

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544507

(P2013-544507A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 A	4 B 0 2 4
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53 M	4 B 0 2 9
<b>G O 1 N 37/00 (2006.01)</b>	G O 1 N 37/00 1 0 2	4 B 0 6 3
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	G O 1 N 33/53 U	
C 1 2 N 15/00 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 182 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-535281 (P2013-535281)	(71) 出願人	513106967 カンティバクト・アクティーゼルスカブ QUANTIBACT A/S デンマーク 2650 ヴィズオウア, パ ビリオン 5, ケッテゴース アレ 30
(86) (22) 出願日	平成23年10月27日 (2011.10.27)	(74) 代理人	110000774 特許業務法人 もえぎ特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月18日 (2013.6.18)	(72) 発明者	ヴェスト スナイダ, ウフェ デンマーク 2500 ヴェルビュー, ニ ュステズヴァイ 28, 1. ティ
(86) 国際出願番号	PCT/DK2011/000120	(72) 発明者	ヤンク, ニナ デンマーク 2800 ルングビュー, コ ングスヴィーレバゲン 32
(87) 国際公開番号	W02012/055408		
(87) 国際公開日	平成24年5月3日 (2012.5.3)		
(31) 優先権主張番号	61/407, 122		
(32) 優先日	平成22年10月27日 (2010.10.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	PA201070455		
(32) 優先日	平成22年10月27日 (2010.10.27)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターカレータ分子を含むプローブによる標的DNA及びRNAの捕捉

## (57) 【要約】

【課題】本発明は、1つ又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブによる一本鎖標的ポリヌクレオチドの特異的捕捉のための技術に関する。

【解決手段】方法は、相補的プローブとの相互作用の前に、一本鎖標的ポリヌクレオチド内の1つ又は複数の種類の塩基を除去することを更に含む。これにより、インターカレータ分子との相互作用及び/又はインターカレータ分子の挿入が可能な1つ又は複数の脱塩基部位が生成される。

【選択図】図1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

試料から標的ポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

(i) 塩基A、T、U、C、又はG、5-ヒドロキシメチル-dC、5-メチルシトシン(m<sup>5</sup>C)、プソイドウリジン( )、ジヒドロウリジン(D)、イノシン(I)、7-メチルグアノシン(m<sup>7</sup>G)、ヒポキサンチン、キサンチン、及びその2'-O-メチル誘導体及び/又はN-メチル誘導体のうちの1つ又は複数の種類を、前記標的ポリヌクレオチドから除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(ii) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入され且つ相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、前記標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備え、

前記標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチド或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るものであり、したがって、前記標的ポリヌクレオチドは、例えば、RNA、<sup>-</sup>L-RNA、<sup>-</sup>D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、<sup>-</sup>L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、<sup>-</sup>L-リボ-LNA、<sup>-</sup>L-キシロ-LNA、<sup>-</sup>D-リボ-LNA、<sup>-</sup>D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、<sup>-</sup>ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、<sup>-</sup>D-リボピラノシル-NA、<sup>-</sup>L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され得る、方法。

## 【請求項2】

(i) 例えばDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドを提供するステップと、

(ii) 例えばDNA等の前記二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の種類の塩基を除去して、例えばDNA等の前記二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(iii) 例えばDNA等の前記不安定化した二本鎖標的ポリヌクレオチドを変性させ、例えばDNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドにするステップと、

(iv) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入され且つ相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む、例えばDNAプローブ等の相補的ポリヌクレオチドプローブにより、例えばDNA等の前記一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える、請求項1に記載の一本鎖標的DNAを捕捉する方法。

## 【請求項3】

前記相補的プローブは、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドにより形成され得るものであり、したがって、前記相補的プローブは、例えば、RNA、

<sup>-</sup>L-RNA、<sup>-</sup>D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、<sup>-</sup>L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、<sup>-</sup>L-リボ-LNA、<sup>-</sup>L-キシロ-LNA、<sup>-</sup>D-リボ-LNA、<sup>-</sup>D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、<sup>-</sup>ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、<sup>-</sup>D-リボピラノシル-NA、<sup>-</sup>L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され得る、先行請求項の何れかに記載の方法。

## 【請求項4】

更に、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌク

10

20

30

40

50

レオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る未結合ヌクレオチド材料を除去するために、1回又は複数回の洗浄ステップを含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項5】

更に、前記二本鎖標的ポリヌクレオチド内の1つ又は複数の種類の塩基を、別の化学成分に変換することを含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項6】

更に、前記二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の化学成分を除去して、前記二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化することを含む、請求項5記載の方法。

【請求項7】

更に、前記標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCを1個又は複数のUに変換することを含む、先行請求項の何れかに記載の方法。 10

【請求項8】

前記標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCから1個又は複数のUへの前記変換は、重亜硫酸塩処理により行われる、請求項7記載の方法。

【請求項9】

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Aを除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項10】

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Tを除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。 20

【請求項11】

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Cを除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項12】

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Gを除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項13】

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Uを除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項14】

前記除去は、1つ又は複数の酵素及び/又は物理的応力及び/又は温度変化により行われる、請求項9乃至13の何れかに記載の方法。 30

【請求項15】

Uの前記除去は、ウラシルデヒドロゲナーゼを用いて行われる、請求項13記載の方法。

【請求項16】

Aの前記除去は、pH値の調節により行われる、請求項9記載の方法。

【請求項17】

前記標的ポリヌクレオチドから、1、2、又は3種類の前記塩基を除去する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項18】

前記標的ポリヌクレオチドから除去する塩基の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、先行請求項の何れかに記載の方法。 40

【請求項19】

前記相補的プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項20】

インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項19記載の方法。 50

## 【請求項 2 1】

前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%乃至100%、例として10%乃至20%、例えば20%乃至30%、例として30%乃至40%、例えば40%乃至50%、例として50%乃至60%、例えば60%乃至70%、例として70%乃至80%、例えば80%乃至90%、例として90%乃至100%、又はそれらの任意の組み合わせにおいて、インターカレータ分子が挿入された状態となる、先行請求項の何れかに記載の方法。

## 【請求項 2 2】

前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%超、例として20%超、例えば30%超、例として40%超、例えば50%超、例として60%超、例えば70%超、例として80%超、例えば90%超、例として95%超、例えば100%において、インターカレータ分子が挿入された状態となる、先行請求項の何れかに記載の方法。

10

## 【請求項 2 3】

前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的ポリヌクレオチドと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、請求項21及び22記載の方法。

## 【請求項 2 4】

前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、先行請求項の何れかに記載の方法。

20

## 【請求項 2 5】

前記1つ又は複数のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、先行請求項の何れかに記載の方法。

## 【請求項 2 6】

前記インターカレータ分子の大きさは、20乃至400、例として20乃至40、例えば40乃至60、例として60乃至80、例えば80乃至100、例として100乃至120、例えば120乃至140、例として140乃至160、例えば160乃至180、例として180乃至200、例えば200乃至220、例として220乃至240、例えば240乃至260、例として260乃至280、例えば280乃至300、例として300乃至320、例えば320乃至340、例として340乃至360、例えば360乃至380、例として380乃至400、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである、先行請求項の何れかに記載の方法。

30

## 【請求項 2 7】

前記相補的プローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

## 【請求項 2 8】

前記相補的プローブは、支持体に結合させる、先行請求項の何れかに記載の方法。

## 【請求項 2 9】

前記支持体は、ポリ(エーテルエーテルケトン)(PEEK)、PP(ポリプロピレン)、PE(ポリエチレン)、ポリ(エチレンテレフタレート)(PET)、ポリ(ビニルクロライド)(PVC)、ポリアミド/ナイロン(PA)、ポリカーボネート(PC)、環状オレフィン共重合体(COC)、濾紙、綿、セルロース、ポリ(4-ビニルベンジルクロライド)(PVBC)、ポリ(ビニリデンフルオライド)(PVDF)、ポリスチレン(PS)、Toyopearl(登録商標)、ヒドロゲル、ポリイミド(PI)、1,2-ポリブタジエン(PB)、LSR(液状シリコンゴム)、ポリ(ジメチルシロキサン)(PDMS)、フッ素重合体及び共重合体(例えばポリ(テトラフルオロエチレン)(PTFE)、ペルフルオロエチレンプロピレンコポリマ(FEP)、エチレンテトラフルオロエチレン(ETFE))、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)ナノ多孔性材料、膜、メソ構造セル状フォーム(MCF)、及び単層又は多層カーボンナノチューブ(SWCNT、MWCNT)、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメ

40

50

ートビーズから成る群から選択される、請求項28記載の方法。

【請求項30】

前記支持体は、固体支持体である、請求項29記載の方法。

【請求項31】

前記固体支持体は、マイクロタイプレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、請求項30記載の方法。

【請求項32】

更に、1つ又は複数の標識を含む相補的検出プローブの使用を含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

10

【請求項33】

前記相補的プローブは、1つ又は複数の標識を含む、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項34】

前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサン酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコピリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンストンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、インペルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、請求項32乃至33記載の方法。

20

【請求項35】

前記ビオチンは、ストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いて検出される、請求項34記載の方法。

30

【請求項36】

更に、前記検出プローブの添加前及び/又は添加後に洗浄ステップを含む、請求項34記載の方法。

【請求項37】

相補的検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む、請求項34乃至36の何れかに記載の方法。

【請求項38】

インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上の異なる又は同一のインターカレータ分子から成る群から選択することができる、請求項37記載の方法。

40

【請求項39】

前記標的ポリヌクレオチドは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物に由来する、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項40】

前記標的ポリヌクレオチドは、人体又は動物体からの試料から単離される、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項41】

前記標的ポリヌクレオチドは、人間、動物、鳥、昆虫、植物、藻類、菌類、酵母、ウイル

50

ス、バクテリア及びファージ、多細胞及び単細胞生物から単離される、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項 4 2】

前記標的ポリヌクレオチドは、糞便、血液、精液、脳脊髄液、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、皮膚細胞、毛髪、骨、歯、或いは私物(例えば、歯ブラシ、剃刀等)又は試料(例えば、精子又は生検の組織又は液体)からの適切な液体又は組織、或いはヒト又は動物の他の部分構造から単離される、先行請求項の何れかに記載の方法。

【請求項 4 3】

捕捉される異なる標的ポリヌクレオチド配列の総数は、1、2乃至5、5乃至10、10乃至15、15乃至20、20乃至25、25乃至30、30乃至35、35乃至40、40乃至45、45乃至50、50乃至55、55乃至60、60乃至65、65乃至70、70乃至75、75乃至80、80乃至85、85乃至90、95乃至100、100乃至150、150乃至200、200乃至300、300乃至500、500乃至1000、及び1000種以上、又はこれらの間隔の任意の組み合わせから成る群から選択することができる、先行請求項の何れかに記載の方法。

10

【請求項 4 4】

請求項1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、1つ又は複数の疾病を診断する方法。

【請求項 4 5】

前記診断は、検査した個体のゲノムからの標的ポリヌクレオチドの検出を含む、請求項44記載の方法。

20

【請求項 4 6】

前記診断は、検査した個体のゲノムに由来しない標的ポリヌクレオチドの検出を含む、請求項44乃至45の何れかに記載の方法。

【請求項 4 7】

前記診断は、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物からの標的ポリヌクレオチドの検出を含む、請求項44乃至46の何れかに記載の方法。

【請求項 4 8】

診断対象となる前記疾病は、1つ又は複数の遺伝性疾患、即ち、遺伝病であり、例としてC ADASIL症候群、後期発症型多発性カルボキシラーゼ欠損症、家族性小脳網膜血管腫症、線維性狭窄型クローン病、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠乏症、ファブリ病、遺伝性コプロポルフィリン症、色素失調症、小頭症、腎嚢胞、PHF8遺伝子における突然変異により生じるSiderius型X連鎖性精神遅滞症候群、及び軟骨発育不全症から成る群から選択された1つ又は複数の疾病である、請求項44乃至47の何れかに記載の方法。

30

【請求項 4 9】

診断対象となる前記疾病は、遺伝性疾患、癌、及び感染症、頭痛、及び本発明の方法が有用となり得る他の疾病といった1つ又は複数の疾病である、請求項44乃至47の何れかに記載の方法。

【請求項 5 0】

診断対象となる前記疾病は、癌である、請求項44乃至47及び49の何れかに記載の方法。

【請求項 5 1】

前記癌は、101F6、ABR、ADPRTL3、ANP32C、ANP32D、APC2、APC、ARF、ARHGAP8、ARHI、AT1G14320、ATM、ATP8A2、AXUD1、BAP1、BECN1、BIN1、BRCA1、BRCA2、BTG1、BTG2、C1orf11、C5orf4、C5orf7、Cables、CACNA2D2、CAP-1、CARS、CAV1、CD81、CDC23、CDK2AP1、CDKN1A、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2X、Ciao1-pending、CLCA2、CREBL2、CTNNA1、CUL2、CW17R、DAB2、DAF-18、D-APC、DBC2、DCC、DDX26、DEC1、DLC1、DLEC1、DLEU1、DLEU2、DLG1、DLGH1、DLGH3、DMBT1、DNAJA3、DOC-1、DPC4、DPH2L、EGR1、FABP3、FAT、FGL1、FHIT、FLJ10506、FOXD1、FOXP1、FT、FUS1、FUS2、GAK、GAS1、GAS11、GLD-1、GLTSCR1、GLTSCR2、GRC5、GRLF1、HDAC3、HEMK、HIC1、HRG22、HSAL2、HTS1、HYAL1、HYAL2、IFGBP7、IGSF4、ING1、ING1L、ING4、I(2)tid、I(3)mbn、I(3)mbt、LAPSER1、LATS1、LATS2、LDOC1、LOH11CR2A、LRP1B、LUCA3、MAD、MAP2K4、MAPKAPK3、MCC、MDC、MEN1、ML-1、M

40

50

LH1、MRV11、MTAP、MX11、NAP1L4、NBR2、NF1、NF2、NORE1、NPR2L、NtRb1、OVCA2、PDGF RL、PHEMX、pHyde、PIG8、PIK3CG、PINX1、PLAGL1、PRDM2、PTCH、PTEN、PTPNI3、PTPRG、RASSF1、RB1、RBBP7、RBX1、RBM6、RECK、RFP2、RIS1、RPL10、RPS29、RRM1、S100A2、SEMA3B、SF1、SFRP1、SLC22A1L、SLC26A3、SMARCA4、ST7、ST7L、ST13、ST14、STIM1、TC EB2、THW、TIMP3、TP53、TP63、TRIM8、TSC2、TSG101、TSSC1、TSSC3、TSSC4、VHL、Vhlh、WFDC1、WIT-1、WT1、及びWVVOXから成る群内のタンパク質をコードする1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、請求項50記載の方法。

【請求項52】

前記癌は、  
 - アクチニン-4、ARTC1、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、B-RAF、CASP-5、CA SP-8、  
 - カテニン、Cdc27、CDK4、CDKN2A、COA-1、dek-can融合タンパク質、EFTUD2、伸  
 長因子2、ETV6-AML1融合タンパク質、FLT3-ITD、FN1、GPNMB、LDLR-フコシルトランスフ  
 ェラーゼAS融合タンパク質、HLA-A2<sup>d</sup>、HLA-A11<sup>d</sup>、hsp70-2、KIAA0205、MART2、ME1、MUM-  
 1<sup>f</sup>、MUM-2、MUM-3、neo-PAP、ミオシンクラスI、NFYC、OGT、OS-9、P53、pml-RAR 融合  
 タンパク質、PRDX5、PTPRK、K-ras、N-ras、RBAF600、SIRT2、SNRPD1、SYT-SSX1又は-SSX  
 2融合タンパク質、トリオースリン酸イソメラーゼ、BAGE-1、GAGE-1、2、8、GAGE-3、4、  
 5、6、7、GnTV<sup>f</sup>、HERV-K-MEL、KK-LC-1、KM-HN-1、LAGE-1、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3  
 、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-C2、ムチン<sup>k</sup>、NA-88、NY-ESO  
 -1/LAGE-2、SAGE、Sp17、SSX-2、SSX-4、TRAG-3、及びTRP2-INT2<sup>g</sup>から成る群から選択さ  
 れた1つ又は複数の腫瘍抗原を特徴とする、請求項50記載の方法。

10

【請求項53】

前記癌は、RASSF2及びSFRP2から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ  
 又は複数の突然変異を特徴とする、請求項50記載の方法。

20

【請求項54】

前記癌は、TFPI2、NDRG4、GATA4、又はGATA5から成る群から選択された1つ又は複数の遺  
 伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、請求項50記載の方法。

【請求項55】

前記診断は、胎児の障害の診断含む、請求項44記載の方法。

【請求項56】

個別化医療に関する請求項1乃至43の何れかに記載の方法の使用。

【請求項57】

請求項1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、標的RNAを定量化する方法。

30

【請求項58】

請求項1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、1つ又は複数の標的ポリヌクレオチド  
 を検出する方法。

【請求項59】

前記試料は、飼料、土、食物、又は飲用水である、請求項58記載の方法。

【請求項60】

前記標的DNA及び/又はRNAは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原  
 虫、及び/又は植物に由来する、請求項57乃至59の何れかに記載の方法。

【請求項61】

前記バクテリアは、Acetobacter aurantius、アシネトバクター種:Acinetobacter bauman  
 nii、Acinetobacter calcoaceticus、Acinetobacter johnsonii、Acinetobacter junii、  
 Acinetobacter lwoffii、Acinetobacter radioresistens、Acinetobacter septicus、Aci  
 netobacter schindleri、Acinetobacter ursingii、アクチノマイセス種:Actinomyces bo  
 vis、Actinomyces bowdenii、Actinomyces canis、Actinomyces cardiffensis、Actinomy  
 ces catuli、Actinomyces coleocanis、Actinomyces dentalis、Actinomyces denticolen  
 s、Actinomyces europaeus、Actinomyces funkei、Actinomyces georgiae、Actinomyces  
 gerencseriae、Actinomyces graevenitzii、Actinomyces hongkongensis、Actinomyces h  
 ordeovulneris、Actinomyces howellii、Actinomyces humiferus、Actinomyces hyovagin  
 alis、Actinomyces israelii、Actinomyces marimammalium、Actinomyces meyeri、Actin

40

50

omyces naeslundii、Actinomyces nasicola、Actinomyces neuui、Actinomyces odontolyticus、Actinomyces oricola、Actinomyces radidentis、Actinomyces radingae、Actinomyces slackii、Actinomyces streptomycini、Actinomyces suimastitidis、Actinomyces suis、Actinomyces turicensis、Actinomyces urogenitalis、Actinomyces vaccimaxillae、Actinomyces viscosus、アクチノバチルス種:Actinobacillus actinomycetemcomitans、Actinobacillus arthritidis、Actinobacillus capsulatus、Actinobacillus delphinicola、Actinobacillus equuli、Actinobacillus hominis、Actinobacillus indolicus、Actinobacillus lignieresii、Actinobacillus minor、Actinobacillus muris、Actinobacillus pleuropneumoniae、Actinobacillus porcinus、Actinobacillus rossii、Actinobacillus scotiae、Actinobacillus seminis、Actinobacillus succinogenes、Actinobacillus suis、Actinobacillus ureae、アエロモナス種:Aeromonas allosaccharophila、Aeromonas bestiarum、Aeromonas bivalvium、Aeromonas encheleia、Aeromonas enteroplogenes、Aeromonas euchrenophila、Aeromonas hydrophila、Aeromonas ichthiosmia、Aeromonas jandaei、Aeromonas media、Aeromonas molluscorum、Aeromonas popoffii、Aeromonas punctata、Aeromonas salmonicida、Aeromonas schubertii、Aeromonas sharmana、Aeromonas simiae、Aeromonas sobria、Aeromonas veronii、Afipia felis、アグロバクテリウム種:Agrobacterium radiobacter、Agrobacterium rhizogenes、Agrobacterium rubi、Agrobacterium tumefaciens、アグロモナス種、アルカリゲネス種:Alcaligenes aquatilis、Alcaligenes eutrophus、Alcaligenes faecalis、Alcaligenes latus、Alcaligenes xylosoxidans、Alishewanella種、Alterococcus種、Anaplasma phagocytophilum、Anaplasma marginale、Aquamonas種、Arcanobacterium haemolyticum、Aranicola種、Arsenophonus種、Azotivirga種、Azotobacter vinelandii、Azotobacter chroococcum、Bacillary dysentery(細菌性赤痢)、バチルス種:Bacillus abortus(Brucella melitensis biovar abortus)、Bacillus anthracis(炭疽菌)、Bacillus brevis、Bacillus cereus、Bacillus coagulans、Bacillus fusiformis、Bacillus globigii、Bacillus licheniformis、Bacillus megaterium、Bacillus mycoides、Bacillus natto、Bacillus stearothermophilus、Bacillus subtilis、Bacillus sphaericus、Bacillus thuringiensis、バクテロイデス種:Bacteroides forsythus(Tannerella forsythensis)、Bacteroides acidifaciens、Bacteroides distasonis(Parabacteroides distasonisとして再分類)、Bacteroides gingivalis、Bacteroides gracilis、Bacteroides fragilis、Bacteroides oris、Bacteroides ovatus、Bacteroides putredinis、Bacteroides pyogenes、Bacteroides stercoris、Bacteroides suis、Bacteroides tectus、Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides vulgatus、バルトネラ種:Bartonella alsatica、Bartonella bacilliformis、Bartonella birtlesii、Bartonella bovis、Bartonella capreoli、Bartonella clarridgeiae、Bartonella doshiae、Bartonella elizabethae、Bartonella grahamii、Bartonella henselae(ネコ引っ掻き熱)、Bartonella koehlerae、Bartonella muris、Bartonella peromysci、Bartonella quintana、Bartonella rochalimae、Bartonella schoenbuchii、Bartonella talpae、Bartonella taylorii、Bartonella tribocorum、Bartonella vinsonii spp. Arupensis、Bartonella vinsonii spp. Berkhoffii、Bartonella vinsonii spp. Vinsonii、Bartonella washoensis、BCG(カルメット・ゲラン桿菌)、Bergeyella zoohelcum(Weeksella zoohelcum)、Bifidobacterium bifidum、プラスチックバクター種、Blochmannia種、ボルデテラ種:'Bordetella ansorpii'、Bordetella avium、Bordetella bronchiseptica、Bordetella hinzii、Bordetella holmesii、Bordetella parapertussis、Bordetella pertussis(百日咳)、Bordetella petrii、Bordetella trematum、ボレリア種、Borrelia burgdorferi、Borrelia afzelii、Borrelia anserina、Borrelia garinii、Borrelia valaisiana、Borrelia hermsii、Borrelia Parkeri、Borrelia recurrentis、Bosea種、Bradyrhizobium種、Brenneria種、ブルセラ種:Brucella abortus、Brucella canis、Brucella melitensis、Brucella neotomae、Brucella ovis、Brucella suis、Brucella pinnipediae、ブフネラ種、Budvicia種、パークホルデリア種:Burkholderia cepacia(Pseudomonas cepacia)、Burkholderia mallei(Pseudomonas mallei/Actinobacillus mallei)、Burkholderia pseu

*domallei*(*Pseudomonas pseudomallei*)、*Buttiauxella*種、*Calymmatobacterium granuloma*  
*tis*、カンピロバクター種:*Campylobacter coli*、*Campylobacter concisus*、*Campylobacte*  
*r curvus*、*Campylobacter fetus*、*Campylobacter gracilis*、*Campylobacter helveticus*  
 、*Campylobacter hominis*、*Campylobacter hyointestinalis*、*Campylobacter insulaenig*  
*rae*、*Campylobacter jejuni*、*Campylobacter lanienae*、*Campylobacter lari*、*Campyloba*  
*cter mucosalis*、*Campylobacter rectus*、*Campylobacter showae*、*Campylobacter sputor*  
*um*、*Campylobacter upsaliensis*、*Capnocytophaga canimorsus*(*Dysgonic fermenter type*  
 2)、コリネバクテリウム種、*Cardiobacterium hominis*、セデセア種、クラミジア種:*Chl*  
*amydia trachomatis*(性病性リンパ肉芽腫)、*Chlamydia muridarum*、*Chlamydia suis*、ク  
 ラミドフィラ種:*Chlamydophila pneumoniae*、*Chlamydophila psittaci*(オウム病)、*Chlam*  
*ydophila pecorum*、*Chlamydophila abortus*、*Chlamydophila felis*、*Chlamydophila cavi*  
*ae*、シトロバクター種:*Citrobacter amalonaticus*、*Citrobacter braakii*、*Citrobacter*  
*farmeri*、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter gillenii*、*Citrobacter intermedius*、*Ci*  
*trobacter koseri*別名*Citrobacter diversus*、*Citrobacter murlinae*、*Citrobacter rod*  
*entium*、*Citrobacter sedlakii*、*Citrobacter werkmanii*、*Citrobacter youngae*、クロス  
 トリジウム種:*Clostridium botulinum*、*Clostridium difficile*、*Clostridium novyi*、*Cl*  
*ostridium septicum*、*Clostridium tetani*(破傷風)、*Clostridium welchii*(ウェルシュ菌  
 )、コリネバクテリウム種:*Corynebacterium diphtheriae*(ジフテリア)、*Corynebacterium*  
*amycolatum*、*Corynebacterium aquaticum*、*Corynebacterium bovis*、*Corynebacterium e*  
*qui*、*Corynebacterium flavescens*、*Corynebacterium glutamicum*、*Corynebacterium hae*  
*molyticum*、*Corynebacterium jeikeiun*(JK群コリネバクテリア)、*Corynebacterium minut*  
*issimum*(紅色陰癬)、*Corynebacterium parvum*(別名*Propionibacterium acnes*)、*Coryneba*  
*cterium pseudodiphtheriticum*(別名*Corynebacterium hofmannii*)、*Corynebacterium pseu*  
*dotuberculosis*(別名*Corynebacterium ovis*)、*Corynebacterium pyogenes*、*Corynebacter*  
*ium urealyticum*(D2群コリネバクテリア)、*Corynebacterium renale*、*Corynebacterium s*  
*triatum*、*Corynebacterium tenuis*(*Trichomycosis palmellina*、*Trichomycosis axillari*  
*s*)、*Corynebacterium ulcerans*、*Corynebacterium xerosis*、*Coxiella burnetii*(Q熱)、*C*  
*ronobacter*種:*Cronobacter sakazakii*、*Cronobacter malonaticus*、*Cronobacter turicen*  
*sis*、*Cronobacter muytjensii*、*Cronobacter dublinensis*、*Delftia acidovorans*(*Comamo*  
*nas acidovorans*)、*Dickeya*種、エドワードシエラ種、*Eikenella corrodens*、エンテロバ  
 クター種:*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter sakazakii*、  
 エンテロコッカス種:*Enterococcus avium*、*Enterococcus durans*、*Enterococcus faecali*  
*s*(*Streptococcus faecalis*/D群連鎖球菌)、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus solita*  
*rius*、*Enterococcus gallinarum*、*Enterococcus maloratus*、*Ehrlichia chaffeensis*、*E*  
*rysipelothrix rhusiopathiae*、エルウィニア種、エシェリキア種:*Escherichia adearbo*  
*xylata*、*Escherichia albertii*、*Escherichia blattae*、*Escherichia coli*、*Escherichia*  
*fergusonii*、*Escherichia hermannii*、*Escherichia vulneris*、*Ewingella*種、フラボバ  
 クテリウム種:*Flavobacterium aquatile*、*Flavobacterium branchiophilum*、*Flavobacter*  
*ium columnare*、*Flavobacterium flevense*、*Flavobacterium gondwanense*、*Flavobacteri*  
*um hydatis*、*Flavobacterium johnsoniae*、*Flavobacterium pectinovorum*、*Flavobacteri*  
*um psychrophilum*、*Flavobacterium saccharophilum*、*Flavobacterium salegens*、*Flavob*  
*acterium scophthalmum*、*Flavobacterium succinans*、*Francisella tularensis*(野兔病)  
 、*Francisella novicida*、*Francisella philomiragia*、フゾバクテリウム種:*Fusobacteri*  
*um necrophorum*(ルミエール症候群/*Sphaerophorus necrophorus*)、*Fusobacterium nuclea*  
*tum*、*Fusobacterium polymorphum*、*Fusobacterium novum*、*Fusobacterium mortiferum*、  
*Fusobacterium varium*、*Gardnerella vaginalis*、*Gemella haemolysans*、*Gemella morbil*  
*lorum*(*Streptococcus morbillorum*)、*Grimontella*種、ヘモフィルス種:*Haemophilus aegy*  
*ptius*(コッホ・ウィークス菌)、*Haemophilus aphrophilus*、*Haemophilus avium*、*Haemoph*  
*ilus ducreyi*(軟性下疳)、*Haemophilus felis*、*Haemophilus haemolyticus*、*Haemophilus*  
*influenzae*(パイファー菌)、*Haemophilus paracuniculus*、*Haemophilus parahaemolytic*



tobacillus rogosae, Lactobacillus rossiae, Lactobacillus ruminis, Lactobacillus  
 saerimneri, Lactobacillus sakei, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus sanfran  
 ciscensis, Lactobacillus satsumensis, Lactobacillus secaliphilus, Lactobacillus  
 sharpeae, Lactobacillus siliginis, Lactobacillus spicheri, Lactobacillus suebicu  
 s, Lactobacillus thailandensis, Lactobacillus ultunensis, Lactobacillus vaccinos  
 tercus, Lactobacillus vaginalis, Lactobacillus versmoldensis, Lactobacillus vini  
 、Lactobacillus vitulinus, Lactobacillus zeae, Lactobacillus zymae、Leclercia種  
 、レジオネラ種: Legionella adelaidensis, Legionella anisa, Legionella beliardensi  
 s, Legionella birminghamensis, Legionella bozemanii, Legionella brunensis, Legio  
 nella busanensis, Legionella cherrii, Legionella cincinnatiensis, Legionella don  
 aldsonii, Legionella drancourtii, Legionella drozanskii, Legionella erythra, Leg  
 ionella fairfieldensis, Legionella fallonii, Legionella feeleii, Legionella gees  
 tiana, Legionella genomospecies, Legionella gratiana, Legionella gresilensis, Le  
 gionella hackeliae, Legionella impletisoli, Legionella israelensis, Legionella j  
 amestowniensis, 'Candidatus Legionella jeonii', Legionella jordanis, Legionella  
 lansingensis, Legionella londiniensis, Legionella longbeachae, Legionella lytica  
 、 Legionella maceachernii, Legionella micdadei, Legionella moravica, Legionella  
 nautarum, Legionella oakridgensis, Legionella parisiensis, Legionella pneumophil  
 a, Legionella quateirensis, Legionella quinlivanii, Legionella rowbothamii, Legi  
 onella rubrilucens, Legionella sainthelensi, Legionella santicrucis, Legionella  
 shakespearei, Legionella spiritensis, Legionella steigerwaltii, Legionella tauri  
 nensis, Legionella tucsonensis, Legionella wadsworthii, Legionella waltersii, Le  
 gionella worsleiensis, Legionella yabuuchiae, Leminorella種、レプトスピラ種: Lept  
 ospira interrogans, Leptospira kirschneri, Leptospira noguchii, Leptospira alexa  
 nderi, Leptospira weilii, Leptospira genomospecies 1, Leptospira borgpetersenii  
 、Leptospira santarosai, Leptospira inadai, Leptospira fainei, Leptospira broomi  
 i, Leptospira licerasiae, Leptospira biflexa, Leptospira meyeri, Leptospira wolb  
 achii, Leptospira genomospecies 3, Leptospira genomospecies 4, Leptospira genomo  
 species 5, Lepromatous leprosy(Danielssen-Boeck病)、Leptospira canicola, Leptosp  
 ira hebdomadis、レプトスピラ症(ウイルス病/Leptospira icterohaemorrhagiae/Leptospir  
 a interrogans serovar icterohaemorrhagiae)、Leptotrichia、リュウコノストック種: L  
 euconostoc carnosum, Leuconostoc citreum, Leuconostoc durionis, Leuconostoc fall  
 ax, Leuconostoc ficulneum, Leuconostoc fructosum, Leuconostoc garlicum, Leuconos  
 toc gasicomitatum, Leuconostoc gelidum, Leuconostoc inhae, Leuconostoc kimchii,  
 Leuconostoc lactis, Leuconostoc mesenteroides, Leuconostoc pseudoficulneum, Leuc  
 onostoc pseudomesenteroides、リステリア種: Listeria grayi, Listeria innocua, List  
 eria ivanovii, Listeria monocytogenes(リステリア症)、Listeria seeligeri, Listeri  
 a welshimeri, Methanobacterium extroquens, Microbacterium multiforme、ミクロコッ  
 カス種: Micrococcus antarcticus, Micrococcus flavus, Micrococcus luteus, Micrococ  
 cus lylae, Micrococcus mucilaginosus, Micrococcus roseus, Micrococcus sedentariu  
 s, Mobiluncus, Moellerella種、モルガネラ種、モラクセラ種: Moraxella atlantae, Mor  
 axella boevrei, Moraxella bovis, Moraxella canis, Moraxella caprae, Moraxella ca  
 tarrhalis(Branhamella catarrhalis), Moraxella caviae, Moraxella cuniculi, Moraxe  
 lla equi, Moraxella lacunata, Moraxella lincolnii, Moraxella nonliquefaciens, Mo  
 raxella oblonga, Moraxella osloensis, Moraxella saccharolytica, Morganelia morga  
 nii、マイコバクテリウム種: Mycobacterium abscessus, Mycobacterium africanum, Myco  
 bacterium agri, Mycobacterium aichiense, Mycobacterium alvei, Mycobacterium arup  
 ense, Mycobacterium asiaticum, Mycobacterium aubagnense, Mycobacterium aurum, My  
 cobacterium austroafricanum, Mycobacterium avium(パテー病/Lady Windermere症候群)  
 、Mycobacterium avium paratuberculosis(ヒトのクローン病及びヒツジのヨーネ病に関

10

20

30

40

50

係する)、 *Mycobacterium avium silvaticum*、 *Mycobacterium avium "hominissuis"*、 *Mycobacterium colombiense*、 *Mycobacterium boenickei*、 *Mycobacterium bohemicum*、 *Mycobacterium bolletii*、 *Mycobacterium botniense*、 *Mycobacterium bovis*(牛結核)、 *Mycobacterium branderi*、 *Mycobacterium brisbanense*、 *Mycobacterium brumae*、 *Mycobacterium canariense*、 *Mycobacterium caprae*、 *Mycobacterium celatum*、 *Mycobacterium chelonae*、 *Mycobacterium chimaera*、 *Mycobacterium chitae*、 *Mycobacterium chlorophenolicum*、 *Mycobacterium chubuense*、 *Mycobacterium conceptionense*、 *Mycobacterium confluentis*、 *Mycobacterium conspicuum*、 *Mycobacterium cookii*、 *Mycobacterium cosmeticum*、 *Mycobacterium diernhoferi*、 *Mycobacterium doricum*、 *Mycobacterium duvalii*、 *Mycobacterium elephantis*、 *Mycobacterium fallax*、 *Mycobacterium farcinogenes*、 *Mycobacterium flavescens*、 *Mycobacterium florentinum*、 *Mycobacterium fluoroanthenvivans*、 *Mycobacterium fortuitum*、 *Mycobacterium fortuitum subsp. Acetamidolyticum*、 *Mycobacterium frederiksbergense*、 *Mycobacterium gadium*、 *Mycobacterium gastrii*、 *Mycobacterium genavense*、 *Mycobacterium gilvum*、 *Mycobacterium goodii*、 *Mycobacterium gordonae*(*Mycobacterium aquae*)、 *Mycobacterium haemophilum*、 *Mycobacterium hassiacum*、 *Mycobacterium heckeshornense*、 *Mycobacterium heidelbergense*、 *Mycobacterium hiberniae*、 *Mycobacterium hodleri*、 *Mycobacterium holsaticum*、 *Mycobacterium houstonense*、 *Mycobacterium immunogenum*、 *Mycobacterium interjectum*、 *Mycobacterium intermedium*、 *Mycobacterium intracellulare*、 *Mycobacterium kansasii*、 *Mycobacterium komossense*、 *Mycobacterium kubicae*、 *Mycobacterium kumamotense*、 *Mycobacterium lacus*、 *Mycobacterium lentiflavum*、 *Mycobacterium leprae*(癩病又はハンセン病の原因)、 *Mycobacterium leprae murium*、 *Mycobacterium madagascariense*、 *Mycobacterium mageritense*、 *Mycobacterium malmoense*、 *Mycobacterium marinum*(魚槽肉芽腫)、 *Mycobacterium massiliense*、 *Mycobacterium microti*、 *Mycobacterium monacense*、 *Mycobacterium montefiorensense*、 *Mycobacterium moriokaense*、 *Mycobacterium mucogenicum*、 *Mycobacterium murale*、 *Mycobacterium nebraskense*、 *Mycobacterium neoaurum*、 *Mycobacterium neworleansense*、 *Mycobacterium nonchromogenicum*、 *Mycobacterium novocastrense*、 *Mycobacterium obuense*、 *Mycobacterium palustre*、 *Mycobacterium parafortuitum*、 *Mycobacterium parascrofulaceum*、 *Mycobacterium parmense*、 *Mycobacterium peregrinum*、 *Mycobacterium phlei*、 *Mycobacterium phocaicum*、 *Mycobacterium pinnipedii*、 *Mycobacterium porcinum*、 *Mycobacterium poriferum*、 *Mycobacterium pseudoshottsii*、 *Mycobacterium pulveris*、 *Mycobacterium psychrotolerans*、 *Mycobacterium pyrenivorans*、 *Mycobacterium rhodesiae*、 *Mycobacterium askatchewanense*、 *Mycobacterium scrofulaceum*、 *Mycobacterium senegalense*、 *Mycobacterium seoulense*、 *Mycobacterium septicum*、 *Mycobacterium shimoidei*、 *Mycobacterium shottsii*、 *Mycobacterium simiae*、 *Mycobacterium smegmatis*、 *Mycobacterium sphagni*、 *Mycobacterium szulgai*、 *Mycobacterium terrae*、 *Mycobacterium thermoresistibile*、 *Mycobacterium tokaiense*、 *Mycobacterium triplex*、 *Mycobacterium triviale*、 *Mycobacterium tuberculosis*(ヒトの結核の主要原因)、 *Mycobacterium bovis*、 *Mycobacterium africanum*、 *Mycobacterium canetti*、 *Mycobacterium caprae*、 *Mycobacterium pinnipedii*、 *Mycobacterium tusciae*、 *Mycobacterium ulcerans*(Bairnsdale潰瘍/Buruli潰瘍の原因)、 *Mycobacterium vaccae*、 *Mycobacterium vanbaalenii*、 *Mycobacterium wolinskyi*、 *Mycobacterium xenopi*、 マイコプラズマ種: *Mycoplasma fermentans*、 *Mycoplasma genitalium*、 *Mycoplasma hominis*、 *Mycoplasma penetrans*、 *Mycoplasma phocacerebrale*、 *Mycoplasma pneumoniae*、 Nanukayami(七日熱/Gikiyami)、 ナイセリア種: *Neisseria gonorrhoea*(淋菌/淋病)、 *Neisseria meningitidis*(髄膜炎菌)、 *Neisseria sicca*、 *Neisseria cinerea*、 *Neisseria elongata*、 *Neisseria flavescens*、 *Neisseria lactamica*、 *Neisseria mucosa*、 *Neisseria polysaccharea*、 *Neisseria subflava*、 ニトロバクター種、 ノカルジア種: *Nocardia asteroides*、 *Nocardia brasiliensis*、 *Nocardia caviae*、 Noma(水癌/壊疽性口内炎)、 *Obesumbacterium*、 *Oligotropha*種、 *Orientia tsutsugamushi*(つつが虫病)、 *Oxalobacter formigenes*、 パンテア種: *Pantoea agglomerans*、 *Pantoea ananatis*、 *Pantoea citrea*、

10

20

30

40

50

Pantoea dispersa, Pantoea punctata, Pantoea stewartii, Pantoea terrea, パスツレ  
 ラ種: Pasteurella aerogenes, Pasteurella anatis, Pasteurella avium, Pasteurella b  
 ettyae, Pasteurella caballi, Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurell  
 a gallicida, Pasteurella gallinarum, Pasteurella granulomatis, Pasteurella langa  
 aensis, Pasteurella lymphangitidis, Pasteurella mairii, Pasteurella multocida, P  
 asteurella pneumotropica, Pasteurella skyensis, Pasteurella stomatis, Pasteurell  
 a testudinis, Pasteurella trehalosi, Pasteurella tularensis, Pasteurella ureae,  
 Pasteurella volantium, ペジオコックス種: Pediococcus acidilactici, Pediococcus ce  
 llicola, Pediococcus clausenii, Pediococcus damnosus, Pediococcus dextrinicus,  
 Pediococcus ethanolidurans, Pediococcus inopinatus, Pediococcus parvulus, Pe  
 diococcus pentosaceus, Pediococcus stilesii, ペプトストレプトコッカス種: Peptostrepto  
 coccus anaerobius, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus harei  
 , Peptostreptococcus hydrogenalis, Peptostreptococcus indoliticus, Peptostreptoc  
 coccus ivorii, Peptostreptococcus lacrimalis, Peptostreptococcus lactolyticus, Pe  
 ptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus octavius  
 , Peptostreptococcus prevotii, Peptostreptococcus tetradius, Peptostreptococcus  
 vaginalis, フォトラブダス種、Photorhizobium種、Plesiomonas shigelloides, Porphy  
 romonas gingivalis, Pragia種、プレボテラ、プロピオニバクテリウム種: Propionibacter  
 ium acnes, Propionibacterium propionicus, プロテウス種: Proteus mirabilis, Proteu  
 s morganii, Proteus penneri, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, プロビデンシア  
 種: Providencia friedericiana, Providencia stuartii, シュードモナス種: Pseudomonas  
 aeruginosa, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas anguilliseptica, Pseudomonas a  
 rgentinensis, Pseudomonas borbori, Pseudomonas citronellolis, Pseudomonas flaves  
 cens, Pseudomonas mendocina, Pseudomonas nitroreducens, Pseudomonas oleovorans,  
 Pseudomonas pseudoalcaligenes, Pseudomonas resinovorans, Pseudomonas straminea,  
 Pseudomonas aurantiaca, Pseudomonas aureofaciens, Pseudomonas chlororaphis, Pseu  
 domonas fragi, Pseudomonas lundensis, Pseudomonas taetrolens, Pseudomonas Antarc  
 tica, Pseudomonas azotoformans, Pseudomonas brassicacearum, Pseudomonas brenneri  
 , Pseudomonas cedrina, Pseudomonas corrugate, Pseudomonas fluorescens, Pseudomon  
 as gessardii, Pseudomonas libanensis, Pseudomonas mandelii, Pseudomonas marginal  
 is, Pseudomonas mediterranea, Pseudomonas meridiana, Pseudomonas migulae, Pseudo  
 monas mucidolens, Pseudomonas orientalis, Pseudomonas panacis, Pseudomonas prote  
 olytica, Pseudomonas rhodesiae, Pseudomonas synxantha, Pseudomonas thivervalensi  
 s, Pseudomonas tolaasii, Pseudomonas veronii, Pseudomonas denitrificans, Pseudom  
 onas pertucinogena, Pseudomonas cremoricolorata, Pseudomonas fulva, Pseudomonas  
 monteillii, Pseudomonas mosselii, Pseudomonas oryzihabitans, Pseudomonas parafulv  
 a, Pseudomonas plecoglossicida, Pseudomonas putida, Pseudomonas balearica, Pseud  
 omonas luteola, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas amygdale, Pseudomonas avellana  
 e, Pseudomonas caricapapayae, Pseudomonas cichorii, Pseudomonas coronafaciens, P  
 seudomonas ficuserectae, Pseudomonas meliae, Pseudomonas savastanoi, Pseudomonas  
 syringae, Pseudomonas viridiflava, Pseudomonas abietaniphila, Pseudomonas acido  
 phila, Pseudomonas agarici, Pseudomonas alcaliphila, Pseudomonas alkanolytica, P  
 seudomonas amyloclavata, Pseudomonas asplenii, Pseudomonas azotifigens, Pseudom  
 onas cannabina, Pseudomonas coenobios, Pseudomonas congelans, Pseudomonas costan  
 tinii, Pseudomonas cruciviae, Pseudomonas delhiensis, Pseudomonas excubis, Pseud  
 omonas extremorientalis, Pseudomonas frederiksbergensis, Pseudomonas fuscovagina  
 e, Pseudomonas gelidicola, Pseudomonas grimontii, Pseudomonas indica, Pseudomona  
 s jessenii, Pseudomonas jinjuensis, Pseudomonas kilonensis, Pseudomonas knackmus  
 sii, Pseudomonas koreensis, Pseudomonas lini, Pseudomonas lutea, Pseudomonas mor  
 aviensis, Pseudomonas otitidis, Pseudomonas pachastrellae, Pseudomonas palleroni

ana, *Pseudomonas papaveris*, *Pseudomonas peli*, *Pseudomonas perolens*, *Pseudomonas poae*, *Pseudomonas pohangensis*, *Pseudomonas psychrophila*, *Pseudomonas psychrotolerans*, *Pseudomonas rathonis*, *Pseudomonas reptilivora*, *Pseudomonas resiniphila*, *Pseudomonas rhizosphaerae*, *Pseudomonas rubescens*, *Pseudomonas salomonii*, *Pseudomonas segitis*, *Pseudomonas septica*, *Pseudomonas simiae*, *Pseudomonas suis*, *Pseudomonas thermotolerans*, *Pseudomonas tremae*, *Pseudomonas trivialis*, *Pseudomonas turbinellae*, *Pseudomonas tuticorinensis*, *Pseudomonas umsongensis*, *Pseudomonas vancouverensis*, *Pseudomonas vranovensis*, *Pseudomonas xanthomarina*, ラーネラ種、ラルストニア種:*Ralstonia basilensis*, *Ralstonia campinensis*, *Ralstonia eutropha*, *Ralstonia gilardii*, *Ralstonia insidiosa*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia metallidurans*, *Ralstonia paucula*, *Ralstonia pickettii*, *Ralstonia respiraculi*, *Ralstonia solanacearum*, *Ralstonia syzygii*, *Ralstonia taiwanensis*, Raoultella種、Rhodoblastus種、ロドソイドモナス種、鼻硬化症、*Rhizobium radiobacter*, *Rhodococcus equi*, リケッチア種:*Rickettsia africae*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia japonica*, *Rickettsia mooseri*, *Rickettsia prowazekii*(発疹チフス), *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia siberica*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia trachomae*, *Rothia dentocariosa*, サルモネラ種:*Salmonella arizonae*, *Salmonella Bongori*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*(腸チフス), *Salmonella typhimurium*, *Salmonella salamae*, *Salmonella arizonae*, *Salmonella diarizonae*, *Salmonella houtenae*, *Salmonella indica*, Samsonia種、セラチア種:*Serratia entomophila*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, *Serratia grimesii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia odoriferae*, *Serratia plymuthica*, *Serratia proteamaculans*, *Serratia quinivorans*, *Serratia rubidaea*, *Serratia ureilytica*, *Shewanella putrefaciens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, Sodalis種、スピリルム種:*Spirillum minus* 鼠咬症、スタヒロコッカス種:*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus felis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus vitulus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosum*, ステノトロホモナス種:*Stenotrophomonas acidaminiphila*, *Stenotrophomonas dokdonensis*, *Stenotrophomonas korensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas nitritireducens*, *Stenotrophomonas rhizophila*, ストレプトバチルス種:*Streptobacillus moniliformis*(Streptobacillary鼠咬症)、ストレプトコッカス種:A群連鎖球菌、B群連鎖球菌、*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus aginosus*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus canis*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutants*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus zooepidemicus*, テイタメラ種、Trabulsiella種、トレポネーマ種:*Treponema carateum*(ピンタ)、*Treponema denticola*, *Treponema endemicum*(ベジエル)、*Treponema pallidum*(梅毒)、*Treponema pertenuis*(イチゴ腫)、*Tropheryma whipplei*(ウィップル病)、*Tuberculoid leprosy*, *Ureaplasma urealyticum*, ベイヨネラ、ビブリオ種:*Vibrio aerogenes*, *Vibrio aestuarianus*, *Vibrio agarivorans*, *Vi*

brio albensis、Vibrio alginolyticus、Vibrio brasiliensis、Vibrio calviensis、Vibrio campbellii、Vibrio chagasii、Vibrio cholerae(コレラ)、Vibrio cincinnatiensis、Vibrio Comma、Vibrio coralliilyticus、Vibrio crassostreae、Vibrio cyclitrophicus、Vibrio diabolicus、Vibrio diazotrophicus、Vibrio ezurae、Vibrio fischeri、Vibrio fluvialis、Vibrio fortis、Vibrio furnissii、Vibrio gallicus、Vibrio gazogenes、Vibrio gigantis、Vibrio haliotocoli、Vibrio harveyi、Vibrio hepatarius、Vibrio hispanicus、Vibrio ichthyoenteri、Vibrio kanaloae、Vibrio lentus、Vibrio litoralis、Vibrio logei、Vibrio mediterranei、Vibrio metschnikovii、Vibrio mimicus、Vibrio mytili、Vibrio natriegens、Vibrio navarrensis、Vibrio neonatus、Vibrio nep tunius、Vibrio nereis、Vibrio nigripulchritudo、Vibrio ordalii、Vibrio orientalis、Vibrio pacinii、Vibrio parahaemolyticus、Vibrio pectenica、Vibrio penaeicida、Vibrio pomeroyi、Vibrio ponticus、Vibrio proteolyticus、Vibrio rotiferianus、Vibrio ruber、Vibrio rumoiensis、Vibrio salmonicida、Vibrio scophthalmi、Vibrio splendidus、Vibrio superstes、Vibrio tapetis、Vibrio tasmaniensis、Vibrio tubiashii、Vibrio vulnificus、Vibrio wodanis、Vibrio xuii、Vogesella indigofera、ウイグルスウォーチア種、Wolbachia species、ゼノラブダス種、Yersinia enterocolitica、Yersinia pestis、Yersinia pseudotuberculosis、及び Yokenella種から成る群から選択される、請求項39及び60記載の方法。

10

【請求項62】

前記ウイルスは、アベルソン Maus 白血病ウイルス(Ab-MLV、A-MuLV)、急性喉頭気管支炎(又はHPIV)、Adelaide River virus、アデノ随伴ウイルス群(Dependevirus)、アデノウイルス、African horse sickness virus、African swine fever virus、AIDSウイルス、アリューションミンク病、parvovirus、アルファルファモザイクウイルス、アルファヘルペスウイルス(HSV 1及び2及び水痘を含む)、アルファレトロウイルス(トリ白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス)、Alphavirus、alkhurma virus、ALV関連ウイルス、Amapari virus、Andean potato mottle virus、Aphthovirus、Aquareovirus、アルボウイルス、アルボウイルスC、アルボウイルスA群、アルボウイルスB群、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、Arterivirus、Astrovirus、Ateline herpesvirus group、オーエスキー病ウイルス、Aura virus、Ausduk disease virus、Australian bat lyssavirus、アピアデノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、トリ伝染性気管支炎ウイルス、avian leukemia virus、Avian leukosis virus(ALV)、トリリンパ腫症ウイルス、トリ骨髄芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、avian pneumoencephalitis virus、トリ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、avian type C retrovirus group、トリヘパドナウイルス、アピボックスウイルス、Bウイルス(Cercopithecine herpesvirus 1)、B19ウイルス(パルボウイルスB19)、Babanki virus、baboon herpesvirus、細菌ウイルス、パキユロウイルス、オオムギ黄化萎縮ウイルス、Barmah Forest virus、bean pod mottle virus、bean rugose mosaic virus、Bebaru virus、Berrimah virus、ベータヘルペスウイルス、ベータレトロウイルス、鳥インフルエンザ、Birnavirus、Bittner virus、BK virus、Black Creek Canal virus、bluetongue virus、ポリビア出血熱ウイルス、Boma disease virus、border disease of sheep virus、borna virus、bovine alphaherpesvirus 1、bovine alphaherpesvirus 2、ウシコロナウイルス、ウシ流行熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、bovine leukosis virus、bovine mamillitis virus、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口炎ウイルス、ウシバルボウイルス、ウシシンシチアウイルス、bovine type C oncovirus、ウシウイルス性下痢症ウイルス、bracovirus、ソラマメモットルウイルス、broad bean stain virus、ブロムモザイクウイルス、Bromovirus、Buggy Creek virus、bullet shaped virus group、ブンヤムウエラウイルス、ブンヤウイルス、パーキットリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、Bwattany heterovirus、CAウイルス(Croup-associated virus/parainfluenza virus type 2)、カリチウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ラクダ痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、canid herpesvirus、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペスウイルス、canin

20

30

40

50

e minute virus、イヌパルボウイルス、Cano Delgadito virus、カピロウイルス、caprine arthritis virus、caprine encephalitis virus、ヤギヘルペスウイルス、カプリポックスウイルス、カルジオウイルス、カーラウイルス、カーモウイルス、carrot mottle virus、Cassia yellow blotch virus、カリモウイルス、カリフラワーモザイクウイルス、caviid herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 2、cereal yellow dwarf virus、Chandipura virus、Changuinola virus、channel catfish virus、Charleville virus、水痘ウイルス、チクングニヤウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、Chordopoxvirinae、chub reovirus、chum salmon virus、クロステロウイルス、球菌ウイルス、Coho salmon reovirus、coital exanthema virus、コロラドダニ熱ウイルス、Coltivirus Columbia SK virus、Commelina yellow mottle virus、かぜウイルス、コモウイルス、Condylomata accuminata、先天性サイトメガロウイルス、伝染性膿瘡ウイルス、伝染性膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリバルタウイルス、coryza virus、ササゲクロロティックモットルウイルス、ササゲモザイクウイルス、ササゲウイルス、牛痘ウイルス、コクサッキーウイルス、CPV(細胞質多角体ウイルス)、cricket paralysis virus、クリミア・コンゴ出血性熱ウイルス、croup associated virus、Cryptovirus、ククモウイルス、サイポウイルス、サイトメガロウイルス(HCMV又はヒトヘルペスウイルス5 HHV-5)、細胞質多角体ウイルス、Cytorhabdovirus、deer papillomavirus、デルタレトロウイルス(ヒトTリンパ好性ウイルス)、Deformed wing virus DWV、デング熱、デンソウイルス、ディペンドウイルス、ドーリウイルス、ダイアンソウイルス、ジプロルナウイルス、DNAウイルス、Dobrava-Belgrade Virus、イヌインフルエンザ、Drosophila C virus、アヒルB型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス1、アヒル肝炎ウイルス2、duovirus、Duvenhage virus、eastern equine encephalitis virus、eastern equine encephalomyelitis virus、エボラウイルス、Ebola-like virus、エコーウイルス、エコーウイルス10、エコーウイルス28、エコーウイルス9、エクトロメリアウイルス、EEEウイルス(Eastern equine encephalitis virus)、EIAウイルス(ウマ伝染性貧血)、EMCウイルス(脳心筋炎)、Emiliana huxleyi virus 86、脳炎ウイルス、encephalomyocarditis virus、内在性レトロウイルス、エンテロウイルス、Entomopoxvirinae、Entomopoxvirus A、Entomopoxvirus B、Entomopoxvirus C、enzyme elevating virus、epidemic hemorrhagic fever virus、流行性出血熱ウイルス、イプシロンレトロウイルス、エプスタイン・バーウイルス(EBV;ヒトヘルペスウイルス4 HHV-4)、equid alphaherpesvirus 1、equid alphaherpesvirus 4、equid herpesvirus 2、ウマ流産ウイルス、ウマ動脈炎ウイルス、equine encephalosis virus、ウマ伝染性貧血ウイルス、equine morbillivirus、equine rhinopneumonitis virus、ウマリノウイルス、Eubenangu virus、European elk papillomavirus、European swine fever virus、Everglades virus、Eyach virus、ファバウイルス、felid herpesvirus 1、ネコカリチウイルス、feline fibrosarcoma virus、ネコヘルペスウイルス、feline immunodeficiency virus、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病/肉腫ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコパルボウイルス、ネコ肉腫ウイルス、feline syncytial virus、フィジウイルス、Filovirus、フランダースウイルス、フラビウイルス、口蹄病ウイルス、Fort Morgan virus、Four Corners hantavirus、トリアデノウイルス1、鶏痘ウイルス、フレンドウイルス、フロウイルス、Gammaherpesvirinae、ガンマレトロウイルス、GBウイルスC (GBV-C、旧G型肝炎ウイルス)、ジェミニウイルス、German measles virus、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイルス、ミドリザルウイルス(mullburg)、glandular fever virus、ヤギ痘ウイルス、golden shiner virus、Gonometa virus、ガチョウパルボウイルス、granulosis virus、グロスウイルス、ground squirrel hepatitis B virus、A群アルボウイルス、グアナリトウイルス、モルモットサイトメガロウイルス、guinea pig type C virus、ハンタウイルス、hard clam reovirus、hare fibroma virus、HCMV(ヒトサイトメガロウイルス)、ヘルパーウイルス、hemadsorption virus 2、hemagglutinating virus of Japan、出血熱ウイルス、ヘンドラウイルス、Henipaviruses、へパドナウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型(デルタ)肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス

10

20

30

40

50

、非A-非B型肝炎ウイルス、heptoencephalomyelitis reovirus 3、ヘパトウイルス、her  
 on hepatitis B virus、ヘルペスBウイルス、単純疱疹ウイルス、単純疱疹ウイルス1、単  
 純疱疹ウイルス2、ヘルペスウイルス、帯状疱疹、ヘルペスウイルス6、ヘルペスウイルス  
 7、ヘルペスウイルス8、Herpesvirus ateles、Herpesvirus hominis、Herpesvirus saimi  
 ri、Herpesvirus suis、Herpesvirus varicellae、Highlands J virus、Hirame rhabdovi  
 rus、HIV-1、豚コレラウイルス、ホルデイウイルス、Horse Flu、HTLV-1、HTLV-2、ヒト  
 アデノウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス1、ヒトアルファヘルペスウイルス2、  
 ヒトアルファヘルペスウイルス3、human B lymphotropic virus、human betaherpesvirus  
 5、ヒトコロナウイルス、Human enterovirus A、Human enterovirus B、Human Flu、hum  
 an foamy virus、ヒトガンマヘルペスウイルス4、ヒトガンマヘルペスウイルス6、ヒトA  
 型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス1型、ヒトヘルペスウイルス2型、ヒトヘルペスウ  
 イルス3型、ヒトヘルペスウイルス4型、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒトヘルペスウイル  
 ス8型、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト免疫不全ウイルス1、ヒト免疫不全ウイルス2、  
 Human metapneumovirus、ヒト乳頭腫ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトT細胞白  
 血病ウイルスI型、ヒトT細胞白血病ウイルスII型、ヒトT細胞白血病ウイルスIII型、ヒト  
 T細胞リンパ腫ウイルスI型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスII型、human T cell lymphotrop  
 ic virus type 1、human T cell lymphotropic virus type 2、human T lymphotropic vi  
 rus I、human T lymphotropic virus II、human T lymphotropic virus III、ichnovirus  
 、Iharvirus、乳児胃腸炎ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、infectious haematop  
 oietic necrosis virus、伝染性膀胱壊死症ウイルス、インフルエンザウイルス、インフ  
 ルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、インフル  
 エンザウイルスD、インフルエンザウイルスpr8、insect iridescent virus、昆虫ウイルス  
 、干渉性ウイルス、イリドウイルス、イサウイルス、Japanese B virus、日本脳炎ウイル  
 ス、JCウイルス、フニンウイルス、Johnson grass mosaic virus、カボジ肉腫関連ヘル  
 ペスウイルス、ケメロボウイルス、Kilham's rat virus、Klamath virus、Kolongo virus、  
 Korean hemorrhagic fever virus、kumba virus、Kumlinge virus、Kunjin virus、キャ  
 サヌール森林病、Kyzylagach virus、La Crosse virus、lactic dehydrogenase elevatin  
 g virus、ラゴスコウモリウイルス、ラムダファージ、langat virus、Langur virus、lap  
 ine parvovirus、ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、LCMウイ  
 ルス、Leaky virus、レンチウイルス、レポリボックスウイルス、白血病ウイルス、ロイ  
 コウイルス、跳躍病ウイルス、lumpy skin disease virus、Luteovirus、リンパ節症関連  
 ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、Lymphocryptovirus、リンパ球性脈絡  
 髄膜炎ウイルス、lymphoproliferative virus group、リッサウイルス、Machupo virus、  
 mad itch virus、トウモロコシ白化萎縮ウイルス、maize rough dwarf virus、mammalian  
 type B oncovirus group、mammalian type B retroviruses、mammalian type C retrovi  
 rus group、mammalian type D retroviruses、乳癌ウイルス、Mapuera virus、Marafivir  
 us、Marburg virus、Marburg-like virus、Mason Pfizer monkey virus、マストアデノウ  
 イルス、マヤロウイルス、MEウイルス、麻疹ウイルス、Melandrium yellow fleck virus  
 、Menangle virus、Mengo virus、Mengovirus、Merkel cell polyomavirus、Middelburg  
 virus、milkers nodule virus、ミンク腸炎ウイルス、マウス微小ウイルス、MLV related  
 virus、MMウイルス、Mokola virus、モルシボックスウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、  
 モロニーマウス白血病ウイルス(M-MuLV)、サルBウイルス、サル痘ウイルス、Mononegavir  
 ales、Morbillivirus、Mount Elgon bat virus、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳  
 脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、mouse K virus、マウス白血病ウイルス、マウス  
 乳癌ウイルス、mouse minute virus、mouse pneumonia virus、マウスポリオウイルス、  
 マウスポリオーマウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス痘ウイルス、Mozambique virus  
 、Mucambo virus、粘膜病ウイルス、Mumps virus、murid betaherpesvirus 1、murid cyt  
 omegalovirus 2、マウスサ  
 イトメガロウイルス群、murine encephalomyelitis virus、マウス肝炎ウイルス、マウス  
 白血病ウイルス、murine nodule inducing virus、murine polyomavirus、murine sarcom

10

20

30

40

50

a virus、Muromegalovirus、Murray Valley encephalitis virus、myxoma virus、Myxovirus、Myxovirus multiforme、Myxovirus parotitidis、Nairobi sheep disease virus、Nairovirus、Nanirnavirus、Nariva virus、Ndumo virus、Necrovirus、Neethling virus、Nelson Bay virus、Nemtick Virus、Nepovirus、向神経性ウイルス、New World Arenavirus、newborn pneumonitis virus、ニューキャッスル病ウイルス、Nipah virus、noncytopathogenic virus、ノロウイルス、Norwalk virus、核多角体病ウイルス(NPV)、nipple neck virus、O'nyong'nyong virus、oat sterile dwarf virus、Ockelbo virus、オムスク出血熱ウイルス、癌ウイルス、oncogenic viruslike particle、oncornavirus、Orbivirus、Orf virus、Oropouche virus、Orthohepadnavirus、orthomyxovirus、Orthopoxvirus、Orthoreovirus、Orungo、ovine papillomavirus、ovine catarrhal fever virus、owl monkey herpesvirus、Palyam virus、パピローマウイルス、Papillomavirus sylvilagi、パポーウイルス、Parainfluenza virus human(HPIV)、parainfluenza virus type 1 human(HPIV-1)、parainfluenza virus type 2 human(HPIV-2)、parainfluenza virus type 3 human(HPIV-3)、parainfluenza virus type 4 human(HPIV-4)、パラミクソウイルス、パラポックスウイルス、paravaccinia virus、parsnip yellow fleck virus、パルボウイルス、パルボウイルスB19、pea enation mosaic virus、ペスチウイルス、フレボウイルス、phocine distemper virus、フィトレオウイルス、ピコドナウイルス、ピコルナウイルス、ブタサイトメガロウイルス、鳩痘ウイルス、プリウイルス、ピクスナウイルス、plant rhabdovirus group、植物ウイルス、マウス肺炎ウイルス、肺炎ウイルス、Poliomyelitis virus、ポリオウイルス、ポリドナウイルス、polyhedral virus、Polyoma virus、Polyomavirus、Polyomavirus bovis、Polyomavirus cercopithecii、Polyomavirus hominis 2、Polyomavirus maccacae 1、Polyomavirus muris 1、Polyomavirus muris 2、Polyomavirus papionis 1、Polyomavirus papionis 2、Polyomavirus sylvilagi、Pongine herpesvirus 1、porcine epidemic diarrhea virus、porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus、ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、porcine type C virus、ジャガイモ葉捲病ウイルス、Potato mop top virus、ジャガイモウイルスY、ポテックスウイルス、Potyvirus、Powassan encephalitis virus、ポックスウイルス、poxvirus variolae、Prospect Hill virus、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、偽狂犬病ウイルス、psittacinepox virus、Puumala virus、Qalyub virus、Quail pea mosaic virus、quail pox virus、Queensland fruitfly virus、Quokkapox virus、ウサギ線維腫ウイルス、rabbit kidney vacuolating virus、ウサギ乳頭腫ウイルス、狂犬病ウイルス、アライグマパルボウイルス、raccoonpox virus、ダイコンモザイクウイルス、Ranikhet virus、ラットサイトメガロウイルス、ラットパルボウイルス、ラットウイルス、Rauscher's virus、組換えワクシニアウイルス、組換えウイルス、Red Clover Necrotic Mosaic Virus、レオウイルス、レオウイルス1、レオウイルス2、レオウイルス3、reptilian type C virus、Respiratory syncytial virus、呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、Rhabdovirus carpia、Rhadinovirus、Rhinovirus、Rhizidiovirus、イネ萎縮ウイルス、rice gall dwarf virus、rice hoja blanca virus、rice ragged stunt virus、リフトバレー熱ウイルス、Riley's virus、牛痘ウイルス、RNA腫瘍ウイルス、RNAウイルス、ロゼオロウイルス、Ross River virus、ロタウイルス、rougeole virus、ラウス肉腫ウイルス、Rubella virus、麻疹ウイルス、ルビウイルス、Russian autumn encephalitis virus、S6-14-03 virus、SA 11 simian virus、SA 15、SA2 virus、SA6 virus、SA8 virus、サビアウイルス、Sabio virus、Sabo virus、Saboya virus、Sabulodes caberata GV、Sacbrood virus、Saccharomyces cerevisiae virus L-A、Saccharomyces cerevisiae virus La、Saccharomyces cerevisiae virus LBC、Sagiyama virus、Saguaro cactus virus、Saimiriine herpesvirus 1、Saimiriine herpesvirus 2、Sainpaulia leaf necrosis virus、SaintAbb's Head virus、Saint-Floris virus、Sakhalin virus、Sal Vieja virus、Salanga virus、Salangapox virus、Salehabad virus、唾液腺ウイルス、Salmonid herpesvirus 1、Salmonid herpesvirus 2、Salmonis virus、Sambucus vein clearing virus、Samia cynthia NPV、Samia pryleri NPV、Samia ricini NPV、Sammons' Opuntia vir

