

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7326497号

(P7326497)

(45)発行日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(24)登録日 令和5年8月4日(2023.8.4)

(51)国際特許分類

F I

C 1 1 D 3/386(2006.01)

C 1 1 D 3/386

Z N A

C 1 1 D 1/02 (2006.01)

C 1 1 D 1/02

C 1 1 D 17/08 (2006.01)

C 1 1 D 17/08

C 1 1 D 17/06 (2006.01)

C 1 1 D 17/06

C 1 2 N 15/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/10 2 0 0 Z

請求項の数 12 (全170頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-576326(P2021-576326)

(86)(22)出願日 令和2年6月23日(2020.6.23)

(65)公表番号 特表2022-537215(P2022-537215
A)

(43)公表日 令和4年8月24日(2022.8.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/070166

(87)国際公開番号 WO2020/264552

(87)国際公開日 令和2年12月30日(2020.12.30)

審査請求日 令和3年12月21日(2021.12.21)

(31)優先権主張番号 201911024935

(32)優先日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(31)優先権主張番号 201911052910

(32)優先日 令和1年12月19日(2019.12.19)

最終頁に続く

(73)特許権者 590005058

ザ プロクター アンド ギャンブル カン
パニーTHE PROCTER & GAMBLE
COMPANYアメリカ合衆国オハイオ州、シンシナテ
ィー、ワン プロクター アンド ギャン
ブル プラザ (番地なし)One Procter & Gamble
Plaza, Cincinnati,
OH 45202, United Sta
tes of America

(74)代理人 100110423

弁理士 曾我 道治

(74)代理人 100111648

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミラーゼバリエントを含む洗浄組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

洗浄組成物であって、

a) 番号付けのために配列番号1を使用して、N3E、N3F、N3H、N3L、N3Q、N3T、N3Vの置換の1つを含む、 α -アミラーゼ活性を有する親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエントであって、前記バリエントは、配列番号1のポリペプチドに対して、少なくとも90%であるが100%未満の配列同一性を有し、前記バリエントが α -アミラーゼ活性を有し、前記 α -アミラーゼバリエントが配列番号1の親ポリペプチドに対して、改善された特性を有し、前記バリエントが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置R37A、R176Q、T225Y、F262P、N283P、S303C、S303D、S303G、S303M、S303N、S303T、S303V、S303Y、Y368C、N395D、H407T、I410H、R415C、H421A、G435M、N475C、G477A、及びG477Hに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上をさらに含む、 α -アミラーゼバリエントと、b) 洗浄助剤と、を含む、洗浄組成物。

【請求項2】

前記組成物が、0.1重量%～60重量%の1種以上の界面活性剤を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記親ポリペプチドに対して改善された特性が、比活性の増加である、請求項1又は2

に記載の組成物。

【請求項 4】

前記改善された特性が、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 1 の前記親ポリペプチドと比較したときに、改善係数 (IF) > 1.0 として測定される比活性の増加である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 α -アミラーゼバリエントが、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 R 181、G 182、D 183、及び G 184 に対応する 1 つの位置に欠失を更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記親ポリペプチドが、配列番号 1 のポリペプチドと少なくとも 95 % であるが 100 % 未満の配列同一性を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の α -アミラーゼバリエントである前記バリエントが、配列番号 1 の親 α -アミラーゼポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも 95 % であるが 100 % 未満の配列同一性を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの追加の酵素を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、液体又は粉末洗濯洗剤組成物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、液体又は粉末食器洗浄組成物である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

表面を処理する方法であって、(i) 水と、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の洗浄組成物と、を含む水性洗浄液を形成することと、(ii) 前記表面を、前記水性洗浄液を用いて処理することと、(iii) 前記表面をすすぐことと、を含む、方法。

【請求項 12】

洗濯、又は食器洗浄及び工業洗浄を含む硬質表面洗浄などの洗浄プロセスにおける、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(配列リストの参照)

本明細書は、コンピュータ可読形態での配列表を含む。このコンピュータ可読形態は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、アミラーゼ酵素を含む洗浄組成物、それらを製造する方法、及びそれらを使用する方法に関する。本発明の組成物及び方法は、家庭用洗浄又は処理組成物、特に、手洗い及び自動の洗濯組成物並びに／又は手洗い及び自動の食器洗浄組成物を含む、洗濯組成物及び食器洗浄組成物において使用するのに好適である。本発明は、洗濯物の洗浄に特に有用である。

【背景技術】

【0003】

α -アミラーゼ (α -1, 4-グルカン-4-グルカノヒドロラーゼ、E.C. 3.2.1.1) は、デンプン並びに他の直鎖状及び分岐状 1, 4-グルコシドオリゴ糖及び多糖類の加水分解を触媒する酵素の一群を構成する。これらは長年にわたって家庭用洗浄組

10

20

30

40

50

成物での使用が知られており、これにはバチルス・リケニフォルミス (*B. licheniformis*) から得られる最初の細菌由来 α -アミラーゼ (別名 *Termamyl*、アルカリアミラーゼ) が含まれ、例えば AA560 (国際公開第 2000/060060 号) 及び SP707 (Tsukamoto et al., 1988, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 151: 25-31 に記載される) によるものが挙げられる。これら及び他のアミラーゼを改変して、洗剤中の安定性を改善することが知られている。例えば、国際公開第 96/23873 号は、このアミラーゼの安定性を改善するために、SP707 (国際公開第 96/23873 号の配列番号 7) のアミノ酸 181+182 又はアミノ酸 183+184 を欠失させることを開示している。国際公開第 96/23873 号は、M202 を例えばロイシンに置換することによって SP707 アミラーゼを修飾して、分子を酸化に対して安定化させることを更に開示している。

10

【0004】

洗剤配合者にとっては、洗浄組成物の有効性を、特に環境に優しい方法で改善することが常に課題となっている。環境上の理由から、好ましくはしばしばより少量の水及び／又はより低い温度を使用する急速洗浄サイクルにおいても有効であるような洗剤組成物を提供することもまた、ますます重要になっている。したがって、親ポリペプチドと比較した場合に、比活性などの改善された特性を呈するデンプン分解酵素を有することが望ましい。特に、好ましいデンプン分解酵素は、低温下で機能することができ、同時に、より低い温度及び／又はより短い洗浄サイクルで良好な洗浄を可能にするための比活性 (デンプン分解活性)、安定性、及び／又は洗浄性能などの他の望ましい特性を保持又は増加させることが望ましい。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開第 2000/060060 号

国際公開第 96/23873 号

【非特許文献】

【0006】

【文献】Tsukamoto et al., 1988, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 151: 25-31

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、本発明の目的は、親ポリペプチドと比較したときに、比活性などの改善された特性を呈する α -アミラーゼバリエントを含む洗浄組成物を提供することであって、これは、低温での洗浄、食器洗浄及び／又はクリーニングプロセスにおいて使用することができる。本発明の更なる目的は、親 α -アミラーゼと比較して、又は配列番号 1、2、3、4、5、6、7、若しくは 8 のいずれかの α -アミラーゼを含有する洗浄組成物と比較して、低温で改善された洗浄性能を有する α -アミラーゼバリエントを含有する洗浄組成物を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、洗浄組成物であって、

(a) 親 α -アミラーゼポリペプチドの α -アミラーゼバリエントであって、バリエントが、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、1

50

59、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含み、当該バリエーションが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、少なくとも60%、例えば、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエーションが当該親ポリペプチドに対して改善された特性を有する、 α -アミラーゼバリエーションと、

(b) 好ましくは0.001~99.999、好ましくは0.01~99.9重量%の量の洗浄助剤と、

を含む、洗剤組成物を提供する。

【0009】

本発明はまた、洗浄組成物であって、

(a) 親 α -アミラーゼポリペプチドのバリエーションであって、i) 番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を有し、ii) 番号付けのために配列番号1を使用して、位置R181、G182、D183、及びG184に対応す

る親 α -アミラーゼの1つ又は好ましくは2つ以上の位置に欠失を有し、(iii) 当該 α -アミラーゼバリエーションが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも60%、例えば少なくとも65%、例えば少なくとも70%、例えば少なくとも75%、例えば少なくとも80%、例えば少なくとも85%、例えば少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、(iv) 当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、(v) α -アミラーゼバリエーションが当該親ポリペプチドに対して改善された特性を有する、バリエーションと、

好ましくは0.001~99.999、好ましくは0.01~99.9重量%の量の洗浄助剤と、を含む、洗浄組成物を提供する。

【0010】

本発明はまた、洗浄組成物を製造する方法を提供し、この方法は、親 α -アミラーゼポリペプチドのアミラーゼバリエーションを得ることであって、a) 番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を導入する工程と、b) 好ましくは、番号付けのために配列番号1を使用して、親 α -アミラーゼの当該位置R181、G182、D183、及びG184の1つ又は好ましくは2つ以上の位置に欠失を導入する工程と、を含み、これにより、当該方法が、当該親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエーションを提供し、当該バリエーションが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも60%、例えば少なくとも65%、例えば少なくとも70%、例えば少なくとも75%、例えば少なくとも80%、例えば少なくとも85%、例えば少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエーションが当該親ポリペプチドに対して改善された特性を有する、得ることと、 α -アミラーゼバリエーションと洗浄助剤とを混合することと、を含む。

【0011】

本発明はまた、表面、好ましくは織物を処理する方法を提供し、この方法は、

(i) 水と、本明細書に記載のアミラーゼと、洗浄助剤と、を含む、水性洗浄液を形成することと、

(i i) 表面を、水性洗浄液を用いて、好ましくは5若しくは60℃、好ましくは10～40℃、又は好ましくは最大35℃の温度で、より好ましくは30℃以下の温度で、又は20℃以下の温度で処理することと、

(i i i) 表面をすすぐことと、を含む。

【0012】

本明細書における組成物及び方法は、繊維又は布地、例えば単独又は混紡（例えばポリコットン）の形態であり得る、綿及び／又は合成繊維（例えばポリエステル、ナイロンなど）を含む表面を処理するのに特に有用である。本発明は更に、汚れ（特にデンプン又はその他の炭水化物含有の汚れ）を洗浄若しくは除去するための、上記に記述される組成物の使用又は方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

対立遺伝子バリエーション：用語「対立遺伝子バリエーション」とは、同じ染色体座を占める遺伝子の2つ以上の代替形態のうちのいずれかを意味する。対立遺伝子変異は、変異によって自然発生し、個体群内の多形性をもたらす得る。遺伝子の変異はサイレント（コード化されたポリペプチドが変化しない）であり得、改変されたアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードしてもよい。ポリペプチドの対立遺伝子バリエーションは、遺伝子の対立遺伝子バリエーションによってコード化されたポリペプチドである。

【0014】

α -アミラーゼ：用語「 α -アミラーゼ」（ α -1, 4-グルカン-4-グルカノヒドロラーゼ、E.C.3.2.1.1）は、デンプン並びに他の直鎖状及び分岐状1, 4-グルコシドオリゴ糖及び多糖類の加水分解を触媒する酵素の一群を構成する。一態様では、本発明において有用な α -アミラーゼバリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16及び／又は17のポリペプチドの α -アミラーゼ活性の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%であるが100%未満を有する。

【0015】

α -アミラーゼ活性：本発明の目的では、 α -アミラーゼ活性は、実施例セクションに記載されている手順に従って決定される。 α -アミラーゼ活性は、実施例2に記載されるマイクロスワッチアッセイを使用する方法に従って決定することができる。

【0016】

アミノ酸：本明細書で使用される用語「アミノ酸」は、標準的な20個の遺伝的にコードされたアミノ酸、及び「d」形態の（天然の「l」形態と比較した場合）それらの対応する立体異性体、オメガアミノ酸、他の天然に生じるアミノ酸、非従来型アミノ酸（例えば、 α , α -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸など）、及び化学的に誘導体化されたアミノ酸を含む。1つ以上のアミノ酸の化学誘導体は、官能性側基との反応によって獲得され得る。このような誘導体化された分子としては、例えば、遊離アミノ基が誘導体化されて、アミン塩酸塩、p-トルエンシルホニル基、カルボキシベンゾキシ基、セブチルオキシカルボニル基、クロロアセチル基、又はホルミル基を形成する分子が挙げられる。遊離カルボキシル基は、塩、メチル及びエチルエステル、又は他の種類のエステル及びヒドラジドを形成するために誘導体化されてもよい。遊離ヒドロキシル基は、O-アシル又はO-アルキル誘導体を形成するために誘導体化されてもよい。また、化学誘導体としては、20個の標準アミノ酸の天然に生じるアミノ酸誘導体を含むペプチドも含まれる。例えば、4-ヒドロキシプロリンが、プロリンの代わりに使用されてもよく、5-ヒドロキシリジンが、リジンの代わりに使用されてもよく、3-メチルヒスチジンが、ヒスチジンの代わりに使用されてもよく、ホモセリンが、セリンの代わりに使用されてもよく、オルニチンが、リジンの代わりに使用されてもよい。誘導体はまた、必要な活性が維持される限り、1つ以上の付加又は欠失を含むペプチドも含む。他の含まれる修飾は、アミド化、アミノ末端アシル化（例えば、アセチル化又はチオグリコール酸アミド化）、

10

20

30

40

50

末端カルボキシルアミド化（例えば、アンモニア又はメチルアミンによる）などの末端修飾である。

【0017】

「アラニン」又は「Ala」又は「A」などのようにアミノ酸が具体的に列挙されている場合、他のものが明示されていない限り、その用語は、L-アラニン及びD-アラニンの両方を指す。他の非従来型アミノ酸はまた、所望の機能特性がポリペプチドによって保持される限り、本発明のポリペプチドに好適な構成成分であってもよい。示されるペプチドについて、各コードされたアミノ酸残基は、適切な場合、従来のアミノ酸の慣用名に対応する単一の文字表記によって表される。一実施形態では、本発明のポリペプチドは、L-アミノ酸を含むか、又はそれからなる。

10

【0018】

cDNA：用語「cDNA」は、真核細胞から得られる成熟したスプライシングされたmRNA分子からの逆転写によって調製できるDNA分子を意味する。cDNAは、対応するゲノムDNA中に存在し得るイントロン配列を欠く。初期の一次RNA転写物は、スプライシングされた成熟mRNAとして現れる前に、スプライシングを含む一連のプロセッシングをとおして加工されるmRNAの前駆体である。

【0019】

コード配列：用語「コード配列」は、ポリヌクレオチドであって、そのバリエーションのアミノ酸配列を直接特定するポリヌクレオチドを意味する。コード配列の境界は、一般にオープンリーディングフレームで決定され、通常、ATG、GTG、及びTTGなどの開始コドンで開始し、TAA、TAG、及びTGAなどの終止コドンで終了する。コード配列は、DNA、cDNA、合成、又は組み換えポリヌクレオチドであり得る。

20

【0020】

制御配列：用語「制御配列」は、本明細書に使用されるバリエーションをコードしているポリヌクレオチドの発現に必要な核酸配列を意味する。各制御配列は、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドに対してネイティブ（すなわち、同じ遺伝子に由来する）であっても外来（すなわち、異なる遺伝子に由来する）であってもよく、又は互いに対してネイティブであっても外来であってもよい。このような制御配列としては、リーダー、ポリアデニル化配列、プロペプチド配列、プロモータ、シグナルペプチド配列、及び転写ターミネータが挙げられるが、これらに限定されない。制御配列は、最低限、プロモータと、転写及び翻訳終止シグナルとを含む。制御配列は、制御配列とバリエーションをコードしているポリヌクレオチドのコード領域とのライゲーションを促進する特異的制限酵素部位を導入する目的のためのリンカーを備えていてもよい。

30

【0021】

対応する：本明細書で使用される用語「対応する」は、参照する配列の特定のアミノ酸を決定する方法を指し、特定のアミノ酸配列に対する参照が行われる。例えば、本発明の目的のために、特定のアミノ酸位置への参照がなされるとき、当業者は、別のアミノ酸配列を、参照がなされたアミノ酸配列に整列させることができ、これにより、どの特定のアミノ酸が別のアミノ酸配列において関心対象であり得るかを決定することができるであろう。別のアミノ酸配列の、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17に記載される配列との、又は本明細書に列挙される任意の他の配列とのアラインメントは、本明細書の他の箇所に記載されている。代替的なアラインメント方法が使用されてもよく、当業者には周知である。

40

【0022】

酵素洗剤効果：本明細書で使用される用語「酵素洗剤効果」は、酵素を含まない同じ洗剤と比較して、酵素が洗剤に追加し得る有利な効果を指す。酵素によって提供され得る重要な洗剤効果は、洗濯及び／又は洗浄後に可視的な汚れを全く又はほとんど伴わない染み除去、洗濯プロセス中に放出される汚れの再付着の予防又は低減（再付着防止としても知られる）、元々白色であったが、繰り返し使用及び洗浄した結果、灰色又は黄味があった外観を得た織物の白色度を完全に又は部分的に回復させること（ホワイトニングとしても

50

知られる)である。汚れの再付着の触媒的染み除去又は防止に直接関係しない織物ケア効果も、酵素洗剤効果にとって重要であり得る。このような織物ケア効果の例としては、1つの布地から別の布地への、又は同じ布地の別の部分への移染の防止又は低減(移染防止又は裏汚れ防止としても知られる)、ピリング傾向を減少させるか、又は既に存在する毛玉若しくは毛羽立ちを除去するための布地表面からの突出繊維又は破断繊維の除去(抗ピリング)、布地の柔軟性の改善、布地の色の澄明化、及び布地又は衣類の繊維に捕捉された粒子状汚れの除去、が挙げられる。酵素漂白は、更なる酵素洗剤効果であり、この触媒活性は、過酸化水素又は他の過酸化物などの漂白成分の形成を触媒するために一般的に使用される。

【0023】

発現：用語「発現」は、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾、及び分泌が挙げられるがこれらに限定されない、バリエーションの産生に含まれる任意の工程を含む。

【0024】

発現ベクター：用語「発現ベクター」は、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドを含む直鎖状又は環状のDNA分子を意味し、それを発現させる追加のヌクレオチドに操作可能に連結している。

【0025】

フラグメント：用語「フラグメント」は、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドのアミノ及び／又はカルボキシル末端から1つ以上の(例えば、数個の)アミノ酸が欠失したポリペプチドを意味し、ここで、フラグメントは、 α -アミラーゼ活性を有する。一態様では、フラグメントは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17の少なくとも200個の連続するアミノ酸残基、例えば、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17の少なくとも300個の連続するアミノ酸残基、又は少なくとも350個の連続するアミノ酸残基、又は少なくとも400個の連続するアミノ酸残基、又は少なくとも450個の連続するアミノ酸残基を含有する。

【0026】

硬質表面洗浄：本明細書で使用される用語「硬質表面洗浄」は、硬質表面を洗浄することを指し、硬質表面は、床、テーブル、壁、屋根などを含んでよく、並びに自動車(自動車洗浄)及び食器(食器洗浄)などの硬質物体の表面を含み得る。食器洗浄には、皿、カップ、グラス、ボウル、スプーン、ナイフ、フォークなどのカトラリー、サービング器具、セラミック、プラスチック、金属、陶磁器、ガラス及びアクリルなどの洗浄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

高ストリンジェンシー：用語「高ストリンジェンシー条件」は、長さが少なくとも100ヌクレオチドのプロープに関して、標準的なサザンブロットティング手順に従って12～24時間、5X SSPE、0.3% SDS、200マイクログラム/mLの剪断及び変性されたサケ精子DNA、並びに50%ホルムアミドにおける42℃でのプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションを意味する。最後に、2X SSC、65℃の0.2% SDSを使用して、担体材料をそれぞれ15分間3回洗浄する。宿主細胞：用語「宿主細胞」とは、本明細書に記載のポリヌクレオチドを含む核酸コンストラクト又は発現ベクターを用いて、形質転換、トランスフェクション、形質導入などをしやすい任意の細胞型を意味する。用語「宿主細胞」は、複製中に生じた変異に起因する、親細胞とは同一ではない親細胞の任意の後代を包含する。

【0028】

改善された特性：用語「改善された特性」は、本明細書において、親 α -アミラーゼと比較して改善されたバリエーションに関連する特性として定義される。そのような改善された特性としては、アミロース分解活性の増加、触媒効率の向上、触媒速度の向上、化学安定性の増大、酸化安定性の増大、pH活性の増加、pH安定性の増大、比活性の増加、基質

10

20

30

40

50

結合の増加、基質の切断の増加、基質特異性の増加、基質安定性の増加、表面特性の向上、熱活性の増加、熱安定性の向上、汚れ性能などの洗浄性能の向上が挙げられ、例えば、デンプン含有汚れに対する性能、染み除去、灰色化防止、安定性（例えば熱安定性、pH安定性、又はビルダー（キレート剤を含む）の存在下での安定性、粉末、液体、若しくはゲル状洗剤配合物若しくは食器洗浄組成物中での安定性、改変された温度依存性性能及び活性プロファイル、pH活性、基質特異性、製品特異性、及び化学的安定性が挙げられるが、これらに限定されない。改善された特性は、本明細書で定義及び説明されるもののいずれかであり得る。本明細書における1つの好ましい改善された特性は、比活性の増加である。具体的には、改善された比活性とは、モデル洗剤A組成物中で測定された改善された比活性を指し得る。改善係数（IF）は、1超、好ましくは少なくとも1.1、又は少なくとも1.2、又は少なくとも1.3である。

10

【0029】

改善された洗浄性能：用語「改善された洗浄性能」は、本明細書において、親 α -アミラーゼの洗浄性能、及び／又は配列番号1又は配列番号2に対する本発明のアミラーゼの洗浄性能の改変を示すものとして定義される。改変は、例えば、染み除去の向上として表れ得る。アミラーゼバリエントが、親ポリペプチドに対して改善された特性を有する場合、洗浄性能が改善される。これは、モデルA洗剤組成物において決定され得る。改善係数（IF）は、好ましくは少なくとも1.1、少なくとも1.2、少なくとも1.3である。

【0030】

単離された：用語「単離された」は、自然に発生しない形態又は環境中の物質を意味する。単離された物質の非限定的な例としては、（1）天然に発生しない任意の物質、（2）天然に関連付けられる自然発生の構成成分の1つ以上若しくはすべてから少なくとも部分的に除去された、任意の酵素、バリエント、核酸、タンパク質、ペプチド、若しくは補因子を含むが、これらに限定されない任意の物質、（3）天然に見出される物質に対して、人為的に修飾された任意の物質、又は（4）天然に関連付けられる他の成分に対して、物質の量を増加させることによって（例えば、物質をコードする遺伝子の複数のコピー；物質をコードしている遺伝子に天然に関連付けられるプロモータよりも強力なプロモータの使用）修飾された任意の物質、を含む。単離された物質は、発酵ブロス試料中に存在してもよい。一態様では、本発明は、単離された α -アミラーゼバリエントに関する。

20

【0031】

単離ポリヌクレオチド：用語「単離ポリヌクレオチド」は、人為的に修飾されたポリヌクレオチドを意味する。一態様では、単離ポリヌクレオチドは、アガロース電気泳動によって決定したとき、少なくとも1%純粋、例えば、少なくとも5%純粋、少なくとも10%純粋、少なくとも20%純粋、少なくとも40%純粋、少なくとも60%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも90%純粋、及び少なくとも95%純粋である。ポリヌクレオチドは、ゲノム、cDNA、RNA、半合成、合成起源、又はこれらの任意の組み合わせであってもよい。

30

【0032】

単離バリエント：用語「単離バリエント」は、人為的に修飾されたバリエントを意味する。一態様では、バリエントは、SDS-PAGEによって決定したとき、少なくとも1%純粋、例えば、少なくとも5%純粋、少なくとも10%純粋、少なくとも20%純粋、少なくとも40%純粋、少なくとも60%純粋、少なくとも80%純粋、及び少なくとも90%純粋である。

40

【0033】

低温：「低温」は、5～40℃、好ましくは5～35℃、好ましくは5～30℃、より好ましくは5～25℃、より好ましくは5～20℃、最も好ましくは5～15℃、特に5～10℃の温度である。好ましい一実施形態では、「低温」は、10～35℃、好ましくは10～30℃、又は10～25℃、又は10～20℃、又は10～15℃の温度である。

【0034】

成熟ポリペプチド：用語「成熟ポリペプチド」は、翻訳後、及び任意の翻訳後修飾後、

50

例えば、N末端プロセッシング、C末端切断、グリコシル化、リン酸化後の最終形態のポリペプチドを意味する。当該技術分野において、宿主細胞は、同じポリヌクレオチドによって発現される2つ以上の異なる成熟ポリペプチド（すなわち、異なるC末端及び／又はN末端アミノ酸を伴う）の混合物を生成し得ることが、当該技術分野において既知である。

【0035】

成熟ポリペプチドコード配列：用語「成熟ポリペプチドコード配列」は、 α -アミラーゼ活性を有する成熟ポリペプチドをコードしているポリヌクレオチドを意味する。

【0036】

修飾：本明細書におけるポリペプチドの文脈において、用語「修飾」は、参照アミノ酸配列（すなわち、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17）内の1つ以上のアミノ酸が、別のアミノ酸での置換によって、アミノ酸の挿入によって、又は欠失によって、好ましくは少なくとも1つの欠失によって、改変されることを意味する。用語「修飾」、「改変」、及び「変異」は、互換的に使用され、同じ意味及び目的を構成し得る。

【0037】

中程度のストリンジェンシー条件：用語「中程度のストリンジェンシー条件」は、長さが少なくとも100ヌクレオチドのプロンプに関して、標準的なサザンブロッティング手順に従って12～24時間、5X SSPE、0.3% SDS、200マイクログラム/mLの剪断及び変性されたサケ精子DNA、並びに35%ホルムアミドにおける42℃でのプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションを意味する。最後に、2X SSC、55℃の0.2% SDSを使用して、担体材料をそれぞれ15分間3回洗浄する。

【0038】

変異体：用語「変異体」は、バリエントをコードするポリヌクレオチドを意味する。

【0039】

核酸コンストラクト：用語「核酸コンストラクト」は、天然に存在する遺伝子から単離されたか若しくは修飾しなければ自然界には存在しない様式で核酸のセグメントを含有するように修飾された、又は合成である、1つ以上の制御配列を含有する、一本鎖又は二本鎖のいずれかである核酸分子を意味する。核酸コンストラクトという用語は、核酸コンストラクトが本発明のコード配列の発現に必要な制御配列を含有する場合、用語「表現カセット」と同義である。

【0040】

操作可能に連結される：用語「操作可能に連結される」は、制御配列がコード配列の発現を指示するように、ポリヌクレオチドのコード配列に対して適切な位置に制御配列が配置される構成を意味する。

【0041】

親又は親 α -アミラーゼ：本明細書で使用する用語「親」又は「親 α -アミラーゼ」は、本発明のバリエント α -アミラーゼを産生するために修飾がなされる α -アミラーゼを意味する。この用語はまた、本発明のバリエントが比較されるポリペプチドを指す。親は、自然発生（野生型）ポリペプチドであってもよく、又は任意の好適な手段によって調製されたそのバリエントであってもよい。例えば、親タンパク質は、アミノ酸配列において修飾又は改変された自然発生ポリペプチドのバリエントであってもよい。したがって、この親 α -アミラーゼは、1つ以上の（又は1つ若しくは複数の）アミノ酸置換、欠失及び／又は挿入を有し得る。したがって、この親 α -アミラーゼは、親 α -アミラーゼのバリエントであってもよい。親はまた、同じ染色体遺伝子座を占める遺伝子の2つ以上の代替形態のいずれかによりコードされるポリペプチドである対立遺伝子バリエントであってもよい。本明細書で使用する用語「親」又は「親 α -アミラーゼ」は、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16若しくは17の α -アミラーゼ、若しくはこれらのハイブリッド、又は配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16若しくは17のポリペプ

チドのいずれかに対して少なくとも60%の配列同一性を有する任意の α -アミラーゼを指す。親アミラーゼはまた、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のフラグメントを含むポリペプチドであってもよい。

【0042】

配列同一性：2つのアミノ酸配列間、又は2つのヌクレオチド配列間の関連性は、パラメータ「配列同一性」によって表される。

【0043】

本発明の目的では、2つのアミノ酸配列間の配列同一性は、EMBOSSパッケージ（EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277）のNeedleプログラムにおいて実施されるようなNeedleman-Wunschアルゴリズム（Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453）、好ましくはバージョン5.0.0又はそれ以降を用いて決定される。用いられるパラメータは、ギャップ開始ペナルティが10、ギャップ伸長ペナルティが0.5、及びEBL0SUM62（BL0SUM62のEMBOSSバージョン）置換マトリックスであり得る。「最長同一性（longest identity）」と表示されたNeedleの出力（-nobriefオプションを用いて得られる）を同一率として用い、これは以下のように計算される。

$(\text{同一残基} \times 100) / (\text{アラインメントの長さ} - \text{アラインメント中のギャップの総数})$

【0044】

あるいは、用いられる任意のパラメータは、ギャップ開始ペナルティが10、ギャップ伸長ペナルティが0.5、及びEDNAFULL（NCBI NUC4.4のEMBOSSバージョン）置換マトリックスであり得る。「最長同一性（longest identity）」と表示されたNeedleの出力（-nobriefオプションを用いて得られる）を同一率として用い、これは以下のように計算される。

$(\text{同一デオキシリボヌクレオチド} \times 100) / (\text{アラインメントの長さ} - \text{アラインメント中のギャップの総数})$

【0045】

デンプン除去プロセス：「デンプン除去プロセス」という表現は、デンプンが織物から除去される洗浄プロセス、例えば、洗濯のような織物洗浄などにおいて、デンプンが除去される（又は変換される）任意の種類のプロセスに関する。デンプン除去プロセスはまた、食器洗浄などの硬質表面洗浄であってもよく、又は工業的若しくは業務的洗浄などの一般的な洗浄プロセスであってもよい。この表現はまた、一般的に、他のデンプン除去プロセス又はデンプン変換、エタノール生産、デンプン液化、織物湯通し、紙及びパルプ生産、ビール製造、並びに洗剤も含む。

【0046】

サブシーケンス：用語「サブシーケンス」は、成熟ポリペプチドコード配列の5' - 及び／又は3' - 末端から欠失した1つ以上の（例えば、数個の）ヌクレオチドを有するポリヌクレオチドを意味し、ここで、サブシーケンスは、 α -アミラーゼ活性を有するフラグメントをコードする。

【0047】

実質的に純粋なポリヌクレオチド：「実質的に純粋なポリヌクレオチド」は、他の外来性又は不必要なヌクレオチドを含まず、かつ遺伝子組み換えされたポリペプチド生産システム内での使用に好適な形態にあるポリヌクレオチド製剤を意味する。用語「実質的に純粋なバリエーション」は、10重量%以下、8重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、1重量%以下、及び0.5重量%以下のネイティブに又は組み換えで結合している他のポリヌクレオチド材料を含有する。しかしながら、実質的に純粋なポリヌクレオチドは、プロモータ及びターミネータのような天然に存在する5' - 及び3' - 非翻訳領域を含んでいてもよい。いくつかの態様では、実質的に純

10

20

30

40

50

粹なポリヌクレオチドは、重量によって決定したとき、少なくとも90%純粋、例えば、少なくとも92%純粋、少なくとも94%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、少なくとも99%純粋、及び少なくとも99.5%純粋であることが好ましい。本発明のポリヌクレオチドは、好ましくは実質的に純粋な形態である。

【0048】

実質的に純粋なバリエーション：用語「実質的に純粋なバリエーション」は、10重量%以下、8重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、1重量%以下、及び0.5重量%以下のネイティブに又は組み換えで結合している他のポリペプチド材料を含有する調製品を意味する。好ましくは、バリエーションは、調製品中に存在する全ポリペプチド材料の重量により、少なくとも92%純粋、例えば、少なくとも94%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、少なくとも99%純粋、少なくとも99.5%純粋、及び少なくとも100%純粋である。本発明のバリエーションは、好ましくは実質的に純粋な形態である。これは、例えば、バリエーションを周知の組み換え方法によって又は古典的な精製法によって調製することにより達成することができる。

【0049】

織物：織物サンプルCS-27は、Center For Testmaterials BV (P. O. Box 120, 3133 KT Vlaarding en, the Netherlands) から入手される。

【0050】

織物ケア効果：本明細書で使用される用語「織物ケア効果」は、触媒的染み除去又は汚れの再付着の防止に直接関係しないものとして定義され、酵素洗剤効果にとっても重要である。このようなケア効果の例としては、1つの織物から別の織物への、又は同じ織物の別の部分への移染の防止又は低減（移染防止又は裏汚れ防止とも呼ばれる効果）、ピリング傾向を減少させるか、又は既に存在する毛玉若しくは毛羽立ちを除去するための織物表面からの突出繊維又は破断繊維の除去（抗ピリングとも呼ばれる効果）、織物の柔軟性の改善、織物の色の澄明化、及び織物の繊維に捕捉された粒子状汚れの除去、が挙げられる。酵素漂白は、更なる酵素洗剤効果であり、この触媒活性は、過酸化水素又は他の過酸化物質又は他の漂白物質などの漂白成分の形成を触媒するために一般的に使用される。

【0051】

バリエーション：用語「バリエーション」又は「ポリペプチドバリエーション」又は「 α -アミラーゼバリエーション」は、親又は野生型アミラーゼに対する1つ以上の（例えば、いくつかの）位置において改変／変異、すなわち、置換、挿入、及び／又は欠失を含む、 α -アミラーゼ活性を有するポリペプチドを意味する。好ましくは、バリエーションは、50未満の改変を含み、より好ましくは30未満の改変を含む。改変 α -アミラーゼは、親 α -アミラーゼの改変によるヒトの介入によって得られる。置換は、ある位置を占有するアミノ酸を異なるアミノ酸で置き換えることを意味し、欠失は、ある位置を占有するアミノ酸の除去を意味し、挿入は、ある位置を占有するアミノ酸に隣接させ、その直後に、1〜3個のアミノ酸を付加することを意味する。本明細書の α -アミラーゼバリエーションは、配列番号1〜17に示されるポリペプチドの α -アミラーゼ活性の少なくとも20%、例えば、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%であるが100%未満を有する。

【0052】

「非常に高いストリンジェンシー条件」は、長さが少なくとも100ヌクレオチドのプロンプトに関して、標準的なサザンブロットティング手順に従って12〜24時間、5X S S P E、0.3% S D S、200マイクログラム／m Lの剪断及び変性されたサケ精子D N A、並びに50%ホルムアミドにおける42℃でのプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションを意味する。最後に、2X S S C、70℃の0.2% S D Sを使用して、担体材料をそれぞれ15分間3回洗浄する。

【0053】

「非常に低いストリンジェンシー条件」は、長さが少なくとも100ヌクレオチドのプロープに関して、標準的なサザンブロットング手順に従って12～24時間、5X S S P E、0.3% S D S、200マイクログラム／mLの剪断及び変性されたサケ精子D N A、並びに25%ホルムアミドにおける42℃でのプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションを意味する。最後に、2×S S C、45℃の0.2% S D Sを使用して、担体材料をそれぞれ15分間3回洗浄する。

【0054】

野生型酵素：「野生型」α-アミラーゼという用語は、自然界に見られる細菌、酵母菌又は糸状菌などの自然発生微生物によって発現されるα-アミラーゼを意味する。

10

【0055】

用語「洗浄性能」は、一般的に、例えば、食器洗浄時の硬質表面洗浄の洗浄を含むが、洗濯などの織物上での洗浄性能、並びに工業的及び業務的洗浄も含む。改善された洗浄性能は、本明細書の定義に記載のデルタ強度を比較することによって測定することができる。

【0056】

バリエーション指定の取り決め

本発明の目的では、配列番号1に開示されるポリペプチドは、別のα-アミラーゼ中の対応するアミノ酸残基を決定するのに使用される。したがって、言及されたすべての位置及び特定の置換は、配列番号1で使用される番号付けを指す。しかしながら、当業者であれば、本明細書に開示される任意の他の配列を使用して、別のα-アミラーゼポリペプチドにおける対応するアミノ酸残基を決定してもよいことを認識するであろう。別のα-アミラーゼのアミノ酸配列を配列番号1に開示されている成熟ポリペプチドとアラインメントし、そのアラインメントに基づいて、配列番号1に開示されている成熟ポリペプチド中の任意のアミノ酸残基に対応するアミノ酸位置番号を、EMBOSSパッケージ（EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277）の好ましくはバージョン5.0.0以上のNeedleプログラムにおいて実施される、Needleman-Wunschアルゴリズム（Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453）を使用して決定する。用いられるパラメータは、ギャップ開始ペナルティが10、ギャップ伸長ペナルティが0.5、及びEBLOSUM62（BLOSUM62のEMBOSSバージョン）置換マトリックスである。

