

(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2005-508630

(P2005-508630A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
C 1 2 N 1/15	C 1 2 N 1/15	4 B O 5 0
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/19	4 B O 6 3
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/21	4 B O 6 5
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 304 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-529906 (P2003-529906)	(71) 出願人	502221282
(86) (22) 出願日	平成14年9月16日 (2002.9.16)		インヴィトロジェン コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月15日 (2004.3.15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 920
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/029264		08, カールスバッド, ファラデイ アベ
(87) 国際公開番号	W02003/025132		ニュー 1600
(87) 国際公開日	平成15年3月27日 (2003.3.27)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	60/318, 903		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成13年9月14日 (2001.9.14)	(74) 代理人	100108774
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 橋本 一憲
		(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(72) 発明者	リー ジュン
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
			ディエゴ プレザント リッジ 114
			42
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DNAポリメラーゼとその変異体

## (57) 【要約】

本発明は、ヌクレオチドポリメラーゼ活性を有するポリペプチドおよびポリメラーゼ活性を増強する方法を提供する。本発明のポリペプチドは、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性およびRNA依存性DNAポリメラーゼ活性、すなわち逆転写酵素活性の双方を有してもよい。本発明のポリペプチドは、DNAシークエンシング反応、増幅反応、cDNA合成反応、および複合cDNA合成および増幅反応、例えばRT-PCRを含むがこれらに限定されない如何なる応用に用いてもよい。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ポリペプチドがヌクレオチドポリメラーゼ活性を有する、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24のいずれか一つに開示される40個の連続アミノ酸と少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含む単離された核酸。

## 【請求項 2】

核酸によってコードされるポリペプチドが、DNA依存性およびRNA依存性ヌクレオチドポリメラーゼ活性の双方を有する、請求項1記載の核酸。

## 【請求項 3】

表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23のいずれか一つの配列と相補的な配列を含む核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつヌクレオチドポリメラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 4】

ハイブリダイゼーションが以下の条件で行われる、請求項3記載の核酸：50%ホルムアミドにおいて42℃、2×SSCおよび1% SDSにおいて65℃での最初の洗浄、ならびに0.1×SSCにおいて65℃での2回目の洗浄。

## 【請求項 5】

核酸によってコードされるポリペプチドが、DNA依存性およびRNA依存性ヌクレオチドポリメラーゼ活性の双方を有する、請求項4記載の核酸。

## 【請求項 6】

ポリペプチド、変異体、断片、または変異体の断片が、ヌクレオチドポリメラーゼ活性を有する、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24のいずれか一つに開示される40個の連続アミノ酸と少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、ならびにその変異体、断片、および変異体の断片。

## 【請求項 7】

ポリペプチドがDNA依存性およびRNA依存性ヌクレオチドポリメラーゼ活性の双方を有する、請求項6記載のポリペプチド。

## 【請求項 8】

請求項6記載のポリペプチドを含む組成物。

## 【請求項 9】

DNAポリメラーゼをさらに含む、請求項8記載の組成物。

## 【請求項 10】

DNAポリメラーゼが熱安定DNAポリメラーゼである、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 11】

DNAポリメラーゼが、Taq DNAポリメラーゼ、Tne DNAポリメラーゼ、Tma DNAポリメラーゼ、Pfu DNAポリメラーゼ、Tfi DNAポリメラーゼ、Tth DNAポリメラーゼ、Tbr DNAポリメラーゼ、Pwo DNAポリメラーゼ、Bst DNAポリメラーゼ、Bca DNAポリメラーゼ、VENT DNAポリメラーゼ、T7 DNAポリメラーゼ、T5 DNAポリメラーゼ、DNAポリメラーゼIII、クレノウ断片DNAポリメラーゼ、シュトッフエル断片DNAポリメラーゼ、ならびにDNAポリメラーゼ活性を有するその変異体、断片、または誘導体からなる群より選択される、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 12】

核酸分子をさらに含む、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 13】

核酸分子がmRNAである、請求項12記載の組成物。

## 【請求項 14】

オリゴヌクレオチドプライマーをさらに含む、請求項13記載の組成物。

## 【請求項 15】

10

20

30

40

50

プライマーが少なくとも10個の連続チミジン残基を含む配列を有する、請求項14記載の組成物。

【請求項16】

以下を含む、DNA分子をシーケンシングする方法：

- (a) プライマーを第一のDNA分子にハイブリダイズさせて、複合体を形成する段階；
- (b) 複合体をデオキシリボヌクレオシド三リン酸、請求項6記載のポリペプチド、およびターミネーター分子に接触させて、混合物を形成する段階；
- (c) 第一のDNA分子と相補的なDNA分子のランダムな集団を合成するために十分な条件下で、混合物をインキュベートする段階であって、合成されたDNA分子がその3'末端でターミネーターヌクレオチドを含む段階；ならびに
- (d) 第一のDNA分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を決定することができるように、合成されたDNA分子を大きさによって分離する段階。

10

【請求項17】

ポリペプチドが、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、その変異体、断片、および変異体の断片からなる群より選択され、変異体、断片、または変異体の断片がDNAポリメラーゼ活性を有する、請求項16記載の方法。

【請求項18】

ポリペプチドが、(1) DNAポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異、(2) ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるDNAポリメラーゼが得られる変異、および(3) ポリペプチドの活性の熱安定性を増加させる変異からなる群より選択される少なくとも一つの変異を有する、請求項17記載の方法。

20

【請求項19】

ポリペプチドが、ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるポリペプチドが得られる変異を含む0-ヘリックスを有する、請求項17記載の方法。

【請求項20】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンの、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Ile、Leu、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Tyr、Cys、Thr、Asn、およびGlnからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項19記載の方法。

【請求項21】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンからチロシンへの置換である、請求項19記載の方法。

30

【請求項22】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項23】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項21記載の方法。

【請求項24】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項22記載の方法。

40

【請求項25】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項23記載の方法。

【請求項26】

デオキシリボヌクレオシド三リン酸が、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、dUTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPからなる群より選択される、請求項16記載の方法。

【請求項27】

ターミネーターヌクレオチドがddTTP、ddATP、ddGTP、ddITP、およびddCTPからなる群

50

より選択される、請求項16記載の方法。

【請求項28】

以下を含む、二本鎖DNA分子を増幅する方法：

(a) 第一のプライマーが、DNA分子の第一の鎖の配列と相補的であって、かつ第二のプライマーがDNA分子の第二の鎖の配列と相補的である、第一と第二のプライマーを提供する段階；

(b) 第一の鎖に対して相補的な第三のDNA分子と、第二の鎖に対して相補的な第四のDNA分子が合成される条件下で、請求項6記載のポリペプチドの存在下において、第一の鎖に第一のプライマーをハイブリダイズさせ、かつ第二の鎖に第二のプライマーをハイブリダイズさせる段階。

【請求項29】

以下をさらに含む、請求項28記載の方法：

(c) 第一および第三の鎖、第二および第四の鎖を変性させる段階；ならびに

(d) (a) から (c) の段階を1回または複数回繰り返す段階。

【請求項30】

ポリペプチドが、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、その変異体、断片、および変異体の断片からなる群より選択され、変異体、断片、または変異体の断片が、DNAポリメラーゼ活性を有する、請求項29記載の方法。

【請求項31】

ポリペプチドが、(1) DNAポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異、(2) ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるDNAポリメラーゼが得られる変異、および(3) ポリペプチドの活性の熱安定性を増加させる変異からなる群より選択される少なくとも一つの変異を有する、請求項30記載の方法。

【請求項32】

ポリペプチドが、ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるポリペプチドが得られる変異を含む0-ヘリックスを有する、請求項30記載の方法。

【請求項33】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンの、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Ile、Leu、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Tyr、Cys、Thr、Asn、およびGlnからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項32記載の方法。

【請求項34】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンからチロシンへの置換である、請求項32記載の方法。

【請求項35】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項32記載の方法。

【請求項36】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項34記載の方法。

【請求項37】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項35記載の方法。

【請求項38】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項36記載の方法。

【請求項39】

請求項6記載のポリペプチドを含む第一の容器を含む、DNA分子をシーケンシングするためのキット。

【請求項40】

10

20

30

40

50

一つまたは複数のターミネーターヌクレオチドを含む第二の容器、および一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸を含む第三の容器からなる群より選択される一つまたは複数の容器をさらに含む、請求項39記載のキット。

【請求項41】

ポリペプチドが、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、その変異体、断片、および変異体の断片からなる群より選択され、変異体、断片、または変異体の断片が、DNAポリメラーゼ活性を有する、請求項39記載のキット。

【請求項42】

ポリペプチドが、(1) DNAポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異、(2) ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるDNAポリメラーゼが得られる変異、および(3) ポリペプチドの活性の熱安定性を増加させる、変異からなる群より選択される少なくとも一つの変異を有する、請求項41記載のキット。

【請求項43】

ポリペプチドが、ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるポリペプチドが得られる変異を含む0-ヘリックスを有する、請求項41記載のキット。

【請求項44】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンの、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Ile、Leu、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Tyr、Cys、Thr、Asn、およびGlnからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項43記載のキット。

【請求項45】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンからチロシンへの置換である、請求項43記載のキット。

【請求項46】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項43記載のキット。

【請求項47】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項45記載のキット。

【請求項48】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項46記載のキット。

【請求項49】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項47記載のキット。

【請求項50】

デオキシリボヌクレオシド三リン酸が、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、dUTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPからなる群より選択される、請求項40記載のキット。

【請求項51】

ターミネーターヌクレオチドがddTTP、ddATP、ddGTP、ddITP、およびddCTPからなる群より選択される、請求項40記載のキット。

【請求項52】

ピロホスファターゼを含む容器をさらに含む、請求項39記載のキット。

【請求項53】

請求項6記載のポリペプチドを含む第一の容器を含む、DNA分子を増幅するためのキット。

【請求項54】

一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸を含む第二の容器をさらに含む、

10

20

30

40

50

請求項53記載のキット。

【請求項55】

ポリペプチドが、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、その変異体、断片、および変異体の断片からなる群より選択され、変異体、断片、または変異体の断片が、DNAポリメラーゼ活性を有する、請求項53記載のキット。

【請求項56】

ポリペプチドが、(1) DNAポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異、(2) ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるDNAポリメラーゼが得られる変異、および(3) ポリペプチドの活性の熱安定性を増加させる変異からなる群より選択される少なくとも一つの変異を有する、請求項55記載のキット。

10

【請求項57】

ポリペプチドが、ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるポリペプチドが得られる変異を含む0-ヘリックスを有する、請求項55記載のキット。

【請求項58】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンの、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Ile、Leu、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Tyr、Cys、Thr、Asn、およびGlnからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項57記載のキット。

【請求項59】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンからチロシンへの置換である、請求項57記載のキット。

20

【請求項60】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項57記載のキット。

【請求項61】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項59記載のキット。

【請求項62】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項60記載のキット。

30

【請求項63】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項61記載のキット。

【請求項64】

デオキシリボヌクレオシド三リン酸が、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、dUTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPからなる群より選択される、請求項53記載のキット。

【請求項65】

ピロホスファターゼを含む容器をさらに含む、請求項53記載のキット。

40

【請求項66】

以下を含む、DNA分子を合成する方法：

(a) プライマーを第一の核酸分子にハイブリダイズさせて、複合体を形成する段階；および

(b) 第一の核酸分子の全てまたは一部と相補的な第二のDNA分子を合成するために十分な条件下で、請求項6記載のポリペプチドおよび一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下において、複合体をインキュベートする段階。

【請求項67】

プライマーおよび/または一つもしくは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸が蛍光標識されている、請求項66記載の方法。

50

## 【請求項68】

ポリペプチドが、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、その変異体、断片、および変異体の断片からなる群より選択され、変異体、断片、または変異体の断片が、DNAポリメラーゼ活性を有する、請求項66記載の方法。

## 【請求項69】

ポリペプチドが、(1) DNAポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異、(2) ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるDNAポリメラーゼが得られる変異、および(3) ポリペプチドの活性の熱安定性を増加させる変異からなる群より選択される少なくとも一つの変異を有する、請求項68記載の方法。

## 【請求項70】

ポリペプチドが、ジデオキシヌクレオチドを区別しなくなるポリペプチドが得られる変異を含む0-ヘリックスを有する、請求項68記載の方法。

## 【請求項71】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンの、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Ile、Leu、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Tyr、Cys、Thr、Asn、およびGlnからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項70記載の方法。

## 【請求項72】

0-ヘリックスにおける変異が、表2のポリペプチドの754位に対応する位置におけるフェニルアラニンからチロシンへの置換である、請求項70記載の方法。

## 【請求項73】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項70記載の方法。

## 【請求項74】

ポリペプチドが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させるさらなる変異をさらに含む、請求項72記載の方法。

## 【請求項75】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項73記載の方法。

## 【請求項76】

さらなる変異が、表6のポリペプチドのアミノ酸1位～304位に対応するアミノ酸の全てまたは一部の欠失である、請求項74記載の方法。

## 【請求項77】

デオキシリボヌクレオシド三リン酸が、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、dUTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPからなる群より選択される、請求項66記載の方法。

## 【請求項78】

ポリペプチドが、表2のポリメラーゼの724位におけるアルギニンに対応するアミノ酸の、Asp、Glu、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Gln、Asn、Lys、およびHisからなる群より選択されるアミノ酸への置換を有する、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の配列を有するポリペプチド、およびその断片。

## 【請求項79】

変異が、表2のポリメラーゼの724位におけるアルギニンに対応するアミノ酸の、His、Lys、Tyr、およびAlaからなる群より選択されるアミノ酸への置換である、請求項78記載のポリペプチド。

## 【請求項80】

DNAポリメラーゼが、ポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異をさらに含む、請求項78記載のポリペプチド。

## 【請求項81】

10

20

30

40

50

請求項78記載のポリペプチドをコードする組換え型核酸分子。

【請求項 8 2】

請求項78記載のポリペプチドをコードする組換え型核酸分子を含む宿主細胞。

【請求項 8 3】

以下を含む、ポリペプチドを産生する方法：

- (a) 請求項82記載の宿主細胞を培養する段階；
- (b) ポリペプチドを発現させる段階；および
- (c) ポリペプチドを単離する段階。

【請求項 8 4】

以下を含む、DNA分子をシーケンシングする方法：

- (a) プライマーを第一のDNA分子にハイブリダイズさせて、複合体を形成する段階；
- (b) 複合体をデオキシリボヌクレオシド三リン酸、請求項78記載のポリペプチド、およびターミネーター分子に接触させて、混合物を形成する段階；
- (c) 第一のDNA分子と相補的なDNA分子のランダムな集団を合成するために十分な条件下で混合物をインキュベートする段階であって、合成されたDNA分子がその3'末端でターミネーターを含む段階；ならびに
- (d) ヌクレオチド配列の少なくとも一部を決定することができるように、合成されたDNA分子を大きさによって分離する段階。

10

【請求項 8 5】

デオキシリボヌクレオシド三リン酸が、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、dUTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPからなる群より選択される、請求項84記載のシーケンシング法。

20

【請求項 8 6】

ターミネーターヌクレオチドがddTTP、ddATP、ddGTP、ddITP、またはddCTPからなる群より選択される、請求項84記載のシーケンシング法。

【請求項 8 7】

プライマーが検出可能な部分を含む、請求項84記載のシーケンシング法。

【請求項 8 8】

検出可能な部分が蛍光部分である、請求項87記載のシーケンシング法。

【請求項 8 9】

以下を含む、二本鎖DNA分子を増幅する方法：

- (a) 第一のプライマーがDNA分子の第一の鎖の配列と相補的であって、かつ第二のプライマーがDNA分子の第二の鎖の配列と相補的である、第一および第二のプライマーを提供する段階；
- (b) 第一の鎖と相補的な第三のDNA分子、および第二の鎖と相補的な第四のDNA分子が合成される条件下で、請求項6記載のポリペプチドの存在下において、第一のプライマーを第一の鎖にハイブリダイズさせ、かつ第二のプライマーを第二の鎖にハイブリダイズさせる段階；
- (c) 第一および第三の鎖、ならびに第二および第四の鎖を変性させる段階；ならびに選択的に
- (d) 段階(a)から(c)を1回または複数回繰り返す段階。

30

40

【請求項 9 0】

クロストリジウムDNAポリメラーゼが、請求項78記載の変異体クロストリジウムDNAポリメラーゼ、および変異体クロストリジウムDNAポリメラーゼの断片からなる群より選択され、断片がDNAポリメラーゼ活性を有する、請求項6記載のポリペプチドを含む容器、および以下の一つもしくは複数を含む一つまたは複数の容器を含む、DNA分子をシーケンシングするためのキット：

- (a) 一つまたは複数のジデオキシリボヌクレオシド三リン酸；および
- (b) 一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸。

【請求項 9 1】

50

ピロホスファターゼを含む容器をさらに含む、請求項90記載のシーケンシングするためのキット。

【請求項92】

請求項6記載のポリペプチドを含む容器、および以下の一つまたは複数を含む一つまたは複数の容器を含む、DNA分子を増幅するためのキット：

- (a) 一つまたは複数の緩衝剤、または緩衝塩；および
- (b) 一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸。

【請求項93】

ピロホスファターゼを含む容器をさらに含む、請求項92記載の増幅するためのキット。

【請求項94】

以下を含む、DNA分子を合成する方法：

- (a) プライマーを第一の核酸分子にハイブリダイズさせて、複合体を形成する段階；および
- (b) 第一のDNA分子の全てまたは一部と相補的な第二のDNA分子を合成するために十分な条件下で、請求項6記載のポリペプチドおよび一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下において、複合体をインキュベートする段階。

【請求項95】

プライマーおよび/または一つもしくは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸が蛍光標識されている、請求項94記載のDNA分子を合成する方法。

【請求項96】

以下を含む、RNAを相補的DNA(cDNA)に逆転写して、cDNAを増幅する方法：

- (a) 請求項6記載のポリペプチドの存在下で、第一のプライマーをRNA分子にハイブリダイズさせて、反応混合物を形成する段階；
- (b) 標的RNAに対して相補的なcDNA分子が合成される条件下で、反応混合物をインキュベートする段階；
- (c) 反応混合物を処理して一本鎖cDNAを提供する段階；
- (d) 伸長産物が二本鎖cDNA分子を提供するように合成される条件下で、本発明のDNAポリメラーゼの存在下において、第二のプライマーをcDNA分子にハイブリダイズさせる段階；および
- (e) ポリメラーゼ連鎖反応によって(d)の二本鎖cDNA分子を増幅する段階。

【請求項97】

請求項6記載のポリペプチドを含む第一の容器；ならびに一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸を含む第二の容器、および熱安定性のDNAポリメラーゼを含む第三の容器からなる群より選択される一つまたは複数の容器を含む、RT/PCRのためのキット。

【請求項98】

マンガンおよび/またはマグネシウムの存在下で活性が生じる、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有する核酸ポリメラーゼ。

【請求項99】

1を超えるマンガン/マグネシウム比の存在下で活性が生じる、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有する核酸ポリメラーゼ。

【請求項100】

少なくとも2のマンガン/マグネシウム比の存在下で活性が生じる、請求項99記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項101】

少なくとも4のマンガン/マグネシウム比の存在下で活性が生じる、請求項99記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項102】

ポリメラーゼが、DNA依存性DNAポリメラーゼをさらに有し、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性がRNA依存性DNAポリメラーゼ活性と同じマンガン/マグネシウム比で生じる、請求項

10

20

30

40

50

98～101のいずれか一項記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 3】

マンガンおよび／またはマグネシウムの存在下で活性が生じる、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有する核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 4】

1を超えるマンガン／マグネシウム比の存在下で活性が生じる、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有する核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 5】

少なくとも約2のマンガン／マグネシウム比の存在下で活性が生じる、請求項104記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 6】

少なくとも約4のマンガン／マグネシウム比の存在下で第一の活性が生じる、請求項105記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 7】

活性が、マンガン濃度約0.1mMから5.0 mMの存在下で生じる、請求項98記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 8】

活性が、マンガン濃度約0.5mMから3 mMの存在下で生じる、請求項98記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 0 9】

活性が、マンガン濃度約1mMから2.5 mMの存在下で生じる、請求項98記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 1 0】

活性が、マグネシウム濃度約0mMから約2 mMの存在下で生じる、請求項98～101および請求項103～109のいずれか一項記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 1 1】

活性が、マグネシウム濃度約0mMから約2 mMの存在下で生じる、請求項102記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 1 2】

活性がマグネシウムの非存在下で生じる、請求項110記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 1 3】

活性がマグネシウムの非存在下で生じる、請求項111記載の核酸ポリメラーゼ。

【請求項 1 1 4】

RNA依存性DNAポリメラーゼ比活性およびDNA依存性DNAポリメラーゼ比活性を有するポリペプチドであって、DNA依存性DNAポリメラーゼ比活性に対するRNA依存性DNAポリメラーゼ比活性の比が約0.05より大きいポリペプチド。

【請求項 1 1 5】

比が約0.01より大きい、請求項114記載のポリペプチド。

【請求項 1 1 6】

比が約0.2より大きい、請求項114記載のポリペプチド。

【請求項 1 1 7】

RNA依存性DNAポリメラーゼ比活性およびDNA依存性DNAポリメラーゼ比活性を有するポリペプチドであって、RNA依存性比活性が約500単位/mgポリペプチドより大きいポリペプチド。

【請求項 1 1 8】

DNA依存性DNAポリメラーゼ比活性が約10,000単位/mgポリペプチドより大きい、請求項117記載のポリペプチド。

【請求項 1 1 9】

RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が約1,000単位/mgポリペプチドより大きい、請求項118記載のポリペプチド。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 2 0】

RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が約2,000単位/mgポリペプチドより大きい、請求項118記載のポリペプチド。

## 【請求項 1 2 1】

RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が約3,000単位/mgポリペプチドより大きい、請求項118記載のポリペプチド。

## 【請求項 1 2 2】

RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が約4,000単位/mgポリペプチドより大きい、請求項118記載のポリペプチド。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、分子生物学の分野に関する。特に、本発明は、ヌクレオチドポリメラーゼ活性を有するポリペプチド、およびポリメラーゼ活性を増強する方法を提供する。本発明のポリペプチドまたはポリメラーゼは、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性とRNA依存性DNAポリメラーゼ活性、すなわち逆転写酵素（RT）活性の双方を有してもよい。本発明のポリペプチドまたはポリメラーゼは、核酸合成反応、DNAシーケンシング反応、増幅反応、cDNA合成反応、および複合cDNA合成増幅反応、例えばRT-PCRを含むがこれらに限定されない如何なる応用に用いてもよい。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

関連技術

DNAポリメラーゼは、核酸鋳型の全てまたは一部と相補的であるDNA分子の形成を合成する。プライマーが一本鎖鋳型にハイブリダイズすると、ポリメラーゼは、5'から3'方向にDNAを合成する、すなわち増殖しつつある鎖の3'ヒドロキシル基にヌクレオチドを連続的に付加する。このように、例えば、デオキシリボヌクレオシド三リン酸（dNTPs）およびプライマーの存在下では、一本鎖核酸鋳型と相補的である新しいDNA分子を合成することができる。典型的に、RNAまたはDNA鋳型は、相補的DNA分子を合成するために用いられる。しかし、キメラ鋳型または改変核酸鋳型のような他の鋳型も同様に、重合化核酸の相補的分子を合成するために用いることができる。DNA依存性DNAポリメラーゼは、DNA鋳型を利用して鋳型の少なくとも一部と相補的であるDNA分子を生成する。RNA依存性DNAポリメラーゼ、すなわち逆転写酵素は、RNA鋳型を利用して鋳型の一部と少なくとも相補的なDNA鎖、すなわちcDNAを生成する。逆転写酵素の一般的な応用は、mRNAをcDNAに転写することであった。

30

## 【0003】

ポリメラーゼ活性の他に、DNAポリメラーゼは、一つまたは複数のさらなる触媒活性を有してもよい。典型的に、DNAポリメラーゼは、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性および5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよい。これらの活性のそれぞれは、タンパク質の特定の領域またはドメインに局在している。大腸菌のPol IIにおいて、N末端ドメイン（アミノ酸1～324個）は、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性をコードし、中央のドメイン（アミノ酸324～517個）は、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性をコードし、C末端ドメイン（アミノ酸521～928個）はDNAポリメラーゼ活性をコードする。スプチリシン消化によって、大腸菌Pol IIを二つの断片に切断すると、大きいほうの断片（クレノウ断片）は、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性およびDNAポリメラーゼ活性を有し、小さいほうの断片は5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を有する。

40

## 【0004】

上記の大腸菌ポリメラーゼの他に、DNAポリメラーゼは、多様な中温性微生物から単離されている。これらの中温性DNAポリメラーゼの多くが同様にクローニングされている。Linらは、大腸菌においてT4 DNAポリメラーゼをクローニングして発現させた（Proc. Natl

50

. Acad. Sci. USA 84: 7000~7004 (1987) )。Taborら (米国特許第4,795,699号) は、クローニングしたT7 DNAポリメラーゼについて記述したが、Minkleyら (J. Biol. Chem. 259: 10386~10392 (1984) ) およびChatterjee (米国特許第5,047,342号) はそれぞれ、大腸菌DNAポリメラーゼIについて、およびT5 DNAポリメラーゼのクローニングについて記述している。

#### 【0005】

DNAポリメラーゼはまた、多様な好熱性微生物からも単離およびクローニングされている。これらの酵素は典型的に、重合化活性に関して中温性微生物から得られた酵素より高い至適温度を有する。サームス・アクアチクス (*Thermus aquaticus*)、サームス・サーモフィルス (*Thermus thermophilus*)、ならびにバチルス (*Bacillus*)、サーモコッカス (*Thermococcus*)、スルフォブス (*Sulfobus*)、およびピロコッカス (*Pyrococcus*) 属の種を含むがこれらに限定されない多数の好熱性微生物において、熱安定性のDNAポリメラーゼが発見されている。これらの酵素の熱安定性は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を含む多数の応用に用いられている。

10

#### 【0006】

ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は、試料から標的核酸配列を増幅するために用いられる。PCRは、標的DNAの変性、標的DNA分子の反対鎖上の特異的配列に対するオリゴヌクレオチドプライマーのハイブリダイゼーション、およびDNAポリメラーゼ、通常熱安定性DNAポリメラーゼによるこれらのプライマーのその後の伸長を利用して、新しい二本鎖DNAを生成し、それら自身がさらなるラウンドのハイブリダイゼーションおよび伸長の鋳型として作用しうる。PCR反応において、サイクルのそれぞれの繰り返し時に、反応に存在する特定の配列の量が倍加するように、1サイクルの産物が次のサイクルの鋳型として作用する。これによって、指数的な増幅プロセスが起こる。用いたポリメラーゼが熱安定な酵素である場合、熱によってポリメラーゼ活性が破壊されないため、毎回の変性段階後に新しいポリメラーゼを加える必要はない。

20

#### 【0007】

PCRによって増幅されるヌクレオチド配列がRNAである場合、慣例的に、核酸分子を、プライマーの存在下で最初に逆転写酵素によって処理して、増幅のためのcDNA鋳型を提供する。逆転写酵素/ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) の場合、DNAプライマーを標的RNA分子の鎖にハイブリダイズさせて、逆転写酵素によるこのプライマーのその後の伸長によって、PCRの鋳型として作用しうる新しい鎖のDNAが生成される。鋳型RNA分子と相補的なDNA分子の調製は、第一鎖反応と呼ばれる。DNA鋳型の調製は、RNA二次構造によって引き起こされた逆転写酵素反応の早期終了が起こらないようにするために、好ましくは上昇した温度で行う。残念なことに、典型的に用いられる逆転写酵素は、所望の高温、例えば約50 を超える温度では効率的ではない。さらに、逆転写酵素は典型的に、DNA依存性DNAポリメラーゼと適合性でない反応条件を必要とする。これは、その後の増幅反応を行うために、第一鎖反応の後に反応条件を操作する必要があり、それによって、実質的に反応の時間と費用がかかり、反応混合物が汚染するリスクを導入する。

30

#### 【0008】

RT-PCR反応において第一鎖反応を操作する必要性を回避するために用いられている一つのアプローチは、DNAポリメラーゼのみを用いること、そしてDNAポリメラーゼが逆転写酵素活性を示すように第一鎖反応の反応条件を改変することであった。このアプローチは、米国特許第5,310,652号、第5,322,770号、第5,407,800号、第5,561,058号、第5,641,864号、および第5,693,517号において証明されている。これらの特許は、Taqポリメラーゼの逆転写酵素活性を刺激するために二価陽イオンとして $Mn^{2+}$ を用いることを開示している。 $Mn^{2+}$ の存在はRT活性を刺激するが、これはまた、DNAポリメラーゼ活性によるヌクレオチドの誤取り込みを引き起こし、それによって増幅されたcDNAに誤りが導入される。

40

#### 【0009】

サームス・アクアチクス (Taq) からの熱安定性DNAポリメラーゼによって、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は実現可能となり、組換えDNA試験を補足する強力な技術が導入され、

50

遺伝および感染疾患の診断に役立った (Innisら (編) (1990)、「PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications」、アカデミック出版、サンジエゴ)。Taq DNAポリメラーゼはまた、逆転写酵素活性も有する (JonesおよびFoulkes (1989)、Nucleic Acids Res. 17: 8387~8388)。サームス・サーモフィルス (rTth) からの組換え型DNAポリメラーゼの逆転写酵素活性 (MyersおよびGelfand (1991)、Biochem. 30: 7661~7666) は、Taq DNAポリメラーゼより100倍高いことが報告されている。二つの酵素は有意なアミノ酸配列類似性を有するが、それらのRNA鋳型の利用能がそのように異なる理由は不明である。好熱性DNAポリメラーゼによる逆転写は、好熱性ポリメラーゼの場合のより高い反応温度が、典型的に中温性RTsの問題となるRNA二次構造を脱安定化させるために役立つことから、cDNA合成に関して一般的に用いられているモロニー Maus 白血病ウイルス (M-MLV) およびトリ骨髄芽球症ウイルス (AMV) RTのような中温性レトロウイルス逆転写酵素 (RTs) と比較して長所を有する (DeStefanoら (1991)、J. Biol. Chem. 266: 7423~7431; Harrisonら、(1998)、Nucleic Acids Res. 26: 3433~3442; Wuら (1996)、J. Virol. 70: 7132~7142)。逆転写および逆転写カップリングPCR増幅 (RT-PCR) のために好熱性DNAポリメラーゼを用いることおよびこれを用いる長所が記述されている (MyersおよびGelfand (1991))。しかし、RNAをコピーする場合にrTth DNAポリメラーゼを用いる短所の一つは、二価金属として $Mg^{2+}$ ではなくて $Mn^{2+}$ を用いる必要がある点である。 $Mn^{2+}$ が存在すると、cDNA合成の際の誤差率が高くなり (CadwellおよびJoyce、(1992)、PCR Methods and Applications 2、28~33)、PCR増幅の際のDNA産物の収率が減少する (Leungら (1989)、Technique 1: 11~15)。逆転写段階の際に導入された $Mn^{2+}$ の影響を除去するために、RT-PCRのPCR段階で特殊な手段を講じなければならない (MyersおよびGelfand (1991))。

10

20

#### 【0010】

このように、重合および/または逆転写反応、例えばRT-PCR反応を行うための改善された材料および方法が当技術分野でなお必要である。この必要性および他の必要性は、本発明によって満たされる。本発明は、上昇した温度で、および好ましくは $Mg^{2+}$ および/またはその塩の存在下でRNAを効率よくコピーするために用いることができるDNAポリメラーゼのみならず、増加した逆転写酵素活性を有する、および/または $Mg^{2+}$ の存在下で逆転写酵素活性を有するような、都合のよい性質を獲得した他の生物からの変異体DNAポリメラーゼを同定するために、好熱性細菌を含む多数の微生物の調査を提供する。本発明は、そのような生物からのDNAポリメラーゼ遺伝子を提供する。本発明のDNAポリメラーゼは、好ましくは $Mg^{2+}$ の存在下で効率よくRNAをコピーする。そのクローニング、精製、および予備的な特徴付けについて記述する。

30

#### 【発明の開示】

#### 【0011】

#### 発明の簡単な概要

一つの局面において、本発明は、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよいポリペプチドまたはポリメラーゼ、そのようなポリペプチドを含む組成物および反応混合物、そのようなポリペプチドをコードする核酸分子 (例えば、ベクター) と共に、そのようなポリペプチドをコードする核酸分子によって形質転換した宿主細胞を提供する。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドの一つまたは複数の活性は熱安定性である。いくつかの態様において、RNA依存性およびDNA依存性DNAポリメラーゼ活性は熱安定性である。いくつかの局面において、本発明のポリペプチドは、熱安定性であっても中温性であってもよいPolI型DNAポリメラーゼであってもよい。いくつかの態様において、ポリペプチドは、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼであってもよい。本発明のポリペプチドは、一つまたは複数のさらなる活性、例えば5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよい。いくつかの態様において、ポリペプチドは、減少したまたは実質的に減少した5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよく、および/または減少または実質的に減少した3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよい。もう一つの局面において、本発明のポリペ

40

50

ブチドは、5'-3'エキソヌクレアーゼおよび/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を欠損する、または検出不能のレベルを有してもよい。

#### 【0012】

一つの局面において、本発明のポリペプチドは、 $Mg^{2+}$ またはその塩（例えば、 $MgCl$ 、 $MgSO_4$ 、 $MgHPO_4$ 等）の存在下で起こってもよい一つまたは複数の核酸ポリメラーゼ活性（例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性）を有するポリペプチドであってもよい。好ましい局面において、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性およびRNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、 $Mg^{2+}$ の存在下で起こってもよい。一つの局面において、核酸ポリメラーゼ活性は $Mn^{2+}$ またはその塩の非存在下で起こってもよい。このように、一つの局面において、本発明は、 $Mg^{2+}$ の存在下で生じるが、 $Mn^{2+}$ の存在を必要としないRNA依存性DNAポリメラーゼ活性（すなわち、逆転写酵素活性）を有するポリペプチドを提供する。本発明のポリペプチドは、 $Mg^{2+}$ の存在下で、少なくとも約150、250、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、7,500、10,000、25,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000、250,000、300,000、400,000、または500,000単位/mgタンパク質であるRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の比活性レベルを有してもよい。このように、本発明のポリペプチドは、約150～約500,000、約150～約400,000、約150～約300,000、約150～約200,000、約150～約150,000、約150～約100,000、約150～約75,000、約150～約50,000、約150～約25,000、約150～約10,000、約150～約5,000、約150～約2,500、約150～約1,000、約150～約500、約150～約250、約500～約500,000、約500～約250,000、約500～約150,000、約500～約100,000、約500～約50,000、約500～約40,000、約500～約30,000、約500～約25,000、約500～約20,000、約500～15,000、約500～約10,000、約500～約5,000、約500～約4,000、約500～約3,000、約500～約2,500、約500～約2,000、約500～約1,500、約500～約1,000、約750～約500,000、約750～約250,000、約750～約150,000、約750～約100,000、約750～約50,000、約750～約40,000、約750～約30,000、約750～約25,000、約750～約20,000、約750～約15,000、約750～約10,000、約750～約5,000、約750～2,500、約750～約1,000、約1,000～約25,000、約1,000～約10,000、約1,000～約5,000、約1,000～約4,000、約1,000～約2,500、約25,000～約500,000、約25,000～約250,000、約25,000～約100,000、約25,000～約50,000、約50,000～約500,000、約50,000～約250,000、約50,000～約100,000、約100,000～約500,000、約100,000～約400,000、約100,000～約300,000、約100,000～約250,000、約100,000～約200,000、または約100,000～約150,000単位/mgタンパク質のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の比活性を有してもよい。比活性は、好ましくは本明細書に記述されるように決定される。一つの局面において、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性1単位は、本明細書に記載のアッセイ条件において、dNTPs 10 nmolを30分間で酸不溶性産物に組み入れるために必要な酵素量である。そのようなアッセイ条件には、上昇した温度、例えば、約45、50、55、60、62、65、68、70、72、または75またはそれ以上の温度、80、85、95、または100までの温度が含まれてもよい。適したアッセイ条件は、本明細書に記載される（例えば、実施例1において）。

#### 【0013】

本発明のポリペプチドは、 $Mg^{2+}$ またはその塩の存在下で、少なくとも約1,000、5,000、10,000、25,000、50,000、75,000、100,000、125,000、150,000、175,000、200,000、300,000、または500,000単位/mgタンパク質であるDNA依存性DNAポリメラーゼ活性の比活性レベルを有してもよい。このように、本発明のポリペプチドは、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性に関して約1,000～約500,000、約1,000～約300,000、約1,000～約200,000、約1,000～約100,000、約5,000～約500,000、約5,000～約250,000、約5,000～約150,000、約5,000～約100,000、約5,000～約75,000、約5,000～約50,000、約5,000～約25,000、約5,000～約15,000、約10,000～約500,000、約100,000～約250,000、約10,000～約150,000、約10,000～約100,000、約10,000～約75,000、約10,000～約50,000、約10,000～約40,000、約10,000～約25,000、約50,000～約500,000、約100,000～約500,000、約150,000～約500,000、約250,000～約500,000、約50,000～約300,000、約100,000～約300,000、約150,000～約300,000、約250,000～約300,000、約300,000～約500,000、約350,000～約500,000、約400,000～約500,000、

00～約500,000、約450,000～約500,000、または約150,000～約250,000単位/mgタンパク質の比活性を有してもよい。DNA依存性DNAポリメラーゼ活性1単位は、本明細書に記載のアッセイ条件において、dNTPs 10 nmolを30分間で酸不溶性産物に組み入れるために必要な酵素量である。そのようなアッセイ条件には、上昇した温度、例えば、約45、50、55、60、62、65、68、70、72、または75 またはそれ以上の温度、80、85、95、または100 までの温度が含まれてもよい。

#### 【0014】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドのDNA依存性比活性に対するRNA依存性DNAポリメラーゼの比活性の比(RNA:DNA)は、両者の活性を本明細書に記述のように決定した場合に、約0.025～約1、約0.025～約0.75、約0.025～約0.5、約0.025～約0.025～約0.4、約0.025～0.3、約0.025～約0.25、約0.025～約0.2、約0.025～約0.15、約0.025～約0.1、約0.025～約0.05、約0.05～約1、約0.05～約0.75、約0.05～約0.5、約0.05～約0.4、約0.05～約0.3、約0.05～約0.25、約0.05～約0.2、約0.05～約0.15、約0.05～約0.1、約0.1～約1、約0.1～約0.75、約0.1～約0.5、約0.1～約0.4、約0.1～約0.3、約0.1～約0.25、約0.1～約0.2、または約0.1～約0.15であってもよい。これらの比は、上昇した温度、例えば、約45、50、55、60、62、65、68、70、72、または75 またはそれ以上の温度、80、85、95、または100 までの温度で行われるアッセイによって決定してもよい。いくつかの態様において、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性比活性を決定するために用いられる温度は、DNA依存性DNAポリメラーゼ比活性を決定するために用いた温度と同じであってもよい。他の態様において、これらの温度は異なってもよい。

#### 【0015】

本発明のポリペプチドは、Tth DNAポリメラーゼ、Taq DNAポリメラーゼ、またはTne DNAポリメラーゼのような他の既知のDNAポリメラーゼと比較して、増加したRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。いくつかの局面において、本発明のポリペプチドに関するRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加は、Tth DNAポリメラーゼ、Taq DNAポリメラーゼ、および/またはTne DNAポリメラーゼと比較して少なくとも約5%、10%、25%、30%、50%、100%、150%、200%、300%、500%、1,000%、2,500%、または5,000%であってもよい。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加は、約5%～約5,000%、約5%～約2,500%、約5%～約1,000%、約5%～約500%、約5%～約250%、約5%～約100%、約5%～約50%、約5%～約25%、約25%～約5,000%、約25%～約2,500%、約25%～約1,000%、約25%～約500%、約25%～約250%、約25%～約100%、約25%～約50%、約100%～約5,000%、約100%～約2,500%、約100%～約1,000%、約100%～約500%、または約100%～約250%の範囲であってもよい。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加はまた、Tth DNAポリメラーゼ、Taq DNAポリメラーゼ、および/またはTne DNAポリメラーゼと比較した相対活性によって測定してもよい。好ましくは、本発明のポリペプチドのRNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、Tth DNAポリメラーゼ、Taq DNAポリメラーゼ、および/またはTne DNAポリメラーゼのRNA依存性DNAポリメラーゼ活性より、少なくとも約1.1、1.2、1.5、2、5、10、25、50、75、100、150、200、300、500、1,000、2,500、5,000、10,000、または25,000倍高い。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加は、約1.1倍～約25,000倍、約1.1倍～約10,000倍、約1.1倍～約5,000倍、約1.1倍～約2,500倍、約1.1倍～約1,000倍、約1.1倍～約500倍、約1.1倍～約250倍、約1.1倍～約100倍、約1.1倍～約50倍、約1.1倍～約25倍、約1.1倍～約10倍、約1.1倍～約5倍、約5倍～約25,000倍、約5倍～約5,000倍、約5倍～約1,000倍、約5倍～約500倍、約5倍～約100倍、約5倍～約50倍、約5倍～約25倍、約50倍～約25,000倍、約50倍～約10,000倍、約50倍～約5,000倍、約50倍～約2,500倍、約50倍～約1,000倍、約50倍～約500倍、約50倍～約250倍、または約50倍～約100倍の範囲であってもよい。好ましくは、そのような活性は、本明細書に記載の条件で決定して、Tth、Tne、および/またはTaq DNAポリメラーゼに対する本発明のポリペプチドの活性の増加倍数を比較して計算する。一つの局面において、活性は、 $Mg^{2+}$ の存在下で決定して、好ましくは調べる酵素にとって最適な条件(例えば、温度、pH、イオン強度等)で行う。そのような条件には、上昇した温度、例えば、約45、50、55、60、62、65、68、70、72

、または75 またはそれ以上の温度、80 、85 、95 、または100 までの温度が含まれてもよい。

【0016】

本発明のポリペプチドは、本来それらを発現する生物から単離してもよい。または、ポリペプチドをコードする核酸をクローニングして、適当な宿主細胞に導入してもよい。本発明のポリペプチドはまた、本発明のポリメラーゼをコードするように核酸分子を変異または改変させることによって調製してもよい。本発明のこの局面に従うポリペプチドは、 $Mg^{2+}$  依存的逆転写酵素活性に関連した一つまたは複数のモチーフを含んでもよい。そのようなモチーフには、 $Mg^{2+}$  依存的活性に関連したQ-ヘリックス配列、および本明細書において同定された位置での特定のアミノ酸残基の存在が含まれるがこれらに限定されない。代表的なQ-ヘリックスは、RY-X<sub>8</sub>-Y-X<sub>3</sub>-SFAER（配列番号：）を有してもよく、式中、Xは任意のイミノまたはアミノ酸である。他の代表的なQ-ヘリックス（表35および37を参照されたい）には、大腸菌DNAポリメラーゼI（表32）の配列のアミノ酸823～842位、サームス・アクアチクス（Taq）DNAポリメラーゼのアミノ酸728～747位（表25）、および表6に示すカルジバチルス・セルロボランス（*Caldibacillus cellulosovorans*）のCompA.2 DNAポリメラーゼアミノ酸配列のアミノ酸820～838位が含まれる。それぞれのXは、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrを表してもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸を表してもよい。 $Mg^{2+}$  依存的活性に関連したQ-ヘリックスモチーフには、Q-ヘリックス（配列番号：）の11位が、15位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にフェニルアラニンまたはチロシン（FまたはY）であってもよいQ-ヘリックスが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、Q-ヘリックス（配列番号：）の15位は、11位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にセリンまたはアスパラギン（SまたはN）であってもよい。いくつかの態様において、Q-ヘリックス（配列番号：）の16位は、11位および/または15位のアミノ酸残基とは無関係に、チロシンまたはフェニルアラニン（YまたはF）であってもよい。一つの態様において、11位はフェニルアラニン残基であってもよいが、15位はセリン残基であって、16位はフェニルアラニンである。もう一つの態様において、11位はチロシンであってもよいが、15位はセリンであってもよく、16位はフェニルアラニンであってもよい。

【0017】

もう一つの局面において、本発明のポリペプチドには、表6に示すカルジバチルス・セルロボランスCompA.2（CompA.2）DNAポリメラーゼアミノ酸配列のQ628、I659、Q668、F669、および/またはQ753に対応する位置で一つまたは複数の特定のアミノ酸残基を有するポリペプチドが含まれる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、Q628位に対応する位置で、リジンまたはグルタメート残基ではない残基が含まれてもよい。適したアミノ酸残基には、Ala、Cys、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrが含まれる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、CompA.2ポリメラーゼのQ628位に対応する位置でグルタミン残基を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのI659位に対応する位置でグリシンではない残基が含まれてもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれ、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置で疎水性残基、例えば、Ile、Val、および/またはLeuを有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ668位に対応する位置でセリンではない残基が含まれてもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれ、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、CompA.2 DNAポリメラーゼのF669位に対応する位置でアスパラギン酸またはグルタメートでな

い残基を有してもよい。適した残基には、Ala、Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれ、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置で芳香族アミノ酸、例えばフェニルアラニンを有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ753位に対応する位置でアラニンまたはバリンでない残基が含まれてもよい。適した残基には、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれ、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドはこの位置でグルタミンを有してもよい。

10

# 【 0 0 1 8 】

一つの局面において、本発明は、対象となる生物（例えば、真核細胞、原核細胞、ウイルス等）から単離および／またはクローニングしてもよい核酸ポリメラーゼ活性を有するポリペプチドを提供する。適した生物には、古細菌および真正細菌が含まれるがこれらに限定されない。ポリペプチドは、アカントアメーバ（*Acanthamoeba*）、アシネトバクター（*Acinetobacter*）、放線菌（*Actinomyces*）、アグロバクテリウム（*Agrobacterium*）、アニサキス（*Anisakids*）、回虫（*Ascaris*）、アスペルギルス（*Aspergillus*）、アゾモナス（*Azomonas*）、アゾトバクター（*Azotobacter*）、バベシア（*Babesia*）、バチルス（*Bacillus*）、バクテロイデス（*Bacteroides*）、バランチジウム（*Balantidium*）、デロビブリオ（*Bdellovibrio*）、ビフィドバクテリウム（*Bifdobacterium*）、ボルデテラ（*Bordetella*）、ボレリア（*Borrelia*）、ブラジリゾビウム（*Bradyrhizobium*）、ブルセラ（*Brucella*）、カルジバチルス（*Caldibacillus*）、カルジセルロシルプトル（*Caldicellulosi*ruptor）、カンピロバクター（*Campylobacter*）、カンジダ（*Candida*）、セラトシスチス（*Ceratocystis*）、クラミジア（*Chlamydia*）、クロロビウム（*Chlorobium*）、クロロフレクス（*Chloroflexus*）、クロマチウム（*Chromatium*）、シトロバクター（*Citrobacter*）、クロストリジウム（*Clostridium*）、コリネバクテリウム（*Corynebacterium*）、コクシエラ（*Coxiella*）、クリフォネクトリア（*Cryphonectria*）、クリプトスポリジウム（*Cryptosporidium*）、ジクチオグロムス（*Dictyoglomus*）、エキノコッカス（*Echinococcus*）、エトアメーバ（*Etamoeba*）、エンテロバクター（*Enterobacter*）、エンテロビウス（*Enterobius*）、エンテロコッカス（*Enterococcus*）、大腸菌（*Escherichia*）、フランシセラ（*Francisella*）、フソバクテリウム（*Fusobacterium*）、ガンビエルディスクス（*Gambierdiscus*）、ガードネレラ（*Gardnerella*）、テングサ（*Gelidium*）、ジアルジア（*Giardia*）、ハロアーキュラ（*Haloarcula*）、ハロバクテリウム（*Halobacterium*）、ヘリコバクター（*Helicobacter*）、ヘモフィルス（*Haemophilus*）、イソスポラ（*Isospora*）、クレブシエラ（*Klebsiella*）、ラクトバシラス（*Lactobacillus*）、レジオネラ（*Legionella*）、レプトスピラ（*Leptospira*）、リステリア（*Listeria*）、モラキセラ（*Moraxella*）、ケカビ（*Mucor*）、マイコバクテリウム（*Mycobacterium*）、マイコプラズマ（*Mycoplasma*）、ネグレリア（*Naegleria*）、ナイセリア（*Neisseria*）、アメリカ鉤虫（*Necator*）、ノカルジア（*Nocardia*）、ノセマ（*Nosema*）、肺吸虫（*Paragonimus*）、パストツレラ（*Pasteurella*）、ペニシリウム（*Penicillium*）、フィトフトラ（*Phytophthora*）、ピチロスポルム（*Pityrosporum*）、プラスモジウム（*Plasmodium*）、ニューモシスチス（*Pneumocystis*）、プロピオニバクテリウム（*Propionibacterium*）、プロテウス（*Proteus*）、シュードモナス（*Pseudomonas*）、リゾプス（*Rhizopus*）、リケッチア（*Rickettsia*）、リゾビウム（*Rhizobium*）、ロドシュードモナス（*Rhodopseudomonas*）、酵母菌（*Saccharomyces*）、サルモネラ（*Salmonella*）、シゾサッカロミセス（*Schizosaccharomyces*）、セラチア（*Serratia*）、赤痢菌（*Shigella*）、住血吸虫（*Schistosoma*）、ブドウ球菌（*Staphylococcus*）、ステラ（*Stella*）、連鎖球菌（*Streptococcus*）、条虫（*Taenia*）、サーマトガ（*Thermatoga*）、サームス（*Thermus*）、トキソプラズマ（*Toxoplasmosis*）、トレポネマ（*Treponema*）、旋毛虫（*Trichinella*）、トリコモナス（*Trichomonas*）、トリパノソマ（*Tripanosoma*）、バイヨネラ（*Veillonella*）、ビブリオ（*Vibrio*）、エル

20

30

40

50

シニア (*Yersinia*) 属および本発明の実践において用いられる種の一つまたは複数の真正細菌から単離してもよく、および/またはそのようなポリペプチドをコードする核酸をそれらからクローニングしてもよい。ポリペプチドは、ピロジクチウム (*Pyrodictium*)、サーモプロテウス (*Thermoproteus*)、サーモコッカス (*Thermococcus*)、メタノコッカス (*Methanococcus*)、メタノバクテリウム (*Methanobacterium*)、メタノミクロビウム (*Methanomicrobium*)、およびハロバクテリウム属の一つまたは複数の古細菌から単離してもよく、および/またはそのようなポリペプチドをコードする核酸をそれらからクローニングしてもよい。

【0019】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、上記を含むがこれらに限定されない適した生物から単離してもよく、および/またはポリペプチドをコードする核酸をそれらからクローニングしてもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、クロストリジウム種 (例えば、クロストリジウム・ステルコラリウム (*Clostridium sterco-  
rarium*)、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス (*Clostridium thermosulfurogenes*) 等)、カルジバチルス種 (例えば、カルジバチルス・セルロバランスCompA.2)、カルジセルロシルプトル種 (例えば、カルジセルロシルプトルTok13B、カルジセルロシルプトルTok7B、カルジセルロシルプトルRT69B)、バチルス種 (例えば、バチルス・カルドリチクス (*Bacillus caldolyticus*) EA1)、サームス種 (例えば、サームスRT41A)、ジクチオグロムス種 (例えば、ジクチオグロムス・サーモフィルム (*Dictyoglomus thermophilu-  
m*))、スピロヘータ (*Spirochaete*) 種、およびテピドモナス (*Tepidomonas*) 種を含むがこれらに限定されない一つまたは複数の真正細菌から単離してもよく、またはそのよう  
なポリペプチドをコードする核酸をそれらからクローニングしてもよい。

10

20

【0020】

いくつかの局面において、本発明のポリペプチドには、好熱性または中温性であってもよいPolII型DNAポリメラーゼが含まれる。他の局面において、本発明のポリペプチドには、好熱性または中温性であってもよいPol III型DNAポリメラーゼが含まれる。

【0021】

本発明はまた、一つまたは複数の所望の特徴 (例えば、酵素活性、抗原性等) を有してもよい本発明のポリペプチドの断片および変異体に関する。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドの変異体および断片は、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/またはDNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むポリメラーゼ活性を有してもよい。本発明にはまた、本発明のポリペプチドの変異体の断片が含まれる。変異体、断片および/または変異体の断片は、対応する非変異または野生型ポリペプチドに関連する一つまたは複数の活性 (5'-3'エキソヌクレアーゼ活性、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性等のような) を含んでもよく、非変異または野生型ポリペプチドと比較して活性の減少 (例えば、減少した5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または減少した3'-5'エキソヌクレアーゼ活性等) を有してもよく、および/または活性の増加 (例えば、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加、および/または熱安定性の増加等) を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、上記の生物の一つまたは複数からのDNAポリメラーゼの変異体および/または断片が含まれる。いくつかの態様において、変異体、断片および/または変異体の断片は、クロストリジウム種 (例えば、クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス等)、カルジバチルス種 (例えば、カルジバチルス・セルロバランスCompA.2)、カルジセルロシルプトル種 (例えば、カルジセルロシルプトルTok13B、カルジセルロシルプトルTok7B、カルジセルロシルプトルRT69B)、バチルス種 (例えば、バチルス・カルドリチクスEA1)、サームス種 (例えば、サームスRT41A)、ジクチオグロムス種 (例えば、ジクチオグロムス・サーモフィルム)、スピロヘータ種、およびテピドモナス種を含むがこれらに限定されない一つまたは複数の真正細菌から単離してもよく、またはそれらをコードする核酸をそれらからクローニングしてもよい。

30

40

【0022】

50

もう一つの局面において、本発明のポリペプチドには、ポリペプチドの一つまたは複数の望ましい／望ましくない特徴を増加／減少させる一つまたは複数の変異および／または欠失を有するポリペプチドが含まれる。例えば、本発明は、それによってRNA依存性DNAポリメラーゼ活性が増強される変異、ポリペプチドのRNA依存性および／またはDNA依存性DNAポリメラーゼ活性の熱安定性が増強される変異、選択された条件で、変異体ポリペプチドがジデオキシヌクレオチドをDNA分子に組み入れる能力または能力の改善が起こる変異、非変異野生型ポリペプチドと比較してエキソヌクレアーゼ活性を減少させる変異等を有するポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、非変異野生型ポリペプチドと比較してポリペプチドのRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を増強する一つまたは複数の変異を含んでもよい。特に、変異は、 $Mg^{2+}$ の存在下、選択的に $Mn^{2+}$ の非存在下でRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を行う能力を本発明のポリペプチドに付与してもよく、および／または $Mg^{2+}$ の存在下で、選択的に $Mn^{2+}$ の非存在下で、本発明のポリペプチドがRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を行う能力を増加させてもよい。

10

#### 【0023】

いくつかの態様において、本発明は変異体または改変DNAポリメラーゼを提供する。そのような変異体または改変ポリメラーゼは、如何なるDNAポリメラーゼ（例えば、細菌、ウイルス、および／または真核細胞ポリメラーゼ）から調製してもよい。そのようなDNAポリメラーゼには、好熱性または中温性であってもよいPol II型またはPol III型DNAポリメラーゼが含まれてもよい。好ましくは、そのような変異体は、対応する野生型または非変異もしくは非改変ポリメラーゼ（例えば、 $Mg^{2+}$ の存在下でおよび／または $Mn^{2+}$ の非存在下）と比較して増加したRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、それによってQ-ヘリックスにおいて、野生型または非変異もしくは非改変酵素と比較して変異体または改変酵素のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を増加させる一つまたは複数のアミノ酸の変化（アミノ酸の付加、アミノ酸の置換、および／またはアミノ酸の欠失、またはその組み合わせを含んでもよい）が起こる一つまたは複数の変異または改変を有してもよい。当業者は、対象となるポリメラーゼの配列を、本明細書において同定されたQ-ヘリックス配列と比較する標準的な配列アライメント技術を用いて、如何なるDNAポリメラーゼについても対応するQ-ヘリックスを容易に決定することができる。代表的なQ-ヘリックスは、 $RY-X_8-Y-X_3-SFAER$ （配列番号：）として定義され、式中、Xは任意のイミノまたはアミノ酸である。代表的なQ-ヘリックス（表35および37を参照されたい）には、大腸菌DNAポリメラーゼIの配列のアミノ酸823～842位、サームス・アクアチクス（Taq）DNAポリメラーゼのアミノ酸728～747位、および表6に示すカルジバチルス・セルロボランスのCompA.2 DNAポリメラーゼアミノ酸配列のアミノ酸820～838位が含まれる。それぞれのXは、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrを表してもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノまたはイミノ酸を表してもよい。それぞれのXは、対応する核酸コドンを選択することによって決定することができる。改変または天然のtRNAを用いて、任意の位置で配列に特定のアミノ酸を導入することができる。対象となるポリメラーゼに関してQ-ヘリックスが同定されれば、好ましくはアミノ酸配列を変化させる任意の数の改変または変異（例えば、欠失、点突然変異、挿入等）を作製することができ、次に、得られた変異体または改変ポリメラーゼをアッセイして、変異または改変の影響を調べることができる。好ましくは、そのような変異または改変は、本発明のポリペプチドの一つまたは複数において認められる配列に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、本発明のポリペプチドは、Q-ヘリックス（配列番号：）の11位に変異を有してもよい。そのような変異は、Q-ヘリックスの15位および／または16位のアミノ酸残基とは無関係に、アミノ酸をフェニルアラニンまたはチロシン（FまたはY）に変化させてもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体は、Q-ヘリックスの15位に変異を有してもよい。そのような変異は、11位および／または16位のアミノ酸残基とは無関係に、この位置のアミノ酸をセリンまたはアスパラギン（SまたはN）に変化させてもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、Q-ヘリックス（配

20

30

40

50

列番号： ) の16位に変異を有してもよい。そのような変異は、11位および / または15位のアミノ酸残基とは無関係に、アミノ酸をチロシンまたはフェニルアラニン ( YまたはF ) に変化させてもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、多数の変異、例えば、11、15、および16位に、またはこれらの三つの位置の二つに変異を有してもよい。一つの態様において、11位はフェニルアラニン残基であってもよいが、15位はセリン残基であって、16位はフェニルアラニンである。もう一つの態様において、11位はチロシンであってもよいが、15位はセリンであってもよく、16位はフェニルアラニンであってもよい。

#### 【 0 0 2 4 】

もう一つの局面において、本発明の変異体または改変ポリペプチドには、表6に示すカルジバチルス・セルロポランスのCompA.2 ( CompA.2 ) DNAポリメラーゼアミノ酸配列のQ628、I659、Q668、F669、および / またはQ753に対応する位置のアミノ酸残基に一つまたは複数の変異または改変を有するポリペプチドが含まれる。そのような変異によって、好ましくは、野生型または非変異もしくは非改変酵素と比較して、変異体のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加が起こる。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ628位に対応する位置で残基の変異を含んでもよい。そのような変異は、この位置のアミノ酸を、リジンまたはグルタメート残基ではない残基に変化させる。適したアミノ酸残基には、Ala、Cys、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrが含まれる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、CompA.2ポリメラーゼのQ628位に対応する位置でグルタミン残基を有するように変異してもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、CompA.2 DNAポリメラーゼのI659位に対応する位置でグリシンではない残基が含まれるように変異してもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置で疎水性残基、例えば、Ile、Val、および / またはLeuを有するように変異してもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ668位に対応する位置で、セリンでない残基が含まれるように変異してもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、この位置でグルタミンおよび / またはトレオニンを有するように変異してもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、CompA.2 DNAポリメラーゼのF669位に対応する位置でアスパラギン酸またはグルタメートでない残基が含まれるように変異してもよい。適した残基には、Ala、Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドは、この位置で芳香族アミノ酸、例えばフェニルアラニンを有してもよい。いくつかの態様において、本発明の変異体ポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ753位に対応する位置でアラニンまたはバリンでない残基が含まれるように変異してもよい。適した残基には、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドはこの位置でグルタミンを有するように変異してもよい。

#### 【 0 0 2 5 】

いくつかの態様において、本発明のポリメラーゼは、Q-ヘリックスに存在しないRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を増強する一つまたは複数の変異または改変 ( 例えば、Q628、I659、Q668、F669、および / またはQ753 ) を含んでもよく、そのような変異は、単独で、

10

20

30

40

50

またはQ-ヘリックスにおける変異と共に作製してもよい。表36は、本発明のポリペプチドのいくつかの配置の、多様な参照DNAポリメラーゼとのアラインメントを提供する。当業者は、本発明のポリペプチドの一つまたは複数（例えば、カルジバチルス・セルロボランスCompA.2 DNAポリメラーゼ）を対象となる一つまたは複数のポリメラーゼと同様に並置することによって、他のDNAポリメラーゼにおける対応するアミノ酸残基を同定することができる。いくつかの態様において、先に同定されたカルジバチルス・セルロボランスCompA.2 DNAポリメラーゼアミノ酸残基の一つまたは複数に対応する真正細菌DNAポリメラーゼにおける一つまたは複数のアミノ酸残基を、カルジバチルス・セルロボランスCompA.2 DNAポリメラーゼに存在するアミノ酸配列の全てまたは一部を有するように変異させることができる。

10

#### 【0026】

一つの局面において、本発明の変異体または改変ポリペプチドは、対応する非変異または非改変もしくは野生型ポリメラーゼと比較して、または一つもしくはそれ以上の先行技術のポリメラーゼ（例えば、サームス・サーモフィルスのポリメラーゼ）と比較して、増加したRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。いくつかの態様において、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が増加したポリメラーゼは、（1）対応する非変異もしくは野生型酵素と比較して；または（2）特定のポリメラーゼ（例えば、サームス・サーモフィルス（Tth）のポリメラーゼ）、またはポリメラーゼ群と比較して、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が少なくとも約5%増加、10%増加、25%増加、30%増加、50%増加、100%増加、150%増加、200%増加、300%増加、500%増加、1,000%増加、2,500%増加、または5,000%増加を有する変異DNAポリメラーゼであってもよい。このように、本発明の変異体ポリメラーゼは、約5%～約5,000%、約5%～約2,500%、約5%～約1,000%、約5%～約500%、約5%～約250%、約5%～約100%、約5%～約50%、約5%～約25%、約25%～約5,000%、約25%～約2,500%、約25%～約1,000%、約25%～約500%、約25%～約250%、約25%～約100%、約100%～約5,000%、約100%～約2,500%、約100%～約1,000%、約100%～約500%、または約100%～約250%のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加を有してもよい。本発明のポリメラーゼに関するRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加はまた、（1）対応する非変異もしくは野生型酵素と比較して；または（2）特定のポリメラーゼ（例えば、サームス・サーモフィルス（Tth）のポリメラーゼ）もしくはポリメラーゼ群と比較した相対活性に従って測定してもよい。好ましくは、そのような相対活性の増加は、本発明のポリメラーゼ活性を、（1）対応する非変異もしくは野生型酵素と比較して；または（2）特定のポリメラーゼ（例えば、サームス・サーモフィルス（Tth）のポリメラーゼ）もしくはポリメラーゼ群と比較した場合に、少なくとも約1.1、1.2、1.5、2、5、10、25、50、75、100、150、200、300、500、1,000、2,500、5,000、10,000、または25,000倍である。このように、本発明の変異体ポリメラーゼは、約1.1倍～約25,000倍、約1.1倍～約10,000倍、約1.1倍～約5,000倍、約1.1倍～約2,500倍、約1.1倍～約1,000倍、約1.1倍～約500倍、約1.1倍～約250倍、約1.1倍～約50倍、約1.1倍～約25倍、約1.1倍～約10倍、約1.1倍～約5倍、約5倍～約25,000倍、約5倍～約5,000倍、約5倍～約1,000倍、約5倍～約500倍、約5倍～約100倍、約5倍～約50倍、約5倍～約25倍、約50倍～約25,000倍、約50倍～約5,000倍、約50倍～約1,000倍、約50倍～約500倍、約50倍～約100倍、約100倍～約25,000倍、約1,000倍～約25,000倍、約4,00倍～約25,000倍、約10,000倍～約25,000倍、約15,000倍～約25,000倍、約1,000倍～約10,000倍、約2,500倍～約10,000倍、約5,000倍～約10,000倍、約7,500倍～約10,000倍、約1,000倍～約15,000倍、約2,500倍～約15,000倍、約5,000倍～約15,000倍、約7,500倍～約15,000倍、約10,000倍～約15,000倍、または約12,500倍～約15,000倍増加したRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。

20

30

40

#### 【0027】

または、非変異野生型ポリメラーゼに対する本発明の変異体ポリペプチドのRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の増加は、比活性の増加として直接測定してもよい。変異後、本発明のポリペプチドの比活性は、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性/mgタンパク質の少なくとも約150、250、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、7,500、10,000、15,000、

50

25,000、50,000、75,000、100,000、250,000、または500,00単位であってもよい。このように、本発明のポリペプチドの比活性は、約150～約10,000、約150～約7,500、約150～約5,000、約150～約4,000、約150～約3,000、約150～約2,000、約150～約1,000、約150～約500、約150～約250、約250～約10,000、約250～約7,500、約250～約5,000、約250～約4,000、約250～約3,000、約250～約2,000、約250～約1,000、約250～約500、約500～約10,000、約500～約7,500、約500～約5,000、約500～約4,000、約500～約3,000、約500～約2,000、または約500～約1,000単位/mgタンパク質の範囲であってもよい。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性1単位は、本明細書に記載のアッセイ条件（例えば、実施例に記載の）を用いて、dNTPs 10 nmolを30分間で酸不溶性産物に組み入れるために必要な酵素量である。

#### 【0028】

10

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、デオキシヌクレオチドとほぼ同程度に効率的にDNA分子にジデオキシヌクレオチドを組み入れる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、エキソヌクレアーゼ活性、例えば、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を実質的に変化（例えば、減少または増加）させる一つまたは複数の変異を有してもよい。本発明のポリペプチド、例えば本発明の変異体DNAポリメラーゼは、これらの性質の一つまたは複数を示すことができる。本発明の変異体ポリペプチドはまた、逆転写/増幅反応、DNAシーケンシング、増幅反応、およびcDNA合成に用いてもよい。

#### 【0029】

いくつかの態様において、本発明は、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性、すなわち逆転写酵素活性を有するポリペプチドを提供する。好ましくは、RNA依存性ポリメラーゼ活性は、マグネシウムおよび/またはマンガン、および/またはマグネシウムおよびマンガンの混合物の存在下で生じる。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、 $Mn^{2+}$ および $Mg^{2+}$ の混合物の存在下で、好ましくは $Mn^{2+} : Mg^{2+}$ の比が約50 : 1～1 : 50、約10 : 1～約1 : 50、約5 : 1～約1 : 50、約1 : 1～約1 : 50、約50 : 1～約1 : 10、約50 : 1～約1 : 5、約50 : 1～約1 : 1、約10 : 1～約1 : 10、約5 : 1～約1 : 10、約1 : 1～約1 : 10、約10 : 1～約1 : 5、約10 : 1～約1 : 1、約5 : 1～約1 : 5、約5 : 1～約1 : 1、または約1 : 1～約1 : 5で起こってもよい。いずれかの二価陽イオンの濃度は、約0.1 mM～約100 mM、約0.1 mM～約50 mM、約0.1 mM～約25 mM、約0.1 mM～約20 mM、約0.1 mM～約15 mM、約0.1 mM～約10 mM、約0.1 mM～約5 mM、約0.1 mM～約1 mM、または約0.1 mM～約0.5 mMの範囲であってもよい。いずれかの二価陽イ

20

30

#### 【0030】

本発明のポリペプチドは、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性およびDNA依存性DNAポリメラーゼ活性の双方を示してもよい。本発明のポリペプチドが双方の活性を示す場合、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性と同じ $Mn^{2+} / Mg^{2+}$ 比で起こってもよい。いくつかの態様において、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性およびRNA依存性DNAポリメラーゼ活性はいずれも、重なり合う $Mn^{2+} : Mg^{2+}$ 比で起こってもよい。重なりあう異なる部分が、DNA依存性およびRNA依存性DNAポリメラーゼ活性の相対量を制御してもよい。

40

#### 【0031】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、 $Mg^{2+}$ の存在下でRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を示し、活性は $Mn^{2+}$ の存在を必要としなくてもよい。

#### 【0032】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、約50 を超える温度で逆転写酵素活性を有する。ポリペプチドは、大気圧または上昇した気圧で、好ましくは、上昇した温度、例えば、約45 、50 、55 、60 、62 、65 、68 、70 、72 、または75 ま

50

たはそれ以上の温度、80、85、95、または100までの温度に曝露しているあいだ、または暴露後に活性を保持している。さらなる局面において、本発明にはまた、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、または約95で約1～約30分、約1～約25分、約1～約20分、約1～約15分、約1～約10分、約1～約5分、約1～約2.5分、約2.5～約30分、約2.5～約25分、約2.5～約20分、約2.5～約15分、約2.5～約10分、約2.5～約5分、約5～約30分、約5～約25分、約5～約20分、約5～約15分、または約5～約10分間加熱後に、逆転写酵素活性の少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約85%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、少なくとも約300%を保持するポリペプチドが含まれる。好ましくは、この活性は、マグネシウムの存在下で明白であり、他の添加剤の存在下で最適にすることができる。本発明のポリペプチドは、逆転写を必要とする技法にとって有用である。熱安定性を保持するまたは改善する、および好ましくは未変性の好熱性真正細菌DNAポリメラーゼと実質的に同じ効率または改善された効率でDNAの複製能を有する、欠失、置換、および挿入変異体を含む様々な変異体が発明の範囲に含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0033】

本発明の例としての精製酵素は、SDS-PAGE上で測定した場合に分子量約100キロダルトンを有する。それらは、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、一つまたは複数のエキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または実質的に消失させる一つまたは複数の変異を含んでもよい。本発明にはまた、一般的に5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異を有するDNAポリメラーゼが含まれる。本発明にはまた、一般的に3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を減少、実質的に減少、または消失させる変異を有するDNAポリメラーゼが含まれる。

#### 【0034】

いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、一つまたは複数の酵素活性に関して約37より高い至適温度を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約75、少なくとも約80、または少なくとも約90のDNAポリメラーゼ活性、DNA-および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性に関する至適温度を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、約50～約90、約55～約90、約60～約90、約65～約90、約70～約90、約75～約90、約80～約90、または約85～約90というDNAポリメラーゼ活性の至適温度を有してもよい。いくつかの局面において、本発明のポリペプチドは、約50～約85、約50～約80、約50～約75、約50～約70、約50～約65、約50～約60、または約50～約55というDNAポリメラーゼ活性の至適温度を有してもよい。至適温度は、本明細書に記載のアクセス条件を用いて決定してもよい。

#### 【0035】

好ましくは、本発明のポリペプチドは、マンガンおよび/またはマグネシウムの存在下で活性である。一つの態様において、酵素は、マグネシウムに対して過剰量または大過剰量のマンガンの存在下で活性である。マグネシウムは、本発明のいくつかの態様にとって必ずしも存在する必要はない。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、マグネシウムの存在下で活性である。一つの態様において、本発明のポリペプチドは、マグネシウムの存在下でRT活性を示す。

#### 【0036】

一つの局面において、本発明は、本発明のポリペプチド（例えば、野生型ポリペプチド、変異体ポリペプチド、野生型ポリペプチドの断片および/または本発明の変異体ポリペプチドの断片）を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、ポリペプチドは、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。いくつかの態様において、これらの活性の一つまたは複数は、熱安定性である。いく