10

20

30

40

50

us, SanAngelo virus, San Juan virus, San Miguel sealion virus, San Perlita virus  
 、 Sand rat nuclear inclusion agents, Sandfly fever Naples virus, Sandfly fever S  
 icilian virus, Sandjimba virus, Sango virus, Santa Rosa virus, Santarem virus, S  
 antosai temperate virus, Sapphire II virus, サッポロ様ウイルス, Saraca virus, Sa  
 rracenia purpurea virus, SARSウイルス, サテライトウイルス, Sathuperi virus, 温州  
 萎縮ウイルス, Saturnia pavonia virus, Saturnia pyri NPV, Saumarez Reef virus, Sa  
 wgrass virus, Sceliodes cordalis NPV, Schefflera ringspot virus, Sciaphila duple  
 x GV, Scirpophaga incertulas NPV, Sciurid herpesvirus, Sciurid herpesvirus 2, Sc  
 oliopteryx libatFix NPV, Scopelodes contracta NPV, Scopelodes venosa NPV, Scopul  
 a subpunctaria NPV, Scotogramma trifolii GV, Scotogramma trifolu NPV, Scrophular  
 ia mottle virus, SDAV(ラット唾液腺涙腺炎ウイルス), sealpox virus, Selenephera lu  
 nigera NPV, Selepa celtis GV, Seletar virus, Selidosema suavis NPV, Semidonta bi  
 loba NPV, Semiothisa sexmaculata GV, Semliki Forest Virus, Sena Madureira virus  
 、 センダイウイルス, SENV-D, SENV-H, ソウルウイルス, Sepik virus, Serra do Navio  
 virus, Serrano golden mosaic virus, Sesame yellow mosaic virus, Sesamia calamist  
 is NPV, Sesamia cretica GV, Sesamia inferens NPV, Sesamia nonagrioides GV, Setor  
 a nitens virus, Shallot latent virus, Shamonda virus, Shark River virus, Sheep a  
 ssociated malignant catarrhal fever, ヒツジ乳頭腫ウイルス, Sheep pulmonary adeno  
 matosis associated herpesvirus, ヒツジ痘ウイルス, Shiant Islands virus, Shokwe v  
 irus, ショーブ線維腫ウイルス, ショーブ乳頭腫ウイルス, Shuni virus, Siamese cobra  
 herpesvirus, Sibine fusca densovirus, Sida golden mosaic virus(SiGMV), Sida gol  
 den yellow vein virus(SiGYVV)、シグマウイルス, Sikte water-borne virus, Silverwa  
 ter virus, シンプウイルス, Simian adenoviruses 1 to 27, Simian agent virus 12, S  
 imian enterovirus 1 to 18, サル泡沫状ウイルス, サル出血熱ウイルス, サルA型肝炎ウ  
 イルス, simian human immunodeficiency virus, simian immunodeficiency virus, simi  
 an parainfluenza virus, Simian rotavirus SA11, Simian sarcoma virus, simian T ce  
 ll lymphotropic virus, Simian type D virus 1, Simian vancella herpesvirus, simi  
 an virus, simian virus 40、単純ウイルス, Simulium vittatum densovirus, Sin Nomb  
 re virus, シンドビスウイルス, Sint1em's onion latent virus, Sixgun city virus, Sk  
 unkpox virus, 天然痘ウイルス, Smelt reovirus, Smerinthus ocellata NPV, Smithiant  
 ha virus, Snakehead rhabdovirus, Snowshoe hare virus, Snyder-Theilen feline sarc  
 oma virus, ソベモウイルス, Sofyn virus, 土壌感染性ムギ類萎縮ウイルス, Sokoluk vi  
 rus, Solanum apical leaf curl virus, Solanum nodiflorum mottle virus, Solanurn y  
 ellows virus, Soldado virus, Somerville virus 4, Sonchus mottle virus, Sonchus v  
 irus, Sonchus yellow net virus, Sorghum chlorotic spot virus, Sorghum mosaic vir  
 us, Sorghum virus, Sororoca virus, Soursop yellow blotch virus, SouthAfrican pas  
 siflora virus, South American hemorrhagic fever viruses, SouthAfrican passiflora  
 virus, South River virus, Southern bean mosaic virus, Southern potato latent vi  
 rus, アカザモザイクウイルス, ノゲシ黄色葉脈ウイルス, Soybean chlorotic mottle vi  
 rus, Soybean crinkle leaf virus, ダイズ矮化ウイルス, ダイズモザイクウイルス, SPA  
 r-2317 virus, Sparganothis pettitana NPV, スズメ痘ウイルス, Spartina mottle viru  
 s, Spectacled caimanpox virus, SPH 114202 virus, Sphenicid herpesvirus 1, Sphinx  
 ligustri NPV, Spider monkey herpesvirus, Spilarctia subcarnea NPV, Spilonota oc  
 ellana NPV, Spilosoma lubricipeda NPV, Spinach latent virus, Spinach temperate v  
 irus, Spiroplasma phage 1, Spiroplasma phage 4, Spiroplasma phage aa, Spiroplasm  
 a phage C1 /TS2, Spodoptera exempta cypovirus, Spodoptera exigua virus, Spodopte  
 ra frugiperda virus, Spodoptera latifascia virus, Spodoptera littoralis, Spodopt  
 era mauritia virus, Spodoptera ornithogalli virus, スポンドウェニウイルス, sprin  
 g beauty latent virus, Spring viremia of carp virus, スブマウイルス(SFV, HFV), S  
 quash leaf curl virus, squash mosaic virus, リス線維腫ウイルス, Squirrel monkey

10

20

30

40

50

herpesvirus, squirrel monkey retrovirus, SR-11 virus, Sri Lankan passionfruit mottle virus, Sripur virus, SSV 1 virus group, StAbbs Head virus, St. Louis encephalitis virus、ブドウ球菌ファージ107、ブドウ球菌ファージ187、ブドウ球菌ファージ2848A、ブドウ球菌ファージ3A、ブドウ球菌ファージ44A HJD、ブドウ球菌ファージ77、ブドウ球菌ファージB11-M15、ブドウ球菌ファージTwort、ムクドリ痘ウイルス、Statice virus Y、P、STLV(simian T lymphotropic virus) type I、STLV(simian T lymphotropic virus) type II、STLV(simian T lymphotropic virus) type III、stomatitis papulosa virus、ストラトフォードウイルス、Strawberry crinkle virus、Strawberry latent ringspot virus、Strawberry mild yellow edge virus、Strawberry vein banding virus、連鎖球菌ファージ182、連鎖球菌ファージ2BV、連鎖球菌ファージA25、連鎖球菌ファージ24、連鎖球菌ファージPE1、連鎖球菌ファージVD13、連鎖球菌ファージfD8、連鎖球菌ファージCP-1、連鎖球菌ファージCvir、連鎖球菌ファージH39、Strigid herpesvirus 1、Striped bass reovirus、Striped Jack nervous、壊死ウイルス、Stump-tailed macaque virus、submaxillary virus、Subterranean clover mottle virus、Subterranean clover mottle virus satellite、Subterranean clover red leaf virus、Subterranean clover stunt virus、Sugarcane bacilliform virus、Sugarcane mild mosaic virus、サトウキビモザイクウイルス、Sugarcane streak virus、suid alphaherpesvirus 1、suid herpesvirus 2、スイポックスウイルス、Sulfolobus virus 1、Sunday Canyon virus、Sunflower crinkle virus、ヒマワリモザイクウイルス、Sunflower rugose mosaic virus、Sunflower yellow blotch virus、Sunflower yellow ringspot virus、Sun-hemp mosaic virus、swamp fever virus、Sweet clover necrotic mosaic virus、Sweet potato A virus、Sweet potato chlorotic leafspot virus、Sweet potato feathery mottle virus、Sweet potato internal cork virus、Sweet potato latent virus、Sweet potato mild mottle virus、Sweet potato russet crack virus、Sweet potato vein mosaic virus、Sweet potato yellow dwarf virus、Sweetwater Branch virus、ブタサイトメガロウイルス、ブタインフルエンザ、Swine infertility and respiratory syndrome virus、ブタ痘ウイルス、スイスマウス白血病ウイルス、Sword bean distortion mosaic virus、Synaxis jubararia NPV、Synaxis pallulata NPV、Synetaeris tenuifemur virus、Syngrapha selecta NPV、T4ファージ、T7ファージ、TAC virus、Tacaiuma virus、Tacaribe complex virus、タカリベウイルス、Tadpole edema virus LT 1-4、Taggert virus、タヒナウイルス、Tai virus、Taiassui virus、Tamana bat virus、Tamarillo mosaic virus、Tandy virus、[[Tamiami virus、Tanapox virus、Tanga virus、Tanjong Rabok virus、Taro bacilliform virus、Badnavirus Taguine virus、Taterapox virus、Taterapox virus、Teasel mosaic virus、Tehran virus、Telfairia mosaic virus、Telok Forest virus、Tembe virus、Tembusu virus、Tench reovirus、Tensaw virus、Tenvivirus、Tephrosia symptomless virus、Termeil virus、Tete virus、Tetralopha scordealis NPV、Tetropium cinnamoptem NPV、Texas pepper virus、Thailand virus、Thaumetopoea pityocampa virus、Theiler's encephalomyelitis virus、Theiler's virus、Theophila mandarina NPV、Theretra japonica NPV、Thermoproteus virus 1、Thermoproteus virus 2、Thermoproteus virus 3、Thermoproteus virus 4、Thiafora virus、Thimiri virus、Thistle mottle virus、ソゴトウイルス、Thormodseyjarklettur virus、Thosea asigna virus、Thosea baibarana NPV、Thosea sinensis GV、Thottapalayam virus、Thylidolpteryx ephemeraeformis NPV、Thymelicus lineola NPV、Tibrogargan virus、Ticera castanea NPV、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)-欧州及び極東サブタイプ、Tillamook virus、Tilligerry virus、Timbo virus、Tilmboteua virus、Tilmaroo virus、Tindholmur virus、Tinea pellionella NPV、Tineola hissiella NPV、Tinpula paludosa NPV、Tinracola plagiata NPV、Tioman virus、Tlacotalpan virus、Tobacco bushy top virus、タバコエッチ病ウイルス、タバコ葉捲ウイルス、Tobacco mild green mosaic virus、タバコモザイクウイルス、タバコモザイクウイルスサテライト、Tobacco mottle virus、タバコネクロシスウイルス、タバコネクロシスウ

10

20

30

40

50

イルスサテライト、Tobacco necrosis virus small satellite、Tobacco necrotic dwarf virus、タバコ茎壊疽ウイルス、タバコ輪点ウイルス、タバコ条斑ウイルス、タバコ矮化ウイルス、Tobacco vein banding mosaic virus、Tobacco vein distorting virus、Tobacco vein mottling virus、Tobacco wilt virus、Tobacco yellow dwarf virus、Tobacco yellow net virus、Tobacco yellow vein virus、タバモウイルス、トブラウイルス、トガウイルス、Tomato apical stunt viroid、Tomato aspermy virus、Tomato black ring virus、Tomato black ring virus satellite、Tomato bunchy top viroid、tomato bushy stunt virus、Tomato bushy stunt virus satellite、Tomato golden mosaic virus、Tomato leaf crumple virus、Tomato leaf curl virus、Tomato leafroll virus、Tomato mosaic virus、Tomato mottle virus、Tomato pale chlorosis virus、Tomato planta macho viroid、Tomato pseudo-curly top virus、Tomato ringspot virus、Tomato spotted wilt virus、Tomato top necrosis virus、Tomato vein yellowing virus、Tomato yellow dwarf virus、Tomato yellow leaf curl virus、Tomato yellow mosaic virus、Tomato yellow top virus、Tombusvirus、Tongan vanilla virus、トロウイルス、トルクテノウイルス、Tortrix loeflingiana NPV、Tortrix viridana NPV、トスカーナウイルス、トスポウイルス、Toxorhynchites brevipalpis NPV、Trabala vishnou NPV、Tradescantia/Zebra virus、Trager duck spleen necrosis virus、Tranosema sp. Virus、形質変換ウイルス、Tree shrew adenovirus 1、Tree shrew herpesviruses、Triatoma virus、Tribecavirus、Trichiocampus irregularis NPV、Trichiocampus viminalis NPV、Trichomonas vaginalis virus、Trichoplusia ni cypovirus 5、Trichoplusia ni granulovirus、Trichoplusia ni MNPV、Trichoplusia ni Single SNPV、Trichoplusia ni virus、Trichosanthus mottle virus、Triticum aestivum chlorotic spot virus、Trivittatus virus、Trombetas virus、Tropaeolum virus 1、Tropaeolum virus 2、Trubanarnan virus、Tsurusevirus、Tucunduba virus、Tulare apple mosaic virus、Tulip band breaking virus、Tulip breaking virus、Tulip chlorotic blotch virus、Tulip top breaking virus、Tulip virus X、腫瘍ウイルス、Tupaia virus、Tupaiaid herpesvirus 1、Turbot herpesvirus、Turbot reovirus、七面鳥アデノウイルス1乃至3、七面鳥コロナウイルス、七面鳥ヘルペスウイルス1、turkey rhinotracheitis virus、七面鳥痘ウイルス、ターロックウイルス、Turnip crinkle virus、Turnip crinkle virus satellite、Turnip mild yellows virus、Turnip mosaic virus、Turnip rosette virus、turnip yellow mosaic virus、Turlina virus、Tymovirus、Tyuleniy virus、C型レトロウイルス、type D oncovirus、D型レトロウイルス群、Uasin Gishu disease virus、Uganda S virus、Ugomyia sericariae NPV、ulcerative disease rhabdovirus、Ullucus mild mottle virus、Ullucus mosaic virus、Ullucus virus C、Umatilla virus、ウンブレウイルス、ウナウイルス、Upolu virus、UR2 sarcoma virus、Uranotaenia sapphirina NPV、Urbanus proteus NPV、Urucuri virus、Ustilago maydis virus 1、Ustilago maydis virus 4、Ustilago maydis virus 6、ウスツウイルス、Utinga virus、Utive virus、Uukuniemi virus group、ワクシニアウイルス、Vaeroy virus、Vallota mosaic virus、Vanessa atalanta NPV、Vanessa cardui NPV、Vanessa prorsa NPV、Vanilla mosaic virus、Vanilla necrosis virus、Varicella zoster virus、バリセロウイルス、Varicola virus、variola major virus、variola virus、Vasin Gishu disease virus、Vellore virus、Velvet tobacco mottle virus、Velvet tobacco mottle virus satellite、Venezuelan equine encephalitis virus、Venezuelan equine encephalomyelitis virus、Venezuelan hemorrhagic fever virus、水疱性口炎ウイルス、ベシクロウイルス、ビブリオフィアージ06N-22P、ビブリオフィアージ06N-58P、ビブリオフィアージ4996、ビブリオフィアージa3a、ビブリオフィアージI、ビブリオフィアージII、ビブリオフィアージm、ビブリオフィアージIV、ビブリオフィアージkappa、ビブリオフィアージnt-1、ビブリオフィアージOXN-52P、ビブリオフィアージOXN-100P、ビブリオフィアージv6、ビブリオフィアージVf12、ビブリオフィアージVf33、ビブリオフィアージVP1、ビブリオフィアージVP11、ビブリオフィアージVP3、ビブリオフィアージVP5、ビブリオフィアージX29、Vicia cryptica virus、Vigna sinensis mosaic virus、Vilyuisk virus、Vinces virus、Viola mottle

virus、viper retrovirus、ウイルス性出血性敗血症ウイルス、ウイルス様粒子、Visna Maedi virus、Visna virus、Voandzeia mosaic virus、Voandzeia necrotic mosaic virus、volepox virus、Wad Medani virus、Wallal virus、Walleye epidermal hyperplasia、Walrus calicivirus、Wanowrie virus、Warrego virus、Watermelon chlorotic stunt virus、Watermelon curly mottle virus、Watermelon mosaic virus 1、Watermelon mosaic virus 2、Weddel water-borne virus、Weldona virus、Wesselsbron virus、西ナイルウイルス、western equine encephalitis virus、western equine encephalomyelitis virus、Wexford virus、ワタロアウイルス、Wheat American striate mosaic virus、Wheat chlorotic streak virus、Wheat dwarf virus、Wheat rosette stunt virus、Wheat streak mosaic virus、Wheat yellow leaf virus、Wheat yellow mosaic virus、White bony virus、White clover cryptic virus 1、White clover cryptic virus 2、White clover cryptic virus 3、White clover mosaic virus、White lupin mosaic virus、Wild cucumber mosaic virus、Wild potato mosaic virus、Wildbeest herpesvirus、Wineberry latent virus、Winter wheat mosaic virus、Winter wheat Russian mosaic virus、Wiseana cervinata virus、Wiseana signata virus、Wiseana umbraculata virus、Wissadula mosaic virus、Wisteria vein mosaic virus、Witwatersrand virus、Wongal virus、Wongorr virus、Winter Vomiting Virus、ウッドチャックB型肝炎ウイルス、Woodchuck herpesvirus marmota 1、ウーリーサル肉腫ウイルス、wound tumor virus、WRSV virus、WVU virus 2937、WW virus 71 to 212、Wyeomyia smithii NPV、Wyeomyia virus、Xanthomonas phage Cf、Xanthomonas phage Cf1t、Xanthomonas phage RR66、Xanthomonas phage Xf、Xanthomonas phage Xf2、Xanthomonas phage XP5、Xenopus virus T21、Xiburema virus、Xingu virus、Xylena curvimacula NPV、Y73 sarcoma virus、ヤバサル腫瘍ウイルス、Yaba-1 virus、Yaba-7 virus、Yacaaba virus、Yam mosaic virus、Yaounde virus、Yaquina Head virus、ヤタボックスウイルス、黄熱病ウイルス、Yogue virus、Yokapox virus、Yokase virus、Yponomeuta cognatella NPV、Yponomeuta evonymella NPV、Yponomeuta malinellus NPV、Yponomeuta padella NPV、Yucca bacilliform virus、Yug Bogdano vac virus、Zaliv Terpeniya virus、Zea mays virus、Zegla virus、Zeiraphera diniana virus、Zeiraphera pseudotsugana NPV、Zika virus、Zirqa virus、Zoysia mosaic virus、Zucchini yellow fleck virus、ズッキーニ黄斑モザイクウイルス、及びZygocactus virusから成る群から選択される、請求項39及び60記載の方法。

【請求項 6 3】

ポリヌクレオチド標的との相互作用に適した、正確に1個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブ。

【請求項 6 4】

相補的ポリヌクレオチド標的との相互作用に適した、少なくとも2個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブ。

【請求項 6 5】

前記ポリヌクレオチドプローブは、RNA、 $-L$ -RNA、 $-D$ -RNA、 $2'$ - $R$ -RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチド $3'$   $5'$ ホスホルアミダート、BNA、 $-L$ -LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、 $(2'$ -NH)-TNA、 $(3'$ -NH)-TNA、 $-L$ -リボ-LNA、 $-L$ -キシロ-LNA、 $-D$ -リボ-LNA、 $-D$ -キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノピシクロ-DNA、5-エピピシクロ-DNA、 $-$ ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、 $-D$ -リボピラノシル-NA、 $-L$ -リキソピラノシル-NA、 $2'$ -OR-RNA、 $2'$ -AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され、例えば、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択されたプローブ等である、請求項63及び64記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項 6 6】

インターカレータ分子の総数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項63乃至65

の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項67】

前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的DNA及び/又はRNAと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、請求項63乃至66の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項68】

前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、請求項63乃至67の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

10

【請求項69】

前記唯一のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択される、請求項63乃至68の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項70】

前記インターカレータ分子は、TINAである、請求項69記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項71】

前記インターカレータ分子は、INAである、請求項69記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項72】

前記インターカレータ分子は、ortho-TINAである、請求項69記載のポリヌクレオチドプローブ。

20

【請求項73】

前記インターカレータ分子は、para-TINAである、請求項69記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項74】

前記インターカレータ分子は、AMANYである、請求項69記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項75】

前記2個以上のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、請求項63乃至69の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

30

【請求項76】

前記ポリヌクレオチドプローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、請求項63乃至69の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項77】

前記相補的プローブは、支持体に結合させる、請求項63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項78】

前記支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、請求項77記載のポリヌクレオチドプローブ。

40

【請求項79】

前記支持体は、固体支持体である、請求項77乃至78の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項80】

前記固体支持体は、マイクロタイタープレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、請求項79記載のポリヌクレオチドプローブ。

50

**【請求項 8 1】**

前記ポリヌクレオチドプローブは、1つ又は複数の標識を含む、請求項63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 8 2】**

前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサ酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンストンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハブテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、請求項81記載のポリヌクレオチドプローブ。

10

20

**【請求項 8 3】**

前記インターカレータのインターカレーティング単位は、好ましくは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択された化学基を含む、請求項63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 8 4】**

前記ポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、少なくとも2個の芳香環から成り、例として3個、例えば4個、例として5個、例えば6個、例として7個、例えば8個、例として9個以上の芳香環から成る、請求項83記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 8 5】**

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも1個の炭素原子が窒素及び酸素から選択されたヘテロ原子に置き換わった少なくとも1個の芳香環を含む、請求項83乃至84記載のポリヌクレオチドプローブ。

30

**【請求項 8 6】**

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも2個のヘテロ原子、例として3個のヘテロ原子、例えば4個のヘテロ原子、例として5個のヘテロ原子、例えば6個以上のヘテロ原子を含む、請求項83乃至84記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 8 7】**

前記ヘテロポリアロメートは、酸素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 8 8】**

前記ヘテロポリアロメートは、窒素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

40

**【請求項 8 9】**

前記ヘテロポリアロメートは、窒素及び酸素の両方をヘテロ原子として含む、請求項83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

**【請求項 9 0】**

前記ポリアロメート又はヘテロポリアロメートは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換され、或いは2個の

50

隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項83乃至84記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項91】

前記インターカレータのインターカレティング単位は、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることが可能なポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択される、請求項83乃至90の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項92】

前記インターカレータのインターカレティング単位は、フェナントロリンと、フェナジンと、フェナントリジンと、ピレンと、アントラセンと、ナフタレンと、フェナントレンと、ピセンと、クリセンと、ナフタセンと、ベンズアントラセンと、スチルベンと、ポルフィリンと、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換された前述のインターカレータの何れかと、から成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項84乃至91の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

10

【請求項93】

前記インターカレティング単位は、2環式芳香環系、3環式芳香環系、4環式芳香環系、5環式芳香環系、及びそれらのヘテロ芳香族類似体及び置換体から成る群から選択され、その特定の実施形態において、前記インターカレティング単位は、ピレン、フェナントロイミダゾール、及びナフタルイミドから成る群から選択される、請求項63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

20

【請求項94】

前記インターカレティング単位は、修飾核酸塩基からなる群から選択され、その非限定的な例は、MPyU、AMPyU、Oxo-PyU、及びUが本明細書に開示した他の核酸塩基の何れかに置き換わった類似体であり、特定の一実施形態は、MPyU、AMPyU、Oxo-PyUからなる群から選択されたインターカレティング単位を対象とする、請求項63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

【請求項95】

-癌又は癌以外の遺伝性疾患、或いは出生前診断の分野等における診断

30

- アンチセンス療法のモニタリング
- 血縁者の識別
- 個別化医療
- 法遺伝学
- 定量的RNA解析
- 微生物の検出
- 考古学及び古生物病理学
- 食品汚染
- 環境汚染

から成る群から選択された1つ又は複数の分野において使用する遺伝物質を同定及び捕捉するための請求項1乃至43の何れかに記載の方法の使用であって、

40

検査した個体のゲノムから標的ポリヌクレオチドを検出することを含む、方法の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つ又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブによる、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る、一本鎖標的ポリヌクレオチドの特異的捕捉を含む分子診断のための技術に関する。方法は、相補的プローブとの相互作用の前に、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され

50

得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の種類の塩基を除去することを更に含む。

【背景技術】

【0002】

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)は、低レベルのDNAしか含まない試料においても、DNAの任意の短配列の解析を可能にする、分子遺伝学及び診断学において広く用いられる手法である。PCRは、DNA又はRNAの選択部分を解析用に増幅するために用いられる。

【0003】

PCRに基づく診断には幾つかの制限が伴う。まず、PCRは極めて感度が高いため、実験室環境に存在する非鋳型PCRによる(例えば、バクテリア、ウイルス、及びヒトDNAによる)汚染は、大きな問題をもたらす。つぎに、微量の標的の増幅は、豊富な標的の増幅により阻害される場合が多い。加えて、DNAポリメラーゼにより誤りが生じる恐れがある。PCRに用いられるポリメラーゼは、Taqポリメラーゼのように、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性が欠如している場合が多い。この酵素には、誤って組み込まれたヌクレオチドを修正する能力が欠如している。

10

【0004】

公知のヌクレオチド短配列解析及び検出方法による他の制限には、少なくとも1回の精製ステップを含むこと、及び特異性が単一塩基ミスマッチの特定には十分ではないことがある。

20

【0005】

インターカレータ、インターカレーティング分子、又はインターカレータ分子として知られる疎水性構造の共有結合は、核酸の修飾に以前から用いられてきた。INA、TINA、及びAMANYを含む幾つかのDNAインターカレータは、既に記述されている[3、4、5]。ピレンは、従来、二重鎖DNAの脱塩基部位との対を形成させてきた[6]。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、試料から、例えばDNA又はRNA等、一本鎖標的ポリヌクレオチド等のポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

i) 塩基A、T、U、C、又はG、5-ヒドロキシメチル-dC、5-メチルシトシン(m<sup>5</sup>C)、プソイドウリジン( )、ジヒドロウリジン(D)、イノシン(I)、7-メチルグアノシン(m<sup>7</sup>G)、ヒポキサンチン、キサンチン、及びその2'-O-メチル誘導体及び/又はN-メチル誘導体のうちの1つ又は複数の種類を、前記標的ポリヌクレオチドから除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

30

ii) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入され且つ相補的ポリヌクレオチド標的配列の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、前記標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備え、

前記標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチド或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るものであり、したがって、前記標的ポリヌクレオチドは、例えば、RNA、-L-RNA、-D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、-L-リボ-LNA、-L-キシロ-LNA、-D-リボ-LNA、-D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、-ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、-D-リボピラノシル-NA、-L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され得る、方法に関する。

40

【0007】

好適な実施形態において、本発明は、一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉する方法であ

50

って、

(i) 例えばDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドを提供するステップと、

(ii) 例えばDNA等の前記二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の種類の塩基を除去して、例えばDNA等の前記二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(iii) 例えばDNA等の前記不安定化した二本鎖標的ポリヌクレオチドを変性させ、例えばDNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドにするステップと、

(iv) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入され且つ相補的ポリヌクレオチド標的配列の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む、例えばDNAプローブ等の相補的ポリヌクレオチドプローブにより、例えばDNA等の前記一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える方法に関する。

10

#### 【0008】

特定の実施形態において、本発明は、試料から一本鎖標的DNA又はRNA等のポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

(i) DNA又はRNA等の前記標的ポリヌクレオチドから塩基A、T、U、C、又はGのうち1つ又は複数の種類を除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(ii) 1つ又は複数の脱塩基部位のうち1つ又は複数に挿入可能な1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、DNA又はRNA等の前記標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える方法に関する。

20

#### 【0009】

他の特定の実施形態において、本発明は、一本鎖標的DNAを捕捉する方法であって、

(i) 二本鎖標的DNAを提供するステップと、

(ii) 前記二本鎖標的DNAから塩基A、T、U、C、又はGのうち1つ又は複数の種類を除去して、前記二本鎖標的DNAを不安定化することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(iii) 前記不安定化した二本鎖標的DNAを変性させ、一本鎖標的DNAにするステップと、

(iv) 1つ又は複数の脱塩基部位に挿入可能な1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的DNAプローブにより、前記一本鎖標的DNAを捕捉するステップと、を備える方法に関する。

30

#### 【0010】

本発明は、更に、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドプローブであって、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドの捕捉に適した2個以上のインターカレータ分子を含むプローブに関する。

#### 【0011】

定義及び略記

40

#### 【0012】

「核酸塩基」又は「塩基」という用語は、相補的ヌクレオチド鎖の水素結合に必要な分子構造を提供する点において、ポリヌクレオチドを形成するために必要であり、且つ安定したポリヌクレオチド分子の形成において重要な構成要素である、窒素に基づく分子の群を示す。核酸塩基の非限定的な例は、A、G、C、T、U、5-ヒドロキシメチル-dC、5-メチルシトシン(m<sup>5</sup>C)、プソイドウリジン( )、ジヒドロウリジン(D)、イノシン(I)、7-メチルグアノシン(m<sup>7</sup>G)、ヒポキサンチン、キサンチン、及びその2'-O-メチル誘導体及び/又はN-メチル誘導体から成る群から選択される。

#### 【0013】

これらの核酸塩基のうち、

50

- A: アデニン。アデニンは、例えば、チミンと塩基対を形成する。  
 T: チミン。チミンは、例えば、アデニンと塩基対を形成する。  
 G: グアニン。グアニンは、例えば、シトシンと塩基対を形成する。  
 C: シトシン。シトシンは、例えば、グアニンと塩基対を形成する。  
 U: ウラシル。ウラシルは、例えば、アデニンと塩基対を形成する。

## 【0014】

「ポリヌクレオチド配列」という用語は、自然発生する、或いは自然発生が知られていない、ヌクレオチドの配列を示す。こうしたヌクレオチドの非限定的な例は、RNA、  
 -L-RNA、  
 -D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、ヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、  
 -L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'  
 '-NH)-TNA、  
 -L-リボ-LNA、  
 -L-キシロ-LNA、  
 -D-リボ-LNA、  
 -D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、  
 ビシクロ-DNA、6-アミノ-ビシクロ-DNA、5-エピ-ビシクロ-DNA、  
 -ビシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、  
 ビシクロ[4.3.0]-DNA、  
 ビシクロ[3.2.1]-DNA、  
 ビシクロ[4.3.0]アミド-DNA、  
 -D-リボピラノシル-NA、  
 -L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びその組み合わせ及び修飾物から成る群から選択される。

10

## 【0015】

「自然発生ポリヌクレオチド」及び「自然発生ポリヌクレオチド配列」という用語は、RNA(例えば  
 -L-RNA、  
 -D-RNA、2'-R-RNA)及び/又はDNAを含むもの等、天然に存在するヌクレオチドから成るポリヌクレオチド配列を示す。

## 【0016】

「自然発生が知られていないポリヌクレオチド配列」という用語は、自然界では知られていないようなポリヌクレオチド配列、即ち、自然発生ヌクレオチドの1つ又は複数の類似体により形成されたポリヌクレオチド配列を示す。こうした類似体の非限定的な例は、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、  
 -L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'  
 '-NH)-TNA、  
 -L-リボ-LNA、  
 -L-キシロ-LNA、  
 -D-リボ-LNA、  
 -D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、及びその組み合わせ及び修飾物から成る群から選択される。こうした「自然発生が知られていないオリゴヌクレオチド」は、ヌクレオチドの唯一の種類として自然発生することが知られていないヌクレオチド類似体により形成され得るものであり、或いは、自然界で知られているヌクレオチド部分と自然発生が知られていないヌクレオチド類似体との混合物であってもよい。

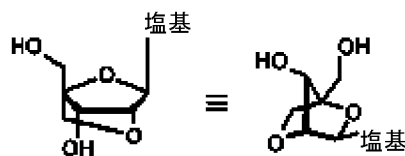
20

30

## 【0017】

「LNA」という用語は、アクセスが困難なRNAと呼ばれる場合が多く、修飾RNAヌクレオチドであるロックド核酸を示す。LNAヌクレオチドのリボース部分は、2'位の酸素と4'位の炭素とを繋ぐ余分な架橋により修飾されている。架橋により、リボースは、3'-endo(North)型コンフォメーションに「ロック」される。

## 【化1】



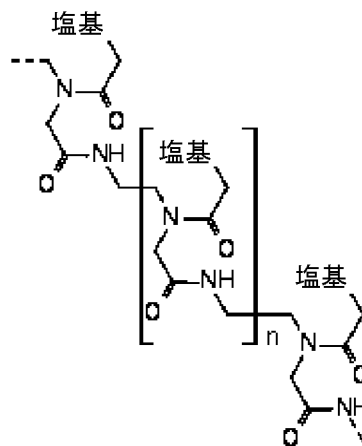
LNA単量体

40

## 【0018】

「PNA」という用語は、骨格がペプチド結合により連結された反復するN-(2-アミノエチル)-グリシン単位により構成されるペプチド核酸を示す。様々なプリン塩基及びピリミジン塩基が、メチレンカルボニルにより骨格に結合されている。

## 【化2】



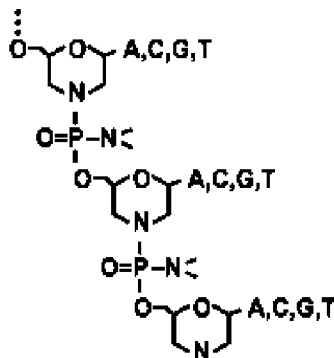
10

## 【0019】

「PMO」という用語は、例えば、RNAにより用いられるリボース環の代わりに、モルホリン環に核酸塩基が結合したモルホリノオリゴマを示す。モルホリン環は、ホスホロジアミデートを介して連結されており、したがって、PMOの骨格は、こうした修飾サブユニットにより形成される。

20

## 【化3】

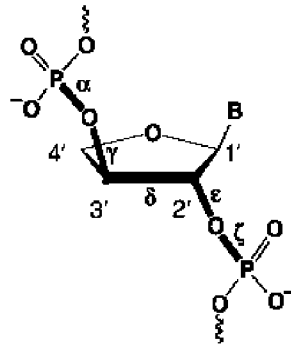


30

## 【0020】

「TNA」という用語は、DNA又はRNAと類似するが、その「骨格」の組成において異なる重合体であるトレース核酸を示し、TNAの骨格は、ホスホジエステル結合により連結された反復するトレース単位から成る点で異なっている。

【化4】

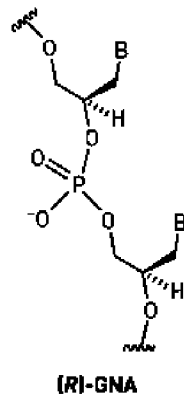


10

【0021】

「GNA」という用語は、DNA又はRNAと類似するが、その「骨格」の組成において異なる重合体であるグリコール核酸を示し、骨格は、ホスホジエステル結合により連結された反復するグリセロール単位から成る点で異なっている。

【化5】



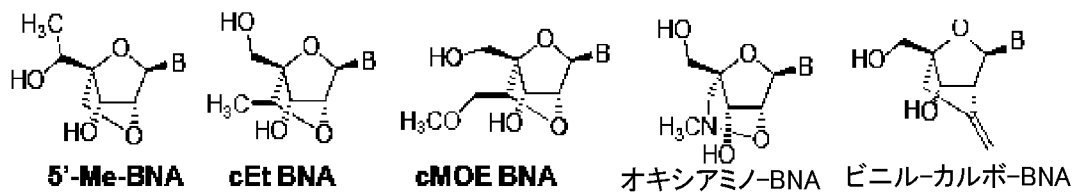
20

30

【0022】

「BNA」という用語は、例えば、次のヌクレオシド群から選択し得るBNAヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドを示す。

【化6】

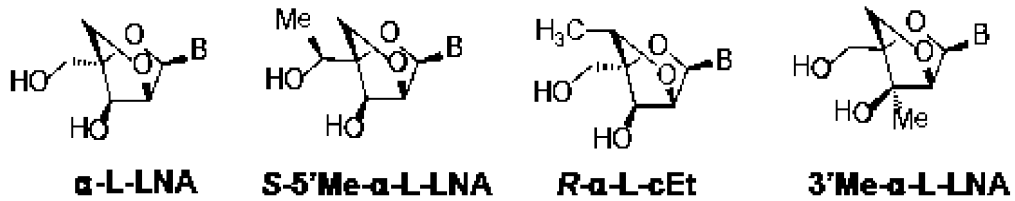


40

【0023】

「-L-LNA」という用語は、例えば、次のヌクレオシド群から選択し得る「-L-LNAヌクレオシド」を含むオリゴヌクレオチドを示す。

## 【化7】

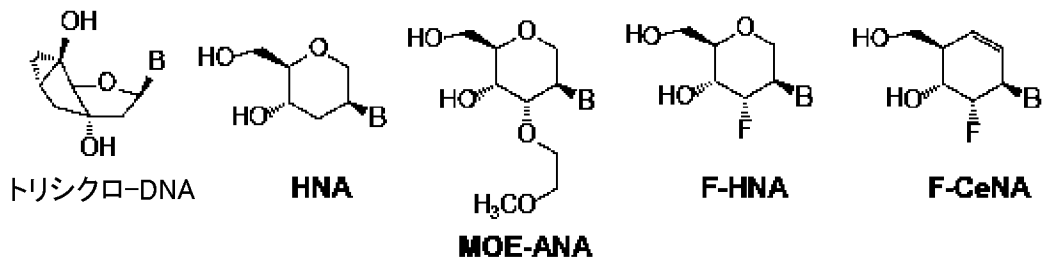


## 【0024】

「他の拘束ヌクレオチド」という用語は、例えば、次のヌクレオシド群から選択し得る拘束ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドを示す。

10

## 【化8】



20

## 【0025】

「オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート」という用語は、以下に概略を示すもの等のN3' P5'ホスホルアミダートオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを示す。

## 【化9】

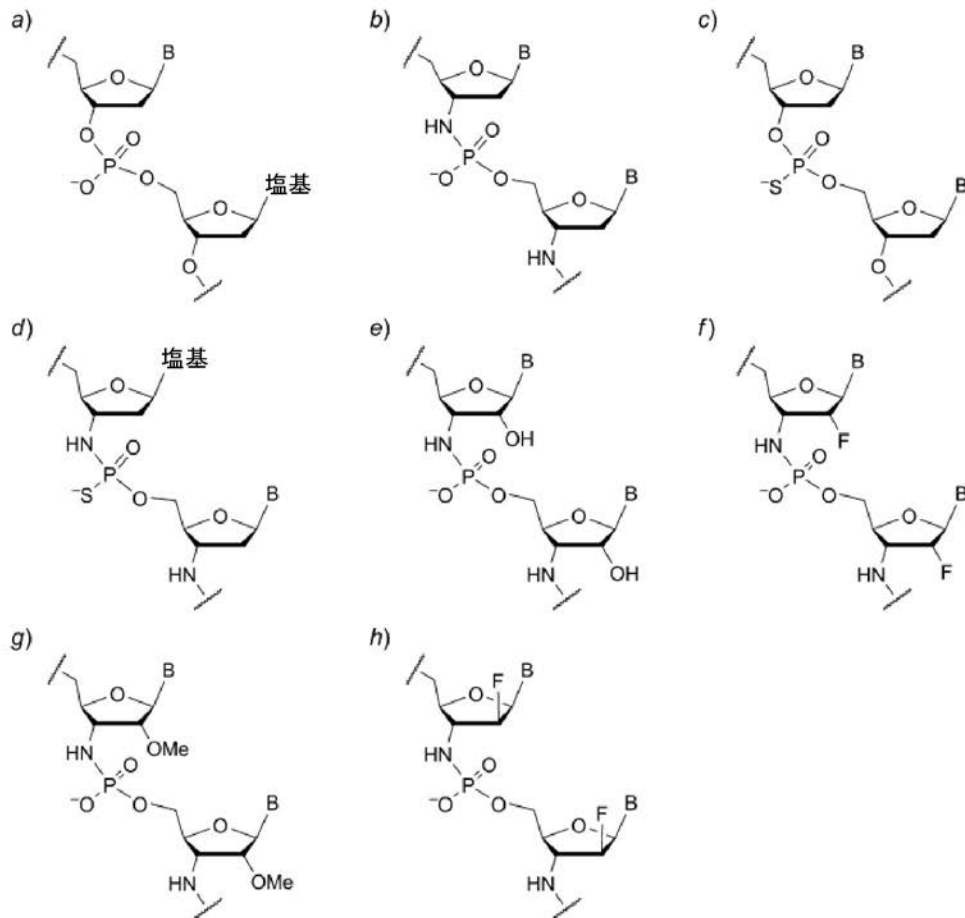


図1 オリゴヌクレオチド $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダートの化学構造、 $B$ =任意の核酸塩基。a)天然のホスホジエステルDNA(PO)。b)2'-デオキシ- $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダート(NP)。c)ホスホロチオエート(PS)。d) $N3' \rightarrow P5'$ チオ-ホスホルアミダート(NPS)。e)リボ- $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダート(rNP)。f)2'-リボ-フルオロ- $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダート(rF-NP)。g)2'-OMe- $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダート。h)2'-アラビノ-フルオロ- $N3' \rightarrow P5'$ ホスホルアミダート(aF-NP)。

## 【0026】

標的ポリヌクレオチド:本発明による標的ポリヌクレオチドは、本発明による方法において捕捉の対象となる、DNA、RNA、LNA、又はPNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る核酸である。

## 【0027】

プローブ:プローブは、例えばDNA又はRNA分子等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る特異的な標的ポリヌクレオチドを同定するために使用可能な、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る規定された核酸(DNA、RNA、LNA、PNA等を含む)であり、相補配列を有する。好適な一実施形態において、プローブは、DNA及び/又はRNA分子等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る他の一本鎖ポリヌクレオチドの混合物から、相補配列の存在を検出するために用いられる一本鎖DNA、RNA、LNA、PNA分子として規定される。

## 【0028】

脱塩基部位:例えばDNA又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは

自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドにおける塩基の喪失により、鎖内には、デオキシリボース残基等のヌクレオチドを残して脱塩基部位が形成される。例えばDNA又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドにおける塩基の喪失は、自然発生的に、或いは放射線及びアルキル化剤の作用の下で、或いは酵素的に発生し得る、頻度の高い損傷である。

【0029】

インターカレータ:従来のヌクレオチドのように、ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入可能であり、DNAプローブ、RNAプローブ、PNAプローブ、又はLNAプローブ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る相補的ポリヌクレオチド標的配列の脱塩基部位に形態学的に入り込む分子の種類である。したがって、インターカレータは、プローブ内の核酸塩基の位置において、核酸塩基と置き換わることが可能である。インターカレータは、例えばDNA又はRNA構造等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る相補的ポリヌクレオチドの脱塩基部位へ挿入することができる。この挿入により、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることができる。インターカレーションは、適切な大きさ及び化学的性質のリガンドが脱塩基部位に入り込む時に生じる。本願において、インターカレータ及びインターカレータ分子という用語は、同義語として用いられる。インターカレータは、ここで概略を述べたものにするのが可能であり、或いは、ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入可能であると同時に、標的ヌクレオチドの脱塩基部位を形態学的に埋めることが可能な任意の単位にすることができる。

【0030】

TINA:ツイステッドインターカレーティング核酸。TINA、para-TINA、及びortho-TINAの構造を図5に示す。

【0031】

INA:INAの構造を図5に示す。

【0032】

AMANY:AMANYの構造を図5に示す。

【0033】

DNA:本明細書で使用するDNA(デオキシリボ核酸)二重鎖という用語は、エステル結合により接合された糖及びリン酸塩の原子により形成された骨格を有する、ヌクレオチドと呼ばれる単純な単位の重合体である。塩基は、各糖に付着する。塩基は、C、G、T、U、又はAとなる。

【0034】

標識:標識は、本明細書において、標識分子と相互に交換可能に用いられる。本明細書において説明される標識とは、アッセイにおいて検出可能であり、分子に付着させて標識された分子を形成することができる識別可能な物質である。

【0035】

アルキル:「アルキル」という用語は、 $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、 $C_{3-8}$ -cycloalk(en)yl、又は $C_{3-8}$ -cycloalk(en)yl- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl基を示す。「 $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl」という用語は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、又は $C_{2-6}$ -アルキニル基を示し、ここで、「 $C_{1-6}$ -アルキル」は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、及び2-メチル-1-プロピル等、1乃至6個の炭素原子を有する分岐又は非分岐アルキル基を示し、「 $C_{2-6}$ アルケニル」は、エテニル、プロペニル、及びブテニル等、2乃至6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合を含む基を示し、「 $C_{2-6}$ アルキニル」は、エチニル、プロピニル、及びブチニル等、2乃至6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの3重結合を含む基を示す。「 $C_{3-8}$ -cycloalk(en)yl」という用語は、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル又は $C_{3-8}$ -シクロアルケニル基を示し、ここで、「 $C_{3-8}$ -シクロアルキル」は、シク

10

20

30

40

50

ロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル等、3乃至8個の炭素原子を有する単環又は2環式の炭素環を示し、「C<sub>3-8</sub>-シクロアルケニル」は、シクロプロペニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニル等、3乃至8個のC原子及び1つの二重結合を有する単環又は2環式の炭素環を示す。「C<sub>3-8</sub>-cycloalk(en)yl-C1-6-alk(en/yn)yl」という用語において、「C<sub>3-8</sub>-cycloalk(en)yl」及び「C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl」という用語は、上述した通りである。

【0036】

ヘテロ原子:窒素(N)、硫黄(S)、酸素(O)、塩素(Cl)、臭素(Br)、ヨウ素(I)、及びフッ素(F)から成る群から選択された原子。

【0037】

アリール:例えば、フェニル又はナフチル等、好ましくは単環式又は2環式である炭素環芳香族基。したがって、アリールは、1つ又は複数の置換基、例えば、C<sub>1-6</sub>-アルキル又はハロゲンにより、任意に置換される。

【0038】

ヘテロアリール:少なくとも1個の炭素原子とO又はN或いはO及びNの組み合わせから選択された1個又は複数のヘテロ原子とを含み、好ましくは単環又は2環式である芳香族基。

【0039】

ポリアロメート:少なくとも2つの芳香族基を含む炭素環芳香族基。

【0040】

ヘテロポリアロメート:少なくとも1個の炭素原子と、O、N、又はS、或いはO及びN、N及びS、又はS及びOの組み合わせから選択された1個又は複数のヘテロ原子とを含み、少なくとも2つの芳香族基を含む芳香族基。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】種類の塩基を二本鎖標的DNAから除去する。これにより生じた不安定化された二本鎖標的DNAを、その後、変性させ、一本鎖標的DNAにする。一本鎖標的DNAを、ortho-TINA等の1つ又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。これにより、標的DNAが相補的プローブに捕捉される。

【図2】種類の塩基を二本鎖標的DNAから除去する。これにより生じた不安定化された二本鎖標的DNAを、その後、変性させ、一本鎖標的DNAにする。一本鎖標的DNAを、ortho-TINA等の1つ又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。相補的プローブをビーズ等の支持体に結合させる。これにより、標的DNAが相補的プローブに捕捉される。その後、標識を含む検出プローブを添加する。一実施形態では、検出プローブの添加前に1回又は複数回の洗浄ステップを実施する。

【図3】二本鎖標的DNA内の1種類の塩基を、ウラシル等の別の化学成分へ変換する。その後、ウラシル等の化学成分を二本鎖標的DNAから除去する。これにより生じた不安定化された二本鎖標的DNAを、その後、変性させ、一本鎖標的DNAにする。一本鎖標的DNAを、ortho-TINA等の1つ又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。これにより、標的DNAが相補的プローブに捕捉される。

【図4】二本鎖標的DNA内の1種類の塩基を、ウラシル等の別の化学成分へ変換する。その後、ウラシル等の化学成分を二本鎖標的DNAから除去する。これにより生じた不安定化された二本鎖標的DNAを、その後、変性させ、一本鎖標的DNAにする。一本鎖標的DNAを、ortho-TINA等の1つ又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。相補的プローブをビーズ等の支持体に結合させる。これにより、標的DNAが相補的プローブに捕捉される。その後、標識を含む検出プローブを添加する。一実施形態では、検出プローブの添加前に1回又は複数回の洗浄ステップを実施する。

【図5】TINA、INA、para-TINA、ortho-TINA、及びAMANYの化学構造を示す。

【図6】二本鎖標的DNA(dsDNA)を重亜硫酸塩により処理し、シトシン残基をウラシル残基に変換する。その後、ウラシル残基をウラシル-DNAグリコシラーゼ(UNG)により除去し、1つ又は複数の脱塩基部位を生成する。dsDNAを一本鎖標的DNAに変換し、TINAを含むオリゴ

10

20

30

40

50

ヌクレオチドにより捕捉する。捕捉オリゴヌクレオチドを磁性ビーズに結合させる。加えて、ビオチン化TINA検出オリゴヌクレオチドを、一本鎖標的DNAに対してハイブリダイズさせる。捕捉オリゴヌクレオチド及び/又は検出オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドプロブの骨格構造に挿入されて相補的ポリヌクレオチド標的配列の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含むことが可能であり、挿入は、一本鎖標的DNAによるハイブリダイゼーション後に行われる。或いは、捕捉オリゴヌクレオチド及び/又は検出オリゴヌクレオチドは、一本鎖標的DNAによるハイブリダイゼーション後に1つ又は複数の脱塩基部位において挿入可能な1つ又は複数のアデニン残基を含むことができる。図6に示した実験において使用された反応条件下において、好ましくは、インターカレータ分子を有する検出オリゴヌクレオチド及び捕捉オリゴヌクレオチドは、一本鎖標的DNAとハイブリダイズする。検出にはストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いる。

10

【図7】二本鎖標的DNA(dsDNA)を重亜硫酸塩により処理し、シトシン残基をウラシル残基に変換する。その後、ウラシル残基をウラシル-DNAグリコシラーゼ(UNG)により除去し、1つ又は複数の脱塩基部位を生成する。dsDNAを一本鎖標的DNAに変換し、TINAを含むオリゴヌクレオチドにより捕捉する。捕捉オリゴヌクレオチドを磁性ビーズに結合させる。加えて、ビオチン化TINA検出オリゴヌクレオチドを、一本鎖標的DNAに対してハイブリダイズさせる。捕捉オリゴヌクレオチド及び/又は検出オリゴヌクレオチドは、一本鎖標的DNAによるハイブリダイゼーション後に、ポリヌクレオチドプロブの骨格構造に挿入され且つ相補的ポリヌクレオチド標的配列の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含むことができる。或いは、捕捉オリゴヌクレオチド及び/又は検出オリゴヌクレオチドは、一本鎖標的DNAによるハイブリダイゼーション後に1つ又は複数の脱塩基部位において挿入可能な1つ又は複数のアデニン残基を含むことができる。図7に示した実験において使用された反応条件下において、インターカレータ分子又はアデニン残基を有する検出オリゴヌクレオチド及び捕捉オリゴヌクレオチドは、一本鎖標的DNAとハイブリダイズする。検出にはストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いる。

20

【図8】ウラシル-DNAグリコシラーゼ処理後のウラシル修飾dsDNAの検出。X軸は、dsDNA標的の量(mol)を示し、Y軸は、MFIゼロを示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

30

本発明は、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る、一本鎖標的ポリヌクレオチド等のポリヌクレオチドを捕捉するために用いること等が可能な技術に関する。この手法は、例えば、分子診断に用いることが可能である。したがって、一実施形態は、本明細書に開示した方法の使用を含む、1つ又は複数のメチル化標的DNA及び/又はRNAを検出する方法に関する。

【0043】

標的ポリヌクレオチドの検出に用いる本明細書に開示した方法は、当技術分野で公知の方法より特異性が高い。T<sub>m</sub>における有意な偏差のため、標的ポリヌクレオチドと他のヌクレオチド(群)との差が単一の塩基位置のみである場合でも、標的ポリヌクレオチドを他のヌクレオチド(群)から常に分離することが可能となる。

40

【0044】

標的ポリヌクレオチドの安定性を向上させることが目的ではあるが、初期段階では不安定化させる。これは大いに議論を呼ぶ内容であり、これまでに記述されていない。したがって、本明細書において開示した方法は、安定性に関して特性が向上した修飾ポリヌクレオチドの作成につながる、標的ポリヌクレオチドの分割を含む。

【0045】

したがって、本発明は、試料から、例えばDNA又はRNA等、一本鎖標的ポリヌクレオチド等のポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

iii) 塩基A、T、U、C、又はG、5-ヒドロキシメチル-dC、5-メチルシトシン(m<sup>5</sup>C)、ブソ

50

イドウリジン( )、ジヒドロウリジン(D)、イノシン(I)、7-メチルグアノシン(m<sup>7</sup>G)、ヒポキサンチン、キサンチン、及びその2'-O-メチル誘導体及び/又はN-メチル誘導体のうちの1つ又は複数の種類を、標的ポリヌクレオチドから除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

iv) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入されて相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備え、

標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチド或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るものであり、したがって、標的ポリヌクレオチドは、例えば、RNA、<sup>-</sup>L-RNA、<sup>-</sup>D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、<sup>-</sup>L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、<sup>-</sup>L-リボ-LNA、<sup>-</sup>L-キシロ-LNA、<sup>-</sup>D-リボ-LNA、<sup>-</sup>D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、<sup>-</sup>ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、<sup>-</sup>D-リボピラノシル-NA、<sup>-</sup>L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びその組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され得る、方法に関する。

#### 【0046】

好適な実施形態において、本発明は、一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

(v) 例えばDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドを提供するステップと、

(vi) 例えばDNA等の二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の種類の塩基を除去して、例えばDNA等の二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(vii) 例えばDNA等の不安定化した二本鎖標的ポリヌクレオチドを変性させ、例えばDNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドにするステップと、

(viii) ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入されて相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込む1個又は複数のインターカレータ分子を含む、例えばDNAプローブ等の相補的ポリヌクレオチドプローブにより、例えばDNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える方法に関する。

#### 【0047】

特定の実施形態において、本発明は、試料から一本鎖標的DNA又はRNA等のポリヌクレオチドを捕捉する方法であって、

(i) DNA又はRNA等の標的ポリヌクレオチドから塩基A、T、U、C、又はGのうち1つ又は複数の種類を除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(ii) 1つ又は複数の脱塩基部位に対する相互作用及び/又は挿入が可能な1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、DNA又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える方法に関する。

#### 【0048】

本発明による標的ポリヌクレオチドの最適な長さは、除去すべき特異的塩基の数と、標的ポリヌクレオチドにおけるその分布とによって決まる。一般に、こうした標的ポリヌクレオチドの長さは、30塩基未満であることが好ましい。好適な実施形態において、標的ポリヌクレオチドの長さは、25塩基未満である。更に好適な実施形態において、標的ポリヌクレオチドの長さは、20塩基未満であり、例として17乃至18塩基である。

#### 【0049】

1つ又は複数の種類の塩基が除去された、一本鎖標的ポリヌクレオチドに含まれる脱塩基部位は、好ましくは、互いに接近し過ぎておらず、例えば、1/2又は1螺旋回転の距離を置いて位置する。しかしながら、隣接する2塩基の除去も可能となる。後者の場合、挿入

10

20

30

40

50

されるインターカレータは、1個の2倍サイズのインターカレータ又は2個の従来のインターカレータとなる。したがって、一実施形態は、このように脱塩基部位が1/2又は1螺旋回転、例として1螺旋回転、例として1/2螺旋回転の距離を置いて位置した標的を対象とする。したがって、一実施形態は、このように脱塩基部位が1/2又は1螺旋回転、例として1螺旋回転、例として1/2螺旋回転の距離を置いて位置した標的を対象とする。好適な実施形態では、1個のインターカレータが、各脱塩基部位に挿入される。一実施形態では、2つ以上の脱塩基部位が存在し、挿入されるインターカレータは同一である。他の実施形態では、2つ以上の脱塩基部位が存在し、挿入されるインターカレータは互いに異なる。

#### 【0050】

本発明の好適な実施形態において、標的ポリヌクレオチドに存在する脱塩基部位の総数は、5を超えない。更に好適な実施形態において、脱塩基部位の総数は、最大4である。本発明の最も好適な実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、3つ以下、例えば2つの脱塩基部位を備える。本発明の他の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、1つの脱塩基部位を備える。

10

#### 【0051】

本明細書に定めるように1つ又は複数の特定の種類の塩基を除去することにより、例えば、上述したステップ(i)において、標的ポリヌクレオチドから以下の種類の塩基A、T、U、C、又はGの1つ又は複数を除くことにより、関係する塩基の少なくとも70%、例えば少なくとも80%、例として少なくとも85%、例えば少なくとも90%、例として少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例として少なくとも99%が、標的ポリヌクレオチドから除去される。好適な実施形態では、関係する塩基の約100%が標的ポリヌクレオチドから除去される。

20

#### 【0052】

特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、RNA又はDNA等、自然発生ヌクレオチド或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチドにより形成される。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、RNAを含む。他の特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、DNAを含む。他の特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、自然発生が知られていないヌクレオチド又は自然発生ヌクレオチドと自然発生が知られていないヌクレオチドとの任意の混合物により形成される。したがって、標的ポリヌクレオチドは、例えば、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、ヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、及び他の拘束ヌクレオチドから成る群から選択され得る自然発生ヌクレオチドの1つ又は複数の類似体を含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、LNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、PNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、PMOを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、TNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、GNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、ヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダートを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、BNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、-L-LNAを含む。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、本明細書に定めるような他の拘束ヌクレオチドを含む。

30

40

#### 【0053】

一実施形態において、除去される塩基は、A、G、C、T、U、及び5-ヒドロキシメチル-dCから成る群から選択される。

#### 【0054】

一実施形態において、二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖標的ポリヌクレオチドから除去される塩基は、Aである。

#### 【0055】

一実施形態において、Aは、標的ポリヌクレオチドに酵素処理、例えば、アデニン-DNAグリコシラーゼによる処理を示すANG処理を施すことにより、標的ポリヌクレオチドから

50

除去される。

【0056】

他の実施形態において、二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖標的ポリヌクレオチドから除去される塩基は、Tである。特定の一実施形態において、Tは、標的ポリヌクレオチドに酵素処理、例えば、チミン-DNAグリコシラーゼによる処理を示すTNG処理を施すことにより、標的ポリヌクレオチドから除去される。

【0057】

他の実施形態において、二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖標的ポリヌクレオチドから除去される塩基は、Uである。特定の一実施形態において、Uは、標的ポリヌクレオチドに酵素処理、例えば、ウラシル-DNAグリコシラーゼによる処理を示すUNG処理を施すことにより、標的ポリヌクレオチドから除去される。

10

【0058】

他の実施形態において、二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖標的ポリヌクレオチドから除去される塩基は、Cである。特定の一実施形態において、Cは、標的ポリヌクレオチドに酵素処理、例えば、シトシン-DNAグリコシラーゼによる処理を示すCNG処理を施すことにより、標的ポリヌクレオチドから除去される。

【0059】

他の実施形態において、二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖標的ポリヌクレオチドから除去される塩基は、Gである。特定の一実施形態において、Gは、標的ポリヌクレオチドに酵素処理、例えば、グアニン-DNAグリコシラーゼによる処理を示すGNG処理を施すことにより、標的ポリヌクレオチドから除去される。

20

【0060】

他の実施形態において、除去される塩基は、5-ヒドロキシメチル-dCである。

【0061】

他の実施形態において、除去される塩基は、5-メチルシトシン( $m^5C$ )である。

【0062】

他の実施形態において、除去される塩基は、プソイドウリジン( )である。

【0063】

他の実施形態において、除去される塩基は、ジヒドロウリジン(D)である。

【0064】

他の実施形態において、除去される塩基は、イノシン(I)である。

30

【0065】

他の実施形態において、除去される塩基は、7-メチルグアノシン( $m^7G$ )である。

【0066】

他の実施形態において、除去される塩基は、ヒポキサンチンである。

【0067】

他の実施形態において、除去される塩基は、キサンチンである。

【0068】

他の実施形態において、除去される塩基は、本明細書に開示した塩基の何れかの2'-O-メチル誘導体である。

40

【0069】

他の実施形態において、除去される塩基は、本明細書に開示した塩基の何れかのN-メチル誘導体である。

【0070】

相補的プローブは、例えば、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブ、又はその任意の組み合わせから成る群から選択されたプローブ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るプローブ等の任意のポリヌクレオチドプローブにすることができる。

【0071】

50

相補的プローブは、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブ、又はその任意の組み合わせ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る任意のポリヌクレオチドプローブにすることができる。特定の一実施形態において、相補的プローブは、RNA又はDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成される。一実施形態において、相補的プローブは、RNAを含む。他の実施形態において、相補的プローブは、DNAを含む。他の特定の実施形態において、相補的プローブは、自然発生が知られていないポリヌクレオチド配列により形成される。特定の実施形態において、相補的プローブは、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、及び他の拘束ヌクレオチドから成る群から選択された1つ又は複数の類似体を含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、LNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、PNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、PMOを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、TNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、GNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、オリゴヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダートを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、BNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、-L-LNAを含む。特定の一実施形態において、相補的プローブは、本明細書に定めるような他の拘束ヌクレオチドを含む。

10

**【0072】**

手法は、1個又は複数のインターカレータ分子を含む相補的プローブにより、一本鎖標的DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドを特異的に捕捉することを含む。方法は、更に、相補的プローブとの相互作用の前に、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドから、1つ又は複数の種類の塩基を除去することを含む。この反応により、1つ又は複数の脱塩基部位、即ち、塩基が除去された部位が発生する。DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドからの塩基の除去は、DNA等の二本鎖標的ポリヌクレオチド、或いはDNA及び/又はRNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドからの除去の何れかにすることができる。一実施形態において、塩基は、二本鎖標的DNAから除去することが好ましい。この実施形態を図1に例示する。

20

30

**【0073】**

相補的プローブは、ビーズ等の支持体に結合させることができる。これにより、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドは、相補的プローブにより捕捉される。その後、1つ又は複数の標識を含む検出プローブを添加することができる。一実施形態において、本明細書に開示した方法は、更に、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る未結合ポリヌクレオチド及びヌクレオチドを除去するために、1回又は複数回の洗浄ステップを含む。一実施形態において、洗浄ステップは、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る未結合ポリヌクレオチド及びヌクレオチドを除去するため等に検出プローブを添加する前に実施される。この実施形態を図2に例示する。

40

**【0074】**

DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドからの塩基の除去は、例えばA、T、C、G、及び/又はU等、本明細書に開示した任意の塩基を特異的に除去する酵素を用いて実行すること等が可能である。或いは、1種類の

50

塩基は、塩基の種類のうち1つを特異的に喪失させる反応条件を用いて除去することができる。Aは、例えば、pHの調節により除去することができる[7、8、9]。特定の実施形態において、標的DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドから、1、2、又は3種類の塩基が除去される。

**【0075】**

一実施形態において、本明細書に開示した方法は、自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドを、二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の化学成分を除去することにより不安定化することを含む。

**【0076】**

一実施形態では、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAにおいて、1種類の塩基を、ウラシル等の他の化学成分へ変換する。その後、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドから、及び/又は、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドから、ウラシル等の化学成分を除去する。一実施形態において、化学成分の除去は、1つ又は複数の酵素を用いて、及び/又は塩濃度、pH[7、8、9]、又は温度等の変化といった物理的応力により行われる。MutYは、G-Aミスペアに対する活性を有するアデニングリコシラーゼである。MutYは、一実施形態において、DNAにおける塩基の除去に用いることができる[8]。

**【0077】**

他の実施形態において、例えばDNA又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドからのシトシン及びチミンの切除は、ヒトウラシル-DNAグリコシラーゼの変異体により行うことができる[9]。好適な一実施形態において、ウラシル-DNAグリコシラーゼ内のAsn204のAspによる置換、又はウラシル-DNAグリコシラーゼ内のTyr147のAla、Cys、又はSerによる置換により、それぞれ、シトシン-DNAグリコシラーゼ活性又はチミン-DNAグリコシラーゼ活性を有する酵素が生じる[9]。こうした酵素は、例えばDNA又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドにおいて、これらの塩基の除去に用いることができる。一実施形態において、ウラシルは、ウラシルデヒドロゲナーゼにより除去される。他の実施形態において、Aの除去は、pH値の調節により行われる。DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドからの化学成分の除去により、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る、不安定化された二本鎖標的ポリヌクレオチドが生じ、その後、これを变性させ、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドにする。DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドは、ortho-TINA等の1個又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。これにより、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドは、相補的プローブにより捕捉される。この実施形態を図3に示す。

**【0078】**

一実施形態では、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生

が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドにおいて、及び/又は、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドにおいて、1種類の塩基を、ウラシル等の他の化学成分へ変換する。ウラシルは、ウラシルデヒドロゲナーゼにより除去することができる。その後、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドから、及び/又は、DNA及び/又はRNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドから、ウラシル等の化学成分を除去する。化学成分の除去は、1つ又は複数の酵素を用いて、及び/又は塩濃度、pH等の変化といった物理的応力により行うことができる[7、8、9]。ウラシルは、例えば、ウラシルデヒドロゲナーゼにより除去することができる。DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドからの化学成分の除去により、DNA等の不安定化された二本鎖標的ポリヌクレオチドが生じ、その後、これを変性させ、DNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドにする。DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドは、ortho-TINA等の1個又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。相補的プローブは、ビーズ等の支持体に結合される。これにより、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドは、相補的プローブにより捕捉される。その後、標識を含む検出プローブを添加する。一実施形態では、洗浄ステップを検出プローブの添加前に実行し、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る非特異的ポリヌクレオチド及びヌクレオチドの除去等を行う。この実施形態を図4に示す。

10

20

30

40

50

**【0079】**

本発明は、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドからの1、2、又は3種類の塩基の除去を含む。したがって、第1の実施形態では、本明細書に開示した塩基が除去され、例としてA、T、C、G、又はUが除去される。他の実施形態では、A及びTの除去等、2又は3種類の塩基が除去される。

**【0080】**

本発明の方法を用いる時には、標的ポリヌクレオチドと、試験材中の他のヌクレオチド材料との両方から塩基が除去される。したがって、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドから除去された塩基は、試験材中に存在するヌクレオチド材料の小部分のみを構成する。

**【0081】**

本発明の一実施形態は、RNA又はDNA等の標的ポリヌクレオチドから除去される塩基の総数を、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21以上からなる群から選択可能である、本明細書に開示した方法に関する。

**【0082】**

特定の一実施形態において、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドから除去されるウラシル残基又は他の化学成分の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又は21以上の異なる又は同一の化学成分又はウラシル残基等、任意の数にすることができる。

**【0083】**

他の実施形態において、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的から除去されるウラシル残基又は他の化学成分の総数は、少なくとも1個、例として少なくとも2個、例えば3個、例として少なくとも4個、例えば5個、例として少なくとも6個、例えば7個、例として少なくとも8個、例えば9個、例として少なくとも10個、例えば11個、例として少なくとも12個、例えば13個、例として少なくとも14個、例えば15個、例として少なくとも16個、例えば17個、例として少なくとも18個、例えば19個、又は例として少なくとも20個である。

【0084】

他の実施形態において、例えばDNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドから除去されるウラシル残基又は他の化学成分の総数は、20個未満、例として19個未満、例えば18個未満、例として17個未満、例えば16個未満、例として15個未満、例えば14個未満、例として13個未満、例えば12個未満、例として11個未満、例えば10個未満、例として9個未満、例えば8個未満、例として7個未満、例えば6個未満、例として5個未満、例えば4個未満、例として3個未満、例えば2個未満、又は例として1個未満である。

【0085】

除去される残基の数は、dsDNAの融解温度の変化に相関する。一実施形態において、融解温度の好適な変化は、5個未満のウラシル残基又は他の化学成分の除去に対応する。他の実施形態において、融解温度の好適な変化は、5乃至10個のウラシル残基又は他の化学成分の除去に対応する。最後に、他の好適な実施形態において、融解温度の好適な変化は、少なくとも10個のウラシル残基又は他の化学成分の除去に対応する。

【0086】

相補的プローブ内のインターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上の異なる又は同一のインターカレーション分子から成る群から選択することができる。したがって、一実施形態は、相補的RNA及び/又はDNA標的等のヌクレオチド標的との相互作用に適した、正確に1個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブに関する。他の実施形態は、相補的RNA及び/又はDNA標的等の相補的ヌクレオチド標的との相互作用に適した、少なくとも2個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブに関する。更に他の実施形態は、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドプローブに関し、したがって、相補的プローブは、例えば、RNA、 $-L$ -RNA、 $-D$ -RNA、 $2'$ - $R$ -RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチド $N_3'$  P5'ホスホルアミダート、BNA、 $-L$ -LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、 $(2'$ -NH)-TNA、 $(3'$ -NH)-TNA、 $-L$ -リボ-LNA、 $-L$ -キシロ-LNA、 $-D$ -リボ-LNA、 $-D$ -キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、 $-$ ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、 $-D$ -リボピラノシル-NA、 $-L$ -リキソピラノシル-NA、 $2'$ -OR-RNA、 $2'$ -AE-RNA、及びその組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され得る。特定の一実施形態は、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択されるようなプローブに関する。更に他の一実施形態は、インターカレータ分子の総数を1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択可能なポリヌクレオチドプローブに関する。更に他の特定の実施形態において、相補的プローブ内のインターカレータ分子の総数は、少なくとも1個、例として少なくとも2個、例えば3個、例として少なくとも4個、例えば5個、例として少なくとも6個、例えば7個、例として少なくとも8個、例えば9個、例として少なくとも10個、例えば11個、例として少なくとも12個、例えば13個、例として少なくとも14個、例えば15個、例として少なくとも16個、例えば17個、例として少なくとも18個、例えば19個、又は例と

10

20

30

40

50

して少なくとも20個である。

【0087】

他の実施形態において、相補的プローブ内のインターカレタ分子の総数は、20個未満、例として19個未満、例えば18個未満、例として17個未満、例えば16個未満、例として15個未満、例えば14個未満、例として13個未満、例えば12個未満、例として11個未満、例えば10個未満、例として9個未満、例えば8個未満、例として7個未満、例えば6個未満、例として5個未満、例えば4個未満、例として3個未満、例えば2個未満、又は例として1個未満である。

【0088】

自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る相補的プローブ内のインターカレタ分子の数は、標的DNA又はRNAと相補的プローブとから成るハイブリダイゼーション産物の融解温度の変化に相関する。一実施形態において、融解温度の好適な変化は、5個未満のインターカレタ分子を有するプローブの使用に対応する。他の実施形態において、融解温度の好適な変化は、5乃至10個のインターカレタプローブを有するプローブの使用に対応する。最後に、他の好適な実施形態において、融解温度の好適な変化は、少なくとも10個のインターカレタ分子を有するプローブの使用に対応する。

10

【0089】

好適な実施形態では、1個のインターカレタ分子が、ポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入され、相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つの脱塩基部位に形態学的に入り込む。一実施形態において、2つ以上の脱塩基部位が存在し、挿入されるインターカレタは同一である。他の実施形態において、2つ以上の脱塩基部位が存在し、挿入されるインターカレタは互いに異なる。

20

【0090】

本発明の好適な実施形態において、脱塩基部位に挿入されるインターカレタの総数は、標的ポリヌクレオチド内に存在する脱塩基部位の数と同一である。脱塩基部位の数、したがって、脱塩基部位に挿入されるインターカレタの数は、5を超えないことが特に好適である。更に好適な実施形態において、脱塩基部位の総数、したがって、脱塩基部位に挿入されるインターカレタの数は、最大4である。本発明の最も好適な実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、3つ以下の脱塩基部位を含み、したがって、3個以下のインターカレタが脱塩基部位に挿入され、例えば、脱塩基部位及び脱塩基部位に挿入されるインターカレタは2つ等となる。本発明の更に他の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、1つの脱塩基部位を含み、1個のインターカレタが脱塩基部位に挿入される。

30

【0091】

上述したように、プローブ内のインターカレタ分子は、異なっても同一でもよい。一実施形態では、異なるインターカレタ分子を用いて、例えばDNA又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドに対するプローブのハイブリダイゼーション特異性を最適化する。一部の種類のインターカレタ分子では、インターカレタ分子が互いに隣接する等、プローブ内で互いに近接する場合、或いは、インターカレタ分子間に存在する残基が2個、3個、4個、5個、又は6個未満である場合、異なる種類のインターカレタ分子を用いることが好適となる。他の種類のインターカレタ分子では、インターカレタ分子が互いに隣接する等、プローブ内で互いに近接する場合、或いは、インターカレタ分子間に存在する残基が2個、3個、4個、5個、又は6個未満である場合、同一種類のインターカレタ分子を用いることが好適となる。