20

30

【0057】

別のα-アミラーゼにおける対応するアミノ酸残基の同定は、限定するものではないが、MUSCLE（log予測による多重配列比較；バージョン3.5以上；Edgar, 2004, Nucleic Acids Research 32: 1792-1797）、MAFFT（バージョン6.857以上；Katoh and Kuma, 2002, Nucleic Acids Research 30: 3059-3066、Katoh et al., 2005, Nucleic Acids Research 33: 511-518、Katoh and Toh, 2007, Bioinformatics 23: 372-374、Katoh et al., 2009, Methods in Molecular Biology 537: 39-64、Katoh and Toh, 2010, Bioinformatics 26: 1899-1900）、及びClustalW（1.83以上；Thompson et al., 1994, Nucleic Acids Research 22: 4673-4680）を使用するEMBOSS EMM A、を含むいくつかのコンピュータプログラムを使用して、複数のポリペプチド配列をアラインメントすることにより、決定することができる。

40

【0058】

他のα-アミラーゼが配列番号1のポリペプチドから分岐しており、その結果、従来の配列に基づく比較がこれらの関係を検出できないとき（Lindahl and Eloff

50

sson, 2000, J. Mol. Biol. 295: 613-615)、他のペアワイズ配列比較アルゴリズムを使用してもよい。データベースを検索するためにポリペプチドファミリーの確率的表現(プロファイル)を利用するサーチプログラムを使用して、配列に基づく検索においてより大きな感度を得ることができる。例えば、PSI-BLASTプログラムは、反復データベース検索プロセスをとおしてプロファイルを作成し、遠縁ホモログを検出することができる(Atschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402)。ポリペプチドのファミリー又はスーパーファミリーが、タンパク質構造データベースにおいて1つ以上の表現を有する場合、更に大きな感度を得ることができる。GentHEADER(Jones, 1999, J. Mol. Biol. 287: 797-815; McGuffin and Jones, 2003, Bioinformatics 19: 874-881)などのプログラムは、クエリー配列の構造的折り畳みを予測するニューラルネットワークへのインプットとして、様々な情報源(PSI-BLAST、二次構造予測、構造的アラインメントプロファイル、及び溶媒和物電位)からの情報を利用する。同様に、Gough et al., 2000, J. Mol. Biol. 313: 903-919の方法を使用して、未知の構造の配列を、SCOPデータベース中に存在するスーパーファミリーのモデルとアラインメントすることができる。次に、これらアラインメントを、ポリペプチドのホモロジーモデルを作成するために使用することができ、その目的のために開発された様々なツールを使用して、このようなモデルを精度について評価することができる。

【0059】

既知の構造のタンパク質については、構造的アラインメントを検索し、作成するために、いくつかのツール及び情報源を利用可能である。例えば、タンパク質のSCOPスーパーファミリーは、構造的にアラインメントされており、これらのアラインメントは、アクセス可能であり、ダウンロード可能である。ディスタンスアラインメントマトリックス(Holm and Sander, 1998, Proteins 33: 88-96)又はコンビナトリアルエクステンション(Shindyalov and Bourne, 1998, Protein Engineering 11: 739-747)などの様々なアルゴリズムを使用して2つ以上のタンパク質構造体をアラインメントすることができ、これらアルゴリズムの実行は、更に、可能性のある構造的ホモログを見つけるために、対象構造について構造データベースにクエリーを行うために利用することができる(例えば、Holm and Park, 2000, Bioinformatics 16: 566-567)。

【0060】

本発明の α -アミラーゼバリエーションを説明する際、参照を簡略化するために、以下に記載の命名法を適応する。一般に認められているIUPACの1文字又は3文字アミノ酸略記を用いる。

【0061】

置換：アミノ酸置換については、以下の命名法：オリジナルのアミノ酸、位置、置換されたアミノ酸を使用する。したがって、位置226における例えばスレオニンのアラニンでの置換は、「Thr226Ala」又は「T226A」と表される。複数の変異は、マーク(「+」)を付加することによって区切られ、例えば、「Gly205Arg+Ser411Phe」若しくは「G205R+S411F」は、位置205及び411において、それぞれ、グリシン(G)をアルギン(R)で、及びセリン(S)をフェニルアラニン(F)で置換することを表す。

【0062】

欠失：アミノ酸欠失については、以下の命名法：オリジナルのアミノ酸、位置、*を使用する。したがって、位置181におけるグリシンの欠失は、「Ser181*」又は「S181*」と表記される。複数の欠失は、加法記号(「+」)によって区切られ、例えば、「Ser181*+Thr182*」又は「S181*+T182*」である。

【0063】

挿入：アミノ酸挿入に関しては、次の命名法、すなわち、元のアミノ酸、位置、元のアミノ酸、挿入されたアミノ酸、が使用される。したがって、位置 195 における例えばグリシンの後のリジンの挿入は、「G l y 195 G l y L y s」又は「G 195 G K」と表される。複数のアミノ酸の挿入は、[元のアミノ酸、位置、元のアミノ酸、挿入されたアミノ酸 # 1、挿入されたアミノ酸 # 2 ; など] と表される。例えば、位置 195 におけるグリシンの後のリジン及びアラニンの挿入は、「G l y 195 G l y L y s A l a」又は「G 195 G K A」と表される。

【0064】

このような場合、挿入されるアミノ酸残基は、挿入されるアミノ酸残基に先行するアミノ酸残基の位置番号に小文字を付加することによって付番される。上記の例では、配列は、次のようになり得る。

【0065】

【表 1】

親:	バリエーション:
195	195 195a 195b
G	G-K-A

【0066】

複数の改変：複数の改変を含むバリエーションは、更なる記号（「+」）を付加することにより区切られ、例えば、「A r g 170 T y r + G l y 195 G l u」又は「R 170 Y + G 195 E」は、それぞれ、位置 170 及び 195 におけるアルギニン及びグリシンのチロシン及びグルタミン酸での置換を表す。

【0067】

異なる複数の改変：異なる複数の改変がある位置で導入され得る場合、異なる複数の改変は、コンマにより区切られ、例えば、「A r g 170 T y r , G l u」は、位置 170 におけるアルギニンのチロシン又はグルタミン酸での置換を表す。したがって、「T y r 167 G l y , A l a + A r g 170 G l y , A l a」は、次のバリエーション：

「T y r 167 G l y + A r g 170 G l y」、「T y r 167 G l y + A r g 170 A l a」、「T y r 167 A l a + A r g 170 G l y」、及び「T y r 167 A l a + A r g 170 A l a」を表す。

【0068】

発明の詳細な説明

バリエーション

本発明の洗浄組成物は、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、

10

20

30

40

50

385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含む、 α -アミラーゼバリエントを含み、当該バリエントは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエントが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエントが当該親に対して改善された特性を有する。

10

【0069】

このバリエントは、親 α -アミラーゼのアミノ酸配列に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0070】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号1に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

20

【0071】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号2に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

30

【0072】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号3に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0073】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号4に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

40

【0074】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号5に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0075】

別の一実施形態では、このバリエントは、配列番号6に対して、少なくとも60%、少

50

【 0 0 7 6 】

10

【 0 0 7 8 】

20

【 0 0 8 0 】

30

40

【 0 0 8 3 】

50

、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0084】

別の一実施形態では、このバリエーションは、配列番号16に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0085】

別の一実施形態では、このバリエーションは、配列番号17に対して、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%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0086】

一態様では、本発明のバリエーションにおける修飾の数は、1~20、例えば1~10又は1~5、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の修飾である。

【0087】

このバリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478のいずれかに対応する2つ又は3つ以上の位置に置換を含み得、更に、当該バリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0088】

このバリエーションは、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、1

28、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478のいずれかに対応する4つ以上の位置に置換を含み得る。

【0089】

このバリエーションは、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478のいずれかに対応する5つ以上の位置に置換を含み得る。

【0090】

このバリエーションは、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、2

10

20

30

40

50

6 2、2 6 3、2 6 5、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 7 9、2 8 0、2 8 1、2 8 3、2 8 4、2 8 7、2 9 2、2 9 4、2 9 6、2 9 8、2 9 9、3 0 0、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 1 0、3 1 1、3 1 3、3 1 4、3 1 5、3 1 9、3 2 0、3 2 1、3 2 2、3 2 3、3 2 4、3 3 4、3 3 7、3 3 9、3 4 0、3 4 2、3 4 4、3 4 5、3 4 6、3 4 7、3 5 0、3 5 9、3 6 0、3 6 1、3 6 2、3 6 3、3 6 4、3 6 8、3 7 2、3 7 5、3 8 0、3 8 2、3 8 3、3 8 4、3 8 5、3 8 7、3 8 8、3 9 1、3 9 3、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 5、4 0 6、4 0 7、4 1 0、4 1 5、4 1 6、4 1 8、4 2 1、4 2 2、4 2 3、4 3 3、4 3 4、4 3 5、4 3 8、4 3 9、4 4 6、4 4 7、4 4 9、4 5 0、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 5 8、4 6 0、4 6 1、4 6 2、4 6 5、4 6 6、4 6 7、4 6 9、4 7 1、4 7 3、4 7 5、4 7 6、4 7 7、及び 4 7 8 のいずれかに対応する 6 つ又は 7 つ又は 8 つ又は 9 つ又は 1 0 以上の位置に置換を含み得る。

10

【0 0 9 1】

このバリエーションは、位置 3、5、7、8、1 6、1 8、2 5、2 6、2 9、3 0、3 5、3 7、4 0、4 1、4 3、4 6、5 0、5 7、6 0、6 8、7 1、7 3、7 4、7 8、8 1、8 4、8 6、8 7、9 0、9 1、9 3、9 7、9 8、1 0 3、1 0 5、1 1 0、1 1 1、1 1 3、1 1 4、1 1 6、1 1 7、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 5、1 2 6、1 2 8、1 2 9、1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 5、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 9、1 5 9、1 6 1、1 6 2、1 6 5、1 6 7、1 6 9、1 7 1、1 7 6、1 7 7、1 7 9、1 8 0、1 8 1、1 8 5、1 8 6、1 8 7、1 9 5、1 9 6、1 9 7、2 0 4、2 0 6、2 0 8、2 1 1、2 1 6、2 1 8、2 1 9、2 2 5、2 2 8、2 3 0、2 3 1、2 3 5、2 4 2、2 4 3、2 4 7、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 7、2 5 9、2 6 0、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 5、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 7 9、2 8 0、2 8 1、2 8 3、2 8 4、2 8 7、2 9 2、2 9 4、2 9 6、2 9 8、2 9 9、3 0 0、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 1 0、3 1 1、3 1 3、3 1 4、3 1 5、3 1 9、3 2 0、3 2 1、3 2 2、3 2 3、3 2 4、3 3 4、3 3 7、3 3 9、3 4 0、3 4 2、3 4 4、3 4 5、3 4 6、3 4 7、3 5 0、3 5 9、3 6 0、3 6 1、3 6 2、3 6 3、3 6 4、3 6 8、3 7 2、3 7 5、3 8 0、3 8 2、3 8 3、3 8 4、3 8 5、3 8 7、3 8 8、3 9 1、3 9 3、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 5、4 0 6、4 0 7、4 1 0、4 1 5、4 1 6、4 1 8、4 2 1、4 2 2、4 2 3、4 3 3、4 3 4、4 3 5、4 3 8、4 3 9、4 4 6、4 4 7、4 4 9、4 5 0、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 5 8、4 6 0、4 6 1、4 6 2、4 6 5、4 6 6、4 6 7、4 6 9、4 7 1、4 7 3、4 7 5、4 7 6、4 7 7、及び 4 7 8 に対応する 1 1 以上の位置、最大各位置に置換を含み得る。

20

30

【0 0 9 2】

好ましい置換は、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 N 3 A、N 3 C、N 3 D、N 3 E、N 3 F、N 3 G、N 3 H、N 3 L、N 3 P、N 3 Q、N 3 S、N 3 T、N 3 V、T 5 E、G 7 E、G 7 F、G 7 H、G 7 K、G 7 L、G 7 P、G 7 R、G 7 S、G 7 T、G 7 V、G 7 W、T 8 S、H 1 6 D、H 1 6 R、P 1 8 D、P 1 8 L、P 1 8 N、N 2 5 T、R 2 6 Y、D 2 9 N、D 3 0 F、R 3 5 P、R 3 7 A、R 3 7 N、T 4 0 A、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 H、T 4 0 I、T 4 0 K、T 4 0 N、T 4 0 V、T 4 0 W、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4 1 H、A 4 1 I、A 4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 T、A 4 1 V、A 4 1 Y、W 4 3 E、P 4 6 A、G 5 0 M、G 5 0 P、G 5 0 Q、G 5 7 A、G 5 7 S、A 6 0 E、A 6 0 S、A 6 0 V、E 6 8 F、E 6 8 Y、Q 7 1 F、G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7 3 L、G 7 3 Q、G 7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W、T 7 4 F、K 7 8 S、K 7 8 T、T 8 1 M、Q 8 4 I、Q 8 4 W、Q 8 4 Y、E 8 6 K、E 8 6 S、S 8 7 G、S 8 7 L、S 8 7 P、H 9 0 P、A 9 1 Q、A 9 1 V、A 9 1 W、K 9 3 V、V 9 7 C、V 9 7 H、Q 9 8 E、Q 9 8 F、Q 9 8 G、Q 9 8 I、Q 9 8 K、Q 9 8 L、Q 9 8 M、Q 9 8 R、Q 9 8 T、Q 9 8 Y、V 1 0 3 C、V 1 0 3 G、V 1 0 3 S、M 1 0 5 F、G 1 1 0 K、G 1 1 0 R、A 1 1 1 E、A 1 1 1

40

50

Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A1
19H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、
N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132
I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S1
32Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、
Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137
Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W1
40N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、
K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145
I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G1
49F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、
W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169
Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I1
77P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、
R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185
W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A2
04F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、
E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225
K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L2
30F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、
Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250
Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R2
54H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、
N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257
P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V、K2
59W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、
M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262
I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F2
62S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W、
A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P、K281
H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W284E、W2
84G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W284Q、
W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K、S287
L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P292L、P2
92M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y298E、
N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E、S303
F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S303Q、S3
03T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A310N、
K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E、G315
M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H321F、H3
21K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P322C、
P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C、M323
D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M323P、M3
23R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H324I、
H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L340
M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I、Q3
45N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W347H、
W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P350
N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359S、R3
59W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361D、

10

20

30

40

50

Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置における置換から選択され、更に当該バリエーションは、配列番号1又は配列番号2又は配列番号3又は配列番号4又は配列番号5又は配列番号6又は配列番号7又は配列番号8又は配列番号9又は配列番号10又は配列番号11又は配列番号12又は配列番号13又は配列番号14又は配列番号15又は配列番号16又は配列番号17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0093】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E

10

20

30

40

50

68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G
73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q
84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A
91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q
98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V
103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E
、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V11
7F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N
126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H
、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S13
2V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y
135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W
、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W14
0M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K
142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H
、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G14
7D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V
165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V
、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I17
7H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R
181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V
、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N19
7Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P
211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H
、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L23
0C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y
243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S
、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R25
4F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N
255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G
、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K25
9V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M
261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H
、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F26
2R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A
263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P
、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W28
4E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W
284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K
、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P29
2L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y
298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E
、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S30
3Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A
310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E
、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H32
1F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P
322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C
、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M32
3P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H

10

20

30

40

50

3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y
、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7
5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N
4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V
、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7
7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号1のポリペプチドに対し
て、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%、少なくとも95%、少なくとも9
6%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未
満の配列同一性を有する。

【0094】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N
3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N
3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G
7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P
18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T

10

20

30

40

50

40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T
40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A
41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G
50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E
68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G
73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q
84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A
91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q
98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V
103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E
、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V11
7F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N
126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H
、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S13
2V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y
135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W
、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W14
0M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K
142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H
、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G14
7D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V
165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V
、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I17
7H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R
181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V
、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N19
7Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P
211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H
、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L23
0C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y
243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S
、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R25
4F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N
255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G
、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K25
9V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M
261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H
、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F26
2R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A
263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P
、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W28
4E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W
284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K
、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P29
2L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y
298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E
、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S30
3Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A
310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E
、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H32

10

20

30

40

50

1 F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P
322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C
、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M32
3P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H
324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V
、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V34
4I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W
347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C
、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R35
9S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q
361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N
、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q36
1Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y
363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W
、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y37
2G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K
383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N
、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E39
1M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N
395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H
、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F40
5S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I
410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y
、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N41
8V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P
422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G
、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N42
3V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P
434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A
、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W43
9I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W
439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D
、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N45
7E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G
460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A
、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N46
5T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W
469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y
、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N47
5C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N
475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V
、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G47
7S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号2のポリペプチドに対し
て、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%、少なくとも95%、少なくとも9
6%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未
満の配列同一性を有する。

【0095】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N

10

20

30

40

50

3 C、N3 D、N3 E、N3 F、N3 G、N3 H、N3 L、N3 P、N3 Q、N3 S、N
3 T、N3 V、T5 E、G7 E、G7 F、G7 H、G7 K、G7 L、G7 P、G7 R、G
7 S、G7 T、G7 V、G7 W、T8 S、H16 D、H16 R、P18 D、P18 L、P
18 N、N25 T、R26 Y、D29 N、D30 F、R35 P、R37 A、R37 N、T
40 A、T40 C、T40 D、T40 E、T40 G、T40 H、T40 I、T40 K、T
40 N、T40 V、T40 W、A41 C、A41 D、A41 E、A41 H、A41 I、A
41 K、A41 N、A41 R、A41 T、A41 V、A41 Y、W43 E、P46 A、G
50 M、G50 P、G50 Q、G57 A、G57 S、A60 E、A60 S、A60 V、E
68 F、E68 Y、Q71 F、G73 D、G73 H、G73 I、G73 L、G73 Q、G
73 S、G73 T、G73 W、T74 F、K78 S、K78 T、T81 M、Q84 I、Q
84 W、Q84 Y、E86 K、E86 S、S87 G、S87 L、S87 P、H90 P、A
91 Q、A91 V、A91 W、K93 V、V97 C、V97 H、Q98 E、Q98 F、Q
98 G、Q98 I、Q98 K、Q98 L、Q98 M、Q98 R、Q98 T、Q98 Y、V
103 C、V103 G、V103 S、M105 F、G110 K、G110 R、A111 E
、A111 Q、A113 T、T114 M、T114 V、N116 C、N116 Y、V11
7 F、A119 H、A119 L、A119 Y、V120 E、E121 I、N125 S、N
126 I、N128 E、Q129 T、I131 Y、S132 A、S132 D、S132 H
、S132 I、S132 K、S132 L、S132 P、S132 R、S132 T、S13
2 V、S132 Y、G133 E、G133 L、G133 T、G133 V、Y135 C、Y
135 D、Y135 E、Y135 P、I137 D、I137 N、I137 Q、I137 W
、I137 Y、E138 S、E138 V、A139 L、W140 A、W140 D、W14
0 M、W140 N、W140 P、W140 S、W140 T、W140 V、T141 G、K
142 E、K142 N、F143 H、F143 I、F143 M、F145 G、F145 H
、F145 I、F145 L、F145 S、P146 A、P146 H、P146 N、G14
7 D、G149 F、G149 K、W159 A、W159 E、H161 W、F162 T、V
165 P、W167 D、W167 G、W167 P、Q169 L、Q169 P、Q169 V
、Q169 Y、R171 P、R176 E、R176 Q、R176 V、R176 Y、I17
7 H、I177 P、K179 A、K179 M、K179 V、F180 D、F180 G、R
181 D、R181 E、R181 G、R181 M、R181 Y、K185 T、K185 V
、K185 W、A186 D、W187 T、N195 Y、G196 D、N197 V、N19
7 Y、A204 F、A204 H、A204 L、V206 N、M208 D、P211 C、P
211 M、E216 L、R218 Q、R219 V、T225 D、T225 F、T225 H
、T225 K、T225 L、T225 N、T225 R、T225 Y、L228 V、L23
0 C、L230 F、D231 G、D231 T、D231 V、I235 A、K242 L、Y
243 D、Y243 M、Y243 N、R247 G、R247 P、R247 S、L250 S
、L250 Y、T251 D、H252 P、V253 F、V253 S、R254 D、R25
4 F、R254 H、R254 P、R254 T、R254 V、R254 W、N255 C、N
255 F、N255 P、T257 A、T257 C、T257 D、T257 E、T257 G
、T257 P、T257 Q、T257 S、T257 W、T257 Y、K259 P、K25
9 V、K259 W、K259 Y、E260 V、M261 D、M261 F、M261 P、M
261 R、M261 S、M261 W、F262 A、F262 C、F262 E、F262 H
、F262 I、F262 K、F262 L、F262 N、F262 P、F262 Q、F26
2 R、F262 S、F262 T、F262 V、F262 W、A263 E、A263 H、A
263 W、A265 Q、L272 W、G273 Q、A274 D、L279 I、N280 P
、K281 H、K281 I、K281 S、N283 P、W284 A、W284 D、W28
4 E、W284 G、W284 I、W284 K、W284 M、W284 N、W284 P、W
284 Q、W284 S、W284 T、W284 V、W284 Y、S287 I、S287 K
、S287 L、S287 P、S287 R、S287 T、S287 V、S287 Y、P29
2 L、P292 M、P292 Y、H294 N、H294 S、N296 T、Y298 D、Y
298 E、N299 T、A300 G、S303 A、S303 C、S303 D、S303 E

10

20

30

40

50

、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H321F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M323P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうち1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号3のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96

10

20

30

40

50

%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0096】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W

10

20

30

40

50

2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y
、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7
5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N
4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V
、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7

10

20

30

40

50

7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの置換うちの1つ以上を含み、更に該バリエーションは、配列番号4のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0097】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置 N 3 A、N 3 C、N 3 D、N 3 E、N 3 F、N 3 G、N 3 H、N 3 L、N 3 P、N 3 Q、N 3 S、N 3 T、N 3 V、T 5 E、G 7 E、G 7 F、G 7 H、G 7 K、G 7 L、G 7 P、G 7 R、G 7 S、G 7 T、G 7 V、G 7 W、T 8 S、H 1 6 D、H 1 6 R、P 1 8 D、P 1 8 L、P 1 8 N、N 2 5 T、R 2 6 Y、D 2 9 N、D 3 0 F、R 3 5 P、R 3 7 A、R 3 7 N、T 4 0 A、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 H、T 4 0 I、T 4 0 K、T 4 0 N、T 4 0 V、T 4 0 W、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4 1 H、A 4 1 I、A 4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 T、A 4 1 V、A 4 1 Y、W 4 3 E、P 4 6 A、G 5 0 M、G 5 0 P、G 5 0 Q、G 5 7 A、G 5 7 S、A 6 0 E、A 6 0 S、A 6 0 V、E 6 8 F、E 6 8 Y、Q 7 1 F、G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7 3 L、G 7 3 Q、G 7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W、T 7 4 F、K 7 8 S、K 7 8 T、T 8 1 M、Q 8 4 I、Q 8 4 W、Q 8 4 Y、E 8 6 K、E 8 6 S、S 8 7 G、S 8 7 L、S 8 7 P、H 9 0 P、A 9 1 Q、A 9 1 V、A 9 1 W、K 9 3 V、V 9 7 C、V 9 7 H、Q 9 8 E、Q 9 8 F、Q 9 8 G、Q 9 8 I、Q 9 8 K、Q 9 8 L、Q 9 8 M、Q 9 8 R、Q 9 8 T、Q 9 8 Y、V 1 0 3 C、V 1 0 3 G、V 1 0 3 S、M 1 0 5 F、G 1 1 0 K、G 1 1 0 R、A 1 1 1 E、A 1 1 1 Q、A 1 1 3 T、T 1 1 4 M、T 1 1 4 V、N 1 1 6 C、N 1 1 6 Y、V 1 1 7 F、A 1 1 9 H、A 1 1 9 L、A 1 1 9 Y、V 1 2 0 E、E 1 2 1 I、N 1 2 5 S、N 1 2 6 I、N 1 2 8 E、Q 1 2 9 T、I 1 3 1 Y、S 1 3 2 A、S 1 3 2 D、S 1 3 2 H、S 1 3 2 I、S 1 3 2 K、S 1 3 2 L、S 1 3 2 P、S 1 3 2 R、S 1 3 2 T、S 1 3 2 V、S 1 3 2 Y、G 1 3 3 E、G 1 3 3 L、G 1 3 3 T、G 1 3 3 V、Y 1 3 5 C、Y 1 3 5 D、Y 1 3 5 E、Y 1 3 5 P、I 1 3 7 D、I 1 3 7 N、I 1 3 7 Q、I 1 3 7 W、I 1 3 7 Y、E 1 3 8 S、E 1 3 8 V、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、W 1 4 0 D、W 1 4 0 M、W 1 4 0 N、W 1 4 0 P、W 1 4 0 S、W 1 4 0 T、W 1 4 0 V、T 1 4 1 G、K 1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1 4 5 G、F 1 4 5 H、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、P 1 4 6 N、G 1 4 7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1 W、F 1 6 2 T、V 1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1 6 9 P、Q 1 6 9 V、Q 1 6 9 Y、R 1 7 1 P、R 1 7 6 E、R 1 7 6 Q、R 1 7 6 V、R 1 7 6 Y、I 1 7 7 H、I 1 7 7 P、K 1 7 9 A、K 1 7 9 M、K 1 7 9 V、F 1 8 0 D、F 1 8 0 G、R 1 8 1 D、R 1 8 1 E、R 1 8 1 G、R 1 8 1 M、R 1 8 1 Y、K 1 8 5 T、K 1 8 5 V、K 1 8 5 W、A 1 8 6 D、W 1 8 7 T、N 1 9 5 Y、G 1 9 6 D、N 1 9 7 V、N 1 9 7 Y、A 2 0 4 F、A 2 0 4 H、A 2 0 4 L、V 2 0 6 N、M 2 0 8 D、P 2 1 1 C、P 2 1 1 M、E 2 1 6 L、R 2 1 8 Q、R 2 1 9 V、T 2 2 5 D、T 2 2 5 F、T 2 2 5 H、T 2 2 5 K、T 2 2 5 L、T 2 2 5 N、T 2 2 5 R、T 2 2 5 Y、L 2 2 8 V、L 2 3 0 C、L 2 3 0 F、D 2 3 1 G、D 2 3 1 T、D 2 3 1 V、I 2 3 5 A、K 2 4 2 L、Y 2 4 3 D、Y 2 4 3 M、Y 2 4 3 N、R 2 4 7 G、R 2 4 7 P、R 2 4 7 S、L 2 5 0 S、L 2 5 0 Y、T 2 5 1 D、H 2 5 2 P、V 2 5 3 F、V 2 5 3 S、R 2 5 4 D、R 2 5 4 F、R 2 5 4 H、R 2 5 4 P、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 C、N 2 5 5 F、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G、T 2 5 7 P、T 2 5 7 Q、T 2 5 7 S、T 2 5 7 W、T 2 5 7 Y、K 2 5 9 P、K 2 5 9 V、K 2 5 9 W、K 2 5 9 Y、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M 2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F 2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6

10

20

30

40

50

2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A
2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7 2 W、G 2 7 3 Q、A 2 7 4 D、L 2 7 9 I、N 2 8 0 P
、K 2 8 1 H、K 2 8 1 I、K 2 8 1 S、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8
4 E、W 2 8 4 G、W 2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W
2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y

10

20

30

40

50

、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号5のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0098】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G

10

20

30

40

50

、 T 2 5 7 P、 T 2 5 7 Q、 T 2 5 7 S、 T 2 5 7 W、 T 2 5 7 Y、 K 2 5 9 P、 K 2 5
9 V、 K 2 5 9 W、 K 2 5 9 Y、 E 2 6 0 V、 M 2 6 1 D、 M 2 6 1 F、 M 2 6 1 P、 M
2 6 1 R、 M 2 6 1 S、 M 2 6 1 W、 F 2 6 2 A、 F 2 6 2 C、 F 2 6 2 E、 F 2 6 2 H
、 F 2 6 2 I、 F 2 6 2 K、 F 2 6 2 L、 F 2 6 2 N、 F 2 6 2 P、 F 2 6 2 Q、 F 2 6
2 R、 F 2 6 2 S、 F 2 6 2 T、 F 2 6 2 V、 F 2 6 2 W、 A 2 6 3 E、 A 2 6 3 H、 A
2 6 3 W、 A 2 6 5 Q、 L 2 7 2 W、 G 2 7 3 Q、 A 2 7 4 D、 L 2 7 9 I、 N 2 8 0 P
、 K 2 8 1 H、 K 2 8 1 I、 K 2 8 1 S、 N 2 8 3 P、 W 2 8 4 A、 W 2 8 4 D、 W 2 8
4 E、 W 2 8 4 G、 W 2 8 4 I、 W 2 8 4 K、 W 2 8 4 M、 W 2 8 4 N、 W 2 8 4 P、 W
2 8 4 Q、 W 2 8 4 S、 W 2 8 4 T、 W 2 8 4 V、 W 2 8 4 Y、 S 2 8 7 I、 S 2 8 7 K
、 S 2 8 7 L、 S 2 8 7 P、 S 2 8 7 R、 S 2 8 7 T、 S 2 8 7 V、 S 2 8 7 Y、 P 2 9
2 L、 P 2 9 2 M、 P 2 9 2 Y、 H 2 9 4 N、 H 2 9 4 S、 N 2 9 6 T、 Y 2 9 8 D、 Y
2 9 8 E、 N 2 9 9 T、 A 3 0 0 G、 S 3 0 3 A、 S 3 0 3 C、 S 3 0 3 D、 S 3 0 3 E
、 S 3 0 3 F、 S 3 0 3 G、 S 3 0 3 H、 S 3 0 3 L、 S 3 0 3 M、 S 3 0 3 N、 S 3 0
3 Q、 S 3 0 3 T、 S 3 0 3 V、 S 3 0 3 Y、 G 3 0 5 E、 Y 3 0 7 S、 A 3 1 0 D、 A
3 1 0 N、 K 3 1 1 A、 K 3 1 1 C、 L 3 1 3 Q、 N 3 1 4 P、 N 3 1 4 S、 G 3 1 5 E
、 G 3 1 5 M、 G 3 1 5 V、 Q 3 1 9 C、 Q 3 1 9 E、 K 3 2 0 S、 K 3 2 0 W、 H 3 2
1 F、 H 3 2 1 K、 H 3 2 1 L、 H 3 2 1 R、 H 3 2 1 T、 H 3 2 1 V、 H 3 2 1 W、 P
3 2 2 C、 P 3 2 2 E、 P 3 2 2 H、 P 3 2 2 T、 P 3 2 2 Y、 M 3 2 3 A、 M 3 2 3 C
、 M 3 2 3 D、 M 3 2 3 E、 M 3 2 3 G、 M 3 2 3 H、 M 3 2 3 L、 M 3 2 3 N、 M 3 2
3 P、 M 3 2 3 R、 M 3 2 3 S、 M 3 2 3 T、 M 3 2 3 W、 M 3 2 3 Y、 H 3 2 4 A、 H
3 2 4 I、 H 3 2 4 P、 H 3 2 4 T、 H 3 2 4 W、 H 3 2 4 Y、 S 3 3 4 V、 G 3 3 7 V
、 L 3 4 0 M、 S 3 4 2 A、 S 3 4 2 G、 S 3 4 2 T、 V 3 4 4 A、 V 3 4 4 C、 V 3 4
4 I、 Q 3 4 5 N、 E 3 4 6 A、 W 3 4 7 A、 W 3 4 7 E、 W 3 4 7 F、 W 3 4 7 G、 W
3 4 7 H、 W 3 4 7 K、 W 3 4 7 N、 W 3 4 7 P、 W 3 4 7 R、 P 3 5 0 A、 P 3 5 0 C
、 P 3 5 0 N、 P 3 5 0 T、 R 3 5 9 C、 R 3 5 9 F、 R 3 5 9 G、 R 3 5 9 M、 R 3 5
9 S、 R 3 5 9 W、 E 3 6 0 D、 E 3 6 0 H、 E 3 6 0 P、 E 3 6 0 T、 E 3 6 0 W、 Q
3 6 1 D、 Q 3 6 1 H、 Q 3 6 1 I、 Q 3 6 1 K、 Q 3 6 1 L、 Q 3 6 1 M、 Q 3 6 1 N
、 Q 3 6 1 P、 Q 3 6 1 R、 Q 3 6 1 S、 Q 3 6 1 T、 Q 3 6 1 V、 Q 3 6 1 W、 Q 3 6
1 Y、 G 3 6 2 M、 Y 3 6 3 A、 Y 3 6 3 E、 Y 3 6 3 F、 Y 3 6 3 G、 Y 3 6 3 I、 Y
3 6 3 L、 Y 3 6 3 Q、 Y 3 6 3 R、 Y 3 6 3 S、 Y 3 6 3 T、 Y 3 6 3 V、 Y 3 6 3 W
、 P 3 6 4 C、 Y 3 6 8 C、 Y 3 6 8 Q、 Y 3 6 8 R、 Y 3 6 8 T、 Y 3 7 2 C、 Y 3 7
2 G、 Y 3 7 2 N、 Y 3 7 2 T、 P 3 7 5 Q、 P 3 7 5 T、 P 3 8 0 F、 M 3 8 2 I、 K
3 8 3 C、 K 3 8 3 L、 K 3 8 3 P、 K 3 8 3 T、 A 3 8 4 D、 A 3 8 4 N、 K 3 8 5 N
、 K 3 8 5 V、 D 3 8 7 C、 D 3 8 7 P、 D 3 8 7 R、 D 3 8 7 W、 P 3 8 8 I、 E 3 9
1 M、 R 3 9 3 K、 R 3 9 3 M、 N 3 9 5 C、 N 3 9 5 D、 N 3 9 5 K、 N 3 9 5 V、 N
3 9 5 W、 F 3 9 6 E、 F 3 9 6 G、 F 3 9 6 T、 A 3 9 7 V、 Y 3 9 8 E、 Q 4 0 1 H
、 H 4 0 2 S、 D 4 0 3 A、 D 4 0 3 E、 D 4 0 3 T、 F 4 0 5 C、 F 4 0 5 N、 F 4 0
5 S、 F 4 0 5 T、 D 4 0 6 V、 H 4 0 7 C、 H 4 0 7 Q、 H 4 0 7 T、 I 4 1 0 H、 I
4 1 0 M、 I 4 1 0 R、 I 4 1 0 W、 R 4 1 5 C、 R 4 1 5 L、 R 4 1 5 M、 R 4 1 5 Y
、 E 4 1 6 D、 E 4 1 6 F、 E 4 1 6 L、 E 4 1 6 N、 N 4 1 8 A、 N 4 1 8 P、 N 4 1
8 V、 H 4 2 1 A、 H 4 2 1 G、 H 4 2 1 L、 H 4 2 1 P、 H 4 2 1 Q、 H 4 2 1 Y、 P
4 2 2 D、 P 4 2 2 G、 P 4 2 2 I、 P 4 2 2 N、 P 4 2 2 Q、 P 4 2 2 S、 N 4 2 3 G
、 N 4 2 3 H、 N 4 2 3 I、 N 4 2 3 L、 N 4 2 3 M、 N 4 2 3 P、 N 4 2 3 Q、 N 4 2
3 V、 N 4 2 3 W、 N 4 2 3 Y、 G 4 3 3 A、 G 4 3 3 N、 G 4 3 3 S、 P 4 3 4 I、 P
4 3 4 L、 G 4 3 5 C、 G 4 3 5 L、 G 4 3 5 M、 G 4 3 5 T、 G 4 3 5 V、 K 4 3 8 A
、 K 4 3 8 I、 K 4 3 8 Q、 K 4 3 8 S、 K 4 3 8 V、 W 4 3 9 A、 W 4 3 9 D、 W 4 3
9 I、 W 4 3 9 K、 W 4 3 9 L、 W 4 3 9 N、 W 4 3 9 S、 W 4 3 9 T、 W 4 3 9 V、 W
4 3 9 Y、 K 4 4 6 A、 K 4 4 6 F、 A 4 4 7 D、 A 4 4 7 Y、 Q 4 4 9 T、 V 4 5 0 D
、 V 4 5 0 N、 H 4 5 2 L、 T 4 5 5 C、 T 4 5 5 M、 T 4 5 5 V、 N 4 5 7 D、 N 4 5
7 E、 N 4 5 7 I、 N 4 5 7 L、 N 4 5 7 V、 K 4 5 8 D、 K 4 5 8 L、 G 4 6 0 M、 G

10

20

30

40

50

460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号6のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0099】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y

10

20

30

40

50

2 4 3 D、Y 2 4 3 M、Y 2 4 3 N、R 2 4 7 G、R 2 4 7 P、R 2 4 7 S、L 2 5 0 S
、L 2 5 0 Y、T 2 5 1 D、H 2 5 2 P、V 2 5 3 F、V 2 5 3 S、R 2 5 4 D、R 2 5
4 F、R 2 5 4 H、R 2 5 4 P、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 C、N
2 5 5 F、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G
、T 2 5 7 P、T 2 5 7 Q、T 2 5 7 S、T 2 5 7 W、T 2 5 7 Y、K 2 5 9 P、K 2 5
9 V、K 2 5 9 W、K 2 5 9 Y、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M
2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H
、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F 2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6
2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A
2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7 2 W、G 2 7 3 Q、A 2 7 4 D、L 2 7 9 I、N 2 8 0 P
、K 2 8 1 H、K 2 8 1 I、K 2 8 1 S、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8
4 E、W 2 8 4 G、W 2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W
2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3

