

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2005-508613(P2005-508613A)

【公表日】平成 17 年 4 月 7 日 (2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報 2005-014

【出願番号】特願 2003-510686(P2003-510686)

【国際特許分類第 7 版】

C 1 2 N 15/09
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 38/55
 A 6 1 K 39/04
 A 6 1 K 39/39
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 31/04
 C 0 7 K 16/40
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 9/99
 C 1 2 Q 1/06
 C 1 2 Q 1/68
 G 0 1 N 33/53
 G 0 1 N 33/58
 G 0 1 N 37/00
 // C 0 7 K 14/35
 C 1 2 N 9/00
 (C 1 2 N 1/21
 C 1 2 R 1:32)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 39/04
 A 6 1 K 39/39
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 R
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 31/04
 C 0 7 K 16/40
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 9/99
 C 1 2 Q 1/06
 C 1 2 Q 1/68 Z
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 33/58 A
 G 0 1 N 37/00 1 0 2
 A 6 1 K 37/64
 C 0 7 K 14/35

C 1 2 N 9/00
C 1 2 N 1/21
C 1 2 R 1:32

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月12日(2005.4.12)

【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】

M. tuberculosisペプチド、または該ペプチドのフラグメントもしくは誘導体もしくは改変体を含む、マイコバクテリア感染の治療剤であって、該ペプチドが、M. tuberculosis遺伝子によってコードされ、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間のM. tuberculosisマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、そして該ペプチドが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、および281からなる群より選択される、治療剤。

【請求項2】

マイコバクテリア潜伏中に発現が誘導またはアップレギュレートされるマイコバクテリア遺伝子を同定する方法であって、該方法が、

栄養飢餓でありそしてマイコバクテリア潜伏性を維持する培養条件下で第1のマイコバクテリアを培養する工程であって、該条件が、接種後少なくとも40日間該第1のマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得る、工程；

栄養飢餓ではなくそして第2のマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件下で、該第2のマイコバクテリアを培養する工程；

該第1および第2のマイコバクテリアから、第1および第2のmRNA集団をそれぞれ得る工程であって、該第1のmRNA集団が、接種後少なくとも20日間該第1のマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得る栄養飢餓条件下で培養された該第1のマイコバクテリアから得られ、そして該第2のmRNA集団が、栄養飢餓ではなくそして該第2のマイコバクテリアの対数増殖を支持する条件下で培養された該第2のマイコバクテリアから得られる、工程；

該第1および第2のmRNA集団から、第1および第2のcDNA集団をそれぞれ調製する工程であって、該cDNA調製中に、検出可能な標識が、該第1および第2のcDNA集団のcDNA分子に導入される、工程；

該第 1 および第 2 の c D N A 集団から、対応する第 1 および第 2 の c D N A 分子をそれぞれ単離する工程；

該単離された第 1 および第 2 の c D N A 分子に存在する標識から放出される標識または対応するシグナルの相対量を比較する工程；

該単離された第 2 の c D N A 分子によって提供されるよりも多い量の該単離された第 1 の c D N A 分子によって提供される標識またはシグナルを同定する工程；および

該第 1 の c D N A、および潜伏条件下でのマイコバクテリアの培養中に誘導またはアップレギュレートされる該対応するマイコバクテリア遺伝子を同定する工程、を含む、方法。

【請求項 3】

前記対応する第 1 および第 2 の c D N A 分子が、マイコバクテリアゲノム D N A から生成され、増幅して固定化された D N A 配列を含むアレイプレートへのハイブリダイゼーションによって、前記第 1 および第 2 の c D N A 集団からそれぞれ単離され、該固定化された配列が、該マイコバクテリアゲノムの各公知の遺伝子の代表であり、そして各代表的配列が、該プレート上の同定された位置に固定化されている、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 のマイコバクテリアが、接種後少なくとも 30 日、好ましくは少なくとも 40 日で採取される、請求項 2 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記培養条件が、前記マイコバクテリアの増殖に対して炭素飢餓である、請求項 2 から 4 のいずれかの項に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 のマイコバクテリアが、37 で測定した場合に 10 % 空気飽和以下、好ましくは 7 % 空気飽和以下、より好ましくは 5 % 空気飽和以下の溶存酸素圧によって規定される培養条件下で培養され、そして該第 1 のマイコバクテリアが、該培養条件下で採取される、請求項 2 から 5 のいずれかの項に記載の方法。

