

【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6部門第1区分

【発行日】平成24年4月12日(2012.4.12)

【公表番号】特表2010-525298(P2010-525298A)

【公表日】平成22年7月22日(2010.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-029

【出願番号】特願2009-547325(P2009-547325)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

G 0 1 N 33/577 (2006.01)

C 0 7 K 16/10 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/569 L

G 0 1 N 33/543 5 0 1 A

G 0 1 N 33/577 B

C 0 7 K 16/10 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成23年6月15日(2011.6.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 2】

本発明は、インフルエンザを検出する方法をさらに提供する。本方法は、対象由来の試料を、インフルエンザB NS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体と、インフルエンザA NS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体とに接触させる工程；試料におけるインフルエンザBの存在または不在を示すために、インフルエンザB NS1タンパク質と、それに結合する第一および特異的な汎特異的抗体との間で形成される複合体の存在または不在を決定し、かつ試料におけるインフルエンザAの存在または不在を示すために、インフルエンザA NS1タンパク質と、それに結合する第一および第二の汎特異的抗体との間で形成される複合体の存在または不在を決定する工程を含む。任意で、本方法は、患者試料を、インフルエンザAの病原性株由来のNS1タンパク質のPLに対して特異的なPDZドメインと接触させる工程；およびインフルエンザAの病原性株の存在または不在を示すために、インフルエンザAの病原性株のNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程をさらに含む。任意で、インフルエンザAに対する第一および第二の汎特異的抗体は、各々、捕捉抗体および検出抗体であり、かつNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在は、PDZドメインと、NS1タンパク質と、検出抗体との間で形成される複合体を検出することによって検出される。任意で、本方法は、患者試料を、インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質のPLに対して特異的なPDZドメインと接触させる工程；およびインフルエンザAの季節性亜型の存在または不在を示すために、インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程をさらに含む。

[請求項1001]

以下の工程を含む、インフルエンザAを検出する方法：

(a) 対象由来の試料を、インフルエンザAの病原性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的

に結合するPDZドメインと接触させる工程；

(b) 試料における病原性インフルエンザA亜型の存在または不在を決定するために、試料における病原性インフルエンザAのNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程；

(c) 患者試料を、インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的に結合するPDZドメインと接触させる工程；および

(d) 試料における季節性インフルエンザA亜型の存在または不在を決定するために、季節性亜型インフルエンザAのNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程。

[請求項1002]

インフルエンザAの病原性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的に結合するPDZドメインが、PSD95ドメインである、請求項1001記載の方法。

[請求項1003]

インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的に結合するPDZドメインが、INADLドメイン8である、請求項1001記載の方法。

[請求項1004]

試料が口部で( orally )得られる試料である、請求項1001記載の方法。

[請求項1005]

対象が、インフルエンザの症状を示すヒトである、請求項1001記載の方法。

[請求項1006]

NS1タンパク質に結合する抗体と試料とを接触させ、かつ両者ともNS1タンパク質に特異的に結合しているPSD95 PDZドメインと前記抗体との複合体を検出するサンドイッチアッセイによって、NS1タンパク質に対するPSD95 PDZドメインの特異的な結合が検出される、請求項1001記載の方法。

[請求項1007]

両者ともNS1タンパク質に特異的に結合しているINADL PDZドメインと抗体との複合体を検出するサンドイッチアッセイによって、NS1タンパク質に対するINADL PDZドメインの特異的な結合が検出される、請求項1001記載の方法。

[請求項1008]

PSD95の少なくとも一つのPDZドメインが、PSD95のPDZドメイン2を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1009]

少なくとも一つのPDZドメインが、少なくとも3コピーのPSD95ドメイン2を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1010]

少なくとも一つのPDZドメインが、PSD95のドメイン1、2、および3を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1011]

INADLの少なくとも一つのPDZドメインが、INADLのドメイン8を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1012]

INADLの少なくとも一つのPDZドメインが、3コピーのINADLドメイン8を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1013]

工程(b)または(d)におけるPDZドメインの特異的な結合の存在を検出する工程が、特異的な結合の程度を検出することを含み、かつ該特異的な結合の程度が、試料中のインフルエンザAの病原性亜型(工程b)または季節性亜型(工程d)の量の指標となる、請求項1001記載の方法。

[請求項1014]