10

20

30

40

50

9 I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号7のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0100】

一態様では、バリエーション番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y

10

20

30

40

50

、 A 2 0 4 F、 A 2 0 4 H、 A 2 0 4 L、 V 2 0 6 N、 M 2 0 8 D、 P 2 1 1 C、 P 2 1
1 M、 E 2 1 6 L、 R 2 1 8 Q、 R 2 1 9 V、 T 2 2 5 D、 T 2 2 5 F、 T 2 2 5 H、 T
2 2 5 K、 T 2 2 5 L、 T 2 2 5 N、 T 2 2 5 R、 T 2 2 5 Y、 L 2 2 8 V、 L 2 3 0 C
、 L 2 3 0 F、 D 2 3 1 G、 D 2 3 1 T、 D 2 3 1 V、 I 2 3 5 A、 K 2 4 2 L、 Y 2 4
3 D、 Y 2 4 3 M、 Y 2 4 3 N、 R 2 4 7 G、 R 2 4 7 P、 R 2 4 7 S、 L 2 5 0 S、 L
2 5 0 Y、 T 2 5 1 D、 H 2 5 2 P、 V 2 5 3 F、 V 2 5 3 S、 R 2 5 4 D、 R 2 5 4 F
、 R 2 5 4 H、 R 2 5 4 P、 R 2 5 4 T、 R 2 5 4 V、 R 2 5 4 W、 N 2 5 5 C、 N 2 5
5 F、 N 2 5 5 P、 T 2 5 7 A、 T 2 5 7 C、 T 2 5 7 D、 T 2 5 7 E、 T 2 5 7 G、 T
2 5 7 P、 T 2 5 7 Q、 T 2 5 7 S、 T 2 5 7 W、 T 2 5 7 Y、 K 2 5 9 P、 K 2 5 9 V
、 K 2 5 9 W、 K 2 5 9 Y、 E 2 6 0 V、 M 2 6 1 D、 M 2 6 1 F、 M 2 6 1 P、 M 2 6
1 R、 M 2 6 1 S、 M 2 6 1 W、 F 2 6 2 A、 F 2 6 2 C、 F 2 6 2 E、 F 2 6 2 H、 F
2 6 2 I、 F 2 6 2 K、 F 2 6 2 L、 F 2 6 2 N、 F 2 6 2 P、 F 2 6 2 Q、 F 2 6 2 R
、 F 2 6 2 S、 F 2 6 2 T、 F 2 6 2 V、 F 2 6 2 W、 A 2 6 3 E、 A 2 6 3 H、 A 2 6
3 W、 A 2 6 5 Q、 L 2 7 2 W、 G 2 7 3 Q、 A 2 7 4 D、 L 2 7 9 I、 N 2 8 0 P、 K
2 8 1 H、 K 2 8 1 I、 K 2 8 1 S、 N 2 8 3 P、 W 2 8 4 A、 W 2 8 4 D、 W 2 8 4 E
、 W 2 8 4 G、 W 2 8 4 I、 W 2 8 4 K、 W 2 8 4 M、 W 2 8 4 N、 W 2 8 4 P、 W 2 8
4 Q、 W 2 8 4 S、 W 2 8 4 T、 W 2 8 4 V、 W 2 8 4 Y、 S 2 8 7 I、 S 2 8 7 K、 S
2 8 7 L、 S 2 8 7 P、 S 2 8 7 R、 S 2 8 7 T、 S 2 8 7 V、 S 2 8 7 Y、 P 2 9 2 L
、 P 2 9 2 M、 P 2 9 2 Y、 H 2 9 4 N、 H 2 9 4 S、 N 2 9 6 T、 Y 2 9 8 D、 Y 2 9
8 E、 N 2 9 9 T、 A 3 0 0 G、 S 3 0 3 A、 S 3 0 3 C、 S 3 0 3 D、 S 3 0 3 E、 S
3 0 3 F、 S 3 0 3 G、 S 3 0 3 H、 S 3 0 3 L、 S 3 0 3 M、 S 3 0 3 N、 S 3 0 3 Q
、 S 3 0 3 T、 S 3 0 3 V、 S 3 0 3 Y、 G 3 0 5 E、 Y 3 0 7 S、 A 3 1 0 D、 A 3 1
0 N、 K 3 1 1 A、 K 3 1 1 C、 L 3 1 3 Q、 N 3 1 4 P、 N 3 1 4 S、 G 3 1 5 E、 G
3 1 5 M、 G 3 1 5 V、 Q 3 1 9 C、 Q 3 1 9 E、 K 3 2 0 S、 K 3 2 0 W、 H 3 2 1 F
、 H 3 2 1 K、 H 3 2 1 L、 H 3 2 1 R、 H 3 2 1 T、 H 3 2 1 V、 H 3 2 1 W、 P 3 2
2 C、 P 3 2 2 E、 P 3 2 2 H、 P 3 2 2 T、 P 3 2 2 Y、 M 3 2 3 A、 M 3 2 3 C、 M
3 2 3 D、 M 3 2 3 E、 M 3 2 3 G、 M 3 2 3 H、 M 3 2 3 L、 M 3 2 3 N、 M 3 2 3 P
、 M 3 2 3 R、 M 3 2 3 S、 M 3 2 3 T、 M 3 2 3 W、 M 3 2 3 Y、 H 3 2 4 A、 H 3 2
4 I、 H 3 2 4 P、 H 3 2 4 T、 H 3 2 4 W、 H 3 2 4 Y、 S 3 3 4 V、 G 3 3 7 V、 L
3 4 0 M、 S 3 4 2 A、 S 3 4 2 G、 S 3 4 2 T、 V 3 4 4 A、 V 3 4 4 C、 V 3 4 4 I
、 Q 3 4 5 N、 E 3 4 6 A、 W 3 4 7 A、 W 3 4 7 E、 W 3 4 7 F、 W 3 4 7 G、 W 3 4
7 H、 W 3 4 7 K、 W 3 4 7 N、 W 3 4 7 P、 W 3 4 7 R、 P 3 5 0 A、 P 3 5 0 C、 P
3 5 0 N、 P 3 5 0 T、 R 3 5 9 C、 R 3 5 9 F、 R 3 5 9 G、 R 3 5 9 M、 R 3 5 9 S
、 R 3 5 9 W、 E 3 6 0 D、 E 3 6 0 H、 E 3 6 0 P、 E 3 6 0 T、 E 3 6 0 W、 Q 3 6
1 D、 Q 3 6 1 H、 Q 3 6 1 I、 Q 3 6 1 K、 Q 3 6 1 L、 Q 3 6 1 M、 Q 3 6 1 N、 Q
3 6 1 P、 Q 3 6 1 R、 Q 3 6 1 S、 Q 3 6 1 T、 Q 3 6 1 V、 Q 3 6 1 W、 Q 3 6 1 Y
、 G 3 6 2 M、 Y 3 6 3 A、 Y 3 6 3 E、 Y 3 6 3 F、 Y 3 6 3 G、 Y 3 6 3 I、 Y 3 6
3 L、 Y 3 6 3 Q、 Y 3 6 3 R、 Y 3 6 3 S、 Y 3 6 3 T、 Y 3 6 3 V、 Y 3 6 3 W、 P
3 6 4 C、 Y 3 6 8 C、 Y 3 6 8 Q、 Y 3 6 8 R、 Y 3 6 8 T、 Y 3 7 2 C、 Y 3 7 2 G
、 Y 3 7 2 N、 Y 3 7 2 T、 P 3 7 5 Q、 P 3 7 5 T、 P 3 8 0 F、 M 3 8 2 I、 K 3 8
3 C、 K 3 8 3 L、 K 3 8 3 P、 K 3 8 3 T、 A 3 8 4 D、 A 3 8 4 N、 K 3 8 5 N、 K
3 8 5 V、 D 3 8 7 C、 D 3 8 7 P、 D 3 8 7 R、 D 3 8 7 W、 P 3 8 8 I、 E 3 9 1 M
、 R 3 9 3 K、 R 3 9 3 M、 N 3 9 5 C、 N 3 9 5 D、 N 3 9 5 K、 N 3 9 5 V、 N 3 9
5 W、 F 3 9 6 E、 F 3 9 6 G、 F 3 9 6 T、 A 3 9 7 V、 Y 3 9 8 E、 Q 4 0 1 H、 H
4 0 2 S、 D 4 0 3 A、 D 4 0 3 E、 D 4 0 3 T、 F 4 0 5 C、 F 4 0 5 N、 F 4 0 5 S
、 F 4 0 5 T、 D 4 0 6 V、 H 4 0 7 C、 H 4 0 7 Q、 H 4 0 7 T、 I 4 1 0 H、 I 4 1
0 M、 I 4 1 0 R、 I 4 1 0 W、 R 4 1 5 C、 R 4 1 5 L、 R 4 1 5 M、 R 4 1 5 Y、 E
4 1 6 D、 E 4 1 6 F、 E 4 1 6 L、 E 4 1 6 N、 N 4 1 8 A、 N 4 1 8 P、 N 4 1 8 V
、 H 4 2 1 A、 H 4 2 1 G、 H 4 2 1 L、 H 4 2 1 P、 H 4 2 1 Q、 H 4 2 1 Y、 P 4 2
2 D、 P 4 2 2 G、 P 4 2 2 I、 P 4 2 2 N、 P 4 2 2 Q、 P 4 2 2 S、 N 4 2 3 G、 N

10

20

30

40

50

4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2 3 V
、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P 4 3
4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A、K
4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3 9 I
、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W 4 3
9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D、V
4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5 7 E
、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G 4 6
0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A、N
4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6 5 T
、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W 4 6
9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y、N
4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7 5 C
、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N 4 7
5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V、N
4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7 7 S
、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの置換
のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号8のポリペプチドに対して、
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%、少なくとも95%、少なくとも96%
、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の
配列同一性を有する。

10

20

【0101】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N 3 A、N
3 C、N 3 D、N 3 E、N 3 F、N 3 G、N 3 H、N 3 L、N 3 P、N 3 Q、N 3 S、N
3 T、N 3 V、T 5 E、G 7 E、G 7 F、G 7 H、G 7 K、G 7 L、G 7 P、G 7 R、G
7 S、G 7 T、G 7 V、G 7 W、T 8 S、H 1 6 D、H 1 6 R、P 1 8 D、P 1 8 L、P
1 8 N、N 2 5 T、R 2 6 Y、D 2 9 N、D 3 0 F、R 3 5 P、R 3 7 A、R 3 7 N、T
4 0 A、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 H、T 4 0 I、T 4 0 K、T
4 0 N、T 4 0 V、T 4 0 W、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4 1 H、A 4 1 I、A
4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 T、A 4 1 V、A 4 1 Y、W 4 3 E、P 4 6 A、G
5 0 M、G 5 0 P、G 5 0 Q、G 5 7 A、G 5 7 S、A 6 0 E、A 6 0 S、A 6 0 V、E
6 8 F、E 6 8 Y、Q 7 1 F、G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7 3 L、G 7 3 Q、G
7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W、T 7 4 F、K 7 8 S、K 7 8 T、T 8 1 M、Q 8 4 I、Q
8 4 W、Q 8 4 Y、E 8 6 K、E 8 6 S、S 8 7 G、S 8 7 L、S 8 7 P、H 9 0 P、A
9 1 Q、A 9 1 V、A 9 1 W、K 9 3 V、V 9 7 C、V 9 7 H、Q 9 8 E、Q 9 8 F、Q
9 8 G、Q 9 8 I、Q 9 8 K、Q 9 8 L、Q 9 8 M、Q 9 8 R、Q 9 8 T、Q 9 8 Y、V
1 0 3 C、V 1 0 3 G、V 1 0 3 S、M 1 0 5 F、G 1 1 0 K、G 1 1 0 R、A 1 1 1 E
、A 1 1 1 Q、A 1 1 3 T、T 1 1 4 M、T 1 1 4 V、N 1 1 6 C、N 1 1 6 Y、V 1 1
7 F、A 1 1 9 H、A 1 1 9 L、A 1 1 9 Y、V 1 2 0 E、E 1 2 1 I、N 1 2 5 S、N
1 2 6 I、N 1 2 8 E、Q 1 2 9 T、I 1 3 1 Y、S 1 3 2 A、S 1 3 2 D、S 1 3 2 H
、S 1 3 2 I、S 1 3 2 K、S 1 3 2 L、S 1 3 2 P、S 1 3 2 R、S 1 3 2 T、S 1 3
2 V、S 1 3 2 Y、G 1 3 3 E、G 1 3 3 L、G 1 3 3 T、G 1 3 3 V、Y 1 3 5 C、Y
1 3 5 D、Y 1 3 5 E、Y 1 3 5 P、I 1 3 7 D、I 1 3 7 N、I 1 3 7 Q、I 1 3 7 W
、I 1 3 7 Y、E 1 3 8 S、E 1 3 8 V、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、W 1 4 0 D、W 1 4
0 M、W 1 4 0 N、W 1 4 0 P、W 1 4 0 S、W 1 4 0 T、W 1 4 0 V、T 1 4 1 G、K
1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1 4 5 G、F 1 4 5 H
、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、P 1 4 6 N、G 1 4
7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1 W、F 1 6 2 T、V
1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1 6 9 P、Q 1 6 9 V

30

40

50

、 Q169Y、 R171P、 R176E、 R176Q、 R176V、 R176Y、 I17
7H、 I177P、 K179A、 K179M、 K179V、 F180D、 F180G、 R
181D、 R181E、 R181G、 R181M、 R181Y、 K185T、 K185V
、 K185W、 A186D、 W187T、 N195Y、 G196D、 N197V、 N19
7Y、 A204F、 A204H、 A204L、 V206N、 M208D、 P211C、 P
211M、 E216L、 R218Q、 R219V、 T225D、 T225F、 T225H
、 T225K、 T225L、 T225N、 T225R、 T225Y、 L228V、 L23
0C、 L230F、 D231G、 D231T、 D231V、 I235A、 K242L、 Y
243D、 Y243M、 Y243N、 R247G、 R247P、 R247S、 L250S
、 L250Y、 T251D、 H252P、 V253F、 V253S、 R254D、 R25
4F、 R254H、 R254P、 R254T、 R254V、 R254W、 N255C、 N
255F、 N255P、 T257A、 T257C、 T257D、 T257E、 T257G
、 T257P、 T257Q、 T257S、 T257W、 T257Y、 K259P、 K25
9V、 K259W、 K259Y、 E260V、 M261D、 M261F、 M261P、 M
261R、 M261S、 M261W、 F262A、 F262C、 F262E、 F262H
、 F262I、 F262K、 F262L、 F262N、 F262P、 F262Q、 F26
2R、 F262S、 F262T、 F262V、 F262W、 A263E、 A263H、 A
263W、 A265Q、 L272W、 G273Q、 A274D、 L279I、 N280P
、 K281H、 K281I、 K281S、 N283P、 W284A、 W284D、 W28
4E、 W284G、 W284I、 W284K、 W284M、 W284N、 W284P、 W
284Q、 W284S、 W284T、 W284V、 W284Y、 S287I、 S287K
、 S287L、 S287P、 S287R、 S287T、 S287V、 S287Y、 P29
2L、 P292M、 P292Y、 H294N、 H294S、 N296T、 Y298D、 Y
298E、 N299T、 A300G、 S303A、 S303C、 S303D、 S303E
、 S303F、 S303G、 S303H、 S303L、 S303M、 S303N、 S30
3Q、 S303T、 S303V、 S303Y、 G305E、 Y307S、 A310D、 A
310N、 K311A、 K311C、 L313Q、 N314P、 N314S、 G315E
、 G315M、 G315V、 Q319C、 Q319E、 K320S、 K320W、 H32
1F、 H321K、 H321L、 H321R、 H321T、 H321V、 H321W、 P
322C、 P322E、 P322H、 P322T、 P322Y、 M323A、 M323C
、 M323D、 M323E、 M323G、 M323H、 M323L、 M323N、 M32
3P、 M323R、 M323S、 M323T、 M323W、 M323Y、 H324A、 H
324I、 H324P、 H324T、 H324W、 H324Y、 S334V、 G337V
、 L340M、 S342A、 S342G、 S342T、 V344A、 V344C、 V34
4I、 Q345N、 E346A、 W347A、 W347E、 W347F、 W347G、 W
347H、 W347K、 W347N、 W347P、 W347R、 P350A、 P350C
、 P350N、 P350T、 R359C、 R359F、 R359G、 R359M、 R35
9S、 R359W、 E360D、 E360H、 E360P、 E360T、 E360W、 Q
361D、 Q361H、 Q361I、 Q361K、 Q361L、 Q361M、 Q361N
、 Q361P、 Q361R、 Q361S、 Q361T、 Q361V、 Q361W、 Q36
1Y、 G362M、 Y363A、 Y363E、 Y363F、 Y363G、 Y363I、 Y
363L、 Y363Q、 Y363R、 Y363S、 Y363T、 Y363V、 Y363W
、 P364C、 Y368C、 Y368Q、 Y368R、 Y368T、 Y372C、 Y37
2G、 Y372N、 Y372T、 P375Q、 P375T、 P380F、 M382I、 K
383C、 K383L、 K383P、 K383T、 A384D、 A384N、 K385N
、 K385V、 D387C、 D387P、 D387R、 D387W、 P388I、 E39
1M、 R393K、 R393M、 N395C、 N395D、 N395K、 N395V、 N
395W、 F396E、 F396G、 F396T、 A397V、 Y398E、 Q401H
、 H402S、 D403A、 D403E、 D403T、 F405C、 F405N、 F40
5S、 F405T、 D406V、 H407C、 H407Q、 H407T、 I410H、 I

10

20

30

40

50

410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号9のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0102】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K

10

20

30

40

50

1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1 4 5 G、F 1 4 5 H
、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、P 1 4 6 N、G 1 4
7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1 W、F 1 6 2 T、V
1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1 6 9 P、Q 1 6 9 V
、Q 1 6 9 Y、R 1 7 1 P、R 1 7 6 E、R 1 7 6 Q、R 1 7 6 V、R 1 7 6 Y、I 1 7
7 H、I 1 7 7 P、K 1 7 9 A、K 1 7 9 M、K 1 7 9 V、F 1 8 0 D、F 1 8 0 G、R
1 8 1 D、R 1 8 1 E、R 1 8 1 G、R 1 8 1 M、R 1 8 1 Y、K 1 8 5 T、K 1 8 5 V
、K 1 8 5 W、A 1 8 6 D、W 1 8 7 T、N 1 9 5 Y、G 1 9 6 D、N 1 9 7 V、N 1 9
7 Y、A 2 0 4 F、A 2 0 4 H、A 2 0 4 L、V 2 0 6 N、M 2 0 8 D、P 2 1 1 C、P
2 1 1 M、E 2 1 6 L、R 2 1 8 Q、R 2 1 9 V、T 2 2 5 D、T 2 2 5 F、T 2 2 5 H
、T 2 2 5 K、T 2 2 5 L、T 2 2 5 N、T 2 2 5 R、T 2 2 5 Y、L 2 2 8 V、L 2 3
0 C、L 2 3 0 F、D 2 3 1 G、D 2 3 1 T、D 2 3 1 V、I 2 3 5 A、K 2 4 2 L、Y
2 4 3 D、Y 2 4 3 M、Y 2 4 3 N、R 2 4 7 G、R 2 4 7 P、R 2 4 7 S、L 2 5 0 S
、L 2 5 0 Y、T 2 5 1 D、H 2 5 2 P、V 2 5 3 F、V 2 5 3 S、R 2 5 4 D、R 2 5
4 F、R 2 5 4 H、R 2 5 4 P、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 C、N
2 5 5 F、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G
、T 2 5 7 P、T 2 5 7 Q、T 2 5 7 S、T 2 5 7 W、T 2 5 7 Y、K 2 5 9 P、K 2 5
9 V、K 2 5 9 W、K 2 5 9 Y、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M
2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H
、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F 2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6
2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A
2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7 2 W、G 2 7 3 Q、A 2 7 4 D、L 2 7 9 I、N 2 8 0 P
、K 2 8 1 H、K 2 8 1 I、K 2 8 1 S、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8
4 E、W 2 8 4 G、W 2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W
2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9

10

20

30

40

50

1M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号10のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0103】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S13

10

20

30

40

50

2 V、S 1 3 2 Y、G 1 3 3 E、G 1 3 3 L、G 1 3 3 T、G 1 3 3 V、Y 1 3 5 C、Y
1 3 5 D、Y 1 3 5 E、Y 1 3 5 P、I 1 3 7 D、I 1 3 7 N、I 1 3 7 Q、I 1 3 7 W
、I 1 3 7 Y、E 1 3 8 S、E 1 3 8 V、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、W 1 4 0 D、W 1 4
0 M、W 1 4 0 N、W 1 4 0 P、W 1 4 0 S、W 1 4 0 T、W 1 4 0 V、T 1 4 1 G、K
1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1 4 5 G、F 1 4 5 H
、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、P 1 4 6 N、G 1 4
7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1 W、F 1 6 2 T、V
1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1 6 9 P、Q 1 6 9 V
、Q 1 6 9 Y、R 1 7 1 P、R 1 7 6 E、R 1 7 6 Q、R 1 7 6 V、R 1 7 6 Y、I 1 7
7 H、I 1 7 7 P、K 1 7 9 A、K 1 7 9 M、K 1 7 9 V、F 1 8 0 D、F 1 8 0 G、R
1 8 1 D、R 1 8 1 E、R 1 8 1 G、R 1 8 1 M、R 1 8 1 Y、K 1 8 5 T、K 1 8 5 V
、K 1 8 5 W、A 1 8 6 D、W 1 8 7 T、N 1 9 5 Y、G 1 9 6 D、N 1 9 7 V、N 1 9
7 Y、A 2 0 4 F、A 2 0 4 H、A 2 0 4 L、V 2 0 6 N、M 2 0 8 D、P 2 1 1 C、P
2 1 1 M、E 2 1 6 L、R 2 1 8 Q、R 2 1 9 V、T 2 2 5 D、T 2 2 5 F、T 2 2 5 H
、T 2 2 5 K、T 2 2 5 L、T 2 2 5 N、T 2 2 5 R、T 2 2 5 Y、L 2 2 8 V、L 2 3
0 C、L 2 3 0 F、D 2 3 1 G、D 2 3 1 T、D 2 3 1 V、I 2 3 5 A、K 2 4 2 L、Y
2 4 3 D、Y 2 4 3 M、Y 2 4 3 N、R 2 4 7 G、R 2 4 7 P、R 2 4 7 S、L 2 5 0 S
、L 2 5 0 Y、T 2 5 1 D、H 2 5 2 P、V 2 5 3 F、V 2 5 3 S、R 2 5 4 D、R 2 5
4 F、R 2 5 4 H、R 2 5 4 P、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 C、N
2 5 5 F、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G
、T 2 5 7 P、T 2 5 7 Q、T 2 5 7 S、T 2 5 7 W、T 2 5 7 Y、K 2 5 9 P、K 2 5
9 V、K 2 5 9 W、K 2 5 9 Y、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M
2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H
、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F 2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6
2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A
2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7 2 W、G 2 7 3 Q、A 2 7 4 D、L 2 7 9 I、N 2 8 0 P
、K 2 8 1 H、K 2 8 1 I、K 2 8 1 S、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8
4 E、W 2 8 4 G、W 2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W
2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W

10

20

30

40

50

、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号11のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0104】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E

10

20

30

40

50

、 A111Q、 A113T、 T114M、 T114V、 N116C、 N116Y、 V11
7F、 A119H、 A119L、 A119Y、 V120E、 E121I、 N125S、 N
126I、 N128E、 Q129T、 I131Y、 S132A、 S132D、 S132H
、 S132I、 S132K、 S132L、 S132P、 S132R、 S132T、 S13
2V、 S132Y、 G133E、 G133L、 G133T、 G133V、 Y135C、 Y
135D、 Y135E、 Y135P、 I137D、 I137N、 I137Q、 I137W
、 I137Y、 E138S、 E138V、 A139L、 W140A、 W140D、 W14
0M、 W140N、 W140P、 W140S、 W140T、 W140V、 T141G、 K
142E、 K142N、 F143H、 F143I、 F143M、 F145G、 F145H
、 F145I、 F145L、 F145S、 P146A、 P146H、 P146N、 G14
7D、 G149F、 G149K、 W159A、 W159E、 H161W、 F162T、 V
165P、 W167D、 W167G、 W167P、 Q169L、 Q169P、 Q169V
、 Q169Y、 R171P、 R176E、 R176Q、 R176V、 R176Y、 I17
7H、 I177P、 K179A、 K179M、 K179V、 F180D、 F180G、 R
181D、 R181E、 R181G、 R181M、 R181Y、 K185T、 K185V
、 K185W、 A186D、 W187T、 N195Y、 G196D、 N197V、 N19
7Y、 A204F、 A204H、 A204L、 V206N、 M208D、 P211C、 P
211M、 E216L、 R218Q、 R219V、 T225D、 T225F、 T225H
、 T225K、 T225L、 T225N、 T225R、 T225Y、 L228V、 L23
0C、 L230F、 D231G、 D231T、 D231V、 I235A、 K242L、 Y
243D、 Y243M、 Y243N、 R247G、 R247P、 R247S、 L250S
、 L250Y、 T251D、 H252P、 V253F、 V253S、 R254D、 R25
4F、 R254H、 R254P、 R254T、 R254V、 R254W、 N255C、 N
255F、 N255P、 T257A、 T257C、 T257D、 T257E、 T257G
、 T257P、 T257Q、 T257S、 T257W、 T257Y、 K259P、 K25
9V、 K259W、 K259Y、 E260V、 M261D、 M261F、 M261P、 M
261R、 M261S、 M261W、 F262A、 F262C、 F262E、 F262H
、 F262I、 F262K、 F262L、 F262N、 F262P、 F262Q、 F26
2R、 F262S、 F262T、 F262V、 F262W、 A263E、 A263H、 A
263W、 A265Q、 L272W、 G273Q、 A274D、 L279I、 N280P
、 K281H、 K281I、 K281S、 N283P、 W284A、 W284D、 W28
4E、 W284G、 W284I、 W284K、 W284M、 W284N、 W284P、 W
284Q、 W284S、 W284T、 W284V、 W284Y、 S287I、 S287K
、 S287L、 S287P、 S287R、 S287T、 S287V、 S287Y、 P29
2L、 P292M、 P292Y、 H294N、 H294S、 N296T、 Y298D、 Y
298E、 N299T、 A300G、 S303A、 S303C、 S303D、 S303E
、 S303F、 S303G、 S303H、 S303L、 S303M、 S303N、 S30
3Q、 S303T、 S303V、 S303Y、 G305E、 Y307S、 A310D、 A
310N、 K311A、 K311C、 L313Q、 N314P、 N314S、 G315E
、 G315M、 G315V、 Q319C、 Q319E、 K320S、 K320W、 H32
1F、 H321K、 H321L、 H321R、 H321T、 H321V、 H321W、 P
322C、 P322E、 P322H、 P322T、 P322Y、 M323A、 M323C
、 M323D、 M323E、 M323G、 M323H、 M323L、 M323N、 M32
3P、 M323R、 M323S、 M323T、 M323W、 M323Y、 H324A、 H
324I、 H324P、 H324T、 H324W、 H324Y、 S334V、 G337V
、 L340M、 S342A、 S342G、 S342T、 V344A、 V344C、 V34
4I、 Q345N、 E346A、 W347A、 W347E、 W347F、 W347G、 W
347H、 W347K、 W347N、 W347P、 W347R、 P350A、 P350C
、 P350N、 P350T、 R359C、 R359F、 R359G、 R359M、 R35
9S、 R359W、 E360D、 E360H、 E360P、 E360T、 E360W、 Q

10

20

30

40

50

3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y
、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7
5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N
4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V
、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7
7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号12のポリペプチドに対
して、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%、少なくとも95%、少なくとも
96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%
未満の配列同一性を有する。

【0105】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N
3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N
3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G
7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P
18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T
40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T
40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A
41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G
50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E
68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G
73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q

84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A
91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q
98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V
103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E
、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V11
7F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N
126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H
、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S13
2V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y
135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W
、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W14
0M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K
142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H
、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G14
7D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V
165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V
、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I17
7H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R
181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V
、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N19
7Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P
211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H
、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L23
0C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y
243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S
、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R25
4F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N
255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G
、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K25
9V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M
261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H
、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F26
2R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A
263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P
、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W28
4E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W
284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K
、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P29
2L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y
298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E
、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S30
3Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A
310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E
、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H32
1F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P
322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C
、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M32
3P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H
324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V
、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V34

10

20

30

40

50

4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y
、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7
5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N
4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V
、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7
7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号13のポリペプチドに対
して、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%、少なくとも95%、少なくとも
96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%
未満の配列同一性を有する。

【0106】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N
3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N
3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G
7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P
18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T
40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T
40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A

10

20

30

40

50

41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G
50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E
68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G
73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q
84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A
91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q
98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V
103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E
、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V11
7F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N
126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H
、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S13
2V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y
135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W
、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W14
0M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K
142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H
、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G14
7D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V
165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V
、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I17
7H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R
181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V
、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N19
7Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P
211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H
、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L23
0C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y
243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S
、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R25
4F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N
255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G
、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K25
9V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M
261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H
、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F26
2R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A
263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P
、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W28
4E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W
284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K
、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P29
2L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y
298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E
、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S30
3Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A
310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E
、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H32
1F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P
322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C

10

20

30

40

50

、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M323P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号14のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0107】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G

10

20

30

40

50

7 S、G 7 T、G 7 V、G 7 W、T 8 S、H 1 6 D、H 1 6 R、P 1 8 D、P 1 8 L、P
1 8 N、N 2 5 T、R 2 6 Y、D 2 9 N、D 3 0 F、R 3 5 P、R 3 7 A、R 3 7 N、T
4 0 A、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 H、T 4 0 I、T 4 0 K、T
4 0 N、T 4 0 V、T 4 0 W、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4 1 H、A 4 1 I、A
4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 T、A 4 1 V、A 4 1 Y、W 4 3 E、P 4 6 A、G
5 0 M、G 5 0 P、G 5 0 Q、G 5 7 A、G 5 7 S、A 6 0 E、A 6 0 S、A 6 0 V、E
6 8 F、E 6 8 Y、Q 7 1 F、G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7 3 L、G 7 3 Q、G
7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W、T 7 4 F、K 7 8 S、K 7 8 T、T 8 1 M、Q 8 4 I、Q
8 4 W、Q 8 4 Y、E 8 6 K、E 8 6 S、S 8 7 G、S 8 7 L、S 8 7 P、H 9 0 P、A
9 1 Q、A 9 1 V、A 9 1 W、K 9 3 V、V 9 7 C、V 9 7 H、Q 9 8 E、Q 9 8 F、Q
9 8 G、Q 9 8 I、Q 9 8 K、Q 9 8 L、Q 9 8 M、Q 9 8 R、Q 9 8 T、Q 9 8 Y、V
1 0 3 C、V 1 0 3 G、V 1 0 3 S、M 1 0 5 F、G 1 1 0 K、G 1 1 0 R、A 1 1 1 E
、A 1 1 1 Q、A 1 1 3 T、T 1 1 4 M、T 1 1 4 V、N 1 1 6 C、N 1 1 6 Y、V 1 1
7 F、A 1 1 9 H、A 1 1 9 L、A 1 1 9 Y、V 1 2 0 E、E 1 2 1 I、N 1 2 5 S、N
1 2 6 I、N 1 2 8 E、Q 1 2 9 T、I 1 3 1 Y、S 1 3 2 A、S 1 3 2 D、S 1 3 2 H
、S 1 3 2 I、S 1 3 2 K、S 1 3 2 L、S 1 3 2 P、S 1 3 2 R、S 1 3 2 T、S 1 3
2 V、S 1 3 2 Y、G 1 3 3 E、G 1 3 3 L、G 1 3 3 T、G 1 3 3 V、Y 1 3 5 C、Y
1 3 5 D、Y 1 3 5 E、Y 1 3 5 P、I 1 3 7 D、I 1 3 7 N、I 1 3 7 Q、I 1 3 7 W
、I 1 3 7 Y、E 1 3 8 S、E 1 3 8 V、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、W 1 4 0 D、W 1 4
0 M、W 1 4 0 N、W 1 4 0 P、W 1 4 0 S、W 1 4 0 T、W 1 4 0 V、T 1 4 1 G、K
1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1 4 5 G、F 1 4 5 H
、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、P 1 4 6 N、G 1 4
7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1 W、F 1 6 2 T、V
1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1 6 9 P、Q 1 6 9 V
、Q 1 6 9 Y、R 1 7 1 P、R 1 7 6 E、R 1 7 6 Q、R 1 7 6 V、R 1 7 6 Y、I 1 7
7 H、I 1 7 7 P、K 1 7 9 A、K 1 7 9 M、K 1 7 9 V、F 1 8 0 D、F 1 8 0 G、R
1 8 1 D、R 1 8 1 E、R 1 8 1 G、R 1 8 1 M、R 1 8 1 Y、K 1 8 5 T、K 1 8 5 V
、K 1 8 5 W、A 1 8 6 D、W 1 8 7 T、N 1 9 5 Y、G 1 9 6 D、N 1 9 7 V、N 1 9
7 Y、A 2 0 4 F、A 2 0 4 H、A 2 0 4 L、V 2 0 6 N、M 2 0 8 D、P 2 1 1 C、P
2 1 1 M、E 2 1 6 L、R 2 1 8 Q、R 2 1 9 V、T 2 2 5 D、T 2 2 5 F、T 2 2 5 H
、T 2 2 5 K、T 2 2 5 L、T 2 2 5 N、T 2 2 5 R、T 2 2 5 Y、L 2 2 8 V、L 2 3
0 C、L 2 3 0 F、D 2 3 1 G、D 2 3 1 T、D 2 3 1 V、I 2 3 5 A、K 2 4 2 L、Y
2 4 3 D、Y 2 4 3 M、Y 2 4 3 N、R 2 4 7 G、R 2 4 7 P、R 2 4 7 S、L 2 5 0 S
、L 2 5 0 Y、T 2 5 1 D、H 2 5 2 P、V 2 5 3 F、V 2 5 3 S、R 2 5 4 D、R 2 5
4 F、R 2 5 4 H、R 2 5 4 P、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 C、N
2 5 5 F、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G
、T 2 5 7 P、T 2 5 7 Q、T 2 5 7 S、T 2 5 7 W、T 2 5 7 Y、K 2 5 9 P、K 2 5
9 V、K 2 5 9 W、K 2 5 9 Y、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M
2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H
、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F 2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6
2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A
2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7 2 W、G 2 7 3 Q、A 2 7 4 D、L 2 7 9 I、N 2 8 0 P
、K 2 8 1 H、K 2 8 1 I、K 2 8 1 S、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8
4 E、W 2 8 4 G、W 2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W
2 8 4 Q、W 2 8 4 S、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 I、S 2 8 7 K
、S 2 8 7 L、S 2 8 7 P、S 2 8 7 R、S 2 8 7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、P 2 9
2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A

10

20

30

40

50

310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E
、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H32
1F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P
322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C
、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M32
3P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H
324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V
、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V34
4I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W
347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C
、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R35
9S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q
361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N
、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q36
1Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y
363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W
、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y37
2G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K
383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N
、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E39
1M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N
395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H
、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F40
5S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I
410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y
、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N41
8V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P
422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G
、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N42
3V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P
434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A
、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W43
9I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W
439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D
、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N45
7E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G
460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A
、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N46
5T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W
469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y
、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N47
5C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N
475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V
、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G47
7S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号15のポリペプチドに対
して、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%、少なくとも95%、少なくとも
96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%
未満の配列同一性を有する。

10

20

30

40

50

【0108】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P29

10

20

30

40

50

2 L、P 2 9 2 M、P 2 9 2 Y、H 2 9 4 N、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、Y
2 9 8 E、N 2 9 9 T、A 3 0 0 G、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E
、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0
3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 D、A
3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E
、G 3 1 5 M、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 C、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 S、K 3 2 0 W、H 3 2
1 F、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 R、H 3 2 1 T、H 3 2 1 V、H 3 2 1 W、P
3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2 2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C
、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M 3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2
3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 T、M 3 2 3 W、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 A、H
3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、S 3 3 4 V、G 3 3 7 V
、L 3 4 0 M、S 3 4 2 A、S 3 4 2 G、S 3 4 2 T、V 3 4 4 A、V 3 4 4 C、V 3 4
4 I、Q 3 4 5 N、E 3 4 6 A、W 3 4 7 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W 3 4 7 G、W
3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 A、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 C、R 3 5 9 F、R 3 5 9 G、R 3 5 9 M、R 3 5
9 S、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 H、E 3 6 0 P、E 3 6 0 T、E 3 6 0 W、Q
3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 N
、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 S、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6
1 Y、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 E、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y
3 6 3 L、Y 3 6 3 Q、Y 3 6 3 R、Y 3 6 3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W
、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7
2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K
3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N
、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9
1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N
3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H
、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0
5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I
4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y
、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1
8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P
4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G
、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2
3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P
4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A
、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3
9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W
4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D
、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5
7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G
4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A
、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6
5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W
4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y
、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7
5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N
4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V
、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7
7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置にこれらの
置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号16のポリペプチドに対