つかの態様において、ポリペプチドは、双方の活性を保有し、双方の活性は熱安定性である。ポリペプチドは、無傷のポリペプチドとして存在してもよく、またはいずれかもしくは双方のDNAポリメラーゼ活性を含む断片として存在してもよい。組成物は、RNA、DNA、RNAおよび/またはDNAの類似体、またはこれらの混合物であってもよい一つまたは複数の鋳型核酸分子を含んでもよい。組成物は、一つまたは複数のヌクレオシド三リン酸および/またはその類似体および/または誘導体を含んでもよい。ヌクレオシド三リン酸は、リボヌクレオシド (rNTPs)、デオキシリボヌクレオシド (dNTPs)、ジデオキシヌクレオシド (ddNTPs)、またはその混合物であってもよい。ヌクレオシド三リン酸は、蛍光部分および放射活性部分を含むがこれらに限定されない一つまたは複数の検出可能な基または部分を含んでもよい。本発明の組成物は、一つまたは複数の触媒活性を有してもよい一つまたは複数のさらなるポリペプチドを含んでもよい。さらなるポリペプチドは、本発明のポリペプチドの領域と実質的に相同である少なくとも一つの領域 (例えば、ドメイン) を含んでもよく、含まなくてもよい。いくつかの態様において、本発明の組成物は、本発明のポリペプチドおよびDNAポリメラーゼ活性を有するさらなるポリペプチドを含んでもよい。このタイプの組成物は、先に記載した成分をさらに含んでもよく、例えば一つまたは複数のヌクレオシド三リン酸、鋳型等を含んでもよい。一つの態様において、本発明の組成物は、複合逆転写/ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) を行うために、本発明のポリペプチド、DNAポリメラーゼ活性を有するさらなるポリペプチド、mRNAのような核酸鋳型、一つまたは複数のヌクレオシド三リン酸、および適した緩衝液または緩衝塩、共因子等を含んでもよい。いくつかの態様において、本発明の組成物は、二価金属 (例えば、 $Mg^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$  等) を含んでもよい。いくつかの態様において、組成物は、 $Mg^{2+}$  を含んでもよく、 $Mn^{2+}$  を含まなくてもよい。

10

20

#### 【0037】

もう一つの態様において、本発明は、本発明のポリペプチド、またはその変異体および/または断片をコードする核酸分子を提供する。変異体および/または断片は、野生型ポリペプチドに関連した一つまたは複数の活性を含んでもよい。いくつかの態様において、本発明は、変異体、断片および/または変異体DNAポリメラーゼの断片をコードする核酸分子を提供する。いくつかの態様において、本発明の核酸は、クロストリジウム種 (例えば、クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス等)、カルジバチルス種 (例えば、カルジバチルス・セルロボランスCompA.2)、カルジセルロシルプトル種 (例えば、カルジセルロシルプトルTok13B、カルジセルロシルプトルTok7B、カルジセルロシルプトルRT69B)、バチルス種 (例えば、バチルス・カルドリチクスEA1)、サームス種 (例えば、サームスRT41A)、ジクチオグロムス種 (例えば、ジクチオグロムス・サーモフィルム) を含むがこれらに限定されない好熱性真正細菌からの野生型または変異体ポリメラーゼの全てまたは一部をコードしてもよい。詳しくは、本発明の核酸分子によってコードされるDNAポリメラーゼは、野生型であってもよく、またはポリペプチドの一つもしくはそれ以上の望ましい/望ましくない特徴を増加/減少させる一つもしくはそれ以上の変異および/または欠失を有してもよい。例えば、本発明は、ポリメラーゼの熱安定性の増強が起こる変異、および/または選択条件でジデオキシヌクレオチドをDNA分子に組み入れる変異体DNAポリメラーゼの能力が得られる、または能力の改善が得られる変異を有するポリペプチドをコードする核酸を提供する。いくつかの態様において、本発明の核酸分子によってコードされたポリペプチドは、デオキシヌクレオチドとほぼ同じ効率でジデオキシヌクレオチドをDNA分子に組み入れる。いくつかの態様において、本発明の核酸分子によってコードされるポリペプチドは、エキソヌクレアーゼ活性、例えば5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を実質的に減少または増加させる一つまたは複数の変異を有してもよい。本発明の核酸分子によってコードされるポリペプチド、例えば本発明の変異体DNAポリメラーゼは、これらの性質の一つまたは複数を示すことができる。

30

40

#### 【0038】

いくつかの態様において、本発明はまた、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼをコ

50

ードする核酸分子に向けられる。そのような核酸は、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23（配列番号：）に示される一つまたは複数の配列の全てまたは一部を含んでもよい。本発明はまた、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23（配列番号：）のオープンリーディングフレームの翻訳を表す、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24（配列番号：）の任意の一つの一つまたは複数のアミノ酸配列の全てまたは一部を有するポリペプチドをコードする核酸を含む。本発明はまた、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24（配列番号：）の任意の一つに示される配列の少なくとも15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、275、300、350、400または450連続アミノ酸に対して少なくとも80%アミノ酸同一性、好ましくは少なくとも90%同一性を有するポリペプチドを含む。典型的に、これらのポリペプチドは、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性、RT活性、および/またはエキソヌクレアーゼ活性のような一つまたは複数の所望の活性を有してもよい。本発明はまた、そのようなポリペプチドをコードする核酸分子を含む。

10

#### 【0039】

本発明の核酸分子は宿主細胞に導入することができ、本発明の核酸分子によってコードされるポリペプチドを発現する宿主細胞を調製してもよい。如何なるタイプまたは株の宿主細胞も、原核細胞および真核細胞を含む本発明のポリペプチドを発現するために用いてもよい。インビトロ無細胞発現系も同様に用いて、本発明のポリメラーゼを発現させることができる。好ましくは、原核細胞を用いて本発明のポリペプチドを発現させる。本発明に従う好ましい原核宿主は、大腸菌である。

20

#### 【0040】

本発明はまた、DNAポリメラーゼ、例えば先行技術において既知であるいくつかのポリメラーゼがポリメラーゼ活性、例えばRT活性を示す反応条件を提供する。そのような条件は好ましくは、これまで用いられている条件より低い一価陽イオン濃度を含む。いくつかの態様において、一価陽イオン濃度は、約1 mM～約100 mM、約1 mM～約75 mM、約1 mM～約50 mM、約1 mM～約40 mM、約1 mM～約30 mM、約1 mM～約25 mM、約1 mM～約20 mM、約1 mM～約15 mM、約1 mM～約10 mM、約1 mM～約5 mM、約1 mM～約2.5 mM、約5 mM～約100 mM、約5 mM～約75 mM、約5 mM～約50 mM、約5 mM～約40 mM、約5 mM～約30 mM、約5 mM～約25 mM、約5 mM～約20 mM、約5 mM～約15 mM、約5 mM～約10 mM、約10 mM～約100 mM、約10 mM～約75 mM、約10 mM～約50 mM、約10 mM～約40 mM、約10 mM～約30 mM、約10 mM～約25 mM、約10 mM～約20 mM、または約10 mM～約15 mMである。いくつかの態様において、一価陽イオン濃度は約25 mMである。一価陽イオンには、リチウム、カリウム、ナトリウム、およびアンモニウムが含まれるがこれらに限定されない。適した一価陽イオン源には、LiCl、KCl、NaCl、および $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、本発明は、ポリメラーゼ酵素が $\text{Mn}^{2+}$ の非存在下でRT活性を示す条件を提供する。本発明はまた、一価陽イオンの総濃度が約0.1 mM～約60 mM、約1 mM～約60 mM、約2 mM～約60 mM、約5 mM～約60 mM、約5 mM～約50 mM、約5 mM～約40 mM、約5 mM～約30 mM、約5 mM～約20 mM、または約5 mM～約10 mMである、熱安定性DNAポリメラーゼおよび一価陽イオンを含む組成物を提供する。そのような組成物はさらに、DNAまたはRNAであってもよいが好ましくはmRNAである一つもしくは複数の鋳型分子、一つもしくは複数のヌクレオチド、一つもしくは複数の二価金属（例えば、 $\text{Mg}^{2+}$ ）、一つもしくは複数のプライマー、および/または一つもしくは複数の緩衝剤または緩衝塩を含んでもよい。

30

40

#### 【0041】

本発明はまた、ポリペプチドがエキソヌクレアーゼ活性（5'-3'および/または3'-5'）を欠損するかまたは実質的に欠損し、シーケンシング反応においてddNTPsに対して区別しないように多数の変異を有する本発明のポリペプチドにも関する。これらの変異体は、いくつかの特定の条件でエキソヌクレアーゼ活性を示してもよいが、逆転写および/または重合化に用いられる条件でエキソヌクレアーゼ活性を欠損するかまたは実質的に欠損してもよい。

#### 【0042】

50

本発明の好ましいポリペプチドは、(a)ポリメラーゼの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を減少または消失させること；(b)ポリペプチドの3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を減少または消失させること；(c)一つまたは複数のジデオキシヌクレオチドに対する差別的な挙動を減少または消失させること；(d)ポリペプチドの一つまたは複数の酵素活性の熱安定性を増強すること；(e)ポリペプチドの逆転写酵素活性を増強すること（例えば、 $Mg^{2+}$ の存在下で）；および(f)(a)～(e)の二つまたはそれ以上の組み合わせからなる群より選択される少なくとも一つの方法で改変された変異体ポリペプチドに関する。それぞれの活性は単独で、またはもう一つの活性（例えば、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性は、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性に影響を及ぼす作用とは無関係に改変または消失させることができる）の改変と共に改変してもよい。

10

#### 【0043】

本発明はまた、本発明のポリペプチドに特異的に結合する抗体にも関する。そのような抗体には、本発明のポリペプチドとの結合能を保持している抗体断片が含まれる。そのような抗体は、ある温度（例えば、より低い温度）で本発明のポリペプチドに結合して、第二の温度（より高い温度）で本発明のポリペプチドに結合しなくてもよい。そのような抗体は、「ホットスタート」を用いることができるために、本発明の一つまたは複数の方法の実践において有用となる可能性がある。ホットスタートは、本発明のポリペプチドの一つまたは複数の活性が所望の開始温度より低い温度では阻害され、所望の温度またはそれより高い温度では阻害されないか、または阻害の程度が弱いというものである。

20

#### 【0044】

本発明はまた、以下を含む、DNAポリメラーゼを産生する方法にも関する：

- (a) 本発明の宿主細胞を培養する段階；
- (b) 宿主細胞においてDNAポリメラーゼを発現させる段階；および
- (c) 宿主細胞からDNAポリメラーゼを単離する段階。

#### 【0045】

本発明はまた、以下を含む、核酸分子を合成する方法にも関する：

- (a) 一つまたは複数の鋳型核酸分子を本発明の一つまたは複数のポリペプチドと混合して混合物を形成する段階；および
- (b) 鋳型の全てまたは一部と相補的な核酸分子を合成するために十分な条件で混合物をインキュベートする段階。本発明に従って、合成された核酸分子は、鋳型の全てまたは一部と相補的である核酸分子を合成するために適当な条件で鋳型として用いて、それによって二本鎖核酸分子を形成してもよい。さらにもう一つの局面において、合成された二本鎖分子を増幅してもよい。いくつかの態様において、本発明に従って一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件には、一つまたは複数のヌクレオチド、一つまたは複数の緩衝剤または緩衝塩、一つまたは複数のプライマー、一つまたは複数の共因子（例えば、二価金属イオン）、および/またはヌクレオチドポリメラーゼ活性を有する一つまたは複数のさらなるポリペプチドが含まれてもよい。いくつかの態様において、本発明に従って一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件には、上昇した温度（例えば、約37、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95より高い温度）で、および/または一つもしくは複数のデオキシまたはジデオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下でインキュベートすることが含まれてもよい。適したデオキシおよびジデオキシリボヌクレオシド三リン酸には、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、7-デアザ-dATP、ddUTP、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddITP、ddTTP、[ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、条件は、少なくとも一つの二価金属共因子の適した濃度を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は、1つより多い二価金属共因子を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は $Mg^{2+}$ を含んでもよく、 $Mn^{2+}$ を含まなくてもよい。

30

40

#### 【0046】

本発明はまた、以下を含む核酸分子を合成する方法にも関する：

- (a) ポリペプチドが、ポリペプチドの一つまたは複数の活性を阻害する分子との複合体

50

である、一つまたは複数の鋳型核酸分子を本発明の一つまたは複数のポリペプチドと混合して混合物を形成する段階；および

(b) 鋳型の全てまたは一部と相補的な核酸分子を合成するために十分な条件で混合物をインキュベートする段階。いくつかの態様において、ポリペプチドは、第一の温度でポリペプチドの一つまたは複数の活性を阻害する（例えば、DNA依存性および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を阻害する）が、第二の温度では阻害しないまたはより低い程度に活性を阻害する、抗体との複合体であってもよい。そのような方法は、段階(b)の温度が段階(a)の温度より高い、第一の温度で段階(a)を行うこと、および第二の温度で段階(b)を行うことをさらに含んでもよい。いくつかの態様において、第二の温度は、例えば、約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95より高い温度であってもよい。このタイプの方法を用いて、一つまたは複数のmRNA鋳型分子および/またはmRNA鋳型分子集団の全てまたは一部と相補的な核酸分子（例えば、cDNA分子）を産生してもよい。本発明に従って、合成された核酸分子を適当な条件で鋳型として用いて、鋳型の全てまたは一部と相補的な核酸分子を合成して、それによって二本鎖核酸分子を形成してもよい。さらにもう一つの局面において、合成された二本鎖分子を増幅してもよい。いくつかの態様において、本発明に従って一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件には、一つまたは複数のヌクレオチド、一つまたは複数の緩衝剤、または緩衝塩、一つまたは複数のプライマー、一つまたは複数の共因子（例えば、二価金属イオン）、および/またはヌクレオチドポリメラーゼ活性を有する一つまたは複数のさらなるポリペプチドが含まれてもよい。いくつかの態様において、本発明に従う一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件には、上昇した温度（例えば、約37、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95より高い温度）で、および/または一つもしくは複数のデオキシまたはジデオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下でインキュベートすることが含まれてもよい。適したデオキシおよびジデオキシリボヌクレオシド三リン酸には、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、7-デアザ-dATP、ddUTP、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddITP、ddTTP、[ $\gamma$ -S]dATP、[ $\gamma$ -S]dTTP、[ $\gamma$ -S]dGTP、および[ $\gamma$ -S]dCTPが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、条件は少なくとも一つの二価金属共因子の適した濃度を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は、一つより多い二価金属共因子を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は $Mg^{2+}$ を含んでもよく、 $Mn^{2+}$ を含まなくてもよい。

10

20

30

【0047】

いくつかの態様において、本発明は、cDNA分子を作製する方法を提供する。本発明に従って、cDNA分子（一本鎖または二本鎖）は、多様な核酸鋳型分子から調製してもよい。本発明において用いるために好ましい核酸分子には、一本鎖RNA分子と共に二本鎖DNA:RNAハイブリッドが含まれる。より好ましい核酸分子には、メッセンジャーRNA(mRNA)、トランスファーRNA(tRNA)およびリボソームRNA(rRNA)分子が含まれるが、mRNA分子が本発明に従う好ましい鋳型である。そのような方法は以下を含む：

(a) 一つまたは複数のRNA鋳型（例えば、mRNA）またはRNA鋳型の集団を本発明のポリペプチドと混合して、混合物を形成する段階；および

(b) 該鋳型の全てまたは一部と相補的である一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件で該混合物をインキュベートする段階。本発明に従って、合成された核酸分子は、鋳型の全てまたは一部と相補的な核酸分子を合成して、それによって二本鎖分子を形成するために適当な条件で鋳型として用いてもよい。さらにもう一つの局面において、合成された二本鎖分子を増幅してもよい。いくつかの態様において、本発明に従って一つまたは複数の核酸分子を合成するために十分な条件には、上昇した温度（例えば、約37、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95より高い温度）で、および/または一つもしくは複数のデオキシまたはジデオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下でインキュベートすることが含まれてもよい。適したデオキシおよびジデオキシリボヌクレオシド三リン酸には、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dITP、7-デアザ-dGTP、7-デアザ-dATP、ddUTP、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddITP、ddTTP、[ $\gamma$ -S]dATP

40

50

、[ -S]dTTP、[ -S]dGTP、および[ -S]dCTPが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、条件は少なくとも一つの二価金属共因子の適した濃度を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は、一つより多い二価金属共因子を含んでもよい。いくつかの態様において、条件は $Mg^{2+}$ を含んでもよく、 $Mn^{2+}$ を含まなくてもよい。方法は、選択的に以下を含んでもよい：

(c) 反応混合物を処理して一本鎖cDNA分子を提供する段階；

(d) 伸長産物が二本鎖cDNA分子を提供するように合成される条件で、本発明のポリペプチドの存在下で第二のプライマーをcDNA分子にハイブリダイズさせる段階；および

(e) (d)の二本鎖cDNA分子を増幅する段階（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応によって）

。一つの態様において、ポリメラーゼ連鎖反応を用いる増幅は、本発明のポリメラーゼ以外のポリメラーゼによって行われる。ポリメラーゼ連鎖反応において用いられる任意の熱安定性ポリメラーゼ、例えばTaq DNAポリメラーゼを用いることができる。本発明のポリペプチドを用いることによって、同じ緩衝液において他のDNAポリメラーゼを用いることができる。いくつかの態様において、本発明の方法は、本発明の方法によって産生された一つまたは複数のcDNA分子を単離することをさらに含んでもよい。

10

#### 【0048】

本発明のさらにもう一つの局面において、本発明は、一つまたは複数の核酸分子を増幅する方法を提供する。そのような方法は以下を含んでもよい：

(a) 一つまたは複数の鋳型を一つまたは複数のプライマーおよび本発明の一つまたは複数のポリペプチドと混合する段階；ならびに

20

(b) 該一つまたは複数の鋳型を増幅するために十分な条件で該混合物をインキュベートする段階。特に、一つまたは複数の鋳型分子は二本鎖核酸分子であってもよく、そのような増幅法は以下を含んでもよい：

(a) 本発明の一つまたは複数のポリペプチドの存在下で、核酸鋳型分子の第一の鎖を該第一の鎖の一部と相補的である第一のプライマー分子に接触させ、核酸鋳型分子の第二の鎖を該第二の鎖の一部と相補的である第二のプライマー分子に接触させる段階；

(b) 該第一の鎖の全てまたは一部と相補的な第三の鎖、および該第二の鎖の全てまたは一部と相補的な第四の鎖を形成するために十分な条件で該分子をインキュベートする段階；

30

(c) 該第一と第三、および該第二と第四の鎖を変性させる段階；ならびに

(d) (a)から(c)の段階を一回または複数回繰り返す段階。いくつかの態様において、本発明に従うそのような条件には、一つまたは複数のヌクレオチド、一つまたは複数の緩衝剤または緩衝塩、一つまたは複数のプライマー、一つまたは複数の共因子、および/またはヌクレオチドポリメラーゼ活性を有する一つまたは複数のさらなるポリペプチド（本発明のポリペプチドであってもそうでなくてもよい）が含まれてもよい。

#### 【0049】

本発明はまた、以下を含む、核酸分子をシーケンシングする方法にも関する：

(a) プライマーを第一の核酸分子とハイブリダイズさせて、核酸分子とプライマーとを含む複合体を形成させる段階；

(b) (a)の複合体を一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸、本発明のポリペプチド、および少なくとも一つのターミネーターヌクレオチドと接触させて、混合物を形成する段階；

40

(c) 合成されたDNA分子の検出可能な部分がそれぞれの3'末端でターミネーターヌクレオチドを含む、第一の核酸と相補的なDNA分子の集団を合成するために十分な条件で(b)の混合物をインキュベートする段階；および

(d) 合成されたDNA分子の集団を大きさによって分離する、または第一の核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部が決定されうるように、集団をアッセイする段階。例としてのターミネーターヌクレオチドには、ddTTP、ddATP、ddGTP、ddITP、またはddCTPが含まれ、そのそれぞれは検出可能な部分を含んでもよい。いくつかの態様において、それぞれは、検出可能な部分を含み、それぞれの部分は異なるであろう。

50

## 【0050】

本発明はまた、以下を含む、二本鎖DNA分子の全てまたは一部を増幅する方法にも関する：

(a) 第一のプライマーが、DNA分子の第一の鎖の増幅されることが望ましい部分の5'末端またはその近傍の配列に対して相補的であり、第二のプライマーが、DNA分子の第二の鎖の増幅されることが望ましい部分の3'末端またはその近傍の配列に対して相補的である、第一と第二のプライマーを提供する段階；

(b) 第一の鎖の少なくとも一部と相補的な第三のDNA分子と、第二の鎖の少なくとも一部と相補的な第四のDNA分子とが合成される条件で、本発明のポリペプチドの存在下で、第一のプライマーを第一の鎖に、そして第二のプライマーを第二の鎖にハイブリダイズさせる段階；

(c) 第一と第三の鎖、および第二と第四の鎖を変性させる段階；ならびに選択的に

(d) (a) から (c) の段階を一回または複数回繰り返す段階。

## 【0051】

本発明はまた、以下の一つまたは複数を含む一つまたは複数の容器を含む核酸分子をシーケンシングするためのキットにも関する：

(a) 本発明のポリペプチド；

(b) その一つまたは複数が標識（例えば、蛍光標識、放射活性標識、検出可能な部分、反応性部分等）を含んでもよい一つまたは複数のジデオキシリボヌクレオシド三リン酸；および

(c) 一つまたは複数のデオキシリボヌクレオシド三リン酸。

## 【0052】

本発明はまた、以下の一つまたは複数を含む一つまたは複数の容器を含むRT/PCRのキットにも関する：

(a) 本発明のポリペプチド；

(b) その一つまたは複数が標識（例えば、蛍光標識、放射活性標識、検出可能な部分、反応性部分等）を含んでもよい一つまたは複数のジデオキシリボヌクレオシド三リン酸；および

(c) 熱に安定なDNAポリメラーゼ。

## 【0053】

本発明はまた、カルジバチルス・セルロボランスのCompA.2 DNAポリメラーゼ（表6）の Asp32、Lys97、Glu132、Asp134、Asp135、Asp157、Asp159、またはLys222に対応する、サーマトガ・ネオポリチナ（*Thermatoga neopolitina*）DNAポリメラーゼの Asp8、Lys77、Glu112、Asp114、Asp115、Asp137、Asp139、またはLys202に対応するアミノ酸の少なくとも一つが変異しており、その結果、変異体DNAポリメラーゼが5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を完全に欠損するか、または実質的に減少した5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を示す。いくつかの好ましい態様において、上記で同定された一つまたは複数の荷電アミノ酸を非荷電アミノ酸（例えば、アラニン）に変化させる多数の変異を導入してもよい。好ましい変異は、サーマトガ・ネオポリチナDNAポリメラーゼのアスパラギン酸137位に対応するアミノ酸の、アラニンへの変化（D137A）であり、これは、カルジバチルス・セルロボランスCompA.2の157位のアスパラギン酸のアラニンへの変化（D157A）に対応する。

## 【0054】

本発明はまた、以下を含む、カルジバチルス・セルロボランスのCompA.2 DNAポリメラーゼの Asp32、Lys97、Glu132、Asp134、Asp135、Asp157、Asp159、またはLys222に対応するサーマトガ・ネオポリチナDNAポリメラーゼの Asp8、Lys77、Glu112、Asp114、Asp115、Asp137、Asp139、またはLys202に対応するアミノ酸の少なくとも一つが変異している、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性が実質的に減少または消失した変異体DNAポリメラーゼを産生する方法にも関する：

(a) 本発明の宿主細胞を培養する段階；

(b) 宿主細胞において変異体DNAポリメラーゼを発現させる段階；および

(c) 変異体DNAポリメラーゼを単離または処理する段階。

【0055】

発明の詳細な説明

定義

下記の説明において、組換えDNA技術において用いられる多数の用語は広く用いられる。所定のそのような用語の範囲を含む明細書および請求の範囲のより明確な一貫した理解を提供するために、以下に定義を提供する。

【0056】

クローニングベクター

宿主細胞において自律的に複製することができる核酸分子、例えばプラスミド、コスミドもしくはファージDNA、または他のDNA分子。クローニングベクターは、その場所でそのようなDNA配列がベクターの本質的な生物学的機能を失うことなく決定可能であるように操作されてもよく、そしてその中にその複製およびクローニングを生じるために対象となる核酸セグメントが挿入されてもよい、一つまたは少数の認識部位（例えば、組換え部位、制限部位、トポイソメラーゼ部位等）を有してもよい。クローニングベクターはさらに、クローニングベクターによって形質転換された細胞の同定に用いるために適したマーカーを含んでもよい。マーカーは、例えばテトラサイクリン耐性、アンピシリン耐性、またはカナマイシン耐性遺伝子のような抗生物質耐性遺伝子であってもよい。

【0057】

発現ベクター

宿主に形質転換された後、その中にクローニングされる遺伝子の発現を増強することができるクローニングベクターと類似のベクター。クローニングされた遺伝子は通常、プロモーターまたはエンハンサー配列のような特定の制御配列の制御下（例えば、機能的に結合して）に置かれる。

【0058】

組換え宿主

発現ベクター、クローニングベクター、または任意の異種核酸分子において所望のクローニング遺伝子を含む任意の原核細胞、真核細胞、または微生物。「組換え宿主」という用語はまた、所望の遺伝子を宿主の染色体またはゲノムの一部として含むように遺伝子操作されている宿主細胞が含まれることを意味する。

【0059】

宿主

複製可能な発現ベクター、クローニングベクター、または任意の異種核酸分子のレシピエントである任意の原核細胞、真核細胞、または微生物。核酸分子は、構造遺伝子、その一部、プロモーターおよび/または複製開始点を含んでもよいがこれらに限定されない。

【0060】

プロモーター

適当な共因子の存在下で、ポリメラーゼが、転写される核酸配列の転写開始部位で転写を開始するように、RNAポリメラーゼが結合するDNA配列。RNAポリメラーゼは、コード領域の適当なDNA鎖と相補的なメッセンジャーRNAの合成を触媒する。プロモーターはまた、転写開始部位と翻訳開始部位とのあいだに存在してもよい任意の5'非コード領域も含む。プロモーターにはまた、エンハンサーのようなシス作用転写制御要素および転写因子と相互作用することができる他のヌクレオチド配列が含まれる。

【0061】

機能的に結合する

本明細書において用いられるように、プロモーター、またはエンハンサーのような他の制御配列が、それに機能的に結合した配列からの転写を制御するように配置されることを意味する。

【0062】

発現

発現は、それによってポリペプチドが核酸から産生されるプロセスである。これには、遺伝子をメッセンジャーRNA (mRNA) に転写することおよびそのようなmRNAをポリペプチド (複数) に翻訳することが含まれてもよい。

#### 【0063】

実質的に純粋

本明細書において用いられるように、「実質的に純粋」とは、所望の精製タンパク質が、所望のタンパク質に本来会合して、所望の機能を許容されないほど障害する細胞混入物質の混入を本質的に含まないことを意味する。混入細胞成分には、一つまたは複数のホスファターゼ、エキソヌクレアーゼ、エンドヌクレアーゼ、または望ましくないDNAポリメラーゼ酵素が含まれてもよいがこれらに限定されない。好ましい局面において、本発明のポリペプチドは、混入細胞成分を25%またはそれ未満、好ましくは15%またはそれ未満、より好ましくは10%またはそれ未満、より好ましくは5%またはそれ未満、およびさらにより好ましくは1%またはそれ未満有する。もう一つの局面において、本発明のポリペプチドは、ポリペプチドの200単位 (DNA依存性DNAポリメラーゼ単位またはRNA依存性DNAポリメラーゼ単位) をタンパク質ゲル (例えば、SDS-PAGE) 上で泳動させて、クーマシーブルーで染色した場合に検出可能なタンパク質混入物を有しない。好ましくは、本発明のポリペプチドは実質的に純粋である。

#### 【0064】

実質的に単離された

本明細書において用いられるように、「実質的に単離された」とは、本発明のポリペプチドが、本来または組換え宿主において本発明のポリペプチドに会合する可能性がある混入タンパク質を本質的に含まないことを意味する。一つの局面において、本発明の実質的に単離されたポリペプチドは、混入タンパク質を25%またはそれ未満、好ましくは15%またはそれ未満、より好ましくは10%またはそれ未満、より好ましくは5%またはそれ未満、およびさらにより好ましくは1%またはそれ未満有する。もう一つの局面において、本発明の実質的に単離されたポリペプチドの試料において、試料中のタンパク質の75%またはそれ以上 (好ましくは、80%、85%、90%、95%、98%、または99%またはそれ以上) が、本発明の所望のポリペプチドである。試料中の混入タンパク質および/または対象となるタンパク質の割合は、当技術分野で既知の技術を用いて、例えばタンパク質ゲル (例えば、SDS-PAGE) を用いて、タンパク質色素 (例えば、クーマシーブルー、銀染色、アミドブラック等) によってゲルを染色することによって決定してもよい。もう一つの局面において、本発明のポリペプチドは、ポリペプチド0.5  $\mu$ gをタンパク質ゲル (例えば、SDS-PAGE) において泳動させて、クーマシーブルーまたはアミドブラックによって染色した場合に、検出可能なタンパク質混入物を有しない。

#### 【0065】

実質的に減少

酵素活性が「実質的に減少した」酵素は、酵素が、対応する非変異型または野生型酵素の活性の約30%未満、約25%未満、約20%未満、より好ましくは約15%未満、約10%未満、約7.5%未満、または約5%未満、および最も好ましくは約5%未満、約2%未満、または約1%未満を有することを意味する。

#### 【0066】

プライマー

本明細書において用いられる「プライマー」は、核酸分子の重合化または増幅の際のヌクレオチド単量体の共有結合によって伸長される一本鎖オリゴヌクレオチドを指す。

#### 【0067】

鋳型

本明細書において用いられる「鋳型」という用語は、増幅、合成、シーケンシング、またはコピーされる二本鎖または一本鎖DNAまたはRNA分子を指す。二本鎖DNA分子の場合、その鎖を変性させて第一の鎖および第二の鎖を形成することは、一般的にこれらの分子が増幅、合成、またはシーケンシングされる前に行われる。鋳型の一部と相補的なブラ

イマーを、適当な条件で鋳型にハイブリダイズさせて、本発明のポリペプチドは、鋳型またはその一部と相補的なDNA分子を合成してもよい。新たに合成されたDNA分子の合成または伸長の際のミスマッチの取り込みによって、一つまたは多数のミスマッチ塩基対が起こる可能性がある。このように、合成されたDNA分子は、鋳型と正確に相補的である必要はない。RNAの場合、DNAプライマーを鋳型RNAの鎖にハイブリダイズさせて、逆転写活性を有する本発明のポリペプチドを用いて相補的DNAを合成してもよい。

【0068】

組み入れる

本明細書において用いられるように、「組み入れる」という用語は、核酸分子またはプライマーの一部となることを意味する。

10

【0069】

増幅

本明細書において用いられるように、「増幅」とは、DNAポリメラーゼを用いてヌクレオチド配列のコピー数を増加させるための任意のインビトロ法を指す。核酸増幅によって、DNAまたはRNA分子分子またはプライマーへのヌクレオチドの組み入れが起こり、それによって鋳型と相補的な新しいDNA分子が形成される。形成されたDNA分子およびその鋳型を鋳型として用いて、さらなる核酸分子を合成することができる。本明細書において用いられるように、一回の増幅反応は多数のラウンドのDNA複製で構成されてもよい。DNA増幅反応には、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）が含まれる。一回のPCR反応は、1回またはそれ以上、例えば、2、3、4、5、10、15、20、25、30、50、60、70、80、90、100回またはそれ以上の、DNA分子の変性および合成「サイクル」で構成されてもよい。

20

【0070】

オリゴヌクレオチド

「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体の共有結合配列を含む合成または天然の分子を指す。そのようなヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体は、一つのヌクレオチドの五炭糖の3'位と隣接するヌクレオチドの五炭糖の5'位とのあいだのホスホジエステル結合によって結合してもよい。一つのヌクレオチド間リン酸基が、ペプチド結合、ホスホロチオエート基、またはメチレン基のような異なるタイプの基に置換されている分子も同様に含まれる。オリゴヌクレオチド源は限定されない。例えば、動物、植物、細菌、ウイルス、培養細胞、または他の生物がオリゴヌクレオチド源であってもよい。オリゴヌクレオチドは合成によって調製してもよい。任意の類、目、属、種、または亜種、例えば双子葉類、節足動物、昆虫、哺乳類、ウシ、ヒツジ、イヌ、ヒト、マウス、齧歯類、酵母、細菌、大腸菌等がオリゴヌクレオチド源となりうる。

30

【0071】

ヌクレオチド

本明細書において用いられるように、「ヌクレオチド」とは、塩基-糖-リン酸塩の組み合わせを指す。ヌクレオチドは、核酸配列（DNAおよびRNA）の単量体単位である。ヌクレオチドという用語には、dATP、dCTP、dITP、dUTP、dGTP、dTTPのようなデオキシリボヌクレオシド三リン酸またはその誘導体が含まれる。そのような誘導体には、例えば、[ -S] dATP、7-デアザ-dGTP、および7-デアザ-dATPが含まれる。本明細書において用いられるヌクレオチドという用語はまた、ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸（ddNTPs）およびその誘導体を指す。ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸の説明される例には、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddITP、およびddTTPが含まれるがこれらに限定されない。本発明に従って、「ヌクレオチド」は、標識しなくともよく、または周知の技術によって検出可能に標識してもよい。検出可能な標識には、例えば、放射活性同位元素、蛍光標識、化学発光標識、生物発光標識および酵素標識が含まれる。本発明において用いられるヌクレオチドはまた、一つまたは複数の反応性官能基を含んでもよい。標識は、本発明のポリペプチドを含む反応においてヌクレオチドを用いる前、あいだ、および/または後に官能基に結合させてもよい。

40

【0072】

50

本発明に従って、「ヌクレオチド」は、標識しなくともよく、または周知の技術によって検出可能に標識してもよい。検出可能な標識には、例えば、放射活性同位元素、蛍光標識、化学発光標識、生物発光標識および酵素標識が含まれる。ヌクレオチドの蛍光標識には、フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン (FAM)、2'7'-ジメトキシ-4'5'-ジクロロ-6-カルボキシフルオレセイン (JOE)、ローダミン、6-カルボキシローダミン (R6G)、N,N,N',N'-テトラメチル-6-カルボキシローダミン (TAMRA)、6-カルボキシ-X-ローダミン (ROX)、4-(4'-ジメチルアミノフェニルアゾ)安息香酸 (DABCYL)、カスケードブルー、オレゴングリーン、テキサスレッド、シアニンおよび5'-(2'-アミノエチル)アミノナフタレン-1-スルホン酸 (EDANS) が含まれてもよいがこれらに限定されない。蛍光標識ヌクレオチドの特定の例には、カリフォルニア州、フォスターシティのパーキンエルマー (Perkin Elmer) から入手できる [R6G]dUTP、[TAMRA]dUTP、[R110]dCTP、[R6G]dCTP、[TAMRA]dCTP、[JOE]ddATP、[R6G]ddATP、[FAM]ddCTP、[R110]ddCTP、[TAMRA]ddGTP、[ROX]ddTTP、[dR6G]ddATP、[dR110]ddCTP、[dTAMRA]ddGTP、および [dROX]ddTTP；イリノイ州アーリントンハイツのアマシャム (Amersham) から入手できるフルオロリンクデオキシヌクレオチド、フルオロリンクCy3-dCTP、フルオロリンクCy5-dCTP、フルオロリンクフルオロX-dCTP、フルオロリンクCy3-dUTP、およびフルオロリンクCy5-dUTP；インディアナ州インディアナポリスのベーリンガーマンハイム (Boehringer Mannheim) から入手できるフルオレセイン-15-dATP、フルオレセイン-12-dUTP、テトラメチル-ローダミン-6-dUTP、IR<sub>770</sub>-9-dATP、フルオレセイン-12-ddUTP、フルオレセイン-12-UTP、およびフルオレセイン-15-2'-dATP；ならびにオレゴン州ユージーンのもレキユラープローブス (Molecular Probes) から入手できるクロマタイド標識ヌクレオチド、BODIPY-FL-14-UTP、BODIPY-FL-4-UTP、BODIPY-TMR-14-UTP、BODIPY-TMR-14-dUTP、BODIPY-TR-14-UTP、BODIPY-TR-14-dUTP、カスケードブルー-7-UTP、カスケードブルー-7-dUTP、フルオレセイン-12-UTP、フルオレセイン-12-dUTP、オレゴングリーン488-5-dUTP、ローダミングリーン5-UTP、ローダミングリーン-5-dUTP、テトラメチルローダミン-6-UTP、テトラメチルローダミン-6-dUTP、テキサスレッド-5-UTP、テキサスレッド-5-dUTP、およびテキサスレッド-12-dUTPが含まれる。

10

20

30

40

#### 【0073】

##### 熱安定

本明細書において用いられるように、「熱安定」とは、熱による不活化に対して耐性である分子の活性を指す。例えば、DNAポリメラーゼは、プライマーを5'から3'方向に伸長させることによって、一本鎖DNA鋳型と相補的なDNA分子の形成を合成する。中温性DNAポリメラーゼのこの活性は、熱処理によって不活化してもよい。例えば、T5 DNAポリメラーゼ活性は、90 の温度に酵素を30秒間曝露することによって完全に不活化される。本明細書において用いられるように、熱安定活性は、対応する中温性活性より熱不活化に対して抵抗性である。すなわち、熱安定DNAポリメラーゼは、熱不活化に対して完全に耐性である酵素を意味しない。このように、熱処理は、熱に安定なポリメラーゼにおいてある程度DNAポリメラーゼ活性を減少させる可能性がある。熱安定DNAポリメラーゼもまた典型的に、一般的な中温性DNAポリメラーゼより高い至適温度を有するであろう。「熱安定なポリメラーゼ」という句は、本明細書において、熱に対して比較的安定で、既存の核酸鋳型からのDNAまたはRNAの形成を触媒することができる酵素を指すために用いられる。

#### 【0074】

ポリメラーゼは、例えば、95 で30分間加熱後に当初のポリメラーゼ活性の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%を保持している場合、特に熱安定であると見なされる。

#### 【0075】

##### 忠実度

忠実度は、鋳型と相補的である核酸分子 (例えば、RNAまたはDNA) を合成する際の、重

50

合の正確度、またはポリメラーゼが正しい基質を正しくない基質（例えば、ヌクレオチド）と区別できることを指す。ポリメラーゼの忠実度が高ければ、核酸合成の際に増殖しつつある鎖におけるポリメラーゼのヌクレオチド誤取り込みが減少する；すなわち、忠実度の増加または増強によって、誤差率の減少した（減少した誤取り込み率）より信頼の高いポリメラーゼが得られる。

#### 【0076】

##### ハイブリダイゼーション

「ハイブリダイゼーション」および「ハイブリダイズする」という用語は、核酸分子（RNAおよび/またはDNA）の二つの相補的一本鎖部分が対形成して、二本鎖分子部分を生じること指す。本明細書において用いられるように、二つの核酸分子部分は、塩基対形成が完全に相補的でなくともハイブリダイズする可能性がある。したがって、ミスマッチ塩基は、当技術分野において周知の適当なハイブリダイゼーションおよびストリンジェンシー条件を用いる限り、二つの核酸分子のハイブリダイゼーションを妨害しない。

10

#### 【0077】

二つのヌクレオチド配列が互いにハイブリダイズする能力は、二つのヌクレオチド配列の相補性の程度に基づき、これが次にマッチした相補的ヌクレオチド対の分画に基づく。所定の配列においても一つの配列と相補的であるヌクレオチドの数が増加すれば、互いのハイブリダイゼーションの程度はより大きくなる。ハイブリダイゼーションの程度は、温度、溶媒比、塩濃度等が含まれるストリンジェンシー条件に依存する。特に、「選択的なハイブリダイゼーション」は、本発明のポリヌクレオチドのその標的とのハイブリダイゼーションの程度が、完全なまたはほぼ完全な相補性を必要とする条件に関する。相補性は、本発明のポリヌクレオチドがハイブリダイゼーション培地に存在する他の核酸との結合と比較して標的に対して特異的に結合することを保証するために十分に高くなければならない。選択的ハイブリダイゼーションの場合、相補性は90～100%、好ましくは95～100%、より好ましくは100%であろう。

20

#### 【0078】

##### ストリンジェントな条件

「ストリンジェントな条件」という句は、核酸プローブがその標的配列にハイブリダイズするが、非標的配列には非実質的な程度にハイブリダイズするに過ぎない条件を指す。ストリンジェントな条件は、プローブおよび標的の長さおよび配列組成に依存する。より長い配列およびより高いG:C塩基含有量を有する配列は、より高い温度で特異的にハイブリダイズする。

30

#### 【0079】

一般的に、ハイブリダイゼーションの選択されたイオン強度および洗浄緩衝液に関して、ストリンジェントな条件には、特異的標的プローブおよび標的配列に関して計算された $T_m$ より約5℃下の温度が含まれる。適したハイブリダイゼーションおよび洗浄緩衝液は、当業者に既知であり、所定のプローブおよび標的対に関するストリンジェントな条件は、例えばサザンブロットにおいて一つまたは小数のシグナルが得られるまで、塩濃度および温度を調節することによって不当な実験を行うことなく決定することができる。ストリンジェントな条件は、典型的に（1）洗浄に関して低いイオン強度および高い温度、例えば50℃で0.015 M NaCl/0.0015 Mクエン酸ナトリウム/0.1% NaDodSO<sub>4</sub>を用いるか、または（2）ハイブリダイゼーションの際にホルムアミドのような変性剤、例えば0.1% ウシ血清アルブミン（「BSA」）/0.1% フィコール/0.1% ポリビニルピロリドン/pH 6.5の50 mMリン酸緩衝液と共に750 mM NaCl、75 mMクエン酸ナトリウムを含む50%（容積/容積）ホルムアミドを42℃で用いる条件である。もう一つの例は、50%ホルムアミド、5×SSC（0.75 M NaClおよび0.075 Mクエン酸ナトリウム）、50 mMリン酸ナトリウム（pH 6.8）、0.1%ピロリン酸ナトリウム、5×デンハルト溶液、超音波処理サケ精子DNA（50 mg/ml）、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム（「SDS」）、および10%デキストラン硫酸を42℃で用い、0.2×SSCおよび0.1% SDSにおいて42℃での洗浄を用いることである。他の適した条件には、50%ホルムアミドを含む溶液中での42℃でのハイブリダイゼーション、2×SSCおよび1% SD

40

50

Sにおいて65℃での1回目の洗浄、および0.1×SSCにおいて65℃での2回目の洗浄；ならびに6×SSC、1% SDSにおけるハイブリダイゼーション、6×SSC、1% SDSにおける1回目の洗浄、および約0.05×SSC～約0.3×SSCと約0.05% SDS～約1% SDSの塩濃度を有する溶液において約50℃～約95℃の温度での最後の洗浄が含まれる。

#### 【0080】

##### 3'-5'エキソヌクレアーゼ活性

「3'-5'エキソヌクレアーゼ活性」は、3'末端のヌクレオチドがポリヌクレオチドから除去される当技術分野で周知の酵素活性である。この活性はしばしば、DNAポリメラーゼに関連し、DNA複製の「編集」または修正メカニズムに関係していると考えられている。

#### 【0081】

ほとんどのDNAポリメラーゼは、ポリメラーゼ活性の他に3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を含む。3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を欠損するT5 DNAポリメラーゼは、米国特許第5,270,179号に開示されている。この活性を欠損するポリメラーゼは、例えば、TAクローニングにとって特に有用である。

#### 【0082】

「3'-5'エキソヌクレアーゼ活性が実質的に減少したDNAポリメラーゼ」は、本明細書において、(1) 対応する非変異野生型酵素の3'-5'エキソヌクレアーゼ活性の約10%またはそれ未満、好ましくは約1%またはそれ未満を有する変異DNAポリメラーゼ、または(2) 約1単位/mgタンパク質またはそれ未満、好ましくは約0.1単位/mgタンパク質またはそれ未満である3'-5'エキソヌクレアーゼ比活性を有するDNAポリメラーゼのいずれかであると定義される。3'-5'エキソヌクレアーゼ活性1単位は、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ (TdT) によって [<sup>3</sup>H]dTTPによって3'末端標識したラムダDNAのHhaI断片によって「BRL 1989カタログ&参照ガイド」5頁に記述される通りにアッセイした場合に、37℃で60分間基質末端10 nmolを可溶化する活性量として定義される。タンパク質は、Bradford、Anal. Biochem. 72: 248 (1976) の方法によって測定される。比較手段として、天然の野生型T5-DNAポリメラーゼ (DNAP) またはpTTQ19-T5-2によってコードされるT5-DNAPは約10単位/mgタンパク質の比活性を有するが、pTTQ19-T5-2 (エキソ) によってコードされるDNAポリメラーゼ (米国特許第5,270,179号) は、約0.0001単位/mgタンパク質の比活性、または非改変酵素の比活性の0.001%、すなわち10<sup>5</sup>倍の減少を有する。

#### 【0083】

##### 5'-3'エキソヌクレアーゼ活性

「5'-3'エキソヌクレアーゼ活性」は、当技術分野で周知のもう一つの酵素活性である。この活性はしばしば、大腸菌Pol IおよびPol IIIのようなDNAポリメラーゼに関連している。既知のポリメラーゼの多くにおいて、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性が、ポリメラーゼのN末端領域に存在する (オリス (Ollis) ら、Nature 313: 762~766 (1985) ; Freemont ら、Proteins 1: 66~73 (1986) ; Joyce、Curr. Opin. Struct. Biol. 1: 123~129 (1991) )。その変異が大腸菌DNAポリメラーゼIの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を障害すると考えられるいくつかのアミノ酸が存在する (Gutman & Minton、Nucleic Acids Res. 21: 4406~4407 (1993) )。これらのアミノ酸には、大腸菌DNAポリメラーゼIにおけるTyr 77、Gly103、Gly184、およびGly192が含まれる。5'-エキソヌクレアーゼドメインは、ポリメラーゼ活性にとって必要でないことが知られている。最もよく知られている例は、大腸菌ポリメラーゼIのクレノウ断片である。クレノウ断片は、5'-エキソヌクレアーゼ活性を欠損する天然のタンパク質溶解断片である (Joyce ら、J. Biol. Chem. 257: 1958~64 (1990) )。この活性を欠損するポリメラーゼは、DNAシーケンシングにとって有用である。

#### 【0084】

「5'-3'エキソヌクレアーゼ活性が実質的に減少したDNAポリメラーゼ」は、(1) 対応する非変異野生型酵素の5'-3'エキソヌクレアーゼ活性の約10%もしくはそれ未満を有する、または好ましくは約1%もしくはそれ未満を有する変異DNAポリメラーゼ、または(2) 約1単位/mgタンパク質未満、または好ましくは約0.1単位/mgタンパク質もしくはそれ未

10

20

30

40

50

満である5'-3'エキソヌクレアーゼ比活性を有するDNAポリメラーゼのいずれかとして本明細書において定義される。

【0085】

3'-5'および5'-3'エキソヌクレアーゼ活性はいずれも、シーケンシングゲルにおいて認めることができる。活性な5'-3'エキソヌクレアーゼ活性は、増殖しつつあるプライマーの5'末端からヌクレオチドを除去することによって、シーケンシングゲルにおいて非特異的なラダーを産生するであろう。3'-5'エキソヌクレアーゼ活性は、シーケンシングゲルにおいて放射標識プライマーの分解後に測定することができる。このように、これらの活性の相対量は、例えば、野生型と変異体ポリメラーゼを比較することによって、単なる一般的な実験によって決定することができる。

10

【0086】

逆転写活性または逆転写酵素活性

酵素がRNAの一本鎖部分から相補的DNA鎖を合成できる能力。好ましくは、活性は、長さが少なくとも10~20ヌクレオチドの相補鎖を合成するために十分である；より好ましくは活性は、少なくとも約20~50、40~75、50~100、75~150、100~200、150~300、200~400、300~500、400~600、500~700、600~750、700~1000、750~1200、1000~1500、1200~1800、1500~2500、2000~3000、2500~4000、3000~5000、4000~7000、5000~10000、7000~15000、またはそれより長い相補鎖を合成するために十分である。当然、少なくとも約7000~15000の鎖を合成するために十分な活性は、7000未満の鎖を合成する場合には必ず十分であろう。好ましくは、合成時間は、1日未満、好ましくは4時間未満、より好ましくは60分未満、30分、10分、5分、1分または1/2分未満である。合成温度は好ましくは、例えば約48、50、52、55、58、60、62、65、68、70、72、75、78、80、82、85、88、90、92、95、98のあいだまたはそのあいだの任意の所望の温度を含む、約45~約100の範囲である。所望の温度は、ユーザーの基準に従って選択することができる。例えば、所望の温度は、酵素活性に関してほぼ最適な温度として選択してもよく、または鋳型分子もしくは合成分子の利用率もしくは安定性の改善が得られるように選択してもよい。反応混合物における他の物質の安定性または不活化も同様に、所望の温度を決定する可能性がある。活性は、これらの任意の条件において測定することができる。活性の有無は機能的に定義することができる。例えば、所望の温度で合成が行われる場合、活性は所望の長さの分子の検出可能な合成として定義されう

20

30

【0087】

配列の同一性

配列同一性は、試験配列に対して参照配列または参照配列の小配列（例えば、ヌクレオチド配列、アミノ酸配列等）を比較することによって決定される。参照配列および試験配列は、比較ウィンドウと呼ばれる任意の残基数に対して最適に配置する。最適なアラインメントを得るために、付加またはギャップのような欠失を試験配列に導入してもよい。%配列同一性は、同じ残基が双方の配列に存在する位置の数を決定して、マッチした位置の数を比較ウィンドウにおける配列の全長で除して、100を乗じることによって百分率を得る。マッチした位置の数の他に、ギャップの数および大きさも同様に、百分率配列同一性を計算する上で考慮される。

40

【0088】

配列同一性は、典型的にコンピュータプログラムを用いて決定される。代表的なプログラムは、国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>）で公共にアクセス可能なBLAST（基本局所アラインメント検索ツール）プログラムである。このプログラムは、マッチの統計学的有意性を決定するために、試験配列におけるセグメントをデータベースにおける配列と比較して、閾値レベルより有意であるマッチのみを同定して報告する。適したバージョンのBLASTプログラムは、ギャップを認めるプログラム、例えば、バージョン2.X（Altschulら、Nucleic Acids Res. 25(17): 3389~402、1

50

997)である。ヌクレオチド配列 (blastn) またはタンパク質 (blastp) を検索するために標準的なBLASTプログラムを用いてもよい。問い合わせ配列が翻訳される、すなわちヌクレオチド配列からタンパク質 (blastx)、またはタンパク質から核酸配列 (tblastn) に翻訳される翻訳問い合わせ検索も同様に、ヌクレオチド問い合わせ配列を6個全ての読み取り枠においてタンパク質配列に翻訳して、6個全ての読み取り枠において翻訳されたNCBIヌクレオチドデータベースと比較する問い合わせ (tblastx) と共に用いてもよい。

【0089】

本発明のタンパク質との配列同一性を有するタンパク質を同定するためにさらに適したプログラムには、PHI-BLAST (パターンヒット開始BLAST; Zhangら、Nucleic Acids Res. 26(17): 3986~90、1998) およびPSI-BLAST (位置特異的累次BLAST; Altschulら、Nucleic Acids Res. 25(17): 3389~402、1997) が含まれるがこれらに限定されない。

【0090】

プログラムは、デフォルト検索パラメータと共に用いてもよい。または、一つまたは複数の検索パラメータを調節してもよい。適した検索値の選択は当業者の能力範囲内である。

【0091】

#### 1. 本発明のポリペプチド

一つの局面において、本発明は、DNAポリメラーゼ活性 (例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/またはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性) を有するポリペプチドを提供する。本発明のポリペプチドは、好ましくは、 $Mg^{2+}$  の存在下で活性であってもよいRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。本発明のポリペプチドは、DNAポリメラーゼ活性の他に一つまたは複数の酵素活性を有してもよく、有しなくてもよい。例えば、本発明のポリペプチドは、エキソヌクレアーゼ活性 (例えば、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性および/または3'-5'エキソヌクレアーゼ活性) を有してもよく、または有しなくてもよい。好ましくは、本発明のポリペプチドは、野生型細胞もしくは生物であってもよく、または組換え型細胞もしくは生物であってもよい、それらを発現する細胞または生物から精製および/または単離してもよい。いくつかの態様において、そのようなポリペプチドは、それらが発現される細胞または生物から実質的に単離されてもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは実質的に純粋であってもよい。

【0092】

いくつかの態様において、ポリペプチドは、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼであってもよい。適した真正細菌には、クロストリジウム種 (例えば、クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス等)、カルジバチルス種 (例えば、カルジバチルス・セルロポランスCompA.2)、カルジセルロシルプトル種 (例えば、カルジセルロシルプトルTok13B、カルジセルロシルプトルTok7B、カルジセルロシルプトルRT69B)、バチルス種 (例えば、バチルス・カルドリチクスEA1)、サーモス種 (例えば、サーモスRT41A)、ジクチオグロムス種 (例えば、ジクチオグロムス・サーモフィルム)、スピロヘータ種、およびテピドモナス種が含まれるがこれらに限定されない。ポリメラーゼは、好熱性真正細菌の任意の適した株から単離することができる。本発明のDNAポリメラーゼをコードする核酸を単離するために好ましい好熱性真正細菌株には上記の細菌が含まれる。表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および23は、本発明のポリペプチドの代表的な数をコードするDNA配列を提供し、アミノ酸配列は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24に提供される。表25、26、27、28、29、30、31、および32は、多様な真正細菌DNAポリメラーゼの配列を提供する。

【0093】

本発明のポリペプチドは、好ましくは、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性 (すなわち、逆転写酵素活性) を有する。この活性は、二価金属共因子として $Mg^{2+}$  の存在下で起こり、いくつかの態様において、この活性は、任意のさらなる二価金属イオン共因子の存在を必要としない (すなわち、 $Mn^{2+}$  のような誤りを誘導する金属の存在を必要としない)。

【0094】

表36を参照して、本発明の多くのポリペプチドを、先行技術のサームス・アクアチクス (Taq pol.pro)、サーマトガ・ネオポリチナ (Wt-tneaa.pro)、サームス・サーモフィルス (Tts.pro)、およびバチルス・カルドテナクス (Bacillus caldotenax) (Bca.pro) のDNAポリメラーゼと共に配置する。当業者は、本発明のポリペプチドの配列のいくつかは、ポリペプチドのコード配列が挿入される特定のベクターの結果であるN末端タグ配列 (例えば、PelBリーダー) と共に提供されることを認識するであろう。本発明のポリペプチドの代表的な数のアミノ酸配列を、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24に提供する。当業者は、提供された配列に、ベクターに由来するリーダー配列が含まれることを認識するであろう。アミノ酸残基の番号付けを明快にするために、本明細書において提供した番号には如何なるリーダー配列も含まれるであろう。

10

#### 【0095】

本発明のポリペプチドにおける一つまたは複数の配列モチーフの存在が、ポリペプチドが、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を行う能力に関連することが意外にも判明した。本発明は、 $Mg^{2+}$  依存的RT活性に関連した配列モチーフとしてQ-ヘリックスを同定し、Q-ヘリックス内の特定のアミノ酸残基を逆転写酵素活性の可能性を評価するために特に重要であると同定する。代表的なQ-ヘリックスは、RY-X<sub>8</sub>-Y-X<sub>3</sub>-SFAER (配列番号: ) を有してもよく、式中、Xは任意のイミノまたはアミノ酸である。他の代表的なQ-ヘリックス (表35および37を参照されたい) には、大腸菌DNAポリメラーゼI (表32) の配列のアミノ酸823~842位、サームス・アクアチクス (Taq) DNAポリメラーゼのアミノ酸728~747位 (表25)、および表6に示すカルジバチルス・セルロポランスのCompA.2 DNAポリメラーゼアミノ酸配列のアミノ酸820~838位が含まれる。それぞれのXは独立して、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrを表してもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸を表してもよい。 $Mg^{2+}$  依存的RT活性に関連したQ-ヘリックスモチーフには、Q-ヘリックス (配列番号: ) の11位が、15位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にフェニルアラニンまたはチロシン (FまたはY) であってもよいQ-ヘリックスが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、Q-ヘリックス (配列番号: ) の15位は、11位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にセリンまたはアスパラギン (SまたはN) であってもよい。いくつかの態様において、Q-ヘリックス (配列番号: ) の16位は、11位および/または12位のアミノ酸残基とは無関係に、チロシンまたはフェニルアラニン (YまたはF) であってもよい。一つの態様において、11位はフェニルアラニン残基であってもよいが、15位はセリン残基であって、16位はフェニルアラニンである。

20

30

#### 【0096】

もう一つの局面において、本発明のポリペプチドには、表6に示すカルジバチルス・セルロポランスCompA.2 (CompA.2) DNAポリメラーゼアミノ酸配列のQ628、I659、Q668、F669、および/またはQ753に対応する位置で一つまたは複数の特定のアミノ酸残基を有するポリペプチドが含まれる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、628位に対応する位置で、リジンまたはグルタメート残基ではない残基が含まれてもよい。適したアミノ酸残基には、Ala、Cys、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrが含まれる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、CompA.2ポリメラーゼの628位に対応する位置でグルタミン残基を有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのI659位に対応する位置でグリシンではない残基が含まれてもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置で疎水性残基、例えば、Ile、Val、および/またはLeuを有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ668位に対応する位置でセリンではない残基が含まれてもよい。適した残基には、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr

40

50

、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置でグルタミンおよび/またはトレオニンを有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、CompA.2 DNAポリメラーゼのF669位に対応する位置でアスパラギン酸またはグルタメートでない残基を有してもよい。適した残基には、Ala、Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、この位置で芳香族アミノ酸、例えばフェニルアラニンを有してもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドには、CompA.2 DNAポリメラーゼのQ753位に対応する位置でアラニンまたはバリンでない残基が含まれてもよい。適した残基には、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrが含まれてもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸であってもよい。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドはこの位置でグルタミンを有してもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0097】

本発明のポリペプチドのいくつかまたは全ては、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有してもよい。変異体は、本発明の野生型ポリペプチドと比較してRNA依存性DNAポリメラーゼ活性が増強した本発明のポリペプチドで構成されてもよい。または、検出可能なRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を欠損する本発明のそれらのポリペプチドに関して、そのような活性を有する変異体を、本発明に従って構築してもよい。本発明は、真正細菌DNAポリメラーゼにおける逆転写酵素活性に関連したアミノ酸残基を提供する。そのような逆転写酵素活性は、好ましくは、二価陽イオンとして $Mg^{2+}$ の存在下で、選択的に $Mn^{2+}$ の非存在下で認められる。

#### 【0098】

増強した逆転写酵素活性を有する変異体は、好ましくはポリメラーゼのQ-ヘリックスの一つまたは複数のアミノ酸を変異させることによって構築される。Q-ヘリックスは、 $RY-X_8-Y-X_3-SFAER$ （配列番号：）として定義され、式中、Xは任意のイミノまたはアミノ酸である。代表的なQ-ヘリックスには、大腸菌DNAポリメラーゼIの配列のアミノ酸823～842位、サームス・アクアチクス（Taq）DNAポリメラーゼのアミノ酸728～747位、および表6に示すカルジバチルス・セルロボランスのCompA.2 DNAポリメラーゼアミノ酸配列のアミノ酸820～838位が含まれる。表35および37は、多様な真正細菌DNAポリメラーゼからの代表的な数のQ-ヘリックスの位置および配列を提供する。それぞれのXは独立して、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、もしくはTyrを表してもよく、またはほとんどの宿主細胞において本来産生されないアミノもしくはイミノ酸を表してもよい。それぞれのXは、対応する核酸コドンを選択することによって決定することができる。任意のXで配列に特定のアミノ酸を導入するために、改変または天然のtRNAを用いることができる。いくつかの好ましい態様において、Q-ヘリックス（配列番号：）の11位は、15位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にフェニルアラニンまたはチロシン（FまたはY）であってもよい。いくつかの態様において、Q-ヘリックス（配列番号：）の15位は、11位および/または16位のアミノ酸残基とは無関係にセリンまたはアスパラギン（SまたはN）であってもよい。いくつかの態様において、Q-ヘリックス（配列番号：）の16位は、11位および/または12位のアミノ酸残基とは無関係に、チロシンまたはフェニルアラニン（YまたはF）であってもよい。一つの態様において、Q-ヘリックスの11位はフェニルアラニン残基であってもよいが、15位はセリン残基であって、16位はフェニルアラニンである。

#### 【0099】

いくつかの態様において、本発明は、真正細菌DNAポリメラーゼに由来する変異体DNAポリメラーゼを提供する。好ましくは、そのような変異体は、野生型ポリメラーゼ（例えば、 $Mg^{2+}$ の存在下で）と比較してRNA依存性DNAポリメラーゼ活性が増加してもよい。いくつ

かの態様において、そのような変異体は、Q-ヘリックスのアミノ酸配列において一つまたは複数の変異を有してもよい。好ましい変異には、Q-ヘリックスの11位のアミノ酸をフェニルアラニンまたはチロシン（FまたはY）に変化させること、Q-ヘリックスの15位のアミノ酸をセリンまたはアスパラギン（SまたはN）に変化させること、および／またはQ-ヘリックスの16位のアミノ酸をチロシンまたはフェニルアラニン（YまたはF）に変化させることが含まれる。変異体は、これらの変異の一つまたは複数を含んでもよい。一つの態様において、変異体は、11位でフェニルアラニン、15位でセリン、そして16位でフェニルアラニンを含んでもよい。

【0100】

本発明のポリペプチドが、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を有する場合、この活性は、ポリペプチドをコードする遺伝子を変異させることによって減少、実質的に減少、または消失させてもよい。そのような変異には、点突然変異、フレームシフト変異、欠失、および／または挿入が含まれる。好ましくは、3'-5'エキソヌクレアーゼ活性をコードする遺伝子の領域は、当技術分野で周知の技術を用いて変異または欠失させる（例えば、Sambrookら（1989）；「Molecular Cloning, A Laboratory Manual」、第二版、コールドスプリングハーバー研究所出版、コールドスプリングハーバー、ニューヨーク）。

10

【0101】

本発明のポリペプチドの5'-3'エキソヌクレアーゼ活性も同様に、ポリペプチドをコードする遺伝子を変異させることによって減少、実質的に減少、または消失させることができる。そのような変異には、点突然変異、フレームシフト変異、欠失、および／または挿入が含まれる。好ましくは5'-3'エキソヌクレアーゼ活性をコードする遺伝子の領域を、当技術分野で周知の技術を用いて欠失させる。本発明の特定の態様において、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性に関連する任意の保存アミノ酸を変異させることができる。これらの保存アミノ酸の例は、カルジバチルス・セルロポランスCompA.2 DNAポリメラーゼのAsp32、Lys97、Glu132、Asp134、Asp135、Asp157、Asp159、またはLys222に対応する、サーマトガ・ネオポリチナDNAポリメラーゼのAsp8、Lys77、Glu112、Asp114、Asp115、Asp137、Asp139、またはLys202に対応するアミノ酸である。

20

【0102】

本発明は、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性の減少または消失が起こるDNAポリメラーゼの変異に広く向けられる。他の特定の变異は、以下のアミノ酸に対応する。

30

大腸菌Pol I : Asp13、Glu113、Asp115、Asp116、Asp138、およびAsp140

Taq Pol : Asp18、Glu117、Asp119、Asp120、Asp142、およびAsp144

Tma Pol : Asp8、Glu112、Asp114、Asp115、Asp137、およびAsp139

Taq DNAポリメラーゼのアミノ酸残基は、米国特許第5,079,352号および表25の番号と同じである。サーマトガ・マリチマ（*Thermatoga maritima*）（Tma）DNAポリメラーゼのアミノ酸残基は、米国特許第5,374,553号の番号と同じである。

【0103】

他のDNAポリメラーゼのアミノ酸配列と比較することによって、対応する位置は、本発明のポリペプチドに容易に存在しえて、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠損する本発明の変異ポリペプチドに関するコード配列を産生するようにDNAを変化させることができる。本発明のポリペプチドにおいて変異させるために適した部位の例には、他のDNAポリメラーゼにおける以下の部位に対応する部位が含まれる。

40

【0104】

酵素または起源変異の位置*Streptococcus pneumoniae*Asp10, Glu114, Asp16, Asp117, Asp139,  
Asp141*Thermus flavus*Asp17, Glu116, Asp118, Asp119,  
Asp141, Asp143*Thermus thermophilus*Asp18, Glu118, Asp120,  
Asp121, Asp143, Asp145*Deinococcus radiodurans*Asp18, Glu117, Asp119, Asp120,  
Asp142, Asp144*Bacillus caldotenax*Asp9, Glu109, Asp111, Asp112,  
Asp134, Asp136

10

20

## 【0105】

肺炎球菌、T.フラブス、D.ラジオジュランス、B.カルドテナクスの同等物は、上記のゲートマンおよびミントンから得た。T.サーモフィルスの同等物は、国際公開公報第92/06200号から得た。本発明のポリペプチドの代表的な数の配列を配置して、そのアラインメントを表36に提供する。当業者は、アラインメントを調べることによって、本発明のポリペプチドにおける対応する残基を容易に同定することができる。

## 【0106】

5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を消失させるために、アミノ酸は、好ましくは異なる性質を有するように選択される。例えば、AspまたはGluのような酸性アミノ酸は、Lys、Arg、His（塩基性）、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp（中性）、またはGly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、またはGln（極性であるが非荷電）のような、塩基性、中性、または極性であるが非荷電のアミノ酸に変化させてもよい。例えば、Gluは、Asp、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、またはGlnに変化させてもよい。特に、酸性残基の対応する位置でのアラニンの置換は、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を消失させると予想される。

30

## 【0107】

好ましい態様において、オリゴヌクレオチド特異的変異誘発を用いて、本発明の変異体ポリペプチドを作製する。これによって、コードするDNA分子に沿って任意の既定の部位で、全ての可能性がある塩基対の変化が可能となる。一般的に、この技術は、対象となる本来のDNAポリメラーゼをコードする一本鎖ヌクレオチド配列に対して相補的な（一つまたは複数の所望のミスマッチを除く）オリゴヌクレオチドをアニーリングすることを含む。次に、ミスマッチオリゴヌクレオチドをDNAポリメラーゼによって伸長させ、一つの鎖の配列に所望の変化を含む二本鎖DNA分子を生成する。配列の変化によって、当然、アミノ酸の欠失、置換、または挿入が起こりうる。変化した鎖を鋳型として用いて、二本鎖ポリヌクレオチドを形成することができる。次に、二本鎖ポリヌクレオチドを適当な発現ベクターに挿入して、このように変異体ポリペプチドを産生することができる。上記のオリゴヌクレオチド特異的変異誘発は、当業者に既知の任意の技術、例えばPCRを用いて行うことができる。好ましくは、エキソヌクレアーゼ活性を変化させるように設計された変異は、ポリメラーゼ活性に有害な影響を及ぼさない。

40

## 【0108】

50

他の態様において、DNAポリメラーゼの完全な5'-3'エキソヌクレアーゼドメインは、タンパク質分解による切断または遺伝子操作によって欠失させることができる。例えば、独自の制限部位を用いて、活性に関連したDNAポリメラーゼのアミノ末端アミノ酸（例えば、表6に示すカルジパチルス・セルロポランスCompA.2配列のアミノ酸1位～約304位）をコードするヌクレオチドを欠損するクローンを得ることができる。または、完全より少ないアミノ末端ドメインを、例えば、真正細菌DNAポリメラーゼをコードするDNAをエキソヌクレアーゼによって処理して、断片を単離し、断片をクローニング媒体にライゲーションして、クローニング媒体を細胞にトランスフェクトして、DNAポリメラーゼ活性および5'-3'エキソヌクレアーゼ活性の欠如に関して形質転換体をスクリーニングすることによって除去してもよい。これらの作業は、当業者によって、単なる日常的な実験によって行われる可能性がある。

10

#### 【0109】

ジデオキシヌクレオチドのような非天然ヌクレオチドを区別しにくくする、または区別しないようにする変異を、本発明のポリペプチドにおいて作製してもよい。他の点突然変異、欠失、および挿入のように、ポリメラーゼを区別できないようにするために、本発明のポリペプチドの0-ヘリックス領域内の変化を作製することができる。0-ヘリックス領域は、表2（配列番号：）に示すクロストリジウム・ステルコラリウムのアミノ酸746～759位および表6のカルジパチルス・セルロポランスCompA.2配列のアミノ酸751～764位に対応するアミノ酸14個の配列である。0-ヘリックスは、RXXXKXXXFXXXYX（配列番号：）として定義されてもよく、式中、Xは任意のアミノ酸である。差別的な活性を付与するために最も重要なアミノ酸には、Arg、LysおよびPhe（表2におけるR746、K750、F754、および表6におけるR751、K755、およびF759）が含まれる。表2の配列を参照して、746位（および本発明の他のポリペプチドの対応する位置）でアルギニンの代わりに用いてもよいアミノ酸には、Asp、Glu、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Gln、Asn、LysおよびHis、または他のあまり一般的でない天然もしくは非天然アミノ酸が含まれる。754位（および本発明の他のポリペプチドの対応する位置）でフェニルアラニンの代わりに用いてもよいアミノ酸には、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、およびGln、または他のあまり一般的でない天然もしくは非天然アミノ酸が含まれる。750位（および本発明の他のポリペプチドの対応する位置）でリジンの代わりに用いてもよいアミノ酸には、Tyr、Arg、His、Asp、Glu、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Trp、Gly、Ser、Thr、Cys、Phe、AsnおよびGln、または他のあまり一般的でない天然もしくは非天然アミノ酸が含まれる。好ましい変異体には、Tyr754、Ala754、Ser754、およびThr754が含まれる。差別的な活性を付与する一つまたは複数の任意のアミノ酸を、区別を変化させるために置換してもよい。そのような変異体は、当技術分野で既知のまたは本明細書において記述される部位特異的変異誘発の周知の方法によって調製してもよい。オルニチンのような他のアミノ酸を、差別的な活性を付与する一つまたは複数の任意のアミノ酸の代わりに用いることができる。例えば、非天然のtRNAを用いて他のアミノ酸を挿入することができる。

20

30

#### 【0110】

本発明のポリペプチドには、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_）のアミノ酸配列を含むもしくはそれからなるポリペプチド、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21もしくは23（配列番号：\_\_）のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドを含むもしくはそれからなるポリペプチド、寄託されたクローン（NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580）の一つのヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチド、および/またはその変異体、断片（例えば、一部）および変種が含まれるがこれらに限定されない。下記に説明するように、本発明にはまた、そのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドも含まれる。

40

#### 【0111】

50

上記のように、そして下記にさらに説明するように、本発明のポリペプチドにはまた、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_）のアミノ酸配列のアミノ酸残基に対応する一つもしくはそれ以上の置換を含む変異体ポリメラーゼを含むもしくはそれからなるポリペプチド、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21もしくは23（配列番号：\_\_）のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸残基に対応する一つもしくはそれ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個等）の置換を含む変異体ポリメラーゼを含むもしくはそれからなるポリペプチド、寄託されたクローン（NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580）の一つのヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸残基に対応する一つもしくはそれ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個等）の置換を含む変異体ポリメラーゼを含むもしくはそれからなるポリペプチド、および/またはその変異体、断片（例えば、一部）および変種が含まれるがこれらに限定されない。下記のように、本発明にはまた、そのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが含まれる。

10

#### 【0112】

表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23（配列番号：\_\_-\_\_）のヌクレオチド配列、および表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24（配列番号：\_\_-\_\_）の翻訳されたアミノ酸配列は、十分に正確であり、そうでなくとも、当技術分野において周知で下記に詳述する多様な用途にとって適している。例えば、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23（配列番号：\_\_）のヌクレオチド配列は、配列番号：\_\_にそれぞれ含まれる核酸配列、またはそれぞれの寄託されたクローンに含まれるDNAを検出および/または増幅する核酸ハイブリダイゼーションプローブ/プライマーを設計するために有用である。これらのプローブ/プライマーはまた、微生物試料において核酸分子とハイブリダイズして/増幅して、それによって配列番号：\_\_が由来するそれぞれの生物を検出することができるであろう。同様に、配列番号：\_\_から同定されたポリペプチドは、例えば、本発明のポリペプチドに特異的に結合する抗体を産生するために用いてもよい。