40

【0092】

相補的プローブの長さは、一実施形態において、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、及び31以上の塩基から成る群から選択される。好ましくは、相補的プローブの長さは、18乃至22塩基である。プローブの長さは、他の実施形態において、ハイブリダイゼーション効率を最適化す

50

るために最適化される。ハイブリダイゼーション効率は、特異的配列及び脱塩基部位の数により決まる。

【0093】

一実施形態において、本明細書に開示した方法は、更に、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCを、1個又は複数のUに変換することを含む。

【0094】

一実施形態において、本明細書に開示した方法は、更に、二本鎖標的ポリヌクレオチド内の1つ又は複数の種類の塩基を、別の化学成分に変換することを含む。特定の実施形態において、方法は、更に、例えばDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCを、任意の塩基の除去前に、1個又は複数のUに変換することを含む。二本鎖標的DNA内の1個又は複数のCから1個又は複数のUへの変換は、重亜硫酸塩処理により行うことができる[1]。

【0095】

一実施形態において、本明細書に開示した方法では、標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCから1個又は複数のUへの変換は、重亜硫酸塩処理により行われる。

【0096】

他の実施形態では、DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドから、及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、1種類の塩基を除去する。DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る二本鎖標的ポリヌクレオチドからの1種類の塩基の除去により、DNA等の不安定化された二本鎖標的ポリヌクレオチドが生じ、その後、これを変性させ、DNA等の一本鎖標的ポリヌクレオチドにする。DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る一本鎖標的ポリヌクレオチドは、その後、ortho-TINA等の1個又は複数のインターカレータを含む相補的プローブと混合する。相補的プローブは、ビーズ等の支持体に結合することができる。これにより、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドは、相補的プローブにより捕捉される。その後、標識を含む検出プローブを添加することができる。一実施形態では、検出プローブの添加前及び/又は添加後に、洗浄ステップを実施する。

【0097】

一実施形態において、例えばRNA及び/又はDNA標的等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る相補的ヌクレオチド標的との相互作用に適したポリヌクレオチドプローブは、正確に1個のインターカレータ分子を含む。一実施形態において、例えばRNA及び/又はDNA標的等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る相補的ヌクレオチド標的との相互作用に適したポリヌクレオチドプローブは、少なくとも2個のインターカレータ分子を含む。

【0098】

好適な一実施形態において、相補的プローブ及び検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む。これは、相補的プローブ及び検出プローブが互いにハイブリダイズできないという利点を有する。

【0099】

本発明の方法の実施形態において、相補的プローブは、1個又は複数のインターカレ

タ分子を含む。特定の実施形態において、インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる。

【0100】

本発明による方法は、一実施形態において、DNA標的及び/又はRNA標的等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチド内の脱塩基部位の10%乃至100%、例として10%乃至20%、例えば20%乃至30%、例として30%乃至40%、例えば40%乃至50%、例として50%乃至60%、例えば60%乃至70%、例として70%乃至80%、例えば80%乃至90%、例として90%乃至100%、又はそれらの任意の組み合わせにおいて、インターカレータ分子が挿入された状態となる方法に関する。

10

【0101】

インターカレータ分子の挿入は、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドと相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度を上昇させることができる。好適な一実施形態は、相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込むインターカレータ分子のポリヌクレオチドプローブの骨格構造への挿入により、標的DNA及び/又はRNAと相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、ポリヌクレオチドプローブに関する。

20

【0102】

本発明の利点は、例えば標的DNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るヌクレオチド標的内の単一の突然変異を、従来のハイブリダイゼーション技術と比較して実質的に高い信頼性で検出可能なことである。標的からの1個又は複数の塩基の除去(1つ又は複数の「脱塩基」部位の形成)により、例えば脱塩基部位当たり約12の融解温度の低下が生じる。しかしながら、融解温度の正確な低下は、標的の大きさ、更には標的内の脱塩基部位の数に応じて決まる。「塩基対形成」を行う(即ち空所を埋める)インターカレータ分子(群)を含むプローブと標的内の脱塩基部位(群)との相互作用は、この融点の低下を補償する。本発明の好適な実施形態において、相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込むインターカレータ分子のポリヌクレオチドプローブ骨格構造への挿入は、DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドと相補的プローブとからなるポリヌクレオチド二重鎖の融解温度を上昇させる。したがって、標的DNAに完全に一致するプローブと、単一のミスマッチを有するプローブとの間には、相対的に大きな融解温度の差が存在する。したがって、本手法は、従来のプローブによるハイブリダイゼーションと比較して、単一のミスマッチをより特異的に識別することができる。

30

【0103】

プローブ内の脱塩基部位の存在は、核酸塩基のミスマッチと比較して、 $T_m$ を実質的に大きく低下させることが分かった。

【0104】

本発明の発明者は、オリゴヌクレオチドの末端側に位置する核酸塩基ミスマッチと比較して、中心の核酸塩基ミスマッチが $T_m$ をより大きく低下させることを発見した。したがって、本発明の一実施形態は、脱塩基部位又は核酸塩基ミスマッチがプローブヌクレオチド配列の末端に位置するようなプローブに関する。本発明の他の実施形態は、脱塩基部位又は核酸塩基ミスマッチがプローブヌクレオチド配列の末端側に位置するようなプローブに関する。

40

【0105】

二重鎖内のオリゴヌクレオチドの長さを30から18ヌクレオチドに減少させることにより、二重鎖の $T_m$ が低下する。したがって、本発明の1実施形態において、プローブヌクレオチド配列は、25乃至35ヌクレオチド、例として約30ヌクレオチドの長さを有する。他の実

50

施形態において、プローブヌクレオチド配列は、15乃至23ヌクレオチドの長さを有する。好適な実施形態において、プローブヌクレオチド配列は、約18ヌクレオチドの長さを有する。

【0106】

しかしながら、二重鎖内のオリゴヌクレオチドの長さを30から18ヌクレオチドに減少させることにより、二重鎖の $T_m$ が低下し、核酸塩基ミスマッチにより得られる融解温度変化 ( $T_m$ )が増加する。

【0107】

単一の核酸塩基ミスマッチを含む二重鎖プローブで得られる  $T_m$ は、単一の脱塩基部位を含むプローブで得られる  $T_m$ より低い。更に、2つの核酸塩基ミスマッチを含む二重鎖プローブで得られる  $T_m$ は、2つの脱塩基部位を含むプローブで得られる  $T_m$ より低い。そのため、脱塩基部位又はミスマッチの数を1から2へ増加させると、 $T_m$ は約2乃至3倍増加する。したがって、実施形態において、二重鎖プローブは、少なくとも2つの脱塩基部位又はミスマッチ、例として正確に2つの脱塩基部位又はミスマッチを含む。

10

【0108】

ポリヌクレオチドプローブの骨格構造へのインターカレータ分子の挿入は、プローブ内のインターカレータが標的配列内の脱塩基部位と相補的な位置にある時、プローブの安定性を高め、得られる融解温度の低下を著しく減少させる。1つのミスマッチを含むプローブと比較して、こうしたインターカレータの挿入は、 $T_m$ を著しく減少させ、約3乃至4分の1にする。同様に、2つのミスマッチ部位を含むプローブにおいて見られる融解温度の低下を、2個のインターカレータを標的配列内の脱塩基部位に相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入したプローブにおいて見られる融解温度の低下と比較すると、こうしたインターカレータの挿入は、 $T_m$ を著しく減少させ、約2分の1、例えば3分の1にする。

20

【0109】

更に具体的には、実施形態では、1つのミスマッチが存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を約4 乃至13 、例として約7 乃至約10 、一般に約8 にする。他の実施形態では、1つの脱塩基部位が存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を約8 乃至18 、例として約10 乃至約16 、一般に約12乃至14 にする。他の実施形態では、2つのミスマッチが存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を約10 乃至28 、例として約13 乃至約25 、一般に約18 にする。他の実施形態では、2つの脱塩基部位が存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を少なくとも15 、例として少なくとも17 、一般に少なくとも約20 にする。他の実施形態では、3つのミスマッチが存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を、少なくとも20 、例として少なくとも23 、一般に少なくとも約25 にする。他の実施形態では、3つの脱塩基部位が存在し、22-merの二重鎖の  $T_m$ を、少なくとも25 、例として少なくとも28 、一般に少なくとも約30 にする。

30

【0110】

他の特定の実施形態では、1つのミスマッチが存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を約2 乃至8 、例として約4 乃至約7 、一般に約6 にする。他の実施形態では、1つの脱塩基部位が存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を約8 乃至12 、例として約9 乃至約10 、一般に約8.5 乃至9.5 にする。他の実施形態では、2つのミスマッチが存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を約10 乃至17 、例として約11 乃至約14 、一般に約13 にする。他の実施形態では、2つの脱塩基部位が存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を約15 乃至24 、例として約17 乃至23 、一般に約19 乃至約22 にする。他の実施形態では、3つのミスマッチが存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を、約18 乃至25 、例として約21 乃至22 、一般に少なくとも約21.5 にする。他の実施形態では、3つの脱塩基部位が存在し、30-merの二重鎖の  $T_m$ を少なくとも25 、例として少なくとも約29 、一般に少なくとも約31 にする。

40

【0111】

他の実施形態では、1個のインターカレータ分子が、標的配列内の脱塩基部位に対して

50

相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、22-merの二重鎖の  $T_m$  を約0 乃至4 、例として約1 乃至2 、一般に少なくとも約1.5 にする。他の実施形態では、2個のインターカレータ分子が、標的配列内の2つの脱塩基部位に対して相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、22-merの二重鎖の  $T_m$  を約3 乃至8 、例として約5 乃至7 、一般に少なくとも約6 にする。他の実施形態では、3個のインターカレータ分子が、標的配列内の3つの脱塩基部位に対して相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、22-merの二重鎖の  $T_m$  を約10 乃至14 、例として約11 乃至13 、一般に約12 にする。他の実施形態では、1個のインターカレータ分子が、標的配列内の脱塩基部位に対して相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、30-merの二重鎖の  $T_m$  を約1 乃至2 、一般に約1.5 にする。他の実施形態では、2個のインターカレータ分子が、標的配列内の2つの脱塩基部位に対して相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、30-merの二重鎖の  $T_m$  を約3 乃至7 、例として約4 乃至5 、一般に少なくとも約4.5 にする。他の実施形態では、3個のインターカレータ分子が、標的配列内の3つの脱塩基部位に対して相補的に位置決めされたポリヌクレオチドプローブの骨格構造内に挿入され、30-merの二重鎖の  $T_m$  を約6 乃至11 、例として約8 乃至9 、一般に約8.5 にする。

10

**【0112】**

本発明は、更に、DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチド内の脱塩基部位の10%超、例として20%超、例えば30%超、例として40%超、例えば50%超、例として60%超、例えば70%超、例として80%超、例えば90%超、例として95%超、例えば100%において、インターカレータ分子が挿入された状態となる方法に関する。

20

**【0113】**

相補的プローブ内のインターカレータ分子の総数と塩基の総数との間の比は、一実施形態において、1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる。本発明の特定の一実施形態は、相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比が、1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなるポリヌクレオチドプローブに関する。

30

**【0114】**

本明細書の開示による方法の一実施形態において、相補的検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む。一実施形態において、相補的検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子、例として1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又は21個以上の異なる又は同一のインターカレータ分子を含むことができる。

**【0115】**

検出プローブの長さは、一実施形態において、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、及び31塩基以上からなる群から選択される。

40

**【0116】**

検出プローブは、DNA、RNA、LNA、又はPNAプローブ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドにより形成された任意のポリヌクレオチドプローブにすることができる。特定の一実施形態において、検出プローブは、RNA又はDNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得るポリヌクレオチドにより形成される。特定の一実施形態において、検出プローブは、RNAを含む。他の特定の実施形態において、検出プローブは、DNAを含む。他の特定の実施形態において、検出プローブは、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、及び他の拘束

50

ヌクレオチドから成る群から選択された1つ又は複数の類似体を含むもの等、自然発生が知られていないポリヌクレオチドにより形成される。特定の一実施形態において、検出プローブは、LNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、PNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、PMOを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、TNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、GNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、ヌクレオチドN3' P5' ホスホルアミダートをを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、BNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、-L-LNAを含む。特定の一実施形態において、検出プローブは、本明細書に定めるような他の拘束ヌクレオチドを含む。

【0117】

本発明の方法は、診断、アンチセンス療法モニタリング、血縁者の識別、個別化医療、法遺伝学、定量的RNA解析、微生物の検出、考古学及び古生物病理学、食品汚染、及び環境汚染等、幅広い用途において使用し得る。したがって、本発明は、診断の目的、及び、医薬品、獣医学、環境医学、食品生産の品質管理において使用し得る。

【0118】

インターカレータ

【0119】

本発明によるインターカレータは、既に述べたように、従来の核酸塩基(塩基)のように、DNAプローブ、RNAプローブ、PNAプローブ、又はLNAプローブ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドプローブの脱塩基部位に挿入可能な分子の種類である。

【0120】

上述した脱塩基部位への挿入に加え、本発明によるインターカレータは、自然発生ヌクレオチドとなり得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチドとなり得る二本鎖ポリヌクレオチドの塩基対間に入り込むことも可能となり得る。言い換えると、本発明のインターカレータは、更に、ポリヌクレオチドの塩基対間の空所に入り込むことが可能となり得る。こうした空所は、脱塩基部位により提供されないが、塩基対間の空所に位置する。こうした空所は、例えばポリヌクレオチドの巻き戻しにより、或いは、ポリヌクレオチドの末端位置において提供される。こうした空所への本発明によるインターカレータの組み込みは、酵素的に、或いは酵素を使用することなく行われる。したがって、本明細書に開示した方法の一実施形態において、本明細書に定めるような1個又は複数のインターカレータは、1つ又は複数の脱塩基部位のみに挿入される。本発明の他の実施形態において、本明細書に定めるような1個又は複数の他のインターカレータは、二本鎖ポリヌクレオチドの塩基対間に位置決めされる。

【0121】

本発明の実施形態において、本発明によるインターカレータは、核酸残基と結合しない。

【0122】

本発明の他の実施形態において、本明細書に開示したインターカレータは、電荷移動を利用しない。

【0123】

本発明の特定の実施形態において、インターカレータは、一般構造X-Yの化学成分であり、Xは、核酸の核酸塩基との相互スタッキングが可能な、少なくとも1つの本質的に平坦な共役系を含むインターカレーティング単位であり、Yは、DNAプローブ、RNAプローブ、PNAプローブ、又はLNAプローブ等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドプローブにインターカレーティング単位を連結するリンカである。本発明の特定の実施形態において、本質的に平坦な共役系は、完全に平面である。

【0124】

好適な実施形態において、本発明によるインターカレータは、一般構造X-Yを有するものであり、Xは、インターカレーティング単位であり、Yは、ポリヌクレオチドプローブにインターカレーティング単位を連結するリンカである。

**【0125】**

本発明によるインターカレータのインターカレーティング単位は、好ましくは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択された化学基を含み、更に好ましくは、インターカレーティング単位は、本質的にポリアロメート又はヘテロポリアロメートから成る。最も好ましくは、インターカレータは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択される。

**【0126】**

本発明によるポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、任意の適切な数の芳香環、例として少なくとも2個、例として2個、例として3個、例えば4個、例として5個、例えば6個、例として7個、例えば8個、例として9個以上の芳香環により構成され得る。

**【0127】**

本発明の一実施形態において、インターカレーティング単位の大きさは、20乃至400、例として20乃至40、例えば40乃至60、例として60乃至80、例えば80乃至100、例として100乃至120、例えば120乃至140、例として140乃至160、例えば160乃至180、例として180乃至200、例えば200乃至220、例として220乃至240、例えば240乃至260、例として260乃至280、例えば280乃至300、例として300乃至320、例えば320乃至340、例として340乃至360、例えば360乃至380、例として380乃至400、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである。

**【0128】**

本発明によるヘテロポリアロメートは、少なくとも1個の炭素原子が窒素及び酸素から選択されたヘテロ原子、例として酸素、例えば窒素に置き換わった少なくとも1個の芳香環を含む。本発明によるヘテロポリアロメートは、例として少なくとも2個のヘテロ原子、例として2個のヘテロ原子、例として3個のヘテロ原子、例えば4個のヘテロ原子、例として5個のヘテロ原子、例えば6個以上のヘテロ原子を含む。2個以上のヘテロ原子を含む本発明によるヘテロポリアロメートは、例として1個又は複数の酸素以外のヘテロ原子を含まず、例として1個の酸素以外のヘテロ原子を含まず、例えば1個又は複数の窒素以外のヘテロ原子を含まず、例えば1個の窒素以外のヘテロ原子を含まず、例として1個又は複数の窒素及び1個又は複数の酸素以外のヘテロ原子を含まない。

**【0129】**

本発明によるポリアロメート又はヘテロポリアロメートは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換されてよく、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る。

**【0130】**

本発明の好適な一実施形態において、インターカレーティング単位は、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることが可能なポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択され得る。

**【0131】**

好適な一実施形態において、インターカレーティング単位は、フェナントロリンと、フェナジンと、フェナントリジンと、ピレンと、アントラセンと、ナフタレンと、フェナントレンと、ピセンと、クリセンと、ナフタセンと、ベンズアントラセンと、スチルベンと、ポルフィリンと、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換された前述のインターカレータの何れかと、から成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し

10

20

30

40

50

得る。

【0132】

他の好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、2環式芳香環系、3環式芳香環系、4環式芳香環系、5環式芳香環系、及びそれらのヘテロ芳香族類似体及び置換体から成る群から選択される。特定の実施形態において、インターカレーティング単位は、ピレン、フェナントロイミダゾール、及びナフタルイミドから成る群から選択される。

【0133】

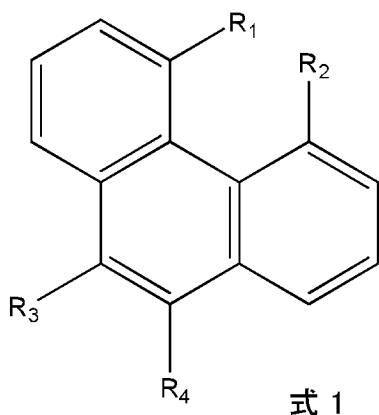
他の好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、修飾核酸塩基からなる群から選択される。その非限定的な例は、<sup>M</sup>P<sub>y</sub>U、<sup>A</sup>M<sub>P</sub><sub>y</sub>U、<sup>Oxo</sup>-P<sub>y</sub>U、及びUが本明細書に開示した他の核酸塩基の何れかに置き換わった類似体である。特定の一実施形態は、<sup>M</sup>P<sub>y</sub>U、<sup>A</sup>M<sub>P</sub><sub>y</sub>U、<sup>Oxo</sup>-P<sub>y</sub>Uからなる群から選択されたインターカレーティング単位を対象とする (Bag et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 3227-3230)。特に好適なものは、<sup>Oxo</sup>-P<sub>y</sub>Uである。

10

【0134】

好ましくは、インターカレーティング単位は、次の式1である、

【化10】



20

ここで、

30

R1は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシルから成る群から選択され、

R2は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基R1及びR2は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し、

R3は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシルから成る群から選択され、

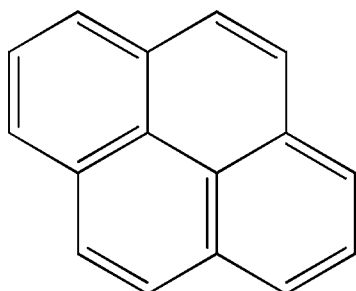
40

R4は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基R3及びR4は、共にN=C-CH又はC=Cを形成する。

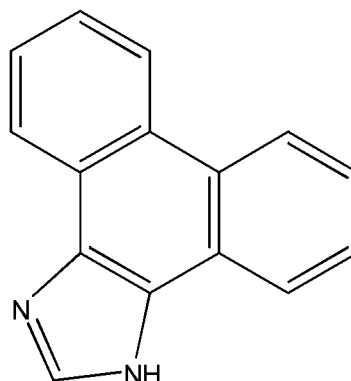
【0135】

更に好ましくは、インターカレーティング単位は、次の式の何れかである。

## 【化 1 1】



式 2



式 3

10

## 【 0 1 3 6】

式1の特定の好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、式2、即ち、ピレン部分である。

## 【 0 1 3 7】

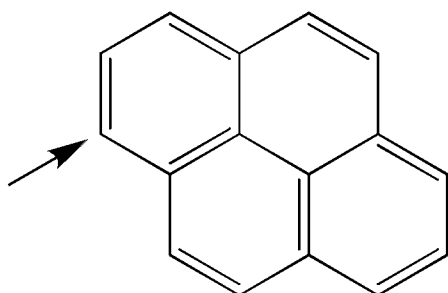
式1の特定の好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、式3である。

20

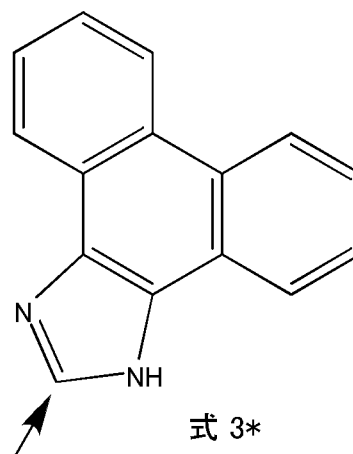
## 【 0 1 3 8】

インターカレーティング単位は、任意の可能な位置においてリンカに付着し得る。しかしながら、次に示したような付着が好適である。

## 【化 1 2】



式 2\*



式 3\*

30

## 【 0 1 3 9】

式2の好適な一実施形態において、インターカレーティング単位は、式2\*に示したように付着する。

40

## 【 0 1 4 0】

式3の好適な一実施形態において、インターカレーティング単位は、式3\*に示したように付着する。

## 【 0 1 4 1】

上述した例の一覧は、如何なる形でも限定的と理解するべきではなく、インターカレーティング単位として用いることが可能な構造の例を提供するものに過ぎない。加えて、修飾構造を得るための各インターカレーティング単位における1つ又は複数の化学基の置換も、本発明に含まれる。

## 【 0 1 4 2】

50

インターカレータ擬似ヌクレオチドのインターカレーティング単位は、リンカYにより、ポリヌクレオチドプローブの骨格単位に連結される。骨格からリンカに沿ってインターカレーティング単位へ向かう時、リンカとインターカレーティング単位との間の結合は、リンカ原子と、インターカレーティング単位の共役系の一部である第1の原子との間の結合として定められる。リンカ分子は、インターカレーティング単位を備えたプローブの骨格と共有的又は非共有的に結合することにより、リンカ分子に含まれる全ての分子から成るより大きな複合体を形成する。

【0143】

リンカは、ポリヌクレオチドプローブをインターカレーティング単位に連結する最も短い経路である。リンカは、通常、原子鎖又は分岐した原子鎖から成る。鎖は、飽和している場合と不飽和の場合がある。リンカは、共役結合を有する又は有しない環状構造となり得る。

10

【0144】

リンカは、実施形態において、インターカレーティング単位が直接骨格に連結された結合部である。

【0145】

他の実施形態において、リンカは、1つ又は複数の原子或いは原子間の結合部を含む。

【0146】

更に他の実施形態において、リンカが共役系を含み、インターカレーティング単位が別の共役系を含む場合がある。この場合、リンカの共役系は、脱塩基部位において核酸塩基との相互スタッキングが不可能となる。

20

【0147】

例えば、リンカは、C、O、S、N、P、Se、Si、Ge、Sn、及びPbから成る群から選択されたm個の原子の鎖を、鎖の一方の末端がインターカレーティング単位に接続され、鎖の他方の末端がポリヌクレオチドプローブの骨格モノマ単位に結合された状態で含み得る。

【0148】

一部の実施形態において、本発明によるリンカ及びインターカレーティング単位を合計した長さは、8乃至13 であることが好ましい。2個の天然の塩基が通常占める面積は269 である[Kool, 6]。したがって、mは、インターカレーティング単位の大きさに応じて選択すべきであり、即ち、インターカレータが小さい時、mは、相対的に大きくなり、インターカレータが大きい時、mは、相対的に小さくなる。

30

【0149】

殆どの目的にとって、mは、1乃至13の整数であり、例として1乃至12、例として1乃至11、例として1乃至10、例として1乃至9、例として1乃至8、例として1乃至7、例として1乃至6、例として1乃至5、例として1乃至4の整数となる。上述したように、リンカは、不飽和鎖等のアルキル、又は共役結合を含む他の系となり得る。例えば、リンカは、環状共役構造を含み得る。好ましくは、mは、リンカが飽和鎖である時、1乃至4であり、リンカが環状共役構造含む時、7乃至13、例として9乃至11となる。

【0150】

本発明の一実施形態において、リンカの大きさは、20乃至400 であり、例として20乃至40 、例えば40乃至60 、例として60乃至80 、例えば80乃至100 、例として100乃至120 、例えば120乃至140 、例として140乃至160 、例えば160乃至180 、例として180乃至200 、例えば200乃至220 、例として220乃至240 、例えば240乃至260 、例として260乃至280 、例えば280乃至300 、例として300乃至320 、例えば320乃至340 、例として340乃至360 、例えば360乃至380 、例として380乃至400 、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである。

40

【0151】

他の実施形態において、C原子1乃至6個、O、S、N原子それぞれ0乃至3個から成る。より好ましくは、リンカは、C原子1乃至6個及びO、S、N原子それぞれ0乃至1個から成る。

【0152】

50

リンカの鎖は、ハロゲン、ヨウ素、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の原子により置換され得る。

【0153】

更に具体的には、リンカは、C、O、S、N、P、Se、Si、Ge、Sn、及びPbから成る群から選択された原子を含む鎖から構成され得る。こうした鎖は、1個又は複数のアルキル基、例としてC<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl、例としてC<sub>1-6</sub>-アルキル、例えば無分岐アルキル鎖を、鎖の一方の末端がインターカレーティング単位に接続され、鎖の他方の末端がポリヌクレオチドプローブの骨格モノマ単位に結合された状態且つ各Cが2Hにより置換された状態で含み得る。好適な実施形態において、鎖は、1個又は複数の酸素原子(O)を、上述したアルキル鎖に加えて含む。実施形態において、鎖は、C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)ylであり、例としてC<sub>1-6</sub>-アルキル-O-C<sub>1-6</sub>-アルキルである。好ましくは、無分岐アルキル鎖は、長さ1乃至5原子、例として長さ1乃至4原子、例として長さ1乃至3原子、例として長さ2乃至3原子である。好適な実施形態において、リンカは、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>である。

10

【0154】

更に具体的には、リンカは、C、O、S、N、P、Se、Si、Ge、Sn、及びPbから成る群から選択された原子を含む環状構造及び鎖状構造を含み得る。含まれる環状構造部分の非限定的な例は、アリール又はC<sub>3-8</sub>-cycloalk(en)ylである。好適な実施形態において、リンカは、フェニル基等のアリールである。含まれる鎖状構造部分は、1個又は複数のアルキル基、例としてC<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl、例としてC<sub>1-6</sub>-アルキル、例えば無分岐アルキル鎖を、鎖の一方の末端がインターカレーティング単位に接続され、鎖の他方の末端がポリヌクレオチドプローブの骨格モノマ単位に結合された状態且つ各Cが2Hにより置換された状態で含み得る。好適な実施形態において、鎖は、1個又は複数の酸素原子(O)を、上述したアルキル鎖に加えて含む。実施形態において、こうしたリンカは、アリール-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl及びC<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-アリール-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)ylから成る群から選択される。本発明の好適な実施形態において、リンカは、アリール-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)ylであり、例としてアリール-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl、例としてアリール-O-C<sub>1-6</sub>-アルキルである。例えば、こうしたリンカは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換され得る。好適な実施形態において、こうしたリンカは、フェニル-O-エチルである。他の好適な実施形態において、こうしたリンカは、ナフチル-O-エチルである。本発明の好適な実施形態において、リンカは、C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-アリール-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl、例としてC<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-アリール-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl-O-C<sub>1-6</sub>-alk(en/yn)yl、例としてC<sub>1-6</sub>-アルキル-アリール-C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-C<sub>1-6</sub>-アルキルである。好適な実施形態において、こうしたリンカは、エチニル-フェニル-メチル-O-メチルである。

20

30

【0155】

更に具体的には、リンカは、C、O、S、N、P、Se、Si、Ge、Sn、及びPbから成る群から選択された原子を含む環状構造となり得る。こうした環状構造部分の非限定的な例は、アリールC<sub>3-8</sub>-cycloalk(en)ylである。例えば、こうしたリンカは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換され得る。好適な実施形態において、リンカは、アリールであり、例としてアリール、フェニル等である。

40

【0156】

一実施形態において、本発明によるリンカは、疎水性を有する。本発明の他の実施形態において、リンカは、親水性を有する。

50

## 【0157】

一実施形態において、本発明によるリンカは、柔軟な性質を有する。他の実施形態において、本発明によるリンカは、剛体の性質を有する。

## 【0158】

ピレンが占める面積は、220 である[6]。本発明の一実施形態において、インターカレーティング単位は、ピレンであり、リンカのサイズは、20乃至200 であり、例として20乃至40 、例えば40乃至60 、例として60乃至80 、例えば80乃至100 、例として100乃至120 、例えば120乃至140 、例として140乃至160 、例えば160乃至180 、例として180乃至200 、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである。

## 【0159】

インターカレータがピレンである本発明の実施形態において、mは、1乃至11の整数であることが好ましく、例として1乃至10、例として1乃至9、例として1乃至8、例として1乃至7、例として1乃至6、例として1乃至5、例として1乃至4、例として1乃至3の整数となる。

## 【0160】

実施形態において、インターカレーティング単位は、ピレンであり、リンカは、 $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl-O- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、例として $C_{1-6}$ -アルキル-O- $C_{1-6}$ -アルキル、 $CH_2$ -O- $CH_2$ 等である。好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5にINAとして示す複合体を形成する。

## 【0161】

他の実施形態において、インターカレーティング単位は、ピレンであり、リンカは、 $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl-アリール- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl-O- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、例として $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl-アリール- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl-O- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、例として $C_{1-6}$ -アルキル-アリール- $C_{1-6}$ -アルキル-O- $C_{1-6}$ -アルキル、例としてエチニル-フェニル-メチル-O-メチルである。好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5にTINAとして示す複合体を形成する。他の実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5にpara-TINAとして示す複合体を形成する。好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5にortho-TINAとして示す複合体を形成する。

## 【0162】

更に他の実施形態において、インターカレーティング単位は、式3のものであり、リンカは、アリール-O- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、例としてアリール-O- $C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl、例としてアリール-O- $C_{1-6}$ -アルキル、例としてフェニル-O-エチルである。他の好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5にAMANYとして示す複合体を形成する。

## 【0163】

好適な実施形態において、本発明によるインターカレータの相補的DNA又はRNA構造の脱塩基部位への挿入により、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性が増加する。

## 【0164】

一実施形態において、インターカレータ分子の大きさは、20乃至400 であり、例として20乃至40 、例えば40乃至60 、例として60乃至80 、例えば80乃至100 、例として100乃至120 、例えば120乃至140 、例として140乃至160 、例えば160乃至180 、例として180乃至200 、例えば200乃至220 、例として220乃至240 、例えば240乃至260 、例として260乃至280 、例えば280乃至300 、例として300乃至320 、例えば320乃至340 、例として340乃至360 、例えば360乃至380 、例として380乃至400 、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである。

## 【0165】

一実施形態では、各プローブにおいて、異なるインターカレータ分子が2種類以上、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上使用される。したがって、実施形態において、相補的プローブ等のポリヌクレオチドプローブは、異なるインターカレータ分子を2種類以上、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上含む。

10

20

30

40

50

## 【0166】

好適な実施形態において、インターカレーティング単位は、リンカと共に、図5に示したTINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択された複合体を形成する。

## 【0167】

本発明の特定の実施形態は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択可能である1個又は複数のインターカレータ分子の使用を含む方法に関する[3、4、5、6]。

## 【0168】

本発明の他の一実施形態は、1個又は複数のインターカレータ分子がTINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択されたポリヌクレオチドプローブに関する。更に他の一実施形態は、2個以上のインターカレータ分子がTINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択されたポリヌクレオチドプローブに関する。特定の実施形態は、インターカレータ分子がTINAであるポリヌクレオチドプローブに関する。他の特定の実施形態は、インターカレータ分子がINAであるポリヌクレオチドプローブに関する。他の特定の実施形態は、インターカレータ分子がortho-TINAであるポリヌクレオチドプローブに関する。他の特定の実施形態は、インターカレータ分子がpara-TINAであるポリヌクレオチドプローブに関する。他の特定の実施形態は、インターカレータ分子がAMANYであるポリヌクレオチドプローブに関する。

10

## 【0169】

TINA、INA、及びAMANYは、フーグスティーン三重鎖DNAを安定化させる設計のインターカレータであるが、驚いたことに、二本鎖DNAを安定化させるために用いることもできる。

20

## 【0170】

インターカレータ分子は、ハイブリダイゼーションアッセイにおける逆平行二重鎖形成の融解温度( $T_m$ )及び  $T_m$ を高める。

## 【0171】

支持体

## 【0172】

相補的プローブは、上述したように、支持体に結合させ得る。したがって、一実施形態において、ポリヌクレオチドプローブ、即ち、相補的プローブは、固体支持体等の支持体に結合させる。支持体は、固体、半固体、又は可溶性支持体にすることができる。支持体は、先行技術において開示された任意の適切な支持体にすることができる。本発明の実施形態において、相補的プローブ等のポリヌクレオチドプローブは、支持体に結合させる。実施形態において、支持体は、固体支持体である。他の実施形態において、支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される。

30

## 【0173】

支持体の非限定的な例を以下に列挙する。

40

## 【0174】

ポリ(エーテルエーテルケトン)(PEEK)、PP(ポロプロピレン)、PE(ポリエチレン)、ポリ(エチレンテレフタレート)(PET)、ポリ(ビニルクロライド)(PVC)、ポリアミド/ナイロン(PA)、ポリカーボネート(PC)、環状オレフィン共重合体(COC)、濾紙、綿、セルロース、ポリ(4-ビニルベンジルクロライド)(PVBC)、ポリ(ビニリデンフルオライド)(PVDF)、ポリスチレン(PS)、Toyopearl(登録商標)、ヒドロゲル、ポリイミド(PI)、1,2-ポリブタジエン(PB)、LSR(液状シリコンゴム)、ポリ(ジメチルシロキサン)(PDMS)、フッ素重合体及び共重合体(例えばポリ(テトラフルオロエチレン)(PTFE)、ペルフルオロエチレンプロピレンコポリマ(FEP)、エチレンテトラフルオロエチレン(ETFE))、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)、ナノ多孔性材料、膜、メソ構造セル状フォーム(MCF)、及び単層又は多層カーボ

50

ンナノチューブ(SWCNT、MWCNT)、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズ。

【0175】

特定の一実施形態において、支持体は、ポリ(エーテルエーテルケトン)(PEEK)、PP(ポリプロピレン)、PE(ポリエチレン)、ポリ(エチレンテレフタレート)(PET)、ポリ(ビニルクロライド)(PVC)、ポリアミド/ナイロン(PA)、ポリカーボネート(PC)、環状オレフィン共重合体(COC)、濾紙、綿、セルロース、ポリ(4-ビニルベンジルクロライド)(PVBC)、ポリ(ビニリデンフルオライド)(PVDF)、ポリスチレン(PS)、Toyopearl(登録商標)、ヒドロゲル、ポリイミド(PI)、1,2-ポリブタジエン(PB)、LSR(液状シリコンゴム)、ポリ(ジメチルシロキサン)(PDMS)、フッ素重合体及び共重合体(例えばポリ(テトラフルオロエチレン)(PTFE)、ペルフルオロエチレンプロピレンコポリマ(FEP)、エチレンテトラフルオロエチレン(ETFE))、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)から成る群等、高分子又は有機基質群から選択される。

10

【0176】

他の実施形態において、支持体は、ナノ多孔性材料、膜、メソ構造セル状フォーム(MCF)、及び単層又は多層カーボンナノチューブ(SWCNT、MWCNT)から成る群から選択される。

【0177】

更に他の実施形態において、支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される。

20

【0178】

他の実施形態において、固体支持体は、マイクロタイタープレート、他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス及びアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択される。

【0179】

標識

【0180】

上述したように、検出プローブ及び/又は相補的DNAプローブは、1つ又は複数の標識、例として1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又は21個以上の異なる又は同一の標識を含むことができる。

30

【0181】

したがって、一実施形態において、本発明は、1つ又は複数の標識を含むポリヌクレオチドプローブに関する。他の実施形態は、1つ又は複数の標識を含む検出プローブの使用を含む、本明細書に開示した方法を提供する。他の一実施形態において、本明細書に開示した方法は、1つ又は複数の標識を含む相補的プローブの使用を含む。

【0182】

1つ又は複数の標識は、任意の最先端の標識にすることが可能であり、例として、ピオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサ酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンストンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、<sup>3</sup>H-アセチルグルコサミニダーゼ、<sup>3</sup>H-グルクロ

40

50

ニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択された1つ又は複数の標識にすることができる。

【0183】

好適な一実施形態では、ビオチン標識が用いられる。ビオチンは、ストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いて検出することができる。

【0184】

実施形態において、本発明の方法は、検出プローブの添加前及び/又は添加後に1回又は複数回の洗浄ステップを含む。

【0185】

標識は、先行技術において開示された任意の適切な方法により検出することができる。

【0186】

複数の標的DNA配列の検出

【0187】

本発明の一実施形態は、複数の標的ポリヌクレオチド、例として標的DNA、LNA修飾DNA、RNA、LNA修飾RNA、及び/又はPNA、例えばDNA及び/又はRNA配列を、本明細書に開示した方法を用いて検出することに関する。複数の標的ポリヌクレオチド、例としてDNA、LNA修飾DNA、RNA、LNA修飾RNA、及び/又はPNA、例えば標的DNA及び/又はRNA配列は、一実施形態において、アレイ形式又はマイクロタイタープレート形式の複数の相補的プローブを用いて検査することができる。

【0188】

他の特定の一実施形態において、捕捉可能な標的ポリヌクレオチドの総数、例として異なる標的ポリヌクレオチド、例としてDNA、LNA修飾DNA、RNA、LNA修飾RNA、及び/又はPNA、例えば標的DNA及び/又はRNA配列の総数は、1、2乃至5、5乃至10、10乃至15、15乃至20、20乃至25、25乃至30、30乃至35、35乃至40、40乃至45、45乃至50、50乃至55、55乃至60、60乃至65、65乃至70、70乃至75、75乃至80、80乃至85、85乃至90、95乃至100、100乃至150、150乃至200、200乃至300、300乃至500、500乃至1000、及び1001以上、又はこれらの間隔の任意の組み合わせから成る群から選択することができる。

【0189】

本発明の方法の用途

【0190】

本発明は、例えば、以下から成る群から選択された1つ又は複数の用途等、遺伝物質の同定及び捕捉を含む広範なスクリーニング用途において有用となる。

- 癌又は癌以外の遺伝性疾患、或いは出生前診断の分野等における診断
- アンチセンス療法モニタリング
- 血縁者の識別
- 個別化医療
- 法遺伝学
- 定量的RNA解析
- 微生物の検出
- 考古学及び古生物病理学
- 食品汚染
- 環境汚染

【0191】

診断

【0192】

本発明は、1つ又は複数の疾病の診断に用いることができる。疾病は、検査した個体のゲノムから、DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを検出することにより、或いは

10

20

30

40

50

、検査した個体のゲノムに由来しない、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る標的ポリヌクレオチドを検出することにより、診断可能である。したがって、実施形態において、本発明は、本明細書に開示した方法の使用を含む、1つ又は複数の疾病を診断する方法に関する。他の一実施形態において、診断は、検査した個体のゲノムから、標的DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを検出することを含む。他の実施形態において、診断は、検査した個体のゲノムに由来しない、標的DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを検出することを含む。

【0193】

本発明は、DNA及び/又はRNA配列等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る特異的な標的ポリヌクレオチドが公知である、任意の疾病の診断に用いることができる。

【0194】

実施形態において、本発明は、遺伝性疾患、癌、及び感染症、頭痛、及び本発明の方法が有用となり得る他の疾病といった、1つ又は複数の疾病の診断に用いられる。本発明の他の用途は、例えば癌治療等における個別化医療の分野に存在する。

【0195】

本発明の実施形態は、対象となる疾病の兆候又は症状を有し得る個体、或いはその疾病の兆候又は症状を有していない場合がある個体の診断のために、本明細書に開示した方法を使用することに関する。本発明の特定の実施形態において、個体は、検査対象の疾病の兆候又は症状を有している。ある人が検査対象の疾病の兆候又は症状を有している場合、その人は、例えば、感染症又は遺伝性の障害又は疾病に罹患している可能性がある。本発明の他の特定の実施形態において、個体は、検査対象の疾病の兆候又は症状を有していない。疾病の臨床徴候を全く有していない人に対して検査を実施する場合は、例えば、初期段階でスクリーニングの対象となる疾病を特定することにより、疾病による死亡率及び苦痛の低減を期待して、早期の介入及び管理を可能にすることを意図したものとなる。こうした検査には幾つかの種類があり、「普遍的スクリーニング」には、特定のカテゴリ(例えば一定年齢の全ての子供)の全個体のスクリーニングが含まれ、「症例発見」には、例えば、家族が遺伝病と診断された等のリスク要因の存在に基づいた、人々のより小さな集団のスクリーニングが含まれる。本発明の特定の一実施形態は、普遍的スクリーニングにおける本明細書に開示した方法の使用に関する。本発明の他の特定の実施形態は、症例発見における本明細書に開示した方法の使用に関する。

【0196】

ヒト及び動物の試料には、糞便、血液、精液、脳脊髄液(CSF)、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、皮膚細胞、毛髪、骨、歯、或いは私物(例えば、歯ブラシ、剃刀等)又は試料(例えば、精子又は生検の組織又は液体)からの適切な液体又は組織、或いはヒト又は動物の他の部分構造が含まれる。それらの試料は、固体、半固体、又は流動性の試料であってよい。

【0197】

癌の診断

【0198】

本発明の好適な一実施形態は、癌等の1つ又は複数の疾病を診断するために用いられる。癌は、検査した個体のゲノムから、DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを検出することにより診断可能である。

【0199】

診断対象の癌は、その初期段階にあってもよく、或いは疾病の後期にあってもよい。本発明の一実施形態において、診断対象の癌は、良性段階又は前癌期等、その初期段階の何れかにあることが好ましい。本発明の他の実施形態において、診断対象の癌は、第1又は2期にあることが好ましい。実施形態において、診断対象の癌は、良性である。他の実施形態において、診断対象の癌は、悪性である。好適な実施形態において、診断対象の癌は、前

10

20

30

40

50

癌期にある。更に他の実施形態において、診断対象の癌は、第4期にある。更に他の実施形態において、診断対象の癌は、第3期にある。更に他の実施形態において、診断対象の癌は、第2期にある。好適な実施形態において、診断対象の癌は、第1期にある。

【 0 2 0 0 】

実施形態では、例えば、以下の表Aに列挙した群から選択されたもの等、様々な種類の癌を本発明による方法により診断する。

【 0 2 0 1 】

【表 A】

表A:癌 の種類	
骨癌-ユーイング肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫を含む	
脳及び CNS 腫瘍-聴神経腫、脊髄腫瘍を含む	
乳癌-男性乳癌及び非浸潤性乳管癌を含む	
結腸直腸癌-及び肛門癌	10
内分泌癌-副腎皮質癌、膵臓癌、下垂体癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、胸腺癌、多発性内分泌腺腫、他の内分泌癌を含む	
消化管癌-胃癌、食道癌、小腸癌、胆嚢癌、肝臓癌、肝臓外胆管癌、消化管カルチノイド腫瘍を含む	
泌尿生殖器癌-精巣癌、陰茎癌、前立腺癌を含む	20
婦人科癌-子宮頸癌、卵巣癌、陰癌、子宮/子宮内膜癌、外陰癌、妊娠性絨毛癌、卵管癌、子宮肉腫を含む	
頭頸部癌-口腔癌、口唇癌、唾液腺癌、喉頭癌、下咽頭癌、中咽頭癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、鼻咽頭癌を含む	
白血病-小児白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、白血病骨髄移植、患者のホームページ、急性前骨髄球性白血病、形質細胞性白血病を含む	30
血液障害-多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性障害、再生不良性貧血、ファンconi貧血、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む	
肺癌-小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む	
リンパ腫-ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、AIDS 関連リンパ腫を含む	
眼癌-網膜芽細胞腫、眼内黒色腫を含む	40
皮膚癌-黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌を含む	
軟組織-軟部組織肉腫、カポジ肉腫を含む	
泌尿器系癌-腎臓癌、ウィルムス腫瘍、膀胱癌、尿道癌、移行上皮癌を含む	

好適な一実施形態において、本発明は、結腸癌の診断に関する。この診断は、検査した個体からの糞便中のDNA等の標的ポリヌクレオチドを検出することにより実施可能である。

【0203】

他の好適な実施形態において、本発明は、以下の表B及び[2]に列挙されたもののうちの1つ又は複数等、タンパク質をコードする1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、癌等の腫瘍性疾患の診断に用いられる。

【0204】

【表B】

表 B:腫瘍性疾患に関与する遺伝子/タンパク質

101F6、ABR、ADPRTL3、ANP32C、ANP32D、APC2、APC、ARF、ARHGAP8、ARHI、AT1G14320、ATM、ATP8A2、AXUD1、BAP1、BECN1、BIN1、BRCA1、BRCA2、BTG1、BTG2、C1orf11、C5orf4、C5orf7、Cables、CACNA2D2、CAP-1、CARS、CAV1、CD81、CDC23、CDK2AP1、CDKN1A、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2X、Ciao1-pending、CLCA2、CREBL2、CTNNA1、CUL2、CW17R、DAB2、DAF-18、D-APC、DBC2、DCC、DDX26、DEC1、DLC1、DLEC1、DLEU1、DLEU2、DLG1、DLGH1、DLGH3、DMBT1、DNAJA3、DOC-1、DPC4、DPH2L、EGR1、FABP3、FAT、FGL1、FHIT、FLJ10506、FOXD1、FOXP1、FT、FUS1、FUS2、GAK、GAS1、GAS11、GLD-1、GLTSCR1、GLTSCR2、GRC5、GRLF1、HDAC3、HEMK、HIC1、HRG22、HSAL2、HTS1、HYAL1、HYAL2、IFGBP7、IGSF4、ING1、ING1L、ING4、I(2)tid、I(3)mbn、I(3)mbt、LAPSER1、LATS1、LATS2、LDOC1、LOH11CR2A、LRP1B、LUCA3、MAD、MAP2K4、MAPKAPK3、MCC、MDC、MEN1、ML-1、MLH1、MRV1、MTAP、MXI1、NAP1L4、NBR2、NF1、NF2、NORE1、NPR2L、NtRb1、OVCA2、PDGFRL、PHEMX、pHyde、PIG8、PIK3CG、PINX1、PLAGL1、PRDM2、PTCH、PTEN、PTPNI3、PTPRG、RASSF1、RB1、RBBP7、RBX1、RBM6、RECK、RFP2、RIS1、RPL10、RPS29、RRM1、S100A2、SEMA3B、SF1、SFRP1、SLC22A1L、SLC26A3、SMARCA4、ST7、ST7L、ST13、ST14、STIM1、TCEB2、THW、TIMP3、TP53、TP63、TRIM8、TSC2、TSG101、TSSC1、TSSC3、TSSC4、VHL、Vh1h、WFDC1、WIT-1、WT1、及び WWOX。

【0205】

他の実施形態において、本発明は、以下の表Cに列挙した群から選択された1つ又は複数の腫瘍抗原を特徴とする癌の診断に用いることができる。したがって、一実施形態は、以下の表Cに列挙したもの等、1つ又は複数の腫瘍抗原に由来するDNA等の標的ポリヌクレオチドの検出に関する。

【0206】

10

20

30

40

## 【表 C】

表 C:腫瘍抗原
<p>α・アクチニン・4、ARTC1、BCR・ABL 融合タンパク質(b3a2)、B・RAF、CASP・5、CASP・8、β・カタニン、Cdc27、CDK4、CDKN2A、COA・1、dek・can 融合タンパク質、EFTUD2、伸長因子 2、ETV6・AML1 融合タンパク質、FLT3・ITD、FN1、GPNMB、LDLR・フコシルトランスフェラーゼ AS 融合タンパク質、HLA・A2<sup>d</sup>、HLA・A11<sup>d</sup>、hsp70・2、KIAAO205、MART2、ME1、MUM・1<sup>f</sup>、MUM・2、MUM・3、neo・PAP、ミオシンクラス I、NFYC、OGT、OS・9、P53、pml・RAR α 融合タンパク質、PRDX5、PTPRK、K・ras、N・ras、RBAF600、SIRT2、SNRPD1、SYT・SSX1 又は・SSX2 融合タンパク質、トリオースリン酸イソメラーゼ、BAGE・1、GAGE・1、2、8、GAGE・3、4、5、6、7、GnTV<sup>f</sup>、HERV・K・MEI、KK・LC・1、KM・HN・1、LAGE・1、MAGE・A1、MAGE・A2、MAGE・A3、MAGE・A4、MAGE・A6、MAGE・A9、MAGE・A10、MAGE・A12、MAGE・C2、ムチン<sup>k</sup>、NA・88、NY・ESO・1/LAGE・2、SAGE、Sp17、SSX・2、SSX・4、TRAG・3、及び TRP2・INT2<sup>g</sup>。</p>

10

20

## 【0207】

他の実施形態において、本発明は、以下の表Dに列挙したもの等、1つ又は複数の腫瘍抗原又は癌遺伝子に由来するDNA等の標的ポリヌクレオチドの検出による癌の診断に用いることができる。

## 【0208】

【表 D - 1】

表 D

符号	説明
ABL1	v-abl アベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 1
ABL2	v-abl アベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 2 (arg、アベルソン関連遺伝子)
AKT1	v-akt マウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子ホモログ 1
AKT2	v-akt マウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子ホモログ 2
APC	腺腫様多発結腸ポリープ
ARAF1	v-raf マウス肉腫 3611 ウイルス癌遺伝子ホモログ 1
ARHA	ras homolog gene family, member A
ARHB	ras homolog gene family, member B
ARHC	ras homolog gene family, member C
AXL	AXL 受容体チロシンキナーゼ
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2
BCL3	B-cell CLL/lymphoma 3
BCR	切断点クラスター領域
BLYM	トリリンパ腫ウイルス由来形質変換配列
BMI1	マウス白血病ウイルス(bmi-1) 癌遺伝子ホモログ
BRAF	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ B1
BRCA1	breast cancer 1, early onset
BRCA2	breast cancer 2, early onset
CBL	Cas-Br-M(マウス)エコトロピックレトロウイルス形質変換配列
CCND1	サイクリン D1(PRAD1: 副甲状腺腺腫 1)
CDH1	カドヘリン 1、E-カドヘリン(上皮)
CDK4	サイクリン依存性キナーゼ 4
CDKN1A	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1A(p21、Cip1)
CDKN1C	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1C(p57、Kip2)
CDKN2A	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A(黒色腫、p16、CDK4 を阻害)
CDKN2B	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2B(p15、CDK4 を阻害)
CHES1	チェックポイント抑制因子 1
COT	cot (cancer Osaka thyroid) oncogene

10

20

30

40

【表 D - 2】

CRK	v-crk トリ肉腫ウイルス CT10 癌遺伝子ホモログ	
CRKL	v-crk トリ肉腫ウイルス CT10 癌遺伝子ホモログ様	
CSF1R	コロニー刺激因子 1 受容体、旧 McDonough ネコ肉腫ウイルス (v-fms) 癌遺伝子ホモログ	
D10S170	DNA segment, single copy, probe pH4 (transforming sequence, thyroid-1,	10
DCC	deleted in colorectal carcinoma	
DDX6	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 6 (RNA helicase, 54kD)	
E2F1	E2F 転写因子 1	
EGFR	表皮成長因子受容体(トリ赤芽球性白血病ウイルス(v-erb-b) 癌遺伝子ホモログ)	
EIF3S6	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit 6 (48kD)	
ELE1	RET 活性化遺伝子 ELE1	20
ELK1	ELK1, member of ETS oncogene family	
ELK3	ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2) 注:符号及び名称は暫定。	
EMP1	上皮膜タンパク質 1	
EMS1	ems1 sequence (mammary tumor and squamous cell carcinoma-associated (p80/85 src substrate)	
EPHA1	EphA1	30
EPHA3	EphA3	
ERBAL2	v-erb-a トリ赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ様 2	
ERBB2	v-erb-b2 トリ赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 2(神経/グリア芽腫由来癌遺伝子ホモログ)	
ERBB3	v-erb-b2 トリ赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 3	
ERBB4	v-erb-a トリ赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ様 4	
ERG	v-ets トリ赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子関連	40
ETS1	v-ets トリ赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ 1	
ETS2	v-ets トリ赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ 2	
ETV3	ets 変異体遺伝子 3	
ETV6	ets 変異体遺伝子 6(TEL 癌遺伝子)	
EVI1	エコトロピックウイルス統合部位 1	
EWSR1	ユーイング肉腫切断点領域 1	

【表 D - 3】

FAT	FAT 腫瘍抑制因子(ショウジョウバエ)ホモログ	
FER	fer(fps/fes 関連)チロシンキナーゼ(リンタンパク質 NCP94)	
FES	ネコ肉腫(Snyder-Theilen) ウイルス(v-fes)/ 藤波トリ肉腫(PRCII) ウイルス(v-fps) 癌遺伝子ホモログ	
FGF3	線維芽細胞成長因子 3(マウス乳腺腫瘍ウイルス統合部位(v-int-2) 癌遺伝子ホモログ)	10
FGF4	線維芽細胞成長因子 4(ヘパリン分泌形質変換タンパク質 1、カポジ肉腫癌遺伝子)	
FGF6	線維芽細胞成長因子 6	
FGR	Gardner-Rasheed ネコ肉腫ウイルス(v-fgr) 癌遺伝子ホモログ	
FKHL1	forkhead (Drosophila)-like 1	
FLI1	Friend leukemia virus integration 1	
FLT1	fms 関連チロシンキナーゼ 1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	20
FOS	v-fos FBJ マウス骨肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	
FOSL1	FOS 様抗原 1	
FOSL2	FOS 様抗原 2	
FYN	SRC、FGR、YES に関連する FYN 癌遺伝子	
GLI	glioma-associated oncogene homolog (zinc finger protein)	
GLI2	GLI-Kruppel family member GLI2	
GLI3	GLI-Kruppel family member GLI3 (Greig cephalopolysyndactyly syndrome)	30
GRO1	GRO1 oncogene (melanoma growth stimulating activity, alpha)	
GRO2	GRO2 oncogene	
GRO3	GRO3 oncogene	
HCK	造血細胞キナーゼ	
HKR3	GLI-Kruppel family member HKR3	
HRAS	v-Ha-ras ハーベイラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	40
IRF4	インターフェロン調節因子 4	
JUN	v-jun トリ肉腫ウイルス 17 癌遺伝子ホモログ	
JUNB	jun B proto-oncogene	
JUND	jun D proto-oncogene	
KAI1	kangai 1 (suppression of tumorigenicity 6, prostate; CD82 antigen (R2 leukocyte antigen, antigen detected by	

【表 D - 4】

	monoclonal and antibody IA4))	
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog	
KRAS2	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog	
LCK	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	
LTA	リンホトキシン $\alpha$ (TNF スーパーファミリー、メンバ 1)	10
LTB	リンホトキシン $\beta$ (TNF スーパーファミリー、メンバ 3)	
LYN	v-yes-1 山口肉腫ウイルス関連癌遺伝子ホモログ	
M1S1	membrane component, chromosome 1, surface marker 1 (40kD glycoprotein, identified by monoclonal antibody GA733)	
M4S1	membrane component, chromosomal 4, surface marker (35kD glycoprotein)	
MADH4	MAD (mothers against decapentaplegic, Drosophila) homolog 4	20
MAF	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma (avian) oncogene homolog	
MAFG	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma (avian) oncogene family, protein G	
MAS1	MAS1 癌遺伝子	
MAX	MAX タンパク質	
MCC	mutated in colorectal cancers	30
MCF2	MCF.2 細胞株由来形質変換配列	
MDM2	mouse double minute 2, human homolog of; p53-binding protein	
MEL	mel transforming oncogene (derived from cell line NK14)-RAB8 homolog	
MEN1	多内分泌腺腫瘍 I	
MET	met 癌原遺伝子(肝細胞増殖因子受容体)	40
MLH1	mutL(大腸菌)ホモログ 1(結腸癌、非ポリープ性 2 型)	
MOS	v-mos モロニーマウス肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	
MPL	骨髄増殖性白血病ウイルス癌遺伝子	
MSH2	mutS(大腸菌)ホモログ 2(結腸癌、非ポリープ性 1 型)	
MYB	v-myb トリ骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ	
MYBL1	v-myb トリ骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ様 1	

【表 D - 5】

MYBL2	v-myb トリ骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ様 2	
MYC	v-myc トリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子ホモログ	
MYCL1	v-myc トリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子ホモログ 1、肺癌由来	
MYCN	v-myc トリ骨髄球腫症ウイルス関連癌遺伝子、神経芽細胞腫由来	
NBL1	neuroblastoma, suppression of tumorigenicity 1	10
NF1	ニューロフィブロミン 1(神経線維腫症、フォンレックリングハウゼン病、ワトソン病)	
NF2	ニューロフィブロミン 2(両側性聴神経腫)	
NFKB2	B 細胞 2 内カッパ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサの核因子 (p49/p100)	
NKTR	ナチュラルキラー腫瘍認識配列	
NOV	腎芽腫過剰発現遺伝子	
NRAS	神経芽細胞腫 RAS ウイルス(v-ras) 癌遺伝子ホモログ	20
NTRK1	Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1	
PACE	paired basic amino acid cleaving enzyme (furin, membrane associated receptor protein)	
PDGFB	血小板由来成長因子βポリペプチド(サル肉腫ウイルス(v-sis) 癌遺伝子ホモログ)	
PIM1	pim-1 癌遺伝子	
PTCH	patched( ショウジョウバエ)ホモログ	30
PVT1	pvt-1( マウス)癌遺伝子ホモログ、MYC 活性化因子	
RAF1	v-raf-1 マウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ 1	
RALA	v-ral サル白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ A(ras 関連)	
RALB	v-ral サル白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ B(ras 関連、GTP 結合タンパク質)	
RB1	網膜芽腫 1(骨肉腫を含む)	
REL	v-rel トリ細網内皮症ウイルス癌遺伝子ホモログ	40
RET	ret 癌原遺伝子(多内分泌腺腫瘍 MEN2A、MEN2B 及び甲状腺腫瘍様癌 1、ヒルシュスプルング病)	
ROS1	v-ros トリ UR2 肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ 1	
SKI	v-ski トリ肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	
SMARCB1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1	

【表 D - 6】

SPI1	脾臓フォーカス形成ウイルス(SFFV) プロウイルス統合癌遺伝子 spi1	
SPINK1	セリンプロテアーゼ阻害因子、Kazal1 型	
SRC	v-src トリ肉腫(シュミット-ルピン A-2) ウイルス癌遺伝子ホモログ	
ST5	Suppression of tumorigenicity 5	10
SUPT3H	Ty(出芽酵母)3 ホモログの抑制因子	
SUPT5H	Ty(出芽酵母)5 ホモログの抑制因子	
SUPT6H	Ty(出芽酵母)6 ホモログの抑制因子	
TAL1	T細胞急性リンパ球性白血病 1	
TGFBR2	形質変換成長因子、 $\beta$ 受容体 II(70 乃至 80kD)	
THPO	トロンボポエチン(骨髄増殖性白血病ウイルス癌遺伝子リガンド、核球成長及び発生因子)	20
THRA	甲状腺ホルモン受容体、アルファ(トリ赤芽球性白血病ウイルス(v-erb-a) 癌遺伝子ホモログ)	
THRB	甲状腺ホルモン受容体、ベータ(トリ赤芽球性白血病ウイルス(v-erb-a) 癌遺伝子ホモログ 2)	
TIAM1	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1	
TIM	Oncogene TIM	
TM4SF1	transmembrane 4 superfamily member 1	30
TNF	腫瘍壊死因子(TNF スーパーファミリー、メンバ 2)	
TP53	腫瘍タンパク質 p53(リー-フラウメニ症候群)	
TP53BP2	腫瘍タンパク質 p53-結合タンパク質、2	
TP73	腫瘍タンパク質 p73	
VAV1	vav1 癌遺伝子	
VAV2	vav2 癌遺伝子	
VHL	フォンヒッペル-リンダウ症候群	40
WNT1	ウィングレス型 MMTV 統合部位ファミリー、メンバ 1	
WNT2	ウィングレス型 MMTV 統合部位ファミリー、メンバ 2	
WNT5A	ウィングレス型 MMTV 統合部位ファミリー、メンバ 5A	
WT1	ウィルムス腫瘍 1	
YES1	v-yes-1 山口肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ 1	

【 0 2 0 9 】

他の実施形態において、本発明は、TFPI2、NDRG4、GATA4、又はGATA5等の1つ又は複数

の腫瘍抗原に由来するDNA等のDNA及びRNAから成る群から選択された標的ポリヌクレオチドの検出による癌の診断に用いることができる[2]。こうした癌は、TFPI2、NDRG4、GATA4、又はGATA5から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする。

【0210】

他の実施形態において、本発明は、RASSF2及びSFRP2等の1つ又は複数の腫瘍抗原に由来するDNA等のDNA及びRNAから成る群から選択された標的ポリヌクレオチドの検出による癌の診断に用いることができる[2]。こうした癌は、RASSF2及びSFRP2から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする。

【0211】

癌以外の遺伝性疾患の診断

10

【0212】

他の好適な実施形態において、本発明は、以下の表Eから選択された1つ又は複数の疾患等、癌以外の1つ又は複数の遺伝病、即ち、遺伝性疾患の診断に用いられる。方法が癌以外の遺伝性疾患の診断に用いられる一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、診断対象の固体に由来するDNA等のDNA及びRNAから成る群から選択される。

【0213】

【表E】

表 E: 疾患	20
CADASIL 症候群	
後期発症型多発性カルボキシラーゼ欠損症	
家族性小脳網膜血管腫症	
線維性狭窄型クローン病	
フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠乏症	
ファブリ病	30
遺伝性コプロポルフィリン症	
色素失調症	
小頭症	
腎嚢胞	
PHF8 遺伝子における突然変異により生じる Siderius 型 X 連鎖性精神遅滞症候群	40
軟骨発育不全症	

【0214】

特定の一実施形態は、CADASIL症候群の診断に関する。他の特定の実施形態は後期発症型多発性カルボキシラーゼ欠損症の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、家族性小脳網膜血管腫症の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、線維性狭窄型クローン病の

50

診断に関する。更に別の特定の実施形態は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠乏症の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、ファブリ病の診断に関する。更に別の特定の  
実施形態は、遺伝性コプロポルフィリン症の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、  
色素失調症の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、小頭症の診断に関する。更に別  
の特定の実施形態は、腎嚢胞の診断に関する。更に別の特定の実施形態は、PHF8遺伝子  
における突然変異により生じるSiderius型X連鎖性精神遅滞症候群の診断に関する。更に別  
の特定の実施形態は、軟骨発育不全症の診断に関する。

【0215】

更に他の実施形態は、血球障害、アミノ酸代謝の異常、有機酸代謝の異常、脂肪酸代謝  
の異常、及び様々な多系統疾患から成る群から選択された1つ又は複数の障害の検出に関  
する。

10

【0216】

一実施形態は、例えば鎌状赤血球貧血(Hb SS)、鎌状赤血球症(Hb S/C)、Hb S/Betaサラ  
セミア(Hb S/Th)、変異型異常ヘモグロビン症(Hb Eを含む)、及びグルコース-6-リン酸脱  
水素酵素欠損症(G6PD)等の血球障害を検出するための、本明細書に開示した方法の使用に  
関する。

【0217】

他の特定の実施形態は、例えばチロシン血症I型(TYR I)、チロシン血症II型(TYR II)、  
チロシン血症III型(TYR III)、アルギニノコハク酸尿症(ASA)、シトルリン血症(CIT)、シ  
トルリン血症II型(CIT II)、フェニルケトン尿症(PKU)、メープルシロップ尿症(MSUD)、  
ホモシスチン尿症(HCY)、良性高フェニルアラニン血症、ピオプテリン補助因子生合成不  
全、ピオプテリン補助因子再生不全、及び高メチオニン血症等のアミノ酸代謝の異常を検  
出するための、本明細書に開示した方法の使用に関する。

20

【0218】

更に他の特定の実施形態は、例えばグルタル酸血症I型(GA I)、ヒドロキシメチルグル  
タリルリアーゼ欠損(HMG)、イソ吉草酸血症(IVA)、3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラ  
ーゼ欠損(3MCC)、メチルマロニル-CoAムターゼ欠損(MUT)、メチルマロン酸尿症cbIA及びc  
bIB型(MMA、CbI A、B)及び、ケトチオラーゼ欠損(BKT)、プロピオン酸血症(PROP)、多  
種CoAカルボキシラーゼ欠損(MCD)、メチルマロン酸血症(CbI C、D)、マロン酸血症、2-メ  
チル3-ヒドロキシ酪酸血症、イソブチリル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損、2-メチルブチリル  
-CoAデヒドロゲナーゼ欠損、3-メチルグルタコニル-CoAヒドラターゼ欠損、グルタル酸血  
症II型、HHH症候群(高アンモニア血症、高オルニチン血症、ホモシトルリン尿症症候群)  
、  
-メチルクロトニルルボキシラーゼ欠損、及びアデノシルコバラミン合成不全等の有  
機酸代謝の異常を検出するための、本明細書に開示した方法の使用に関する。

30

【0219】

更に他の特定の実施形態は、例えば長鎖ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(L  
CHAD)、中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(MCAD)、超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナー  
ゼ欠損(VLCAD)、三官能性タンパク質欠損(TFP)、カルニチン摂取異常(CUD)、中鎖ケトア  
シル-CoAチオラーゼ欠損、ジエノイル-CoAレダクターゼ欠損、グルタル酸血症II型、カル  
ニチンパルミチルトランスフェラーゼ欠損1型、カルニチンパルミチルトランスフェラー  
ゼ欠損2型、短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(SCAD)、カルニチン/アシルカルニチン  
トランスフェラーゼ欠損(Translocase)、短鎖ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠  
損(SHAD)、長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(LCAD)、多種アシル-CoAデヒドロゲナ  
ーゼ欠損(MADD)等の脂肪酸代謝の異常を検出するための、本明細書に開示した方法の使用  
に関する。

40

【0220】

更に他の特定の実施形態は、例えば嚢胞性線維症(CF)、先天性甲状腺機能低下症(CH)、  
ピオチニダーゼ欠損(BIOT)、先天性副腎過形成(CAH)、古典的ガラクトース血症(GALT)、  
ガラクトキナーゼ欠損、及びガラクトースエピメラーゼ欠損等の様々な多系統疾患を検出  
するための、本明細書に開示した方法の使用に関する。

50

## 【0221】

遺伝性疾患の診断は、子供又は成人からの試料において実施し得ることに加え、胎児の試料に対しても診断を実施し得る。

## 【0222】

標的ヌクレオチド出生前診断

## 【0223】

実施形態において、本発明のスクリーニング方法は、出生前診断に用いられる。出生前診断又は出生前診断スクリーニングは、胎児又は胚、即ち、子供が生まれる前の疾病又は状態を検査することである。この実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、DNA等、DNA及びRNAから成る群から選択される。したがって、本発明の一実施形態は、胎児の障害の診断のために、本明細書に開示した方法を使用することに関する。

10

## 【0224】

出生前診断では、偽陽性の検査結果を避けることが不可欠である。したがって、実際には標的ポリヌクレオチドを有していない試料において、標的ポリヌクレオチドが存在することを示す検査結果が存在しないことが不可欠である。この点において、本発明は、その優れた特異性のため、標的ポリヌクレオチドを同定する公知の方法と比較して優れている。

## 【0225】

出生前診断において、標的ポリヌクレオチドは、例えば生検により取得した組織又は体液の試料から、羊水から、胎盤から、又は母親の血液から等、子供より入手可能な任意の生物材料から取得し得る。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、生検により取得した組織又は体液の試料から、羊水から、又は胎盤から取得される。他の特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、母親の血液から取得される。

