

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成16年12月9日(2004.12.9)

【公表番号】特表2001-503277(P2001-503277A)

【公表日】平成13年3月13日(2001.3.13)

【出願番号】特願平10-521944

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

C 0 7 K 14/02

C 1 2 N 7/00

C 1 2 N 9/12

C 1 2 Q 1/70

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/02

C 1 2 N 7/00

C 1 2 N 9/12

C 1 2 Q 1/70

【手続補正書】

【提出日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成16年 3月11日



特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第521944号

2. 補正をする者

氏名(名称) ノース・ウエスタン・ヘルス・ケア・ネットワーク

3. 代理人

住所

〒540-0001

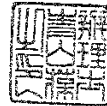
大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル

青山特許事務所

電話 06-6949-1261 FAX 06-6949-0361

氏名

弁理士 (6214) 青山 葆



4. 補正対象書類名

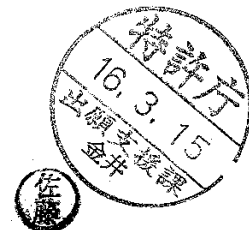
明細書、請求の範囲および図面

5. 補正対象項目名

(1) 明細書

(2) 請求の範囲

(3) 図3、図4、図5および図6 (i i i)

方 式
審 査

6. 補正の内容

(1-1) 明細書6 ページ11行目

「S/A H P I I/V L G F R K I/L P M G V/G G L S P F L L A Q F.」とあるを

「S/A H P I I/V L G F R K I/L P M G V/G G L S P F L L A Q F. (配列番号: 24)」

と補正する。

(1-2) 明細書6 ページ15～16行目

「

Q/K T Y/F G R/W K L H L Y/L S/A H P I I/V L G F R K I/L P M G V/G
G L S P F L L A Q F T S A I C/L S

」

とあるを

「

Q/K T Y/F G R/W K L H L Y/L S/A H P I I/V L G F R K I/L P M G V/G
G L S P F L L A Q F T S A I C/L S (配列番号: 25)

」

と補正する。

(1-3) 明細書6 ページ18行目

「A/V F S/A Y M D D V/L M V L G」と

あるを

「A/V F S/A Y M D D V/L M V L G (配列番号: 26)」

と補正する。

(1-4) 明細書6 ページ19行目「これはYMD Dドメインを含み」とある
を「これはYMD D (配列番号: 30) ドメインを含み」と補正する。(1-5) 明細書7 ページ2～3行目「G l y 4 9 8 G l u、A r g / T r p
4 9 9 L y s」とあるを「A r g / T r p 4 9 9 G l u」と補正する。(1-6) 明細書7 ページ15行目「G 4 9 8 E」とあるを「R / W 4 9 9
E」と補正する。(1-7) 明細書7 ページ20～21行目「この変異はH B Vポリメラーゼの
G 4 9 8 E変異と同じ位置で起こる。」とあるを削除する。

(1-8) 明細書9 ページ2～3行目

「

$$X_1\text{HPIX}_2\text{LGX}_3\text{RKX}_4\text{PMGX}_5\text{GLSX}_6\text{FLX}_7\text{AQFTSAX}_8X_9 \dots\dots\dots$$

$$X_{10}\text{FX}_{11}\text{YX}_{12}\text{DDX}_{13}\text{VLGAX}_{14}X_{15}$$

」

とあるを

「

$$X_1\text{HPIX}_2\text{LGX}_3\text{RKX}_4\text{PMGX}_5\text{GLSX}_6\text{FLX}_7\text{AQFTSAX}_8X_9 \dots\dots\dots$$

$$X_{10}\text{FX}_{11}\text{YX}_{12}\text{DDX}_{13}\text{VLGAX}_{14}X_{15}$$

(配列番号：27)

(配列番号：28)

」

と補正する。

(1-9) 明細書9ページ下から5行目～下から4行目

「

$$X_{16}\text{TX}_{17}X_{18}X_{19}\text{KLHLX}_{20}X_{21}\text{HPX}_{22}\text{LGX}_3\text{RKX}_4\text{PMGX}_5\text{GLSX}_6\text{FLX}_7\text{AQFTSAX}_8X_9 \dots\dots\dots$$

$$X_{10}\text{FX}_{11}\text{YX}_{12}\text{DDX}_{13}\text{VLGAX}_{14}X_{15}$$

」

とあるを

「

$$X_{16}\text{TX}_{17}X_{18}X_{19}\text{KLHLX}_{20}X_{21}\text{HPIX}_2\text{LGX}_3\text{RKX}_4\text{PMGX}_5\text{GLSX}_6\text{FLX}_7\text{AQFTSAX}_8X_9 \dots\dots\dots$$

$$X_{10}\text{FX}_{11}\text{YX}_{12}\text{DDX}_{13}\text{VLGAX}_{14}X_{15}$$

(配列番号42)

