lys Arg Phe Gly Gly His Tyr Met Glu Ser
 325 330 335

Val Phe Gln Met Tyr Thr Arg Ile Ala Gly Phe Leu Ala Cys Arg Ala
 340 345 350

Thr Arg Gly Met Arg His Ile Ala Leu Gly Arg Gln Gly Ser Trp Trp
 355 360 365

Glu Met Phe Lys Phe Phe Phe His Arg Leu Tyr Asp His Gln Ile Val
 370 375 380

Pro Ser Thr Pro Ala Met Leu Asn Leu Gly Thr Arg Asn Tyr Tyr Thr
 385 390 395 400

Ser Ser Cys Tyr Leu Val Asn Pro Gln Ala Thr Thr Asn Gln Ala Thr
 405 410 415

Leu Arg Ala Ile Thr Gly Asn Val Ser Ala Ile Leu Ala Arg Asn Gly

420 425 430
 Gly Ile Gly Leu Cys Met Gln Ala Phe Asn Asp Ala Ser Pro Gly Thr
 435 440 445
 Ala Ser Ile Met Pro Ala Leu Lys Val Leu Asp Ser Leu Val Ala Ala
 450 455 460
 His Asn Lys Gln Ser Thr Arg Pro Thr Gly Ala Cys Val Tyr Leu Glu

 465 470 475 480
 Pro Trp His Ser Asp Val Arg Ala Val Leu Arg Met Lys Gly Val Leu
 485 490 495
 Ala Gly Glu Glu Ala Gln Arg Cys Asp Asn Ile Phe Ser Ala Leu Trp
 500 505 510
 Met Pro Asp Leu Phe Phe Lys Arg Leu Ile Arg His Leu Asp Gly Glu
 515 520 525
 Lys Asn Val Thr Trp Ser Leu Phe Asp Arg Asp Thr Ser Met Ser Leu
 530 535 540

 Ala Asp Phe His Gly Glu Glu Phe Glu Lys Leu Tyr Glu His Leu Glu
 545 550 555 560
 Ala Met Gly Phe Gly Glu Thr Ile Pro Ile Gln Asp Leu Ala Tyr Ala
 565 570 575
 Ile Val Arg Ser Ala Ala Thr Thr Gly Ser Pro Phe Ile Met Phe Lys
 580 585 590
 Asp Ala Val Asn Arg His Tyr Ile Tyr Asp Thr Gln Gly Ala Ala Ile
 595 600 605
 Ala Gly Ser Asn Leu Cys Thr Glu Ile Val His Pro Ala Ser Lys Arg

 610 615 620
 Ser Ser Gly Val Cys Asn Leu Gly Ser Val Asn Leu Ala Arg Cys Val
 625 630 635 640
 Ser Arg Gln Thr Phe Asp Phe Gly Arg Leu Arg Asp Ala Val Gln Ala
 645 650 655
 Cys Val Leu Met Val Asn Ile Met Ile Asp Ser Thr Leu Gln Pro Thr
 660 665 670
 Pro Gln Cys Thr Arg Gly Asn Asp Asn Leu Arg Ser Met Gly Ile Gly

675 680 685
 Met Gln Gly Leu His Thr Ala Cys Leu Lys Met Gly Leu Asp Leu Glu
 690 695 700
 Ser Ala Glu Phe Arg Asp Leu Asn Thr His Ile Ala Glu Val Met Leu
 705 710 715 720
 Leu Ala Ala Met Lys Thr Ser Asn Ala Leu Cys Val Arg Gly Ala Arg
 725 730 735
 Pro Phe Ser His Phe Lys Arg Ser Met Tyr Arg Ala Gly Arg Phe His
 740 745 750
 Trp Glu Arg Phe Ser Asn Ala Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Glu Trp Glu

 755 760 765
 Met Leu Arg Gln Ser Met Met Lys His Gly Leu Arg Asn Ser Gln Phe
 770 775 780
 Ile Ala Leu Met Pro Thr Ala Ala Ser Ala Gln Ile Ser Asp Val Ser
 785 790 795 800
 Glu Gly Phe Ala Pro Leu Phe Thr Asn Leu Phe Ser Lys Val Thr Arg
 805 810 815
 Asp Gly Glu Thr Leu Arg Pro Asn Thr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Glu
 820 825 830

 Arg Thr Phe Gly Gly Lys Arg Leu Leu Asp Ala Met Asp Gly Leu Glu
 835 840 845
 Ala Lys Gln Trp Ser Val Ala Gln Ala Leu Pro Cys Leu Asp Pro Ala
 850 855 860
 His Pro Leu Arg Arg Phe Lys Thr Ala Phe Asp Tyr Asp Gln Glu Leu
 865 870 875 880
 Leu Ile Asp Leu Cys Ala Asp Arg Ala Pro Tyr Val Asp His Ser Gln
 885 890 895
 Ser Met Thr Leu Tyr Val Thr Glu Lys Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala

 900 905 910
 Ser Thr Leu Val Arg Leu Leu Val His Ala Tyr Lys Arg Gly Leu Lys
 915 920 925

Thr Gly Met Tyr Thr Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ile Trp Ala Ala Gly
 930 935 940
 Ala Thr Asp Asp Asp Asp Ser Asp Ser Asp Ser Arg Ser Asp Asp Ser
 945 950 955 960
 Val Gln Pro Asp Val Val Val Arg Arg Arg Trp Ser Asp Gly Pro Ala
 965 970 975

Pro Val Ala Phe Pro Lys Pro Arg Arg Pro Gly Asp Ser Pro Gly Asn
 980 985 990
 Pro Gly Leu Gly Ala Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ala Thr Asp Pro Arg
 995 1000 1005
 Ala Ser Ala Asp Ser Asp Ser Ala Ala His Ala Ala Ala Pro Gln Ala
 1010 1015 1020
 Asp Val Ala Pro Val Leu Asp Ser Gln Pro Thr Val Gly Thr Asp Pro
 1025 1030 1035 1040
 Gly Tyr Pro Val Pro Leu Glu Leu Thr Pro Glu Asn Ala Glu Ala Val

1045 1050 1055
 Ala Arg Phe Leu Gly Asp Ala Val Asp Arg Glu Pro Ala Leu Met Leu
 1060 1065 1070
 Glu Tyr Phe Cys Arg Cys Ala Arg Glu Glu Ser Lys Arg Val Pro Pro
 1075 1080 1085
 Arg Thr Phe Gly Ser Ala Pro Arg Leu Thr Glu Asp Asp Phe Gly Leu
 1090 1095 1100
 Leu Asn Tyr Ala Leu Ala Glu Met Arg Arg Leu Cys Leu Asp Leu Pro
 1105 1110 1115 1120

Pro Val Pro

- <210> 38
- <211> 3372
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> polynucleotide encoding shuffled UL39 polypeptide
- <400> 38

atgagaagtc caagcgaag gcaggaacct agagagccag aagtggcacc acctggaggg 60
 gaccacgtct tctgcaggaa ggtgtctggg gtcattggtc tgagctccga tccaccagga 120
 cctgcagctt accggatcag tgactctagt tttgtgcagt gcgggagcaa ctgttccatg 180
 atcattgacg gcgatgggga cggaagaaca gctgtggtcg cactgggagg cacttctgga 240
 cccagtgcc cccatccgt gggcaccag acatctgggg aatttctgca cggaaatccc 300

 cgaaccctg agccacaggg acctcaggcc gtgcctccac ccccttatg taaggtcaga 360
 aaagctacca acagtggagt gttcgcaggc gacgataata ttgtctgac atcatgtgcc 420
 ctgccacccc cttttccatg gggccatgag tgcctgtccc ggagagatgc taggggggga 480
 gcagaaaaag acgtgggggc agccgagagt tggtcagatg gaccctcaag cgacagcgag 540
 accgaagatt ccgactcctc tgatgaagac actggcagtg agaccctgtc acgcagttca 600
 agcatctggg ctgcaggggc cacagacgat gacgatccg acccaaacgc ttacacacc 660
 tatcacctga gggaatacgc aactcgcctg gtgaatgggt tcaagcctct ggtcaggcgc 720

 agcggccgc tgtatagaat cctgggagtc ctggtgcatc tgagaatcag gacacgcgag 780
 gctagcttcg aggaatggat gaggtccaaa gaagtggatc tggactttgg cctgactgag 840
 cgactcggg agcacgaagc ccagctgatg attctggcac aggcctgaa cccatacgat 900
 tgctgatcc attcaactcc caataacctg gtggaacgag gactgcagag cgcctgaag 960
 tacgaggagt tctacctgaa acggtttggc gggcactaca tggagagcgt gttccagatg 1020
 tataccagaa ttgccgctt tctggcctgt cgggctacaa gagggatgag gcatacgt 1080
 ctgggcccgc aggggagctg gtgggagatg ttaagtct tttccaccg gctgtacgac 1140

 catcagatcg tgccatccac ccccctatg ctgaacctgg gactcggaa ttactatacc 1200
 tcctcttget atctggtgaa ccccaggcc actaccaatc aggcacact gcgcctatc 1260
 actgggaacg tgagcgcaat tctggcccga aatggaggca tggactgtg catgcaggea 1320
 ttcaacgatg cctctcctgg caccgccagt atcatgccag ctctgaaggt cctggactcc 1380
 ctggtggccg ctcaacaaca gcagtctaca aggcctactg gcgcctgctg gtacctggag 1440
 ccatggcatt ctgatgtcag agctgtgctg aggatgaagg ggggtgctggc tggagaggaa 1500
 gcacagcgtg gcgataacat tttcagcgc ctgtggatgc ctgacctgtt tttcaagcgc 1560