インフルエンザAの病原性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的に結合するPDZドメインが

、PSD95ドメインであり；

インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質のPLに特異的に結合するPDZドメインが、INADLドメイン8であり；

PSD95ドメインの特異的な結合の存在、およびINADLドメイン8の特異的な結合の不在、またはINADLドメイン8の特異的な結合と比べてより強いPSD95ドメインの特異的な結合によって、試料が病原性インフルエンザA亜型H5N1を含むことが示され；かつ

INADLドメイン8の特異的な結合の存在、およびPSD95ドメインの特異的な結合の不在、またはPSD95ドメインの特異的な結合と比べてより強いINADLドメインの特異的な結合によって、試料が季節性インフルエンザA亜型H3N2もしくはH1N1を含むことが示される、請求項1001記載の方法。

[請求項1015]

PSD95ドメインがドメイン2であり、かつPSD95ドメイン2の特異的な結合の存在、およびPSD95ドメイン2と比較して相対的により強いINADLドメインの特異的な結合によって、試料が季節性インフルエンザA亜型H1N1を含むことが示され、かつINADLドメイン8の特異的な結合の存在と組み合わせたPSD95ドメイン2の特異的な結合の不在によって、試料が季節性インフルエンザA亜型H3N2を含むことが示される、請求項1014記載の方法。

[請求項1016]

以下の工程を含む、インフルエンザAを検出する方法：

対象由来の試料を、インフルエンザAのNS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体と接触させる工程；

インフルエンザAの存在または不在を示すために、第一および第二の抗体とNS1タンパク質との間の複合体の存在または不在を検出する工程。

[請求項1017]

第一および第二の抗体が各々、SEQ ID NO：1の残基8～21位、9～20位、29～38位、または45～49位内のエピトープに結合する、請求項1016記載の方法。

[請求項1018]

第一および第二の抗体が、F64 3H3、F68 8E6、F64 6G12、F68 10A5、F80 7E8、F80 8F6、F80 9B1、F81 1C12、F81 1F3、F81 4D5、およびF64 1A10からなる群より選択される異なる抗体と競合する、請求項1016記載の方法。

[請求項1019]

以下の工程を含む、インフルエンザAを検出する方法：

対象由来の試料を、インフルエンザAのNS1タンパク質に結合する少なくとも一つの汎特異的抗体と、少なくとも一つのPDZドメインとに接触させる工程；

NS1タンパク質に特異的に結合している汎特異的抗体と、少なくとも一つのPDZドメインとの複合体の存在または不在から、試料におけるインフルエンザAのNS1タンパク質の存在または不在を検出する工程。

[請求項1020]

汎特異的抗体が、固相に固定化された捕捉抗体である、請求項1019記載の方法。

[請求項1021]

汎特異的抗体が検出抗体である、請求項1019記載の方法。

[請求項1022]

汎特異的抗体が、NS1タンパク質のエピトープに、SEQ ID NO：1の残基9～20位、29～38位、または45～49位で特異的に結合する、請求項1019記載の方法。

[請求項1023]

汎特異的抗体がモノクローナルである、請求項1019記載の方法。

[請求項1024]

汎特異的抗体が、二つのモノクローナルの混合物である、請求項1019記載の方法。

[請求項1025]

汎特異的抗体が、NS1タンパク質に対する特異的な結合に関して、F64 3H3、F68 8E6、F64 6G12、F68 10A5、F80 7E8、F80 8F6、F80 9B1、F81 1C12、F81 1F3、F81 4D5、および

F64 1A10からなる群より選択される抗体と競合するモノクローナル抗体である、請求項1019記載の方法。

[請求項1026]

患者試料を、支持体の異なる領域に付着している少なくとも二つのPDZドメインと接触させる、請求項1019記載の方法。

[請求項1027]

少なくとも二つのPDZドメインが、PSD95ドメインおよびINADLドメインである、請求項1019記載の方法。

[請求項1028]

以下の工程を含む、インフルエンザBを検出する方法：

試料を、インフルエンザBのNS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体と接触させる工程；

インフルエンザBの存在または不在を示すために、第一および第二の抗体とNS1タンパク質との間の複合体の存在または不在を検出する工程。

[請求項1029]

第一および第二の抗体が各々、SEQ ID NO：4の残基10～28位、40～45位、50～57位、67～74位、84～100位、154～159位、169～173位、185～191位、212～224位、または226～240位内のエピトープへ結合する、請求項1028記載の方法。

[請求項1030]