10

20

30

40

50

して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0109】

一態様では、バリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P

10

20

30

40

50

、 K 2 8 1 H、 K 2 8 1 I、 K 2 8 1 S、 N 2 8 3 P、 W 2 8 4 A、 W 2 8 4 D、 W 2 8
4 E、 W 2 8 4 G、 W 2 8 4 I、 W 2 8 4 K、 W 2 8 4 M、 W 2 8 4 N、 W 2 8 4 P、 W
2 8 4 Q、 W 2 8 4 S、 W 2 8 4 T、 W 2 8 4 V、 W 2 8 4 Y、 S 2 8 7 I、 S 2 8 7 K
、 S 2 8 7 L、 S 2 8 7 P、 S 2 8 7 R、 S 2 8 7 T、 S 2 8 7 V、 S 2 8 7 Y、 P 2 9
2 L、 P 2 9 2 M、 P 2 9 2 Y、 H 2 9 4 N、 H 2 9 4 S、 N 2 9 6 T、 Y 2 9 8 D、 Y
2 9 8 E、 N 2 9 9 T、 A 3 0 0 G、 S 3 0 3 A、 S 3 0 3 C、 S 3 0 3 D、 S 3 0 3 E
、 S 3 0 3 F、 S 3 0 3 G、 S 3 0 3 H、 S 3 0 3 L、 S 3 0 3 M、 S 3 0 3 N、 S 3 0
3 Q、 S 3 0 3 T、 S 3 0 3 V、 S 3 0 3 Y、 G 3 0 5 E、 Y 3 0 7 S、 A 3 1 0 D、 A
3 1 0 N、 K 3 1 1 A、 K 3 1 1 C、 L 3 1 3 Q、 N 3 1 4 P、 N 3 1 4 S、 G 3 1 5 E
、 G 3 1 5 M、 G 3 1 5 V、 Q 3 1 9 C、 Q 3 1 9 E、 K 3 2 0 S、 K 3 2 0 W、 H 3 2
1 F、 H 3 2 1 K、 H 3 2 1 L、 H 3 2 1 R、 H 3 2 1 T、 H 3 2 1 V、 H 3 2 1 W、 P
3 2 2 C、 P 3 2 2 E、 P 3 2 2 H、 P 3 2 2 T、 P 3 2 2 Y、 M 3 2 3 A、 M 3 2 3 C
、 M 3 2 3 D、 M 3 2 3 E、 M 3 2 3 G、 M 3 2 3 H、 M 3 2 3 L、 M 3 2 3 N、 M 3 2
3 P、 M 3 2 3 R、 M 3 2 3 S、 M 3 2 3 T、 M 3 2 3 W、 M 3 2 3 Y、 H 3 2 4 A、 H
3 2 4 I、 H 3 2 4 P、 H 3 2 4 T、 H 3 2 4 W、 H 3 2 4 Y、 S 3 3 4 V、 G 3 3 7 V
、 L 3 4 0 M、 S 3 4 2 A、 S 3 4 2 G、 S 3 4 2 T、 V 3 4 4 A、 V 3 4 4 C、 V 3 4
4 I、 Q 3 4 5 N、 E 3 4 6 A、 W 3 4 7 A、 W 3 4 7 E、 W 3 4 7 F、 W 3 4 7 G、 W
3 4 7 H、 W 3 4 7 K、 W 3 4 7 N、 W 3 4 7 P、 W 3 4 7 R、 P 3 5 0 A、 P 3 5 0 C
、 P 3 5 0 N、 P 3 5 0 T、 R 3 5 9 C、 R 3 5 9 F、 R 3 5 9 G、 R 3 5 9 M、 R 3 5
9 S、 R 3 5 9 W、 E 3 6 0 D、 E 3 6 0 H、 E 3 6 0 P、 E 3 6 0 T、 E 3 6 0 W、 Q
3 6 1 D、 Q 3 6 1 H、 Q 3 6 1 I、 Q 3 6 1 K、 Q 3 6 1 L、 Q 3 6 1 M、 Q 3 6 1 N
、 Q 3 6 1 P、 Q 3 6 1 R、 Q 3 6 1 S、 Q 3 6 1 T、 Q 3 6 1 V、 Q 3 6 1 W、 Q 3 6
1 Y、 G 3 6 2 M、 Y 3 6 3 A、 Y 3 6 3 E、 Y 3 6 3 F、 Y 3 6 3 G、 Y 3 6 3 I、 Y
3 6 3 L、 Y 3 6 3 Q、 Y 3 6 3 R、 Y 3 6 3 S、 Y 3 6 3 T、 Y 3 6 3 V、 Y 3 6 3 W
、 P 3 6 4 C、 Y 3 6 8 C、 Y 3 6 8 Q、 Y 3 6 8 R、 Y 3 6 8 T、 Y 3 7 2 C、 Y 3 7
2 G、 Y 3 7 2 N、 Y 3 7 2 T、 P 3 7 5 Q、 P 3 7 5 T、 P 3 8 0 F、 M 3 8 2 I、 K
3 8 3 C、 K 3 8 3 L、 K 3 8 3 P、 K 3 8 3 T、 A 3 8 4 D、 A 3 8 4 N、 K 3 8 5 N
、 K 3 8 5 V、 D 3 8 7 C、 D 3 8 7 P、 D 3 8 7 R、 D 3 8 7 W、 P 3 8 8 I、 E 3 9
1 M、 R 3 9 3 K、 R 3 9 3 M、 N 3 9 5 C、 N 3 9 5 D、 N 3 9 5 K、 N 3 9 5 V、 N
3 9 5 W、 F 3 9 6 E、 F 3 9 6 G、 F 3 9 6 T、 A 3 9 7 V、 Y 3 9 8 E、 Q 4 0 1 H
、 H 4 0 2 S、 D 4 0 3 A、 D 4 0 3 E、 D 4 0 3 T、 F 4 0 5 C、 F 4 0 5 N、 F 4 0
5 S、 F 4 0 5 T、 D 4 0 6 V、 H 4 0 7 C、 H 4 0 7 Q、 H 4 0 7 T、 I 4 1 0 H、 I
4 1 0 M、 I 4 1 0 R、 I 4 1 0 W、 R 4 1 5 C、 R 4 1 5 L、 R 4 1 5 M、 R 4 1 5 Y
、 E 4 1 6 D、 E 4 1 6 F、 E 4 1 6 L、 E 4 1 6 N、 N 4 1 8 A、 N 4 1 8 P、 N 4 1
8 V、 H 4 2 1 A、 H 4 2 1 G、 H 4 2 1 L、 H 4 2 1 P、 H 4 2 1 Q、 H 4 2 1 Y、 P
4 2 2 D、 P 4 2 2 G、 P 4 2 2 I、 P 4 2 2 N、 P 4 2 2 Q、 P 4 2 2 S、 N 4 2 3 G
、 N 4 2 3 H、 N 4 2 3 I、 N 4 2 3 L、 N 4 2 3 M、 N 4 2 3 P、 N 4 2 3 Q、 N 4 2
3 V、 N 4 2 3 W、 N 4 2 3 Y、 G 4 3 3 A、 G 4 3 3 N、 G 4 3 3 S、 P 4 3 4 I、 P
4 3 4 L、 G 4 3 5 C、 G 4 3 5 L、 G 4 3 5 M、 G 4 3 5 T、 G 4 3 5 V、 K 4 3 8 A
、 K 4 3 8 I、 K 4 3 8 Q、 K 4 3 8 S、 K 4 3 8 V、 W 4 3 9 A、 W 4 3 9 D、 W 4 3
9 I、 W 4 3 9 K、 W 4 3 9 L、 W 4 3 9 N、 W 4 3 9 S、 W 4 3 9 T、 W 4 3 9 V、 W
4 3 9 Y、 K 4 4 6 A、 K 4 4 6 F、 A 4 4 7 D、 A 4 4 7 Y、 Q 4 4 9 T、 V 4 5 0 D
、 V 4 5 0 N、 H 4 5 2 L、 T 4 5 5 C、 T 4 5 5 M、 T 4 5 5 V、 N 4 5 7 D、 N 4 5
7 E、 N 4 5 7 I、 N 4 5 7 L、 N 4 5 7 V、 K 4 5 8 D、 K 4 5 8 L、 G 4 6 0 M、 G
4 6 0 V、 T 4 6 1 F、 T 4 6 1 I、 T 4 6 1 Q、 T 4 6 1 V、 V 4 6 2 C、 N 4 6 5 A
、 N 4 6 5 C、 N 4 6 5 E、 N 4 6 5 G、 N 4 6 5 H、 N 4 6 5 L、 N 4 6 5 P、 N 4 6
5 T、 A 4 6 6 F、 A 4 6 6 I、 A 4 6 6 Y、 D 4 6 7 I、 W 4 6 9 A、 W 4 6 9 E、 W
4 6 9 H、 W 4 6 9 L、 W 4 6 9 N、 W 4 6 9 Q、 W 4 6 9 R、 W 4 6 9 S、 W 4 6 9 Y
、 N 4 7 1 A、 N 4 7 1 D、 N 4 7 1 M、 N 4 7 1 W、 S 4 7 3 N、 N 4 7 5 A、 N 4 7
5 C、 N 4 7 5 D、 N 4 7 5 E、 N 4 7 5 F、 N 4 7 5 G、 N 4 7 5 H、 N 4 7 5 I、 N

10

20

30

40

50

475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、更に当該バリエーションは、配列番号17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0110】

α-アミラーゼバリエーションは、親ポリペプチドに対して改善された特性を有し、この改善された特性は、触媒効率の向上、触媒速度の向上、化学的安定性の増大、酸化安定性の増大、pH活性の増加、pH安定性の増大、比活性の増加、保存条件下での安定性の増加、基質結合の増加、基質の切断の増加、基質特異性の増加、基質安定性の増加、表面特性の向上、熱活性の向上、及び熱安定性の向上からなる群から選択される。好ましくは、バリエーションは、配列番号1又は配列番号2に対して改善された特性を有する。

10

【0111】

好ましくは、この改善された特性は、比活性の増加である。

【0112】

一態様では、当該親ポリペプチドに対して改善された特性は、モデルA洗剤組成物における比活性の増加である。

20

【0113】

一態様では、この改善された特性は、当該親ポリペプチドに対する改善係数(IF) > 1.0として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加である。

【0114】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して1.1以上である。

【0115】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して1.2以上である。

【0116】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して1.3以上である。

30

【0117】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して1.4以上である。

【0118】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して1.5以上である。

【0119】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して2.0以上である。

40

【0120】

一態様では、改善係数(IF)として測定されるモデルA洗剤組成物における増加した比活性は、当該親ポリペプチドに対して2.5以上である。

【0121】

別の一態様では、バリエーションは、位置3に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置3に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N3A又はN3C又はN3D又はN3E

50

又はN 3 F又はN 3 G又はN 3 H又はN 3 L又はN 3 P又はN 3 Q又はN 3 S又はN 3 T
又はN 3 Vの置換を含むか、又はそれからなる。

【0122】

別の一態様では、バリエーションは、位置5に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置5に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T 5 Eを含むか、又はそれからなる。

【0123】

別の一態様では、バリエーションは、位置7に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置7に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G 7 E又はG 7 F又はG 7 H又はG 7 K又はG 7 L又はG 7 P又はG 7 R又はG 7 S又はG 7 T又はG 7 V又はG 7 Wを含むか、又はそれからなる。

10

【0124】

別の一態様では、バリエーションは、位置8に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置8に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T 8 Sを含むか、又はそれからなる。

20

【0125】

別の一態様では、バリエーションは、位置16に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置16に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H 16 D又はH 16 Rを含むか、又はそれからなる。

【0126】

別の一態様では、バリエーションは、位置18に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置18に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P 18 D又はP 18 L又はP 18 Nを含むか、又はそれからなる。

30

【0127】

別の一態様では、バリエーションは、位置25に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置25に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N 25 Tを含むか、又はそれからなる。

40

【0128】

別の一態様では、バリエーションは、位置26に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置26に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R 26 Yを含むか、又はそれからなる。

50

【0129】

別の一態様では、バリエーションは、位置29に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置29に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換D29Nを含むか、又はそれからなる。

【0130】

別の一態様では、バリエーションは、位置30に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置30に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換D30Fを含むか、又はそれからなる。

10

【0131】

別の一態様では、バリエーションは、位置35に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置35に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R35Pを含むか、又はそれからなる。

20

【0132】

別の一態様では、バリエーションは、位置37に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置37に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R37A又はR37Nを含むか、又はそれからなる。

【0133】

別の一態様では、バリエーションは、位置40に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置40に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T40A又はT40C又はT40D又はT40E又はT40G又はT40H又はT40I又はT40K又はT40N又はT40V又はT40Wを含むか、又はそれからなる。

30

【0134】

別の一態様では、バリエーションは、位置41に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置41に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A41C又はA41D又はA41E又はA41H又はA41I又はA41K又はA41N又はA41R又はA41T又はA41V又はA41Yを含むか、又はそれからなる。

40

【0135】

別の一態様では、バリエーションは、位置43に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置43に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W43Eを含むか、又はそれからなる。

50

る。

【0136】

別の一態様では、バリエントは、位置46に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置46に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換P46Aを含むか、又はそれからなる。

【0137】

別の一態様では、バリエントは、位置50に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置50に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換G50M又はG50P又はG50Qを含むか、又はそれからなる。

10

【0138】

別の一態様では、バリエントは、位置57に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置57に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換G57A又はG57Sを含むか、又はそれからなる。

20

【0139】

別の一態様では、バリエントは、位置60に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置60に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換A60E又はA60S又はA60Vを含むか、又はそれからなる。

【0140】

別の一態様では、バリエントは、位置68に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置68に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換E68F又はE68Yを含むか、又はそれからなる。

30

【0141】

別の一態様では、バリエントは、位置71に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置71に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換Q71Fを含むか、又はそれからなる。

40

【0142】

別の一態様では、バリエントは、位置73に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置73に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換G73D又はG73H又はG73I又はG73L又はG73Q又はG73S又はG73T又はG73Wを含むか、又はそれか

50

らなる。

【0143】

別の一態様では、バリエーションは、位置74に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置74に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T74Fを含むか、又はそれからなる。

【0144】

別の一態様では、バリエーションは、位置78に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置78に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K78S又はK78Tを含むか、又はそれからなる。

10

【0145】

別の一態様では、バリエーションは、位置81に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置81に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T81Mを含むか、又はそれからなる。

20

【0146】

別の一態様では、バリエーションは、位置84に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置84に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q84I又はQ84W又はQ84Yを含むか、又はそれからなる。

【0147】

別の一態様では、バリエーションは、位置86に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置86に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E86K又はE86Sを含むか、又はそれからなる。

30

【0148】

別の一態様では、バリエーションは、位置87に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置87に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S87G又はS87L又はS87Pを含むか、又はそれからなる。

40

【0149】

別の一態様では、バリエーションは、位置90に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置90に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H90Pを含むか、又はそれからなる。

50

【0150】

別の一態様では、バリエーションは、位置91に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置91に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A91Q又はA91V又はA91Wを含むか、又はそれからなる。

【0151】

別の一態様では、バリエーションは、位置93に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置93に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K93Vを含むか、又はそれからなる。

10

【0152】

別の一態様では、バリエーションは、位置97に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置97に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V97C又はV97Hを含むか、又はそれからなる。

20

【0153】

別の一態様では、バリエーションは、位置98に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置98に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q98E又はQ98F又はQ98G又はQ98I又はQ98K又はQ98L又はQ98M又はQ98R又はQ98T又はQ98Yを含むか、又はそれからなる。

【0154】

別の一態様では、バリエーションは、位置103に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置103に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V103C又はV10G又はV103Sを含むか、又はそれからなる。

30

【0155】

別の一態様では、バリエーションは、位置105に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置105に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換M105Fを含むか、又はそれからなる。

40

【0156】

別の一態様では、バリエーションは、位置110に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置110に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G110K又はG110Rを含むか、又はそれからなる。

50

【0157】

別の一態様では、バリエーションは、位置111に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置111に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A111E又はA111Qを含むか、又はそれからなる。

【0158】

別の一態様では、バリエーションは、位置113に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置113に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A113Tを含むか、又はそれからなる。

10

【0159】

別の一態様では、バリエーションは、位置114に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置114に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T114M又はT114Vを含むか、又はそれからなる。

20

【0160】

別の一態様では、バリエーションは、位置116に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置116に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N116C又はN116Yを含むか、又はそれからなる。

【0161】

別の一態様では、バリエーションは、位置117に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置117に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V117Fを含むか、又はそれからなる。

30

【0162】

別の一態様では、バリエーションは、位置119に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置119に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A119H又はA119L又はA119Yを含むか、又はそれからなる。

40

【0163】

別の一態様では、バリエーションは、位置120に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置120に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V120Eを含むか、又はそれからなる。

【0164】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置121に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置121に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E121Iを含むか、又はそれからなる。

【0165】

別の一態様では、バリエーションは、位置125に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置125に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N125Sを含むか、又はそれからなる。

10

【0166】

別の一態様では、バリエーションは、位置126に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置126に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N126Iを含むか、又はそれからなる。

20

【0167】

別の一態様では、バリエーションは、位置128に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置128に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N128Eを含むか、又はそれからなる。

【0168】

別の一態様では、バリエーションは、位置129に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置129に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q129Tを含むか、又はそれからなる。

30

【0169】

別の一態様では、バリエーションは、位置131に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置131に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換I131Yを含むか、又はそれからなる。

40

【0170】

別の一態様では、バリエーションは、位置132に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置132に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S132A又はS132D又はS132H又はS132I又はS132K又はS132L又はS132P又はS132R又はS132T又はS132V又はS132Yを含むか、又はそれからなる。

【0171】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置133に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置133に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G133E又はG133L又はG133T又はG133Vを含むか、又はそれからなる。

【0172】

別の一態様では、バリエーションは、位置135に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置135に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y135C又はY135D又はY135E又はY135Pを含むか、又はそれからなる。

10

【0173】

別の一態様では、バリエーションは、位置137に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置137に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換I137D又はI137N又はI137Q又はI137W又はI137Yを含むか、又はそれからなる。

20

【0174】

別の一態様では、バリエーションは、位置138に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置138に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E138S又はE138Vを含むか、又はそれからなる。

【0175】

別の一態様では、バリエーションは、位置139に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置139に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A139Lを含むか、又はそれからなる。

30

【0176】

別の一態様では、バリエーションは、位置140に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置140に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W140A又はW140D又はW140M又はW140N又はW140P又はW140S又はW140T又はW140Vを含むか、又はそれからなる。

40

【0177】

別の一態様では、バリエーションは、位置141に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置141に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T141Gを含むか、又はそれからなる。

【0178】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置142に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置142に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K142E又はK142Nを含むか、又はそれからなる。

【0179】

別の一態様では、バリエーションは、位置143に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置143に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換F143H又はF143I又はF143Mを含むか、又はそれからなる。

10

【0180】

別の一態様では、バリエーションは、位置145に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置145に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換F145G又はF145H又はF145I又はF145L又はF145Sを含むか、又はそれからなる。

20

【0181】

別の一態様では、バリエーションは、位置146に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置146に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P146A又はP146H又はP146Nを含むか、又はそれからなる。

【0182】

別の一態様では、バリエーションは、位置147に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置147に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G147Dを含むか、又はそれからなる。

30

【0183】

別の一態様では、バリエーションは、位置149に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置149に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G149F又はG149Kを含むか、又はそれからなる。

40

【0184】

別の一態様では、バリエーションは、位置159に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置159に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W159A又はW159Eを含むか、又はそれからなる。

【0185】

別の一態様では、バリエーションは、位置161に対応する位置に置換を含むか、又はそれ

50

からなる。別の一態様では、位置161に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H161Wを含むか、又はそれからなる。

【0186】

別の一態様では、バリエーションは、位置162に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置162に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換F162Tを含むか、又はそれからなる。

10

【0187】

別の一態様では、バリエーションは、位置165に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置165に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V165Pを含むか、又はそれからなる。

【0188】

20

別の一態様では、バリエーションは、位置167に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置167に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W167D又はW167G又はW167Pを含むか、又はそれからなる。

【0189】

別の一態様では、バリエーションは、位置169に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置169に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、親は、配列番号1のポリペプチドの置換Q169L又はQ169P又はQ169V又はQ169Yを含むか、又はそれからなる。

30

【0190】

別の一態様では、バリエーションは、位置171に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置171に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R171Pを含むか、又はそれからなる。

40

【0191】

別の一態様では、バリエーションは、位置176に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置176に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R176E又はR176Q又はR176V又はR176Yを含むか、又はそれからなる。

【0192】

別の一態様では、バリエーションは、位置177に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置177に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、

50

Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換I177H又はI177Pを含むか、又はそれからなる。

【0193】

別の態様では、バリエーションは、位置179に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置179に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K179A又はK179M又はK179Vを含むか、又はそれからなる。

10

【0194】

別の態様では、バリエーションは、位置180に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置180に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換F180D又はF180Gを含むか、又はそれからなる。

【0195】

別の態様では、バリエーションは、位置181に対応する位置に欠失又は置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置181に対応する位置のアミノ酸は、配列番号1のポリペプチドから欠失される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの欠失R181*を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置181に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R181D又はR181E又はR181G又はR181M又はR181Yを含むか、又はそれからなる。

20

【0196】

別の態様では、バリエーションは、位置185に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置185に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K185T又はK185V又はK185Wを含むか、又はそれからなる。

30

【0197】

別の態様では、バリエーションは、位置186に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置186に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A186Dを含むか、又はそれからなる。

40

【0198】

別の態様では、バリエーションは、位置187に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置187に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W187Tを含むか、又はそれからなる。

【0199】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置195に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置195に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N195Yを含むか、又はそれからなる。

【0200】

別の一態様では、バリエーションは、位置196に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置196に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G196Dを含むか、又はそれからなる。

10

【0201】

別の一態様では、バリエーションは、位置197に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置197に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N197V又はN197Yを含むか、又はそれからなる。

20

【0202】

別の一態様では、バリエーションは、位置204に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置204に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A204F又はA204H又はA204Lを含むか、又はそれからなる。

【0203】

別の一態様では、バリエーションは、位置206に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置206に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V206Nを含むか、又はそれからなる。

30

【0204】

別の一態様では、バリエーションは、位置208に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置208に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換M208Dを含むか、又はそれからなる。

40

【0205】

別の一態様では、バリエーションは、位置211に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置211に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P211C又はP211Mを含むか、又はそれからなる。

【0206】

別の一態様では、バリエーションは、位置216に対応する位置に置換を含むか、又はそれ

50

からなる。別の一態様では、位置 216 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 E216L を含むか、又はそれ

【0207】

別の一態様では、バリエーションは、位置 218 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 218 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 R218Q を含むか、又はそれ

10

【0208】

別の一態様では、バリエーションは、位置 219 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 219 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 R219V を含むか、又はそれ

【0209】

別の一態様では、バリエーションは、位置 225 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 225 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 T225D 又は T225F 又は T225H 又は T225K 又は T225L 又は T225N 又は T225R 又は T225Y を含むか、又はそれからなる。

20

【0210】

別の一態様では、バリエーションは、位置 228 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 228 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 L228V を含むか、又はそれ

30

【0211】

別の一態様では、バリエーションは、位置 230 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 230 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 L230C 又は L230F を含むか、又はそれからなる。

40

【0212】

別の一態様では、バリエーションは、位置 231 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 231 に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 D213G 又は D231T 又は D231V を含むか、又はそれからなる。

【0213】

別の一態様では、バリエーションは、位置 235 に対応する位置に置換を含むか、又はそれ

50

からなる。別の一態様では、位置 2 3 5 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 I 2 3 5 A を含むか、又はそれ

【0 2 1 4】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 4 2 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 4 2 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 K 2 4 2 L を含むか、又はそれ

10

【0 2 1 5】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 4 3 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 4 3 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 Y 2 4 3 D 又は Y 2 4 3 M 又は Y 2 4 3 N を含むか、又はそれからなる。

【0 2 1 6】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 4 7 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 4 7 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 R 2 4 7 G 又は R 2 4 7 P 又は R 2 4 7 S を含むか、又はそれからなる。

20

【0 2 1 7】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 5 0 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 5 0 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 L 2 5 0 S 又は L 2 5 0 Y を含むか、又はそれからなる。

30

【0 2 1 8】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 5 1 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 5 1 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 T 2 5 1 D を含むか、又はそれ

40

【0 2 1 9】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 5 2 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 5 2 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 H 2 5 2 P を含むか、又はそれ

【0 2 2 0】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 5 3 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 5 3 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、

50

A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、又はT y rで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V 2 5 3 S又はV 2 5 3 Fを含むか、又はそれからなる。

【0221】

別の一態様では、バリエーションは、位置254に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置254に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R 2 5 4 D又はR 2 5 4 F又はR 2 5 4 H又はR 2 5 4 P又はR 2 5 4 T又はR 2 5 4 V又はR 2 5 4 Wを含むか、又はそれからなる。

10

【0222】

別の一態様では、バリエーションは、位置255に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置255に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N 2 5 5 C又はN 2 5 5 F又はN 2 5 5 Pを含むか、又はそれからなる。

【0223】

20

別の一態様では、バリエーションは、位置257に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置257に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T 2 5 7 A又はT 2 5 7 C又はT 2 5 7 D又はT 2 5 7 E又はT 2 5 7 G又はT 2 5 7 P又はT 2 5 7 Q又はT 2 5 7 S又はT 2 5 7 W又はT 2 5 7 Yを含むか、又はそれからなる。

【0224】

別の一態様では、バリエーションは、位置259に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置259に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K 2 5 9 P又はK 2 5 9 V又はK 2 5 9 W又はK 2 5 9 Yを含むか、又はそれからなる。

30

【0225】

別の一態様では、バリエーションは、位置260に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置260に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E 2 6 0 Vを含むか、又はそれからなる。

40

【0226】

別の一態様では、バリエーションは、位置261に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置261に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換M 2 6 1 D又はM 2 6 1 F又はM 2 6 1 P又はM 2 6 1 R又はM 2 6 1 S又はM 2 6 1 Wを含むか、又はそれからなる。

【0227】

別の一態様では、バリエーションは、位置262に対応する位置に置換を含むか、又はそれ

50

からなる。別の一態様では、位置 2 6 2 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 F 2 6 2 A 又は F 2 6 2 C 又は F 2 6 2 E 又は F 2 6 2 H 又は F 2 6 2 I 又は F 2 6 2 K 又は F 2 6 2 L 又は F 2 6 2 N 又は F 2 6 2 P 又は F 2 6 2 Q 又は F 2 6 2 R 又は F 2 6 2 S 又は F 2 6 2 T 又は F 2 6 2 V 又は F 2 6 2 W の置換を含むか、又はそれからなる。

【0228】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 6 3 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 6 3 に対応する位置のアミノ酸は、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 A 2 6 3 E 又は A 2 6 3 H 又は A 2 6 3 W を含むか、又はそれからなる。

10

【0229】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 6 5 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 6 5 に対応する位置のアミノ酸は、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 A 2 6 5 Q を含むか、又はそれからなる。

20

【0230】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 7 2 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 7 2 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 L 2 7 2 W を含むか、又はそれからなる。

【0231】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 7 3 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 7 3 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 G 2 7 3 Q を含むか、又はそれからなる。

30

【0232】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 7 4 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 7 4 に対応する位置のアミノ酸は、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 A 2 7 4 D を含むか、又はそれからなる。

40

【0233】

別の一態様では、バリエントは、位置 2 7 9 に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置 2 7 9 に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又は V a l で置換される。別の一態様では、バリエントは、配列番号 1 のポリペプチドの置換 L 2 7 9 I を含むか、又はそれからなる。

【0234】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置280に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置280に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N280Pを含むか、又はそれからなる。

【0235】

別の一態様では、バリエーションは、位置281に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置281に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K281H又はK281I又はK281Sを含むか、又はそれからなる。

【0236】

別の一態様では、バリエーションは、位置283に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置283に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N283Pを含むか、又はそれからなる。

【0237】

別の一態様では、バリエーションは、位置284に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置284に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W284A又はW284D又はW284E又はW284G又はW284I又はW284K又はW284M又はW284N又はW284P又はW284Q又はW284S又はW284T又はW284V又はW284Yの置換を含むか、又はそれからなる。

【0238】

別の一態様では、バリエーションは、位置287に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置287に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S287I又はS287K又はS287L又はS287P又はS287R又はS287T又はS287V又はS287Yを含むか、又はそれからなる。

【0239】

別の一態様では、バリエーションは、位置292に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置292に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P292L又はP292M又はP292Yを含むか、又はそれからなる。

【0240】

別の一態様では、バリエーションは、位置294に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置294に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H294N又はH249Sを含

10

20

30

40

50

むか、又はそれからなる。

【0241】

別の一態様では、バリエーションは、位置296に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置296に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N296Tを含むか、又はそれからなる。

【0242】

別の一態様では、バリエーションは、位置298に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置298に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y298D又はY298Eを含むか、又はそれからなる。

10

【0243】

別の一態様では、バリエーションは、位置299に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置299に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N299Tを含むか、又はそれからなる。

20

【0244】

別の一態様では、バリエーションは、位置300に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置300に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A300Gを含むか、又はそれからなる。

【0245】

別の一態様では、バリエーションは、位置303に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置303に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S303A又はS303C又はS303D又はS303E又はS303F又はS303G又はS303H又はS303L又はS303M又はS303N又はS303Q又はS303T又はS303V又はS303Yの置換を含むか、又はそれからなる。

30

【0246】

別の一態様では、バリエーションは、位置305に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置305に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G305Eを含むか、又はそれからなる。

40

【0247】

別の一態様では、バリエーションは、位置307に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置307に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の一態

50

様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y307Sを含むか、又はそれからなる。

【0248】

別の一態様では、バリエーションは、位置310に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置310に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A310D又はA310Nを含むか、又はそれからなる。

【0249】

別の一態様では、バリエーションは、位置311に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置311に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K311C又はK311Dを含むか、又はそれからなる。

【0250】

別の一態様では、バリエーションは、位置313に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置313に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換L313Qを含むか、又はそれからなる。

【0251】

別の一態様では、バリエーションは、位置314に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置314に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N314S又はN314Pを含むか、又はそれからなる。

【0252】

別の一態様では、バリエーションは、位置315に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置315に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G315E又はG315M又はG315Vを含むか、又はそれからなる。

【0253】

別の一態様では、バリエーションは、位置319に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置319に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q319C又はQ319Eを含むか、又はそれからなる。

【0254】

別の一態様では、バリエーションは、位置320に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置320に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K320S又はK320Wを含むか、又はそれからなる。

10

20

30

40

50

むか、又はそれからなる。

【0255】

別の一態様では、バリエーションは、位置321に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置321に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H321F又はH321K又はH321L又はH321R又はH321T又はH321V又はH321Wを含むか、又はそれからなる。

【0256】

別の一態様では、バリエーションは、位置322に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置322に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P322C又はP322E又はP322H又はP322T又はP322Yを含むか、又はそれからなる。

【0257】

別の一態様では、バリエーションは、位置323に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置323に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換M323A又はM323C又はM323D又はM323E又はM323Gor M323H又はM323L又はM323N又はM323P又はM323R又はM323S又はM323T又はM323W又はM323Yの置換を含むか、又はそれからなる。

【0258】

別の一態様では、バリエーションは、位置324に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置324に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H324A又はH324I又はH324P又はH324T又はH324W又はH324Yを含むか、又はそれからなる。

【0259】

別の一態様では、バリエーションは、位置334に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置334に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S334Vを含むか、又はそれからなる。

【0260】

別の一態様では、バリエーションは、位置337に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置337に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G337Vを含むか、又はそれからなる。

【0261】

別の一態様では、バリエーションは、位置340に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置340に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Met、

10

20

30

40

50

P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換L 3 4 0 Mを含むか、又はそれからなる。

【0262】

別の一態様では、バリエーションは、位置342に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置342に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S 3 4 2 A又はS 3 4 2 G又はS 3 4 2 Tを含むか、又はそれからなる。

10

【0263】

別の一態様では、バリエーションは、位置344に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置344に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、又はT y rで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V 3 4 4 A又はV 3 4 4 C又はV 3 4 4 Iを含むか、又はそれからなる。

【0264】

別の一態様では、バリエーションは、位置345に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置345に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q 3 4 5 Nを含むか、又はそれからなる。

20

【0265】

別の一態様では、バリエーションは、位置346に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置346に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E 3 4 6 Aを含むか、又はそれからなる。

30

【0266】

別の一態様では、バリエーションは、位置347に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置347に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W 3 4 7 A又はW 3 4 7 E又はW 3 4 7 F又はW 3 4 7 G又はW 3 4 7 H又はW 3 4 7 K又はW 3 4 7 N又はW 3 4 7 P又はW 3 4 7 Rを含むか、又はそれからなる。

【0267】

別の一態様では、バリエーションは、位置350に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置350に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P 3 5 0 A又はP 3 5 0 C又はP 3 5 0 N又はP 3 5 0 Tを含むか、又はそれからなる。

40

【0268】

別の一態様では、バリエーションは、位置359に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置359に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、

50

Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R359C又はR359F又はR359G又はR359M又はR359S又はR359Wを含むか、又はそれからなる。

【0269】

別の態様では、バリエーションは、位置360に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置360に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E360D又はE360H又はE360P又はE360T又はE360Wを含むか、又はそれからなる。

10

【0270】

別の態様では、バリエーションは、位置361に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置361に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q361D又はQ361H又はQ361I又はQ361K又はQ361L又はQ361M又はQ361N又はQ361P又はQ361R又はQ361S又はQ361T又はQ361V又はQ361W又はQ361Yの置換を含むか、又はそれからなる。

【0271】

20

別の態様では、バリエーションは、位置362に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置362に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G326Mを含むか、又はそれからなる。

【0272】

別の態様では、バリエーションは、位置362に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置362に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y363A又はY363E又はY363F又はY363G又はY363I又はY363L又はY363Q又はY363R又はY363S又はY363T又はY363V又はY363Wを含むか、又はそれからなる。

30

【0273】

別の態様では、バリエーションは、位置364に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置364に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P364Cを含むか、又はそれからなる。

40

【0274】

別の態様では、バリエーションは、位置368に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置368に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y368C又はY368Q又はY368R又はY368Tを含むか、又はそれからなる。

【0275】

50

別の一態様では、バリエーションは、位置372に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置372に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Y372C、Y372G、Y372N、Y372Tを含むか、又はそれからなる。

【0276】

別の一態様では、バリエーションは、位置375に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置375に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P375Q又はP375Tを含むか、又はそれからなる。

【0277】

別の一態様では、バリエーションは、位置380に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置380に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P380Fを含むか、又はそれからなる。

【0278】

別の一態様では、バリエーションは、位置382に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置382に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換M328Iを含むか、又はそれからなる。

【0279】

別の一態様では、バリエーションは、位置383に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置383に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K383C又はK383L又はK383P又はK383Tを含むか、又はそれからなる。

【0280】

別の一態様では、バリエーションは、位置384に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置384に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A384D又はA384Nを含むか、又はそれからなる。

【0281】

別の一態様では、バリエーションは、位置385に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置385に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K385N又はK385Vを含むか、又はそれからなる。

【0282】

別の一態様では、バリエーションは、位置387に対応する位置に置換を含むか、又はそれ

10

20

30

40

50

からなる。別の一態様では、位置387に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換D387C又はD387P又はD387R又はD387Wを含むか、又はそれからなる。

【0283】

別の一態様では、バリエーションは、位置388に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置388に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P388Iを含むか、又はそれからなる。

10

【0284】

別の一態様では、バリエーションは、位置391に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置391に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E399Mを含むか、又はそれからなる。

【0285】

20

別の一態様では、バリエーションは、位置393に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置393に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R393K又はR393Mを含むか、又はそれからなる。

【0286】

別の一態様では、バリエーションは、位置395に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置395に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N395C又はN395D又はN395K又はN395V又はN395Wを含むか、又はそれからなる。

30

【0287】

別の一態様では、バリエーションは、位置396に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置396に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換F396E又はF396G又はF396Tを含むか、又はそれからなる。

40

【0288】

別の一態様では、バリエーションは、位置397に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置397に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A379Vを含むか、又はそれからなる。

【0289】

別の一態様では、バリエーションは、位置398に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置398に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、

50

Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換Y398Eを含むか、又はそれからなる。

【0290】

別の態様では、バリエントは、位置401に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置401に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換Q401Hを含むか、又はそれからなる。

10

【0291】

別の態様では、バリエントは、位置402に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置402に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換H402Sを含むか、又はそれからなる。

【0292】

別の態様では、バリエントは、位置403に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置403に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換D403A又はD403E又はD403Tを含むか、又はそれからなる。

20

【0293】

別の態様では、バリエントは、位置405に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置405に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換F405C又はF405N又はF405S又はF405Tを含むか、又はそれからなる。

30

【0294】

別の態様では、バリエントは、位置406に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置406に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換D406Vを含むか、又はそれからなる。