 ctgatccgac acctggatgg agagaaaaat gtgacctgga gcctgtttga tggggacaca 1620
 agcatgtccc tggccgactt ccacggcgag gaatttgaaa aactgtacga acatctggag 1680
 gctatgggct tgggggagac catcccaatt caggacctgg cttatgcaat tgtgaggagt 1740
 gcagccaca ctggctcacc ctttatcatg ttcaaggatg ccgtcaaccg cactacatc 1800
 tacgacactc agggcgctgc aatcgtggg tctaactctg gcaccgagat cgtgcatcca 1860

gcaagtaaaa gaagttcagg agtctgcaac ctgggctcag tgaatctggc acgatgcgtg 1920
agccggcaga ccttcgactt cggaagactg agggacgctg tgcaggcatg cgtcctgatg 1980

gtgaacatca tgattgatag cacactgcag cccactectc agtgtaccg aggcaacgac 2040
aatctcgggt ccatgggaat tggcatgcag ggactgcaca cagcctgcct gaagatgggc 2100
ctggatctgg aatctgccga gttccgggac ctgaacacac atatcgctga agtgatgctg 2160
ctggccgcta tgaagactag caatgcactg tgcgtgcggg gagccagacc tttttcacac 2220
ttcaaaagaa gcatgtacag ggcaggccgc ttccattggg agcggttttc aaacgccagc 2280
ccaagatatg agggggaatg ggagatgctg agacagagta tgatgaagca cggactgcgg 2340
aacagccagt ttattgcact gatgcccaact gcagcctctg cccagatcag cgactgagc 2400

gaaggtttg ccctctgtt caccaacctg tttagcaaag tcaccagaga cggggagaca 2460
ctgaggccta atactctgct gctgaaggaa ctggagcgca ctttcggggg aaaacgactg 2520
ctggatgcta tggacggcct ggaggcaaag cagtgggccg tggcacaggc tctgccatgc 2580
ctggaccctg ctcatccact gcgacggttc aaaacagcat ttgattacga ccaggaactg 2640
ctgatcgacc tgtgcgccga cagagctecc tacgtggatc actctcagag tatgacactg 2700
tatgtcactg agaaggccga cggcaccttg cctgctagca cactggctcag gctgctgggtg 2760
catgcctaca agcgcggcct gaaaaccggg atgtatacac tgtccaggag ctctctatc 2820

tgggccgccc gggccaccga cgatgacgat tcagatagcg actcccgtc tgacgattcc 2880
gtgcagccag atgtggtcgt gagaaggcgc tggctcagc gaccagcacc agtggcattc 2940
cctaaaccac gacggcccgg agatagccca ggcaacctg gactgggagc aggcaactggg 3000
cctggatctg ctaccgacc aagggcaagt gccgatagt actcagccgc tcacgcagcc 3060
gctccacagg ctgatgtcgc acctgtgctg gactcccagc caaccgtggg gacagacccc 3120
ggataccccg tcctctgga gctgacccct gaaaatgctg aggcagtggc cggattcctg 3180
ggcgatgcag tggaccggga accagccctg atgctggagt atttttgccg atgtgcccgg 3240

gaggaaagca agcgggtgcc accaagaact ttcggtccg ctccagact gaccgaggac 3300
gattttgggc tgctgaacta tgccctggcc gaaatgcgga gactgtgcct ggacctgccc 3360
cccgtgccct aa 3372

<210> 39
<211> 344
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HSV-2 gD_26-349 polypeptide

<400> 39
 Lys Tyr Ala Leu Ala Asp Pro Ser Leu Lys Met Ala Asp Pro Asn Arg
 1 5 10 15
 Phe Arg Gly Lys Asn Leu Pro Val Leu Asp Gln Leu Thr Asp Pro Pro
 20 25 30
 Gly Val Lys Arg Val Tyr His Ile Gln Pro Ser Leu Glu Asp Pro Phe
 35 40 45
 Gln Pro Pro Ser Ile Pro Ile Thr Val Tyr Tyr Ala Val Leu Glu Arg
 50 55 60
 Ala Cys Arg Ser Val Leu Leu His Ala Pro Ser Glu Ala Pro Gln Ile
 65 70 75 80
 Val Arg Gly Ala Ser Asp Glu Ala Arg Lys His Thr Tyr Asn Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ala Trp Tyr Arg Met Gly Asp Asn Cys Ala Ile Pro Ile Thr Val
 100 105 110
 Met Glu Tyr Thr Glu Cys Pro Tyr Asn Lys Ser Leu Gly Val Cys Pro
 115 120 125
 Ile Arg Thr Gln Pro Arg Trp Ser Tyr Tyr Asp Ser Phe Ser Ala Val
 130 135 140
 Ser Glu Asp Asn Leu Gly Phe Leu Met His Ala Pro Ala Phe Glu Thr
 145 150 155 160
 Ala Gly Thr Tyr Leu Arg Leu Val Lys Ile Asn Asp Trp Thr Glu Ile
 165 170 175
 Thr Gln Phe Ile Leu Glu His Arg Ala Arg Ala Ser Cys Lys Tyr Ala
 180 185 190
 Leu Pro Leu Arg Ile Pro Pro Ala Ala Cys Leu Thr Ser Lys Ala Tyr
 195 200 205
 Gln Gln Gly Val Thr Val Asp Ser Ile Gly Met Leu Pro Arg Phe Ile
 210 215 220
 Pro Glu Asn Gln Arg Thr Val Ala Leu Tyr Ser Leu Lys Ile Ala Gly
 225 230 235 240

Trp His Gly Pro Lys Pro Pro Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro Pro Glu
 245 250 255

Leu Ser Asp Thr Thr Asn Ala Thr Gln Pro Glu Leu Val Pro Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Asp Ser Ala Leu Leu Glu Asp Pro Ala Gly Thr Val Ser Ser
 275 280 285

Gln Ile Pro Pro Asn Trp His Ile Pro Ser Ile Gln Asp Val Ala Pro
 290 295 300

His His Ala Pro Ala Ala Pro Ser Asn Pro Arg Arg Arg Ala Gln Met
 305 310 315 320

Ala Pro Lys Arg Leu Arg Leu Pro His Ile Arg Asp Asp Asp Ala Pro
 325 330 335

Pro Ser His Gln Pro Leu Phe Tyr
 340

<210> 40
 <211> 818
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSV-2 ICPO polypeptide w/o NLS sequence (a.a. 510-516)
 <400> 40

Met Glu Pro Arg Pro Gly Thr Ser Ser Arg Ala Asp Pro Gly Pro Glu
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Arg Gln Thr Pro Gly Thr Gln Pro Ala Ala Pro His Ala
 20 25 30

Trp Gly Met Leu Asn Asp Met Gln Trp Leu Ala Ser Ser Asp Ser Glu
 35 40 45

Glu Glu Thr Glu Val Gly Ile Ser Asp Asp Asp Leu His Arg Asp Ser
 50 55 60

Thr Ser Glu Ala Gly Ser Thr Asp Thr Glu Met Phe Glu Ala Gly Leu
 65 70 75 80

Met Asp Ala Ala Thr Pro Pro Ala Arg Pro Pro Ala Glu Arg Gln Gly
 85 90 95

Ser Pro Thr Pro Ala Asp Ala Gln Gly Ser Cys Gly Gly Gly Pro Val
 100 105 110
 Gly Glu Glu Glu Ala Glu Ala Gly Gly Gly Gly Asp Val Cys Ala Val
 115 120 125
 Cys Thr Asp Glu Ile Ala Pro Pro Leu Arg Cys Gln Ser Phe Pro Cys
 130 135 140
 Leu His Pro Phe Cys Ile Pro Cys Met Lys Thr Trp Ile Pro Leu Arg
 145 150 155 160

 Asn Thr Cys Pro Leu Cys Asn Thr Pro Val Ala Tyr Leu Ile Val Gly
 165 170 175
 Val Thr Ala Ser Gly Ser Phe Ser Thr Ile Pro Ile Val Asn Asp Pro
 180 185 190
 Arg Thr Arg Val Glu Ala Glu Ala Ala Val Arg Ala Gly Thr Ala Val
 195 200 205
 Asp Phe Ile Trp Thr Gly Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Gly Gly His Thr Val Arg Ala Leu Ser Pro Thr Pro Pro Trp Pro

 225 230 235 240
 Gly Thr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Leu Ala Asp Val Asp Tyr Val Pro
 245 250 255
 Pro Ala Pro Arg Arg Ala Pro Arg Arg Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala
 260 265 270
 Thr Arg Gly Thr Ser Gln Pro Ala Ala Thr Arg Pro Ala Pro Pro Gly
 275 280 285
 Ala Pro Arg Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ala Pro Leu Arg Ala Gly Val
 290 295 300

 Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ala Val Ala Ala Val Val Pro Arg
 305 310 315 320
 Val Ala Ser Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Gly Arg Ala Gln Ala Arg
 325 330 335
 Arg Val Gly Glu Asp Ala Ala Ala Ala Glu Gly Arg Thr Pro Pro Ala
 340 345 350

Arg Gln Pro Arg Ala Ala Gln Glu Pro Pro Ile Val Ile Ser Asp Ser
 355 360 365

Pro Pro Pro Ser Pro Arg Arg Pro Ala Gly Pro Gly Pro Leu Ser Phe
 370 375 380

Val Ser Ser Ser Ser Ala Gln Val Ser Ser Gly Pro Gly Gly Gly Gly
 385 390 395 400

Leu Pro Gln Ser Ser Gly Arg Ala Ala Arg Pro Arg Ala Ala Val Ala
 405 410 415

Pro Arg Val Arg Ser Pro Pro Arg Ala Ala Ala Ala Pro Val Val Ser
 420 425 430

Ala Ser Ala Asp Ala Ala Gly Pro Ala Pro Pro Ala Val Pro Val Asp
 435 440 445

Ala His Arg Ala Pro Arg Ser Arg Met Thr Gln Ala Gln Thr Asp Thr
 450 455 460

Gln Ala Gln Ser Leu Gly Arg Ala Gly Ala Thr Asp Ala Arg Gly Ser
 465 470 475 480

Gly Gly Pro Gly Ala Glu Gly Gly Pro Gly Val Pro Arg Gly Thr Asn
 485 490 495

Thr Pro Gly Ala Ala Pro His Ala Ala Glu Gly Ala Ala Gly Ser Asp
 500 505 510

Ser Gly Pro Ala Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Ala Pro Arg
 515 520 525