第一および第二の抗体が、F89 1F4、F94 3A1、およびF89-1F8からなる群より選択される異なる抗体と競合する、請求項1028記載の方法。

[請求項1031]

以下の工程を含む、インフルエンザを検出する方法：

対象由来の試料を、インフルエンザB NS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体と、インフルエンザA NS1タンパク質の異なるエピトープに結合する第一および第二の汎特異的抗体とに接触させる工程；

試料におけるインフルエンザBの存在または不在を示すために、インフルエンザB NS1タンパク質と、それに結合する第一および特異的な汎特異的抗体との間で形成される複合体の存在または不在を決定し、かつ試料におけるインフルエンザAの存在または不在を示すために、インフルエンザA NS1タンパク質と、それに結合する第一および第二の汎特異的抗体との間で形成される複合体の存在または不在を決定する工程。

[請求項1032]

患者試料を、インフルエンザAの病原性亜型由来のNS1タンパク質のPLに対して特異的なPDZドメインと接触させる工程；およびインフルエンザAの病原性亜型の存在または不在を示すために、インフルエンザAの病原性亜型のNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程をさらに含む、請求項1031記載の方法。

[請求項1033]

インフルエンザAに対する第一および第二の汎特異的抗体が、それぞれ捕捉抗体および検出抗体であり、かつNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在が、PDZドメインとNS1タンパク質と検出抗体との間で形成される複合体を検出することにより検出される、請求項1031記載の方法。

[請求項1034]

患者試料を、インフルエンザの季節性亜型のNS1タンパク質のPLに対して特異的なPDZドメインと接触させる工程；およびインフルエンザAの季節性亜型の存在または不在を示すために、インフルエンザAの季節性亜型のNS1タンパク質に対するPDZドメインの特異的な結合の存在または不在を検出する工程をさらに含む、請求項1031記載の方法。

[請求項1035]

少なくとも3コピーのPSD95ドメイン2を含む、ポリペプチド。

[請求項1036]

PSD95ポリペプチドであって、PSD95ドメイン2のコピーのうちの二つが、PSD95ポリペプ

チドの天然のPDZドメイン1および3に取って代わるものである、請求項1035記載のポリペプチド。

【請求項1037】

マルトース結合タンパク質部位が存在してもまたは存在しなくてもよいという条件で、図14Aに示される配列を有する、請求項1036記載のポリペプチド。

【請求項1038】

少なくとも3コピーのINADLドメイン8を含む、ポリペプチド。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

【図1A】(SEQ ID NO:1)インフルエンザAの三つの亜型であるH1N1、H3N2、およびH5N1由来のNS1タンパク質間の不変アミノ酸残基を示す。以下に記載されるように、不変アミノ酸残基のクラスターを含むNS1タンパク質セグメントは、汎特異的抗体を誘導するのに有用である。

【図1B】(SEQ ID NO:2)H5N1のNS1タンパク質中に見出されるが、H3N2またはH1N1中には見出されないアミノ酸残基を示す。これらの残基のクラスター、とりわけ21~28位、およびC末端のクラスターは、他の二つの亜型に結合することなくH5N1に結合する抗体を調製するのに有用である。