20

#### 【0113】

それにもかかわらず、シーケンシング反応によって生成されたDNA配列は、シーケンシングの誤りを含みうる。誤りは、誤って同定されたヌクレオチドとして、または生成されたDNA配列におけるヌクレオチドの挿入もしくは欠失として存在する。誤って挿入または欠失されたヌクレオチドは、予想されるアミノ酸配列の読み取り枠においてフレームシフトを引き起こす。これらの場合において、予想されるアミノ酸配列は、たとえ生成されたDNA配列が実際のDNAポリメラーゼ活性を有する配列と99.9%より大きい同一性を有する可能性があっても、実際のアミノ酸配列とは異なる（例えば、1000を超える塩基のオープンリーディングフレームにおける一塩基挿入または欠失）。

30

#### 【0114】

したがって、ヌクレオチド配列またはアミノ酸配列における正確さを必要とするそれらの応用に関して、本発明は、配列番号：\_\_として同定される表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23の生成されたヌクレオチド配列、および配列番号\_\_として同定される表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24の予想される翻訳アミノ酸配列のみならず、NRRLに寄託された本発明のポリメラーゼをコードするcDNAクローンを含むプラスミドDNAの試料を提供する（実施例参照）。寄託されたクローンのヌクレオチド配列は、既知の方法に従って寄託されたクローンをシーケンシングすることによって容易に決定することができる。予想アミノ酸配列は、そのような寄託物から確認することができる。その上、寄託されたクローンによってコードされるタンパク質のアミノ酸配列も同様に、ペプチドシーケンシングによって、または寄託されたDNAを含む適した宿主細胞においてタンパク質を発現させて、タンパク質を回収し、その配列を決定することによって直接決定することができる。

40

#### 【0115】

50

本発明のポリペプチドには、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドの断片、好ましくは、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24のポリメラーゼの断片（すなわち、ベクター核酸によってコードされるN末端アミノ酸を含まないこれらの表に示したポリペプチド（例えば、表2に記載の最初のアミノ酸22個））、および寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼの断片を含むまたはそれからなるポリペプチドが含まれる。本発明のポリペプチド断片は、ペプチド合成によって対応する完全長のポリペプチドを産生するために用いてもよく、したがって、断片は、完全長のポリペプチドを産生するための中間体として用いてもよい。本発明のポリペプチド断片はまた、本明細書に記述するように抗体を産生するために用いてもよい。

10

# 【0116】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸6～959個であってもよい。このように、断片は、長さが少なくともアミノ酸

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, 31, 32, 33, 34, 35,  
36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56,  
57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,  
78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,  
99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114,  
115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129,  
130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144,  
145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159,  
160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174,  
175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189,  
190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204,  
205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219,  
220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234,  
235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249,  
250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264,  
265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279,  
280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294,

20

30

295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309,  
310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324,  
325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339,  
340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354,  
355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369,  
370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384,  
385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399,  
400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414,  
415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429,  
430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444,  
445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459,  
460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,  
475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489,  
490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504,  
505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519,  
520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534,  
535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549,  
550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564,  
565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579,  
580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594,  
595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609,  
610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624,  
625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639,  
640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654,  
655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669,  
670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684,  
685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699,  
700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714,  
715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729,  
730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744,  
745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759,  
760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774,  
775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789,

10

20

30

40

790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804,  
 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819,  
 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834,  
 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849,  
 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864,  
 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879,  
 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894,  
 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909,  
 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924,  
 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939,  
 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954,  
 955, 956, 957, 958, または 959

10

個であってもよい。多くの場合において、これらのポリペプチド断片は、ベクターによっ  
 てコードされるN末端アミノ酸を有するか、または有しない、表2、4、6、8、10、12、14  
 、16、18、20、22または24の一つまたは複数において記載されたアミノ酸配列（すなわち  
 、これらの表に記載された完全長のポリペプチドまたはポリメラーゼの断片）を含むかま  
 たはそれらからなる。

20

# 【 0 1 1 7 】

本発明のポリペプチド断片は、例えば、長さがアミノ酸少なくとも10個であってもよく  
 、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコード  
 されるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18  
 、20、22および24（配列番号：\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによって  
 コードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,  
 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,  
 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91,  
 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108,  
 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,  
 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138,  
 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153,  
 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168,  
 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183,  
 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198,  
 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213,  
 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228,  
 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243,  
 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258,

30

40

259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273,  
274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288,  
289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303,  
304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318,  
319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333,  
334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348,  
349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363,  
364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378,  
379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393,  
394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408,  
409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423,  
424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438,  
439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453,  
454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468,  
469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483,  
484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498,  
499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513,  
514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528,  
529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543,  
544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558,  
559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573,  
574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588,  
589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603,  
604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618,  
619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633,  
634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648,  
649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663,  
664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678,  
679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693,  
694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708,  
709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723,  
724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738,  
739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753,

10

20

30

40

754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768,  
 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783,  
 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798,  
 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813,  
 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828,  
 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843,  
 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858,  
 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873,  
 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888,  
 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903,  
 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918,  
 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933,  
 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948,  
 949, 950, または 951

10

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～10、2～11、3～12、．．．、911～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、880～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、916～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、891～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、855～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、875～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、861～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、919～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、951～960位を含む、長さがアミノ酸10個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

20

30

40

#### 【0118】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも11個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,

10

20

30

412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 10  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 20  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 30  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 40  
892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,

907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, または 990

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、910～920  
 位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～1  
 2、3～13、．．．、879～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、915～925位；表8（配列番号：\_\_）のポ  
 リペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、861～871  
 位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～  
 12、3～13、．．．、861～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラ  
 ーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、861～871位；表14（配列番号：\_\_）  
 のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、890～  
 900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、  
 2～12、3～13、．．．、854～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、874～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、860  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11  
 、2～12、3～13、．．．、918～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、950～960位を含む、長さがアミ  
 ノ酸11個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上  
 記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このよ  
 うに、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、  
 そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

#### 【0119】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも12個であってもよく、完全長  
 のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN  
 末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22  
 および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコー  
 ドされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,

10

20

30

40

502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, または 989

10

20

30

40

50

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、909～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、878～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、914～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、860～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～

13、3～14、．．．、860～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、860～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、889～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、853～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、873～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、859～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、917～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、949～960位を含む、長さがアミノ酸12個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

10

# 【0120】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも13個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

20

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,

75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,

96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,

112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,

10

20

30

40

607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, 985, 986, 987, または 988

10

20

30

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、908～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、877～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、913～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、859～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、859～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、859～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、888～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、852～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、872～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、858～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、916～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ

40

50

メラゼのアミノ酸残基1~13、2~14、3~15、．．．、948~960位を含む、長さがアミノ酸13個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

【0121】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも14個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,

20

217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,

10

20

30

40

712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, 985, 986, または 987

10

20

30

40

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、907～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、876～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、912～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、858～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、858～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、858～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、887～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、851～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、871～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、857～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、915～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、947～960位を含む、長さがアミノ酸14個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

#### 【0122】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも15個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22

50

および24(配列番号：\_\_-\_\_)のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ)のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,

10

20

337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,

10

20

30

40

832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, 985, または 986

10

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、906～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、875～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、911～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、886～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、850～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、870～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、856～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、914～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、946～960位を含む、長さがアミノ酸15個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

20

30

#### 【0123】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも16個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

40

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,

10

20

30

457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 10  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 20  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 30  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 40  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, 984, または 985

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2(配列番号：\_\_ )のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、905～920

位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、874～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、910～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、856～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、856～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、856～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、885～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、849～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、869～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、855～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、913～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、945～960位を含む、長さがアミノ酸16個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物が含まれる。

#### 【0124】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも17個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,

75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,

10

20

30

40

577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, 983, または 984

10

20

30

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、904～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、873～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、909～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、855～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、855～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、855～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、884～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、848～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、868～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、854

40

50

～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、912～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、944～960位を含む、長さがアミノ酸17個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

【0125】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも18個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,

20

202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,

10

20

30

40

697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981,  
 982, または 983

10

20

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、903～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、872～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、908～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、854～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、854～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、854～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、883～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、847～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、867～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、853～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、911～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、943～960位を含む、長さがアミノ酸18個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

30

40

# 【0126】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも19個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN

50

末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22  
および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコー  
ドされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,

10

20

322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 10  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 20  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 30  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 40  
802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,

817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, または  
 982,

10

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、902～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、871～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、907～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、882～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、846～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、866～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、852～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、910～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、942～960位を含む、長さがアミノ酸19個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物が含まれる。

20

30

40

# 【0127】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも20個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,

10

20

30

442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,

10

20

30

40

937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, または 981

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2(配列番号：\_\_ )のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、901～920

50

位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、870～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、906～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、852～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、852～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、852～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、881～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、845～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、865～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、851～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、909～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～20、2～21、3～22、．．．、941～960位を含む、長さがアミノ酸20個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

#### 【0128】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも21個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

10

20

30

54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,

10

20

30

40

562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, または 980

10

20

30

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、900～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、869～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、905～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、851～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、851～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、851～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、880～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、844～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、864～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、850

40

50

～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、908～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、940～960位を含む、長さがアミノ酸21個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

【0129】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも22個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,

20

187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 10  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 20  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 30  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 40  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,

682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, または 979

10

20

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、899～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、868～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、904～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、850～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、850～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、850～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、879～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、843～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、863～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、849～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、907～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、939～960位を含む、長さがアミノ酸22個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

30

40

#### 【0130】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも23個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN

50

末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22  
および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコー  
ドされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,

75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,

96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,

112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,

127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,

142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,

157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,

172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,

187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,

202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,

217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,

232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,

247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,

262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,

277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,

292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,

10

20

307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 10  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 20  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 30  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 40  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,

802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, または 978

10

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、898～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、867～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、903～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、849～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、849～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、849～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、878～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、842～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、862～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、848～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、906～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、938～960位を含む、長さがアミノ酸23個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

20

30

40

#### 【0131】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも24個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,

10

20

30

427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,

10

20

30

40

922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, または 977

リペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、897~920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、866~889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、902~925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、848~871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、848~871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、848~871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、877~900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、841~864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、861~884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、847~870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、905~928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、937~960位を含む、長さがアミノ酸24個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

10

20

#### 【0132】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも25個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

30

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,

10

20

30

40

547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, または 976

10

20

30

40

50

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、896～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、865～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、901～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、847～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、847～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、847～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、876～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、840～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、860～884位；表20（配列番号：\_\_

）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、846～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、904～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、936～960位を含む、長さがアミノ酸25個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

# 【0133】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも26個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,

20

172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 10  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 20  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 30  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 40  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,

667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, または 975

10

20

30

40

50

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、895～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、864～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、900～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、846～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、846～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、846～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、875～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、839～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、859～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、845～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、903～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、935～960位を含む、長さがアミノ酸26個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

#### 【0134】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも27個であってもよく、完全長

のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,

10

20

292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,

10

20

30

40

787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, または 974

10

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、894～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、863～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、899～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、845～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、845～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、845～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、874～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、838～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、858～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、844～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、902～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、934～960位を含む、長さがアミノ酸27個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

30

#### 【0135】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも28個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

40

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,

10

20

30

412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
  
907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
967, 968, 969, 970, 971, 972, または 973

10

20

30

40

50

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、893～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、862～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、898～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、873～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、837～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、857～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、843～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、901～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、933～960位を含む、長さがアミノ酸28個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

10

20

**【 0 1 3 6 】**

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも29個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,

10

20

30

40

532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, 971, または 972

10

20

30

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、892～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、861～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、897～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、872～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、

40

50

2～29、3～30、．．．、836～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、856～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、842～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、900～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、932～960位を含む、長さがアミノ酸29個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

10

# 【0137】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも30個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,

20

157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,

10

20

30

40

652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, 970, または 971

10

20

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、891～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、860～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、896～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、842～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、842～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、842～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、871～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、835～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、855～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、841～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、899～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、931～960位を含む、長さがアミノ酸30個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

30

40

50

## 【 0 1 3 8 】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも31個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,

10

20

30

292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,

10

20

30

40

787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, 969, または 970

10

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、890～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、859～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、895～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、841～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、841～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、841～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、870～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、834～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、854～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、840～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、898～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、930～960位を含む、長さがアミノ酸31個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

20

30

# 【0139】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも32個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

40

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 10  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 20  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 30  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,

427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 10  
 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 20  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 30  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 40  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, 968, または 969

位で始まってもよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、889～920

位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、858～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、894～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、869～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、833～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、853～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、839～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、897～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、929～960位を含む、長さがアミノ酸32個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

10

20

# 【0140】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも33個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

30

54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,

10

20

30

40

562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966,  
 967, または 968

10

20

30

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、888～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、857～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、893～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、839～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、839～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、839～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、868～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、832～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、852～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、838

40

50

～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、896～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、928～960位を含む、長さがアミノ酸33個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物も含まれる。

【0141】

本発明のポリペプチド断片は、長さがアミノ酸少なくとも34個であってもよく、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,

20

202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,  
367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,

10

20

30

40

697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,  
 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, または  
 967

10

20

位で始まってよい。このように、本発明のポリペプチドは、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、887～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、856～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、892～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、838～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、838～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、838～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、867～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、831～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、851～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、837～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、895～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、927～960位を含む、長さがアミノ酸34個の断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重なり合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。このように、本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドに結合する抗体と共に、そのような抗体を作製する方法およびそのような抗体を含む組成物が含まれる。

30

40

#### 【0142】

本発明のポリペプチド断片は、アミノ（N）またはカルボキシル（C）末端またはその双方から一連の欠失残基を含んでもよい。例えば、1～981個の任意の数のアミノ酸を、N末端から欠失させることができる。本発明のポリペプチドは、完全長のポリペプチドまたは

50

完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有する  
かもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：  
\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）の  
N末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、  
80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160  
～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
0個の欠失を含む断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。

10

【0143】

さらに、本発明のN末端欠失断片は、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラー  
ゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない  
、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_）のポリペプチド  
、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のN末端からアミノ酸

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,

40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,

82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101,

20

102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116,  
117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131,  
132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146,  
147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161,  
162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176,  
177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,  
192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206,  
207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221,  
222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,  
237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251,  
252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266,  
267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281,  
282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296,  
297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311,  
312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326,  
327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341,  
342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356,  
357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371,  
372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386,  
387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401,  
402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416,  
417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431,  
432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,  
447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461,  
462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476,  
477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491,  
492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506,  
507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521,  
522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536,  
537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551,  
552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566,  
567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581,  
582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596,

10

20

30

40

597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611,  
 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626,  
 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641,  
 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656,  
 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671,  
 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686,  
 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701,  
 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716,  
 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731,  
 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746,  
 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761,  
 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776,  
 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791,  
 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806,  
 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821,  
 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836,  
 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851,  
 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866,  
 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881,  
 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896,  
 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911,  
 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926,  
 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941,  
 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956,  
 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971,  
 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, または 981

10

20

30

個の欠失を含んでもよい。

【 0 1 4 4 】

もう一つの例として、1～981個の任意の数のアミノ酸を、C末端から欠失させることができる。本発明のポリペプチドは、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。

40

【 0 1 4 5 】

さらに、本発明のC末端欠失断片は、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラー

50

ぜ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のC末端からアミノ酸

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,  
61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,  
82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101,  
102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116,  
117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131,  
132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146,  
147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161,  
162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176,  
177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,  
192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206,  
207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221,  
222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,  
237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251,  
252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266,  
267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281,  
282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296,  
297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311,  
312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326,  
327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341,

10

20

30

342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356,  
357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371,  
372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386,  
387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401,  
402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416,  
417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431,  
432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,  
447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461,  
462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476,  
477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491,  
492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506,  
507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521,  
522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536,  
537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551,  
552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566,  
567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581,  
582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596,  
597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611,  
612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626,  
627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641,  
642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656,  
657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671,  
672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686,  
687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701,  
702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716,  
717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731,  
732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746,  
747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761,  
762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776,  
777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791,  
792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806,  
807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821,  
822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836,

10

20

30

40

837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851,  
 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866,  
 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881,  
 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896,  
 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911,  
 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926,  
 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941,  
 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956,  
 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971,  
 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, または 981

10

個の欠失を含んでもよい。

【 0 1 4 6 】

さらに、本発明のポリペプチドは、上記のN末端およびC末端欠失のようなN末端およびC末端欠失の組み合わせを含む断片を含んでもよく、またはこれらで構成されてもよい。本発明の複合N末端およびC末端欠失は、N末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含んでもよく、同様にC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含んでもよい。

20

30

【 0 1 4 7 】

このように、本発明の例としてのポリペプチドには、表2における完全長のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸33～840、56～851、73～893、11～235、450～863、578～901、435～920、31～121、41～93、235～298、425～779、または534～859個を含むまたはそれらで構成されるポリペプチドが含まれる。さらなる例としての本発明のポリペプチドには、表4における完全長のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸55～810、67～878、73～803、11～240、461～877、578～889、435～888、41～142、41～93、235～303、425～765、または523～855個を含むまたはそれらで構成されるポリペプチドが含まれる。他の例としての本発明のポリペプチドには、表6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24における完全長のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸55～810、67～844、73～779、11～253、461～852、578～787、435～831、41～122、48～93、225～303、455～765、または513～845個を含むまたはそれらで構成されるポリペプチドが含まれる。本発明にはさらに、本発明のこれらのポリペプチドをコードする核酸分子と共に、本明細書に記載する他のポリペプチド、およびそのような核酸分子を含む宿主細胞が含まれる。本発明にはさらに、本発明のポリペプチドを作製する方法（例えば、本発明の核酸分子を用いてポリペプチドを作製する方法）が含まれる。特定の態様において、本発明のポリペプチドは、（1）単離された、（2）実質的に純粋な、および/または（3）本質的に純粋な形で提供される。本発明にはさらに、本発明の一つまたは複数のポリペプチドおよび/または

40

50

ポリヌクレオチドを含む組成物および混合物（例えば、反応混合物）が含まれる。

【0148】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸1～10個（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個）の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。 10

【0149】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸10～20個（例えば、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個）の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。 20

【0150】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸20～30個（例えば、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個）の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。 30

【0151】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸30～40個（例えば、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40個）の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。 40

【0152】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸40～50個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。 50

## 【 0 1 5 3 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸50～60個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 1 5 4 】

好ましい本発明のN末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸60～70個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 1 5 5 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸70～80個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 1 5 6 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸80～90個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 1 5 7 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸90～100個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 1 5 8 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸100～110個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240

10

20

30

40

50

～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0159】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸110～120個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0160】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸120～130個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0161】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸130～140個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0162】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸140～150個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0163】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸150～160個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0164】

【 0 1 6 5 】

【 0 1 6 6 】

【 0 1 6 7 】

【 0 1 6 8 】

【 0 1 6 9 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸210～220個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320

～ 330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【 0 1 7 0 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸220～230個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

10

【 0 1 7 1 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸230～240個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

20

【 0 1 7 2 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸240～250個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

30

【 0 1 7 3 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸250～260個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

40

【 0 1 7 4 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸260～270個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【 0 1 7 5 】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸270～280個の欠失と、C

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

50

## 50

50

## 50

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸320～330個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、470～480、480～490、490～500、500～510、510～520、520～530、530～540、540～550、550～560、560～570、570～580、580～590、590～600、600～610、610～620、620～630、630～640、640～650、650～660、660～670、670～680、680～690、690～700、700～710、710～720、720～730、730～740、740～750、750～760、760～770、770～780、780～790、790～800、800～810、810～820、820～830、830～840、840～850、850～860、860～870、870～880、880～890、890～900、900～910、910～920、920～930、930～940、940～950、950～960、960～970、970～980、980～990、990～1000、1000～1010、1010～1020、1020～1030、1030～1040、1040～1050、1050～1060、1060～1070、1070～1080、1080～1090、1090～1100、1100～1110、1110～1120、1120～1130、1130～1140、1140～1150、1150～1160、1160～1170、1170～1180、1180～1190、1190～1200、1200～1210、1210～1220、1220～1230、1230～1240、1240～1250、1250～1260、1260～1270、1270～1280、1280～1290、1290～1300、1300～1310、1310～1320、1320～1330、1330～1340、1340～1350、1350～1360、1360～1370、1370～1380、1380～1390、1390～1400、1400～1410、1410～1420、1420～1430、1430～1440、1440～1450、1450～1460、1460～1470、1470～1480、1480～1490、1490～1500、1500～1510、1510～1520、1520～1530、1530～1540、1540～1550、1550～1560、1560～1570、1570～1580、1580～1590、1590～1600、1600～1610、1610～1620、1620～1630、1630～1640、1640～1650、1650～1660、1660～1670、1670～1680、1680～1690、1690～1700、1700～1710、1710～1720、1720～1730、1730～1740、1740～1750、1750～1760、1760～1770、1770～1780、1780～1790、1790～1800、1800～1810、1810～1820、1820～1830、1830～1840、1840～1850、1850～1860、1860～1870、1870～1880、1880～1890、1890～1900、1900～1910、1910～1920、1920～1930、1930～1940、1940～1950、1950～1960、1960～1970、1970～1980、1980～1990、1990～2000、2000～2010、2010～2020、2020～2030、2030～2040、2040～2050、2050～2060、2060～2070、2070～2080、2080～2090、2090～2100、2100～2110、2110～2120、2120～2130、2130～2140、2140～2150、2150～2160、2160～2170、2170～2180、2180～2190、2190～2200、2200～2210、2210～2220、2220～2230、2230～2240、2240～2250、2250～2260、2260～2270、2270～2280、2280～2290、2290～2300、2300～2310、2310～2320、2320～2330、2330～2340、2340～2350、2350～2360、2360～2370、2370～2380、2380～2390、2390～2400、2400～2410、2410～2420、2420～2430、2430～2440、2440～2450、2450～2460、2460～2470、2470～2480、2480～2490、2490～2500、2500～2510、2510～2520、2520～2530、2530～2540、2540～2550、2550～2560、2560～2570、2570～2580、2580～2590、2590～2600、2600～2610、2610～2620、2620～2630、2630～2640、2640～2650、2650～2660、2660～2670、2670～2680、2680～2690、2690～2700、2700～2710、2710～2720、2720～2730、2730～2740、2740～2750、2750～2760、2760～2770、2770～2780、2780～2790、2790～2800、2800～2810、2810～2820、2820～2830、2830～2840、2840～2850、2850～2860、2860～2870、2870～2880、2880～2890、2890～2900、2900～2910、2910～2920、2920～2930、2930～2940、2940～2950、2950～2960、2960～2970、2970～2980、2980～2990、2990～3000、3000～3010、3010～3020、3020～3030、3030～3040、3040～3050、3050～3060、3060～3070、3070～3080、3080～3090、3090～3100、3100～3110、3110～3120、3120～3130、3130～3140、3140～3150、3150～3160、3160～3170、3170～3180、3180～3190、3190～3200、3200～3210、3210～3220、3220～3230、3230～3240、3240～3250、3250～3260、3260～3270、3270～3280、3280～3290、3290～3300、3300～3310、3310～3320、3320～3330、3330～3340、3340～3350、3350～3360、3360～3370、3370～3380、3380～3390、3390～3400、3400～3410、3410～3420、3420～3430、3430～3440、3440～3450、3450～3460、3460～3470、3470～3480、3480～3490、3490～3500、3500～3510、3510～3520、3520～3530、3530～3540、3540～3550、3550～3560、3560～3570、3570～3580、3580～3590、3590～3600、3600～3610、3610～3620、3620～3630、3630～3640、3640～3650、3650～3660、3660～3670、3670～3680、3680～3690、3690～3700、3700～3710、3710～3720、3720～3730、3730～3740、3740～3750、3750～3760、3760～3770、3770～3780、3780～3790、3790～3800、3800～3810、3810～3820、3820～3830、3830～3840、3840～3850、3850～3860、3860～3870、3870～3880、3880～3890、3890～3900、3900～3910、3910～3920、3920～3930、3930～3940、3940～3950、3950～3960、3960～3970、3970～3980、3980～3990、3990～4000、4000～4010、4010～4020、4020～4030、4030～4040、4040～4050、4050～4060、4060～4070、4070～4080、4080～4090、4090～4100、4100～4110、4110～4120、4120～4130、4130～4140、4140～4150、4150～4160、4160～4170、4170～4180、4180～4190、4190～4200、4200～4210、4210～4220、4220～4230、4230～4240、4240～4250、4250～4260、4260～4270、4

10

## 20

30

## 40

50

## 50

50

## 50

50

## 50

50

## 50

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸380～390個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100個の欠失とを有する。

0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
 0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0187】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸390～400個の欠失と、C  
 末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、8  
 0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160 10  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
 0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0188】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸410～420個の欠失と、C  
 末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、8  
 0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160 20  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
 0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0189】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸420～430個の欠失と、C  
 末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、8  
 0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160 30  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
 0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0190】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸430～440個の欠失と、C  
 末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、8  
 0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160 40  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48  
 0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0191】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸440～450個の欠失と、C  
 末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、8  
 0～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160 50  
 ～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240  
 ～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320  
 ～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400  
 ～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～48

0個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0192】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸450～460個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

10

【0193】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸460～470個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

20

【0194】

本発明の複合N末端およびC末端欠失断片は、N末端からアミノ酸470～480個の欠失と、C末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失とのような欠失の組み合わせを含んでもよい。

【0195】

タンパク質のN末端および/またはC末端から一つまたは複数のアミノ酸の欠失によって、タンパク質の一つまたは複数の生物機能の喪失の改変が起こっても、他の機能的活性（例えば、酵素活性、抗原活性、免疫原活性）はなおも保持される可能性がある。例えば、短縮されたポリペプチドの、完全な形のポリペプチドを認識する抗体の誘導能および/または結合能は、一般的にN末端および/またはC末端から除去される完全なまたは成熟ポリペプチドの残基が大部分より少ない場合、保持されるであろう。完全なポリペプチドのN末端および/またはC末端残基を欠損する特定のポリペプチドがそのような免疫原性活性を保持するか否かは、本明細書に記載の、そしてそうでなければ当技術分野で既知の日常的方法によって容易に決定することができる。N末端および/またはC末端アミノ酸残基の欠失が多数である断片が、何らかの抗原性または免疫原性活性を保持する可能性はないわけではない。実際に、アミノ酸残基6個もの少ない残基からなるペプチドがしばしば、後に考察するように免疫応答を誘発する可能性がある。

30

40

【0196】

本発明のポリペプチド断片には、独自の領域、すなわち表25～32（配列番号：\_\_-\_\_）のような他のタンパク質におけるアミノ酸の対応する鎖との同一性が100%未満である表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリメラーゼのアミノ酸のストレッチが含まれてもよい。本発明のそれぞれのポリペプチド（例えば、ポリメラーゼ）の独自の領域を、表35におけるアラインメントに示し、これは、表25～32（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドと比較して、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリメラーゼ（または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）の同一および非同アミノ酸を示す。独自の領域を含む本発

50

明のポリペプチド断片は、下記のように本発明の非常に特異的な抗体を作製するために、そして本明細書に記載する酵素活性のような特定の活性をタンパク質に付与するために有用である。このように、独自の領域を含む断片は、本発明の好ましい抗原断片である。さらに、独自の領域を含む断片はまた、下記により詳細に説明するように、DNAシャッフリングによって産生されたタンパク質のような融合タンパク質を産生するために有用である。DNAシャッフリングを用いて、一つまたは複数のポリメラーゼからの断片を含み、好ましくは表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリメラーゼまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼの酵素活性を有する融合タンパク質を構築する。

#### 【0197】

本発明の他の断片は、本発明のポリペプチドの構造的または機能的属性を特徴とする断片である。そのような断片には、本発明のポリペプチド（例えば、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ）の -ヘリックスおよびヘリックス形成領域（「領域」）、シート、およびシート形成領域（「領域」）、ターンおよびターン形成領域（「ターン領域」）、コイルおよびコイル形成領域（「コイル領域」）、親水性領域、疎水性領域、両親媒性領域、両親媒性領域、表面形成領域、ならびに高度抗原性指標領域（すなわち、Jameson-Wolfプログラムのデフォルトパラメータを用いて同定した場合に、1.5より大きいかまたはそれに等しい抗原性指数を有する四つまたはそれ以上の連続アミノ酸を含む）を含むアミノ酸残基が含まれる。特定の好ましい領域には、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24（配列番号：\_\_-\_\_）に示されるアミノ酸配列の分析によって同定された上記のタイプの領域が含まれるがこれらに限定されず、そのような好ましい領域には、Garnier-Robson予想領域、領域、ターン領域、およびコイル領域；Chou-Fasman予想領域、領域、ターン領域、およびコイル領域；Kyte-Doolittle予想親水性および疎水性領域；Eisenbergの および両親媒性領域；Eminiの表面形成領域；およびこれらのコンピュータープログラムのデフォルトパラメータを用いて予想されるJameson-Wolf高抗原性指数領域が含まれる。これらの構造または機能的属性は、様々なモジュールおよびデフォルトパラメータに設定したDNA\*STARプログラムのアルゴリズムを用いて作製することができる。

#### 【0198】

この点において、本発明の好ましいポリペプチド断片には、先に述べたまたは後に述べる特徴のいくつかのような、いくつかの構造的特徴を組み合わせるポリペプチドの領域を含む断片が含まれる。

#### 【0199】

もう一つの態様において、ポリペプチドは、本明細書に記載の本発明のポリペプチド断片のような一つまたは複数のポリペプチド断片（例えば、領域）を含んでもよく、またはこれらで構成されてもよい。二つまたはそれ以上の断片（例えば、領域）のアミノ酸配列を含むまたはそれからなるポリペプチドに関して、断片（例えば、領域）は、互いに連続していてもよい。一つの態様において、断片（例えば、領域）は、互いに連続していない、すなわちそれらは一つまたは複数のアミノ酸残基によって離れている。

#### 【0200】

好ましくは、断片（例えば、領域）は、完全長のポリペプチドの対応する領域と、それらが完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかまたは有しない表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド（または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）、または表25～33（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド）において離れている距離と同じ数のアミノ酸残基離れているように配置する。

#### 【0201】

本発明のポリペプチド断片は、本発明のポリペプチドの抗原性領域（すなわち、抗体が結合する領域；エピトープ）を含んでもよい。抗原性領域は、アミノ酸6個もの少なさで

10

20

30

40

50

あってもよい。抗原性エピトープとして機能する本発明のポリペプチド断片は、任意の通常的手段によって産生してもよい。例えば、米国特許第4,631,211号にさらに記述されるHoughten, R.A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 5131~5135 (1985)を参照されたい。

【0202】

抗原性領域を有する断片の選択に関して、タンパク質配列の一部を模倣する比較的短い合成ペプチドが、部分的に模倣されたタンパク質と反応する抗血清を日常的に誘発できることは当技術分野で周知である。例えば、Sutcliffe, J.G., Shinnick, T.M., Green, N. およびLearner, R.A., Science 219: 660~666 (1983)を参照されたい。

【0203】

タンパク質反応性血清を誘発することができる本発明のポリペプチド断片は、タンパク質の一次配列においてしばしば示され、単純な化学的規則の組を特徴とすることができ、無傷のタンパク質の免疫優性領域（すなわち、免疫原性エピトープ）にもアミノもしくはカルボキシ末端にも限定されない。極めて疎水性であるペプチドおよび6残基より少ないペプチドは、一般的に、模倣タンパク質に結合する抗体を誘導するために無効である；より長いペプチド、特にプロリン残基を含むペプチドは、通常有効である。Sutcliffeら、上記、661。例えば、これらのガイドラインに従って設計され、インフルエンザウイルスヘムアグルチニンHA1ポリペプチド鎖の配列の75%を含む8~39残基を含むペプチド20個中18個が、HAタンパク質または無傷のウイルスと反応する抗体を誘発した；そしてMuLVポリメラーゼからのペプチド12個中12個および狂犬病ウイルス糖タンパク質では18個中18個が、それぞれのタンパク質を沈殿させる抗体を誘導した。このように、本発明には、長さがアミノ酸少なくとも6、10、12、14、18または20個であり、以下の特徴の一つまたは複数を有する完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかまたは有しない表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド（または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ））の断片を含むまたは断片からなるポリペプチドが含まれる：（1）極端に疎水性ではない、および/または（2）一つまたは複数のプロリン残基を含む。

【0204】

したがって、本発明の抗原性断片、およびそれらを含むポリペプチドは、本発明のポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を含む抗体を産生するために有用である。このように、抗原エピトープ保有ペプチドによって免疫したドナーからの脾細胞との融合によって得られたハイブリドーマは、一般的に高い比率で無処置のタンパク質に結合する抗体を分泌する。Sutcliffeら、上記、663。それらを含む抗原性断片またはポリペプチドによって産生された抗体は、本発明のポリペプチドを検出するために有用であり、異なる断片に対する抗体を、翻訳後プロセッシングを受けるタンパク質前駆物質の様々な領域の成り行きを追跡するために用いてもよい。断片および抗断片抗体は、たとえ短いペプチド（例えば、アミノ酸約9個）でも免疫沈殿アッセイにおいてより大きいペプチドに結合して置換することから、模倣タンパク質に関する多様な定性的または定量的アッセイ、例えば競合アッセイにおいて用いてもよい。例えば、Wilsonら、Cell 37: 767~778 (1984) 777を参照されたい。本発明の抗体は、例えば、当技術分野で周知の方法を用いる吸着クロマトグラフィーによって、本発明のポリペプチドを精製するために有用である。

【0205】

上記のガイドラインに従って設計された本発明の抗原性断片およびポリペプチドは、好ましくは、本発明のポリペプチドのアミノ酸配列内に含まれるアミノ酸少なくとも7個、より好ましくは少なくとも9個、および最も好ましくは約15~約30個の配列を含む。しかし、アミノ酸約30~約50個、または本発明のポリペプチドの完全なアミノ酸配列までであってそれを含む任意の長さのようなより大きい部分を含むか、またはそれからなる断片およびポリペプチドも同様に、本発明の抗原性断片またはポリペプチドであると見なされ、同様に、完全長のポリペプチドと反応する抗体を誘導するために有用である。好ましくは、抗原性断片のアミノ酸配列は、水性溶媒において実質的な溶解度を提供するように選択

され（すなわち、配列は比較的親水性の残基を含み、非常に疎水性の配列は好ましくは回避される）、プロリン残基を含む配列が特に好ましい。

#### 【0206】

本発明において、抗原性断片は、好ましくは長さがアミノ酸残基少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、より好ましくは少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個、および最も好ましくはアミノ酸約15～約30個の配列を含む。抗原性断片を含む好ましいポリペプチドは、長さがアミノ酸残基少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100個である。さらに非限定的な好ましい抗原性断片には、本明細書に開示の断片と共にその一部が含まれる。抗原性断片は、例えば、エピトープに特異的に結合するモノクローナル抗体を含む抗体を産生するために有用である。好ましい抗原性断片には、本明細書に開示の断片と共に、これらの断片の2、3、4、5個またはそれ以上の任意の組み合わせが含まれる。抗原性断片は、イムノアッセイにおいて標的分子として用いることができる。（例えば、Wilsonら、Cell 37: 767～778（1984）；Sutcliffeら、Science 219: 660～666を参照されたい）。

10

#### 【0207】

同様に、抗原性断片は、例えば、当技術分野で周知の方法に従って抗体を誘導するために用いることができる。（例えば、Sutcliffeら、上記；Wilsonら、上記；Chowら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 910～914；およびBittleら、J. Gen. Virol. 66: 2347～2354（1985）を参照されたい）。一つまたは複数の抗原性断片を含むまたはそれらからなるポリペプチドを、アルブミンのような担体タンパク質と共に、動物系（ウサギまたはマウスのような）に対する抗体反応を誘発するために提示してもよく、またはポリペプチドが十分な長さであれば（少なくともアミノ酸約25個）、ポリペプチドは担体なしで提示されてもよい。しかし、変性ポリペプチドにおける直鎖状エピトープに対して非常に最小限で結合することができる抗体を産生するためには、8～10個という少数のアミノ酸を含む抗原性断片が十分であることが示されている（例えば、ウェスタンブロッティング）。

20

#### 【0208】

本発明のポリペプチドは、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかまたは有しない表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド）の変種、および上記の断片の変種を含んでもよく、またはそれらで構成されてもよい。変種には、寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに対して、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドもしくはポリメラーゼに対して、または上記の断片に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるポリペプチドが含まれる。

30

#### 【0209】

このように、本発明には、部分的に、（1）本明細書に記載の寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに対して、（2）表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドもしくはポリメラーゼに対して、または（3）これらのポリペプチドもしくはポリメラーゼの一部分（例えば、表2に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドもしくはポリメラーゼのアミノ酸125～333位、156～392位、または450～771位）に対して、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるポリペプチドが含まれる。本発明にはさらに、これらのポリペプチドをコードする核酸分子と共に、そのような核酸分子を含む宿主細胞が含まれる。本発明にはまた、本発明の一つまたは複数のポリペプチドおよび/またはポリヌクレオチドを含む組成物および混合物（例えば、反応混合物）が含まれる。

40

50

## 【0210】

多くの場合において、上記のポリペプチドは、本発明の他のポリペプチドと共に、本明細書に記載の寄託されたクローンによってコードされるポリペプチド、または表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）に記載されるアミノ酸配列を有するポリペプチドもしくはポリメラーゼに関連した一つまたは複数の活性を有するであろう。

## 【0211】

本発明のポリペプチドのいくつかのアミノ酸配列は、タンパク質の構造または機能に有害な影響を及ぼすことなく変化させることができることを認識されるであろう。配列におけるそのような差が企図される場合、活性を決定するタンパク質上に重要な領域が存在する可能性のあることを覚えておかなければならない。一般的に、類似の構造または酵素機能を行う残基を用いる限り、三次構造を形成する残基を置換することが可能である。他の場合において、タンパク質の重要でない領域で変化が起こる場合には、残基のタイプは全く重要でない可能性がある。

10

## 【0212】

このように、本発明には、機能的活性を示す可能性がある変種が含まれる。好ましくは、変種は、抗原性または上記の酵素活性（例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/または逆転写活性のようなDNAポリメラーゼ活性）のような機能的活性を示す。

## 【0213】

本発明のポリペプチドの機能的活性は、様々な方法によってアッセイすることができる。例えば、抗原性に関してアッセイする一つの態様において、ラジオイムノアッセイ、ELISA（酵素結合イムノソルベントアッセイ）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫放射測定アッセイ、ゲル拡散沈殿反応、免疫拡散アッセイ、インサイチューイムノアッセイ（例えば、金コロイド、酵素、または放射性同位元素標識を用いる）、ウェスタンブロット、沈殿反応、凝集アッセイ（例えば、ゲル凝集アッセイ、ヘムアグルチニンアッセイ）、補体固定アッセイ、免疫蛍光アッセイ、プロテインAアッセイ、および免疫電気泳動アッセイ等のような技術を用いる競合的または非競合的アッセイ系を含むがこれらに限定されない、当技術分野で既知の様々なイムノアッセイを用いることができる。一つの態様において、抗体結合は、一次抗体上の標識を検出することによって検出される。もう一つの態様において、一次抗体は、一次抗体に対する二次抗体または試薬の結合を検出することによって検出される。さらなる態様において、二次抗体は標識される。イムノアッセイにおいて結合を検出するために、多くの手段が当技術分野で既知であり、本発明の範囲内である。

20

30

## 【0214】

さらに、本明細書に記載のアッセイおよびそうでなければ当技術分野で既知のアッセイを、変種の酵素活性誘発能を測定するために日常的に適用してもよい。

## 【0215】

変種には、欠失、挿入、反転、反復、および置換（例えば、保存的置換、非保存的置換、タイプ置換（例えば、一つの親水性残基をもう一つの親水性残基の代わりに用いるが、概して、強い親水性残基を強い疎水性残基の代わりには用いない）、一次シフト、一次転位、二次転位、および協調的置換）が含まれる。

40

## 【0216】

複数のアミノ酸（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10個等）を、欠失もしくは挿入することができ、または上記のようにもう一つのアミノ酸に置換することができる（保存的もしくは非保存的のいずれか）。欠失、挿入、または置換は、ポリペプチドの完全長、成熟またはプロタンパク質型と共に、上記の断片において起こりうる。

## 【0217】

変種は、少なくとも一つのアミノ酸置換、欠失、または挿入を含んでもよいが、アミノ酸置換、欠失、または挿入は多くて50個（例えば、15、18、20、30、35、40個）、さらにより好ましくは、アミノ酸置換、欠失、または挿入は多くて40個、さらにより好ましくは

50

アミノ酸置換、欠失、または挿入は多くて30個、そしてさらになおより好ましくはアミノ酸置換、欠失、または挿入は多くて20個である。当然、好ましさが増加する順に、変種は、少なくとも一つ、しかし多くて10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1個のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含むことが好ましい。特定の態様において、ポリペプチド（例えば、完全長型および/または本明細書に記載の断片）における付加、置換、および/または欠失の数は、1～5、5～10、5～25、5～50、10～50、または50～150個である。保存的アミノ酸置換はいくつかの態様において好ましい。

#### 【0218】

当然、当業者は、アミノ酸置換の数を上記および下記の要因を含む多くの要因に依存させるであろう。好ましいアミノ酸置換を本明細書に記述する。例えば、表42を参照されたい。

10

#### 【0219】

典型的に保存的置換であると認められるものは、脂肪族アミノ酸Ala、Val、LeuおよびIleにおける互いの置換、ヒドロキシル残基SerおよびThrの相互交換、酸性残基AspおよびGluの交換、アミド残基AsnおよびGlnのあいだの置換、塩基性残基LysおよびArgの交換、ならびに芳香性残基Phe、Tyrにおける置換（表41を参照されたい）である。

#### 【0220】

荷電アミノ酸をもう一つの荷電アミノ酸または中性アミノ酸に置換することも、さらに特に重要である。これによって、凝集の少ないような改善された特徴を有するタンパク質が得られる可能性がある。凝集の予防は非常に望ましい。タンパク質が凝集すると、活性

20

#### 【0221】

表現型上サイレントであるアミノ酸置換を作製する方法に関する指針は、Bowie, J.U.らによって提供され、ここで、著者らは、アミノ酸配列の変化に対する抵抗性を調べる二つの主な戦略があることを示している。Bowie, J.U.ら、「Deciphering the Message in Protein Sequences: Tolerance to Amino Acid Substitutions.」、Science 247: 1306～1310 (1990)。

#### 【0222】

第一の戦略は、進化のプロセスにおける天然の選択によるアミノ酸置換の抵抗性を利用する。異なる種におけるアミノ酸配列を比較することによって、保存されたアミノ酸を同定することができる。これらの保存されたアミノ酸は、タンパク質機能にとっておそらく重要である。対照的に、置換が天然の選択によって認容されているアミノ酸の位置は、これらの位置がタンパク質機能にとって重要ではないことを示している。このように、アミノ酸置換を認容する位置は、タンパク質の生物活性をなおも維持しながら改変することができるであろう。

30

#### 【0223】

第二の戦略は、タンパク質機能にとって重要な領域を同定するためにクローニングした遺伝子の特定の位置でアミノ酸変化を導入するために遺伝子操作を利用する。例えば、部位特異的変異誘発またはアラニンスキャン変異誘発（分子におけるあらゆる残基で一つのアラニン変異を誘導する）を用いることができる。（CunninghamおよびWells、Science 244: 1081～1085 (1989)）。次に、得られた変異体分子を、機能的活性に関して調べることができる。

40

#### 【0224】

著者らが述べているように、これらの二つの戦略は、タンパク質がアミノ酸置換に対して意外にも抵抗性であることを明らかにした。著者らはさらに、タンパク質における特定のアミノ酸の位置で、アミノ酸の変化が許容される可能性があることを示している。例えば、ほとんどの埋もれた（タンパク質の三次構造内部の）アミノ酸残基は、非極性の側鎖を必要とするのに対し、表面側鎖の特徴は一般的にほとんど保存されない。

#### 【0225】

その上、認容された保存的アミノ酸置換は、脂肪族または疎水性アミノ酸、Ala、Val、

50

LeuおよびIleの置換、ヒドロキシル残基SerおよびThrの置換、酸性残基AspおよびGluの置換、アミド残基AsnおよびGlnの置換、塩基性残基Lys、ArgおよびHisの置換、芳香族残基Phe、Tyr、およびTrpの置換、ならびに大きさの小さいアミノ酸Ala、Ser、Thr、MetおよびGlyの置換を含む。

#### 【0226】

このように、特定の機能的活性にとって重要な残基（例えば、酵素活性、抗原性活性、または免疫原活性）は、タンパク質を局所的に障害するように設計された変異誘発戦略によって同定してもよい。アラニンスキャン変異誘発において、結合部位を含むことが疑われるタンパク質の（またはタンパク質のある領域の）全てのアラニン以外の残基を、一つずつアラニンによって置換すると、一置換変異体のコレクションが得られる。アラニンは、（1）それがタンパク質において最も一般的なアミノ酸残基であり、（2）それが小さい側鎖を有し、したがって他の残基を立体的に妨害する可能性が低く、かつ（3）その側鎖がH-結合を形成しないが、特に疎水性ではないことから、用いられる。CunninghamおよびWells（1989）は、hGHにおいて残基2～19、54～74、および167～191位のアラニンスキャン変異誘発試験を実施した。全体でアラニン変異62個が生成された。これらの中で、変異体14個はタンパク質を脱安定化して、変異体11個はおそらく活性を増強した。残っている変異体37個の中で、4個のみが結合を10倍またはそれ以上障害し、9個のみが5倍またはそれ以上障害した。一般的に、国際公開公報第90/04788号を参照されたい。

10

#### 【0227】

アラニンスキャン変異誘発の他の用途に関して、Yuら（1995）（58残基タンパク質BPTIの単一のジスルフィド誘導体の完全なスキャン）；Allenら（1987）（鶏卵白ライソザイムの残基52～61位のアラニンスキャン）；Rufら（1994）（Gly、Pro、およびCys以外の残基のアラニンスキャン；多数のアラニン変異体を最初に調べ、次にアラニン変異体を調べる）；Williamsら（1995）（インスリン受容体における（1）荷電アミノ酸、（2）芳香族残基、および（3）プロリン、システインまたは可能性があるN-結合グリコシル化部位以外の（1）または（2）に隣接する残基のアラニンスキャン）；Kellyら（1993）（抗体CDRのアラニンスキャン）を参照されたい。アラニンスキャン変異誘発は、タンパク質の全ての残基に適用してもよく、またはアミノ酸タイプ（例えば、荷電および芳香族残基）、相同なタンパク質ファミリーにおける多様性の程度、または相同体スキャン変異誘発によって示される機能との関連性のようないくつかの合理的基礎に基づいて選択された残基に適用してもよい。

20

30

#### 【0228】

好ましくは、アラニン置換によって、対象となる活性の20倍より大きい、より好ましくは10倍より大きい、さらにより好ましくは5倍より大きい、なおより好ましくは2倍より大きい減少が起こらない部位で、さらなる変異（特に、非保存的変異）を作製する。最も好ましくは、変異は、アラニン置換が活性を改善する部位で作製される。

#### 【0229】

好ましくは、多数の変異を作製する場合、変異に関して予想される（付加的な）作用は、10倍より大きい、より好ましくは5倍より大きい、さらにより好ましくは2倍より大きい活性の減少が起こらない部位である。最も好ましくは、予想される作用は活性を改善することである。保存的置換に関して予想される影響は、既知であるか、またはそうでなければ中性の一置換としてのその変異の影響である。非保存的置換に関して予想される影響は、既知であれば一置換としてのその変異の影響、またはそうでなければ実際の置換残基と同じ交換群の異なる残基の一置換の影響、既知であれば、またはそうでなければ一アラニン置換の影響である。

40

#### 【0230】

もう一つのアプローチは、相同体スキャン変異誘発である。これは、対象となるタンパク質からの活性アッセイにおいて区別することができる相同体を同定すること、および対象となるタンパク質のセグメントが、相同体の対応するセグメントによって置換されている（またはこの逆）変異体をスクリーニングすることを含む。相同体として用いてもよい

50

タンパク質には、表25～33に記載の既に同定された、またはそうでなければ当技術分野で既知のポリメラーゼが含まれる。置換が、改変されたタンパク質の活性を変化させる場合、疑問となるセグメントはおそらく、対象となるタンパク質と相同なタンパク質との活性において認められた差に関与し、相互交換されたセグメントを比較すれば、その活性に関与する結合部位の特徴を説明するために役立つ。例えば、GH受容体に結合しないプロラクチンのセグメントは、GH受容体に結合する成長ホルモンのセグメントを置換するために用いられている。置換によってGH結合が破壊されれば、置換されたセグメントがGH結合部位の一部であることを意味し、次に、置換されるセグメントと置換するセグメントとがどのように異なるかに焦点を当ててもよい。国際公開公報第90/04788号を参照されたい。

#### 【0231】

10

残基が、酵素的または結合部位の一部であると決定されれば、その部位の起こりうる全ての置換変異体を調製してもよい。

#### 【0232】

二つまたはそれ以上の認容される変異をタンパク質に組み入れることが可能である。一般的に、最初の近似として、二つまたはそれ以上の変異の影響が本質的に付加的であろうと仮定することが妥当である。Wells (1990) ; SandbergおよびTerwillinger (1993) ; GregoretおよびSauer (1993) ; SchreiberおよびFersht (1995) ; Lowmanら (1991) ; Linら (1994) ; Venkatachalamら (1994) ; Akasakoら (1995) ; Behravanら (1991) ; Linら (1994) ; Zuckermannら (1992) を参照されたい。

#### 【0233】

20

非相加的作用は、ファンデルワールス力によって互いに接触している残基間に起こる可能性がより高い。SandbergおよびTerwillinger (1993) を参照されたい。SchreiberおよびFersht (1995) によれば、非相加的作用は、7オングストローム未満離れている残基間で起こる可能性がより高い (荷電残基の場合には10オングストローム)。第一の変異に及ぼす第二の変異の影響は相乗的、相加的、部分的相加的、中立、拮抗的、または抑制的であってもよい。相加性からの長い範囲のしかし低い程度の逸脱が、しばしば起こる可能性があることは妥当であり、LiCataおよびAckers (1995) を参照されたいが、それらは、タンパク質操作における多数の変異の値を有意に障害しない。

#### 【0234】

Gregoretら (1993) は、選択的な条件で、活性変異体における変異の発生率が、変異体が抵抗性を付与するか否かの指標であると仮定して、二項 (多数のアラニン置換) 変異体の活性クラスを予測する際に、相加的モデル (一アラニン置換変異体の対の変異発生率を乗じる) が約90%有効であることを発見した。

30

#### 【0235】

変異を組み合わせる最も一般的な理由は、組み合わせにおける相加的または相乗的作用によって利益を得ることである。例えば、変異が都合のよい活性および都合の悪い活性の双方を有する場合、第一の不都合な活性を中和する第二の変異と組み合わせることは可能であるかも知れない。

#### 【0236】

多数の変異の一つを利用することは、活性に対して個々に小さいが好ましい影響を及ぼす変異を組み合わせることによって、より実質的な活性の改善を有する変異体を得るためである。変異が厳密に相加的である必要はない ; 組み合わせが有利となるように、それらは少なくとも部分的に相化的であれば十分である。Blacklowら (1991) (トリオースリン酸イソメラーゼの触媒的有効性の改善) ; Akasakoら (1995) (リボヌクレアーゼHIにおける多数の熱安定化変異) ; Lowmanら (1991) (ヒト胎盤ラクトゲンのHGH受容体結合特性は、5個の同時の変異によって約500倍改善し、「妥当に相加的な」作用を示す) ; LowmanおよびWells (1993) (HGHのHGH-受容体結合特性は、置換15個の組み合わせによって約400倍改善した) を参照されたい。SandbergおよびTerwillinger (1993) は、DNA結合タンパク質の安定性における変化と、DNA結合親和性における変化とのあいだにごく弱い相関を認めたに過ぎないこと、したがって、互いに変化せずに一つの特性を選択的に変化させ

40

50

るために変異を組み合わせることが可能であると報告した。

【0237】

Watanabeら(1994)は、特に ターンの第二の部位および ヘリックスのN-キャップにおいてプロリン残基の数を増加させると、タンパク質の熱安定性が相加的に増加することを示唆している。

【0238】

Glossら(1992)は、タンパク質の全てのシステインをアラニンに変換した。彼らは、このシステイン不含変異体が、独自に配置されたシステイン残基が操作されるプラットフォームとなり、それによってチオール基の独自の反応性を利用することによって非天然アミノ酸を誘導できることを指摘した。

10

【0239】

二つの残基の相互反応性は一般的に、一置換変異体のみならず二置換変異体の双方を調製して、作用が相加的であるか否かを決定することによって決定される。したがって、一アラニン置換が、好ましくまたは不都合に活性に影響を及ぼすことが示されれば、二アラニン変異体を調製して、その活性を一置換変異体と比較してもよい。それ自身活性に影響を及ぼさない二つの変異は、組み合わせても活性に影響を及ぼさない可能性が確かにあるが、これは部位が互いに近接していなければ可能性は低い。

【0240】

起こりうる全ての二アラニン変異体を調製することができ、このことは、Nがタンパク質におけるアラニン以外の残基数である、N(N-1)個の変異体を調製することを意味する。一般的に、二置換試験は、活性に都合よく影響を及ぼすことが知られている部位に限定することが好ましい。おそらく、かなり不都合な部位も検討するであろう(拮抗剤相互作用を調べるために)。

20

【0241】

もう一つのアプローチは、二項アラニンスキャン変異誘発である。本明細書において、所定のタンパク質の対象となるそれぞれの位置で、残基が本来の残基またはアラニンのいずれかであるライブラリを構築する。GregoretおよびSauer(1993)を参照されたい。変異体 $10^{10}$ 個のライブラリをスクリーニングすることが可能であり、その場合、異なるアラニン置換30個(約 $2^{27}$ ~約 $10^{10}$ )までの複合作用を1回の実験で調べることができる。それぞれの位置におけるアラニン：非アラニン比は、同じであってもよいが等しい必要はないことに注意すべきである。

30

【0242】

タンパク質が、1回の実験において、二項アラニンスキャン変異誘発によって対象となる全ての部位の試料を採取するには大きすぎる場合、タンパク質をセグメントに分割して、次に、それぞれのセグメントにそのような変異誘発を行い、その後交叉チェックとしてそれぞれのセグメントから一つの残基を同様に変異させてもよい。

【0243】

変異の作用が相加的でない場合であっても、これは望ましい可能性がある。GreenおよびShortle(1993)は、安定性を個々に減少させる変異が、その作用が相加的でない場合には、そのほとんどが相加的まで至らない、すなわち安定性の減少は個々の脱安定化を合計することによって予想される場合より小さいことを報告した。これは、二つの変異の周囲の「障害の球」が重なりあうためである。Ballingerら(1995)は、サブチリシンBPN'変異体の組み合わせによって、望ましい変化である二塩基基質に対する特異性のシフトが相加的より大きくなることを報告した。

40

【0244】

特定の多数の変異は以下のように特に注釈に値する。

【0245】

一次シフト：一次シフトにおいて、n位の残基は、n+s位の置換アミノ酸となるかまたはその逆である。例えば、30位のシステインの代わりに31位でシステインを有してもよい。結果は、問題となるアミノ酸の喪失ではなくて単なるずれである。一次シフトにおいて

50

、 $s$  (シフトの距離) は、しばしば1に等しいが、2、3またはそれ以上であってもよい。 $s$ の値が大きくなれば、シフトはより通常の二重変異に類似する。

【0246】

一次転位：一次転位において、一次アミノ酸配列における $n$ 位および $n+s$ 位の残基は、交換される。そのような交換は、1度調べた個々の置換によって示唆される場合よりタンパク質を障害する可能性が低い。一次転位は、実際に、二つの相補的シフトの組み合わせである。

【0247】

二次転位：本明細書において、タンパク質の折りたたみの結果として相互作用する二つのアミノ酸が交換される。古典的な例は、塩の架橋のメンバーであろう。一つのセグメントにおいて、もう一つのセグメントにおけるリジンと塩の架橋を形成するアスパラギン酸が存在すれば、アスパラギン酸とリジンとを交換することができ、塩の架橋はなおも形成されうる。

【0248】

協調的置換：本明細書において、残基 $x$ の置換は、残基 $y$ の置換と協調する。このように、一つのシステインの置換は、それに対してそうでなければジスルフィド結合を形成する第二のシステインの置換と協調してもよく、塩の架橋を形成する対の一方のアミノ酸が非荷電アミノ酸に置換される場合、他方も同様に置換されてもよい。

【0249】

相同的タンパク質のファミリーにおける協調的アミノ酸変化を検出する技術は、Altschuhら (1988) において考察されている。

【0250】

一次シフト、一次転位、二次転位および協調的置換は、同じ個々のアミノ酸の変化を含む他の多数の変異より認容される可能性が高い。

【0251】

本発明の変種を得るために用いることができるタンパク質におけるアミノ酸置換を作製する例には、Markらに対する米国特許第RE33,653号、米国特許第4,959,314号、第4,588,585号、および第4,737,462号、Kothsらに対する米国特許第5,116,943号、Namenらに対する米国特許第4,965,195号、Chongらに対する米国特許第4,879,111号、Leeらに対する米国特許第5,017,691号、ならびに米国特許第4,904,584号に示されるリジン置換タンパク質 (Shawら) に示されるような任意の既知の方法段階が含まれる。

【0252】

本発明のポリペプチドは、誤りがちなPCRによるランダム変異誘発、ランダムヌクレオチド挿入または組換え前の他の方法をそれらに行うことによって変化させてもよい。本発明のポリペプチドは、DNAシャッフリング、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、および/またはコドンシャッフリング (集合的に「DNAシャッフリング」と呼ぶ) によって産生してもよい。DNAシャッフリングは、ポリヌクレオチド配列における多様性を生じるために、相同的または部位特異的組換えによる二つまたはそれ以上のDNAセグメントの集合体を必要とする。DNAシャッフリングは、本発明のポリペプチドの活性を調節するために用いてもよく、そのような方法は、変化した活性を有するポリペプチドを産生するために用いることができる。一般的に、米国特許第5,605,793号、第5,811,238号、第5,830,721号、第5,834,252号、第5,837,458号、および第6,444,468号、ならびにPattenら、Curr. Opin. Biotechnol. 8: 724~33 (1997); Harayama、Trends Biotechnol. 16(2): 76~82 (1988); Hanssonら、J. Mol. Biol. 287: 265~76 (1999); およびLorenzoおよびBlasco、Biotechniques 24(2): 308~13 (1998) を参照されたい。このように、本発明のポリペプチドの一つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片等を、一つまたは複数の異種分子、好ましくは表25~33および/または表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24 (配列番号: \_\_-\_\_) におけるポリメラーゼの一つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片等に結合させてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0253】

本発明の断片、変異体、変種、もしくは完全長のポリペプチドを含むポリペプチドは、「単独で存在 (free-standing)」してもよく、または断片、変異体、変種、もしくは完全長のポリペプチドが一部または領域を形成するより大きいポリペプチド内に含まれてもよい。

## 【0254】

このように、ポリペプチドには、本明細書に記載のような一つもしくは複数のさらなるアミノ酸および/または一つもしくは複数の異種配列が含まれてもよい。例えば、メチオニン残基をポリペプチドのN末端に加えて、組換えによって発現させてもよい。同様に、宿主細胞において、精製の際、またはその後の取り扱いおよび保存の際の安定性および持続性を改善するために、さらなるアミノ酸の配列、特に荷電アミノ酸の配列をポリペプチドのN末端に加えてもよい。同様に、精製を容易にするために、ペプチド部分をポリペプチドに加えてもよい。そのような領域はポリペプチドの最終調製の前に除去してもよい。分泌または排泄させるため、安定性を改善させるため、および中でも精製を容易にするためにポリペプチドにペプチド部分を付加することは、周知であり、当技術分野において日常的な技術である。好ましい融合タンパク質は、タンパク質を可溶化するために有用である免疫グロブリンの異種領域を含む。例えば、欧州特許第A-0 464 535 (対応するカナダの特許第2045869号) は、免疫グロブリン分子の定常領域の様々な部分と、もう一つのタンパク質またはその一部とを含む融合タンパク質を開示する。何らかの用途に関して、融合タンパク質が、記述される都合のよい方法で発現、検出および精製された後にFc部分を除去できることが望ましいであろう。これは、Fc部分が妨害となることが証明された場合に、例えば融合タンパク質が抗体を産生するための免疫原として用いられる場合に当てはまる。薬物の開発において、例えば、hIL5-受容体のようなヒトタンパク質が、hIL-5の拮抗剤を同定するための高処理能スクリーニングアッセイの目的のためにFc部分に融合している。D. Bennettら、Journal of Molecular Recognition、8巻：52～58 (1995) およびK. Johansonら、The Journal of Biological Chemistry、270巻、16号：9459～9471 (1995) を参照されたい。

10

20

## 【0255】

このように、ポリペプチドは、成熟型を含む分泌されたタンパク質の形であってもよく、融合タンパク質のようなより大きいタンパク質の一部であってもよい。さらなるアミノ酸 (複数)、好ましくは分泌またはリーダー配列、プロ配列、多ヒスチジン残基のような精製に役立つ配列、または組換えの産生の際に安定性のためのさらなる配列を含めることがしばしば都合がよい。

30

## 【0256】

ポリペプチドは、(i) アミノ酸残基の一つもしくはそれ以上が保存もしくは非保存アミノ酸残基 (好ましくは保存アミノ酸残基) によって置換され、そのような置換されたアミノ酸残基が、遺伝子コードによってコードされる残基であってもそうでなくてもよいポリペプチド、(ii) アミノ酸残基の一つもしくはそれ以上が置換基を含むポリペプチド、(iii) ポリエチレングリコールのようなもう一つの化合物に融合したポリペプチド、(iv) 精製に役立つまたは効率的な処理能を増強するさらなるアミノ酸のような異種配列に融合させたポリペプチドであってもよい。そのようなポリペプチドは、本明細書の教示から当業者の範囲内であると思われる。

40

## 【0257】

好ましくは、変異体、断片、および変種を含む本発明のポリペプチドは、上記の酵素活性のような機能的活性 (例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性および/または逆転写酵素活性のようなDNAポリメラーゼ活性) または抗原性を示す。

## 【0258】

本発明のポリペプチドの機能的活性は、様々な方法によってアッセイすることができる。例えば、抗原性に関してアッセイする一つの態様において、ラジオイムノアッセイ、ELISA (酵素結合イムノソルベントアッセイ)、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫放

50

射測定アッセイ、ゲル拡散沈殿反応、免疫拡散アッセイ、インサイチューイムノアッセイ（例えば、金コロイド、酵素、または放射性同位元素標識を用いる）、ウェスタンブロット、沈殿反応、凝集反応（例えば、ゲル凝集アッセイ、ヘムアグルチニンアッセイ）、補体固定アッセイ、免疫蛍光アッセイ、プロテインAアッセイ、ならびに免疫電気泳動アッセイのような、競合的および非競合的アッセイ系を含むがこれらに限定されない当技術分野で既知の様々なイムノアッセイを用いることができる。一つの態様において、抗体結合は、一次抗体上の標識を検出することによって検出される。もう一つの態様において、一次抗体は、一次抗体に対する二次抗体または試薬の結合を検出することによって検出される。さらなる態様において、二次抗体は標識される。多くの手段が、イムノアッセイにおいて結合を検出するために当技術分野で既知であり、本発明の範囲内である。

10

**【0259】**

さらに、本明細書に記載のアッセイおよびそうでなければ当技術分野で既知のアッセイは、本発明のポリペプチドの酵素活性誘発能を測定するために日常的に適用してもよい。

**【0260】**

いくつかの態様において、本発明は、ポリペプチドをコードする配列を含むクローンから発現されたポリペプチドを提供する。ポリペプチドは、無処置のポリペプチドとして、すなわち一次配列に対する如何なる改変も行わずに発現されてもよい。ポリペプチドはまた、融合タンパク質（例えば、N末端および/またはC末端）として発現されてもよく、および/または翻訳後改変されてもよい（例えば、グリコシル化等）。

**【0261】**

いくつかの態様において、本発明の核酸から発現されたポリペプチドは、ポリペプチドの精製を容易にするために、タグ（例えば、アフィニティタグ）を含むように改変してもよい。適したタグは当業者に周知であり、これには、ヒスチジン6個のようなアミノ酸の反復配列、ヘムアグルチニンエピトープ、V5エピトープ、およびmycエピトープのようなエピトープ、ならびにポリペプチドの単純な精製を許容する他のアミノ酸配列が含まれるがこれらに限定されない。例えば、本発明のポリペプチドをクローニングするために用いられるベクターは、pETBリーダーのアミノ酸配列を含み、これは、ポリペプチドの周辺質局在を指示する。本発明はまた、タグ配列を含まないポリペプチドも企図する。タグ配列を含む表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24における配列を用いて、ポリペプチドの非タグ版を発現するベクターを構築してもよい。本発明はまた、これらの非タ

20

30

**【0262】**

本発明はさらに、（1）一つまたは複数の所望の特徴および/または活性を有するポリペプチドまたはその断片、および（2）タグ（例えば、アフィニティタグ）と共にそのような融合タンパク質をコードする核酸分子を含む融合タンパク質に関する。特定の態様において、本発明には、一つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8個等）のタグを有する本明細書に記載のポリペプチドが含まれる。これらのタグは、例えば、一つまたは複数の所望の特徴および/または活性を有するタンパク質またはその断片の（1）N末端、（2）C末端、または（3）N末端とC末端の双方に存在してもよい。タグはまた、内部に存在してもよい（例えば、本発明のポリペプチドのアミノ酸配列の領域のあいだ）。

40

**【0263】**

本発明において用いられるタグは、長さが異なってもよいが、典型的に、長さがアミノ酸残基約5～約100、約10～約100、約15～約100、約20～約100、約25～約100、約30～約100、約35～約100、約40～約100、約45～約100、約50～約100、約55～約100、約60～約100、約65～約100、約70～約100、約75～約100、約80～約100、約85～約100、約90～約100、約95～約100、約5～約80、約10～約80、約20～約80、約30～約80、約40～約80、約50～約80、約60～約80、約70～約80、約5～約60、約10～約60、約20～約60、約30～約60、約40～約60、約50～約60、約5～約40、約10～約40、約20～約40、約30～約40、約5～約30、約10～約30、約20～約30、約5～約25、約10～約25、約15～約25個であらう。

**【0264】**

50

本発明の実践において用いられるタグは、如何なる数の目的にも役立つ可能性がある。例えば、そのようなタグは、(1) タンパク質内部(例えば、タグ配列と、タグが結合しているポリペプチド配列とのあいだ)、および他のタンパク質分子とのタンパク質タンパク質相互作用に關与する、(2) ポリペプチドに特定の精製法(例えば、アフィニティ精製)を受けさせる、(3) ポリペプチドが組成物に存在するか否かを同定できるようにする(例えば、ELISA、ウェスタンブロット等)、および/または(4) タグが付加されているタンパク質とのタンパク質内相互作用を安定化または脱安定化する(例えば、タンパク質の熱安定性を増加または減少する)可能性がある。

#### 【0265】

本発明の実践において用いてもよいタグの例には、金属結合ドメイン(例えば、ヒスチジン3、4、5、6または7個の領域のようなポリヒスチジンセグメント)、免疫グロブリン結合ドメイン(例えば、(1) プロテインA、(2) プロテインG、(3) T細胞、B細胞、および/またはFc受容体、および/または(4) 補体タンパク質抗体結合ドメイン)、糖結合ドメイン(例えば、マルトース結合ドメイン); ならびに検出可能なドメイン(例えば、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼの少なくとも一部)が含まれる。融合タンパク質は、上記のタグのような一つまたは複数のタグを含んでもよい。典型的に、一つより多いタグを含む融合タンパク質は、ポリペプチドの片方の末端または双方の末端(すなわち、N末端とC末端)にこれらのタグを含むが、末端に存在するタグの他に一つまたは複数のタグが内部に存在してもよい。さらに、一つより多いタグが一つの末端、内部、および/またはポリペプチドの双方の末端に存在してもよい。例えば、連続した三つのタグをポリペプチドのN末端の端部同士で結合させることができるであろう。本発明にはさらに、上記の融合タンパク質を含む組成物および反応混合物と共に、これらの融合タンパク質を調製する方法、これらの融合タンパク質をコードする核酸分子(例えば、ベクター)、およびこれらの核酸分子を含む組換え宿主細胞が含まれる。本発明にはまた、本明細書において他で記述されているこれらの融合タンパク質を用いる方法も含まれる。

#### 【0266】

それによって融合タンパク質が組成物に存在するか否かを同定することができるタグには、例えば、電気泳動ゲルにおいてタンパク質を同定するために用いることができるタグが含まれる。そのようなタグの多くは、当技術分野で既知であり、これには、ウェスタンブロットのために用いることができるエピトープおよび抗体結合ドメインが含まれる。

#### 【0267】

いくつかの態様において、タグ配列と本発明のポリペプチドとを含む融合タンパク質からタグ配列の全てまたは一部を除去することが望ましいかも知れない。このタイプの態様において、例えばプロテアーゼ酵素の切断部位を形成する一つまたは複数のアミノ酸を、融合タンパク質の一次配列に組み入れてもよい。切断部位は、部位での切断によって融合タンパク質からタグ配列の全てまたは一部が除去されるように存在してもよい。いくつかの態様において、切断部位は、タグ配列の全てが切断部位を認識するプロテアーゼ酵素による切断によって除去されるように、タグ配列とポリペプチドの配列とのあいだに存在してもよい。適した切断部位の例には、血液凝固第Xa因子によって認識および切断される配列Ile-Glu-Gly-Arg(配列番号: )を有する第Xa因子切断部位、ならびにトロンピンによって認識および切断される配列Leu-Val-Pro-Arg(配列番号: )を有するトロンピン切断部位が含まれるがこれらに限定されない。他の適した切断部位は当業者に既知であり、本発明と共に用いてもよい。

#### 【0268】

### 2. 本発明の核酸分子

本発明はまた、本発明のポリペプチドをコードする核酸または本発明のポリペプチドをコードする相補的である核酸にも関する。次に、これらの核酸を用いて組換え型細胞培養においてポリペプチドを産生することができる。さらに他の局面において、本発明は、標識または非標識の本発明のポリペプチドをコードする単離された核酸分子、または本発明のポリペプチドをコードする核酸配列と相補的である、またはストリンジェントな条件下

でハイブリダイズする核酸配列を提供する。

【0269】

表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21または23の任意の一つにおけるヌクレオチド配列の全てまたは一部のような本明細書に提供した情報を用いて、本発明のポリペプチドをコードする本発明の核酸分子は、開始材料としてmRNAを用いてcDNAをクローニングするための技法、および/またはゲノムライブラリをスクリーニングするための技法のような、標準的なクローニングおよびスクリーニング技法を用いて得てもよい。

【0270】

本発明の核酸分子は、mRNAのようなRNAの形、または例えばクローニングによって得たもしくは合成によって産生されたcDNAおよびゲノムDNAを含むDNAの形であってもよい。DNAは、二本鎖であっても一本鎖であってもよい。一本鎖DNAまたはRNAは、センス鎖としても知られるコード鎖であってもよく、アンチセンス鎖とも呼ばれる非コード鎖であってもよい。

【0271】

「単離された」核酸分子（複数）とは、その本来の環境から切り離されている核酸分子、DNAまたはRNAを意図する。例えば、ベクターに含まれる組換え型DNA分子は、本発明の目的に関して単離されていると見なされる。単離されたDNA分子のさらなる例には、異種宿主細胞において維持される組換え型DNA分子、または溶液中での精製（部分的または実質的）DNA分子が含まれる。単離されたRNA分子には、本発明のDNA分子のインビボまたはインビトロRNA転写物が含まれる。本発明に従う単離された核酸分子には、さらに、合成によって産生されたそのような分子が含まれる。

【0272】

本発明の単離された核酸分子には、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および/または24（配列番号：）に示されるオープンリーディングフレーム（ORF）の全てまたは一部を含むDNA分子が含まれる。

【0273】

本発明はさらに、本明細書に記述の単離された核酸分子の断片にも向けられる。本発明の好ましい核酸断片には、一つまたは複数の活性（例えば、本明細書において考察した酵素活性のような酵素活性）を有する本発明のポリペプチドの一つまたは複数の部分（例えば、ドメイン）をコードする核酸分子が含まれる。特に、本発明のそのような核酸断片には、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を有するポリペプチドをコードする核酸が含まれる。