(配列番号43)

」

と補正する。

(1-10) 明細書9ページ最終行「 X_{18} はGまたはE」とあるを「 X_{18} はG」と補正する。(1-11) 明細書10ページ1行目「 X_{19} はRまたはWまたはK」とあるを「 X_{19} はRまたはWまたはE」と補正する。

(1-12) 明細書10ページ下から5行目「図5」とあるを「図6」と補正する。

(1-13) 明細書11ページ18～19行目「S559T置換、および／またはGly498Glu置換、および／またはArg/Trp499Lys置換」とあるを「Ser559Thr置換、および／またはArg/Trp499Glu置換」と補正する。

(1-14) 明細書13ページ上段の化学式の末尾に「(配列番号：29)」

を挿入する。

(1-15) 明細書14ページ20行目「並置比較したものである。」とあるを「並置比較したものである(配列番号:31~35および50~57)。」と補正する。

(1-16) 明細書14ページ最終行「存在可能性を示す。」とあるを「存在可能性を示す(配列番号:29)。」と補正する。

(1-17) 明細書15ページ3行目「変化を記載する。」とあるを「変化を記載する(配列番号:36~41および45~49)。」と補正する。

(1-18) 明細書15ページ9行目「アミノ酸配列を選択した(3TC2)。」とあるを「アミノ酸配列を示す。その中から耐性変異を選択した。」と補正する。

(1-19) 明細書15ページ11~12行目「HVB DNAポリメラーゼおよびHVB表面抗原に関する、HBV変種のヌクレオチド配列および対応アミノ酸配列を示し、ポリメラーゼ中の変異G498E」とあるを「図6は、HVB DNAポリメラーゼおよびHVB表面抗原に関する、HBV変種のヌクレオチド配列および対応アミノ酸配列を示し、ポリメラーゼ中の変異R/W499E」と補正する。

(1-20) 明細書15ページ下から2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-21) 明細書16ページ1行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-22) 明細書16ページ2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-23) 明細書16ページ3行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-24) 明細書20ページ下から2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。」

(1-25) 明細書22ページ10行目「治療前の変異していない配列」とあるを「治療前の配列」と補正する。

(1-26) 明細書23ページ16~17行目「G498EおよびV499Lである」とあるを「R/W499Eである」と補正する。

- (2) 請求の範囲を別紙1のごとく補正する。
- (3-1) 図3を別紙2のごとく補正する。
- (3-2) 図4を別紙3のごとく補正する。
- (3-3) 図5を別紙4のごとく補正する。
- (3-4) 図6の(i i i)を別紙5のごとく補正する。

以 上

(別紙1)

請 求 の 範 囲

1. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、DNAポリメラーゼまたはその一部をコードする遺伝子におけるヌクレオチド変異を含み、該変異がDNAポリメラーゼに対する少なくとも1個のアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものである変種。

2. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、表面成分またはその一部をコードする遺伝子におけるヌクレオチド変異を含み、該変異が表面成分に対する少なくとも1個のアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものである変種。

3. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、少なくとも2つの読み枠の重複部分におけるヌクレオチド変異を含み、該変異が2つの読み枠の翻訳産物に対するアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものである変種。

4. 該DNAウイルスがB型肝炎ウイルス(HBV)である請求項1または2または3記載の変種。

5. アミノ酸変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインに存在する請求項1または3記載の変種。

6. アミノ酸変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインに対応している請求項2または3記載の変種。

7. HBV DNAポリメラーゼの配列:

Q/K T Y/F G R/W KLHL Y/L S/A HPI I/V LGFRK I/L PMG V/G GLS PFL

AQFTSAI C/L S

(配列番号25)

中の1個またはそれ以上のアミノ酸における変異を含む請求項1または3記載の変種。

8. HBV DNAポリメラーゼの配列:

S/A HPI I/V LGFRK I/L PMG V/G GLSPFLLAQFTSAIC/L S (配列番号 44)

中の 1 個またはそれ以上のアミノ酸における変異を含む請求項 7 記載の変種。

9. 下記アミノ酸配列：

X₁HPIX₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉..... (配列番号 27)

X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅ (配列番号 28)