【図2】(SEQ ID NO:3)異なるインフルエンザA株由来のNS1タンパク質のコンセンサス配列を示す。

【図3】(SEQ ID NO:4)異なるインフルエンザB株由来のNS1タンパク質のコンセンサス配列を示す。下線の残基は、異なる株間で不変である。

【図4】6検体のヒトインフルエンザA陽性試料からの鼻分泌物の検査結果を示す。

【図5】A/PR/8/34に感染したMDCK細胞におけるNS1の発現を示す。

【図6】PDZが細胞内でNS1と相互作用することを示す。

【図7】INADL d8が細胞内でH3N2 NS1と相互作用することを示す。

【図8】PDZ捕捉物質およびモノクローナル抗体検出物質AU-4B2を用いたNS1診断のためのラテラルフロー様式を示す。

【図9】モノクローナル抗体捕捉物質およびモノクローナル抗体検出物質AU-4B2を用いたラテラルフロー様式を示す。

【図10】図10A~Fは、例示的なラテラルフローインフルエンザ検査様式を示す。

【図11】捕捉抗体および検出抗体の様々な組み合わせを使用したラテラルフローアッセイにおける、二つのインフルエンザB株由来の組換えNS1の検出を示す。

【図12】臨床試料におけるインフルエンザB由来のNS1の検出を示す。

【図13】インフルエンザB由来のNS1の検出に関して、捕捉抗体および検出抗体の適切な組み合わせを示すチャートを示す。

【図14】図14A、B、およびCは、PSD95ドメイン2の1コピーまたは3コピーのいずれかを含むペプチドの、NS1タンパク質への結合を示す。図14Aは、3コピーのPSD95ドメイン2を含むGST融合ペプチドの配列を示す(SEQ ID NO:12)。GSTペプチド配列およびクロニングリンカー配列を含むGST由来の配列は、イタリック体で示される(各々、アミノ酸1~242位および243~244位)(SEQ ID NO:13)。天然PSD95ドメイン2の配列は、太字体で(NCBIアクセッション番号AAC52113のアミノ酸197~288位に対応)(SEQ ID NO:14)、ドメイン2以外の天然PSD95の配列は、通常体(即ち、非太字体、非イタリック体)フォントで(SEQ ID NO:15)示される(反復/再配置された任意のそのような配列も下線が施される)(SEQ ID NO:16)。GST由来の配列を伴わない融合タンパク質=SEQ ID NO:17。図14Bは、単一コピーのPSD95ドメイン2を含むペプチド、および3コピーのPSD95ドメイン2を含むペプチドについての、0、25、100、または500 pgのペプチドの、NS1への結合を検出

するラテラルフローアッセイを示す。図14Cは、単一コピーのPSD95ドメイン2を含むペプチドの結合と比較した、PSD95 PDZドメイン（1、2、3）を含む0、25、100または500ピコグラムのペプチドの、NS1への結合を検出するラテラルフローアッセイを示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

インフルエンザウイルスの異なる株を区別する状況において用いられる場合、「インフルエンザAの病原性株」は、例えばOIEの「Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 5th edition, 2004 (www.oie.int)」において公示されるような、OIE世界動物保健機構、世界保健機関、またはそれらの指定代理機関によって公示されるガイドラインに基づく「届出トリインフルエンザ」(NAI)ウイルスを意味する。さらに、対象の病原性株は、毒性ウイルスにおいて認められている、即ち、OIEまたは代表的な同様の国内のもしくは国際的な機関または業界団体によって定められる任意の配列と同様のインフルエンザA血球凝集素(HA)前駆タンパク質HA0開裂部位のアミノ酸配列を用いた毒性またはH5もしくはH7ウイルスに関する典型的検査において「高病原性」を有する。インフルエンザAの毒性H5およびH7株におけるHA0開裂部位アミノ酸配列の典型的な例は、例えば、H7ウイルスの低毒株が

PEIPKGR\*GLF(SEQ ID NO:5)またはPENPKGR\*GLF(SEQ ID NO:6)

を有する場合、高病原性株は

PEIPKKKKR\*GLF (SEQ ID NO:7), PETPKRKRKR\*GLSF (SEQ ID NO: 8),

PEIPKKREKR\*GLF(SEQ ID NO:9)またはPETPKRRRR\*GLF(SEQ ID NO:10)

を有するなど、ウイルス性前駆血球凝集素タンパク質の開裂部位に複数の塩基性アミノ酸（アルギニンまたはリジン）を含む。病原性に関する最新の典型的検査には、10日以内に75%よりも高い死亡率が惹起される場合に株が高病原性と判断されるところの、4～8週齢のニワトリへの感染性ウイルスの接種；および/または静脈内接種されたトリを24時間間隔で10日間にわたって検査し、「0」正常；「1」病気；「2」重度の病気；「3」死亡についてスコア化して平均スコアをIVPIとして算出して、1.2よりも高い血管内病原性指数(IVPI)を有する任意のウイルスの接種を含む。後者の高病原性株は、OIEにより「高病原性NAIウイルス」(HPNIA)として記載される。NAIの最新の典型的な例は、インフルエンザAのH5およびH7株を含む。HPNIAの最新の典型的な例はH5N1を含む。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