【0274】

もう一つの局面において、本発明は、本発明のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの全てまたは一部にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む単離核酸分子を提供する。ポリヌクレオチドの「一部」にハイブリダイズするポリヌクレオチドとは、参照ポリヌクレオチド（例えば、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および/または23における配列）の少なくとも約15ヌクレオチド（nt）、より好ましくは少なくとも約20 nt、さらにより好ましくは少なくとも約30 nt、およびさらにより好ましくは約30～70 ntとハイブリダイズするポリヌクレオチド（DNAまたはRNAのいずれか）を意図する。好ましくは、参照配列の全てまたは一部と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドは、本明細書において考察した酵素活性（例えば、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性）のような一つまたは複数の酵素活性を有するポリペプチドをコードする。

【0275】

本発明のポリペプチドをコードする本発明の核酸分子には、ポリペプチドのアミノ酸配列をそれ自身コードする核酸分子；プレ、プロまたはプレプロタンパク質配列のようなリーダーまたは分泌配列をコードする配列のようなポリペプチドおよびさらなる配列のコード配列；例えば、転写、スプライシングおよびポリアデニル化シグナルを含むmRNAプロセッシング、例えばmRNAのリボソーム結合および安定性において何らかの役割を有する転写された非翻訳配列のような、非コード5'および3'配列を含むがこれらに限定されないさらな

る非コード配列と共に、上記のさらなるコード配列を有するか、または有しないポリペプチドのコード配列が含まれてもよいがこれらに限定されない。本発明の核酸分子には、本発明のポリペプチドをコードし、上記のタグ配列の一つまたは複数をコードする少なくとも一つのさらなるコード配列を含む核酸分子が含まれる。

#### 【0276】

本発明はさらに、本発明のポリペプチドの一部、類似体、または誘導体をコードする本発明の核酸分子の変種にも関する。変種は、天然の対立遺伝子変種のように天然に存在してもよい。「対立遺伝子変種」とは、生物の染色体上の所定の座に存在する遺伝子のいくつかのうちの型の一つを意図する。Genes II、Lewin, B.編、ジョンウィリー & サンズ、ニューヨーク (1985)。

10

#### 【0277】

天然に存在しない変種は、当技術分野で既知の変異誘発技術を用いて産生してもよい。そのような変種には、一つまたは複数のヌクレオチドを含んでもよいヌクレオチド置換、欠失、または付加によって産生された変種が含まれる。変種は、コード領域、非コード領域、またはその双方が変化してもよい。コード領域の変化は、保存的または非保存的アミノ酸置換、欠失、または付加を生じてよい。

#### 【0278】

本発明のさらなる態様には、(a) 表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および/または24の任意の一つにおけるアミノ酸配列の全てまたは一部を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および(b) (a)における任意のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列に対して、少なくとも90%同一である、より好ましくは少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む単離核酸分子が含まれる。

20

#### 【0279】

本発明のポリヌクレオチドには、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24 (配列番号: \_\_) のポリペプチドをコードする核酸を含むもしくはそれらからなるポリヌクレオチド、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23または25 (配列番号: \_\_) のヌクレオチド配列を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、寄託されたクローン (NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580) の一つのヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドをコードする核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、寄託されたクローン (NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580) の一つのヌクレオチド配列を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、および/またはその変異体、断片 (例えば、一部)、および変種が含まれるがこれらに限定されない。

30

#### 【0280】

上記のように、そして下記にさらに説明するように、本発明のポリヌクレオチドには、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22または24 (配列番号: \_\_) のアミノ酸配列のアミノ酸残基に対応する一つまたは複数の置換を含む変異体ポリメラーゼをコードする核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23または25 (配列番号: \_\_) のヌクレオチド配列に対応する一つまたは複数の置換を含む核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、寄託されたクローン (NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580) の一つのヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸残基に対応する一つまたは複数の置換を含む変異体ポリメラーゼをコードする核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド

40

50

、寄託されたクローン（NRRL寄託番号NRRL B-30617、NRRL B-30618、NRRL B-30619、NRRL B-30620、NRRL B-30621、NRRL B-30622、NRRL B-30623、NRRL B-30624、NRRL B-30625、NRRL B-30626、NRRL B-30576、NRRL B-30577、NRRL B-30579、NRRL B-30578、NRRL B-30580）の一つのヌクレオチド配列に対応する一つまたは複数の置換を含む核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチド、および/またはその変異体、断片（例えば、一部）、および変種が含まれるがこれらに限定されない。

【0281】

配列番号：\_\_-\_\_および翻訳された配列番号：\_\_-\_\_は、当技術分野で周知のそして下記にさらに説明する多様な用途にとって十分に正確で、そうでなければ適している。例えば、配列番号：\_\_は、配列番号：\_\_にそれぞれ含まれる核酸配列またはそれぞれの寄託されたクローンに含まれるDNAを検出および/または増幅する核酸ハイブリダイゼーションプロブ/プライマーを設計するために有用である。これらのプロブ/プライマーはまた、微生物学的試料における核酸分子にハイブリダイズして/増幅し、それによって配列番号：\_\_が由来するそれぞれの生物の検出を可能にするであろう。同様に、配列番号：\_\_から同定されたポリペプチドは、例えば、本発明のポリペプチドに対して特異的に結合する抗体を産生するために用いてもよい。

10

【0282】

それにもかかわらず、シーケンシング反応によって生成されたDNA配列は、シーケンシングの誤りを含みうる。誤りは、誤って同定されたヌクレオチドとして存在するか、または生成したDNA配列におけるヌクレオチドの挿入または欠失として存在する。誤って挿入または欠失されたヌクレオチドは、予想されるアミノ酸配列の読み取り枠のフレームシフトを引き起こす。これらの場合、生成されたDNA配列が実際のDNA配列と99.9%を超えて同一であっても（例えば、1000塩基を超えるオープンリーディングフレームにおける一塩基挿入または欠失）、予想アミノ酸配列は、実際のアミノ酸配列とは異なる。

20

【0283】

したがって、ヌクレオチド配列またはアミノ酸配列において正確さを必要とする応用に関して、本発明は、配列番号：\_\_として同定される生成ヌクレオチド配列および配列番号：\_\_として同定される予想翻訳アミノ酸配列のみならず、\_\_寄託所に寄託された本発明のポリメラーゼのDNAクローンを含むプラスミドDNAの試料（実施例を参照されたい）を提供する。寄託されたクローンのヌクレオチド配列は、既知の方法に従って寄託されたクローンをシーケンシングすることによって容易に決定することができる。予想アミノ酸配列は、そのような寄託物から確認することができる。その上、寄託されたクローンによってコードされるアミノ酸配列またはタンパク質も同様に、ペプチドシーケンシングによって、または寄託されたDNAを含む適した宿主細胞においてタンパク質を発現させ、タンパク質を回収し、そしてその配列を決定することによって直接決定することができる。

30

【0284】

本発明のポリヌクレオチドは、RNAの形、またはcDNA、ゲノムDNA、および合成DNAを含むDNAの形であってもよい。DNAは、二本鎖であっても一本鎖であってもよく、一本鎖の場合、コード鎖であってもよく、非コード（アンチセンス）鎖であってもよい。

【0285】

表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_）のポリペプチドをコードする核酸は、遺伝子コードの縮重により、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23もしくは25（配列番号：\_\_）または寄託されたクローンにおけるヌクレオチド配列と実質的に異なってもよい。当然、遺伝子コードは当技術分野で周知である。このように、上記の縮重ポリヌクレオチドを生成することは当業者にとって日常的であろう。

40

【0286】

本発明は特に、上記のポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドに関する。好ましい態様において、上記のポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドは、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23お

50

よび25（配列番号：\_\_）のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼと実質的に同じ機能的活性を保持するポリペプチドをコードする。

【0287】

もう一つの局面において、本発明は、上記の本発明の核酸分子におけるポリヌクレオチドの一部とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むまたはそれらからなる単離核酸分子を提供する。そのようなハイブリダイズするポリヌクレオチドは、ポリペプチドをコードしなくてもよいが、例えばプローブまたはプライマーとしてなおも有用である。

【0288】

ポリヌクレオチドの「一部」とハイブリダイズするポリヌクレオチドとは、参照ポリヌクレオチドの少なくとも約15ヌクレオチド（nt）、より好ましくは少なくとも約20 nt、さらにより好ましくは少なくとも約30 nt、およびさらにより好ましくは約30～70 ntとハイブリダイズするポリヌクレオチドが意図される。また、参照ポリヌクレオチドの少なくとも約15ヌクレオチド（nt）、より好ましくは少なくとも約20 nt、さらにより好ましくは少なくとも約25 nt、さらにより好ましくは少なくとも約30 nt、およびさらにより好ましくは約30～70（例えば、30、35、40、45、50、55、60、65、および/または70）nt（当然、本明細書において引用した長さ以外の断片の長さも有用である）とハイブリダイズするポリヌクレオチドも意図される。または、ポリヌクレオチドは、上記のように、本発明のポリヌクレオチドとハイブリダイズするが、ポリペプチドをコードしてもしなくてもよい、少なくとも20塩基、好ましくは30塩基、およびより好ましくは少なくとも50塩基を有してもよい。当然、長さが50～500 nt、500～1000 nt、1000～1500 nt、1500～2000 nt、2000～2500 nt、2500～3000 nt、3000～3500 ntのより大きい断片も同様に、本発明において有用である（下記を参照されたい）。例えば、そのようなポリヌクレオチドは、完全長のポリヌクレオチドのプローブとして、例えば、ポリヌクレオチドの回収もしくは検出のために、またはPCRプライマーとして用いてもよい。

【0289】

当然、参照ポリヌクレオチド（例えば、寄託されたcDNAクローン）のより大きい部分、または参照ポリヌクレオチドの完全な長さと同様である部分とハイブリダイズするポリヌクレオチドもまた、寄託されたクローンのヌクレオチド配列または表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および23に示すヌクレオチド配列の全てではないがほとんどに対応するポリヌクレオチドと同様に、本発明に従うプローブとして有用である。「長さが少なくとも20 ntである」ポリヌクレオチドの部分とは、参照ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列から20またはそれ以上の連続ヌクレオチドを意図する。示すように、そのような部分は、従来のDNAハイブリダイゼーション技術に従うプローブとして、または本明細書に記載のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による標的配列の増幅のためのプライマーとして有用である。

【0290】

核酸分子の一部とハイブリダイズするポリヌクレオチドの作製は、当業者にとって日常的であろう。例えば、寄託されたクローンの制限エンドヌクレアーゼ切断または超音波処理による切断を用いて、完全長の核酸分子の一部とハイブリダイズするポリヌクレオチドである様々な大きさのDNAの部分容易に生成することができるであろう。または、本発明のハイブリダイズするポリヌクレオチドは、既知の技術に従って合成によって作製することができる。

【0291】

本発明はさらに、本明細書に記載の単離された核酸分子の断片にも向けられる。寄託されたクローンのヌクレオチド配列、または表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および23に示されるヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子の断片は、本明細書において考察したプローブおよびプライマーとして有用な、長さが少なくとも約15ヌクレオチド（nt）、より好ましくは少なくとも約20 nt、さらにより好ましくは少なくとも約30 nt

10

20

30

40

50

、およびさらにより好ましくは約40 ntの断片を意図する。当然、長さが50～500 nt、500～1000 nt、1000～1500 nt、1500～2000 nt、2000～2500 nt、2500～3000 nt、3000～3500 ntのより大きい断片も同様に、寄託されたクローンのヌクレオチド配列、または表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および23に示されるヌクレオチド配列の全てではないがほとんどに対応する断片と同様に、本発明に従って有用である。例えば、長さが少なくとも20 ntの断片は、寄託されたクローンのヌクレオチド配列、または表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21および23に示されるヌクレオチド配列からの20個またはそれ以上の連続塩基を含む断片を意図する。

【0292】

ポリヌクレオチド断片およびハイブリダイズするポリヌクレオチドは、長さが

10

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43,

44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64,

65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,

86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104,

105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,

120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134,  
135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149,  
150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164,  
165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179,  
180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,  
195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209,  
210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224,  
225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239,  
240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254,  
255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269,  
270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284,  
285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299,  
300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314,  
315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329,  
330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344,  
345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359,  
360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374,  
375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389,  
390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404,  
405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419,  
420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434,  
435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449,  
450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464,  
465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479,  
480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494,  
495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509,  
510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524,  
525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539,  
540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554,  
555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569,  
570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584,  
585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599,  
600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614,

10

20

30

40

615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629,  
630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644,  
645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659,  
660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674,  
675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689,  
690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704,  
705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719,  
720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734,  
735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749,  
750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764,  
765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779,  
780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794,  
795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809,  
810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824,  
825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839,  
840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854,  
855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869,  
870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884,  
885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899,  
900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914,  
915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929,  
930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944,  
945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959,  
960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974,  
975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989,  
990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003,  
1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015,  
1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027,  
1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039,  
1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051,  
1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063,  
1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075,  
1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087,

10

20

30

40

1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099,  
 1100, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1109, 1010, 1011,  
 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1121, 1022, 1023,  
 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1133, 1034, 1035,  
 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1145, 1046, 1047,  
 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1157, 1058, 1059,  
 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071,  
 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083,  
 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095,  
 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800,  
 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000,  
 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 390, 4000

10

ヌクレオチドまたはそれ以上のような、長さが15～4000ヌクレオチドであってもよい。

#### 【0293】

本発明のポリヌクレオチドには、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23および25（配列番号：\_\_）のポリペプチドコードもしくはポリメラーゼコードヌクレオチド配列、寄託されたクローンのポリメラーゼ核酸、または上記のポリヌクレオチド断片と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である変種が含まれる。

20

#### 【0294】

このように、本発明には、部分的に、（1）本明細書に記載の寄託されたクローンに含まれる核酸、（2）表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23もしくは25（配列番号：\_\_）に示したヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、または（3）これらのポリヌクレオチドの一つの小部分（例えば、表1に示すヌクレオチド225～398、156～402、450～779、459～2201）に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるポリヌクレオチドが含まれる。本発明にはさらに、そのような核酸分子を含む宿主細胞が含まれる。本発明にはまた、これらのポリヌクレオチドの一つまたは複数を含む組成物および混合物（例えば、反応混合物）と共に、これらのポリヌクレオチドを用いてポリペプチドを産生する方法が含まれる。

30

#### 【0295】

多くの場合において、上記のポリヌクレオチドは、本明細書に記載の寄託されたクローンによってコードされるポリペプチド、または表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドに関連した一つまたは複数の活性を有するポリペプチドをコードするであろう。

#### 【0296】

変種は、コード領域、非コード領域、またはその双方における変化を含んでもよい。サイレント置換、付加、または欠失を生じる変化を含むが、コードされるポリペプチドの性質または活性を変化させないポリヌクレオチド変種が特に好ましい。遺伝子コードの縮重によりサイレント置換によって生じたヌクレオチド変種が好ましい。その上、アミノ酸5～10、1～5、または1～2個が任意の組み合わせで置換、欠失、または付加されている変種も同様に好ましい。ポリヌクレオチド変種は、様々な理由のために、例えば特定の宿主に関してコドン発現を最適にするように（コドンを、大腸菌のような特定の細菌宿主にとって好ましいコドンに変化させる）作製することができる。本明細書において記述されるように寄託されたクローンによってコードされるアミノ酸配列をコードする核酸分子が最も好ましい。単離された核酸分子、特にDNAまたはRNA分子は、例えば、PCRまたはDNAシャッ

40

50

フリリングによって、本発明のポリペプチドを産生するためのプローブおよびプライマーとして有用である。

【0297】

本発明のポリヌクレオチドには、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼの断片をコードする核酸を含むまたはそれらからなるポリヌクレオチドが含まれる。

【0298】

核酸は、長さがアミノ酸6～994個の断片をコードしてもよい。このように、核酸は、長さがアミノ酸

10

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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50,  
51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,  
72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,  
93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,  
110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124,  
125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139,  
140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154,  
155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169,

20

170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184,  
185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199,  
200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214,  
215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229,  
230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244,  
245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259,  
260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274,  
275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289,  
290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304,  
305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319,  
320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,  
335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349,  
350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364,  
365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379,  
380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394,  
395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409,  
410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424,  
425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439,  
440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454,  
455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469,  
470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484,  
485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499,  
500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514,  
515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529,  
530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544,  
545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559,  
560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574,  
575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589,  
590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604,  
605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619,  
620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634,  
635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649,  
650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664,

10

20

30

40

665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679,  
 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694,  
 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709,  
 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724,  
 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739,  
 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754,  
 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769,  
 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784,  
 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799,  
 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814,  
 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829,  
 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844,  
 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859,  
 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874,  
 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889,  
 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904,  
 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919,  
 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934,  
 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949,  
 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964,  
 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979,  
 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, または 994

10

20

個である断片をコードしてもよい。

30

【 0 2 9 9 】

核酸は、長さがアミノ酸10個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

40

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 10  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 20  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 30  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 40  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,

654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, または 991

10

20

30

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～10、2～11、3～12、．．．、911～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、880～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、916～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、862～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、891～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、855～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、875～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、861～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、919～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼの残基1～10、2～11、3～12、．．．、951～960位のような、長さがアミノ酸10個の断片をコードしてもよい。

40

【0300】

核酸は、長さがアミノ酸11個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しな

50

い、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,

10

20

339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,

10

20

30

40

834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, 986, 987, 988, 989, または 990

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、910～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12  
 、3～13、．．．、879～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、915～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、861～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12  
 、3～13、．．．、861～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、861～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、890～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2  
 ～12、3～13、．．．、854～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、874～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、860  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～11  
 、2～12、3～13、．．．、918～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～11、2～12、3～13、．．．、950～960位のような、長さがア  
 ミノ酸11個の断片をコードしてもよい。本発明の抗体は、上記の断片の一つ、または重な  
 り合う一つより多い断片に特異的に結合してもよい。

20

30

#### 【0301】

核酸は、長さがアミノ酸12個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペ  
 プチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,

10

20

30

474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,

10

20

30

40

969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, 986, 987, 988, または 989

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13、3～14、．．．、909～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～12、2～13  
 、3～14、．．．、878～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ

50

のアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、914~925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、860~871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、860~871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、860~871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、889~900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、853~864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、873~884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、859~870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、917~928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~12、2~13、3~14、．．．、949~960位のような、長さがアミノ酸12個の断片をコードしてもよい。

# 【0302】

核酸は、長さがアミノ酸13個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,

10

20

30

40

654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, 986, 987, または 988

10

20

30

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、908～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14  
 、3～15、．．．、877～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、913～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、859～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14  
 、3～15、．．．、859～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、859～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、888～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2  
 ～14、3～15、．．．、852～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、872～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、858  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～13  
 、2～14、3～15、．．．、916～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～13、2～14、3～15、．．．、948～960位のような、長さがア  
 ミノ酸13個の断片をコードしてもよい。

40

【0303】

核酸は、長さがアミノ酸14個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ

50

ーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかもしれない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,

10

20

30

339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,

10

20

30

40

834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, 986, または 987

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、907～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15  
 、3～16、．．．、876～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、912～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、858～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15  
 、3～16、．．．、858～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、858～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、887～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2  
 ～15、3～16、．．．、851～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、871～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、857  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～14  
 、2～15、3～16、．．．、915～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～14、2～15、3～16、．．．、947～960位のような、長さがア  
 ミノ酸14個の断片をコードしてもよい。

20

30

#### 【0304】

核酸は、長さがアミノ酸15個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペ  
 プチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 10  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 20  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 30  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 40

504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983,  
 984, 985, または 986

10

20

30

40

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、906～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、875～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、911～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー

50

ゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、857～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、886～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、850～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、870～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、856～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、914～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～15、2～16、3～17、．．．、946～960位のような、長さがアミノ酸15個の断片をコードしてもよい。

10

# 【 0 3 0 5 】

核酸は、長さがアミノ酸16個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33,

34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54,

55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75,

76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96,

97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,

113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127,

128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142,

143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157,

158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172,

173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187,

20

30

188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202,  
203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217,  
218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232,  
233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247,  
248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262,  
263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277,  
278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292,  
293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307,  
308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322,  
323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337,  
338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352,  
353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367,  
368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382,  
383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397,  
398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412,  
413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427,  
428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442,  
443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457,  
458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472,  
473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487,  
488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,  
503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517,  
518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532,  
533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547,  
548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562,  
563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577,  
578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592,  
593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607,  
608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622,  
623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637,  
638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652,  
653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667,  
668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682,

10

20

30

40

683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697,  
 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712,  
 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727,  
 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742,  
 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757,  
 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772,  
 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787,  
 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802,  
 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817,  
 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832,  
 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847,  
 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862,  
 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877,  
 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892,  
 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907,  
 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922,  
 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937,  
 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952,  
 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967,  
 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982,  
 983, 984, または 985

10

20

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、905～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17  
 、3～18、．．．、874～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、910～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、856～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17  
 、3～18、．．．、856～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、856～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、885～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2  
 ～17、3～18、．．．、849～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、869～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、855  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～16  
 、2～17、3～18、．．．、913～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～16、2～17、3～18、．．．、945～960位のような、長さがア  
 ミノ酸16個の断片をコードしてもよい。

30

40

#### 【0306】

核酸は、長さがアミノ酸17個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプ

50

チド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ)のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,

10

20

30

369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,

10

20

30

40

864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, または  
 984

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、904～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18  
 、3～19、．．．、873～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、909～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、855～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18  
 、3～19、．．．、855～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、855～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、884～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2  
 ～18、3～19、．．．、848～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、868～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、854  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～17  
 、2～18、3～19、．．．、912～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～17、2～18、3～19、．．．、944～960位のような、長さがア  
 ミノ酸17個の断片をコードしてもよい。

20

30

# 【0307】

核酸は、長さがアミノ酸18個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプ  
 チド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,

10

20

30

40

549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, または 983

10

20

30

40

50

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、903～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19  
 、3～20、．．．、872～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、908～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、854～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19  
 、3～20、．．．、854～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、854～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、883～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2  
 ～19、3～20、．．．、847～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、867～884位；表20（配列番号：\_\_

）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、853～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、911～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～18、2～19、3～20、．．．、943～960位のような、長さがアミノ酸18個の断片をコードしてもよい。

【0308】

核酸は、長さがアミノ酸19個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

10

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

20

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,

189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,

204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,

219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,

234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,

729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, または 982,

10

20

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、902～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、871～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、907～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、853～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、882～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、846～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、866～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、852～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、910～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～19、2～20、3～21、．．．、942～960位のような、長さがアミノ酸19個の断片をコードしてもよい。

30

40

# 【0309】

核酸は、長さがアミノ酸20個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,

10

20

30

429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,

10

20

30

40

924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, または 981

ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、901~920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、870~889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、906~925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、852~871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、852~871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、852~871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、881~900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、845~864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、865~884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、851~870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、909~928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~20、2~21、3~22、．．．、941~960位のような、長さがアミノ酸20個の断片をコードしてもよい。

10

# 【0310】

核酸は、長さがアミノ酸21個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

20

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

30

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,

10

20

30

40

624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, または 980

10

20

30

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、900～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22  
 、3～23、．．．、869～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、905～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、851～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22  
 、3～23、．．．、851～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、851～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、880～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2  
 ～22、3～23、．．．、844～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、864～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、850  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～21  
 、2～22、3～23、．．．、908～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～21、2～22、3～23、．．．、940～960位のような、長さがア  
 ミノ酸21個の断片をコードしてもよい。

40

【0311】

50

核酸は、長さがアミノ酸22個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

10

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,

189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,

204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,

20

219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,

234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,

249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,

264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,

279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,

294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,

309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,

30

324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 10  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 20  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 30  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 40  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,

819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, または 979

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、899～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23  
 、3～24、．．．、868～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、904～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、850～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23  
 、3～24、．．．、850～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、850～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、879～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2  
 ～23、3～24、．．．、843～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、863～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、849  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～22  
 、2～23、3～24、．．．、907～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～22、2～23、3～24、．．．、939～960位のような、長さがア  
 ミノ酸22個の断片をコードしてもよい。

20

30

# 【0312】

核酸は、長さがアミノ酸23個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペ  
 プチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 10  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 20  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 30  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 40

504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, または 978

10

20

30

40

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～24、．．．、898～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24  
 、3～25、．．．、867～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、903～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、849～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24  
 、3～25、．．．、849～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、849～871位；表14（配列番号：\_\_）の

50

ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、878~900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、842~864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、862~884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、848~870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、906~928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1~23、2~24、3~25、．．．、938~960位のような、長さがアミノ酸23個の断片をコードしてもよい。

【0313】

核酸は、長さがアミノ酸24個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,

189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,

10

20

30

204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,

10

20

30

40

699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, または 977

10

20

30

40

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、897～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、866～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、902～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、848～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、848～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、848～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、877～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、841～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、861～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、847～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、905～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～23、2～24、3～25、．．．、937～960位のような、長さがアミノ酸24個の断片をコードしてもよい。

#### 【0314】

核酸は、長さがアミノ酸25個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,

10

20

30

399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,

10

20

30

40

894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, または 976

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、896～920位 10  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25  
 、3～26、．．．、865～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、901～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、847～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25  
 、3～26、．．．、847～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、847～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、876～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2  
 ～25、3～26、．．．、840～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ 20  
 ラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、860～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、846  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～24  
 、2～25、3～26、．．．、904～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～24、2～25、3～26、．．．、936～960位のような、長さがア  
 ミノ酸25個の断片をコードしてもよい。

# 【 0 3 1 5 】

核酸は、長さがアミノ酸26個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラ  
 ーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない 30  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプ  
 チド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,

10

20

30

40

594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, 974, または 975

10

20

30

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、895～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26  
 、3～27、．．．、864～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、900～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、846～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26  
 、3～27、．．．、846～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、846～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、875～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2  
 ～26、3～27、．．．、839～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、859～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25、2～26、3～27、．．．、845  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～25  
 、2～26、3～27、．．．、903～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ

40

50

メラゼのアミノ酸残基1~25、2~26、3~27、．．．、935~960位のような、長さがアミノ酸26個の断片をコードしてもよい。

【 0 3 1 6 】

核酸は、長さがアミノ酸27個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,

10

20

30

294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,

10

20

30

40

789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, 973, または 974

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、894～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27  
 、3～28、．．．、863～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、899～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、845～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27  
 、3～28、．．．、845～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、845～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、874～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2  
 ～27、3～28、．．．、838～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、858～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、844  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～26  
 、2～27、3～28、．．．、902～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～26、2～27、3～28、．．．、934～960位のような、長さがア  
 ミノ酸27個の断片をコードしてもよい。

20

30

40

# 【0317】

核酸は、長さがアミノ酸28個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプ  
 チド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,

10

20

30

474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, 972, または 973

10

20

30

40

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、893～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、862～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、898～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位

50

；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、844～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、873～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、837～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、857～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、843～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、901～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～27、2～28、3～29、．．．、933～960位のような、長さがアミノ酸28個の断片をコードしてもよい。

10

# 【0318】

核酸は、長さがアミノ酸29個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,

20

30

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,

10

20

30

40

669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, 971, または 972

10

20

30

40

50

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、892～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、861～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、897～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、843～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、872～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、836～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～20、．．．、856～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、842～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、900～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～28、2～29、3～30、．．．、932～960位のような、長さがアミノ酸29個の断片をコードしてもよい。

#### 【0319】

核酸は、長さがアミノ酸30個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,

10

20

30

369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,

10

20

30

40

864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, 970, または 971

10

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、891～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30  
 、3～31、．．．、860～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、896～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、842～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30  
 、3～31、．．．、842～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、842～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、871～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2  
 ～30、3～31、．．．、835～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、855～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、841  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～29  
 、2～30、3～31、．．．、899～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～29、2～30、3～31、．．．、931～960位のような、長さがア  
 ミノ酸30個の断片をコードしてもよい。

20

# 【0320】

30

核酸は、長さがアミノ酸31個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメ  
 ラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない  
 、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプ  
 チド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 10  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 20  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 30  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 40  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,

564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968,  
 969, または 970

10

20

30

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、890～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31  
 、3～32、．．．、859～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、895～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、841～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31  
 、3～32、．．．、841～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、841～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、870～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2  
 ～31、3～32、．．．、834～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、854～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、840

40

50

～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、898～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～30、2～31、3～32、．．．、930～960位のような、長さがアミノ酸31個の断片をコードしてもよい。

【0321】

核酸は、長さがアミノ酸32個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

10

14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

20

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,

189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,

204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,

219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,

234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,

249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,

30

264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,

759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, または  
 969

10

20

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、889～920位；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、858～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、894～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、840～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、869～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、833～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、853～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、839～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、897～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～31、2～32、3～33、．．．、929～960位のような、長さがアミノ酸32個の断片をコードしてもよい。

30

# 【0322】

核酸は、長さがアミノ酸33個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

40

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,  
35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,

10

20

30

459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 10  
 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 20  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 30  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 40  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, または 968

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、888～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33  
 、3～34、．．．、857～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、893～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、839～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33 50

、3～34、．．．、839～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、839～871位；表14（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、868～900位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、832～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、852～884位；表20（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、838～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、896～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～32、2～33、3～34、．．．、928～960位のような、長さがアミノ酸33個の断片をコードしてもよい。

10

【0323】

核酸は、長さがアミノ酸34個であって、完全長のポリペプチドまたは完全長のポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のアミノ酸残基

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,

144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,

20

159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 10  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368,  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 20  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 30  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608,  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,  
624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 40  
639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,

654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953,  
 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, または 967

10

20

位で始まる断片をコードしてもよい。このように、核酸は、表2（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、887～920位  
 ；表4（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34  
 、3～35、．．．、856～889位；表6（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼ  
 のアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、892～925位；表8（配列番号：\_\_）のポリ  
 ペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、838～871位  
 ；表10（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34  
 、3～35、．．．、838～871位；表12（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラー  
 ゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、838～871位；表14（配列番号：\_\_）の  
 ポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、867～90  
 0位；表16（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2  
 ～34、3～35、．．．、831～864位；表18（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメ  
 ラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、851～884位；表20（配列番号：\_\_  
 ）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、837  
 ～870位；表22（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸残基1～33  
 、2～34、3～35、．．．、895～928位；表24（配列番号：\_\_）のポリペプチドまたはポリ  
 メラーゼのアミノ酸残基1～33、2～34、3～35、．．．、927～960位のような、長さがア  
 ミノ酸34個の断片をコードしてもよい。

30

40

#### 【0324】

本発明の核酸は、アミノ（N）末端もしくはカルボキシル（C）末端、またはその双方か  
 ら一連の連続した欠失残基を含む断片をコードしてもよい。例えば、1～954までの範囲の  
 任意の数のアミノ酸を、コードされた断片のN末端から欠失させることができる。従って  
 、核酸は、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコード

50

されるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のN末端からのアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【0325】

10

本発明の核酸は、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のN末端からのアミノ酸

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

20

98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143,  
144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173,  
174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203,  
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218,  
219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 10  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,  
264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,  
279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,  
294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308,  
309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338,  
339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353,  
354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 20  
369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383,  
384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398,  
399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413,  
414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428,  
429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,  
444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,  
459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473,  
474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 30  
489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503,  
504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,  
519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548,  
549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,  
564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,  
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593,  
594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 40  
609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623,

624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638,  
 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653,  
 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668,  
 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,  
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698,  
 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713,  
 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728,  
 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,  
 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758,  
 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773,  
 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788,  
 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803,  
 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818,  
 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,  
 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,  
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863,  
 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878,  
 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893,  
 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908,  
 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923,  
 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938,  
 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, または  
 954

10

20

30

個の欠失を含むN末端欠失断片をコードしてもよい。

#### 【0326】

別の例として、本発明の核酸は、C末端におけるアミノ酸1～954個の欠失を含む断片をコードしてもよい。従って、核酸は、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のC末端からのアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含むC末端欠失断片をコードしてもよい。

40

#### 【0327】

さらに、本発明の核酸は、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するもしくは有しない、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）のC末端からのアミノ酸

1, 2, 3, 4, 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, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,  
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,  
96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,  
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,  
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,  
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,  
157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,  
202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216,  
217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231,  
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246,  
247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,  
262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276,  
277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,  
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321,  
322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336,  
337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351,  
352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366,

10

20

367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,  
382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396,  
397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411,  
412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426,  
427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,  
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,  
517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531,  
532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,  
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561,  
562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,  
577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591,  
592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606,  
607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621,  
622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636,  
637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651,  
652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666,  
667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681,  
682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696,  
697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,  
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726,  
727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741,  
742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756,  
757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771,  
772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786,  
787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801,  
802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816,  
817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831,  
832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,  
847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861,

10

20

30

40

862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876,  
 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891,  
 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906,  
 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921,  
 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936,  
 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951,  
 952, 953, または 954

10

個の欠失を含むC末端欠失断片をコードしてもよい。

【 0 3 2 8 】

さらに、本発明の核酸は、上記のN末端およびC末端欠失の組み合わせを含む断片をコードしてもよい。複合N末端およびC末端欠失断片をコードする核酸は、N末端からアミノ酸1  
 ~ 10、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60、60 ~ 70、70 ~ 80、80 ~ 90、90 ~ 100、1  
 00 ~ 110、110 ~ 120、120 ~ 130、130 ~ 140、140 ~ 150、150 ~ 160、160 ~ 170、170 ~ 180、1  
 80 ~ 190、190 ~ 200、200 ~ 210、210 ~ 220、220 ~ 230、230 ~ 240、240 ~ 250、250 ~ 260、2  
 60 ~ 270、270 ~ 280、280 ~ 290、290 ~ 300、300 ~ 310、310 ~ 320、320 ~ 330、330 ~ 340、3  
 40 ~ 350、350 ~ 360、360 ~ 370、370 ~ 380、380 ~ 390、390 ~ 400、400 ~ 410、410 ~ 420、4  
 20 ~ 430、430 ~ 440、440 ~ 450、450 ~ 460、460 ~ 470、または470 ~ 480個の欠失を含む断  
 片、および、C末端からアミノ酸1 ~ 10、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60、60 ~  
 70、70 ~ 80、80 ~ 90、90 ~ 100、100 ~ 110、110 ~ 120、120 ~ 130、130 ~ 140、140 ~ 150、1  
 50 ~ 160、160 ~ 170、170 ~ 180、180 ~ 190、190 ~ 200、200 ~ 210、210 ~ 220、220 ~ 230、2  
 30 ~ 240、240 ~ 250、250 ~ 260、260 ~ 270、270 ~ 280、280 ~ 290、290 ~ 300、300 ~ 310、3  
 10 ~ 320、320 ~ 330、330 ~ 340、340 ~ 350、350 ~ 360、360 ~ 370、370 ~ 380、380 ~ 390、3  
 90 ~ 400、400 ~ 410、410 ~ 420、420 ~ 430、430 ~ 440、440 ~ 450、450 ~ 460、460 ~ 470、  
 または470 ~ 480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

20

【 0 3 2 9 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸1 ~ 10  
 個の欠失、およびC末端からアミノ酸1 ~ 10、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60、  
 60 ~ 70、70 ~ 80、80 ~ 90、90 ~ 100、100 ~ 110、110 ~ 120、120 ~ 130、130 ~ 140、140 ~ 15  
 0、150 ~ 160、160 ~ 170、170 ~ 180、180 ~ 190、190 ~ 200、200 ~ 210、210 ~ 220、220 ~ 23  
 0、230 ~ 240、240 ~ 250、250 ~ 260、260 ~ 270、270 ~ 280、280 ~ 290、290 ~ 300、300 ~ 31  
 0、310 ~ 320、320 ~ 330、330 ~ 340、340 ~ 350、350 ~ 360、360 ~ 370、370 ~ 380、380 ~ 39  
 0、390 ~ 400、400 ~ 410、410 ~ 420、420 ~ 430、430 ~ 440、440 ~ 450、450 ~ 460、460 ~ 47  
 0、または470 ~ 480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

30

【 0 3 3 0 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸10 ~ 2  
 0個の欠失、およびC末端からアミノ酸1 ~ 10、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60  
 、60 ~ 70、70 ~ 80、80 ~ 90、90 ~ 100、100 ~ 110、110 ~ 120、120 ~ 130、130 ~ 140、140 ~  
 150、150 ~ 160、160 ~ 170、170 ~ 180、180 ~ 190、190 ~ 200、200 ~ 210、210 ~ 220、220 ~  
 230、230 ~ 240、240 ~ 250、250 ~ 260、260 ~ 270、270 ~ 280、280 ~ 290、290 ~ 300、300 ~  
 310、310 ~ 320、320 ~ 330、330 ~ 340、340 ~ 350、350 ~ 360、360 ~ 370、370 ~ 380、380 ~  
 390、390 ~ 400、400 ~ 410、410 ~ 420、420 ~ 430、430 ~ 440、440 ~ 450、450 ~ 460、460 ~  
 470、または470 ~ 480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

40

【 0 3 3 1 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸20 ~ 3  
 0個の欠失、およびC末端からアミノ酸1 ~ 10、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60  
 、60 ~ 70、70 ~ 80、80 ~ 90、90 ~ 100、100 ~ 110、110 ~ 120、120 ~ 130、130 ~ 140、140 ~  
 150、150 ~ 160、160 ~ 170、170 ~ 180、180 ~ 190、190 ~ 200、200 ~ 210、210 ~ 220、220 ~

50

230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【0332】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸30～40個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

10

【0333】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸40～50個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

20

【0334】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸50～60個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

30

【0335】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸60～70個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

40

【0336】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸70～80個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【0337】

50



～ 310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【 0 3 4 3 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸140～150個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

10

【 0 3 4 4 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸150～160個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

20

【 0 3 4 5 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸160～170個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

30

【 0 3 4 6 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸170～180個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

40

【 0 3 4 7 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸180～190個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【 0 3 4 8 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸190～

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

50

## 50

50

## 50

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸240～250個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、470～480、480～490、490～500、500～510、510～520、520～530、530～540、540～550、550～560、560～570、570～580、580～590、590～600、600～610、610～620、620～630、630～640、640～650、650～660、660～670、670～680、680～690、690～700、700～710、710～720、720～730、730～740、740～750、750～760、760～770、770～780、780～790、790～800、800～810、810～820、820～830、830～840、840～850、850～860、860～870、870～880、880～890、890～900、900～910、910～920、920～930、930～940、940～950、950～960、960～970、970～980、980～990、990～1000、1000～1010、1010～1020、1020～1030、1030～1040、1040～1050、1050～1060、1060～1070、1070～1080、1080～1090、1090～1100、1100～1110、1110～1120、1120～1130、1130～1140、1140～1150、1150～1160、1160～1170、1170～1180、1180～1190、1190～1200、1200～1210、1210～1220、1220～1230、1230～1240、1240～1250、1250～1260、1260～1270、1270～1280、1280～1290、1290～1300、1300～1310、1310～1320、1320～1330、1330～1340、1340～1350、1350～1360、1360～1370、1370～1380、1380～1390、1390～1400、1400～1410、1410～1420、1420～1430、1430～1440、1440～1450、1450～1460、1460～1470、1470～1480、1480～1490、1490～1500、1500～1510、1510～1520、1520～1530、1530～1540、1540～1550、1550～1560、1560～1570、1570～1580、1580～1590、1590～1600、1600～1610、1610～1620、1620～1630、1630～1640、1640～1650、1650～1660、1660～1670、1670～1680、1680～1690、1690～1700、1700～1710、1710～1720、1720～1730、1730～1740、1740～1750、1750～1760、1760～1770、1770～1780、1780～1790、1790～1800、1800～1810、1810～1820、1820～1830、1830～1840、1840～1850、1850～1860、1860～1870、1870～1880、1880～1890、1890～1900、1900～1910、1910～1920、1920～1930、1930～1940、1940～1950、1950～1960、1960～1970、1970～1980、1980～1990、1990～2000、2000～2010、2010～2020、2020～2030、2030～2040、2040～2050、2050～2060、2060～2070、2070～2080、2080～2090、2090～2100、2100～2110、2110～2120、2120～2130、2130～2140、2140～2150、2150～2160、2160～2170、2170～2180、2180～2190、2190～2200、2200～2210、2210～2220、2220～2230、2230～2240、2240～2250、2250～2260、2260～2270、2270～2280、2280～2290、2290～2300、2300～2310、2310～2320、2320～2330、2330～2340、2340～2350、2350～2360、2360～2370、2370～2380、2380～2390、2390～2400、2400～2410、2410～2420、2420～2430、2430～2440、2440～2450、2450～2460、2460～2470、2470～2480、2480～2490、2490～2500、2500～2510、2510～2520、2520～2530、2530～2540、2540～2550、2550～2560、2560～2570、2570～2580、2580～2590、2590～2600、2600～2610、2610～2620、2620～2630、2630～2640、2640～2650、2650～2660、2660～2670、2670～2680、2680～2690、2690～2700、2700～2710、2710～2720、2720～2730、2730～2740、2740～2750、2750～2760、2760～2770、2770～2780、2780～2790、2790～2800、2800～2810、2810～2820、2820～2830、2830～2840、2840～2850、2850～2860、2860～2870、2870～2880、2880～2890、2890～2900、2900～2910、2910～2920、2920～2930、2930～2940、2940～2950、2950～2960、2960～2970、2970～2980、2980～2990、2990～3000、3000～3010、3010～3020、3020～3030、3030～3040、3040～3050、3050～3060、3060～3070、3070～3080、3080～3090、3090～3100、3100～3110、3110～3120、3120～3130、3130～3140、3140～3150、3150～3160、3160～3170、3170～3180、3180～3190、3190～3200、3200～3210、3210～3220、3220～3230、3230～3240、3240～3250、3250～3260、3260～3270、3270～3280、3280～3290、3290～3300、3300～3310、3310～3320、3320～3330、3330～3340、3340～3350、3350～3360、3360～3370、3370～3380、3380～3390、3390～3400、3400～3410、3410～3420、3420～3430、3430～3440、3440～3450、3450～3460、3460～3470、3470～3480、3480～3490、3490～3500、3500～3510、3510～3520、3520～3530、3530～3540、3540～3550、3550～3560、3560～3570、3570～3580、3580～3590、3590～3600、3600～3610、3610～3620、3620～3630、3630～3640、3640～3650、3650～3660、3660～3670、3670～3680、3680～3690、3690～3700、3700～3710、3710～3720、3720～3730、3730～3740、3740～3750、3750～3760、3760～3770、3770～3780、3780～3790、3790～3800、3800～3810、3810～3820、3820～3830、3830～3840、3840～3850、3850～3860、3860～3870、3870～3880、3880～3890、3890～3900、3900～3910、3910～3920、3920～3930、3930～3940、3940～3950、3950～3960、3960～3970、3970～3980、3980～3990、3990～4000、4000～4010、4010～4020、4020～4030、4030～4040、4040～4050、4050～4060、4060～4070、4070～4080、4080～4090、4090～4100、4100～4110、4110～4120、4120～4130、4130～4140、4140～4150、4150～4160、4160～4170、4170～4180、4180～4190、4190～4200、4200～4210、4210～4220、4220～4230、4230～4240、4240～4250、4250～4260、4260～42

【 0 3 5 4 】

【 0 3 5 5 】

【 0 3 5 6 】

【 0 3 5 7 】

【 0 3 5 8 】

【 0 3 5 9 】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸300～310個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60

10

## 20

## 30

## 40

## 50

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸340～350個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【0365】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸360～370個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

10

【0366】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸370～380個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

20

【0367】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸380～390個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

【0368】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸390～400個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

30

【0369】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸410～420個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～210、210～220、220～230、230～240、240～250、250～260、260～270、270～280、280～290、290～300、300～310、310～320、320～330、330～340、340～350、350～360、360～370、370～380、380～390、390～400、400～410、410～420、420～430、430～440、440～450、450～460、460～470、または470～480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。

40

【0370】

複合N末端およびC末端欠失断片をコードする本発明の核酸は、N末端からアミノ酸420～430個の欠失、およびC末端からアミノ酸1～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140

50

【 0 3 7 1 】

【 0 3 7 2 】

【 0 3 7 3 】

【 0 3 7 4 】

【 0 3 7 5 】

~ 470、または470~ 480個の欠失を含む断片をコードしてもよい。 50

## 【0376】

コードされたタンパク質のN末端および/またはC末端からの1つまたは複数のアミノ酸の欠失がコードされたタンパク質の1つまたは複数の生物学的機能の損失の修飾を生じる場合でさえ、他の機能的活性（例えば、酵素活性、抗原性活性、免疫学的活性）がなお、保持され得る。例えば、短縮型のポリペプチドの、完全型のポリペプチドを認識する抗体を誘導および/またはそれに結合する能力は、一般的には、完全なまたは成熟したポリペプチドの残基の大部分より小さな部分がN末端および/またはC末端から取り除かれる場合に保持される。完全なポリペプチドのN末端残基および/またはC末端残基を欠く特定のコードされたポリペプチドがこのような免疫学的活性を保持するか否かは、本明細書中に記載され、およびさもなくば当技術分野において公知の日常的な方法によって容易に決定され得る。多数のN末端および/またはC末端のアミノ酸残基が欠失したコードされた断片は、ある程度の抗原性または免疫原性活性を保持し得ることはありそうなことである。実際、6つまで少ないアミノ酸残基からなるペプチドは、以下に議論するように、しばしば免疫応答を惹起し得る。

10

## 【0377】

核酸は、独自の領域、すなわち、表25～32（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドのような他のタンパク質における対応するアミノ酸のストレッチに100%未満で同一である、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたはポリメラーゼのアミノ酸のストレッチを含む断片をコードしてもよい。このような本発明の各々のコードされたポリペプチドの独自の領域は表35におけるアラインメントに示されており、これは、表25～32（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドと比較して、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリメラーゼ（または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）の同一および同一でないアミノ酸を示す。独自の領域を含む断片をコードする核酸は、例えば、DNAワクチン接種または組換えポリペプチドを使用するワクチン接種もしくはスクリーニングによって、本発明の高度に特異的な抗体を生成するために有用である。従って、独自の領域を含む断片をコードする核酸は、本発明の組換え抗原性断片を産生するために好ましい。さらに、独自の領域を含む断片をコードする核酸は、とりわけ、融合タンパク質（例えば、DNAシャッフリングによって産生されるタンパク質）を産生するために有用である。DNAシャッフリングを使用して、融合タンパク質をコードする核酸が構築される。この融合タンパク質は、1つまたは複数のポリメラーゼからの断片を含むポリペプチドをコードし、そして好ましくは、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドもしくはポリメラーゼ、または寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼの酵素活性を有する。

20

30

## 【0378】

他の核酸は、本発明のポリペプチドの構造的または機能的な属性によって特徴付けられる断片をコードする。このような核酸は、全長のポリペプチド（例えば、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド）の、ヘリックスおよびヘリックス形成領域（「領域」）、シートおよびシート形成領域（「領域」）、ターンおよびターン形成領域（「ターン領域」）、コイルおよびコイル形成領域（「コイル領域」）、親水性領域、疎水性領域、両親媒性領域、両親媒性領域、表面形成領域、ならびに高抗原性指数領域（すなわち、Jameson-Wolfプログラムのデフォルトパラメーターを使用して同定される場合、4つまたはそれ以上の連続するアミノ酸を含むことは、1.5以上の抗原性指数を有する）を含む断片をコードする。特定の好ましい領域をコードする核酸には、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24（配列番号：\_\_-\_\_）において示されるアミノ酸配列の分析によって同定される上述のタイプの領域をコードするものが含まれるがこれに限定されない。このような好ましい領域には、これらのコンピュータプログラムのデフォルトパラメーターを使用して予想されるような、Garnier-Robsonの予想される領域、領域、ターン領域、およびコイル領域；Chou-Fasmanの予想される領域、領域、ターン領域、およびコイル領域；Kyte-Doolit

40

50

tleの予想される親水性領域および疎水性領域；Eisenbergの 両親媒性領域および 両親媒性領域；Eminiの表面形成領域；ならびにJameson-Wolfの高抗原性指数領域が含まれる。これらの構造的または機能的な属性は、デフォルトパラメーターで設定した、DNA\*STARプログラムの種々のモジュールおよびアルゴリズムを使用して生成され得る。

#### 【0379】

この点について、断片をコードする好ましい核酸には、いくつかの構造的な特徴（例えば、上記または下記において列挙されるいくつかの特徴）を合わせたポリペプチドの領域を含む断片をコードするものがある。

#### 【0380】

別の実施態様において、核酸は、1つまたは複数の断片（例えば、領域）を含むか、またはそれからなるポリペプチドをコードしてもよい。2つまたはそれ以上の断片（例えば、領域）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるポリペプチドをコードする核酸については、コードされた断片（例えば、領域）が互いに連続し得る。1つの実施態様において、コードされた断片（例えば、領域）は互いに連続しない（すなわち、それらは1つまたは複数のアミノ酸残基によって分けられている）。

#### 【0381】

好ましくは、核酸は、全長ポリペプチドの対応する領域とアラインする断片（例えば、領域）をコードする。その結果、それらは、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかまたは有しない、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド（もしくは寄託されたクローンによってコードされるポリメラーゼ）、または代替的に、表25～33（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド）においてそれらを分けるのと同じ数のアミノ酸残基で分けられる。

#### 【0382】

核酸は、本発明のポリペプチドの抗原性領域（すなわち、抗体が結合する領域；エピトープ）を含む断片をコードしてもよい。核酸は、アミノ酸6個まで小さな抗原性領域をコードしてもよい。

#### 【0383】

抗原性領域を有する断片をコードする核酸の選択は上記に示される。例えば、Sutcliffe, J.G., Shinnick, T.M., Green, N.およびLearner, R.A., Science 219: 660-666 (1983) を参照されたい。

#### 【0384】

抗原性断片をコードする核酸は、好ましくは、少なくとも7、より好ましくは少なくとも9、および最も好ましくは約15～約30個のアミノ酸の配列をコードする。しかし、核酸は、より大きな部分（例えば、アミノ酸約30～約50個、もしくは本発明のポリペプチドの全体のアミノ酸配列までの長さおよびそれを含む任意の長さ）をコードしてもよい。

#### 【0385】

本発明において、核酸は抗原性断片をコードし得、これは、好ましくは、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、より好ましくは、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、および最も好ましくは、約15～約30の間のアミノ酸の配列を含む。抗原性断片を含むポリペプチドをコードする好ましい核酸は、少なくとも、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100のアミノ酸残基の長さである。抗原性断片をコードするさらなる非限定的な好ましい核酸には、本明細書中に開示される断片をコードする核酸、ならびにその部分が含まれる。好ましい抗原性断片には、本明細書中に開示される断片、ならびにこれらの断片の2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の任意の組み合わせが含まれる。

#### 【0386】

1つまたは複数の抗原性断片をコードする核酸を含むポリヌクレオチドは、別々に、ま

10

20

30

40

50

たは抗原性断片とインフレームに融合されたかのいずれかで、キャリアタンパク質（例えば、アルブミン）をコードしてもよい。

【0387】

本発明のポリヌクレオチドは、ベクターによってコードされるN末端アミノ酸を有するかまたは有しない、全長ポリペプチドまたは全長ポリメラーゼ（例えば、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド）の変種、寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドの変種、および上記の断片の変種をコードする核酸を含み得るか、またはそれらからなり得る。コードされた変種には、寄託されたクローンによってコードされるポリペプチド、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチド、または上記の断片に対して、少なくとも、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるポリペプチドが含まれる。

10

【0388】

本発明は、機能的活性を示し得る変種をコードする核酸を含む。好ましくは、核酸は、上記の抗原性または酵素活性のような機能的活性（例えば、DNAポリメラーゼ活性（例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性）および/または逆転写酵素活性）を実証する変種をコードする。

【0389】

ポリヌクレオチド変種は、ヌクレオチドの欠失、挿入、逆位、反復、および置換を含む。ポリヌクレオチド変種はまた、核酸がコードするポリペプチドの欠失、挿入、逆位、反復、および置換を含む（例えば、保存的置換、非保存的置換、型置換（例えば、1つの親水性残基の別の親水性残基への置換、しかし、規則として、強い親水性から強い疎水性への置換は含まない）、一次シフト、一次転移、二次転移、および協調置換）。

20

【0390】

核酸は、1つより多い複数のアミノ酸（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、および10）が上記のような別のアミノ酸と置換されている（保存的置換または非保存的置換のいずれかで）ポリペプチド変種をコードしてもよい。置換されたアミノ酸は、全長型のポリペプチドの形態、ならびに上記の断片の形態で存在し得る。

【0391】

核酸は、少なくとも1つのアミノ酸置換、しかしアミノ酸50未満の置換、なおより好ましくは、アミノ酸40未満の置換、さらにより好ましくは、アミノ酸30未満の置換、およびなおさらにより好ましくは、アミノ酸20未満の置換を含む変種をコードしてもよい。当然、優先度が増加する順番に、核酸にとっては、少なくとも1つ、しかし10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1以下のアミノ酸の置換を含む変種をコードすることが好ましい。特定の実施態様において、コードされたポリペプチド（例えば、本明細書中に記載される全長型および/または断片）における付加、置換、および/または欠失の数は、1~5、5~10、5~25、5~50、10~50、または50~150個である。コードされた変種は、好ましくは保存的アミノ酸置換を含み得る。

30

【0392】

核酸は、好ましくは、本明細書中に記載されるアミノ酸置換を含む変種をコードする。例えば、表42を参照されたい。

40

【0393】

典型的に保存的置換であると認められるものは、脂肪族アミノ酸であるAla、Val、Leu、およびIleにおける互いの置換；ヒドロキシル残基SerおよびThrの相互交換；酸性残基AspおよびGluの交換；アミド残基AsnおよびGln間の置換；塩基性残基LysおよびArgの交換；ならびに、芳香族残基Phe、Tyr間の置換である（表41を参照されたい）。

【0394】

さらに特別な関心が持たれるものはまた、荷電アミノ酸の、別の荷電アミノ酸での置換、または中性アミノ酸での置換である。これによって、凝集の少ないような改善された特

50

性を有するタンパク質を生じ得る。凝集の予防は非常に望ましい。タンパク質の凝集は活性の減少を生じ得る。

【0395】

本発明のポリヌクレオチドは、エラーを生じやすいPCRによるランダム変異誘発、ランダムヌクレオチド挿入、または組換えに先立つ他の方法に供されることによって変化され得る。本発明のポリヌクレオチドは、DNAシャッフリング、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、および/またはコドンシャッフリング(集合的に、「DNAシャッフリング」と呼ばれる)によって産生され得る。DNAシャッフリングは、ポリヌクレオチド配列においてバリエーションを生成するために、相同組換えまたは部位特異的組換えによる2つまたはそれ以上のDNAセグメントの集合を含む。DNAシャッフリングは、本発明のポリペプチドの活性を調節するために利用され得、このような方法は、変化した活性を有するポリペプチドを生成するために使用され得る。一般的には、以下を参照されたい：米国特許第5,605,793号；第5,811,238号；第5,830,721号；第5,834,252号；第5,837,458号；および第6,444,468号；ならびにPattenら、Curr. Opin. Biotechnol. 8: 724-33 (1997)；Harayama、Trends Biotechnol. 16(2):76-82 (1998)；Hanssonら、J. Mol. Biol. 287:265-76 (1999)；ならびにLorenzoおよびBlasco、Biotechniques 24(2):308-13 (1998)。本発明のポリヌクレオチドは、1つまたは複数の異種分子(好ましくは、表25~33、および/または表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24(配列番号：\_\_-\_\_)のポリメラーゼ)の1つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片などに結合された、本発明のポリペプチドの1つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片などをコードし、含む。

10

20

【0396】

本発明の断片、変異体、変種、または全長ポリペプチドをコードする核酸は、「単独で存在」してもよく、または、断片、変異体、変種、または全長ポリペプチドをコードする核酸が一部または領域を形成する、そのより大きなポリヌクレオチド中に含まれてもよい。

【0397】

従って、ポリヌクレオチドは、1つまたは複数のさらなるアミノ酸および/または本明細書中に記載される配列のような1つまたは複数の異種配列をコードしてもよい。例えば、ポリヌクレオチドは、ポリペプチドをコードする核酸の5'末端に付加されるメチオニンのためのコドンを含み得、その結果、コードされたポリペプチドはN末端にMet残基を含み、従って、組換え発現を可能にする。また、ポリヌクレオチドはアミノ酸のさらなる配列、特に電荷を有するアミノ酸(これは、宿主細胞中で、精製の間に、または引き続く取り扱いおよび貯蔵の間に、安定性および持続性を改善するためにコードされるポリペプチドのN末端に融合され得る)をコードする核酸を含み得る。好ましいポリヌクレオチドは、タンパク質を可溶化するために有用である免疫グロブリンからの異種領域を含む融合タンパク質をコードする。

30

【0398】

従って、ポリヌクレオチドは、上記の核酸を含み得、そしてまた、1つまたは複数のさらなるアミノ酸および/または1つまたは複数の異種ポリペプチドをコードしてもよい。異種ポリペプチドは、分泌配列またはリーダー配列、プロ配列、精製において補助するタグもしくは他の配列(例えば、複数のヒスチジン残基)、または組換え産生の間の安定性のためのさらなる配列を含む。

40

【0399】

好ましくは、ポリヌクレオチドは上記の酵素活性(例えば、DNAポリメラーゼ活性(例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ活性)および/または逆転写酵素活性)または抗原性のような機能的活性を実証するポリペプチドをコードする。

【0400】

示されるように、本発明のポリペプチドをコードする本発明の核酸分子は、以下を含み得るがこれらに限定されない：それ自体でポリペプチドのアミノ酸配列をコードするもの

50

(例えば、全長、断片、変異体、または変種) ; ポリペプチドおよびさらなる配列についてのコード配列 (例えば、プレ - もしくはプロ - もしくはプレプロ - タンパク質配列のようなリーダー配列または分泌配列をコードするもの) ; さらなる非コード配列 (例えば、非限定的に、イントロンおよび非コード5'配列および3'配列 (転写、mRNAプロセッシング (真核生物発現のためのスプライシングおよびポリアデニル化シグナルを含む) において役割を果たす (例えば、リボソーム結合およびmRNAの安定性)、例えば、転写された、非翻訳配列を含む) と一緒に、上述のさらなるコード配列を有するかまたは有しない、ポリペプチドのコード配列 ; 異種配列 (例えば、さらなる機能性を提供する異種配列) のようなさらなるアミノ酸をコードするさらなるコード配列。従って、本発明のポリペプチドをコードする配列は、マーカー配列 (例えば、融合されたポリペプチドの精製を容易にするペプチドをコードする配列) に融合され得る。本発明のこの局面の特定の好ましい実施態様において、マーカーアミノ酸配列は、ヘキサヒスチジンペプチド (例えば、とりわけ、pQEベクター (Qiagen, Inc.) において提供されるタグ) であり、これらの多くは市販されている。Gentzら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 821-824 (1989) において記載されるように、例えば、ヘキサヒスチジンは、融合タンパク質の便利な精製を提供する。「HA」タグは、インフルエンザ血球凝集タンパク質に由来するエピトープに対応する、精製のために有用な別のペプチドである (Wilsonら、Cell 37: 767 (1984) によって記載されている)。以下に議論するように、融合タンパク質をコードする他のこのような核酸には、N末端またはC末端でFcに融合された本発明のポリペプチドをコードするものが含まれる。

10

20

30

40

50

【0401】

### 3. 本発明のポリペプチドのクローニングおよび発現

本発明のポリペプチドをそこからクローニングするための生物 (例えば、好熱性真正細菌) は、多くの供給源 (例えば、堆肥) から単離され得る。適切な生物には、古細菌および真正細菌が含まれるがこれらに限定されない。本発明のポリペプチドをコードする核酸は、以下の1つまたは複数の属からの真正細菌からクローニングされ得、そして本発明の実施において使用され得る: アカントアメーバ、アシネトバクター、放線菌、放線菌、アグロバクテリウム、アニサキス、回虫、アスペルギルス、アゾモナス、アゾトバクター、バベシア、バチルス、バクテロイデス、バランチジウム、デロピブリオ、ピフィドバクテリウム、ボルデテラ、ボレリア、ブラジリゾビウム、ブルセラ、カルジバチルス、カルジセルロシルプトル、カンピロバクター、カンジダ、セラトシスチス、クラミジア、クロロピウム、クロロフレクス、クロマチウム、シトロバクター、クロストリジウム、コリネバクテリウム、コクシエラ、クリフォネクトリア、クリプトスポリジウム、ジクチオグロムス、エキノコッカス、エトアメーバ、エンテロバクター、エンテロピウス、エンテロコッカス、大腸菌、フランシセラ、フソバクテリウム、ガンビエルディスキス、ガードネセラ、テングサ、ジアルジア、ハロアーキュラ、ハロバクテリウム、ヘリコバクター、ヘモフィルス、イソスポラ、クレブシエラ、ラクトバシラス、レジオネラ、レプトスピラ、リステリア、モラキセラ、ケカビ、マイコバクテリウム、マイコプラズマ、ネグレリア、ナイセリア、アメリカ鉤虫、ノカルジア、ノセマ、肺吸虫、パスツレラ、ペニシリウム、フィトフトラ、ピチロスポルム、プラスモジウム、ニューモシスチス、プロピオニバクテリウム、プロテウス、シュードモナス、リゾプス、リケッチア、リゾビウム、ロドシュードモナス、酵母菌、サルモネラ、シゾサッカロミセス、セラチア、赤痢菌、住血吸虫、ブドウ球菌、ステラ、連鎖球菌、条虫、サーマトガ、サームス、トキソプラズマ、トレポネーマ、旋毛虫、トリコモナス、トリパノソーマ、ベイヨネラ、ピブリオ、エルシニア。本発明のポリペプチドをコードする核酸は、以下の1つまたは複数の属: ピロジクチウム、サーモプロテウス、サーモコッカス、メタノコッカス、メタノバクテリウム、メタノミクロピウム、およびハロバクテリウムからの古細菌からクローニングされ得る。

【0402】

いくつかの実施態様において、本発明のポリペプチドをコードする核酸は、上記に列挙されたものを含むがこれらに限定されない適切な生物からクローニングされ得る。いくつかの実施態様において、このようなポリペプチドをコードする核酸は、以下を含むがこれ

らに限定されない1つまたは複数の真正細菌からクローニングされ得る：クロストリジウム種（例えば、クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスなど）、カルジバチルス種（例えば、カルジバチルス・セルロポランスCompA.2）、カルジセルロシルプトル種（例えば、カルジセルロシルプトルTok13B、カルジセルロシルプトルTok7B、カルジセルロシルプトルRT69B）、バチルス種（例えば、バチルス・カルドリチクスEA1）、サームス種（例えば、サームスRT41A）、ジクチオグロムス種（例えば、ジクチオグロムス・サーモフィルム）、スピロヘータ種、およびテピドモナス種。

#### 【0403】

クロストリジウム・ステルコラリウムはWatkato大学から入手した。クロストリジウム・ステルコラリウム（コンポストから単離）はATCC35414として利用可能である。本発明のポリペプチドをコードする遺伝子を単離するための別の適切な供給源は、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスである。クロストリジウム・サーモスルフロゲネスは、Yellowstone Notional Park, USAの温泉から入手されたものであり、ATCC 33743として利用可能である。他の同様の生物は、高温環境から単離され得るか、または種々の寄託機関から入手され得る。

#### 【0404】

本発明のポリペプチドをコードする遺伝子をクローニングするために、例えば、真正細菌DNAポリメラーゼ、ポリメラーゼをコードする単離されたDNAが、標準的な技術を使用して細菌細胞から入手され、そしてベクター中で組換えDNAライブラリーを構築するために使用され得る。任意のベクターが、本発明の野生型または変異型ポリペプチドをクローニングするために使用され得る。しかし、使用されるベクターは、好ましくは、組換えDNAライブラリーが形質転換される宿主と適合可能である。

#### 【0405】

ライブラリーを構築するための原核生物ベクターには、プラスミド（例えば、大腸菌中で複製可能なもの（例えば、pBR322、ColEI、pSC101、pUC-ベクター（pUC18、pUC19など：Molecular Cloning, A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor, N.Y. (1982)；およびSambrookら、Molecular Cloning A Laboratory Manual（第2版）Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)））が含まれる。パチルスプラスミドには、pC194、pC221、pC217などが含まれる。このようなプラスミドは、Glyczan, T. The Molecular Biology Bacilli, Academic Press, York (1982), 307-329に開示されている。適切なストレプトマイセス（Streptomyces）プラスミドには、pIJ101（Kendallら、J. Bacteriol 169:4177-4183 (1987)）が含まれる。シュードモナスプラスミドは、Johnら（Rad. Insec. Dis. 8:693-704 (1986)）およびIgaki（Jpn. J. Bacteriol. 33:729-742 (1978)）によって概説されている。広範な宿主の範囲のプラスミドまたはコスミド（例えば、DarzinsおよびChakrabarbarby、J Bacteriol. 159:9-18、1984）もまた、本発明のために使用され得る。本発明の遺伝子をクローニングするために好ましいベクターは、原核生物ベクターである。例えば、pETベクターおよびpUCベクターは、本発明の遺伝子をクローニングするために使用され得る。

#### 【0406】

本発明の野生型または変異型DNAポリメラーゼ遺伝子をクローニングするための適切な宿主は原核生物宿主である。好ましい原核生物宿主は大腸菌である。しかし、本発明の野生型または変異型DNAポリメラーゼ遺伝子は、他の原核生物宿主（大腸菌、バチルス、ストレプトマイセス、シュードモナス、サルモネラ、セラチア、およびプロテウスを含むがこれらに限定されない）中でクローニングされ得る。特に関心対象の細菌宿主には、大腸菌 BL21SIが含まれ、これは、Invitrogen Corporation, Carlsbad, CAから入手され得る。

#### 【0407】

本発明の野生型または変異型DNAポリメラーゼのクローニングおよび発現のための真核生物宿主には、酵母、真菌類、昆虫、および哺乳動物の細胞が含まれる。このような真核生物細胞における所望のDNAポリメラーゼの発現は、真核生物プロモーターを含む真核生

物調節領域の使用を必要とし得る。真核生物細胞において本発明のポリペプチドをコードする野生型または変異型の遺伝子をクローニングおよび発現することは、公知の真核生物ベクター系を使用する公知の技術によって達成され得る。

#### 【0408】

一旦DNAライブラリーが特定のベクター中で構築されると、適切な宿主が多くの周知の技術の1つによって形質転換され得、そして形質転換された宿主細胞は所望の活性についてスクリーニングされ得る。例えば、形質転換されたコロニーはペトリ皿あたり約200~300コロニーの密度でプレートされ得る。次いで、コロニーが、ニトロセルロースメンブレンへの形質転換されたコロニーの転写によって、熱安定性DNAポリメラーゼの発現についてスクリーニングされ得る。転写された細胞がメンブレン上で増殖された後に（約12時間）、細胞は標準的な技術によって溶菌され、次いで、メンブレンは、内因性の大腸菌酵素を不活性化するために95℃で5分間処理される。他の手順が使用され得る。例えば、使用される宿主およびクローニングされるDNAポリメラーゼの温度安定性に依存して、他の温度が、宿主のポリメラーゼを不活性化するために使用され得る。次いで、適切なDNAポリメラーゼ活性が、周知の技術のいずれかを使用してDNAポリメラーゼ活性の存在についてアッセイすることによって検出され得る。例えば、Sangerら、Gene 97:119-123 (1991)（これは、その全体が参照として本明細書によって組み入れられる）を参照されたい。本発明のDNAポリメラーゼをコードする遺伝子は、例えば、Sangerら、前出によって記載された手順を使用することによってクローニングされ得る。

10

#### 【0409】

本発明のポリペプチドをコードする核酸を各々含む組換え宿主が作製されてきた。クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス、カルジバチルス・セルロバランスCompA.2、カルジセルロシルプトルTok 13B.1、カルジセルロシルプトルTok7B.1、カルジセルロシルプトルRt69B.1、バチルス・カルドリチクスEA1、サームスRt41A.1、ジクチオグロムス・サーモフィルム、カルジセルロシルプトル・サッカロリティクス（*Caldicellulosiruptor saccharolyticus*）、スピロヘータ、およびテピドモナスのDNAポリメラーゼをコードする遺伝子が、ベクターpET26Bを使用して組換え大腸菌BL21SIを生成するために使用された。この遺伝子はまた、クローニングおよび配列決定された。そのDNA配列は、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、および23（配列番号：）にそれぞれ表される。対応するアミノ酸配列は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24（配列番号：）にそれぞれ表される。遺伝子は、発現のための他のプラスミドおよび/または宿主に挿入され得る。

20

30

#### 【0410】

#### 4. 本発明のポリペプチドの発現の増強

本発明の野生型または変異型ポリペプチドの発現を最適化するために、本発明のポリペプチドをコードする核酸配列は、プロモーター（例えば、誘導性プロモーターまたは構成的プロモーター）に機能的に連結され得る。適切なプロモーターは当業者に周知であり、そして組換え宿主中で高いレベルのポリペプチドを発現するために選択され得る。同様に、当技術分野で周知の高コピー数ベクターが、高レベルの発現を達成するために使用され得る。誘導性の、高活性プロモーターは、組換え宿主中で本発明のポリペプチドの発現を増強するために高コピー数ベクターと組み合わせて使用され得る。

40

#### 【0411】

原核生物細胞（例えば、大腸菌、枯草菌（*B. subtilis*）、シュードモナスなど）においてポリペプチドを発現させるために、機能的な原核細胞プロモーターにポリペプチドをコードする核酸配列を機能的に結合させることが好ましい。しかし、その未変性の宿主におけるコード配列と結合したプロモーターは、本発明のポリペプチドの発現を可能にする原核生物宿主中で機能し得る。従って、天然の好熱性真正細菌プロモーター（例えば、クロストリジウム種、カルジバチルス種、カルジセルロシルプトル種、バチルス種、サームス種、ジクチオグロムス種など由来）または他のプロモーターが、本発明のポリペプチドを発現するために使用され得る。このような他のプロモーターが発現を増強するために使

50

用され得、そして構成的プロモーターまたは調節可能（すなわち、誘導性もしくは抑制性）プロモーターのいずれかであり得る。構成的プロモーターの例には、バクテリオファージのintプロモーターおよびpBR322の $\lambda$ -ラクターゼ遺伝子のblaプロモーターが含まれる。誘導性原核生物プロモーターの例には、バクテリオファージの主要な右側および左側プロモーター（ $P_R$ および $P_L$ ）、大腸菌のtrp、recA、lacZ、lacI、tet、gal、trc、およびtacプロモーターが含まれる。枯草菌プロモーターには、 $\alpha$ -アミラーゼプロモーター（Ulmanenら、J. Bacteriol. 162:176-182 (1985)）およびバチルスバクテリオファージプロモーター（Gryczan, T.: The Molecular Biology Of Bacilli, Academic Press, New York (1982)）が含まれる。ストレプトマイセスプロモーターは、Wardら、Mol. Gen. Genet. 203:468-478 (1986)に記載されている。原核生物プロモーターはまた、Glick, J. Ind. Microbiol. 1:277-282 (1987); Cenatiemto, Y., Biochimie 68:505-516 (1986); およびGottesman, Ann. Rev. Genet. 18:415-442 (1984)によって概説されている。一般的に、遺伝子コード配列の上流のリボソーム結合部位の存在が好ましい。このようなリボソーム結合部位は、例えば、Goldら、Ann. Rev. Microbiol. 35:365-404 (1981)によって開示されている。

10

#### 【0412】

真核生物細胞中での本発明のポリペプチドの発現を増強するために、多数の周知の真核生物のプロモーターおよび宿主が使用され得る。しかし、好ましくは、本発明のポリペプチドの発現の増強は、原核生物宿主において達成される。この酵素を過剰発現させるために好ましい原核生物宿主は大腸菌である。

20

#### 【0413】

#### 5. 本発明のポリペプチドの単離および精製

本発明のポリペプチド（例えば、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼ、ならびにその断片および変異体）は、好ましくは、クローニングされたポリペプチド遺伝子を含有および発現する組換え宿主の発酵によって産生される。しかし、本発明の野生型および変異型のDNAポリメラーゼは、本発明のポリペプチドを産生する任意の生物（例えば、好熱性真正細菌株）から単離され得る。本発明のポリペプチドの断片もまた、本発明に含まれる。このような断片には、タンパク質分解性断片、欠失断片および特にポリメラーゼ活性を有する断片が含まれる。好ましい断片には、RNA指向性DNAポリメラーゼ活性を有し、および、選択的に、野生型ポリペプチドにおいて見いだされる1つまたは複数のエキソヌクレアーゼ活性を欠くものが含まれる。