【0295】

別の態様では、バリエントは、位置407に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置407に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエントは、配列番号1のポリペプチドの置換H407C又はH407Q又はH407Tを含むか、又はそれからなる。

40

【0296】

別の態様では、バリエントは、位置407に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置407に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、

50

P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H 4 0 7 C又はH 4 0 7 Q又はH 4 0 7 Tを含むか、又はそれからなる。

【0297】

別の一態様では、バリエーションは、位置410に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置410に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換I 4 1 0 H又はI 4 1 0 M又はI 4 1 0 R又はI 4 1 0 Wを含むか、又はそれからなる。

10

【0298】

別の一態様では、バリエーションは、位置415に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置415に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換R 4 1 5 C又はR 4 1 5 L又はR 4 1 5 M又はR 4 1 5 Yを含むか、又はそれからなる。

【0299】

別の一態様では、バリエーションは、位置416に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置416に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換E 4 1 6 D又はE 4 1 6 F又はE 4 1 6 L又はE 4 1 6 Nを含むか、又はそれからなる。

20

【0300】

別の一態様では、バリエーションは、位置418に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置418に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N 4 1 8 A又はN 4 1 8 P又はN 4 1 8 Vを含むか、又はそれからなる。

30

【0301】

別の一態様では、バリエーションは、位置421に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置421に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H 4 2 1 A又はH 4 2 1 G又はH 4 2 1 L又はH 4 2 1 P又はH 4 2 1 Q又はH 4 2 1 Yを含むか、又はそれからなる。

【0302】

別の一態様では、バリエーションは、位置422に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置422に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P 4 2 2 D又はP 4 2 2 G又はP 4 2 2 I又はP 4 2 2 N又はP 4 2 2 Q又はP 4 2 2 Sを含むか、又はそれからなる。

40

【0303】

別の一態様では、バリエーションは、位置423に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置423に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態

50

様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N423G又はN423H又はN423I又はN423L又はN423M又はN423P又はN423Q又はN423V又はN423W又はN423Yを含むか、又はそれからなる。

【0304】

別の態様では、バリエーションは、位置433に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置433に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G433A又はG433N又はG433Sを含むか、又はそれからなる。

10

【0305】

別の態様では、バリエーションは、位置434に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置434に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換P434I又はP434Lを含むか、又はそれからなる。

【0306】

別の態様では、バリエーションは、位置435に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置435に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G435C又はG435L又はG435M又はG435T又はG435Vを含むか、又はそれからなる。

20

【0307】

別の態様では、バリエーションは、位置438に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置438に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K438A又はK438I又はK438Q又はK438S又はK438Vを含むか、又はそれからなる。

30

【0308】

別の態様では、バリエーションは、位置439に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置439に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W439A又はW439D又はW439I又はW439K又はW439L又はW439N又はW439S又はW439T又はW439V又はW439Yを含むか、又はそれからなる。

【0309】

別の態様では、バリエーションは、位置446に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置446に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K446A又はK446Fを含むか、又はそれからなる。

40

【0310】

別の態様では、バリエーションは、位置447に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置447に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、

50

P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A 4 4 7 D又はA 4 4 7 Yを含むか、又はそれからなる。

【0311】

別の一態様では、バリエーションは、位置449に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置449に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換Q 4 4 9 Tを含むか、又はそれからなる。

10

【0312】

別の一態様では、バリエーションは、位置450に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置450に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、又はT y rで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V 4 5 0 D又はV 4 5 0 Nを含むか、又はそれからなる。

【0313】

別の一態様では、バリエーションは、位置452に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置452に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換H 4 5 2 Lを含むか、又はそれからなる。

20

【0314】

別の一態様では、バリエーションは、位置455に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置455に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T 4 5 5 C又はT 4 5 5 M又はT 4 5 5 Vを含むか、又はそれからなる。

30

【0315】

別の一態様では、バリエーションは、位置457に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置457に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N 4 5 7 D又はN 4 5 7 E又はN 4 5 7 I又はN 4 5 7 L又はN 4 5 7 Vを含むか、又はそれからなる。

【0316】

別の一態様では、バリエーションは、位置458に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置458に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換K 4 5 8 D又はK 4 5 8 Lを含むか、又はそれからなる。

40

【0317】

別の一態様では、バリエーションは、位置460に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置460に対応する位置のアミノ酸は、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、又はV a lで置換される。別の一態

50

様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G460M又はG460Vを含むか、又はそれからなる。

【0318】

別の一態様では、バリエーションは、位置461に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置461に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換T461F又はT461I又はT461Q又はT461Vを含むか、又はそれからなる。

【0319】

別の一態様では、バリエーションは、位置462に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置462に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、又はTyrで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換V462Cを含むか、又はそれからなる。

【0320】

別の一態様では、バリエーションは、位置465に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置465に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N465A又はN465C又はN465E又はN465G又はN465H又はN465L又はN465P又はN465Tを含むか、又はそれからなる。

【0321】

別の一態様では、バリエーションは、位置466に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置466に対応する位置のアミノ酸は、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換A466F又はA466I又はA466Yを含むか、又はそれからなる。

【0322】

別の一態様では、バリエーションは、位置467に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置467に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換D467Iを含むか、又はそれからなる。

【0323】

別の一態様では、バリエーションは、位置469に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置469に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、又はValで置換される。別の一態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換W469A又はW469E又はW469H又はW469L又はW469N又はW469Q又はW469R又はW469S又はW469Yを含むか、又はそれからなる。

【0324】

別の一態様では、バリエーションは、位置471に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の一態様では、位置471に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、

10

20

30

40

50

Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N471A又はN471D又はN471M又はN471Wを含むか、又はそれからなる。

【0325】

別の態様では、バリエーションは、位置473に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置473に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S473Nを含むか、又はそれからなる。

10

【0326】

別の態様では、バリエーションは、位置475に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置475に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換N475A又はN475C又はN475D又はN475E又はN475F又はN475G又はN475H又はN475I又はN475L又はN475M又はN475P又はN475Q又はN475S又はN475T又はN475V又はN475Wの置換を含むか、又はそれからなる。

【0327】

20

別の態様では、バリエーションは、位置476に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置476に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G476F又はG476Lを含むか、又はそれからなる。

【0328】

別の態様では、バリエーションは、位置477に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置477に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換G477A又はG477H又はG477Q又はG477S又はG477Wの置換を含むか、又は置換からなる。

30

【0329】

別の態様では、バリエーションは、位置478に対応する位置に置換を含むか、又はそれからなる。別の態様では、位置478に対応する位置のアミノ酸は、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、又はValで置換される。別の態様では、バリエーションは、配列番号1のポリペプチドの置換S478A又はS478F又はS478Qを含むか、又はそれからなる。

40

【0330】

一態様では、 α -アミラーゼバリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225

50

、 228、230、231、235、242、243、247、250、251、252
、 253、254、255、257、259、260、261、262、263、265
、 272、273、274、279、280、281、283、284、287、292
、 294、296、298、299、300、303、305、307、310、311
、 313、314、315、319、320、321、322、323、324、334
、 337、339、340、342、344、345、346、347、350、359
、 360、361、362、363、364、368、372、375、380、382
、 383、384、385、387、388、391、393、395、396、397
、 398、401、402、403、405、406、407、410、415、416
、 418、421、422、423、433、434、435、438、439、446
、 447、449、450、452、455、457、458、460、461、462
、 465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び4
78に対応する位置に1つ以上の置換を含み、更に当該 α -アミラーゼバリエントは、改
善係数（IF）＞1.1として測定される増加した比活性を有し、更に当該バリエントは
、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15
、16又は17のポリペプチドに対して、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
%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は
少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する。

【0331】

好ましくは、この1つ以上の置換は、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N
3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N
3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G
7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P1
8L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R3
7N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T4
0K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A4
1I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P4
6A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A6
0V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G7
3Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q8
4I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H9
0P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q9
8F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q9
8Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A
111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y
、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N12
5S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S
132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T
、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y13
5C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I
137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D
、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T14
1G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F
145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N
、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F16
2T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q
169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y
、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F18
0G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K

10

20

30

40

50

185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V
、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P21
1C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T
225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V
、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K24
2L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L
250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D
、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N25
5C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T
257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P
、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M26
1P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F
262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q
、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A26
3H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N
280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D
、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W28
4P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S
287K、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y
、P292L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y29
8D、Y298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S
303E、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N
、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A31
0D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G
315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W
、H321F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H32
1W、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M
323C、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N
、M323P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H32
4A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G
337V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C
、V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W34
7G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P
350C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M
、R359S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E36
0W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q
361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W
、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y36
3I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y
363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C
、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M38
2I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K
385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I
、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N39
5V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q
401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N
、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I41
0H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R
415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P
、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H42

10

20

30

40

50

1 Y、P 4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N
4 2 3 G、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q
、N 4 2 3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3
4 I、P 4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K
4 3 8 A、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D
、W 4 3 9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3
9 V、W 4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V
4 5 0 D、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D
、N 4 5 7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6
0 M、G 4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N
4 6 5 A、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P
、N 4 6 5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6
9 E、W 4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W
4 6 9 Y、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A
、N 4 7 5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7
5 I、N 4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N
4 7 5 V、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q
、G 4 7 7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q に対応する位置に
これらの置換のうちの1つ以上から選択される。

【0332】

好ましくは、この α -アミラーゼバリエントは、番号付けのために配列番号1を使用し
て、位置N 3 A、N 3 C、N 3 D、N 3 E、N 3 F、N 3 G、N 3 H、N 3 L、N 3 P、
N 3 Q、N 3 S、N 3 T、N 3 V、T 5 E、G 7 E、G 7 F、G 7 H、G 7 K、G 7 L、
G 7 P、G 7 R、G 7 S、G 7 T、G 7 V、G 7 W、T 8 S、H 1 6 D、H 1 6 R、P 1
8 D、P 1 8 L、P 1 8 N、N 2 5 T、R 2 6 Y、D 2 9 N、D 3 0 F、R 3 5 P、R 3
7 A、R 3 7 N、T 4 0 A、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 H、T 4
0 I、T 4 0 K、T 4 0 N、T 4 0 V、T 4 0 W、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4
1 H、A 4 1 I、A 4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 T、A 4 1 V、A 4 1 Y、W 4
3 E、P 4 6 A、G 5 0 M、G 5 0 P、G 5 0 Q、G 5 7 A、G 5 7 S、A 6 0 E、A 6
0 S、A 6 0 V、E 6 8 F、E 6 8 Y、Q 7 1 F、G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7
3 L、G 7 3 Q、G 7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W、T 7 4 F、K 7 8 S、K 7 8 T、T 8
1 M、Q 8 4 I、Q 8 4 W、Q 8 4 Y、E 8 6 K、E 8 6 S、S 8 7 G、S 8 7 L、S 8
7 P、H 9 0 P、A 9 1 Q、A 9 1 V、A 9 1 W、K 9 3 V、V 9 7 C、V 9 7 H、Q 9
8 E、Q 9 8 F、Q 9 8 G、Q 9 8 I、Q 9 8 K、Q 9 8 L、Q 9 8 M、Q 9 8 R、Q 9
8 T、Q 9 8 Y、V 1 0 3 C、V 1 0 3 G、V 1 0 3 S、M 1 0 5 F、G 1 1 0 K、G 1
1 0 R、A 1 1 1 E、A 1 1 1 Q、A 1 1 3 T、T 1 1 4 M、T 1 1 4 V、N 1 1 6 C、
N 1 1 6 Y、V 1 1 7 F、A 1 1 9 H、A 1 1 9 L、A 1 1 9 Y、V 1 2 0 E、E 1 2 1
I、N 1 2 5 S、N 1 2 6 I、N 1 2 8 E、Q 1 2 9 T、I 1 3 1 Y、S 1 3 2 A、S 1
3 2 D、S 1 3 2 H、S 1 3 2 I、S 1 3 2 K、S 1 3 2 L、S 1 3 2 P、S 1 3 2 R、
S 1 3 2 T、S 1 3 2 V、S 1 3 2 Y、G 1 3 3 E、G 1 3 3 L、G 1 3 3 T、G 1 3 3
V、Y 1 3 5 C、Y 1 3 5 D、Y 1 3 5 E、Y 1 3 5 P、I 1 3 7 D、I 1 3 7 N、I 1
3 7 Q、I 1 3 7 W、I 1 3 7 Y、E 1 3 8 S、E 1 3 8 V、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、
W 1 4 0 D、W 1 4 0 M、W 1 4 0 N、W 1 4 0 P、W 1 4 0 S、W 1 4 0 T、W 1 4 0
V、T 1 4 1 G、K 1 4 2 E、K 1 4 2 N、F 1 4 3 H、F 1 4 3 I、F 1 4 3 M、F 1
4 5 G、F 1 4 5 H、F 1 4 5 I、F 1 4 5 L、F 1 4 5 S、P 1 4 6 A、P 1 4 6 H、
P 1 4 6 N、G 1 4 7 D、G 1 4 9 F、G 1 4 9 K、W 1 5 9 A、W 1 5 9 E、H 1 6 1
W、F 1 6 2 T、V 1 6 5 P、W 1 6 7 D、W 1 6 7 G、W 1 6 7 P、Q 1 6 9 L、Q 1
6 9 P、Q 1 6 9 V、Q 1 6 9 Y、R 1 7 1 P、R 1 7 6 E、R 1 7 6 Q、R 1 7 6 V、
R 1 7 6 Y、I 1 7 7 H、I 1 7 7 P、K 1 7 9 A、K 1 7 9 M、K 1 7 9 V、F 1 8 0
D、F 1 8 0 G、R 1 8 1 D、R 1 8 1 E、R 1 8 1 G、R 1 8 1 M、R 1 8 1 Y、K 1

85T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、
N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208
D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T2
25F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、
L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235
A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R2
47S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、
R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254
W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T2
57E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、
K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261
F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F2
62E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、
F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263
E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L2
79I、N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、
W284D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284
N、W284P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S2
87I、S287K、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、
S287Y、P292L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296
T、Y298D、Y298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S3
03D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、
S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307
S、A310D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N3
14S、G315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、
K320W、H321F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321
V、H321W、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M3
23A、M323C、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、
M323N、M323P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323
Y、H324A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S3
34V、G337V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、
V344C、V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347
F、W347G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P3
50A、P350C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、
R359M、R359S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360
T、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q3
61M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、
Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363
G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y3
63V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、
Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380
F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A3
84N、K385N、K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、
P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395
K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y3
98E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、
F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407
T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R4
15M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、
N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421

10

20

30

40

50

Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラーゼバリエーションは、改善係数（IF） > 1.1 として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。

【0333】

好ましくは、この α -アミラーゼバリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用し、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F1

10

20

30

40

50

80G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185V、
K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197
Y、A204F、A204H、A204L、M208D、P211C、P211M、E2
16L、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、
T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231
G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y2
43N、R247G、R247P、L250S、L250Y、T251D、H252P、
V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254
T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T2
57C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、
T257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260
V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F2
62A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、
F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262
V、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G2
73Q、L279I、N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、
W284A、W284D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284
M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W2
84Y、S287I、S287K、S287L、S287P、S287R、S287T、
S287V、S287Y、P292L、P292M、P292Y、H294N、H294
S、N296T、Y298D、Y298E、N299T、A300G、S303A、S3
03C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303L、
S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305
E、Y307S、A310D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N3
14P、N314S、G315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、
K320S、K320W、H321F、H321K、H321L、H321R、H321
T、H321V、H321W、P322C、P322E、P322H、P322T、P3
22Y、M323A、M323C、M323D、M323E、M323G、M323H、
M323L、M323N、M323P、M323R、M323S、M323Y、H324
A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G3
37V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、
V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347
G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P3
50C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、
R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361
D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q3
61P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、
G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363
L、Y363Q、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y3
68C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、
Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383
L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K385V、D3
87C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、
R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396
E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D4
03A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、
D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410
R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E4
16F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、
H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422

10

20

30

40

50

G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラーゼバリエーションは、改善係数(IF) > 1.2として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。

【0334】

好ましくは、この α -アミラーゼバリエーションは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7L、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、H16D、R26Y、D29N、D30F、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41Y、P46A、G50Q、G57A、G57S、A60S、A60V、E68F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78T、T81M、Q84I、Q84W、E86S、S87G、H90P、Q98F、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98Y、V103C、V103G、G110K、G110R、A111E、A111Q、A119L、A119Y、V120E、N125S、N128E、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132R、S132V、S132Y、G133E、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137N、I137W、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、K142E、F143H、F143I、F145I、P146A、P146H、P146N、G147D、G149K、H161W、V165P、W167D、W167P、Q169V、R171P、R176E、R176Q、R176Y、I177H、K179A、K179V、R181E、R181G、R181M、R181Y、A186D、W187T、G196D、N197V、N197Y、A204H、A204L、P211C、P211M、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L230C、L230F、D231V、Y243D、Y243N、R247G、R247P、L250S、H252P、V253F、R254T、R254V、R254W、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257W、K259P、K259V、K259W、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W

10

20

30

40

50

、 A 2 6 5 Q、 L 2 7 9 I、 K 2 8 1 I、 N 2 8 3 P、 W 2 8 4 A、 W 2 8 4 D、 W 2 8
4 E、 W 2 8 4 G、 W 2 8 4 I、 W 2 8 4 K、 W 2 8 4 M、 W 2 8 4 N、 W 2 8 4 P、 W
2 8 4 Q、 W 2 8 4 S、 W 2 8 4 T、 W 2 8 4 V、 W 2 8 4 Y、 S 2 8 7 K、 S 2 8 7 L
、 S 2 8 7 R、 S 2 8 7 T、 S 2 8 7 V、 S 2 8 7 Y、 H 2 9 4 S、 N 2 9 6 T、 Y 2 9
8 D、 N 2 9 9 T、 S 3 0 3 A、 S 3 0 3 C、 S 3 0 3 D、 S 3 0 3 E、 S 3 0 3 F、 S
3 0 3 G、 S 3 0 3 H、 S 3 0 3 L、 S 3 0 3 M、 S 3 0 3 N、 S 3 0 3 Q、 S 3 0 3 T
、 S 3 0 3 V、 S 3 0 3 Y、 G 3 0 5 E、 Y 3 0 7 S、 A 3 1 0 N、 K 3 1 1 A、 K 3 1
1 C、 L 3 1 3 Q、 N 3 1 4 P、 N 3 1 4 S、 G 3 1 5 E、 G 3 1 5 V、 Q 3 1 9 E、 K
3 2 0 W、 H 3 2 1 F、 H 3 2 1 K、 H 3 2 1 L、 H 3 2 1 V、 P 3 2 2 C、 P 3 2 2 E
、 P 3 2 2 H、 P 3 2 2 T、 P 3 2 2 Y、 M 3 2 3 A、 M 3 2 3 C、 M 3 2 3 D、 M 3 2
3 E、 M 3 2 3 G、 M 3 2 3 H、 M 3 2 3 L、 M 3 2 3 N、 M 3 2 3 P、 M 3 2 3 R、 M
3 2 3 S、 M 3 2 3 Y、 H 3 2 4 A、 H 3 2 4 I、 H 3 2 4 P、 H 3 2 4 T、 H 3 2 4 W
、 H 3 2 4 Y、 G 3 3 7 V、 L 3 4 0 M、 S 3 4 2 G、 V 3 4 4 C、 E 3 4 6 A、 W 3 4
7 E、 W 3 4 7 F、 W 3 4 7 G、 W 3 4 7 H、 W 3 4 7 K、 W 3 4 7 N、 W 3 4 7 P、 W
3 4 7 R、 P 3 5 0 C、 P 3 5 0 N、 P 3 5 0 T、 R 3 5 9 G、 R 3 5 9 W、 E 3 6 0 D
、 E 3 6 0 T、 E 3 6 0 W、 Q 3 6 1 D、 Q 3 6 1 H、 Q 3 6 1 I、 Q 3 6 1 K、 Q 3 6
1 L、 Q 3 6 1 M、 Q 3 6 1 N、 Q 3 6 1 P、 Q 3 6 1 R、 Q 3 6 1 T、 Q 3 6 1 V、 Q
3 6 1 W、 Q 3 6 1 Y、 G 3 6 2 M、 Y 3 6 3 A、 Y 3 6 3 F、 Y 3 6 3 G、 Y 3 6 3 I
、 Y 3 6 3 Q、 Y 3 6 3 S、 Y 3 6 3 T、 Y 3 6 3 V、 Y 3 6 3 W、 P 3 6 4 C、 Y 3 6
8 C、 Y 3 6 8 Q、 Y 3 6 8 R、 Y 3 7 2 C、 Y 3 7 2 G、 P 3 7 5 Q、 P 3 7 5 T、 P
3 8 0 F、 K 3 8 3 C、 K 3 8 3 T、 A 3 8 4 D、 K 3 8 5 N、 K 3 8 5 V、 D 3 8 7 C
、 D 3 8 7 P、 D 3 8 7 R、 E 3 9 1 M、 R 3 9 3 K、 R 3 9 3 M、 N 3 9 5 C、 N 3 9
5 D、 N 3 9 5 W、 F 3 9 6 E、 F 3 9 6 G、 F 3 9 6 T、 Y 3 9 8 E、 H 4 0 2 S、 D
4 0 3 A、 D 4 0 3 T、 F 4 0 5 C、 F 4 0 5 N、 F 4 0 5 S、 F 4 0 5 T、 D 4 0 6 V
、 H 4 0 7 C、 H 4 0 7 Q、 H 4 0 7 T、 I 4 1 0 H、 I 4 1 0 M、 I 4 1 0 W、 R 4 1
5 C、 R 4 1 5 L、 R 4 1 5 M、 R 4 1 5 Y、 E 4 1 6 F、 E 4 1 6 L、 E 4 1 6 N、 N
4 1 8 A、 N 4 1 8 P、 H 4 2 1 A、 H 4 2 1 G、 H 4 2 1 L、 H 4 2 1 P、 H 4 2 1 Q
、 H 4 2 1 Y、 P 4 2 2 D、 P 4 2 2 G、 P 4 2 2 N、 P 4 2 2 S、 N 4 2 3 G、 N 4 2
3 I、 N 4 2 3 L、 N 4 2 3 M、 N 4 2 3 Q、 N 4 2 3 V、 N 4 2 3 W、 N 4 2 3 Y、 G
4 3 3 S、 P 4 3 4 I、 P 4 3 4 L、 G 4 3 5 M、 G 4 3 5 T、 G 4 3 5 V、 K 4 3 8 I
、 K 4 3 8 Q、 K 4 3 8 S、 K 4 3 8 V、 W 4 3 9 A、 W 4 3 9 D、 W 4 3 9 I、 W 4 3
9 K、 W 4 3 9 L、 W 4 3 9 N、 W 4 3 9 S、 W 4 3 9 T、 W 4 3 9 V、 K 4 4 6 A、 K
4 4 6 F、 A 4 4 7 D、 A 4 4 7 Y、 H 4 5 2 L、 T 4 5 5 V、 N 4 5 7 D、 N 4 5 7 E
、 N 4 5 7 I、 N 4 5 7 L、 N 4 5 7 V、 K 4 5 8 D、 K 4 5 8 L、 G 4 6 0 M、 T 4 6
1 F、 T 4 6 1 I、 T 4 6 1 Q、 T 4 6 1 V、 V 4 6 2 C、 N 4 6 5 A、 N 4 6 5 E、 N
4 6 5 G、 N 4 6 5 L、 A 4 6 6 F、 A 4 6 6 I、 A 4 6 6 Y、 D 4 6 7 I、 W 4 6 9 A
、 W 4 6 9 E、 W 4 6 9 H、 W 4 6 9 L、 W 4 6 9 Q、 W 4 6 9 R、 W 4 6 9 Y、 N 4 7
1 A、 N 4 7 1 D、 N 4 7 1 M、 N 4 7 5 A、 N 4 7 5 C、 N 4 7 5 D、 N 4 7 5 E、 N
4 7 5 F、 N 4 7 5 G、 N 4 7 5 H、 N 4 7 5 I、 N 4 7 5 L、 N 4 7 5 M、 N 4 7 5 P
、 N 4 7 5 Q、 N 4 7 5 S、 N 4 7 5 T、 N 4 7 5 V、 N 4 7 5 W、 G 4 7 6 L、 G 4 7
7 A、 G 4 7 7 H、 G 4 7 7 Q、 G 4 7 7 S、 G 4 7 7 W、 S 4 7 8 A、 及び S 4 7 8 F
に対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラー
ゼバリエントは、改善係数 (IF) > 1.3 として測定されるモデル A 洗剤組成物におけ
る比活性の増加を有する。好ましくは、この α -アミラーゼバリエントは、番号付けのた
めに配列番号 1 を使用して、位置 N 3 A、N 3 C、N 3 D、N 3 E、N 3 F、N 3 G、N
3 H、N 3 L、N 3 V、G 7 F、G 7 H、G 7 R、G 7 V、G 7 W、R 2 6 Y、D 2 9 N
、 R 3 7 A、R 3 7 N、T 4 0 C、T 4 0 D、T 4 0 E、T 4 0 G、T 4 0 I、T 4 0 N
、 T 4 0 V、A 4 1 C、A 4 1 D、A 4 1 E、A 4 1 K、A 4 1 N、A 4 1 R、A 4 1 Y
、 G 7 3 D、G 7 3 H、G 7 3 I、G 7 3 L、G 7 3 Q、G 7 3 S、G 7 3 T、G 7 3 W
、 K 7 8 T、Q 8 4 I、Q 8 4 W、S 8 7 G、Q 9 8 I、Q 9 8 L、V 1 0 3 C、G 1 1

10

20

30

40

50

OK、A111Q、A119Y、N125S、N128E、S132D、S132I、S132L、S132R、Y135C、Y135E、I137W、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、K142E、F143I、F145I、P146H、G149K、H161W、V165P、W167D、W167P、Q169V、R176Q、I177H、P211C、T225F、T225H、T225K、T225R、T225Y、L230C、Y243D、R247G、V253F、N255P、T257A、T257D、T257E、K259P、K259V、M261D、M261R、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262W、A263H、L279I、N283P、W284D、W284E、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284V、S287K、S287L、S287R、S287Y、N296T、S303A、S303C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、K311C、L313Q、N314P、G315V、H321K、H321L、H321V、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323D、M323E、M323G、M323L、M323P、M323S、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324W、L340M、S342G、E346A、W347F、W347K、W347N、W347P、W347R、R359W、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361P、Q361R、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363G、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y372C、Y372G、K383T、A384D、D387C、D387P、E391M、R393K、R393M、N395D、N395W、F396E、F396T、D403A、F405C、F405N、F405S、D406V、H407C、H407T、I410H、I410M、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、N418P、H421A、H421L、H421P、H421Q、P422D、P422G、N423L、N423V、N423W、N423Y、G433S、G435M、K438V、W439A、W439I、W439K、W439S、W439T、W439V、K446A、A447Y、H452L、T455V、N457E、N457I、N457V、K458D、T461F、T461Q、N465A、N465E、N465G、A466I、D467I、W469A、W469E、W469Y、N471A、N471D、N471M、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478Aに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該α-アミラーゼバリエントは、改善係数(IF) > 1.4として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。好ましくは、このα-アミラーゼバリエントは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3G、N3L、G7F、R26Y、R37A、R37N、T40C、T40D、T40G、T40I、T40N、T40V、A41C、A41D、A41K、A41N、A41R、G73D、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78T、Q84I、G110K、A111Q、N128E、Y135E、A139L、W140A、W140M、K142E、F145I、G149K、V165P、W167P、R176Q、I177H、T225F、T225H、T225K、T225Y、L230C、R247G、T257D、T257E、M261W、F262A、F262E、F262K、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262W、N283P、W284D、W284P、W284S、W284V、S287Y、S303A、S303C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303M、S303

10

20

30

40

50

N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、L313Q、N314P、H321K、H321L、H321V、P322C、P322H、P322Y、M323A、M323D、M323Y、H324P、H324W、L340M、S342G、E346A、W347N、W347P、W347R、R359W、E360W、Q361K、Q361L、Q361M、Q361R、Q361W、Q361Y、Y363G、Y363V、Y363W、Y368C、Y372C、K383T、D387P、E391M、R393K、R393M、N395D、N395W、D403A、F405C、F405S、D406V、H407C、H407T、I410H、R415C、R415L、R415M、R415Y、N418P、H421A、H421L、H421P、P422D、N423L、N423V、G435M、W439A、K446A、H452L、T455V、N457I、K458D、N465E、N471A、N471D、N471M、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475L、N475P、N475Q、N475V、N475W、G477A、G477H、G477Q、及びG477Sに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラーゼバリエントは、改善係数（IF） >1.5 として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。

【0335】

好ましくは、この α -アミラーゼバリエントは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置R37A、R176Q、T225Y、F262P、N283P、S303C、S303D、S303G、S303M、S303N、S303T、S303V、S303Y、Y368C、N395D、H407T、I410H、R415C、H421A、G435M、N475C、G477A、及びG477Hに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラーゼバリエントは、改善係数（IF） >2.0 として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。

【0336】

好ましくは、本発明の α -アミラーゼバリエントは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置S303C、S303T、Y368C、及びH421Aに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、好ましくは、当該 α -アミラーゼバリエントは、改善係数（IF） >2.5 として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する。

【0337】

本明細書に記載されるように改善係数（IF） >1.1 として測定される比活性の増加は、任意の親と比較することができ、具体的には配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16又は配列番号17から選択される親ポリペプチドと比較することができる。

【0338】

この α -アミラーゼバリエントは、番号付けのために配列番号1を使用し、位置R181、G182、D183、及びG184に対応する1つ又は2つ以上の位置における欠失を更に含んでもよい。

【0339】

好ましくは、この α -アミラーゼバリエントは、 $R181^*+G182^*$ 、 $R181^*+D183^*$ 、 $R181^*+G184^*$ 、 $G182^*+D183^*$ 、 $G182^*+G184^*$ 、又は $D183^*+G184^*$ からなる群から選択される欠失を含む、2つ以上の欠失を含み、好ましくは $D183^*+G184^*$ を含む。

【0340】

このバリエントは、1つ以上の（例えばいくつかの）他の位置に、1つ以上の追加の置換及び／又は欠失を更に含んでもよい。

【0341】

アミノ酸の変化は、軽度のもの、すなわち、タンパク質の折り畳み及び／若しくは活性

10

20

30

40

50

に著しく影響を及ぼさない保存的なアミノ酸置換又は挿入、小さい欠失、典型的には、1～30個のアミノ酸の欠失、アミノ末端メチオニン残基などの小さいアミノ末端又はカルボキシ末端の伸長、最大20～25残基の小さいリンカーペプチド、又は、ポリヒスチジントラクト、抗原エпитープ、若しくは結合ドメインなどの、正味電荷若しくは別の機能を変化させることによって精製を容易にする小さな伸長であり得る。

【0342】

したがって、この α -アミラーゼバリエントは、本発明による改善された特性を提供する1つの特定の置換のみを含んでもよいが、これは依然として、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、又は17のアミノ酸配置ポリペプチドに対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有するような追加の改変を有し得る。これら追加の改変は、好ましくは、 α -アミラーゼの改善された特性を著しくは変化させない。

【0343】

保存的置換の例は、塩基性アミノ酸（アルギニン、リジン及びヒスチジン）、酸性アミノ酸（グルタミン酸及びアスパラギン酸）、極性アミノ酸（グルタミン及びアスパラギン）、疎水性アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）、芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン）、及び低分子アミノ酸（グリシン、アラニン、セリン、スレオニン及びメチオニン）の群内のものである。一般的に比活性を変化させないアミノ酸の置換は、当該技術分野において既知であり、例えば、H. Neurath and R. L. Hill, 1979, The Proteins, Academic Press, New Yorkに記載されている。一般的な置換は、Ala/Ser、Val/Ile、Asp/Glu、Thr/Ser、Ala/Gly、Ala/Thr、Ser/Asn、Ala/Val、Ser/Gly、Tyr/Phe、Ala/Pro、Lys/Arg、Asp/Asn、Leu/Ile、Leu/Val、Ala/Glu、及びAsp/Glyである。

【0344】

ポリペプチド中の必須アミノ酸は、部位特異的変異誘発又はアラニンスキャニング変異誘発（Cunningham and Wells, 1989, Science 244: 1081-1085）等の当該技術分野において既知の手順によって同定され得る。後者の技術では、分子中のすべての残基に単一アラニン変異を導入し、得られた変異体分子をプロテアーゼ活性について試験して、当該分子の活性に重要なアミノ酸残基を同定する。Hilton et al., 1996, J. Biol. Chem. 271: 4699-4708を参照されたい。また、酵素又は他の生物学的相互作用の活性部位は、推定接触部位のアミノ酸の変異と併せて、核磁気共鳴、結晶学、電子線回折、又は光親和性標識等の技術によって決定されるように、構造の物理分析によっても決定することができる。例えば、de Vos et al., 1992, Science 255: 306-312; Smith et al., 1992, J. Mol. Biol. 224: 899-904、Wlodaver et al., 1992, FEBS Lett. 309: 59-64を参照されたい。

【0345】

一実施形態では、このバリエントは、親ポリペプチドと比較して改善された（増大した）比活性を有する。

【0346】

一実施形態では、このバリエントは、親ポリペプチド、好ましくは配列番号1及び／又は配列番号2と比較して、保存条件下で改善された（増加した）安定性を有する。

【0347】

一実施形態では、このバリエントは、親ポリペプチド、好ましくは配列番号1及び／又は配列番号2と比較して、改善された（増加した）熱安定性を有する。

【0348】

一実施形態では、このバリエーションは、親ポリペプチド、好ましくは配列番号1及び／又は配列番号2と比較して、改善された（増加した）洗浄性能を有する。

【0349】

親 α -アミラーゼ

親 α -アミラーゼは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドのいずれか1つと、少なくとも60%の配列同一性を有するポリペプチドであり得る。

【0350】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号1に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号1のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号1のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号1のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

10

【0351】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号2に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号2のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号2のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号2のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号2のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

20

30

【0352】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号3に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号3のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号3のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号3のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号3のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

40

【0353】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号4に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号4のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号4のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配

50

列番号4のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号4のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0354】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号5に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号5のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号5のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号5のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号5のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

10

【0355】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号6に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号6のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号6のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号6のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号6のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

20

【0356】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号7に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号7のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号7のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号7のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号7のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

30

【0357】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号8に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号8のポリペプチドと10個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5つのアミノ酸、4つのアミノ酸、3つのアミノ酸、2つのアミノ酸、及び1つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号8のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号8のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号8のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

40

【0358】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号9に示されるポリペプチドと、少なくとも60%、例えば少なくとも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87%、少なくとも

50

も 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 9 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 9 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 9 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 9 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0359】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 10 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 10 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 10 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 10 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 10 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0360】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 11 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 11 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 11 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 11 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0361】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 12 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 12 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 12 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 12 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 12 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0362】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 13 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 13 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 13 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 13 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の

10

20

30

40

50

一実施形態では、親は、配列番号 13 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

【0363】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 14 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 14 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 14 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 14 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 14 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

10

【0364】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 15 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 15 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 15 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 15 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 15 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

20

【0365】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 16 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 16 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 16 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 16 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 16 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

30

【0366】

一実施形態では、親 α -アミラーゼは、 α -アミラーゼ活性を有する配列番号 17 に示されるポリペプチドと、少なくとも 60%、例えば少なくとも 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 87%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する。一実施形態では、親のアミノ酸配列は、配列番号 17 のポリペプチドと 10 個以下のアミノ酸が異なり、例えば、5 つのアミノ酸、4 つのアミノ酸、3 つのアミノ酸、2 つのアミノ酸、及び 1 つのアミノ酸が異なる。親は好ましくは、配列番号 17 のアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、親は、配列番号 17 のポリペプチドを含むか、又はそれからなる。別の一実施形態では、親は、配列番号 17 のポリペプチドの対立遺伝子バリエーションである。

40

【0367】

当該技術分野において周知の方法に従って、異なる属又は種の株に由来する親をコードする DNA を同定及びクローニングするために、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列

50

番号16、若しくは配列番号17のアミノ酸配列、又はその活性フラグメントを、核酸プローブの設計に使用することが可能である。特に、かかるプローブは、所望の属又は種のゲノム又はcDNAをハイブリダイズするために使用可能であり、その中の対応する遺伝子を同定及び単離するために、続いて通常のサザンブロットティング手順が行われる。このようなプローブは全配列より大幅に短くてよいが、長さが少なくとも14、例えば、少なくとも25、少なくとも35、又は少なくとも70ヌクレオチドでなければならない。好ましくは、核酸プローブは、長さが少なくとも100ヌクレオチド、又は長さが少なくとも200ヌクレオチド、少なくとも300ヌクレオチド、少なくとも400ヌクレオチド、少なくとも500ヌクレオチド、少なくとも600ヌクレオチド、少なくとも700ヌクレオチド、少なくとも800ヌクレオチド、又は長さが少なくとも900ヌクレオチドである。DNAとRNAとの両方を使用することができる。プローブは、対応する遺伝子（例えば、 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{35}S 、ピオチン、又はアビジンを有する）を検出するために、通常標識化される。かかるプローブは本発明に包含される。

【0368】

かかる他の生物から調製されるゲノムDNA又はcDNAライブラリは、上記のプローブでハイブリダイズし、親をコードするDNAについてスクリーニングされ得る。かかる他の生物からのゲノム又はその他のDNAは、アガロース若しくはポリアクリルアミド電気泳動、又はその他の分離技術によって分離され得る。ライブラリからのDNA又は分離されたDNAは、サザンブロットに使用されるニトロセルロース又は他の好適な担体物質上に移動及び固定化されてもよい。

【0369】

本発明の目的では、ハイブリダイゼーションは、ポリヌクレオチドが、低い～非常に高いストリンジエンシー条件下で、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17をコードするポリヌクレオチド、又はそのサブシーケンスに対応する、標識化されたヌクレオチドプローブにハイブリダイズすることを表す。プローブがハイブリダイズする分子は、例えば、X線フィルム又は当該技術分野において既知であるその他の検出手段を用いて検出され得る。一態様では、核酸プローブは、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、若しくは配列番号17のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであるか、又はそれらの活性フラグメントである。長さが少なくとも100ヌクレオチドの長いプローブでは、ストリンジエンシーが非常に低い条件から非常に高い条件は、5X SSPE、0.3% SDS、200マイクログラム/mLの断片化変性サケ精子DNA、及びストリンジエンシーが非常に低い場合及び低い場合には25%のホルムアミド、ストリンジエンシーが中程度である場合及び中の上である場合には35%のホルムアミド、ストリンジエンシーが高い場合及び非常に高い場合には50%のホルムアミドのいずれか中、42℃でプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションを行った後に、標準的なサザンブロットティング手順を12～24時間、最適に行うものとして定義する。最後に、2X SSC、0.2%のSDSを用いて、45℃（非常に低いストリンジエンシー）、50℃（低いストリンジエンシー）、55℃（中程度のストリンジエンシー）、60℃（中の上のストリンジエンシー）、65℃（高いストリンジエンシー）、又は70℃（非常に高いストリンジエンシー）で、担体物質を、15分間それぞれ3回洗浄する。約15個のヌクレオチド～約70個のヌクレオチドの長さである短いプローブについて、ストリンジエンシー条件は、最適には12～24時間の標準的なサザンブロットティング手順の後、0.9MのNaCl、0.09MのTris-HCl pH7.6、6mMのEDTA、0.5%のNP-40、1Xデンハルト溶液、1mMのピロリン酸ナトリウム、1mMの一塩基リン酸ナトリウム、0.1mMのATP、及び1mL当たり0.2mgの酵母RNA中、Bolton and McCarthy (1962, Proc. Natl.