Ser Pro Leu Ala Pro Gln Gly Val Gly Ala Lys Arg Ala Ala Pro Arg
 530 535 540

Arg Ala Pro Asp Ser Asp Ser Gly Asp Arg Gly His Gly Pro Leu Ala
 545 550 555 560

Pro Ala Ser Ala Gly Ala Ala Pro Pro Ser Ala Ser Pro Ser Ser Gln
 565 570 575

Ala Ala Val Ala Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala
 580 585 590

Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser

595 600 605
 Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Gly Gly Ala
 610 615 620
 Gly Gly Ser Val Ala Ser Ala Ser Gly Ala Gly Glu Arg Arg Glu Thr
 625 630 635 640
 Ser Leu Gly Pro Arg Ala Ala Ala Pro Arg Gly Pro Arg Lys Cys Ala
 645 650 655
 Arg Lys Thr Arg His Ala Glu Gly Gly Pro Glu Pro Gly Ala Arg Asp

 660 665 670
 Pro Ala Pro Gly Leu Thr Arg Tyr Leu Pro Ile Ala Gly Val Ser Ser
 675 680 685
 Val Val Ala Leu Ala Pro Tyr Val Asn Lys Thr Val Thr Gly Asp Cys
 690 695 700
 Leu Pro Val Leu Asp Met Glu Thr Gly His Ile Gly Ala Tyr Val Val
 705 710 715 720
 Leu Val Asp Gln Thr Gly Asn Val Ala Asp Leu Leu Arg Ala Ala Ala
 725 730 735

 Pro Ala Trp Ser Arg Arg Thr Leu Leu Pro Glu His Ala Arg Asn Cys
 740 745 750
 Val Arg Pro Pro Asp Tyr Pro Thr Pro Pro Ala Ser Glu Trp Asn Ser
 755 760 765
 Leu Trp Met Thr Pro Val Gly Asn Met Leu Phe Asp Gln Gly Thr Leu
 770 775 780
 Val Gly Ala Leu Asp Phe His Gly Leu Arg Ser Arg His Pro Trp Ser
 785 790 795 800
 Arg Glu Gln Gly Ala Pro Ala Pro Ala Gly Asp Ala Pro Ala Gly His

 805 810 815
 Gly Glu

<210> 41
 <211> 766
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSV-2 ICP4 polypeptide w/o RS1.3 region (a.a. 767-1318)

<400> 41

Met Ser Ala Glu Gln Arg Lys Lys Lys Lys Thr Thr Thr Thr Thr Gln

1 5 10 15

Gly Arg Gly Ala Glu Val Ala Met Ala Asp Glu Asp Gly Gly Arg Leu

20 25 30

Arg Ala Ala Ala Glu Thr Thr Gly Gly Pro Gly Ser Pro Asp Pro Ala

35 40 45

Asp Gly Pro Pro Pro Thr Pro Asn Pro Asp Arg Arg Pro Ala Ala Arg

50 55 60

Pro Gly Phe Gly Trp His Gly Gly Pro Glu Glu Asn Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Ala Asp Ala Asp Ala Asp Glu Ala Ala Pro Ala Ser

85 90 95

Gly Glu Ala Val Asp Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Val Ser Pro Arg

100 105 110

Gln Leu Ala Leu Leu Ala Ser Met Val Asp Glu Ala Val Arg Thr Ile

115 120 125

Pro Ser Pro Pro Pro Glu Arg Asp Gly Ala Gln Glu Glu Ala Ala Arg

130 135 140

Ser Pro Ser Pro Pro Arg Thr Pro Ser Met Arg Ala Asp Tyr Gly Glu

145 150 155 160

Glu Asn Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Arg Asp Ala

165 170 175

Gly Arg Trp Val Arg Gly Pro Glu Thr Thr Ser Ala Val Arg Gly Ala

180 185 190

Tyr Pro Asp Pro Met Ala Ser Leu Ser Pro Arg Pro Pro Ala Pro Arg

195 200 205

Arg His His His His His His His Arg Arg Arg Arg Ala Pro Arg Arg

210 215 220

Arg Ser Ala Ala Ser Asp Ser Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ala

225 230 235 240
 Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ala Ser
 245 250 255

 Ser Ser Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ala Ala Arg Ala Pro Ala Ser
 260 265 270
 Ala Ala Asp His Ala Ala Gly Gly Thr Leu Gly Ala Asp Asp Glu Glu
 275 280 285
 Ala Gly Val Pro Ala Arg Ala Pro Gly Ala Ala Pro Arg Pro Ser Pro
 290 295 300
 Pro Arg Ala Glu Pro Ala Pro Ala Arg Thr Pro Ala Ala Thr Ala Gly
 305 310 315 320
 Arg Leu Glu Arg Arg Arg Ala Arg Ala Ala Val Ala Gly Arg Asp Ala

 325 330 335
 Thr Gly Arg Phe Thr Ala Gly Arg Pro Arg Arg Val Glu Leu Asp Ala
 340 345 350
 Asp Ala Ala Ser Gly Ala Phe Tyr Ala Arg Tyr Arg Asp Gly Tyr Val
 355 360 365
 Ser Gly Glu Pro Trp Pro Gly Ala Gly Pro Pro Pro Pro Gly Arg Val
 370 375 380
 Leu Tyr Gly Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Gly Leu Trp Gly Ala Pro
 385 390 395 400

 Glu Ala Glu Glu Ala Arg Ala Arg Phe Glu Ala Ser Gly Ala Pro Ala
 405 410 415
 Pro Val Trp Ala Pro Glu Leu Gly Asp Ala Ala Gln Gln Tyr Ala Leu
 420 425 430
 Ile Thr Arg Leu Leu Tyr Thr Pro Asp Ala Glu Ala Met Gly Trp Leu
 435 440 445
 Gln Asn Pro Arg Val Ala Pro Gly Asp Val Ala Leu Asp Gln Ala Cys
 450 455 460
 Phe Arg Ile Ser Gly Ala Ala Arg Asn Ser Ser Ser Phe Ile Ser Gly

 465 470 475 480

Ser Val Ala Arg Ala Val Pro His Leu Gly Tyr Ala Met Ala Ala Gly
 485 490 495
 Arg Phe Gly Trp Gly Leu Ala His Val Ala Ala Ala Val Ala Met Ser
 500 505 510
 Arg Arg Tyr Asp Arg Ala Gln Lys Gly Phe Leu Leu Thr Ser Leu Arg
 515 520 525
 Arg Ala Tyr Ala Pro Leu Leu Ala Arg Glu Asn Ala Ala Leu Thr Gly
 530 535 540

 Ala Arg Thr Pro Asp Asp Gly Gly Asp Ala Asn Arg His Asp Gly Asp
 545 550 555 560
 Asp Ala Arg Gly Lys Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu Pro Ser Ala
 565 570 575
 Ala Ala Ser Pro Ala Asp Glu Arg Ala Val Pro Ala Gly Tyr Gly Ala
 580 585 590
 Ala Gly Val Leu Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ala Ser
 595 600 605
 Ala Pro Ala Gly Ala Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Gly Ala Gly Gly

 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Arg Arg Ala Glu Ala Gly Arg Val Ala Val Glu Cys
 625 630 635 640
 Leu Ala Ala Cys Arg Gly Ile Leu Glu Ala Leu Ala Glu Gly Phe Asp
 645 650 655
 Gly Asp Leu Ala Ala Val Pro Gly Leu Ala Gly Ala Arg Pro Ala Ala
 660 665 670
 Pro Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly Ala Ala Ala Pro Pro His Ala Asp
 675 680 685

 Ala Pro Arg Leu Arg Ala Trp Leu Arg Glu Leu Arg Phe Val Arg Asp
 690 695 700
 Ala Leu Val Leu Met Arg Leu Arg Gly Asp Leu Arg Val Ala Gly Gly
 705 710 715 720
 Ser Glu Ala Ala Val Ala Ala Val Arg Ala Val Ser Leu Val Ala Gly
 725 730 735

Ala Leu Gly Pro Ala Leu Pro Arg Ser Pro Arg Leu Leu Ser Ser Ala
 740 745 750

Ala Ala Ala Ala Ala Asp Leu Leu Phe Gln Asn Gln Ser Leu
 755 760 765

<210> 42
 <211> 2172
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> tPA-Flt3L-gD-IPC0-ICP4 fusion protein
 <400> 42

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Val Phe Val Ser Pro Ser His Ala Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln
 20 25 30
 His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser
 35 40 45
 Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln
 50 55 60
 Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg
 65 70 75 80
 Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu
 85 90 95
 Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe
 100 105 110

Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg
 115 120 125
 Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile
 130 135 140
 Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp
 145 150 155 160
 Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr
 165 170 175

Ala Pro Thr Ala Pro Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Arg Ala Lys Tyr Ala Leu Ala Asp Pro Ser Leu Lys Met Ala Asp Pro
 195 200 205
 Asn Arg Phe Arg Gly Lys Asn Leu Pro Val Leu Asp Gln Leu Thr Asp
 210 215 220
 Pro Pro Gly Val Lys Arg Val Tyr His Ile Gln Pro Ser Leu Glu Asp
 225 230 235 240
 Pro Phe Gln Pro Pro Ser Ile Pro Ile Thr Val Tyr Tyr Ala Val Leu
 245 250 255