【請求項 7】

相対誘導またはアップレギュレーションが、前記単離された第 2 の c D N A 分子によって提供される標識またはシグナルの量よりも、前記単離された第 1 の c D N A 分子によって提供される標識またはシグナルの量が、相対的に 3 倍、好ましくは相対的に 4 倍の増加によって同定される、請求項 2 から 6 のいずれかの項に記載の方法。

【請求項 8】

M. tuberculosis ペプチドのインヒビターであって、該ペプチドが、M. tuberculosis 遺伝子によってコードされ、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも 40 日間の M. tuberculosis マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ、該ペプチドが、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、およ

び 281 からなる群より選択され、該インヒビターが、*M. tuberculosis* ペプチドが有する本来の生物学的効果を発揮することを抑制または阻害し得る、インヒビター。

【請求項 9】

前記インヒビターが、2-ニトロプロパンジオキシゲナーゼ、アセチルトランスフェラーゼ、酸化還元酵素、転写レギュレーター、アシルトランスフェラーゼ、UDP-グルコースデヒドロゲナーゼ、ホスホリボシルグリシンアミドホルミルトランスフェラーゼ、1,4-ジヒドロキシ-2-ナフトエートオクタプレニル、gmc 型酸化還元酵素、3-ヒドロキシイソ酪酸デヒドロゲナーゼ、メチルマロン酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ、デヒドロゲナーゼ、水銀レダクターゼ、グルタチオンレダクターゼ、ジヒドロリポアミド、トランスボゼース、プロリンイミノペプチダーゼ、プロリルアミノペプチダーゼ、キノロン流出ポンプ、グリシンペタイントランスポーター、ホスファチジルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ、カルコンシンターゼ 2、スルホトランスフェラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、フマル酸レダクターゼフラビンタンパク質、8-アミノ-7-オキシノナン酸シンターゼ、アミノトランスフェラーゼクラス II ピリドキサルリン酸、バクテリオファージ HK97 プロヘッドプロテアーゼ、ペニシリン結合タンパク質、脂肪アシル-CoA ラセマーゼ、ニトリロトリアセテートモノオキシゲナーゼ、ヒスチジンキナーゼ応答レギュレーター、ペプチダーゼ、LysR 転写レギュレーター、除去酵素、オルニチンアミノトランスフェラーゼ、リンゴ酸酸化還元酵素、チオ硫酸結合タンパク質、エノイル-CoA ヒドラターゼ、アシル-CoA シンセターゼ、メチルトランスフェラーゼ、シロヘムシンターゼ、透過酵素、グルタリル 7-aca アシラーゼ、sn-グリセロール-3-リン酸輸送系透過酵素、エノイル-CoA ヒドラターゼノイソメラーゼ、アシル-CoA デヒドロゲナーゼ、エステラーゼ、リパーゼ、シチジンデアミナーゼ、クロトナーゼ、脂質輸送タンパク質、アセチル-CoA C-アセチルトランスフェラーゼ、アミノトランスフェラーゼ、ヒドロラーゼ、および 2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルジヒドロプテリンピロホスホキナーゼからなる群より選択されるタンパク質を阻害し得る、請求項 8 に記載のインヒビター。

【請求項 10】

前記誘導またはアップレギュレートされたマイコバクテリア遺伝子あるいはその遺伝子産物をターゲティングし得る抗生物質；および該誘導可能またはアップレギュレート可能な遺伝子の少なくとも一部に相補的であるアンチセンスまたは三重鎖形成核酸配列からなる群より選択される、請求項 8 または 9 に記載のインヒビター。

【請求項 11】

M. tuberculosis 遺伝子によってコードされるペプチドに、または該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体に結合する抗体であって、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも 40 日間の *M. tuberculosis* マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該 *M. tuberculosis* ペプチドが、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、2

69、271、273、275、277、279、および281からなる群より選択される、抗体。

【請求項12】

遺伝子が改変されてマイコバクテリアが実質的に非病原性になる弱毒化*M. tuberculosis*マイコバクテリアであって、該遺伝子が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で、発現が誘導またはアップレギュレートされる遺伝子であり、該条件が、接種後少なくとも40日間の*M. tuberculosis*マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該改変されるべき*M. tuberculosis*遺伝子が、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、および282からなる群の1つに対応する野生型コード配列を有する、弱毒化*M. tuberculosis*マイコバクテリア。