10

20

30

40

50

A c a d . S c i . U S A 48 : 1390) に従う計算を用いて算出される T_m よりも低い約 5°C ~ 約 10°C でのプレハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーションとして定義される。最後に、担体物質を $6\times\text{SSC}$ 及び 0.1% の SDS 中で 15 分間一度洗い、計算された T_m よりも低い約 5°C ~ 約 10°C の温度で $6\times\text{SSC}$ を用いてそれぞれ 15 分間、 2 回洗う。

【0370】

親は、あらゆる属の微生物から得ることができる。本発明の目的では、「から得られる」という用語は、所与の供給源に関連して本明細書で使用する時、ポリヌクレオチドによってコードされる親が、当該供給源によって、又は当該供給源からのポリヌクレオチドが挿入された細胞によって産生されることを意味するものとする。一態様において、親は細胞外に分泌される。親は、細菌 α -アミラーゼであってもよい。例えば、親は、グラム陽性細菌ポリペプチド、例えば、バチルス (*Bacillus*)、クロストリジウム (*Clostridium*)、エンテロコッカス (*Enterococcus*)、ゲオバチルス (*Geobacillus*)、ラクトバチルス (*Lactobacillus*)、ラクトコッカス (*Lactococcus*)、オセカンバチルス (*Oceanobacillus*)、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*)、ストレプトコッカス (*Streptococcus*)、又はストレプトマイセス (*Streptomyces*) の α -アミラーゼであるか、又はグラム陰性細菌ポリペプチド、例えば、カンピロバクター (*Campylobacter*)、大腸菌 (*E.coli*)、フラボバクテリウム (*Flavobacterium*)、フソバクテリウム (*Fusobacterium*)、ヘリコバクター (*Helicobacter*)、イリオバクター (*Ilyobacter*)、ネセシリア (*Neisseria*)、シュードモナス (*Pseudomonas*)、サルモネラ (*Salmonella*)、又はウレアプラズマ (*Ureaplasma*) の α -アミラーゼであり得る。一態様では、親は、バチルス・アルカロフィルス (*Bacillus alkalophilus*)、バチルス・アミロリケファシエンス (*Bacillus amyloliquefaciens*)、バチルス・ブレビス (*Bacillus brevis*)、バチルス・シルクランス (*Bacillus circulans*)、バチルス・クラウシイ (*Bacillus clausii*)、バチルス・コアグランス (*Bacillus coagulans*)、バチルス・フィルムス (*Bacillus firmus*)、バチルス・ラウタス (*Bacillus lautus*)、バチルス・レンタス (*Bacillus lentus*)、バチルス・リケニフォルミス、バチルス・メガテリウム (*Bacillus megaterium*)、バチルス・プミルス (*Bacillus pumilus*)、バチルス・ステアロサーモフィルス (*Bacillus stearothermophilus*)、バチルス・サブチリス (*Bacillus subtilis*)、又はバチルス・チューリンゲンシス (*Bacillus thuringiensis*) の α -アミラーゼである。別の態様では、親は、ストレプトコッカス・エクイシミリ (*Streptococcus equisimilis*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、又はストレプトコッカス・イクイ (*Streptococcus equi*) 亜種ズーエピデミカス (*Zooepidemicus*) の α -アミラーゼである。別の態様では、親は、ストレプトマイセス・アクロモゲネス (*Streptomyces achromogenes*)、ストレプトマイセス・アベルミチリス (*Streptomyces avermitilis*)、ストレプトマイセス・コエリコラ (*Streptomyces coelicolor*)、ストレプトマイセス・グリセウス (*Streptomyces griseus*)、又はストレプトマイセス・リビダンス (*Streptomyces lividans*) の α -アミラーゼである。

【0371】

親は、真菌 α -アミラーゼであってもよい。例えば、親は、酵母の α -アミラーゼ、例えば、カンジダ属、クリベロマイセス属、ピキア属、サッカロマイセス属、シゾサッカロマイセス属、若しくはヤロウイア属の α -アミラーゼであってもよい。例えば、親は、糸状菌 α -アミラーゼ、例えば、アクレモニウム属、アガリクス属、アルテルナリア属、アスペルギルス属、アウレオバシディウム属、ボトリオスファエリア属、セリポリオプシス属、カエトミジウム属、クリソスポリウム属、クラビセプス属、コキオボラス属、コプリノプシス属 (*Coprinopsis*)、コプトテルムス属 (*Coptotermes*)、コリナスカス属、クリフォネクトリア属 (*Cryphonectria*)、クリプトコッカス属、ディプロディア属、エキシディア属 (*Exidia*)、フィリバシディウム属、フザリウム属、ギベレラ属 (*Gibberella*)、ホロマスチゴトイデス属 (*Holomastigotoides*)、フミコーラ属、イルペクス属 (*Ir*

pex)、レンチヌラ属 (*Lentinula*)、レプトスパエリア属 (*Leptosphaeria*)、マグナボ
ルテ属、メラノカルプス属 (*Melanocarpus*)、メリピルス属 (*Meripilus*)、ムコール
属 (*Mucor*)、ミセリオフィソーラ属、ニューロスボラ属、ペシロマイセス属、ペニシリ
ウム属、ファネロカエテ属、ピロマイセス属、ポイトラシア属 (*Poitrasia*)、シュード
プレクタニア属 (*Pseudoplectania*)、シュードトリコニムファ属 (*Pseudotrichonym
pha*)、リゾムコール属、シゾフィリウム属、スキタリジウム属、タラロマイセス属、サ
ーモアスカス属、チエラビア属、トリポクラジウム属、トリコデルマ属、トリコファエア
属 (*Trichophaea*)、ベルチシリウム属 (*Verticillium*)、ボルバリエラ属 (*Volvariella*)、
若しくはキシラリア属 (*Xylaria*) の α -アミラーゼであってもよい。別の一態様
では、親は、サッカロマイセス・カルルスベルゲンシス、サッカロマイセス・セレビスエ
、サッカロマイセス・ディアスタティカス、サッカロマイセス・ドウグラシィ、サッカロ
マイセス・クスイベリ、サッカロマイセス・ノルベンシス、又はサッカロマイセス・オビ
ホルミスの α -アミラーゼであってもよい。別の一態様では、親は、アクレモニウム・セ
ルロリティカス (*Acremonium cellulolyticus*)、アスペルギルス・アキュリタス、ア
スペルギルス・アワモリ、アスペルギルス・フォエティダス、アスペルギルス・フミガー
ツス、アスペルギルス・ジャボニクス、アスペルギルス・ニデュランシス (*Aspergillus ni
du l a n s*)、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・オリザエ、クリソスポリウ
ム・イノプス (*Chrysosporium inops*)、クリソスポリウム・ケラチノフィルム (*Chry
sosporium keratinophilum*)、クリソスポリウム・ラックノウエンセ (*Chrysosporiu
m lucknowense*)、クリソスポリウム・メルダリウム (*Chrysosporium merdarium*)
、クリソスポリウム・パンニコラ (*Chrysosporium pannicola*)、クリソスポリウム・
クイーンズランジウム (*Chrysosporium queenslandicum*)、クリソスポリウム・トロ
ピウム (*Chrysosporium tropicum*)、クリソスポリウム・ゾナツム (*Chrysosporium
zonatum*)、フザリウム・バクトリジオイデス (*Fusarium bactridioides*)、フザリウ
ム・セラリス (*Fusarium cerealis*)、フザリウム・クロークウェレンス (*Fusarium
crookwellense*)、フザリウム・クルモラム (*Fusarium culmorum*)、フザリウム・グ
ラミネアルム (*Fusarium graminearum*)、フザリウム・グラミナム (*Fusarium gram
inum*)、フザリウム・ヘテロスポラム (*Fusarium heterosporum*)、フザリウム・ネ
グンディ (*Fusarium negundi*)、フザリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporu
m*)、フザリウム・レチ克蘭ツム (*Fusarium reticulatum*)、フザリウム・ロゼウム
(*Fusarium roseum*)、フザリウム・サムブシナム (*Fusarium sambucinum*)、フザ
リウム・サルコクロウム (*Fusarium sarcochroum*)、フザリウム・ポロトリキオイ
デス (*Fusarium sporotrichioides*)、フザリウム・スルフレウム (*Fusarium sulphu
reum*)、フザリウム・トルロスム (*Fusarium torulosum*)、フザリウム・トリコテシ
オイデス (*Fusarium trichothecioides*)、フザリウム・ベネナツム (*Fusarium vene
natum*)、フミコーラ・グリセア (*Humicola grisea*)、フミコーラ・インソレンス (*H
umicola insolens*)、フミコーラ・ラヌギノサ (*Humicola lanuginosa*)、イルペクス
・ラクテウス (*Irpex lacteus*)、ムコール・ミエヘイ (*Mucor miehei*)、ミセリオフ
ィソーラ・サーモフィラ (*Myceliophthora thermophila*)、ニューロスボラ・クラッ
サ (*Neurospora crassa*)、ペニシリウム・フニコロサム、ペニシリウム・プルプロゲヌ
ム (*Penicillium purpurogenum*)、ファネロケーテ・クリソスポリウム (*Phaneroch
aete chrysosporium*)、チエラビア・アクロマチカ (*Thielavia achromatica*)、チエ
ラビア・アルボミセス (*Thielavia albomyces*)、チエラビア・アルボピロサ (*Thielav
ia albopilosa*)、チエラビア・アウストラレインシス (*Thielavia australeinsis*)、チ
エラビア・フィメチ (*Thielavia fimeti*)、チエラビア・ミクロスポラ (*Thielavia mic
rospora*)、チエラビア・オビスボラ (*Thielavia ovispora*)、チエラビア・ペルビアナ
(*Thielavia peruviana*)、チエラビア・セトサ (*Thielavia setosa*)、チエラビア・
スペデドニウム (*Thielavia spededonium*)、チエラビア・サブサーモフィラ (*Thiela
via subthermophila*)、チエラビア・テレストリス (*Thielavia terrestris*)、トリコ
デルマ・ハルジアナム、トリコデルマ・コニンギイ、トリコデルマ・ロンギブラキアタム

10

20

30

40

50

、トリコデルマ・レーシ、又はトリコデルマ・ビリデの α -アミラーゼである。

【0372】

別の一態様では、親は、バチルス種 α -アミラーゼ、例えば、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、又は配列番号17の α -アミラーゼである。

【0373】

前述の種については、本発明は、それらについて知られている種名に関わらず、完全及び不完全な状態、並びに他の分類学上の等価物、例えばアナモルフ、を包含することが理解されるであろう。当業者は、適切な等価物の同一性を容易に認識するであろう。これらの種の株は、American Type Culture Collection (ATCC)、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)、Centraalbureau Voor Schimmelcultures (CBS)、及びAgricultural Research Service Service、Culture Collection、Northern Regional Research Center (NRRL)などの多数の培養コレクションにおいて、公衆に容易に利用可能とされている。

【0374】

親は、天然物（例えば、土壌、堆肥、水など）から単離された微生物、又は前述のプロープを使用して天然物質（例えば、土壌、堆肥、水など）から直接得られたDNA試料を含む他の供給源から同定及び取得され得る。天然生息物から直接微生物及びDNAを単離するための技術は、当該技術分野において周知である。次いで、親をコードするポリヌクレオチドは、別の微生物のゲノム若しくはcDNAライブラリ、又は混合DNA試料を同様にスクリーニングすることによって、得ることができる。親をコードするポリヌクレオチドがプロープで検出されると、ポリヌクレオチドは、当業者に既知の技術を利用することによって単離されるか、又はクローニングされ得る（例えば、上記Sambrook et al., 1989を参照されたい）。

【0375】

親は、1つのポリペプチドの一部が別のポリペプチドの一部のN末端又はC末端で融合されるハイブリッドポリペプチドであってもよい。親はまた、1つのポリペプチドが別のポリペプチドのN末端又はC末端で融合される融合ポリペプチド又は切断可能な融合ポリペプチドであってもよい。融合ポリペプチドは、1つのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、別のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに融合させることによって産生される。融合ポリペプチドを産生するための技術は、当該技術分野において既知であり、それらがフレーム内にあるようにポリペプチドをコードするコード配列をライゲーションすることを含み、融合されたポリペプチドの発現は、同じプロモータ及びターミネータの制御下にある。融合タンパク質はまた、翻訳後に融合が生成されるインテイン技術を使用して構築されてもよい（Cooper et al., 1993, EMBO J. 12:2575-2583, Dawson et al., 1994, Science 266:776-779）。融合ポリペプチドは、2つのポリペプチド間に切断部位を更に含むことができる。融合タンパク質の分泌の際、部位は切断され、2つのポリペプチドを放出する。切断部位の例としては、Martin et al., 2003, J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 3:568-576、Svetina et al., 2000, J. Biotechnol. 76:245-251、Rasmussen-Wilson et al., 1997, Appl. Environ. Microbiol. 63:3488-3493、Ward et al., 1995, Biotechnology 13:498-503及びContreras et al., 1991, Biotechnology 9:378-381、Eaton et al., 1986, Biochemistry 25:505-512、Collins-Racie et al., 1995, Biotechnology 13:982-987、Carter

et al., 1989, Proteins: Structure, Function, and Genetics 6:240-248及びStevens, 2003, Drug Discovery World 4:35-48において開示されている部位が挙げられるが、これらに限定されない。

【0376】

バリエーションの調製

α -アミラーゼ活性を有するバリエーションは、(a) 番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を親 α -アミラーゼに導入することによって、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有する、導入することと、(b) 当該バリエーションを回収することと、を含む方法によって調製され得る。

【0377】

好ましくは、親 α -アミラーゼに導入される1つ以上の位置における置換は、番号付けのために配列番号1を使用して、N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S

132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L
、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I13
7D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A
139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S
、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F14
3I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P
146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A
、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W16
7P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R
176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M
、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R18
1M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N
195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L
、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R21
9V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T
225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T
、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R24
7G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V
253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T
、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T25
7C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T
257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V
、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F26
2A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F
262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V
、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G27
3Q、A274D、L279I、N280P、K281H、K281I、K281S、N
283P、W284A、W284D、W284E、W284G、W284I、W284K
、W284M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284T、W28
4V、W284Y、S287I、S287K、S287L、S287P、S287R、S
287T、S287V、S287Y、P292L、P292M、P292Y、H294N
、H294S、N296T、Y298D、Y298E、N299T、A300G、S30
3A、S303C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S
303L、S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y
、G305E、Y307S、A310D、A310N、K311A、K311C、L31
3Q、N314P、N314S、G315E、G315M、G315V、Q319C、Q
319E、K320S、K320W、H321F、H321K、H321L、H321R
、H321T、H321V、H321W、P322C、P322E、P322H、P32
2T、P322Y、M323A、M323C、M323D、M323E、M323G、M
323H、M323L、M323N、M323P、M323R、M323S、M323T
、M323W、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324T、H32
4W、H324Y、S334V、G337V、L340M、S342A、S342G、S
342T、V344A、V344C、V344I、Q345N、E346A、W347A
、W347E、W347F、W347G、W347H、W347K、W347N、W34
7P、W347R、P350A、P350C、P350N、P350T、R359C、R
359F、R359G、R359M、R359S、R359W、E360D、E360H
、E360P、E360T、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q36
1K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q
361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E
、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y36

10

20

30

40

50

3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y 3 6 8 R、Y 3 6 8 T、Y 3 7 2 C、Y 3 7 2 G、Y 3 7 2 N、Y 3 7 2 T、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、M 3 8 2 I、K 3 8 3 C、K 3 8 3 L、K 3 8 3 P、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、A 3 8 4 N、K 3 8 5 N、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8 7 R、D 3 8 7 W、P 3 8 8 I、E 3 9 1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 K、N 3 9 5 V、N 3 9 5 W、F 3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、A 3 9 7 V、Y 3 9 8 E、Q 4 0 1 H、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 E、D 4 0 3 T、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0 5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I 4 1 0 M、I 4 1 0 R、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y、E 4 1 6 D、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P、N 4 1 8 V、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P 4 2 2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 I、P 4 2 2 N、P 4 2 2 Q、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G、N 4 2 3 H、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N 4 2 3 M、N 4 2 3 P、N 4 2 3 Q、N 4 2 3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 A、G 4 3 3 N、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I、P 4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3 9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W 4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5 7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G 4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6 5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W 4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7 5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N 4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7 7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q から選択され、(b) バリエントを回収する。

【0378】

バリエントは、部位特異的な変異誘発、合成遺伝子構築、半合成遺伝子構築、ランダム変異導入法、シャッフルなどなどの、当該技術分野において既知である任意の変異誘発手段を用いて調製することができる。

【0379】

部位特異的な変異誘発は、親をコードしているポリヌクレオチドにおける1つ以上の規定の部位に1つ以上（数個）の変異を作成する技術である。

【0380】

部位特異的な変異誘発は、所望の変異を含むオリゴヌクレオチドプライマーの使用を伴うPCRによって、インビトロで行うことができる。また、部位特異的な変異誘発は、親をコードしているポリヌクレオチドを含むプラスミド中のある部位を制限酵素によって切断し、続いて、ポリヌクレオチド中の変異を含有するオリゴヌクレオチドをライゲーションすることを含むカセット式変異誘発によって、インビトロで行うこともできる。通常、このプラスミド及びオリゴヌクレオチドで消化する制限酵素は同じであり、プラスミドの付着末端及び互いをライゲートするためのインサートを可能にする。例えば、Scherer and Davis, 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 4949-4955 及び Barton et al., 1990, Nucleic Acids Res. 18: 7349-4966 を参照されたい。

【0381】

また、部位特異的な変異誘発は、当該技術分野において既知の方法によってインビボで行

うこともできる。例えば、米国特許出願公開第2004/0171154号、Storici et al., 2001, Nature Biotechnol. 19:773-776、Kren et al., 1998, Nat. Med. 4:285-290及びCalissano and Macino, 1996, Fungal Genet. Newslett. 43:15-16を参照されたい。

【0382】

本発明では、任意の部位特異的な変異誘発手順を用いることができる。バリエーションを調製するために使用することができる多くの市販のキットが入手可能である。

【0383】

合成遺伝子の構築は、対象ポリペプチドをコードするように設計されたポリヌクレオチド分子のインビトロ合成を必要とする。遺伝子合成は、オリゴヌクレオチドを合成し、フォトプログラム可能なマイクロ流体チップ上でアセンブルする、Tianら(2004, Nature 432:1050-1054)によって記載されているマルチプレックスマイクロチップベースの技術及び類似の技術などの多くの技術を利用して実施することができる。

【0384】

単一又は複数のアミノ酸の置換、欠失、及び／又は挿入は、既知の変異誘発、組み換え、及び／又はシャッフリングの方法、続いて、Reidhaar-Olson and Sauer, 1988, Science 241:53-57、Bowie and Sauer, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2152-2156、国際公開第95/17413号、又は同第95/22625号によって開示されているものなどの関連するスクリーニング手順を用いて実施及び試験され得る。使用することができる他の方法としては、エラープローンPCR、ファージディスプレイ(例えば、Lowman et al., 1991, Biochemistry 30:10832-10837、米国特許第5,223,409号、国際公開第92/06204号)、及び領域指向変異誘発(Derbyshire et al., 1986, Gene 46:145、Ner et al., 1988, DNA 7:127)が挙げられる。

【0385】

変異誘発／シャッフリング方法は、宿主細胞によって発現されるクローニングされた変異ポリペプチドの活性を検出するためにハイスループット自動スクリーニング法と組み合わせてもよい(Ness et al., 1999, Nature Biotechnology 17:893-896)。活性ポリペプチドをコードしている変異DNA分子を宿主細胞から回収し、当該技術分野において標準的な方法を用いて迅速にシーケンスすることができる。これら方法により、ポリペプチドにおける個々のアミノ酸残基の重要性を迅速に決定することができる。

【0386】

半合成遺伝子構築は、合成遺伝子構築、並びに／又は部位特異的な変異誘発、及び／若しくはランダムな変異誘発、並びに／又はシャッフリングの側面を組み合わせることによって達成される。半合成構築は、PCR技術と組み合わせられた、合成されるポリヌクレオチドのフラグメントを利用するプロセスに代表される。このように、遺伝子の規定の領域をデノボ合成することができるが、他の領域は、部位特異的な変異誘発プライマーを用いて増幅してもよく、また、更に他の領域は、エラープローンPCR又は非エラープローンPCR増幅に供してもよい。次いで、ポリヌクレオチドのサブシーケンスをシャッフリングしてもよい。一態様では、配列番号18のポリヌクレオチド配列は、ポリペプチド配列番号1及び／又は配列番号2をコードする。

【0387】

ポリヌクレオチド

本明細書に記載のバリエーションのいずれかをコードする、単離されたポリヌクレオチドも開示される。したがって、本発明は、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、4

10

20

30

40

50

6、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90
、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116
、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132
、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145
、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171
、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196
、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228
、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253
、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272
、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294
、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313
、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337
、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360
、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383
、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398
、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418
、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447
、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465
、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対
応する1つ以上の位置に置換を含むバリエーションをコードする、単離されたポリヌクレオチ
ドに関し、このバリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1
1、12、13、14、15、16又は17に示されるアミノ酸配列に対して、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%、少なくとも95%、少なくとも97%であるが
100%未満の配列同一性を有し、このバリエーションが α -アミラーゼ活性を有する。

【0388】

核酸コンストラクト

本明細書では、制御配列に適合する条件下で、好適な宿主細胞においてコード配列の発
現を誘導する1つ以上の（いくつかの）制御配列に操作可能に連結された、本発明の組成
物に組み込むためのバリエーションをコードしているポリヌクレオチドを含む核酸コンストラ
クトも開示される。したがって、本発明は、番号付けのために配列番号1を使用して、位
置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、4
3、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87
、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、
116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、
132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、
145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、
171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、
196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、
228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、
253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、
272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、
294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、
313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、
337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、
360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、
383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、
398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、
418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、
447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、

465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含むバリエーションをコードするポリヌクレオチドを含む核酸コンストラクトに関し、このポリヌクレオチドは、制御配列に適合する条件下で、好適な宿主細胞においてコード配列の発現を誘導する1つ以上の制御配列に操作可能に連結されている。

【0389】

ポリヌクレオチドは、バリエーションの発現を提供するために様々な方法で操作され得る。ベクターに挿入する前にポリヌクレオチドを操作することが、発現ベクターによっては望ましい又は必要な場合がある。組み換えDNA法を利用してポリヌクレオチドを改変するための技術は、当該技術分野において周知である。

【0390】

制御配列は、ポリヌクレオチドの発現のために宿主細胞によって認識されるプロモータ配列であってもよい。プロモータは、バリエーションの発現を媒介する転写制御配列を含む。プロモータは、変異体、切断型、及びハイブリッド型のプロモータを含む、宿主細胞において転写活性を示す任意の核酸配列であってもよく、宿主細胞に相同又は非相同な細胞外又は細胞内ポリペプチドをコードしている遺伝子から得ることができる。

【0391】

細菌宿主細胞において本発明の核酸コンストラクトの転写を誘導するのに好適なプロモータの例は、バチルス・アミロリケファシエンス α -アミラーゼ遺伝子 (amyQ)、バチルス・リケニフォルミス α -アミラーゼ遺伝子 (amyL)、バチルス・リケニフォルミスペニシリナーゼ遺伝子 (penP)、バチルス・ステアロサーモフィルスマルトース産生アミラーゼ遺伝子 (amyM)、バチルス・サブチリスレバンスクラゼ遺伝子 (sacB)、バチルス・サブチリスxylA及びxylB遺伝子、大腸菌lacオペロン、ストレプトマイセス・コエリコラアガラゼ遺伝子 (dagA)、及び原核生物ベクターラクタマーゼ遺伝子 (Villal-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:3727-3731) から得られるプロモータ、並びにtacプロモータ (DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25) である。更なるプロモータは、Gilbert et al., 1980, Scientific American 242:74-94における「Useful proteins from recombinant bacteria」及び上記のSambrook et al., 1989に記載されている。

【0392】

糸状菌宿主細胞において本発明の核酸コンストラクトの転写を誘導するのに好適なプロモータの例は、アスペルギルス・ニデュランス (Aspergillus nidulans) アセトアミダーゼ、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger) 中性 α -アミラーゼ、アスペルギルス・ニガー酸安定性 α -アミラーゼ、アスペルギルス・ニガー又はアスペルギルス・アワモリ (Aspergillus awamori) のグルコアミラーゼ (glA)、アスペルギルス・オリザエ (Aspergillus oryzae) TAKAアミラーゼ、アスペルギルス・オリザエアルカリプロテアーゼ、アスペルギルス・オリザエトリオースリン酸イソメラーゼ、フザリウム・オキシスポラムトリプシン様プロテアーゼ (国際公開第96/00787号)、フザリウム・ベネナタム (Fusarium venenatum) アミログルコシダーゼ (国際公開第00/56900号)、フザリウム・ベネナタムDaria (国際公開第00/56900号)、フザリウム・ベネナタムQuinn (国際公開第00/56900号)、リゾムコール・ミエハイ (Rhizomucor miehei) リパーゼ、リゾムコール・ミエハイアスパラギン酸プロテイナーゼ、トリコデルマ・リーゼイ (Trichoderma reesei) β -グルコシダーゼ、トリコデルマ・リーゼイセロビオヒドロラーゼI、トリコデルマ・リーゼイセロビオヒドロラーゼII、トリコデルマ・リーゼイエンドグルカナラーゼI、トリコデルマ・リーゼイエンドグルカナラーゼII、トリコデルマ・リーゼイエンドグルカナラーゼIII、トリコデルマ・リーゼイエンドグルカナラーゼIV、トリコデルマ・リーゼイエンドグルカナラーゼV

10

20

30

40

50

、トリコデルマ・リーゼイキシラナーゼⅠ、トリコデルマ・リーゼイキシラナーゼⅠⅠ、トリコデルマ・リーゼイβ-キシロシダーゼの遺伝子から得られるプロモータ、並びにN A 2 t p i プロモータ（未翻訳リーダーが、アスペリギリ属のトリオースリン酸イソメラーゼをコードする遺伝子に由来する未翻訳リーダーによって置換されているアスペリギリ属中性α-アミラーゼを含む、修飾プロモータであり、非限定的な例としては、未翻訳リーダーが、アスペルギルス・ニデュランス又はアスペルギルス・オリザエのトリオースリン酸イソメラーゼをコードする遺伝子に由来する未翻訳リーダーによって置換されているアスペルギルス・ニガーのα-アミラーゼをコードする遺伝子を含む、修飾プロモータが挙げられる）、並びにそれらの変異体、切断型、及びハイブリッド型プロモータである。

【0393】

10

酵母宿主では、有用なプロモータは、サッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) エノラーゼ (ENO-1)、サッカロマイセス・セレビシエガラクトキナーゼ (GAL1)、サッカロマイセス・セレビシエアルコールデヒドロゲナーゼ/グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (ADH1、ADH2/GAP)、サッカロマイセス・セレビシエトリオースリン酸イソメラーゼ (TP1)、サッカロマイセス・セレビシエメタロチオネイン (CUP1)、及びサッカロマイセス・セレビシエ3-ホスホグリセリン酸キナーゼの遺伝子から得られる。酵母宿主細胞のための他の有用なプロモータは、Romanos et al., 1992, Yeast 8: 423-488によって記載されている。

【0394】

20

また、制御配列は、転写を終結するために宿主細胞によって認識される好適な転写ターミネータ配列であってもよい。ターミネータ配列は、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドの3'末端に操作可能に連結される。宿主細胞において機能する任意のターミネータを使用してよい。

【0395】

糸状菌宿主細胞に好ましいターミネータは、アスペルギルス・ニドゥランス (*Aspergillus nidulans*) アントラニル酸合成酵素、アスペルギルス・ニガーα-グルコシダーゼ、アスペルギルス・ニガーα-グルコアミラーゼ、アスペルギルス・オリザエTAKAアミラーゼ、及びフザリウム・オキシスポラムトリプシン様プロテアーゼの遺伝子から得られる。

30

【0396】

酵母宿主細胞に好ましいターミネータは、サッカロマイセス・セレビシエエノラーゼ、サッカロマイセス・セレビシエシクロムC (CYC1)、及びサッカロマイセス・セレビシエグリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼの遺伝子から得られる。酵母宿主細胞のための他の有用なターミネータは、上記のRomanos et al., 1992によって記載されている。

【0397】

また、制御配列は、宿主細胞による翻訳にとって重要なmRNAの非翻訳領域である、好適なリーダー配列であってもよい。リーダー配列は、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドの5'末端に操作可能に連結される。宿主細胞において機能する任意のリーダー配列を使用してよい。

40

【0398】

糸状菌宿主細胞に好ましいリーダーは、アスペルギルス・オリザエTAKAアミラーゼ及びアスペルギルス・ニデュランストリオースリン酸イソメラーゼの遺伝子から得られる。

【0399】

酵母宿主細胞に好適なリーダーは、サッカロマイセス・セレビシエエノラーゼ (ENO-1)、サッカロマイセス・セレビシエ3-ホスホグリセリン酸キナーゼ、サッカロマイセス・セレビシエアルファ因子、及びサッカロマイセス・セレビシエアルコールデヒドロゲナーゼ/グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (ADH2/GAP) の遺伝子から得られる。

50

【0400】

また、制御配列は、バリエーションコード配列の3'末端に操作可能に連結しており、転写されるとき、転写されたmRNAにポリアデノシン残基を付加するためのシグナルとして宿主細胞によって認識される配列である、ポリアデニル化配列であってもよい。宿主細胞において機能する任意のポリアデニル化配列を使用してよい。

【0401】

糸状菌宿主細胞に好ましいポリアデニル化配列は、アスペルギルス・ニデュランスアントラニル酸合成酵素、アスペルギルス・ニガーグルコアミラーゼ、アスペルギルス・ニガーアルファグルコシダーゼ、アスペルギルス・オリザエTAKAアミラーゼ、及びフザリウム・オキシスポラムトリブシン様プロテアーゼの遺伝子から得られる。

10

【0402】

酵母宿主細胞のために有用なポリアデニル化配列は、Guo and Sherman, 1995, Mol. Cellular Biol. 15:5983-5990によって記載されている。

【0403】

また、制御配列は、バリエーションのN末端に連結されたシグナルペプチドをコードしており、バリエーションを細胞の分泌経路に誘導する、シグナルペプチドコード領域であってもよい。ポリヌクレオチドのコード配列の5'末端は、バリエーションをコードしているコード領域のセグメントと翻訳リーディングフレームで天然に連結されているシグナルペプチドコード領域を固有に含んでいてよい。あるいは、コード配列の5'末端は、コード配列に対して外来であるシグナルペプチドコード領域を含有していてもよい。外来シグナルペプチドコード領域は、そのコード配列がシグナルペプチドコード領域を天然には含有していない場合、必要になることがある。あるいは、バリエーションの分泌を強化するために、天然シグナルペプチドコード領域を単に外来シグナルペプチドコード領域に置き換えてもよい。しかし、発現されたバリエーションを宿主細胞の分泌経路に誘導する任意のシグナルペプチドコード領域を使用してよい。

20

【0404】

細菌宿主細胞に有効なシグナルペプチドコード配列は、バチルスNCIB 11837マルトース生成アミラーゼ、バチルス・リケニフォルミスサブチリシン、バチルス・リケニフォルミスベクターラクタマーゼ、バチルス・ステアロサーモフィルスアルファアミラーゼ、バチルス・ステアロサーモフィルス中性プロテアーゼ(nprT、nprS、nprM)、及びバチルス・サブチリスprsAの遺伝子から得られるシグナルペプチドコード配列である。更なるシグナルペプチドは、Simonen and Palva, 1993, Microbiological Reviews 57:109-137によって記載されている。

30

【0405】

糸状菌宿主細胞に有効なシグナルペプチドコード配列は、アスペルギルス・ニガー中性アミラーゼ、アスペルギルス・ニガーグルコアミラーゼ、アスペルギルス・オリザエTAKAアミラーゼ、フミコーラ・インソレンスセルラーゼ、フミコーラ・インソレンスエンドグルカナーゼV、フミコーラ・ラヌギノサリパーゼ、及びリゾムコール・ミエヘイアスパラギン酸プロテイナーゼの遺伝子から得られるシグナルペプチドコード配列である。

40

【0406】

酵母宿主細胞のための有用なシグナルペプチドは、サッカロマイセス・セレビスエアルファ因子及びサッカロマイセス・セレビスエインベルターゼの遺伝子から得られる。他の有用なシグナルペプチドコード配列は、Romanos et al., 1992, 上記によって記載されている。

【0407】

また、制御配列は、バリエーションのN末端に位置するプロペプチドをコードしているプロペプチドコード領域であってもよい。得られるポリペプチドは、プロ酵素又はプロポリペプチド(又は場合によっては酵素原)として知られている。ポリペプチドは、一般的には

50

不活性であり、プロポリペプチドからのプロペプチドの触媒的又は自己触媒的開裂によって活性ポリペプチドに変換され得る。プロペプチドコード領域は、バチルス・サブチリスアルカリプロテアーゼ（a p r E）、バチルス・サブチリス中性プロテアーゼ（n p r T）、ミセリオフィソーラ・サーモフィララッカーゼ（国際公開第95／33836号）、リゾムコール・ミエヘイアスパラギン酸プロテイナーゼ、及びサッカロマイセス・セレビシエアルファ因子の遺伝子から得ることができる。

【0408】

シグナルペプチド領域及びプロペプチド領域の両方がバリエーションのN末端に存在する場合、プロペプチド領域はバリエーションのN末端に隣接して位置し、シグナルペプチド領域はプロペプチド領域のN末端に隣接して位置する。

【0409】

また、宿主細胞の増殖に対してバリエーションの発現を調節することを可能にする調節配列を付加することが望ましい場合もある。調節系の例は、調節化合物の存在を含む化学的又は物理的刺激に応答して遺伝子の発現をオン又はオフにするものである。原核細胞系における調節系としては、l a c、t a c、及びt r pオペレーター系が挙げられる。酵母では、A D H 2システム又はG A L 1システムを使用してもよい。糸状菌では、アスペルギルス・ニガーグルコアミラーゼプロモータ、アスペルギルス・オリザエT A K Aアルファアミラーゼプロモータ、及びアスペルギルス・オリザエグルコアミラーゼプロモータを使用してもよい。調節配列の他の例は、遺伝子増幅を可能にするものである。真核細胞系では、これら調節配列としては、メトトレキサートの存在下で増幅するジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子及び重金属で増幅するメタロチオネイン遺伝子が挙げられる。これらの場合、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドは、調節配列と操作可能に連結される。