 Glu Arg Ala Cys Arg Ser Val Leu Leu His Ala Pro Ser Glu Ala Pro
 260 265 270
 Gln Ile Val Arg Gly Ala Ser Asp Glu Ala Arg Lys His Thr Tyr Asn
 275 280 285
 Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Met Gly Asp Asn Cys Ala Ile Pro Ile
 290 295 300
 Thr Val Met Glu Tyr Thr Glu Cys Pro Tyr Asn Lys Ser Leu Gly Val
 305 310 315 320
 Cys Pro Ile Arg Thr Gln Pro Arg Trp Ser Tyr Tyr Asp Ser Phe Ser
 325 330 335
 Ala Val Ser Glu Asp Asn Leu Gly Phe Leu Met His Ala Pro Ala Phe
 340 345 350
 Glu Thr Ala Gly Thr Tyr Leu Arg Leu Val Lys Ile Asn Asp Trp Thr
 355 360 365
 Glu Ile Thr Gln Phe Ile Leu Glu His Arg Ala Arg Ala Ser Cys Lys
 370 375 380
 Tyr Ala Leu Pro Leu Arg Ile Pro Pro Ala Ala Cys Leu Thr Ser Lys
 385 390 395 400

 Ala Tyr Gln Gln Gly Val Thr Val Asp Ser Ile Gly Met Leu Pro Arg
 405 410 415
 Phe Ile Pro Glu Asn Gln Arg Thr Val Ala Leu Tyr Ser Leu Lys Ile

675 680 685
 Cys Ala Val Cys Thr Asp Glu Ile Ala Pro Pro Leu Arg Cys Gln Ser
 690 695 700
 Phe Pro Cys Leu His Pro Phe Cys Ile Pro Cys Met Lys Thr Trp Ile
 705 710 715 720
 Pro Leu Arg Asn Thr Cys Pro Leu Cys Asn Thr Pro Val Ala Tyr Leu
 725 730 735
 Ile Val Gly Val Thr Ala Ser Gly Ser Phe Ser Thr Ile Pro Ile Val
 740 745 750
 Asn Asp Pro Arg Thr Arg Val Glu Ala Glu Ala Ala Val Arg Ala Gly

 755 760 765
 Thr Ala Val Asp Phe Ile Trp Thr Gly Asn Pro Arg Thr Ala Pro Arg
 770 775 780
 Ser Leu Ser Leu Gly Gly His Thr Val Arg Ala Leu Ser Pro Thr Pro
 785 790 795 800
 Pro Trp Pro Gly Thr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Leu Ala Asp Val Asp
 805 810 815
 Tyr Val Pro Pro Ala Pro Arg Arg Ala Pro Arg Arg Gly Gly Gly Gly
 820 825 830

 Ala Gly Ala Thr Arg Gly Thr Ser Gln Pro Ala Ala Thr Arg Pro Ala
 835 840 845
 Pro Pro Gly Ala Pro Arg Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ala Pro Leu Arg
 850 855 860
 Ala Gly Val Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ala Val Ala Ala Val
 865 870 875 880
 Val Pro Arg Val Ala Ser Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Gly Arg Ala
 885 890 895
 Gln Ala Arg Arg Val Gly Glu Asp Ala Ala Ala Ala Glu Gly Arg Thr

 900 905 910
 Pro Pro Ala Arg Gln Pro Arg Ala Ala Gln Glu Pro Pro Ile Val Ile
 915 920 925

Ser Asp Ser Pro Pro Pro Ser Pro Arg Arg Pro Ala Gly Pro Gly Pro
 930 935 940
 Leu Ser Phe Val Ser Ser Ser Ser Ala Gln Val Ser Ser Gly Pro Gly
 945 950 955 960
 Gly Gly Gly Leu Pro Gln Ser Ser Gly Arg Ala Ala Arg Pro Arg Ala
 965 970 975

 Ala Val Ala Pro Arg Val Arg Ser Pro Pro Arg Ala Ala Ala Ala Pro
 980 985 990
 Val Val Ser Ala Ser Ala Asp Ala Ala Gly Pro Ala Pro Pro Ala Val
 995 1000 1005
 Pro Val Asp Ala His Arg Ala Pro Arg Ser Arg Met Thr Gln Ala Gln
 1010 1015 1020
 Thr Asp Thr Gln Ala Gln Ser Leu Gly Arg Ala Gly Ala Thr Asp Ala
 1025 1030 1035 1040
 Arg Gly Ser Gly Gly Pro Gly Ala Glu Gly Gly Pro Gly Val Pro Arg
 1045 1050 1055
 Gly Thr Asn Thr Pro Gly Ala Ala Pro His Ala Ala Glu Gly Ala Ala
 1060 1065 1070
 Gly Ser Asp Ser Gly Pro Ala Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala
 1075 1080 1085
 Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Gln Gly Val Gly Ala Lys Arg Ala
 1090 1095 1100
 Ala Pro Arg Arg Ala Pro Asp Ser Asp Ser Gly Asp Arg Gly His Gly
 1105 1110 1115 1120

 Pro Leu Ala Pro Ala Ser Ala Gly Ala Ala Pro Pro Ser Ala Ser Pro
 1125 1130 1135
 Ser Ser Gln Ala Ala Val Ala Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser
 1140 1145 1150
 Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser
 1155 1160 1165
 Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala
 1170 1175 1180

Gly Gly Ala Gly Gly Ser Val Ala Ser Ala Ser Gly Ala Gly Glu Arg
 1185 1190 1195 1200
 Arg Glu Thr Ser Leu Gly Pro Arg Ala Ala Ala Pro Arg Gly Pro Arg
 1205 1210 1215
 Lys Cys Ala Arg Lys Thr Arg His Ala Glu Gly Gly Pro Glu Pro Gly
 1220 1225 1230
 Ala Arg Asp Pro Ala Pro Gly Leu Thr Arg Tyr Leu Pro Ile Ala Gly
 1235 1240 1245
 Val Ser Ser Val Val Ala Leu Ala Pro Tyr Val Asn Lys Thr Val Thr
 1250 1255 1260

Gly Asp Cys Leu Pro Val Leu Asp Met Glu Thr Gly His Ile Gly Ala
 1265 1270 1275 1280
 Tyr Val Val Leu Val Asp Gln Thr Gly Asn Val Ala Asp Leu Leu Arg
 1285 1290 1295
 Ala Ala Ala Pro Ala Trp Ser Arg Arg Thr Leu Leu Pro Glu His Ala
 1300 1305 1310
 Arg Asn Cys Val Arg Pro Pro Asp Tyr Pro Thr Pro Pro Ala Ser Glu
 1315 1320 1325
 Trp Asn Ser Leu Trp Met Thr Pro Val Gly Asn Met Leu Phe Asp Gln
 1330 1335 1340
 Gly Thr Leu Val Gly Ala Leu Asp Phe His Gly Leu Arg Ser Arg His
 1345 1350 1355 1360
 Pro Trp Ser Arg Glu Gln Gly Ala Pro Ala Pro Ala Gly Asp Ala Pro
 1365 1370 1375
 Ala Gly His Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1380 1385 1390
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Ser
 1395 1400 1405

Ala Glu Gln Arg Lys Lys Lys Lys Thr Thr Thr Thr Thr Gln Gly Arg
 1410 1415 1420
 Gly Ala Glu Val Ala Met Ala Asp Glu Asp Gly Gly Arg Leu Arg Ala

1425 1430 1435 1440
 Ala Ala Glu Thr Thr Gly Gly Pro Gly Ser Pro Asp Pro Ala Asp Gly
 1445 1450 1455
 Pro Pro Pro Thr Pro Asn Pro Asp Arg Arg Pro Ala Ala Arg Pro Gly
 1460 1465 1470
 Phe Gly Trp His Gly Gly Pro Glu Glu Asn Glu Asp Glu Ala Asp Asp

 1475 1480 1485
 Ala Ala Ala Asp Ala Asp Ala Asp Glu Ala Ala Pro Ala Ser Gly Glu
 1490 1495 1500
 Ala Val Asp Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Val Ser Pro Arg Gln Leu
 1505 1510 1515 1520
 Ala Leu Leu Ala Ser Met Val Asp Glu Ala Val Arg Thr Ile Pro Ser
 1525 1530 1535
 Pro Pro Pro Glu Arg Asp Gly Ala Gln Glu Glu Ala Ala Arg Ser Pro
 1540 1545 1550

 Ser Pro Pro Arg Thr Pro Ser Met Arg Ala Asp Tyr Gly Glu Glu Asn
 1555 1560 1565
 Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Arg Asp Ala Gly Arg
 1570 1575 1580
 Trp Val Arg Gly Pro Glu Thr Thr Ser Ala Val Arg Gly Ala Tyr Pro
 1585 1590 1595 1600
 Asp Pro Met Ala Ser Leu Ser Pro Arg Pro Pro Ala Pro Arg Arg His
 1605 1610 1615
 His His His His His His Arg Arg Arg Arg Ala Pro Arg Arg Arg Ser

 1620 1625 1630
 Ala Ala Ser Asp Ser Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser
 1635 1640 1645
 Ala Ser Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser
 1650 1655 1660
 Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ala Ala Arg Ala Pro Ala Ser Ala Ala
 1665 1670 1675 1680
 Asp His Ala Ala Gly Gly Thr Leu Gly Ala Asp Asp Glu Glu Ala Gly