[式中、X₁はSまたはA；

X₂はIまたはV；

X₃はFまたはL；

X₄はIまたはL；

X₅はLまたはVまたはG；

X₆はPまたはL；

X₇はLまたはM；

X₈はIまたはL；

X₉はCまたはL；

X₁₀はAまたはV；

X₁₁はSまたはA；

X₁₂はMまたはIまたはV；

X₁₃はVまたはLまたはM；

X₁₄はKまたはR；そして／または

X₁₅はSまたはTである]

を有するDNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列を含む変種であって、
ファムシクロビル（ペンシクロビル）および／またはラミブジン（3TC）のご
ときヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示す変種。

10. HBV表面抗原のアミノ酸118から169までまたは169から
207までの1個またはそれ以上のアミノ酸における変異を有する、請求項2ま
たは3記載の変種。

11. 下記アミノ酸配列：

$X_{16}TX_{17}X_{18}X_{19}KLHLX_{20}X_{21}HPIX_{22}LGX_3RKX_4PMGX_5GLSX_6FLX_7AQFTSAX_8X_9\ldots$ (配列番号 4 2)

$X_{10}FX_{11}YX_{12}DDX_{13}VLGAX_{14}X_{15}$ (配列番号 4 3)

[式中、 X_{16} はQまたはK；

X_{17} はYまたはF；

X_{18} はG；

X_{19} はRまたはWまたはE；

X_{20} はYまたはL；

X_{21} はSまたはA；

X_{22} はIまたはV；

X_3 はFまたはL；

X_4 はIまたはL；

X_5 はLまたはVまたはG；

X_6 はPまたはL；

X_7 はLまたはM；

X_8 はIまたはL；

X_9 はCまたはL；

X_{10} はAまたはV；

X_{11} はSまたはA；

X_{12} はMまたはIまたはV；

X_{13} はVまたはLまたはM；

X_{14} はKまたはR；そして／または

X_{15} はSまたはTである]

を有するDNAポリメラーゼを含み、ファムシクロビル（ペンシクロビル）および／またはラミブジン（3TC）のごときヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示す請求項10記載の変種。

12. Ile509Val、Phe512Leu、Val519Leu、
Pro523Leu、Leu526Met、Ile533Leu、
Met550Val/Ile、Ser559Thr、

Arg/Trp499Glu、Thr530Serから選択される請求項1または2または3記載の変種。

13. DNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列における変異を含み、ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示すHBV変種であって、該変異がDNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインまたはそれらに近い領域におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものであり、さらに該変異がCドメイン中のYMDDモチーフのみにおけるものではない変種。

14. ウイルス表面成分をコードするヌクレオチド配列中の変異を含み、該ウイルス表面成分に対する免疫学的試薬の相互作用活性の低下を示すHBV変種であって、該変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインまたはHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインに近い領域に対応する領域中のウイルス表面成分におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものである変種。

15. ウイルス表面成分をコードするヌクレオチド配列中の変異を含み、該ウイルス表面成分に対する免疫学的試薬の低下した相互作用性を示すHBV変種であって、該変異はHBVのアミノ酸118から169まで、および/または169から207までにより画定される領域または機能的に等価な領域中のウイルス表面成分におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものである変種。

16. ゲノム中の重複した読み枠における変異を含み、ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示し、HBV表面抗原に特異的な免疫学的試薬に対する低下した相互作用活性を示すHBV変種であって、該変異がDNAポリメラーゼのBおよび/またはCドメインにおけるものであり、CドメインのYMDDモチーフのみにおけるものではなく、さらに該変異がHBV表面抗原のアミノ酸118から169までおよび/または169から207までに対応する重複領域または等価な領域におけるものである変種。

17. 配列番号：17に示すヌクレオチド配列を有するHBV、あるいは単一

または複数のヌクレオチド付加、置換および／または欠失を有するその誘導体（例えば、配列番号：17に対して少なくとも60%の類似性を有するヌクレオチド配列）。

18. ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性および野生型HBV表面抗原に対する抗体に対する低下した相互作用活性を示す変種HBVであって、以下の特徴：

(i) 配列番号：17に示すゲノムのヌクレオチド配列またはそれに対して少なくとも60%の類似性を有する配列；

(i i) 42℃における低い厳密さの条件下において配列番号：17にハイブリダイゼーションしうるヌクレオチド配列；

(i i i) DNAポリメラーゼおよびHBV表面抗原の読み枠の重複部分における変異；および

(i v) HBV DNAポリメラーゼのBおよび／またはCドメイン、およびHBV表面抗原のアミノ酸118から169までおよび／またはそしてさらに169から207までに対応する領域における変異の1つまたはそれ以上により特徴づけられる変種HBV。