30

#### 【0414】

本発明のポリペプチドを天然に発現する細胞または生物によって、または本発明のポリペプチドをコードするクローニングされた核酸配列を含む宿主によって同化され得る任意の栄養が培養培地中に存在し得る。培養条件は、使用される株および培養培地の組成に従って個別に選択されるべきである。このような選択は当業者によって日常的に実施される。抗生物質もまた、発現される所望の遺伝子を含むベクターDNAの維持を確実にするために培地に加えられ得る。培地の処方は、例えば、DSMまたはATCCカタログおよびSambrookら、Molecular Cloning, a Laboratory Manual (第2版)、Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)において記載されている

40

#### 【0415】

本発明のポリペプチドを天然に発現する細胞もしくは生物、および/または本発明のポリペプチドを産生する組換え宿主細胞は、例えば、遠心分離によって液体培地から分離され得る。一般的に、収集された細胞は適切な緩衝液中に分散され、次いで、超音波処理、化学的処理、または他の周知の手順によって破壊され、緩衝溶液による酵素の抽出を可能にする。超遠心分離または遠心分離による細胞細片の除去の後、ポリペプチドは、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、電気泳動などのような標準的なタンパク質精製技術によって精製され得る。精製の間のDNAポリメラーゼの存在を検出するためのアッセイは、当技術分野で周知であり、そして従来の生化学的精製方法の間および/またはその後で、これらの酵素の存在を決定するために使用され得る。

50

## 【0416】

## 6. 本発明のポリペプチドの使用

本発明の野生型および変異型ポリペプチドは、試料から単離されたmRNA、tRNA、rRNA、核RNA、および全RNAを含むRNA鋳型からcDNAを調製するために使用され得る。本発明のポリメラーゼは、RNAを相補DNA(cDNA)に逆転写するためおよびcDNAを増幅するための方法において使用され得る。この方法は以下の工程を包含する：

(a) 第1および第2のプライマーを提供する工程であって、ここで第1のプライマーは標的RNAに対して、それにハイブリダイズするのに十分に相補的である；

(b) 本発明のDNAポリメラーゼの存在下で、標的RNAに対して相補的なcDNA分子が合成されるような条件下で、RNA分子に第1のプライマーをハイブリダイズさせる工程；

10

(c) 一本鎖cDNAを提供するために反応混合物を処理する工程；

(d) 本発明のDNAポリメラーゼの存在下で、伸長産物が合成されて二本鎖cDNA分子を提供するような条件下で、cDNA分子に第2のプライマーをハイブリダイズさせる工程；および、選択的に、

(e) (d)の二本鎖cDNA分子を増幅する工程(例えば、ポリメラーゼ連鎖反応によって)。増幅は、本発明のポリペプチドおよび/またはさらなるポリメラーゼを使用して実行され得る。適切なさらなるポリメラーゼ(好ましくは好熱性生物由来)は、当技術分野で公知である(例えば、Taq DNAポリメラーゼ、Pfu DNAポリメラーゼ、Tne DNAポリメラーゼなど)。RNAを逆転写する方法は、 $Mg^{2+}$ を含む緩衝液中で実行され得、この緩衝液は $Mn^{2+}$ を含んでもよく、また $Mn^{2+}$ を含まなくてもよく、好ましくは $Mn^{2+}$ を含まない。適切な条件はまた、1つまたは複数のヌクレオチドの添加を含み得、その1つまたは複数は修飾され得る(例えば、蛍光標識のような標識および/または標識が結合され得る反応性の官能基を含み得る)。

20

## 【0417】

本発明はまた、メッセンジャーRNA(mRNA)からcDNAを調製する方法に関し、この方法は以下の工程を包含する：

(a) RNAをオリゴ(dT)プライマーまたは他の相補的プライマーと接触させて、複合体を形成する工程、および

(b) 工程(a)において形成された複合体を本発明のポリペプチドまたは変異体およびdNTPと接触させて、それによってcDNA-RNAハイブリッドが得られる工程。mRNAからcDNAを調製する方法は、 $Mg^{2+}$ を含む緩衝液中で実行され得、この緩衝液は $Mn^{2+}$ を含んでもよく、また $Mn^{2+}$ を含まなくてもよく、好ましくは $Mn^{2+}$ を含まない。

30

## 【0418】

工程(b)における反応混合物が、産生されるcDNAに相補的である適切なオリゴヌクレオチドをさらに含む場合、第1の鎖の合成後にdsDNAを得ることもまた可能である。従って、本発明はまた、本発明のポリペプチド、その断片、および/またはその変異体を用いてdsDNAを調製する方法を指向する。

## 【0419】

dsDNAを増幅する際の使用のための熱安定性DNAポリメラーゼは、共役した逆転写/増幅反応において本発明のポリペプチドとともに使用され得る。同じ反応緩衝溶液は、両方の酵素について使用され得、それによって、緩衝液成分(二価カチオン、塩、および逆転写工程と増幅工程との間のpHを含む)を変更、調整、または希釈する必要性が必須である以前の方法を置き換える。

40

## 【0420】

本発明のポリペプチドと組み合わせて使用され得るDNAポリメラーゼ(熱安定性DNAポリメラーゼを含む)は、以下を含むがこれらに限定されない：Taq ポリメラーゼ、Tne DNAポリメラーゼ、Tma DNAポリメラーゼ、Pfu DNAポリメラーゼ、Tfi DNAポリメラーゼ、Tth DNAポリメラーゼ、Tbr DNAポリメラーゼ、Pwo DNAポリメラーゼ、Bst DNAポリメラーゼ、Bca DNAポリメラーゼ、VENT DNAポリメラーゼ、T7 DNAポリメラーゼ、T5 DNAポリメラーゼ、DNAポリメラーゼIII、Klenow 断片DNAポリメラーゼ、Stoffel断片DNAポリメラーゼ

50

、およびこれらの変異体、断片、または誘導体。

【0421】

本発明は、多数の供給源からのRNAを逆転写および増幅するために適切である。RNA鋳型は、生物からの核酸調製物中に含まれ得る。RNAがそこから調製され得る生物の例には、動物、植物、酵母、ウイルス、および/または細菌が含まれるがこれらに限定されない。この調製物は、細胞細片および他の成分、粗もしくは精製された全RNA、または粗もしくは精製されたmRNAを含み得る。RNA鋳型は、試料中の異種RNA分子または特定の標的RNA分子の集合であり得る。このRNAは、細胞中でまたは無細胞系を使用して産生され得る。任意の供給源からのRNAが本発明において使用され得る。

【0422】

本発明の方法における使用のために適切なRNAは、RNAを含む任意の供給源、例えば、特定の標的RNAを含むと仮定される生物学的試料に含まれ得る。この生物学的試料は、RNAが試料の少ない部分である（例えば、血液試料または患者の組織試料（例えば、生検によって得られたもの）におけるような）不均一な試料であり得る。従って、本発明の方法は、臨床的な検出および診断のために有用である。RNA標的は、特定の疾患または感染性の因子を示し得る。

【0423】

本発明の野生型および変異型ポリペプチドは、周知のアッセイ（例えば、DNA配列決定、DNA標識、DNA増幅、およびcDNA合成反応）において使用され得る。例えば、5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠くかもしくは実質的に減少しているか、または、酵素をdNTPおよびddNTPについて被差別的にする、0ヘリックスに1つまたは複数の変異を含む（例えば、配列番号：2のPhe754~Tyr754の変異）、真正細菌DNAポリメラーゼ変異体は、DNA配列決定、DNA標識、およびDNA増幅反応、およびcDNA合成のために特に有用である。

【0424】

さらにその上に、これらの特性の2つまたはそれ以上を含む変異体もまた、DNA配列決定、DNA標識、DNA増幅、またはcDNA合成反応のために特に有用である。周知のように、配列決定反応（等温DNA配列決定およびDNAのサイクル配列決定）は、DNAポリメラーゼの使用を必要とする。ジデオキシ媒介配列決定は、DNAポリメラーゼ、塩基特異的チェーンターミネーターによる伸長のために特異的ポリマーを使用するチェーンターミネーション技術の使用、および新規に合成されたチェーンターミネートされたDNA分子をサイズによって分離するためのポリアクリルアミドゲルの使用を含み、その結果、もともとのDNA分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部が決定され得る。詳細には、DNA分子は、4つの別々のDNA配列決定反応を使用して配列決定され、その各々が異なる塩基特異的ターミネーターを含む。例えば、第1の反応は、G特異的ターミネーターを含み得、第2の反応はT特異的ターミネーターを含み得、第3の反応はA特異的ターミネーターを含み得、第4の反応はC特異的ターミネーターを含み得る。好ましいターミネーターヌクレオチドは、ddATP、ddTTP、ddGTP、ddITP、およびddCTPのようなジデオキシリボヌクレオチド三リン酸（ddNTP）を含む。ジデオキシリボヌクレオチド三リン酸のアナログもまた使用され得、かつ当技術分野で周知である。

【0425】

DNA分子を形成する際に、ddNTPはリボース環の3'位にヒドロキシル残基を欠き、従って、それらは、DNAポリメラーゼによって成長しているDNA鎖に取り込まれ得るが、3'ヒドロキシル残基の非存在は、次のホスホジエステル結合の形成を妨害し、DNA分子の伸長の停止を生じる。従って、少量の1つのddNTPが配列決定反応混合物に含まれる場合、鎖の伸長と塩基特異的ターミネーションとの間の競合が存在し、このことは、配列決定されるDNA鋳型よりも長さが短い合成されたDNA分子の集団を生じる。1つまたは複数の酵素反応において4つの異なるddNTPを使用することによって、合成されたDNA分子の集団はサイズによって分離され得、その結果、少なくとも一部のもともとのDNA分子のヌクレオチド配列が決定され得る。ジデオキシヌクレオチドによるDNA配列決定は周知であり、そしてSambrookら、Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press

10

20

30

40

50

、Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)によって記載されている。ジデオキシターミネーションに基づく配列決定装置は市販されている。他の配列決定プロトコール（例えば、蛍光色素を使用すること）は、当技術分野において公知であり、そしてまた本発明を用いる使用のために適切である。容易に認識されるように、本発明のポリペプチドおよびその変異体は、このような配列決定反応において使用され得る。

#### 【0426】

周知であるように、検出可能に標識されたヌクレオチドは、代表的には配列決定反応に含まれる。任意の数の標識されたヌクレオチドが配列決定（または標識）反応において使用され得、これらには、放射活性同位元素、蛍光標識、化学発光標識、生物発光標識、および酵素標識が含まれるがこれらに限定されない。本発明の野生型および変異型ポリペプチドは、配列決定（または標識）反応の間に -Sヌクレオチド（([ -S]dATP、[ -S]dTTP、[ -S]dCTPおよび[ -S]dGTP)）を取り込むために有用であり得る。従って、本発明のポリペプチドは、DNA分子の[ -<sup>35</sup>S]dNTPを用いる配列決定または標識に特に適している。

10

#### 【0427】

周知のDNA増幅技術である、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は、DNAポリメラーゼおよびデオキシリボヌクレオシド三リン酸を使用して、標的DNA鋳型を増幅するプロセスである。PCR反応において、2つのプライマー（1つは、増幅されるDNA分子の第1の鎖の3'末端（または3'末端の近傍）に対して相補的であり、そして第2のプライマーは、増幅されるDNA分子の第2の鎖の3'末端（または3'末端の近傍）に対して相補的である）が、それぞれのDNA鎖にハイブリダイズする。ハイブリダイゼーション後、DNAポリメラーゼは、デオキシリボヌクレオシド三リン酸の存在下で、第1の鎖に相補的な第3のDNA分子および増幅されるDNA分子の第2の鎖に相補的な第4のDNA分子の合成を増幅することを可能にする。この合成は、2つの二本鎖DNA分子を生じる。次いで、このような二本鎖DNA分子は、DNAポリメラーゼ、プライマー、およびデオキシリボヌクレオチド三リン酸を供給することによって、さらなるDNA分子の合成のためのDNA鋳型を供給するために使用され得る。周知であるように、さらなる反応は、もともとの反応（過剰なプライマーおよびデオキシリボヌクレオシド三リン酸を用いる）を「サイクルする」ことによって実行され、複数の変性工程および合成工程を可能にする。代表的には、一本鎖DNA鋳型を形成するための二本鎖DNA分子の変性は、高温によって達成される。本発明のDNAポリメラーゼは、より高温での熱安定性DNAポリメラーゼであり得、適切な変異が導入され、DNA増幅反応の間にこのような熱サイクリングを生き残るならば、PCR反応のために適切である（特に、高温が、増幅の間にDNA分子を変性するために使用される場合）。

20

30

#### 【0428】

### 7. 本発明のポリペプチドに特異的に結合する抗体

本発明は、互いに「特異的に結合する」ことができる分子（ポリペプチドおよび抗体）の産生および使用に関する。本明細書中で使用される場合、分子は、このような結合が分子のそれぞれの構造に依存する場合に、別の分子に「特異的に結合する」ことができるといわれる。抗原に結合する抗体の公知の能力は、「特異的に結合する」ことの例である。このような相互作用は、化合物のクラス間の非特異的な結合と対照的に、それらの化学的構造とは無関係である（例えば、ニトロセルロースへのタンパク質の結合など）。最も好ましくは、本発明の抗体は、「高度に特異的な結合」を示し、その結果、これらは密接に関連するポリペプチド（例えば、表25-33のポリメラーゼ）に結合することができないか、または実質的に結合することができない。確かに、本発明の好ましい抗体は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに結合する能力を示すが、表25-33のポリメラーゼには、実質的に結合することはできない；このような抗体は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに高度に特異的な結合ができ、これは本明細書中で使用される句のようなものである。好ましい実施態様において、

40

50

本発明の抗体は、表25-33のポリメラーゼに結合する抗体は含まない。

【0429】

しかし、他のタンパク質に結合する抗体、すなわち、交差反応性である抗体でさえが、それらが本発明のポリペプチドと別のポリペプチドとの間で共有されたエピトープ（抗原性領域）を認識するので、本発明の方法の「ホットスタート」のためになお有用であることが当業者には直ちに明らかである。本発明はさらに、抗体および本発明のポリペプチドに特異的に結合するT細胞抗原レセプター（TCR）に関する。抗体は、ポリクローナルおよび/またはモノクローナルであり得る。これらは、全体のポリペプチドまたはポリペプチドの断片に対して調製され得る。

【0430】

本発明は、互いに「特異的に結合すること」ができる分子（ポリペプチドおよび抗体）の産生および使用に関する。本明細書中で使用される場合、分子は、このような結合が分子のそれぞれの構造に依存する場合に、別の分子に「特異的に結合する」ことができるといわれる。抗原に結合する抗体の公知の能力は、「特異的に結合する」ことの例である。このような相互作用は、化合物のクラス間の非特異的な結合と対照的に、それらの化学的構造とは無関係である（例えば、ニトロセルロースへのタンパク質の結合など）。最も好ましくは、本発明の抗体は、「高度に特異的な結合」を示し、その結果、これらは密接に関連するポリペプチド（例えば、表25-33のポリメラーゼ）に結合することができないか、または実質的に結合することができない。確かに、本発明の好ましい抗体は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに結合する能力を示すが、表25-33のポリメラーゼには、実質的に結合することはできない；このような抗体は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、もしくは24（配列番号：\_\_-\_\_）のポリペプチドまたは寄託されたクローンによってコードされるポリペプチドに高度に特異的な結合ができ、これは本明細書中で使用される句のようなものである。好ましい実施態様において、本発明の抗体は、表25-33のポリメラーゼに結合する抗体は含まない。

【0431】

しかし、他のタンパク質に結合する抗体、すなわち、交差反応性である抗体でさえが、それらが本発明のポリペプチドと別のポリペプチドとの間で共有されたエピトープ（抗原性領域）を認識するので、本発明の方法の「ホットスタート」のためになお有用であることが当業者には直ちに明らかである。

【0432】

本発明の抗体は、IgG（IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含む）、IgA（IgA1およびIgA2を含む）、IgD、IgE、IgMおよびIgYを含む。本明細書中で使用される場合、用語「抗体」（Ab）は、全体の抗体を含むことを意味し、単鎖の全体の抗体、およびその抗原結合断片を含む。いくつかの実施態様において、抗原結合断片は、Fab、Fab' およびF(ab')<sub>2</sub>、Fd、単鎖Fv（scFv）、単鎖抗体、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、およびVLまたはVHドメインのいずれかを含む断片を含むがそれに限定されない、哺乳動物抗原結合抗体断片であり得る。

【0433】

本発明の抗体は、鳥類および哺乳動物を含む任意の動物の起源から調製され得る。好ましくは、本発明の抗体は哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、またはウマ）から調製される。他の好ましい供給源は鳥類（例えば、ニワトリ）であり得る。

【0434】

抗体は、イムノアッセイ（例えば、ELISA、ウェスタンブロット、ラジオイムノアッセイ、酵素イムノアッセイ）においてポリペプチドの検出のために使用され得、そして免疫組織化学において使用され得る。いくつかの実施態様において、抗ポリペプチド抗体は溶液中にあり得、そして認識されるポリペプチドは溶液中にあり得るか（例えば、免疫沈殿）、または固体表面上にあり得るかもしくは固体表面に結合され得る（例えば、ウェスタ

10

20

30

40

50

ンプロット)。他の実施態様において、抗体は、固体表面に結合され得、そしてポリペプチドは溶液中にあり得る（例えば、アフィニティークロマトグラフィー）。

【0435】

本発明のポリペプチドに対する抗体は、試料中の1つまたは複数のポリペプチドの存在、非存在、または量を決定するために使用され得る。ポリペプチドに特異的に結合する量は、標識または他のマーカー（例えば、放射活性、蛍光、または酵素標識）を結合する抗体を使用して決定され得る。あるいは、標識された二次抗体（例えば、ポリペプチドに特異的な抗体を認識する抗体）が、特異的抗体とポリペプチドとの間のポリペプチド-抗体複合体を検出するために使用され得る。

【0436】

本発明の抗体は、本発明のポリペプチドの1つまたは複数の活性を調節するために使用され得る。例えば、本発明のポリペプチドは、抗体がポリペプチドに結合するような条件下で抗体と接触され得る。抗体によって結合されるポリペプチドは、結合していない同じポリペプチドと、同じかまたは異なる活性を有し得る。いくつかの実施態様において、本発明の抗体によって結合された本発明のポリペプチドは、結合している間に、減少したか、実質的に減少したか、または除去された酵素活性を有し得る。例えば、結合したポリペプチドは、検出可能なRNA依存性および/またはDNA依存性のDNAポリメラーゼ活性を示さないかもしれない。好ましくは、この活性は、抗体がもはや結合していない場合に回復する。従って、以前の例においては、RNA依存性および/またはDNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、ポリペプチドがもはや抗体によって結合されていない場合に回復し得る。いくつかの実施態様において、本発明の抗体は、いくつかの条件下で（例えば、温度、イオン強度など）、本発明のポリペプチドに結合し得、そして他の条件下では（例えば、温度の上昇）結合しないかもしれない。

【0437】

本発明の1つまたは複数のポリペプチドは、当技術分野で周知の技術を使用して、ポリペプチドに結合し得るポリクローナル抗体および/またはモノクローナル抗体を調製するための免疫原として使用され得る（HarlowおよびLane、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、Cold Spring Harbor、N.Y.、1988）。手短に述べると、抗体は、本発明のポリペプチドの全部または一部を用いる、適切な被験体（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギなど）の免疫によって調製される。ポリペプチドまたはその断片が十分に免疫原性である場合、これは被験体を免疫するために使用され得る。免疫原性を増加させることが必要であるかまたは所望される場合には、ポリペプチドまたは断片は、適切なキャリア分子（例えば、BSA、KLHなど）に結合体化され得る。本発明のポリペプチドまたはその断片は、当技術分野で周知の技術を使用してキャリアに結合体化され得る。例えば、これらは、例えば、カルボジイミド試薬を使用して、キャリアに直接的に結合体化され得る。他の適切な連結試薬は、例えば、Pierce Chemical Co.、Rockford、Illから市販されている。

【0438】

本発明の適切に調製されたポリペプチドまたはその断片は、適切な時間の期間にわたって注射によって投与され得る。これらは、アジュバント（例えば、Freunds）の使用ありまたは使用なしで投与され得る。これらは、抗体の力価が所望のレベルに達するまで、1回またはそれ以上の回数投与され得る。

【0439】

いくつかの実施態様において、本発明のポリペプチドまたはその断片に対するモノクローナル抗体を産生することが所望され得る。モノクローナル抗体は、従来の手順（例えば、KohlerおよびMilstein、Nature、256: 495-497(1975)に記載されたもの）を使用して1つまたは複数の本発明のポリペプチドのすべてまたは一部で免疫された動物（例えば、マウス、ラットなど）の免疫細胞から調製され得る。ハイブリドーマ細胞株が、リンパ組織（例えば、脾臓）から宿主動物の抗体分泌細胞を単離すること、およびそれらをマウスミエローマ細胞（例えば、SP2/0-Ag14マウスミエローマ細胞）とポリエチレングリコールの

10

20

30

40

50

存在下で融合させることによって調製され得る。融合した細胞は、選択培地に希釈され得、そしてマルチウェル組織培養ディッシュにプレートされ得る。次いで、所望の抗体を分泌するハイブリドーマ細胞は、標準的な技術（例えば、ELISAなど）を使用して所望の特異性の抗体について上清を試験して同定され得る。得られたハイブリドーマ細胞は、静置培養、中空のファイバーバイオリアクターにおいて増殖され得るか、またはモノクローナル抗体を産生するためにマウスにおける腹水腫瘍を生成するために使用され得る。従って、本発明は、本発明のポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体、ならびにこのようなモノクローナル抗体を産生する細胞株を提供する。

#### 【0440】

いくつかの実施態様において、本発明のポリペプチドまたはその断片を結合し得る抗体の断片を使用することが所望され得る。例えば、Fab、Fab'、またはF(ab')<sub>2</sub>断片が、当技術分野において周知の技術を使用して産生され得る。

#### 【0441】

いくつかの実施態様において、本発明は、本発明のポリペプチドおよび本発明のポリペプチドに対する抗体を含む組成物を意図する。このような組成物において、抗体は、1つの条件のセット（例えば、温度、イオン強度など）の下でポリペプチドに結合し得、そして他の条件下で（例えば、温度の上昇）ポリペプチドから解離し得る。

#### 【0442】

### 8. 本発明における使用のための逆転写酵素

本発明の組成物、方法、およびキットにおける使用のための酵素は、逆転写酵素活性を有する酵素を含む。このような酵素には、以下が含まれるがこれらに限定されない：レトロウイルス逆転写酵素、レトロトランスポゾン逆転写酵素、B型肝炎逆転写酵素、カリフラワーモザイクウイルス逆転写酵素、細菌逆転写酵素、Tth DNAポリメラーゼ、Taq DNAポリメラーゼ（Saiki, R.K.ら、Science 239:487-491 (1988); 米国特許第4,889,818号および第4,965,188号）、Tne DNAポリメラーゼ（国際公開広報第96/10640号）、Tma DNAポリメラーゼ（米国特許第5,374,553号）、およびこれらの変異体、断片、変種、または誘導体（例えば、共有に係る米国特許第5,948,614号および第6,015,668号を参照されたい。これらはそれらの全体が参照として本明細書に組み入れられる）。好ましくは、本発明における使用のための逆転写酵素には、レトロウイルス逆転写酵素（例えば、M-MLV逆転写酵素、AMV逆転写酵素、RSV逆転写酵素、RAV逆転写酵素、MAV逆転写酵素、および一般的なASLV逆転写酵素）が含まれる。当業者によって理解されているように、修飾された逆転写酵素は、日常的かつ当技術分野で周知の組換えまたは遺伝子操作技術によって得られ得る。変異体逆転写酵素は、例えば、部位特異的またはランダム変異誘発によって関心対象の逆転写酵素をコードする遺伝子を変異させることによって得られ得る。このような変異は、点突然変異、欠失変異、および挿入変異を含み得る。例えば、1つまたは複数の点変異（例えば、1つまたは複数のアミノ酸の、1つまたは複数の異なるアミノ酸での置換）が、本発明における使用のための変異体逆転写酵素を構築するために使用され得る。

#### 【0443】

本発明における使用のための好ましい酵素には、RNase H活性が減少したか、実質的に減少したか、または欠けている酵素が含まれる。RNase H活性が減少したか、または実質的に減少したこのような酵素は、例えば、上記のような、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、10、12、15、20、30個などの）点変異を導入することによって、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、10、12、15、20、30個などの）欠失変異を導入することによって、および/あるいは、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、10、12、15、20、30個などの）挿入変異を導入することによって、関心対象の逆転写酵素中のRNase Hドメインを変異させることによって得られ得る。いくつかの実施態様において、本発明の逆転写酵素は、RNase Hドメインにおける修飾または変異を含まず、そして好ましくは、RNase H活性を減少させる修飾は含まない。1つの局面において、本発明の逆転写酵素は、対応する野生型逆転写酵素と比較して、90%、95%、または100%のRNase H活性を有する。

## 【0444】

## 9. キット

本発明の野生型および変異型ポリペプチドはキットの調製のために適切である。野生型または変異型ポリペプチドを含むキットは、当業者に公知の任意の手順における使用のために構成され得る。適切なキットは、例えば、cDNA合成および/または増幅、DNA分子の検出可能な標識、およびDNA配列決定のために調製され得る。米国特許第4,962,020号、第5,173,411号、第4,795,699号、第5,498,523号、第5,405,776号、および第5,244,797号を参照されたい。このようなキットはバイアル、試験管、ウェル、固体支持体、チップなどのような厳重に封じ込めた1つまたは複数の容器中で受け取るように仕切られ得るキャリアを含み得る。好ましくは、このような容器の少なくとも1つは、DNA配列決定、DNA標識、DNA増幅、またはcDNA合成を実行するために必要とされる成分または成分の混合物を含む。

10

## 【0445】

DNAを配列決定するためのキットは多数の容器を含み得、これらの各々が1つまたは複数の成分を含み得る。第1の容器は、例えば、実質的に精製された本発明のポリペプチドの試料（例えば、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼ、その断片、またはその変異体）を含み得る。第2の容器は、核酸鋳型に相補的なDNA分子を合成するために必要である1つまたは多数のタイプのヌクレオチドを含み得る。第3の容器は、1つまたは複数の検出可能な基で選択的に標識された、1つまたは多数の異なるタイプのジデオキシヌクレオシド三リン酸を含み得る。第4の容器は、ピロホスファターゼを含み得る。上記の容器に加えて、さらなる容器が、所望の手順を実行するための他の成分（例えば、1つまたは多数のDNAプライマー（例えば、オリゴ（dt）プライマー））を含むキット中に含まれ得る。このようなプライマーは、選択的に標識され得る。

20

## 【0446】

DNAを増幅するために使用されるキットは、例えば、本発明の変異型または野生型ポリペプチドの実質的または本質的に純粋な調製物（例えば、好熱性真正細菌からのDNAポリメラーゼ）を含む第1の容器、および単一のタイプのヌクレオチドまたはヌクレオチドの混合物を含む1つまたは多数のさらなる容器を含み得る。種々のプライマーは、DNAを増幅するためのキットに含まれてもよいが、または含まなくてもよい。いくつかの実施態様において、本発明のポリペプチドは、1つまたは複数の酵素活性（例えば、DNA依存性DNAポリメラーゼ、RNA依存性DNAポリメラーゼ、エキソヌクレアーゼ、ピロホスファターゼなど）を有する1つまたは複数のポリペプチドを有する混合物中で使用され得る。従って、これらの混合物中で、混合物中の本発明のポリペプチドの一部は、混合物中の酵素活性の50%未満、例えば、混合物中の全DNA依存性DNAポリメラーゼ活性、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性、および/またはエキソヌクレアーゼ活性の、45%、35%、33%、30%、25%、20%、15%、10%、7%、5%、2%、1%、0.5%、0.1%を提供し得る。

30

## 【0447】

cDNA合成のためのキットは、本発明の野生型または変異型DNAポリメラーゼを含む第1の容器を含み得、第2の容器は、1種から4種までのdNTPを含み得、そして第3の容器は、オリゴ（dt）プライマーを含み得る。米国特許第5,405,776号および第5,244,797号を参照されたい。本発明のポリペプチド、例えば、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24のポリペプチドは、dsDNAを調製することもまたできるので、第4の容器は第1の鎖のcDNAに相補的な適切なプライマーを含み得る。本発明のキットは、1つまたは複数のDNAポリメラーゼ酵素、例えば、熱安定性DNAポリメラーゼ酵素（例えば、Taqポリメラーゼ）および/または逆転写酵素（例えば、レトロウイルス逆転写酵素）などを含む容器を選択的に含み得る。

40

## 【0448】

当然、単一のチューブまたは他の容器中でこれらの1つまたは複数の試薬を合わせることともまた可能である。作用する濃度でのこのような処方の詳細な記載は、1996年8月14日に出願された、「Stable Compositions for Nucleic Acid Amplification and Sequencing

50

g」という標題の国際特許出願、国際公開広報98/06736において記載されており、これは、その全体が明確に参照として本明細書に組み入れられる。

【0449】

所望される場合、本発明のキットは、DNA分子の合成または配列決定の間に使用され得る、検出可能に標識されたヌクレオチドを含む1つまたは複数の容器を含み得る。1つまたは多数の標識は、このようなヌクレオチドを検出するために使用され得る。例示的な標識には、放射性同位元素、蛍光標識、化学発光標識、核タグ生物発光標識、および酵素標識が含まれるがこれらに限定されない。

【0450】

9. 本発明のポリペプチドの利点

上記に議論したように、本発明のポリペプチドは、逆転写および増幅を組み合わせるアッセイにおいて莫大な改善を提供する。逆転写から増幅までのアッセイの進行の間での緩衝液反応条件を調整する必要は、同じまたは異なる酵素がアッセイのいずれの部分のために使用されるか否かに関わらず除外される。

【0451】

ここで本発明を一般的に記載してきたが、本発明は以下の実施例に言及することを通してより容易に理解される。以下の実施例は、例示の目的で提供され、そして特に言及されない限り、本発明を限定することを意図するものではない。

【0452】

実施例1

本発明のポリペプチドのクローニング

BL21SI細胞株 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 中の発現ベクター pET26B (Novagen Inc., Madison, WI) にクローニングされたクロストリジウム・ステルコラリウム DNAポリメラーゼ (Macquarie Universityから入手) を精製した。

【0453】

公知の細菌 PolI DNAポリメラーゼ配列に見い出される保存性モチーフを同定し、そして縮重PCRプライマーを、すべての細菌分類からの polI 遺伝子の内部部分のPCR増幅のために設計した。本発明者らは、ここで、好熱性細菌の異なる選択からの13の polI 遺伝子の迅速な同定および単離を可能にする方法を記載し、そして9個の組換え酵素の生化学的特性を報告する。いくつかの酵素は、 $Mg^{2+}$  の存在下で有意な逆転写酵素活性を示した。

【0454】

サームス・アクアチクス (Taq) からの熱安定性DNAポリメラーゼは、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を実現可能にし、そして組換えDNA研究を補足し、遺伝病および感染症の診断において補助となる強力な技術を導入した (Innisら、1990、PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications、Academic Press、San Diego)。Taq DNAポリメラーゼはまた、逆転写酵素活性を有する (JonesおよびFoulkes、Nucleic Acids Res.、17: 8387-8388、1989)。サームス・サーモフィルスからの組換えDNAポリメラーゼ (rTth、(MyersおよびGelfand、Biochem.、30: 7661-7666、1991) の逆転写酵素活性は、Taq DNAポリメラーゼのそれよりも100倍大きいことが報告されてきた。TaqおよびrTth酵素は、有意なアミノ酸配列類似性を有し、そしてそれらがRNA鋳型を利用する能力がそれほど異なっている理由は明らかではない。好熱性のDNAポリメラーゼによる逆転写は、中温性のレトロウイルス逆転写酵素 (RT) (例えば、モロニー Maus 白血病ウイルス (M-MLV) およびトリ骨髄芽球腫ウイルス (AMV) RT) よりも利点を有する。これらは、cDNA合成に一般に使用される。なぜなら、好熱性ポリメラーゼでのより高い反応温度は、RNAの二次構造を (これは、中温性のRTについて問題となる) 不安定化することを補助する (DeStefanoら、J. Biol. Chem.、266: 7423-7431、1991; Harrisonら、Nucleic Acids Res.、26: 3433-3442、1998; Wuら、J. Virol.、70: 7132-7142、1996)。逆転写および逆転写共役PCR増幅 (RT-PCR) のための好熱性DNAポリメラーゼを使用することおよびその利点は記載されてきた (MyersおよびGelfand、1991)。しかし、RNAをコピーするためのrTth DNAポリメラーゼを使用することの不利な点の1つは、二価金属イオンとして $Mg^{2+}$  よりも $Mn^{2+}$  の使用について

10

20

30

40

50

10

## 20

30

クロストリジウム・ステルコラリウム (Cst); クロストリジウム・サーモスルフロゲネ  
ス (Cth); カルジバチルス・セルロボランス CompA.2 (CA2); カルジセルロシルプトル種  
株Tok13B.1 (Tok13B); カルジセルロシルプトル・サッカロリティクス種Tok7B.1 (Tok7B)  
;カルジセルロシルプトル種株Rt69B.1 (RT69B); バチルス・カルドリチクスEA1.3 (B.EA1  
);サームス種Rt41A (RT41A) およびジクチオグロムス・サーモフィルム株Rt46B.1 (Dth)  
は、Hugh Morgan教授 (Thermophile Research Unit、Waikato University、Hamilton、Ne  
w Zealand) から恵与された。

示したポリメラーゼをコードするプラスミドで形質転換した大腸菌 BL21 (DE3) の試料を、ブダペスト条約に従って、米国農業研究サービスカルチャーコレクション (Agricultural Research Service Culture Collection : NRRL)、1815 North University Street, Peoria, Illinois, 61604, USAに寄託した。エントリー 11-15を、大腸菌 BL21 (SI) において寄託した。

	ポリメラーゼの起源	略号	登録された株
			NRRL
1	<i>Dictyoglomus thermophilum</i>	Dicty	NRRL B-30617
2	<i>Bacillus caldolyticus</i> EA1	BEA1	NRRL B-30618
3	<i>Thermoanaerobacter</i> AZ3B.1	AZ3B.1	NRRL B-30619
4	<i>Caldicellulosiruptor</i> Tok13B.1	Tok13B.1	NRRL B-30620
5	<i>Caldicellulosiruptor</i> saccharolyticus	Csac	NRRL B-30621
6	<i>Thermus isolate</i> Rt41A.1	Rt41A.1	NRRL B-30622
7	<i>Caldicellulosiruptor</i> Tok7B.1	Tok7B.1	NRRL B-30623
8	<i>Caldicellulosiruptor</i> Rt69B.1	Rt69B.1	NRRL B-30624
9	<i>Tepidomonas</i>	Tepido	NRRL B-30625
10	<i>Spirochaete</i>	Spiro	NRRL B-30626
11	<i>Caldibacillus cellulovorans</i> CompA.2	CompA.2	NRRL B-30576
12	<i>Clostridium thermosulfurogenes</i>	Cth	NRRL B-30577
13	<i>Clostridium thermosulfurogenes</i> N-terminal 6-His tag)	Cth NtHis	NRRL B-30579
14	<i>Clostridium stercorarium</i>	Cst	NRRL B-30578
15	<i>Clostridium stercorarium</i> (N-terminal 6-His tag)	Cst-His	NRRL B-30580

10

20

## 【 0 4 5 8 】

## 酵素

サームス・アクアチクス(Taq) DNAポリメラーゼは、Invitrogen Corporation、Carlsbad、CAから入手した。組換えサームス・サーモフィルス (rTth) DNAポリメラーゼは、Applied Biosystems (Foster City, CA)から購入した。

## 【 0 4 5 9 】

3'-5'および5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を除外するように変異させたサーマトガ・ネアポリタナ (Thermotoga neapolitana) (Tne) DNAポリメラーゼを、米国特許第6,306,588号に記載されるように、クローニングし、操作し、そして精製した。SuperScript II逆転写酵素 (SS II RT) を、Invitrogen Corporation、Carlsbad, CAから入手した。

30

## 【 0 4 6 0 】

## RNAおよびDNA

(rA)<sub>40</sub> 3'-テールを有するクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) cRNA (~900nt) を、線状化したプラスミドDNAからのT7 RNAポリメラーゼランオフ転写によって合成した (D'AlessioおよびGerard, Nucleic Acids Res. 16: 1999-2014, 1988)。デオキシオリゴヌクレオチドを、Invitrogen Corporation、Carlsbad, CAから入手した。CAT cRNAからのcDNA合成を、CAT cRNA (rA)<sub>40</sub> 3'-テールの5'末端の最初の塩基から146ヌクレオチド離れたその5'末端を有する、ヌクレオチド679と692との間にアニールするCAT cRNAに相補的な24マーのDNAを用いてプライムした。(rA)<sub>250</sub>および(rA)<sub>270</sub>を、Amersham-Pharmacia (Piscataway, NJ)から入手した。

40

## 【 0 4 6 1 】

## SDS-PAGE

精製したDNAポリメラーゼをSDS-PAGEによって分析した。約1μgの精製タンパク質を4~20%トリスグリシンゲル (Novex, Invitrogen Corporation、Carlsbad, CA) にロードした。このゲルを製造業者の推奨に従って泳動し、Gel-code Blue (Pierce, Rockford, IL) を使用して染色した。Benchmark Protein Ladderを標準として使用した (Invitrogen Corporation、Carlsbad, CA)。

50

## 【0462】

市販のポリメラーゼ調製物からのDNAの除去

組換えTaqポリメラーゼの市販の調製物は、Taqポリメラーゼ遺伝子をコードする痕跡量のDNAを含有することが見い出された (Carrollら、J. Clin. Microbiol., 37: 3402-3404、1999)。夾雑するDNAを消化および除去するために、2.5単位の制限酵素Sau3AIを各50  $\mu$  lのPCR反応物に添加し、そして37 で30分間インキュベートした。次いで、この混合物を、95 で2分間加熱し、Sau3AIを変性させて、その後約1ngのゲノム鋳型DNAを加えた。

## 【0463】

PCR

PCRを、製造業者の推奨に従って、Platinum Taq (Invitrogen Corporation、Carlsbad、CA) またはPlatinum Pfx (Invitrogen Corporation、Carlsbad、CA) を使用して実行した。すべてのPCRは、他に言及しない限りは、GeneAmp 2400 (Applied Biosystems) を使用して、30~50サイクルおよび50~70 のアニーリングを使用して、実行した。全長遺伝子配列を得るためのゲノムウォーキングPCRを、以前に記載されたように実行した (Morrisら、1995; Morrisら、Appl Environ Microbiol 64(5):1759-65、1998; Reevesら、Appl Environ Microbiol 66(4):1532-7、2000)。必要とされる場合、PCR産物はConcertゲル抽出キット (Invitrogen Corporation、Carlsbad、CA) を使用して精製した。

## 【0464】

PCRにおいて縮重プライマーを使用する場合、ステップダウン法を使用した。ここで、アニーリング温度はサイクル毎に1 ずつ、60 ~45 まで下げ、続いて55 のアニーリング温度を用いて35サイクルを行った。

## 【0465】

全長ポリメラーゼ遺伝子を得るためのゲノムウォーキング

ゲノムウォーキングリンカーライブラリーを、2  $\mu$  gのゲノムDNAを消化することにより、最終20  $\mu$  lに調製した。以下の制限酵素の各々20単位を使用した：AatII、BamHI、EcoRI、EcoRV、HaeIII、HindIII、HpaI、KpnI、NcoI、PstI、PvuII、RsaI、SacI、SalI、SmaI、SphI、SspI、StuI またはXbaI (MBI Fermentas、Amherst、NY、またはRoche Diagnostics、Sydney、Australiaより)。NcoI消化したDNAを、65 で20分間加熱処理して制限酵素を不活性化した (この酵素の認識部位がリンカーへのライゲーションの際に再生されるため)。各消化物の半分を、T4リガーゼ (MBI Fermentas) を、20  $\mu$  l中で、一晚、10 で使用して、適切なゲノムウォーキングリンカー (GW-リンカー、1  $\mu$  M 濃度) にライゲーションした。各消化/ライゲーションの一部をPCR鋳型としての使用のためにTE緩衝液中で $10^{-1}$ に希釈した。遺伝子特異的プライマーを、既知の配列の末端から約50bpをアニールするように設計した。2つのシリーズのPCRを、順方向または逆方向遺伝子特異的プライマーのいずれか、適切なリンカー特異的プライマー、および1  $\mu$  lの1つの希釈されたリンカーライブラリー鋳型を使用して、50  $\mu$  l容量中で実行した。使用したPCRプログラムは、65~70 のアニーリング温度および2分間の伸長段階を含み、2kbまでの産物が増幅されることを可能にした：95 、15分間、35 (95 30秒間、70 30秒間、72 2分間)、72 5分間。本研究の間、13のDNAポリメラーゼ遺伝子がこの方法を使用して単離され、そのサイズは、2.5kb~2.8kbの範囲であり、そのうち9個がさらに特徴付けされ、そして本明細書中に記載される。

## 【0466】

一旦、各polI遺伝子の完全なDNA配列が得られると、オリゴヌクレオチドプライマーが各全長遺伝子の特異的増幅のために設計された。制限部位が、発現ベクターpET26B (Novagen Inc.、Madison、WI) へのPCR産物の指向されたインフレームのライゲーションを可能にするために各プライマーに組み込まれた。各遺伝子は、高忠実度Pfx DNAポリメラーゼを使用してPCR増幅され、そして電気泳動後のアガロースゲルから精製された。ゲルからDNAを抽出し、適切な制限酵素で消化してプライマーの末端を除去して、ライゲーションのための突出部を生成する。線状のpET26Bベクターを2UのShrimp Alkaline Phosphatase (SAP、Roche) で10分間、37 で処理して、5'リン酸を除去し、次いで、SAPを不活化するた

めに65℃で15分間加熱した。DNAポリメラーゼ遺伝子(30ng)を線状ベクターにライゲーションし、そして30µg/ml カナマイシンを含むLB寒天プレート上での選択を用いて、大腸菌 DH5<sup>+</sup> 細胞を形質転換するために使用した。

#### 【0467】

DNA配列決定、コンピュータ分析、およびGenBankアクセス番号

プラスミドおよびPCR産物を、Perkin Elmer Big Dye Terminator chemistryを使用して配列決定し、そしてPerkin Elmer ABI Prism 377 DNAシーケンサー上で泳動した。

#### 【0468】

配列データのコンピュータ分析は、GCGソフトウェアパッケージ(Devereux, 1984)を使用して実行した。

10

#### 【0469】

CstおよびCth DNAポリメラーゼについての遺伝子のサブクロニング

CstおよびCth DNAポリメラーゼの発現の改善および精製の単純化のために、遺伝子をT7プロモーターの下流にサブクロニングし、そしてアミノ末端His<sub>6</sub>タグ配列をGatewayクロニング技術(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)を使用して導入した。Cst遺伝子の5'末端で使用されたDNAオリゴヌクレオチドの配列は

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCGATCCAAAAATAATCCTT  
ATAGAC 3'

であった。Cth遺伝子の5'末端で使用されたDNAオリゴヌクレオチドの配列は

20

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCGCGAAATTT  
TTGATCATAGATGGT-3'.

であった。各遺伝子の3'末端で使用されたDNAオリゴヌクレオチドの配列は同じ配列

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAGAAAGTTGCTCAGGAGGCTT  
CATACCAGTTTTT 3'.

であった。CstまたはCth DNAポリメラーゼについての遺伝子を有する精製されたpET26BプラスミドDNA(Novagen Inc., Madison, WI)は、上記に列挙されたプライマーおよびPlatinum Taq HiFi DNA polymerase(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)を利用するPCRによって増幅された。アガロースゲル電気泳動によって精製されたPCR産物を、GatewayベクターpDON21にクロニングし、そしてベクターpDEST17への組換えによって導入した。このことは、CstおよびCth DNAポリメラーゼのアミノ末端でのHis<sub>6</sub>タグの導入および遺伝子上流でのT7プロモーターの位置決めを生じた。各最終組換えプラスミドを大腸菌発現宿主BL21-AI(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)に導入した。

30

#### 【0470】

Tok13B、Tok7B、およびRt69Bについての遺伝子のサブクロニング

Tok13B、Tok7B、およびRt69B DNAポリメラーゼについての遺伝子のサブクロニングは、pET26B由来のpelBリーダー配列を除去するために実行した。このことは、pelBリーダーが存在した場合に、大腸菌において観察されるこれらの遺伝子からのDNAポリメラーゼのタンパク質分解を減少させた。各DNAポリメラーゼ遺伝子は、遺伝子の5'末端を切断するNcoI、および遺伝子の3'末端の翻訳終止コドンの下流を切断するBamHIを用いるプラスミドDNAの制限消化によってpET26Bから取り除かれた。NcoI-BamHI断片は、発現ベクターpET14B(Novagen Inc., Madison, WI)のNcoIおよびBamHI部位にライゲーションされた。この組換えプラスミドは、大腸菌発現宿主BL21-AI(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)に形質転換された。

40

#### 【0471】

CA2、B.EA1、Rt41A、Dth、Tok13B、Tok7B、およびRt69B DNAポリメラーゼの精製

CA2、B.EA1、Rt41A、またはDth DNAポリメラーゼについての遺伝子を有するプラスミドpET26Bを有する大腸菌細胞(BL21SI, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)を、2.8

50

リットル Fernbachフラスコ中で、塩を含まず、50  $\mu$ g/ml カナマイシンを含むLBブロス中で、37 で増殖させた。培養物が $A_{590} = 1.2$ に達した後で、DNAポリメラーゼの発現を、0.3M NaClで3時間誘導した。細胞を遠心分離によって収集し、-70 で保存した。Tok13B、Tok7B、またはRT69B DNAポリメラーゼについての遺伝子を有するプラスミドpET14Bを有する大腸菌細胞 (BL21AI) を、2.8リットルFernbachフラスコ中で、50  $\mu$ g/ml アンピシリンを含むLBブロス中で、37 で増殖させた。培養物が $A_{590} = 1.0$ に達した後で、DNAポリメラーゼの発現を、0.2% アラビノースの付加によって3時間誘導した。細胞を遠心分離によって収集し、-70 で保存した。

#### 【0472】

すべての精製工程は、他に言及しない限りは、4 または氷上で実行した。凍結細胞 (7 g) を融解し、そして超音波処理緩衝液 (50 mM トリス-HCl (pH 7.5) 1 mM EDTA、8% (v/v) グリセロール、5 mM  $\beta$ -メルカプトエタノール、および50  $\mu$ g/ml PMSF) 中に、緩衝液の1:3の比率で (w/v) 懸濁した。この細胞懸濁物を、全細胞の70%より多くの細胞が溶菌するまで超音波処理した。NP-40およびTween 20の10% (v/v) 溶液を、超音波処理した試料に添加し、各0.05%の最終濃度にする。超音波処理した試料を55 (CA2およびB.EA1 DNAポリメラーゼ)、60 (Tok13B、Tok7B、およびRT69B)、または75 (DthおよびRT4 1A DNAポリメラーゼ) で15分間加熱し、次いで、氷上にて30分間冷却した。NaCl (5M) を最終濃度0.25Mで添加し、そしてpolymin Pを最終濃度0.2%で添加した。試料を20,000  $\times$  gで20分間遠心分離し、沈殿を除去した。固体硫酸アンモニウムを上清に溶解し (0.326g/ml)、そしてこの懸濁物を一晩攪拌した。不溶性のタンパク質を遠心分離によって収集し、そして5mlの低塩緩衝液 (25 mM トリス-HCl (pH 8.0)、50 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5% (v/v) グリセロール、2mM  $\beta$ -メルカプトエタノール、ならびに各0.05% (v/v) の NP-40およびTween 20) 中に再懸濁した。試料を200mlの低塩緩衝液に対して透析し、そして不溶性の物質を除去するために遠心分離した。タンパク質を、低塩緩衝液中の5ml EMD硫酸 (EM Sciences、アドレス?) カラム上でのカラムクロマトグラフィーによって、50mM ~ 500mM NaClの直線状勾配を用いて溶離して、分画した。DNAポリメラーゼを含む画分は、SDS-PAGE分析およびDNA指向性DNAポリメラーゼ活性についてのアッセイによって決定した。これらの画分をプールし、そして低塩緩衝液に対して一晩透析した。透析したタンパク質を、低塩緩衝液中で行い、50mM ~ 500mM NaClの直線状勾配を用いて溶離する、MonoQ HR 5/5カラム (Amersham Pharmacia) 上のカラムクロマトグラフィーによって分画した。熱安定性DNAポリメラーゼを含む画分をプールし、そして保存緩衝液 (20 mM トリス-HCl (pH 8.0)、40 mM KCl、0.1 mM EDTA、50% (v/v) グリセロール、1mM DTT、各0.04% (v/v) の NP-40およびTween 20) に対して一晩透析した。精製されたDNAポリメラーゼを-20 で保存した。

#### 【0473】

Cst-His DNAポリメラーゼおよびCth-His DNAポリメラーゼの精製

Cst-His DNAポリメラーゼまたはCth-His DNAポリメラーゼについての遺伝子を有するプラスミドpDEST17を有する大腸菌細胞 (BL21AI) を、2.8リットルのFernbachフラスコ中で、50  $\mu$ g/ml アンピシリンを含むLBブロス中で、37 で増殖させた。培養物が $A_{590} = 1.0$ に達した後で、DNAポリメラーゼの発現を、0.2% アラビノースの付加によって3時間誘導した。細胞を遠心分離によって収集し、-70 で保存した。

#### 【0474】

すべての操作を、他に言及しない限りは、4 で実行した。凍結細胞 (7g) を融解し、そして1:2の比率 (w/v) で、50 mM トリス-HCl (pH 7.8)、10% (v/v) グリセロール、および2 mM  $MgCl_2$  中で懸濁した。細胞を超音波処理により破壊し、そしてBenzonase (登録商標) (E. Merck、アドレス?) をスラリーあたり25Uの比率で加えた。30分後、NaClを最終濃度1Mで添加した。この懸濁物を13,000  $\times$  gで30分間遠心分離した。粗抽出物を、 $Ni^{2+}$ で荷電させた、5mLのHiTrap (商標) キレーティングカラム上のカラムクロマトグラフィーによって分画し、25mM トリス-HCl (pH 7.8)、1 M NaCl、5 mM イミダゾール、および10% (v/v) グリセロール (緩衝液N) 中で洗浄した。試料をロードした後、カラムを、2

0mM イミダゾールを含む緩衝液Nで洗浄し、そして20mM~450mM イミダゾールの直線状勾配で溶離させた。画分を、DNA指向性DNAポリメラーゼ活性についてアッセイし、そしてピーク画分をプールした。EDTAをプールした画分に最終濃度1mMまで添加し、そしてこのプールを、25 mM トリス-HCl (pH 8.0)、50 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5% (v/v) グリセロール、および1 mM  $\beta$ -メルカプトエタノール(緩衝液H) に対して透析した。透析したプールを、緩衝液Hで平衡化した1mLまたは5mL HiTrapヘパリンカラム (Amersham Pharmacia) 上で分画した。試料をロードした後、カラムを緩衝液Hで洗浄し、そして50mM~800mM NaClの直線状勾配で溶離させた。画分をDNAポリメラーゼ活性についてアッセイし、そしてピーク画分をプールした。プールした画分を、20 mM トリス-HCl (pH 8.0)、40 mM KCl、0.1 mM EDTA、50 % (v/v)グリセロール、および1 mM DTTに対して透析した。最終試料を-20 °Cで保存した。

10

#### 【0475】

##### DNAポリメラーゼ活性アッセイ

DNA指向性DNAポリメラーゼ単位活性反応混合物 (50  $\mu$ l) は、25 mM TAPS (pH 9.3)、2.0 mM  $MgCl_2$ 、50 mM KCl、1.0 mM DTT、各0.2 mM dATP、dTTP、dGTP、および[ $\gamma$ - $^{32}P$ ]dCTP (250 cpm/pmol)、500  $\mu$ g/ml 活性化サケ精巣DNA、ならびに2~4pg (0.02~0.2pmol) DNAPポリメラーゼを含んだ。55 °Cまたは72 °Cでの10分間のインキュベーションの後、反応を、10  $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性DNA産物への放射能の取り込みを測定した。DNA指向性DNAポリメラーゼ活性の1単位は、30分間で酸不溶性産物に10nmolのdNTPを取り込むために必要とされる酵素の量である。

20

#### 【0476】

##### RNA指向性DNAポリメラーゼ単位活性

反応混合物 (25  $\mu$ l) は、10mM トリス-HCl (pH 8.3)、25 mM KCl、5 mM  $MgCl_2$ 、各0.5 mM dATP、dTTP、dGTP、および[ $\gamma$ - $^{32}P$ ]dCTP (200 cpm/pmol)、1  $\mu$ g (3.2pmol) CAT cRNA、および0.6  $\mu$ g (80pmol)DNA 24マープライマーを含んだ。アッセイにおいて使用されるDNAポリメラーゼの量の範囲は変化した。CA2、Cst-HisおよびB.EA1 DNAポリメラーゼについては、0.25~4のDNA指向性DNAポリメラーゼ単位が使用され、そして反応は55 °Cで5分間インキュベートされた。Cth-His DNAポリメラーゼについては、5~40のDNA指向性DNAポリメラーゼ単位が、55 °Cで5分間インキュベートされた。Tok13B、Tok7B、RT69B、Dth、およびRT41A DNAポリメラーゼの場合においては、範囲は5~40のDNA指向性DNAポリメラーゼ単位であり、72 °Cで5分間インキュベートされた。反応を、5  $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性DNA産物への放射能の取り込みを測定した。RNA指向性DNAポリメラーゼ活性の1単位は、30分間で酸不溶性産物に10nmolのdNTPを取り込むために必要とされる酵素の量である。

30

#### 【0477】

##### 逆転写酵素機能性活性

反応混合物 (20  $\mu$ l) は、10mM トリス-HCl (pH 8.3)、25 mM KCl、5 mM  $MgCl_2$ 、各0.5 mM dATP、dTTP、dGTP、および[ $\gamma$ - $^{32}P$ ]dCTP (200 cpm/pmol)、1  $\mu$ g CAT cRNA、および0.6  $\mu$ g DNA 24マープライマーを含んだ。反応を、1.5M ベタインの存在下および非存在下で設定した。反応に加えたDNAポリメラーゼ活性の量 (DNA指向性DNAポリメラーゼ単位) は：CA2の1単位、Cst-Hisの5単位、Cth-Hisの20単位、またはB.EA1、Tok13B、Tok7B、RT69B、Dth、RT41A、Tne、rTth、またはTaq DNAポリメラーゼの10単位であった。SUPERSCRIP T (商標) II RT (200単位) を対照として42 °Cでインキュベートし、そして他の酵素を60 °Cで30分間インキュベートした。反応混合物の一部をTCAで沈殿させて、合成されたcDNAの全体の収量を決定し、そして残存するcDNA産物を、アルカリ性2%アガロースゲル上で、サイズによって分画した。このゲルを乾燥させ、そしてX線フィルムに露光させた。

40

#### 【0478】

##### DNAポリメラーゼの熱不活性化プロフィール

精製したDNAポリメラーゼを、55 °C~95 °Cの間の温度での熱安定性について分析した。10mM トリス-HCl (pH 8.3)、25 mM KCl、5 mM  $MgCl_2$ 、および2.5単位のDNA指向性DNAポリメ

50

ラーゼ活性を含む反応混合物 (50  $\mu$ l) を、種々の温度で10分間インキュベートした。チューブを氷上に置き、そして5  $\mu$ lの試料を、DNA指向性DNAポリメラーゼ単位活性アッセイを使用して、残存するDNAポリメラーゼ活性について試験した。55 (DNAポリメラーゼCA2、Cst-His、B.EA1、およびCth-His) または72 (DNAポリメラーゼTokI3B、Tok7B、RT69B、Dth、およびRT41A) で10分間のインキュベーションの後、反応を、5  $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性DNA産物への放射能の取り込みを測定した。

#### 【0479】

##### 定常状態反応速度論測定

定常状態反応速度論パラメーター $K_m(dTTP)$  および $k_{CAT}$ を、 $(rA)_{250} \cdot (dT)_{30}$  または $(rA)_{250} \cdot (dT)_{40}$  および $(dA)_{270} \cdot (dT)_{40}$ を使用して、記載されるように決定した (Poliskyら、J. Biol. Chem. 265, 14579-14591, 1990)。4~5の範囲の $[^{32}P]dTTP$ 濃度 (これは、 $K_m(dTTP)$  値の括弧の中に含まれる) を、 $K_m(dTTP)$  決定のために使用した。反応混合物 (50  $\mu$ l) は、10mM トリス-HCl (pH 8.3)、25 mM KCl、5 mM  $MgCl_2$ 、および100~1000  $\mu$ Mの $[^{32}P]dTTP$ 、1  $\mu$ Mの $(rA)_{250}$ または $(dA)_{270}$ 、3  $\mu$ Mの $(dT)_{30}$  または $(dT)_{40}$ 、および5~50nM DNAポリメラーゼを含んだ。いくつかの場合において、 $k_{CAT}$ を、20mM トリス-HCl (pH 8.4)、50 mM KCl、2 mM  $MgCl_2$ 、100~200  $\mu$ Mの $[^{32}P]dGTP$ 、および5nM DNAポリメラーゼを含む反応混合物中 (50  $\mu$ l) の $(dc)_n \cdot (dG)_{35}$  (Astatkeら、J. Biol. Chem. 270, 1945-1954, 1995) を用いて決定した。

#### 【0480】

##### 結果および考察

##### DNAポリメラーゼ遺伝子のクローニング：縮重オリゴヌクレオチド設計

24の細菌PolI DNAポリメラーゼからのアミノ酸配列をアラインし、そして2つの高度に保存性領域が、すべての酵素の5'-3'DNAポリメラーゼドメイン中に同定された (図1)。コンセンサス縮重ハイブリッドオリゴヌクレオチドプライマー (CODEHOP、Roseら、1998) を、保存性領域をコードするDNAにハイブリダイズするように設計した。同定されたポリメラーゼのDNA配列は、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、および23に提供され、そしてアミノ酸配列は、表2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、および24に提供される。3つの順方向プライマーおよび3つの逆方向プライマーを設計して、約570bpのPCR産物を増幅した (図1を参照されたい)。PolIGCF1/F2およびPolIGCRプライマーは、高いG+C含量率 (%) の生物で最も良好に機能することが見い出された。PolIGCF1およびPolIGCF2プライマーは、モチーフ内に位置するセリンコドンにコードする配列以外は同一である。プライマーPolIATFおよびRは、PolIGCF1/F2およびPolIGCRプライマーの配列に基づくが、各プライマーの5'-非縮重末端内においてより低いG+C含量率 (%) を有する。非縮重末端のG+C含量率 (%) を減少させることは、低いG+C含量率 (%) を有する生物からのpolI遺伝子の正確な増幅を改善することが見い出された。

#### 【0481】

次いで、縮重プライマーを、サイクルあたり1 のアニーリング温度の減少を伴い、60で開始して45 まで下げる、ステップダウンPCRプロトコールにおける使用のために設計した。これは、続いて、55 のアニーリング温度での35サイクルの増幅を行った。図1に記載される縮重プライマーを使用して、以下の細菌からpolI遺伝子の内部部分を増幅した：カルジセルロシルプトル・サッカロリティクス、カルジセルロシルプトル・サッカロリティクス株、Tok7B.1、Rt69B.3 およびTokI3B.1；サームス・サーモフィルスRt41.A；ジクチオグロムス・サーモフィルム株 Rt46B.1；クロストリジウム・ステルコラリウム；クロストリジウム (サーモアナエロバクテリウム (Thermoanaerobacterium)) サーモスルフリゲン (thermosulfurigenes)；サーモアナエロバクター (Thermoanaerobacter) 種 AZ3 B.1；バチルス・カルドリチクス株 EAT；ならびにカルジバチルス・セルロボランス Comp A.2。各ポリメラーゼ遺伝子の内部の部分を増幅する縮重プライマーの組み合わせは表33に示される。内部ポリメラーゼ遺伝子領域の正確な増幅によって、鋳型ゲノムDNAのG+C含量率 (%) とCODEHOPプライマーの非縮重5'部分のG+C含量との間の直接的な相関が存在した。PolIATF/Rプライマーの組み合わせは、低いG+Cの割合 (%) のゲノムDNAからのpolIの

正確な増幅のために必要であったが、polIGCF1/F2/Rプライマーは、高いG+Cの割合（％）のゲノムDNAを用いて最も有効に機能した。

#### 【0482】

##### 精製

タンパク質は、記載されるように発現および精製され、そしてSDS-PAGEによって分析された。結果を図2に示す。Cst-His、CA2、Dth、およびRT41Aポリメラーゼは、約90％相同であり、B.EA1およびCth-Hisポリメラーゼは約80％相同であり、そしてTok13B、Tok7B、およびRT69Bは、約70％相同であった。

#### 【0483】

##### 熱安定性

熱安定性に基づくポリメラーゼの3つのクラスがあるようである。表38において見られるように、Cth-His、CompA.2、Cst-His、およびB.EA1を含む第1のクラスは、60 において高度に活性的であり、そして65 までそれらの活性を維持し得るが、約70以上の温度では不活性であるようであった。Tok13B、Tok7B、およびRT69Bを含む第2のクラスは、約70 ~ 約75 の温度で最大の活性であり、そして約80 まででそれらの活性を維持するが、しかし、約80 より高い温度ではより低い活性を有するようである。DthおよびRT41Aを含む第3のポリメラーゼのクラスは、約75 ~ 約90 の温度で最大活性であり、95 まで高い温度で検出可能な活性を維持するようである。

#### 【0484】

##### 逆転写酵素活性

図3および表39および40を参照して、本発明は、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性に関するポリメラーゼの3つのクラスを同定する。Taq、RT41A、およびDthによって例示される第1のクラスは、検出可能な逆転写酵素活性をほとんど有しないか、または有しない。組換えTth、Tok7B、Cth-His、RT69B、Tok13B、およびTneによって例示される第2のクラスのメンバーは、実証可能な逆転写酵素活性を有するが低いレベルであった。このクラスのポリメラーゼは、約20 ~ 約350単位 / mg タンパク質のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性についての比活性レベルを有し得る。本発明によって同定されたポリメラーゼ酵素の第3のクラスは、約500単位 / mgより高いRNA依存性DNAポリメラーゼ活性についての比活性を有し得る。いくつかの実施態様において、本発明は、約1,000単位 / mgより高い、約1,500単位 / mgより高い、2,000単位 / mgより高い、約2,500単位 / mgより高い、約3,000単位 / mgより高い、約3,500単位 / mgより高い、約4,000単位 / mgより高い、約4,500単位 / mgより高い、約5,000単位 / mgより高い、約7,500単位 / mgより高い、または約10,000単位 / mgより高い、RT活性についての比活性を有するポリメラーゼを提供する。

#### 【0485】

本発明のポリペプチドのRT比活性は、反応条件（例えば、付加物を含めること）によって影響され得、例えば、ベタインは観察されるRT活性に影響を与え得る。図3を参照して、種々のポリメラーゼの第1の鎖の反応を、反応混合物へのベタインの付加のあるなしで比較した。いくつかの酵素（例えば、rTthおよびTne）は、全長産物を産生するために、ベタインの存在を必要とするようである。

#### 【0486】

コンセンサスpolII配列の最初のPCRのための縮重プライマーの注意深い設計は、5'-3'方向でのゲノムウォーキングに適切な遺伝子特異的プライマーの設計を可能にした内部遺伝子断片の増幅および配列決定を可能にし、その結果、全体のpolII遺伝子が、広範な異なるG+C含量率（％）を有する種々の細菌から単離され得たが、首尾よい増幅を達成するために一組のプライマーを設計することが必要であった。縮重プライマーがそれに対して設計されたモチーフの高い保存性は、理論的には、これらのプライマーが、すべての細菌の分類にわたって細菌の大部分からのpolII遺伝子を増幅するに違いないことを意味する。縮重PCR法は感度が高いので、最初の困難性は、市販の酵素の調製物における痕跡量のTaqポリメラーゼ遺伝子の存在に起因して遭遇したものであった。本発明者らは、Taq酵素を、夾雑するTaq polII DNAを除去するために、温度感受性制限酵素であらかじめ処理することが

10

20

30

40

50

必要であることを見い出した。この方法は、宿主大腸菌における発現についての必要性がなされないので、ゲノム発現ライブラリーからの $polI$ 遺伝子の単離（これは、弱く発現した $PolI$ 酵素を見落とすことを引き起こし得る）を超えた利点を有する。従って、遺伝子は、特定の酵素の産生のための最適条件下で、適切な発現ベクター中で翻訳され得る。

【0487】

#### 実施例2

##### 増殖および発現

構築物をDNAポリメラーゼの発現について分析した。一晚培養物（2ml）を、カナマイシン（50  $\mu$ g/ml）を含むLB中で塩を含めずに（LBON）37 で増殖させた。40mlのLBON+Kanに、1mlの一晚培養物を加え、そして培養物を、 $\sim 1.0$  ( $A_{590}$ ) のO.D.に達するまで、37 で増殖させた。培養物を2つの20mlのアリコートに分け、そして最初のアリコート（誘導していない）を37 に保った。他のアリコートに、5M NaClを最終濃度0.3Mで加え、そして培養物を37 でインキュベートした。3時間後、培養物を、卓上遠心分離機で、4、3500 rpm、20分間遠心分離した。上清を、注ぎ出し、分析するまで細胞ペレットを-70 で保存した。

10

【0488】

発現したタンパク質をSDS-PAGEによって分析した。細胞ペレットを、1mlの超音波処理緩衝液（10 mM トリス pH 8.0、1 mM  $Na_2EDTA$ 、10 mM  $\beta$ -メルカプトエタノール（ $\beta$ -ME））に懸濁し、そして超音波処理した（550 Sonic Dismembrator (Heat Systems)、1/2 インチチップ、全部で 100秒間の10秒パルス、設定8）。超音波処理した試料を、遠心分離によって清澄化した。上清（粗溶解物）を、可溶性タンパク質の分析のために使用した。試料（0.1  $A_{595}$  単位と等価な量）を、4~20% 勾配トリスグリシンゲル上にロードした。試料を、還元条件下で、トリスグリシンSDS緩衝液を使用して泳動した。

20

【0489】

#### 実施例3

##### DNAポリメラーゼ活性の測定

粗溶解物を熱安定性ポリメラーゼ活性について分析した。粗溶解物のアリコートを、55 または75 のいずれかのウォーターバス中に配置し、そして15分間加熱した。各試料を氷上で冷却し、沈殿したタンパク質を落とすために遠心分離し、そして各上清を、熱安定性DNA依存性DNAポリメラーゼ活性について分析した。この活性アッセイは、25 mM TAPS、pH 9.3、2.0 mM  $MgCl_2$ 、50 mM KCl、1.0 mM DTT、0.2 mM 各dNTP、12.5  $\mu$ g ニック入りサケ精巢DNA、および1  $\mu$ Ci  $^3H$ -TTPを含む25  $\mu$ l反応混合物である。72 での10分間のインキュベーションの後、反応を、5  $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。

30

【0490】

熱安定性DNA依存性DNAポリメラーゼ活性を、粗溶解物中で、ならびに、3つすべてのポリメラーゼの55 熱変性させた試料中で観察した。しかし、*C.ステルコラリウム*および*C.サーモスルフロゲネス*ポリメラーゼの75 熱変性試料は、それらの活性の95%より多くを失っていたのに対して、カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼは、その活性の90%より多くを失っていた。

40

【0491】

#### 実施例4

##### 熱安定性DNAポリメラーゼの発現および精製

細胞を振盪フラスコ中で大スケールで増殖させた。各クローンについて、2つのLBON+Kanの20ml培養物を、グリセロールシードを使用して接種した。次いで、培養物を37 で一晚増殖させた。15mlの一晚培養物をLBON+Kan混合物750mlに加え、そして37 でインキュベートした。細胞増殖後（ $A_{590} \sim 1.2$ ）、培養物をNaCl（最終濃度0.3M）で誘導し、そしてさらに3時間以上増殖させた。細胞を遠心分離により収集し、そして-70 で保存した。

【0492】

他に言及しない限り、すべての段階は4 または氷上で実行した。組換えプラスミドを

50

含む細胞（約7g）を融解し、そして超音波処理緩衝液（1:3細胞対緩衝液の比率で、50 mM トリス-HCl、pH 7.5、1mM Na<sub>2</sub>EDTA、8%グリセロール、5mM  $\beta$ -ME、および50  $\mu$ g/ml PM SF）中に懸濁した。細胞懸濁物を、全体の細胞画分の70%より多くが溶解するまで（A<sub>590</sub> 測定によって決定）、超音波処理した（550 Sonic Dismembrator、1/2 インチチップ、全部で100秒間の10秒パルス、設定8）。NP-40およびTween（登録商標）20（ポリエチレン（20）ソルビタンモノラウレート）を、超音波処理した試料に最終濃度0.05%になるように加えた。超音波処理した試料を55℃で15分間加熱し、次いで、氷上で30分間冷却した。5M NaClの溶液を、最終濃度0.25Mで加え、そして試料を攪拌した。この次に、ポリエチレンジアミン（PEI）の5%溶液を、絶え間なく攪拌しながら、最終濃度0.2%で滴下して加えた。この懸濁液をさらに30分間攪拌した。次いで、試料を、SS 34ローター中で、4℃、13,000rpm、20分間、遠心分離して、沈殿した核酸を除去した。固体硫酸アンモニウムを上清に加え（0.326g/ml）、そして懸濁物を一晩攪拌した。ペレットを遠心分離によって収集し、そして25 mM トリス、pH 8.0、50mM NaCl、0.5mM Na<sub>2</sub>EDTA、5%グリセロール、2mM  $\beta$ -ME、ならびに各0.05%のNP-40およびTween（登録商標）20を含む5mlの低塩緩衝液に再懸濁した。これはまた、洗浄および勾配において使用する緩衝液である。

#### 【0493】

試料を、200mlの低塩緩衝液に対して透析した。任意の不溶性物質を除去するための遠心分離後、タンパク質を、5ml EMD硫酸（EM Sciences）カラムにロードし、そして低塩緩衝液中の50mM～500mM NaClの直線状勾配によって溶離した。熱安定性DNAポリメラーゼを含む画分をSDS-PAGEおよびDNAポリメラーゼ活性アッセイによって決定した（以下を参照のこと）。これらの選択された画分をプールし、そして低塩緩衝液に対して一晩透析した。透析した試料を、MonoQ HR 5/5カラム（Amersham Pharmacia）にロードし、そしてタンパク質を50mM～250mM NaClの直線状勾配を用いて溶離した。熱安定性DNAポリメラーゼを含む画分をSDS-PAGEおよびDNAポリメラーゼ活性アッセイによって決定した。これらをプールし、そして透析緩衝液（20 mM トリス、pH 8.0、40 mM KCl、0.1mM Na<sub>2</sub>EDTA、50%グリセロール、1mM DTT、0.04% NP-40および0.04% Tween（登録商標）20）に対して一晩透析した。

#### 【0494】

##### 実施例5

熱安定性DNAポリメラーゼ活性を測定するための単位アッセイ

30

活性アッセイは、25 mM TAPS、pH 9.3、2.0 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM KCl、1.0 mM DTT、各0.2 mM 各NTP、25  $\mu$ g/ml ニックを入れたサケ精巢DNA、および1  $\mu$ Ci [  $\gamma$ -<sup>32</sup>P]dCTPを含む50  $\mu$ l反応混合物である。72℃での10分間のインキュベーションの後、反応を、10  $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性DNA産物への放射能の取り込みを測定した。