1685	1690	1695	
Val Pro Ala Arg Ala Pro Gly Ala Ala Pro Arg Pro Ser Pro Pro Arg			
1700	1705	1710	
Ala Glu Pro Ala Pro Ala Arg Thr Pro Ala Ala Thr Ala Gly Arg Leu			
1715	1720	1725	
Glu Arg Arg Arg Ala Arg Ala Ala Val Ala Gly Arg Asp Ala Thr Gly			
1730	1735	1740	
Arg Phe Thr Ala Gly Arg Pro Arg Arg Val Glu Leu Asp Ala Asp Ala			
1745	1750	1755	1760
Ala Ser Gly Ala Phe Tyr Ala Arg Tyr Arg Asp Gly Tyr Val Ser Gly			
1765	1770	1775	
Glu Pro Trp Pro Gly Ala Gly Pro Pro Pro Pro Gly Arg Val Leu Tyr			
1780	1785	1790	
Gly Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Gly Leu Trp Gly Ala Pro Glu Ala			
1795	1800	1805	
Glu Glu Ala Arg Ala Arg Phe Glu Ala Ser Gly Ala Pro Ala Pro Val			
1810	1815	1820	
Trp Ala Pro Glu Leu Gly Asp Ala Ala Gln Gln Tyr Ala Leu Ile Thr			
1825	1830	1835	1840
Arg Leu Leu Tyr Thr Pro Asp Ala Glu Ala Met Gly Trp Leu Gln Asn			
1845	1850	1855	
Pro Arg Val Ala Pro Gly Asp Val Ala Leu Asp Gln Ala Cys Phe Arg			
1860	1865	1870	
Ile Ser Gly Ala Ala Arg Asn Ser Ser Ser Phe Ile Ser Gly Ser Val			
1875	1880	1885	
Ala Arg Ala Val Pro His Leu Gly Tyr Ala Met Ala Ala Gly Arg Phe			
1890	1895	1900	
Gly Trp Gly Leu Ala His Val Ala Ala Ala Val Ala Met Ser Arg Arg			
1905	1910	1915	1920
Tyr Asp Arg Ala Gln Lys Gly Phe Leu Leu Thr Ser Leu Arg Arg Ala			
1925	1930	1935	

Tyr Ala Pro Leu Leu Ala Arg Glu Asn Ala Ala Leu Thr Gly Ala Arg
 1940 1945 1950
 Thr Pro Asp Asp Gly Gly Asp Ala Asn Arg His Asp Gly Asp Asp Ala
 1955 1960 1965
 Arg Gly Lys Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu Pro Ser Ala Ala Ala
 1970 1975 1980

 Ser Pro Ala Asp Glu Arg Ala Val Pro Ala Gly Tyr Gly Ala Ala Gly
 1985 1990 1995 2000
 Val Leu Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ala Ser Ala Pro
 2005 2010 2015
 Ala Gly Ala Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 2020 2025 2030
 Gly Gly Arg Arg Ala Glu Ala Gly Arg Val Ala Val Glu Cys Leu Ala
 2035 2040 2045
 Ala Cys Arg Gly Ile Leu Glu Ala Leu Ala Glu Gly Phe Asp Gly Asp

 2050 2055 2060
 Leu Ala Ala Val Pro Gly Leu Ala Gly Ala Arg Pro Ala Ala Pro Pro
 2065 2070 2075 2080
 Arg Pro Gly Pro Ala Gly Ala Ala Ala Pro Pro His Ala Asp Ala Pro
 2085 2090 2095
 Arg Leu Arg Ala Trp Leu Arg Glu Leu Arg Phe Val Arg Asp Ala Leu
 2100 2105 2110
 Val Leu Met Arg Leu Arg Gly Asp Leu Arg Val Ala Gly Gly Ser Glu
 2115 2120 2125

 Ala Ala Val Ala Ala Val Arg Ala Val Ser Leu Val Ala Gly Ala Leu
 2130 2135 2140
 Gly Pro Ala Leu Pro Arg Ser Pro Arg Leu Leu Ser Ser Ala Ala Ala
 2145 2150 2155 2160
 Ala Ala Ala Asp Leu Leu Phe Gln Asn Gln Ser Leu
 2165 2170

 <210> 43
 <211> 6519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> polynucleotide encoding tPA-F1t3L-gD-IPC0-ICP4 fusion protein

<400> 43

```

atggacgcca tgaagagagg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgcggcgc cgtgttcgtg      60
agccccagcc acgccacca ggactgcagc ttccagcaca gcccacatcag cagcgacttc      120
gccgtgaaga tcagagagct gagcgactac ctgctgcagg actaccccggt gaccgtggcc      180
agcaacctgc aggacgagga gctgtgcggc ggcctgtgga gactggtgct ggcccagaga      240
tggatggaga gactgaagac cgtggccggc agcaagatgc agggcctgct ggagagagtg      300
aacaccgaga tccacttcgt gaccaagtgc gccttcagc ctccccccag ctgcctgagg      360
ttcgtgcaga ccaacatcag cagactgctg caggagacca gcgagcagct ggtggccctg      420

aagccctgga tcaccagaca gaacttcagc agatgcctgg agctgcagtg ccagcccgac      480
agcagcacc tgccccctcc ctggagcccc agaccctgg aggccaccgc tcccacagcc      540
cctggcagcg ggtccggaag tgggtctgga tccgggcgcg ccaagtatgc tetggccgac      600
ccaagcctga agatggccga ccctaataga ttccggggca agaacctgcc tgtcctggac      660
cagctgaccg atccccctgg cgtgaagcgc gtctaccaca tccagccttc actggaggac      720
ccattccage caccagcat ccctattacc gtgtactatg ctgtcctgga acgcgcatgc      780
cgaagtgtgc tgctgcacgc tcctcagag gcacctcaga tcgtcagagg agcctccgat      840

gaagctagga agcatactta caacctgacc attgcctggt atcggatggg cgacaattgt      900
gctatcccca ttacagtgat ggagtacact gaatgccctt ataacaaatc tctgggcgtc      960
tgtccattc gaacacagcc tcggtggtcc tactatgatt cattcagcgc cgtgtctgag     1020
gacaacctgg gcttctgat gcacgcteca gcatttgaaa cagccgggac ttatctgaga     1080
ctggtgaaaa tcaatgattg gaccgagatc acacagtta ttctggaaca tagggcccgc     1140
gctagctgca agtacgcact gccactgagg attcctccag cagcttgtct gaccagtaaa     1200
gcttatcage agggagtgac agtggactca atcggcacgc tgccacgctt cattcccgag     1260

aaccagcga cctgggcaact gtacagcctg aagatcgctg ggtggcacgg acccaaacce     1320
ccttatacta geacctgct gccaccgag ctgtccgata ccacaaatgc cacacagccc     1380
gaactggtgc ctgaggacce agaagacagc gcaactgctg aggaccctgc cggcactgtg     1440
agctcccaga tcctccaaa ctggcatac cctagcattc aggacgtgac accacacat      1500
gcaccagcag caccttcaa tccacggaga agggctcaga tggcaccaaa gcgactcggg     1560
ctgccccaca ttagagacga tgacgcccc ccttccatc agcctctgtt ttacggagga     1620

```

ggaggctccg gaggaggagg atctggaggc gggggaagtg gcgggggagg ctcaggggga 1680

 ggcggatcta tgaaccag accaggaact tcaagcagag ccgaccagg accagaaaga 1740
 ctcceccgac agacaccagg cactcagecca gccgcaccac acgcctgggg catgctgaat 1800
 gatatgcagt ggctggccag ctccgactct gaggaggaga cagaggtggg catctccgat 1860
 gacgatctgc acagggactc cacaagcgag gccggctcca ccgataccga gatgtttgag 1920
 gccggcctga tggacgccgc cacccteca gcccggcccc cagccgagag gcagggctct 1980
 ccaacaccg ccgatgccc gggctcctgc ggcggcggcc ctgtgggcga ggaggaggcc 2040
 gaggccggcg gcggcggcga cgtgtgcc ccgtgtgcacag acgagatcgc cccacctctg 2100

 agatgccaga gctttccatg tctgcacca ttctgcatcc catgcatgaa gacctggata 2160
 cctctgagga atacctgtcc tctgtgcaat accccagtgg cctacctgat cgtgggcgtg 2220
 accgctctg gctcctttag cacaatcccc atcgtgaacg atcctagaac ccgggtggag 2280
 gccgaggccg ccgtgcgggc cggcaccgcc gtggatttca tctggaccgg caaccacgg 2340
 acagccccta ggtctctgag cctgggcggc cacaccgtga gagcctgag cccacaccc 2400
 ccttggccag gcacagacga tgaggatgac gacctggccg acgtggatta tgtgccccct 2460
 gccccagaa gagcccccg gagaggcggc ggcggcggcc gcgccacaag aggcacatcc 2520

 cagcctgccg ccacaaggcc tgcceccact ggcgccccac ggtcctctc cagcggcggc 2580
 gcccactgc gggccggcgt gggctccggc tccggcggcg gccagccgt ggccgccgtg 2640
 gtgccagag tggccagcct gcctccagcc gccggcggcg gcagagcca ggccagacgg 2700
 gtgggcgagg atgccccgc cgccgagggc cggacacccc ctgccagaca gccaagagcc 2760
 gcccaggagc ccctatcgt gatcagcgac tctccactc cctcccaag aaggccagcc 2820
 ggcccaggcc ctctgtcctt tgtgagctct tcttccgcc aggtgtcttc cggcccagcc 2880
 ggggcggcc tgcctcagtc ctccggcaga gccgccagac cacgggccgc cgtggccccct 2940

 agagtgagga gcccccaag ggccgccgc gccccagtgg tgtccgcctc gccgatgcc 3000
 gccggcccag ccccaccgc cgtgccagtg gacgccaca gggccccacg gacgagaatg 3060
 acccaggccc agaccgatac ccaggcccag agcctgggca gggccggcgc caccgatgcc 3120
 agaggctccg gcggcccagg cgccgagggc gggccggcg tggccagggg cacaaataca 3180
 ccaggcgccc cccccacgc cgccgagggc gccgccggca gcgattccgg cctgcccgc 3240
 tctcttctg cctccagcag cgcccccga cgtctcccc tggccccaca gggcgtgggc 3300
 gccaaagcggg ccgccccaa acgggcccct gactccgatt ccggcgatcg gggccacggc 3360