20

## 【0226】

一実施形態は、先天異常を検出する出生前診断又は出生前スクリーニングに関する。本発明の特定の一実施形態は、例えば、神経管欠損、ダウン症、染色体異常、遺伝子疾患と、二分脊椎、口蓋裂、テイ・サックス病、鎌状赤血球貧血、サラセミア、嚢胞性線維症、及び脆弱性X症候群等の他の状態から成る群から選択された1つ又は複数の先天異常等、1つ又は複数の先天異常の検出を対象とする。特定の一実施形態は、神経管欠損の出生前診断に関する。他の特定の実施形態は、ダウン症の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、染色体異常の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、例えば嚢胞性線維症、8トリソミ、9トリソミ、13トリソミ、18トリソミ、21トリソミ、22トリソミ、又は3倍性X染色体症候群から成る群から選択された1つ又は複数の障害等の遺伝子疾患の出生前診断に関する。特定の好適な一実施形態は、21トリソミの検出に関する。他の特定の実施形態は、13トリソミの検出に関する。更に他の特定の実施形態は、18トリソミの検出に関する。他の特定の実施形態は、嚢胞性線維症の検出に関する。更に他の特定の実施形態は、二分脊椎の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、口蓋裂の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、テイ・サックス病の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、鎌状赤血球貧血の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、サラセミアの出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、嚢胞性線維症の出生前診断に関する。更に他の特定の実施形態は、脆弱性X症候群の出生前診断に関する。

30

40

## 【0227】

他の一実施形態は、例えば、男女の産み分け又は子供等の父親の判定等、一般に先天異常と見做されない特徴を判断する目的の胎児スクリーニングに関する。特定の一実施形態は、子供の性別判定の出生前検知に関する。他の特定の実施形態は、父親の出生前判定に関する。

## 【0228】

アンチセンス療法のモニタリング

## 【0229】

アンチセンス療法は、例えば遺伝性疾患又は感染症の治療の形態である。特定の遺伝子

50

の遺伝子配列が特定の疾病の原因であることが知られている場合に、例えば、その遺伝子が生成するメッセンジャRNA(mRNA)との結合により、その遺伝子を効果的に「オフ」にすることで、遺伝子を不活性化する核酸の鎖を合成することができる。したがって、本発明の一実施形態は、アンチセンス療法において用いられるポリヌクレオチドを検出するための、本明細書に開示した方法の使用に関する。実施形態において、ポリヌクレオチドは、本明細書に定めたような、自然発生が知られていないヌクレオチドにより形成された標的ポリヌクレオチド、或いは、自然発生する標的ポリヌクレオチドと自然発生が知られていないヌクレオチドにより形成された標的ポリヌクレオチドとの混合物である。一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、LNA修飾DNA、LNA修飾RNA及び/又はPNAを含む。

【0230】

特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、疾病の原因である遺伝子が生成するメッセンジャRNA(mRNA)に結合する。他の特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、pre-mRNAのスプライシング部位に結合することにより、mRNAのエクソンの内容を修飾する。

【0231】

特定の実施形態において、アンチセンス療法は、本明細書に開示した1つ又は複数の癌、糖尿病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、デュシェンヌ型筋ジストロフィ、サイトメガロウイルス性網膜と、喘息及び炎症性要素のある関節炎等の疾病との治療において使用するためのものである。

【0232】

血縁者の識別

【0233】

一実施形態において、本発明の方法は、それぞれのDNAプロフィールによる個体の識別に用いられる。

【0234】

本明細書に開示した方法が血縁者の識別に用いられる実施形態において、検出される標的ポリヌクレオチドは、1つ又は複数のDNA及び/又はRNA等、自然発生するものである。

【0235】

具体的な実施形態は、例えばD21S11、D7S820、TH01、D13S317、及びD19S433をDNAマーカーとして使用して、例えば子供の母親又は父親の識別等、血縁者とされる人の識別のために本発明による方法を使用することに関する。

【0236】

特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、例えば糞便、血液、精液、脳脊髄液(CSF)、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、皮膚細胞、毛髪、骨、歯、或いは私物(例えば、歯ブラシ、剃刀等)又は試料(例えば、精子又は生検の組織又は液体)からの適切な液体又は組織、或いはヒト又は動物の他の部分構造から等、任意の生物材料から取得し得る。

【0237】

個別化医療

【0238】

個別化医療は、個々の患者に関する情報の系統的使用を重視して、その患者の予防的及び治療的処置を選択又は最適化する医学的モデルである。本発明は、個別化医療に使用することができる。1つ又は複数の特定の標的DNA配列の検出は、例えば、投与すべき薬剤及び/又は薬剤投与量を決定するために用いることができる。

【0239】

分析対象の試料の種類

【0240】

本発明は、人体又は動物体からの試料等、任意の試料に由来するDNA等の標的ポリヌクレオチドの検出に関する。他の実施形態において、標的ヌクレオチドは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物に由来する。更に他の実施

10

20

30

40

50

形態において、標的ポリヌクレオチドは、人体又は動物体からの試料から単離される。

【0241】

試料のソースは、人間、動物、鳥、昆虫、植物、藻類、菌類、酵母、ウイルス、バクテリア及びファージ、多細胞及び単細胞生物等を含め、生体及び非生体であるソースからの試料を含む。

【0242】

ヒト及び動物試料は、糞便、血液、精液、脳脊髄液(CSF)、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、皮膚細胞、毛髪、骨、歯、或いは私物(例えば、歯ブラシ、剃刀等)又は試料(例えば、精子又は生検の組織又は液体)からの適切な液体又は組織、或いはヒト又は動物の他の部分構造を含む。試料は、したがって、固体、半固体、又は流動性試料となり得る。

10

【0243】

病原体のソースは、1つ又は複数のバクテリア、ウイルス、寄生虫、及び他の感染性微生物を含む。他のソースは、飲用水、下水、又は土等の環境試料となり得る。

【0244】

単離すべき試料は、侵襲性又は非侵襲性の試料となる場合がある。侵襲性の試料採取の例には、血液の採取、組織、臓器、又はその一部の(例えば生検による)切除、及び脳脊髄液の採取(腰椎穿刺)が含まれる。非侵襲性の試料採取の例には、外部に分泌された流体又は物質(例えば、痰、尿、糞便)の採取が含まれる。

【0245】

分析対象となる試料は、DNAの単離、精製、又は濃縮のために処理することができる。

20

【0246】

診断又は検査対象の個人

【0247】

診断又は検査の対象となる個人は、男性又は女性等の人間にすることができる。診断対象の個人は、胎児、幼児、小児、又は成人等、あらゆる年齢の人間にすることができる。

【0248】

診断対象の胎児は、あらゆる週齢であってよく、例として妊娠8乃至40週、例えば妊娠12乃至25週、例として妊娠16乃至20週であってよい。診断対象の他の任意の個人は、新生児から120歳まで、あらゆる年齢であってよく、例えば0乃至6ヶ月、例として6乃至12ヶ月、例えば1乃至5歳、例として5乃至10歳、例えば10乃至15歳、例として15乃至20歳、例えば20乃至25歳、例として25乃至30歳、例えば30乃至35歳、例として35乃至40歳、例えば40乃至45歳、例として45乃至50歳、例えば50乃至60歳、例として60乃至70歳、例えば70乃至80歳、例として80乃至90歳、例えば90乃至100歳、例として100乃至110歳、例えば110乃至120歳であってよい。

30

【0249】

診断及び/又は治療対象の個人は、白人、黒人、東南アジア人、モンゴロイド人種の人、エチオピア人種の人、黒人種の人、アメリカインディアン人種の人、又はマレー人種の人等、あらゆる人種にすることができる。

【0250】

診断及び/又は治療対象の個人は、健康な状態、病気の状態、1つ又は複数の疾病と診断された状態である場合、1つ又は複数の疾病の1つ又は複数の症状を有する場合、無症状である場合、或いは、遺伝的に1つ又は複数の疾病になる傾向を揺する場合がある。

40

【0251】

診断対象の個人は、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物から成る群から選択することができる。

【0252】

他の用途

【0253】

原則として、本発明は、DNA及び/又はRNA等、自然発生ヌクレオチドにより形成され得

50

る、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得るポリヌクレオチドの検出が関連する、任意の方法において使用し得る。

【0254】

法遺伝学

【0255】

本発明による方法は、実父確定検査又は実母確定検査を含め、法遺伝学のために使用し得る。本明細書に開示した方法が法遺伝学において使用される実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチドにより形成される。

【0256】

したがって、本発明の一実施形態は、法遺伝学(法医学と短縮される場合が多い)における本明細書に開示した方法の使用に関する。したがって、方法は、法制度において関心の対象となる問題に答えるために、広範囲の科学において使用し得る。特定の一実施形態は、犯罪又は民事訴訟に関連した本発明の方法の使用に関する。

10

【0257】

一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、被害者及び/又は犯罪者により提供され得る。特定の一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、被害者により提供される。他の特定の実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、犯罪容疑者等、犯罪者により提供される。

【0258】

本発明の特定の一実施形態は、法医病理学における本明細書に開示した方法の使用に関する。したがって、方法は、死体の検査により死亡の原因を決定することに関する病理学の一分野において使用され得る。

20

【0259】

本発明の他の特定の一実施形態は、例えば犯罪被害者の小埋蔵物又は所持品の特定、犯罪者の小埋蔵物又は所持品の特定、及び/又は、例えば墓地の可能性のある場所及び/又は共同墓地に埋葬された場合等の人間の遺体の回収等、法考古学における本明細書に開示した方法の使用に関する。

【0260】

本発明の他の特定の一実施形態は、法医人類学を支援するための本明細書に開示した方法の使用に関する。したがって、実施形態は、例えば人種、性別、年齢、身長等、遺体に基づく特定の特徴の判定等、遺体の識別における方法の使用に関する。

30

【0261】

本発明の他の特定の一実施形態は、法植物学における本明細書に開示した方法の使用に関する。したがって、実施形態は、例えば、身体又は犯罪現場で発見された葉、種子、及び花粉等から、犯罪の可能性に関する情報を得るための方法の使用に関する。

【0262】

本発明の他の特定の一実施形態は、例えば、強姦犯の特定等、強姦の捜査における本明細書に開示した方法の使用に関する。

【0263】

本発明の他の特定の一実施形態は、実父確定検査又は実母確定検査における本明細書に開示した方法の使用に関する。

40

【0264】

定量的RNA解析

【0265】

本発明の他の用途は、人間又は動物における遺伝子発現の解析である。一実施形態において、本明細書に開示した方法は、定量的RNA解析、即ち、標的RNAの定量化のために用いることができる。

【0266】

微生物の検出

【0267】

50

本発明は、更に、微生物の分類に使用することもできる。したがって、標的DNA及び/又はRNAは、1つ又は複数のバクテリア、1つ又は複数のウイルス、1つ又は複数の菌類、1つ又は複数のプリオン、及び/又は1つ又は複数の原虫に由来し得る。

【0268】

更に、方法は、検査した個人からの試料において発見されたバクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、及び/又は原虫から、DNA及び/又はRNA等の標的ポリヌクレオチドを検出するために使用し得る。したがって、一実施形態において、方法は、感染症を引き起こし得る特定の微生物を検出するために使用し得るが、しかしながら、本発明は、連鎖球菌又はサルモネラ菌の様々な血清型等、同じ科のバクテリアの様々な血清型を分類するためにも使用し得るものであり、下記を参照されたい。

10

【0269】

したがって、本発明の一実施形態は、例えば、寄生種による宿主生物のコロニー形成である感染症の検出に関する。特定の実施形態において、感染症は、例えば、1つ又は複数のバクテリア、1つ又は複数のウイルス、1つ又は複数の菌類、1つ又は複数のプリオン、及び/又は1つ又は複数の原虫等の微生物又は寄生微生物により発生する

【0270】

感染症の診断は、特異的な兆候及び症状がまれであるため、困難となる場合がある。本発明の一実施形態は、例えば、不快感、発熱、及び悪寒等の症状を引き起こすバクテリア及びウイルス感染症の検出に関する。診断では、特異的感染症の原因を識別することが困難である場合が多い。

20

【0271】

実施形態において、本発明の方法は、以下の疾病群、即ち、ヘリコバクターピロリ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、骨髄炎、ライム病、クラミジア、ウイルスに起因する感染症、及びバクテリアに起因する感染症の1つ又は複数の診断に使用し得る。

【0272】

本発明の特定の一実施形態は、胃の炎症に関連し、胃潰瘍及び胃炎の一般的な原因となるヘリコバクターピロリを検出するための本明細書に開示した方法に関する。

【0273】

本発明の特定の一実施形態は、主に皮膚に影響を及ぼすメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を検出するための本明細書に開示した方法に関する。

30

【0274】

本発明の特定の一実施形態は、様々なバクテリアに起因する骨感染症である骨髄炎を検出するための本明細書に開示した方法に関する。

【0275】

本発明の特定の一実施形態は、ボレリア属に属する少なくとも3種のバクテリアに起因するライム病を検出するための本明細書に開示した方法に関する。

【0276】

本発明の特定の一実施形態は、一般的な性感染症であり、女性生殖器に損傷を与え、永久不妊を引き起こす恐れがあるクラミジアを検出するための本明細書に開示した方法に関する。

40

【0277】

本発明の特定の一実施形態は、例えば、はしか、肝炎、ヘルペス、染性単核球症、HIV、肝炎、単純ヘルペス、及び、全ての哺乳類に共通である内在性レトロウイルス及びサイトメガロウイルス(CMV)から成る非限定的な群から選択された感染症等、ウイルス感染に起因する感染症を検出するための本明細書に開示した方法に関する。

【0278】

本発明の特定の一実施形態は、バクテリアに起因する感染症を検出するための本明細書に開示した方法に関する。

【0279】

実施形態において、本発明の方法は、飼料、食物、飲用水等の試料といった、飼料、食

50

物、土、飲用水等の試料の微生物汚染を分析するために用いられる。

【 0 2 8 0 】

一実施形態において、標的DNA及び/又はRNAは、以下の表Fに列挙したバクテリアの1つ又は複数に由来するもの等、1つ又は複数のバクテリアに由来する。

【 0 2 8 1 】



【表 F - 2】

Alcaligenes faecalis、Alcaligenes latus、Alcaligenes xylosoxidans、  
 Alishewanella 種、Alterococcus 種、Anaplasma phagocytophilum、Anaplasma  
 marginale、Aquamonas 種、Arcanobacterium haemolyticum、Aranicola 種、  
 Arsenophonus 種、Azotivirga 種、Azotobacter vinelandii、Azotobacter  
 chroococcum、Bacillary dysentery(細菌性赤痢)、バチルス種: Bacillus  
 abortus(Brucella melitensis biovar abortus)、Bacillus anthracis(炭疽菌)、  
 Bacillus brevis、Bacillus cereus、Bacillus coagulans、Bacillus fusiformis、  
 Bacillus globigii、Bacillus licheniformis、Bacillus megaterium、Bacillus  
 mycoides、Bacillus natto、Bacillus stearothermophilus、Bacillus subtilis、  
 Bacillus sphaericus、Bacillus thuringiensis、バクテロイデス種: Bacteroides  
 forsythus(Tannerella forsythensis)、Bacteroides acidifaciens、Bacteroides  
 distasonis(Parabacteroides distasonis として再分類)、Bacteroides  
 gingivalis、Bacteroides gracilis、Bacteroides fragilis、Bacteroides oris、  
 Bacteroides ovatus、Bacteroides putredinis、Bacteroides pyogenes、  
 Bacteroides stercoris、Bacteroides suis、Bacteroides tectus、Bacteroides  
 thetaiotaomicron、Bacteroides vulgatus、バルトネラ種: Bartonella alsatica、  
 Bartonella bacilliformis、Bartonella birtlesii、Bartonella bovis、Bartonella  
 capreoli、Bartonella clarridgeiae、Bartonella doshiae、Bartonella  
 elizabethae、Bartonella grahamii、Bartonella henselae(ネコ引つ掻き熱)、  
 Bartonella koehlerae、Bartonella muris、Bartonella peromysci、Bartonella  
 quintana、Bartonella rochalimae、Bartonella schoenbuchii、Bartonella  
 talpae、Bartonella taylorii、Bartonella tribocorum、Bartonella vinsonii spp.  
 Arupensis、Bartonella vinsonii spp. Berkhoffii、Bartonella vinsonii spp.  
 Vinsonii、Bartonella washoensis、BCG(カルメット・ゲラン桿菌)、Bergeyella  
 zoohelcum(Weeksella zoohelcum)、Bifidobacterium bifidum、プラストバク  
 ター種、Blochmannia 種、ボルデテラ種: 'Bordetella ansorpii'、Bordetella  
 avium、Bordetella bronchiseptica、Bordetella hinzii、Bordetella holmesii、  
 Bordetella parapertussis、Bordetella pertussis(百日咳)、Bordetella petrii、  
 Bordetella trematum、ボレリア種、Borrelia burgdorferi、Borrelia afzelii、  
 Borrelia anserina、Borrelia garinii、Borrelia valaisiana、Borrelia hermsii、  
 Borrelia Parkeri、Borrelia recurrentis、Bosea 種、Bradyrhizobium 種、  
 Brenneria 種、ブルセラ種: Brucella abortus、Brucella canis、Brucella  
 melitensis、Brucella neotomae、Brucella ovis、Brucella suis、Brucella  
 pinnipediae、ブフネラ種、Budvicia 種、バークホルデリア種: Burkholderia  
 cepacia(Pseudomonas cepacia)、Burkholderia mallei(Pseudomonas

10

20

30

40

【表 F - 3】

mallei/Actinobacillus mallei)、Burkholderia pseudomallei(Pseudomonas pseudomallei)、Buttiauxella 種、Calymmatobacterium granulomatis、カンピロバクター種:Campylobacter coli、Campylobacter concisus、Campylobacter curvus、Campylobacter fetus、Campylobacter gracilis、Campylobacter helveticus、Campylobacter hominis、Campylobacter hyointestinalis、Campylobacter insulaenigrae、Campylobacter jejuni、Campylobacter lanienae、Campylobacter lari、Campylobacter mucosalis、Campylobacter rectus、Campylobacter showae、Campylobacter sputorum、Campylobacter upsaliensis、Capnocytophaga canimorsus(Dysgonic fermenter type 2)、コリネバクテリウム種、Cardiobacterium hominis、セデセア種、クラミジア種:Chlamydia trachomatis(性病性リンパ肉芽腫)、Chlamydia muridarum、Chlamydia suis、クラミドフィラ種:Chlamydophila pneumoniae、Chlamydophila psittaci(オウム病)、Chlamydophila pecorum、Chlamydophila abortus、Chlamydophila felis、Chlamydophila caviae、シトロバクター種:Citrobacter amalonaticus、Citrobacter braakii、Citrobacter farmeri、Citrobacter freundii、Citrobacter gillenii、Citrobacter intermedius、Citrobacter koseri 別名 Citrobacter diversus、Citrobacter murlinae、Citrobacter rodentium、Citrobacter sedlakii、Citrobacter werkmanii、Citrobacter youngae、クロストリジウム種:Clostridium botulinum、Clostridium difficile、Clostridium novyi、Clostridium septicum、Clostridium tetani(破傷風)、Clostridium welchii(ウェルシュ菌)、コリネバクテリウム種:Corynebacterium diphtheriae(ジフテリア)、Corynebacterium amycolatum、Corynebacterium aquaticum、Corynebacterium bovis、Corynebacterium equi、Corynebacterium flavescens、Corynebacterium glutamicum、Corynebacterium haemolyticum、Corynebacterium jeikeiun(JK 群コリネバクテリア)、Corynebacterium minutissimum(紅色陰癬)、Corynebacterium parvum(別名 Propionibacterium acnes)、Corynebacterium pseudodiphtheriticum(別名 Corynebacterium hofmannii)、Corynebacterium pseudotuberculosis(別名 Corynebacterium ovis)、Corynebacterium pyogenes、Corynebacterium urealyticum(D2 群コリネバクテリア)、Corynebacterium renale、Corynebacterium striatum、Corynebacterium tenuis(Trichomycosis palmellina、Trichomycosis axillaris)、Corynebacterium ulcerans、Corynebacterium xerosis、Coxiella burnetii(Q 熱)、Cronobacter 種:Cronobacter sakazakii、Cronobacter malonaticus、Cronobacter turicensis、Cronobacter muytjensii、Cronobacter dublinensis、Delftia

10

20

30

40

【表 F - 4】

acidovorans(*Comamonas acidovorans*)、*Dickeya* 種、エドワードシエラ種、*Eikenella corrodens*、エンテロバクター種:*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter sakazakii*、エンテロコッカス種:*Enterococcus avium*、*Enterococcus durans*、*Enterococcus faecalis*(*Streptococcus faecalis*/D 群連鎖球菌)、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus solitarius*、*Enterococcus gallinarum*、*Enterococcus maloratus*、*Ehrlichia chaffeensis*、*Erysipelothrix rhusiopathiae*、エルウィニア種、エシェリキア種:*Escherichia adecarboxylata*、*Escherichia albertii*、*Escherichia blattae*、*Escherichia coli*、*Escherichia fergusonii*、*Escherichia hermannii*、*Escherichia vulneris*、*Ewingella* 種、フラボバクテリウム種:*Flavobacterium aquatile*、*Flavobacterium branchiophilum*、*Flavobacterium columnare*、*Flavobacterium flevense*、*Flavobacterium gondwanense*、*Flavobacterium hydatis*、*Flavobacterium johnsoniae*、*Flavobacterium pectinovorum*、*Flavobacterium psychrophilum*、*Flavobacterium saccharophilum*、*Flavobacterium salegens*、*Flavobacterium scophthalmum*、*Flavobacterium succinans*、*Francisella tularensis*(野兎病)、*Francisella novicida*、*Francisella philomiragia*、フゾバクテリウム種:*Fusobacterium necrophorum*(ルミエール症候群/*Sphaerophorus necrophorus*)、*Fusobacterium nucleatum*、*Fusobacterium polymorphum*、*Fusobacterium novum*、*Fusobacterium mortiferum*、*Fusobacterium varium*、*Gardnerella vaginalis*、*Gemella haemolysans*、*Gemella morbillorum*(*Streptococcus morbillorum*)、*Grimontella* 種、ヘモフィルス種:*Haemophilus aegyptius*(コッホ・ウィークス菌)、*Haemophilus aphrophilus*、*Haemophilus avium*、*Haemophilus ducreyi*(軟性下疳)、*Haemophilus felis*、*Haemophilus haemolyticus*、*Haemophilus influenzae*(パイファー菌)、*Haemophilus paracuniculus*、*Haemophilus parahaemolyticus*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Haemophilus paraphrophilus*(*Aggregatibacter aphrophilus*)、*Haemophilus pertussis*、*Haemophilus pittmaniae*、*Haemophilus somnus*、*Haemophilus vaginalis*、ハフニア種、*Hafnia alvei*、ヘリコバクター種:*Helicobacter acinonychis*、*Helicobacter anseris*、*Helicobacter aurati*、*Helicobacter bilis*、*Helicobacter bizzoeronii*、*Helicobacter brantae*、*Helicobacter Canadensis*、*Helicobacter canis*、*Helicobacter cholecystus*、*Helicobacter cinaedi*、*Helicobacter cynogastricus*、*Helicobacter felis*、*Helicobacter fennelliae*、*Helicobacter ganmani*、*Helicobacter heilmannii*(*Gastrospirillum hominis*)、*Helicobacter*

10

20

30

40

【表 F - 5】

hepaticus、 *Helicobacter mesocricetorum*、 *Helicobacter marmotae*、  
*Helicobacter muridarum*、 *Helicobacter mustelae*、 *Helicobacter pametensis*、  
*Helicobacter pullorum*、 *Helicobacter pylori*(胃潰瘍)、 *Helicobacter rappini*、  
*Helicobacter rodentium*、 *Helicobacter salomonis*、 *Helicobacter trogontum*、  
*Helicobacter typhlonius*、 *Helicobacter winghamensis*、 ヒト顆粒球エーリキ  
 ア症(*Anaplasma phagocytophilum*/*Ehrlichia phagocytophila*)、 Human  
 monocytotropic ehrlichiosis(*Monocytic ehrlichiosis*/*Ehrlichia chaffeensis*)、  
 クレブシエラ種:*Klebsiella granulomatis*(*Calymmatobacterium*  
*granulomatis*)、 *Klebsiella mobilis*、 *Klebsiella ornithinolytica*、 *Klebsiella*  
*oxytoca*、 *Klebsiella ozaenae*、 *Klebsiella planticola*、 *Klebsiella pneumoniae*、  
*Klebsiella rhinoscleromatis*、 *Klebsiella singaporensis*、 *Klebsiella terrigena*、  
*Klebsiella trevisanii*、 *Klebsiella variicola*、 *Kingella kingae*、 クライベラ種、  
 ラクトバチルス種:*Lactobacillus acetotolerans*、 *Lactobacillus acidifarinae*、  
*Lactobacillus acidipiscis*、 *Lactobacillus acidophilus*(デーデルライン桿菌)、  
*Lactobacillus agilis*、 *Lactobacillus algidus*、 *Lactobacillus alimentarius*、  
*Lactobacillus amyolyticus*、 *Lactobacillus amylophilus*、 *Lactobacillus*  
*amyotrophicus*、 *Lactobacillus amylovorus*、 *Lactobacillus animalis*、  
*Lactobacillus antri*、 *Lactobacillus apodemi*、 *Lactobacillus aviarius*、  
*Lactobacillus bif fermentans*、 *Lactobacillus brevis*、 *Lactobacillus buchneri*、  
*Lactobacillus camelliae*、 *Lactobacillus casei*、 *Lactobacillus catenaformis*、  
*Lactobacillus ceti*、 *Lactobacillus coleohominis*、 *Lactobacillus collinoides*、  
*Lactobacillus composti*、 *Lactobacillus concavus*、 *Lactobacillus coryniformis*、  
*Lactobacillus crispatus*、 *Lactobacillus crustorum*、 *Lactobacillus curvatus*、  
*Lactobacillus delbrueckii*、 *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*、  
*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Lactis*、 *Lactobacillus diolivorans*、  
*Lactobacillus equi*、 *Lactobacillus equigenerosi*、 *Lactobacillus farraginis*、  
*Lactobacillus farciminis*、 *Lactobacillus fermentum*、 *Lactobacillus fornicalis*、  
*Lactobacillus fructivorans*、 *Lactobacillus frumenti*、 *Lactobacillus*  
*fuchuensis*、 *Lactobacillus gallinarum*、 *Lactobacillus gasseri*、 *Lactobacillus*  
*gastricus*、 *Lactobacillus ghanensis*、 *Lactobacillus graminis*、 *Lactobacillus*  
*hammesii*、 *Lactobacillus hamsteri*、 *Lactobacillus harbinensis*、 *Lactobacillus*  
*hayakitensis*、 *Lactobacillus helveticus*、 *Lactobacillus hilgardii*、  
*Lactobacillus homohiochii*、 *Lactobacillus iners*、 *Lactobacillus ingluviei*、  
*Lactobacillus intestinalis*、 *Lactobacillus jensenii*、 *Lactobacillus johnsonii*、  
*Lactobacillus kalixensis*、 *Lactobacillus kefiranofaciens*、 *Lactobacillus*

10

20

30

40

【表 F - 6】

kefiri、Lactobacillus kimchii、Lactobacillus kitasatonis、Lactobacillus kunkeei、Lactobacillus leichmannii、Lactobacillus lindneri、Lactobacillus malefermentans、Lactobacillus mali、Lactobacillus manihotivorans、Lactobacillus mindensis、Lactobacillus mucosae、Lactobacillus murinus、Lactobacillus nagelii、Lactobacillus namurensis、Lactobacillus nantensis、Lactobacillus oligofermentans、Lactobacillus oris、Lactobacillus panis、Lactobacillus pantheris、Lactobacillus parabrevis、Lactobacillus parabuchneri、Lactobacillus paracollinoides、Lactobacillus parafarraginis、Lactobacillus parakefiri、Lactobacillus paralimentarius、Lactobacillus paraplantarum、Lactobacillus pentosus、Lactobacillus perolens、Lactobacillus plantarum、Lactobacillus pontis、Lactobacillus psittaci、Lactobacillus rennini、Lactobacillus reuteri、Lactobacillus rhamnosus、Lactobacillus rimae、Lactobacillus rogosae、Lactobacillus rossiae、Lactobacillus ruminis、Lactobacillus saerimneri、Lactobacillus sakei、Lactobacillus salivarius、Lactobacillus sanfranciscensis、Lactobacillus satsumensis、Lactobacillus secaliphilus、Lactobacillus sharpeae、Lactobacillus siliginis、Lactobacillus spicheri、Lactobacillus suebicus、Lactobacillus thailandensis、Lactobacillus ultunensis、Lactobacillus vaccinostercus、Lactobacillus vaginalis、Lactobacillus versmoldensis、Lactobacillus vini、Lactobacillus vitulinus、Lactobacillus zeae、Lactobacillus zymae、Leclercia 種、レジオネラ種: Legionella adelaidensis、Legionella anisa、Legionella beliardensis、Legionella birminghamensis、Legionella bozemanii、Legionella brunensis、Legionella busanensis、Legionella cherrii、Legionella cincinnatiensis、Legionella donaldsonii、Legionella drancourtii、Legionella drozanskii、Legionella erythra、Legionella fairfieldensis、Legionella fallonii、Legionella feeleeii、Legionella geestiana、Legionella genomospecies、Legionella gratiana、Legionella gresilensis、Legionella hackeliae、Legionella impletisoli、Legionella israelensis、Legionella jamestowniensis、'Candidatus Legionella jeonii'、Legionella jordanis、Legionella lansingensis、Legionella londiniensis、Legionella longbeachae、Legionella lytica、Legionella maceachernii、Legionella micdadei、Legionella moravica、Legionella nautarum、Legionella oakridgensis、Legionella parisiensis、Legionella pneumophila、Legionella quateirensis、Legionella quinlivanii、Legionella rowbothamii、Legionella rubrilucens、Legionella sainthelensi、Legionella santicrucis、Legionella

10

20

30

40

【表 F - 7】

shakespearei, Legionella spiritensis, Legionella steigerwaltii, Legionella taurinensis, Legionella tucsonensis, Legionella wadsworthii, Legionella waltersii, Legionella worsleiensis, Legionella yabuuchiae, Leminorella 種、レプトスピラ種:Leptospira interrogans, Leptospira kirschneri, Leptospira noguchii, Leptospira alexanderi, Leptospira weilii, Leptospira genomospecies 1, Leptospira borgpetersenii, Leptospira santarosai, Leptospira inadai, Leptospira fainei, Leptospira broomii, Leptospira licerasiae, Leptospira biflexa, Leptospira meyeri, Leptospira wolbachii, Leptospira genomospecies 3, Leptospira genomospecies 4, Leptospira genomospecies 5, Lepromatous leprosy(Danielssen-Boeck 病), Leptospira canicola, Leptospira hebdomadis, レプトスピラ症(ワイル病/Leptospira icterohaemorrhagiae/Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae), Leptotrichia, リューコノストック種:Leuconostoc carnosum, Leuconostoc citreum, Leuconostoc durionis, Leuconostoc fallax, Leuconostoc ficulneum, Leuconostoc fructosum, Leuconostoc garlicum, Leuconostoc gasicomitatum, Leuconostoc gelidum, Leuconostoc inhae, Leuconostoc kimchii, Leuconostoc lactis, Leuconostoc mesenteroides, Leuconostoc pseudoficulneum, Leuconostoc pseudomesenteroides, リステリア種>Listeria grayi, Listeria innocua, Listeria ivanovii, Listeria monocytogenes(リステリア症), Listeria seeligeri, Listeria welshimeri, Methanobacterium extroquens, Microbacterium multiforme, ミクロコッカス種:Micrococcus antarcticus, Micrococcus flavus, Micrococcus luteus, Micrococcus lylae, Micrococcus mucilaginosus, Micrococcus roseus, Micrococcus sedentarius, Mobiluncus, Moellerella 種、モルガネラ種、モラクセラ種:Moraxella atlantae, Moraxella boevrei, Moraxella bovis, Moraxella canis, Moraxella caprae, Moraxella catarrhalis(Branhamella catarrhalis), Moraxella caviae, Moraxella cuniculi, Moraxella equi, Moraxella lacunata, Moraxella lincolnii, Moraxella nonliquefaciens, Moraxella oblonga, Moraxella osloensis, Moraxella saccharolytica, Morganella morgani, マイコバクテリウム種:Mycobacterium abscessus, Mycobacterium africanum, Mycobacterium agri, Mycobacterium aichiense, Mycobacterium alvei, Mycobacterium arupense, Mycobacterium asiaticum, Mycobacterium aubagnense, Mycobacterium aurum, Mycobacterium austroafricanum, Mycobacterium avium(バテ病/Lady Windermere 症候群), Mycobacterium avium paratuberculosis(ヒトのクロン病及びヒツジのヨーネ病に関係する), Mycobacterium avium silvaticum,	10
	20
	30
	40



【表 F - 9】

<p> <i>parmense</i>, <i>Mycobacterium peregrinum</i>, <i>Mycobacterium phlei</i>,  <i>Mycobacterium phocaicum</i>, <i>Mycobacterium pinnipedii</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>porcinum</i>, <i>Mycobacterium poriferae</i>, <i>Mycobacterium pseudoshottsii</i>,  <i>Mycobacterium pulveris</i>, <i>Mycobacterium psychrotolerans</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>pyrenivorans</i>, <i>Mycobacterium rhodesiae</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>saskatchewanense</i>, <i>Mycobacterium scrofulaceum</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>senegalense</i>, <i>Mycobacterium seoulense</i>, <i>Mycobacterium septicum</i>,  <i>Mycobacterium shimoidei</i>, <i>Mycobacterium shottsii</i>, <i>Mycobacterium simiae</i>,  <i>Mycobacterium smegmatis</i>, <i>Mycobacterium sphagni</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>szulgai</i>, <i>Mycobacterium terrae</i>, <i>Mycobacterium thermoresistibile</i>,  <i>Mycobacterium tokaiense</i>, <i>Mycobacterium triplex</i>, <i>Mycobacterium triviale</i>,  <i>Mycobacterium tuberculosis</i>(ヒトの結核の主要原因), <i>Mycobacterium bovis</i>,  <i>Mycobacterium africanum</i>, <i>Mycobacterium canetti</i>, <i>Mycobacterium caprae</i>,  <i>Mycobacterium pinnipedii'</i>, <i>Mycobacterium tusciae</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>ulcerans</i>(Bairnsdale 潰瘍/Buruli 潰瘍の原因), <i>Mycobacterium vaccae</i>,  <i>Mycobacterium vanbaalenii</i>, <i>Mycobacterium wolinskyi</i>, <i>Mycobacterium</i>  <i>xenopi</i>, マイコプラズマ種:<i>Mycoplasma fermentans</i>, <i>Mycoplasma</i>  <i>genitalium</i>, <i>Mycoplasma hominis</i>, <i>Mycoplasma penetrans</i>, <i>Mycoplasma</i>  <i>phocacerebrale</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, Nanukayami(七日熱/Gikiyami)、  ナイセリア種:<i>Neisseria gonorrhoea</i>(淋菌/淋病), <i>Neisseria meningitidis</i>(髄膜炎菌)、  <i>Neisseria sicca</i>, <i>Neisseria cinerea</i>, <i>Neisseria elongata</i>, <i>Neisseria</i>  <i>flavescens</i>, <i>Neisseria lactamica</i>, <i>Neisseria mucosa</i>, <i>Neisseria</i>  <i>polysaccharea</i>, <i>Neisseria subflava</i>, ニトロバクター種、ノカルジア  種:<i>Nocardia asteroides</i>, <i>Nocardia brasiliensis</i>, <i>Nocardia caviae</i>, <i>Noma</i>(水  瘡/壊疽性口内炎), <i>Obesumbacterium</i>, <i>Oligotropha</i> 種、<i>Orientia</i>  <i>tsutsugamushi</i>(つつが虫病), <i>Oxalobacter formigenes</i>, パンテア種:<i>Pantoea</i>  <i>agglomerans</i>, <i>Pantoea ananatis</i>, <i>Pantoea citrea</i>, <i>Pantoea dispersa</i>, <i>Pantoea</i>  <i>punctata</i>, <i>Pantoea stewartii</i>, <i>Pantoea terrea</i>, パスツレラ種:<i>Pasteurella</i>  <i>aerogenes</i>, <i>Pasteurella anatis</i>, <i>Pasteurella avium</i>, <i>Pasteurella bettyae</i>,  <i>Pasteurella caballi</i>, <i>Pasteurella canis</i>, <i>Pasteurella dagmatis</i>, <i>Pasteurella</i>  <i>gallicida</i>, <i>Pasteurella gallinarum</i>, <i>Pasteurella granulomatis</i>, <i>Pasteurella</i>  <i>langaaensis</i>, <i>Pasteurella lymphangitidis</i>, <i>Pasteurella mairii</i>, <i>Pasteurella</i>  <i>multocida</i>, <i>Pasteurella pneumotropica</i>, <i>Pasteurella skyensis</i>, <i>Pasteurella</i>  <i>stomatis</i>, <i>Pasteurella testudinis</i>, <i>Pasteurella trehalosi</i>, <i>Pasteurella</i>  <i>tularensis</i>, <i>Pasteurella ureae</i>, <i>Pasteurella volantium</i>, ペジオコックス </p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---

## 【表 F - 10】

種:*Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus cellicola*, *Pediococcus claussenii*,  
*Pediococcus damnosus*, *Pediococcus dextrinicus*, *Pediococcus*  
*ethanolidurans*, *Pediococcus inopinatus*, *Pediococcus parvulus*, *Pediococcus*  
*pentosaceus*, *Pediococcus stilesii*, ペプトストレプトコッカス  
種:*Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*,  
*Peptostreptococcus harei*, *Peptostreptococcus hydrogenalis*,  
*Peptostreptococcus indoliticus*, *Peptostreptococcus ivorii*,  
*Peptostreptococcus lacrimalis*, *Peptostreptococcus lactolyticus*,  
*Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus*  
*octavius*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus tetradius*,  
*Peptostreptococcus vaginalis*, フォトラブダス種、*Photorhizobium* 種、  
*Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas gingivalis*, *Pragia* 種、プレボテ  
ラ、プロピオニバクテリウム種:*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium*  
*propionicus*, プロテウス種:*Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus*  
*penneri*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, プロビデンシア種:*Providencia*  
*friedericiana*, *Providencia stuartii*, シュードモナス種:*Pseudomonas*  
*aeruginosa*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas anguilliseptica*,  
*Pseudomonas argentinensis*, *Pseudomonas borbori*, *Pseudomonas*  
*citronellolis*, *Pseudomonas flavescens*, *Pseudomonas mendocina*,  
*Pseudomonas nitroreducens*, *Pseudomonas oleovorans*, *Pseudomonas*  
*pseudoalcaligenes*, *Pseudomonas resinovorans*, *Pseudomonas straminea*,  
*Pseudomonas aurantiaca*, *Pseudomonas aureofaciens*, *Pseudomonas*  
*chlororaphis*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas lundensis*, *Pseudomonas*  
*taetrolens*, *Pseudomonas Antarctica*, *Pseudomonas azotoformans*,  
*Pseudomonas brassicacearum*, *Pseudomonas brenneri*, *Pseudomonas*  
*cedrina*, *Pseudomonas corrugate*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas*  
*gessardii*, *Pseudomonas libanensis*, *Pseudomonas mandelii*, *Pseudomonas*  
*marginalis*, *Pseudomonas mediterranea*, *Pseudomonas meridiana*,  
*Pseudomonas migulae*, *Pseudomonas mucidolens*, *Pseudomonas orientalis*,  
*Pseudomonas panacis*, *Pseudomonas proteolytica*, *Pseudomonas rhodesiae*,  
*Pseudomonas synxantha*, *Pseudomonas thivervalensis*, *Pseudomonas*  
*tolaasii*, *Pseudomonas veronii*, *Pseudomonas denitrificans*, *Pseudomonas*  
*pertucinogena*, *Pseudomonas cremoricolorata*, *Pseudomonas fulva*,  
*Pseudomonas monteili*, *Pseudomonas mosselii*, *Pseudomonas*  
*oryzihabitans*, *Pseudomonas parafulva*, *Pseudomonas plecoglossicida*,

10

20

30

40



【表 F - 1 2】

*Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia*  
*quintana*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia trachomae*, *Rothia dentocariosa*,  
 サルモネラ種:*Salmonella arizonae*, *Salmonella Bongori*, *Salmonella*  
*enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*(腸  
 チフス), *Salmonella typhimurium*, *Salmonella salamae*, *Salmonella*  
*arizonae*, *Salmonella diarizonae*, *Salmonella houtenae*, *Salmonella indica*,  
 Samsonia 種、セラチア種:*Serratia entomophila*, *Serratia ficaria*, *Serratia*  
*fonticola*, *Serratia grimesii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*,  
*Serratia odoriferae*, *Serratia plymuthica*, *Serratia proteamaculans*, *Serratia*  
*quinivorans*, *Serratia rubidaea*, *Serratia ureilytica*, *Shewanella*  
*putrefaciens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*,  
*Shigella sonnei*, *Sodalis* 種、スピリルム種:*Spirillum minus* 鼠咬症、スタヒ  
 ロコッカス種:*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*,  
*Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus cohnii*,  
*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus felis*, *Staphylococcus*  
*haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus intermedius*,  
*Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus*  
*saprophyticus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus simulans*,  
*Staphylococcus vitulus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*,  
 ステノトロホモナス種:*Stenotrophomonas acidaminiphila*,  
*Stenotrophomonas dokdonensis*, *Stenotrophomonas koreensis*,  
*Stenotrophomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas nitritireducens*,  
*Stenotrophomonas rhizophila*, ストレプトバチルス種:*Streptobacillus*  
*moniliformis*(*Streptobacillary* 鼠咬症)、ストレプトコッカス種:A 群連鎖球菌、  
 B 群連鎖球菌、*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus aginosus*,  
*Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus canis*,  
*Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*,  
*Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*,  
*Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*,  
*Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus peroris*,  
*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus ratti*,  
*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*,  
*Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus*  
*thermophilus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus viridans*,  
*Streptococcus uberis*, *Streptococcus zooepidemicus*, テイタメラ種、

10

20

30

40

## 【表 F - 1 3】

Trabulsiella 種、トレポネーマ種:Treponema carateum(ピンタ)、Treponema denticola、Treponema endemicum(ベジエル)、Treponema pallidum(梅毒)、Treponema pertenue(イチゴ腫)、Tropheryma whipplei(ウィップル病)、Tuberculoid leprosy、Ureaplasma urealyticum、ベイヨネラ、ビブリオ種:Vibrio aerogenes、Vibrio aestuarianus、Vibrio agarivorans、Vibrio albensis、Vibrio alginolyticus、Vibrio brasiliensis、Vibrio calviensis、Vibrio campbellii、Vibrio chagasii、Vibrio cholerae(コレラ)、Vibrio cincinnatiensis、Vibrio Comma、Vibrio coralliilyticus、Vibrio crassostreae、Vibrio cyclitrophicus、Vibrio diabolicus、Vibrio diazotrophicus、Vibrio ezurae、Vibrio fischeri、Vibrio fluvialis、Vibrio fortis、Vibrio furnissii、Vibrio gallicus、Vibrio gazogenes、Vibrio gigantis、Vibrio halioticoli、Vibrio harveyi、Vibrio hepatarius、Vibrio hispanicus、Vibrio ichthyenteri、Vibrio kanaloae、Vibrio lentus、Vibrio litoralis、Vibrio logei、Vibrio mediterranei、Vibrio metschnikovii、Vibrio mimicus、Vibrio mytili、Vibrio natriegens、Vibrio navarrensis、Vibrio neonatus、Vibrio neptunius、Vibrio nereis、Vibrio nigripulchritudo、Vibrio ordalii、Vibrio orientalis、Vibrio pacinii、Vibrio parahaemolyticus、Vibrio pectenocida、Vibrio penaeocida、Vibrio pomeroyi、Vibrio ponticus、Vibrio proteolyticus、Vibrio rotiferianus、Vibrio ruber、Vibrio rumoiensis、Vibrio salmonocida、Vibrio scophthalmi、Vibrio splendidus、Vibrio superstes、Vibrio tapetis、Vibrio tasmaniensis、Vibrio tubiashii、Vibrio vulnificus、Vibrio wodanis、Vibrio xuii、Vogesella indigofera、ウィグルスウォーチア種、Wolbachia species、ゼノラブダス種、Yersinia enterocolitica、Yersinia pestis、Yersinia pseudotuberculosis、及び Yokenella 種。

10

20

30

## 【0282】

一実施形態において、標的DNA及び/又はRNAは、以下の表Gに列挙したウイルスの1つ又は複数に由来する。したがって、実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、以下の表Gに列挙したウイルス群から選択されたウイルスに由来する。

40

## 【0283】

【表 G - 1】

表 G:ウイルス	
アベルソンマウス白血病ウイルス(Ab-MLV、A-MuLV)、急性喉頭気管気管支炎(又は HPIV)、Adelaide River virus、アデノ随伴ウイルス群(Dependevirus)、アデノウイルス、African horse sickness virus、African swine fever virus、AIDS ウイルス、アリューシャンミンク病、parvovirus、アルファルファモザイクウイルス、アルファヘルペスウイルス(HSV 1 及び 2 及び水痘を含む)、アルファレトロウイルス(トリ白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス)、	10
Alphavirus、alkhurma virus、ALV 関連ウイルス、Amapari virus、Andean potato mottle virus、Aphthovirus、Aquareovirus、アルボウイルス、アルボウイルス C、アルボウイルス A 群、アルボウイルス B 群、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、Arterivirus、Astrovirus、Ateline herpesvirus group、オーエスキー病ウイルス、Aura virus、Ausduk disease virus、Australian bat lyssavirus、アピアデノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、トリ伝染性気管支炎ウイルス、avian leukemia virus、	20
Avian leukosis virus(ALV)、トリリンパ腫症ウイルス、トリ骨髄芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、avian pneumoencephalitis virus、トリ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、avian type C retrovirus group、トリヘパドナウイルス、アピボックスウイルス、B ウイルス(Cercopithecine herpesvirus 1)、B19 ウイルス(パルボウイルス B19)、Babanki virus、baboon herpesvirus、細菌ウイルス、バキュロウイルス、オオムギ黄化萎縮ウイルス、Barmah Forest virus、bean pod mottle virus、bean rugose mosaic virus、Bebaru virus、	30
Berrimah virus、ベータヘルペスウイルス、ベータレトロウイルス、鳥インフルエンザ、Birnavirus、Bittner virus、BK virus、Black Creek Canal virus、bluetongue virus、ポリビア出血熱ウイルス、Boma disease virus、border disease of sheep virus、borna virus、bovine alphaherpesvirus 1、bovine alphaherpesvirus 2、ウシコロナウイルス、ウシ流行熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、bovine leukosis virus、bovine mammillitis virus、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口炎ウイルス、ウシバルボウイルス、ウシシンシチアウイルス、bovine type C oncovirus、ウシウイルス性下痢症ウイルス、bracovirus、ソラマメモットルウイルス、broad bean stain virus、ブロムモザイクウイルス、Bromovirus、Buggy Creek virus、bullet shaped virus group、ブンヤムウェラウイルス、ブンヤウイルス、バーキッドリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、Bwattany hetero virus、CA ウイルス(Croup-associated virus/parainfluenza virus type 2)、カリチウイルス、カリフォルニア脳炎ウイ	40

【表 G - 2】

ルス、ラクダ痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、canid herpesvirus、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペスウイルス、canine minute virus、イヌパルボウイルス、Cano Delgadito virus、カピロウイルス、caprine arthritis virus、caprine encephalitis virus、ヤギヘルペスウイルス、カプリポックスウイルス、カルジオウイルス、カーラウイルス、カーモウイルス、carrot mottle virus、Cassia yellow blotch virus、カリモウイルス、カリフラワーモザイクウイルス、caviid herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 2、cereal yellow dwarf virus、Chandipura virus、Changuinola virus、channel catfish virus、Charleville virus、水痘ウイルス、チクングニヤウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、Chordopoxvirinae、chub reovirus、chum salmon virus、クロステロウイルス、球菌ウイルス、Coho salmon reovirus、coital exanthema virus、コロラドダニ熱ウイルス、Coltivirus Columbia SK virus、Commelina yellow mottle virus、かぜウイルス、コモウイルス、Condylomata accuminata、先天性サイトメガロウイルス、伝染性膿瘡ウイルス、伝染性膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリパルタウイルス、coryza virus、ササゲクロロティックモットルウイルス、ササゲモザイクウイルス、ササゲウイルス、牛痘ウイルス、コクサッキーウイルス、CPV(細胞質多角体ウイルス)、cricket paralysis virus、クリミア・コンゴ出血性熱ウイルス、croup associated virus、Cryptovirus、ククモウイルス、サイボウイルス、サイトメガロウイルス(HCMV 又はヒトヘルペスウイルス 5 HHV-5)、細胞質多角体ウイルス、Cytorhabdovirus、deer papillomavirus、デルタレトロウイルス(ヒト T リンパ好性ウイルス)、Deformed wing virus DWV、デング熱、デンソウイルス、ディペンドウイルス、ドーリウイルス、ダイアンソウイルス、ジプロルナウイルス、DNA ウイルス、Dobrava-Belgrade Virus、イヌインフルエンザ、Drosophila C virus、アヒル B 型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス 1、アヒル肝炎ウイルス 2、duovirus、Duvenhage virus、eastern equine encephalitis virus、eastern equine encephalomyelitis virus、エボラウイルス、Ebola-like virus、エコーウイルス、エコーウイルス 10、エコーウイルス 28、エコーウイルス 9、エクトロメリアウイルス、EEE ウイルス(Eastern equine encephalitis virus)、EIA ウイルス(ウマ伝染性貧血)、EMC ウイルス(脳心筋炎)、Emiliana huxleyi virus 86、脳炎ウイルス、encephalomyocarditis virus、内在性レトロウイルス、エンテロウイルス、Entomopoxvirinae、Entomopoxvirus A、Entomopoxvirus B、Entomopoxvirus C、enzyme elevating virus、epidemic hemorrhagic fever virus、流行性出血熱ウイルス、イプシロンレトロウイルス、エプスタイン・バ

10

20

30

40

【表 G - 3】

ーウイルス(EBV;ヒトヘルペスウイルス 4 HHV-4)、equid alphaherpesvirus 1、  
 equid alphaherpesvirus 4、equid herpesvirus 2、ウマ流産ウイルス、ウマ動  
 脈炎ウイルス、equine encephalosis virus、ウマ伝染性貧血ウイルス、equine  
 morbillivirus、equine rhinopneumonitis virus、ウマリノウイルス、  
 Eubenangu virus、European elk papillomavirus、European swine fever  
 virus、Everglades virus、Eyach virus、ファバウイルス、felid herpesvirus 1、  
 ネコカリチウイルス、feline fibrosarcoma virus、ネコヘルペスウイルス、feline  
 immunodeficiency virus、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病/肉腫ウイル  
 ス、ネコ白血病ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコパルボウイルス、  
 ネコ肉腫ウイルス、feline syncytial virus、フィジウイルス、Filovirus、フラ  
 ンダーズウイルス、フラビウイルス、口蹄病ウイルス、Fort Morgan virus、  
 Four Corners hantavirus、トリアデノウイルス 1、鶏痘ウイルス、フレンドウ  
 イルス、フロウイルス、Gammaherpesvirinae、ガンマレトロウイルス、GB  
 ウイルス C (GBV-C、旧 G 型肝炎ウイルス)、ジェミニウイルス、German measles  
 virus、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイルス、ミドリザルウイルス  
 (mullburg)、glandular fever virus、ヤギ痘ウイルス、golden shinner virus、  
 Gonometa virus、ガチョウパルボウイルス、granulosis virus、グロスウイル  
 ス、ground squirrel hepatitis B virus、A 群アルボウイルス、グアナリトウイ  
 ルス、モルモットサイトメガロウイルス、guinea pig type C virus、ハンタウ  
 イルス、hard clam reovirus、hare fibroma virus、HCMV(ヒトサイトメガロ  
 ウイルス)、ヘルパーウイルス、hemadsorption virus 2、hemagglutinating  
 virus of Japan、出血熱ウイルス、ヘンドラウイルス、Henipaviruses、へパド  
 ナウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型(デ  
 ルタ)肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、G 型肝炎ウイルス、  
 非 A-非 B 型肝炎ウイルス、heptoencephalomyelitis reovirus 3、へパトウイ  
 ルス、heron hepatitis B virus、ヘルペス B ウイルス、単純疱疹ウイルス、単  
 純疱疹ウイルス 1、単純疱疹ウイルス 2、ヘルペスウイルス、帯状疱疹、ヘル  
 ペスウイルス 6、ヘルペスウイルス 7、ヘルペスウイルス 8、Herpesvirus ateles、  
 Herpesvirus hominis、Herpesvirus saimiri、Herpesvirus suis、Herpesvirus  
 varicellae、Highlands J virus、Hirame rhabdovirus、HIV-1、豚コレラウイル  
 ス、ホルデイウイルス、Horse Flu、HTLV-1、HTLV-2、ヒトアデノウイル  
 ス 2、ヒトアルファヘルペスウイルス 1、ヒトアルファヘルペスウイルス 2、ヒ  
 トアルファヘルペスウイルス 3、human B lymphotropic virus、human  
 betaherpesvirus 5、ヒトコロナウイルス、Human enterovirus A、Human  
 enterovirus B、Human Flu、human foamy virus、ヒトガンマヘルペスウイ

10

20

30

40

【表 G - 4】

ルス 4、ヒトガンマヘルペスウイルス 6、ヒト A 型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 1 型、ヒトヘルペスウイルス 2 型、ヒトヘルペスウイルス 3 型、ヒトヘルペスウイルス 4 型、ヒトヘルペスウイルス 6 型、ヒトヘルペスウイルス 8 型、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト免疫不全ウイルス 1、ヒト免疫不全ウイルス 2、Human metapneumovirus、ヒト乳頭腫ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型、ヒト T 細胞白血病ウイルス II 型、ヒト T 細胞白血病ウイルス III 型、ヒト T 細胞リンパ腫ウイルス I 型、ヒト T 細胞リンパ腫ウイルス II 型、human T cell lymphotropic virus type 1、human T cell lymphotropic virus type 2、human T lymphotropic virus I、human T lymphotropic virus II、human T lymphotropic virus III、ichnovirus、Iharvirus、乳児胃腸炎ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、infectious haematopoietic necrosis virus、伝染性豚臓壊死症ウイルス、インフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス A、インフルエンザウイルス B、インフルエンザウイルス C、インフルエンザウイルス D、インフルエンザウイルス pr8、insect iridescent virus、昆虫ウイルス、干渉性ウイルス、イリドウイルス、イサウイルス、Japanese B virus、日本脳炎ウイルス、JC ウイルス、フニンウイルス、Johnson grass mosaic virus、カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ケメロボウイルス、Kilham's rat virus、Klamath virus、Kolongo virus、Korean hemorrhagic fever virus、kumba virus、Kumlinge virus、Kunjin virus、キャサヌール森林病、Kyzylgach virus、La Crosse virus、lactic dehydrogenase elevating virus、ラゴスコウモリウイルス、ラムダファージ、langat virus、Langur virus、lapine parvovirus、ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、LCM ウイルス、Leaky virus、レンチウイルス、レポリボックスウイルス、白血病ウイルス、ロイコウイルス、跳躍病ウイルス、lumpy skin disease virus、Luteovirus、リンパ節症関連ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、Lymphocryptovirus、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、lymphoproliferative virus group、リッサウイルス、Machupo virus、mad itch virus、トウモロコシ白化萎縮ウイルス、maize rough dwarf virus、mammalian type B oncovirus group、mammalian type B retroviruses、mammalian type C retrovirus group、mammalian type D retroviruses、乳癌ウイルス、Mapuera virus、Marafivirus、Marburg virus、Marburg-like virus、Mason Pfizer monkey virus、マストアデノウイルス、マヤロウイルス、ME ウイルス、麻疹ウイルス、Melandrium yellow fleck virus、Menangle virus、Mengo virus、Mengovirus、Merkel cell polyomavirus、Middelburg virus、milkers nodule virus、ミンク腸炎ウイルス、マウス微小

10

20

30

40

【表 G - 5】

ウイルス、MLV related virus、MM ウイルス、Mokola virus、モルシポックスウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、モロニーマウス白血病ウイルス (M-MuLV)、サル B ウイルス、サル痘ウイルス、Mononegavirales、Morbillivirus、Mount Elgon bat virus、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、mouse K virus、マウス白血病ウイルス、マウス乳癌ウイルス、mouse minute virus、mouse pneumonia virus、マウスポリオウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス痘ウイルス、Mozambique virus、Mucambo virus、粘膜病ウイルス、Mumps virus、murid betaherpesvirus 1、murid cytomegalovirus 2、マウスサイトメガロウイルス群、murine encephalomyelitis virus、マウス肝炎ウイルス、マウス白血病ウイルス、murine nodule inducing virus、murine polyomavirus、murine sarcoma virus、Muromegalovirus、Murray Valley encephalitis virus、myxoma virus、Myxovirus、Myxovirus multiforme、Myxovirus parotitidis、Nairobi sheep disease virus、Nairovirus、Nanirnavirus、Nariva virus、Ndumo virus、Necrovirus、Neethling virus、Nelson Bay virus、Nemtick Virus、Nepovirus、向神経性ウイルス、New World Arenavirus、newborn pneumonitis virus、ニューキャッスル病ウイルス、Nipah virus、noncytopathogenic virus、ノロウイルス、Norwalk virus、核多角体病ウイルス (NPV)、nipple neck virus、O'nyong'nyong virus、oat sterile dwarf virus、Ockelbo virus、オムスク出血熱ウイルス、癌ウイルス、oncogenic viruslike particle、oncornavirus、Orbivirus、Orf virus、Oropouche virus、Orthohepadnavirus、orthomyxovirus、Orthopoxvirus、Orthoreovirus、Orungo、ovine papillomavirus、ovine catarrhal fever virus、owl monkey herpesvirus、Palyam virus、パピローマウイルス、Papillomavirus sylvilagi、パポーバウイルス、Parainfluenza virus human(HPIV)、parainfluenza virus type 1 human(HPIV-1)、parainfluenza virus type 2 human(HPIV-2)、parainfluenza virus type 3 human(HPIV-3)、parainfluenza virus type 4 human(HPIV-4)、パラミクソウイルス、パラポックスウイルス、paravaccinia virus、parsnip yellow fleck virus、パルボウイルス、パルボウイルス B19、pea enation mosaic virus、ペスチウイルス、フレボウイルス、phocine distemper virus、フィトレオウイルス、ピコドナウイルス、ピコルナウイルス、ブタサイトメガロウイルス、鳩痘ウイルス、ピリウイルス、ピクスナウイルス、plant rhabdovirus group、植物ウイルス、マウス肺炎ウイルス、肺炎ウイルス、Poliomyelitis virus、ポリオウイルス、ポリドナウイルス、polyhedral virus、Polyoma virus、Polyomavirus、Polyomavirus bovis、Polyomavirus

10

20

30

40

## 【表 G - 6】

cercopithecii, Polyomavirus hominis 2, Polyomavirus maccacae 1, Polyomavirus muris 1, Polyomavirus muris 2, Polyomavirus papionis 1, Polyomavirus papionis 2, Polyomavirus sylvilagi, Pongine herpesvirus 1, porcine epidemic diarrhea virus, porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、 porcine type C virus、ジャガイモ葉捲病ウイルス、Potato mop top virus、ジャガイモウイルス Y、ポテックスウイルス、Potyvirus、Powassan encephalitis virus、ポックスウイルス、poxvirus variolae、Prospect Hill virus、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、偽狂犬病ウイルス、psittacinepox virus、Puumala virus、Qalyub virus、Quail pea mosaic virus、quailpox virus、Queensland fruitfly virus、Quokkapox virus、ウサギ線維腫ウイルス、rabbit kidney vacuolating virus、ウサギ乳頭腫ウイルス、狂犬病ウイルス、アライグマパルボウイルス、raccoonpox virus、ダイコンモザイクウイルス、Ranikhet virus、ラットサイトメガロウイルス、ラットパルボウイルス、ラットウイルス、Rauscher's virus、組換ワクシニアウイルス、組換ウイルス、Red Clover Necrotic Mosaic Virus、レオウイルス、レオウイルス 1、レオウイルス 2、レオウイルス 3、reptilian type C virus、Respiratory syncytial virus、呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、Rhabdovirus carpia、Rhadinovirus、Rhinovirus、Rhizidiovirus、イネ萎縮ウイルス、rice gall dwarf virus、rice hoja blanca virus、rice ragged stunt virus、リフトバレー熱ウイルス、Riley's virus、牛痘ウイルス、RNA 腫瘍ウイルス、RNA ウイルス、ロゼオロウイルス、Ross River virus、ロタウイルス、rougeole virus、ラウス肉腫ウイルス、Rubella virus、麻疹ウイルス、ルビウイルス、Russian autumn encephalitis virus、S6-14-03 virus、SA 11 simian virus、SA 15、SA2 virus、SA6 virus、SA8 virus、サビアウイルス、Sabio virus、Sabo virus、Saboya virus、Sabalodes caberata GV、Sacbrood virus、Saccharomyces cerevisiae virus L-A、Saccharomyces cerevisiae virus La、Saccharomyces cerevisiae virus LBC、Sagiyama virus、Saguaro cactus virus、Saimiriine herpesvirus 1、Saimiriine herpesvirus 2、Sainpaulia leaf necrosis virus、SaintAbb's Head virus、Saint-Floris virus、Sakhalin virus、Sal Vieja virus、Salanga virus、Salangapox virus、Salehabad virus、唾液腺ウイルス、Salmonid herpesvirus 1、Salmonid herpesvirus 2、Salmonis virus、Sambucus vein clearing virus、Samia cynthia NPV、Samia pryeri NPV、Samia ricini NPV、Sammons' Opuntia virus、SanAngelo virus、San Juan virus、San Miguel sealion virus、San Perlita virus、Sand rat nuclear inclusion agents、

10

20

30

40

【表 G - 7】

Sandfly fever Naples virus、 Sandfly fever Sicilian virus、 Sandjimba virus、  
 Sango virus、 Santa Rosa virus、 Santarem virus、 Santosai temperate virus、  
 Sapphire II virus、 サッポロ様ウイルス、 Saraca virus、 Sarracenia purpurea  
 virus、 SARS ウイルス、 サテライトウイルス、 Sathuperi virus、 温州萎縮ウ  
 イルス、 Saturnia pavonia virus、 Saturnia pyri NPV、 Saumarez Reef virus、  
 Sawgrass virus、 Sceliodes cordalis NPV、 Schefflera ringspot virus、 Sciaphila  
 duplex GV、 Scirpophaga incertulas NPV、 Sciurid herpesvirus、 Sciurid  
 herpesvirus 2、 Scoliopteryx libatFix NPV、 Scopelodes contracta NPV、  
 Scopelodes venosa NPV、 Scopula subpunctaria NPV、 Scotogramma trifolii  
 GV、 Scotogramma trifolu NPV、 Scrophularia mottle virus、 SDAV(ラット唾  
 液腺涙腺炎ウイルス)、 sealpox virus、 Selenephera lunigera NPV、 Selepa  
 celtis GV、 Seletar virus、 Selidosema suavis NPV、 Semidonta biloba NPV、  
 Semiothisa sexmaculata GV、 Semliki Forest Virus、 Sena Madureira virus、  
 センダイウイルス、 SENV-D、 SENV-H、 ソウルウイルス、 Sepik virus、 Serra  
 do Navio virus、 Serrano golden mosaic virus、 Sesame yellow mosaic virus、  
 Sesamia calamistis NPV、 Sesamia cretica GV、 Sesamia inferens NPV、  
 Sesamia nonagrioides GV、 Setora nitens virus、 Shallot latent virus、  
 Shamonda virus、 Shark River virus、 Sheep associated malignant catarrhal  
 fever、 ヒツジ乳頭腫ウイルス、 Sheep pulmonary adenomatosis associated  
 herpesvirus、 ヒツジ痘ウイルス、 Shiant Islands virus、 Shokwe virus、 ショ  
 ープ線維腫ウイルス、 ショープ乳頭腫ウイルス、 Shuni virus、 Siamese cobra  
 herpesvirus、 Sibine fusca densovirus、 Sida golden mosaic virus(SiGMV)、  
 Sida golden yellow vein virus(SiGYVV)、 シグマウイルス、 Sikte water-borne  
 virus、 Silverwater virus、 シンブウイルス、 Simian adenoviruses 1 to 27、  
 Simian agent virus 12、 Simian enterovirus 1 to 18、 サル泡沫状ウイルス、  
 サル出血熱ウイルス、 サル A 型肝炎ウイルス、 simian human  
 immunodeficiency virus、 simian immunodeficiency virus、 simian  
 parainfluenza virus、 Simian rotavirus SA11、 Simian sarcoma virus、 simian  
 T cell lymphotropic virus、 Simian type D virus 1、 Simian vancella  
 herpesvirus、 simian virus、 simian virus 40、 単純ウイルス、 Simulium  
 vittatum densovirus、 Sin Nombre virus、 シンドビスウイルス、 Sintlem's  
 onion latent virus、 Sixgun city virus、 Skunkpox virus、 天然痘ウイルス、  
 Smelt reovirus、 Smerinthus ocellata NPV、 Smithiantha virus、 Snakehead  
 rhabdovirus、 Snowshoe hare virus、 Snyder-Theilen feline sarcoma virus、  
 ソベモウイルス、 Sofyn virus、 土壌感染性ムギ類萎縮ウイルス、 Sokoluk virus、

10

20

30

40

【表 G - 8】

Solanum apical leaf curl virus、Solanum nodiflorum mottle virus、Solanum yellows virus、Soldado virus、Somerville virus 4、Sonchus mottle virus、Sonchus virus、Sonchus yellow net virus、Sorghum chlorotic spot virus、Sorghum mosaic virus、Sorghum virus、Sororoca virus、Soursop yellow blotch virus、South African passiflora virus、South American hemorrhagic fever viruses、South African passiflora virus、South River virus、Southern bean mosaic virus、Southern potato latent virus、アカザモザイクウイルス、ノゲシ黄色葉脈ウイルス、Soybean chlorotic mottle virus、Soybean crinkle leaf virus、ダイズ矮化ウイルス、ダイズモザイクウイルス、SPAr-2317 virus、Sparganothis pettitana NPV、スズメ痘ウイルス、Spartina mottle virus、Spectacled caimanpox virus、SPH 114202 virus、Sphenicid herpesvirus 1、Sphinx ligustri NPV、Spider monkey herpesvirus、Spilarctia subcarnea NPV、Spilonota ocellana NPV、Spilosoma lubricipeda NPV、Spinach latent virus、Spinach temperate virus、Spiroplasma phage 1、Spiroplasma phage 4、Spiroplasma phage aa、Spiroplasma phage C1 /TS2、Spodoptera exempta cyovirus、Spodoptera exigua virus、Spodoptera frugiperda virus、Spodoptera latifascia virus、Spodoptera littoralis、Spodoptera mauritia virus、Spodoptera ornithogalli virus、スポンドウェニウイルス、spring beauty latent virus、Spring viremia of carp virus、スプマウイルス(SFV、HFV)、Squash leaf curl virus、squash mosaic virus、リス線維腫ウイルス、Squirrel monkey herpesvirus、squirrel monkey retrovirus、SR-11 virus、Sri Lankan passionfruit mottle virus、Sripur virus、SSV 1 virus group、StAbbs Head virus、St. Louis encephalitis virus、ブドウ球菌ファージ 107、ブドウ球菌ファージ 187、ブドウ球菌ファージ 2848A、ブドウ球菌ファージ 3A、ブドウ球菌ファージ 44A HJD、ブドウ球菌ファージ 77、ブドウ球菌ファージ B11-M15、ブドウ球菌ファージ Twort、ムクドリ痘ウイルス、Statice virus Y、P、STLV(simian T lymphotropic virus) type I、STLV(simian T lymphotropic virus) type II、STLV(simian T lymphotropic virus) type III、stomatitis papulosa virus、ストラトフォードウイルス、Strawberry crinkle virus、Strawberry latent ring spot virus、Strawberry mild yellow edge virus、Strawberry vein banding virus、連鎖球菌ファージ 182、連鎖球菌ファージ 2BV、連鎖球菌ファージ A25、連鎖球菌ファージ 24、連鎖球菌ファージ PE1、連鎖球菌ファージ VD13、連鎖球菌ファージ fD8、連鎖球菌ファージ CP-1、連鎖球菌ファージ Cvir、連鎖球菌ファージ H39、Strigid herpesvirus 1、Striped bass reovirus、Striped Jack nervous、壊死ウイルス、Stump-tailed macaque