【0410】

発現ベクター

本開示はまた、本発明のポリヌクレオチドを含む組み換え発現ベクター、プロモータ、並びに転写及び翻訳終止シグナルにも関する。したがって、本開示は、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置における置換を含むバリエーションをコードするポリヌクレオチドを含む組み換えベクター（配列番号1を使用する）、プロモータ、並びに転写及び翻訳終止シグナルに関する。様々なヌクレオチド及び制御配列は、1つ以上（数個）の便利な制限酵素部位においてバリエーションをコードしているポリヌクレオチドを挿入又は置換するのを可能にする

10

20

30

40

50

ために、このような部位を含み得る組み換え発現ベクターを生成するために互いに接合させてもよい。代替的に、ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチド又はポリヌクレオチドを含む核酸コンストラクトを、発現に適したベクターに挿入することによって発現させることもできる。発現ベクターの作成において、コード配列は、コード配列が発現に適した制御配列と操作可能に連結されるように、ベクター内に位置する。

【0411】

組み換え発現ベクターは、簡便に組み換えDNA手順に供することができ、ポリヌクレオチドを発現させることができる任意のベクター（例えば、プラスミド又はウイルス）であってよい。ベクターの選択は、典型的には、ベクターと、ベクターが導入される宿主細胞との適合性に依存する。ベクターは、直鎖又は閉環状プラスミドであってよい。

10

【0412】

ベクターは、自律的に複製するベクター、すなわち、その複製が染色体複製とは無関係な染色体外実体として存在するベクター、例えば、プラスミド、染色体外因子、ミニ染色体、又は人工染色体であってもよい。ベクターは、自己複製を保証するための任意の手段を含んでいてよい。あるいは、ベクターは、宿主細胞に導入されるときに、ゲノムに組み込まれ、それが組み込まれた染色体とともに複製されるベクターであってもよい。更に、宿主細胞のゲノムに導入される全DNA又はトランスポゾンと一緒に含有する、単一のベクター若しくはプラスミド、又は2つ以上のベクター若しくはプラスミドを使用してもよい。

【0413】

ベクターは、好ましくは、形質転換、トランスフェクト、形質導入などに供された細胞を容易に選択することを可能にする1つ以上（数個）の選択可能マーカを含む。選択可能マーカは、その生成物が殺生物剤又はウイルス耐性、重金属耐性、栄養要求体に対する原栄養性などを備える遺伝子である。

20

【0414】

細菌の選択可能マーカの例は、バチルス・リケニフォルミス若しくはバチルス・サブチリスの`da1`遺伝子、又はアンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、若しくはテトラサイクリン耐性などの抗生物質耐性を付与するマーカである。酵母宿主細胞に好適なマーカは、`ADE2`、`HIS3`、`LEU2`、`LYS2`、`MET3`、`TRP1`、及び`URA3`である。

30

【0415】

ベクターは、好ましくは、宿主細胞のゲノムにベクターを組み込むか、又はゲノムに依存せずに細胞内でベクターが自律複製することを可能にするエレメントを含む。

【0416】

宿主細胞のゲノムへの組み込みについて、ベクターは、バリエーションをコードしているポリヌクレオチドの配列、又は相同若しくは非相同組み換えによってゲノムに組み込むためのベクターの任意の他のエレメントに依存し得る。あるいは、ベクターは、染色体中の正確な位置における宿主細胞のゲノムへの相同組み換えによる組み込みを誘導するための追加のヌクレオチド配列を含んでもよい。正確な位置における組み込みの可能性を高めるために、組み込みエレメントは、相同組み換えの可能性を高めるために対応する標的配列に対して高い同一度を有する、100～10,000塩基対、400～10,000塩基対、及び800～10,000塩基対などの十分な数の核酸を含有しなければならない。組み込みエレメントは、宿主細胞のゲノム中の標的配列と相同な任意の配列であってもよい。更に、組み込みエレメントは、非コード又はコードヌクレオチド配列であってもよい。他方、ベクターは、非相同期組み換えにより宿主細胞のゲノムに組み込まれてもよい。

40

【0417】

自律複製については、ベクターは、ベクターを対象宿主細胞中で自律的に複製することができる複製起点を更に含み得る。複製起点は、細胞内で機能する自律複製を媒介する任意のプラスミドレプリケータであり得る。用語「複製起点」又は「プラスミドレプリケータ」は、プラスミド又はベクターをインピボで複製させることができるヌクレオチド配列

50

を意味する。

【0418】

ポリヌクレオチドバリアントの複数のコピーを宿主細胞に挿入して、バリアントの産生を増加させることもできる。ポリヌクレオチドのコピー数の増加は、配列の少なくとも1つの追加コピーを宿主細胞のゲノムに組み込むことによって、又は選択可能なマーカー遺伝子の増幅されたコピー、したがってポリヌクレオチドの追加のコピーを含む細胞が、適切な選択可能な薬剤の存在下で細胞を培養することによって選択され得る、ポリヌクレオチドとともに増幅可能かつ選択可能なマーカー遺伝子を含めることによって、得ることができる。

【0419】

実質的に純粋なバリアントを得るための本発明の組み換え発現ベクターを構築するために上記エレメントをライゲーションするために使用される手順は、当業者に周知である（例えば、Sambrook et al., 1989、上記を参照）。

【0420】

宿主細胞

本明細書では、本発明の組成物に使用するためのポリヌクレオチドバリアントを含み、バリアントの産生を導く1つ以上の（いくつかの）制御配列に操作可能に連結された、組み換え宿主細胞も開示される。したがって、組み換え宿主細胞は、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含むバリアントをコードするポリヌクレオチドを含む組み換え宿主細胞を含み、このポリヌクレオチドは、バリアントの産生を導く1つ以上の制御配列に操作可能に連結されている。ポリヌクレオチドを含むコンストラクト又はベクターは、当該コンストラクト又はベクターが上記のように染色体組み込み体として又は自己複製染色体外ベクターとして維持されるように、宿主細胞に導入される。用語「宿主細胞」は、複製中に生じた変異に起因する、親細胞と同一ではない親細胞の任意の後代を包含する。宿主細胞の選択は、バリアントをコードしている遺伝子及びその起源に大きく依存する。

【0421】

宿主細胞は、バリアントの組み換え産生において有用な任意の細胞、例えば原核生物又は真核生物であってもよい。

【0422】

原核宿主細胞は、任意のグラム陽性又はグラム陰性細菌であってよい。グラム陽性細菌としては、バチルス属、クロストリジウム属、エンテロコッカス属、ゲオバチルス属、ラクトバチルス属、ラクトコッカス属、オセアノバチルス属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、及びストレプトマイセス属が挙げられるが、これらに限定されない。グラム陰性細菌としては、カンピロバクター属、大腸菌 (*E.coli*)、フラボバクテリウム属、フソバクテリウム属、ヘリコバクター属、イリオバクター属、ナイセリア属、シュードモナス属、サルモネラ属、及びウレアプラズマ属が挙げられるが、これらに限定されない。

【0423】

細菌宿主細胞は、バチルス・アルカロフィルス、バチルス・アミロリケファシエンス、バチルス・ブレビス、バチルス・シルクランス、バチルス・クラウシイ、バチルス・コアグランス、バチルス・フィルムス、バチルス・ラウタス、バチルス・レンタス、バチルス・リケニフォルミス、バチルス・メガテリウム、バチルス・プミルス、バチルス・ステアロサーモフィルス、バチルス・サブチリス、及びバチルス・チューリングエンシスの細胞が挙げられるがこれらに限定されない、任意のバチルス属の細胞であってもよい。

【0424】

また、細菌宿主細胞は、ストレプトコッカス・エクイシミリ (*Streptococcus equisimilis*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、及びストレプトコッカス・イクイ (*Streptococcus equi*) 亜種ズーエピデミカス (*Zooepidemicus*) の細胞が挙げられるがこれらに限定されない、任意のストレプトコッカス属の細胞であってもよい。

【0425】

また、細菌宿主細胞は、ストレプトマイセス・アクロモゲネス (*Streptomyces achromogenes*)、ストレプトマイセス・アベルミチリス (*Streptomyces avermitilis*)、ストレプトマイセス・コエリコラ (*Streptomyces coelicolor*)、ストレプトマイセス・グリセウス (*Streptomyces griseus*)、及びストレプトマイセス・リビダンス (*Streptomyces lividans*) の細胞が挙げられるがこれらに限定されない、任意のストレプトマイセス属の細胞であってもよい。

【0426】

バチルス属の細胞へのDNAの導入は、例えば、プロトプラスト形質転換 (例えば、Chang and Cohen, 1979, Mol. Gen. Genet. 168:111-115を参照されたい) によって、コンピテントセルを使用することによって (例えば、Young and Spizizen, 1961, J. Bacteriol. 81:823-829、若しくはDubnau and Davidoff-Abelson, 1971, J. Mol. Biol. 56:209-221を参照されたい) によって、エレクトロポレーション (例えば、Shigekawa and Dower, 1988, Biotechniques 6:742-751を参照されたい) によって、又はコンジュゲーション (例えば、Koehler and Thorne, 1987, J. Bacteriol. 169:5271-5278を参照) によって行うことができる。大腸菌細胞へのDNAの導入は、例えば、プロトプラスト形質転換 (例えば、Hanahan, 1983, J. Mol. Biol. 166:557-580を参照) 又はエレクトロポレーション (例えば、Dower et al., 1988, Nucleic Acids Res. 16:6127-6145を参照) によって行うことができる。ストレプトマイセス属の細胞へのDNAの導入は、例えば、プロトプラスト形質転換及びエレクトロポレーション (例えば、Gong et al., 2004, Folia Microbiol. (Praha) 49:399-405を参照) によって、コンジュゲーション (例えば、Mazodier et al., 1989, J. Bacteriol. 171:3583-3585) によって、又は形質導入 (例えば、Burke et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:6289-6294を参照) によって行うことができる。シュードモナス属の細胞へのDNAの導入は、例えば、エレクトロポ

10

20

30

40

50

レーション（例えば、Choi et al., 2006, J. Microbiol. Methods 64:391-397を参照）によって、又はコンジュゲーション（例えば、Pinedo and Smets, 2005, Appl. Environ. Microbiol. 71:51-57を参照）によって行うことができる。ストレプトコッカス属の細胞へのDNAの導入は、例えば、天然コンピテント（例えば、Perry and Kuramitsu, 1981, Infect. Immun. 32:1295-1297を参照）によって、プロトプラスト形質転換（例えば、Catt and Jollick, 1991, Microbios 68:189-2070を参照）によって、エレクトロポレーション（例えば、Buckley et al., 1999, Appl. Environ. Microbiol. 65:3800-3804を参照）によって、又はコンジュゲーション（例えば、Clewell, 1981, Microbiol. Rev. 45:409-436を参照）によって行うことができる。しかし、宿主細胞にDNAを導入するための当該技術分野において既知の任意の方法を使用することができる。

【0427】

また、宿主細胞は、哺乳類、昆虫、植物、又は真菌の細胞などの真核細胞であってもよい。

【0428】

真菌細胞は、それ自体既知のプロセスにおいて、プロトプラスト形成、プロトプラストの形質転換、及び細胞壁の再生を伴うプロセスによって形質転換され得る。アスペルギルス及びトリコデルマ宿主細胞の形質転換のための好適な手順は、欧州特許第238023号及びYelton et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:1470-1474に記載されている。フザリウム種を形質転換するのに好適な方法は、Malardier et al., 1989, Gene 78:147-156及び国際公開第96/00787号に記載されている。酵母は、Becker and Guarente, In Abelson, J. N. and Simon, M. I., editors, Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology, Methods in Enzymology, Volume 194, pp 182-187, Academic Press, Inc., New York; Ito et al., 1983, J. Bacteriol. 153:163及びHinnen et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:1920によって記載されている手順を使用して形質転換され得る。

【0429】

産生方法

本発明はまた、組成物を製造する方法に関し、この方法は、（a）バリエーションの発現に好適な条件下で本発明の宿主細胞を培養することと、（b）バリエーションを回収することと、（c）バリエーションを洗浄助剤と混合することと、を含む、バリエーションを産生することを含む。したがって、本発明は、組成物を製造する方法に関し、この方法は、（a）バリエーションの発現に好適な条件下で、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、31

4、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含むバリエントをコードする発現ベクター又はポリヌクレオチドを含む宿主細胞を培養することと、(b) バリエントを回収することと、(c) バリエントを洗浄助剤と混合することと、を含む、バリエントを産生することを含む。

10

【0430】

一態様では、本発明は、洗浄組成物を製造する方法に関し、この方法は、 α -アミラーゼバリエントを得ることであって、番号付けのために配列番号1を使用して、3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478からなる群から選択される位置に対応する1つ以上の位置における置換を親 α -アミラーゼに導入することを含み、バリエントが α -アミラーゼ活性を有する、得ることと、バリエントを回収することと、バリエントを洗浄助剤と混合することと、を含む。

20

30

【0431】

宿主細胞は、当該技術分野において既知の方法を使用してバリエントの産生に好適な栄養培地中で培養される。例えば、細胞は、実験室又は産業用発酵槽において、好適な培地中、ポリペプチドの発現及び／又は単離を可能にする条件下で実施される、振盪フラスコ培養又は小規模若しくは大規模発酵（連続、バッチ、流加、又は固形発酵を含む）によって培養され得る。培養は、当該技術分野において既知の手順を使用して、炭素及び窒素源並びに無機塩類を含む好適な栄養培地中で行われる。好適な培地は、商業供給者から入手可能であるか、又は（例えば、American Type Culture Collectionのカatalogに）公開されている組成に従って調製され得る。バリエントが栄養培地に分泌された場合、バリエントを培地から直接回収することができる。バリエントが分泌されない場合、細胞溶解物から回収することができる。

40

【0432】

バリエントは、バリエントに特異的な当該技術分野において既知の方法を用いて検出さ

50

れ得る。これら検出方法としては、特異的抗体の使用、酵素生成物の形成、又は酵素基質の消失を挙げることができる。例えば、酵素アッセイを用いてバリエーションの活性を決定することができる。

【0433】

バリエーションは、当該技術分野において既知の方法により回収することができる。例えば、バリエーションは、回収、遠心分離、濾過、抽出、噴霧乾燥、蒸発、又は沈殿が挙げられるがこれらに限定されない、従来の手順によって栄養培地から回収することができる。

【0434】

バリエーションは、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティ、疎水性、クロマトフォーカシング、及びサイズ排除）、電気泳動手順（例えば、分取等電点電気泳動）、溶解度差（例えば、硫酸塩析）、SDS-PAGE、又は抽出が挙げられるがこれらに限定されない、当該技術分野において既知の様々な手順によって精製して（例えば、Protein Purification, J. -C. Janson and Ryden, editors, VCH Publishers, New York, 1989）、実質的に純粋なバリエーションを得ることができる。

【0435】

別の一態様では、バリエーションを回収せずに、バリエーションを発現する本発明の宿主細胞をバリエーション源として使用する。

【0436】

洗浄組成物

本発明の洗浄組成物は、好ましくは、エアケア、カーケア、食器洗浄、布地コンディショニング（柔軟化剤を含む）、洗濯洗浄力、洗濯及びすすぎ添加剤及び／又はケア、硬質表面クリーニング及び／又は処理、並びに消費者用又は業務用の他の洗浄のための特許請求される組成物の製品、当該組成物に関する方法、及び／又は当該組成物の使用に関する。好ましくは、本組成物は、洗濯洗剤を含む。本発明の組成物は、固体、液体、ゲル、及び／又は単位用量洗剤組成物であってよく、例えば、洗濯洗剤組成物又は食器洗浄洗剤組成物であってよい。特に好ましいのは、パウチの形態、任意に多成分パウチの形態の、水溶性材料に任意に封入された液体洗濯洗剤組成物である。

【0437】

そのような洗浄組成物は、アミラーゼ酵素に加えて、更なる洗浄／洗剤助剤、好ましくは洗浄／洗剤助剤成分の混合物を含む。典型的には、洗浄助剤は、0.001又は0.01～99.999重量%、より典型的には、0.01～99.9重量%、又は0.01～80重量%の洗浄助剤の量で組成物中に存在する。好適な洗浄助剤は、界面活性剤、ビルダー、漂白剤、漂白触媒、着色剤、漂白促進剤、キレート剤、転染剤、付着助剤、分散剤、追加の酵素、及び酵素安定剤、触媒物質、漂白活性剤、過酸化水素、過酸化水素源、蛍光増白剤、光活性剤、蛍光剤、布地色相剤、布地コンディショナー、予形成過酸、ポリマー分散剤、泥汚れ除去剤／再付着防止剤、フィラー塩、ヒドロトロップ、増白剤、抑泡剤、構造伸縮剤、布地柔軟剤、加水分解性界面活性剤、防腐剤、酸化防止剤、収縮防止剤、殺菌剤、防カビ剤、変色防止剤、防食剤、アルカリ度源、可溶化剤、キャリア、加工助剤、顔料、染料、香料、及びpH調整剤、カプセル化剤、ポリマーを含む。例えば、これらは、イミン漂白促進剤などの漂白成分、過酸化水素源、例えば、過炭酸塩及び／又は過ホウ酸塩、特に、炭酸塩及び／又は硫酸塩、ケイ酸塩、ホウケイ酸塩、及びこれらの任意の混合物などの材料でコーティングされた過炭酸塩、カプセル化形態の予め形成された過酸を含む、予め形成された過酸、遷移金属触媒、抑泡剤又は抑泡剤系、例えば、シリコン系抑泡剤及び／又は脂肪酸系抑泡剤、粘土、シリコン、及び／又は四級アンモニウム化合物などの布地柔軟剤、ポリエチレンオキシドなどの凝集剤、ポリビニルピロリドン、ポリ4-ビニルピリジンN-オキシド、及び／又はビニルピロリドンとビニルイミダゾールとのコポリマーなどの移染阻害剤、イミダゾールとエピクロロヒドリンとの縮合によって産生されるオリゴマーなどの布地一体性成分、アルコキシル化ポリアミン及びエトキシル化エチレンイミンポリマーなどの汚れ分散剤及び汚れ再付着防止助剤、ポリエステルな

10

20

30

40

50

どの再付着防止成分、カルボキシレートポリマー、例えば、マレイン酸ポリマー、又はマレイン酸とアクリル酸とのコポリマー、香料、例えば、香料マイクロカプセル、デンプン封入アコード、香料噴霧剤、石鹼リング、美容粒子、染料、硫酸ナトリウム及び／又は柑橘類繊維などのフィラー（ただし、組成物はフィラーを実質的に含まないことが好ましい場合がある）、1．6 R及び2．0 R ケイ酸ナトリウムを含むケイ酸ナトリウム、又はメタケイ酸ナトリウムなどのケイ酸塩、ジカルボン酸とジオールとのコポリエステル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエトキシセルロース、又は他のアルキル若しくはアルキルアルコキシセルロースなどのセルロース性ポリマー、1，2プロパンジオール、モノエタノールアミンなどの溶媒、ジエチレングリコール、エタノール、及びこれらの任意の混合物、ヒドロトロープ、例えば、クメンスルホン酸ナトリウム、キシレンスルホン酸ナトリウム、トルエンスルホン酸ナトリウム、及び任意の混合物、クエン酸などの有機酸、並びにこれらの任意の組み合わせを含み得る。好ましくは、組成物は、(i) 香料マイクロカプセル、(ii) 布地色相剤、(iii) プロテアーゼ、(iv) 両親媒性のクリーニング用ポリマー、(v) リパーゼ、(vi) DNase及び／又はRNase、(vii) マンナーゼ又は(viii) これらの混合物、からなる群から選択される1つ以上の助剤を含む洗浄助剤を含む。

【0438】

好ましくは、組成物は、組成物の重量に対して好ましくは0．1～60重量%、又は0．5～50重量%、又は1～40重量%の界面活性剤を含む。界面活性剤は、好ましくは、半極性を含む非イオン性及び／又はアニオン性及び／又はカチオン性及び／又は双性イオン性及び／又は両性(ampholytic)及び／又は両性(amphoteric)及び／又は半極性非イオン性及び／又はこれらの混合物であり得る1つを超える界面活性剤の混合物を含む界面活性剤系を含む。

【0439】

好ましくは、組成物は、アニオン性界面活性剤を含む。好ましいアニオン性界面活性剤は、スルホネート及びサルフェート界面活性剤、好ましくはアルキルベンゼンスルホネート及び／又は（任意にアルコキシ化された）アルキルサルフェートである。特に好ましいアニオン性界面活性剤は、直鎖アルキルベンゼンスルホネート(LAS)を含む。好ましいアルキルサルフェートは、アルキルエーテルサルフェート、特にC-9～15アルコールエーテルサルフェート、特に0．5～7、好ましくは1～5の平均エトキシ化度を有するもの、C8～C16エステルサルフェート、及びモノドデシルエステルサルフェートなどのC10～C14エステルサルフェートを含む。本発明による好ましい組成物では、界面活性剤は、アニオン性界面活性剤を含み、好ましくはアルキルベンゼンスルホネート及び／又は任意にエトキシ化アルキルサルフェートを含み、好ましくは0～7、より好ましくは0．5～3のエトキシ化度を有する。LASの異性体、分岐アルキルベンゼンスルホネート(BABS)、フェニルアルカンスルホネート、アルファ-オレフィンスルホネート(AOS)、オレフィンスルホネート、アルケンスルホネート、アルカン-2，3-ジイルビス(サルフェート)、ヒドロキシアルカンスルホネート及びジスルホネート、アルキルサルフェート(AS)、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、脂肪族アルコールサルフェート(FAS)、一級アルコールサルフェート(PAS)、アルコールエーテルサルフェート(AES又はAEOS又はFES、アルコールエトキシサルフェート又は脂肪族アルコールエーテルサルフェートとしても知られている)、二級アルカンスルホネート(SAS)、パラフィンスルホネート(PS)、エステルスルホネート、スルホン化脂肪酸グリセロールエステル、アルファ-スルホ脂肪酸メチルエステル(アルファ-SFMe又はSES)(メチルエステルスルホネート(MES)を含む)、アルキル-又はアルケニルコハク酸、ドデセニル/テトラデセニルコハク酸(DTSA)、アミノ酸の脂肪酸誘導体、スルホコハク酸のジエステル及びモノエステル、又は脂肪酸の塩(石鹼)、並びにこれらの組み合わせも好適なアニオン性界面活性剤である。好ましい実施形態では、界面活性剤は、好ましくはアルキルベンゼンスルホネート及び／又は任意にエトキシ化アルキルサルフェートを含み、好ましくは0～7、より好ましくは0．5～3

のエトキシ化度を有するアニオン性界面活性剤を含む。

【0440】

アニオン性界面活性剤は、好ましくは、塩の形態で洗剤に添加される。好ましいカチオンは、ナトリウム及びカリウムなどのアルカリ金属イオンである。しかしながら、界面活性剤の酸形態を水酸化ナトリウムなどのアルカリ、又はモノー、ジー、若しくはトリエタノールアミンなどのアミンで中和することによって、アニオン性界面活性剤の塩形態が *in situ* で形成されてもよい。好ましくは、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤を含む。好ましくは、界面活性剤はアニオン性及び非イオン性界面活性剤を含み、好ましくはアニオン性の非イオン性に対する重量比が 30 : 1 ~ 1 : 2、好ましくは 20 : 1 ~ 2 : 3 又は 1 : 1 である。

10

【0441】

非イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、アルコールエトキシレート（AE 又は AEO）、アルコールプロポキシレート、プロポキシ化脂肪族アルコール（PFA）、アルコキシ化脂肪酸アルキルエステル、例えばエトキシ化及び／又はプロポキシ化脂肪酸アルキルエステル、アルキルフェノールエトキシレート（APE）、ノニルフェノールエトキシレート（NPE）、アルキルポリグリコシド（APG）、アルコキシ化アミン、脂肪酸モノエタノールアミド（FAM）、脂肪酸ジエタノールアミド（FADA）、エトキシ化脂肪酸モノエタノールアミド（EFAM）、プロポキシ化脂肪酸モノエタノールアミド（PFAM）、ポリヒドロキシアルキル脂肪酸アミド、又はグルコサミンの N-アシル N-アルキル誘導体（グルカミド、GA、又は脂肪酸グルカミド、FAGA）、並びに商標名 SPAN 及び TWEEN（登録商標）として入手可能な製品、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。好ましくは C9 ~ 18、好ましくは C12 ~ 15 アルキル鎖を有し、好ましくは 3 ~ 9、より好ましくは 3 ~ 7 の平均エトキシ化度を有するアルコールエトキシレートが特に好ましい。市販されている非イオン性界面活性剤としては、BASF 製の Plurafac（商標）、Lutensol（商標）、及び Pluronic（商標）、Cognis 製の Dehypon（商標）シリーズ、並びに Clariant 製の Genapol（商標）シリーズが挙げられる。

20

【0442】

洗浄組成物は、好ましくは約 1 % ~ 約 40 % のアニオン性界面活性剤を含む。洗浄組成物は、好ましくは、0.2 % ~ 約 40 % の、アルコールエトキシレート、ノニルフェノールエトキシレート、アルキルポリグリコシド、アルキルジメチルアミン-オキシド、エトキシ化脂肪酸モノエタノールアミド、脂肪酸モノエタノールアミド、ポリヒドロキシアルキル脂肪酸アミド、又はグルコサミンの N-アシル N-アルキル誘導体（「グルカミド」）などの非イオン性界面活性剤を含む。

30

【0443】

洗浄組成物は、1 つ以上の追加の酵素を含んでもよい。したがって、好ましい組成物は、(a) 本明細書に定義されるアミラーゼと、(b) 好ましくはアミノペプチダーゼ、アミラーゼ、カルボヒドラーゼ、カルボキシペプチダーゼ、カタラーゼ、セルラーゼ、キチナーゼ、クチナーゼ、シクロデキストリングリコシルトランスフェラーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ、エステラーゼ、アルファ-ガラクトシダーゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、アルファ-グルコシダーゼ、ベータ-グルコシダーゼ、ハロペルオキシダーゼ、インベルターゼ、ラッカーゼ、リパーゼ、マンナーゼ、マンノシダーゼ、オキシダーゼ、ペクチン分解酵素、ペプチドグルタミナーゼ、ペルオキシダーゼ、フィターゼ、ポリフェノールオキシダーゼ、タンパク質分解酵素、リボヌクレアーゼ、トランスグルタミナーゼ、キシラナーゼ、キサンタンリアーゼ、キサンタナーゼ、及びこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の追加の酵素と、を含む。好ましくは、組成物は、キサンタンリアーゼ、キサンタナーゼ、マンナーゼ、及びこれらの混合物から選択される追加の酵素を含む。マンナーゼが特に好ましい。キサンタンリアーゼ及びキサンタナーゼ並びにこれらの混合物も特に好ましい。追加の酵素は、例えば、アスペルギルス属、例えば、アスペルギルス・アクレタス、アスペルギルス・アワモリ、アスペルギル

40

50

ス・フォエティダス、アスペルギルス・フミガーツフ、アスペルギルス・ジャボニクス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、若しくはアスペルギルス・オリザエ；フザリウム（Fusarium）、例えば、フザリウム・バクトリジオイデス、フザリウム・セラリス、フザリウム・クロークウェレンス、フザリウム・クルモラム、フザリウム・グラミネアルム、フザリウム・グラミナム、フザリウム・ヘテロスポラム、フザリウム・ネグンジ、フザリウム・オキシスポラム、フザリウム・レチクラタム、フザリウム・ロセウム、フザリウム・サムブシナム、フザリウム・サルコクロウム、フザリウム・スルフレウム、フザリウム・トルロサム、フザリウム・トリコテシオイデス、若しくはフザリウム・ベンニタム；フミコーラ（Humicola）、例えば、フミコーラ・インソレンス、若しくはフミコーラ・ラヌギノサ；又はトリコデルマ（Trichoderma）、例えば、トリコデルマ・ハルジアナム、トリコデルマ・コニンギイ、トリコデルマ・ロンギブラキアタム、トリコデルマ・レーシ、若しくはトリコデルマ・ピリデ、に属する微生物によって産生されてもよい。

【0444】

好ましくは、組成物は、プロテアーゼ若しくは1つを超えるプロテアーゼの混合物、リパーゼ若しくは1つを超えるリパーゼの混合物、ペルオキシダーゼ若しくは1つを超えるペルオキシダーゼの混合物、1つ以上の追加のデンプン分解酵素、例えば、追加の α -アミラーゼ、グルコアミラーゼ、マルトース生成アミラーゼ、好ましくは追加の α -アミラーゼ、1つのCGTase若しくは1つを超えるCGTaseの混合物、及び／又はセルラーゼ若しくは1つを超えるセルラーゼの混合物、マンナナーゼ（例えば、Novozymes（Denmark）製のMANNAWAY（商標））若しくは1つを超えるマンナナーゼの混合物、ペクチナーゼ、ペクチン酸リアーゼ、クチナーゼ、及び／又はラッカーゼ、あるいはこれらの1つ以上のうちの1つを超える混合物を含む。

【0445】

概して、選択された酵素の性質は、選択された洗剤と適合すべきであり（すなわち、pH最適条件、他の酵素及び非酵素成分との適合性など）、酵素は、有効量で存在すべきである。好ましくは、本発明の組成物は、組成物1グラム当たり、少なくとも0.01mg、好ましくは約0.05～約10、より好ましくは約0.1～約6、とりわけ約0.2～約5mgの更なる活性酵素を含む。

【0446】

プロテアーゼ：好適なプロテアーゼとしては、サブチリシン（EC 3.4.21.62）などの中性又はアルカリ性の微生物セリンプロテアーゼを含むメタロプロテアーゼ及び／又はセリンプロテアーゼが挙げられる。好適なプロテアーゼとしては、動物、植物又は微生物起源のものが挙げられる。一態様では、このような好適なプロテアーゼは、微生物起源のものであってもよい。好適なプロテアーゼとしては、前述の好適なプロテアーゼの化学的又は遺伝的に修飾された変異体が挙げられる。一態様では、好適なプロテアーゼは、アルカリ性微生物プロテアーゼ又は／及びトリプシン型プロテアーゼなどのセリンプロテアーゼであってよい。好適な中性又はアルカリ性プロテアーゼの例としては、以下が挙げられる。

【0447】

（a）米国特許第6,312,936（B1）号、同第5,679,630号、同第4,760,025号、同第7,262,042号及び国際公開第09/021867号に記載のバチルス・レンタス、B.アルカロフィルス（B.alkalophilus）、枯草菌、B.アミロリケファシエンス、バチルス・プミルス及びバチルス・ギブソニイなどのバチルスから誘導されたものなどを含むサブチリシン（EC 3.4.21.62）。

【0448】

（b）国際公開第89/06270号に記載されているフザリウムプロテアーゼ、並びに同第05/052161号及び同第05/052146号に記載されているセルロモナスに由来するキモトリプシンプロテアーゼを含む、トリプシン（例えば、ブタ又はウシ起源）などのトリプシン型又はキモトリプシン型のプロテアーゼ。

【0449】

(c) 国際公開第07/044993(A2)号に記載されているバチルス・アミロリケファシエンズに由来するものを含むメタロプロテアーゼ。

【0450】

好ましいプロテアーゼとしては、バチルス・ギブソニイ又はバチルス・レントスに由来するものが挙げられる。

【0451】

好適な市販のプロテアーゼ酵素としては、Novozymes A/S (Denmark) より、Alcalase (登録商標)、Savinase (登録商標)、Primase (登録商標)、Durazym (登録商標)、Polarzyme (登録商標)、Kannase (登録商標)、Liquanase (登録商標)、Liquanase Ultra (登録商標)、Savinase Ultra (登録商標)、Ovozyme (登録商標)、Neutrase (登録商標)、Everlase (登録商標) 及び Esperase (登録商標) の商品名で販売されているもの、Genencor International より、Maxatase (登録商標)、Maxacal (登録商標)、Maxapem (登録商標)、Properase (登録商標)、Purafect (登録商標)、Purafect Prime (登録商標)、Purafect Ox (登録商標)、FN3 (登録商標)、FN4 (登録商標)、Excellase (登録商標) 及び Purafect OXP (登録商標) の商品名で販売されているもの、Solvay Enzymes より、Opticlean (登録商標) 及び Optimase (登録商標) の商品名で販売されているもの、Henkel/Kemira より入手可能なもの、すなわち BLAP (以下の変異 S99D+S101R+S103A+V104I+G159S を有する、米国特許第5,352,604号の図29で示される配列、以下 BLAP という)、BLAP R (S3T+V4I+V199M+V205I+L217D を有する BLAP)、BLAP X (S3T+V4I+V205I を有する BLAP) 及び BLAP F49 (S3T+V4I+A194P+V199M+V205I+L217D を有する BLAP) (すべて Henkel/Kemira より入手可能)、並びに花王の KAP (変異 A230V+S256G+S259N を有するバチルス・アルカロフィルス由来のサブチリシン) が挙げられる。更なる適切なプロテアーゼが、国際公開第2011/03623号、同第2011/140316号、同第2011/140364号及び同第2012/05778号に記載される。

【0452】

リパーゼ：適切なリパーゼとしては、細菌由来又は真菌由来のものが挙げられる。化学修飾された又はタンパク質が遺伝子操作を受けた変異体が含まれる。有用なリパーゼの例としては、例えば、H. ラヌギノサ (H.lanuginosa) (T. ラヌギノサス) (T.lanuginosus)) 又は H. インソレンス (H.insolens) などのフミコーラ属 (別名サーモマイセス属 (Thermomyces)) 由来のリパーゼ；例えば、P. アルカリゲネス (P.alcaligenes) 又は P. シュードアルカリゲネス (P.pseudoalcaligenes)、P. セパシア (P.cepaia)、P. スタットゼリ (P.stutzeri)、P. フルオレセンス (P.fluorescens)、シュードモナス SD705 株、P. ウィスコシネンシス (P.wisconsinensis) などのシュードモナス属のリパーゼ；例えば、B. サブチリス (Dartois et al. (1993), Biochemica et Biophysica Acta, 1131, 253-360)、B. ステアロサーモフィルス、又は B. プミルスなどのバチルス属のリパーゼが挙げられる。

【0453】

リパーゼは、米国特許第6,939,702(B1)号、及び米国特許出願第2009/0217464号に記載されているような「第1サイクルのリパーゼ」であってもよい。一態様では、リパーゼは、第1の洗浄用リパーゼであり、好ましくは、T231R 及び N233R 変異を含む、サーモマイセス・ラヌギノサス (Thermomyces lanuginosus) 由来の野生型リパーゼのバリエーションである。野生型配列は、Swissprot のアク

10

20

30

40

50

セッション番号 *Swiss-Prot* O59952 (サーモマイセス・ラヌギノサス (フミコーラ・ラヌギノサ) 由来の269個のアミノ酸 (アミノ酸23~291) である。好ましいリパーゼは、*Lipex* (登録商標)、*Lipolex* (登録商標)、及び *Lipoclean* (登録商標) の商品名で販売されているリパーゼを含み得る。

【0454】

セルラーゼ：好適なセルラーゼとしては、細菌由来又は真菌由来のセルラーゼが挙げられる。化学修飾された又はタンパク質が遺伝子操作を受けた変異体が含まれる。好適なセルラーゼとしては、バチルス (*Bacillus*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、フミコーラ (*Humicola*) 属、フザリウム (*Fusarium*) 属、チエラビア (*Thielavia*) 属、アクレモニウム (*Acremonium*) 属由来のセルラーゼ、例えば、フミコーラ・インソレンス (*Humicola insolens*)、ミセリオフィソーラ・サーモフィラ、及びフザリウム・オキシスポラムから産生される、真菌セルラーゼが挙げられる。

【0455】

一態様では、好ましい酵素としては、エンドーベーター1, 4-グルカナーゼ活性 (E.C. 3.2.1.4) を呈する微生物由来のエンドグルカナーゼが挙げられ、好ましくは、以下を含む群から選択される：

(a) 米国特許第7, 141, 403 (B2) 号におけるアミノ酸配列の配列番号2に対して少なくとも90%、94%、97%、更には99%同一な配列を有するバチルス属のメンバーに対して内因性である細菌性ポリペプチド；

(b) キシログルカンと非晶質セルロース基質の両方に対して酵素活性を有するグリコシル加水分解酵素であって、GHファミリー5、12、44又は74の中から選択される、グリコシル加水分解酵素；

(c) 国際公開第09/148983号の配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、94%、97%、及び更には99%同一性の配列を有するグリコシルヒドロラーゼ；

(d) 及びこれらの混合物。

【0456】

好適なエンドグルカナーゼは、商品名 *Celluclean* (登録商標) 及び *Whitezyme* (登録商標) (*Novozymes A/S* (*Bagsvaerd, Denmark*) として販売されている。

【0457】

他の市販のセルラーゼとしては、*CELLUZYM E* (登録商標) 及び *CAREZYM E* (登録商標) (*Novozymes A/S*)、*CLAZINASE* (登録商標) 及び *PURADAX HA* (登録商標) (*Genencor International Inc.*)、並びに *KAC-500 (B)* (登録商標) (*Kao Corporation*) が挙げられる。