ccaactggccc ctgcctctgc cggcgccgcc cctcctagcg cctcccgaag ctctcaggcc 3420
 gccgtggccc ccgcccagctc cagctccgcc agctcttct ctgccagctc ctctctgcc 3480
 tcctctctct ctgcctcttc cagctctgcc agctctagca gcgctctctc tagctccgcc 3540
 tcttctagcg ccggcggcgc cggcggctcc gtggcctctg cctccggcgc cggcgagaga 3600
 agagagacct ctctgggccc aagagccgcc gccccagag gccctagaaa gtgtgccagg 3660
 aagaccaggc acgccgaggg cggcccagag ccaggcgcgc gcgacctgc cccaggcctg 3720
 acacggtatc tgccaatcgc cggcgtgagc tctgtgtgg ccctggcccc atatgtgaac 3780

 aagacagtga caggcgactg tctgccagtg ctggacatgg agacaggcca catcggcgc 3840
 tatgtgtgctc tggcggacca gacaggcaat gtggccgac tgctgagagc cggcgcctc 3900
 gcctggtcca gaaggacact gctgccagag cacgccagaa actgcgtgag accacctgac 3960
 tatcccacac caccgcctc tgagtggaat agcctgtgga tgacaccagt gggcaacatg 4020
 ctgtttgatc agggcacact ggtggcgcgc ctggatttc acggcctgag atcccgcac 4080
 ccttggcca gagagcaggg cggccccgc ccagccggcg atgcccagc cggccacggc 4140
 gagggcggcg gcggtcagg gggggggggc agcggcggag gtggctcagg aggtggaggt 4200

 agcggagggtg gcgatctat gtcagcagaa cagaggaaga agaagaaac aacaacaact 4260
 actcagggaa ggggagcaga agtgcaatg gcagacagg atggaggcag actgagggcc 4320
 gccgccgaga caaccggcgg cccaggctct cctgaccag ccgatggccc accaccaaca 4380
 cccaaccag accgcagacc agccccaga cctggctttg gctggcacgg cggcccagag 4440
 gagaacgagg atgaggcca cgatgccgc gccgatgcc acgccgatga ggccgcccc 4500
 gcctccggcg aggcctgga cgagccagc gccgacggcg tgggtctctc tagacagctg 4560
 gccctgctgg cctccatggt ggacgaggcc gtgaggacca tccatctcc tcctccagag 4620

 agagatggcg cccaggagga ggcccagg agccatccc cccaagaac cctagcatg 4680
 agagccgact atggcgagga gaacgatgat gacgacgac atgacgatga tgatgacagg 4740
 gacgccggcc gctgggtgcg gggcccagag accacatctg ccgtgagagg cgctatctc 4800
 gaccaatgg cctctctgag cccaagacct cccgcccga gacggacca ccaccacc 4860
 caccacagga gacggagggc cccaagaagg cggagcggc ccagcgactc ctctaagtct 4920
 ggctccagca gctctgcctc cagcggcagc tcctctgcca gctctctc tagcggcagc 4980
 gcctcttct cgcagatga tgacgatgat gacgcccca gggcccctgc ctccgcgcc 5040

 gatcacgcc cggcggcac cctgggcgc gatgacagg aggcggcgt gccagccaga 5100
 gccccaggc ccgccccg gccttctcca ccaagagcc agcccgcac agccaggacc 5160
 ccagcccca cagccggcag actggagcgg agacgcgcca gagccgccgt ggccggcaga 5220

gatgccacag gcaggtttac cgccggcagg cccagaaggg tggagctgga tgccgatgcc 5280
 gcctccggcg ccttttacg cagatacagg gacggctacg tgagcggcga gccttgcca 5340
 ggcgcccggc ctccccacc tggcaggggtg ctgtatggcg gcctgggcga tagcagacct 5400
 ggctgtggg gcgcccctga ggccgaggag gccagagcca gattcgaggc ctctggcgcc 5460

ccagccccg tgtgggcccc agagctgggc gacgccccc agcagtacgc cctgatcacc 5520
 agactgctgt ataccacaga cgccgaggcc atgggctggc tgcagaacce tagagtggcc 5580
 ccaggcgacg tggccctgga tcaggcctgc ttccggatct ctggcgccgc ccggaacagc 5640
 tctagcttta tctccgctc tgtggccaga gccgtgccac acctgggcta cgccatggcc 5700
 gccggcaggt tcggctgggg cctggccac gtagcccg ccgtggccat gtccagacgg 5760
 tatgacagag cccagaaggg ctttctgtg acatctctga ggcgggcta tgcccctctg 5820
 ctggccaggg agaatgccgc cctgacaggc gccagaacce ctgacgacgg cggcgatgcc 5880

aacagacacg atggcgacga tgccagaggc aagccagccg ccgcccgc cccctgcca 5940
 tccgcccg cctccccgc cgatgagaga gccgtgctg ccgctatgg cgcccgccgc 6000
 gtgctggccg cctgggccc gctgtctgcc gccccagcct ccgccccgc cggcgccgac 6060
 gatgatgacg acgatgatgg cgccggcggc ggccggcg gcagacgggc cgaggccggc 6120
 agggctggccg tggagtgtct ggcccctgc cgcggcatcc tggaggccct ggccgagggc 6180
 tttgatggcg acctggccgc cgtgcccggc ctggccggcg ccagacctgc cgccccacct 6240
 agacctggcc ccgccggcg cgcccccc cctcacgcc acgccccacg gctgagagcc 6300

tggctgagag agctgagatt cgtgcgggac gcctggtgc tgatcggtg gagaggcagat 6360
 ctgcgggtgg ccggcggctc tgaggccgcc gtggccggc tgagagccgt gtcctggtg 6420
 gccggcggc tgggcccagc cctgctaga tccccagac tgctgtctc cgccgtgcc 6480
 gctgcccggc acctgctgtt tcagaaccag agcctgtaa 6519

<210> 44

<211> 1073

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SFTS GnGc protein

<400> 44

Met Met Lys Val Ile Trp Phe Ser Ser Leu Ile Cys Leu Val Ile Gln

1 5 10 15

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Pro Ile Ile Cys Ala Gly Pro Ile His Ser

20 25 30
 Asn Lys Ser Ala Ser Ile Pro His Leu Leu Gly Tyr Ser Glu Lys Ile
 35 40 45
 Cys Gln Ile Asp Arg Leu Ile His Val Ser Ser Trp Leu Arg Asn His
 50 55 60
 Ser Gln Phe Gln Gly Tyr Val Gly Gln Arg Gly Gly Arg Ser Gln Val
 65 70 75 80
 Ser Tyr Tyr Pro Ala Glu Asn Ser Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Leu Leu
 85 90 95
 Ser Pro Cys Asp Ala Asp Trp Leu Gly Met Leu Val Val Lys Lys Ala
 100 105 110
 Lys Gly Ser Asp Met Ile Val Pro Gly Pro Ser Tyr Lys Gly Lys Val
 115 120 125
 Phe Phe Glu Arg Pro Thr Phe Asp Gly Tyr Val Gly Trp Gly Cys Gly
 130 135 140
 Ser Gly Lys Ser Arg Thr Glu Ser Gly Glu Leu Cys Ser Ser Asp Ser
 145 150 155 160
 Gly Thr Ser Ser Gly Leu Leu Pro Ser Asp Arg Val Leu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Asp Val Ala Cys Gln Pro Met Thr Pro Ile Pro Glu Glu Thr Phe Leu
 180 185 190
 Glu Leu Lys Ser Phe Ser Gln Ser Glu Phe Pro Asp Ile Cys Lys Ile
 195 200 205
 Asp Gly Ile Val Phe Asn Gln Cys Glu Gly Glu Ser Leu Pro Gln Pro
 210 215 220
 Phe Asp Val Ala Trp Met Asp Val Gly His Ser His Lys Ile Ile Met
 225 230 235 240
 Arg Glu His Lys Thr Lys Trp Val Gln Glu Ser Ser Ser Lys Asp Phe
 245 250 255
 Val Cys Tyr Lys Glu Gly Thr Gly Pro Cys Ser Glu Ser Glu Glu Lys
 260 265 270
 Ala Cys Lys Thr Ser Gly Ser Cys Arg Gly Asp Met Gln Phe Cys Lys

275 280 285
 Val Ala Gly Cys Glu His Gly Glu Glu Ala Ser Asp Ala Lys Cys Arg
 290 295 300

 Cys Ser Leu Val His Lys Pro Gly Glu Val Val Val Ser Tyr Gly Gly
 305 310 315 320
 Met Arg Val Arg Pro Lys Cys Tyr Gly Phe Ser Arg Met Met Ala Thr
 325 330 335
 Leu Glu Val Asn Pro Pro Glu Gln Arg Ile Gly Gln Cys Thr Gly Cys
 340 345 350
 His Leu Glu Cys Ile Asn Gly Gly Val Arg Leu Ile Thr Leu Thr Ser
 355 360 365
 Glu Leu Lys Ser Ala Thr Val Cys Ala Ser His Phe Cys Ser Ser Ala

 370 375 380
 Thr Ser Gly Lys Lys Ser Thr Glu Ile Gln Phe His Ser Gly Ser Leu
 385 390 395 400
 Val Gly Lys Thr Ala Ile His Val Lys Gly Ala Leu Val Asp Gly Thr
 405 410 415
 Glu Phe Thr Phe Glu Gly Ser Cys Met Phe Pro Asp Gly Cys Asp Ala
 420 425 430
 Val Asp Cys Thr Phe Cys Arg Glu Phe Leu Lys Asn Pro Gln Cys Tyr
 435 440 445

 Pro Ala Lys Lys Trp Leu Phe Ile Leu Ile Val Ile Leu Leu Gly Tyr
 450 455 460
 Ala Gly Leu Met Leu Ile Thr Asn Val Leu Lys Ala Ile Gly Val Trp
 465 470 475 480
 Gly Ser Trp Val Ile Ala Pro Val Lys Leu Met Phe Ala Ile Ile Lys
 485 490 495
 Lys Leu Met Arg Thr Val Ser Cys Leu Met Gly Lys Leu Met Asp Arg
 500 505 510
 Gly Arg Gln Val Ile His Glu Glu Ile Gly Glu Asn Gly Glu Gly Asn