#### 【0495】

##### 実施例6

マンガン（Mn<sup>2+</sup>）の存在下での逆転写酵素（RT）活性

本発明の精製したポリメラーゼをRT活性についてアッセイした。SUPERSCRIPT（商標）II（Invitrogen、Carlsbad, CA）およびrTth DNAポリメラーゼ（Perkin Elmer、Wellesley, MA）もまた、対照として使用した。本発明のポリペプチドの5単位（DNAポリメラーゼ単位）を、10mM トリス、pH 8.3、90 mM KCl、1 mM MnCl<sub>2</sub>、各0.2 mM dNTP、各0.05%のNP-40およびTween（登録商標）20、計1  $\mu$ gのCAT-RNA、0.6  $\mu$ gの遺伝子特異的プライマー（GS P1）、ならびに2  $\mu$ Ciの[  $\gamma$ -<sup>32</sup>P]dCTPを含む20  $\mu$ l反応溶液に加えた。各ポリペプチドについての反応を、55℃、60℃、65℃、または70℃の温度の1つで、30分間インキュベートした。反応を、5  $\mu$ lの0.5M NaEDTAの添加によって停止させた。酸不溶性DNA産物への放射能の取り込みを測定した。クロストリジウム・ステルコラリウムは、すべての温度において放射能の良好な取り込みを示した。

#### 【0496】

同じ反応を、クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼ、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼ、カルジバチルス・セルロボランス CompA.2ポリメ

50

ーゼ、SUPERScript (商標) II および rTth DNAポリメラーゼの試料を用いて60 で反復し、そしてアルカリ性アガロースゲル電気泳動によってcDNA合成について分析した。クロストリジウム・ステルコラリウム、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス、カルジバチルス・セルロポランス CompA.2、SUPERScript (商標) II および rTthは、すべて約700bpのcDNAを合成することができた。

【0497】

#### 実施例7

マグネシウム ( $Mg^{2+}$ ) の存在下での逆転写酵素 (RT) 活性

反応を、3つの異なる濃度の  $Mg^{2+}$  および dNTP で設定した。それらは、1mM  $Mg^{2+}$  / 0.2mM dNTP (5倍過剰の  $Mg^{2+}$ )、3mM  $Mg^{2+}$  / 0.5mM dNTP (6倍過剰の  $Mg^{2+}$ )、および 7.5mM  $Mg^{2+}$  / 1mM dNTP (7.5倍過剰の  $Mg^{2+}$ ) であった。残りの成分は、マンガンの存在下での RT 活性アッセイと同じであった。放射能の取り込みによって測定されるような cDNA 合成は、クロストリジウム・ステルコラリウムおよび SUPERScript (商標) II を用いて、6倍過剰の  $Mg^{2+}$  を用いる反応が最も良好であることが観察された。

【0498】

反応を、クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼ、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼ、および SUPERScript (商標) II の試料を用いて60 で反復し、そしてアルカリ性アガロースゲル電気泳動によってcDNA合成について分析した。この試験においては、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスおよび SUPERScript (商標) II のみが約700bpの全長cDNAを合成することができた。しかし、クロストリジウム・ステルコラリウムは、より小さなcDNA産物 (約100~300bp) の合成を示した。

【0499】

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼを、SUPERScript (商標) II および rTthを対照として使用して、上記のようにアッセイした。反応成分は、2つの成分以外は、マンガンの存在下での RT 活性についてと同様であった。この反応は、1mM  $MnCl_2$  の代わりに 3mM  $MgCl_2$  を有し、そして dNTP 濃度は 0.5mM であった。酸不溶性産物への放射能の取り込みが測定され、試料は cDNA 合成について、アルカリ性アガロースゲル電気泳動によって分析された。カルジバチルス・セルロポランス CompA.2 および SUPERScript (商標) II の両方は、約700bpの全長cDNAを合成することができた。rTthを用いた場合には放射能の取り込みまたはcDNA合成は観察されなかった。

【0500】

#### 実施例8

マグネシウム ( $Mg^{2+}$ ) および ベタイン の存在下での逆転写酵素 (RT) 活性

反応混合物は、ベタインが反応混合物に滴定される (ベタインなし、0.1M、0.5M、1.0M、および 1.5M (最終濃度)) 以外は、上記と同様であった。cDNA合成を、ついで、アルカリ性アガロースゲル電気泳動によって分析した。クロストリジウム・ステルコラリウムを用いる場合、~700bp cDNA産物が、1.0Mおよび1.5Mベタインを含む反応において合成された。ベタインの非存在下では、~200bp断片が観察され、そして0.5Mベタインの存在下では~400bp断片が合成された。クロストリジウム・サーモスルフロゲネスを用いた場合、全長の約700bp cDNAが、ベタインなしおよび0.1Mベタインを含む反応において合成された。より高いベタイン濃度は、約500bp未満の産物の大部分を伴う全長cDNA合成を阻害するようであった。5% DMSOの非存在下で、クロストリジウム・ステルコラリウムは、~400bpから500bp断片を合成することが観察された。

【0501】

#### 実施例9

##### サブクロンの構築

クローンは、Gateway (商標) クローニング技術 (Invitrogen, Carlsbad, CA) を使用することによって生成された。未変性のアミノ末端配列またはヒスチジンタグ化アミノ末端配列のいずれかを有するクローンを作製した。各クローンのアミノ末端を生成するために使用されるオリゴヌクレオチドは異なるが、しかるにカルボキシ末端のオリゴヌクレオ

チドは同じである。クロストリジウム・ステルコラリウムクローンを生成するために使用されるオリゴヌクレオチドの配列は以下であった：

未変性アミノ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCAGGAGGTTAAC  
CATGGATCCAAAAATAATCCTTATAGAC-3'

ヒスチジンタグ化アミノ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCGATCCAAAAAT  
AATCCTTATAGAC-3'

10

カルボキシ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAGAAAGTTGCTCAGGAGGC  
TTCATACCAGTTTTT-3'

クロストリジウム・サーモスルフロゲネスクローンを生成するために使用されるオリゴヌクレオチドの配列は以下である：

未変性アミノ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCAGGAGGTTAAC  
CATGGCGAAATTTTTGATCATAGATGG-3'

20

ヒスチジンタグ化アミノ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAAAAAGTTGTCGCGAAATTTTTG  
ATCATAGATGGT-3'

カルボキシ末端（配列番号：）

5'-GGGGACAACCTTTGTACAAGAAAGTTGCTTATTTTGCATCA  
TACCAGTTTTT-3'

#### 【0502】

プラスミドDNA（pET26Bベクターにクローニングされたポリメラーゼ）をもともののクローンから単離した。これを、カルボキシ末端プライマーとともに、ネイティブまたはHisタグ化のいずれかのN末端プライマーを使用して、PCR反応のための鋳型として使用した。各100 $\mu$ l反応は、1 $\times$  HiFi PCR反応緩衝液、0.2mM dNTP、2mM MgSO<sub>4</sub>、5単位のPLATINUM（登録商標）Taq HiFi、0.2 $\mu$ M 各プライマー、および5 $\mu$ lの鋳型DNAを含んだ。PCRサイクリングは、94 $^{\circ}$ C、2分間の最初の変性、続いて、94 $^{\circ}$ Cで30秒間、57 $^{\circ}$ Cで30秒間、および68 $^{\circ}$ Cで2.4分間の25サイクルであった。

30

#### 【0503】

PCR産物をアガロースゲルで分析し、そして産物を精製した。産物を、Invitrogen Corporation、Carlsbad, CA からのGateway（商標）マニュアルに列挙されているBP反応プロトコルに従って、pDONR201ベクターにクローニングした。20 $\mu$ lのBP反応溶液を使用し、Gatewayマニュアル中の1チューブプロトコルに従って、LR反応を行った。LR反応において、ベクターpDEST 14をネイティブクローンを生成するために使用し、そしてベクターpDEST17をアミノ末端Hisタグクローンを生成する際に使用した。1 $\mu$ lのLR反応物を、Max-efficiency DH10B細胞に形質転換し、そして細胞を、アンピシリンを含むLBプレートにプレートした。37 $^{\circ}$ Cでのインキュベーション後、コロニーを、制限酵素消化物による組換えクローンの存在について分析した。次いで、組換えプラスミドを発現宿主BL21-BADに形質転換した。

40

#### 【0504】

細胞を、30 $^{\circ}$ Cで一晩増殖させた。これらは、より大規模な培養を接種するために使用された。この大規模スケールの培養を、これらが約1.0のO.D.（A<sub>590</sub>）に到達するまで37

50

で増殖させ、次いで、最終濃度0.2%までアラビノースを加えることによって誘導した。細胞を、さらに3時間、増殖させた。細胞を遠心分離によって収集し、そして-70 で保存した。

#### 【0505】

ポリメラーゼを、ネイティブなアミノ末端クローンから、上記のように精製した。ポリメラーゼを、ニッケルアフィニティークロマトグラフィーを使用して、ヒスチジンタグ化クローンから精製した。

#### 【0506】

#### 実施例10

RT活性のための最適 $Mg^{2+}$ 濃度の決定

10

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼおよびヒスチジンタグ化クロストリジウム・ステルコラリウムおよびクロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼを分析して、各酵素についてRT活性のための最適 $Mg^{2+}$ 濃度を決定した。

#### 【0507】

2単位(55におけるDNAポリメラーゼ単位)の各酵素を、10mM トリス-HCl pH 8.3、90 mM KCl、各0.5 mM dNTP、計2 $\mu$ gの全CAT-RNA、0.6 $\mu$ gの遺伝子特異的プライマー(GSP1)、および2 $\mu$ Ciの[ $\gamma$ - $^{32}$ P]dCTPを含む20 $\mu$ l反応溶液中で分析した。さらに、カルジバチルス・セルロポランス CompA.2およびクロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼの反応は1.5Mベタインを含んだ。 $Mg^{2+}$ の最終濃度は1mM~30mMで滴定された(詳細には、1mM、3mM、5mM、7.5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM)。試料を60 で15分間インキュベートした。反応を、5 $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。5mM  $Mg^{2+}$ が最適であることが観察された。

20

#### 【0508】

#### 実施例11

RT活性のための最適KCl濃度の決定

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼおよびヒスチジンタグ化クロストリジウム・ステルコラリウムおよびクロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼの試料を分析して、各酵素についてRT活性のための最適KCl濃度を決定した。

#### 【0509】

2単位(55におけるDNAポリメラーゼ単位)の各酵素を、10mM トリス、pH 8.3、5 mM  $MgCl_2$ 、各0.5 mM dNTP、計2 $\mu$ gの全CAT-RNA、0.6 $\mu$ gの遺伝子特異的プライマー(GSP1)、2 $\mu$ Ciの[ $\gamma$ - $^{32}$ P]dCTPを含む20 $\mu$ l反応溶液中で分析した。さらに、カルジバチルス・セルロポランス CompA.2およびクロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼの反応は1.5Mベタインを含んだ。KClの最終濃度は0mM~125mMで滴定された(詳細には、0mM、25mM、50mM、75mM、100mM、および125mM)。試料を60 で15分間インキュベートした。反応を、5 $\mu$ lの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。25mM KCl濃度が最適であることが観察された。活性は、より高いKCl濃度では顕著により低かった。

30

#### 【0510】

図4を参照して、より低い塩濃度を用いる緩衝液では(例えば、25mM KCl)、ポリメラーゼの $Mg$ 依存性RT活性は、高塩緩衝液(例えば、90mM KCl)におけるものよりも少なくとも2倍増加したのに対して、ウイルス逆転写酵素(例えば、SUPERScript(商標)II)は塩依存性を示さなかった。RT活性は、遺伝子特異的プライマー(GSP)を用いて、60 で15分間(または30分間、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスについて、遅い反応を補償する)プライムされたCAT mRNA鋳型を使用してヌクレオチドの取り込みによって測定された。

40

#### 【0511】

図5は、ベタインの存在下および非存在下での、低塩緩衝液中での本発明のポリメラーゼの種々の量の逆転写酵素の活性の比較の結果を示す。RT活性は、GSPまたは2.4kb RNA鋳型を用いて、オリゴ(dT)をプライマーとして用いて、60 で15分間(または30分間、ク

50

ロストリジウム・サーモスルフロゲネスについて、遅い反応を補償する)プライムされたCAT mRNA鋳型を使用してヌクレオチドの取り込みによって測定された。

#### 【0512】

図6は、ベタインの存在下および非存在下での、低塩緩衝液中での本発明のいくつかのポリメラーゼの逆転写酵素の活性のオートラジオグラフである。クロストリジウム・ステルコラリウムからのDNAポリメラーゼの逆転写酵素活性は、低塩緩衝液中で(例えば、25mM KCl)、4U/rxnより高い酵素濃度ではベタイン依存性になる。逆転写酵素活性は、GSPを用いて、60 で15分間(または30分間、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスについて、遅い反応を補償する)プライムされたCAT mRNA鋳型を使用してヌクレオチドの取り込みによって測定された。カルジバチルス・セルロポランス CompA.2からのポリメラーゼは、1.5Mベタインの存在下でより高い特異性を有する。 10

#### 【0513】

図7は、ベタインの存在下および非存在下での、本発明のいくつかのポリメラーゼの逆転写酵素活性を示すオートラジオグラフである。逆転写酵素活性は、GSPまたは2.4kb RNA鋳型を用いて、オリゴ(dT)をプライマーとして用いて、60 で15分間(または30分間、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスについて、遅い反応を補償する)プライムされたCAT mRNA鋳型を使用してヌクレオチドの取り込みによって測定された。この結果は、いくつかのポリメラーゼのより低いRT活性が開始段階に起因し得、ここでこれらは、DNAオリゴ-プライムされたRNA鋳型に対するより低いアフィニティーを示すことを示す。

#### 【0514】

#### 実施例12

#### RT活性のための最適pHの決定

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼならびにヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムおよびクロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼの試料を分析して、各酵素についてRT活性のための最適pHを決定した。

#### 【0515】

2単位(55におけるDNAポリメラーゼ単位)の各酵素を、10mM トリス、pH 8.3、5 mM MgCl<sub>2</sub>、25mM KCl、各0.5 mM dNTP、計2μgの全CAT-RNA、0.6μgの遺伝子特異的プライマー(GSP1)、2μCiの[γ-<sup>32</sup>P]dCTPを含む20μl反応溶液中で分析した。さらに、カルジバチルス・セルロポランス CompA.2およびクロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼの反応は1.5Mベタインを含んだ。トリス緩衝液pH 7.2、pH 7.5、pH 8.0、pH 8.3、およびpH 8.8を、最終濃度10mMで使用した。試料を60 で15分間インキュベートした。反応を、5μlの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。活性のわずかな上昇が、pH 7.2からpH 8.8で見られた。pH 8.3が最適であるとされた。本発明のポリメラーゼは、約7.0~約9.0、約7.2~約9.0、約7.5~約9.0、約7.8~約9.0、約8.0~約9.0、約8.2~約9.0、約8.3~約9.0、約8.4~約9.0、約8.5~約9.0、約8.6~約9.0、約8.7~約9.0、約8.8~約9.0、約8.9~約9.0、約8.0~約8.9、約8.0~約8.8、約8.0~約8.7、約8.0~約8.6、約8.0~約8.5、約8.0~約8.4、約8.0~約8.3、約8.0~約8.2、約8.0~約8.1、約8.2~約8.6、約8.2~約8.5、約8.2~約8.4、約8.2~約8.3、のpHで使用され得る。 30 40

#### 【0516】

#### 実施例13

#### RT活性のための酵素の最適量の決定

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼならびにヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムおよびクロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼの試料を分析して、各酵素についてRT活性のための酵素の最適量を決定した。

#### 【0517】

カルジバチルス・セルロポランス CompA.2ポリメラーゼおよびヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムについての反応を、1.5Mベタインの存在下および非存在下で設定し、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス反応はベタインを含まなかった。 20 50

μl 反応溶液は、10mM トリス-HCl pH 8.3、25mM KCl、5 mM MgCl<sub>2</sub>、各0.5 mM dNTP、計1 μgの全CAT-RNA、0.6 μgの遺伝子特異的プライマー（GSP1）、および2 μCiの[γ-<sup>32</sup>P]dCTPを含んだ。使用した酵素の範囲は、カルジバチルス・セルロボランス CompA.2ポリメラーゼおよびヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼについては、1単位、2単位、4単位、6単位、8単位、および10単位（55におけるDNAポリメラーゼ単位）であり、クロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼについては、10単位、20単位、30単位、40単位、50単位、および100単位であった。試料を60℃で60分間インキュベートした。反応を、5 μlの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。

【0518】

10

cDNA産物のアルカリ性アガロースゲル分析は、ベタインの存在下および非存在下の両方で、1単位の酵素でさえ、カルジバチルス・セルロボランス CompA.2ポリメラーゼまたはヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼのいずれかを用いて全長産物（約700bp）を与えるに十分であったことを示した。ベタインの非存在下では、4単位のヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼが全長産物を生成するに十分であった。クロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼの20単位を含ませることは、全長産物を生成するのに十分であった。

【0519】

実施例14

2.4kb RNAのcDNA合成

20

1および2単位のカルジバチルス・セルロボランス CompA.2ポリメラーゼ、6単位のクロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼ、および30および60単位のクロストリジウム・サーモスルフロゲネスポリメラーゼを使用して、2.4kb RNAを逆転写した。カルジバチルス・セルロボランス CompA.2ポリメラーゼおよびヒスチジントグ化クロストリジウム・ステルコラリウムポリメラーゼについての反応を、1.5Mベタインの存在下および非存在下で設定し、クロストリジウム・サーモスルフロゲネス反応はベタインを含まなかった。20 μl 反応溶液は、10mM トリス-HCl pH 8.3、25mM KCl、5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5 mM dNTP、1 μgの2.4kb RNA、50pmolのオリゴ（dT）<sub>20</sub>、および2 μCiの[γ-<sup>32</sup>P]dCTPを含んだ。試料を50℃で5分間、続いて60℃で60分間インキュベートした。反応を、5 μlの0.5M EDTAの添加によって停止させた。酸不溶性産物への放射能の取り込みを測定した。cDNA産物のアルカリ

30

【0520】

実施例15

RT-PCRにおける酵素の使用

クロストリジウム・サーモスルフロゲネス DNAポリメラーゼ、クロストリジウム・ステルコラリウム DNAポリメラーゼ、およびカルジバチルス・セルロボランス CompA.2 DNAポリメラーゼ（各酵素の5単位）を、1段階RT-PCRにおいて、PLATINUM（登録商標）Taq DNAポリメラーゼとともに使用した。上記に示す成分に加えて、各50 μl 反応容量は以下を含んだ：1×PCR緩衝液（10mM トリス-HCl pH 8.3、90mM KCl）、1.2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.2 mM 各dNTP、100ngの全CAT RNA、10pmolのCAT順方向プライマー

40

(CGA CCG TTC AGC TGG ATA TTA C (配列番号：))

、10pmolのCAT逆方向プライマー

(TTG TAA TTC ATT AAG CAT TCT GCC (配列番号：))

および2.5単位のPLATINUM（登録商標）Taq DNAポリメラーゼ。反応を、60℃で30分間、続いて95℃で2分間、40サイクルの95℃で15秒間、55℃で30秒間、72℃で45秒間、続いて72℃

50

で2分間インキュベートした。産物を、臭化エチジウムで染色した1%アガロースゲル上で分離した。予測された520bp断片が3つすべての酵素で観察された。

#### 【0521】

クロストリジウム・ステルコラリウム DNAポリメラーゼを、1段階RT-PCRにおいて、PLATINUM (登録商標) Taq DNAポリメラーゼとともに使用した。以下の成分が50  $\mu$  l反応容量中で構築された：1 $\times$  PCR緩衝液 (10mM トリス-HCl pH 8.3、90mM KCl)、1.2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.2 mM 各dNTP、100ngの全CAT RNA、10pmolのCAT順方向プライマー

(CGA CCG TTC AGC TGG ATA TTA C (配列番号 :))

、10pmolのCAT逆方向プライマー

(TTG TAA TTC ATT AAG CAT TCT GCC (配列番号 :))

10

、1.5mM ベタイン、2.5単位のPLATINUM (登録商標) Taq DNAポリメラーゼ、および5単位のクロストリジウム・ステルコラリウム DNAポリメラーゼ。反応を、60  $^{\circ}$ Cで30分間、続いて95  $^{\circ}$ Cで2分間、40サイクルの95  $^{\circ}$ Cで15秒間、55  $^{\circ}$ Cで30秒間、72  $^{\circ}$ Cで45秒間、続いて72  $^{\circ}$ Cで2分間インキュベートした。産物を、臭化エチジウムで染色した1%アガロースゲル上で分離した。予測された520bp断片が観察された。

#### 【0522】

カルジバチルス・セルロボランス CompA.2 DNAポリメラーゼを、1段階RT-PCRにおいて、PLATINUM (登録商標) Taq DNAポリメラーゼとともに使用した。以下の成分が50  $\mu$  l反応容量中で構築された：1 $\times$  PCR緩衝液 (10mM トリス-HCl pH 8.3、90mM KCl)、1.2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.2 mM 各dNTP、100ngの全CAT RNA、10pmolのCAT順方向プライマー

(CGA CCG TTC AGC TGG ATA TTA C (配列番号 :))

20

、10pmolのCAT逆方向プライマー

(TTG TAA TTC ATT AAG CAT TCT GCC (配列番号 :))

、2.5単位のPLATINUM (登録商標) Taq DNAポリメラーゼ、および5単位のカルジバチルス・セルロボランス CompA.2 DNAポリメラーゼ。反応を、60  $^{\circ}$ Cで30分間、続いて95  $^{\circ}$ Cで2分間、40サイクルの95  $^{\circ}$ Cで15秒間、55  $^{\circ}$ Cで30秒間、72  $^{\circ}$ Cで45秒間、続いて72  $^{\circ}$ Cで2分間インキュベートした。産物を、臭化エチジウムで染色した1%アガロースゲル上で分離した。予測された520bp断片が観察された。

30

#### 【0523】

##### 実施例16

DNA依存性およびRNA依存性ポリメラーゼ活性の反応速度論的分析

触媒速度定数 $k_{cat}$ およびMichaelis定数 $K_M$ を、本発明のポリペプチドについてのDNA依存性およびRNA依存性ポリメラーゼ活性の両方について決定し、これらのパラメーターを、Tne DNAポリメラーゼ酵素およびSUPERSCRIPT (商標) II逆転写酵素のそれと比較した。この分析の結果を表34に要約する。アッセイを、カルジバチルス・セルロボランス CompA.2 (ここでは2mM MgCl<sub>2</sub>および45  $^{\circ}$ Cが使用された) 以外のすべての酵素について1.5mM MgCl<sub>2</sub>の存在下で、55  $^{\circ}$ Cで実行した。

40

#### 【0524】

##### 実施例17

選択された真正細菌熱安定性DNAポリメラーゼについての逆転写酵素活性および熱安定性の分析

多数の真正細菌DNAポリメラーゼの逆転写酵素活性および熱安定性を決定し、そしてその結果を表35に要約した。RT活性を、Mn<sup>2+</sup>またはMg<sup>2+</sup>のいずれかをを用いて決定した。

#### 【0525】

カラムヘッドのMn<sup>2+</sup>は、最適より下の条件で付加物の非存在下で60  $^{\circ}$ CにおいてCAT mRNAからの<sup>32</sup>P標識された全長cDNAの合成の効率を示す。

50

## 【0526】

カラムヘッドの $Mg^{2+}$ は、最適条件で付加物の非存在下で60 においてCAT mRNAからの<sup>32</sup>P標識された全長cDNAの合成の効率を示す。括弧内の数字は、 $Mg^{2+}$ の存在下で全長CAT cDNA (700bp) を産生するために最適条件下で必要とされる単位である。

## 【0527】

## 実施例20

## N末端および/またはC末端欠失変異体の構築

以下の一般的なアプローチは、N末端またはC末端欠失変異体をクローニングするために使用され得る。一般的に、約15-25ヌクレオチドの2つのオリゴヌクレオチドプライマーは、表1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23(配列番号: )のポリヌクレオチドの所望の5'および3'位に由来する。プライマーの5'および3'位は、所望のポリヌクレオチド断片に基づいて決定される。開始コドンおよび終止コドンは、必要な場合、ポリヌクレオチド断片によってコードされるポリメラーゼ断片を発現するために、それぞれ、5'および3'プライマーに付加される。好ましいポリヌクレオチド断片は、N末端またはC末端欠失変異体をコードするもの、ならびに上記に開示した10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、および34アミノ酸断片をコードするものである。

10

## 【0528】

所望のベクター中でポリヌクレオチド断片のクローニングを容易にするために制限部位を含むさらなるヌクレオチドもまた、5'および3'プライマー配列に付加され得る。ポリヌクレオチド断片は、適切なPCRオリゴヌクレオチドプライマーおよび本明細書中に議論されたかまたは当技術分野で公知の条件を使用して、ゲノムDNAまたは寄託されたクローンから増幅される。本発明のポリヌクレオチド断片によってコードされるポリメラーゼ断片は、全長ポリペプチドと同じ一般的な様式で発現および精製され得るが、特定の断片と全長ポリペプチドとの間の化学的特性および物理的特性の違いに起因して、日常的な変更が必要であり得る。

20

## 【0529】

## 実施例21

## タンパク質融合物

本発明のポリペプチドは、他のタンパク質に融合され得る。これらの融合タンパク質は、種々の適用のために使用され得る。例えば、Hisタグ、HAタグ、プロテインA、IgGドメイン、およびマルトース結合タンパク質との融合は精製を容易にする(実施例5を参照されたい; 欧州特許第A394,827号もまた参照されたい; Trauneckerら、Nature 331: 84-86 (1988))。同様に、IgG-1、IgG-3、およびアルブミンとの融合は、安定性を増加させる。融合タンパク質はまた、複数の機能を有するキメラ分子を作製し得る。最後に、融合タンパク質は、融合していないタンパク質と比較して、融合したタンパク質の溶解性および/または安定性を増加させ得る。上記に記載したすべてのタイプの融合タンパク質は、以下のプロトコルを修飾することによって作製され得、これは、IgG分子へのポリペプチドの融合を概観する。

30

## 【0530】

手短に述べると、IgG分子のFc部分が、以下に記載される配列の5'および3'末端にわたるプライマーを使用してPCR増幅され得る。これらのプライマーはまた、発現ベクター(好ましくは、哺乳動物ベクター)へのクローニングを容易にする、便利な制限酵素部位を有するべきである。

40

## 【0531】

例えば、pC4(アクセッション番号209646)が使用される場合、ヒトFc部分はBamHIクローニング部位に連結され得る。3'BamHI部位が破壊されるべきであることに注意されたい。次に、Fc部分を含むベクターがBamHIで再び制限酵素切断され、ベクターを線状化し、そして本発明のポリヌクレオチドは(PCRによって増幅されかつ単離されている)、BamHI部位に連結される。ポリヌクレオチドは終止コドンなしでクローニングされ、さもなくば

50

融合タンパク質は産生されないことに注意のこと。

【0532】

ベクターはまた、異種シグナル配列を含むように改変され得る（例えば、国際公開公報第96/34891号を参照されたい）。

【0533】

ヒトIgG Fc領域

```
GGGATCCGGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAATTCGAGGGTGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACTCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTAAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA
AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAACCCCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTATCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGTGCGACGGCCGCGACTCTAG
AGGAT  ( 配列番号 :__)
```

10

20

【0534】

さらに、本発明のポリペプチドの1つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片などが、1つまたは複数の異種分子の1つまたは複数の成分、モチーフ、切片、一部、ドメイン、断片などと組み換えられ得る。好ましい実施態様において、異種分子はクランプである。

【0535】

ここで理解の明確化の目的のために例証および実例によって幾分詳細に本発明を十分に記載してきたが、本発明が、本発明の範囲またはそのいかなる特定の実施態様にも影響を与えることなく、広範かつ等価な範囲の条件、処方、および他のパラメーターの中で本発明を修飾または変更することによって実行され得ること、ならびにこのような修飾および変更は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることは、当業者には明らかである。

30

【0536】

本明細書中に言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、本発明が属する分野の当業者のレベルを示すものであり、そして、各個々の刊行物、特許、または特許出願が、あたかも詳細かつ個別に参照として組み入れられることが示されるのと同程度に、参照として本明細書に組み入れられる。

40

【0537】

(表1) クロストリジウム・ステルコラリウムDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#7-DNAからのDNA配列

```

1 atgaataacc tgctgccgac cgctgctgct ggtctgctgc tcctcgtcgc ccagccggcg
61 atggccatgg atccaaaaat aatccttata gacggaaaca gtattttataa ccgcggtttt
121 tatgccctgt cggggcgatc catgctgact acgtccacag gtctgtatac caatgcggtt
181 ttctgttttg taaatatatt gaacaaatat atcgaagagg aaaaccctga ttatattgcc
241 gtttgccttc atcttagggc aaaaactttc cggcagggtc tatatgaggg atacaaagcg
301 cagcggaaag gcatgcccga tgaacttgca atgcagatac ccctcgcgaa ggaagtactg
361 agggcgatga atattgccat aatagagcat gaaggttatg aagccgacga tataatcggc
421 agcctttcgt taaaggccga aaaagagaat tttagcgtaa taatccttac gggggacagg
481 gattctttcc agctgatcag cgacagggtg aaagtatatc tgcccttcgac gaaagccgga
541 aaaacagaga ccaacgtata tgataaacag gccatcattg acaaatacgg agttttaccc
601 catcagctta ttgacgttaa agccttaatg ggagattcgt cagataatat acccgcggtt
661 cggggagtgg gtgagaaaac ggcgttaagc cttatttcag cctacggtac actggaaggt
721 gtttacgagc atattgatga aataaaacag cctaagctga aagcatcgct gattgaatat
781 aaggatcagg cgtttttaag ccgtaagctg ggtactattg taagaaatct ggagctgtgt
841 gcttcgctgg aggatctgaa aagaaaaagaa ataaaccgca aagagctttt gaatgttttc
901 agaaaaactcg aatttgaaag tatcatatca aaaatgaatc ttgcttcgcg tgagggtgaca
961 gaattacctc ccgcgcggga agagcttaaa ataaccata ttccagcggc agaggatctt
1021 aagaaatgga ttgcttacct gcttaaccag aaaaacattt ccgtccttca actgattgac
1081 cgggaggatt catacagttc ccgtctttca gggctggctt tgtgcaccgg ggaatgaggt
1141 ttttatatcg agacggggac tgcactcccc gagaatttga ttgcaacaga gctgaaagaa
1201 ctgtggcaga atgaaaatat tcacaaaatc ggacacaata taaaagaatt tataacctgg
1261 ctgctgaaac acgatgttga actgaacggc ctttatttcg acactatgat tgcgaatac
1321 ctgatagatt ccataagaaa cggctatcct atagcaagcc ttcttcacaa atacctgaat
1381 cgcagcgttc cgtcgcgtga cgaacttttg ggcaaggga aaggagcaaa aaagtactct
1441 gaaattccgc ccgaaaggct gaaagattac agcgttata acgtcaaagc catttttgac
1501 atatggccga tgcagaaaaa agttcttcag gaaaaccggc agggaggagct ttttaatgac
1561 atagagcttc ctcttataac cgtacttgcc agtatggaat accacgggtt caaagttgac
1621 gccgcaaaac ttcacgaata cggcgaagtt cttctgtcac gcataaaaga cctggaaaag
1681 gtaatttaca tgctggccgg tgaagaatc aacatcaatt caacgaagca gcttggtacc
1741 atattattcg aaaaactgaa gcttcccggt gtaaaaagta caaagaccgg ataactccacc
1801 gacgtcgagg ttcttgaaga gctttattac aagcatgata taataccatg cataatagaa
1861 taccgccagc ttacaaaact ttacaccacc tacgcggaag gtcttgaaaa agtgataaat
1921 cctgtaaccg gtaaaattca ttcaagtttt aaccagacgg ttacggctac aggcggcatc
1981 agcagtaccg aaccaaatat acagaatatc ccagtcagac acgaaatggg aagggaataa
2041 cggaaagctt ttattccgtc gtccgaaaac gctgtttttg ttgatgccga ttattcacag
2101 atagagcttc gcgtgcttgc ccatataaca ggcatgaag ccctgataaa tgctttcggt
2161 aagggggaag atattcatat ggccacggcg tcgctgggtat ttgacgtagc tcccgaaagt
2221 gtgacgccgg aactgcgcag aaaggcaaaa gccgtaaaat tcggcatagt gtacgggatc
2281 agtgattacg ggctggcacg ggaatttgga attaccggga aggaagcaaa gcggtatata
2341 gacgactatt ttgccaaata ccccaaagta aaaaccatg tggatgaaat tgtgcgggtc
2401 ggccaggaac aggggtatgt ggaactctg ttccacagaa gaagatacct tcccgagctt
2461 gcatctaaaa attttcacca cggttctttc ggaaaaaggg ttgcaatgaa tacgccata
2521 cagggcactg cagccgatat tattaataat gcgatggtga aggtatataa ggctttgaaa
2581 gaatccggcc ttaaatccag gcttatcttc caggtccatg acgaacttgt tattgagact
2641 tttgaagacg aactggagac tgtcaaggaa cttgtcaaaa agtgcattga agaggcgtt
2701 gaattgagtg tgccgcttgt tgtcgacgtt tcaatcgggg aaaactggta tgaagcctcc
2761 tgatatggat cc

```

10

20

30

40

50

## 【0538】

下線は、ベクター由来の新規な開始部位、およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位（NcoIおよびBamHI）である。もともとのDNA polI開始部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

## 【0539】

（表2）クロストリジウム・ステルコラリウムDNAポリメラーゼ配列、pET26Bベクター、クローン#7-DNAからのアミノ酸、920長

```

1 mkyllptaaa gllllaagpa mamdpkiili dgnsilnrgf yalsgrsmlt tstglytnav
61 fafvniilnky ieeenpdyaia vafdlraktf rhglyegyka qrkqmpdela mgiplakevl
121 ramniaiieh egyeaddiig slslkaeken fdviltgdr dsfqlisdrv kvilpstkg
181 ktetnvydkq aiidkygvlp hqlidvkglm gdssdnipgv pgvgektals lisaygtleg
241 vyehideikq pklkasliey kdqafilsrkl gtiwrnlelc asledlkrke inrkellnvf
301 rklefesiis kmnlasaevt elppapeelk ithisaaedl kkwiayllnq knisvlqlid
361 redsyssrls glalctgdev fyietgtalp enliatelke lwqnenihki ghnikefitw
421 llkhdvelng lyfatmiaey lidsirngyp iaslskyl nrvpsldell gkgkgakkys
481 eipperlkdy saynvkaifd iwpmqkkvlq enrqeelfnd ielpllitvla smeyhgfkvd
541 aaklheygev llsrikdlek viymlageef ninstkqlgt ilfeklklpv vkstktgyst
601 dveveleely khdiipciee yrqltklytt yaeglekvin pvtgkihssf ngtvtatgri
661 sstepnlqni pvrhemgrei rkafipssen avfvdadysq ielrvlahit gdealinafv
721 kgedihtata slvfdvaped vtpelrrkak avnfgivgyi sdyglardlg itrkeakryi
781 ddyfakypkv ktyvdeivrv gqeggyvetl fhrrrylpel asknfhqrfs gkrvamntpi
841 qgtaadiiki amkvkykalk esglksrlil qvhdelviet fedeletvke lvykcmeeav
901 elsvplvvdv signkwyas

```

## 【0540】

下線は、pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸であり、残りはポリメラー

ゼ遺伝子である。

【0541】

(表3) クロストリジウム・サーモスルフロゲネスDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#2-からの配列 - DNA

```

1  atgaaatacc  tgcgtgccac  cgtctgctgt  ggtctgctgc  tctctgctgc  ccagccggcg
61  atggccatgg  cgaatttttt  gatcatagat  ggtaatatgt  tgatgtacag  ggcgtatttt
121  gccctgcctg  atttgatgaa  cagcggaagg  atgcatacaa  atgccatata  cgggttttca
181  atgatgcttc  ttaaattgct  ggaggaggag  aaaccagact  acatagcaat  agctttcgat
241  aaaaaggctt  ctacatttag  gcacaaggag  tacagtgcct  ataaaggaac  ccgccagctg
301  atgccagaag  agctgataga  acagggtggat  attttaaaag  atgtgataaa  tgcatttaac
361  ataaagacca  tcgagataga  gggatttgaa  gcagatgata  tcattgggtac  agtatcaaaa
421  attgcttccg  aaagtgggat  ggatgtgctt  atcgtcacag  gcgacagaga  tgcgcttcag
481  cttgtgtcgg  caaatgtaaa  agtaaaaata  tgtaaaaaag  gcataacgca  gatggatgag
541  tacgatgaaa  agggcggtct  tgaaaagtat  gaagtgcgcg  cgcttcaatt  catagacttg
601  aaagggctta  tgggagacaa  atcagacaac  attccaggag  tgcccaatat  aggggagaag
661  acggccataa  agcttgttaa  agaatttgga  tcaattgaaa  atttactgat  gaatacagat
721  aagttaaaag  ggaaaataaa  agaaaatgta  gaaaacaatg  cagaattagc  tgttttaagc
781  aaacggcttg  ctacgattga  gagaaatggt  cctattgata  ttgatttgaa  tgaatacgcg
841  gttaaaaaat  acgatgtcaa  taagcttaca  gagctatttg  aaaaattgga  attttcaagc
901  ctcatctcag  atttaaaaga  tgatagtcgt  gatacaaaag  atattaaaga  atggcctgta
961  agagatttta  catacgttaa  aaatgtttta  ggaagtttg  atgttttgtc  attgtatcca
1021  ttcataatag  atggaagat  aaaagcagta  tcatttgctt  gcggtgacgg  atcgtttttt
1081  gttagagatt  atgattatga  caatttttaa  ttgcttaata  atgataagct  tacgttgata
1141  ggacacgcat  tgaaagattt  tttagtaaac  atttccatct  gcggtattga  acttaattgt
1201  aagatttttg  atacggccat  aatgacttat  cttttaaatc  cgtctgagtc  gaattacgac
1261  ataaagtcgg  tattgaaaaa  atactgaaa  gaggatttgc  aaaacataga  tgatatagta
1321  ggcaagggca  ggaataaaaa  gagctacgat  gacattgaca  aaaagctttt  agtcgattat
1381  atttggttcg  ccgcatacaa  cttatctaag  ttaaaagata  agctcatgtc  atttataaaa
1441  gagatggaga  tgggaagatct  tttaaaaaat  gtggaaattc  cgcttattga  agtgctaaaa
1501  tctatggagg  tgtacggctt  tacattagat  aaagatgtac  ttagaagtat  ttttaaagaa
1561  atagatgaaa  agacagataa  gattgtaaaa  gatattttac  atgctgctgg  atacgaattt
1621  aatattaact  ctacaagaca  gttatcagaa  tttttgtttg  ataaactgaa  tttgccagca
1681  ataaaaaaga  ctaaaacagg  gtattcgact  gacatgggag  tccttgcaga  acttataacc
1741  tacaatgaca  tagtaggaga  aataatagaa  tatagacagc  ttatgaagct  taaatctacg
1801  tacatagatg  gcttcattcc  catcatggat  gaaaataata  ggggtccact  tacgttttaa
1861  caaacacttg  ctgctacagg  gagaattagc  tcaacagagc  ctaactctga  gaacatacct
1921  gtaagagaag  aattttggcg  gaggataaga  aaggcatttg  tatcaagtta  tgaagatggg
1981  cttataatat  ctgctgatta  ttctcagatt  gagctaaggg  ttcttgcaca  tctttcagag
2041  gatgaaaaac  ttatttgact  atttttgaa  aacgaagata  tacatttaag  gacggcatcg
2101  gaggttttta  aggtttcgaa  agaagaagtg  acaagtgaag  tgagaaggcg  ggcgaagact
2161  gtcaactttg  gtattgtata  tggataaagc  gattacggct  tatctaaaga  cttaaagatt
2221  tcgcgaaaaa  aagcgaaaga  atacatagac  aattattttg  acaggtacaa  ggcggtcaaa
2281  aattacatcg  actcaattgt  caaatttgca  aaggaaaatg  ggtatgttac  gactatctta
2341  aataggagaa  gatacatacc  ggaaatcaat  tcaaaaaatt  ttaaccaaag  atcttttggc
2401  gagagaatgg  caatgaatac  acctattcaa  ggtagcgctg  cggatataat  aaagatgtcg
2461  atggttaaa  tatcaatga  attaaaggaa  agaggattga  aatcaagact  tattcttcag
2521  gtgcacgatg  agcttataat  tgacacacat  cctgatgaag  ttgaaatagt  caaggagctt
2581  ctaaaatcaa  taatggaaaa  tatcataaag  ttgaaagtgc  ctttagttgt  agatataggg
2641  caagggaaaa  actggtatga  tgcaaaaata  aaggatccc

```

10

20

30

【0542】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位 (NcoIおよびBamHI) に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

【0543】

(表4) クロストリジウム・サーモスルフロゲネスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列、pET26Bベクター、クローン#2-からの配列 - アミノ酸、889長

```

1  mkylpptaaa  gllllaagpa  mamakfliid  gnslmyrayf  alpdlmseg  mhtnaiygfs
61  mmllklleee  kpdyaiaafd  kkastfrhke  ysaykgtrqs  mpeelieqvd  ilkdvinafn
121  iktieiegfe  addiigtvsk  iasesgmdvl  ivtgdrdalq  lvsanvkvki  ckkgitgmde
181  ydekavfeky  evtplqfidl  kglmgdksdn  ipgvpnigek  taiklvkefg  sienllmtd
241  kllgkikenv  ennaelavls  krlatiernv  pididlneya  vknydvnklt  elfeklefss
301  lisdlkddsr  dtkdikewpv  rdftyvknvl  gkfdvlslyp  fiydgkikav  sfacgdgsff
361  veiddydnfk  llndkltli  ghdkdflvn  isycgielnc  kildtaimty  llnpsesnyd
421  isrvllkylk  edlqniddiv  gkgrnkksyd  didklllvdy  mcsaasnlsk  lkdklmsffik
481  ememedllkn  veiplievlk  smevygtfld  kdvlrsiske  idektdkivk  diydaagyef
541  ninstkqlse  flfdklnlpa  ikktktgyst  dmevlaelip  yndivgeiie  yrqlmklkst
601  yidgfipimd  ennrvhstfk  qtvaatgris  stepnlgnip  vreefgrrir  kafvssyedg
661  liisadysqi  elrvlahlse  dekliesfln  nedihlrtas  evfkvskeev  tsemrrraka
721  vmfgivygis  dyglskdiki  srkeakeyid  nyfdrykgvk  nyidsivkfa  kengyvttil
781  nrrryipein  skfnqrsfg  ermamntpiq  gsaadiikms  mvkvynelke  rglkerlilq
841  vhdeliidth  pdeveivkel  lksimeniik  lkvplvvdig  qgknwydak

```

40

50

## 【0544】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。ポリメラーゼ遺伝子からの第2のアミノ酸は、NcoI部位を操作したときにセリン (TCG) からアラニン (GCG) に変化した。

## 【0545】

(表5) カルジパチルス・セルロバランスCompA.2 DNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの配列 - DNA

```

1  atgaaatacc  tgcctgccgac  cgctgctgct  ggtctgctgc  tcctcgctgc  ccagccggcg
61  atgggcatgg  gcaactgat  tctggtcgac  ggaacagcg  tcgccaaccg  ggcgttttac
121 gccgtccggc  tgctcagcac  gcgcggcggc  ctgcacacaa  acgcgggtga  cggatttcgc
181 aacatgttgc  tcaagctgat  cgaggaggaa  cggccgacgc  atttctctgt  cgcgttcgac
241 gcgggcaagg  cgacgttccg  tcatcgcgaa  tacgagccct  acaaggcggg  tcgctcgag
301 acgcccggcg  agctgtccga  gcagtttccg  tacatccggg  agctcgctcg  ggcgttcggc
361 gtcgctccg  gcgagctgga  ggaatacgag  gcggacgaca  tgatcgggtac  gctggcgaaa
421 cgggcggagg  ccgagggcgt  cgacacgctg  gtctgcaccg  gcgaccgcga  ttgctccag
481 ctgctatcgg  accgcgtgac  cgtcgcgctg  acgcgcaagg  gcacacggga  aacggagcgg
541 tacgaccogg  cgcgcacccg  cgaggaatac  ggcttcgcat  ccgaccgcga  ccgcgacctc
601 aaagggtcga  tgggcgacgc  gtctgacaat  ctcccgggcg  ttcccgggcg  cggtagagaa
661 accgcaactga  aactgctcag  gcagtacggg  tcgctggaga  gcgtcctgga  acacgcgtcg
721 gaaatcgccg  gaaagctcgg  tgaataatct  cgggcgcacg  ccgacgcgcc  ccgattgagc
781 aagcggctgg  cgacgatcga  ctgcgcggta  ccgttgagtg  cgggatggga  ctggctgcgc
841 ctgcggcgaac  cggaccgcgc  cgctctcgcc  tcgctgttgc  ggcagctcga  attcaagtcg
901 ctgttgaaac  ggctcggact  cgacggcacc  tccgcccgat  ccgacgtcga  cggcgtccgt
961 tcctccgcgc  ggccggcgga  cgagaaacgg  ccgaggggcg  tcgcccgtcg  tgaggaggcg
1021 gtcgagctcc  gctgtccgga  tcgcccggaa  gaagtgcgaag  aagcgtctgc  cgggctggaa
1081 gccgcccgct  cggctcgtgt  cgaggtgacg  ggcgacaacc  cgcacgacgg  cgaagtgcgc
1141 ggcgtcgcat  ggtgggacgg  acatacggcg  tatttcattc  cgtttgaacg  gctgggtcag
1201 tccgacatgc  ggcgcgtggc  cgactggctc  gccgacgcgc  gtcggccgac  gcgtacgcac
1261 gactcccatc  gcgctgaagt  ggctggttgc  tggcacggcc  ttgcgtttcg  cggcacgtcg
1321 ttctgcacgc  atatcgccgc  ctatttgcct  gacccacagg  aatcgcgcca  tacgtcggcg
1381 gactctgcgc  gccgctacgg  tctgcccgcc  gtaccggaag  ccgaggacgt  ttaccgcaag
1441 ggcgcgaaat  tcaagggttc  cgatcgcgac  acgctggcgc  gttacgtcgg  ccgcaaggcc
1501 gccctagtcg  cgcggtcgtg  tccgctgctc  gagggcgatt  tggcgccctg  cggcatgcgt
1561 tcgctttttt  acgacctgga  gctgccgctt  tcattccgaac  tcgcccgtcat  ggagacggtc
1621 ggcgtccggc  tcgacgcggc  ggcgctcgcc  gcctacggcg  aggaattgcg  cgaggcgggc
1681 gcgaaagtgc  agcgggagat  ttacgagctg  gccgggacga  cgttcaacat  cggatcgacg
1741 aacagctcgc  gcgaaatttt  gttcgataag  ctggggctgc  ccgtcgtcaa  gaaaacgaaa
1801 accggctatt  ccaccgacgc  agacgtgctg  gaggaactgg  cgccgtacca  tccgatcgct
1861 gaaaagattt  tgcattaccg  ccaactgacg  aaattgcagt  cgacctacat  cgaggggctt
1921 ttgaaagaaa  tccgtccgca  aaccggtaaa  atccatacgt  attatcagca  gacgatcgcg
1981 gcgacggggc  ggctgagcag  tcagtttccc  aatcttcaga  acattccgat  ccgtctcgaa
2041 gagggcggga  aaatccgcaa  ggcgttcggt  ccgtcagaac  cgggatggct  gatgctcgcc
2101 gccgactatt  cgcagatcga  actgcgcgtg  ctgcgcgacg  ttcccgcgga  cgaacggctg
2161 aagggaagcgt  ttccgacagg  catggacatc  cacacgaaga  ccgcgatgga  cgtgttcggc
2221 gtttccgaa  accgcgtcga  cgcgcgcacg  cggcgggcag  cgaaggcggg  caatttcggc
2281 atcatctacg  gcacagcgga  ttccggactg  gcgcaaaacc  tgaacatttc  ccgcaaggag
2341 gcggcgggag  tcatccggca  atatttcgcc  gtcttttcgg  gcgtcaaggc  gtaccgcgag
2401 cggatcgctg  agcaggcgcg  ccgcgacggg  tacgtgacga  ccctgctcgg  tcgcaggcgc
2461 tatttgcggc  acatcaacgc  gtcgaaattc  aacctccgct  cgttcgcgga  gcggacggcg
2521 atgaatacgc  cgatccaggg  cagggccgcc  gacatcatca  agaccgcgat  ggtgcgtctg
2581 acgcgggcga  tgcgcgacgt  cggactgaag  agccgcgatg  tgctgcaggg  tcacgacgag
2641 ctctgttttg  aagtgcggcc  ggacgagctc  gacgcgatgc  gggagcttgt  gacggacgtc
2701 atggagtcgg  cggtcgccgt  cgacgtgccg  ctgaaggctg  acgtcagctg  gggcgccgac
2761 tggtagcgcg  cgaagtggag  gaagcgggat  cc

```

10

20

30

## 【0546】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位 (NcoIおよびBamHI) に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

40

## 【0547】

(表6) カルジパチルス・セルロバランスCompA.2 DNAポリメラーゼ配列のアミノ酸配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの - アミノ酸、長

```

1 mkyllptaaa gllllaagpa mamgklilvd gnsvanrafy avrllstrgg lhtnavygfa
61 nmllklliee rpthflvafd agkatfrhre yeaykagrlq tpeiseqfp yirelvrafg
121 vasgeleeye addmigtlak raeeagvdtl vvtgdrdlq lvsdrvtval trkgiteter
181 ydparireey gfdpdrirdl kglmgdasdn lpgvpgvggek talkllrqyg slesvlehas
241 eiagkigenl rahadaarls krlatidcav plqsgwdwlr lgepdraala slrlqlefs
301 llkrlgldgt sadadvdgvr ssarpadekr pravavaeeg vdvrcpdrpe eveealsrle
361 aqsvvvevt gdnphdgevz gvawwdgha yfipferlvq sdmrpladwl adarrpkrrh
421 dshraevalf whglafgrts fcthiaayll dptesrhtla dlsrryglpp vpeaedvygk
481 gakfkvpdrd tlaryvgrka alvarlvpll eadlaacgmr slfydlelpl sselavmetv
541 gvrvdaaala aygeelreaa akvereiyel agttfnigst kqlgeilfdk lglpvvkktk
601 tgystdadvl eelapyhpiw ekilhyrqlt klqstyiegl lkeirpqtgk ihtyygqtia
661 atgrllsqfp nlgnipirle egrkirkafv psepqwlmla adysqielrv lahvsgderl
721 keaftgmidi htktamdvfg vsedrvdarm rraqakavnfg iyygisdfgl agnlisrke
781 aaeftirgyfa vfgvkvayre riveqarrdg yvttllgrrr ylpdinasny nlrsfaerta
841 mntpiqgtaa diiktamvrl trmrdrvglk srmlqvhde lvfevppdel damrelvtdv
901 mesavpldvp lkvdvswgad wyaak

```

10

## 【0548】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。ポリメラーゼ遺伝子からの第2のアミノ酸は、NcoI部位を操作したときにアルギニン（CGC）からグリシン（GGC）に変化した。

## 【0549】

（表7）カルジセルロシルブトルTokI3BのDNAポリメラーゼのDNA配列

```

1 atgaataacc tgctgcgcac cgctgctgct ggtctgctgc tctctgctgc ccagccggcg
61 atggccatgg aatttggttat ttttgatggg aatagtagtgc tgtatagagc tttttttgac
121 ttgccacagc ttactacctc aacaggcata cctacaaatg ctatatatgg ttttttgaat
181 gtgctgttaa aatacttaga ttctgaaaaa ccggattatg tagcagtagc ttttgacaaa
241 aaaggcagag ctgtccgaaa aagtgaatat gaagaataca aggctaacag aaaaccgatg
301 ccagattctc ttcaggttca gataccttac gtaagagaaa tacttgctgc tctgaacatt
361 cctgtactga aatgtgaagg gtatgaagct gatgacgtta taggcacact tgtaaataga
421 tttaaagccc aggatttaga gattgtgata ataaccggag acagagatac acttcagtta
481 cttgataaaa atgtaattgt caaaatagtc acaacaaggt ttgacaggac aactgaagat
541 ttgtatgctg tagaaaatgt aaaagaaaaa tatggtgttt ttgcgcatac ggttgttgac
601 tataaagcat tagtaggtga tgcgtcagac aatataccag gtgttaaggg aattggagat
661 aaaactgcca taaagctggt agaagagtag cagactctgg agaatatata tcagaatcta
721 aataacatta aaggagcgcct aaaagagaag ttggaatcag gaaaagacat ggcattttta
781 tcaaaaagac tggctactat catatgcgat ttaccaatg aggtgaatct tgaagaatta
841 aaaaccacaag aatgggacaa agaagactt tatcagattt tacttcaact tgagtttaaa
901 agctttatta aaagactggg cttttcagaa gagattaact atgcaaggca gaactttcag
961 ctactctaat ttagtattaa agaacttcgt gatgtttcag caataggggg caaagaaatc
1021 tatctattgt actcagatga agaaggactt ttttatattt atgaccatca aacctcaacc
1081 atttttcaaa cttctgataa ggaagctatt aaagatcttt taacactcca aagcattcaa
1141 aaggttgtat atgatttaaa aaatatactc cataagggtg acttttgatg agctaactag
1201 ataaaaaatt gtaaatgatg tatgttggct tcatatgttt tggacagtac acgcagttcg
1261 tacgatttgg aaacattggt tatttcttat ctcaacactg atatagctgc aatcaaaagag
1321 aatagatggg ctggtgctac agttttatta agaatcttt gggatgaact ttcaaaactc
1381 attgatttaa actcggccca atacgtttat gagagcatag agatgcctct tgttccatt
1441 ttatatgaaa tggagaaaat cggttttaag gttgacaaaa acactttgca ggagtataca
1501 aaagagattg agagcaagct tttaaagttg gaatcacaga tttatcaaat agccggtgaa
1561 tgggtttaaca taaactcgcc aaaacaactc tcatatatat tattcgaaaa actgaagctt
1621 ccggttggtta aaaagaccaa aacaggatat tcaacagatg ccgaggtatt agaagagctg
1681 tatgataaac atgacataat accgcttatt ctggattata gaattgtata gaaaactctg
1741 acaacttact gtcagggact ggttcaggca ataaatcctg caactggaag aattcattcc
1801 aacttttact agacaggtag gccaactgga agacttgcaa gtgcagagcc caatctgcaa
1861 aatattcctg taaaatata tgagggaaa ctaataagaa aggcatttgt tccagatgaa
1921 ggttagtgtg tgatagatgc tgattattct cagattgagc ttagaatact tgcacatagc
1981 tctgaggtgt aacgactgat aaatgctttt aaaaataacc ttgatatcca ttccacacag
2041 cggcgagaga tctttggtgt ggatataagt cagggttacac caattatgag aagccaggca
2101 aaagcagtta actttggaat tgtatatggt atatctgatt atggactttc acgggatata
2161 aagatttcaa gaaaagaagc agccgagttt attaatcggt attttgaaaa gtatccaga
2221 gtaaaagaat atttggacaa tgtcgtcaag tttgccctg aaaacggatt tgttttgaca
2281 atatttaaca gaaaaggta tatcaaggat ataaagtcta ctaataaaaa cctgagaaac
2341 tatgcagaga gaatagcaat gaattcacct atccagggaa gtgctgcaga tattatgaaa
2401 atagcaatga taagagttaa taaaaagcta aaagaaaaa atttaaaac aagaattatt
2461 ctgcaggtcc atgacgaact tttgattgaa tcacctatg aagagaaaag gatagtaaa
2521 gaaatagtaa aatcggagat ggaaaatgag gttttattga aagttccttt ggtagttgaa
2581 gtgaagaag gttcaaatg gtatgaaca aagtaaagga tcc

```

20

30

40

## 【0550】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位（NcoIおよびBamHI）に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

## 【0551】

（表8）カルジセルロシルブトルTokI3BのDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

50

```

1 mkyllptaaa glillaagpa mamefvifdg nsilyraffa lpqlttstgi ptnaiygfln
61 vllkyldsek pdyvavafdk kgravrkyey eeykanrkpm pdslyqvipy vreilaalni
121 pvlkcegyea ddvigtlvnr fkaqgleivi itgdrdtlql ldknvivkiy ttrfdrtted
181 lyavenvkek ygvfahqvvd ykaivgdasd nipgvkgigd ktaiklleey qtleniyqnl
241 nnikgalkek lesqkdmabl skrlatiacd lpievnleel ktkewdkerl yqillqlefk
301 sfikrlgfse einyarnqnf lpefsikelr dsvaiggkei yllysdeegl fyiylhgtst
361 iftttsdkeai kdlltlgsiq kvvydlknll hkvdfdeang ikncndvmla syvldstrss
421 ydletlfisy lntdiaaake nrwagatvll rnlwdekskl idlnsaqvyv esiemplvpi
481 lyemekigfk vdkntlqeyt keiesklklk esqiyqiage wfninspkql sylfeklkl
541 pvvkkktkg ystdaeveleel ydkhdipli ldyrmytkil titycglvqa inpatgriht
601 nfigtgatag rlasaepnlq nipvkydegk lirkafvpde gyvolidadys qielrilahi
661 sederlinaf knnldihsgt aaeifgvdis qvtpimrsqa kavnfgyvyg isdyglrldi
721 kiskrekaef inryfekypr vkeyldnvvk farengfvlt ifnrkryikd ikstnknlnr
781 yaeriamnsp iggsaadimk iamirvykkl kennlksrri lqvhdellie spyeekeivk
841 eivksemena vllkvplvve vkegsnwyet k

```

10

## 【 0 5 5 2 】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。

## 【 0 5 5 3 】

(表9) カルジセルロシルプトルTok7B.1のDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの配列 - DNA

```

1 ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51 CCAGCCGGCG ATGCCCATGG AATTGTGTAT TTTTGATGGG AATAGTATTC
101 TGTATAGAGC TTTTGTGCCC TTGCCACAGC TTTACTACCTC AACAGGCATA
151 CCTACAAATG CTATATATGG TTTTGTGAAT GTACTGCTAA AATACTTGGA
201 TTCTGAAAAA CCGGATTATG TAACAGTGGC TTTTGACAAA AAAGGCAGAG
251 CTGTCCGAAA AAGTGAATAT GAAGAATACA AGGCTAACAG AAAACCAATG
301 CCGGATTCTC TTCAGGTTCG GATACCCCTAC GTAAGAGAAA TACTTGCTGC
351 TCTGAACATT CCTGTACTGG AATGTGAGGG GTATGAAGCT GATGACGTTA
401 TAGGCACACT TGTAAATAGA TTTAAGGCCC TAGATTAGA GATTGTAATA
451 ATAACCGGAG ACAGAGATAC ACTTCAGTTA CTTGATAAAA ATGTAATTGT
501 CAAAAATAGC ACAACAAGGT TTGACAGGAC AACTGAAGAT TTGTATACTG
551 TAGAAATGTG AAAAGAAAAA TATGGTGTIT TTGCGCATCA GGTGTGTTGAC
601 TATAAAGCAT TAGTAGGTGA TCGCTCAGAC AATATACCAG GTGTTAAGGG
651 AATTGGAGAT AAAACTGCTA TAAAGCTGTT AGAAGAGTAC CAGACTCTGG
701 AGAATATATA TCAGAACTTA AATAATATTA AAGGAGCGCT AAAAGAGAAG
751 TTGGAATCAG GAAAAGACAT GGCATTTTTA TCAAAAAGAC TGGCTACTAT
801 CATATGTGAT TTACCAATTG AAGTGAATCT TGAAGAATTA AAAACCAAAG
851 AATGGCAGAA AGAAAGACTT TATCAGATT TACTTCAACT TGAGTTTAAA
901 AGCTTTATTA AAAGACTGGG TTTTTCAGAA GAGATTAAC ATGCAAGGCA
951 GAACCTTCAG CTACCTGAAT TTAGTATTAA AGAAGCTCGT AATGTTTCAG
1001 CAATAGGAGG CAAAGAAATC TATCTATTGT ACTCAGATGA AGAAGGACTT
1051 TTTTATATTT ATGACCATCA AACCTCAACC ATTTTACAA CTTCGTGATA
1101 GAAAGCTATT AAAGATCTTT TAACACTCCA AAGCATTCAA AAGGTGTGAT
1151 ATGATTAAAA AAATATACTC CATAAGGTGG ACTTTGATGA AGCTAATCAG
1201 ATAAAAAATG GTAATGATGT TATGCTGGCT TCATATGTTT TGGACAGTAC
1251 ACGCAGTTCG TACGATCTGG AAACATTTGT TATTCTTTAT CTCAACACAG
1301 ATATAGCTGC AATCAAAGAG AATAGATGGG CTGGTGCTAC AGTTTATTA
1351 AGAAATCTTT GGGATGAAC TTCAAACTC ATTGATCTAA ACTCGGCACA
1401 ATACGTTTAT GAAAGCATAG AGATGCCCTT TGTTCCTCAT TTATATGAAA
1451 TGGAGAAAAA CGGTTTAAAG GTTGACAAAA ACACCTTGCA GGAGTATACA
1501 AAAGAGATTG AGAGCAAGCT TTTAAAGTTG GAATCAGAGA TTTATCAAAT
1551 AGCCGGTGAA TGGTTTAAAC TAAACTCGCC AAAACAACCT TCATATATAT
1601 TATTCGAAAA ACTGAAGCTT CCGGTGTGTA AAAAGACCAA AACAGGATAT
1651 TCAACAGATG CCGAGGTATT AGAAGAGCTG TATGATAAAC ATGACATAAT
1701 ACCGCTTATT CTGGATTATA GGATGTATAC CAAAATACCT ACAACTTACT
1751 GTCAGGACTT GGTTCAGGCA ATCAATCCTG CAACCTGGAAG AATTCATACC
1801 AACTTTTATC AGACAGGTAC GGCAACTGGA AGACTTGCAA GTGCAGAGCC
1851 CAATCTGCAA AATATCCTG TAAATATAGA TGAGGGAAAA CTAATAAGAA
1901 AGGCATTGTG TCCAGATGAA GGTATATGTG TGATAGATGC TGATTATTCT
1951 CAGATTGAGC TTAGAATACT TGCACATATT TCTGAGGATG AACGACTGAT
2001 AAATGCTTTT AAAAATAACC TTGATATTCA TTCACAGACG CCGGCAGAGA
2051 TCTTTGGTGT GGATATAAGT CAGGTTACAC CAATTATGCG AAGCCAGGCA
2101 AAAGCAGTTA ACTTTGGAAT TGTATATGGT ATATCTGATT ATGGACTTTC
2151 ACGGGATATA AAGATTTCAG GAAAAGAAGC AGCCGAGTTT ATTAACTGTT
2201 ATTTTGAAAA GTATCCCAGA GTAAAAGAAT ATTTGGACAA TGTGCTCAGG
2251 TTTGCCCGTG AAAATGGGTT TGTTTTGACA ATATTTAACA GGAAGAGGTA
2301 TATCAAGGAT ATAAAGTCTA CCAATAAAAA TCTGAGAAAC TATGCAGAGA
2351 GAATAGCAAT GAATTCACCT ATCCAGGGAA GTGCTGCAGA TATTATGAAA
2401 ATAGCAATGA TAAGAGTTTA TAAAGAGCTA AAAGAAAACA ATTTAAAAATC
2451 AAGAAATATT CTGCAGGTCC ATGACGAACT TTTGATTGAA TCACCCCTATG
2501 AAGAGAAAGA GATAGTAAAG GAAATAGTAA AATCGGAGAT GGAAATGCG
2551 GTTTTATGTA AAGTTCCTTT GGTAGTTGAA GTGAAAGAAG GTTCAAATTG
2601 GTATGAAACA AAGTAAAGGA TCC

```

20

30

40

## 【 0 5 5 4 】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするため

50

に使用した2つの制限部位 (NcoIおよびBamHI) に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

【0555】

(表10) カルジセルロシルブトルTok7B.1のDNAポリメラーゼのアミノ酸配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの配列 - アミノ酸、871長

```

1  MKYLLPTAAA GLLLLAAQPA MAMEFVIFDG NSILYRAFFA LPQLTSTGI
51 PTNAIYGFLN VLLKYLDSEK PDYVTVAFDK KGRAVRKSEY EEYKANRKPM
101 PDSLQVQIPY VREILAALNI PVLECEGYEA DDVIGTLVNR FKALDLEIVI
151 ITGDRDTLQL LDKNVIVKIV TTRFDRTTED LYTVENVKEK YGVFAHQVVD
201 YKALVGDASD NIPGVKGIGD KTAIKLLBEY QTLENIYQNL NNIKGALKEK
251 LESGKDMAFL SKRLATICTD LPIEVNLEEL KTKEWDKERL YQILLQLEFK
301 SFIKRLGFSE EINYARQNFQ LPEFSIKELR NVSAIGGKET YLLYSDEEGL
351 FYIYDHQTST IFTTSDKKAI KDLTLQSIQ KVVYDLKNIL HKVDFDEANQ
401 IKNCNDVMLA SYVLDSTRSS YDLETFLISY LNTDIAAIKE NRWAGATVLL
451 RNLWDELSKL IDLNSAQYVY ESTEMPLVPI LYEMEKIGFK VDKNTLQEYT
501 KEIESKLLKL ESQIYQIAGE WFNINSPKQL SYILFEKLKL PVVKKTKTGY
551 STDAEVLEEL YDKHDIPLI LDYRMYTKIL TTYCQGLVQA INPATGRIHT
601 NFIQTGTATG RLASABPNLQ NIPVKYDEGK LIRKAFVPDE GYVLIDADYS
651 QIELRILLAHI SEDERLINAF KNNLDIHSQT AAEIFGVDIS QVTPIMRSQA
701 KAVNFGIVYG ISDYGLSRDI KISRKEAAEF INRYFEKYPR VKEYLDNVVR
751 FARENGFVLT IFNRKRYIKD IKSTNKNLRN YAERIAMNSP IQGSAADIMK
801 IAMIRVYKKL KENNLKSRII LQVHDELLIE SPYEEKETIVK EIVKSEMENA
851 VLLKVPLVVE VKEGSNWYET K

```

10

【0556】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。

20

【0557】

(表11) カルジセルロシルブトルRT69B.3のDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの配列 - DNA

```

1  ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51  CCAGCCGGGG ATGGCCATGG AATTGTGTAT TTTTGATGGT AATAGTATTC
101 TCTATAGAGC TTTTTTTGCC TTGCCACAGC TTACTACCTC AACAGGCATA
151 CCTACAAATG CTATATATGG TTTTGTGAAT GTGCTGTAA AATACTTAGA
201 TTCTGAAAAA CCGGATTACG TAGCAGTGGC TTTTGACAAA AAAGGTAGAG
251 CTGTCCGAAA AAGTGAATAT GAAGAATACA AGGCTAACAG AAAACCAATG
301 CCAGATTCTC TTCAGGTTCA GATACCTTAC GTAAGAGAAA TACTTGCTGC
351 TATGAACATT CCTGTACTGG AATGTGAAGG GTATGAAGCT GATGACGTTA
401 TAGGCACACT TGTAAATAGA TTTAAAGCCC GGGATTAGA GATGTGATA
451 ATAACCGGAG ACAGAGATAC ACTTCAGTTA CTTGATAAAA ATGTAATTGT
501 CAAAATAGTC ACAACAAGGT TTGACAGGAC AACTGAAGAT TTGTATACTG
551 TAGAAAAATG AAAAGAAAAA TATGGTGT TTGCGCATCA GGTGTGTGAC
601 TATAAAGCGT TAGTAGGTGA TCGCTCAGAC AATATACCAG GTGTTAAGGG
651 AATTGGAGAT AAAACTGCTA TAAAGCTGTT AGAAGAGTAC CAGACTCTGG
701 AGAATATATA TCAGAACTA AATAACATTA AAGGAGCGCT AAAAGAGAAG
751 TTGGAATCAG GAAAAGACAT GGCATTTT TAACAAAAGAC TGGCTACTAT
801 CATATCGCAT TTGCCAATTG AGGTGAATCT TGAAGAATTA AAAACCAAAG
851 AATGGGACAA AGAAAGACTT TATCAGATTT TACTTCAACT TGAGTTTAAA
901 AGCTTTATTA AAAGACTGGG CTTTTCAGAA GAGATTAAC TATGCAAGGCA
951 GAACTTTCAG CTACCTGAAT TTAGTATTAA AGAACTTCGT GATGTTTCAG
1001 AAATAGAAGG CAAAGAAATC TATCTATTGT ACTCAGATGA AGAAGGACTT
1051 TTTTGTATTT ATGACCATCA AACCTCAACC ATTTTACAA CTCCTGATAA
1101 GGAAGCTATT AAACATCTTT TAACACTACA AAGCATTC AAAGGTGTAT
1151 ATGAATCTAA AAATATACTC CATAAGGTGG ACTTTGATGA AACTAATCAG
1201 ATAAAAAATT GTGATGATGT TATGTTGGCT TCATATGTTT TGGACAGTAC
1251 ACGCAGTTCC TACGATTGCG AAACATTGTT TATTTCTTAT CTCACACTG
1301 ATATAGCTGC AATCAAGAG AATAGATGGG CTGGTGCTAC TGTTTTATTA
1351 AGAAATCTTT GGGATGAACT TTCCAAACTC ATTGATTTAA ACTCGGCCCC
1401 ATACGTTTAT GAAAGCATAG AGATGCCTCT TGTTCCTCAT TTATATGAAA
1451 TGGAGAAAAA CGGTTTAAAG GTTGACAAAA ACACTTTGCA GGAGTATACA
1501 AAAGAGATTG AGAGCAAAGC TTTAAAGTTG GAATCACAGA TTATCAAAAT
1551 AGCCGGTGAA TGGTTTAAAC TAAACTCGCC AAAACAAC TCATATATAT
1601 TATTCGAAAA ACTGAAGCTT CCGGTTGTTA AAAAGACCAA AACAGGATAT
1651 TCAACAGATG CCGAGGTATT GGAAGAGCTG TATGATAAAC ATGACATAAT
1701 ACCGCTTATT CTGGATTATA GAATGTATAC GAAAATACTG ACAACTTACT
1751 GTCAGGGGCT GGTTCAGGCA ATCAATCCTG TAACTGGAAG GATTTCATACC
1801 AACTTTATTC AGACAGGTAC GGCAACTGGA AGACTTGCAA GTGCAGAGCC
1851 CAATCTGCAA AATATTCTCG TAAATATGA TGAGGGAAG CTAATAAGAA
1901 AGGCATTTGT TCCAGATGAA GGTATATATG TGATAGATGC TGATTATCTT
1951 CAGATTGAAC TTAGAATACT TGCACATATC TCTGAGGATG AACGACTGAT
2001 AAATGCTTTT AAAAATAACC TTGATATTCA TTCACAGACG GCGGCAGAGA
2051 TCTTTGGTGT GGATATAAGT CAGGTTACAC CAATTATGCG AAGCCAGGCA
2101 AAAGCAGTTA ACTTTGGAAT TGTATATGGT ATATCTGATT ATGGACTTTC
2151 ACGGGATATA AAGATTTCAA GAAAAGAAGC AGCCGAGTTT ATTAATCGTT
2201 ATTTTGAAAA GTATCCAAAG GTAAAAGAAT ATTTGGACAA TGTGTCTCAAG
2251 TTTGCCCGTG AAAATGGGTT TGTTTTGACA ATATTTAACA GAAAAAGATA

```

10

20

```

2301 TATCAAGGAT ATAAAACTTA CCAATAAAAA CCTGAGAAAC TATGCAGAGA
2351 GAATAGCAAT GAATTCACCT ATCCAGGGAA GTGCTGCAGA TATTATGAAA
2401 ATAGCAATGA TAAGAGTTTA TAAAAAGCTA AAAGAAAAACA ATTTAAAATC
2451 AAGAATTATT CTGCAGGTCC ATGACCAACT TTTGATTGAA TCACCTTATG
2501 AAGAGAAAGA GATAGTAAAG GAAATAGTAA AATCGGAGAT GGAATAATCG
2551 GTTTTGTGTA AAGTTCTTTT GGTAGTTGAA GTGAAAGAAG GTTCAAATTG
2601 GTATGAAACA AAGTAAGGA TCC