「PDZドメイン」は、約90の連続したアミノ酸、好ましくは約80～90、より好ましくは約70～80、さらに好ましくは約50～70のアミノ酸を通して相同であるアミノ酸配列、ならびに脳シナプスタンパク質PSD-95、ショウジョウバエ中隔結合タンパク質Discs-Large(DLG)、および/または上皮密着結合タンパク質ZO1(ZO1)を有する。PDZドメインの典型的な例は、当技術分野では、Discs-Large相同反復(「DHR」)および「GLGF」反復(SEQ ID NO:11)としても公知である。PDZドメインの例は、グアニル酸キナーゼ同族体のMAGUKファミリーのメンバー、複数のタンパク質ホスファターゼおよびキナーゼ、神経型一酸化窒素合成酵素、腫瘍抑制タンパク質、および総称してシントロフィンとして公知である複数のジストロフィン関連タンパク質を含む様々な膜関連タンパク質に見られる。このPDZドメインは天然および非天然のアミノ酸配列を含む。PDZドメインの典型的な例には、PDZ

タンパク質の多型変異型、ならびに2種類の異なるPDZタンパク質などの部分を含むキメラPDZドメインを含む。好ましくは、このPDZドメインは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/485,788号（2004年2月3日出願）、国際特許出願PCT/US03/285/28508（2003年9月9日出願）、国際特許出願PCT/US01/44138（2001年11月9日出願）に開示されているものと実質的に同一のアミノ酸配列を含む。典型的な非天然PDZドメインは、例えば、PLへの結合または結合特異性が変化する（強化または減弱化）アミノ酸変化を生じるように内部のアミノ酸配列に関する対応する遺伝コードが突然変異しているドメインを含む。任意で、PDZドメインまたはその変異型は脳シナプスタンパク質PSD-95、ショウジョウバエ中隔結合タンパク質Discs-Large（DLG）および/または上皮密接結合タンパク質ZO1（ZO1）、および動物の同族体の少なくとも一つに由来するPDZドメインと少なくとも50、60、70、80、または90%配列同一性を持つ。任意で、天然PDZドメインの変異型は天然PDZドメインと少なくとも90%の配列同一性を持つ。PDZドメインの配列同一性は、PDZドメイン内の少なくとも70のアミノ酸、好ましくは80のアミノ酸、およびより好ましくは80～90または80～100のアミノ酸を通して求められる。類似体のアミノ酸には、類似体およびヒト配列を最大限に整列させて、天然ヒト配列における対応するアミノ酸と同一の番号が割り付けられる。類似体は、一般的には、時に保存的置換によって1カ所、2カ所、または数カ所の位置において天然型ペプチドと異なる。「対立遺伝子変異型」という用語は、同一動物種の異なる個体の遺伝子間およびその遺伝子によってコードされるタンパク質における対応する変異型の間の変異を指すために用いられる。PSD95 d2の例示的PDZドメインはSEQ ID NO：14として示される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

「PDZドメインを含むポリペプチド」および「PDZポリペプチド」と互換的に用いられる「PDZタンパク質」とは、PDZドメインを有する天然型または非天然型タンパク質（前記）を意味する。PDZタンパク質の典型的な例については既に関示されており（前記）、CASK、MPP1、DLG1、DLG2、PSD95、NeDLG、TIP-33、TIP-43、LDP、LIM、LIMK1、LIMK2、MPP2、AF6、GORASP1、INADL、KIAA0316、KIAA1284、MAGI1、MAST2、MINT1、NSP、NOS1、PAR3、PAR3L、PAR6、PICK1、Shank1、Shank2、Shank3、SITAC-18、TIP1、およびZO-1が含まれる。スクリーニングアッセイにおいて有用なこの非天然PDZドメインポリペプチドは、例えば、天然PDZドメインよりも小さなPDZドメインを含み得る。例えば、非天然PDZドメインは、「GLGF」モチーフ、即ち、例えばN末端の約10～20アミノ酸以内など一般にPDZドメインの近位に位置するGLGFアミノ酸配列（SEQ ID NO：11）を有するモチーフを含んでもよい。後者のGLGFモチーフ（SEQ ID NO：11）およびGLGFモチーフ（SEQ ID NO：11）までのN末端の直近の3個のアミノ酸はしばしばPDZ結合活性に必要とされる。同様に、PDZドメインのC末端においてシートを欠く非天然PDZドメインが構築され得て、つまり、この領域はしばしばPLの結合に影響を及ぼすことなく天然PDZドメインから欠失する可能性がある。いくつかの例示的PDZタンパク質が提供され、括弧内にGIまたはアクセッション番号を示す：PSMD9（9184389）、af6（430993）、AIPC（12751451）、ALP（2773059）、APXL-1（13651263）、MAGI2（2947231）、CARDI1（1282772）、CARDI4（13129123）、CASK（3087815）、CNK1（3930780）、CBP（3192908）、Densin 180（16755892）、DLG1（475816）、DLG2（12736552）、DLG5（3650451）、DLG6スプライスvar 1（14647140）、DLG6スプライスvar 2（AB053303）、DVL1（2291005）、DVL2（2291007）、DVL3（6806886）、ELFIN1（2957144）、ENIGMA（561636）、ERBIN（8923908）、EZRIN結合タンパク質50（3220018）、FLJ00011（10440342）、FLJ11215（11436365）、FLJ12428（BC012040）、FLJ12615（10434209）、FLJ20075 Semcap2（7019938）、FLJ21687（10437836）、FLJ31349（AK055911）、FLJ32798（AK057360）、GoRASPI（NM031899）、GoRASP2（13994253）、GRIP1（4539