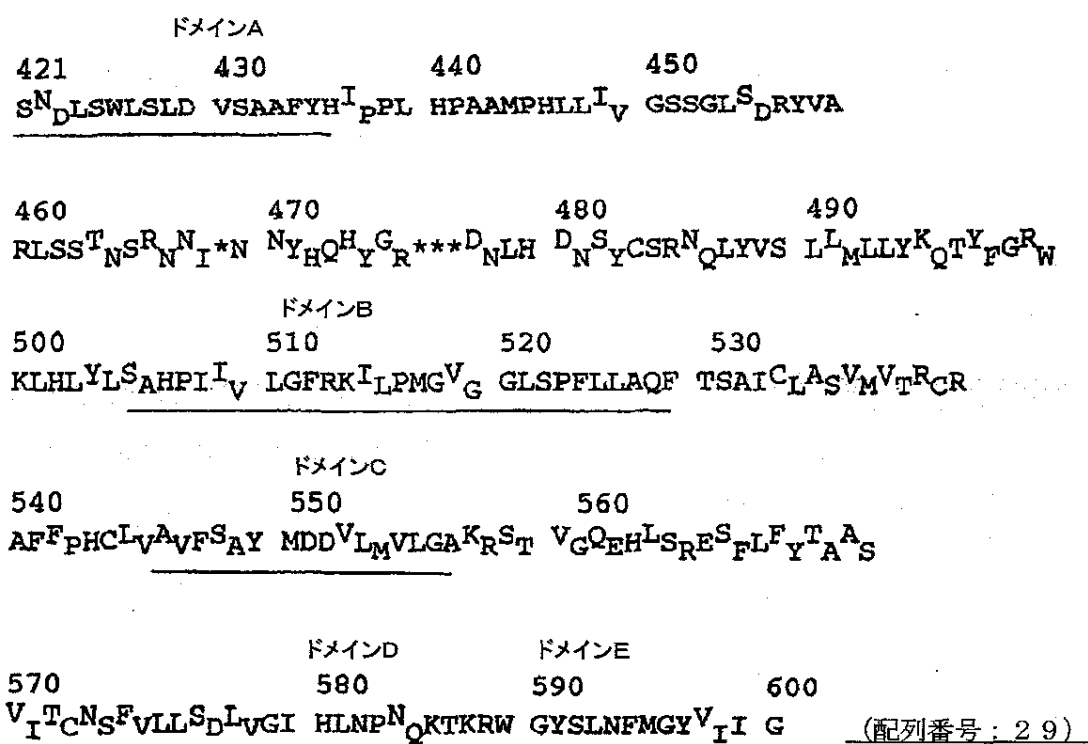
19. ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示すHBVの潜在能力を調べる方法であって、DNAまたは対応mRNAを該HBVから単離し、ついで、該DNAポリメラーゼのBドメインまたはCドメインまたはそれらに近い領域中に少なくとも1のアミノ酸置換、欠失および／または付加を生じさせる、HBV DNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列中の変異に関してスクリーニングを行うことを含み、かかる変異の存在が該ヌクレオシドアナログに対する耐性の可能性を示すものである方法。

20. HBV表面抗原に対する抗体との低下した相互作用活性を示すHBVの潜在能力を調べる方法であって、該HBVからDNAまたは対応mRNAを単離し、該表面抗原のアミノ酸118から169までおよび／または169から207までまたは該表面領域中のそれらに近い領域における少なくとも1のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を生じさせる、HBV表面抗原をコードす

るヌクレオチド配列中の変異についてスクリーニングすることを含み、かかる変異の存在が該変異した表面抗原に対する該抗体の相互作用活性低下の可能性を示すものである方法。

21. アッセイが、Ile509Val、Phe512Leu、Val519Leu、Pro523Leu、Leu526Met、Ile533Leu、Met550Val/Ile、Ser559Thr、Arg/Trp499Glu、Thr530Serから選択される変異を検出するものである、請求項19または20記載の方法。

22. HBVが変種DNAポリメラーゼをコードしているかどうかを調べる方法であって、DNAポリメラーゼのアミノ酸配列を直接的に、あるいはヌクレオチド配列を介して決定し、ついで、それを下記のアミノ酸配列：



と比較することを含み、コンセンサス配列とは異なるアミノ酸の存在が推定上のHBV変種を示すものとなる方法。

(別紙2)

ドメイン A

(421) (437)

