

【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】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【公表番号】特表 2018-519847 (P2018-519847A)

【公表日】平成 30 年 7 月 26 日 (2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報 2018-028

【出願番号】特願 2018-510008 (P2018-510008)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/861 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 39/235 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/075 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/861 Z N A Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 7/04

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 39/235

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/075

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 4 月 26 日 (2019.4.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 5 6 】

さらに、本発明の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物と 1 種類以上の付加的治療薬とを含んでなるキットも提供される。例えば、いくつかの実施形態では、本キットは、本発明の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物と 1 種類以上の付加的化学療法薬とを含んでなる。

本発明は以下の通りである。

[1] アデノウイルスタンパク質の免疫優性 T 細胞エピトープの少なくとも 1 つの機能欠失を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原 (H L A) クラス I 拘束性エピトープである、上記 [1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[3] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原 - A 2 . 1 (H L A - A 2 . 1) 拘束性エピトープである、上記 [2] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[4] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、H L A クラス I I 拘束性エピトープである、上記 [1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5] 前記少なくとも 1 つの欠失は、前記少なくとも 1 つの欠失の無い親アデノウイルスと比較して細胞傷害性の実質的低下またはウイルス複製の実質的低下に関連しない、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[6] 前記アデノウイルスタンパク質が、E 1 A、E 1 B、ヘキソン、ペントンベース、ファイバータンパク質、キャプシドタンパク質 I X、DNA ポリメラーゼ、および一本鎖 DNA 結合タンパク質からなる群から選択される、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[7] 前記アデノウイルスタンパク質が、アデノウイルスヘキソンタンパク質である、上記 [6] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[8] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、前記アデノウイルスヘキソンタンパク質の保存されたベース領域にある、上記 [7] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[9] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、H e x 5 1 2 (G L V D C Y I N L) (配列番号 2 3)、H e x 7 1 3 (Y L N H T F K K V) (配列番号 1 1)、H e x 8 9 2 (L L Y A N S A H A) (配列番号 1 5)、および H e x 9 1 7 (Y V L F E V F D V) (配列番号 1 9) からなる群から選択される、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 0] アデノウイルスが、H e x 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異、H e x 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、H e x 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異、および H e x 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異からなる群から選択される少なくとも 1 つの突然変異を含んでなる、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 1] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ H e x 5 1 2 (G L V D C Y I N L) (配列番号 2 3) および H e x 9 1 7 (Y V L F E V F D V) (配列番号 1 9) の欠失を含んでなる、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 2] アデノウイルスが、H e x 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異および H e x 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含んでなる、上記 [1 1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 3] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ H e x 7 1 3 (Y L N H T F K K V) (配列番号 1 1)、H e x 8 9 2 (L L Y A N S A H A) (配列番号 1 5)、および H e x 9 1 7 (Y V L F E V F D V) (配列番号 1 9) の欠失を含んでなる、上記 [1 1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 4] アデノウイルスが、H e x 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、H e x 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異、および H e x 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含んでなる、上記 [1 3] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 5] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ H e x 5 1 2 (G L V D C Y I N L) (配列番号 2 3)、H e x 7 1 3 (Y L N H T F K K V) (配列番号 1 1)、H e x 8 9 2 (L L Y A N S A H A) (配列番号 1 5)、および H e x 9 1 7 (Y V L F E V F D V) (配列番号 1 9) の欠失を含んでなる、上記 [1 3] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 6] アデノウイルスが、H e x 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異、H e x 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、H e x 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異、および H e x 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含んでなる、上記 [1 5] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 7] それぞれ腫瘍抗原またはエピトープをコードする 1 以上の異種核酸配列をさらに含んでなる、上記 [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 8] 前記 1 以上の異種核酸配列が、それぞれ腫瘍抗原またはエピトープをコードする 1 ~ 5 の異種核酸配列を含んでなる、上記 [1 7] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[1 9] 前記腫瘍抗原またはエピトープが、MAGE - 1、MAGE - 2、MAGE - 3、CEA、チロシナーゼ、ミドカイン、BAGE、CASP - 8、 α -カテニン、CA - 125、CDK - 1、ESO - 1、gp75、gp100、MART - 1、MUC - 1、MUM - 1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp - 1、HER - 2、TRP - 1、TRP - 2、IL13R α 1、IL13R α 2、AIM - 2、AIM - 3、NY - ESO - 1、C9orf112、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX - 2、EGFRvIII、EZH2、LICAM、リピン、MRP - 3、ネスチン、OLIG2、ART1、ART4、B - サイクリン、Gli1、Cav - 1、カテプシンB、CD74、E - カドヘリン、EphA2/Eck、Fra - 1/Fos11、GAGE - 1、ガングリオシド/GD2、GnT - V、 α 1,6 - 、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、サバイピン、UPAR、メソテリン、およびWT - 1、またはそのエピトープからなる群から選択される、上記 [1 7] または [1 8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 0] 前記腫瘍抗原またはエピトープが、ヒト腫瘍抗原またはエピトープである、上記 [1 7] ~ [1 9] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 1] 前記異種核酸配列が、免疫優性T細胞エピトープの少なくとも1つの欠失を有する前記アデノウイルスタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [1 7] ~ [2 0] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 2] 前記異種核酸配列が、免疫優性T細胞エピトープの少なくとも1つの欠失を有する前記アデノウイルスタンパク質以外のアデノウイルスタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [1 7] ~ [2 0] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 3] 前記異種核酸配列が、アデノウイルスヘキソタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [1 7] ~ [2 2] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 4] 前記異種核酸配列が、前記アデノウイルスヘキソタンパク質の超可変領域に挿入されている、上記 [2 3] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 5] 前記超可変領域が、超可変領域5である、上記 [2 4] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 6] 前記腫瘍抗原またはエピトープにフレキシブルリンカーが隣接している、上記 [1 7] ~ [2 5] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 7] 前記フレキシブルリンカーが、GSGSR (配列番号28)、AGSGSR (配列番号29)、およびAGSGS (配列番号30) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでなる、上記 [2 6] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 8] 前記 1 以上の異種核酸配列が、gp100腫瘍抗原もしくはエピトープ、またはチロシナーゼ腫瘍抗原もしくはエピトープをコードする、上記 [1 7] ~ [2 7] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2 9] 前記 1 以上の異種核酸配列が、(a) gp100抗原またはエピトープをコードする異種核酸配列と、(b) チロシナーゼ抗原またはエピトープをコードする異種核酸配列とを含んでなる、上記 [1 7] ~ [2 7] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[3 0] 前記 gp100腫瘍抗原またはエピトープが、アミノ酸配列YLEPGPVTA (配列番号31) を含んでなり、前記チロシナーゼ抗原またはエピトープがアミノ酸配列