10

20

30

40

## 【表 G - 9】

virus、submaxillary virus、Subterranean clover mottle virus、Subterranean  
 clover mottle virus satellite、Subterranean clover red leaf virus、  
 Subterranean clover stunt virus、Sugarcane bacilliform virus、Sugarcane  
 mild mosaic virus、サトウキビモザイクウイルス、Sugarcane streak virus、  
 suid alphaherpesvirus 1、suid herpesvirus 2、スイポックスウイルス、  
 Sulfolobus virus 1、Sunday Canyon virus、Sunflower crinkle virus、ヒマワ  
 リモザイクウイルス、Sunflower rugose mosaic virus、Sunflower yellow  
 blotch virus、Sunflower yellow ringspot virus、Sun-hemp mosaic virus、  
 swamp fever virus、Sweet clover necrotic mosaic virus、Sweet potato A  
 virus、Sweet potato chlorotic leafspot virus、Sweet potato feathery mottle  
 virus、Sweet potato internal cork virus、Sweet potato latent virus、Sweet  
 potato mild mottle virus、Sweet potato russet crack virus、Sweet potato vein  
 mosaic virus、Sweet potato yellow dwarf virus、Sweetwater Branch virus、  
 ブタサイトメガロウイルス、ブタインフルエンザ、Swine infertility and  
 respiratory syndrome virus、ブタ痘ウイルス、スイスマウス白血病ウイルス、  
 Sword bean distortion mosaic virus、Synaxis jubararia NPV、Synaxis  
 pallulata NPV、Synetaeris tenuifemur virus、Syngrapha selecta NPV、T4  
 フェージ、T7 フェージ、TAC virus、Tacaiuma virus、Tacaribe complex virus、  
 タカリベウイルス、Tadpole edema virus LT 1-4、Taggert virus、タヒナウイ  
 ルス、Tai virus、Taiassui virus、Tamana bat virus、Tamarillo mosaic virus、  
 Tamdy virus、[[Tamiami virus、Tanapox virus、Tanga virus、Tanjong Rabok  
 virus、Taro bacilliform virus、Badnavirus Tataguine virus、Taterapox virus、  
 Taterapox virus、Teasel mosaic virus、Tehran virus、Telfairia mosaic virus、  
 Telok Forest virus、Tembe virus、Tembusu virus、Tench reovirus、Tensaw  
 virus、Tenvivirus、Tephrosia symptomless virus、Termeil virus、Tete virus、  
 Tetralopha scortealis NPV、Tetropium cinnamoptemm NPV、Texas pepper  
 virus、Thailand virus、Thaumetopoea pityocampa virus、Theiler's  
 encephalomyelitis virus、Theiler's virus、Theophila mandarina NPV、  
 Theretra japonica NPV、Thermoproteus virus 1、Thermoproteus virus 2、  
 Thermoproteus virus 3、Thermoproteus virus 4、Thiafora virus、Thimiri  
 virus、Thistle mottle virus、ソゴトウイルス、Thormodseyjarklettur virus、  
 Thosea asigna virus、Thosea baibarana NPV、Thosea sinensis GV、  
 Thottapalayam virus、Thylidolpteryx ephemeraeformis NPV、Thymelicus  
 lineola NPV、Tibrogargan virus、Ticera castanea NPV、ダニ媒介性脳炎ウ  
 イルス(TBEV)-欧州及び極東サブタイプ、Tillamook virus、Tilligerry virus、

10

20

30

40

【表 G - 10】

Timbo virus, Tilmboteua virus, Tilmaroo virus, Tindholmur virus, Tinea  
 pellionella NPV, Tineola hisselliella NPV, Tinpula paludosa NPV, Tinracola  
 plagiata NPV, Tioman virus, Tlacotalpan virus, Tobacco bushy top virus,  
 タバコエッチ病ウイルス、タバコ葉捲ウイルス、Tobacco mild green mosaic  
 virus、タバコモザイクウイルス、タバコモザイクウイルスサテライト、Tobacco  
 mottle virus、タバコネクロシスウイルス、タバコネクロシスウイルスサテラ  
 イト、Tobacco necrosis virus small satellite、Tobacco necrotic dwarf virus、  
 タバコ茎壊疽ウイルス、タバコ輪点ウイルス、タバコ条斑ウイルス、タバコ矮  
 化ウイルス、Tobacco vein banding mosaic virus、Tobacco vein distorting  
 virus、Tobacco vein mottling virus、Tobacco wilt virus、Tobacco yellow dwarf  
 virus、Tobacco yellow net virus、Tobacco yellow vein virus、タバモウイル  
 ス、トブラウイルス、トガウイルス、Tomato apical stunt viroid、Tomato  
 aspermy virus、Tomato black ring virus、Tomato black ring virus satellite、  
 Tomato bunchy top viroid、tomato bushy stunt virus、Tomato bushy stunt  
 virus satellite、Tomato golden mosaic virus、Tomato leaf crumple virus、  
 Tomato leaf curl virus、Tomato leafroll virus、Tomato mosaic virus、Tomato  
 mottle virus、Tomato pale chlorosis virus、Tomato planta macho viroid、  
 Tomato pseudo-curly top virus、Tomato ringspot virus、Tomato spotted wilt  
 virus、Tomato top necrosis virus、Tomato vein yellowing virus、Tomato  
 yellow dwarf virus、Tomato yellow leaf curl virus、Tomato yellow mosaic  
 virus、Tomato yellow top virus、Tombusvirus、Tongan vanilla virus、トロ  
 ウイルス、トルクテノウイルス、Tortrix loeflingiana NPV、Tortrix viridana  
 NPV、トスカーナウイルス、トスポウイルス、Toxorhynchites brevipalpis NPV、  
 Trabala vishnou NPV、Tradescantia/Zebrina virus、Trager duck spleen  
 necrosis virus、Tranosema sp. Virus、形質変換ウイルス、Tree shrew  
 adenovirus 1、Tree shrew herpesvims、Triatoma virus、Tribec virus、  
 Trichiocampus irregularis NPV、Trichiocampus viminalis NPV、Trichomonas  
 vaginalis virus、Trichoplusia ni cypovirus 5、Trichoplusia ni granulovirus、  
 Trichoplusia ni MNPV、Trichoplusia ni Single SNPV、Trichoplusia ni virus、  
 Trichosanthes mottle virus、Triticum aestivum chlorotic spot virus、  
 Trivittatus virus、Trombetas virus、Tropaeolum virus 1、Tropaeolum virus  
 2、Trubanarnan virus、Tsuruse virus、Tucunduba virus、Tulare apple mosaic  
 virus、Tulip band breaking virus、Tulip breaking virus、Tulip chlorotic  
 blotch virus、Tulip top breaking virus、Tulip virus X、腫瘍ウイルス、Tupaia  
 virus、Tupaiaid herpesvirus 1、Turbot herpesvirus、Turbot reovirus、七面

10

20

30

40

【表 G - 1 1】

鳥アデノウイルス 1 乃至 3、七面鳥コロナウイルス、七面鳥ヘルペスウイルス  
 1、turkey rhinotracheitis virus、七面鳥痘ウイルス、ターロックウイルス、  
 Turnip crinkle virus、Turnip crinkle virus satellite、Turnip mild yellows  
 virus、Turnip mosaic virus、Turnip rosette virus、turnip yellow mosaic virus、  
 Turuna virus、Tymovirus、Tyuleniy virus、C 型レトロウイルス、type D  
 oncovirus、D 型レトロウイルス群、Uasin Gishu disease virus、Uganda S  
 virus、Ugomyia sericariae NPV、ulcerative disease rhabdovirus、Ullucus  
 mild mottle virus、Ullucus mosaic virus、Ullucus virus C、Umatilla virus、  
 ウンブレウイルス、ウナウイルス、Upolu virus、UR2 sarcoma virus、  
 Uranotaenia sapphirina NPV、Urbanus proteus NPV、Urucuri virus、  
 Ustilago maydis virus 1、Ustilago maydis virus 4、Ustilago maydis virus 6、  
 ウスツウイルス、Utinga virus、Utive virus、Uukuniemi virus group、ワク  
 シニアウイルス、Vaeroy virus、Vallota mosaic virus、Vanessa atalanta NPV、  
 Vanessa cardui NPV、Vanessa prorsa NPV、Vanilla mosaic virus、Vanilla  
 necrosis virus、Varicella zoster virus、パリセロウイルス、Varicola virus、  
 variola major virus、variola virus、Vasin Gishu disease virus、Vellore virus、  
 Velvet tobacco mottle virus、Velvet tobacco mottle virus satellite、  
 Venezuelan equine encephalitis virus、Venezuelan equine encephalomyelitis  
 virus、Venezuelan hemorrhagic fever virus、水疱性口炎ウイルス、ベシクロ  
 ウイルス、ビブリオフィアージ 06N-22P、ビブリオフィアージ 06N-58P、ビブリオ  
 ファージ 4996、ビブリオフィアージ a3a、ビブリオフィアージ I、ビブリオフィア  
 ジ II、ビブリオフィアージ m、ビブリオフィアージ IV、ビブリオフィアージ kappa、  
 ビブリオフィアージ nt-1、ビブリオフィアージ OXN-52P、ビブリオフィアージ  
 OXN-100P、ビブリオフィアージ v6、ビブリオフィアージ Vfl2、ビブリオフィア  
 ジ Vf33、ビブリオフィアージ VP1、ビブリオフィアージ VP11、ビブリオフィア  
 ジ VP3、ビブリオフィアージ VP5、ビブリオフィアージ X29、Vicia cryptic virus、  
 Vigna sinensis mosaic virus、Vilyuisk virus、Vinces virus、Viola mottle  
 virus、viper retrovirus、ウイルス性出血性敗血症ウイルス、ウイルス様粒子、  
 Visna Maedi virus、Visna virus、Voandzeia mosaic virus、Voandzeia necrotic  
 mosaic virus、volepox virus、Wad Medani virus、Wallal virus、Walleye  
 epidermal hyperplasia、Walrus calicivirus、Wanowrie virus、Warrego virus、  
 Watermelon chlorotic stunt virus、Watermelon curly mottle virus、  
 Watermelon mosaic virus 1、Watermelon mosaic virus 2、Weddel  
 water-borne virus、Weldona virus、Wesselsbron virus、西ナイルウイルス、  
 western equine encephalitis virus、western equine encephalomyelitis virus、

10

20

30

40

## 【表 G - 1 2】

Wexford virus、ワタロアウイルス、Wheat American striate mosaic virus、Wheat chlorotic streak virus、Wheat dwarf virus、Wheat rosette stunt virus、Wheat streak mosaic virus、Wheat yellow leaf virus、Wheat yellow mosaic virus、White bryony virus、White clover cryptic virus 1、White clover cryptic virus 2、White clover cryptic virus 3、White clover mosaic virus、White lupin mosaic virus、Wild cucumber mosaic virus、Wild potato mosaic virus、Wildbeest herpesvirus、Wineberry latent virus、Winter wheat mosaic virus、Winter wheat Russian mosaic virus、Wiseana cervinata virus、Wiseana signata virus、Wiseana umbraculata virus、Wissadula mosaic virus、Wisteria vein mosaic virus、Witwatersrand virus、Wongal virus、Wongorr virus、Winter Vomiting Virus、ウッドチャック B 型肝炎ウイルス、Woodchuck herpesvirus marmota 1、ウーリーサル肉腫ウイルス、wound tumor virus、WRSV virus、WVU virus 2937、WW virus 71 to 212、Wyeomyia smithii NPV、Wyeomyia virus、Xanthomonas phage Cf、Xanthomonas phage Cflt、Xanthomonas phage RR66、Xanthomonas phage Xf、Xanthomonas phage Xf2、Xanthomonas phage XP5、Xenopus virus T21、Xiburema virus、Xingu virus、Xylena curvimacula NPV、Y73 sarcoma virus、ヤバサル腫瘍ウイルス、Yaba-1 virus、Yaba-7 virus、Yacaaba virus、Yam mosaic virus、Yaounde virus、Yaquina Head virus、ヤタボックスウイルス、黄熱病ウイルス、Yogue virus、Yokapox virus、Yokase virus、Yponomeuta cognatella NPV、Yponomeuta evonymella NPV、Yponomeuta malinellus NPV、Yponomeuta padella NPV、Yucca baciliform virus、Yug Bogdanovac virus、Zaliv Terpeniya virus、Zea mays virus、Zegla virus、Zeiraphera diniana virus、Zeiraphera pseudotsugana NPV、Zika virus、Zirqa virus、Zoysia mosaic virus、Zucchini yellow fleck virus、ズッキーニ黄斑モザイクウイルス、及び Zygocactus virus.

10

20

30

## 【 0 2 8 4】

考古学及び古生物病理学

## 【 0 2 8 5】

考古学的発見及び化石における感染の証拠は、例えば、絶滅した生命体の負傷及び病気の発生を研究する古病理学者及び科学者にとって調査の対象となる。したがって、本発明の一実施形態は、考古学における本明細書に開示した方法の使用に関する。

40

## 【 0 2 8 6】

古生物病理学は、古代の疾病の研究である。したがって、本発明の一実施形態は、古生物病理学における本明細書に開示した方法の使用に関する。一実施形態は、本明細書に開示した方法の使用、或いは、例えば性別と、例えば結核又は梅毒等、個体がどのような種類の疾病を有した可能性があるかとを判定することに関する。

## 【 0 2 8 7】

考古学及び古生物病理学の分野において方法が用いられる一実施形態において、検査す

50

るポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチドにより形成される。

【0288】

食品汚染

【0289】

食品汚染とは、例えば明示されていない食品成分、有害化学物質、及び消費者を病気にする恐れがある微生物等、対象となる食品内部に存在することが意図されていない何らかのものが食物内に存在することを示す。本明細書に開示した方法は、対象となる特定の食品内部に存在することが明示されていない標的ポリヌクレオチドを同定することにより、こうした食品汚染の検出に使用し得る。したがって、本発明の一実施形態は、例えば微生物汚染、遺伝子組み換え食品、及び非明示成分を含む食物等、食品汚染を検出するための本明細書に開示した方法の使用に関する。

10

【0290】

本明細書に開示した方法を食品汚染の検出に用いる一実施形態において、標的ポリヌクレオチドは、自然発生ヌクレオチドにより形成され得るか、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る。

【0291】

本発明の特定の一実施形態は、食品内の微生物汚染を検出するための本明細書に開示した方法の使用に関する。特定の実施形態において、微生物汚染は、対象となる食品を汚染する病原菌、ウイルス、外毒素、又は寄生生物により発生する。他の特定の実施形態において、微生物汚染は、不適切な取り扱い、調製、又は食品保存により発生する。特定の実施形態において、微生物汚染は、食品調製前後及び調整中の良好な衛生習慣の欠如から生じる。一実施形態において、微生物汚染は、カンピロバクター・ジェジュニ、ウェルシュ菌、サルモネラ菌、大腸菌O157:H7、セレウス菌、腸管侵入性(EIEC)、腸管病原性(EPEC)、腸内毒素原性(ETEC)、又は腸管凝集性(EAEC又はEAgeC)等の大腸菌、リステリア菌、赤痢菌、黄色ブドウ球菌、ブドウ球菌腸炎、連鎖球菌、O1及び非O1を含むコレラ菌、腸炎ピブリオ、ピブリオバルニフィカス、腸炎エルシニア、仮性結核菌、ブルセラ菌、コリネバクテリウムウルセランス、Q熱コクシエラ、プレジオモナスシゲロイデス、ボツリヌス菌、ウェルシュ菌、黄色ブドウ球菌、及びセレウス菌から成る群から選択された細菌性食物由来病原体により発生する。

20

【0292】

本発明の他の特定の実施形態は、食品中の遺伝子組み換え材料を検出するための本明細書に開示した方法の使用に関する。遺伝子組み換え食品は、遺伝子組み換え生物に由来する食品である。特定の一実施形態は、例えば、大豆、トウモロコシ、キャノーラ、及び綿実油等のトランスジェニック植物性産物である遺伝子組み換え食品の識別に関する。他の特定の実施形態は、動物性産物である遺伝子組み換え食品の識別に関する。他の特定の一実施形態は、安全上の理由からの遺伝子組み換え食品の識別に関する。他の特定の実施形態は、生態学的な懸念からの遺伝子組み換え食品の識別に関する。

30

【0293】

本発明の更に他の特定の実施形態は、例えば牛肉、子牛肉、七面鳥の肉、鶏肉、羊肉又はラムとされているもの中の豚肉等、非明示成分を検出するための本明細書に開示した方法の使用に関する。

40

【0294】

環境汚染

【0295】

水質汚染は、水域の汚染である。水の汚染につながる具体的な汚染物質には、例えば、病原体が含まれる。したがって、本発明の一実施形態は、例えば家庭への給水、湖、河川、海の水、及び地下水等、水中の病原体の検出に関する。特定の実施形態は、家庭への給水における病原体の検出に関する。

【0296】

環境汚染の検出に標的ポリヌクレオチドが用いられる実施形態において、標的ポリヌク

50

レオチドは、自然発生ヌクレオチド、或いは自然発生が知られていないヌクレオチド又はそれらの任意の混合物により形成され得る。

【0297】

コレラ及び腸チフス等の感染症は、汚染水を飲むことにより罹患する恐れがある。汚染水を定期的に消費した場合には、身体組織全体に多くの弊害が生じる。

【0298】

したがって、特定の実施形態において、本明細書に開示した方法は、例えば、類鼻疽菌、大腸菌群、クリプトスポリジウム・パルバム、ランブル鞭毛虫、サルモネラ菌、ノロウイルス、及び他のウイルス及び寄生虫(蠕虫類)から成る群から選択された1つ又は複数の病原体等、試水中の1つ又は複数の病原体の検出に用いられる。特定の一実施形態は、試水中の類鼻疽菌を検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中の大腸菌群を検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中のクリプトスポリジウム・パルバムを検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中のランブル鞭毛虫を検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中のサルモネラ菌を検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中のノロウイルスを検出するための本発明による方法の使用に関する。他の特定の一実施形態は、試水中の寄生虫を検出するための本発明による方法の使用に関する。

10

【0299】

項目

20

【0300】

以下の項目1乃至92のそれぞれ、及びこれらの可能な組み合わせそれぞれは、本発明の意図に含まれる別個の実施形態であり、1つ又は複数の従属又は独立請求項の対象となり得る。

1. 試料から一本鎖標的DNA又はRNA等のヌクレオチドを捕捉する方法であって、

(i) DNA又はRNA等の前記標的ポリヌクレオチドから塩基A、T、U、C、又はGのうち1つ又は複数の種類を除去することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(ii) 前記1つ又は複数の脱塩基部位のうち1つ又は複数に挿入可能な1個又は複数のインターカレタ分子を含む相補的プローブにより、DNA又はRNA等の前記標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップと、を備える方法。

30

1. (i) 二本鎖標的DNAを提供するステップと、

(ii) 前記二本鎖標的DNAから塩基A、T、U、C、又はGのうち1つ又は複数の種類を除去して、前記二本鎖標的DNAを不安定化することにより、1つ又は複数の脱塩基部位を生成するステップと、

(iii) 前記不安定化した二本鎖標的DNAを変性させ、一本鎖標的DNAにするステップと、

(iv) 前記1つ又は複数の脱塩基部位に挿入可能な1個又は複数のインターカレタ分子を含む相補的DNAプローブにより、前記一本鎖標的DNAを捕捉するステップと、を備える、項目1記載の一本鎖標的DNAを捕捉する方法。

2. 前記相補的プローブは、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択することができる、先行項目の何れかに記載の方法。

40

3. 更に、未結合DNA及び/又はRNAを除去するために、1回又は複数回の洗浄ステップを備える、先行項目の何れかに記載の方法。

4. 更に、前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNA内の1つ又は複数の種類の塩基を、別の化学成分に変換することを含む、先行項目の何れかに記載の方法。

5. 更に、前記二本鎖標的DNAから1つ又は複数の前記化学成分を除去して、前記二本鎖標的DNAを不安定化することを含む、項目5に記載の方法。

6. 更に、前記標的DNA及び/又はRNA内の1個又は複数のCを、1個又は複数のUに変換することを含む、先行項目の何れかに記載の方法。

7. 前記標的DNA及び/又はRNA内の1個又は複数のCから1個又は複数のUへの前記変換は、重亜硫酸塩処理により行われる、項目7に記載の方法。

50

8. 前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、Aを除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

9. 前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、Tを除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

10. 前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、Cを除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

11. 前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、Gを除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

12. 前記二本鎖標的DNA及び/又は一本鎖DNA及び/又はRNAから、Uを除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

13. 前記除去は、1つ又は複数の酵素及び/又は物理的応力により行われる、項目9乃至13の何れかに記載の方法。

14. Uの前記除去は、ウラシルデヒドロゲナーゼを用いて行われる、項目13記載の方法。

15. Aの前記除去は、pH値の調節により行われる、項目9記載の方法。

16. 前記標的DNA及び/又はRNAから、1、2、又は3種類の前記塩基を除去する、先行項目の何れかに記載の方法。

17. 前記標的DNA及び/又はRNAから除去する塩基の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、先行項目の何れかに記載の方法。

18. 前記相補的プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む、先行項目の何れかに記載の方法。

19. インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、項目19記載の方法。

20. 前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%乃至100%、例として10%乃至20%、例えば20%乃至30%、例として30%乃至40%、例えば40%乃至50%、例として50%乃至60%、例えば60%乃至70%、例として70%乃至80%、例えば80%乃至90%、例として90%乃至100%、又はそれらの任意の組み合わせにおいて、インターカレータ分子が挿入された状態となる、先行項目の何れかに記載の方法。

21. 前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%超、例として20%超、例えば30%超、例として40%超、例えば50%超、例として60%超、例えば70%超、例として80%超、例えば90%超、例として95%超、例えば100%において、インターカレータ分子が挿入された状態となる、先行項目の何れかに記載の方法。

22. 前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的DNA及び/又はRNAと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、項目21及び22記載の方法。

23. 前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、先行項目の何れかに記載の方法。

24. 前記1つ又は複数のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、先行項目の何れかに記載の方法。

26. 前記インターカレータ分子の大きさは、20乃至400、例として20乃至40、例えば40乃至60、例として60乃至80、例えば80乃至100、例として100乃至120、例えば120乃至140、例として140乃至160、例えば160乃至180、例として180乃至200、例えば200乃至220、例として220乃至240、例えば240乃至260、例として260乃至280、例えば280乃至300、例として300乃至320、例えば320乃至340、例として340乃至360、例えば360乃至380、例として380乃至400、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである、先行項目の何れかに記載の方法。

10

20

30

40

50

26. 前記相補的プローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、先行項目の何れかに記載の方法。

27. 前記相補的プローブは、支持体に結合させる、先行項目の何れかに記載の方法。

28. 前記支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、項目28記載の方法。

29. 前記支持体は、固体支持体である、項目29記載の方法。

30. 前記固体支持体は、マイクロタイタープレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、項目30記載の方法。

31. 更に、1つ又は複数の標識を含む相補的検出プローブの使用を含む、先行項目の何れかに記載の方法。

32. 前記相補的プローブは、1つ又は複数の標識を含む、先行項目の何れかに記載の方法。

33. 前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサ酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンスンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、<sup>-</sup>N-アセチルグルコサミニダーゼ、<sup>-</sup>グルクロニダーゼ、インペルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、項目32乃至33記載の方法。

34. 前記ビオチンは、ストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いて検出される、項目34記載の方法。

35. 更に、前記検出プローブの添加前及び/又は添加後に洗浄ステップを含む、項目34記載の方法。

37. 相補的検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む、項目34乃至36の何れかに記載の方法。

37. インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上の異なる又は同一のインターカレータ分子から成る群から選択することができる、項目37記載の方法。

38. 前記標的DNA及び/又はRNAは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物に由来する、先行項目の何れかに記載の方法。

39. 前記標的DNA及び/又はRNAは、人体又は動物体からの試料から単離される、先行項目の何れかに記載の方法。

40. 前記標的DNA及び/又はRNAは、人間、動物、鳥、昆虫、植物、藻類、菌類、酵母、ウイルス、バクテリア及びファージ、多細胞及び単細胞生物から単離される、先行項目の何れかに記載の方法。

41. 前記標的DNA及び/又はRNAは、糞便、血液、精液、脳脊髄液、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、或いはヒト又は動物の他の部分構造から単

10

20

30

40

50

離される、先行項目の何れかに記載の方法。

42. 捕捉される異なる標的DNA配列の総数は、1、2乃至5、5乃至10、10乃至15、15乃至20、20乃至25、25乃至30、30乃至35、35乃至40、40乃至45、45乃至50、50乃至55、55乃至60、60乃至65、65乃至70、70乃至75、75乃至80、80乃至85、85乃至90、95乃至100、100乃至150、150乃至200、200乃至300、300乃至500、500乃至1000、及び1001種以上、又はこれらの間隔の任意の組み合わせから成る群から選択することができる、先行項目の何れかに記載の方法。

43. 項目1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、1つ又は複数の疾病を診断する方法。

44. 前記診断は、検査した個体のゲノムからの標的DNA及び/又はRNAの検出を含む、項目44記載の方法。

45. 前記診断は、検査した個体のゲノムに由来しない標的DNA及び/又はRNAの検出を含む、項目44乃至45の何れかに記載の方法。

46. 前記診断は、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物からの標的DNA及び/又はRNAの検出を含む、項目44乃至46の何れかに記載の方法。

47. 診断対象となる前記疾病は、1つ又は複数の遺伝性疾患、即ち、遺伝病であり、例としてCADASIL症候群、後期発症型多発性カルボキシラーゼ欠損症、家族性小脳網膜血管腫症、線維性狭窄型クローン病、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠乏症、ファブリ病、遺伝性コプロポルフィリン症、色素失調症、小頭症、腎嚢胞、PHF8遺伝子における突然変異により生じるSiderius型X連鎖性精神遅滞症候群、及び軟骨發育不全症から成る群から選択された1つ又は複数の疾病である、項目44乃至47の何れかに記載の方法。

48. 診断対象となる前記疾病は、遺伝性疾患、癌、及び感染症、頭痛、及び本発明の方法が有用となり得る他の疾病といった1つ又は複数の疾病である、項目44乃至47の何れかに記載の方法。

49. 診断対象となる前記疾病は、癌である、項目44乃至47の何れかに記載の方法。

50. 前記癌は、101F6、ABR、ADPRTL3、ANP32C、ANP32D、APC2、APC、ARF、ARHGAP8、ARHI、AT1G14320、ATM、ATP8A2、AXUD1、BAP1、BECN1、BIN1、BRCA1、BRCA2、BTG1、BTG2、C1orf11、C5orf4、C5orf7、Cables、CACNA2D2、CAP-1、CARS、CAV1、CD81、CDC23、CDK2A P1、CDKN1A、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2X、Ciao1-pending、CLCA2、CREBL2、CTNNA1、CUL2、CW17R、DAB2、DAF-18、D-APC、DBC2、DCC、DDX26、DEC1、DLC1、DLEC1、DLEU1、DLEU2、DLG1、DLGH1、DLGH3、DMBT1、DNAJA3、DOC-1、DPC4、DPH2L、EGR1、FABP3、FAT、FGL1、FHIT、FLJ10506、FOXD1、FOXP1、FT、FUS1、FUS2、GAK、GAS1、GAS11、GLD-1、GLTSCR1、GLTSCR2、GRC5、GRLF1、HDAC3、HEMK、HIC1、HRG22、HSAL2、HTS1、HYAL1、HYAL2、IFGBP7、IGSF4、ING1、ING1L、ING4、I(2)tid、I(3)mbn、I(3)mbt、LAPSER1、LATS1、LATS2、LDOC1、LOH11CR2A、LRP1B、LUCA3、MAD、MAP2K4、MAPKAPK3、MCC、MDC、MEN1、ML-1、MLH1、MRV11、MTAP、MX11、NAP1L4、NBR2、NF1、NF2、NORE1、NPR2L、NtRb1、OVCA2、PDGFRL、PHEMX、pHyde、PIG8、PIK3CG、PINX1、PLAGL1、PRDM2、PTCH、PTEN、PTPNI3、PTPRG、RASSF1、RB1、RBBP7、RBX1、RBM6、RECK、RFP2、RIS1、RPL10、RPS29、RRM1、S100A2、SEMA3B、SF1、SFRP1、SLC22A1L、SLC26A3、SMARCA4、ST7、ST7L、ST13、ST14、STIM1、TCEB2、THW、TIMP3、TP53、TP63、TRIM8、TSC2、TSG101、TSSC1、TSSC3、TSSC4、VHL、Vh1h、WFDC1、WIT-1、WT1、及びWVVOXから成る群内のタンパク質をコードする1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、項目50記載の方法。

51. 前記癌は、 $\alpha$ -アクチニン-4、ARTC1、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、B-RAF、CASP-5、CASP-8、 $\beta$ -カテニン、Cdc27、CDK4、CDKN2A、COA-1、dek-can融合タンパク質、EFTU D2、伸長因子2、ETV6-AML1融合タンパク質、FLT3-ITD、FN1、GPNMB、LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質、HLA-A2<sup>d</sup>、HLA-A11<sup>d</sup>、hsp70-2、KIAA0205、MART2、ME1、MUM-1<sup>f</sup>、MUM-2、MUM-3、neo-PAP、ミオシンクラスI、NFYC、OGT、OS-9、P53、pml-RAR

融合タンパク質、PRDX5、PTPRK、K-ras、N-ras、RBAF600、SIRT2、SNRPD1、SYT-SSX1又は-SSX2融合タンパク質、トリオースリン酸イソメラーゼ、BAGE-1、GAGE-1、2、8、GAGE-3、4、5、6、7、GnTV<sup>f</sup>、HERV-K-MEL、KK-LC-1、KM-HN-1、LAGE-1、MAGE-A1、MAGE-A2、MA

10

20

30

40

50

GE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-C2、ムチン<sup>k</sup>、NA-88、NY-ESO-1/LAGE-2、SAGE、Sp17、SSX-2、SSX-4、TRAG-3、及びTRP2-INT2<sup>9</sup>から成る群から選択された1つ又は複数の腫瘍抗原を特徴とする、項目50記載の方法。

52. 前記癌は、RASSF2及びSFRP2から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、項目50記載の方法。

53. 前記癌は、TFPI2、NDRG4、GATA4、又はGATA5から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、項目50記載の方法。

54. 前記診断は、胎児の障害の診断含む、項目44記載の方法。

55. 個別化医療に関する項目1乃至43の何れかに記載の方法の使用。

56. 項目1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、標的RNAを定量化する方法。 10

57. 項目1乃至43の何れかに記載の方法の使用を含む、1つ又は複数の標的DNA及び/又はRNAを検出する方法。

58. 前記試料は、飼料、食物、又は飲用水である、項目58に記載の方法。

59. 前記標的DNA及び/又はRNAは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、プリオン、原虫、及び/又は植物に由来する、項目57乃至59の何れかに記載の方法。

60. 前記バクテリアは、*Acetobacter aurantius*、アシネトバクター種:*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Acinetobacter johnsonii*、*Acinetobacter junii*、*Acinetobacter lwoffii*、*Acinetobacter radioresistens*、*Acinetobacter septicus*、*Acinetobacter schindleri*、*Acinetobacter ursingii*、アクチノマイセス種:*Actinomyces bovis*、*Actinomyces bowdenii*、*Actinomyces canis*、*Actinomyces cardiffensis*、*Actinomyces catuli*、*Actinomyces coleocanis*、*Actinomyces dentalis*、*Actinomyces denticolens*、*Actinomyces europaeus*、*Actinomyces funkei*、*Actinomyces georgiae*、*Actinomyces gerencseriae*、*Actinomyces graevenitzii*、*Actinomyces hongkongensis*、*Actinomyces hordeovulneris*、*Actinomyces howellii*、*Actinomyces humiferus*、*Actinomyces hyovaginalis*、*Actinomyces israelii*、*Actinomyces marimammalium*、*Actinomyces meyeri*、*Actinomyces naeslundii*、*Actinomyces nasicola*、*Actinomyces neuui*、*Actinomyces odontolyticus*、*Actinomyces oricola*、*Actinomyces radidentis*、*Actinomyces radingae*、*Actinomyces slackii*、*Actinomyces streptomycini*、*Actinomyces suimastitidis*、*Actinomyces suis*、*Actinomyces turicensis*、*Actinomyces urogenitalis*、*Actinomyces vacillaxillae*、*Actinomyces viscosus*、アクチノパチルス種:*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Actinobacillus arthritidis*、*Actinobacillus capsulatus*、*Actinobacillus delphinicola*、*Actinobacillus equuli*、*Actinobacillus hominis*、*Actinobacillus indolicus*、*Actinobacillus lignieresii*、*Actinobacillus minor*、*Actinobacillus muris*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Actinobacillus porcinus*、*Actinobacillus rossii*、*Actinobacillus scotiae*、*Actinobacillus seminis*、*Actinobacillus succinogenes*、*Actinobacillus suis*、*Actinobacillus ureae*、アエロモナス種:*Aeromonas allosaccharophila*、*Aeromonas bestiarum*、*Aeromonas bivalvium*、*Aeromonas encheleia*、*Aeromonas enteropelogenes*、*Aeromonas euchrenophila*、*Aeromonas hydrophila*、*Aeromonas ichthiosmia*、*Aeromonas jandaei*、*Aeromonas media*、*Aeromonas molluscorum*、*Aeromonas popoffii*、*Aeromonas punctata*、*Aeromonas salmonicida*、*Aeromonas schubertii*、*Aeromonas sharmana*、*Aeromonas simiae*、*Aeromonas sobria*、*Aeromonas veronii*、*Afipia felis*、アグロバクテリウム種:*Agrobacterium radiobacter*、*Agrobacterium rhizogenes*、*Agrobacterium rubi*、*Agrobacterium tumefaciens*、アグロモナス種、アルカリゲネス種:*Alcaligenes aquatilis*、*Alcaligenes eutrophus*、*Alcaligenes faecalis*、*Alcaligenes latus*、*Alcaligenes xylooxidans*、*Alishewanella*種、*Alterococcus*種、*Anaplasma phagocytophilum*、*Anaplasma marginale*、*Aquamonas*種、*Arcanobacterium haemolyticum*、*Aranicola*種、*Arsenophonus*種、*Azotivirga*種、*Azotobacter vinelandii*、*Azotobacter chroococcum*、*Bacillary dysentery*(細菌性赤痢)、*Bacillus abortus*(*Brucella melitensis biovar abortus*)、*Bacillus anthracis*(炭疽菌)、*Bacillus brevis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus coagulans*、*Bacillus fusiformis*、*Bacillus globigii*、*Bacillus lichenif* 40 50

rmis, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus natto*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus thuringiensis*, バクテロイデス種: *Bacteroides forsythus*(*Tannerella forsythensis*), *Bacteroides acidifaciens*, *Bacteroides distasonis*(*Parabacteroides distasonis*として再分類), *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides oris*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides putredinis*, *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides suis*, *Bacteroides tectus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, パルトネラ種: *Bartonella alsatica*, *Bartonella bacilliformis*, *Bartonella birtlesii*, *Bartonella bovis*, *Bartonella capreoli*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella doshiae*, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella grahamii*, *Bartonella henselae*(ネコ引っ掻き熱), *Bartonella koehlerae*, *Bartonella muris*, *Bartonella peromysci*, *Bartonella quintana*, *Bartonella rochalimae*, *Bartonella schoenbuchii*, *Bartonella talpae*, *Bartonella taylorii*, *Bartonella tribocorum*, *Bartonella vinsonii* sp. *p. Arupensis*, *Bartonella vinsonii* spp. *Berkhoffii*, *Bartonella vinsonii* spp. *Vinsonii*, *Bartonella washoensis*, BCG(カルメット・ゲラン桿菌), *Bergeyella zoohelcum*(*Weeksella zoohelcum*), *Bifidobacterium bifidum*, プラストバクター種、*Blochmannia*種、ボルデテラ種: '*Bordetella ansorpii*', *Bordetella avium*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*(百日咳), *Bordetella petrii*, *Bordetella trematum*, ボレリア種、*Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia anserina*, *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia Parkeri*, *Borrelia recurrentis*, Bosa種、*Bradryhizobium*種、*Brenneria*種、ブルセラ種: *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis*, *Brucella neotomae*, *Brucella ovis*, *Brucella suis*, *Brucella pinnipediae*, ブフネラ種、*Budvicia*種、パークホルデリア種: *Burkholderia cepacia*(*Pseudomonas cepacia*), *Burkholderia mallei*(*Pseudomonas mallei*/*Actinobacillus mallei*), *Burkholderia pseudomallei*(*Pseudomonas pseudomallei*), *Buttiauxella*種、*Calymmatobacterium granulomatis*, カンピロバクター種: *Campylobacter coli*, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter helveticus*, *Campylobacter hominis*, *Campylobacter hyointestinalis*, *Campylobacter insulaenigrae*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lanienae*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter mucosalis*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter sputorum*, *Campylobacter upsaliensis*, *Capnocytophaga canimorsus*(*Dysgonic fermenter type 2*), コリネバクテリウム種、*Cardiobacterium hominis*, セデセア種、クラミジア種: *Chlamydia trachomatis*(性病性リンパ肉芽腫), *Chlamydia muridarum*, *Chlamydia suis*, クラミドフィラ種: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*(オウム病), *Chlamydophila pecorum*, *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila felis*, *Chlamydophila caviae*, シトロバクター種: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter braakii*, *Citrobacter farmeri*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter gillenii*, *Citrobacter intermedius*, *Citrobacter koseri*別名*Citrobacter diversus*, *Citrobacter murlinae*, *Citrobacter rodentium*, *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter werkmanii*, *Citrobacter youngae*, クロストリジウム種: *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *Clostridium tetani*(破傷風), *Clostridium welchii*(ウェルシュ菌), コリネバクテリウム種: *Corynebacterium diphtheriae*(ジフテリア), *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium aquaticum*, *Corynebacterium bovis*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium flavescens*, *Corynebacterium glutamicum*, *Corynebacterium haemolyticum*, *Corynebacterium jeikeiun*(JK群コリネバクテリア), *Corynebacterium minutissimum*(紅色陰癬), *Corynebacterium parvum*(別名*Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*(別名*Corynebacterium hofmannii*), *Corynebacterium pseudotuberculosis*(別名*Corynebacterium ovis*), *Corynebacterium pyogenes*, *Corynebacterium urealyticum*(D2群コリネバクテリア), *Corynebacterium renale*, *Coryneb*

acterium striatum、Corynebacterium tenuis(Trichomycosis palmellina、Trichomycosis axillaris)、Corynebacterium ulcerans、Corynebacterium xerosis、Coxiella burnetii(Q熱)、Cronobacter種:Cronobacter sakazakii、Cronobacter malonaticus、Cronobacter turicensis、Cronobacter muytjensii、Cronobacter dublinensis、Delftia acidovorans(Comamonas acidovorans)、Dickeya種、エドワードシエラ種、Eikenella corrodens、エンテロバクター種:Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Enterobacter sakazakii、エンテロコッカス種:Enterococcus avium、Enterococcus durans、Enterococcus faecalis(Streptococcus faecalis/D群連鎖球菌)、Enterococcus faecium、Enterococcus solitarius、Enterococcus gallinarum、Enterococcus maloratus、Ehrlichia chaffeensis、Erysipelothrix rhusiopathiae、エルウィニア種、エシェリキア種:Escherichia adecarboxylata、Escherichia albertii、Escherichia blattae、Escherichia coli、Escherichia fergusonii、Escherichia hermannii、Escherichia vulneris、Ewingella種、フラボバクテリウム種:Flavobacterium aquatile、Flavobacterium branchiophilum、Flavobacterium columnare、Flavobacterium flevense、Flavobacterium gondwanense、Flavobacterium hydatis、Flavobacterium johnsoniae、Flavobacterium pectinovorum、Flavobacterium psychrophilum、Flavobacterium saccharophilum、Flavobacterium salegens、Flavobacterium scophthalmum、Flavobacterium succinans、Francisella tularensis(野兔病)、Francisella novicida、Francisella philomiragia、フゾバクテリウム種:Fusobacterium necrophorum(ルミエール症候群/Sphaerophorus necrophorus)、Fusobacterium nucleatum、Fusobacterium polymorphum、Fusobacterium novum、Fusobacterium mortiferum、Fusobacterium varium、Gardnerella vaginalis、Gemella haemolysans、Gemella morbillorum(Streptococcus morbillorum)、Grimontella種、ヘモフィルス種:Haemophilus aegyptius(コッホ・ウィークス菌)、Haemophilus aphrophilus、Haemophilus avium、Haemophilus ducreyi(軟性下疳)、Haemophilus felis、Haemophilus haemolyticus、Haemophilus influenzae(パイファー菌)、Haemophilus paracuniculus、Haemophilus parahae molyticus、Haemophilus parainfluenzae、Haemophilus paraphrophilus(Aggregatibacter aphrophilus)、Haemophilus pertussis、Haemophilus pittmaniae、Haemophilus somnus、Haemophilus vaginalis、ハフニア種、Hafnia alvei、ヘリコバクター種:Helicobacter acinonychis、Helicobacter anseris、Helicobacter aurati、Helicobacter bilis、Helicobacter bizzozeronii、Helicobacter brantae、Helicobacter Canadensis、Helicobacter canis、Helicobacter cholecystus、Helicobacter cinaedi、Helicobacter cynogastrius、Helicobacter felis、Helicobacter fennelliae、Helicobacter ganmani、Helicobacter heilmannii(Gastrospirillum hominis)、Helicobacter hepaticus、Helicobacter mesocricetorum、Helicobacter marmotae、Helicobacter muridarum、Helicobacter mustelae、Helicobacter pametensis、Helicobacter pullorum、Helicobacter pylori(胃潰瘍)、Helicobacter rappini、Helicobacter rodentium、Helicobacter salomonis、Helicobacter trogonum、Helicobacter typhlonius、Helicobacter winghamensis、ヒト顆粒球エーリキア症(Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia phagocytophila)、Human monocytotropic ehrlichiosis(Monocytic ehrlichiosis/Ehrlichia chaffeensis)、クレブシエラ種:Klebsiella granulomatis(Calymmatobacterium granulomatis)、Klebsiella mobilis、Klebsiella ornithinolytica、Klebsiella oxytoca、Klebsiella ozaenae、Klebsiella planticola、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella rhinoscleromatis、Klebsiella singaporensis、Klebsiella terrigena、Klebsiella trevisanii、Klebsiella variicola、Kingella kingae、クライベラ種、ラクトバチルス種:Lactobacillus acetotolerans、Lactobacillus acidifarinae、Lactobacillus acidipiscis、Lactobacillus acidophilus(デーデルライン桿菌)、Lactobacillus agilis、Lactobacillus algidus、Lactobacillus alimentarius、Lactobacillus amylolyticus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus animalis、Lactobacillus antri、Lactobacillus apodemi、Lactobacillus aviarius、Lactobacillus bifermens、Lactobacillus brevis、Lactobacillus buchneri、Lactobacillus camelliae、Lact

*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus catenaformis*, *Lactobacillus ceti*, *Lactobacillus c*  
*oleohominis*, *Lactobacillus collinoides*, *Lactobacillus composti*, *Lactobacillus co*  
*ncavus*, *Lactobacillus coryniformis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus crust*  
*orum*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueck*  
*ii* subsp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Lactis*, *Lactobacillus dio*  
*livorans*, *Lactobacillus equi*, *Lactobacillus equigenerosi*, *Lactobacillus farragin*  
*is*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fornicalis*  
 、 *Lactobacillus fructivorans*, *Lactobacillus frumenti*, *Lactobacillus fuchuensis*,  
*Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasserii*, *Lactobacillus gastricus*, *Lactob*  
*acillus ghanensis*, *Lactobacillus graminis*, *Lactobacillus hammesii*, *Lactobacillus* 10  
*hamsteri*, *Lactobacillus harbinensis*, *Lactobacillus hayakitensis*, *Lactobacillus*  
*helveticus*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus homohiochii*, *Lactobacillus in*  
*ers*, *Lactobacillus ingluviei*, *Lactobacillus intestinalis*, *Lactobacillus jensenii*  
 、 *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus kalixensis*, *Lactobacillus kefiranofacie*  
*ns*, *Lactobacillus kefiri*, *Lactobacillus kimchii*, *Lactobacillus kitasatonis*, *Lact*  
*obacillus kunkeei*, *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus lindneri*, *Lactobacil*  
*lus malefermentans*, *Lactobacillus mali*, *Lactobacillus manihotivorans*, *Lactobacil*  
*lus mindensis*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus nagel*  
*ii*, *Lactobacillus namurensis*, *Lactobacillus nantensis*, *Lactobacillus oligofermen*  
*tans*, *Lactobacillus oris*, *Lactobacillus panis*, *Lactobacillus pantheris*, *Lactobac* 20  
*illus parabrevis*, *Lactobacillus parabuchneri*, *Lactobacillus paracollinoides*, *Lac*  
*tobacillus parafarraginis*, *Lactobacillus parakefiri*, *Lactobacillus paralimentari*  
*us*, *Lactobacillus paraplantarum*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus perolens*  
 、 *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pontis*, *Lactobacillus psittaci*, *Lactoba*  
*cillus rennini*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus ri*  
*mae*, *Lactobacillus rogosae*, *Lactobacillus rossiae*, *Lactobacillus ruminis*, *Lactob*  
*acillus saerimmeri*, *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus*  
*sanfranciscensis*, *Lactobacillus satsumensis*, *Lactobacillus secaliphilus*, *Lactob*  
*acillus sharpeae*, *Lactobacillus siliginis*, *Lactobacillus spicheri*, *Lactobacillus* 30  
*suebicus*, *Lactobacillus thailandensis*, *Lactobacillus ultunensis*, *Lactobacillus*  
*vaccinostercus*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus versmoldensis*, *Lactobacil*  
*lus vini*, *Lactobacillus vitulinus*, *Lactobacillus zaeae*, *Lactobacillus zymae*, *Lecl*  
*ercia*種、 *Legionella*種: *Legionella adelaidensis*, *Legionella anisa*, *Legionella beli*  
*ardensis*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella brunensis*  
 、 *Legionella busanensis*, *Legionella cherrii*, *Legionella cincinnatiensis*, *Legione*  
*lla donaldsonii*, *Legionella drancourtii*, *Legionella drozanskii*, *Legionella eryth*  
*ra*, *Legionella fairfieldensis*, *Legionella fallonii*, *Legionella feeleii*, *Legionel*  
*la geestiana*, *Legionella genomospecies*, *Legionella gratiana*, *Legionella gresilen*  
*sis*, *Legionella hackeliae*, *Legionella impletisoli*, *Legionella israelensis*, *Legio*  
*nella jamestowniensis*, '*Candidatus Legionella jeonii*', *Legionella jordanis*, *Legi* 40  
*onella lansingensis*, *Legionella londiniensis*, *Legionella longbeachae*, *Legionella*  
*lytica*, *Legionella maceachernii*, *Legionella micdadei*, *Legionella moravica*, *Legi*  
*onella nautarum*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella parisiensis*, *Legionella pne*  
*umophila*, *Legionella quateirensis*, *Legionella quinlivanii*, *Legionella rowbothami*  
*i*, *Legionella rubrilucens*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella santicrucis*, *Legi*  
*onella shakespeareii*, *Legionella spiritensis*, *Legionella steigerwaltii*, *Legionell*  
*a taurinensis*, *Legionella tucsonensis*, *Legionella wadsworthii*, *Legionella walter*  
*sii*, *Legionella worsleiensis*, *Legionella yabuuchiae*, *Leminorella*種、 *Leptospira*  
*interrogans*, *Leptospira kirschneri*, *Leptospira noguchii*, *Leptospir*  
*a alexanderi*, *Leptospira weilii*, *Leptospira genomospecies 1*, *Leptospira borgpete* 50

rsenii, *Leptospira santarosai*, *Leptospira inadai*, *Leptospira fainei*, *Leptospira broomii*, *Leptospira licerasiae*, *Leptospira biflexa*, *Leptospira meyeri*, *Leptospira wolbachii*, *Leptospira genomospecies 3*, *Leptospira genomospecies 4*, *Leptospira genomospecies 5*, Lepromatous leprosy(Danielssen-Boeck病), *Leptospira canicola*, *Leptospira hebdomadis*, レプトスピラ症(ウイルス病/*Leptospira icterohaemorrhagiae*/*Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*), *Leptotrichia*, リューコノストック種:*Leuconostoc carnosum*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc durionis*, *Leuconostoc fallax*, *Leuconostoc ficulneum*, *Leuconostoc fructosum*, *Leuconostoc garlicum*, *Leuconostoc gasicomitatum*, *Leuconostoc gelidum*, *Leuconostoc inhae*, *Leuconostoc kimchii*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc pseudoficulneum*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, リステリア種:*Listeria grayi*, *Listeria innocua*, *Listeria ivanovii*, *Listeria monocytogenes*(リステリア症), *Listeria seeligeri*, *Listeria welshimeri*, *Methanobacterium extroquens*, *Microbacterium multifforme*, ミクロコッカス種:*Micrococcus antarcticus*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae*, *Micrococcus mucilaginosus*, *Micrococcus roseus*, *Micrococcus sedentarius*, *Mobiluncus*, *Moellerella*種、モルガネラ種、モラクセラ種:*Moraxella atlantae*, *Moraxella boevrei*, *Moraxella bovis*, *Moraxella canis*, *Moraxella caprae*, *Moraxella catarrhalis*(*Branhamella catarrhalis*), *Moraxella caviae*, *Moraxella cuniculi*, *Moraxella equi*, *Moraxella lacunata*, *Moraxella lincolni*, *Moraxella nonliquefaciens*, *Moraxella oblonga*, *Moraxella osloensis*, *Moraxella saccharolytica*, *Morganella morgani*, マイコバクテリウム種:*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium avium*(バテール病/*Lady Windermere*症候群), *Mycobacterium avium paratuberculosis*(ヒトのクロン病及びヒツジのヨーネ病に関係する), *Mycobacterium avium silvaticum*, *Mycobacterium avium "hominissuis"*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium botniense*, *Mycobacterium bovis*(牛結核), *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium canariasense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium chitae*, *Mycobacterium chlorophenolicum*, *Mycobacterium chubuense*, *Mycobacterium conceptionense*, *Mycobacterium confluens*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium doricum*, *Mycobacterium duvalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium fallax*, *Mycobacterium farcinogenes*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium fluoroanthenvivans*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum* subsp. *Acetamidolyticum*, *Mycobacterium frederiksbergense*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium gastris*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium gordona*(*Mycobacterium aquae*), *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium heckeshornense*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium hodleri*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium intermedium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium komossense*, *Mycobacterium kubicae*, *Mycobacterium kumamotonense*, *Mycobacterium lacus*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium leprae*(癩病又はハンセン病の原因), *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium madagascariense*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium marinum*(魚槽肉芽腫), *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium monacense*, *Mycobacterium montefiorensis*, *Mycobacterium moriokaense*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium murale*, *Mycobac*

terium nebraskense, Mycobacterium neoaurum, Mycobacterium neworleansense, Mycobacterium nonchromogenicum, Mycobacterium novocastrense, Mycobacterium obuense, Mycobacterium palustre, Mycobacterium parafortuitum, Mycobacterium parascrofulaceum, Mycobacterium parmense, Mycobacterium peregrinum, Mycobacterium phlei, Mycobacterium phocaicum, Mycobacterium pinnipedii, Mycobacterium porcinum, Mycobacterium poriferae, Mycobacterium pseudoshottsii, Mycobacterium pulveris, Mycobacterium psychrotolerans, Mycobacterium pyrenivorans, Mycobacterium rhodesiae, Mycobacterium saskatchewanense, Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium senegalense, Mycobacterium seoulense, Mycobacterium septicum, Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium shottsii, Mycobacterium simiae, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium sp hagni, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium terrae, Mycobacterium thermoresistibile, Mycobacterium tokaiense, Mycobacterium triplex, Mycobacterium triviale, Mycobacterium tuberculosis(ヒトの結核の主要原因)、Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium canetti, Mycobacterium caprae, Mycobacterium pinnipedii', Mycobacterium tusciae, Mycobacterium ulcerans(Bairnsdale潰瘍/Buruli潰瘍の原因)、Mycobacterium vaccae, Mycobacterium vanbaalenii, Mycobacterium wolinskyi, Mycobacterium xenopi、マイコプラズマ種:Mycoplasma fermentans, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Mycoplasma penetrans, Mycoplasma phocacerebrale, Mycoplasma pneumoniae, Nanukayami(七日熱/Gikiyami)、ナイセリア種:Neisseria gonorrhoea(淋菌/淋病)、Neisseria meningitidis(髄膜炎菌)、Neisseria sicca, Neisseria cinerea、Neisseria elongata, Neisseria flavescens, Neisseria lactamica, Neisseria mucosa, Neisseria polysaccharea, Neisseria subflava、ニトロバクター種、ノカルジア種:Nocardia asteroides, Nocardia brasiliensis, Nocardia caviae, Noma(水癌/壊疽性口内炎)、Obesumbacterium、Oligotropha種、Orientia tsutsugamushi(つつが虫病)、Oxalobacter formigenes、パンテア種:Pantoea agglomerans, Pantoea ananatis, Pantoea citrea, Pantoea dispersa, Pantoea punctata, Pantoea stewartii, Pantoea terrea, パスツレラ種:Pasteurella aerogenes, Pasteurella anatis, Pasteurella avium, Pasteurella bettyae, Pasteurella caballi, Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella gallicida, Pasteurella gallinarum, Pasteurella granulomatis, Pasteurella langaaensis, Pasteurella lymphangitidis, Pasteurella mairii, Pasteurella multocida, Pasteurella pneumotropica, Pasteurella skyensis, Pasteurella stomatis, Pasteurella testudinis, Pasteurella trehalosi, Pasteurella tularensis, Pasteurella ureae, Pasteurella volantium、ペジオコックス種:Pediococcus acidilactici, Pediococcus cellicola, Pediococcus claussenii, Pediococcus damnosus, Pediococcus dextrinicus, Pediococcus ethanolidurans, Pediococcus inopinatus, Pediococcus parvulus, Pediococcus pentosaceus, Pediococcus stilesii、ペプトストレプトコッカス種:Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus harei, Peptostreptococcus hydrogenalis, Peptostreptococcus indoliticus, Peptostreptococcus ivorii, Peptostreptococcus lacrimalis, Peptostreptococcus lactolyticus、Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus octavius, Peptostreptococcus prevotii, Peptostreptococcus tetradius, Peptostreptococcus vaginalis、フォトラブダス種、Phototrochium種、Plesiomonas shigelloides, Porphyromonas gingivalis, Pragia種、プレボテラ、プロピオニバクテリウム種:Propionibacterium acnes, Propionibacterium propionicus、プロテウス種:Proteus mirabilis, Proteus morgani, Proteus penneri, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris、プロビデンシア種:Providencia friedericianae, Providencia stuartii、シュードモナス種:Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas anguilliseptica, Pseudomonas argentinensis, Pseudomonas borbori, Pseudomonas citronellolis, Pseudomonas flavescens, Pseudomonas mendocina, Pseudomonas nitroreducens, Pseudomonas oleovorans、Pseudomonas pseudoalcaligenes, Pseudomonas resinovorans, Pseudomonas straminea

10

20

30

40

50

*Pseudomonas aurantiaca*, *Pseudomonas aureofaciens*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas lundensis*, *Pseudomonas taetrolens*, *Pseudomonas Antarctica*, *Pseudomonas azotoformans*, *Pseudomonas brassicacearum*, *Pseudomonas brenneri*, *Pseudomonas cedrina*, *Pseudomonas corrugate*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas gessardii*, *Pseudomonas libanensis*, *Pseudomonas mandelii*, *Pseudomonas marginalis*, *Pseudomonas mediterranea*, *Pseudomonas meridiana*, *Pseudomonas migulae*, *Pseudomonas mucidolens*, *Pseudomonas orientalis*, *Pseudomonas panacis*, *Pseudomonas proteolytica*, *Pseudomonas rhodesiae*, *Pseudomonas synxantha*, *Pseudomonas thivervalensis*, *Pseudomonas tolaasii*, *Pseudomonas veronii*, *Pseudomonas denitrificans*, *Pseudomonas pertucinogena*, *Pseudomonas cremoricolorata*, *Pseudomonas fulva*, *Pseudomonas monteillii*, *Pseudomonas mosselii*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Pseudomonas parafulva*, *Pseudomonas plecoglossicida*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas balearica*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas amygdale*, *Pseudomonas avellanae*, *Pseudomonas caricapapayae*, *Pseudomonas cichorii*, *Pseudomonas coronafaciens*, *Pseudomonas ficuserectae*, *Pseudomonas meliae*, *Pseudomonas savastanoi*, *Pseudomonas syringae*, *Pseudomonas viridiflava*, *Pseudomonas abietaniphila*, *Pseudomonas acidophila*, *Pseudomonas agarici*, *Pseudomonas alcaliphila*, *Pseudomonas alkanolytica*, *Pseudomonas amyloderamosa*, *Pseudomonas asplenii*, *Pseudomonas azotifigens*, *Pseudomonas cannabina*, *Pseudomonas coenobios*, *Pseudomonas congelans*, *Pseudomonas constantinii*, *Pseudomonas cruciviae*, *Pseudomonas delhiensis*, *Pseudomonas excubis*, *Pseudomonas extremorientalis*, *Pseudomonas frederiksbergensis*, *Pseudomonas fuscovaginae*, *Pseudomonas gelidicola*, *Pseudomonas grimontii*, *Pseudomonas indica*, *Pseudomonas jessenii*, *Pseudomonas jinjuensis*, *Pseudomonas kilonensis*, *Pseudomonas knackmussii*, *Pseudomonas koreensis*, *Pseudomonas lini*, *Pseudomonas lutea*, *Pseudomonas moraviensis*, *Pseudomonas otitidis*, *Pseudomonas pachastrellae*, *Pseudomonas palleroniana*, *Pseudomonas papaveris*, *Pseudomonas peli*, *Pseudomonas perolens*, *Pseudomonas poae*, *Pseudomonas pohangensis*, *Pseudomonas psychrophila*, *Pseudomonas psychrotolerans*, *Pseudomonas rathonis*, *Pseudomonas reptilivora*, *Pseudomonas resiniphila*, *Pseudomonas rhizosphaerae*, *Pseudomonas rubescens*, *Pseudomonas salomonii*, *Pseudomonas segitis*, *Pseudomonas septica*, *Pseudomonas simiae*, *Pseudomonas suis*, *Pseudomonas thermotolerans*, *Pseudomonas tremae*, *Pseudomonas trivialis*, *Pseudomonas turbinellae*, *Pseudomonas tuticorinensis*, *Pseudomonas umsongensis*, *Pseudomonas vancouverensis*, *Pseudomonas vranovensis*, *Pseudomonas xanthomarina*, ラーネラ種、ラルストニア種:*Ralstonia basilensis*, *Ralstonia campinensis*, *Ralstonia eutropha*, *Ralstonia gilardii*, *Ralstonia insidiosa*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia metallidurans*, *Ralstonia paucula*, *Ralstonia pickettii*, *Ralstonia respiraculi*, *Ralstonia solanacearum*, *Ralstonia syzygii*, *Ralstonia taiwanensis*, Raoultella種、Rhodoblastus種、ロドソイドモナス種、鼻硬化症、*Rhizobium radiobacter*, *Rhodococcus equi*, リケッチア種:*Rickettsia africae*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia japonica*, *Rickettsia mooseri*, *Rickettsia prowazekii*(発疹チフス)、*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia siberica*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia trachomae*, *Rothia dentocariosa*, サルモネラ種:*Salmonella arizonae*, *Salmonella Bongori*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*(腸チフス)、*Salmonella typhimurium*, *Salmonella salamae*, *Salmonella arizonae*, *Salmonella diarizonae*, *Salmonella houtenae*, *Salmonella indica*, Samsonia種、セラチア種:*Serratia entomophila*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, *Serratia grimesii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia odoriferae*, *Serratia plymuthica*, *Serratia proteamaculans*, *Serratia quinivorans*, *Serratia rubidaea*, *Serratia ureilytica*, *Shewanella*

putrefaciens、Shigella boydii、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Sodalis種、スピリルム種:Spirillum minus 鼠咬症、スタヒロコッカス種:Staphylococcus aureus、Staphylococcus auricularis、Staphylococcus capitis、Staphylococcus caprae、Staphylococcus cohnii、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus felis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus intermedius、Staphylococcus lugdunensis、Staphylococcus pettenkoferi、Staphylococcus saprophyticus、Staphylococcus schleiferi、Staphylococcus simulans、Staphylococcus vitulus、Staphylococcus warneri、Staphylococcus xylosum、ステノトロホモナス種:Stenotrophomonas acidaminiphila、Stenotrophomonas dokdonensis、Stenotrophomonas koreensis、Stenotrophomonas maltophilia、Stenotrophomonas nitritireducens、Stenotrophomonas rhizophila、ストレプトバチルス種:Streptobacillus moniliformis(Streptobacillary 鼠咬症)、ストレプトコッカス種:A群連鎖球菌、B群連鎖球菌、Streptococcus agalactiae、Streptococcus aginosus、Streptococcus avium、Streptococcus bovis、Streptococcus canis、Streptococcus cricetus、Streptococcus faecium、Streptococcus faecalis、Streptococcus ferus、Streptococcus gallinarum、Streptococcus lactis、Streptococcus milleri、Streptococcus mitior、Streptococcus mitis、Streptococcus mutans、Streptococcus oralis、Streptococcus peroris、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus rattii、Streptococcus salivarius、Streptococcus sanguinis、Streptococcus sobrinus、Streptococcus parasanguinis、Streptococcus suis、Streptococcus thermophilus、Streptococcus vestibularis、Streptococcus viridans、Streptococcus uberis、Streptococcus zooepidemicus、テイタメラ種、Trabulsirella種、トレポネマ種:Treponema carateum(ピンタ)、Treponema denticola、Treponema endemicum(ベジエル)、Treponema pallidum(梅毒)、Treponema pertense(イチゴ腫)、Tropheryma whipplei(ウィッブル病)、Tuberculoid leprosy、Ureaplasma urealyticum、ベイヨネラ、ビブリオ種:Vibrio aerogenes、Vibrio aestuarianus、Vibrio agarivorans、Vibrio albensis、Vibrio alginolyticus、Vibrio brasiliensis、Vibrio calviensis、Vibrio campbellii、Vibrio chagasii、Vibrio cholerae(コレラ)、Vibrio cincinnatiensis、Vibrio Comma、Vibrio coralliilyticus、Vibrio crassostreae、Vibrio cyclitrophicus、Vibrio diabolicus、Vibrio diazotrophicus、Vibrio ezurae、Vibrio fischeri、Vibrio fluvialis、Vibrio fortis、Vibrio furnissii、Vibrio gallicus、Vibrio gazogenes、Vibrio gigantis、Vibrio halioticoli、Vibrio harveyi、Vibrio hepatarius、Vibrio hispanicus、Vibrio ichthyenteri、Vibrio kanaloae、Vibrio lentus、Vibrio littoralis、Vibrio logei、Vibrio mediterranei、Vibrio metschnikovii、Vibrio mimicus、Vibrio mytili、Vibrio natriegens、Vibrio navarrensis、Vibrio neonatus、Vibrio neptunius、Vibrio nereis、Vibrio nigripulchritudo、Vibrio ordalii、Vibrio orientalis、Vibrio pacinii、Vibrio parahaemolyticus、Vibrio pectenicida、Vibrio penaeicida、Vibrio pomeroyi、Vibrio ponticus、Vibrio proteolyticus、Vibrio rotiferianus、Vibrio ruber、Vibrio rumoiensis、Vibrio salmonicida、Vibrio scophthalmi、Vibrio splendidus、Vibrio superstes、Vibrio tapetis、Vibrio tasmaniensis、Vibrio tubiashii、Vibrio vulnificus、Vibrio wodanis、Vibrio xuii、Vogesella indigofera、ウィグルスウォーチア種、Wolbachia species、ゼノラブダス種、Yersinia enterocolitica、Yersinia pestis、Yersinia pseudotuberculosis、及び Yokenella種から成る群から選択される、項目39及び60記載の方法。

61. 前記ウイルスは、アベルソンマウス白血病ウイルス(Ab-MLV、A-MuLV)、急性喉頭気管気管支炎(又はHPIV)、Adelaide River virus、アデノ随伴ウイルス群(Dependevirus)、アデノウイルス、African horse sickness virus、African swine fever virus、AIDSウイルス、アリューションミンク病、parvovirus、アルファルファモザイクウイルス、アルファヘルペスウイルス(HSV 1及び2及び水痘を含む)、アルファレトロウイルス(トリ白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス)、Alphavirus、alkhurma virus、ALV関連ウイルス、Amari virus、Andean potato mottle virus、Aphthovirus、Aquareovirus、アルボウイルス