```

30

40

## 【0558】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位（NcoIおよびBamHI）に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

## 【0559】

（表12）カルジセルロシルプトルRT69B.3のDNAポリメラーゼのアミノ酸配列、pET26Bベクター、クローン#1-からの配列 - アミノ酸、871長

```

1  MKYLLPTAAA GLLLLAAQPA MAMFVIFDQ NSILYRAFFA LPQLTTSTGI
51  PTNAIYGFNL VLLKYLDSEK PDYVAVAFDK KGRAVRKSEY EBYKANRKP
101 PDSLQVQIPY VREILAAMNI PVLECEGYEA DDVIGTLVNR FKARDLEIVI
151 TTGDRDTLQL LDKNVIVKIV TTRFDRTTED LYTVENVKEK YGVFAHQVVD
201 YKALVGDAAS NIPGVKGIGD KTAIKLLEBY QTLNIIYQNL NNIKGALKEK
251 LESGKDMAFL SKRLATICTD LPIEVNLEEL KTKEDWKEKL YQILLQLEFK
301 SPIKRLGFSE EINYARQNFQ LPEFSIKELR DVSEIEGKEI YLLYSDEEGL
351 FCIYDHQSTST IFTTPDKEAI KHLTLQSIQ KVVYDLKNIL HKVDFDETQ
401 IKNCDDVMLA SYVLDSTRSS YDLETLFISY LNTDIAAIKE NRWAGATVLL
451 RNLWDELSKL IDLNSAQYVY ESIEMPLVPI LYEMEKIGFK VDKNTLQEYT
501 KEIESKLLKL ESQIYQIAGE WFNINSPKQL SYILFEKLLK PVVKKTKTGY
551 STDAEVLEEL YDKHDIPLI LDYRMYTKIL TTYCQGLVQA INPVTGRIHT
601 NFIQTGTATG RLASAEPNLQ NIPVKYDEGK LTRKAFVPDE GYMLIDADYS
651 QIELRLIAHI SEDERLINA FKNNDIHSQT AAEIFGVDIS QVTPIMRSQA
701 KAVNFGIVYG ISDYGLSRDI KISRKEAEF INRYFEKYPK VKEYLDNVVK
751 FARENGFVLT IFNRKRYIKD IKSTNKNLRN YAEIAMNSP IQGSAADIMK
801 IAMIRVYKKL KENNLKSRII LQVHDELLIE SPYEEKEIVK EIVKSEME
851 VLLKVPLVVE VKEGSNWYET K

```

10

## 【0560】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。ポリメラーゼ遺伝子からの第2のアミノ酸は、NcoI部位を操作したときにリジン（AAA）からグルタミン酸（GAA）に変化した。

## 【0561】

（表13）パチルス・カルドリチクスEA1 DNAポリメラーゼのDNA配列

```

1  atgaaatacc tgcgtccgac cgctgctgct ggtctgctgc tccctcgctgc ccagccggcg
61  atggccatgg gattgaaaaa aaagcttggt ttaatcgacg gcagcagcgt ggcgtaccgc
121 gcctttttcg ccttgccgct tttgcataac gacaaaggca tccatacgaa cgccgtctac
181 gggtttacga tgatgttgaa taaaattttg gcggaagaag agccaactca tatgcttgtc
241 gcgtttgacg ccgggaaaac gacgttcagg catgaagcgt ttcaagagta taaaggtggg
301 cgccagcaga cgccaccgga gctgtcggag cagtttccgc tggtagcgga gctgctgagg
361 gcgtatcgca tcccgccta tgaactcgag aactacgaag cggacgatat tatcggaacg
421 cttgccgccc gcgctgagca ggaagggttt gaggtgaaag tcatttccgg cgaccgcgat
481 ctgaccagcg tcgcctcccc ccattgtgacg gtggacatta cgaaaaaagg gattaccgat
541 atcgaaacgt acacgcggga ggcggtccgc gaaaaatcac gcttaactcc ggaacaaatc
601 gctgatttga aaggattgat ggcgacacaa tcggacacaa ttcccgagat gccgggcatc
661 ggggaaaaaga cggcggtcaa gctgtcgaag caattcgcca cggtcgaaaa cgtgcttgcc
721 tccattgacg agatcaaaagg cgaaaagtgt aaagaaacgc tgcgccaaac ccgggagatg
781 gcgctgttaa gcaaaaagct cgccgccatt cgccgcgacg ccccggtcga gctctcgctt
841 gatgacatcg tctatcaagg ggaagaccgg gagaaagtgt tcgctttatt taaagagctt
901 gggtttcaat cgtttttaga gaaaaatgga tcgccgtcat cagaagagga aaaaccgctt
961 gccaagatgg catttacgct tgcgtgaccg gtgacggagg agatgcttgc cgacaaggcg
1021 gcgcttgctg ttgaagtggg cgaggaaaat tatcatgatg cgccgatcgt cggcacgctt
1081 gtggtcaacg aacatggacg gtttttctcg cgcccgagga cggcgcttgc cgatcccgag
1141 tttgtcgctt ggcttggtga tgaacgaag aaaaaagcga tggttgactc aaagcgcgcg
1201 gcagtcgcct tgaaatggaa aggaattgag ctatgcggcg tttcctttga tttattgctg
1261 gccgcctatt tgcctgatcc ggcgcaaggt gttgatgatg tggctgcccgc agcaaaaatg
1321 aagcaatcac aagcgggtgc ctccgatgaa ggcgtgtatg gcaaaagggc gaagcggggc
1381 gtgcgggatg agccagtgct cgccgagcat ctctgtccga agcgggcgcg gatttgggcg
1441 ctcgaaacgc cgttttttga tgagctgcgc cgcaacgaac aagatcggtt gctcgtcgag
1501 ctcgagcagc cgttgtcttc gattttggcg gaaatggaat ttgcccggat gaaagtggat
1561 acgaagcggc tcgaacagat gggcggaagag ctgcgcgagc agctgcgcac ggtcgagcag
1621 gcgatttatg agctcgccgg ccaagaattc aacatcaatt caccgaaaca gctcggcgtc
1681 attttatttg aaaaactgca gctgcccgtc ttgaaaaaaa cgaaaaccgg ctactccact
1741 tcggcgggatg tgcttgaaaa acttgccgct tatcacgaga tcgtggaaaa cattttgcat
1801 taccgcccagc ttggcaagtt gcagtcgacg tatattgaag gattgctgaa agtcgtgcga
1861 cccgatacaa agaaggtgca tacgattttc aatcaggcgt tgacgcaaac cggacggctc
1921 agctcgacgg agccgaactt gcaaaacatt ccgattcggc ttgagggaag acggaaaaatc
1981 cgccaagcgt tcgtgcgcgc ggagctgatg tggctcattt tcgctgcccga ctactcgcaa
2041 attgagttgc cgttcctcgc ccataattgc gaagatgaca atttaattga agcgttccgc
2101 cgcgatttgg atatccatcc gaaaacagcg atggacattt tccaagttag cgaggacgaa
2161 gtgacgcccc acatgcgcgc tcaggcgaag gcggtcaact ttgggatcgt ttacgggatc
2221 agtgatttac gcttggcgca aaacttaaat atttcacgca aagaggccgc tgaattcatc
2281 gagcgctact tcgaaagctt ccctggcggtg aagcggtata tggaaaacat tgtgcaagaa
2341 gcaaaacaga aaggttatgt gacgacgctg ctgcacggcg gccgctattt gccggatatac
2401 acgagccgca acttcaacgt ccgcagcttt gctgaacgga tggcgatgaa caccgcatg
2461 caagggagcg ccgctgacat tattaaaaag gcgatgatcg atctgaacgc tagactgaag
2521 gaagagcggc tgcaagcgcg ccttttgcta caggtgatcg acgagctcat tttggaggcg
2581 ccgaaagaag agatggagcg gctgtgccgg ctctgtccgg aagtgatgga gcaagcggtc
2641 acacttcgcg tggcgctcaa agtcgattac cattatggct cgacgtggta tgacgcgaaa
2701 taaaaggat cc

```

20

30

40

## 【0562】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位（NcoIおよびBamHI）に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。NcoI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

50

## 【 0 5 6 3 】

(表 1 4) バチルス・カルドリチクスEA1 DNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  mkyllptaaa  gllllaagpa  mamglkkklv  lidgssvayr  affalpllh  dkgihtnavy
61  gftmmlnkil  aeeepthmlv  afdagkttfr  heafqeykkg  rqqtppeise  qfp11re11r
121 ayripayele  nyeaddiigt  laaraeeggf  evkvisgdrd  ltqlasphvt  vditkkgitd
181 iepytpeavr  ekygltpqi  vdlkglmgdk  sdnipgvpgi  gektavkllk  qfgtvenvla
241 sideikgekl  ketlrqhrm  allskklaai  rrdapvelsl  ddivyqgedr  ekvvalfkel
301 gfgsflekme  spsseekpl  akmaftladr  vteemladka  alvvevveen  yhdapivgia
361 vvnehgrffl  rpetaladpq  fvawlgdetk  kksmfdskra  avalkwkie  lcgvsfd11l
421 aaylldpaqg  vddvaaaakm  kqyeavrsde  avykgakra  vpdepvlaeh  lvrkaaa1wa
481 lerpfldelr  rnegdrllve  legplssila  emefagvkvd  tkrlegmgee  laeqirtveq
541 riyelaggef  ninspkqlgv  ilfeklqlpv  lkktktgyst  sadvleklap  yheivenilh
601 yrqlgklqst  yieglkvvr  pdtkkvhtif  ngaltqtgrl  sstepnlqni  pirleegrki
661 rqafvpsed  wlifaadysq  ielrvlahia  eddnlmeafr  rdldihtkta  mdifqvsede
721 vtpnmrrqak  avnfgivysi  sdyglaqln  isrkeaaefi  eryfesfpgv  krymenivqe
781 akqkgyvttl  lhxrrylpdi  tsmfnvrsf  aermamtpi  qgsaadiikk  amidlnarlk
841 eerlqarlll  qvhdelilea  pkeemerlcr  lvpevmegav  tlrvp1kvdy  hygstwydak

```

10

## 【 0 5 6 4 】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。

## 【 0 5 6 5 】

(表 1 5) サームスRT41AのDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#3/#1-からの配列 - DNA

```

1  ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51  CCAGCCGGCG ATGGCCATGG ATATCGGAAT TAATTCGGAT CCGAATCC
101 CACTTTTGA CTTGGAGGAA CCCCCAAGC GGTGCTTCT GGTGGACGGC
151 CACCACCTGG CCTACCGCAC CTTCTACGCC CTGAGCCTCA CCACCTCCCG
201 GGGGGAGCCG GTGCAGATGG TCTACGGCTT CGCCCGGAGC CTCCTCAAGG
251 CCTTGAAGGA GGACGGGCAG GCGGTGGTCG TGGTCTTTGA CGCCAAGGCC
301 CCTTCTTCC GCCACGAGGC CTACGAGGCC TACAAGGCGG GCCGGGCCCC
351 CACCCCGGAG GACTTCCCCC GCCAGCTCGC CTTGGTCAAG CGGCTGGTGG
401 ACCTTCTGGG CCTGGTCCCG CTCGAGGCCC CGGGTTACGA GCGGACGAC
451 GTCTTGGGCA CCTTGGCCAA GAAGGCCGAA AGGGAGGGGA TGGAGGTGCG
501 CATCTTCACG GGAGACCGGG ACTTCTTCCA GCTCCTCTCC GAGAAGGTCT
551 CGGTCTCTCT GCCGGACGGG ACCCTGGTCA CCCCAGGGA CGTCCAGGAG
601 AAGTACGGGG TGCCGCCGGA GCGTGGGTG GACTTCCCGG CCTCACGGG
651 GGACCGCTCG GACAACATCC CCGGGGTGGC GGGGATAGGG GAGAAGACCG
701 CCGTTCGACT CTTCCGCGAG TGGGGAGCG TGGAGAACCT CCTGAAGAAC
751 CTGGACCGGG TGAAGCCGGA CTCGGTCCGG CGCAAGATAG AGGCGCACCT
801 TGAGGACCTC CGCCTCTCCT TGGACCTGGC CCGCATCCGC ACCGACCTCC
851 CCTTGGAGGT GGACTTTAAG GCCCTGCGCC GCAGGACCCC CGACCTGGAG
901 GGCTTGAGGG CCTTTTGGGA GGAGCTGGAG TTCGGAAGCC TCCTTCATGA
951 GTTCGCCCTC CTGGGAGGGG AGAAGCCCCG GGAGGAGGCC CCTTGGCCCC
1001 CGCCCGAAGG GGCCTTCGTA GGCCTTCTCC TCTCCCGCAA GGAGCCCATG
1051 TGGGCGGAGC TTCTGGCCCT GCGGCGCGCC GCAGAGGGCC GGTCCACCG
1101 GGCAACAAGC CCGGTTGAGG CCTTGGCCGA CCTCAAGGAG GCCCGGGGGT
1151 TCCTGGCCAA GGACCTGGCC GTTTTGGCCC TGCGGGAGGG GGTGGCCCTG
1201 GACCCACCGG ACGACCCCTT CCTGGTGGCC TACCTCTTGG ACCCGGCCAA
1251 CACCAACCCC GAGGGGGTGG CCGGGCGCTA CGGGGGCGAG TTACCGGAGG
1301 ACGCAGCGGA GAGGGCCCTC CTCCTCGAGA GGCTCTTCCA GAACCTCTTT
1351 CCGGGGCTTT CCGAGAAGCT CCTCTGGCTC TACCAGGAGG TGGAGCGGCC
1401 CCTCTCCCGG GTCTTGGCCC ACATGGAGGC CCGGGGGGTG AGGCTGGACG
1451 TCCCTCTTCT GGAGGCCCTC TCCTTTGAGC TGGAGAAGGA GATGGAGCGC
1501 CTGGAGGGGG AGGTCTTCCG CTTGGCCGCG CACCCCTTCA ACCTCAACTC
1551 CCGCGACACG CTGGAAAGGG TCCTCTTTGA CGAGCTGGGC CTTACCCCGG
1601 TGGGTCCGAC GGAGAAGACG GGCAAGCGCT CCACCGCCCA GGGGGCCCTG
1651 GAGGCCCTCC GGGGGGCCCA CCCCATCGTG GAGCTCATCC TCCAGTACCG
1701 GGAGCTTTCC AAGCTCAAAA GCACCTACCT GGACCCCTG CCGGGCTCG
1751 TCCACCCGCG GACGGGCGGG CTTACACACC GCTTCAACCA GACGGCCACG
1801 GCCACGGGAA GGCTTTCCAG CTCGACCCC AACCTGCAGA ACATCCCGT
1851 GCGCACCCCC TTGGGGCAGC GCATCCGCAA GGCCTTCGTG GCCGAGGAGG
1901 GGTGGCTCCT TTTGGCGGCG GACTACTCCC AGATCGAGCT TCGGGTCCTG
1951 GCCCACCTCT CGGGGGACGA GAACCTGAAG CGGGTCTTCC GGGAGGGGAA
2001 GGACATCCAT ACCGAAACCG CCGCTGGAT GTTCGGCTTA GACCCCGCTC
2051 TAGTGGATCC AAAGATGCCG CGGGCGGCCA AGACGGTCAA CTTGCGCGTC
2101 CTCTACGGGA TGTCCGCCCA CAGGCTCTCC CAGGAGCTCG GCATAGACTA
2151 CAAGGAGGCG GAGGCTTTTA TTGAGCGCTA CTCCAGAGC TTCCCCAAGG
2201 TGCGGGCCTG GATAGAAAGG ACCCTGGAGG AGGGCCGGAC GCGGGGCTAC
2251 GTGGAGACCC TGTTCGGCAG GAGGCGCTAT GTGCCCAGAC TGGCTTCCG
2301 GGTCCGCTCG GTGCGGGAGG CGGCGGAGCG GATGGCTTTC AACATGCCCG
2351 TGCAGGCGAC CGCCGCGGAC CTGATGAAGA TCGCCATGGT CAAGCTCTTC
2401 CCCAGGCTAA AGCCCTTGGG GGCCACCTC CTCCTCCAGG TGCACGACGA
2451 GCTGGTCCCTG GAGGTGCCCG AGGACCGGGC CGAGGAGGCC AAGGCCCTGG
2501 TCAAGGAGGT CATGGAGAAC ACCTACCCCT TGGACGTGCC CCTCGAGGTG
2551 GAGGTGGGCG TGGGTCGGGA CTGGCTGGAG GCGAAGGGG ATTGAAGCGG
2601 TCGAC

```

10

20

30

## 【0566】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位（EcoRIおよびSalI）に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。EcoRI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

## 【0567】

（表16）サームスRT41AのDNAポリメラーゼのアミノ酸配列、pET26Bベクター、クロー

40

ン#3/#1-からの配列 - アミノ酸、864長

```

1  MKYLLFTAA GLLLLAAQPA MAMDIGINS DNSPLFDLEE PPKRVLLVDG
51  HHLAYRTFYA LSLTTSRGEF VQMVYGFARS LLKALKEDGQ AVVVVFDAKA
101 PSFRHEAYEA YKAGRAPTPE DFRQLALVK RLVDLLGLVR LEAPGYEADD
151 VLGTLLAKKAE REGMEVRILT GDRDFQLLS EKVSLLPDG TLVTPKDVQE
201 KYGVPPERWV DFRALTGDRS DNIPGVAGIG EKTALRLAE WGSVENLLKN
251 LDRVKPDSVR RKIEAHLEDL RLSLDLARIR TDLPLEVDFK ALRRRTPDLE
301 GLRAFLEELE FGSLLHEFGL LGGEKPREEA PWPPFEGAFV GFLLSRKEPM
351 WAELLALAAA AEGRVHRATS PVEALADLKE ARGFLAKDLA VLALREGVAL
401 DPTDDPLIVA YLLDPANTNP EGVARRYGGE FTEDAAERAL LSERLFQNLF
451 PRLSEKLLWL YQEVERPLSR VLAHMEARGV RLDVPLELEAL SFELEKEMER
501 LEGEVFRLAG HFFNLNSRDQ LERVLFDELG LTPVGRTEKT GKRSTAQGAL
551 BALRGAPIV ELILQYRELS KLKSTYLDPL PRLVHPRTGR LHTRFNQTAT
601 ATGRLLSSDP NLQNIPIVTRP LGQRIRKAFV AEEGWLLAA DYSQIELRLV
651 AHLGSDENLK RVFREKGDH TETAAMFGL DPALVDPKMR RAAKTVNFGV
701 LYGMSAHLRS QELGIDYKEA EAFIERYFQS FPKVRAWIER TLEEGRTGRY
751 VETLFGRRRY VEDLASRVRS VREAARMAF NMPVQCTAAD LMKIAMVKLF
801 PRLKPIGAHL LLQVHDELVL EVPEDRAEEA KALVKEVMEN TYPLDVPLEV
851 EVGVGRDWLE AKGD

```

10

## 【0568】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。ポリメラーゼ遺伝子からの第1のアミノ酸は、EcoRI部位を操作したときにメチオニン（ATG）からアスパラギン（AAT）に変化し、第2のアミノ酸は、スレオニン（ACC）からセリン（TCC）に変化した。

## 【0569】

（表17）ジクチオグロムス・サーモフィルムのDNAポリメラーゼのDNA配列、pET26Bベクター、クローン#23-からの配列 - DNA

20

```

1  atgaaatacc tgctgccgac cgctgctgct ggtctgctgc tctctgctgc ccagccggcg
61  atggccatgg atatcggaat taattcggat ccgaaatctc tgtgggactct ttttcaagaa
121 aataccgaga aagagtccaa aaggaagatt ctgattattg atgggtcaag cctcatatcc
181 aggggtttatt acgcccttcc ccttttaaag acaaaaaatg gtgaattaac taatgctctt
241 tatggcttca taagaatact tttaaaggcc gtagaagatt ttaactctga tcttgtaggc
301 gttgcctttg atagacctga acctactttt aggcattgta ttataaaga gtataaggct
361 aagagaccac ctatgaagga tgatttgaaa gcgcagatag catggataag agaatttcta
421 aggttaaatg atatacctct attggaagag cctggctatg aagcggatga tataatagct
481 actatagtga ataaatataa ggatgattta aaatatatcc tctctggaga tttagatctt
541 ttgcaattag tctcggacaa aacctttcta atacatctcc aaaagggaat tactgagttt
601 actgtttatg atccaaaagc tgtaaaaggat aggtttggag tagagcccta taagattccc
661 ttatacaaaag tattagtagg ggacgaatct gataatattc caggagtaaa tggatagggt
721 cctaaaaagg cctcaagat tcttgagaaa atttcaagtg tagatgaatt taaaagtaaa
781 ataaaagttt tggatagtga tttaaaggag cttattgaga aaaattggaa tattattgaa
841 agaaatttag aactgtttac tttaaaaaat atagataagg atcttattct taacccttc
901 gagattaaaa gagatgaaaa agtaatatag tttttgaaga gatatgaact taagagtatt
961 cttcaaaagt tatttctctga tcttcaagag gaagaaaata tagagattaa agatgtcgaa
1021 gagatcaatt ttaatgaggt agaaaaagaa ggctactttg cctttaaatg tcttgagat
1081 agggcttttg aggggtattc tcttctcttc aaggaggggg aaggatattt tatatctcct
1141 tttgatttca ataagttagt aagaaagaag attgaaaata taatttcttc agagaatggt
1201 aaaaaaattg gctcttatat tcaaagagat ttacattttt taaactgtaa aataaagggc
1261 gatgtatttg atgttagtct cgcactctat cttttgaacc ctgaaagaca aaatcactct
1321 cttgatattt tgataggaga gtatctaaat aaaacctctt ttattctcca aaatagctct
1381 ggttatcttt ttccgttaaa gtctattctt gaggagagga taaagaatga agggtagaaa
1441 tttgtacttt ataacataga gattccatta atccctgtac ttactccat ggagaagtgg
1501 gggataaagg tagataagga atatttaaaa cagctttctg atgaattctg cgagagaatt
1561 aaaaaatttg aagaagagat atatgaactt gcaggaacca gatttaactt caattctcca
1621 aacaaacttt ctgaagtttt atttgagagg ttaaaacttc cttctggtaa gaaaggaaaa
1681 acaggatatt ctacgtcgtc tctgtgctt caaaaacttaa taaatgctca tctatagtg
1741 agaaaaatcc tccaatatag agaactctat aaattgaaga gtacttatgt ggtgctatt
1801 cctaactctg ttaatccaca aacaggtaga gttcatataa aatttaatcc tacaggtaaa
1861 gctacaggaa gaataagtag tagtgaaact aatcttcaga atattcctat aaaaagtgaa
1921 gaaggtagaa agataagaag agccttcgtg tcagaagatg gatatttctt tgatctctt
1981 gattattctc agatagagct aaggattatg gctcactctt ctcaggagcc taattataa
2041 tctgccttcc aaaaaggaga ggatattcat agaagaacag catcggagat ttttgagtg
2101 ccagaggaag aagttgatga tcttttaagg tcaagggcaa aggcgttaa ttttggaatt
2161 atttatggtt tctctctttt tggactttct gagactgtaa gtattacacc agaagaggca
2221 gagaaattta tagactcgta ttttaagcac tatccaagag tgaagctttt tatagataag
2281 actattctat aggcgaagaga aaaactgtac gttaaaacct tatttggcag aaaaagatat
2341 attcctgaga ttaagagcat aaataaacag gtaagggaat cctatgaag gatagcaata
2401 aatcgcccaa ttcagggaac agctgctgat attataaac ttgccatgat agaaatttat
2461 aaggagattg aaaataaaaa tctcaagtca agaatactcc ttaaaattca tgatgagctt
2521 attcttgaa gtcagagga ggagatggaa tttactcctt taatggcaaa ggaaaaatg
2581 gaaaagggtg tagaactttc ggttctctct gtagttgaaa tctcggtagg taaaaatctt
2641 gctgaattaa aatgagctat aagattggtc gac

```

30

40

## 【0570】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするため

50

に使用した2つの制限部位 (BamHIおよびSalI) に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。BamHI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

【 0 5 7 1 】

(表18) ジクチオグロムス・サーモフィルムのDNAポリメラーゼのアミノ酸配列、pET 26Bベクター、クローン#23-からの配列 - アミノ酸、884長

```

1  mkylptaaa gl11laagpa mamdiginsd pkslwdlfge ntekessrki liidgssliy
61 rvyyalpplk tkngeltnal ygfirillka vedfnpdilvg vafdrpeptf rhviykeyka
121 krppmkddlk aqipwirefl rln dipllee pgyeaddiia tivnkykddl kyilsgdldl
181 lqlvsdktfl ihpgkgitef tiydpkavkd rfgvpepykip lykvlvgdes dnipgvngig
241 pkkaskilek issvdefksk ikvldsdlre lieknwniie rnlelvtlkn idkdililcpf
301 eikrdekvid flkryelksi lqklfpdlge eenieikdve einfneveke gyfafkclgd
361 rafegislsf kegegyfisp fdfnneirkk ieniissenv kkigsyiqrd lhflnckikg
421 dvfdvslasy llnperqnhs ldiligeayln ktsfipqkya gylfplksil eeriknegle
481 fvlynieipl ipvlysmekw gikvdkeylk qlsdefceri kkleeeiyel agtrfnlnsp
541 kqlsevlfer lklpsgkkgk tgystsssvl qnlinahpiv rkilqyrelv klkstyv dai
601 pnlvmpqtgr vhtkfnptgt atgrisssep nlqnipikse egrkirrafv sedgyflvsl
661 dysqielrim ahlsqepkli safqkgedih rrtaseifgv peeevddllr srakavnfgi
721 iygissfqls etvsitpeea ekfidsyfk yprvklfidk tihearekly vktlfrkry
781 ipeiksinkq vrnayeriai napiqgtaad iiklamieiy keienknks rillqihdel
841 ilevpeeeeme ftplmakekm ekvvelsvpl vveisvgnl aelk

```

10

【 0 5 7 2 】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。

【 0 5 7 3 】

(表19) カルジセルロシルプトル・サッカロリティクスDNAポリメラーゼのDNA配列

20

```

1  ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51  CCAGCCGGCG ATGGCCATGG AATTGTCAT TTTTGATGGG AATAGTATTC
101 TTTATAGGGC CTTTTTGGCC TTACCAGAAT TGACAACGTC CAGTAATATT
151 CCTACAAACG CTATATATGG TTTTATAAAT GTACTTTTAA AATACTTAGA
201 TTCAGAAAGG CCAGATTATG TAGCAGTAGC GTTTCACAAA AGAGGCAGAG
251 CTGCTCGAAA AAGTGAATAT GAAGAGTACA AAGCCAATCG AAAGCCAATG
301 CCAGATTCTC TACAAATACA GATACCTTAT GTGAGAGAAA TAAATTAGCG
351 TCTTAACATT CCTATATTGG AATATGAAGG ATATGAAGCT GATGACGTTA
401 TAGGCACACT TGTAATATGA CTCAAAAACC AGAATTTAGA GATTGTGATA
451 ATAACCTGGG ACAGAGATAC CCTTCAGCTA CTTGATAAAA ATGTAATTGT
501 CAAGATAGTC ACAACGAGGT TTGACAAGAC AACTGAAGAT TTGTATACGT
551 TTGAAAATGT AAAAGAAAAA TATCGTGTCT TTGCGCATCA AGTTGTTGAC
601 TACAAAGCTT TAGTGGGCGA TGCATCAGAC AACATCCCTG GTGTTAAGGG
651 AATTGGGGGC AAAACGGCTA TAAAGCTTTT AGAAGAATAC CAGACCTTAG
701 AGAATATATA CCAAAATCTA AAAACATCA AAGACTCTCT ACCGAAAAAG
751 TTAGAAGCAG GTAAAGATAT GCGCTTTTGT TCAAAAAGT TGGCAACTAT
801 TATATGCGAT TTACCAATTG AAGTAACCTT TGAAGAGTTA AAAAGAAGAG
851 AATGGGATAA GAAAAAATCT TATCAAAATT TACTTCAGCT TGAGTTTAAA
901 AGTTTCATAA AAAGACTTGG TTTTTCAGAG GAGATTGAGG AGATAAAACA
951 AGCCGTTTCAG CTTCCAAAAT TTAATATGAA AAAACTATGT GATATCTCTG
1001 AGATAAAGGG CAAAGAAAT TATTTGTTAT GCTCAGGTGA TGAAGGACTT
1051 TTTTACATCT ATGATCAACT CAGTTCCGCT GTCTTTACAA CAGCTGACAA
1101 AGGAATTGTT GAAAAGCTAC TAAAGGACCA AGGTATTCAA AAGGTTGTGT
1151 ATGATTTAAA AAATATAGTC CATAGAGTAG ATTTTGGTGA TACTTACCAG
1201 CTAAAAAATT GTAATGATGT CATGTTAGCT TCATATGTTT TAGACAGTAC
1251 ACGTAGTTCA TACGACTTAG AAACATATAT TATTTCTTAT CTCAACACTG
1301 ATATAGCTAT AATAAAAGAG AATAGATGGG CTGGTGTCTA AATTTTATTA
1351 AGAAATCTTT GGGACGAGCT TTCGAAGCTC ATTGATTGGA ACTCATGCCA
1401 ATACGTCTAT GAAAAATAG AAATTCCTCT TGTTCCTATT TTATATGAGA
1451 TGGAAAAAAT CGGTTTAAA GTTAACAAAA ACACCTTGCA GGAGTATACA
1501 AAAGAGATTG AGAGCAAGCT TTTAAAGTTA GAAACACAGA TTTATCAGAT
1551 AGCAGGTGAG TGGTTTAAAC TAAACTCACC TAAACAATC TCATATGTGT
1601 TGTTCCGAAA ACTAAACTT CCAGTTGTAA AAAAGACTAA AACAGGATAT
1651 TCAACAGATG CCGAGGTGTT AGAAGAGCTA TATGACAAAC ATGAGATAGT
1701 ACCTCTTATC TTGGATTATA GAATGTATAC GAAAATACTG ACAACTTACT
1751 GTCAGGCCT TATGCAAGCA ATAAATCTG TAACTGGAAG AGTACATTCT
1801 AATTTTATTC AAACAGGTAC AGCAACTGGA AGACTTGCAA GTGCAGAGTC
1851 TAAATTACAA AATATCCCTG TAAAATATGA TGAGGGAAGG TTAATAAGAA
1901 AAGCATTTAT TCCAGAGGAA GGCTACGTCC TGATAGATGC TGAATATTCT
1951 CAGATTGAAC TTAGGATACT TGCTCATATT TCTGAAGATG AAAGACTAAT
2001 AAATGCTTTT AAGAATAACC TTGACATTCA TTCACAGACA GCAGCAGAGA
2051 TTTTGGTGT AGATGTAAGC CAAGTTACCC CAACTATGCG AAGTCAAGCA
2101 AAGGCTGTTA ACTTTGGAAT CATATATGGA ATTTCTGACT ATGGGCTTTC
2151 AAAGGATATA AAGATATCAA GAAAAGAAGC AGCCGAGTTT ATTAATCGCT
2201 ATTTTGAAAA GTATCCAAAG GTAAAAGAGT ATTTAGATAA TGGTTGTTAA
2251 TTTGCACGTG AAAACGGGTT TGTTTTAAAC CTATTTAAAC GAAAAAGGTA
2301 TATTAAGGAT ATAAATCTA CTAATAAAAA CCTTAGAAAC TACGCAGAAA
2351 GAATAGCAAT GAATTCACCT ATCCAGGGCA GTGCAGCAGA CATCATGAAG
2401 ATAGCAATGA TAAGGTTTAA TAGAAGGTTA AAGGAGGAGA ATTTAAATC
2451 AAGAATTAT TACAAGTTC ACGATGAGCT TTTGATTGAA TCACCATATG
2501 AAGAAAAAGA AATAGTAAAA GAAATAGTGA AAAGTGAAT GGAATAATGCT
2551 GTCTCATTAA AAGTTCCTTT GGTAGTTGAA GTGAAAGAAG GTTTAAATTG
2601 GTATGAAACA AAGTAAAGGA TCC

```

10

20

30

## 【0574】

もともとのDNA pol開始部位および停止部位は太字で示す。

## 【0575】

(表20) カルジセルロシルブトル・サッカロリテイクスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  MKYLLPTAA GLLLLAAQPA MAMELVIFDG NSILYRAFFA LPELTTSSNI
51  PTNAIYGFLN VLLKYLDSE PDYVAVAFDK RGRAARKSEY BEYKANRKP
101 PDSLQIQIPY VREIISALNI PILEYEGYEA DDVIGTLVNR LKNQNLEIVI
151 ITGDRDTLQL LDKNVIVKIV TTRFDKTTED LYTVENVKEK YGVFAHQVVD
201 YKALVGDA SD NIPGVKGIGG KTAIKLLEBY QTLNENYQNL KNIKDSLREK
251 LEAGKDMAFL SKKLATIID LPIEVTLEEL KRREWDKKKL YQILLQLEFK
301 SPKRLGFSE EIEIKQAVQ LPKFNMKKLC DISEIKGKEI YLLCSGDEGL
351 FYIYDQLSSA VFTTADRGIV EKLLKDQGIQ KVYVDLKNIL HRVDFGDTYQ
401 LKNCNDVMLA SYVLDSTRSS YDLETLFISY LNTDIAIIEK NRWAGATILL
451 RNLWDELSKL IDLNSCOYVY ENIEIPLVPI LYEMEKIGFK VNKNTLQEYT
501 KETESKLLKL ETQIYQIAGE WFNINSPKQL SYVLFKELKL PVVKKTKTGY
551 STDAEVLLEL YDKHEIVPLI LDYRMYTKIL TTYCQGLMQA INSVTGRVHS
601 NFIQTGTATG RLASAENLQ NIPVKYDEGR LIRKAFIPEE GYVLIDADYS
651 QIELRLLAHI SEDERLINAF KNNLDIHSQT AAEIFGVDVS QVTPTMRSQA
701 KAVNFGIYIG ISDYGLSKDI KISRKEAEF INRYFEKYPK VKEYLDNVVK
751 FARENGFVLT LFNKRKYIKD IKSTNKNLRN YAERIAMNSP IQGSAADIMK
801 IAMIRVYRRL KEENLKSRII LQVHDELLIE SPYEEKEIVK EIVKTEMENA
851 VSLKVPLVVE VKEGLNWEYET

```

40

## 【0576】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ

50

遺伝子である。

【0577】

(表21) スピロヘータDNAポリメラーゼのDNA配列

```

1  ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51  CCAGCCGGCG ATGCCCATGG ATATCGGAAT TAATTCGGAT CCGAATTCAC
101 CGCTCTTCCT CATAGATGCC TACGGCCTCA TCTATCGCGC CTACTTCGCC
151 CTCATCCGGG CCCCATGCG GACCAAGGAC GGGCGCAACA CGTCCCGCAT
201 CTACGGTTTC TTCCGTATGC TTTTCAGGTT CGTGAAGGAG TACGATCCGG
251 TCTACTCGCG AGTGGTGCTC GATTCCTCTA CCCCCACCTT CAGGGAGAAG
301 ACCTTCGAGG CCTACAAGGC CACCAGGCAG AAGACGCCGG AGGATCTCCA
351 CCCGCAGATC CCGGTGATCG AGGAGATCCT CGAGGCCTTG GGGTTCGCCA
401 CCGTCCGGAT GAACGGGTTC GAGGCGGACG ACCTGATGGG TACGCTCGCC
451 GCCATGGCCC AGGCGGAGGG GCGTCCGTGT TTCGTGGTAT CCGGCCGACA
501 GCACCTCGCC CAGCTGGTCA CGAAGGGCGT AAAAAATCgTC CGGATGGACA
551 AGGACGATTT CGTGGTGCTC GACGAGGAGG GGGTGAAGGA GAAGTGGGGG
601 GTGCGGGCCG ATCAGATCGT GGACTTCCTG GCCCTGGTGG GGGATGCATC
651 CGACAAACATC CCGGGTGTGG AGGGGATCGG TGAGAAGACG GCCCAGCGAC
701 TCCTCGCCGA GTATGGGTCG CTCGAGGGAG TCTATGCCCA CCTCGACGAG
751 CTCTCCCTTT CGCTGAGGAG AAAGCTCGAG GAGGGAAGGG AGCGGGCCTT
801 CCTGAGCAGG GATCTCGCCA CGATACGGAC GGATCTCGAT CTCCTCCCTA
851 CGATAGGGGA TCTCAGGCGC AGGGAACCCG AGGTACAGCG GCGCAGGGAG
901 CTCTTCCTGG CCTACGACAT ACGGAGCCTG GCTCAGGAGG TGGGGGGGAG
951 TCCTTCCGTG GGGGAGAAGC CGACCCTCGA GGTGGAGGGT CCCTCCAGGG
1001 CCGGTGTCTC CTACGAGGTG GTCACCGACC GGGCCTCCCT CTCCTGATGG
1051 GTGGAGGAGG CCTTGGAGAG GGGGGCGGTG GCCGTGGACA CCGAGACCGA
1101 TGGGCTCGAC CCCCTCACGT GCCGTCTCGT GGGTGTCTCG TTCGCGGTGG
1151 ACCAGGGGCG GCGGTGCTAC GTGCCGCTCG CGGCCCGGA TGTGCGGCGG
1201 CTTCCTCGCG ACCTGGTACG CGAGGTCTTC TCACCGCTCC TCGTGTCCAC
1251 CGAGGTGGTG AAGTTCGGGC AGAATCTGAA GTTCGATAC CACGTGCTCA
1301 GGCCTGTGGG CGTCCGTCCG GAGGGGCCGT TCTTCGACAC CATGGTGGCG
1351 GCATGGCTGT TGGAGTCgGA TGCCGGGCGC TACAACCTCG ACAGGCTCGC
1401 GGAGAAGTAT CTGGGTGCC GCACCATCCA TTACAAGGAC GTGGTGGAGA
1451 AGGGGGCTTC GTTCGAGACG GTGCCGTGGG CGGAGGCAGG GGTGTACCGC
1501 GCCGAGGATC CGGACATCGC CTTGCGGCTC TCCCGGGTCT TGAAGGAGCG
1551 TCTCGAGGCC GAGGGGCTCG GGCCTGGTCT CTACGAGATG GAGATGCCGC
1601 TCCTCTCCAT CCTCGCTCGG ATGGAGGAGT GGGGATTCGG GCTCGACGGG
1651 GAGGCCCTGT CGGCCTTCGG CAGGGAGCTC GAGGAACGCA TCTCTACCAT
1701 AGAGAAGGAG ATATTCGAGC TCGTCGGGCA CGAGTTCAAC GTGGGTTCGA
1751 CCAAGCAGCT CCAGGAGGTG TTGTTCTGTG AGCGGGGCTC ECCGCCGGTG
1801 AAGAAGACCA AGACCGGTTT TTCCACGGAC ACGAGCGTGT TGGAGGAGCT
1851 GGCCGCTCGG GATCCGGTGG CGGCGAAGGT GCTGGAGTAC CGAAGTCTCA
1901 CCAAGTTGAA GAACACCTAT GTGGACGTGC TTCCCGGGCT CGTGAACCCG
1951 GGGACGGGTC GGCTTCACAC GTGGTTCAGC CAGGTGGGGA CCGCCACGGG
2001 TCGGCTCTCG AGCAAGGATC CCAACCTCCA GAACATCCG ATCAAGACCG
2051 AGGAGGGCCG CCGGATCAGG GAGGCGTTGG TGCCCGACCG GGGCTGGTGG
2101 TTCCTGAGCG CGGACTACTC CCAGATCGAG CTGGTGTATC TGGCCATCT
2151 TTCGGAGGAT CCGGCTCTCT GCAGGGCCTT CAGGGAGGGC GAGGACGTAC
2201 ACCGGGCTAC GGGGAGTCTC CTCTTCGGGG TACCGCCCGA GCGGCTGACG
2251 CCCGAGCAGC GGAGGATCGC CAAGACGATC AACTTTGGCG TGATCTACGG
2301 GATGTTCGGT TTCCGGCTCT CGAGGGAGCT CGGTATCCCG CGTAAGGAGG
2351 CCGAACGGTT CATCGATCGG TACTTCACCA CGTATGCGGG GGTGAGGGCG
2401 TTCATCGAAC GGACGATCGC CGAGGCGGAG GAGAAGGGGT ACGTGACCAC
2451 CTCTTCGGG AGGAAGCGGC CGCTTCCCTA CATCACGAGC CGGAACAAGA
2501 CGCAGAAGAC AGGAGCGGAG CGGATCGCGG TGAACACGCC GATCCAGGGG
2551 TCGGGAGCGG ATATCATCAA GCTGGCGATG ATCGATCTGG ACGCCAGAT
2601 GCGCAGGATG GGGCTCGCCT CCCGGATGAT CCTCCAGGTG CACGACGAGC
2651 TCATCTTCGA GGTGCCTCCC GAGGAGCTTG AGGTGATGAA GCGGCTGGTG

```

10

20

30

```

2701 AGGAGCGGA TGGAGGGGT GGTGCGGCTC TCGGTGCCGC TCCGGGTGGA
2751 GATGGGTGTG GGGAGGAAT GGGGAGAGGC CCACTAGGGG GTCGAC

```

【0578】

pET26Bベクターからの新規な開始部位およびベクターに遺伝子をクローニングするために使用した2つの制限部位 (BamHIおよびSalI) に下線を付した。もともとのDNA polI開始部位および停止部位は太字で示す。BamHI部位の前のすべての配列はベクター由来である。

40

【0579】

(表22) スピロヘータDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  MKYLLPTAAA  GLLLLAAQPA  MAMDIGINSD  PMKPLFLIDA  YGLIYRAYFA
51  LIRAPMRTKD  GRNTSAIYGF  FRMLFRFVKE  YDPVYCGVVL  DSLTPTTFREK
101 TFEAYKATRO  KTPEDLHPQI  PVIEEILEAL  GFATVRMNGF  EADDVMGTLA
151 AMAQAEGRPC  FVVSGDKDLA  QLVTKGVKIV  RMDKDDFVVL  DEEGVKEKKG
201 VRADQIVDFL  ALVGDAASDNI  PGVEGIGKEK  AQRLLAIEYGS  LEGVYAHLEDE
251 LSPSLRRKLE  EGRERAFLSR  DLATIRTDLD  LSLTIGDLRR  REPEVQRARE
301 LFLAYDIRSL  AQEVGGSFVS  GEKPTLEVEG  PSRAGVSYEV  VTDRAFLSRW
351 VEEALERGAV  AVDTETDGLD  PLTCRLVGVS  FAVDEGRACY  VPLAAPDVRP
401 LPADVREVL  SPLLVSTEVV  KVGQNLKFDY  HVLRRWGVVP  EGPFFDTMVA
451 AWLLESDAGR  YNLDRLEKY  LGWRTIHYKD  VVEKGASFET  VPVAEAGVYA
501 AEDADIALRL  SRVLKERLEA  EGLGRVFYEM  EMPLLSILAR  MEEWGIGLDG
551 EALSAGFREL  EERISTIEKE  IFELVGHEFN  VGSTKQLQEV  LFVERGLPPV
601 KKTKTGFSTD  TSVLEELAAR  DPVAAKVLEY  RSLTKLKNTY  VDVLPGLVNP
651 GTGRLHTWFS  QVGTATGRLS  SKDPNLQNI  IKTEEGRRIR  EAFVPQRGWW
701 FLSADYSQIE  LVILAHLSER  PALCRAFREG  EDVHRATGSL  LFGVPPEAVT
751 PEQRRIAKTI  NFGVIYGMSA  FRLSRELGI  RKEAERFIDA  YFTTYAGVRA
801 FIERTIAEAE  EKGYYTTLFG  RKRPLPYITS  RNKTQKTGAE  RIAVNTPIQG
851 SGADIILKAM  IDLDAQMRRM  GLASRMILQV  HDELIFEVPP  EELEVMKRLV
901 RERMEGVVRL  SVPLRVEMGV  GRNWGEAH

```

10

## 【 0 5 8 0 】

pETベクター由来の新規な開始部位およびアミノ酸に下線を付し、残りはポリメラーゼ遺伝子である。

## 【 0 5 8 1 】

(表 2 3) テピドモナスDNAポリメラーゼのDNA配列

```

1  ATGAAATACC TGCTGCCGAC CGCTGCTGCT GGTCTGCTGC TCCTCGCTGC
51  CCAGCCGGCG ATGGCCATGG ATATCGGAAT TAATTCGGAT CCGAATTCCTA
101  TGCACAATAG CGCATGACG GATCGCAATC CCGATGCGCC GCTGCTGGTG
151  CTGGTTGACG GCTCCAGCTA CCTATACCGG GCCTACCACG CCATGCCCGA
201  CCTGCGGGCT GTGCCCTCTG ACCCGCAAAG CGCCCCCACC GGCGCCATTC
251  GCGGCATGAT CAACATGCTG CAGGCCCTGC TGAAGGAGTA CCGGACCGAG
301  CACATGGCGG TCGTTTTCGA TGCCGCCGCG GCGACGTTCC GGGGAGCCCT
351  GTACCCACAG TaCAAGGCGC ACCGCGCTCC CATGCCGGAC GACCTGCGCG
401  TGCAGATCGA GCCGATCGAC GAGGTGATCC GGCTGCTGGG CCGCCCGGtG
451  CTGCGCGTAC CCGATGTCGA AGCCGACGAT GTCATCGGGA CGCTGGCCAA
501  AACCCGCCCT GCACAAGGCT GCGGGTCTGT GATTTCAGT GGTGACAAGG
551  ACCTGaGCCA GCTCGTCGAT GAGCGCATCA CCATCATCGA CACCATGAGC
601  GCCAAGGTCC GCGACATCGC GGGTGTACAG GCCGAGTTTG GcGTGCCACC
651  GGCGCTGATG GTTGATTACC AGACCCCTGGT GGGCGACGCG GTGGACAACG
701  TGCCGGGTGT GGACAAGGTC GGCCCGaAAA CCGCGGCCAA GTGGCTGCAA
751  GCCTACGGTT CCCTGcAAGC CATCGTCGAG CACGCGCACG AGATCAAGGG
801  AGTGCGGGCG GAGAATCTGC GCCGCGCGCT CGACTGGCTG CCGCTGGCGC
851  GCCAGTTGCT GACCATCCGG ACCGACTGCG ACCTCGATGG TCACGTGCCA
901  GGCCCTGCCG CGCTGGACGC GCTGCGCCGG CGTGCGCCCG ACGTACCAGC
951  GCTGCGCGAC TTTTACCAGC GCTACGGTTT TCGTGCCCTG CTGCGCGCGC
1001  TCGACGACGG TTCATCTGAG ACGGCACCCA CCGCGGCGTC CGGcCAGGGC
1051  GAGCTGCTCG CCGATGCGCC GGCGCAGCCC CCCTTGCGCT ACGAGACCGT
1101  GCGCGACTGG CATACCCTCG ACGGCTGGCT GCAGCGCTTG CGCTCGGCGC
1151  CGCTCTGTGC GCTGGACACG GAAACCACGT CCCTGGACGA AATGGCCGCG
1201  CGGCTGGTCG GGATTTCTT CAGCGTCGCG CCGGCGGAGG CTGCTTACCT
1251  GCGCGTGGCG CACGAGGACC CGGGCACCGC CGGCCAGCTG CCCCTGGACG
1301  AGGTGCTGGC GCGCCTGCGC CCCTGGCTGG AaGACCCCGC GCGGCCAAG
1351  TGCGGGCAGC ACATCAAATA CGACCAGCAC GTGTGGCCA ACCATGGCAT
1401  CCTGGTGCAG GGCTACGTG ACGACACCAT GTGCAAAAGC TATGTGCTGG
1451  AGGTGCACCG CCGCACAAAT CTGGAAAGCC TGGCCGAGCG CCACCTCGGC
1501  CGCAGCGCCA TGCGCTACGA GGACCTGTGC GGCAAGGGAG CTGCGCAAAT
1551  CCCTTTTGCC cGTGTGCCA TCGAACGGGC TGCCCCCTAC GCCTGCGAGG
1601  ACGCCGAGCA ATGCCTGGCG GTGCACCAGG TGCTGTGGCC GCAACTGCAG
1651  GCGCAGCCGG CGCTGCAGCG CATCTACGAG CTGGAAGTGG CGGTACGCGG
1701  GGTGCTCTGG CGCATGGAGC GCCACGGCGT GCTGATCGAC GCCGCCGAGC
1751  TGCAGCGGCA AAGCCAGGCA CTGGGCGAGC GCATCCGCGC GCTCGAGGCC
1801  GAGGCGCAGC CGCTGGCGGG CATGCCCTTC AACCTCGGCT CGCCCAACA
1851  AATCGCTGAA GTCTTCTACG ACCGCCTGAA ATTGCCGGTG CTCAAAAAAA
1901  CCGCCACCGG CGCCCCCAGC ACCGACGAAG AGGTACTGGA AAAACTCGCC
1951  GAGGATTACC CCTTGCCGGC ACGCGTGTCT GAGCACCGCA GCCTTGTCAA
2001  GCTCAAGAGC ACCTACACCG ACAAAATGCC CACGATGATC AACCCCGCCA
2051  CCGGCCGCGT GCACACGCAT TTTGCCCAGG CGGTGCGCGT GACGGGGCGT
2101  CTGGCCAGTG CCGAGCCCAA CCTGCAGAAT ATCCCATCC GCACGCCCGA
2151  GGGGCGTCGC AtCCGTGCCG CCTTCATCGC GCCCCTGGC CATGTGATTG
2201  CCAGCGCCGA TACTCGCAA ATCGAGCTGC GCATCATGGC CCACCTCAGC
2251  CAGGATCCGG CGCTGCTGCG TGCCTTTGAG CAGGGCCtGG aCGTGACCG
2301  CGCCACCGCG GCGGAGGTGT tTGCGGTGTC GCCCGAGCAC GTGACGCCGG
2351  AGCAGCGCCG CTACGCCAAA ACCATCAATT TCgGGCTGAT TTACGGGATG
2401  GCGCCGTACG GGCTGGCCAA GGCCCTGGGC ATTGACGCCA GTGCAGCCAA
2451  AAGCTACATT GAgCGCTACT TTGAGCGCTT TGCGGGGGTG CGTGCCTACA
2501  TGGAGCAGAC GCGGGCGCAG GCCAGGGCGC GCGGCTACGT GGAGACCGtG
2551  TTCGGGCGTC GGCTGCTGCT GCCGGAATC CAGTCGCCCA ATGGGCCCCG
2601  CCGCGCGGCG GCGGAGCGCG CGGCCATCAA CGCGCCCATG CAGGGTACCG
2651  CCGCCGACCT GATCAAGATG AGCATGGTGG CCGTGCAGCG CGCGCTGGAC
2701  GAGCAGCAGC GCCGCACCCG CATGGTGCTG CAGGTGCACG ACGAACTGGT

2751  GTTCGAAGTG CCCAACGAGG AAGTCGATTG GGTGCGCACC GAGGTGCCGC
2801  GCCTGATGGC GGCGGTGGCG ACGCTGCGCG TGCCCTGGT GGCCAGTGTC
2851  GGCTTGTTG TTAATGGGA ACAGGCCAC TGAGGTGAC

```

10

20

30

## 【0582】

ポリメラーゼ遺伝子の開始部位に下線を付した。開始部位の前の配列はベクター由来である。

40

## 【0583】

(表24) テピドモナスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  MKYLLPTAAA GLLLLAAQPA MAMDIGINSD PNSMHNSAMT DRNPDAPLL
51  LVDGSSSYLYR AYHAMPDLRA VPSDPOSAPT GAIRGMINML QALLKEYPTE
101 HMAVVFDAAG ATFREALYPQ YKAHRAFPMP DLRVQIEPID EVIRLLGLPV
151 LRVPDVEADD VIGTLAKTAA AQGWRVVISS GDKDLSQLVD ERITIIDTMS
201 GKVRDIAGVQ AEFQVPPALM VDYQTLVGDA VDNVPGVDKV GPKTAAKWLQ
251 AYGSLQAIVE HAHEIKGVAG ENLRRLDOWL PLARQLLTIR TDCDLGDHVP
301 GLPALDALRR RAPDVPALRD FYQRYGFRGL LRALDDGSSE TAPTAASGQG
351 ELLADAPAPQ PLRYETVRDW HTLDGWLQRL RSAPLVALDT ETTSLDEMAA
401 RLVGISFSVA PGEAAYLPLA HEDPGTAGQL PLDEVLARLR PWLEDPAAPK
451 CGQHICYDQH VLANHGILVQ GYVHDTMLQS YVLEVHRPHN LESLAERHLG
501 RSAMRYEDLC KGGAQIPFA RVPIERAAPY ACEDAEQCCLA VHQLVWPQLQ
551 AQPALQRIYE LEVAVSGVLW RMRHGVLLID AAELQRQSQA LGERTRALEA
601 BAHALAGMPF NLGSPKQIAE VFYDRLLKLPV LKKTATGAPS TDEEVLEKLA
651 EDYPLPARVL EHRSLVKLKS TYTDKLPMTI NPATGRVHHT FAQAVAVTGR
701 LASAEPNLQN IPRTPEGRR IRAAFIAPPG HVIASADYSQ IELRIMAHLS
751 QDPALLRAFE QGLDVHRATA AEVFGVSPEH VTPEQRRYAK TINFGILIYGM
801 SPYGLAKALG IDASAAKSYI ERYFERFAGV RAYMEQTRAQ ARARGVYETV
851 FGRLVLPEI QSPNGPRRAA AERAAINAPM QGTAADLIK SMVAVQRALD
901 EQRRRTRMVL QVHDELVEFV PNEEVDWVRT EVPRLMAAVA TLRVPLVASV
951 GVGANWEQAH *
```

10

## 【0584】

下線を付した配列はベクター由来である。

## 【0585】

(表25) サームス・アクアチクスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  mrgmlplfep kgrvllvdgh hlayrtfhal kgltsrgep vqavygfaks llkalkedgd
61  avivvfdaka psfrheaygg ykagraptpe dfprqlalik elvdlglar levpgyeadd
121 vlaslakkae kegyevrilt adkdlyqlis drihvihepeg ylitpawlwe kyglrpdqwa
181 dyraltgdes dnlpgvkgig ektarkllee wgsleallkn ldrkpaiere kilahmddlk
241 lswdlakvrt dplevdfak rrepdrerlr aflerlefigs llhefglles pkaleeapwp
301 ppegafvgfv lsrkepmwad llalaaargg rvhrapepyk alrdlkearg llakdlsvla
361 lreglglppg ddpmlilayll dpsnttpegv arryggewte eageraalse rlfanlwgrl
421 egeerillwly reverplsav lahmeatgvr ldvaylrals levaeaiarl eaevfrlagh
481 pfnlnsrdbl ervlfdelgl paigktektg krstsaaavl alreahpive kilqyreltk
541 lkstyidplp dlhprtgrxl htrfnqtata tgrlsssdnp lqnipvrtpl gqrrirrafia
601 eegwllvald ysqielerlrl hlsqdenlir vfeqgrdiht etaswmfvgp reavdplmr
661 aaktinfgvl ygmahrlsq elaipeyeeq afieryfqs pkvrawiekt leegrrrgyv
721 etlfgrrrryv pdleavrvksv reaaermfn mpvggtaadl mklamvklfp rleemgarm
781 lqvhdelvle apkeraceava rlakevmegv yplavpleve vgigedwlsa ke
```

20

## 【0586】

(表26) サーマトガ・ネオポリチナDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  marlflfdgt alayrayyal drslststgi ptnavygvar mlvkfikehi ipekdyaaava
61  edkkaatfrh kllvsdkagr ptktpallvqq lpyikrilea lgfkvleleg yeaddiatl
121 avraarflmr fslitgdkdm lqlvnekikv wrievkgisd elydskkvke rygvpehqp
181 dllaltgddi dnipgvtgig ektavqllgk yrnleyileh arelpqrvrk allrdrevai
241 lskklatlvt napvevdwee mkyrgydkrk llpilkelef asimkelgyl eaeptgyei
301 vdkhktfedl ieklkvepsf aldletssld pfnceivgis vsfkpktayy iplhhrnahn
361 ldetlvsllk keiledpsak ivgqnlkydy kvlmvgkisp vyphfdtmia ayllepnekk
421 fnledlsklf lgykmtsyqe lmsfssplfg fsfadvpvdk aaeyscedad ityrlykils
481 mklheaelen vfyriemplv nvlarmefnw vyvdtelkkl lseeygkklle elaekiyqia
541 gepfninspk qvsnlfekl gikprgkttk tgdystriev leeianehei vplilefrki
601 lklkstyidt lpklvnpktg rfhasfhgtg tatgrlsssd pnlqnlptks eegkeirkai
661 vpgdpdwiv sadysqieler ilahlsgden lvkafeegid vhtltasriy nvkpeevnee
721 mrrvgkmvnf siiygvtpyg lsvrlgipvk eaekmiisfy tlypkvrsyi qqvvaeekek
781 gyvrtlfgrk rdipqlmard kntqsegeri aintpiqgta adiiklamid ideelrkrmn
841 ksrmiqvhhd elvfevpede keelvdvlkn kmtnvvklsv plevdlsigk sws
```

30

## 【0587】

(表27) サームス・サーモフィルスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1  meamlplfep kgrvllvdgh hlayrtffal kgltsrgep vqavygfaks llkalkedgy
61  kavfvvfdak apsfrheaye aykagraptpe edfprqlali kelvdllgft rlevpgyeadd
121 dvlatlakka ekegyevrilt tadrdlyqlv sdrvavlhpe ghltitpewlw ekyglrpeqw
181 vdfraalvgdp sdnlpvgvki gektalkllk ewgslenllk nldrvkpenv rekikahled
241 lrsllelsrv rtdlplevdl aqgregdreg lraflerlefigs llhefglles eapapleap
301 wpppegafvgv flsrpepmw aelkalaacr dgrvhraadp laglkdilkev rgllakdlav
361 lasregldlv pgddpmlilay lldpsnttpe gvarryggew tedaahrall serlhrnllk
421 rlegeekllw lyhevekpis rvlahmeatg vrrdvaylqa lslelaeeir rleeefvrla
481 ghpfnlnsrd qlervlfdel rlpalgtktg tgkrstsaa vlealreahpi vekilqhrlel
541 tkllkntvdp lpslvhprt g rlrhtrfnqta tatgrlsssd pnlqnipvrt plgqrrirraf
601 vaeagwalva ldysqielerl lahlsqdenl irvfeqegkdi htqtaswmfvgp vppaevdplm
661 rraaktvnrg vlygmahrl sqelaipye avafieryfqs sfpkvrawie ktleeqrkrk
721 yvetlfgrrr yvpdlmarvk svreaaerma fnmpvggtaa dlmklamvkl fprlremgar
781 mllqvhdell leapqaraee vaalakeame kayplavple vevgmgedwl sakg
```

40

50

(表 28) サーモアナエロバクター-AZ3B.1 DNAポリメラーゼのアミノ酸配列

MYKLLPPTAAGLLLLAAQPAMAMVLIKLIBEEKPDYIAIAFDKKAPTFRHKEYQDYKATR  
 QAMPEBLAQVDDLLKEITDGFNKLITLELEYEADDLIGTISLAKAEKMGKDVITVGRDRA  
 LQLVSDKVKVVKISKIGITQMEEFDEKAVLERYEITPYQIDLKGMLGKDSNIPGTPIG  
 EKTATKLLKEFGSVENLLQNLSQLKGKIKENIENNKELAVMSKRLATIKRDIPIEIDFEE  
 YRVQDPENEKKLLLEFNKLQYFSLSIDTKKKDNVNNVNNHKQWKPFTIDIRKLTILQDQR  
 NIAFYPLIYEGEIKKIAFSFGSNVTYDIDQIEDLKEIFEKEFEFTTHELKDPLVKLSY  
 KGIECKSKYIDTAIMAYLLNPSESNSYDLDRVLKKYLKVDVPSYEEVFGKGRDKKKLEEIR  
 EDVLADYICSRCVHLLFDREKLMNFIEMDMKKLLLEMPILVVLKSMVEVSGPTLDKEV  
 LKELSQKIDDIRIAELDLKTYKBAGYFNVNSPKQLSEFLFEKLNLPVKKTKTGYSTDS  
 VLEQLVPYNDVVSIDIERYQLTKLKSTYIDGFLPLMDENNVRVHSNFKQMVATGRISSTE  
 PNLQNLITREEFGQKIRAFIPRTKDGVITYADSYQILRLVLAHSVGEKLLIESFMNND  
 IHLRTAAEYFKVMEKVFPEMRRAAKAVNPGIYGISYGLSRDLTKSRKEAKEYINNY  
 ERYKGVKEYIEKIVRFKANGYVTTIMNRRRYIPEINSRNFTQRSQAERLAMNAPIQSSA  
 ADIKAMKVKVYEDFKKILQLKSQLILQVHDELVDVDTYKDEVDIVKKILKENMENYIKLKV  
 PLUVEIGIGPNWFLAK

10

(表 29) サーモアナエロバクター-AZ3B.1 DNAポリメラーゼのDNA配列

ATGAAATACCTGCTGCCGACCGTGCTGCTGCTGCTGCTCCTCGTGCCCGAGCCGGCG  
ATGGCCATGGTGCTTTATAAACTATTGAGAGGAAAAACCTGATATATAGCTATAGCT  
TTTGACAAAAAAGCTCCTACTTTTAGACACAAGAGTATCAAGACTACAAGACAAGA  
CAAGCAATGCCTGAGGAAGCTCGCAGAACAGTAGACTTTTAAAGAAATATAGATGGC  
TTTAATATAAAGACTTTAGAATTAGAAGGTTACGAGCGGATGACCTCATAGGTACTATT  
TCAAAGTTTGGCAGAGGAAAAAGGAATTGGAAGTTTGTAGTTACAGGAGATAGGGACCGC  
CTTCATTTAGTTTTCAGATAAGCTGAAGCTTAAGCTTTCAAAAAGGATATAACTCAGATG  
GCAAGAGTTTACGAAAAAGGCTGTTTGTAGAAAGATAGAAATAACTCCTTATCAATTTAT  
GATTTAAAGGGCTAATGGGGGATAAATCTGATAATATCCAGGGATACCTAATATAGGA  
GAAAAAACAGCGAATTAACCTTTTAAAGAAATTTGGCAGCTGTGAAATTTGCTTCAAAAT  
TTTTCTCAACTCAAGGTAAAGTAAAGGAAAAATAGAAAAAATAAAGAAATTAGCTGTGA  
ATGAGTAAAGACTTGCAACTATAAAAAGAGACATTCCTATTGAGATAGATTTTGAGGAA  
TATAGAGTAAAGACTTTAATGAGGAGAAGCTTTTGAGAGATTTTAAATAAATAGAATTT  
TTTAGTTGATTGATAGCATAGCAATAAGAAAAAGATAATGTAGAGTTGTAATAATCATATA  
GTTCAAAATGGCCAAAAATAGATATAAGAAATTAATAACTTTATGCAAGACAGCAGA  
AATATTGCTTTTATCTCTTAAATTTATGAAGGGGAAATAAGAAAAATAGCTTTTCTTTT  
GGAAGCAATAGCTGTTTATATTGACATTTTTCAAATAGAAGACTTAAAGAGATTTTGAA  
AAAGAAAGATTGAAATTTACAAACCACGAAATAAAGAAATTTTAGTCBAAGCTTTCCTTAT  
AAAGGAATAGAGTGTAAAGCAAGTACATAGATACTGCTATAATGGCTTATCTTTTAAAT  
CCTTCTGAGTCTAACTATGATTTGGACCGTGCTCGTGA AAAAATTTTAAAGGTGGATGTT  
CCATCTTGTATGAAGAGGTTATTTGGCAAAGGTAGGATATAAAGAAAGCTTGAAGAAATAAGA  
GAAGATGTAAGTCTGCTGATACATTTGCGATGATGTGTGCATCTATTGATTTAAGAGAA  
AAGTTGATGAATTTTATGAGAAATGCGATATGAAAAACCTTTTATGGAATAGAAATG  
CCTCTTGTAGAAGTTTAAATCAATGGAAGTAAGTGTTTACATTAGATAAGAAGCTC  
CTAAAGAGCTTTACAAAAAATAGATGATAGATAGCAGAAATAGTAGATAAAATTTAT  
AAAGAGGCAGGGTATCAATTTAATGTAAATTC CCTTAAGCAATTAAGTGAATTTTGT  
GAAAAATTAATTTACAGTAAATAAGAAACAAAAACAGGATATCTACAGATTCTGAA  
GTTTTAGAGCAATTAGTCTCTTATATATGATGTTGTGTCAGTGATATAATAGAGTATAGGCA  
CTTACAAAACTTAATCTCCTTATATAGATCGGATTTTGGCTCTCATGGATGAAACAAAT  
AGAGTACATTCTAATTTAAGCAAAATGGTCACTGCTACAGGCAGAAATAAGCAGTACCGAG  
CGGAATCTACAAAATATACCTATAAGAGAAAGATTTGGTAGACAAATAGAAGAGCTTT  
ATTCGCGGACATAAAGATGGGTATATTGCTCGGCTCAATTTCTCAGATTGAACATAAGG  
GTTTTAGCACTGTTTGGGGGATGAAAGCTAATAGAATCTTTTATGAATAACGAAGAT  
ATACATTTTAAAGACAGCTGCTGAAGGTTTTTAAAGTCCCAATGGA AAAAGTTACACCTGAA  
ATGAGAAGAGCGCGCAAAAGCGCTAAACTTTGGTATATAATATAGGCATTAGCGATTTAGGG  
CTTTCTCGAGACTTAAAAATCTACAGAAAGAGCGCAAAAGAGATATAAATAATTATTTT  
GAAAGATACAAAGGAGTAAAGAATATATTGAAAAATAGTCCGATTGCAAAAGAAAT  
GGCTATGTGACTACATAATGACAGAGAAAGGTATATCTCGATATAAATCAAGAAAT  
TTTACTCAAAGGTCGAGGCTAGAGAGGTTAGCAATGAATGCTTCAATACAGGGAAGTCGG  
GCTGATATAATAAAAAATGGCAATGGTTAAAGTTTATGAAGATTTTAAAAAATTGCAGTTA  
AAGTCTCAACTTATATTGCAAGTGCACGATGAGCTTGTAGTAGATAGCTATAAGAGTGAAG  
GTAGATATTGAAAGAAAAATTTGAAGAAAAATATGGA AAAACGTGATAAACTAAAAGCTC  
CCTCTTGTGTTGTAATTTGGTATAGGGCCCAATTTGGTTTATGACCAAGTGAGGAGTCC  
GTTTCTGAGACTTAAAAATCTACAGAAAGAGCGCAAAAGAGATATAAATAATTATTTT  
GAAAGATACAAAGGAGTAAAGAATATATTGAAAAATAGTCCGATTGCAAAAGAAAT  
GGCTATGTGACTACATAATGACAGAGAAAGGTATATCTCGATATAAATCAAGAAAT  
TTTACTCAAAGGTCGAGGCTAGAGAGGTTAGCAATGAATGCTTCAATACAGGGAAGTCGG  
GCTGATATAATAAAAAATGGCAATGGTTAAAGTTTATGAAGATTTTAAAAAATTGCAGTTA  
AAGTCTCAACTTATATTGCAAGTGCACGATGAGCTTGTAGTAGATAGCTATAAGAGTGAAG  
GTAGATATTGAAAGAAAAATTTGAAGAAAAATATGGA AAAACGTGATAAACTAAAAGCTC

20

30

40

(表 30) バチルス・ステアロサーモフィルス (*Bacillus stearothermophilus*) DNAポリ  
メラーゼのアミノ酸配列

リメラーゼのアミノ酸配列

```

1 mknklvlidg nsvayraffa lpllhndkgi htnavygftm mlnkilaeeq pthilvafda
61 gkttfrhetf qdykggrqqt ppelseqfpl lrellkayri payeldhyea ddiigtmaar
121 aerregfavkv isgdrdltql aspgvtveit kkgitdieisy tpetvvekyyg ltpequivdlk
181 glmgdksdni pgvpigiekt avkilkqfgt venvlaside ikgeklkenl rgyrdlalls
241 kqlaairda pveltlddiv ykgedrekvv alfgelgfgs fldkmavqtd egekplagmd
301 faiadsvtde mladkaalvv evvgdnyhha pivgialane rgrfflrpet aladpkflaw
361 lgdetkkktm fdkraaval kwkgielrgv vfdlllaayl ldpagaagdv aavakmhqye
421 avrsdeavvyg kgakrtvpde ptlaehlvrk aaaiwaleep lmdelrrneq drlltelegp
481 lagilanmef tgvkvdtkrl eqmgaelteq lgaverriye lagqefnins pkqlgtvlfid
541 klqlpvlkkt ktgystsadv leklaphhei vehilhyrql gklqstyieg llkvvhpytg
601 kyhtmfngal tqtgrlssve pnlqnipir eegrkirqaf vpsepdlif aadysqielr
661 vlahiaeddn lieafrrgld ihtktamdif hvseedvtan mrrqakavnf givygisdyg
721 laqnlitnrk eaaefieryf asfpgvkqym dnivqeakqk gyvtllhrr rylpditsrn
781 fnvrsfaert amntpiqgsa adiikkamid lsvrlreerl qarllllqvhd elileapkee
841 ierlclrlvpe vmeqavtlrv plkvdyhygp twydak

```

10

## 【0591】

(表31) バチルス・カルドテナクスDNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1 mkkklvlidg ssvayraffa lpllhndkgi htnavygftm mlnkilaeee pthmlvafda
61 gkttfrheaf qeykggrqqt ppelseqfpl lrellrayri payelenyea ddiigtlaar
121 aegegfevkv isgdrdltql asphvtvdit kkgitdiepy tpeavrekyyg ltpequivdlk
181 glmgdksdni pgvpigiekt avkllrqfgt venvlaside ikgeklketl rghremalls
241 kklaiirra pvelslddia yqgedrekvv alfkclgfgs flekmesps eeekplakma
301 ftladrvtee mladkaalvv evveenyhda pivgiavvne hgrfflrpet aladpqfvaw
361 lgdetkkkkm fdkraaval kwkgielcgv sfdlllaayl ldpagqvddv aaaakmkqye
421 avrpdeavvyg kgakravpde pvlahlvrk aaaiwalerp fldelrrneq drllvelegp
481 lssilaemef agvkvdtkrl eqmgeelaeg lrtveqriye lagqefnins pkqlgvilfe
541 klqlpvlkks ktgystsadv leklapyhei venilqhyrq lgklqstyie gllkvvrpdt
601 kkvhtifnqa ltgtgrlssst epnlqnipir leegrkirqa fvpssedwli faadysqiel
661 rvlahiaedd nlmeafrrdl dihtktamdi fqvsedevtp nmrrqakavn fgivygisdy
721 nfnvrsfaer keaaefiery fesfpgvkry menivqeakq kgyvtllhr rrylpditsr
781 mamntpiqgs aadiikkami dlnarlkeer lqarllllqvhd delileapke
841 emerlclrlvp evmeqavtlr vplkvdyhyg stwydak