YMDGTMSQV (配列番号 32) を含んでなる、上記 [28] または [29] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[31] 前記異種核酸配列が、アデノウイルスヘキソタンパク質の超可変領域 5 に挿入されている、上記 [28] ~ [30] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[32] 前記アデノウイルスが、ヒトアデノウイルスである、上記 [1] ~ [31] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[33] 前記ヒトアデノウイルスが、ヒトアデノウイルス血清型 1 ~ 51、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、上記 [32] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[34] 前記ヒトアデノウイルスが、血清型 5 である、上記 [33] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[35] 前記腫瘍溶解性アデノウイルスが、腫瘍において選択的に複製する、上記 [1] ~ [34] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[36] アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するために組織特異的または腫瘍特異的プロモーターをさらに含んでなる、上記 [35] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[37] 前記組織特異的プロモーターまたは腫瘍特異的プロモーターが、腫瘍における選択的複製を達成するために、E1a、E1b、E2、および E4 からなる群からの 1 以上の遺伝子の発現を制御するためのプロモーター配列である、上記 [36] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[38] 前記組織特異的プロモーターが、E2F プロモーター、テロメラーゼ hTERT プロモーター、チロシナーゼプロモーター、前立腺特異的抗原プロモーター、フェタリンパク質プロモーター、および COX-2 プロモーターからなる群から選択される、上記 [37] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[39] アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するために E1a、E1b、E4、および VA-RNA からなる群から選択される 1 以上の遺伝子に突然変異をさらに含んでなる、上記 [35] ~ [38] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[40] アデノウイルスが、その感染力を増強するためまたは腫瘍細胞に存在する受容体を標的化するためのキャプシド修飾をさらに含んでなる、上記 [1] ~ [39] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[41] アデノウイルスが、癌の遺伝子療法の分野で慣用される少なくとも 1 つの遺伝子をさらに含んでなる、上記 [1] ~ [40] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[42] 癌療法の分野で慣用される前記少なくとも 1 つの遺伝子が、プロドラッグ活性化遺伝子、腫瘍抑制遺伝子、および免疫刺激遺伝子からなる群から選択される遺伝子である、上記 [41] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[43] 配列番号 3 または 4 のヌクレオチド配列を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[44] 配列番号 5 のヌクレオチド配列を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[45] 薬理学的に有効な用量の上記 [1] ~ [44] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと 1 種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

[46] 薬理学的に有効な用量の上記 [17] ~ [44] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと 1 種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

[47] 上記 [45] または [46] に記載の医薬組成物と使用説明書とを含んでなるキット。

[48] 1 種類以上の付加的治療薬をさらに含んでなる、上記 [47] に記載のキット。

[49] 前記治療薬が、化学療法薬である、上記 [48] に記載のキット。

[50] 上記 [1] ~ [44] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスを含んでなる宿主細胞。

[5 1] 感染性アデノウイルス粒子を生産する方法であって、(a) 上記 [5 0] に記載の宿主細胞を、前記腫瘍溶解性アデノウイルスの増殖および感染性アデノウイルス粒子の形成を可能とする条件下で培養すること、および (b) 前記感染性アデノウイルス粒子を回収することを含んでなる、方法。

[5 2] 哺乳動物における癌または癌に至る前悪性疾患の治療または予防のための薬剤の調製における、上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスの使用。

[5 3] 前記哺乳動物が、ヒトである、上記 [5 2] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルスの使用。