083)、GTPアーゼ活性化酵素(2389008)、グアニン交換因子(6650765)、HEMBA 1000505(10436367)、HEMBA 1003117(7022001)、HSPC227(7106843)、HTRA3(AY040094)、HTRA4(AL576444)、INADL(2370148)、KIAA0147 Vartul(1469875)、KIAA0303 MAST4(2224546)、KIAA0313(7657260)、KIAA0316(6683123)、KIAA0340(2224620)、KIAA0380(2224700)、KIAA0382(7662087)、KIAA0440(2662160)、KIAA0545(14762850)、KIAA0559(3043641)、KIAA0561 MAST3(3043645)、KIAA0613(3327039)、KIAA0751 RIM2(12734165)、KIAA0807 MAST2(3882334)、KIAA0858(4240204)、KIAA0902(4240292)、KIAA0967(4589577)、KIAA0973 SEMCAP3(5889526)、KIAA1202(6330421)、KIAA1222(6330610)、KIAA1284(6331369)、KIAA1389(7243158)、KIAA1415(7243210)、KIAA1526(5817166)、KIAA1620(10047316)、KIAA1634 MAGI3(10047344)、KIAA1719(1267982)、LIM Mystique(12734250)、LIM(3108092)、LIMK1(4587498)、LIMK2(1805593)、LIM-RIL(1085021)、LU-1(U52111)、MAGI1(3370997)、MGC5395(BC012477)、MINT1(2625024)、MINT3(3169808) MPP1(189785)、MPP2(939884)、MPP3(1022812)、MUPP1(2104784)、NeDLG(10853920)、ノイラビンII(AJ401189)、NOS1(642525)、新規PDZ遺伝子(7228177)、新規セリンプロテアーゼ(1621243)、Numb結合タンパク質(AK056823)、外膜タンパク質(7023825)、p55T(12733367)、PAR3(8037914)、PAR3様(AF428250)、PAR6(2613011)、PAR6(13537116)、PAR6(13537118)、PDZ-73(5031978)、PDZK1(2944188)、PICK1(4678411)、PIST(98394330)、prl L16(1478492)、PSAP(6409315)、PSD95(3318652)、PTN-3(179912)、PTN-4(190747)、PTPL1(515030)、RGS12(3290015)、RGS3(18644735)、Rho-GAP10(NM020824)、ローフィリン様(14279408)、セリンプロテアーゼ(2738914)、Shank 2(6049185)、Shank 3(AC000036)、Shroom(18652858)、GRASP65類似型(14286261)、Numb px2リガンド類似型(BC036755)、PTP同族体(21595065)、SIP1(2047327)、SITAC-18(8886071)、SNPCIIA(20809633)、Shank 1(7025450)、シンテニン(2795862)、シントロフィン1(1145727)、シントロフィン 2(476700)、シントロフィン 1(9507162)、シントロフィン 2(9507164)、TAX2様タンパク質(3253116)、TIAM 1(4507500)、TIAM 2(6912703)、TIP1(2613001)、TIP2(2613003)、TIP33(2613007)、TIP43(2613011)、X-11(3005559)、ZO-1(292937)、ZO-2(12734763)、ZO-3(10092690)。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

【表1】

インフルエンザA亜型	PL	SEQ ID NO:	PSD-95 D2	PSD95 D1, D2, D3	INADL d8
H5N1	ESEV	18	++	++	-
H1N1	RSEV	19	+	+-	++
H3N2	RSKV	20	-	-	++