ス、アルボウイルスC、アルボウイルスA群、アルボウイルスB群、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、Arterivirus、Astrovirus、A teline herpesvirus group、オーエスキー病ウイルス、Aura virus、Ausduk disease virus、Australian bat lyssavirus、アピアデノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、トリ伝染性気管支炎ウイルス、avian leukemia virus、Avian leukosis virus(ALV)、トリリンパ腫症ウイルス、トリ骨髄芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、avian pneumoencephalitis virus、トリ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、avian type C retrovirus group、トリヘパドナウイルス、アピボックスウイルス、Bウイルス(Cercopithecine herpesvirus 1)、B19ウイルス(パルボウイルスB19)、Babanki virus、baboon herpesvirus、細菌ウイルス、バキュロウイルス、オオムギ黄化萎縮ウイルス、Barmah Forest virus、bean pod mottle virus、bean rugose mosaic virus、Bebaru virus、Berrimah virus、ベータヘルペスウイルス、ベータレトロウイルス、鳥インフルエンザ、Birnavirus、Bittner virus、BK virus、Black Creek Canal virus、bluetongue virus、ポリビア出血熱ウイルス、Boma disease virus、border disease of sheep virus、borna virus、bovine alphaherpesvirus 1、bovine alphaherpesvirus 2、ウシコロナウイルス、ウシ流行熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、bovine leukosis virus、bovine mamillitis virus、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口炎ウイルス、ウシパルボウイルス、ウシシンシチアウイルス、bovine type C oncovirus、ウシウイルス性下痢症ウイルス、bracovirus、ソラマメモットルウイルス、broad bean stain virus、ブロムモザイクウイルス、Bromovirus、Buggy Creek virus、bullet shaped virus group、ブンヤムウェラウイルス、ブンヤウイルス、パーキットリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、Bwattany hetero virus、CAウイルス(Croup-associated virus/parainfluenza virus type 2)、カリチウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ラクダ痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、canid herpesvirus、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペスウイルス、canine minute virus、イヌパルボウイルス、Cano Delgadito virus、カピロウイルス、caprine arthritis virus、caprine encephalitis virus、ヤギヘルペスウイルス、カプリボックスウイルス、カルジオウイルス、カーラウイルス、カーモウイルス、carrot mottle virus、Cassia yellow blotch virus、カリモウイルス、カリフラワーモザイクウイルス、caviid herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 2、cereal yellow dwarf virus、Chandipura virus、Changuinola virus、chan nel catfish virus、Charleville virus、水痘ウイルス、チクングニヤウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、Chordopoxvirinae、chub reovirus、chum salmon virus、クロステロウイルス、球菌ウイルス、Coho salmon reovirus、coital exanthema virus、コロラドダニ熱ウイルス、Coltivirus Columbia SK virus、Commelina yellow mottle virus、かぜウイルス、コモウイルス、Condylomata accuminata、先天性サイトメガロウイルス、伝染性膿瘍ウイルス、伝染性膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリバルタウイルス、coryza virus、ササゲクロロティックモットルウイルス、ササゲモザイクウイルス、ササゲウイルス、牛痘ウイルス、コクサッキーウイルス、CPV(細胞質多角体ウイルス)、cricket paralysis virus、クリミア・コンゴ出血性熱ウイルス、croup associated virus、Cryptovirus、ククモウイルス、サイボウイルス、サイトメガロウイルス(HCMV又はヒトヘルペスウイルス5 HHV-5)、細胞質多角体ウイルス、Cytorhabdovirus、deer papillomavirus、デルタレトロウイルス(ヒトTリンパ好性ウイルス)、Deformed wing virus DWV、デング熱、デンソウイルス、ディペンドウイルス、ドーリウイルス、ダイアンソウイルス、ジプロルナウイルス、DNAウイルス、Dobrava-Belgrade Virus、イヌインフルエンザ、Drosophila C virus、アヒルB型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス1、アヒル肝炎ウイルス2、duovirus、Duvenhage virus、eastern equine encephalitis virus、eastern equine encephalomyelitis virus、エボラウイルス、Ebola-like virus、エコーウイルス、エコーウイルス10、エコーウイルス28、エコーウイルス9、エクトロメリアウイルス、EEEウイルス(Eastern equine encephalitis virus)、EIAウイルス(ウマ伝染性貧血)、EMCウイルス(脳心筋炎)、Emiliana huxleyi virus 86、脳炎ウイルス、encephalomyocarditis

virus、内在性レトロウイルス、エンテロウイルス、Entomopoxvirinae、Entomopoxvirus  
 A、Entomopoxvirus B、Entomopoxvirus C、enzyme elevating virus、epidemic hemorrhagic fever virus、流行性出血熱ウイルス、イプシロンレトロウイルス、エプスタイン・  
 バーウイルス(EBV; ヒトヘルペスウイルス4 HHV-4)、equid alphaherpesvirus 1、equid alpha  
 lphaherpesvirus 4、equid herpesvirus 2、ウマ流産ウイルス、ウマ動脈炎ウイルス、eq  
 uine encephalosis virus、ウマ伝染性貧血ウイルス、equine morbillivirus、equine rh  
 inopneumonitis virus、ウマリノウイルス、Eubenangu virus、European elk papillomav  
 irus、European swine fever virus、Everglades virus、Eyach virus、ファバウイルス  
 、felid herpesvirus 1、ネコカリチウイルス、feline fibrosarcoma virus、ネコヘルペ  
 スウイルス、feline immunodeficiency virus、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病/  
 肉腫ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコパルボウイルス  
 、ネコ肉腫ウイルス、feline syncytial virus、フィジウイルス、Filovirus、フランダー  
 ズウイルス、フラビウイルス、口蹄病ウイルス、Fort Morgan virus、Four Corners ha  
 ntavirus、トリアデノウイルス1、鶏痘ウイルス、フレンドウイルス、フロウイルス、Gam  
 maherpesvirinae、ガンマレトロウイルス、GBウイルスC (GBV-C、旧G型肝炎ウイルス)、  
 ジェミニウイルス、German measles virus、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイルス、  
 ミドリザルウイルス(mullburg)、glandular fever virus、ヤギ痘ウイルス、golden shin  
 ner virus、Gonometa virus、ガチョウパルボウイルス、granulosis virus、グロスウイ  
 ルス、ground squirrel hepatitis B virus、A群アルボウイルス、グアナリトウイルス、  
 モルモットサイトメガロウイルス、guinea pig type C virus、ハンタウイルス、hard cl  
 am reovirus、hare fibroma virus、HCMV(ヒトサイトメガロウイルス)、ヘルパーウイル  
 ス、hemadsorption virus 2、hemagglutinating virus of Japan、出血熱ウイルス、ヘン  
 ドラウイルス、Henipaviruses、ヘパドナウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス  
 、C型肝炎ウイルス、D型(デルタ)肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、G  
 型肝炎ウイルス、非A-非B型肝炎ウイルス、heptoencephalomyelitis reovirus 3、ヘパ  
 トウイルス、heron hepatitis B virus、ヘルペスBウイルス、単純疱疹ウイルス、単純疱  
 疹ウイルス1、単純疱疹ウイルス2、ヘルペスウイルス、帯状疱疹、ヘルペスウイルス6、  
 ヘルペスウイルス7、ヘルペスウイルス8、Herpesvirus ateles、Herpesvirus hominis、H  
 erpesvirus saimiri、Herpesvirus suis、Herpesvirus varicellae、Highlands J virus  
 、Hirame rhabdovirus、HIV-1、豚コレラウイルス、ホルデイウイルス、Horse Flu、HTLV  
 -1、HTLV-2、ヒトアデノウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス1、ヒトアルファヘル  
 ペスウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス3、human B lymphotropic virus、human  
 betaherpesvirus 5、ヒトコロナウイルス、Human enterovirus A、Human enterovirus B  
 、Human Flu、human foamy virus、ヒトガンマヘルペスウイルス4、ヒトガンマヘルペス  
 ウイルス6、ヒトA型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス1型、ヒトヘルペスウイルス2型  
 、ヒトヘルペスウイルス3型、ヒトヘルペスウイルス4型、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒ  
 トヘルペスウイルス8型、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト免疫不全ウイルス1、ヒト免  
 疫不全ウイルス2、Human metapneumovirus、ヒト乳頭腫ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイ  
 ルス、ヒトT細胞白血病ウイルスI型、ヒトT細胞白血病ウイルスII型、ヒトT細胞白血病ウ  
 イルスIII型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスI型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスII型、human  
 T cell lymphotropic virus type 1、human T cell lymphotropic virus type 2、human  
 T lymphotropic virus I、human T lymphotropic virus II、human T lymphotropic viru  
 s III、ichnovirus、Iharvirus、乳児胃腸炎ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、in  
 fectionous haematopoietic necrosis virus、伝染性脾臓壊死症ウイルス、インフルエンザ  
 ウイルス、インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイル  
 スC、インフルエンザウイルスD、インフルエンザウイルスpr8、insect iridescent virus  
 、昆虫ウイルス、干渉性ウイルス、イリドウイルス、イサウイルス、Japanese B virus、  
 日本脳炎ウイルス、JCウイルス、フニンウイルス、Johnson grass mosaic virus、カボジ  
 肉腫関連ヘルペスウイルス、ケメロボウイルス、Kilham's rat virus、Klamath virus、K  
 olongo virus、Korean hemorrhagic fever virus、kumba virus、Kumlinge virus、Kunji

n virus、キャサヌール森林病、Kyzylagach virus、La Crosse virus、lactic dehydrogenase elevating virus、ラゴスコウモリウイルス、ラムダファージ、langat virus、Langur virus、lapine parvovirus、ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、LCMウイルス、Leaky virus、レンチウイルス、レポリボックスウイルス、白血病ウイルス、ロイコウイルス、跳躍病ウイルス、lumpy skin disease virus、Luteovirus、リンパ節症関連ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、Lymphocryptovirus、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、lymphoproliferative virus group、リッサウイルス、Machupo virus、mad itch virus、トウモロコシ白化萎縮ウイルス、maize rough dwarf viruses、mammalian type B oncovirus group、mammalian type B retroviruses、mammalian type C retrovirus group、mammalian type D retroviruses、乳癌ウイルス、Mapuera virus、Marafivirus、Marburg virus、Marburg-like virus、Mason Pfizer monkey virus、マストアデノウイルス、マヤロウイルス、MEウイルス、麻疹ウイルス、Melandrium yellow fleck virus、Menangle virus、Mengo virus、Mengovirus、Merkel cell polyomavirus、Middelburg virus、milkers nodule virus、ミンク腸炎ウイルス、マウス微小ウイルス、MLV related virus、MMウイルス、Mokola virus、モルシボックスウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、モロニーマウス白血病ウイルス(M-MuLV)、サルBウイルス、サル痘ウイルス、Mononegavirales、Morbillivirus、Mount Elgon bat virus、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、mouse K virus、マウス白血病ウイルス、マウス乳癌ウイルス、mouse minute virus、mouse pneumonia virus、マウスポリオウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス痘ウイルス、Mozambique virus、Mucambo virus、粘膜病ウイルス、Mumps virus、murid betaherpesviruses 1、murid cytomegalovirus 2、マウスサイトメガロウイルス群、murine encephalomyelitis virus、マウス肝炎ウイルス、マウス白血病ウイルス、murine nodule inducing virus、murine polyomavirus、murine sarcoma virus、Muromegalovirus、Murray Valley encephalitis virus、myxoma virus、Myxovirus、Myxovirus multiforme、Myxovirus parotitidis、Nairobi sheep disease virus、Nairovirus、Nanirnavirus、Nariva virus、Ndumo virus、Necrovirus、Neethling virus、Nelson Bay virus、Nemtick Virus、Nepovirus、向神経性ウイルス、New World Arenavirus、newborn pneumonitis virus、ニューキャッスル病ウイルス、Nipah virus、noncytopathogenic virus、ノロウイルス、Norwalk virus、核多角体病ウイルス(NPV)、nipple neck virus、O'nyong'nyong virus、oat sterile dwarf virus、Ockelbo virus、オムスク出血熱ウイルス、癌ウイルス、oncogenic viruslike particle、oncornavirus、Orbivirus、Orf virus、Oropouche virus、Orthohepadnavirus、orthomyxovirus、Orthopoxvirus、Orthoreovirus、Orungo、ovine papillomavirus、ovine catarrhal fever virus、owl monkey herpesvirus、Palyam virus、パピローマウイルス、Papillomavirus sylvilagi、パポバウイルス、Parainfluenza virus human(HPIV)、parainfluenza virus type 1 human(HPIV-1)、parainfluenza virus type 2 human(HPIV-2)、parainfluenza virus type 3 human(HPIV-3)、parainfluenza virus type 4 human(HPIV-4)、パラミクソウイルス、パラボックスウイルス、paravaccinia virus、parsnip yellow fleck virus、パルボウイルス、パルボウイルスB19、pea enation mosaic virus、ペスチウイルス、フレボウイルス、phocine distemper virus、フィトレオウイルス、ピコドナウイルス、ピコルナウイルス、ブタサイトメガロウイルス、鳩痘ウイルス、プリウイルス、ピクスナウイルス、plant rhabdovirus group、植物ウイルス、マウス肺炎ウイルス、肺炎ウイルス、Poliomyelitis virus、ポリオウイルス、ポリドナウイルス、polyhedral virus、Polyoma virus、Polyomavirus、Polyomavirus bovis、Polyomavirus cercopithecii、Polyomavirus hominis 2、Polyomavirus maccacae 1、Polyomavirus muris 1、Polyomavirus muris 2、Polyomavirus papionis 1、Polyomavirus papionis 2、Polyomavirus sylvilagi、Pongine herpesvirus 1、porcine epidemic diarrhea virus、porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus、ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、porcine type C virus、ジャガイモ葉捲病ウイルス、Potato mop top virus、ジャガイモウイルスY、ポテックスウイル

ス、Potyvirus、Powassan encephalitis virus、ポックスウイルス、poxvirus variolae  
 、Prospect Hill virus、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、偽狂犬病ウイルス、psittacin  
 epox virus、Puumala virus、Qalyub virus、Quail pea mosaic virus、quailpox virus  
 、Queensland fruitfly virus、Quokkapox virus、ウサギ線維腫ウイルス、rabbit kidne  
 y vacuolating virus、ウサギ乳頭腫ウイルス、狂犬病ウイルス、アライグマバルボウイ  
 ルス、raccoonpox virus、ダイコンモザイクウイルス、Ranikhet virus、ラットサイトメ  
 ガロウイルス、ラットバルボウイルス、ラットウイルス、Rauscher's virus、組換ワクシ  
 ニアウイルス、組換ウイルス、Red Clover Necrotic Mosaic Virus、レオウイルス、レオ  
 ウイルス1、レオウイルス2、レオウイルス3、reptilian type C virus、Respiratory syn  
 cytial virus、呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス 10  
 、Rhabdovirus carpia、Rhadinovirus、Rhinovirus、Rhizidiovirus、イネ萎縮ウイルス  
 、rice gall dwarf virus、rice hoja blanca virus、rice ragged stunt virus、リフト  
 バレー熱ウイルス、Riley's virus、牛痘ウイルス、RNA腫瘍ウイルス、RNAウイルス、ロ  
 ゼオロウイルス、Ross River virus、ロタウイルス、rougeole virus、ラウス肉腫ウイル  
 ス、Rubella virus、麻疹ウイルス、ルビウイルス、Russian autumn encephalitis virus  
 、S6-14-03 virus、SA 11 simian virus、SA 15、SA2 virus、SA6 virus、SA8 virus、サ  
 ビアウイルス、Sabio virus、Sabo virus、Saboya virus、Sabulodes caberata GV、Sacb  
 rood virus、Saccharomyces cerevisiae virus L-A、Saccharomyces cerevisiae virus L  
 a、Saccharomyces cerevisiae virus LBC、Sagiyama virus、Saguaro cactus virus、Sai  
 miriine herpesvirus 1、Saimiriine herpesvirus 2、Sainpaulia leaf necrosis virus 20  
 、SaintAbb's Head virus、Saint-Floris virus、Sakhalin virus、Sal Vieja virus、Sa  
 langa virus、Salangapox virus、Salehabad virus、唾液腺ウイルス、Salmonid herpesv  
 irus 1、Salmonid herpesvirus 2、Salmonis virus、Sambucus vein clearing virus、Sa  
 mia cynthia NPV、Samia pryeri NPV、Samia ricini NPV、Sammons' Opuntia virus、San  
 Angelo virus、San Juan virus、San Miguel sealion virus、San Perlita virus、Sand  
 rat nuclear inclusion agents、Sandfly fever Naples virus、Sandfly fever Sicilian  
 virus、Sandjimba virus、Sango virus、Santa Rosa virus、Santarem virus、Santosai  
 temperate virus、Sapphire II virus、サツポ口様ウイルス、Saraca virus、Sarraceni  
 a purpurea virus、SARSウイルス、サテライトウイルス、Sathuperi virus、温州萎縮ウ  
 イルス、Saturnia pavonia virus、Saturnia pyri NPV、Saumarez Reef virus、Sawgrass 30  
 virus、Sceliodes cordalis NPV、Schefflera ringspot virus、Sciaphila duplex GV、  
 Scirpophaga incertulas NPV、Sciurid herpesvirus、Sciurid herpesvirus 2、Scoliopt  
 eryx libatFix NPV、Scopelodes contracta NPV、Scopelodes venosa NPV、Scopula subp  
 unctaria NPV、Scotogramma trifolii GV、Scotogramma trifolu NPV、Scrophularia mot  
 tle virus、SDAV(ラット唾液腺涙腺炎ウイルス)、sealpox virus、Selenephera lunigera  
 NPV、Selepa celtis GV、Seletar virus、Selidosema suavis NPV、Semidonta biloba N  
 PV、Semiothisa sexmaculata GV、Semliki Forest Virus、Sena Madureira virus、セン  
 ダイウイルス、SENV-D、SENV-H、ソウルウイルス、Sepik virus、Serra do Navio virus  
 、Serrano golden mosaic virus、Sesame yellow mosaic virus、Sesamia calamistis NP  
 V、Sesamia cretica GV、Sesamia inferens NPV、Sesamia nonagrioides GV、Setora nit  
 ens virus、Shallot latent virus、Shamonda virus、Shark River virus、Sheep associ  
 ated malignant catarrhal fever、ヒツジ乳頭腫ウイルス、Sheep pulmonary adenomatos  
 is associated herpesvirus、ヒツジ痘ウイルス、Shiant Islands virus、Shokwe virus  
 、シヨープ線維腫ウイルス、シヨープ乳頭腫ウイルス、Shuni virus、Siamese cobra her  
 pesvirus、Sibine fusca densovirus、Sida golden mosaic virus(SiGMV)、Sida golden  
 yellow vein virus(SiGYVV)、シグマウイルス、Sikte water-borne virus、Silverwater  
 virus、シンプウイルス、Simian adenoviruses 1 to 27、Simian agent virus 12、Simia  
 n enterovirus 1 to 18、サル泡沫状ウイルス、サル出血熱ウイルス、サルA型肝炎ウイル  
 ス、simian human immunodeficiency virus、simian immunodeficiency virus、simian p  
 arainfluenza virus、Simian rotavirus SA11、Simian sarcoma virus、simian T cell 1 40 50

ymphotrophic virus, Simian type D virus 1, Simian vancella herpesvirus, simian v  
 irus, simian virus 40、単純ウイルス、Simulium vittatum densovirus、Sin Nombre vi  
 rus、シンドビスウイルス、Sintlem's onion latent virus、Sixgun city virus、Skunkp  
 ox virus、天然痘ウイルス、Smelt reovirus、Smerinthus ocellata NPV、Smithiantha v  
 irus、Snakehead rhabdovirus、Snowshoe hare virus、Snyder-Theilen feline sarcoma  
 virus、ソベモウイルス、Sofyn virus、土壌感染性ムギ類萎縮ウイルス、Sokoluk virus  
 、Solanum apical leaf curl virus、Solanum nodiflorum mottle virus、Solanurn yell  
 ows virus、Soldado virus、Somerville virus 4、Sonchus mottle virus、Sonchus viru  
 s、Sonchus yellow net virus、Sorghum chlorotic spot virus、Sorghum mosaic virus  
 、Sorghum virus、Sororoca virus、Soursop yellow blotch virus、SouthAfrican passi  
 flora virus、South American hemorrhagic fever viruses、SouthAfrican passiflora v  
 irus、South River virus、Southern bean mosaic virus、Southern potato latent viru  
 s、アカザモザイクウイルス、ノゲシ黄色葉脈ウイルス、Soybean chlorotic mottle viru  
 s、Soybean crinkle leaf virus、ダイズ矮化ウイルス、ダイズモザイクウイルス、SPAr-  
 2317 virus、Sparganothis pettitana NPV、スズメ痘ウイルス、Spartina mottle virus  
 、Spectacled caimanpox virus、SPH 114202 virus、Sphenicid herpesvirus 1、Sphinx  
 ligustri NPV、Spider monkey herpesvirus、Spilarctia subcarnea NPV、Spilonota oce  
 llana NPV、Spilosoma lubricipeda NPV、Spinach latent virus、Spinach temperate vi  
 rus、Spiroplasma phage 1、Spiroplasma phage 4、Spiroplasma phage aa、Spiroplasma  
 phage C1 /TS2、Spodoptera exempta cypovirus、Spodoptera exigua virus、Spodopte  
 ra frugiperda virus、Spodoptera latifascia virus、Spodoptera littoralis、Spodopte  
 ra mauritia virus、Spodoptera ornithogalli virus、スポンドウェニウイルス、spring  
 beauty latent virus、Spring viremia of carp virus、スプマウイルス(SFV、HFV)、Sq  
 uash leaf curl virus、squash mosaic virus、リス線維腫ウイルス、Squirrel monkey h  
 erpesvirus、squirrel monkey retrovirus、SR-11 virus、Sri Lankan passionfruit mot  
 tle virus、Sripur virus、SSV 1 virus group、StAbbs Head virus、St. Louis enceph  
 alitis virus、ブドウ球菌ファージ107、ブドウ球菌ファージ187、ブドウ球菌ファージ284  
 8A、ブドウ球菌ファージ3A、ブドウ球菌ファージ44A HJD、ブドウ球菌ファージ77、ブド  
 ウ球菌ファージB11-M15、ブドウ球菌ファージTwort、ムクドリ痘ウイルス、Statice viru  
 s Y、P、STLV(simian T lymphotropic virus) type I、STLV(simian T lymphotropic vir  
 us) type II、STLV(simian T lymphotropic virus) type III、stomatitis papulosa vir  
 us、ストラトフォードウイルス、Strawberry crinkle virus、Strawberry latent ringsp  
 ot virus、Strawberry mild yellow edge virus、Strawberry vein banding virus、連鎖  
 球菌ファージ182、連鎖球菌ファージ2BV、連鎖球菌ファージA25、連鎖球菌ファージ24、  
 連鎖球菌ファージPE1、連鎖球菌ファージVD13、連鎖球菌ファージfD8、連鎖球菌ファージ  
 CP-1、連鎖球菌ファージCvir、連鎖球菌ファージH39、Strigid herpesvirus 1、Striped  
 bass reovirus、Striped Jack nervous、壊死ウイルス、Stump-tailed macaque virus、s  
 ubmaxillary virus、Subterranean clover mottle virus、Subterranean clover mottle  
 virus satellite、Subterranean clover red leaf virus、Subterranean clover stunt v  
 irus、Sugarcane bacilliform virus、Sugarcane mild mosaic virus、サトウキビモザイ  
 クウイルス、Sugarcane streak virus、suid alphaherpesvirus 1、suid herpesvirus 2  
 、スイボックスウイルス、Sulfolobus virus 1、Sunday Canyon virus、Sunflower crink  
 le virus、ヒマワリモザイクウイルス、Sunflower rugose mosaic virus、Sunflower yel  
 low blotch virus、Sunflower yellow ringspot virus、Sun-hemp mosaic virus、swamp  
 fever virus、Sweet clover necrotic mosaic virus、Sweet potato A virus、Sweet pot  
 ato chlorotic leafspot virus、Sweet potato feathery mottle virus、Sweet potato i  
 nternal cork virus、Sweet potato latent virus、Sweet potato mild mottle virus、S  
 weet potato russet crack virus、Sweet potato vein mosaic virus、Sweet potato yel  
 low dwarf virus、Sweetwater Branch virus、ブタサイトメガロウイルス、ブタインフル  
 エンザ、Swine infertility and respiratory syndrome virus、ブタ痘ウイルス、スイス

10

20

30

40

50

## マウス白血病ウイルス

、Sword bean distortion mosaic virus、Synaxis jubararia NPV、Synaxis pallulata NPV、Synetaeris tenuifemur virus、Syngrapha selecta NPV、T4ファージ、T7ファージ、TAC virus、Tacaiuma virus、Tacaribe complex virus、タカリベウイルス、Tadpole edema virus LT 1-4、Taggert virus、タヒナウイルス、Tai virus、Taiassui virus、Tamanabat virus、Tamarillo mosaic virus、Tandy virus、[[Tamiami virus、Tanapox virus、Tanga virus、Tanjong Rabok virus、Taro bacilliform virus、Badnavirus Tataguine virus、Taterapox virus、Taterapox virus、Teasel mosaic virus、Tehran virus、Tel fairia mosaic virus、Telok Forest virus、Tembe virus、Tembusu virus、Tench reovirus、Tensaw virus、Tenvivirus、Tephrosia symptomless virus、Termeil virus、Tete virus、Tetralopha scortealis NPV、Tetropium cinnamoptemm NPV、Texas pepper virus、Thailand virus、Thaumatococcus pityocampa virus、Theiler's encephalomyelitis virus、Theiler's virus、Theophila mandarina NPV、Theretra japonica NPV、Thermoproteus virus 1、Thermoproteus virus 2、Thermoproteus virus 3、Thermoproteus virus 4、Thiafora virus、Thimiri virus、Thistle mottle virus、ソゴトウイルス、Thormodseyjarklettur virus、Thosea asigna virus、Thosea baibarana NPV、Thosea sinensis GV、Thottapalayam virus、Thylidolpteryx ephemeraeformis NPV、Thymelicus lineola NPV、Tibrogargan virus、Ticera castanea NPV、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)-欧州及び極東サブタイプ、Tillamook virus、Tilligerry virus、Timbo virus、Tilmboteua virus、Tilmaroo virus、Tindholmur virus、Tinea pellionella NPV、Tineola hisselliella NPV、Tinpula paludosa NPV、Tinracola plagiata NPV、Tioman virus、Tlacotalpan virus、Tobacco bushy top virus、タバコエッチ病ウイルス、タバコ葉捲ウイルス、Tobacco mild green mosaic virus、タバコモザイクウイルス、タバコモザイクウイルスサテライト、Tobacco mottle virus、タバコネクロシスウイルス、タバコネクロシスウイルスサテライト、Tobacco necrosis virus small satellite、Tobacco necrotic dwarf virus、タバコ茎壊疽ウイルス、タバコ輪点ウイルス、タバコ条斑ウイルス、タバコ矮化ウイルス、Tobacco vein banding mosaic virus、Tobacco vein distorting virus、Tobacco vein mottling virus、Tobacco wilt virus、Tobacco yellow dwarf virus、Tobacco yellow net virus、Tobacco yellow vein virus、タバモウイルス、トブラウイルス、トガウイルス、Tomato apical stunt viroid、Tomato aspermy virus、Tomato black ring virus、Tomato black ring virus satellite、Tomato bunchy top viroid、tomato bushy stunt virus、Tomato bushy stunt virus satellite、Tomato golden mosaic virus、Tomato leaf crumple virus、Tomato leaf curl virus、Tomato leafroll virus、Tomato mosaic virus、Tomato mottle virus、Tomato pale chlorosis virus、Tomato planta macho viroid、Tomato pseudo-curly top virus、Tomato ringspot virus、Tomato spotted wilt virus、Tomato top necrosis virus、Tomato vein yellowing virus、Tomato yellow dwarf virus、Tomato yellow leaf curl virus、Tomato yellow mosaic virus、Tomato yellow top virus、Tombusvirus、Tongan vanilla virus、トロウイルス、トルクテノウイルス、Tortrix loeflingiana NPV、Tortrix viridana NPV、トスカーナウイルス、トスポウイルス、Toxorhynchites brevipalpis NPV、Trabala vishnou NPV、Tradescantia/Zebrina virus、Trager duck spleen necrosis virus、Tranosema sp. Virus、形質変換ウイルス、Tree shrew adenovirus 1、Tree shrew herpesvims、Triatoma virus、Tribec virus、Trichiocampus irregularis NPV、Trichiocampus viminalis NPV、Trichomonas vaginalis virus、Trichoplusia ni cypovirus 5、Trichoplusia ni granulovirus、Trichoplusia ni MNPV、Trichoplusia ni Single SNPV、Trichoplusia ni virus、Trichosanthes mottle virus、Triticum aestivum chlorotic spot virus、Trivittatus virus、Trombetas virus、Tropaeolum virus 1、Tropaeolum virus 2、Trubanarnan virus、Tsuruse virus、Tucunduba virus、Tulare apple mosaic virus、Tulip band breaking virus、Tulip breaking virus、Tulip chlorotic blotch virus、Tulip top breaking virus、Tulip virus X、腫瘍ウイルス、Tupaia virus、Tupaiaid herpesvirus 1、Turbot herpesvirus、Turbot

10

20

30

40

50

reovirus、七面鳥アデノウイルス1乃至3、七面鳥コロナウイルス、七面鳥ヘルペスウイルス1、turkey rhinotracheitis virus、七面鳥痘ウイルス、ターロックウイルス、Turnip crinkle virus、Turnip crinkle virus satellite、Turnip mild yellows virus、Turnip mosaic virus、Turnip rosette virus、turnip yellow mosaic virus、Turuna virus、Tymovirus、Tyuleniy virus、C型レトロウイルス、type D oncovirus、D型レトロウイルス群、Uasin Gishu disease virus、Uganda S virus、Ugymyia sericariae NPV、ulcerative disease rhabdovirus、Ullucus mild mottle virus、Ullucus mosaic virus、Ullucus virus C、Umatilla virus、ウンブレウイルス、ウナウイルス、Upolu virus、UR2 sarcoma virus、Uranotaenia sapphirina NPV、Urbanus proteus NPV、Urucuri virus、Ustilago maydis virus 1、Ustilago maydis virus 4、Ustilago maydis virus 6、ウスツウイルス、Utinga virus、Utive virus、Uukuniemi virus group、ワクシニアウイルス、Vaeroy virus、Vallota mosaic virus、Vanessa atalanta NPV、Vanessa cardui NPV、Vanessa prorsa NPV、Vanilla mosaic virus、Vanilla necrosis virus、Varicella zoster virus、パリセロウイルス、Varicola virus、variola major virus、variola virus、Vasin Gishu disease virus、Vellore virus、Velvet tobacco mottle virus、Velvet tobacco mottle virus satellite、Venezuelan equine encephalitis virus、Venezuelan equine encephalomyelitis virus、Venezuelan hemorrhagic fever virus、水疱性口炎ウイルス、ベシクロウイルス、ピブリオフアーゼ06N-22P、ピブリオフアーゼ06N-58P、ピブリオフアーゼ4996、ピブリオフアーゼa3a、ピブリオフアーゼI、ピブリオフアーゼII、ピブリオフアーゼm、ピブリオフアーゼIV、ピブリオフアーゼkappa、ピブリオフアーゼnt-1、ピブリオフアーゼOXN-52P、ピブリオフアーゼOXN-100P、ピブリオフアーゼv6、ピブリオフアーゼVf12、ピブリオフアーゼVf33、ピブリオフアーゼVP1、ピブリオフアーゼVP11、ピブリオフアーゼVP3、ピブリオフアーゼVP5、ピブリオフアーゼX29、Vicia cryptic virus、Vigna sinensis mosaic virus、Vilyuisk virus、Vinces virus、Viola mottle virus、viper retrovirus、ウイルス性出血性敗血症ウイルス、ウイルス様粒子、Visna Maedi virus、Visna virus、Voandzeia mosaic virus、Voandzeia necrotic mosaic virus、volepox virus、Wad Medani virus、Wallal virus、Walleye epidermal hyperplasia、Walrus calicivirus、Wanowrie virus、Warrego virus、Watermelon chlorotic stunt virus、Watermelon curly mottle virus、Watermelon mosaic virus 1、Watermelon mosaic virus 2、Weddel water-borne virus、Weldona virus、Wesselsbron virus、西ナイルウイルス、western equine encephalitis virus、western equine encephalomyelitis virus、Wexford virus、ワタロアウイルス、Wheat American striate mosaic virus、Wheat chlorotic streak virus、Wheat dwarf virus、Wheat rosette stunt virus、Wheat streak mosaic virus、Wheat yellow leaf virus、Wheat yellow mosaic virus、White bryony virus、White clover cryptic virus 1、White clover cryptic virus 2、White clover cryptic virus 3、White clover mosaic virus、White lupin mosaic virus、Wild cucumber mosaic virus、Wild potato mosaic virus、Wildbeest herpesvirus、Wineberry latent virus、Winter wheat mosaic virus、Winter wheat Russian mosaic virus、Wiseana cervinata virus、Wiseana signata virus、Wiseana umbraculata virus、Wissadula mosaic virus、Wisteria vein mosaic virus、Witwatersrand virus、Wongal virus、Wongorr virus、Winter Vomiting Virus、ウッドチャックB型肝炎ウイルス、Woodchuck herpesvirus marumota 1、ウーリーサル肉腫ウイルス、wound tumor virus、WRSV virus、WVU virus 2937、WW virus 71 to 212、Wyeomyia smithii NPV、Wyeomyia virus、Xanthomonas phage Cf、Xanthomonas phage Cflt、Xanthomonas phage RR66、Xanthomonas phage Xf、Xanthomonas phage Xf2、Xanthomonas phage XP5、Xenopus virus T21、Xiburema virus、Xingu virus、Xylena curvimacula NPV、Y73 sarcoma virus、ヤバサル腫瘍ウイルス、Yaba-1 virus、Yaba-7 virus、Yacaaba virus、Yam mosaic virus、Yaounde virus、Yaquina Head virus、ヤタポックスウイルス、黄熱病ウイルス、Yogue virus、Yokapox virus、Yokase virus、Yponomeuta cognatella NPV、Yponomeuta evonymella NPV、Yponomeuta malinellus NPV、Yponomeuta padella NPV、Yucca bacilliform virus、Yug Bogdanovac virus、Z

aliv Terpeniya virus、Zea mays virus、Zegla virus、Zeiraphera diniana virus、Zeiraphera pseudotsugana NPV、Zika virus、Zirqa virus、Zoyasia mosaic virus、Zucchini yellow fleck virus、ズッキーニ黄斑モザイクウイルス、及びZygocactus virusから成る群から選択される、項目39及び60記載の方法。

62. 相補的なRNA及び/又はDNA標的との相互作用に適した、正確に1個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブ。

63. 相補的なRNA及び/又はDNA標的との相互作用に適した、少なくとも2個のインターカレータ分子を含むポリヌクレオチドプローブ。

64. 前記ポリヌクレオチドプローブは、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択することができる、項目63及び64の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

65. インターカレータ分子の総数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、項目63乃至65の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

66. 前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的DNA及び/又はRNAと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、項目63乃至66の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

67. 前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、項目63乃至67の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

68. 前記唯一のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択される、項目63乃至68の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

69. 前記インターカレータ分子は、TINAである、項目69記載のポリヌクレオチドプローブ。

70. 前記インターカレータ分子は、INAである、項目69記載のポリヌクレオチドプローブ。

71. 前記インターカレータ分子は、ortho-TINAである、項目69記載のポリヌクレオチドプローブ。

72. 前記インターカレータ分子は、para-TINAである、項目69記載のポリヌクレオチドプローブ。

73. 前記インターカレータ分子は、AMANYである、項目69記載のポリヌクレオチドプローブ。

74. 前記2個以上のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、項目63乃至69の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

75. 前記ポリヌクレオチドプローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、項目63乃至69の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

76. 前記相補的プローブは、支持体に結合させる、項目63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

77. 前記支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、項目77記載のポリヌクレオチドプローブ。

78. 前記支持体は、固体支持体である、項目77乃至78の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

79. 前記固体支持体は、マイクロタイプレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイ

10

20

30

40

50

クロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、項目79記載のポリヌクレオチドプローブ。

80. 前記ポリヌクレオチドプローブは、1つ又は複数の標識を含む、項目63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

81. 前記1つ又は複数の標識は、ピオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサ酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリントンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、<sup>-</sup>N-アセチルグルコサミニダーゼ、<sup>-</sup>グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、項目81記載のポリヌクレオチドプローブ。

82. 前記インターカレータのインターカレティング単位は、好ましくは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択された化学基を含む、項目63乃至76の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

83. 前記ポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、少なくとも2個の芳香環から成り、例として3個、例えば4個、例として5個、例えば6個、例として7個、例えば8個、例として9個以上の芳香環から成る、項目83記載のポリヌクレオチドプローブ。

84. 前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも1個の炭素原子が窒素及び酸素から選択されたヘテロ原子に置き換わった少なくとも1個の芳香環を含む、項目83乃至84記載のポリヌクレオチドプローブ。

85. 前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも2個のヘテロ原子、例として3個のヘテロ原子、例えば4個のヘテロ原子、例として5個のヘテロ原子、例えば6個以上のヘテロ原子を含む、項目83乃至84記載のポリヌクレオチドプローブ。

86. 前記ヘテロポリアロメートは、酸素を唯一のヘテロ原子として含む、項目83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

87. 前記ヘテロポリアロメートは、窒素を唯一のヘテロ原子として含む、項目83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

88. 前記ヘテロポリアロメートは、窒素及び酸素の両方をヘテロ原子として含む、項目83乃至84及び86記載のポリヌクレオチドプローブ。

89. 前記ポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及び/又はアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換される、項目83乃至84に記載のポリヌクレオチドプローブ。

90. 前記インターカレータのインターカレティング単位は、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることが可能なポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択される、項目83乃至90の何れかに記載のポリヌクレオチドプローブ。

91. 前記インターカレータの前記インターカレティング単位は、フェナントロリンと、フェナジンと、フェナントリジンと、ピレンと、アントラセンと、ナフタレンと、フェナントレンと、ピセンと、クリセンと、ナフタセンと、ベンズアントラセンと、スチルベンと、ポルフィリンと、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキル

10

20

30

40

50

チオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換された前述のインターカレータの何れかと、から成る群から選択される、項目84乃至91に記載のポリヌクレオチドプローブ。

【実施例】

【0301】

融解曲線の取得によるT<sub>m</sub>に関する脱塩基部位の評価

【0302】

LightCycler(登録商標)2.0上の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)システムを用いて、2つの異なるオリゴポリヌクレオチド配列における塩基ミスマッチ又は脱塩基部位(B)により生じる融解温度(T<sub>m</sub>)の変化を評価した。

10

【0303】

オリゴヌクレオチドは、IBA GmbH(ゲッティンゲン、ドイツ)又はDNA Technology A/S(リースコウ、デンマーク)から、0.2 μmol合成スケールで、高速液体クロマトグラフィ(HP LC)精製及びその後の品質制御を施されたものを購入した。オリゴヌクレオチドを3' amino-modifier-C7に合成し、その後ATTO495 NHSエステル又は5' -amino-modifier-C6に結合させ、その後ATTO590 NHSエステルに結合させた。ATTO495はFRETのドナーの役割を果たすものであり、励起極大495nm及び発光極大527nmのアクリジンオレンジの修飾体である。ATTO590は、ローダミン染料の誘導体であり、励起極大594nm、発光極大624nmを有する。ATTO495/ATTO590のFRETペアを、470nmでLightCycler(登録商標)2.0(Roche Applied Science、パーゼル、スイス、)において励起し、蛍光発光を640nmで検出した。

20

【0304】

ウラシル含有オリゴヌクレオチドのウラシル-DNAグリコシラーゼ(UNG)処理の評価のため、T<sub>m</sub>の判定前に、前培養ステップを実施した。10 μMオリゴヌクレオチドを、20mM Tris-HCl(pH 8.2、25 °C)、10mM NaCl、1mM EDTAにおいて、オリゴヌクレオチド50pmol当たりUNG1単位を含む状態又は含まない状態で、37 °Cで1時間培養した。

【0305】

融解曲線実験は、LightCycler(登録商標)2.0において、20 μL LightCyclerキャピラリを用いて実施した。オリゴヌクレオチド各1.0 μMを、pH 7.0のリン酸ナトリウム緩衝液(50mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、100mM NaCl、及び0.1mM EDTA)に混合した。T<sub>m</sub>の測定は、(i)傾斜率0.2 °C/秒で37 °Cから95 °Cとし、95 °Cで5分間保持する解離ステップと、(ii)傾斜率0.05 °C/秒で95 °Cから37 °Cとし、継続的に蛍光を測定するアニーリングと、(iii)37 °Cでの5分間の保持と、(iv)傾斜率0.05 °C/秒で37 °Cから95 °Cとし、継続的に蛍光を測定する変性による標準プログラムを用いて実施した。アニーリング及び変性曲線の両方の蛍光データをT<sub>m</sub>の判定に用いており、ヒステリシスは観測されなかった。T<sub>m</sub>は、融解曲線解析用のLightCyclerソフトウェア4.1を使用して特定し、一次導関数のピークとした。全ての融解曲線の判定は、単一のキャピラリによる測定として実施した。T<sub>m</sub>の判定前に、各測定では、フルオロフォアのバックグラウンド蛍光を減算することにより色補正を行った。

30

【0306】

結果を表1乃至3に示す。単一の脱塩基部位は、T<sub>m</sub>を平均10 °C低下させた(表1)。2つのミスマッチ又は2つの脱塩基部位を有するオリゴヌクレオチド(表2)では、2つのミスマッチについて、平均15.7 °CのT<sub>m</sub>の低下(7.8 °C/ミスマッチ)が観察された一方、2つの脱塩基部位により、T<sub>m</sub>は平均23.8 °C低下した(11.9 °C/脱塩基部位)。脱塩基部位は、平均すると、ミスマッチ塩基と比較してT<sub>m</sub>を更に52%低下させた((11.9-7.8)/7.8\*100)。

40

【0307】

【表 1】

		LC D-821	LC D-822	LC D-823
	<p>単一の脱塩基部の Tm に対する影響</p> <p>(100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm の LightCycler による判定。B は、安定した脱塩基部位に等しい。Tm の単位は℃)</p>	5' TGGGAGCA <u>I</u> AACAGGATT-ATTO495 3'	5' TGGGAGCA <u>U</u> AACAGGATT-ATTO495 3'	5' TGGGAGCA <u>B</u> AACAGGATT-ATTO495 3'
LC D-824	5' ATTO590-AATCCTGTT <u>A</u> TGCTCCCCA 3'	68.2	68.2	59.0
LC D-825	5' ATTO590-AATCCTGTT <u>B</u> TGCTCCCCA 3'	57.7	58.0	57.7

表 1. 単一の脱塩基部位の Tm に対する影響

【 0 3 0 8 】

10

20

【表 2】

		LC D- 826	LC D- 827	LC D- 828	LC D- 829
	2つの脱塩基部位の Tm に対する影響及び UNG 処理のウラシル含有オリゴヌクレオチドに対する影響(100mM NaCl及び0.1mM EDTAを含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm の LightCycler による判定。B は、安定した脱塩基部位に等しい。Tm の単位は℃)	5' TTAGGGTTAGGGTTAGGG-ATTO495 3'	5' TTAGGGATTAGGGATTAGGG-ATTO495 3'	5' TTAGGGUTTAGGGUTTAGGG-ATTO495 3'	5' TTAGGGBTTAGGGBTTAGGG-ATTO495 3'
LC D-830	5' ATTO590-CCCTAA <u>A</u> CCCTAA <u>A</u> CCCTAA 3'	67.5	53.5	69.6	44.4
LC D-831	5' ATTO590-CCCTAA <u>I</u> CCCTAA <u>I</u> CCCTAA 3'	51.6	67.7	52.3	40.9
LC D-832	5' ATTO590-CCCTAA <u>U</u> CCCTAA <u>U</u> CCCTAA 3'	51.5	66.8	52.4	41.7
LC D-833	5' ATTO590-CCCTAA <u>B</u> CCCTAA <u>B</u> CCCTAA 3'	44.5	45.4	47.3	44.5

表 2.塩基ミスマッチと比較した 2つの脱塩基部位の Tm に対する影響

## 【 0 3 0 9 】

表3は、UNG処理した場合又はしない場合のウラシル含有オリゴヌクレオチドの前培養の影響を示す。UNG処理しない場合、2つのミスマッチについて、Tmは平均17.4 低下し(8.7 /ミスマッチ)、一方、2つのUNG処理ウラシル塩基により、Tmは平均21.3 低下した(10.6 /UNG処理ウラシル)。

## 【 0 3 1 0 】

10

20

30

【表 3】

		LC D-828	LC D-828	LC D-829	LC D-829
	ウラシル又は脱塩基部位含有オリゴヌクレオチド及び UNG 処理の Tm に対する影響(100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm の LightCycler による判定。B は、安定した脱塩基部位に等しい。Tm の単位は°C)	5' TTAGGGU <sup>↓</sup> TTAGGGU <sup>↓</sup> TTAGGG-ATTO495 3' UNG 処理なし	5' TTAGGGU <sup>↓</sup> TTAGGGU <sup>↓</sup> TTAGGG-ATTO495 3' UNG 処理(脱塩基部位)	5' TTAGGG <sup>↓</sup> TTAGGG <sup>↓</sup> TTAGGG-ATTO495 3' No	5' TTAGGG <sup>↓</sup> TTAGGG <sup>↓</sup> TTAGGG-ATTO495 3' UNG 処理
LC D-830	5' ATTO590-CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA 3'	69.7	49.8	44.8	45.6
LC D-831	5' ATTO590-CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA 3'	52.2	45.6	41.2	41.7
LC D-832	5' ATTO590-CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA 3'	52.5	50.1	42.3	45.4
LC D-833	5' ATTO590-CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA <sup>↓</sup> CCCTAA 3'	48.1	49.8	44.8	45.4

表 3. UNG 処置したウラシル含有オリゴヌクレオチドの前培養の影響。非 UNG 処理ウラシル含有オリゴヌクレオチド及び UNG 又は非 UNG 処理オリゴヌクレオチドで脱塩基(B)部位を有するものは対照。

## 【 0 3 1 1 】

結論として、脱塩基部位は、オリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションを、塩基ミスマッチよりも52%効率的に不安定化させることが明らかになった。更に、塩基ミスマッチ部位と比較した脱塩基部位の影響は、安定した脱塩基部位に対してだけではなく、UNG 処理ウラシル塩基に対しても認められることが明らかとなった。

## 【 0 3 1 2 】

ウラシル含有標的のUNG処理及びpara-TINA含有オリゴヌクレオチド又は従来のDNAオリゴヌクレオチドによる特異的捕捉

## 【 0 3 1 3 】

この実験の目的は、dsDNAから特異的塩基を除去し、その後、相補的塩基をpara-TINA(図6及び7)により置換したオリゴヌクレオチドによりDNAを捕捉することとした。

## 【 0 3 1 4 】

オリゴヌクレオチドは、IBA GmbH(ゲッティンゲン、ドイツ)又はDNA Technology A/S(リースコウ、デンマーク)から、0.2 μmol 合成スケールで、高速液体クロマトグラフィ(HP LC)精製及びその後の品質制御の施されたものを購入した。大腸菌からのSTX2遺伝子の塩基対230乃至300を標的配列とした。オリゴヌクレオチドは、STX2 230-300F:5' - GCUGUGG AUAUACGAGGGCUUGAUGUCUAUCAGGCGGUUUUGACCAUCUUCGUCUGAUUAUUGAGCAAAA-3' 及びSTX2 230-300R:5' - UUUUGUCUCAAUAUCAGACGAAGAUGGUCAAAAACGCGCCUGAUAGACAUAAGCCCUUGUAUUAUCCACAGC-3' であり、チミンは、デオキシウラシル(dU)により置換されている。捕捉用オリゴヌクレオチドは、従来のDNAオリゴヌクレオチドSTX2-A003C:5' - CGTTTTGACCATCTTCGTCTGAT TAA-HEX-CX-NH<sub>2</sub> -3' 又はpara-TINAオリゴヌクレオチドSTX2-A004C:5' -CGTTTTGXCCXTCTT CGTCTGXTTAA-HEX-CX-NH<sub>2</sub> -3' とした。HEGは、ヘキサエチレングリコールスパーサであり

、CX-NH<sub>2</sub>は、アミノ修飾したシクロヘキサンスペーサであり、Xは、para-TINAである。検出は、従来のDNAオリゴヌクレオチドSTX2-A001B:bio-GGGCTTGATGTCTATCAGGC-3'又はpara-TINAオリゴヌクレオチドSTX2-A002B:bio-GGGCTTGXTGTCTXTCXGGC-3'を用いて行った。Bio-は、C6-ビオチンスペーサであり、Xは、para-TINAである。

【0315】

dsDNAの前培養及びUNG処理

【0316】

dsDNAを形成するため、1.00pmolのSTX2 230-300Rを1.60pmolのSTX2 230-300Fと、20mM Tris-HCl(pH 8.2、25℃)、10mM NaCl、1mM EDTA中において混合し、95℃まで5分間加熱した。再アニーリングを、60℃で15分間、その後15分間、25℃で行った。該当する場合には、1単位のウラシル-DNAグリコシラーゼを添加し、37℃で1時間培養した。UNG処理したdsDNAは、20mM Tris-HCl(pH 8.2、25℃)、10mM NaCl、及び1mM EDTA中において、 $1.0 \times 10^{-12}$  mol/ウェルから $1.0 \times 10^{-18}$  mol/ウェルまで10倍希釈単位で希釈した。

【0317】

オリゴヌクレオチドのLuminex MagPlex™マイクロスフェアとの結合

【0318】

従来のDNA捕捉オリゴヌクレオチド(STX2-A003C)をMagPlex™-C磁性カルボキシル化マイクロスフェアと、Luminex社の推奨にしたがって結合させた。つまり、 $2.5 \times 10^6$ のマイクロスフェアを0.1M MES(pH 4.5)において活性化し、0.2nmoleのオリゴヌクレオチド及び25µgのEDCを添加した。結合反応のため、30分間暗所で培養し、25µgのEDCを添加して、再度30分間培養した。1.0 mLの0.02% Tween-20を添加し、上清を除去する前に、DynaMag™-2 Magnetic Particle Concentrator(Invitrogen、タストルブ、デンマーク)において1分間、磁気分離を行った。1 mLの0.1% SDSを添加し、ボルテックスした後、磁気分離を行い、100µLのTris-EDTA緩衝液(pH 8.0)に再懸濁させ、冷蔵庫で保存した。

【0319】

para-TINA修飾オリゴヌクレオチド(STX2-A004C)は、新たな独自のカルボジイミド/スルホ-NHS結合手順を用いて結合させた。 $2.5 \times 10^6$ のマイクロスフェアを低保持量の微量遠心管(Axygen、ユニオンシティ、CA、米国)に移した。マイクロスフェアを100µLの0.1M MES(pH 6.0)において洗浄及び活性化後、35µL緩衝液に再懸濁させた。125µgのスルホ-NHSを添加した後、625µgのEDCを添加した。マイクロスフェアを暗所で15分間培養し、625µgのEDCを添加後、更に15分間培養した。活性化緩衝液を除去し、97µLの0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.2)を添加後、0.3nmolのオリゴヌクレオチドを添加した。マイクロスフェアは、Thermo-shaker TS-100(BioSan、リガ、ラトビア)において、900rpmで2時間、室温で培養した。培養は、振盪せずに一晚継続した(任意)。マイクロスフェアを100µLの0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.2)において一度洗浄した後、50mMエタノールアミンを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.2)においてブロッキングし、Thermo-shaker TS-100において、900rpmで、15分間室温で培養した。マイクロスフェアを分離し、100µL Tris-EDTA緩衝液(pH 8.0)に再懸濁し、5℃で保存した。全ての分離ステップは、微量遠心管を磁気分離機内に1分間配置することで行い、遠心管は、各緩衝液又は試薬の添加後、低速で20秒間ボルテックスした

【0320】

カルボジイミド及びカルボジイミド/スルホ-NHS結合手順の両方で等しい結合効率を確保するため、para-TINAを含む又は含まないビオチン化オリゴヌクレオチドを、各結合プロトコルに含めた。結合効率は、0.2µLのマイクロスフェアを、0.5µgのStreptavidin-R-PhycoErythrin Prem. Grad(S-21388、Invitrogen A/S、タストルブ、デンマーク)により、10µgのAlbumin fraction V(Merck & Co Inc.)、0.03% Triton X-100、及び200mM NaClを含む10mMリン酸緩衝液(pH 6.4)と共に培養することで評価した。反応混合物は、iEMS(登録商標) Incubator/Shaker HT (Thermo Fisher Scientific)において、900rpmで15分間、25℃で培養した。200mM NaCl及び0.03% Triton X-100を含む10mMリン酸緩衝液(pH 6.4)により3回洗浄後、Luminex(登録商標)200™装置において350個のマイクロスフェアを計数した。両方の手順を用いて同様の結合効率が認められた。

## 【 0 3 2 1 】

UNG処理dsDNAのLuminexによる検出

## 【 0 3 2 2 】

0.2  $\mu$ LのSTX2-A003C又はSTX2-A004Cビーズを、円錐底の96MicroWell™プレート(NUNC、Thermo Fisher Scientific、ロスキレ、デンマーク)において、検出用オリゴとしての1.0 pmol/ウェルのSTX2-A001B又はSTX2-A002Bと、100mM NaCl、0.1mM EDTA、及び0.03% Triton X-100を含む50mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH 7.0)中において混合し、UNG又は非UNG処理dsDNAを1.0\*10<sup>-12</sup>mol/ウェル乃至1.0\*10<sup>-18</sup> mol/ウェルの10倍希単位で添加した。混合物は、iEMS(登録商標) Incubator/Shaker HT(Thermo Fisher Scientific)において、69 で10分間、900rpmで、その後、35 で15分間、900rpmで培養した。培養後、プレートを96ウェル磁気分離器(PerkinElmer、Skovlunde、デンマーク)に配置して、上清を除去した後、25 mM NaCl、25  $\mu$ M EDTA、及び0.03% Triton X-100を含むpH 7.0の12.5mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加することにより3回洗浄した。各ウェルに0.5  $\mu$ gのStreptavidin-R-PhycoErythrin Prem. Grad(S-21388、Invitrogen A/S、タストルブ、デンマーク)を、100mM NaCl、0.1mM EDTA、及び0.03% Triton X-100を含む50mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH 7.0)中の10  $\mu$ gのAlbumin fraction V(Merck & Co Inc.)と共に追加した。プレートを、iEMS(登録商標) Incubator/Shaker HTにおいて、15分間、35 、900rpmで培養した。培養後、プレートを以前に説明したように3回洗浄した。25mM NaCl、25  $\mu$ M EDTA、及び0.03% Triton X-100を含むpH 7.0の12.5mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加し、プレートを30分、35 で培養後、Luminex200™装置により解析し、各マイクロスフェアセットにおいて150個を計数した。35 の最終ステップは、不均一なサイズのマイクロスフェアの沈降によるLuminex解析全体でのバックグラウンド蛍光の減少を回避するために必要となる(Hanley BP, Xing L, Cheng RH (2007) Variance in multiplex suspension array assays: microsphere size variation impact. Theor Biol Med Model 4:31)。

10

20

## 【 0 3 2 3 】

表4及び図8では、非UNG及びUNG処理dsDNAからのLuminexの測定値を両方において比較している。UNG処理しない従来のDNAオリゴヌクレオチド(表4第1及び第2列)では、dsDNAの濃度を高めることでMF1の増加が見られ、これは69 の培養温度でdsDNAの僅かな部分しか変性しないためである。この信号の増加は、UNG処理により取り除かれており(表4第3及び第4列)、デオキシウラシル塩基がdsDNAから切断され、従来のオリゴヌクレオチドがストリジェントな緩衝液条件でアニーリングできない脱塩基部位が残されたことを示している。para-TINA含有オリゴヌクレオチドでは、UNG処理していないdsDNAでは信号が観測されず(表4第5及び第6列)、これはpara-TINAがデオキシウラシル塩基の正反対に配置されていることから予期されるものである。UNG処理後、para-TINA含有オリゴヌクレオチドではMF1の直線的な濃度依存性の増加が観測され(表4第7及び第8列及び図8)、これはUNGによりデオキシウラシルが除去され、脱塩基部位が残され、dsDNA螺旋のアニーリング温度が低下することから予期されるものである。

30

## 【 0 3 2 4 】

【表 4 - 1】

	UNG 処理:	従来の DNA オリゴヌクレオチド				para-TINA 修飾オリゴヌクレオチド			
		無し	無し	有り	有り	無し	無し	有り	有り
	0	2	2	3	2	10	10	10	10
	1,00E-18	7	6	3	2	13	11	10	10
	1,00E-17	9	7	3	2	11	11	11	10
mol	1,00E-16	10	7	2	2	13	11	12	10
dsDNA	1,00E-15	14	10	2	2	11	11	15	13
	1,00E-14	34	28	2	2	12	13	41	41
	1,00E-13	95	84	3	2	13	15	297	390
	1,00E-12	32	27	3	3	10	11	1819	1869

10

表 4.Luminex システムによる中間蛍光強度 MFI の未加工データ

## 【 0 3 2 5 】

結論として、デオキシウラシル塩基をdsDNAから切断し、不安定化されたdsDNAを残すことが可能であり、不安定化されたdsDNAは、変性後に、アデニン塩基がpara-TINAにより置換されたオリゴヌクレオチドとのアニーリングに使用し、DNA鎖とのアニーリングにおいてインターカレタを特定の塩基にすることができることが明らかとなった。

20

## 【 0 3 2 6 】

非修飾標的配列に対向して配置された場合のプロープ内の核酸塩基ミスマッチ及び脱塩基部位の融解温度( $T_m$ )に対する影響、及びオリゴヌクレオチド標的配列において脱塩基部位に対向して配置された場合のプロープ内の核酸塩基ミスマッチ、脱塩基部位、及びortho-TINA分子の影響

## 【 0 3 2 7 】

LightCycler(登録商標)2.0上の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)システムを用いて、プロープ内の核酸塩基ミスマッチ又は脱塩基部位(B)により生じる融解温度( $T_m$ )の変化を評価した。同様に、脱塩基部位を有する標的オリゴヌクレオチドを、脱塩基部位、ortho-TINA分子、又は天然DNAヌクレオチドを含む相補的プロープとのハイブリダイゼーションにおいて評価した。

30

## 【 0 3 2 8 】

オリゴヌクレオチドは、Eurofins(エーバースベルク、ドイツ)から0.2  $\mu\text{mol}$  合成スケールで購入した。オリゴヌクレオチドは、ABI-3900において合成され、逆相高速液体クロマトグラフィ(RP-HPLC)精製及び質量分析による最終品質制御を施した後、凍結乾燥した。オリゴヌクレオチドをストック濃度100  $\mu\text{M}$ で再蒸留水に再溶解し、使用前に5 で一晩置いた。オリゴヌクレオチドを3' amino-modifier-C7に合成し、その後ATTO647N NHSエステル又は5' -amino-modifier-C6に結合させ、その後ATTO488 NHSエステルに結合させた。ATTO488/ATTO647NのFRETペアを、470nmでLightCycler(登録商標)2.0(Roche Applied Science、バーゼル、スイス)において励起し、蛍光発光を670nmで検出した。

40

## 【 0 3 2 9 】

融解曲線の実験は、LightCycler(登録商標)2.0において、20  $\mu\text{L}$  LightCyclerキャピラリーを用いて実施した。オリゴヌクレオチド各1.0  $\mu\text{M}$ を、pH 7.0のリン酸ナトリウム緩衝液(50mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、100mM NaCl、及び0.1mM EDTA)に混合した。 $T_m$ の測定は、(i)傾斜率0.2 /秒で37 から95 とし、95 で5分間保持する解離ステップと、(ii)傾斜率0.05 /秒で95 から37 とし、継続的に蛍光を測定するアニーリングと、(iii)37 での5分間の保持と、(iv)傾斜率0.05 /秒で37 から95 とし、継続的に蛍光を測定する変性による標準プログラムを用いて実施した。アニーリング及び変性曲線の両方の蛍光データ

50

をT<sub>m</sub>の判定に用いており、ヒステリシスは観測されなかった。T<sub>m</sub>は、古典的なT<sub>m</sub>判定方法により、開始蛍光平坦域と、終了蛍光平坦域とを特定することにより特定した。T<sub>m</sub>は、これら2つの平坦域間の中間蛍光として判定した。全ての融解曲線の判定は、単一のキャピラリーによる測定として実施した。T<sub>m</sub>の判定前に、各測定では、実験に使用した緩衝液のフルオロフォアのバックグラウンド蛍光を減算することにより色補正を行った。

【0330】

結果を表4乃至13に示す。

【0331】

表4乃至8は、プローブ配列内の1乃至3個の核酸塩基ミスマッチ又は脱塩基部位のT<sub>m</sub>に対する影響を示す。一般に、中心の核酸塩基ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの末端側の核酸塩基ミスマッチと比較して、T<sub>m</sub>をより大きく低下させることが観測される。同様に、二重鎖のオリゴヌクレオチドの長さを30から18ヌクレオチドに減少させると二重鎖のT<sub>m</sub>は低下するが、核酸塩基ミスマッチによるT<sub>m</sub>の変化は増加するため、ミスマッチ、オリゴ長、及び T<sub>m</sub>の従来法則が守られる。あらゆる場合において、プローブの脱塩基部位は、核酸塩基ミスマッチよりも実質的に大きくT<sub>m</sub>を低下させる。

10

【0332】

単一の核酸塩基ミスマッチを有する30-merの二重鎖プローブでは、一致するオリゴヌクレオチドのT<sub>m</sub>と比較して、平均T<sub>m</sub>は、5.9 低下した(2.8 乃至7.8 の範囲)。脱塩基部位によるT<sub>m</sub>の低下の平均は、9.6 (8.3 乃至11.9 の範囲)であり、即ち、単一の核酸塩基ミスマッチと比較して、脱塩基部位では63%の低下が追加された(データの一部は表4及び5に記載)。同様に、22-merの二重鎖では、単一の核酸塩基ミスマッチによるT<sub>m</sub>の低下の平均は、8.5 (4.3 乃至13.0 の範囲)であるのに対し、脱塩基部位では12.9 (12.8 乃至12.9 の範囲)であり、即ち、単一の核酸塩基ミスマッチの代わりとして、脱塩基部位により52%の低下が追加された。

20

【0333】

【表 4 - 2】

<p>表 4: プローブ内の単一の核酸塩基ミスマッチ又は脱塩基部位の Tm に対する        の影響 100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝        液における Tm(°C) の LightCycler2.0 による判定。相補的核酸塩基が変更された        核酸塩基は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm に対する Tm の変化        (Δ Tm) を右側に示す。</p>	rrs_1312-41_001	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAG	rrs_1341- 12_049	G ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位
	rrs_1312-39_002	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGC	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		
	rrs_1312-37_003	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGAT	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		
	rrs_1312-35_004	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAGCCTG	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		
	rrs_1312-33_005	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAGCC	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		
	rrs_1312-31_006	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCAAG	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		
	rrs_1312-29_007	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGGCGCA	rrs_1341- 12_064	A ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_071	T ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_078	C ヌクレオチ ド	rrs_1341- 12_085	脱塩基部位		



表4及び表5.長さ18乃至30ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドについて判定した単一の核酸塩基ミスマッチ又は脱塩基部位によるT<sub>m</sub>への影響

【0336】

2つの核酸塩基ミスマッチを有する30-merの二重鎖プローブでは、一致するオリゴヌクレオチドプローブのT<sub>m</sub>と比較して、平均T<sub>m</sub>は、13.2 低下した(10.5 乃至16.5 の範囲)。2つの脱塩基部位によるT<sub>m</sub>の低下の平均は、21.6 (19.3 乃至23.6 の範囲)であり、即ち、2つの核酸塩基ミスマッチと比較して、2つの脱塩基部位では64%の低下が追加された(データの一部は表6及び7に記載)。同様に、22-merの二重鎖プローブでは、2つの核酸塩基ミスマッチによるT<sub>m</sub>の低下の平均は、18.2 (13.4 乃至25.3 の範囲)であるのに対し、2つの脱塩基部位では20.9 を超えた(19.9 からLightCycler 2.0でのT<sub>m</sub>判定限界を超える範囲)。

【0337】



【表 7】

<p>表 7: プローブ内の 2 つの核酸塩基 mismatches 又は脱塩基部位の Tm に対する          の影響 100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩          衝液における Tm(°C) の LightCycler2.0 による判定。相補的核酸塩基が変更さ          れた核酸塩基は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm に対する Tm          の変化(ΔTm)を右側に示す。</p>	rrs_1312-41_001	ATTO488-TATTGCACAATGGG <u>GG</u> CGCAAG <u>CC</u> CTGATGCAG	G	ms_1341- 12_049	ms_1341- 12_069	ms_1341- 12_076	ms_1341- 12_083	ms_1341- 12_090
	rrs_1312-39_002	ATTO488-TATTGCACAATGGG <u>GG</u> CGCAAG <u>CC</u> CTGATGC	A	ms_1341- 12_069	ms_1341- 12_076	ms_1341- 12_083	ms_1341- 12_090	ms_1341- 12_090
	rrs_1312-37_003	ATTO488-TATTGCACAATGGG <u>GG</u> CGCAAG <u>CC</u> CTGAT	T	ms_1341- 12_069	ms_1341- 12_076	ms_1341- 12_083	ms_1341- 12_090	ms_1341- 12_090
	rrs_1312-35_004	ATTO488-TATTGCACAATGGG <u>GG</u> CGCAAG <u>CC</u> CTG	C	ms_1341- 12_069	ms_1341- 12_076	ms_1341- 12_083	ms_1341- 12_090	ms_1341- 12_090
	rrs_1312-33_005	ATTO488-TATTGCACAATGGG <u>GG</u> CGCAAG <u>CC</u>	A	ms_1341- 12_069	ms_1341- 12_076	ms_1341- 12_083	ms_1341- 12_090	ms_1341- 12_090

表6及び表7.長さ22乃至30ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドについて判定した2つの核酸塩基ミスマッチ又は2つの脱塩基部位によるT<sub>m</sub>への影響

【0340】

3つの核酸塩基ミスマッチを有する30-merの二重鎖プローブでは、一致するオリゴヌクレオチドプローブのT<sub>m</sub>と比較して、平均T<sub>m</sub>は、21.5 低下した(19.3 乃至24.3 の範囲)。3つの脱塩基部位によるT<sub>m</sub>の低下の平均は、31.4 であり、即ち、3つの核酸塩基ミスマッチと比較して、3つの脱塩基部位では46%の低下が追加された(表8)。同様に、22-merの二重鎖プローブでは、3つの核酸塩基ミスマッチによるT<sub>m</sub>の低下の平均は、26.3 超(25.0 からの範囲)であるのに対し、3つの脱塩基部位では30.3 を超えた。

【0341】

【 表 8 】

<p>表 8: プローブ内の 3 つの核酸塩基ミスマッチ又は脱塩基部位の Tm に対する影響。100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C) の LightCycler2.0 による判定。相補的核酸塩基が変更された核酸塩基は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm に対する Tm の変化(ΔTm)を右側に示す。</p>		rrs_1341-12_049	G	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位							
		rrs_1312-41_001	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGG <u>C</u> GCAAG <u>C</u> CTGATGCAG	76.1	57.5	54.6	51.8	44.7	-18.6	-21.5	-24.3	-31.4	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位
		rrs_1312-39_002	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGG <u>C</u> GCAAG <u>C</u> CTGATGC	75.4	55.5	52.4	48.7	43.0	-19.9	-23.0	-26.7	-32.4	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位
		rrs_1312-37_003	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGG <u>C</u> GCAAG <u>C</u> CTGAT	72.5	49.8	46.5	42.3	<40	-22.7	-26.0	-30.2	> -32.5	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位
		rrs_1312-35_004	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGG <u>C</u> GCAAG <u>C</u> CTG	71.4	47.0	43.4	40.2	<40	-24.4	-28.0	-31.2	> -31.4	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位
		rrs_1312-33_005	ATTO488-TATTG <u>C</u> ACAATGGG <u>C</u> GCAAG <u>C</u> C	70.3	45.3	42.8	<40	<40	-25.0	-27.5	> -30.3	> -30.3	rrs_1341-12_070	A	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_077	T	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_084	C	ヌクレオチド	ヌック	rrs_1341-12_091	脱塩基部位

表8.長さ22乃至30ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドについて判定した3つの核酸塩基ミスマッチ又は3つの脱塩基部位によるTmへの影響

【0343】

表9乃至13は、A、T、C、又はGヌクレオチド(群)、脱塩基部位(群)、又はo-TINA分子(群)が脱塩基部位(群)と相補的に配置された相補的オリゴヌクレオチドプローブとのハイブリダイゼーションにおける、オリゴヌクレオチド標的配列内の1つ乃至3つの脱塩基部位(群)の組み合わせのTmに対する影響を占めず。

【0344】

天然核酸塩基の1つに対向して配置された脱塩基部位を有する30-merの二重鎖標的では、一致塩基対のTmと比較して、Tmは、平均5.3 低下した(3.7 乃至7.2 の範囲)。二重鎖の両方の鎖が脱塩基部位を有する場合、Tmは、平均8.8 低下し(7.3 乃至10.2 の範囲)、即ち、核酸塩基に対向する脱塩基部位と比較して、66%の低下が追加された。標的内の脱塩基部位に対向して、プローブ内にortho-TINA分子を配置することにより、一致塩基対を有するオリゴヌクレオチドのTmと比較して、Tmは、平均1.6 低下した(1.5 乃至1.6 )。22-merの二重鎖標的では、プローブ内の核酸塩基に対向して標的内の脱塩基部位が配置された際のTmにおける、Tmの低下の平均は、5.8 となった(2.3 乃至9.2 の範囲)。プローブ内の脱塩基部位に対向して、標的内の脱塩基部位が配置された場合、Tmの低下は、平均9.4 (5.8 乃至12.9 の範囲)であり、即ち、核酸塩基に対向する脱塩基部位と比較して、62%の低下が追加された。22-merの二重鎖標的内の脱塩基部位に対向して、プローブ内でortho-TINA分子を配置することにより、Tmは、一致塩基対を有する二重鎖でのTmと比較して、平均1.6 低下した(3.6 からTmの0.4 の上昇の範囲)(データを表9及び10に記載)。

10

20

【0345】

【表9a】

表 9a:標的オリゴヌクレオチドの 5'部分における 1つの脱塩基部位 100mM NaCl及び0.1mM EDTAを含む pH7.0の50mMリン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化 (ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_064	rrs_1341-12_071	rrs_1341-12_078	rrs_1341-12_085	rrs_1341-12_050
	001 乃至 007 に対する 049 での一致 Tm	Gヌクレオチド	Aヌクレオチド	Tヌクレオチド	Cヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAG	76.1	72.4	72.1	72.1	72.3	68.8	74.5
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGC	75.4	70.8	70.7	70.5	71.1	67.7	74.0
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGAT	72.5	66.0	66.5	65.7	67.1	63.4	69.7
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTG	71.4	64.3	63.7	64.1	65.2	61.8	68.4
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCC	70.3	61.4	61.1	61.2	62.5	57.4	66.7
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG	68.6	58.0	58.3	58.3	59.3	55.9	63.5
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCA	66.8	54.8	55.4	54.2	55.5	53.2	61.5

30

40

【0346】

【表 9 b】

表 9b:標的オリゴヌクレオチドの 5'部分における 1つの脱塩基部位 100mM NaCl及び0.1mM EDTAを含む pH7.0の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化 (ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_064	rrs_1341-12_071	rrs_1341-12_078	rrs_1341-12_085	rrs_1341-12_050
	Gヌクレオチド	Aヌクレオチド	Tヌクレオチド	Cヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAG	-3.7	-4.0	-4.0	-3.8	-7.3	-1.6
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGATGC	-4.6	-4.7	-4.9	-4.3	-7.7	-1.4
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTGAT	-6.5	-6.0	-6.8	-5.4	-9.1	-2.8
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCCTG	-7.1	-7.7	-7.3	-6.2	-9.6	-3.0
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAGCC	-8.9	-9.2	-9.1	-7.8	-12.9	-3.6
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG	-10.6	-10.3	-10.3	-9.3	-12.7	-5.1
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCA	-12.0	-11.4	-12.6	-11.3	-13.6	-5.3

10

20

【 0 3 4 7 】

【表 1 0 a】

表 10a:標的オリゴヌクレオチドの 3'部分における 1つの脱塩基部位 100mM NaCl及び0.1mM EDTAを含む pH7.0の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化(ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_066	rrs_1341-12_073	rrs_1341-12_080	rrs_1341-12_087	rrs_1341-12_052
	001 乃至 007 に対する 049 での一致 Tm	Gヌクレオチド	Aヌクレオチド	Tヌクレオチド	Cヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGCAG	76.1	69.8	68.9	69.3	69.2	65.9	74.6
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGC	75.4	68.9	67.7	67.8	68.0	64.8	73.3
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGAT	72.5	67.0	66.5	67.2	66.3	64.1	71.0
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTG	71.4	67.4	66.7	67.4	67.1	63.7	71.0
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> C	70.3	68.0	67.0	67.6	67.2	64.5	70.7

30

40

【 0 3 4 8 】

【表 10 b】

表 10b:標的オリゴヌクレオチドの 3'部分における 1つの脱塩基部位 100mM NaCl及び 0.1mM EDTAを含む pH7.0の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化( $\Delta T_m$ )を右側に示す。	rrs_1341- 12_049	rrs_1341- 12_066	rrs_1341- 12_073	rrs_1341- 12_080	rrs_1341- 12_087	rrs_1341- 12_052
	G ヌクレオチド	A ヌクレオチド	T ヌクレオチド	C ヌクレオチド	脱塩基部位	ortho-TINA 置換
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGCAG	-6.3	-7.2	-6.8	-6.9	-10.2	-1.5
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGC	-6.5	-7.7	-7.6	-7.4	-10.6	-2.1
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGAT	-5.5	-6.0	-5.3	-6.2	-8.4	-1.5
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTG	-4.0	-4.7	-4.0	-4.3	-7.7	-0.4
ATTO488-TATTGCACAATGGGCGCAAG <u>B</u> C	-2.3	-3.3	-2.7	-3.1	-5.8	0.4

10

20

## 【 0 3 4 9】

表9(表9=表9a+表9b)及び表10(表10=表10a+表10b).プロープ内の核酸塩基ミスマッチ、他の脱塩基部位、又はortho-TINA分子に対向して配置された標的内の単一の脱塩基部位によるTmへの影響