```

20

## 【0592】

(表32) 大腸菌DNAポリメラーゼのアミノ酸配列

```

1 mvqipqnpili lvdgssylxr ayhafppltn sageptgamy gvlnmrlsli mqykpthaav
61 vfdakgkftfr delfehykh rppmpddlra qieplhamvk amglpllavs gveaddvig
121 lareaekagr pvlstgdkd maqlvtpnit lintmtntil gpeevvnkyg vppeliidfl
181 almgdssdni pgvpvgvgekt aqallqglgg ldtlyaepek iaglsfrgak tmaaklegnk
241 evaylsyqla tiktdvelel tceglevqgp aaellglfk kyefkrwtad veagkwlgak
301 gakpaakpge tsvadeapev tatvisydy vtildeetlk awiaklekav vfafdtetds
361 ldnisanlvgs lsfaiepgva ayipvahdyl dapdqisrer alellkplle dekalkvggn
421 lkydrgilan ygielrgiaf dtmlesyiln svagrhdmds laerwlkhkt itfeeiaqkg
481 knqltfngia leeagryaae dadvtlqlhl kmwpdlqkhk gplnvfenie mplvpvlrsi
541 erngvkidpk vlhnhseelt lrlaelekka heiageefnl sstkqlgtl fekggikplk
601 ktpggapsts eevleelald yplpkviley rglaklksty tdklplminp ktgrvhtsyh
661 qavtatgrls stdpnlqnip vrneegrir qafiapedyv ivsadyqgie lrimahlsrd
721 kglatafaeg kdihrataae vfglpletvt seqrsakai nfgliygmsa fglarqlnip
781 rkeaqkymdl yferypgvle ymertraqak eggyvetldg rrylpldiks sngarraaae
841 raainapmqg taadiikram iavdawlqae qprvrmimqv hdelvfevhk ddvdavakqi
901 hqlmenctrl dvpillvevgs genwdqah

```

30

## 【0593】

(表33)

供給源の生物	PolA 長 (アミノ酸)	G:C 含量率 (%)	内部配列の増幅 に使用した CODEHOPプライマー	クローニング に使用した 制限部位
<i>Thermoanaerobacter</i> strain AZ3B.1	834	31%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Dictyoglomus</i> <i>thermophilum</i>	856	33%	PolATF-PolATR	<i>BamHI-SalI</i>
<i>Caldicellulosiruptor</i> <i>saccharolyticus</i>	849	33.3%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Caldicellulosiruptor</i> Tok7B.1	849	34.2%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Caldicellulosiruptor</i> Rt69B.3	849	34.4%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Caldicellulosiruptor</i> Tok13B.1	849	34.5%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Clostridium</i> <i>thermosulfurogenes</i>	867	35%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Clostridium</i> <i>stercorarium</i>	898	44%	PolATF-PolATR	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Bacillus caldolyticus</i> EAI	878	46.5%	PolCHF3-PolCHR4	<i>NcoI-BamHI</i>
<i>Caldibacillus</i> <i>cellulovorans</i> CompA.2	904	64%	PolCHF3-PolCHR4	<i>NcoI-BamHI</i>
Thermophilic <i>Spirochaete</i>	898	65%	PolCHF3-PolCHR3	<i>EcoRI-SalI</i>
<i>Tepidomonas</i> sp.	928	68%	PolCHF3-PolCHR4	<i>EcoRI-SalI</i>
<i>Thermus</i> Rt41A	833	68.3%	PolCHF3-PolCHR4	<i>EcoRI-SalI</i>

10

20

## 【0594】

(表34) 種々のポリメラーゼのDNAおよびRNA依存性ポリメラーゼ活性の速度論的分析 30

タンパク質	Kcat s-1 DNA (dGTP)	Km (μM) DNA (dGTP)	Kcat/Km 効率	Kcat s-1 RNA (dTTP)	Km (μM) RNA (dTTP)	Kcat/Km 効率
Tne	17.5	17.2	1	0.094	37	0.0025
Cst-His	11.5	0.5	23	19.2	76	0.25
Cth-His	57	17.1	3.4	0.94	68	.014
CompA.2	200*			5	17	0.3
ピーク2A SSII	15.4	2.4	6.4	14.5	17	0.85

40

\*アッセイは1.5mM MgCl<sub>2</sub>の存在下で55℃で行った。他は2mM MgCl<sub>2</sub>の存在下で45℃で行った。

## 【0595】

(表35) 真正細菌好熱性DNAポリメラーゼの選択したグループの逆転写酵素活性、熱安定性、および保存性アミノ酸配列の相関

起源	RT 活性		熱安定性				アミノ酸モチーフ ry x <sub>8</sub> F x <sub>3</sub> SFAer
	Mn <sup>++a</sup>	Mg <sup>++b</sup>	60°C	70°C	80°C	90°C	
<b>Thermus aquaticus</b>	--	--	+++	+++	+++	+++	ryvpdlearvKsvrEAaer
<b>Thermus RT 41A</b>	--	--	+++	+++	+++	++	ryvpdlasrvRsvrEAaer
<b>Thermatoga neopolitina</b>	+	++ (10) <sup>c</sup>	+++	+++	+++	+++	rdipqlmardKntqSEger
<b>Thermus thermophilus</b>	++	++ (10)	+++	+++	+++	+++	ryvpdlnarvKsvrEAaer
<b>Dictyoglomus thermophilum</b>	+	--	+++	+++	+++	++	ryipeiksinKqvrNAyer
<b>Caldicellulosiruptor saccharolyticus</b>	+	--	++	--	--	--	ryikdikstnKnlrNYaer
<b>Caldicellulosiruptor Tok13B</b>	++	++ (10)	+++	+++	++	--	ryikdikstnKnlrNYaer
<b>Caldicellulosiruptor Tok7B</b>	++	++ (10)	+++	+++	++	--	ryikdikstnKnlrNYaer

10

起源	RT 活性		熱安定性				アミノ酸モチーフ ry x <sub>8</sub> F x <sub>3</sub> SFAer
	Mn <sup>++a</sup>	Mg <sup>++b</sup>	60°C	70°C	80°C	90°C	
<b>Caldicellulosiruptor RT69B</b>	++	++ (10)	+++	+++	++	--	ryikdikstnKnlrNYaer
<b>Bacillus caldolyticus EA1</b>	+++	+++ (10)	+++	++	--	--	rylpditsmFnvrSFAer
<b>Clostridium thermosulfurogenes</b>	+++	+++ (20)	+++	+/-	--	--	ryipeinsknFhqrSFgkr
<b>Clostridium stercorarium</b>	+++	+++ (4)	+++	+	--	--	rylpelasknFhqrSFgkr
<b>Caldibacillus celluloovorans CompA.2</b>	+++	+++ (1)	+++	+	--	--	rylpdinasnYnlrSFAer

20

30

<sup>a</sup> CAT mRNAからの<sup>32</sup>P標識された全長cDNAの合成の効率、60 で、付加物の非存在下で、最適より下の条件下で

<sup>b</sup> CAT mRNAからの<sup>32</sup>P標識された全長cDNAの合成の効率、60 で、付加物の非存在下で、最適条件下で

<sup>c</sup> 括弧内の数字は、Mg<sup>2+</sup>の存在下での全長CAT mRNA (700bp) を生成するために最適な条件下で必要とされるユニットである

【0596】

(表36) 本発明のポリペプチドと参照ポリメラーゼとのアラインメント

M - - K Y L L P T A A A G L L L L A A Q P A M A M - - - -										大部分

40

50

- - - - - K L V L I D G N S L 大部分																					
40 50 60																					
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	compa2.pro		
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cth.pro		
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	est.pro		
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Bac ea1.pro		
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Bca.pro		
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tts.pro		
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	az3b.pro		
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Wt-tneaa.pro		
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Taq pol.PRO		
29	S	D	P	K	S	L	W	D	L	F	Q	E	N	T	E	K	E	S	K	R	Dth.pro
29	S	D	P	N	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	RT41a.pro
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	RT69b.pro	
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tok13b.pro	
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tok7b1.pro	
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Csacc.pro	

10

A Y R A F F A L P - - - L T T S T G I P T N A V Y G F A N																				大部分												
70										80										90												
37	A	N	R	A	F	F	A	L	P	-	-	-	L	S	T	R	G	G	L	K	T	N	A	V	Y	G	F	A	N	compa2.pro		
35	M	Y	R	A	F	F	A	L	P	-	-	-	D	L	M	N	S	E	G	M	H	T	N	A	I	Y	G	F	S	M	Cth.pro	
36	L	N	R	G	F	F	A	L	S	G	R	S	M	L	T	T	S	T	G	L	I	T	N	A	V	F	A	F	V	N	est.pro	
38	A	Y	R	A	F	F	A	L	P	-	-	-	L	L	H	N	D	K	G	I	H	T	N	A	V	Y	G	F	T	M	Bac ea1.pro	
14	A	Y	R	A	F	F	A	L	P	-	-	-	L	L	H	N	D	K	G	I	H	T	N	A	V	Y	G	F	T	M	Bca.pro	
14	M	Y	R	A	F	F	A	L	P	-	-	-	M	L	T	T	S	T	G	L	P	T	N	A	I	Y	G	F	T	M	Tts.pro	
13	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	L	L	A	A	Q	P	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M	az3b.pro
13	A	Y	R	A	F	F	A	L	D	R	S	-	-	L	S	T	S	T	G	I	P	T	N	A	V	Y	G	V	A	R	Wt-tneaa.pro	
25	A	Y	R	T	F	H	A	L	K	G	-	-	-	L	T	S	T	R	G	G	P	V	Q	A	I	Y	G	F	A	K	Taq pol.PRO	
59	I	Y	R	V	Y	Y	A	L	P	-	-	-	L	K	T	K	N	G	E	L	T	N	A	I	Y	G	F	I	R	-	-	Dth.pro
54	A	Y	R	T	F	Y	A	L	-	S	-	-	-	L	T	S	T	R	G	G	P	V	Q	M	I	Y	G	F	A	R	RT41a.pro	
34	L	Y	R	A	F	F	A	L	P	Q	-	-	-	L	T	T	S	T	G	I	P	T	N	A	I	Y	G	F	L	N	RT69b.pro	
34	L	Y	R	A	F	F	A	L	P	Q	-	-	-	L	T	T	S	T	G	I	P	T	N	A	I	Y	G	F	L	N	Tok13b.pro	
34	L	Y	R	A	F	F	A	L	P	Q	-	-	-	L	T	T	S	T	G	I	P	T	N	A	I	Y	G	F	L	N	Tok7b1.pro	
34	L	Y	R	A	F	F	A	L	P	E	-	-	-	L	T	T	S	S	N	I	P	T	N	A	I	Y	G	F	L	N	-	Csacc.pro

20

M L L K Y L E E E - - - K P D Y V A V A F D K K A P T F R H																				大部分													
										100											110											120	
64	M	L	L	K	L	I	E	E	E	-	-	-	R	P	T	H	F	L	Y	A	F	D	A	G	K	A	P	T	F	R	H	compa2.pro	
62	M	L	L	K	L	L	E	E	E	-	-	-	K	P	D	Y	I	A	I	A	F	D	K	K	A	S	T	F	R	H	Cth.pro		
66	I	L	N	K	Y	I	E	E	E	-	-	-	N	P	D	Y	I	A	V	A	F	D	L	R	A	K	T	F	R	H	est.pro		
65	M	L	N	K	I	L	A	E	E	-	-	-	E	P	T	H	M	L	V	A	F	D	A	G	K	T	T	F	R	H	Bac ea1.pro		
41	M	L	N	K	I	L	A	E	E	-	-	-	E	P	T	H	M	L	V	A	F	D	A	G	K	T	T	F	R	H	Bca.pro		
41	M	L	I	K	L	I	E	E	E	-	-	-	K	P	D	Y	I	A	I	A	F	D	K	K	A	P	T	F	R	H	Tts.pro		
24	V	L	I	K	L	I	E	E	E	-	-	-	K	P	D	Y	I	A	I	A	F	D	K	K	A	P	T	F	R	H	az3b.pro		
41	M	L	V	K	F	I	K	E	H	I	I	P	E	K	D	Y	A	A	V	A	F	D	K	K	A	A	T	F	R	H	Wt-tneaa.pro		
52	S	L	L	K	A	L	K	E	D	-	-	-	G	D	A	V	I	V	V	F	D	A	K	A	P	S	T	F	R	H	Taq pol.PRO		
86	I	L	L	K	A	V	E	D	F	-	-	-	N	E	D	L	V	G	V	A	F	D	R	P	E	P	T	F	R	H	Dth.pro		
80	S	L	L	K	A	L	K	E	D	-	-	-	G	D	A	V	V	V	V	F	D	A	K	A	P	S	T	F	R	H	RT41a.pro		
61	V	L	L	K	Y	L	D	S	E	-	-	-	K	P	D	Y	V	A	V	A	F	D	K	K	G	R	A	V	R	K	RT69b.pro		
61	V	L	L	K	Y	L	D	S	E	-	-	-	K	P	D	Y	V	A	V	A	F	D	K	K	G	R	A	V	R	K	Tok13b.pro		
61	V	L	L	K	Y	L	D	S	E	-	-	-	K	P	D	Y	V	T	V	A	F	D	K	K	G	R	A	V	R	K	Tok7b1.pro		
61	V	L	L	K	Y	L	D	S	E	-	-	-	R	P	D	Y	V	A	V	A	F	D	K	K	G	R	A	V	R	K	Csacc.pro		

30

SEYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA 大部分

130 140 150

91 REYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA compa2.pro  
 89 KEYSAYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA Cth.pro  
 93 GLYEYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA cst.pro  
 92 EAFQYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA Bac eal.pro  
 68 EAFQYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA Bca.pro  
 68 KEYSAYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA Tts.pro  
 51 KEYSAYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA az3b.pro  
 71 KLVSDYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA Wt-tneaa.pro  
 70 EAFQYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA Taq pol.PRO  
 113 VYKREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA Dth.pro  
 106 EAFQYKGTQSMPEELIEQVVDILKDVINA RT41a.pro  
 88 SEYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA RT69b.pro  
 88 SEYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA Tok13b.pro  
 88 SEYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA Tok7b1.pro  
 88 SEYREYKAGRQPMFDELQEQIPYVRELLRA Csacc.pro

10

LNIPVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME 大部分

160 170 180

121 FGVAASQLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME compa2.pro  
 119 FNIIKTIEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Cth.pro  
 123 MNIIAIIELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME cst.pro  
 122 YRIIPAYELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Bac eal.pro  
 98 YRIIPAYELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Bca.pro  
 98 FNIIKTIEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Tts.pro  
 61 FNIIKTIEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME az3b.pro  
 101 LGFKVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Wt-tneaa.pro  
 108 LGLARLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Taq pol.PRO  
 143 NDIIPLLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Dth.pro  
 136 LGLARLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME RT41a.pro  
 118 MNIPVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME RT69b.pro  
 118 LNIPVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Tok13b.pro  
 118 LNIPVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Tok7b1.pro  
 118 LNIPVLEELRGYEADDIIGTLAKRAEAEGME Csacc.pro

20

VVIITGDRDLQLVSDNVIVKII--TKKGI 大部分

190 200 210

151 TLVVTGDRDLQLVSDNVIVKII--TKKGI compa2.pro  
 149 VLIVTGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Cth.pro  
 153 VILITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI cst.pro  
 152 VKVISGDRDLQLVSDNVIVKII--TKKGI Bac eal.pro  
 128 VKVISGDRDLQLVSDNVIVKII--TKKGI Bca.pro  
 128 VLIVTGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Tts.pro  
 111 VLIVTGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI az3b.pro  
 131 FSLITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Wt-tneaa.pro  
 138 VRIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Taq pol.PRO  
 171 KYILSGDLQLVSDNVIVKII--TKKGI Dth.pro  
 166 VRIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI RT41a.pro  
 148 IYIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI RT69b.pro  
 148 IYIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Tok13b.pro  
 148 IYIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Tok7b1.pro  
 148 IYIITGDRLQLVSDNVIVKII--TKKGI Csacc.pro

30

TRELYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD 大部分

220 230 240

179 ETRELYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD compa2.pro  
 177 QMDEYDEKAYFEEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Cth.pro  
 183 ETNYYDKQAIYIDKYGVTFHQIVDLKGLMGD cst.pro  
 180 DIIEFYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Bac eal.pro  
 156 DIIEFYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Bca.pro  
 156 QMEEFDEKAYFEEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Tts.pro  
 139 QMEEFDEKAYFEEKYGVTFHQIVDLKGLMGD az3b.pro  
 159 DLIELYDSEKAYFEEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Wt-tneaa.pro  
 161 EGYLITPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Taq pol.PRO  
 199 EFTIYDPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Dth.pro  
 189 DGTLYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD RT41a.pro  
 178 TEDLYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD RT69b.pro  
 178 TEDLYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Tok13b.pro  
 178 TEDLYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Tok7b1.pro  
 178 TEDLYTPEAYKKEKYGVTFHQIVDLKGLMGD Csacc.pro

40

ASDNIPGVPGIGEKTAIKLL E E Y G T L E N L L 大部分

250 260 270

209 ASDNIPGVPGIGEKTAIKLLRQYGSLESLV compa2.pro  
 207 KSDNIPGVPGIGEKTAIKLLVKFSGISENLL Cth.pro  
 213 SSDNIPGVPGIGEKTAIKLLISAYQTLEQVY cst.pro  
 210 KSDNIPGVPGIGEKTAIKLLKQFGTVENVL Bac eal.pro  
 186 KSDNIPGVPGIGEKTAIKLLRQFGTVENVL Bca.pro  
 186 KSDNIPGVPGIGEKTAIKLLKDFGTIBNLI Tts.pro  
 169 KSDNIPGVPGIGEKTAIKLLKIFGSSVENLL az3b.pro  
 189 DIDNIPGVPGIGEKTAIKLLGKYRNLEYIL Wt-tneaa.pro  
 191 ESDNIPGVPGIGEKTAIKLLLEEWGSL EAL Taq pol.PRO  
 229 ESDNIPGVPGIGEKTAIKLLLEKISSVDE-F Dth.pro  
 219 ESDNIPGVPGIGEKTAIKLLLEWGSVENLL RT41a.pro  
 208 ASDNIPGVPGIGEKTAIKLL E E Y Q T L E N I Y RT69b.pro  
 208 ASDNIPGVPGIGEKTAIKLL E E Y Q T L E N I Y Tok13b.pro  
 208 ASDNIPGVPGIGEKTAIKLL E E Y Q T L E N I Y Tok7b1.pro  
 208 ASDNIPGVPGIGEKTAIKLL E E Y Q T L E N I Y Csacc.pro

10

QNLDEIKG-KLKEKLEAHKDM AFLSKRLAT 大部分

280 290 300

239 EHASELAG-KLGENLR AHA DAARLSKRLAT compa2.pro  
 237 MNTDKLKG-KIKENVE NNAELAVLSKRLAT Cth.pro  
 243 EHIDEIKQP KKLKASLI EYK DQAF LSKRLQ T cst.pro  
 240 ASIDBIKGEKLLKETLRQHREMA LLSKRLAA Bac eal.pro  
 216 ASIDBIKGEKLLKETLRQHREMA LLSKRLAA Bca.pro  
 216 QNLSQLKG-KIKENIE N NKEELAIMSKRLAT Tts.pro  
 199 QNLSQLKG-KIKENIE N NKEELAVMSKRLAT az3b.pro  
 219 EHAREBL-PQVRKAL LDR E VAILSKRLAT Wt-tneaa.pro  
 221 KNLDR LKFP-AIR E KILAHMD D LKLSWDLAK Taq pol.PRO  
 258 KSKIKVLDSDLR E LIEKNWNI IERNLELV T Dth.pro  
 249 KNLDRV KPD SVRRRIE A HLEDLR LSLDLAR RT41a.pro  
 238 QNLNNIKGA-LK E KLES GKDMAFLSKRLAT RT69b.pro  
 238 QNLNNIKGA-LK E KLES GKDMAFLSKRLAT Tok13b.pro  
 238 QNLNNIKGA-LK E KLES GKDMAFLSKRLAT Tok7b1.pro  
 238 QNLKNIKDS-LR E KLEAGKDMAFLSKRLAT Csacc.pro

20

IIRDLPIEV DLEELKRKEWDKEKLLAILLQ 大部分

310 320 330

268 IDC AVFLQSGWDWLR LGE PDRAALASLLRQ compa2.pro  
 266 IERNVFI DIDL N EYAVKNYDVNKL TSLFEK Cth.pro  
 273 IVRND ELCASLE D LKRKEINRKEL LNVFRK cst.pro  
 270 IRRDAFV ELS LDDIVYQGE DREKVVALFK E Bac eal.pro  
 246 IRRDAFV ELS LDDIAYQGE DREKVVALFK E Bca.pro  
 245 IKRDIPIEIDFE EYK VKKFN E EKLLELPNK Tts.pro  
 228 IKRDIPIEIDFE EYRVK DFN E EKLLEIFNK az3b.pro  
 248 LVTNAFVEVDWE E M K YRGYDKRKL LPI LK E Wt-tneaa.pro  
 250 VRTDL E L EYDFA--KRRE PDRELR LRAFLER Taq pol.PRO  
 288 LK-NIDKDLIT LKPF EIK--RDEKV I DFLKR Dth.pro  
 279 IRTDL E L EYDFAKALRR R TPD LRG LRAFL E RT41a.pro  
 267 IC D LPIEVNLEELKTKEWDK RRLYQ I L L Q RT69b.pro  
 267 IC D LPIEVNLEELKTKEWDK RRLYQ I L L Q Tok13b.pro  
 267 IC D LPIEVNLEELKTKEWDK RRLYQ I L L Q Tok7b1.pro  
 267 IC D LPIEVNLEELKTKEWDK RRLYQ I L L Q Csacc.pro

30

LEFKSLIKRLGFSE-- --EIE--RQ-KQL 大部分

340 350 360

298 LEFKSLIKRLGLDGT SADAADV DGVRS SARF compa2.pro  
 296 LEFKSLISDLKDD S-- --R-- --DTKD I K Cth.pro  
 303 LEFE S I I S K M - N L A - - - - - S A E V T E L P P A P cst.pro  
 300 LGFQS FLEKME-- -- -- -- --SFS Bac eal.pro  
 276 LGFQS FLEKME-- -- -- -- --SFS Bca.pro  
 275 LEFFSLIDN I K K E S - - - - - S I E I V D N H K V E Tts.pro  
 258 LEFFSLIDN I K K K D - - - - - N V E I V N N H K V Q az3b.pro  
 278 LEFAS I M K E L Q L Y R E A E P T G Y E I V K D K K - - Wt-tneaa.pro  
 278 LEFGSL L H E F G L L E S P K A L - - - - - Taq pol.PRO  
 315 YELKSL I L Q K L - P F D L Q E E E N I E I K D V E E I N Dth.pro  
 309 LEFGSL L H E F G L L G G E K P R - - - - - RT41a.pro  
 297 LEFKSFIKRLGFSE-- -- --E I N Y A R Q N P Q L RT69b.pro  
 297 LEFKSFIKRLGFSE-- -- --E I N Y A R Q N P Q L Tok13b.pro  
 297 LEFKSFIKRLGFSE-- -- --E I N Y A R Q N P Q L Tok7b1.pro  
 297 LEFKSFIKRLGFSE-- -- --E I E I K Q A V Q L Csacc.pro

40

PE - - - - - FS - - - - - VSDIKE 大部分

370 380 390

328 A D S K R P R A V A V A E E G - V D V R C P D R P H E V E E compa2.pro  
317 E - Cth.pro  
327 E H - cst.pro  
314 S E E E K P - - - - - L A K M A - F T L - - - - - A D R V T E Bac eal.pro  
290 S E E E K P - - - - - L A K M A - F T L - - - - - A D R V T E Bca.pro  
300 K - Tts.pro  
283 K - az3b.pro  
306 - Wt-tneaa.pro  
297 - - - E E A P W P P P - - - E G A F V G - - - - - - - - - - - - - - - - Taq pol.PRO  
344 F N E - - - - - - - - - - - V E K E G Y F A F K C L - - - - - - - - - - Dth.pro  
328 - - - E E A P W P P P - - - E G A F V G - - - - - - - - - - - - - - - - RT41a.pro  
322 F E - RT69b.pro  
322 F E - Tok13b.pro  
322 F E - Tok7b1.pro  
322 P K - Csacc.pro

10

KE - Y L L - S D E E G L F - - - - - Y D G - I - - - 大部分

400 410 420

357 A L S R L - - - E A A Q S V V V E V T G D N P H D G E V R G V compa2.pro  
326 V K N V L G K F D V L S L Y P F I - - - - - Y D G K L K A V Cth.pro  
343 W I A Y L L N Q K N I S V L Q L I D R E D S Y S S R L S G L cst.pro  
334 E M - - - L - - - A D K A A L V V E V E E N Y H D A P I V G I Bac eal.pro  
310 E M - - - L - - - A D K A A L V V E V E E N Y H D A P I V G I Bca.pro  
309 L V T L L Q D N R N I A F Y P L I - - - - - Y E G E I K K I Tts.pro  
292 L I T L L Q D S R N I A F Y P L I - - - - - Y E G E I K K I az3b.pro  
317 V P S F A L D L E T S S L - - - - - D P F N C E I V G I Wt-tneaa.pro  
311 - - - F V L S R K E P M W A D L L A L A A A G G R V H - - - - - Taq pol.PRO  
359 - - - - - F L L S R K E P M W A E L L A L A A A E G R V H - - - - - Dth.pro  
342 - - - - - F L L S R K E P M W A E L L A L A A A E G R V H - - - - - RT41a.pro  
338 K E I Y L L Y S D E E G L F - - - - - - - - - - - - - - - - RT69b.pro  
338 K E I Y L L Y S D E E G L F - - - - - - - - - - - - - - - - Tok13b.pro  
338 K E I Y L L Y S D E E G L F - - - - - - - - - - - - - - - - Tok7b1.pro  
338 K E I Y L L C S G D E G L F - - - - - - - - - - - - - - - - Csacc.pro

20

A - - - G - - - Y F Y - - - - - I R Q T S A L - - T S D K E A 大部分

430 440 450

385 A W W D G H T A Y F - - - - - I F P E R L V - - Q S D M R P compa2.pro  
351 S F A C Q D G S F F - - - - - V E I - - - - - D D Y D N Cth.pro  
373 A L C T G D E V F Y - - - - - I E T G T A L P E N L I A T E cst.pro  
360 A V V N R H G R F F - - - - - L R P E T A L - - A D - - P Q Bac eal.pro  
336 A V V N R H G R F F - - - - - L R P E T A L - - A D - - P Q Bca.pro  
334 A F S F Q K D T V Y - - - - - I D V - - - - - F Q T E D Tts.pro  
317 A F S F Q S N T V Y - - - - - I D I - - - - - F Q I E D az3b.pro  
340 S V S F K P K T A Y Y I P L H R N A H N L D E T L V L S K Wt-tneaa.pro  
336 - Taq pol.PRO  
369 S F K E G E G Y F I - - - - - S P F D - - - - - F N N E I R K K Dth.pro  
367 - RT41a.pro  
352 - RT69b.pro  
352 - Tok13b.pro  
352 - Tok7b1.pro  
352 - Csacc.pro

30

L K E L L A D E S I Q K V G H D L K N I L V K L D F K G I E 大部分

460 470 480

408 L A D W L A D A R R F K R T H D S H R A E V A L F W H G L A compa2.pro  
369 F K L L N N D K L T L I G H D L K D F L V N I S Y C G I E Cth.pro  
398 L K E L W Q N E N I H K I G H N I X E F I T W L K H D V E cst.pro  
381 F V A W L G D E T K K K S M F D S K R A A V A L K W K G I E Bac eal.pro  
357 F V A W L G D E T K K K S M F D S K R A A V A L K W K G I E Bca.pro  
352 L K E I F E K E D F E F T T H E I K D F L V R L S Y K G I E Tts.pro  
335 L K E I F E K E D F E F T T H E I K D F L V K L S Y K G I E az3b.pro  
370 L K E I L E D P S S K I V G Q N L K Y D Y K V L M V K G I S Wt-tneaa.pro  
350 A R G L L A K D - Taq pol.PRO  
391 I E N I I S S E N V R K I G S Y I Q R - - - - - D L H F L N C K Dth.pro  
381 A R G F L A K D - RT41a.pro  
370 I K H L L T L Q S I Q K V V Y D L K N I L H K V D F D E T N RT69b.pro  
370 I K H L L T L Q S I Q K V V Y D L K N I L H K V D F D E A N Tok13b.pro  
370 I K H L L T L Q S I Q K V V Y D L K N I L H K V D F D E A N Tok7b1.pro  
370 V E K L L K D Q G I Q K V V Y D L K N I L H R V D F G D T Y Csacc.pro

40

L L G N C F D T M L A A Y L L D P T R S S Y D L E T L A K K 大部分  
 490 500 510  
 438 F R G T S F C T H I A A Y L L D P T E S R H T L A D L S R R compa2.pro  
 398 L N C K I L D T A I M T Y L L N P S E S N Y D I S R V L K K Cth.pro  
 428 L N G L Y F D T M I A E Y L I D S I R N G Y P I A S L S H K cat.pro  
 411 L C G V S F D L L L A A Y L L D P A Q G V D V A A A A K M Bac eal.pro  
 387 L C G V S F D L L L A A Y L L D P A Q G V D V A A A A K M Bca.pro  
 382 C K S K Y I D T A V M A Y L L N P S E S N Y D L D R V L K K Tts.pro  
 365 C K S K Y I D T A I M A Y L L N P S E S N Y D L D R V L K K az3b.pro  
 400 P V Y P H E D T M I A A Y L L E P N E K K F N L E D L S L K Wt-tneaa.pro  
 368 G L P P G D D F M L L A Y L L D P S N T - - T F E G V A R R Taq pol.PRO  
 418 I K G D V F D V S L A S Y L L N P E R Q N H S L D I H I G E Dth.pro  
 399 A L D P T D D P L L V A Y L L D P A N T - - N F E G V A R R RT41a.pro  
 400 Q I K N C D D V M L A S Y V L D S T R S S Y D L E T L F I S RT69b.pro  
 400 Q I K N C D D V M L A S Y V L D S T R S S Y D L E T L F I S Tok13b.pro  
 400 Q I K N C D D V M L A S Y V L D S T R S S Y D L E T L F I S Tok7b1.pro  
 400 Q L K N C N D V M L A S Y V L D S T R S S Y D L E T L F I S Csacc.pro

10

Y L N T D V A S - - - - - G K G - - - - - Y - E N 大部分  
 520 530 540  
 468 Y G L P F V F E A E D V - - Y G K G - A K F K V F D - - R D compa2.pro  
 428 Y L K E D L Q N I D D I - - V G K G R N K K S Y D D I D K K Cth.pro  
 458 Y L N R S V P S L D E L - - L G K G K G A K K Y S E I P P E cat.pro  
 441 K Q Y E A V R S D E A V - - Y G K G - A K R A V P D - - E P Bac eal.pro  
 417 K Q Y E A V R P D E A V - - Y G K G - A K R A V P D - - E P Bca.pro  
 412 Y L K V D V P S Y E G I - - F G K G R D K K K I E E I D E N Tts.pro  
 395 Y L K V D V P S Y E E V - - F G K G R D K K K L E E I R E D az3b.pro  
 430 F L G Y K M T S Y Q E L M S F S S P L F G F S F A D V P V D Wt-tneaa.pro  
 396 Y L - - - - - - - - - - - - - - - - - G G Taq pol.PRO  
 448 Y L N K - - - - - - - - - - - - - - - - T S F I P Q Dth.pro  
 427 Y - - - - - - - - - - - - - - - - - G G RT41a.pro  
 430 Y L N T D I A A - - - - - - - - - - - I K E N RT69b.pro  
 430 Y L N T D I A A - - - - - - - - - - - I K E N Tok13b.pro  
 430 Y L N T D I A A - - - - - - - - - - - I K E N Tok7b1.pro  
 430 Y L N T D I A I - - - - - - - - - - - I K E N Csacc.pro

20

R L A G Y - - - A A V L L R N L W D E L S K L I D E N E - L 大部分  
 550 560 570  
 493 T L A R Y V G R K A A L V A R L V P L L E A D L A A C G - M compa2.pro  
 456 L L V D Y M C S A A S N L S K L K D K L M S F I K E H E - M Cth.pro  
 486 R L K D Y S A Y N V K A I F D I W P M Q K K V L Q E N R - Q cat.pro  
 466 V L A E H L V R K A A A I W A L E R P F L D B L R R N E - Q Bac eal.pro  
 442 V L A E H L V R K A A A I W A L E R P F L D E L R R N E - Q Bca.pro  
 440 I L A D Y I C S R C V Y L F D L K E K L M N F I E E M D - M Tts.pro  
 423 V L A D Y I C S R C V H L F D L R E K L M N F I E E M D - M az3b.pro  
 460 K A A E Y S C E D A D I T Y R L Y K I L E M K L H E A E - L Wt-tneaa.pro  
 399 E W T E E A G E R A A L S E R L F A N L W G R L E G E E R L Taq pol.PRO  
 458 K Y A G Y - - - - - L F P L K S I L E E R I K N E G - L Dth.pro  
 430 E F T E D A A E R A L L S E R L F O N L F P R L S - - E K L RT41a.pro  
 442 R W A G - - - A T V L L R N L W D E L S K L I D L N S - A RT69b.pro  
 442 R W A G - - - A T V L L R N L W D E L S K L I D L N S - A Tok13b.pro  
 442 R W A G - - - A T V L L R N L W D E L S K L I D L N S - A Tok7b1.pro  
 442 R W A G - - - A T I L L R N L W D E L S K L I D L N S - C Csacc.pro

30

E Y L L E E I E M P L V P V L A E M E K I G F K V D K E T L 大部分  
 580 590 600  
 522 R S L F Y D L S L F L S S F L A V M E T V G V R V D A A A L compa2.pro  
 485 E D L L X N V E I P L I E V L K S M E V Y G F T L D K D V L Cth.pro  
 515 E E L F N D I E L P L I T V L A S M E Y H G F K V D A A K L cat.pro  
 495 D R L L V E L E Q P L S S I L A E M E F A G V K V D T K R L Bac eal.pro  
 471 D R L L V E L E Q P L S S I L A E M E F A G V K V D T K R L Bca.pro  
 469 K K L L L E I E M P L V E V L K S M E V S G F T L D K E V L Tts.pro  
 452 K K L L L E I E M P L V E V L K S M E V S G F T L D K E V L az3b.pro  
 489 E N V F Y R I E M P L V N V L A R M E F N W V Y V D T E F L Wt-tneaa.pro  
 429 L W L Y R E V E R P L S A V L A H M E A T G V R L D V A Y L Taq pol.PRO  
 480 E F V L Y N I E I P L I P V L Y S M E K W G T K V D K E Y L Dth.pro  
 458 L W L Y Q E V E R P L S R V L A H M E A R G V R L D V P L L RT41a.pro  
 467 Q Y V Y E S I E M P L V P I L Y E M E K I G F K V D K N T L RT69b.pro  
 467 Q Y V Y E S I E M P L V P I L Y E M E K I G F K V D K N T L Tok13b.pro  
 467 Q Y V Y E S I E M P L V P I L Y E M E K I G F K V D K N T L Tok7b1.pro  
 467 Q Y V Y E N I E I P L V P I L Y E M E K I G F K V N K N T L Csacc.pro

40

Q E L S B E I E E K L L K L E S E I Y Q L A G E E F N I N S 大部分

	610	620	630	
552	A A Y G E E L R E A A A K V E R E I Y E L A G T T F N I G S			compa2.pro
515	R S I S K E I D E K T D K I V K D I Y D A A G Y E F N I N S			Cth.pro
545	H E Y G E V L L S R I K D L E K V I Y M L A G E E F N I N S			cst.pro
525	E Q M G E E L A E Q L R T V E Q R I Y E L A G Q E F N I N S			Bac eal.pro
501	E Q M G E E L A E Q L R T V E Q R I Y E L A G Q E F N I N S			Bca.pro
499	K E L S Q K I D D R I G E I L D K L Y K E A G Y Q F N V N S			Tts.pro
482	K E L S Q K I D D R I A E I L D K L Y K E A G Y Q F N V N S			az3b.pro
519	K K L S E E Y G K K L E E L A E K L Y Q I A G E P F N I N S			Wt-tneaa.pro
459	R A L S L E V A E E I A R L E A E V F R L A G H P F N L N S			Taq pol.PRO
510	K Q L S D E F C E R I K K L E E E I Y E L A G T R F N L N S			Dth.pro
488	E A L S F E L E K E M E R L E G E V F R L A G H P F N L N S			RT41a.pro
497	Q E Y T K E I E S K L L K L E S Q I Y Q I A G E W F N I N S			RT69b.pro
497	Q E Y T K E I E S K L L K L E S Q I Y Q I A G E W F N I N S			Tok13b.pro
497	Q E Y T K E I E S K L L K L E S Q I Y Q I A G E W F N I N S			Tok7b1.pro
497	Q E Y T K E I E S K L L K L E T Q I Y Q I A G E W F N I N S			Csacc.pro

P K Q L S E I L F E K L K L - P V V K K T K T G - Y S T D A 大部分

	640	650	660	
582	T K Q L G E I L F D K L G L - P V V K K T K T G - Y S T D A			compa2.pro
545	T K Q L S E F L F D K L N L - P A I K K T K T G - Y S T D M			Cth.pro
575	T K Q L G T I L F E K L K L - P V V K S T K T G - Y S T D V			cst.pro
555	P K Q L G V I L F E K L Q L - P V L K K T K T G - Y S T S A			Bac eal.pro
531	P K Q L G V I L F E K L Q L - P V L K K S K T G - Y S T S A			Bca.pro
529	P K Q L S E F L F E K L N L - P V I K K T K T G - Y S T D S			Tts.pro
512	P K Q L S E F L F E K L N L - P V I K K T K T G - Y S T D S			az3b.pro
549	P K Q L S E N I L F E K L G I K E R G K T K T G D Y S T R I			Wt-tneaa.pro
499	R D Q L E R V L F D E L G L P A I G K T E K T G K R S T S A			Taq pol.PRO
540	P K Q L S E V L F E R L K L - P S G K K K K T G - Y S T S S			Dth.pro
518	R D Q L E R V L F D E L G L T P V G R T E K T G K R S T A Q			RT41a.pro
527	P K Q L S Y I L F E K L K L - P V V K K T K T G - Y S T D A			RT69b.pro
527	P K Q L S Y I L F E K L K L - P V V K K T K T G - Y S T D A			Tok13b.pro
527	P K Q L S Y I L F E K L K L - P V V K K T K T G - Y S T D A			Tok7b1.pro
527	P K Q L S Y V L F E K L K L - P V V K K T K T G - Y S T D A			Csacc.pro

E V L E E L Y P Y H D I V P L I L E - Y R Q L T K L K S T Y 大部分

	670	680	690	
610	D V L E E L A P Y H P I V E K I L - H Y R Q L T K L Q S T Y			compa2.pro
573	E V L A E L I P Y N D I Y G E I I E - Y R Q L M K L K S T Y			Cth.pro
603	E V L E E L Y Y K H D I I P C I I E - Y R Q L T K L Y T T Y			cst.pro
583	D V L E E L A P Y H E I V E N I L - H Y R Q L G K L Q S T Y			Bac eal.pro
559	D V L E E L A P Y H E I V E N I L Q H Y R Q L G K L Q S T Y			Bca.pro
557	E V L E Q L V P Y N D I V S D I I E - Y R Q L T K L K S T Y			Tts.pro
540	E V L E Q L V P Y N D I V S D I I E - Y R Q L T K L K S T Y			az3b.pro
579	E V L E E I A N E H E I V P L I L E - F R K I L K L K S T Y			Wt-tneaa.pro
519	A V L E A L R E A H P I V E K I L Q - Y R E L T K L K S T Y			Taq pol.PRO
568	S V L Q N L I N A H P I V R K I L Q - Y R E L Y K L K S T Y			Dth.pro
548	Q A L E A L R G A H P I V B L I L Q - Y R E L S K L K S T Y			RT41a.pro
555	E V L E E L Y D K H D I I P L I L D - Y R M Y T K I L T T Y			RT69b.pro
555	E V L E E L Y D K H D I I P L I L D - Y R M Y T K I L T T Y			Tok13b.pro
555	E V L E E L Y D K H D I I P L I L D - Y R M Y T K I L T T Y			Tok7b1.pro
555	E V L E E L Y D K H E I V P L I L D - Y R M Y T K I L T T Y			Csacc.pro

I D G L L K L I N P V T G R V H T N F N Q T G T A T G R L S 大部分

	700	710	720	
639	I E G L L K E I R P Q T G K I H T Y Y Q Q T I A A T G R L S			compa2.pro
602	I D G F I P I M D E - N N R V H S T F K Q T V A A T G R I S			Cth.pro
632	A E G L E K V I N P V T G K I H S S F N Q T V T A T G R I S			cst.pro
612	I E G L L K V V R P D T K K V H T I F N Q A L T Q T G R L S			Bac eal.pro
589	I E G L L K V V R P D T K K V H T I F N Q A L T Q T G R L S			Bca.pro
586	I D G F L P L M D E - N N R V H S N F K Q M V T A T G R I S			Tts.pro
569	I D G F L P L M D E - N N R V H S N F K Q M V T A T G R I S			az3b.pro
608	I D T L P K L V N P K T G R F H A S F H Q T G T A T G R L S			Wt-tneaa.pro
548	I D P L P D L I H P R T G R L H T R F N Q T A T A T G R L S			Taq pol.PRO
597	V D A I P N L V N P Q T G R V H T K F N P T G T A T G R I S			Dth.pro
577	L D E L P R R L V H P R T G R L H T R F N Q T A T A T G R L S			RT41a.pro
584	C Q G L V Q A I N P V T G R I H T N F I Q T G T A T G R L A			RT69b.pro
584	C Q G L V Q A I N P A T G R I H T N F I Q T G T A T G R L A			Tok13b.pro
584	C Q G L V Q A I N P A T G R I H T N F I Q T G T A T G R L A			Tok7b1.pro
584	C Q G L M Q A I N S V T G R V H S N F I Q T G T A T G R L A			Csacc.pro

10

20

30

40

S T E P N L Q N I P V R Y E E G R L I R K A F V P - - E E G 大部分

	730	740	750	
669	S	Q	F	compa2.pro
631	S	T	E	Cth.pro
662	S	T	E	cst.pro
642	S	T	E	Bac eal.pro
619	S	T	E	Bca.pro
615	S	T	E	Tts.pro
598	S	T	E	az3b.pro
638	S	S	D	Wt-tneaa.pro
578	S	S	D	Taq pol.PRO
627	S	S	E	Dth.pro
607	S	S	D	RT41a.pro
614	S	A	E	RT69b.pro
614	S	A	E	Tok13b.pro
614	S	A	E	Tok7b1.pro
614	S	A	E	Csacc.pro

Y L L V A A D Y S Q I E L R V L A H I S G D E N L I E A F K 大部分

	760	770	780	
698	W	L	M	compa2.pro
661	L	I	-	Cth.pro
692	V	F	-	cst.pro
671	W	L	I	Bac eal.pro
648	W	L	I	Bca.pro
645	Y	I	-	Tts.pro
628	Y	I	-	az3b.pro
667	W	W	I	Wt-tneaa.pro
606	W	L	V	Taq pol.PRO
655	Y	F	L	Dth.pro
635	W	L	L	RT41a.pro
642	Y	N	L	RT69b.pro
642	Y	V	L	Tok13b.pro
642	Y	V	L	Tok7b1.pro
642	Y	V	L	Csacc.pro

N N L D I H T Q T A A E I F G V D E E V T P E M R R Q A K 大部分

	790	800	810	
728	T	G	M	compa2.pro
690	N	N	E	Cth.pro
721	K	G	E	cst.pro
701	R	D	L	Bac eal.pro
678	R	D	L	Bca.pro
674	N	N	E	Tts.pro
657	N	N	E	az3b.pro
697	E	G	I	Wt-tneaa.pro
636	K	G	R	Taq pol.PRO
685	K	G	E	Dth.pro
665	E	G	K	RT41a.pro
672	N	N	L	RT69b.pro
672	N	N	L	Tok13b.pro
672	N	N	L	Tok7b1.pro
672	N	N	L	Csacc.pro

A V N F G I V Y G I S D Y G L S R D L K I S R K E A A E F I 大部分

	820	830	840	
758	A	V	N	compa2.pro
720	A	V	N	Cth.pro
751	A	V	N	cst.pro
731	A	V	N	Bac eal.pro
708	A	V	N	Bca.pro
704	A	V	N	Tts.pro
687	A	V	N	az3b.pro
727	M	V	N	Wt-tneaa.pro
666	T	I	N	Taq pol.PRO
715	A	V	N	Dth.pro
695	T	V	N	RT41a.pro
702	A	V	N	RT69b.pro
702	A	V	N	Tok13b.pro
702	A	V	N	Tok7b1.pro
702	A	V	N	Csacc.pro

10

20

30

40

N R Y F E K Y P G V K E Y I D N I V K F A R E N G Y V T T L 大部分

850 860 870

788 R Q Y F A V F S G V K A Y R E R I V E Q A R R D G Y V T T L compa2.pro  
789 D N Y F D R Y K G V K N Y I D S I V K F A K E N G Y V T T L Cth.pro  
790 D D Y F A K Y P K V K T Y V D E I V R V G Q E Q G Y V T T L cst.pro  
791 E R Y F E S F P G V K R Y M E N I V Q E A K Q K G Y V T T L Bac eal.pro  
792 E R Y F E S F P G V K R Y M E N I V Q E A K Q K G Y V T T L Bca.pro  
793 N N Y F E R Y K G V K D Y I E K I V R F A K E N G Y V T T I Tts.pro  
794 N N Y F E R Y K G V K E Y I E K I V R F A K E N G Y V T T I az3b.pro  
795 I S Y F T L Y P K V R S Y I Q Q V V A E A K E K G Y V T T L Wt-tneaa.pro  
796 E R Y F Q S F P K V R A W I E K T L E E G R R R G Y V T T L Taq pol.FRO  
797 D S Y F K H Y P R V K L F I D K T I H E A R E K L Y V K T L Dth.pro  
798 E R Y F Q S F P K V R A W I E R T L E E G R T R G Y V T T L RT41a.pro  
799 N R Y F E K Y P K V K E Y L D N V V K F A R E N G F V L T I RT69b.pro  
800 N R Y F E K Y P R V K E Y L D N V V K F A R E N G F V L T I Tok13b.pro  
801 N R Y F E K Y P R V K E Y L D N V V R F A R E N G F V L T I Tok7b1.pro  
802 N R Y F E K Y P K V K E Y L D N V V K F A R E N G F V L T I Csacc.pro

10

F N R R R Y I F D I K S R N K N V R S F A E R I A M N T P I 大部分

880 900

818 L G R R R Y I P E I N A S N Y N L R S F A E R T A M N T P I compa2.pro  
819 L N R R R Y I P E I N S K N F N Q R S F G E R M A M N T P I Cth.pro  
820 F H R R R Y I P E L A S K N F H Q R S F G K R V A M N T P I cst.pro  
821 L H R R R Y I P D I T S R N F N V R S F A E R M A M N T P I Bac eal.pro  
822 L H R R R Y I P D I T S R N F N V R S F A E R M A M N T P I Bca.pro  
823 M N R R R Y I P E I N S R N F T Q R S Q A E R L A M N A P I Tts.pro  
824 M N R R R Y I P E I N S R N F T Q R S Q A E R L A M N A P I az3b.pro  
825 F G R R R Y I P Q L M A R D K N T Q S E G E R I A I N T P I Wt-tneaa.pro  
826 F G R R R Y I P D L E A R V K S V R E A A E R M A F N M P V Taq pol.FRO  
827 F G R R R Y I P E I K S I N K Q V R N A Y E R I A I N A P I Dth.pro  
828 F G R R R Y I P D L A S R V R S V R E A A E R M A F N M P V RT41a.pro  
829 F N R K R Y I K D I K S T N K N L R N Y A E R I A M N S P I RT69b.pro  
830 F N R K R Y I K D I K S T N K N L R N Y A E R I A M N S P I Tok13b.pro  
831 F N R K R Y I K D I K S T N K N L R N Y A E R I A M N S P I Tok7b1.pro  
832 F N R K R Y I K D I K S T N K N L R N Y A E R I A M N S P I Csacc.pro

20

Q G S A A D I I K I A M I K V Y K R L K E E N L K S R L I L 大部分

910 920 930

848 Q G T A A D I I K T A M V R L T R R H R D V G L K S R M L L L compa2.pro  
849 Q G S A A D I I K M S M V K V Y N E L K E R G L K S R L I L Cth.pro  
850 Q G T A A D I I K I A M V K V Y K A L K E S G L K S R L I L cst.pro  
851 Q G S A A D I I K K A M I D L N A R L K E E R L Q A R L L L Bac eal.pro  
852 Q G S A A D I I K K A M I D L N A R L K E E R L Q A R L L L Bca.pro  
853 Q G S A A D I I K M A M V K V Y N D L K K L K L K S K L I L Tts.pro  
854 Q G S A A D I I K M A M V K V Y E D F R K L Q L K S Q L I L az3b.pro  
855 Q G T A A D I I K L A M I D I D E E L R R R N M K S R M I I Wt-tneaa.pro  
856 Q G T A A D I I K L A M V K L F P R L E E - M G A R M L L L Taq pol.FRO  
857 Q G T A A D I I K L A M I E I Y K E I E N K N L K S R I L L Dth.pro  
858 Q G T A A D I I K K I A M V K L F P R L K P - L G A H L L L RT41a.pro  
859 Q G S A A D I I K K I A M I R V Y K K L K E N N L K S R I L L RT69b.pro  
860 Q G S A A D I I K K I A M I R V Y K K L K E N N L K S R I L L Tok13b.pro  
861 Q G S A A D I I K K I A M I R V Y K K L K E N N L K S R I L L Tok7b1.pro  
862 Q G S A A D I I K K I A M I R V Y R R L K E E N L K S R I L L Csacc.pro

30

Q V H D E L V I E V P K E E K E I V K E L V K E V M E N A V 大部分

940 950 960

878 Q V H D E L V F E V P P D E L D A M R E L V T D V M E S A V compa2.pro  
879 Q V H D E L I I D T H P D E V E I V K E L L K S I M E N I I Cth.pro  
880 Q V H D E L V I E T F E D E L E T V K E L V K K C M E E A V cst.pro  
881 Q V H D E L I L E A P K E S M E R L C R L V P F E V M E Q A V Bac eal.pro  
882 Q V H D E L I L E A P K E S M E R L C R L V P F E V M E Q A V Bca.pro  
883 Q V H D E L V V D T Y K D E V D I I R K I L K E N M E N V I Tts.pro  
884 Q V H D E L V V D T Y K D E V D I V K K I L K E N M E N V I az3b.pro  
885 Q V H D E L V F E V P D E K E E L V D L V K N K M T N V V Wt-tneaa.pro  
886 Q V H D E L V L E A P K E R A E A V A R L A K E V M E G V Y Taq pol.FRO  
887 Q I H D E L I L E V P E E E M E F T P L M A K E K M E K V V Dth.pro  
888 Q V H D E L V L E V P E D R A E E A R A L V K E V M E N T Y RT41a.pro  
889 Q V H D E L I I E S P Y E E K E I V K E I V K S E M E N A V RT69b.pro  
890 Q V H D E L I I E S P Y E E K E I V K E I V K S E M E N A V Tok13b.pro  
891 Q V H D E L I I E S P Y E E K E I V K E I V K S E M E N A V Tok7b1.pro  
892 Q V H D E L I I E S P Y E E K E I V K E I V K T E M E N A V Csacc.pro

40

	L L K V P L V V E V G I G S N W Y E A K X X - -																					
	970										980											
908	P	L	D	V	F	L	K	V	D	V	S	W	G	A	D	W	Y	A	A	K		
870	K	L	K	V	P	L	V	V	D	I	Q	G	K	N	W	Y	D	A	K			
901	E	L	S	V	P	L	V	V	D	V	S	I	G	K	N	W	Y	E	A	S		
881	T	L	R	V	P	L	K	V	D	Y	H	Y	G	S	T	W	Y	D	A	K		
858	T	L	R	V	P	L	K	V	D	Y	H	Y	G	S	T	W	Y	D	A	K		
854	Q	L	K	V	P	L	V	V	E	I	G	V	G	P	N	W	F	L	A	K		
837	K	L	K	V	P	L	V	V	E	I	G	I	G	P	N	W	F	L	A	K		
877	K	L	S	V	P	L	E	V	D	I	S	I	G	K	S	W	-	-	-	S		
814	P	L	A	V	P	L	E	V	E	V	G	I	G	E	D	W	L	S	-	-	-	A K
865	E	L	S	V	P	L	V	V	E	I	S	V	G	K	N	L	A	E	L	K		
843	E	L	D	V	P	L	E	V	E	V	G	V	G	R	D	W	L	E	A	K	G D	
852	L	L	K	V	P	L	V	V	E	V	K	E	G	S	N	W	Y	E	T	K		
852	L	L	K	V	P	L	V	V	E	V	K	E	G	S	N	W	Y	E	T	K		
852	L	L	K	V	P	L	V	V	E	V	K	E	G	S	N	W	Y	E	T	K		
852	S	L	K	V	P	L	V	V	E	V	K	E	G	L	N	W	Y	E	T	K		

大部分

compa2.pro  
Cth.pro  
cst.pro  
Bac eal.pro  
Bca.pro  
Tts.pro  
az3b.pro  
Wt-tneaa.pro  
Taq pol.PRO  
Dth.pro  
RT41a.pro  
RT69b.pro  
Tok13b.pro  
Tok7b1.pro  
Csacc.pro

10

【0597】

(表37) Q-ヘリックスの代表的な配列

アミノ酸 配列表 番号	生物	開始 アミノ酸 番号	R Y X <sub>8</sub> F X <sub>3</sub> S F A E R
2	<i>Clostridium stercorarium</i>	815	R Y l p e l a s k n F h q r S F g k r
4	<i>Clostridium thermosulfurogene</i>	784	R Y i p e i n s k n F n q r S F g e r
6	<i>Caldibacillus cellulovorans CompA.2</i>	820	R Y l p d i n a s n Y n l r S F a e r
8	<i>Caldicellulosiruptor Tok 13B.1</i>	766	R Y i k d i k s t n K n l r N Y a e r
10	<i>Caldicellulosiruptor Tok7B.1</i>	766	R Y i k d i k s t n K n l r N Y a e r
12	<i>Caldicellulosiruptor Rt69B.1</i>	766	R Y i k d i k s t n K n l r N Y a e r
14	<i>Bacillus caldolyticus EA1</i>	795	R Y l p d i t s r n F n v r S F a e r
16	<i>Thermus Rt41A.1</i>	759	R Y v p d l a s r v R s v r E A a e r
18	<i>Dictyoglomus thermophilum</i>	779	R y i p e i k s i n K q v r N A y e r
20	<i>Caldicellulosiruptor saccharolyticus</i>	766	R Y i k d i k s t n K n l r N Y a e r
22	<i>Spirochaete</i>	823	R p l p y i t s r n K t q k T G a e r
24	<i>Tepidomonas</i>	854	R L v l p e i g s p N g p r R A a a e r
25	<i>Thermus aquaticus</i>	728	R Y v p d l e a r v K s v r E A a e r
26	<i>Thermatoga neopolitina</i>	791	R D i p q l m a r d K n t q S E g e r
27	<i>Thermus thermophilus</i>	730	R Y v p d l n a r v K s v r E A a e r
28	<i>Thermoanaerobacter AZ3B.1</i>	751	R Y i p e i n s r n F t q r S Q a e r
30	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	771	R y l p d i t s r n F n v r S F a e r
31	<i>Bacillus caldotenax</i>	772	R y l p d i t s r n F n v r S F a e r
32	<i>Escherichia coli</i>	823	l y l p d i k s s n G a r r A A a e r

20

30

【0598】

(表38) 精製したDNAポリメラーゼの熱不活性化プロフィール

酵素	以下の温度(°C)での10分間の加熱後に残存する活性(%) <sup>b</sup>								
	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Cth-His	90	60	1	0	- <sup>c</sup>	-	-	-	-
CA2	109	101	47	0	-	-	-	-	-
Cst-His	95	94	81	0	-	-	-	-	-
BEA1	94	94	65	7	0	-	-	-	-
Tok13B	-	-	100	65	33	8	0	-	-
Tok7B	-	-	-	105	87	12	0	-	-
RT69B	-	-	100	84	69	37	0	-	-
Dth	-	-	-	-	100	93	88	21	1
RT41A	-	-	-	-	100	87	92	87	12

40

<sup>a</sup> 1回の実験の結果を示す。同様の結果は少なくとも2回の他の実験で得られた。<sup>b</sup> DNAポリメラーゼを加熱し、活性を、材料および方法に記載したようにDNA指向性DNAポリメラーゼユニット活性アッセイを使用して決定した。各DNAポリメラーゼの参照試料は、100%活性を達成するために氷水中に保ちアッセイした。<sup>c</sup> 測定していない

【0599】

50

(表39) DNA-DNAおよびRNA-DNAテンプレート-プライマー<sup>a</sup>を用いる精製DNAポリメラーゼのDNAポリメラーゼ比活性

酵素	温度 (°C)	比活性 (単位/mg)		
		DNA-DNA <sup>c</sup>	RNA-DNA <sup>d</sup>	比率 (RNA/DNA)
Taq	72	80,000	<1	-
RT41A	72	84,500	<1	-
Dth	72	37,800	<1	-
RTth	72	150,000 <sup>e</sup>	130	0.001
Tok7B	72	33,800	60	0.002
Cth-His	55	12,700	30	0.002
RT69B	72	16,800	50	0.003
Tok13B	72	34,800	160	0.005
Tne	72	31,300	325	0.01
B.EA1	55	45,800	4,400	0.10
Cst-His	55	19,500	2,100	0.11
CA2	55	20,000	4,900	0.25

10

<sup>a</sup> 1回の実験の結果を示す。同様の結果は少なくとも2回の他の実験で得られた。

<sup>b</sup> アッセイを最適温度で実行した。

<sup>c</sup> DNA-DNAを用いる活性を、活性化したサケ精巢DNAを用いて決定した(材料および方法)。

20

<sup>d</sup> RNA-DNAを用いる活性を、CAT cRNA・DNA 20マーを用いて決定した(材料および方法)。

<sup>e</sup> Abramson (1995) からとった。

【0600】

(表40) DNA-DNAおよびRNA-DNA鋳型-プライマー<sup>a</sup>を用いる精製DNAポリメラーゼの触媒定数

酵素	温度 (°C)	$k_{CAT}$ (秒 <sup>-1</sup> )		
		DNA-DNA <sup>c</sup>	RNA-DNA <sup>d</sup>	比率 RNA/DNA
RT41A	72	187 ± 7	<1	-
Dth	72	39 ± 15	<1	-
Tne	72	130 ± 32	0.2 ± 0.04	0.002
RT69B	72	20 ± 5	0.6 ± 0.36	0.03
Tok13B	72	43 ± 9	1.2 ± 0.5	0.03
Cth-His	55	28 ± 1	16 ± 1	0.57
B.EA1	55	73 ± 16	43 ± 7	0.59
CA2	55	82 ± 9	48 ± 9	0.59
Cst-His	55	40 ± 13	88 ± 5	2.2
SS II RT	37	16 ± 2	45 ± 18	2.8

30

<sup>a</sup> 2回または4回の測定の平均 ± 標準偏差を示す。

<sup>b</sup> アッセイを最適温度で実行した。

40

<sup>c</sup> 触媒定数は、Tne DNAポリメラーゼおよびSS II RTについては(dC)n・(dT)35を用いる以外は(dA)270・(dT)40を用いて決定した。

<sup>d</sup> 触媒定数は、55 °では(rA)250・(dT)30または72 °では(rA)250・(dT)40を用いて決定した(材料および方法)。

【0601】

(表41) 保存的アミノ酸置換

芳香族	フェニルアラニン トリプトファン チロシン
疎水性	ロイシン イソロイシン バリン
極性	グルタミン アスパラギン
塩基性	アルギニン リジン ヒスチジン
酸性	アスパラギン酸 グルタミン酸
小さい	アラニン セリン スレオニン メチオニン グリシン

10

【 0 6 0 2 】

【 図面の簡単な説明 】

20

【 0 6 0 3 】

【 図 1 】二つの高度に保存されたアミノ酸モチーフの位置での既知の細菌DNA polII遺伝子配列のアラインメント。他の細菌ポリメラーゼからの同等の領域を増幅するように設計された縮重オリゴヌクレオチドをアラインメントの下に示す。

【 図 2 】精製DNAポリメラーゼのSDS-PAGE分析。各精製DNAポリメラーゼ約1  $\mu$ gに、4～20%トリスグリシンゲル上での電気泳動を行い、Gel-code Blue（材料および方法）を用いて染色した。基準点となるタンパク質のラダーを試料の左右の面に標準物質として泳動させ、それぞれのバンドの分子量（kDa）を図の左側に表示した。

【 図 3 】精製した熱安定性DNAポリメラーゼによるCAT cRNAから合成した第一鎖cDNAのアルカリアガロースゲル分析。ベタインの存在下（+）および非存在下（-）での24 bp遺伝子特異的DNAプライマーを用いて、CAT cRNAを逆転写した。アルカリ2%アガロースゲル上でcDNA産物に電気泳動を行った。100 bp DNAのラダーを標準物質として用いた。

30

【 図 4 】クロストリジウム・ステルコラリウム（*C. sterco*）、カルジバチルス・セルロバランスCompA.2（CompA.2）、およびクロストリジウム・サーモスルフロゲネス（*C. thermo*）DNAポリメラーゼの $Mg^{2+}$ 依存的逆転写酵素活性に及ぼすKCl濃度の影響を示す棒グラフである。SUPERScript（商標）II（SSII、改変M-MLV逆転写酵素）を対照として含めた。

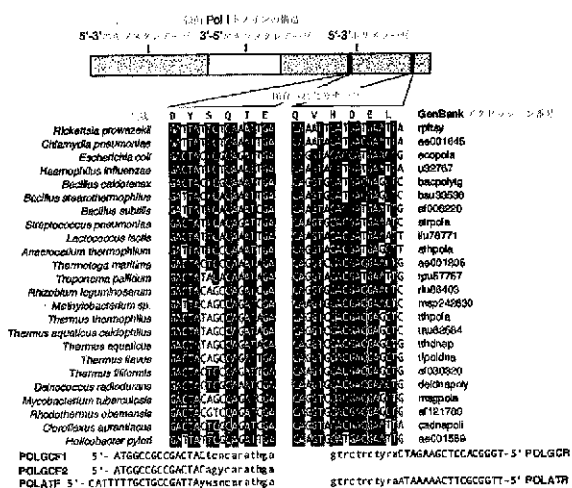
【 図 5 】ベタインの存在下および非存在下で本発明のポリメラーゼの様々な量の逆転写酵素活性の比較結果を示す棒グラフである。

【 図 6 】低塩緩衝液中でベタインの存在下および非存在下で本発明のいくつかのポリメラーゼの逆転写酵素活性のオートラジオグラフである。

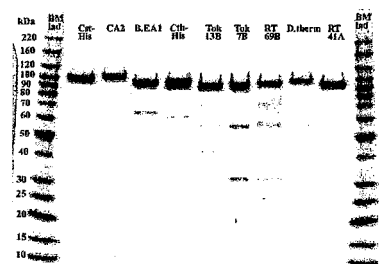
40

【 図 7 】ベタインの存在下および非存在下で本発明のいくつかのポリメラーゼの逆転写酵素活性を示すオートラジオグラフである。

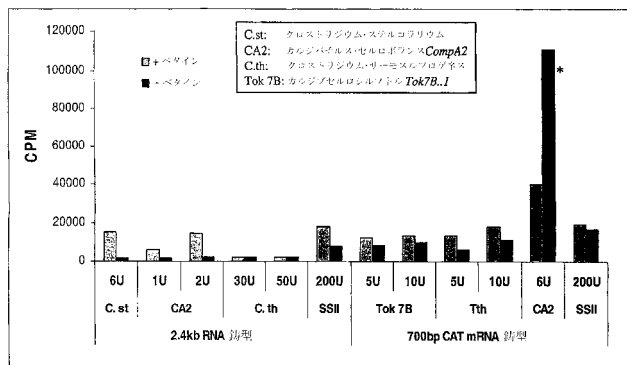
【 図 1 】



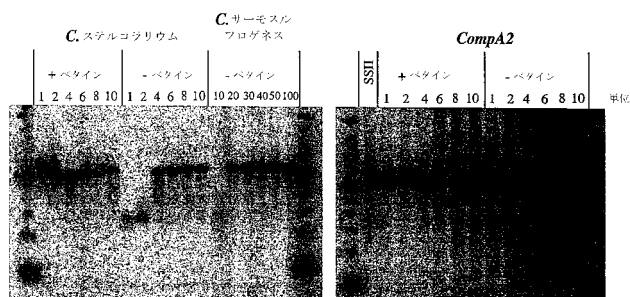
【图 2】



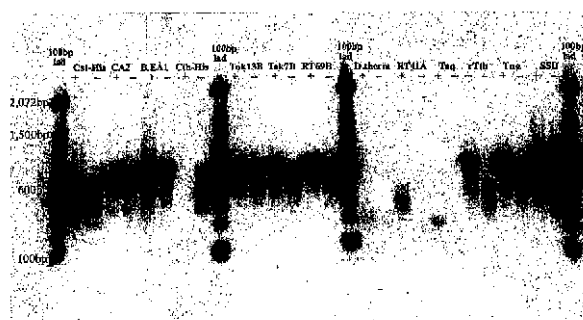
【 図 5 】



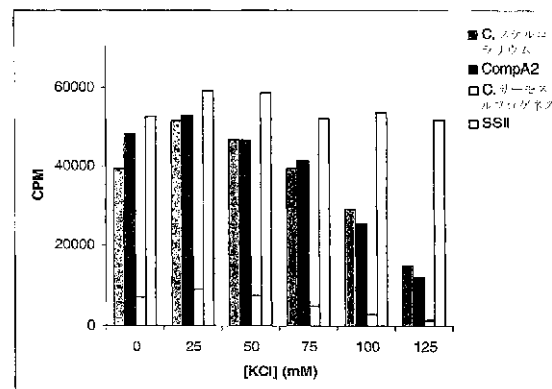
【 図 6 】



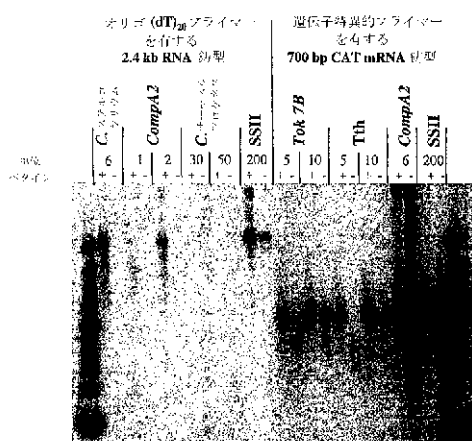
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 7 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/29264												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>														
IPC(7) : C12N 9/12; C12P 19/34; C12Q 1/68 US CL : 435/194, 183, 252.3, 320.1, 6, 15, 91.1, 91.2; 530/350; 536/23.1, 23.2, 23.7 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) U.S. : 435/194, 183, 252.3, 320.1, 6, 15, 91.1; 530/350; 536/23.1, 23.2, 23.7														
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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet														
<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 --- Y	US 5,744,312 A (MAMONE et al.) 28 April 1998 (28.04.1998), see entire document.	1-14, 16-18, 26-31, 39-42, 50-56, 65-69, 77, 89-98, 102-103, 107-113, ----- 15, 19-25, 32-38, 43- 49, 57-64, 70-76, 78- 88, 99-101, 104-106, 114-122												
Y	US 5,948,614 A (CHAATTERJEE) 07 September 1999 (07.09.1999), see entire document.	1-122												
Y	BRONNENMEIER et al., Structure of the Clostridium stercorarium gene celY encoding the exo-1,4-beta glucanase Avicelase II, Microbiology, March 1997, Vol 143, pages 891-898, see entire document.	1-122												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	"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													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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													
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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													
"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)	"&" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"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 05 September 2003 (05.09.2003)		Date of mailing of the international search report 08 OCT 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Richard G Hutson Telephone No. (703) 308-0196												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/29264

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	SUNNA et al., A novel thermostable multinomial 1,4-beta-xylanase from <i>Caldibacillus cellulovorans</i> and effect of its xylan-binding domain on enzyme activity, <i>Microbiology</i> , November 2000, Vol. 146, pages 2947-2955, see entire document.	1-122
Y	SUZUKI et al., Low Fidelity Mutants in the O-Helix of <i>Thermus aquaticus</i> DNA Polymerase I, <i>Journal of Biological Chemistry</i> , April 1997, Vol. 272, No. 17, pages 11228-11235, see entire document.	1-122

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/29264

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-22 for the species covered by Tables 2 and 6
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**
☐  
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/29264

**BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-5, 81-83, drawn to an isolated nucleic acid, vectors, hosts cells and expression of a polymerase.

Group 2, claim(s) 6-15, 39-65, 78-80, 90-93, 97-122, drawn to a polymerase protein and kits comprising said polymerase protein.

Group 3, claim(s) 16-27, 84-88, drawn to a method of sequencing a DNA molecule.

Group 4, claim(s) 28-38, 89, drawn to a method of amplifying a doublestranded DNA molecule.

Group 5, claim(s) 66-77, 94-95, drawn to a method of synthesizing a DNA molecule.

Group 6, claim(s) 96, drawn to a method of reverse transcribing a RNA molecule.

This application contains claims directed to more than one species of the generic invention. These species are deemed to lack unity of invention because they are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

In order for more than one species to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Each additional species searched beyond the first recited species, SEQ ID NO: 1, will cost applicants an additional \$ 210.00 fee.

The species are as follows:

The nucleic acid molecules encoding a polypeptide disclosed in any one of Tables 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, or 24.

The claims are deemed to correspond to the species listed above in the following manner:

The following claim(s) are generic: 1-122

The inventions listed as Groups 1 through 6 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Mamone et al. (U.S. Patent No. 5,744,312) teach a isolated nucleic acid sequence comprising a nucleic acid sequence which has at least 80% identity to forty contiguous amino acids disclosed in any one of Tables 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, or 24, wherein the polypeptide has a nucleotide polymerase activity. Specifically, Mamone et al. teach an isolated nucleic acid that encodes a polymerase that comprises is at least 85% (34 of 40 amino acids at position 63-103 of the polypeptide of Table 2) identical to forty contiguous amino acids disclosed in Table 2. Thus the shared technical feature of the different groups is not a special technical feature.

The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Each of the species of nucleic acid sequences which encode a polypeptide selected from Tables 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, or 24 are different molecules and therefore share no special technical feature.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/29264

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**

EAST, STN, Medline, Biosis, Caplus, Embase, Japio, Patoswo, Patosep, Scisearch

Search Terms, DNA/RNA Polymerase(s), SEQ ID NOs: 2-4, (amino acid sequences of Tables 1, 2, 5 and 6), polynucleotide, polypeptide, methods of sequencing, amplifying, synthesizing, transcribing DNA and RNA molecules, *Clostridium stercorarium*, *Caldibacillus cellulovorans*

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 9/10	C 1 2 Q 1/68	Z
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 N 5/00	A

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジェラルド ゲイリー

アメリカ合衆国 メリーランド州 フレデリック ウィリアム ドライブ 8 3 9 3

(72) 発明者 シャンディルヤ ハリーニ

アメリカ合衆国 メリーランド州 ニュー マーケット トゥウェイン ドライブ 6 1 1 5

(72) 発明者 グリフィシス キャサリン レイチェル

オーストラリア国 ニュー サウス ウェールズ州 シドニー ホーンズビー グレニグレス ク  
レセント 1 7

(72) 発明者 ギブス モアランド デイビッド

オーストラリア国 ニュー サウス ウェールズ州 シドニー マースフィールド ウォーターロ  
ー ロード 1 8 4 ユニット 1 5

(72) 発明者 パーグクイスト ピーター レオナルド

オーストラリア国 ニュー サウス ウェールズ州 シドニー チャッツウッド モーブレイ ロ  
ード 3 7 7 ユニット 5

(72) 発明者 ボッター ジェイソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン マルコス アーミスタッド アベニュー 1 2 4 6

F ターム (参考) 4B024 AA11 AA20 BA10 CA01 CA04 CA11 GA11 HA01 HA08 HA19

4B050 CC01 CC04 DD02 HH01 KK01 LL03 LL05

4B063 QA11 QQ42 QQ52 QR08 QR42 QR50 QR56 QR62 QS25 QS34

4B065 AA23Y AB01 AC14 BA02 CA29 CA46 CA60