 515 520 525

Gln Asp Asp Val Arg Ile Glu Met Ala Arg Pro Arg Arg Val Arg His
 530 535 540

Trp Met Tyr Ser Pro Val Ile Leu Thr Ile Leu Ala Ile Gly Leu Ala
 545 550 555 560

Glu Gly Cys Asp Glu Met Val His Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Cys
 565 570 575

Arg Gln Gly Ser Gly Asn Met Lys Glu Cys Val Thr Thr Gly Arg Ala
 580 585 590

Leu Leu Pro Ala Val Asn Pro Gly Gln Glu Ala Cys Leu His Phe Thr
 595 600 605

Ala Pro Gly Ser Pro Asp Ser Lys Cys Leu Lys Ile Lys Val Lys Arg
 610 615 620

Ile Asn Leu Lys Cys Lys Lys Ser Ser Ser Tyr Phe Val Pro Asp Ala
 625 630 635 640

Arg Ser Arg Cys Thr Ser Val Arg Arg Cys Arg Trp Ala Gly Asp Cys
 645 650 655

Gln Ser Gly Cys Pro Pro His Phe Thr Ser Asn Ser Phe Ser Asp Asp
 660 665 670

Trp Ala Gly Lys Met Asp Arg Ala Gly Leu Gly Phe Ser Gly Cys Ser
 675 680 685

Asp Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Phe Asn Ala Ala Pro Ser
 690 695 700

Cys Ile Phe Trp Arg Lys Trp Val Glu Asn Pro His Gly Ile Ile Trp
 705 710 715 720

Lys Val Ser Pro Cys Ala Ala Trp Val Pro Ser Ala Val Ile Glu Leu
 725 730 735

Thr Met Pro Ser Gly Glu Val Arg Thr Phe His Pro Met Ser Gly Ile
 740 745 750

Pro Thr Gln Val Phe Lys Gly Val Ser Val Thr Tyr Leu Gly Ser Asp
 755 760 765

Met Glu Val Ser Gly Leu Thr Asp Leu Cys Glu Ile Glu Glu Leu Lys
 770 775 780

Ser Lys Lys Leu Ala Leu Ala Pro Cys Asn Gln Ala Gly Met Gly Val
 785 790 795 800
 Val Gly Lys Val Gly Glu Ile Gln Cys Ser Ser Glu Glu Ser Ala Arg

 805 810 815
 Thr Ile Lys Lys Asp Gly Cys Ile Trp Asn Ala Asp Leu Val Gly Ile
 820 825 830
 Glu Leu Arg Val Asp Asp Ala Val Cys Tyr Ser Lys Ile Thr Ser Val
 835 840 845
 Glu Ala Val Ala Asn Tyr Ser Ala Ile Pro Thr Thr Ile Gly Gly Leu
 850 855 860
 Arg Phe Glu Arg Ser His Asp Ser Gln Gly Lys Ile Ser Gly Ser Pro
 865 870 875 880

 Leu Asp Ile Thr Ala Ile Arg Gly Ser Phe Ser Val Asn Tyr Arg Gly
 885 890 895
 Leu Arg Leu Ser Leu Ser Glu Ile Thr Ala Thr Cys Thr Gly Glu Val
 900 905 910
 Thr Asn Val Ser Gly Cys Tyr Ser Cys Met Thr Gly Ala Lys Val Ser
 915 920 925
 Ile Lys Leu His Ser Ser Lys Asn Ser Thr Ala His Val Arg Cys Lys
 930 935 940
 Gly Asp Glu Thr Ala Phe Ser Val Leu Glu Gly Val His Ser Tyr Thr

 945 950 955 960
 Val Ser Leu Ser Phe Asp His Ala Val Val Asp Glu Gln Cys Gln Leu
 965 970 975
 Asn Cys Gly Gly His Glu Ser Gln Val Thr Leu Lys Gly Asn Leu Ile
 980 985 990
 Phe Leu Asp Val Pro Lys Phe Val Asp Gly Ser Tyr Met Gln Thr Tyr
 995 1000 1005
 His Ser Thr Val Pro Thr Gly Ala Asn Ile Pro Ser Pro Thr Asp Trp
 1010 1015 1020

 Leu Asn Ala Leu Phe Gly Asn Gly Leu Ser Arg Trp Ile Leu Gly Val

1025 1030 1035 1040
 Ile Gly Val Leu Leu Gly Gly Leu Ala Leu Phe Phe Leu Ile Met Ser
 1045 1050 1055
 Leu Phe Lys Leu Gly Thr Lys Gln Val Phe Arg Ser Arg Thr Lys Leu
 1060 1065 1070
 Ala

<210> 45
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SFTS NP protein
 <400> 45

Met Ser Glu Trp Ser Arg Ile Ala Val Glu Phe Gly Glu Gln Gln Leu
 1 5 10 15
 Asn Leu Ser Glu Leu Glu Asp Phe Ala Arg Glu Leu Ala Tyr Glu Gly
 20 25 30
 Leu Asp Pro Ala Leu Ile Ile Lys Lys Leu Lys Glu Thr Gly Gly Asp
 35 40 45
 Asp Trp Val Lys Asp Thr Lys Phe Ile Ile Val Phe Ala Leu Thr Arg
 50 55 60
 Gly Asn Lys Ile Val Lys Ala Ser Gly Lys Met Ser Asn Ser Gly Ser

 65 70 75 80
 Lys Arg Leu Met Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Leu Val Glu Arg Ala
 85 90 95
 Glu Thr Arg Leu Ser Ile Thr Pro Val Arg Val Ala Gln Ser Leu Pro
 100 105 110
 Thr Trp Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Leu Lys Glu Tyr Leu Pro Val
 115 120 125
 Gly Pro Ala Val Met Asn Leu Lys Val Glu Asn Tyr Pro Pro Glu Met
 130 135 140

 Met Cys Met Ala Phe Gly Ser Leu Ile Pro Thr Ala Gly Val Ser Glu

145 150 155 160
 Ala Thr Thr Lys Thr Leu Met Glu Ala Tyr Ser Leu Trp Gln Asp Ala
 165 170 175
 Phe Thr Lys Thr Ile Asn Val Lys Met Arg Gly Ala Ser Lys Thr Glu
 180 185 190
 Val Tyr Asn Ser Phe Arg Asp Pro Leu His Ala Ala Val Asn Ser Val
 195 200 205
 Phe Phe Pro Asn Asp Val Arg Val Lys Trp Leu Lys Ala Lys Gly Ile

 210 215 220
 Leu Gly Pro Asp Gly Val Pro Ser Arg Ala Ala Glu Val Ala Ala Ala
 225 230 235 240
 Ala Tyr Arg Asn Leu

 245

<210> 46
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SFTS NSs protein
 <400> 46

Met Ser Leu Ser Lys Ser Ser Asn Val Asp Leu Lys Ser Val Ala Met
 1 5 10 15
 Asn Ala Asn Thr Val Arg Leu Glu Pro Ser Leu Gly Glu Tyr Pro Thr

 20 25 30
 Leu Arg Arg Asp Leu Val Glu Cys Ser Cys Ser Val Leu Thr Leu Ser
 35 40 45

Met Val Lys Arg Met Gly Lys Met Thr Asn Thr Val Trp Leu Phe Gly
 50 55 60

Asn Pro Lys Asn Pro Leu His Gln Leu Glu Pro Gly Leu Glu Gln Leu
 65 70 75 80
 Leu Asp Met Tyr Tyr Lys Asp Met Arg Cys Tyr Ser Gln Arg Glu Leu
 85 90 95

Ser Ala Leu Arg Trp Pro Ser Gly Lys Pro Ser Val Trp Phe Leu Gln

100 105 110
 Ala Ala His Met Phe Phe Ser Ile Lys Asn Ser Trp Ala Met Glu Thr
 115 120 125
 Gly Lys Glu Asn Trp Arg Gly Leu Phe His Arg Ile Thr Lys Gly Gln
 130 135 140
 Lys Tyr Leu Phe Glu Gly Asp Met Ile Leu Asp Ser Leu Glu Ala Ile
 145 150 155 160
 Glu Lys Arg Arg Leu Arg Leu Gly Leu Pro Glu Ile Leu Ile Thr Gly

165 170 175
 Leu Ser Pro Ile Leu Asp Val Ala Leu Leu Gln Ile Glu Ser Leu Ala
 180 185 190
 Arg Leu Arg Gly Met Ser Leu Asn His His Leu Phe Thr Ser Ser Ser
 195 200 205
 Leu Arg Lys Pro Leu Leu Asp Cys Trp Asp Phe Phe Ile Pro Val Arg
 210 215 220
 Lys Lys Lys Thr Asp Gly Ser Tyr Ser Val Leu Asp Glu Asp Asp Glu
 225 230 235 240

Pro Gly Ala Leu Gln Gly Tyr Pro His Leu Met Ala His Tyr Leu Asn
 245 250 255
 Arg Cys Pro Phe His Asn Leu Ile Arg Phe Asp Glu Glu Leu Arg Thr
 260 265 270
 Ala Ala Leu Asn Thr Ile Trp Gly Arg Asp Trp Pro Ala Ile Gly Asp
 275 280 285
 Leu Pro Lys Glu Val

290

<210> 47

<211> 3222

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> polynucleotide encoding SFTS GnGc protein