【請求項13】

*M. tuberculosis*遺伝子によってコードされる*M. tuberculosis*ペプチド、または該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体を含む、弱毒化微生物キャリアであって、該*M. tuberculosis*遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間の*M. tuberculosis*マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該*M. tuberculosis*ペプチドが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、および281からなる群より選択される、弱毒化微生物キャリア。

【請求項14】

前記弱毒化微生物キャリアが、弱毒化サルモネラ菌、弱毒化ワクシニアウイルス、弱毒化鶏痘ウイルス、または弱毒化*M. bovis*（例えば、BCG株）である、請求項13に記載の弱毒化微生物キャリア。

【請求項15】

プロモーター、ポリアデニル化シグナル、および*M. tuberculosis*遺伝子のコード配列

または該コード配列のフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体であるDNA配列を含むDNAプラスミドであって、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間の*M. tuberculosis*マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該プロモーターおよびポリアデニル化シグナルが、該DNA配列に作動可能に連結され、該DNA配列が、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、および282からなる群より選択される、DNAプラスミド。

【請求項16】

前記プロモーターが、CMVプロモーターおよびSV40プロモーターからなる群より選択され、および/または前記ポリアデニル化シグナルが、SV40ポリアデニル化シグナルおよびウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナルから選択される、請求項15に記載のDNAプラスミド。

【請求項17】

DNA配列によってコードされる単離されたRNA配列であって、該DNA配列が、*M. tuberculosis*遺伝子のコード配列、または該DNAコード配列のフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体であり、該*M. tuberculosis*遺伝子が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下での*M. tuberculosis*マイコバクテリアの培養中に誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間の*M. tuberculosis*マイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該DNA配列が、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、および282からなる群より選択される、単離されたRNA配列。

【請求項18】

請求項17に記載のRNA配列および宿主細胞の染色体への組込み部位を含む、RNAベクター。

【請求項 19】

マイコバクテリア感染を治療または予防するための医薬品の製造における、

M. tuberculosisペプチドまたは該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体であって、該ペプチドが、M. tuberculosis遺伝子によってコードされ、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間のM. tuberculosisマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該ペプチドが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、および281からなる群より選択される、M. tuberculosisペプチドまたは該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体；

請求項8から10のいずれかに記載のインヒビター；

請求項11に記載の抗体；

請求項12に記載の弱毒化M. tuberculosisマイコバクテリア；

請求項13または14に記載の弱毒化微生物キャリア；

M. tuberculosis遺伝子のコード配列または該コード配列のフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体であるDNA配列であって、該M. tuberculosis遺伝子が、栄養飢餓ではなくそして該マイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間のM. tuberculosisマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該DNA配列が、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、および282からなる群より選択される、DNA配列；

請求項15または16に記載のDNAプラスミド；

請求項17に記載のRNA配列；および/または

請求項18に記載のRNAベクター；

の使用。

【請求項 20】

マイコバクテリア感染を同定するための診断試薬の製造における、

M. tuberculosisペプチドまたは該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体であって、該ペプチドが、M. tuberculosis遺伝子によってコードされ、該遺伝子の発現が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間のM. tuberculosisマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該ペプチドが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、および281からなる群より選択される、M. tuberculosisペプチドまたは該ペプチドのフラグメントもしくは改変体もしくは誘導体；

請求項11に記載の抗体；または

少なくとも8ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドプローブであって、該プローブが、M. tuberculosis遺伝子の少なくとも一部に結合し、該遺伝子が、栄養飢餓ではなくそしてマイコバクテリアの対数増殖を支持する培養条件と比較した場合に、栄養飢餓でありそしてマイコバクテリアの潜伏性を維持する培養条件下で誘導またはアップレギュレートされ、該条件が、接種後少なくとも40日間のM. tuberculosisマイコバクテリアのバッチ発酵によって得られ得、該遺伝子が、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、および282からなる群より選択されるDNA配列によってコードされる、プローブ；

の使用。