## 【 0 3 5 0】

プロープ内の2個の核酸塩基に対向して配置された2つの脱塩基部位を有する30-merの二重鎖標的では、一致塩基対を有する二重鎖のTmと比較して、Tmは、平均13.5 低下した(10.8 乃至17.2 の範囲)。二重鎖の両方の鎖が2つの脱塩基部位を有する場合、Tmは、平均17.7 低下し(15.4 乃至20.6 の範囲)、即ち、核酸塩基に対向する2つの脱塩基部位と比較して、31%の低下が追加された。標的内の脱塩基部位に対向して、プロープ内に2つのortho-TINA分子を配置することにより、一致塩基対を有するオリゴヌクレオチドのTmと比較して、Tmは、平均4.5 低下した(3.3 乃至6.4 )。22-merの二重鎖標的では、プロープ内の核酸塩基に対向して2つの脱塩基部位が配置された際のTmにおける、Tmの低下の平均は、15.9 となった(11.2 乃至21.5 の範囲)。標的内の脱塩基部位に対向して、プロープ内の2つの脱塩基部位が配置された場合、Tmの低下は、平均19.6 (16.9 乃至23.2 の範囲)であり、即ち、核酸塩基に対向する2つの脱塩基部位と比較して、23%の低下が追加された。22-merの二重鎖標的内の脱塩基部位に対向して、プロープ内で2個のortho-TINA分子を配置することにより、Tmは、一致塩基対を有する二重鎖でのTmと比較して、平均5.8 低下した(3.3 乃至7.2 の範囲)(データを表11及び12に記載)。

30

40

## 【 0 3 5 1】

【表 1 1 a】

表 11a:標的オリゴヌクレオチドの 5'及び中心部分における 2 つの脱塩基部位 100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0 による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化(ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_067	rrs_1341-12_074	rrs_1341-12_081	rrs_1341-12_088	rrs_1341-12_053
	001 乃至 007 に対する 049 での一致 Tm	G ヌクレオチド	A ヌクレオチド	T ヌクレオチド	C ヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGATGCAG	76.1	64.8	65.3	62.5	64.1	58.9	72.3
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGATGC	75.4	62.7	63.1	60.6	62.0	56.8	70.3
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGAT	72.5	57.1	58.3	55.1	56.4	51.8	67.1
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTG	71.4	54.7	56.2	52.7	54.2	50.2	66.2
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCC	70.3	50.5	52.6	48.8	49.8	47.0	63.4
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAG	68.6	42.3	44.7	41.5	41.6	<40	56.9
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCA	66.8	<40	<40	<40	<40	<40	53.7

10

20

【 0 3 5 2 】

【表 1 1 b】

表 11b:標的オリゴヌクレオチドの 5'及び中心部分における 2 つの脱塩基部位 100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0 による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化(ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_067	rrs_1341-12_074	rrs_1341-12_081	rrs_1341-12_088	rrs_1341-12_053
	G ヌクレオチド	A ヌクレオチド	T ヌクレオチド	C ヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGATGCAG	-11.3	-10.8	-13.6	-12.0	-17.2	-3.8
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGATGC	-12.7	-12.3	-14.8	-13.4	-18.6	-5.1
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTGAT	-15.4	-14.2	-17.4	-16.1	-20.7	-5.4
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCCTG	-16.7	-15.2	-18.7	-17.2	-21.2	-5.2
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAGCC	-19.8	-17.7	-21.5	-20.5	-23.3	-6.9
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCAAG	-26.3	-23.9	-27.1	-27.0	> -28.6	-11.7
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGG <u>B</u> GCA	> -26.8	> -26.8	> -26.8	> -26.8	> -26.8	-13.1

30

40

50

【 0 3 5 3 】

【 表 1 2 a 】

表 12:標的オリゴヌクレオチドの 5'及び 3'部分における 2つの脱塩基部位 100mM NaCl及び 0.1mM EDTAを含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0 による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化 (ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_068	rrs_1341-12_075	rrs_1341-12_082	rrs_1341-12_089	rrs_1341-12_054
	001 乃至 007 に対する 049 での一致 Tm	Gヌクレオチド	Aヌクレオチド	Tヌクレオチド	Cヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGCAG	76.1	64.3	64.4	63.3	63.4	60.7	72.8
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGC	75.4	62.8	63.0	61.8	61.7	58.8	71.4
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGAT	72.5	57.6	59.2	57.6	57.1	54.8	68.0
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTG	71.4	57.7	58.8	57.4	56.8	53.0	67.8
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> C	70.3	57.7	59.1	58.0	57.3	53.4	67.0

10

20

【 0 3 5 4 】

【 表 1 2 b 】

表 12:標的オリゴヌクレオチドの 5'及び 3'部分における 2つの脱塩基部位 100mM NaCl及び 0.1mM EDTAを含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C)の LightCycler2.0 による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化 (ΔTm)を右側に示す。	rrs_1341-12_049	rrs_1341-12_068	rrs_1341-12_075	rrs_1341-12_082	rrs_1341-12_089	rrs_1341-12_054
	Gヌクレオチド	Aヌクレオチド	Tヌクレオチド	Cヌクレオチド	脱塩基部位	o-TINA 置換
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGCAG	-11.8	-11.7	-12.8	-12.7	-15.4	-3.3
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGATGC	-12.6	-12.4	-13.6	-13.7	-16.6	-4.0
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTGAT	-14.9	-13.3	-14.9	-15.4	-17.7	-4.5
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> CTG	-13.7	-12.6	-14.0	-14.6	-18.4	-3.6
ATTO488-TATTG <u>B</u> ACAATGGGCGCAAG <u>B</u> C	-12.6	-11.2	-12.3	-13.0	-16.9	-3.3

30

40

【 0 3 5 5 】

表11(表11=表11a+表11b)及び表12(表12=表12a+表12b).プローブ内の核酸塩基ミスマッチ、他の脱塩基部位、又はortho-TINA分子に対向して配置された標的内の2つの脱塩基部位によるTmへの影響

50

## 【 0 3 5 6 】

プローブ内の3個の核酸塩基に対向して配置された3つの脱塩基部位を有する30-merの二重鎖標的では、一致塩基対を有する二重鎖の $T_m$ と比較して、 $T_m$ は、平均22.7 低下した(21.4 乃至24.3 の範囲)。二重鎖の両方の鎖が3つの脱塩基部位を有する場合、 $T_m$ は、27.4 低下し、即ち、核酸塩基に対向する3つの脱塩基部位と比較して、21%の低下が追加された。標的内の脱塩基部位に対向して、プローブ内に3つのortho-TINA分子を配置することにより、一致塩基対を有するオリゴヌクレオチドの $T_m$ と比較して、 $T_m$ は、8.5 低下した。22-merの二重鎖標的では、プローブ内の核酸塩基に対向して3つの脱塩基部位が配置された際の $T_m$ における、 $T_m$ の低下の平均は、27.9 となった(26.2 乃至29.2 の範囲)。標的内の脱塩基部位に対向して、プローブ内の3つの脱塩基部位が配置された場合、 $T_m$ の低下は、30.3 を超えた(正確な判定はLightCycler 2.0により制限された)。22-merの二重鎖標的内の脱塩基部位に対向して、プローブ内で3個のortho-TINA分子を配置することにより、 $T_m$ は、一致塩基対を有する二重鎖での $T_m$ と比較して、11.8 低下した(データを表13に記載)。

10

## 【 0 3 5 7 】

【表 1 3】

<p>表 13: 標的オリゴヌクレオチドの 5'、中心、及び 3' 部分における 3 つの脱塩基部位 100mM NaCl 及び 0.1mM EDTA を含む pH7.0 の 50mM リン酸緩衝液における Tm(°C) の LightCycler2.0 による判定。脱塩基部位(B)は、下線付きの太字で示す。一致塩基対での Tm と比較した Tm の変化(ΔTm)を右側に示す。</p>	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> CTGATGCAG	001 乃至 007 に対する 049 での一致 Tm	rs_1341-12_049	rs_1341-12_049	rs_1341-12_056						
	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> CTGATGC	76.1	54.4	54.7	51.8	52.8	48.7	67.6	rs_1341-12_091	rs_1341-12_091	rs_1341-12_091
	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> CTGATGC	75.4	51.7	52.6	50.6	50.1	46.7	66.2	rs_1341-12_084	rs_1341-12_084	rs_1341-12_084
	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> CTGAT	72.5	44.8	46.2	42.7	43.6	<40	60.9	rs_1341-12_077	rs_1341-12_077	rs_1341-12_077
	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> CTG	71.4	42.8	44.1	41.1	41.7	<40	60.0	rs_1341-12_070	rs_1341-12_070	rs_1341-12_070
	ATTO488-TATTG <b>B</b> ACAATGG <b>B</b> GCAAG <b>B</b> C	70.3	42.7	44.1	41.1	41.6	<40	58.5	rs_1341-12_049	rs_1341-12_049	rs_1341-12_049
									rs_1341-12_056	rs_1341-12_056	rs_1341-12_056
									rs_1341-12_091	rs_1341-12_091	rs_1341-12_091
									rs_1341-12_084	rs_1341-12_084	rs_1341-12_084
									rs_1341-12_077	rs_1341-12_077	rs_1341-12_077

10

20

30

40

50

表13. プローブ内の核酸塩基ミスマッチ、他の脱塩基部位、又はortho-TINA分子に対向して配置された標的内の3つの脱塩基部位によるT<sub>m</sub>への影響

【先行技術文献】

【非特許文献】

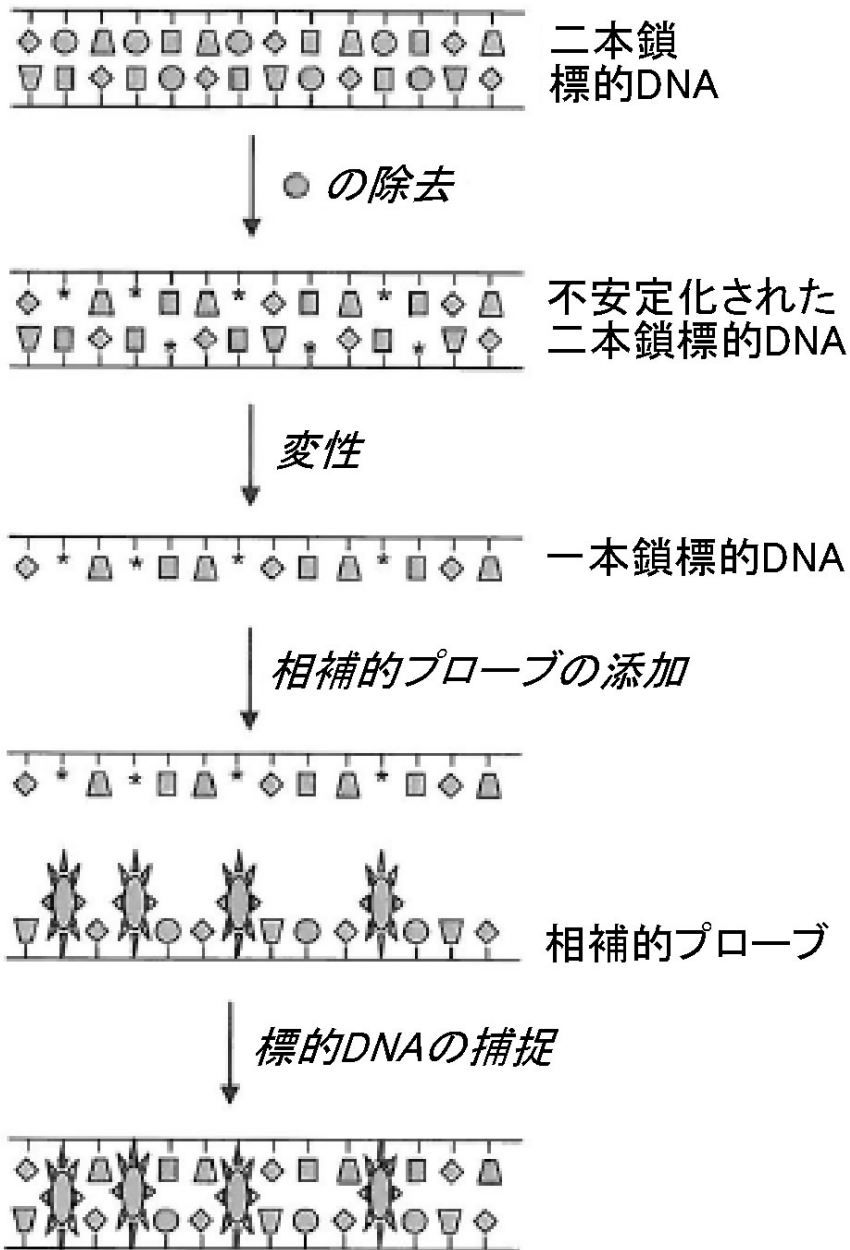
【0359】

参考文献

- [1]J. Natl. Cancer Inst 2009 101 (18) 1244 Nagasaka T.
- [2]Future Oncol. 2010 6 (3) 333 Goel.
- [3]Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008) 9937-9947 Osman et al.
- [4]Chem. Eur. J. 2008, DOI:10.1002/chem200800380 1-, 2-, and 4-ethynylpyrenes in the structure of twisted intercalating nucleic acids: structure, thermal stability, and fluorescence relationship. Filichev et al. 10
- [5]Bioconjugate Chem. 2006, 17, 950-957. Geci et al.
- [6]J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6191-6192. Matray and Kool.
- [7]Nucleic acids research, vol. 15, 19, 1987 pp. 7823-7830
- [8]Nucleic acids Research, vol. 18, No. 13 1990, pp. 3841-3845.
- [9]EMBO Journal vol. 15 no. 13 pp. 3442-3447, 1996. Kavli et al.

【 図 1 】

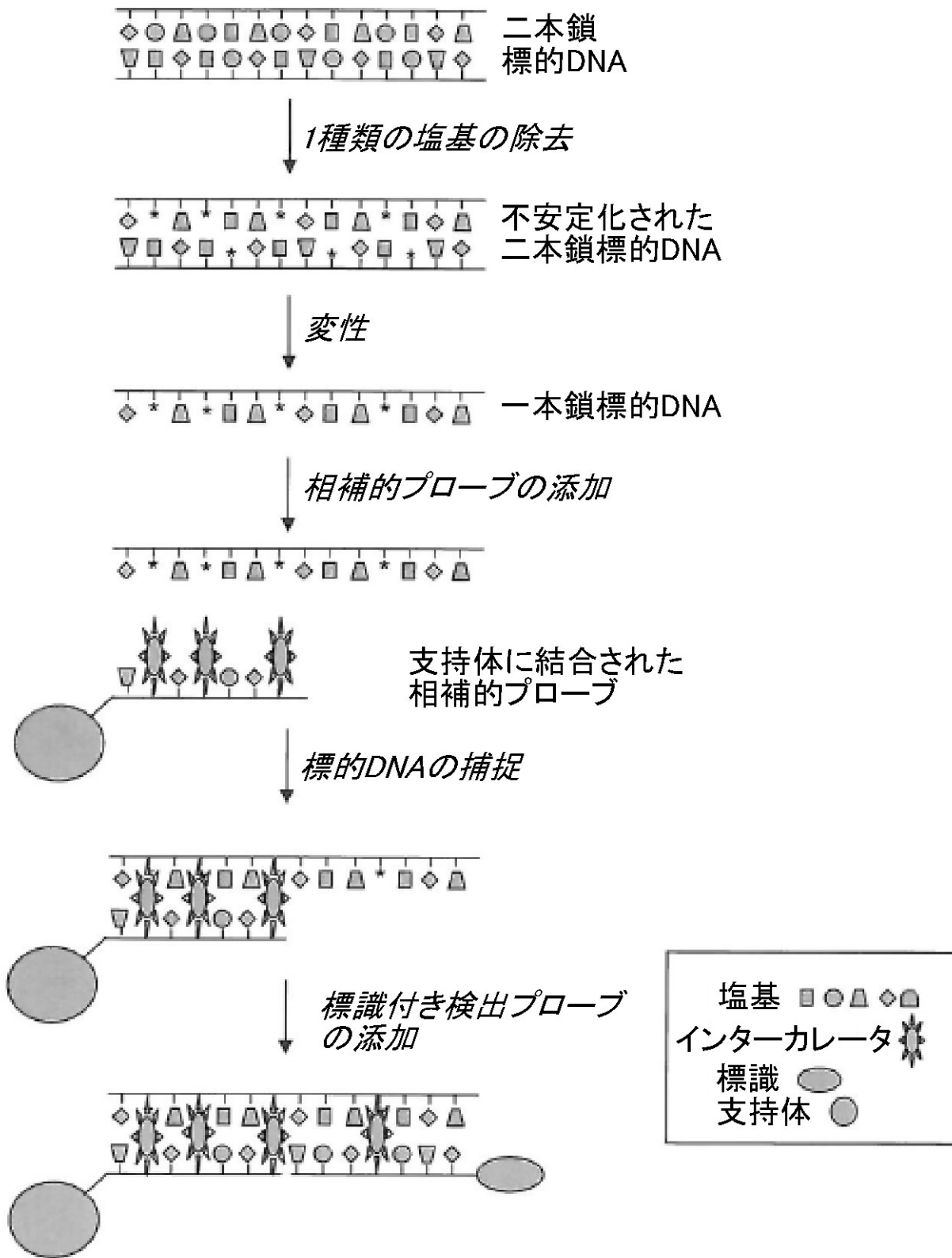
Figure 1



塩基 □ ● ▲ ◆  
インターカレーター ⚡

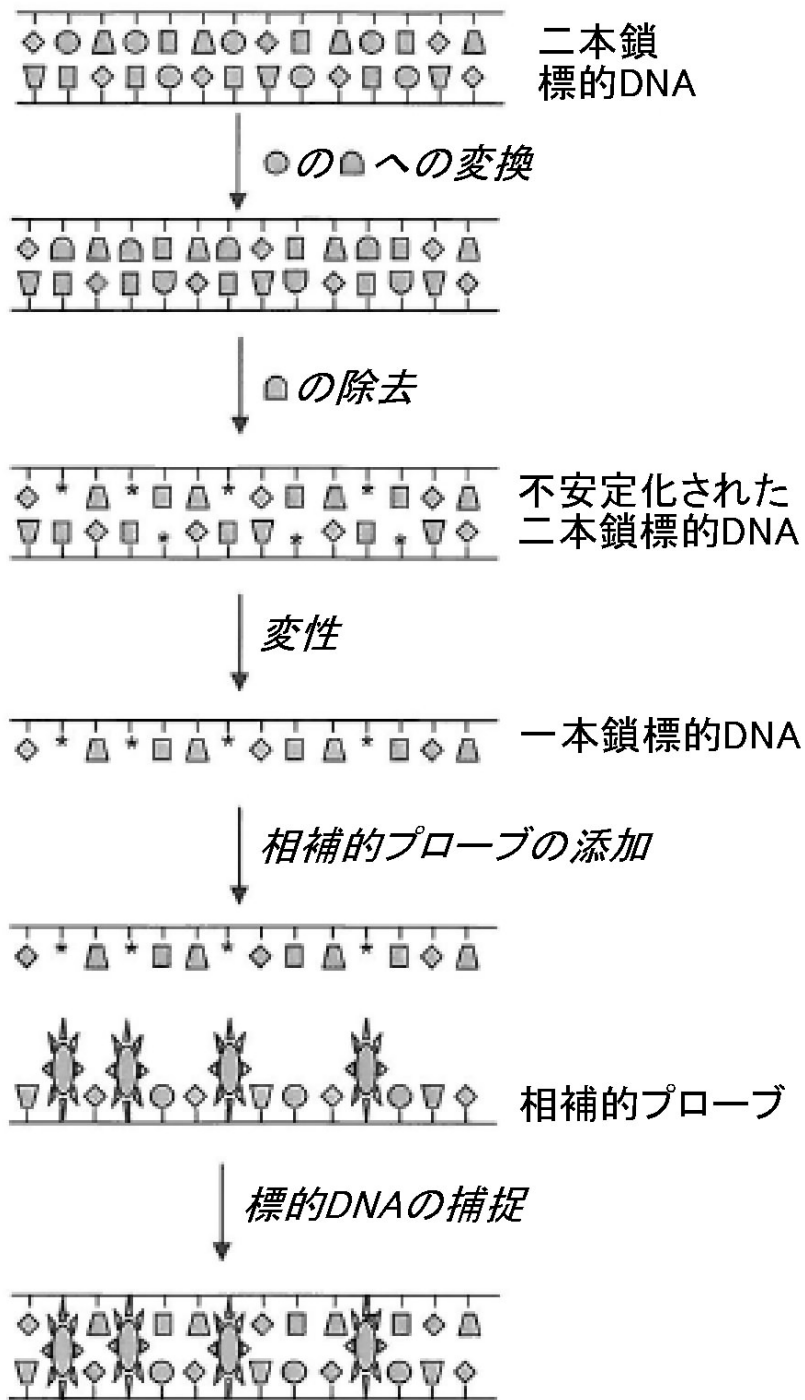
【 図 2 】

Figure 2



【図3】

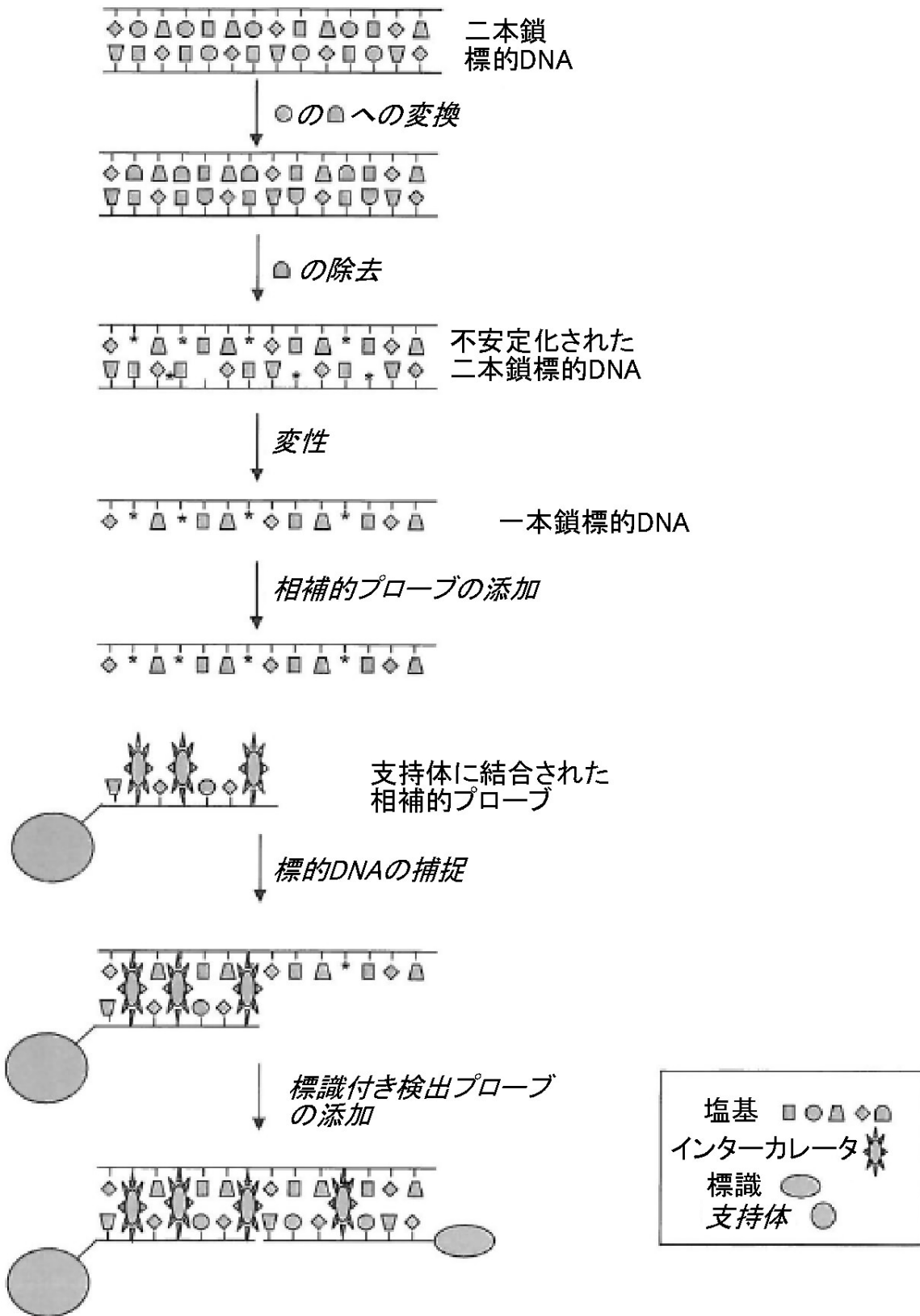
Figure 3



塩基 □ ○ ▲ ◆ ▢  
インターカレーター \*

【 図 4 】

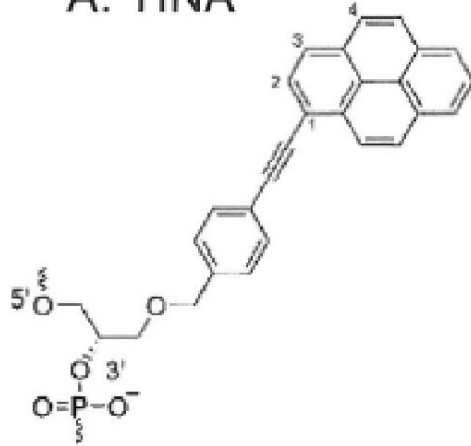
Figure 4



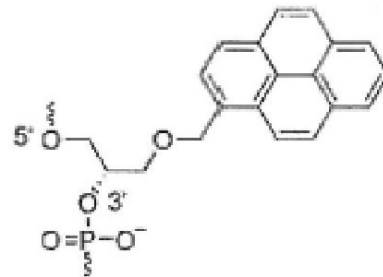
【 図 5 】

Figure 5

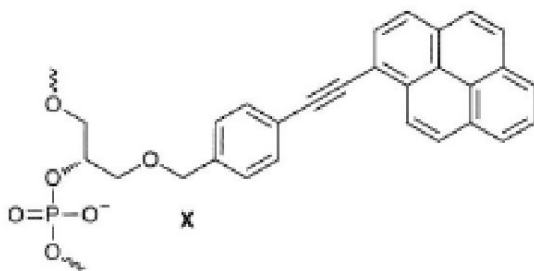
A: TINA



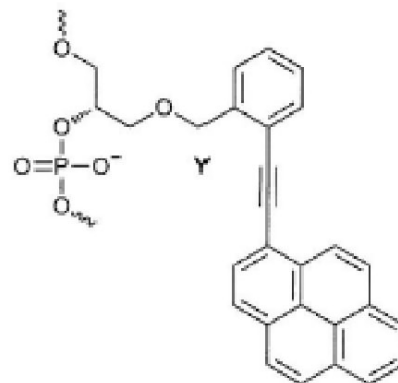
B: INA



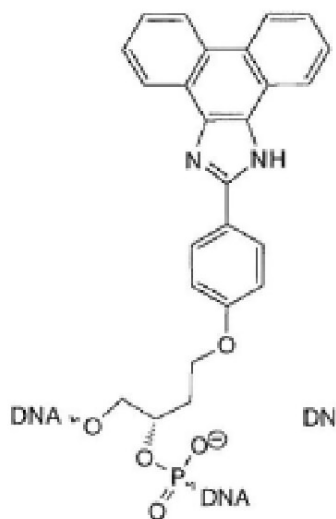
C: Para-TINA



D: ortho-TINA

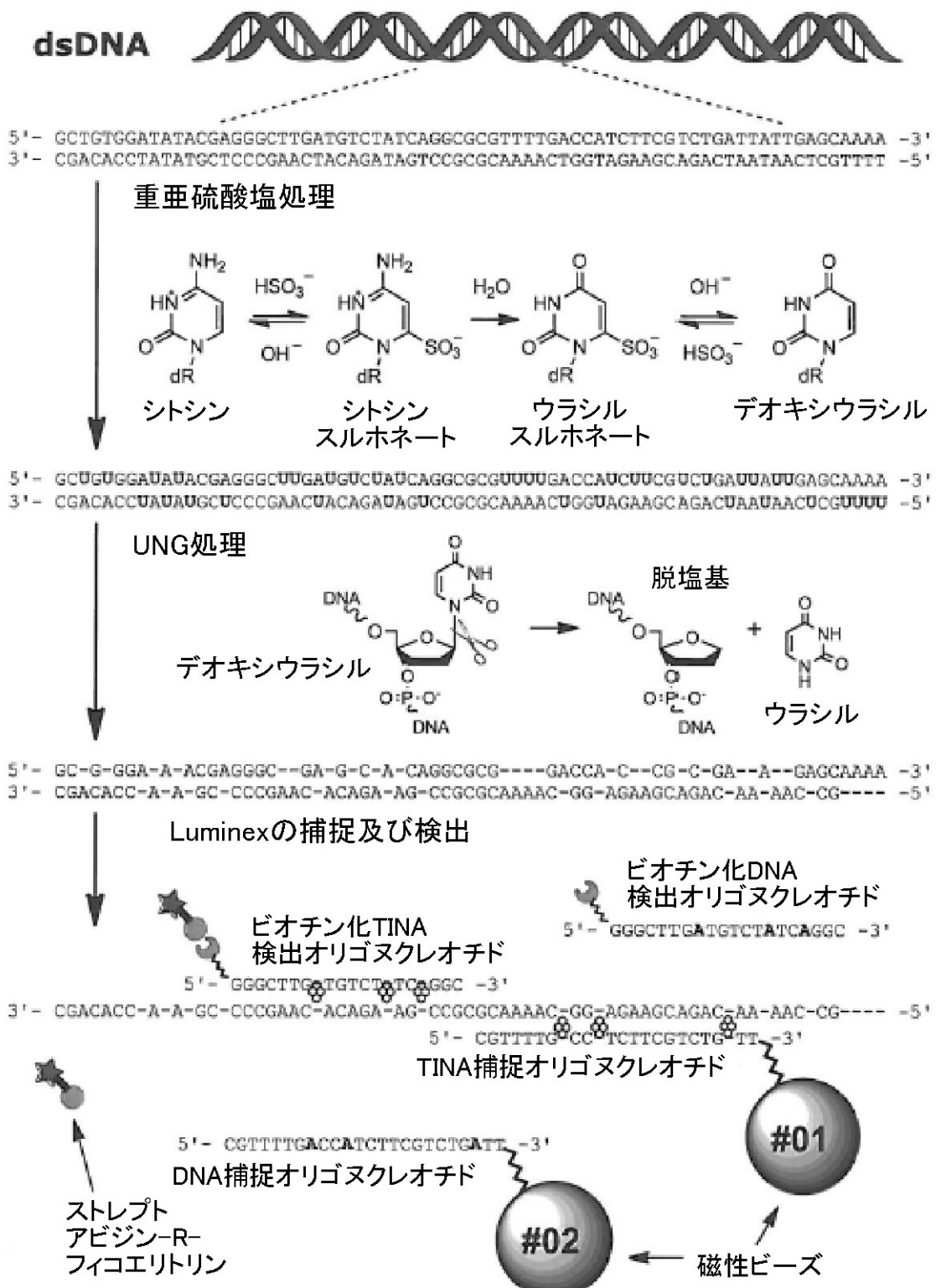


E: AMANY



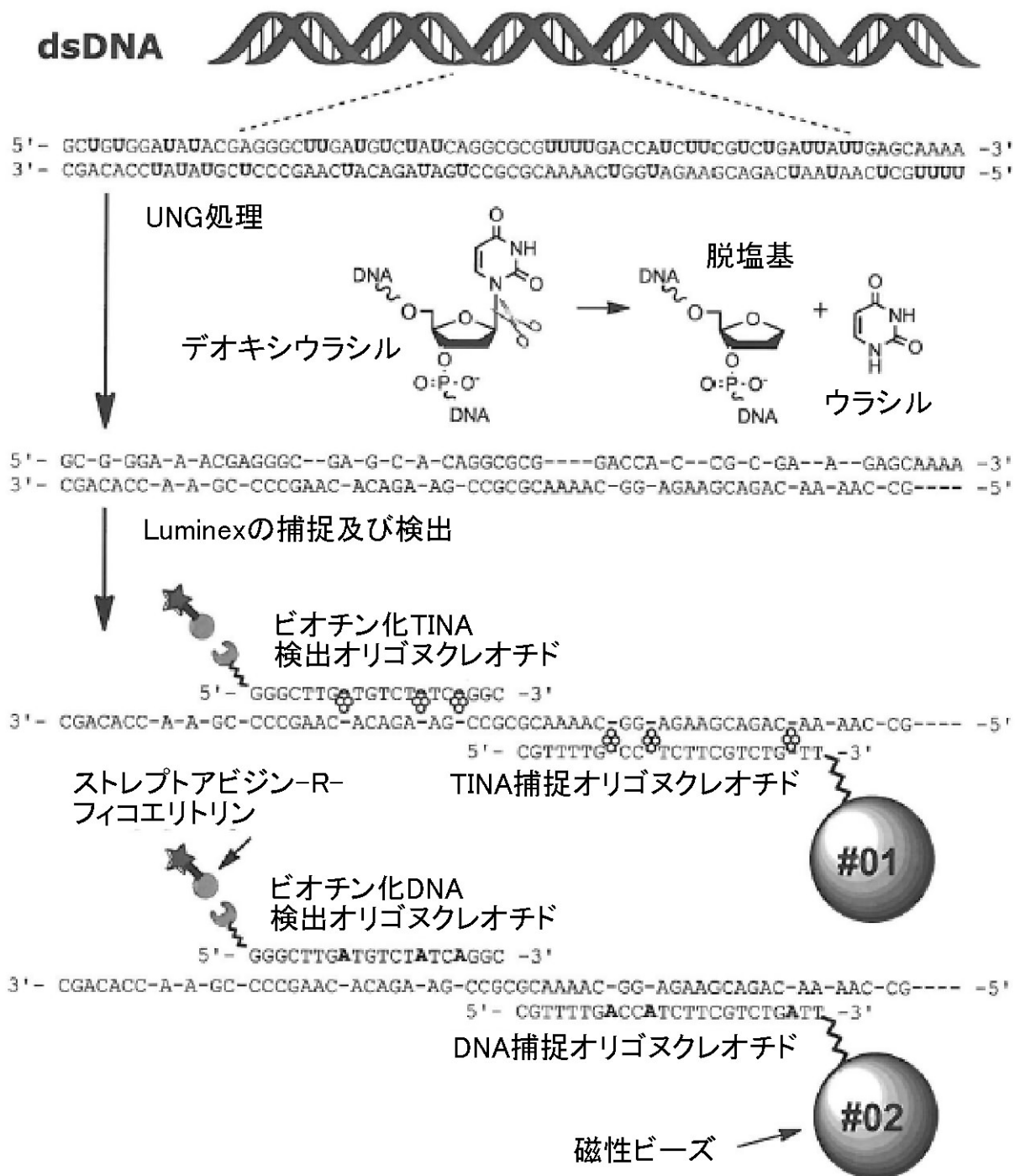
【 図 6 】

Figure 6



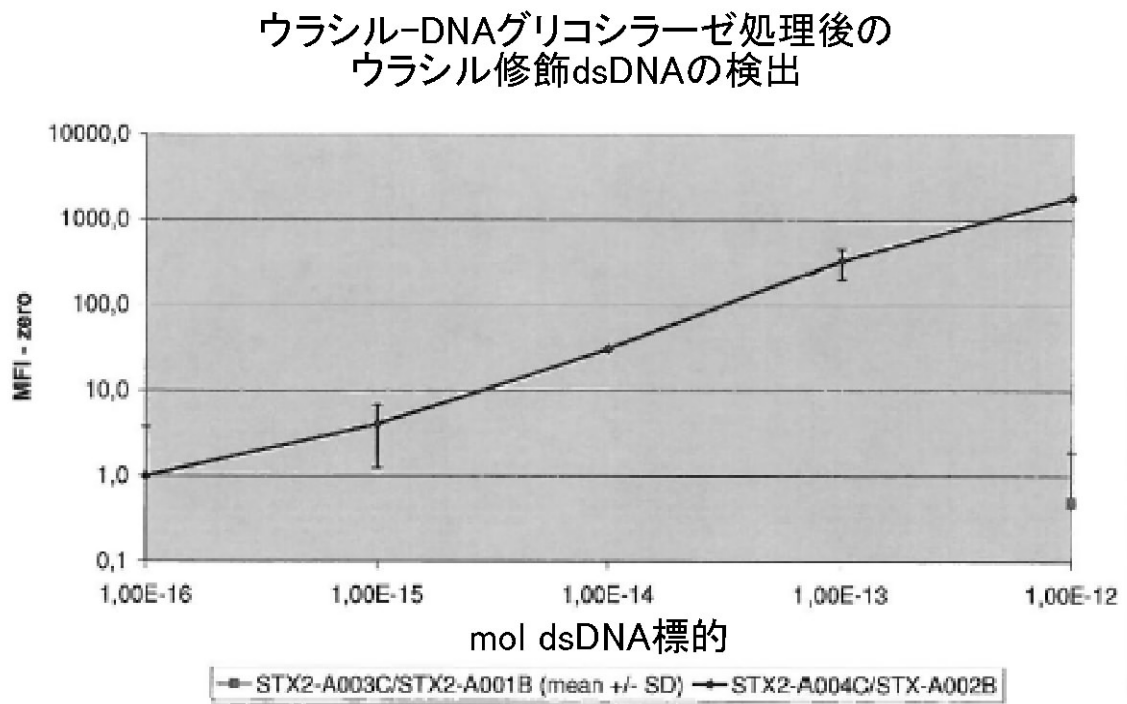
【 図 7 】

Figure 7



【図 8】

Figure 8



【配列表】

2013544507000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月4日(2013.7.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生物材料から取得した試料から標的ポリヌクレオチドを捕捉する、以下のステップを含む方法：

- (i) 二本鎖標的ポリヌクレオチドを提供するステップ；
- (ii) 核酸塩基A、T、U、C、又はG、5-ヒドロキシメチル-dC、5-メチルシトシン(m<sup>5</sup>C)、プソイドウリジン( )、ジヒドロウリジン(D)、イノシン(I)、7-メチルグアノシン(m<sup>7</sup>G)、ヒポキサンチン、キサンチン、及びその2'-O-メチル誘導体及び/又はN-メチル誘導体などの1つ又は複数の塩基を、前記標的ポリヌクレオチドから除去して、1つ又は複数の脱塩基部位を生成することにより、前記二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化させるステップ；
- (iii) 前記不安定化した二本鎖標的ポリヌクレオチドを変性させ、一本鎖標的ポリヌク

レオチドを生成するステップ;及び

(iv) 15から35ヌクレオチドの長さを有する相補的オリゴヌクレオチドプローブを用いて前記一本鎖標的ポリヌクレオチドを捕捉するステップ、ここで、前記相補的オリゴヌクレオチドプローブは前記オリゴヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入された1個又は複数のインターカレータ分子を含み、当該1個又は複数のインターカレータ分子は相補的ポリヌクレオチド標的配列の1つ又は複数の脱塩基部位に形態学的に入り込む。

**【請求項 2】**

前記相補的オリゴヌクレオチドプローブは、自然発生ヌクレオチド及び/又は自然発生が知られていないヌクレオチド、例えば、RNA、-L-RNA、-D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、-L-リボ-LNA、-L-キシロ-LNA、-D-リボ-LNA、-D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、-ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、-D-リボピラノシル-NA、-L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたヌクレオチドを含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

更に、未結合ヌクレオチド材料を除去するために、1回又は複数回の洗浄ステップを含む、請求項1又は2記載の方法。

**【請求項 4】**

前記1つ又は複数の脱塩基部位が、2つ又はそれ以上の脱塩基部位、例えば、3つ又はそれ以上の脱塩基部位である、請求項1乃至3の何れかに記載の方法。

**【請求項 5】**

更に、前記二本鎖標的ポリヌクレオチド内の1つ又は複数の種類の塩基を、別の化学成分に変換することを含む、請求項1乃至4の何れかに記載の方法。

**【請求項 6】**

更に、前記二本鎖標的ポリヌクレオチドから1つ又は複数の化学成分を除去して、前記二本鎖標的ポリヌクレオチドを不安定化することを含む、請求項5記載の方法。

**【請求項 7】**

更に、前記標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCを1個又は複数のUに変換することを含む、請求項1乃至6の何れかに記載の方法。

**【請求項 8】**

前記標的ポリヌクレオチド内の1個又は複数のCから1個又は複数のUへの前記変換は、重亜硫酸塩処理により行われる、請求項7記載の方法。

**【請求項 9】**

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Aを除去する、請求項1乃至8の何れかに記載の方法。

**【請求項 10】**

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Tを除去する、請求項1乃至9の何れかに記載の方法。

**【請求項 11】**

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Cを除去する、請求項1乃至10の何れかに記載の方法。

**【請求項 12】**

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Gを除去する、請求項1乃至11の何れかに記載の方法。

**【請求項 13】**

前記二本鎖標的ポリヌクレオチド及び/又は一本鎖ポリヌクレオチドから、Uを除去する、請求項1乃至12の何れかに記載の方法。

**【請求項 14】**

前記除去は、1つ又は複数の酵素及び/又は物理的応力及び/又は温度変化により行われる、請求項9乃至13の何れかに記載の方法。

【請求項15】

Uの前記除去は、ウラシルデヒドロゲナーゼを用いて行われる、請求項13記載の方法。

【請求項16】

Aの前記除去は、pHの調節により行われる、請求項9記載の方法。

【請求項17】

前記標的ポリヌクレオチドから、1、2、又は3種類の前記塩基を除去する、請求項1乃至16の何れかに記載の方法。

【請求項18】

前記標的ポリヌクレオチドから除去する塩基の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項1乃至17の何れかに記載の方法。

【請求項19】

インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%乃至100%、例として10%乃至20%、例えば20%乃至30%、例として30%乃至40%、例えば40%乃至50%、例として50%乃至60%、例えば60%乃至70%、例として70%乃至80%、例えば80%乃至90%、例として90%乃至100%、又はそれらの任意の組み合わせにおいて、インターカレータ分子が挿入された状態となる、請求項1乃至19の何れかに記載の方法。

【請求項21】

前記標的DNA及び/又はRNA内の脱塩基部位の10%超、例として20%超、例えば30%超、例として40%超、例えば50%超、例として60%超、例えば70%超、例として80%超、例えば90%超、例として95%超、例えば100%において、インターカレータ分子が挿入された状態となる、請求項1乃至20の何れかに記載の方法。

【請求項22】

前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的ポリヌクレオチドと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、請求項20及び21記載の方法。

【請求項23】

前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、請求項1乃至22の何れかに記載の方法。

【請求項24】

前記1つ又は複数のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、請求項1乃至23の何れかに記載の方法。

【請求項25】

前記インターカレータ分子の大きさは、20乃至400、例として20乃至40、例えば40乃至60、例として60乃至80、例えば80乃至100、例として100乃至120、例えば120乃至140、例として140乃至160、例えば160乃至180、例として180乃至200、例えば200乃至220、例として220乃至240、例えば240乃至260、例として260乃至280、例えば280乃至300、例として300乃至320、例えば320乃至340、例として340乃至360、例えば360乃至380、例として380乃至400、又はこれらの間隔の任意の組み合わせである、請求項1乃至24の何れかに記載の方法。

【請求項26】

前記相補的プローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4

種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、請求項1乃至25の何れかに記載の方法。

【請求項27】

前記相補的プローブは、支持体に結合させる、請求項1乃至26の何れかに記載の方法。

【請求項28】

前記支持体は、ポリ(エーテルエーテルケトン)(PEEK)、PP(ポロプロピレン)、PE(ポリエチレン)、ポリ(エチレンテレフタレート)(PET)、ポリ(ビニルクロライド)(PVC)、ポリアミド/ナイロン(PA)、ポリカーボネート(PC)、環状オレフィン共重合体(COC)、濾紙、綿、セルロース、ポリ(4-ビニルベンジルクロライド)(PVBC)、ポリ(ビニリデンフルオライド)(PVDF)、ポリスチレン(PS)、Toyopearl(登録商標)、ヒドロゲル、ポリイミド(PI)、1,2-ポリブタジエン(PB)、LSR(液状シリコンゴム)、ポリ(ジメチルシロキサン)(PDMS)、フッ素重合体及び共重合体(例えばポリ(テトラフルオロエチレン)(PTFE)、ペルフルオロエチレンプロピレンコポリマ(FEP)、エチレンテトラフルオロエチレン(ETFE))、ポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)ナノ多孔性材料、膜、メソ構造セル状フォーム(MCF)、及び単層又は多層カーボンナノチューブ(SWCNT、MWCNT)、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、請求項27記載の方法。

【請求項29】

前記支持体は、固体支持体である、請求項27記載の方法。

【請求項30】

前記固体支持体は、マイクロタイタープレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、請求項29記載の方法。

【請求項31】

更に、1つ又は複数の標識を含む相補的検出プローブの使用を含む、請求項1乃至30の何れかに記載の方法。

【請求項32】

前記相補的プローブは、1つ又は複数の標識を含む、請求項1乃至31の何れかに記載の方法。

【請求項33】

前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサン酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンストンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、インペルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、請求項31乃至32記載の方法。

【請求項34】

前記ビオチンは、ストレプトアビジン-R-フィコエリトリンを用いて検出される、請求項33記載の方法。

## 【請求項 35】

更に、前記検出プローブの添加前及び/又は添加後に洗浄ステップを含む、請求項31記載の方法。

## 【請求項 36】

相補的検出プローブは、1個又は複数のインターカレータ分子を含む、請求項32乃至35の何れかに記載の方法。

## 【請求項 37】

インターカレータ分子の総数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上の異なる又は同一のインターカレータ分子から成る群から選択することができる、請求項36記載の方法。

## 【請求項 38】

前記標的ポリヌクレオチドは、人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、原虫、及び/又は植物に由来する、請求項1乃至37の何れかに記載の方法。

## 【請求項 39】

前記標的ポリヌクレオチドは、人体又は動物体からの試料から単離される、請求項1乃至38の何れかに記載の方法。

## 【請求項 40】

前記標的ポリヌクレオチドは、人間、動物、鳥、昆虫、植物、藻類、菌類、酵母、ウイルス、バクテリア及びファージ、多細胞及び単細胞生物から単離される、請求項1乃至39の何れかに記載の方法。

## 【請求項 41】

前記標的ポリヌクレオチドは、糞便、血液、精液、脳脊髄液、痰、膿液、尿、唾液、毛髪、他の体液、組織試料、全臓器、汗、涙、皮膚細胞、毛髪、骨、歯、或いは私物(例えば、歯ブラシ、剃刀等)又は試料(例えば、精子又は生検の組織又は液体)からの適切な液体又は組織、或いはヒト又は動物の他の部分構造から単離される、請求項1乃至40の何れかに記載の方法。

## 【請求項 42】

捕捉される異なる標的ポリヌクレオチド配列の総数は、1、2乃至5、5乃至10、10乃至15、15乃至20、20乃至25、25乃至30、30乃至35、35乃至40、40乃至45、45乃至50、50乃至55、55乃至60、60乃至65、65乃至70、70乃至75、75乃至80、80乃至85、85乃至90、95乃至100、100乃至150、150乃至200、200乃至300、300乃至500、500乃至1000、及び1000種以上、又はこれらの間隔の任意の組み合わせから成る群から選択することができる、請求項1乃至41の何れかに記載の方法。

## 【請求項 43】

遺伝子疾患を診断するための請求項1乃至42のいずれかに記載の方法:ここで、当該遺伝的疾患は標的ポリヌクレオチドに関連するものである。

## 【請求項 44】

前記標的ポリヌクレオチドがバクテリア、ウイルス、菌類、原虫、及び/又は植物から取得したものである、請求項1乃至42の何れかに記載の方法。

## 【請求項 45】

診断対象となる前記疾病は、CADASIL症候群、後期発症型多発性カルボキシラーゼ欠損症、家族性小脳網膜血管腫症、線維性狭窄型クローン病、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ欠乏症、ファブリ病、遺伝性コプロポルフィリン症、色素失調症、小頭症、腎嚢胞、PHF8遺伝子における突然変異により生じるSiderius型X連鎖性精神遅滞症候群、及び軟骨発育不全症から成る群から選択された1つ又は複数の疾病である、請求項43記載の方法。

## 【請求項 46】

診断対象となる前記疾病は、癌である、請求項43記載の方法。

## 【請求項 47】

前記癌は、101F6、ABR、ADPRTL3、ANP32C、ANP32D、APC2、APC、ARF、ARHGAP8、ARHI、AT1G14320、ATM、ATP8A2、AXUD1、BAP1、BECN1、BIN1、BRCA1、BRCA2、BTG1、BTG2、C1or

f11、C5orf4、C5orf7、Cables、CACNA2D2、CAP-1、CARS、CAV1、CD81、CDC23、CDK2AP1、CDKN1A、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2X、Ciao1-pending、CLCA2、CREBL2、CTNNA1、CUL2、CW17R、DAB2、DAF-18、D-APC、DBC2、DCC、DDX26、DEC1、DLC1、DLEC1、DLEU1、DLEU2、DLG1、DLGH1、DLGH3、DMBT1、DNAJA3、DOC-1、DPC4、DPH2L、EGR1、FABP3、FAT、FGL1、FHIT、FLJ10506、FOXD1、FOXP1、FT、FUS1、FUS2、GAK、GAS1、GAS11、GLD-1、GLTSCR1、GLTSCR2、GRC5、GRLF1、HDAC3、HEMK、HIC1、HRG22、HSAL2、HTS1、HYAL1、HYAL2、IFGBP7、IGSF4、ING1、ING1L、ING4、I(2)tid、I(3)mbn、I(3)mbt、LAPSER1、LATS1、LATS2、LDOC1、LOH11CR2A、LRP1B、LUCA3、MAD、MAP2K4、MAPKAPK3、MCC、MDC、MEN1、ML-1、MLH1、MRV11、MTAP、MXI1、NAP1L4、NBR2、NF1、NF2、NORE1、NPR2L、NtRb1、OVCA2、PDGFR、PHEMX、pHyde、PIG8、PIK3CG、PINX1、PLAGL1、PRDM2、PTCH、PTEN、PTPNI3、PTPRG、RASSF1、RB1、RBBP7、RBX1、RBM6、RECK、RFP2、RIS1、RPL10、RPS29、RRM1、S100A2、SEMA3B、SF1、SFRP1、SLC22A1L、SLC26A3、SMARCA4、ST7、ST7L、ST13、ST14、STIM1、TCRB2、THW、TIMP3、TP53、TP63、TRIM8、TSC2、TSG101、TSSC1、TSSC3、TSSC4、VHL、Vhlh、WFDC1、WIT-1、WT1、及びWVVOXから成る群内のタンパク質をコードする1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、請求項46記載の方法。

【請求項48】

前記癌は、        -アクチニン-4、ARTC1、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、B-RAF、CASP-5、CASP-8、        -カテニン、Cdc27、CDK4、CDKN2A、COA-1、dek-can融合タンパク質、EFTUD2、伸長因子2、ETV6-AML1融合タンパク質、FLT3-ITD、FN1、GPNMB、LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質、HLA-A2<sup>d</sup>、HLA-A11<sup>d</sup>、hsp70-2、KIAA0205、MART2、ME1、MUM-1<sup>f</sup>、MUM-2、MUM-3、neo-PAP、ミオシンクラスI、NFYC、OGT、OS-9、P53、pml-RAR融合タンパク質、PRDX5、PTPRK、K-ras、N-ras、RBAF600、SIRT2、SNRPD1、SYT-SSX1又は-SX2融合タンパク質、トリオースリン酸イソメラーゼ、BAGE-1、GAGE-1、2、8、GAGE-3、4、5、6、7、GnTV<sup>f</sup>、HERV-K-MEL、KK-LC-1、KM-HN-1、LAGE-1、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-C2、        ムチン<sup>k</sup>、NA-88、NY-ESO-1/LAGE-2、SAGE、Sp17、SSX-2、SSX-4、TRAG-3、及びTRP2-INT2<sup>g</sup>から成る群から選択された1つ又は複数の腫瘍抗原を特徴とする、請求項46記載の方法。

【請求項49】

前記癌は、RASSF2及びSFRP2から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、請求項46記載の方法。

【請求項50】

前記癌は、TFPI2、NDRG4、GATA4、又はGATA5から成る群から選択された1つ又は複数の遺伝子における1つ又は複数の突然変異を特徴とする、請求項46記載の方法。

【請求項51】

前記試料は、飼料、土、食物、又は飲用水である、請求項1記載の方法。

【請求項52】

前記標的DNAは、        人間、動物、バクテリア、ウイルス、菌類、        原虫、及び/又は植物に由来する、請求項1記載の方法。

【請求項53】

前記バクテリアは、Acetobacter aurantius、アシネトバクター種:Acinetobacter baumannii、Acinetobacter calcoaceticus、Acinetobacter johnsonii、Acinetobacter junii、Acinetobacter lwoffii、Acinetobacter radioresistens、Acinetobacter septicus、Acinetobacter schindleri、Acinetobacter ursingii、アクチノマイセス種:Actinomyces bovis、Actinomyces bowdenii、Actinomyces canis、Actinomyces cardiffensis、Actinomyces catuli、Actinomyces coleocanis、Actinomyces dentalis、Actinomyces denticolens、Actinomyces europaeus、Actinomyces funkei、Actinomyces georgiae、Actinomyces gerencseriae、Actinomyces graevenitzii、Actinomyces hongkongensis、Actinomyces hordeovulneris、Actinomyces howellii、Actinomyces humiferus、Actinomyces hyovaginalis、Actinomyces israelii、Actinomyces marimammalium、Actinomyces meyeri、Actinomyces naeslundii、Actinomyces nasicola、Actinomyces neuui、Actinomyces odonto

lyticus, *Actinomyces oricola*, *Actinomyces radidentis*, *Actinomyces radingae*, *Actinomyces slackii*, *Actinomyces streptomycini*, *Actinomyces suimastitidis*, *Actinomyces suis*, *Actinomyces turicensis*, *Actinomyces urogenitalis*, *Actinomyces vaccinaxillae*, *Actinomyces viscosus*, アクチノパチルス種:*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinobacillus arthritidis*, *Actinobacillus capsulatus*, *Actinobacillus delphinicola*, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus hominis*, *Actinobacillus indolicus*, *Actinobacillus lignieresii*, *Actinobacillus minor*, *Actinobacillus muris*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus porcinus*, *Actinobacillus rossii*, *Actinobacillus scotiae*, *Actinobacillus seminis*, *Actinobacillus succinogenes*, *Actinobacillus suis*, *Actinobacillus ureae*, アエロモナス種:*Aeromonas allosaccharophila*, *Aeromonas bestiarum*, *Aeromonas bivalvium*, *Aeromonas encheleia*, *Aeromonas enteropelogenes*, *Aeromonas euchrenophila*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas ichthiosmia*, *Aeromonas jandaei*, *Aeromonas media*, *Aeromonas molluscorum*, *Aeromonas popoffii*, *Aeromonas punctata*, *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas schubertii*, *Aeromonas shermana*, *Aeromonas simiae*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas veronii*, *Afiplia felis*, アグロバクテリウム種:*Agrobacterium radiobacter*, *Agrobacterium rhizogenes*, *Agrobacterium rubi*, *Agrobacterium tumefaciens*, Agromonas種、アルカリゲネス種:*Alcaligenes aquatilis*, *Alcaligenes eutrophus*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes latus*, *Alcaligenes xylosoxidans*, Alishewanella種、Alterococcus種、Anaplasma phagocytophilum, *Anaplasma marginale*, Aquamonas種、Arcanobacterium haemolyticum, Aranicola種、Arsenophonus種、Azotivirga種、Azotobacter vinelandii, *Azotobacter chroococcum*, *Bacillary dysentery*(細菌性赤痢)、パチルス種:*Bacillus abortus*(*Brucella melitensis* bio var *abortus*), *Bacillus anthracis*(炭疽菌), *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus fusiformis*, *Bacillus globigii*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus natto*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus thuringiensis*, バクテロイデス種:*Bacteroides forsythus*(*Tannerella forsythensis*), *Bacteroides acidifaciens*, *Bacteroides distasonis*(*Parabacteroides distasonis*として再分類), *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides oris*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides putredinis*, *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides suis*, *Bacteroides tectus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, バルトネラ種:*Bartonella alsatica*, *Bartonella bacilliformis*, *Bartonella birtlesii*, *Bartonella bovis*, *Bartonella capreoli*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella doshiae*, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella grahamii*, *Bartonella henselae*(ネコ引っ掻き熱), *Bartonella koehlerae*, *Bartonella muris*, *Bartonella peromysci*, *Bartonella quintana*, *Bartonella rochalimae*, *Bartonella schoenbuchii*, *Bartonella talpae*, *Bartonella taylorii*, *Bartonella tribocorum*, *Bartonella vinsonii* spp. *Arupensis*, *Bartonella vinsonii* spp. *Berkhoffii*, *Bartonella vinsonii* spp. *Vinsonii*, *Bartonella washoensis*, BCG(カルメット・ゲラン桿菌), *Bergeyella zoohelcum*(*Weeksella zoohelcum*), *Bifidobacterium bifidum*, プラストバクター種、Blochmannia種、ボルデテラ種:'*Bordetella ansorpii*', *Bordetella avium*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*(百日咳), *Bordetella petrii*, *Bordetella trematum*, ボレリア種, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia anserina*, *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia Parkeri*, *Borrelia recurrentis*, Bosea種、Bradyrhizobium種、Brenneria種、ブルセラ種:*Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis*, *Brucella neotomae*, *Brucella ovis*, *Brucella suis*, *Brucella pinnipediae*, ブフネラ種、Budvicia種、パークホルデリア種:*Burkholderia cepacia*(*Pseudomonas cepacia*), *Burkholderia mallei*(*Pseudomonas mallei*/*Actinobacillus mallei*), *Burkholderia pseudomallei*(*Pseudomonas pseudomallei*), *Buttiauxella*種、*Calymmatobacterium gra*

nulomatis、カンピロバクター種:Campylobacter coli、Campylobacter concisus、Campylobacter curvus、Campylobacter fetus、Campylobacter gracilis、Campylobacter helveticus、Campylobacter hominis、Campylobacter hyointestinalis、Campylobacter insulaenigrae、Campylobacter jejuni、Campylobacter lanienae、Campylobacter lari、Campylobacter mucosalis、Campylobacter rectus、Campylobacter showae、Campylobacter sputorum、Campylobacter upsaliensis、Capnocytophaga canimorsus(Dysgonic fermenter type 2)、コリネバクテリウム種、Cardiobacterium hominis、セデセア種、クラミジア種:Chlamydia trachomatis(性病性リンパ肉芽腫)、Chlamydia muridarum、Chlamydia suis、クラミドフィラ種:Chlamydophila pneumoniae、Chlamydophila psittaci(オウム病)、Chlamydophila pecorum、Chlamydophila abortus、Chlamydophila felis、Chlamydophila caviae、シトロバクター種:Citrobacter amalonaticus、Citrobacter braakii、Citrobacter farmeri、Citrobacter freundii、Citrobacter gillenii、Citrobacter intermedius、Citrobacter koseri別名Citrobacter diversus、Citrobacter murlinae、Citrobacter rodentium、Citrobacter sedlakii、Citrobacter werkmanii、Citrobacter youngae、クロストリジウム種:Clostridium botulinum、Clostridium difficile、Clostridium novyi、Clostridium septicum、Clostridium tetani(破傷風)、Clostridium welchii(ウェルシュ菌)、コリネバクテリウム種:Corynebacterium diphtheriae(ジフテリア)、Corynebacterium amycolatum、Corynebacterium aquaticum、Corynebacterium bovis、Corynebacterium equi、Corynebacterium flavescens、Corynebacterium glutamicum、Corynebacterium haemolyticum、Corynebacterium jeikeiun(JK群コリネバクテリア)、Corynebacterium minutissimum(紅色陰癬)、Corynebacterium parvum(別名Propionibacterium acnes)、Corynebacterium pseudodiphtheriticum(別名Corynebacterium hofmannii)、Corynebacterium pseudotuberculosis(別名Corynebacterium ovis)、Corynebacterium pyogenes、Corynebacterium urealyticum(D2群コリネバクテリア)、Corynebacterium renale、Corynebacterium striatum、Corynebacterium tenuis(Trichomycosis palmellina、Trichomycosis axillaris)、Corynebacterium ulcerans、Corynebacterium xerosis、Coxiella burnetii(Q熱)、Cronobacter種:Cronobacter sakazakii、Cronobacter malonaticus、Cronobacter turicensis、Cronobacter muytjensii、Cronobacter dublinensis、Delftia acidovorans(Comamonas acidovorans)、Dickeya種、エドワードシエラ種、Eikenella corrodens、エンテロバクター種:Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Enterobacter sakazakii、エンテロコッカス種:Enterococcus avium、Enterococcus durans、Enterococcus faecalis(Streptococcus faecalis/D群連鎖球菌)、Enterococcus faecium、Enterococcus solitarius、Enterococcus gallinarum、Enterococcus maloratus、Ehrlichia chaffeensis、Erysipelothrix rhusiopathiae、エルウィニア種、エシェリキア種:Escherichia adenocarcinolytica、Escherichia albertii、Escherichia blattae、Escherichia coli、Escherichia fergusonii、Escherichia hermannii、Escherichia vulneris、Ewingella種、フラボバクテリウム種:Flavobacterium aquatile、Flavobacterium branchiophilum、Flavobacterium columnare、Flavobacterium flevense、Flavobacterium gondwanense、Flavobacterium hydatis、Flavobacterium johnsoniae、Flavobacterium pectinovorum、Flavobacterium psychrophilum、Flavobacterium saccharophilum、Flavobacterium salegens、Flavobacterium scophthalmum、Flavobacterium succinans、Francisella tularensis(野兔病)、Francisella novicida、Francisella philomiragia、フゾバクテリウム種:Fusobacterium necrophorum(ルミエール症候群/Sphaerophorus necrophorus)、Fusobacterium nucleatum、Fusobacterium polymorphum、Fusobacterium novum、Fusobacterium mortiferum、Fusobacterium varium、Gardnerella vaginalis、Gemella haemolysans、Gemella morbillorum(Streptococcus morbillorum)、Grimontella種、ヘモフィルス種:Haemophilus aegyptius(コッホ・ウィークス菌)、Haemophilus aphrophilus、Haemophilus avium、Haemophilus ducreyi(軟性下疳)、Haemophilus felis、Haemophilus haemolyticus、Haemophilus influenzae(パイファー菌)、Haemophilus paracuniculus、Haemophilus parahaemolyticus、Haemophilus parainfluenzae、Haemophilus paraphrophilus(Aggregatibacter ap

hrophilus)、Haemophilus pertussis、Haemophilus pittmaniae、Haemophilus somnus、Haemophilus vaginalis、ハフニア種、Hafnia alvei、ヘリコバクター種:Helicobacter acinonychis、Helicobacter anseris、Helicobacter aurati、Helicobacter bilis、Helicobacter bizzozeronii、Helicobacter brantae、Helicobacter Canadensis、Helicobacter canis、Helicobacter cholecystus、Helicobacter cinaedi、Helicobacter cynogastricus、Helicobacter felis、Helicobacter fennelliae、Helicobacter ganmani、Helicobacter heilmannii(Gastrospirillum hominis)、Helicobacter hepaticus、Helicobacter mesocricetorum、Helicobacter marmotae、Helicobacter muridarum、Helicobacter mustelae、Helicobacter pametensis、Helicobacter pullorum、Helicobacter pylori(胃潰瘍)、Helicobacter rappini、Helicobacter rodentium、Helicobacter salomonis、Helicobacter troglodytes、Helicobacter typhlonius、Helicobacter winghamensis、ヒト顆粒球エーリキア症(Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia phagocytophila)、Human monocytotropic ehrlichiosis(Monocytic ehrlichiosis/Ehrlichia chaffeensis)、クレブシエラ種:Klebsiella granulomatis(Calymmatobacterium granulomatis)、Klebsiella mobilis、Klebsiella ornithinolytica、Klebsiella oxytoca、Klebsiella ozaenae、Klebsiella planticola、Klebsiella pneumoniae、Klebsiella rhinoscleromatis、Klebsiella singaporensis、Klebsiella terrigena、Klebsiella trevisanii、Klebsiella variicola、Kingella kingae、

クライベラ種、ラクトバチルス種: Lactobacillus acetotolerans、Lactobacillus acidifarinae、Lactobacillus acidipiscis、Lactobacillus acidophilus(デーデルライン桿菌)、Lactobacillus agilis、Lactobacillus algidus、Lactobacillus alimentarius、Lactobacillus amylolyticus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus amylophilus、Lactobacillus amylovorus、Lactobacillus animalis、Lactobacillus antri、Lactobacillus apodemi、Lactobacillus aviarius、Lactobacillus bif fermentans、Lactobacillus brevis、Lactobacillus buchneri、Lactobacillus camelliae、Lactobacillus casei、Lactobacillus catenaformis、Lactobacillus ceti、Lactobacillus coleohominis、Lactobacillus collinoides、Lactobacillus composti、Lactobacillus concavus、Lactobacillus coryniformis、Lactobacillus crispatus、Lactobacillus crustorum、Lactobacillus curvatus、Lactobacillus delbrueckii、Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus、Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis、Lactobacillus diolivorans、Lactobacillus equi、Lactobacillus equigenerosi、Lactobacillus farraginis、Lactobacillus farciminis、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus fornicalis、Lactobacillus fructivorans、Lactobacillus frumenti、Lactobacillus fuchuensis、Lactobacillus gallinarum、Lactobacillus gasserii、Lactobacillus gastricus、Lactobacillus ghanensis、Lactobacillus graminis、Lactobacillus hammesii、Lactobacillus hamsteri、Lactobacillus harbinensis、Lactobacillus hayakitensis、Lactobacillus helveticus、Lactobacillus hilgardii、Lactobacillus homohiochii、Lactobacillus iners、Lactobacillus ingluviei、Lactobacillus intestinalis、Lactobacillus jensenii、Lactobacillus johnsonii、Lactobacillus kalixensis、Lactobacillus kefiranofaciens、Lactobacillus kefirii、Lactobacillus kimchii、Lactobacillus kitasatonis、Lactobacillus kunkeei、Lactobacillus leichmannii、Lactobacillus lindneri、Lactobacillus malefermentans、Lactobacillus mali、Lactobacillus manihotivorans、Lactobacillus mindensis、Lactobacillus mucosae、Lactobacillus murinus、Lactobacillus nagelii、Lactobacillus namurensis、Lactobacillus nantensis、Lactobacillus oligofermentans、Lactobacillus oris、Lactobacillus panis、Lactobacillus pantheris、Lactobacillus parabrevis、Lactobacillus parabuchneri、Lactobacillus paracollinoides、Lactobacillus parafarraginis、Lactobacillus parakefirii、Lactobacillus paralimentarius、Lactobacillus paraplantarum、Lactobacillus pentosus、Lactobacillus perolens、Lactobacillus plantarum、Lactobacillus pontis、Lactobacillus psittaci、Lactobacillus rennini、Lactobacillus reuteri、Lactobacillus rhamnosus、Lactobacillus rimae、Lactobacillus

*s rogosae*, *Lactobacillus rossiae*, *Lactobacillus ruminis*, *Lactobacillus saerimneri*, *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus sanfranciscensis*, *Lactobacillus satsumensis*, *Lactobacillus secaliphilus*, *Lactobacillus sharpeae*, *Lactobacillus siliginis*, *Lactobacillus spicheri*, *Lactobacillus suebicus*, *Lactobacillus thailandensis*, *Lactobacillus ultunensis*, *Lactobacillus vaccinostrercus*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus versmoldensis*, *Lactobacillus vini*, *Lactobacillus vitulinus*, *Lactobacillus zeae*, *Lactobacillus zymae*, *Leclercia*種、*レジオネラ*種:*Legionella adelaidensis*, *Legionella anisa*, *Legionella beliardensis*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella brunensis*, *Legionella busanensis*, *Legionella cherrii*, *Legionella cincinnatiensis*, *Legionella donaldsonii*, *Legionella drancourtii*, *Legionella drozanskii*, *Legionella erythra*, *Legionella fairfieldensis*, *Legionella fallonii*, *Legionella feeleii*, *Legionella geestiana*, *Legionella genomospecies*, *Legionella gratiana*, *Legionella gresilensis*, *Legionella hackeliae*, *Legionella impletisoli*, *Legionella israelensis*, *Legionella jamestownensis*, 'Candidatus *Legionella jeonii*', *Legionella jordanis*, *Legionella lansingensis*, *Legionella londiniensis*, *Legionella longbeachae*, *Legionella lytica*, *Legionella maceachernii*, *Legionella micdadei*, *Legionella moravica*, *Legionella nautarum*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella parisiensis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella quateirensis*, *Legionella quinlivanii*, *Legionella rowbothamii*, *Legionella rubrilucens*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella santicrucis*, *Legionella shakespearei*, *Legionella spiritensis*, *Legionella steigerwaltii*, *Legionella taurinensis*, *Legionella tucsonensis*, *Legionella wadsworthii*, *Legionella waltersii*, *Legionella worsleiensis*, *Legionella yabuuchiae*, *Leminorella*種、*レプトスピラ*種:*Leptospira interrogans*, *Leptospira kirschneri*, *Leptospira noguchii*, *Leptospira alexanderi*, *Leptospira weilii*, *Leptospira genomospecies 1*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira santarosai*, *Leptospira inadai*, *Leptospira fainei*, *Leptospira broomii*, *Leptospira licherasiae*, *Leptospira biflexa*, *Leptospira meyeri*, *Leptospira wolbachii*, *Leptospira genomospecies 3*, *Leptospira genomospecies 4*, *Leptospira genomospecies 5*, *Lepromatous leprosy*(Danielssen-Boeck病), *Leptospira canicola*, *Leptospira hebdomadis*, *レプトスピラ*症(ウイルス病/*Leptospira icterohaemorrhagiae*/*Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae*), *Leptotrichia*, *リユーコノストック*種:*Leuconostoc carnosum*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc durionis*, *Leuconostoc fallax*, *Leuconostoc ficulneum*, *Leuconostoc fructosum*, *Leuconostoc garlicum*, *Leuconostoc gasicomitatum*, *Leuconostoc gelidum*, *Leuconostoc inhae*, *Leuconostoc kimchii*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc pseudoficulneum*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *リステリア*種:*Listeria grayi*, *Listeria innocua*, *Listeria ivanovii*, *Listeria monocytogenes*(*リステリア*症), *Listeria seeligeri*, *Listeria welshimeri*, *Methanobacterium extroquens*, *Microbacterium multifforme*, *ミクロコッカス*種:*Micrococcus antarcticus*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae*, *Micrococcus mucilaginosus*, *Micrococcus roseus*, *Micrococcus sedentarius*, *Mobiluncus*, *Moellerella*種、*モルガネラ*種、*モラクセラ*種:*Moraxella atlantae*, *Moraxella boevrei*, *Moraxella bovis*, *Moraxella canis*, *Moraxella caprae*, *Moraxella catarrhalis*(*Branhamella catarrhalis*), *Moraxella caviae*, *Moraxella cuniculi*, *Moraxella equi*, *Moraxella lacunata*, *Moraxella lincolniai*, *Moraxella nonliquefaciens*, *Moraxella oblonga*, *Moraxella osloensis*, *Moraxella saccharolytica*, *Morganella morganii*, *マイコバクテリウム*種:*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium avium*(*パテ病*/*Lady Windermere*症候群), *Mycobacterium avium paratuberculosis*(*ヒトのクローン病*及び*ヒツジのヨーネ病*に關係する)