HBV (治療前) SDLSWLSLDVSAAFYH (配列番号: 50)
 HBV (治療後) SDLSWLSLDVSAAFYH (配列番号: 51)
 WHV TDLQWLSLDVSAAFYH (配列番号: 52)
 HIV KKKSVTVLDVGDYFS (配列番号: 53)

ドメイン B

(498) (505) (519) (526) (529)

HBV (治療前) QTFGRKLHLYSHPIILGFRKIPMGVGLSPFLLAQFTSAICS (配列番号: 54)
 HBV (治療後) QTFGRKLHLYSHPIILGFRKIPMGVGLSLFLMAQFTSAICS (配列番号: 55)
 WHV KTYGRKLHLLAHPFIMGFRKLFMGVGLSPFLLAQFTSALAS (配列番号: 56)
 HIV -----RYQYNVLPQGWKGSIPAIFQSSMTKILE (配列番号: 57)
 HSV TTIGREMLL-ATREYVHAR-----WAAFEQLLADF--PEAA (配列番号: 35)

ドメイン C

(546) (556)

HBV (治療前) AFSYMDDVVVLG (配列番号: 31)
 HBV (治療後) AFSYMDDVVVLG (配列番号: 32)
 WHV VFAYMDDDLVLG (配列番号: 33)
 HIV IYQYMDDDLVVG (配列番号: 34)

Fig.3

(別紙3)

ドメイン A

421 430 440 450
 S^N_DLSWLSLD VSAAFYH^I_PPL HPAAMP^I_LL^V GSSGL^S_DRYVA
 460 470 480 490
 RLSS^T_NS^R_NI^{*}N N_YHQ^HY^R***D^NLH D^SYCSR^NQ^LYVS L^LMLLY^KQ^T_FG^R_W

ドメイン B

500 510 520 530
 KLHL^Y_LA^HPI^I_V LGFRK^I_LPMG^V_G GLSPFL^LLAQF TSAI^C_LS^AM^TC^R

ドメイン C

540 550 560
 AF^F_PHC^L_VA^FS^Y MDD^V_LMVLGA^K_RT^T G^EH^LS^RE^SFL^FY^AS

ドメイン D

570 580 590 600
 V^T_IC^S_VLL^S_DVGI HLNP^N_QKTKRW GYSLNFMGY^V_II^G

Fig.4

(配列番号: 29)

(別紙4)

ドメインB

(509) (512) (519) (526) (533)

HBV (コンセンサス)	^S _A HPI ^I _V LGFRK ^I _L PMG ^V _C GLSPFLLAQFTSAICS (配列番号: 41)
HBV (患者A)	QTFGRKLHLYSHPIIL GFRKIPMG ^L GLSLFLMAQFTSAICS (配列番号: 36)
HBV (患者B)	QTFGRKLHLYSHPIIL GFRKIPMGVGLSPFLMAQFTSAICS (配列番号: 37)
HBV (3TC 1)	QTFGRKLHLYSHPIIL GLRKIPMGVGLSPFLMAQFTSAICS (配列番号: 38)
HBV (患者 C-FCV)	QTFGRKLHLYSHPIYL GFRKIPMGVGLSPFLLAQFTSA ^L ICS (配列番号: 39)

ドメインC

HBV (コンセンサス)	<u>550</u> (559)
HBV (患者A)	^A _V F ^S _A YMDD ^V _{LM} VLGA ^K _R ^S _T (配列番号: 45)
HBV (患者B)	AFSYMDD V VLG (配列番号: 46)
HBV (3TC 1)	AFSYMDD V VLG (配列番号: 47)
HBV (患者 C-FCV)	AFSY ^V _I DD V VLG (配列番号: 48)
HBV (患者 C 3TC)	AFSYMDD V VLG (配列番号: 49)
	AFSYMDD V VLGA ^T (配列番号: 40)

Fig.5

(別紙5)

*	*	*	*	*	*
TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT			
F L L	A Q F T	S A I			
F S W	L S L L	V P F			

*	*	*	*	*	*
TGTTTGGCTT	TCAGCTATAT	GGATGATGTG			
C L A	F S Y M	D D V			
V W L	S A I	W M M W			

*	*	*	*	*	*
GAGGCCCTTT	ATACCGCTGT	TACCAATTTT			
E A L	Y T A V	T N F			
R P F	I P L	L P I F			

*	*	*	*	*	*
AACAAAACAA	AAAGATGGGG	TTATTCCCTA			
N K T	K R W G	Y S L			
T K Q	K D G	V I P *			

*	*				
GGAACATTGC					(配列番号: 17)
G T L X>					(配列番号: 18)
E H C>					(配列番号: 19)

Fig.6 (iii)