<400> 47

atgatgaaag tgatttggtt ctctctctg attgtctgg tcattcagtg tagcggggat

60

tctggaccta ttatctgtgc tgggccaatc cacagcaaca agagcgcctc catccccac 120
ctgctgggct actccgagaa gatctgccag atcgaccgcc tgatccacgt gagctcctgg 180
ctgcggaacc acagccagtt ccagggatac gtgggacaga ggggaggccg cagccaggtg 240
tctactatc cagccgagaa ttcttatagc agatggfccg gcctgctgtc tccatgtgac 300
gcagattggc tgggcatgct ggtggtgaag aaggccaagg gctctgatat gatcgtgcct 360
ggccaagct acaagggcaa ggtgttcttt gagcggccca ccttcgacgg atatgtggga 420

tggggatgcg gatctggcaa gagcaggaca ggtccggcg agctgtgcag cagcgattct 480
ggcacctcct ctggcctgct gcctagcgat cgcgtgctgt ggatcgcgca cgtggcatgc 540
cagccaatga cacccatccc tgaggagaca ttcttgagc tgaagtcctt ctctcagagc 600
gagtttctg atatctgcaa gatcgacggc atcgtgttca atcagtgtga gggcgagagc 660
ctgccacagc cctttgatgt ggctggatg gacgtgggcc actcccaca gatcatcatg 720
cgggagcaca agaccaagtg ggtgcaggag agctcctcta aggacttctg gtgctacaag 780
gagggcacag gccatgttc cgagtctgag gagaaggcct gcaagaccag cggctcctgt 840

agaggcgata tgcagttttg caaggtggca ggatgtgagc acggagagga gcctctgac 900
gccaagtgca ggtgtagcct ggtgcacaag ccaggagagg tgggtgtgtc ttacggagga 960
atgcggtgct ggccaagtg ctatggcttc agcagaatga tggccacact ggaggtgaac 1020
ccccctgagc agaggatcgg ccagtgacc ggctgtcacc tggagtgtat caatggcggc 1080
gtgagctga tcacctgac aagcagctg aagtccgcca cagtgtgctc cagccacttc 1140
ttagctccg ccacatctgg caagaagagc accgagatcc agtttactc tggcagcctg 1200
gtgggcaaga ccgcaatcca cgtgaagggc gcctggtgg atggcacaga gttcaccttt 1260

gagggtcct gcatgttccc agacggctgt gatgccgtgg actgcacctt ctgtagagag 1320
tttctgaaga acccacagtg ctacccgcc aagaagtggc tgtttatcct gatcgtgatc 1380
ctgctgggct atccggcct gatgctgac acaaatgtgc tgaaggccat cggcgtgtgg 1440
ggatcttggg tcatcgacc cgtgaagctg atgtttgcca tcatcaagaa gctgatgagg 1500
accgtgtcct gctgatggg caagetgatg gacaggggcc ggcaggtcat ccacaggag 1560
atcggcgaga acggcgagg caatcaggac gatgtcgga tcgagatggc cagacctcgg 1620
agagtgagge actggatgta cagcccagtg atcctgaca tcttgcaat cggcctggca 1680

gagggatgcg atgagatggt gcacccgac tccaagctgg tgtcttgccg ccagggtccc 1740
ggcaacatga aggagtgcgt gaccacagge cggccctgc tgctgcagt gaatccagge 1800
caggaggcat gtctgactt caccgacca ggtcccctg actetaagt cctgaagatc 1860
aaggtgaagc gcatcaacct gaagtgaag aagtctagct cctatctgt gcccgatgcc 1920

cggagcagat gcacatccgt gaggcgctgt agatgggcag gcgactgcca gagcggctgt 1980
 ccacccccact tcacctccaa ttcttttagc gacgattggg ccggcaagat ggatagagca 2040
 ggcttgggct tcagcggatg ctccgacgga tgtggaggag cagcatgcgg atgtttcaac 2100

 gcagccccct ccigcatctt ttggaggaag tgggtggaga atcctcacgg catcatctgg 2160
 aaggtgagcc catgtgcagc atgggtgcc tccgccgtga tcgagctgac aatgccatcc 2220
 ggagagggtgc gcacctcca ccccatgtct ggcatcccta cacaggtgtt taagggcgtg 2280
 agcgtgacct acctgggcag cgatatggag gtgtccggcc tgaccgacct gtgcgagatc 2340
 gaggagctga agtccaagaa gctggccctg gcaccttga accaggcagg aatgggagtg 2400
 gtgggcaagg tcggcgagat ccagtgtctt agcaggaga gcgcccgcac aatcaagaag 2460
 gatggctgta tctggaacgc agacctggtg ggaatcgagc tgagggtgga cgatgccgtg 2520

 tgctactcta agatcaccag cgtggaggcc gtggccaatt attccgcat cctaccaca 2580
 atcggcggcc tgcggttca gagatctcac gatagccagg gcaagatctc cgctctcca 2640
 ctggacatca ccgccatccg cggcagcttt tccgtgaact acagggcct gcgcctgtct 2700
 ctgagcgaga tcaccgccac atgcaccggc gaggtgacaa acgtgagcgg ctgctattct 2760
 tgtatgaccg gcccaaggt gtctatcaag ctgcactcct ctaagaacag cacagcccac 2820
 gtgcggtgta agggcgatga gacagccttc tccgtgtgg agggcgtgca ctcttataca 2880
 gtgtccctgt cttttgatca cgccgtggtg gacgagcagt gccagctgaa ctgtggcggc 2940

 cacgagagcc aggtgacct gaagggaat ctgatcttc tggatgtgcc aaagtttgtg 3000
 gacggcagct acatgcagac atatcactcc acagtgecca ccggcgccaa tatcccttc 3060
 ccaaccgact ggctgaacgc cctgttcggc aatggcctgt ctaggtggat cctgggcgtg 3120
 atcggcgtgc tctgtggagg cctggccctg ttctttctga tcatgtctct gttcaaactg 3180
 ggcaactaage aggtctttcg gtcccgcaca aaactggctt aa 3222

 <210> 48
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding SFTS NP protein

 <400> 48
 atgtcggagt ggtccaggat tgcagtggag tttggtgagc agcagctcaa tttgtctgag 60
 cttgaggatt tcgcgagaga actggcctat gaaggccttg accctgcttt gatcatcaag 120
 aagctgaagg agacaggtgg agatgattgg gtgaaggata caaagttcat cattgtcttt 180

gccctgactc gaggcaacaa gatcgtcaag gcatcagggg aaatgtcaaa ctcagggtcc 240
 aagaggttga tggcactcca agagaaatat ggactggttg agagggcaga gaccaggctc 300
 tcaatcactc ctgtgagggt tgcgcagagc cttcccactt ggacatgtgc tgcagcagca 360
 gccttgaagg agiatctccc tgtggggcca gccgtcatga acctgaaggt cgagaattat 420

 ccccctgaga tgatgtgcat ggccittgga tccctgattc caactgcggg ggtatctgaa 480
 gccacaacca agacctgat ggaggcctac tctctgtgga aagatgcctt caccaagact 540
 atcaatgtga agatgcgcgg agccagcaag acagaagttt acaactcctt caggggacct 600
 ctctcatgct ctgtgaactc tgtctctctt cccaatgatg ttcgggtaaa gtggctgaag 660
 gccaaagggga tccttggccc agatggggtc cccagcagag ctgctgaggt tgctgctgct 720
 gcttacagaa acctg 735

 <210> 49
 <211> 882
 <212> DNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> polynucleotide encoding SFTS NSs protein
 <400> 49

 atgagcctga gtaagagcag caatgtggat ctgaaaagcg tcgcaatgaa tgccaacacc 60
 gtccgcctgg aaccatcact gggggaatac cctacctga ggcgggacct ggtggagtgc 120
 agctgttccg tgctgacact gtctatggtg aagaggatgg gcaagatgac caacacagtg 180
 ttgctgttcc gcaaccccaa gaatcctctg caccagctgg agccaggcct ggagcagctg 240
 ctggacatgt actataagga tatgaggtgc tactctcaga gggagctgag cgcctgagg 300
 tggccctccg gcaagcccag cgtgtggttt ctccaggccg cccacatgtt ctttagcatc 360

 aagaactcct gggctatgga gacaggcaag gagaattggc ggggcctggt ccacagaatc 420
 acaaagggcc agaagtatct gtttaggggc gacatgatcc tggatagcct ggaggcaatc 480
 gagaagagge gectgaggct gggcctgcca gagatcctga tcaccggcct gtcccctatc 540
 ctggacgtgg ccctgctcca gatcgagtcc ctggcccggc tgagaggcat gtctctgaat 600
 caccactgt tcaccagctc ctctctgcgg aagccactgc tggactgctg ggatttcttt 660
 atccccgtgc ggaagaagaa gaccgacggc tcttatagcg tgctggatga ggacgatgag 720
 cccggcgccc tcagggtcta cccacacctg atggcccact atctgaacag gtgtcccttc 780

 cacaatctga tcaggtttga tgaggagctg cgcacagccg ccttgaatac catctggggg 840
 cgggactggc ctgctatcgg cgacctgcct aaggaagtgt aa 882

<210> 50
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> (GGGGS)n linker peptide unit

<400> 50
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 51
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> (GSSGGS)n linker peptide unit

<400> 51
 Gly Ser Ser Gly Gly Ser
 1 5

<210> 52
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide

<400> 52
 Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
 1 5 10 15
 Leu Asp

<210> 53
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide

<400> 53
 Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
 1 5 10

<210> 54

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 54

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> (EAAAK)_n linker peptide unit

<400> 55

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 56

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Glu Ala Glu Ala Cys

1 5 10

<210> 57

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 57

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

20 25 30
 Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
 35 40 45

<210> 58
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide
 <400> 58

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5

<210> 59
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide
 <400> 59

Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5

<210> 60
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide
 <400> 60

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10
 <210> 61
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker peptide
 <400> 61

Pro Ala Pro Ala Pro

1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 62

Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp

1 5 10 15

Val

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 63

Pro Leu Gly Leu Trp Ala

1 5

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 64

Thr Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp Glu

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 65

Ala Gly Asn Arg Val Arg Arg Ser Val Gly

1 5 10

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 66

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 67

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 67

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 68

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker peptide

<400> 68

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp

1 5 10 15

Glu Ala Asp Gly Ser Arg Gly Ser Gln Lys Ala Gly Val Asp Glu

20 25 30