、*Mycobacterium avium silvaticum*、*Mycobacterium avium "hominissuis"*、*Mycobacterium colombiense*、*Mycobacterium boenickei*、*Mycobacterium bohemicum*、*Mycobacterium bolletii*、*Mycobacterium botniense*、*Mycobacterium bovis*(牛結核)、*Mycobacterium branderi*、*Mycobacterium brisbanense*、*Mycobacterium brumae*、*Mycobacterium canariense*、*Mycobacterium caprae*、*Mycobacterium celatum*、*Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium chimaera*、*Mycobacterium chitae*、*Mycobacterium chlorophenicum*、*Mycobacterium chubuense*、*Mycobacterium conceptionense*、*Mycobacterium confluentis*、*Mycobacterium conspicuum*、*Mycobacterium cookii*、*Mycobacterium cosmeticum*、*Mycobacterium diernhoferi*、*Mycobacterium doricum*、*Mycobacterium duvalii*、*Mycobacterium elephantis*、*Mycobacterium fallax*、*Mycobacterium farcinogenes*、*Mycobacterium flavescens*、*Mycobacterium florentinum*、*Mycobacterium fluoroanthenvivans*、*Mycobacterium fortuitum*、*Mycobacterium fortuitum subsp. Acetamidolyticum*、*Mycobacterium frederiksbergense*、*Mycobacterium gadium*、*Mycobacterium gastrii*、*Mycobacterium genavense*、*Mycobacterium gilvum*、*Mycobacterium goodii*、*Mycobacterium gordonae*(*Mycobacterium aquae*)、*Mycobacterium haemophilum*、*Mycobacterium hassiacum*、*Mycobacterium heckeshornense*、*Mycobacterium heidelbergense*、*Mycobacterium hiberniae*、*Mycobacterium hodleri*、*Mycobacterium holsaticum*、*Mycobacterium houstonense*、*Mycobacterium immunogenum*、*Mycobacterium interjectum*、*Mycobacterium intermedium*、*Mycobacterium intracellulare*、*Mycobacterium kansasii*、*Mycobacterium komossense*、*Mycobacterium kubicae*、*Mycobacterium kumamotoense*、*Mycobacterium lacus*、*Mycobacterium lentiflavum*、*Mycobacterium leprae*(癩病又はハンセン病の原因)、*Mycobacterium lepraemurium*、*Mycobacterium madagascariense*、*Mycobacterium mageritense*、*Mycobacterium malmoeense*、*Mycobacterium marinum*(魚槽肉芽腫)、*Mycobacterium massiliense*、*Mycobacterium microti*、*Mycobacterium monacense*、*Mycobacterium montefiorensense*、*Mycobacterium morioakaense*、*Mycobacterium mucogenicum*、*Mycobacterium murale*、*Mycobacterium nebraskense*、*Mycobacterium neoaurum*、*Mycobacterium neworleansense*、*Mycobacterium nonchromogenicum*、*Mycobacterium novocastrense*、*Mycobacterium obuense*、*Mycobacterium palustre*、*Mycobacterium parafortuitum*、*Mycobacterium parascrofulaceum*、*Mycobacterium parmense*、*Mycobacterium peregrinum*、*Mycobacterium phlei*、*Mycobacterium phocicum*、*Mycobacterium pinnipedii*、*Mycobacterium porcinum*、*Mycobacterium poriferae*、*Mycobacterium pseudoshottsii*、*Mycobacterium pulveris*、*Mycobacterium psychrotolerans*、*Mycobacterium pyrenivivans*、*Mycobacterium rhodesiae*、*Mycobacterium saskatchewanense*、*Mycobacterium scrofulaceum*、*Mycobacterium senegalense*、*Mycobacterium seoulense*、*Mycobacterium septicum*、*Mycobacterium shimoidei*、*Mycobacterium shottsii*、*Mycobacterium simiae*、*Mycobacterium smegmatis*、*Mycobacterium sphagni*、*Mycobacterium szulgai*、*Mycobacterium terrae*、*Mycobacterium thermoresistibile*、*Mycobacterium tokaiense*、*Mycobacterium triplex*、*Mycobacterium triviale*、*Mycobacterium tuberculosis*(ヒトの結核の主要原因)、*Mycobacterium bovis*、*Mycobacterium africanum*、*Mycobacterium canetti*、*Mycobacterium caprae*、*Mycobacterium pinnipedii*、*Mycobacterium tusciae*、*Mycobacterium ulcerans*(Bairnsdale潰瘍/Buruli潰瘍の原因)、*Mycobacterium vaccae*、*Mycobacterium vanbaalenii*、*Mycobacterium wolinskyi*、*Mycobacterium xenopi*、マイコプラズマ種:*Mycoplasma fermentans*、*Mycoplasma genitalium*、*Mycoplasma hominis*、*Mycoplasma penetrans*、*Mycoplasma phocacerebrale*、*Mycoplasma pneumoniae*、Nanukayami(七日熱/Gikiyami)、ナイセリア種:*Neisseria gonorrhoea*(淋菌/淋病)、*Neisseria meningitidis*(髄膜炎菌)、*Neisseria sicca*、*Neisseria cinerea*、*Neisseria elongata*、*Neisseria flavescens*、*Neisseria lactamica*、*Neisseria mucosa*、*Neisseria polysaccharea*、*Neisseria subflava*、ニトロバクター種、ノカルジア種:*Nocardia asteroides*、*Nocardia brasiliensis*、*Nocardia caviae*、Noma(水瘡/壊疽性口内炎)、*Obesumbacterium*、*Oligotropha*種、*Orientia tsutsugamushi*(つつが虫病)、*Oxalobacter formigenes*

、パンテア種:Pantoea agglomerans、Pantoea ananatis、Pantoea citrea、Pantoea dispersa、Pantoea punctata、Pantoea stewartii、Pantoea terreus、パスツレラ種:Pasteurella aerogenes、Pasteurella anatis、Pasteurella avium、Pasteurella bettyae、Pasteurella caballi、Pasteurella canis、Pasteurella dagmatis、Pasteurella gallicida、Pasteurella gallinarum、Pasteurella granulomatis、Pasteurella langaaensis、Pasteurella lymphangitidis、Pasteurella mairii、Pasteurella multocida、Pasteurella pneumotropica、Pasteurella skyensis、Pasteurella stomatis、Pasteurella testudinis、Pasteurella trehalosi、Pasteurella tularensis、Pasteurella ureae、Pasteurella volantium、ペジオコックス種:Pediococcus acidilactici、Pediococcus cellicola、Pediococcus clausenii、Pediococcus damnosus、Pediococcus dextrinicus、Pediococcus ethanolidurans、Pediococcus inopinatus、Pediococcus parvulus、Pediococcus pentosaceus、Pediococcus stilesii、ペプトストレプトコッカス種:Peptostreptococcus anaerobius、Peptostreptococcus asaccharolyticus、Peptostreptococcus harei、Peptostreptococcus hydrogenalis、Peptostreptococcus indoliticus、Peptostreptococcus ivorii、Peptostreptococcus lacrimalis、Peptostreptococcus lactolyticus、Peptostreptococcus magnus、Peptostreptococcus micros、Peptostreptococcus octavius、Peptostreptococcus prevotii、Peptostreptococcus tetradius、Peptostreptococcus vaginalis、フォトラブダス種、Photobacterium種、Plesiomonas shigelloides、Porphyromonas gingivalis、Pragia種、プレボテラ、プロピオニバクテリウム種:Propionibacterium acnes、Propionibacterium propionicum、プロテウス種:Proteus mirabilis、Proteus morganii、Proteus penneri、Proteus rettgeri、Proteus vulgaris、プロビデンシア種:Providencia friedericiana、Providencia stuartii、シュードモナス種:Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas alcaligenes、Pseudomonas anguilliseptica、Pseudomonas argentinensis、Pseudomonas borbori、Pseudomonas citronellolis、Pseudomonas flavescens、Pseudomonas mendocina、Pseudomonas nitroreducens、Pseudomonas oleovorans、Pseudomonas pseudoalcaligenes、Pseudomonas resinovorans、Pseudomonas straminea、Pseudomonas aurantiaca、Pseudomonas aureofaciens、Pseudomonas chlororaphis、Pseudomonas fragilis、Pseudomonas lundensis、Pseudomonas taetrolens、Pseudomonas Antarctica、Pseudomonas azotoformans、Pseudomonas brassicacearum、Pseudomonas brenneri、Pseudomonas cedrina、Pseudomonas corrugate、Pseudomonas fluorescens、Pseudomonas gessardii、Pseudomonas libanensis、Pseudomonas mandelii、Pseudomonas marginalis、Pseudomonas mediterranea、Pseudomonas meridiana、Pseudomonas migulae、Pseudomonas mucidolens、Pseudomonas orientalis、Pseudomonas panacis、Pseudomonas proteolytica、Pseudomonas rhodesiae、Pseudomonas synxantha、Pseudomonas thivervalensis、Pseudomonas tolaasii、Pseudomonas veronii、Pseudomonas denitrificans、Pseudomonas pertucinogena、Pseudomonas cremoricolorata、Pseudomonas fulva、Pseudomonas monteilii、Pseudomonas mosselii、Pseudomonas oryzihabitans、Pseudomonas parafulva、Pseudomonas plecoglossicida、Pseudomonas putida、Pseudomonas balearica、Pseudomonas luteola、Pseudomonas stutzeri、Pseudomonas amygdali、Pseudomonas avellanae、Pseudomonas caricapapayae、Pseudomonas cichorii、Pseudomonas coronafaciens、Pseudomonas ficuserectae、Pseudomonas meliae、Pseudomonas savastanoi、Pseudomonas syringae、Pseudomonas viridiflava、Pseudomonas abietaniphila、Pseudomonas acidophila、Pseudomonas agarici、Pseudomonas alcaliphila、Pseudomonas alkanolytica、Pseudomonas mylodermosa、Pseudomonas asplenii、Pseudomonas azotifigens、Pseudomonas cannabina、Pseudomonas coenobios、Pseudomonas congelans、Pseudomonas constantinii、Pseudomonas cruciviae、Pseudomonas delhiensis、Pseudomonas excubis、Pseudomonas extremorientalis、Pseudomonas frederiksbergensis、Pseudomonas fuscovaginae、Pseudomonas gelidicola、Pseudomonas grimontii、Pseudomonas indica、Pseudomonas jessenii、Pseudomonas jinjuensis、Pseudomonas kilonensis、Pseudomonas knackmussii、Pseudomonas koreensis、Pseudomonas lini、Pseudomonas lutea、Pseudomonas moraviensis、Ps

*eudomonas otitidis*, *Pseudomonas pachastrellae*, *Pseudomonas palleroniana*, *Pseudomonas papaveris*, *Pseudomonas peli*, *Pseudomonas perolens*, *Pseudomonas poae*, *Pseudomonas pohangensis*, *Pseudomonas psychrophila*, *Pseudomonas psychrotolerans*, *Pseudomonas rathonis*, *Pseudomonas reptilivora*, *Pseudomonas resiniphila*, *Pseudomonas rhizosphaerae*, *Pseudomonas rubescens*, *Pseudomonas salomonii*, *Pseudomonas segitis*, *Pseudomonas septica*, *Pseudomonas simiae*, *Pseudomonas suis*, *Pseudomonas thermotolerans*, *Pseudomonas tremae*, *Pseudomonas trivialis*, *Pseudomonas turbinellae*, *Pseudomonas tuticorinensis*, *Pseudomonas umsogensis*, *Pseudomonas vancouverensis*, *Pseudomonas vranovensis*, *Pseudomonas xanthomarina*, ラーネラ種、ラルストニア種:*Ralstonia basilensis*, *Ralstonia campinensis*, *Ralstonia eutropha*, *Ralstonia gilardii*, *Ralstonia insidiosa*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia metallidurans*, *Ralstonia paucula*, *Ralstonia pickettii*, *Ralstonia respiraculi*, *Ralstonia solanacearum*, *Ralstonia syzygii*, *Ralstonia taiwanensis*, Raoultella種、Rhodoblastus種、ロドソイドモナス種、鼻硬化症、*Rhizobium radiobacter*, *Rhodococcus equi*, リケッチア種:*Rickettsia africae*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia japonica*, *Rickettsia mooseri*, *Rickettsia prowazekii*(発疹チフス)、*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia siberica*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia trachomae*, *Rothia dentocariosa*, サルモネラ種:*Salmonella arizonae*, *Salmonella Bongori*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*(腸チフス)、*Salmonella typhimurium*, *Salmonella salamae*, *Salmonella arizonae*, *Salmonella diarizonae*, *Salmonella houtenae*, *Salmonella indica*, Samsonia種、セラチア種:*Serratia entomophila*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, *Serratia grimesii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia odoriferae*, *Serratia plymuthica*, *Serratia proteamaculans*, *Serratia quinivorans*, *Serratia rubidaea*, *Serratia ureilytica*, *Shewanella putrefaciens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, Sodalis種、スピリルム種:*Spirillum minus* 鼠咬症、スタヒロコッカス種:*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus felis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus vitulus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosum*, ステノトロホモナス種:*Stenotrophomonas acidaminiphila*, *Stenotrophomonas dokdonensis*, *Stenotrophomonas koreensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas nitritireducens*, *Stenotrophomonas rhizophila*, ストレプトバチルス種:*Streptobacillus moniliformis*(Streptobacillary 鼠咬症)、ストレプトコッカス種:A群連鎖球菌、B群連鎖球菌、*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus aginosus*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus canis*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus zooepidemicus*, テイタメラ種、Trabulsiella種、トレポネマ種:*Treponema carateum*(ピンタ)、*Treponema denticola*, *Treponema endemicum*(ベジエル)、*Treponema pallidum*(梅毒)、*Treponema pertenuis*(イチゴ腫)、*Tropheryma whippelii*(ウィッブル病)、*Tuberculoid leprosy*, *Ureaplasma urealyticum*, ベイヨネラ、ビブ

リオ種: *Vibrio aerogenes*, *Vibrio aestuarianus*, *Vibrio agarivorans*, *Vibrio albensis*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio brasiliensis*, *Vibrio calviensis*, *Vibrio campbellii*, *Vibrio chagasii*, *Vibrio cholerae*(コレラ), *Vibrio cincinnatiensis*, *Vibrio Comma*, *Vibrio coralliilyticus*, *Vibrio crassostreae*, *Vibrio cyclitrophicus*, *Vibrio diabolicus*, *Vibrio diazotrophicus*, *Vibrio ezurae*, *Vibrio fischeri*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio fortis*, *Vibrio furnissii*, *Vibrio gallicus*, *Vibrio gazogenes*, *Vibrio gigantis*, *Vibrio halioticoli*, *Vibrio harveyi*, *Vibrio hepatarius*, *Vibrio hispanicus*, *Vibrio ichthyoenteri*, *Vibrio kanaloae*, *Vibrio lentus*, *Vibrio litoralis*, *Vibrio logei*, *Vibrio mediterranei*, *Vibrio metschnikovii*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio mytili*, *Vibrio natriegens*, *Vibrio navarrensis*, *Vibrio neonatus*, *Vibrio neptunius*, *Vibrio nereis*, *Vibrio nigripulchritudo*, *Vibrio ordalii*, *Vibrio orientalis*, *Vibrio pacinii*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio pectenecida*, *Vibrio penaeicida*, *Vibrio pomeroyi*, *Vibrio ponticus*, *Vibrio proteolyticus*, *Vibrio rotiferianus*, *Vibrio ruber*, *Vibrio rumoiensis*, *Vibrio salmonicida*, *Vibrio scophthalmi*, *Vibrio splendidus*, *Vibrio superstes*, *Vibrio tapetis*, *Vibrio tasmaniensis*, *Vibrio tubiashii*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio wodanis*, *Vibrio xuii*, *Vogesella indigofera*, ウィグルスウォーチア種、*Wolbachia secies*、ゼノラブダス種、*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*、及び *Yokenella*種から成る群から選択される、請求項52記載の方法。

【請求項 54】

前記ウイルスは、アベルソン Maus 白血病ウイルス(Ab-MLV、A-MuLV)、急性喉頭気管気管支炎(又はHPiV)、Adelaide River virus、アデノ随伴ウイルス群(Dependevirus)、アデノウイルス、African horse sickness virus、African swine fever virus、AIDSウイルス、アリューションミンク病、parvovirus、アルファルファモザイクウイルス、アルファヘルペスウイルス(HSV 1及び2及び水痘を含む)、アルファレトロウイルス(トリ白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス)、Alphavirus、alkhurma virus、ALV関連ウイルス、Amapari virus、Andean potato mottle virus、Aphthovirus、Aquareovirus、アルボウイルス、アルボウイルスC、アルボウイルスA群、アルボウイルスB群、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、Arterivirus、Astrovirus、Ateline herpesvirus group、オーエスキー病ウイルス、Aura virus、Ausduk disease virus、Australian bat lyssavirus、アピアデノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、トリ伝染性気管支炎ウイルス、avian leukemia virus、Avian leukosis virus(ALV)、トリリンパ腫症ウイルス、トリ骨髓芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、avian pneumoencephalitis virus、トリ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、avian type C retrovirus group、トリヘパドナウイルス、アピボックスウイルス、Bウイルス(Cercopithecine herpesvirus 1)、B19ウイルス(パルボウイルスB19)、Babanki virus、baboon herpesvirus、細菌ウイルス、バキュロウイルス、オオムギ黄化萎縮ウイルス、Barmah Forest virus、bean pod mottle virus、bean rugose mosaic virus、Bebaru virus、Berrimah virus、ベータヘルペスウイルス、ベータレトロウイルス、鳥インフルエンザ、Birnavirus、Bittner virus、BK virus、Black Creek Canal virus、bluetongue virus、ポリピア出血熱ウイルス、Boma disease virus、border disease of sheep virus、borna virus、bovine alpha herpesvirus 1、bovine alpha herpesvirus 2、ウシコロナウイルス、ウシ流行熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、bovine leukosis virus、bovine mamillitis virus、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口炎ウイルス、ウシパルボウイルス、ウシシンシチアウイルス、bovine type C oncovirus、ウシウイルス性下痢症ウイルス、bracovirus、ソラマメモットルウイルス、broad bean stain virus、プロムモザイクウイルス、Bromovirus、Buggy Creek virus、bullet shaped virus group、ブンヤムウェラウイルス、ブンヤウイルス、パーキットリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、Bwattany heterovirus、CAウイルス(Croup-associated virus/parainfluenza virus type 2)、カリチウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ラクダ痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、canid herp

esvirus、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペスウイルス、canine minute virus、イヌバルボウイルス、Cano Delgadito virus、カピロウイルス、caprine arthritis virus、caprine encephalitis virus、ヤギヘルペスウイルス、カプリポックスウイルス、カルジオウイルス、カーラウイルス、カーモウイルス、carrot mottle virus、Cassia yellow blotch virus、カリモウイルス、カリフラワーモザイクウイルス、caviid herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 1、Cercopithecine herpesvirus 2、cereal yellow dwarf virus、Chandipura virus、Changuinola virus、channel catfish virus、Charleville virus、水痘ウイルス、チクングニヤウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、Chordopoxvirinae、chub reovirus、chum salmon virus、クロステロウイルス、球菌ウイルス、Coho salmon reovirus、coital exanthema virus、コロラドダニ熱ウイルス、Coltivirus Columbia SK virus、Commelina yellow mottle virus、かぜウイルス、コモウイルス、Condylomata accuminata、先天性サイトメガロウイルス、伝染性膿瘡ウイルス、伝染性膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリパルタウイルス、coryza virus、ササゲクロロティックモットルウイルス、ササゲモザイクウイルス、ササゲウイルス、牛痘ウイルス、コクサッキーウイルス、CPV(細胞質多角体ウイルス)、cricket paralysis virus、クリミア・コンゴ出血性熱ウイルス、croup associated virus、Cryptovirus、ククモウイルス、サイボウイルス、サイトメガロウイルス(HCMV又はヒトヘルペスウイルス5 HHV-5)、細胞質多角体ウイルス、Cytorhabdovirus、deer papillomavirus、デルタレトロウイルス(ヒトTリンパ好性ウイルス)、Deformed wing virus DWV、デング熱、デンソウイルス、ディペンドウイルス、ドーリウイルス、ダイアンソウイルス、ジブロールウイルス、DNAウイルス、Dobrava-Belgrade Virus、イヌインフルエンザ、Drosophila C virus、アヒルB型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス1、アヒル肝炎ウイルス2、duovirus、Duvenhage virus、eastern equine encephalitis virus、eastern equine encephalomyelitis virus、エボラウイルス、Ebola-like virus、エコーウイルス、エコーウイルス10、エコーウイルス28、エコーウイルス9、エクトロメリアウイルス、EEEウイルス(Eastern equine encephalitis virus)、EIAウイルス(ウマ伝染性貧血)、EMCウイルス(脳心筋炎)、Emiliana huxleyi virus 86、脳炎ウイルス、encephalomyocarditis virus、内在性レトロウイルス、エンテロウイルス、Entomopoxvirinae、Entomopoxvirus A、Entomopoxvirus B、Entomopoxvirus C、enzyme elevating virus、epidemic hemorrhagic fever virus、流行性出血熱ウイルス、イプシロンレトロウイルス、エプスタイン・バーウイルス(EBV;ヒトヘルペスウイルス4 HHV-4)、equid alphaherpesvirus 1、equid alphaherpesvirus 4、equid herpesvirus 2、ウマ流産ウイルス、ウマ動脈炎ウイルス、equine encephalosis virus、ウマ伝染性貧血ウイルス、equine morbillivirus、equine rhinopneumonitis virus、ウマリノウイルス、Eubenangu virus、European elk papillomavirus、European swine fever virus、Everglades virus、Eyach virus、ファバウイルス、felid herpesvirus 1、ネコカリチウイルス、feline fibrosarcoma virus、ネコヘルペスウイルス、feline immunodeficiency virus、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病/肉腫ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコバルボウイルス、ネコ肉腫ウイルス、feline syncytial virus、フィジウイルス、Filovirus、フランダーズウイルス、フラビウイルス、口蹄病ウイルス、Fort Morgan virus、Four Corners hantavirus、トリアデノウイルス1、鶏痘ウイルス、フレンドウイルス、フロウイルス、Gammaherpesvirinae、ガンマレトロウイルス、GBウイルスC (GBV-C、旧G型肝炎ウイルス)、ジェミニウイルス、German measles virus、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイルス、ミドリザルウイルス(mullburg)、glandular fever virus、ヤギ痘ウイルス、golden shinner virus、Gonometa virus、ガチョウバルボウイルス、granulosis virus、グロスウイルス、ground squirrel hepatitis B virus、A群アルボウイルス、グアナリトウイルス、モルモットサイトメガロウイルス、guinea pig type C virus、ハンタウイルス、hard clam reovirus、hare fibroma virus、HCMV(ヒトサイトメガロウイルス)、ヘルパーウイルス、hemadsorption virus 2、hemagglutinating virus of Japan、出血熱ウイルス、ヘンドラウイルス、Henipaviruses、ヘパドナウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウ

イルス、D型(デルタ)肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス、非A-非B型肝炎ウイルス、heptoencephalomyelitis reovirus 3、ヘパトウイルス、heron hepatitis B virus、ヘルペスBウイルス、単純疱疹ウイルス、単純疱疹ウイルス1、単純疱疹ウイルス2、ヘルペスウイルス、帯状疱疹、ヘルペスウイルス6、ヘルペスウイルス7、ヘルペスウイルス8、Herpesvirus ateles、Herpesvirus hominis、Herpesvirus saimiri、Herpesvirus suis、Herpesvirus varicellae、Highlands J virus、Hirame rhabdovirus、HIV-1、豚コレラウイルス、ホルデイウイルス、Horse Flu、HTLV-1、HTLV-2、ヒトアデノウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス1、ヒトアルファヘルペスウイルス2、ヒトアルファヘルペスウイルス3、human B lymphotropic virus、human betaherpesvirus 5、ヒトコロナウイルス、Human enterovirus A、Human enterovirus B、Human Flu、human foamy virus、ヒトガンマヘルペスウイルス4、ヒトガンマヘルペスウイルス6、ヒトA型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス1型、ヒトヘルペスウイルス2型、ヒトヘルペスウイルス3型、ヒトヘルペスウイルス4型、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒトヘルペスウイルス8型、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト免疫不全ウイルス1、ヒト免疫不全ウイルス2、Human metapneumovirus、ヒト乳頭腫ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルスI型、ヒトT細胞白血病ウイルスII型、ヒトT細胞白血病ウイルスIII型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスI型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスII型、human T cell lymphotropic virus type 1、human T cell lymphotropic virus type 2、human T lymphotropic virus I、human T lymphotropic virus II、human T lymphotropic virus III、ichnovirus、Ikaravirus、乳児胃腸炎ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、infectious haematopoietic necrosis virus、伝染性脾臓壊死症ウイルス、インフルエンザウイルス、インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、インフルエンザウイルスD、インフルエンザウイルスpr8、insect iridescent virus、昆虫ウイルス、干渉性ウイルス、イリドウイルス、イサウイルス、Japanese B virus、日本脳炎ウイルス、JCウイルス、フニンウイルス、Johnson grass mosaic virus、カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ケメロボウイルス、Kilham's rat virus、Klamath virus、Kolongo virus、Korean hemorrhagic fever virus、kumba virus、Kumlinge virus、Kunjin virus、キヤサヌール森林病、Kyzylagach virus、La Crosse virus、lactic dehydrogenase elevating virus、ラゴスコウモリウイルス、ラムダファージ、langat virus、Langur virus、Lapine parvovirus、ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、LCMウイルス、Leaky virus、レンチウイルス、レボリボックスウイルス、白血病ウイルス、ロイコウイルス、跳躍病ウイルス、lumpy skin disease virus、Luteovirus、リンパ節症関連ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、Lymphocryptovirus、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、lymphoproliferative virus group、リッサウイルス、Machupo virus、mad itch virus、トウモロコシ白化萎縮ウイルス、maize rough dwarf virus、mammalian type B oncovirus group、mammalian type B retroviruses、mammalian type C retrovirus group、mammalian type D retroviruses、乳癌ウイルス、Mapuera virus、Marafivirus、Marburg virus、Marburg-like virus、Mason Pfizer monkey virus、マストアデノウイルス、マヤロウイルス、MEウイルス、麻疹ウイルス、Melandrium yellow fleck virus、Menangle virus、Mengo virus、Mengovirus、Merkel cell polyomavirus、Middelburg virus、milkers nodule virus、ミンク腸炎ウイルス、マウス微小ウイルス、MLV related virus、MMウイルス、Mokola virus、モルシボックスウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、モロニーマウス白血病ウイルス(M-MuLV)、サルBウイルス、サル痘ウイルス、Mononegavirales、Morbillivirus、Mount Elgon bat virus、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、mouse K virus、マウス白血病ウイルス、マウス乳癌ウイルス、mouse minute virus、mouse pneumonia virus、マウスポリオウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス痘ウイルス、Mozambique virus、Mucambo virus、粘膜病ウイルス、Mumps virus、murid betaherpesvirus 1、murid cytomegalovirus 2、マウスサイトメガロウイルス群、murine encephalomyelitis virus、マウス肝炎ウイルス、マウス白血病ウイ

ルス、murine nodule inducing virus、murine polyomavirus、murine sarcoma virus、M uromegalovirus、Murray Valley encephalitis virus、myxoma virus、Myxovirus、Myxov irus multiforme、Myxovirus parotitidis、Nairobi sheep disease virus、Nairovirus 、Nanirnavirus、Nariva virus、Ndumo virus、Necrovirus、Neethling virus、Nelson B ay virus、Nemtick Virus、Nepovirus、向神経性ウイルス、New World Arenavirus、newb orn pneumonitis virus、ニューキャッスル病ウイルス、Nipah virus、noncytopathogeni c virus、ノロウイルス、Norwalk virus、核多角体病ウイルス(NPV)、nipple neck virus 、O'nyong'nyong virus、oat sterile dwarf virus、Ockelbo virus、オムスク出血熱ウ イルス、癌ウイルス、oncogenic viruslike particle、oncornavirus、Orbivirus、Orf v irus、Oropouche virus、Orthohepadnavirus、orthomyxovirus、Orthopoxvirus、Orthore ovirus、Orungo、ovine papillomavirus、ovine catarrhal fever virus、owl monkey he rpesvirus、Palyam virus、パピローマウイルス、Papillomavirus sylvilagi、パポーバ ウイルス、Parainfluenza virus human(HPIV)、parainfluenza virus type 1 human(HPIV -1)、parainfluenza virus type 2 human(HPIV-2)、parainfluenza virus type 3 human( HPIV-3)、parainfluenza virus type 4 human(HPIV-4)、パラミクソウイルス、パラポッ クスウイルス、paravaccinia virus、parsnip yellow fleck virus、パルボウイルス、パ ルボウイルスB19、pea enation mosaic virus、ペスチウイルス、フレボウイルス、phoci ne distemper virus、フィトレオウイルス、ピコドナウイルス、ピコルナウイルス、ブタ サイトメガロウイルス、鳩痘ウイルス、ピリウイルス、ピクスナウイルス、plant rhabdo virus group、植物ウイルス、マウス肺炎ウイルス、肺炎ウイルス、Poliomyelitis virus 、ポリオウイルス、ポリドナウイルス、polyhedral virus、Polyoma virus、Polyomaviru s、Polyomavirus bovis、Polyomavirus cercopithecii、Polyomavirus hominis 2、Polyom avirus maccacae 1、Polyomavirus muris 1、Polyomavirus muris 2、Polyomavirus papi onis 1、Polyomavirus papionis 2、Polyomavirus sylvilagi、Pongine herpesvirus 1、 porcine epidemic diarrhea virus、porcine hemagglutinating encephalomyelitis viru s、ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、porcine type C virus、ジャガイ モ葉捲病ウイルス、Potato mop top virus、ジャガイモウイルスY、ポテックスウイルス 、Potyvirus、Powassan encephalitis virus、ボックスウイルス、poxvirus variolae、P rospect Hill virus、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、偽狂犬病ウイルス、psittacinepo x virus、Puumala virus、Qalyub virus、Quail pea mosaic virus、quailpox virus、Qu eensland fruitfly virus、Quokkapox virus、ウサギ線維腫ウイルス、rabbit kidney va culolating virus、ウサギ乳頭腫ウイルス、狂犬病ウイルス、アライグマパルボウイルス 、raccoonpox virus、ダイコンモザイクウイルス、Ranikhet virus、ラットサイトメガロ ウイルス、ラットパルボウイルス、ラットウイルス、Rauscher's virus、組換ワクシニア ウイルス、組換ウイルス、Red Clover Necrotic Mosaic Virus、レオウイルス、レオウイ ルス1、レオウイルス2、レオウイルス3、reptilian type C virus、Respiratory syncyti al virus、呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、Rh abdovirus carpia、Rhadinovirus、Rhinovirus、Rhizidiovirus、イネ萎縮ウイルス、ric e gall dwarf virus、rice hoja blanca virus、rice ragged stunt virus、リフトバレ ー熱ウイルス、Riley's virus、牛痘ウイルス、RNA腫瘍ウイルス、RNAウイルス、ロゼオ ロウイルス、Ross River virus、ロタウイルス、rougeole virus、ラウス肉腫ウイルス、 Rubella virus、麻疹ウイルス、ルビウイルス、Russian autumn encephalitis virus、S6 -14-03 virus、SA 11 simian virus、SA 15、SA2 virus、SA6 virus、SA8 virus、サビア ウイルス、Sabio virus、Sabo virus、Saboya virus、Sabulodes caberata GV、Sacbrood virus、Saccharomyces cerevisiae virus L-A、Saccharomyces cerevisiae virus La、S accharomyces cerevisiae virus LBC、Sagiyama virus、Saguaro cactus virus、Saimiri ine herpesvirus 1、Saimiriine herpesvirus 2、Sainpaulia leaf necrosis virus、Sai ntAbb's Head virus、Saint-Floris virus、Sakhalin virus、Sal Vieja virus、Salanga virus、Salangapox virus、Salehabad virus、唾液腺ウイルス、Salmonid herpesvirus 1、Salmonid herpesvirus 2、Salmonis virus、Sambucus vein clearing virus、Samia c

ynthia NPV, Samia pryeri NPV, Samia ricini NPV, Sammons' Opuntia virus, SanAngel  
 o virus, San Juan virus, San Miguel sealion virus, San Perlita virus, Sand rat n  
 uclear inclusion agents, Sandfly fever Naples virus, Sandfly fever Sicilian viru  
 s, Sandjimba virus, Sango virus, Santa Rosa virus, Santarem virus, Santosai temp  
 erate virus, Sapphire II virus, サッポロ様ウイルス, Saraca virus, Sarracenia pur  
 purea virus, SARSウイルス, サテライトウイルス, Sathuperi virus, 温州萎縮ウイルス  
 、 Saturnia pavonia virus, Saturnia pyri NPV, Saumarez Reef virus, Sawgrass virus  
 、 Sceliodes cordalis NPV, Schefflera ringspot virus, Sciaphila duplex GV, Scirpo  
 phaga incertulas NPV, Sciurid herpesvirus, Sciurid herpesvirus 2, Scoliopteryx l  
 ibatFix NPV, Scopelodes contracta NPV, Scopelodes venosa NPV, Scopula subpunctar  
 ia NPV, Scotogramma trifolii GV, Scotogramma trifolu NPV, Scrophularia mottle vi  
 rus, SDAV(ラット唾液腺涙腺炎ウイルス), sealpox virus, Selenephera lunigera NPV,  
 Selepa celtis GV, Seletar virus, Selidosema suavis NPV, Semidonta biloba NPV, Se  
 miothisa sexmaculata GV, Semliki Forest Virus, Sena Madureira virus, センダイウ  
 イルス, SENV-D, SENV-H, ソウルウイルス, Sepik virus, Serra do Navio virus, Serra  
 no golden mosaic virus, Sesame yellow mosaic virus, Sesamia calamistis NPV, Sesa  
 mia cretica GV, Sesamia inferens NPV, Sesamia nonagrioides GV, Setora nitens vir  
 us, Shallot latent virus, Shamonda virus, Shark River virus, Sheep associated ma  
 lignant catarrhal fever, ヒツジ乳頭腫ウイルス, Sheep pulmonary adenomatosis asso  
 ciated herpesvirus, ヒツジ痘ウイルス, Shiant Islands virus, Shokwe virus, ショー  
 プ線維腫ウイルス, ショープ乳頭腫ウイルス, Shuni virus, Siamese cobra herpesvirus  
 、 Sibine fusca densovirus, Sida golden mosaic virus(SiGMV)、 Sida golden yellow v  
 ein virus(SiGYV)、 シグマウイルス, Sikte water-borne virus, Silverwater virus,  
 シンプウイルス, Simian adenoviruses 1 to 27, Simian agent virus 12, Simian enter  
 ovirus 1 to 18, サル泡沫状ウイルス, サル出血熱ウイルス, サルA型肝炎ウイルス, sim  
 ian human immunodeficiency virus, simian immunodeficiency virus, simian parainfl  
 uenza virus, Simian rotavirus SA11, Simian sarcoma virus, simian T cell lymphotr  
 ophic virus, Simian type D virus 1, Simian vancella herpesvirus, simian virus, s  
 imian virus 40, 単純ウイルス, Simulium vittatum densovirus, Sin Nombre virus, シ  
 ンドビスウイルス, Sint1em's onion latent virus, Sixgun city virus, Skunkpox viru  
 s, 天然痘ウイルス, Smelt reovirus, Smerinthus ocellata NPV, Smithiantha virus, S  
 nakehead rhabdovirus, Snowshoe hare virus, Snyder-Theilen feline sarcoma virus,  
 ソベモウイルス, Sofyn virus, 土壌感染性ムギ類萎縮ウイルス, Sokoluk virus, Solanu  
 m apical leaf curl virus, Solanum nodiflorum mottle virus, Solanurn yellows viru  
 s, Soldado virus, Somerville virus 4, Sonchus mottle virus, Sonchus virus, Sonch  
 us yellow net virus, Sorghum chlorotic spot virus, Sorghum mosaic virus, Sorghum  
 virus, Sororoca virus, Soursop yellow blotch virus, SouthAfrican passiflora vir  
 us, South American hemorrhagic fever viruses, SouthAfrican passiflora virus, Sou  
 th River virus, Southern bean mosaic virus, Southern potato latent virus, アカザ  
 モザイクウイルス, ノゲシ黄色葉脈ウイルス, Soybean chlorotic mottle virus, Soybea  
 n crinkle leaf virus, ダイズ矮化ウイルス, ダイズモザイクウイルス, SPAr-2317 viru  
 s, Sparganothis pettitana NPV, スズメ痘ウイルス, Spartina mottle virus, Spectacl  
 ed caimanpox virus, SPH 114202 virus, Sphenicid herpesvirus 1, Sphinx ligustri N  
 PV, Spider monkey herpesvirus, Spilarctia subcarnea NPV, Spilonota ocellana NPV  
 、 Spilosoma lubricipeda NPV, Spinach latent virus, Spinach temperate virus, Spir  
 oplasma phage 1, Spiroplasma phage 4, Spiroplasma phage aa, Spiroplasma phage C1  
 /TS2, Spodoptera exempta cyovirus, Spodoptera exigua virus, Spodoptera frugipe  
 rda virus, Spodoptera latifascia virus, Spodoptera littoralis, Spodoptera maurit  
 ia virus, Spodoptera ornithogalli virus, スポンドウェニウイルス, spring beauty l  
 atent virus, Spring viremia of carp virus, スブマウイルス(SFV, HFV)、 Squash leaf

curl virus、squash mosaic virus、リス線維腫ウイルス、Squirrel monkey herpesvirus、squirrel monkey retrovirus、SR-11 virus、Sri Lankan passionfruit mottle virus、Sripur virus、SSV 1 virus group、StAbbs Head virus、St. Louis encephalitis virus、ブドウ球菌ファージ107、ブドウ球菌ファージ187、ブドウ球菌ファージ2848A、ブドウ球菌ファージ3A、ブドウ球菌ファージ44A HJD、ブドウ球菌ファージ77、ブドウ球菌ファージB11-M15、ブドウ球菌ファージTwort、ムクドリ痘ウイルス、Stalice virus Y、P、STLV(simian T lymphotropic virus) type I、STLV(simian T lymphotropic virus) type II、STLV(simian T lymphotropic virus) type III、stomatitis papulosa virus、ストラトフォードウイルス、Strawberry crinkle virus、Strawberry latent ringspot virus、Strawberry mild yellow edge virus、Strawberry vein banding virus、連鎖球菌ファージ182、連鎖球菌ファージ2BV、連鎖球菌ファージA25、連鎖球菌ファージ24、連鎖球菌ファージPE1、連鎖球菌ファージVD13、連鎖球菌ファージfD8、連鎖球菌ファージCP-1、連鎖球菌ファージCvir、連鎖球菌ファージH39、Strigid herpesvirus 1、Striped bass reovirus、Striped Jack nervous、壊死ウイルス、Stump-tailed macaque virus、submaxillary virus、Subterranean clover mottle virus、Subterranean clover mottle virus satellite、Subterranean clover red leaf virus、Subterranean clover stunt virus、Sugarcane bacilliform virus、Sugarcane mild mosaic virus、サトウキビモザイクウイルス、Sugarcane streak virus、suid alphaherpesvirus 1、suid herpesvirus 2、スイポックスウイルス、Sulfolobus virus 1、Sunday Canyon virus、Sunflower crinkle virus、ヒマワリモザイクウイルス、Sunflower rugose mosaic virus、Sunflower yellow blotch virus、Sunflower yellow ringspot virus、Sun-hemp mosaic virus、swamp fever virus、Sweet clover necrotic mosaic virus、Sweet potato A virus、Sweet potato chlorotic leafspot virus、Sweet potato feathery mottle virus、Sweet potato internal cork virus、Sweet potato latent virus、Sweet potato mild mottle virus、Sweet potato russet crack virus、Sweet potato vein mosaic virus、Sweet potato yellow dwarf virus、Sweetwater Branch virus、ブタサイトメガロウイルス、ブタインフルエンザ、Swine infertility and respiratory syndrome virus、ブタ痘ウイルス、スイスマウス白血病ウイルス、Sw

ord bean distortion mosaic virus、Synaxis jubararia NPV、Synaxis pallulata NPV、Synetaeris tenuifemur virus、Syngrapha selecta NPV、T4ファージ、T7ファージ、TAC virus、Tacaiuma virus、Tacaribe complex virus、タカリベウイルス、Tadpole edema virus LT 1-4、Taggert virus、タヒナウイルス、Tai virus、Taiassui virus、Tamana bat virus、Tamarillo mosaic virus、Tamdy virus、[[Tamiami virus、Tanapox virus、Tanga virus、Tanjong Rabok virus、Taro bacilliform virus、Badnavirus Tataguine virus、Taterapox virus、Taterapox virus、Teasel mosaic virus、Tehran virus、Telfairia mosaic virus、Telok Forest virus、Tembe virus、Tembusu virus、Tench reovirus、Tensaw virus、Tenvivirus、Tephrosia symptomless virus、Termeil virus、Tete virus、Tetralopha scortealis NPV、Tetropium cinnamoptemm NPV、Texas pepper virus、Thailand virus、Thaumetopoea pityocampa virus、Theiler's encephalomyelitis virus、Theiler's virus、Theophila mandarina NPV、Theretra japonica NPV、Thermoproteus virus 1、Thermoproteus virus 2、Thermoproteus virus 3、Thermoproteus virus 4、Thiafora virus、Thimiri virus、Thistle mottle virus、ソゴトウイルス、Thormodseyja rklettur virus、Thosea asigna virus、Thosea baibarana NPV、Thosea sinensis GV、Thottapalayam virus、Thylidolpteryx ephemeraeformis NPV、Thymelicus lineola NPV、Tibrogargan virus、Ticera castanea NPV、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)-欧州及び極東サブタイプ、Tillamook virus、Tilligerry virus、Timbo virus、Tilmboteua virus、Tilmaroo virus、Tindholmur virus、Tinea pellionella NPV、Tineola hisselliella NPV、Tinpula paludosa NPV、Tinracola plagiata NPV、Tioman virus、Tlacotalpan virus、Tobacco bushy top virus、タバコエッチ病ウイルス、タバコ葉捲ウイルス、Tobacco mild green mosaic virus、タバコモザイクウイルス、タバコモザイクウイルスサテライト

、Tobacco mottle virus、タバコネクロシウイルス、タバコネクロシウイルスサテライト、Tobacco necrosis virus small satellite、Tobacco necrotic dwarf virus、タバコ茎壊疽ウイルス、タバコ輪点ウイルス、タバコ条斑ウイルス、タバコ矮化ウイルス、Tobacco vein banding mosaic virus、Tobacco vein distorting virus、Tobacco vein mottling virus、Tobacco wilt virus、Tobacco yellow dwarf virus、Tobacco yellow net virus、Tobacco yellow vein virus、タバモウイルス、トブラウイルス、トガウイルス、Tomato apical stunt viroid、Tomato aspermy virus、Tomato black ring virus、Tomato black ring virus satellite、Tomato bunchy top viroid、tomato bushy stunt virus、Tomato bushy stunt virus satellite、Tomato golden mosaic virus、Tomato leaf crumple virus、Tomato leaf curl virus、Tomato leafroll virus、Tomato mosaic virus、Tomato mottle virus、Tomato pale chlorosis virus、Tomato planta macho viroid、Tomato pseudo-curlly top virus、Tomato ringspot virus、Tomato spotted wilt virus、Tomato top necrosis virus、Tomato vein yellowing virus、Tomato yellow dwarf virus、Tomato yellow leaf curl virus、Tomato yellow mosaic virus、Tomato yellow top virus、Tombusvirus、Tongan vanilla virus、トロウイルス、トルクテノウイルス、Tortrix loeflingiana NPV、Tortrix viridana NPV、トスカーナウイルス、トスポウイルス、Toxorhynchites brevipalpis NPV、Trabala vishnou NPV、Tradescantia/Zebrina viruses、Trager duck spleen necrosis virus、Tranosema sp. Virus、形質変換ウイルス、Tree shrew adenovirus 1、Tree shrew herpesvims、Triatoma virus、Tribec virus、Trichiocampus irregularis NPV、Trichiocampus viminalis NPV、Trichomonas vaginalis virus、Trichoplusia ni cyovirus 5、Trichoplusia ni granulovirus、Trichoplusia ni MNPV、Trichoplusia ni Single SNPV、Trichoplusia ni virus、Trichosanthes mottle virus、Triticum aestivum chlorotic spot virus、Trivittatus virus、Trombetas virus、Tropaeolum virus 1、Tropaeolum virus 2、Trubanarnan virus、Tsuruse virus、Tucunduba virus、Tulare apple mosaic virus、Tulip band breaking virus、Tulip breaking virus、Tulip chlorotic blotch virus、Tulip top breaking virus、Tulip virus X、腫瘍ウイルス、Tupaia virus、Tupaiid herpesvirus 1、Turbot herpesvirus、Turbot reovirus、七面鳥アデノウイルス1乃至3、七面鳥コロナウイルス、七面鳥ヘルペスウイルス1、turkey rhinotracheitis virus、七面鳥痘ウイルス、ターロックウイルス、Turnip crinkle virus、Turnip crinkle virus satellite、Turnip mild yellows virus、Turnip mosaic virus、Turnip rosette virus、turnip yellow mosaic virus、Turuna virus、Tymovirus、Tyuleniy virus、C型レトロウイルス、type D oncovirus、D型レトロウイルス群、Uasin Gishu disease virus、Uganda S virus、Ugymyia sericariae NPV、ulcerative disease rhabdovirus、Ullucus mild mottle virus、Ullucus mosaic virus、Ullucus virus C、Umatilla virus、ウンブレウイルス、ウナウイルス、Upolu virus、UR2 sarcoma virus、Uranotaenia sapphirina NPV、Urbanus proteus NPV、Urucuri virus、Ustilago maydis virus 1、Ustilago maydis virus 4、Ustilago maydis virus 6、ウスツウイルス、Utinga virus、Utive virus、Uukuniemi virus group、ワクシニアウイルス、Vaeroy virus、Vallota mosaic virus、Vanessa atalanta NPV、Vanessa cardui NPV、Vanessa prorsa NPV、Vanilla mosaic virus、Vanilla necrosis virus、Varicella zoster virus、バリセロウイルス、Varicola virus、variola major virus、variola virus、Vasin Gishu disease virus、Vellore virus、Velvet tobacco mottle virus、Velvet tobacco mottle virus satellite、Venezuelan equine encephalitis virus、Venezuelan equine encephalomyelitis virus、Venezuelan hemorrhagic fever virus、水疱性口炎ウイルス、ベシクロウイルス、ビブリオフィージ06N-22P、ビブリオフィージ06N-58P、ビブリオフィージ4996、ビブリオフィージa3a、ビブリオフィージI、ビブリオフィージII、ビブリオフィージm、ビブリオフィージIV、ビブリオフィージkappa、ビブリオフィージnt-1、ビブリオフィージOXN-52P、ビブリオフィージOXN-100P、ビブリオフィージv6、ビブリオフィージVf12、ビブリオフィージVf33、ビブリオフィージVP1、ビブリオフィージVP11、ビブリオフィージVP3、ビブリオフィージVP5、ビブリオフィージX29、Vicia cryptic virus、Vigna

sinensis mosaic virus、Vilyuisk virus、Vinces virus、Viola mottle virus、viper retrovirus、ウイルス性出血性敗血症ウイルス、ウイルス様粒子、Visna Maedi virus、Visna virus、Voandzeia mosaic virus、Voandzeia necrotic mosaic virus、volepox virus、Wad Medani virus、Wallal virus、Walleye epidermal hyperplasia、Walrus calicivirus、Wanowrie virus、Warrego virus、Watermelon chlorotic stunt virus、Watermelon curly mottle virus、Watermelon mosaic virus 1、Watermelon mosaic virus 2、Wedel water-borne virus、Weldona virus、Wesselsbron virus、西ナイルウイルス、western equine encephalitis virus、western equine encephalomyelitis virus、Wexford virus、ワタロアウイルス、Wheat American striate mosaic virus、Wheat chlorotic streak virus、Wheat dwarf virus、Wheat rosette stunt virus、Wheat streak mosaic virus、Wheat yellow leaf virus、Wheat yellow mosaic virus、White bryony virus、White clover cryptic virus 1、White clover cryptic virus 2、White clover cryptic virus 3、White clover mosaic virus、White lupin mosaic virus、Wild cucumber mosaic virus、Wild potato mosaic virus、Wildbeest herpesvirus、Wineberry latent virus、Winter wheat mosaic virus、Winter wheat Russian mosaic virus、Wiseana cervinata virus、Wiseana signata virus、Wiseana umbraculata virus、Wissadula mosaic virus、Wisteria vein mosaic virus、Witwatersrand virus、Wongal virus、Wongorr virus、Winter Vomiting Virus、ウッドチャックB型肝炎ウイルス、Woodchuck herpesvirus marmota 1、ウーリーサル肉腫ウイルス、wound tumor virus、WRSV virus、WVU virus 2937、WVU virus 71 to 212、Wyeomyia smithii NPV、Wyeomyia virus、Xanthomonas phage Cf、Xanthomonas phage Cf1t、Xanthomonas phage RR66、Xanthomonas phage Xf、Xanthomonas phage Xf2、Xanthomonas phage XP5、Xenopus virus T21、Xiburema virus、Xingu virus、Xylena curvimacula NPV、Y73 sarcoma virus、ヤバサル腫瘍ウイルス、Yaba-1 virus、Yaba-7 virus、Yacaaba virus、Yam mosaic virus、Yaounde virus、Yaquina Head virus、ヤタボックスウイルス、黄熱病ウイルス、Yogue virus、Yokapox virus、Yokase virus、Yponomeuta cognatella NPV、Yponomeuta evonymella NPV、Yponomeuta malinellus NPV、Yponomeuta padella NPV、Yucca bacilliform virus、Yug Bogdanovac virus、Zaliv Terpeniya virus、Zea mays virus、Zegla virus、Zeiraphera diniana virus、Zeiraphera pseudotsugana NPV、Zika virus、Zirqa virus、Zoysia mosaic virus、Zucchini yellow fleck virus、ズッキーニ黄斑モザイクウイルス、及びZygocactus virusから成る群から選択される、請求項52記載の方法。

【請求項 5 5】

15から35ヌクレオチドからなるオリゴヌクレオチドプローブ：ここで、当該オリゴヌクレオチドプローブは、相補的ポリヌクレオチド標的の脱塩基部位に形態学的に入り込む少なくとも2つのインターカレータ分子を含み、かつ、当該オリゴヌクレオチドプローブのインターカレータ分子に隣接するヌクレオチドは、当該ポリヌクレオチド標的に相補的である。

【請求項 5 6】

前記オリゴヌクレオチドプローブは、RNA、-L-RNA、-D-RNA、2'-R-RNA、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチドN3' P5'ホスホルアミダート、BNA、-L-LNA、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、(2'-NH)-TNA、(3'-NH)-TNA、-L-リボ-LNA、-L-キシロ-LNA、-D-リボ-LNA、-D-キシロ-LNA、[3.2.1]-LNA、ピシクロ-DNA、6-アミノ-ピシクロ-DNA、5-エピ-ピシクロ-DNA、-ピシクロ-DNA、トリシクロ-DNA、ピシクロ[4.3.0]-DNA、ピシクロ[3.2.1]-DNA、ピシクロ[4.3.0]アミド-DNA、-D-リボピラノシル-NA、-L-リキソピラノシル-NA、2'-OR-RNA、2'-AE-RNA、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され、例えば、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択されたプローブ等である、請求項55記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項 5 7】

インターカレータ分子の総数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、

16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項55記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項58】

前記インターカレータ分子の挿入により、前記標的DNA及び/又はRNAと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、請求項55乃至57の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項59】

前記相補的プローブ内のインターカレータ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、請求項55乃至58の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項60】

前記2個以上のインターカレータ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、請求項55記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項61】

前記オリゴヌクレオチドプローブは、2種類以上のインターカレータ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレータ分子を含む、請求項55乃至60の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項62】

前記相補的プローブは、支持体に結合させる、請求項55乃至61の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項63】

前記支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、請求項62記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項64】

前記支持体は、固体支持体である、請求項60乃至63の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項65】

前記固体支持体は、マイクロタイタープレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、請求項62記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項66】

前記オリゴヌクレオチドプローブは、1つ又は複数の標識を含む、請求項55乃至61の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項67】

前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサン酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンスンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソル

ミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、請求項66記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 68】

前記インターカレータのインターカレーティング単位は、好ましくは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択された化学基を含む、請求項55乃至61の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 69】

前記ポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、少なくとも2個の芳香環から成り、例として3個、例えば4個、例として5個、例えば6個、例として7個、例えば8個、例として9個以上の芳香環から成る、請求項68記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 70】

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも1個の炭素原子が窒素及び酸素から選択されたヘテロ原子に置き換わった少なくとも1個の芳香環を含む、請求項68乃至69記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 71】

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも2個のヘテロ原子、例として3個のヘテロ原子、例えば4個のヘテロ原子、例として5個のヘテロ原子、例えば6個以上のヘテロ原子を含む、請求項68乃至69記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 72】

前記ヘテロポリアロメートは、酸素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項68乃至69及び71記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 73】

前記ヘテロポリアロメートは、窒素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項68乃至69及び71記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 74】

前記ヘテロポリアロメートは、窒素及び酸素の両方をヘテロ原子として含む、請求項68乃至69及び71記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 75】

前記ポリアロメート又はヘテロポリアロメートは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項68乃至69記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 76】

前記インターカレータのインターカレーティング単位は、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることが可能なポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択される、請求項68乃至75の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

【請求項 77】

前記インターカレータのインターカレーティング単位は、フェナントロリンと、フェナジンと、フェナントリジンと、ピレンと、アントラセンと、ナフタレンと、フェナントレンと、ピセンと、クリセンと、ナフタセンと、ベンズアントラセンと、スチルベンと、ポルフィリンと、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換された前述のインターカレータの何れかと、から成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項68乃至76の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプロープ。

## 【請求項78】

前記インターカレティング単位は、2環式芳香環系、3環式芳香環系、4環式芳香環系、5環式芳香環系、及びそれらのヘテロ芳香族類似体及び置換体から成る群から選択され、その特定の実施形態において、前記インターカレティング単位は、ピレン、フェナントロイミダゾール、及びナフタルイミドから成る群から選択される、請求項55乃至61の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

## 【請求項79】

前記インターカレティング単位は、修飾核酸塩基からなる群から選択され、その非限定的な例は、 $MPyU$ 、 $AMPyU$ 、 $Oxo-PyU$ 、及びUが本明細書に開示した他の核酸塩基の何れかに置き換わった類似体であり、特定の一実施形態は、 $MPyU$ 、 $AMPyU$ 、 $Oxo-PyU$ からなる群から選択されたインターカレティング単位を対象とする、請求項55乃至61の何れかに記載のオリゴヌクレオチドプローブ。

## 【請求項80】

オリゴヌクレオチドプローブ及び少なくとも2つの脱塩基部位を含む相補的ポリヌクレオチド標的を含む複合体：

ここで、当該オリゴヌクレオチドプローブは15から35ヌクレオチドの長さを有し、かつ、当該オリゴヌクレオチドプローブの骨格構造に挿入された少なくとも2つのインターカレタ分子を含み、かつ、前記少なくとも2つのインターカレタ分子は前記相補的ポリヌクレオチド標的の脱塩基部位に形態学的に入り込む。

## 【請求項81】

前記オリゴヌクレオチドプローブは、RNA、 $-L-RNA$ 、 $-D-RNA$ 、 $2'-R-RNA$ 、DNA、LNA、PNA、PMO、TNA、GNA、オリゴヌクレオチド $N_3'$   $P_5'$ ホスホルアミダート、BNA、 $-L-LNA$ 、HNA、MNA、ANA、CAN、INA、CeNA、 $(2'-NH)-TNA$ 、 $(3'-NH)-TNA$ 、 $-L-リボ-LNA$ 、 $-L-キシロ-LNA$ 、 $-D-リボ-LNA$ 、 $-D-キシロ-LNA$ 、 $[3.2.1]-LNA$ 、 $ビシクロ-DNA$ 、 $6-アミノ-ビシクロ-DNA$ 、 $5-エピ-ビシクロ-DNA$ 、 $-ビシクロ-DNA$ 、 $トリシクロ-DNA$ 、 $ビシクロ[4.3.0]-DNA$ 、 $ビシクロ[3.2.1]-DNA$ 、 $ビシクロ[4.3.0]アミド-DNA$ 、 $-D-リボピラノシル-NA$ 、 $-L-リキソピラノシル-NA$ 、 $2'-OR-RNA$ 、 $2'-AE-RNA$ 、及びそれらの組み合わせ及び修飾物から成る群から選択されたもの等のヌクレオチドにより形成され、例えば、DNAプローブ、RNAプローブ、LNAプローブ、及びPNAプローブから成る群から選択されたプローブ等である、請求項80記載の複合体。

## 【請求項82】

インターカレタ分子の総数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及び21個以上から成る群から選択することができる、請求項80記載の複合体。

## 【請求項83】

前記インターカレタ分子の挿入により、前記標的DNA及び/又はRNAと前記相補的プローブとから成るポリヌクレオチド二重鎖の融解温度が上昇する、請求項80乃至82の何れかに記載の複合体。

## 【請求項84】

前記オリゴヌクレオチドプローブ内のインターカレタ分子の数と塩基の総数との間の比は1:50乃至1:2、例として1:50乃至1:40、例えば1:40乃至1:30、例として1:30乃至1:20、例えば1:20乃至1:10、例として1:10乃至1:5、例えば1:5乃至1:2、又はこれらの間隔の任意の組み合わせとなる、請求項81乃至83の何れかに記載の複合体。

## 【請求項85】

前記2個以上のインターカレタ分子は、TINA、INA、ortho-TINA、para-TINA、及びAMANYから成る群から選択することができる、請求項80記載の複合体。

## 【請求項86】

前記オリゴヌクレオチドプローブは、2種類以上のインターカレタ分子、例として2種類、3種類、4種類、5種類、又は5種類以上の異なるインターカレタ分子を含む、請求項80乃至84の何れかに記載の複合体。

**【請求項 87】**

前記オリゴヌクレオチドプローブは、支持体に結合させる、請求項80乃至86の何れかに記載の複合体。

**【請求項 88】**

前記支持体は、粒状物質、ビーズ、磁性ビーズ、非磁性ビーズ、ポリスチレンビーズ、磁性ポリスチレンビーズ、セファロースビーズ、セファクリルビーズ、ポリスチレンビーズ、アガロースビーズ、多糖類ビーズ、及びポリカーバメートビーズから成る群から選択される、請求項87記載の複合体。

**【請求項 89】**

前記支持体は、固体支持体である、請求項87乃至88の何れかに記載の複合体。

**【請求項 90】**

前記固体支持体は、マイクロタイタープレート又は他のプレート形式、試薬チューブ、スライドガラス或いはアレイ又はマイクロアレイ解析に用いられる他の支持体、マイクロ流体チャンバ又はデバイスのチューブ又は導管類、及びBiacoreチップから成る群から選択することができる、請求項89記載の複合体。

**【請求項 91】**

前記オリゴヌクレオチドプローブは、1つ又は複数の標識を含む、請求項80乃至86の何れかに記載の複合体。

**【請求項 92】**

前記1つ又は複数の標識は、ビオチン、蛍光標識、5(及び6)-カルボキシフルオレセイン、5-又は6-カルボキシフルオレセイン、6-(フルオレセイン)-5(及び6)-カルボキシアミドヘキサン酸、フルオレセインイソチオシアナート(FITC)、ローダミン、テトラメチルローダミン、染料、Cy2、Cy3、及びCy5、PerCP、フィコビリ蛋白質、R-フィコエリトリン(RPE)、アロフィコエリトリン(APC)、テキサスレッド、プリンストンレッド、緑色蛍光タンパク質(GFP)及びその類似体、R-フィコエリトリン又はアロフィコエリトリンのコンジュゲート、半導体ナノ結晶(量子ドット及びQdot<sup>TM</sup>ナノ結晶等)に基づく無機蛍光標識、Eu<sup>3+</sup>及びSm<sup>3+</sup>等のランタニドに基づく時間分解蛍光標識、ハプテン、DNP、ジゴキシゲニン、酵素標識、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、ベータガラクトシダーゼ(GAL)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ及びグルコースオキシダーゼ(GO)、発光標識、ルミノール、イソルミノール、アクリジニウムエステル、1,2-ジオキセタン、ピリドピリダジン、放射能標識、ヨウ化物の同位体、コバルトの同位体、セレンの同位体、トリチウムの同位体、及びリンの同位体から成る群から選択することができる、請求項91記載の複合体。

**【請求項 93】**

前記インターカレータのインターカレーティング単位は、好ましくは、ポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択された化学基を含む、請求項80乃至86の何れかに記載の複合体。

**【請求項 94】**

前記ポリアロメート及びヘテロポリアロメートは、少なくとも2個の芳香環から成り、例として3個、例えば4個、例として5個、例えば6個、例として7個、例えば8個、例として9個以上の芳香環から成る、請求項93記載の複合体。

**【請求項 95】**

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも1個の炭素原子が窒素及び酸素から選択されたヘテロ原子に置き換わった少なくとも1個の芳香環を含む、請求項93乃至94記載の複合体。

**【請求項 96】**

前記ヘテロポリアロメートは、少なくとも2個のヘテロ原子、例として3個のヘテロ原子、例えば4個のヘテロ原子、例として5個のヘテロ原子、例えば5個以上のヘテロ原子を含む、請求項93乃至95記載の複合体。

## 【請求項 97】

前記ヘテロポリアロメートは、酸素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項80乃至94及び96記載の複合体。

## 【請求項 98】

前記ヘテロポリアロメートは、窒素を唯一のヘテロ原子として含む、請求項80乃至94及び96記載の複合体。

## 【請求項 99】

前記ヘテロポリアロメートは、窒素及び酸素の両方をヘテロ原子として含む、請求項80乃至94及び96記載の複合体。

## 【請求項 100】

前記ポリアロメート又はヘテロポリアロメートは、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項93乃至94記載の複合体。

## 【請求項 101】

前記インターカレータのインターカレティング単位は、ポリヌクレオチド二重鎖構造の安定性を高めることが可能なポリアロメート及びヘテロポリアロメートから成る群から選択される、請求項93乃至100の何れかに記載の複合体。

## 【請求項 102】

前記インターカレータのインターカレティング単位は、フェナントロリンと、フェナジンと、フェナントリジンと、ピレンと、アントラセンと、ナフタレンと、フェナントレンと、ピセンと、クリセンと、ナフタセンと、ベンズアントラセンと、スチルベンと、ポルフィリンと、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、チオ、シアノ、アルキルチオ、複素環、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルボアルコイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、及びアミドから成る群から選択された1個又は複数の置換基により置換された前述のインターカレータの何れかと、から成る群から選択され、或いは2個の隣接する置換基は、共にN=C-CH又はC=Cを形成し得る、請求項93乃至101の何れかに記載の複合体。

## 【請求項 103】

前記インターカレティング単位は、2環式芳香環系、3環式芳香環系、4環式芳香環系、5環式芳香環系、及びそれらのヘテロ芳香族類似体及び置換体から成る群から選択され、その特定の実施形態において、前記インターカレティング単位は、ピレン、フェナントロイミダゾール、及びナフタルイミドから成る群から選択される、請求項80乃至86の何れかに記載の複合体。

## 【請求項 104】

前記インターカレティング単位は、修飾核酸塩基からなる群から選択され、その非限定的な例は、MPyU、AMPyU、Oxo-PyU、及びUが本明細書に開示した他の核酸塩基の何れかに置き換わった類似体であり、特定の一実施形態は、MPyU、AMPyU、Oxo-PyUからなる群から選択されたインターカレティング単位を対象とする、請求項80乃至86の何れかに記載の複合体。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2011/000120

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C12Q1/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATRAY T.J.: "selective and stable DNA base pairing without hydrogen bonds", J. AM.CHEM.SOC., vol. 120, 6 May 1998 (1998-05-06), pages 6191-6192, XP2670246, cited in the application the whole document ----- -/--	1-95
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 24 February 2012		Date of mailing of the international search report 09/03/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mueller, Frank

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2011/000120

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHNEIDER UFFE V ET AL: "Optimal design of parallel triplex forming oligonucleotides containing Twisted Intercalating Nucleic Acids-TINA", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 38, no. 13, 24 March 2010 (2010-03-24), pages 4394-4403, XP002670187, ISSN: 0305-1048 the whole document -----	63-94
A	REIN ET AL: "Identifying 5-methylcytosine and related modifications in DNA genomes", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 26, no. 10, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 2255-2264, XP002143106, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/NAR/26.10.2255 the whole document -----	1-95
A	TRINH BINH N ET AL: "DNA methylation analysis by MethyLight technology", METHODS : A COMPANION TO METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS INC., NEW YORK, NY, US, vol. 25, no. 4, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 456-462, XP002318911, ISSN: 1046-2023, DOI: 10.1006/METH.2001.1268 the whole document -----	1-95
A	WANG Y ET AL: "In situ bisulfite modification of membrane-immobilized DNA for multiple methylation analysis", ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, ACADEMIC PRESS INC, NEW YORK, vol. 359, no. 2, 15 December 2006 (2006-12-15), pages 183-188, XP024942241, ISSN: 0003-2697, DOI: 10.1016/J.AB.2006.09.001 [retrieved on 2006-12-15] the whole document -----	1-95

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
 C 1 2 M 1/00 (2006.01) C 1 2 N 15/00 Z N A  
 C 1 2 M 1/00 A

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

(72) 発明者 ゴーム リスビュー, ヤン

デンマーク 3 6 7 0 ヴェクス, ブランステズ 3 1 9

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA20 CA09 HA12 HA14  
 4B029 AA07 BB20 CC08 FA12 FA15  
 4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ03 QQ05 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR56  
 QS03 QS34 QS36 QX02

专利名称(译)	通过含有嵌入分子的探针捕获靶DNA和RNA		
公开(公告)号	<a href="#">JP2013544507A</a>	公开(公告)日	2013-12-19
申请号	JP2013535281	申请日	2011-10-27
[标]申请(专利权)人(译)	的Kantipur细菌用ACTY洛杉矶萝卜昆特拜克股份公司		
申请(专利权)人(译)	Kantibakuto-ACTY洛杉矶萝卜		
[标]发明人	ヴェストスナイダウフェ ヤンクニナ ゴームリスビューヤン		
发明人	ヴェスト スナイダ,ウフェ ヤンク,ニナ ゴーム リスビュー,ヤン		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/53 G01N37/00 C12N15/09 C12N15/00 C12M1/00		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q1/6816 C12Q1/6827 Y02A50/52 Y02A50/59 Y02A50/60		
FI分类号	C12Q1/68.A G01N33/53.M G01N37/00.102 G01N33/53.U C12N15/00.A C12N15/00.ZNA C12M1/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/AA20 4B024/CA09 4B024/HA12 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/BB20 4B029/CC08 4B029/FA12 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ05 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR56 4B063/QS03 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02		
优先权	61/407122 2010-10-27 US 201070455 2010-10-27 DK		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

解决的问题：提供一种用包含一个或多个嵌入分子的互补探针特异性捕获单链靶多核苷酸的技术。该方法进一步包括在与互补探针相互作用之前，去除单链靶多核苷酸内的一种或多种类型的碱基。这产生了一个或多个能够与嵌入剂分子相互作用和/或插入其的无碱基位点。[选型图]图1