[5 4] 薬剤として使用するための、上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5 5] 癌における予防薬および / または治療薬としての上記 [5 4] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5 6] 腫瘍細胞の溶解を誘導する方法であって、前記腫瘍細胞を有効量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物と接触させて前記腫瘍細胞の溶解を誘導することを含んでなる、方法。

[5 7] 哺乳動物において腫瘍増殖を阻害する方法であって、治療上有効な量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる、方法。

[5 8] 哺乳動物において癌を処置する方法であって、治療上有効な量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる、方法。

[5 9] 哺乳動物において癌に対する免疫応答を増強するための方法であって、上記 [1 7] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 6] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に、前記哺乳動物において前記 1 以上の腫瘍抗原またはエプトープに対する免疫応答を増強するのに有効な量で投与することを含んでなる、方法。

[6 0] 前記腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物が、腫瘍内、静脈内、血管内、くも膜下腔内、気管内、筋肉内、皮下、腹膜内、皮内、非経口、鼻腔内、経皮、眼内、頭蓋内、または経口投与される、上記 [5 7] ~ [5 9] のいずれかに記載の方法。

[6 1] アデノウイルスのおよそ $10^4 \sim 10^{13}$ のウイルス粒子が前記哺乳動物に投与される、上記 [6 0] に記載の方法。

[6 2] 1 種類以上の付加的治療薬を前記哺乳動物に投与することをさらに含んでなる、上記 [5 7] ~ [6 1] のいずれかに記載の方法。

[6 3] 前記治療薬が、化学療法薬である、上記 [6 2] に記載の方法。

[6 4] 前記哺乳動物が、ヒトである、上記 [5 7] ~ [6 3] のいずれかに記載の方法。

[6 5] 配列番号 3、4、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 90 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 6] 配列番号 3、4、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 95 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 7] 配列番号 3、4、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 99 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 8] 配列番号 3、4、および 5 からなる群から選択される配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 9] 上記 [6 5] ~ [6 8] のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含んでなるベクター。

[7 0] 上記 [6 9] のベクターを含んでなる宿主細胞。

【手続補正 2】

【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】

アデノウイルスタンパク質の免疫優性 T 細胞エピトープの少なくとも 1 つの機能欠失を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 2】

前記免疫優性 T 細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原 - A 2 . 1 (H L A - A 2 . 1) 拘束性エピトープである、請求項 1 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの欠失は、前記少なくとも 1 つの欠失の無い親アデノウイルスと比較して細胞傷害性の実質的低下またはウイルス複製の実質的低下に関連しない、請求項 1 または 2 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 4】

前記アデノウイルスタンパク質が、E 1 A、E 1 B、ヘキソン、ペントンベース、ファイバータンパク質、キャプシドタンパク質 I X、DNA ポリメラーゼ、および一本鎖 DNA 結合タンパク質からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 5】

前記免疫優性 T 細胞エピトープが、Hex 5 1 2 (G L V D C Y I N L) (配列番号 2 3)、Hex 7 1 3 (Y L N H T F K K V) (配列番号 1 1)、Hex 8 9 2 (L L Y A N S A H A) (配列番号 1 5)、および Hex 9 1 7 (Y V L F E V F D V) (配列番号 1 9) からなる群から選択される、請求項 4 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 6】

アデノウイルスが、Hex 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異、Hex 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、Hex 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異、および Hex 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異からなる群から選択される少なくとも 1 つの突然変異を含んでなる、請求項 4 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 7】

前記アデノウイルスが、

(i) Hex 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異および Hex 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含むアデノウイルス；

(ii) Hex 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、Hex 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異および Hex 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含むアデノウイルス；および

(iii) Hex 5 1 2 エピトープにおける L 5 2 0 P 突然変異、Hex 7 1 3 エピトープにおける V 7 2 1 A 突然変異、Hex 8 9 2 エピトープにおける A 9 0 0 S 突然変異および Hex 9 1 7 エピトープにおける V 9 2 5 K 突然変異を含むアデノウイルスからなる群から選択される、請求項 4 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 8】

T 細胞により認識されうる腫瘍抗原またはエピトープをそれぞれコードする 1 以上の異種核酸配列をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 9】

前記腫瘍抗原またはエピトープにフレキシブルリンカーが隣接しており、前記フレキシブルリンカーが G S G S R (配列番号 2 8)、A G S G S R (配列番号 2 9)、および A G S G S (配列番号 3 0) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでなる、請求項 8 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 10】

前記 1 以上の異種核酸配列が、g p 1 0 0 腫瘍抗原もしくはエピトープ、またはチロシナーゼ腫瘍抗原もしくはエピトープをコードする、請求項 8 または 9 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 1】

アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するために組織特異的または腫瘍特異的プロモーターをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 2】

配列番号 3 または 4 または 5 のヌクレオチド配列を含んでなる、請求項 7 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 3】

薬理学的に有効な用量の請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと 1 種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳動物における癌または癌に至る前悪性疾患の治療または予防に用いるための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

配列番号 3、4、および 5 からなる群から選択される配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。