【0458】

他のアミラーゼ：好ましくは、組成物は更なるアミラーゼを含む。好適な更なるアミラーゼは、細菌又は真菌由来のものを含む、 α -アミラーゼを含む。化学的又は遺伝的に修飾された変異体 (バリエーション) が含まれる。好ましいアルカリ性 α -アミラーゼは、バチルスの菌種に由来するもの、例えば、バチルス・リケニフォルミス (*Bacillus licheniformis*)、バチルス・アミロリケファシエンス (*Bacillus amyloliquefaciens*)、バチルス・ステアロサーモフィルス、バチルス・サブチリス、又は他のバチルス属 (*Bacillus sp.*)、例えばバチルス属の *NCBI 12289*、*NCBI 12512*、*NCBI 12513*、*DSM 9375* (米国特許第7, 153, 818号) *DSM 12368*、*DSMZ 12649*、*KSM AP1378* (国際公開第97/00324号)、*KSM K36*、又は *KSM K38* (欧州特許第1, 022, 334号) である。好ましい更なるアミラーゼは、以下から選択され得る：(a) 国際公開第94/02597号、同第94/18314号、同第96/23874号及び同第97/43424号に記載されているバリエーション、特に国際公開第96/23874号に配列番号2として列挙されている酵素に対して、以下の位置：15、23、105、106、1

10

20

30

40

50

24、128、133、154、156、181、188、190、197、202、208、209、243、264、304、305、391、408及び444のうちの1つ以上が置換されているバリエーション；(b) 国際公開第96/23873号、同第00/60060号、同第06/002643号、及び同第2017/192657号に記載のバリエーション、特に、国際公開第06/002643号において配列番号12として記載のAA560酵素に対して、以下の位置：26、30、33、82、37、106、118、128、133、149、150、160、178、182、186、193、203、214、231、246、256、257、258、269、270、272、283、295、296、298、299、303、304、305、311、314、315、318、319、339、345、361、378、383、419、421、437、441、444、445、446、447、450、461、471、482、484において1つ以上の置換を有するバリエーション、好ましくは、D183*及びG184*の欠損を含有するバリエーション；(c) 国際公開第06/002643号における配列番号4、バチルス属SP722由来の野生型酵素と少なくとも90%の同一性を示すバリエーション、特に183及び184位に欠失を有するバリエーション、並びに参照によって本明細書に組み込まれる国際公開第00/60060号に記載されているバリエーション；(d) バチルス属707の野生型酵素（米国特許第6,093,562号の配列番号7）と少なくとも95%の同一性を示すバリエーション、特に、以下の変異M202、M208、S255、R172、及び／又はM261のうちの1つ以上を含むもの。好ましくは、当該アミラーゼは、M202L、M202V、M202S、M202T、M202I、M202Q、M202W、S255N及び／又はR172Qのうちの1つ以上を含む。特に好ましいのは、M202L又はM202T変異を含むものである；(e) 国際公開第09/149130号に記載されているバリエーション、好ましくは国際公開第09/149130号において配列番号1又は配列番号2と少なくとも90%の同一性を示すもの、ゲオバチルス・ステアロフェルモフィルス（*Geobacillus Stearothermophilus*）に由来する野生型酵素又はその切断バージョン；(f) 国際公開第2016/091688号の配列番号1と少なくとも89%の同一性を示すバリエーション、特にH183+G184位での欠失及び405、421、422、及び／又は428位に1つ以上の変異を含むバリエーション；(g) パエニバチルス・カードラノリティカス（*Paenibacillus curdlandolyticus*）YK9由来の「PcuAmyL α-アミラーゼ」（国際公開第2014/099523号の配列番号3）と少なくとも60%のアミノ酸配列同一性を示すバリエーション；(h) サイトファーガ属（*Cytophaga* sp.）由来の「CspAmy2アミラーゼ」（国際公開第2014/164777号の配列番号1）と少なくとも60%のアミノ酸配列同一性を示すバリエーション；(i) バチルス・サブチリス由来のAmyE（国際公開第2009/149271号の配列番号1）と少なくとも85%のアミノ酸配列同一性を示すバリエーション；(j) 受託番号AB051102によるバチルス属KSM-K38由来の野生型アミラーゼと少なくとも90%の同一性を示すバリエーション；(k) バチルス属由来のAAI10の成熟アミノ酸配列（国際公開第2016/180748号の配列番号7）と少なくとも80%の同一性を示すバリエーション；(l) アリシクロバチルス属アミラーゼ（国際公開第2016/180748号の配列番号8）の成熟アミノ酸配列と少なくとも80%の同一性を示すバリエーション；又はこれらの混合物であり得る。存在する場合、本発明の組成物は、好ましくは、組成物1グラム当たり、少なくとも0.01mg、好ましくは約0.05～約10、より好ましくは約0.1～約6、とりわけ約0.2～約5mgの更なる活性アミラーゼを含む。

【0459】

好適な市販のα-アミラーゼとしては、DURAMYL（登録商標）、LIQUEZYME（登録商標）、TERMAMYL（登録商標）、TERMAMYL ULTRA（登録商標）、NATALASE（登録商標）、SUPRAMYL（登録商標）、STAINZYME（登録商標）、STAINZYME PLUS（登録商標）、FUNGAMYL（登録商標）、ATLANTIC（登録商標）、INTENSA（登録商標）、及びBAN（登録商標）（Novozymes A/S（Bagsvaerd, Denmark）

10

20

30

40

50

)、KEMZYM (登録商標) AT 9000 (Biozym Biotech Trading GmbH Wehlstrasse 27b A-1200 Wien Austria)、RAPIDASE (登録商標)、PURASTAR (登録商標)、ENZYSIZE (登録商標)、OPTISIZE HT PLUS (登録商標)、POWERASE (登録商標)、PREFERENZ S1000 (登録商標) 及び PREFERENZ S2000 (登録商標) を含む PREFERENZ S (登録商標) シリーズ、並びに PURASTAR OXAM (登録商標) (DuPont., Palo Alto, California)、及び KAM (登録商標) (Kao, 14-10 Nihonbashi Kayabacho, 1-chome, Chuo-ku Tokyo 103-8210, Japan)、が挙げられる。一態様では、好適なアミラーゼとしては、ATLANTIC (登録商標)、STAINZYME (登録商標)、POWERASE (登録商標)、INTENSA (登録商標) 及び STAINZYME PLUS (登録商標) 並びにこれらの混合物が挙げられる。

10

【0460】

ペルオキシダーゼ／オキシダーゼ：好適なペルオキシダーゼ／オキシダーゼとしては、植物、細菌、又は真菌起源のものが挙げられる。化学修飾された又はタンパク質が遺伝子操作を受けた変異体が含まれる。有用なペルオキシダーゼの例としては、コプリナス (Coprinus) 属のペルオキシダーゼ、例えば、国際公開第 93/24618 号、同第 95/10602 号、及び同第 98/15257 号に記載のような C. サイネレウス (C.cinereus) 及びそのバリエーションのペルオキシダーゼが挙げられる。

20

【0461】

市販のペルオキシダーゼとしては、GUARDZYME (登録商標) (Novozymes A/S) が挙げられる。

【0462】

他の酵素；他の好ましい酵素には、商標名、Pectawash (登録商標)、Pectaway (登録商標) で販売されているペクチン酸リアーゼ、及び商標名、Mannaway (登録商標) (以上すべて Novozymes A/S、Bagsvaerd、Denmark)、及び Purabrite (登録商標) (Genencor International Inc., Palo Alto, California) で販売されているマンナーゼが含まれる。

30

【0463】

洗剤酵素は、1 種以上の酵素を含有する別個の添加物を添加することによって、又はこれらの酵素のすべてを含む混合添加物を添加することによって、洗剤組成物に包含され得る。本発明の洗剤添加物、すなわち、別個の添加物又は混合添加物は、例えば、粒状、液体、スラリーなどに製剤化することができる。好ましい洗剤添加物製剤は、粒状、特に非ダスティング粒状、液体、特に安定化された液体、又はスラリーである。

【0464】

非ダスティング粒状物が産生されてもよく、任意に当該技術分野において既知の方法でコーティングされてもよい。ワックス状コーティング材料の例は、平均分子量が 1000～20000 であるポリ (エチレンオキシド) 生成物 (ポリエチレングリコール、PEG)；16～50 個のエチレンオキシド単位を有するエトキシ化ノニルフェノール；アルコールが 12～20 個の炭素原子を含有し、かつ 15～80 個のエチレンオキシド単位が存在するエトキシ化脂肪族アルコール；脂肪族アルコール；脂肪酸；並びに脂肪酸のモノー及びジー及びトリグリセリドである。フィルム形成コーティング材料は、例えば、流動床技術に適用されてもよい。液体酵素調製品は、例えば、確立されている方法に従ってプロピレングリコールなどのポリオール、糖又は糖アルコール、乳酸又はホウ酸を添加することによって安定化させてもよい。

40

【0465】

組成物は、布地色相剤 (色合い剤、青味剤、又は白化剤と称される場合もある) を含む。典型的には、色調剤は、布地に青又は紫の色合いをもたらす。色相剤は、単独又は

50

組み合わせのいずれかで使用され、特定の色相の色合いを作り出し、かつ／又は異なる種類の布地に色合いを付けることができる。これは、例えば赤と緑－青の染料とを混合して青又は紫の色合いを生じさせることによりもたらされ得る。色相剤は、アクリジン、アントラキノン（多環式キノンを含む）、アジン、前金属化した（premetallized）アゾを含むアゾ（例えば、モノアゾ、ジアゾ、トリスアゾ、テトラキシアゾ、ポリアゾ）、ベンゾジフラン及びベンゾジフラノン、カロテノイド、クマリン、シアニン、ジアザヘミシアニン、ジフェニルメタン、ホルマザン、ヘミシアニン、インジゴイド、メタン、ナフタルイミド、ナフトキノンは、ニトロ及びニトロソ、オキサジン、フタロシアニン、ピラゾール、スチルベン、スチリル、トリアリールメタン、トリフェニルメタン、キサンテン、並びにこれらの混合物を含むが、これらに限定されない任意の既知の染料の化学分類から選択され得る。

10

【0466】

好適な布地色相剤としては、染料、染料－粘土共役体、並びに有機及び無機顔料が挙げられる。好適な染料としては、低分子染料及びポリマー染料が挙げられる。好適な小分子染料としては、例えば、青色、紫色、赤色、緑色、又は黒色に分類され、単独で又は組み合わせのいずれかで所望の色合いをもたらし、直接染料、塩基性染料、反応染料若しくは加水分解した反応性染料、溶媒染料、又は分散染料のカラーインデックス（C. I.）分類に分類される染料からなる群から選択される小分子染料が挙げられる。別の態様では、適切な小分子染料としては、色指数（Society of Dyers and Colourists（Bradford, UK））番号9、35、48、51、66、及び99などのダイレクトバイオレット染料、1、71、80及び279などのダイレクトブルー染料、17、73、52、88及び150などのアシッドレッド染料、15、17、24、43、49及び50などのアシッドバイオレット染料、15、17、25、29、40、45、75、80、83、90及び113などのアシッドブルー染料、1などのアシッドブラック染料、1、3、4、10及び35などのベーシックバイオレット染料、3、16、22、47、66、75及び159などのベーシックブルー染料、欧州特許第EP1794275号若しくは同第EP1794276号に記載されるものなどの分散又は溶媒染料、又は米国特許第7,208,459（B2）号に開示される染料、並びにこれらの混合物からなる群から選択される小分子染料が挙げられる。別の態様では、適切な小分子染料としては、色指数番号が、アシッドバイオレット17、ダイレクトブルー71、ダイレクトバイオレット51、ダイレクトブルー1、アシッドレッド88、アシッドレッド150、アシッドブルー29、アシッドブルー113又はこれらの混合物からなる群から選択される小分子染料が挙げられる。

20

30

【0467】

好適なポリマー染料としては、共有結合している（結合していると称されることもある）色原体（染料－ポリマー結合体）を含有するポリマー、例えば、ポリマーの主鎖に共重合した色原体を有するポリマー及びこれらの混合物からなる群から選択されるポリマー染料が挙げられる。ポリマー染料としては、国際公開第2011/98355号、同第2011/47987号、米国特許出願公開第2012/090102号、国際公開第2010/145887号、同第2006/055787号、及び同第2010/142503号に記載されているものが挙げられる。

40

【0468】

別の態様では、好適なポリマー染料としては、Liquitint（登録商標）（Milliken, Spartanburg, South Carolina, USA）の名称で販売されている布地直接着色剤、少なくとも1つの反応染料と、ヒドロキシル部分、第一級アミン部分、第二級アミン部分、チオール部分、及びこれらの混合物からなる群から選択される部分を含むポリマーからなる群から選択されるポリマーと、から形成される染料－ポリマー共役体からなる群から選択されるポリマー染料が挙げられる。更に別の態様では、好適なポリマー染料としては、Liquitint（登録商標）バイオレットCT、Megazyme（Wicklow, Ireland）から商品名AZO-CM

50

ーCELLULOSE、商品コードS-ACMCで販売されているC. I. リアクティブブルー19と共役されているCMCなどのリアクティブブルー、リアクティブバイオレット又はリアクティブレッドの染料に共有結合しているカルボキシメチルセルロース (carboxymethyl cellulose、CMC)、アルコキシル化トリフェニル-メタンポリマー着色料、アルコキシル化チオフェンポリマー着色料、及びこれらの混合物からなる群から選択されるポリマー染料が挙げられる。

【0469】

好ましい色相染料としては、米国特許出願公開第2008/0177090号に見出されるアルコキシル化チオフェンアゾ増白剤が挙げられ、場合により、国際公開第2011/011799号の表5中の実施例1~42から選択されるものなどのように、アニオン性であり得る。他の好ましい染料は、米国特許第8,138,222号に開示されている。

【0470】

好適な染料-粘土結合体としては、少なくとも1つのカチオン性/塩基性染料及びスメクタイト粘土、並びにこれらの混合物を含む群から選択される染料-粘土結合体が挙げられる。別の一態様では、好適な染料-粘土結合体としては、C. I. ベーシックイエロー1~108、C. I. ベーシックオレンジ1~69、C. I. ベーシックレッド1~118、C. I. ベーシックバイオレット1~51、C. I. ベーシックブルー1~164、C. I. ベーシックグリーン1~14、C. I. ベーシックブラウン1~23、C. I. ベーシックブラック1~11からなる群から選択される1つのカチオン性/塩基性染料と、モンモリロナイト粘土、ヘクトライト粘土、サポナイト粘土及びこれらの混合物からなる群から選択される粘土とからなる群から選択される、染料-粘土結合体が挙げられる。更に別の一態様では、好適な染料粘土複合体としては、モンモリロナイトベーシックブルーB7 C. I. 42595複合体、モンモリロナイトベーシックブルーB9 C. I. 52015複合体、モンモリロナイトベーシックバイオレットV3 C. I. 42555複合体、モンモリロナイトベーシックグリーンG1 C. I. 42040複合体、モンモリロナイトベーシックレッドR1 C. I. 45160複合体、モンモリロナイトC. I. ベーシックブラック2複合体、ヘクトライトベーシックブルーB7 C. I. 42595複合体、ヘクトライトベーシックブルーB9 C. I. 52015複合体、ヘクトライトベーシックバイオレットV3 C. I. 42555複合体、ヘクトライトベーシックグリーンG1 C. I. 42040複合体、ヘクトライトベーシックレッドR1 C. I. 45160複合体、ヘクトライトC. I. ベーシックブラック2複合体、サポナイトベーシックブルーB7 C. I. 42595複合体、サポナイトベーシックブルーB9 C. I. 52015複合体、サポナイトベーシックバイオレットV3 C. I. 42555複合体、サポナイトベーシックグリーンG1 C. I. 42040複合体、サポナイトベーシックレッドR1 C. I. 45160複合体、サポナイトC. I. ベーシックブラック2複合体、及びこれらの混合物からなる群から選択される染料粘土複合体が挙げられる。

【0471】

好適な顔料としては、フラバントロン、インダントロン、1~4個の塩素原子を含有する塩素化インダントロン、ピラントロン、ジクロロピラントロン、モノブロモジクロロピラントロン、ジブロモジクロロピラントロン、テトラブロモピラントロン、ペリレン-3,4,9,10-テトラカルボン酸ジイミド (イミド基は、非置換であっても、C1~C3-アルキル若しくはフェニル若しくは複素環式ラジカルによって置換されていてもよく、これらのフェニル及び複素環式ラジカルは、水溶性を付与しない置換基を更に有してもよい)、アントラピリミジンカルボン酸アミド、ピオラントロン、イソピオラントロン、ジオキサジン顔料、1分子当たり最大2個の塩素原子を含有し得る銅フタロシアニン、1分子当たり最大14個の臭素原子を含有するポリクロロ-銅フタロシアニン又はポリブロモクロロ-銅フタロシアニン、並びにこれらの混合物からなる群から選択される顔料が挙げられる。

【0472】

別の一態様では、適切な顔料としては、ウルトラマリンブルー (C. I. 顔料ブルー2

9)、ウルトラマリンバイオレット(C.I. 顔料バイオレット15)、及びこれらの混合物からなる群から選択される顔料が挙げられる。ビルダー-洗浄組成物は、ゼオライトA、ゼオライトMAP(最大アルミニウムP型)などのゼオライトであってもよい、炭酸塩、重炭酸塩、又はケイ酸塩に基づくビルダーなどのビルダーを更に含有してもよい。洗濯に使用可能なゼオライトは、好ましくは、式 $\text{Na}_{12}(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12} \cdot 27\text{H}_2\text{O}$ を有し、粒径は、通常、ゼオライトAにおいて $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 、及びゼオライトMAPにおいて $0.7 \sim 2 \mu\text{m}$ である。他のビルダーは、強アルカリ性のメタケイ酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 又は $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)であり、好ましくは食器洗浄に使用される。好ましい実施形態では、洗剤ビルダーの量は、5%超、10%超、20%超、30%超、40%超、又は50%超であってもよく、また80%未満、65%未満であってもよい。食器洗浄洗剤において、ビルダーの濃度は、典型的には、40%~65%、特に50%~65%、又は更には75%~90%である。

【0473】

カプセル化剤：組成物はカプセル化剤を含み得る。一態様では、カプセル化剤は、コアと、内面及び外面を有するシェルと、を含み、当該シェルは、当該コアをカプセル化する。

【0474】

カプセル剤の一態様では、コアは、以下からなる群から選択される材料を含み得る：香料、増白剤；染料、防虫剤；シリコーン；ワックス；着香剤；ビタミン；布地柔軟化剤；スキンケア剤、一態様では、パラフィン；酵素；抗菌剤；漂白剤；感覚剤；及びこれらの混合物からなる群から選択される材料を含んでもよく、当該シェルは、ポリエチレン；ポリアミド；ポリスチレン；ポリイソプレン；ポリカーボネート；ポリエステル；ポリアクリレート；アミノプラスト（一態様では、当該アミノプラストは、ポリ尿素、ポリウレタン、及び／又はポリ尿素ウレタンを含んでもよく、一態様では、当該ポリ尿素は、ポリオキシメチレン尿素及び／又はメラミンホルムアルデヒドを含んでもよい）；ポリオレフィン；多糖類、（一態様では、当該多糖類は、アルギン酸塩及び／又はキトサンを含んでもよい）；ゼラチン；シェラック；エポキシ樹脂；ビニルポリマー；水不溶性無機材料；シリコーン；並びにこれらの混合物からなる群から選択される材料を含み得る。

【0475】

このカプセル化剤の一態様では、このコアは香料を含んでもよい。このようなカプセル化剤は、香料マイクロカプセルである。

【0476】

このカプセル化剤の一態様では、このシェルはメラミンホルムアルデヒド、及び／又は架橋したメラミンホルムアルデヒドを含んでもよい。

【0477】

一態様では、コア材料及びシェルを含むことができ、このシェルがこのコア材料を少なくとも部分的に取り囲む、好適なカプセルが開示される。このカプセル化剤の少なくとも75%、85%、又は更には90%が、約0.2MPa~約10MPa、約0.4MPa~約5MPa、約0.6MPa~約3.5MPa、又は更には約0.7MPa~約3MPaの破壊強度、並びに0%~約30%、0%~約20%、又は更には0%~約5%の有益剤漏出率を有してもよい。

【0478】

一態様では、このカプセル化剤の少なくとも75%、85%、又は更には90%が、約1マイクロメートル~約80マイクロメートル、約5マイクロメートル~60マイクロメートル、約10マイクロメートル~約50マイクロメートル、又は更には約15マイクロメートル~約40マイクロメートルの粒径を有してもよい。

【0479】

一態様では、このカプセル化剤の少なくとも75%、85%、又は更には90%が、約30nm~約250nm、約80nm~約180nm、又は更には約100nm~約160nmの粒子壁厚を有し得る。

【0480】

一態様では、カプセル化剤のコア材料は、香料原材料からなる群から選択される材料、及び／又は場合により、以下からなる群から選択される材料を含み得る：ヒマシ油、ココナッツ油、綿実油、菜種油、大豆油、トウモロコシ油、ヤシ油、亜麻仁油、ペニバナ油、オリーブ油、ピーナッツ油、ココナッツ油、パーム核油、ヒマシ油、レモン油及びこれらの混合物を含むストレート及び／又はブレンド植物油を含む植物油；植物油のエステル（エステルの、アジピン酸ジブチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ブチルベンジル、アジピン酸ベンジルオクチル、リン酸トリクレジル、リン酸トリオクチル、及びこれらの混合物を含む）；約80℃を超える沸点を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素を含む、直鎖又は分岐鎖炭化水素；部分的に水素化したテルフェニル、フタル酸ジアルキル、モノイソプロピルビフェニルを含むアルキルジフェニル、ジプロピルナフタレンを含むアルキル化ナフタレン、灯油、鉱油、及びこれらの混合物を含むペトロリウムスピリット；ベンゼン、トルエン、及びこれらの混合物を含む芳香族溶剤；シリコンオイル；並びにこれらの混合物。

【0481】

一態様では、このカプセル化剤の壁材料は、アルデヒドとアミンの反応生成物などの適切な樹脂を含んでもよく、適切なアルデヒドとしてはホルムアルデヒドが挙げられる。好適なアミンとしては、メラミン、尿素、ベンゾグアナミン、グリコールウリル、及びこれらの混合物が挙げられる。好適なメラミンとしては、メチロールメラミン、メチル化メチロールメラミン、イミノメラミン、及びこれらの混合物が挙げられる。好適な尿素としては、ジメチロール尿素、メチル化ジメチロール尿素、尿素-レゾルシノール、及びこれらの混合物が挙げられる。

【0482】

一態様では、好適なホルムアルデヒドスカベンジャは、カプセル化剤とともに、例えばカプセルスラリー中で用いても、かつ／又は、カプセル化剤を消費者製品に加える前に、加えるときに、加えた後に、このような消費者製品に加えられてもよい。

【0483】

好適なカプセルは、Appleton Papers Inc. (Appleton, Wisconsin USA) から購入することができる。

【0484】

一態様では、組成物は、以下からなる群から選択される酵素安定化剤を含んでもよい：
(a) カルシウム塩、マグネシウム塩、及びこれらの混合物からなる群から選択される無機塩；
(b) オリゴ糖、多糖類、及びこれらの混合物からなる群から選択される炭水化物；
(c) フェニルボロン酸及びそれらの誘導体からなる群から選択される質量有効可逆性プロテアーゼ阻害剤；並びに (d) これらの混合物。

【0485】

別の実施形態では、組成物は、(1) ホウ素含有化合物などの可逆的プロテアーゼ阻害剤、(2) 1-2 プロパンジオール、(3) ギ酸カルシウム及び／又はギ酸ナトリウム、(4) それらの任意の組み合わせを含む。

【0486】

一態様では、組成物は、ジグリセリド及びトリグリセリド、エチレングリコールジステアレート、微結晶セルロース、セルロースベースの材料、マイクロファイバースセルロース、バイオポリマー、キサンタンガム、ジェランガム、並びにこれらの混合物からなる群から選択される構造剤を含み得る。

【0487】

ポリマー

洗浄組成物は1つ以上のポリマーを含んでもよい。実施例には、カルボキシメチルセルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピリジン-N-オキシド)、ポリ(ビニルイミダゾール)、ポリアクリル酸塩などのポリカルボン酸塩、マレイン酸／アクリル酸コポリマー、及びメタクリル酸ラウリル／アクリル酸コポリマー、並びに両親媒性のポリマーがある。

【0488】

両親媒性のクリーニング用ポリマー

好ましくは、両親媒性洗浄ポリマーは、次の一般構造式：ビス（（ C_2H_5O ）（ C_2H_4O ） n ）（ CH_3 ）－ N^+ － C_xH_{2x} － N^+ －（ CH_3 ）－ビス（（ C_2H_5O ）（ C_2H_4O ） n ）（式中、 $n=20\sim30$ であり、 x は、 $3\sim8$ である）を有する化合物であるか、又はその硫酸化若しくはスルホン化変形体である。

【0489】

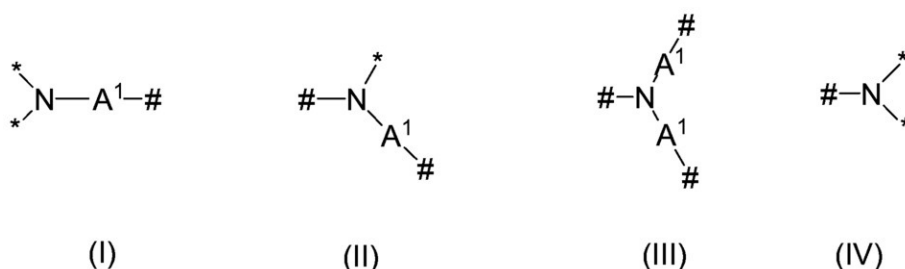
本発明の両親媒性アルコキシル化グリースクリーニングポリマーは、布地及び表面からグリース粒子を除去するように、親水性と疎水性との特性が釣り合っている任意のアルコキシル化ポリマーを示す。本発明の両親媒性アルコキシル化グリースクリーニングポリマーの具体的な実施形態は、コア構造及びそのコア構造に結合した複数のアルコキシレート基を含む。これらは、好ましくは内側ポリエチレンオキシドブロック及び外側ポリプロピレンオキシドブロックを有するアルコキシル化ポリアルキレンイミンを含んでいてもよい。

【0490】

コア構造は、縮合形態で式（I）、（II）、（III）、及び（IV）の繰り返し単位を含むポリアルキレンイミン構造を含んでもよい。

【0491】

【化1】



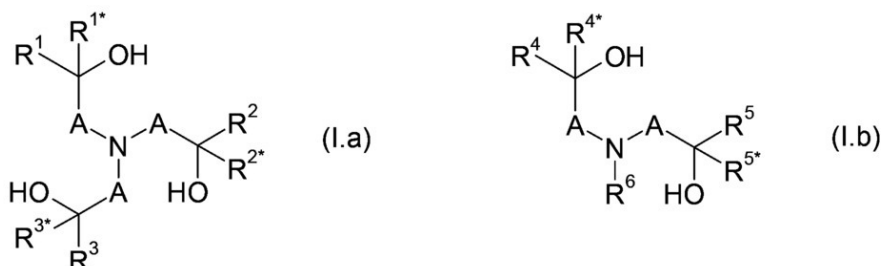
（式中、 $\#$ は、各場合において、窒素原子と、式（I）、（II）、（III）又は（IV）の2つの隣接する繰り返し単位の基 A^1 の遊離結合部位との間の結合の半分を示し、 $*$ は、各場合において、アルコキシレート基の1つとの結合の半分を示し； A^1 は独立して直鎖又は分岐鎖 $C_2\sim C_6$ －アルキレンから選択され；ポリアルキレンイミン構造は、式（I）の1の繰り返し単位、式（II）の x の繰り返し単位、式（III）の y の繰り返し単位及び式（IV）の $y+1$ の繰り返し単位からなり、 x 及び y は、各場合において、 $0\sim$ 約150の範囲の値を有し、ポリアルキレンイミンコア構造の平均重量平均分子量 M_w は、約60～約10,000 g／モルの範囲の値である）。

【0492】

代替的に、コア構造は、式（I．a）及び／又は（I．b）のN－（ヒドロキシアルキル）アミンから選択される少なくとも1つの化合物の縮合生成物のポリアルカノールアミン構造

【0493】

【化2】



を含む（式中 A は、 $C_1\sim C_6$ －アルキレンから独立して選択され、 R^1 、 R^{1*} 、 R^2 、 R^{2*} 、 R^3 、 R^{3*} 、 R^4 、 R^{4*} 、 R^5 及び R^{5*} は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールから独立して選択され、上記ラジカルアルキル、シクロアルキル、又

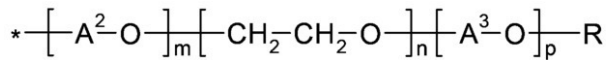
はアリールは、任意に置換されてもよく、 R^6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールから選択され、上記ラジカル A^6 のアルキル、シクロアルキル、又はアリールは、任意に置換されてもよい）。

【0494】

コア構造に結合した複数のアルキレンオキシ基は、式(V)のアルキレンオキシ単位

【0495】

【化3】



(V)

から独立して選択される（式中*は、各場合において、式(I)、(II)、又は(IV)の繰り返し単位の窒素原子に対する結合の半分を示し、 A^2 は、いずれの場合も、独立して、1,2-プロピレン、1,2-ブチレン及び1,2-イソブチレンから選択され、 A^3 は、1,2-プロピレンであり、Rは、いずれの場合も、独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ -アルキルから選択され、mは、0～約2の範囲の平均値を有し、nは、約20～約50の範囲の平均値を有し、pは、約10～約50の範囲の平均値を有する）。

【0496】

両親媒性アルコキシル化グリースクリーニングポリマーの特定の実施形態は、内側ポリエチレンオキシドブロックと外側ポリプロピレンオキシドブロックとを有するアルコキシル化ポリアルキレンイミンから選択されてもよく、エトキシル化度及びプロポキシル化度は特定の制限値を上回りも下回りもしない。本発明によるアルコキシル化ポリアルキレンイミンの特定の実施形態は、ポリエチレンブロックの、ポリプロピレンブロックに対する比率(n/p)の最小値が約0.6であり、最大値が約1.5 $(x+2y+1)^{1/2}$ である。約0.8～約1.2 $(x+2y+1)^{1/2}$ のn/p比率を有するアルコキシル化ポリアルキレンイミンは、特に有益な特性を有することが判明している。

【0497】

本発明によるアルコキシル化ポリアルキレンイミンは第一級、第二級、及び第三級アミン窒素原子からなる主鎖を有し、これらの窒素原子は、アルキレンラジカルAにより互いに結合し、ランダムに配列される。ポリアルキレンイミン主鎖の主鎖及び側鎖を開始又は終端し、その残りの水素原子が引き続いてアルキレンオキシ単位により置換される、第一級アミノ部分は、それぞれ式(I)又は(IV)の繰り返し単位と称される。残りの水素原子が引き続いてアルキレンオキシ単位により置換される第二級アミノ部分は、式(II)の繰り返し単位と称される。主鎖及び側鎖に分岐する第三級アミノ部分は、式(III)の繰り返し単位と称される。

【0498】

環化はポリアルキレンイミン主鎖の形成時に生じる可能性があるので、環状アミノ部分が主鎖内に少量で存在する場合もある。環状アミノ部分を含有するこのようなポリアルキレンイミンは、無論、非環状第一級及び第二級アミノ部分からなるものと同様にアルコキシル化される。

【0499】

窒素原子及び A^1 基からなるポリアルキレンイミン主鎖は、約60～約10,000 g/mol、好ましくは、約100～約8,000 g/mol、より好ましくは、約500～約6,000 g/molの平均分子量Mwを有する。

【0500】

和 $(x+2y+1)$ は、1つの個々のポリアルキレンイミン主鎖内に存在するアルキレンイミン単位の総数に相当し、それゆえにポリアルキレンイミン主鎖の分子量に直接関わる。しかしながら、本明細書で与えられた値は、混合物中に存在するすべてのポリアルキレンイミンの数平均に関わる。和 $(x+2y+2)$ は、1つの個々のポリアルキレンイミ

10

20

30

40

50

ン主鎖内に存在するアミノ基の総数に相当する。

【0501】

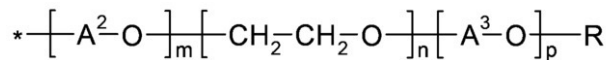
アミノ窒素原子に接続するラジカル A^1 は、1,2-エチレン、1,2-プロピレン、1,2-ブチレン、1,2-イソブチレン、1,2-ペンタンジイル、1,2-ヘキサンジイル又はヘキサメチレンなどの、同一又は異なる、直鎖又は分岐鎖 $C_2 \sim C_6$ -アルキレンラジカルであってもよい。好ましい分岐状アルキレンは、1,2-プロピレンである。好ましい直鎖アルキレンは、エチレン及びヘキサメチレンである。より好ましいアルキレンは、1,2-エチレンである。

【0502】

ポリアルキレンイミン主鎖の第一級及び第二級アミノ基の水素原子は、式(V)のアルキレンオキシ単位により置換される。

【0503】

【化4】



(V)

【0504】

この式では、可変因子は、好ましくは、以下に与えられる意味のうちの1つを有する。

【0505】

A^2 は、各場合において、1,2-プロピレン、1,2-ブチレン及び1,2-イソブチレンから選択され、好ましくは、 A^2 は、1,2-プロピレンであり、 A^3 は、1,2-プロピレンであり、Rは、各場合において、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキル(メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルなど)から選択され、好ましくは、Rは、水素である。添え字mは、各場合において、0～約2の値を有し、好ましくは、mは、0又はおよそ1であり、より好ましくは、mは、0である。添え字nは、約20～約50の範囲、好ましくは、約22～約40の範囲、より好ましくは、約24～約30の範囲の平均値を有する。添え字pは、約10～約50の範囲、好ましくは、約11～約40の範囲、より好ましくは、約12～約30の範囲の平均値を有する。

【0506】

好ましくは、式(V)のアルキレンオキシ単位は、アルコキシレートブロックの非ランダム配列である。非ランダム配列により、 $[-A^2-O-]_m$ が1番目に付加され(すなわち、式(I)、(II)又は(III)の繰り返し単位の窒素原子に対する結合に最も近接している)、 $[-CH_2-CH_2-O-]_n$ が2番目に付加され、 $[-A^3-O-]_p$ が3番目に付加されることが意味される。この配向は、内側ポリエチレンオキシドブロックと外側ポリプロピレンオキシドブロックとを有するアルコキシル化ポリアルキレンイミンを提供する。

【0507】

式(V)のこれらのアルキレンオキシ単位のかなりの部分は、エチレンオキシ単位 $[-CH_2-CH_2-O-]_n$ 及びプロピレンオキシ単位 $[-CH_2-CH_2(CH_3)-O-]_p$ により形成される。アルキレンオキシ単位はまた追加的に、小さな比率のプロピレンオキシ又はブチレンオキシ単位 $[-A^2-O-]_m$ を有してもよく、すなわち、水素原子で飽和したポリアルキレンイミン主鎖は、存在するNH-部分1モル当たりで最大約2モル、特に約0.5～約1.5モル、特に約0.8～約1.2モルの、少量のプロピレンオキシド又はブチレンオキシドと最初に反応させてもよい、すなわち、初期にアルコキシル化させてもよい。

【0508】

ポリアルキレンイミン主鎖のこの最初の修飾により、必要である場合には、アルコキシ

10

20

30

40

50

ル化における反応混合物の粘性を低下させることができる。しかしながら、修飾は一般にアルコキシ化ポリアルキレンイミンの性能特性に影響せず、したがって、好ましい尺度を構成しない。

【0509】

両親媒性のアルコキシ化グリースクリーニング用ポリマーは、限定するものではないが、洗剤が挙げられる本発明の布地ケア製品及びホームケア製品中に、布地ケア製品及びホームケア製品の約0.05重量%～10重量%の範囲の濃度で存在する。布地ケア製品及びホームケア製品の実施形態は、約0.1%～約5重量%を含んでもよい。より具体的には、本実施形態は、約0.25～約2.5%のグリースクリーニングポリマーを含んでもよい。

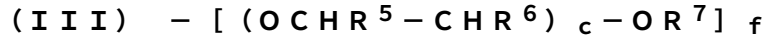
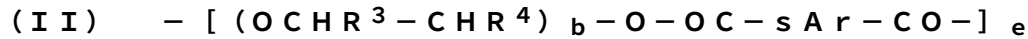
10

【0510】

カルボン酸塩ポリマー—本発明の消費者製品はまた、マレエート／アクリレートランダムコポリマー又はポリアクリレートホモポリマーなどのカルボン酸塩ポリマーを1つ以上含んでもよい。一態様では、カルボキシレートポリマーは、4,000Da～9,000Da又は6,000Da～9,000Daの分子量を有するポリアクリレートホモポリマーである。

【0511】

汚れ放出ポリマー—本発明の消費者製品はまた、以下の構造(I)、(II)又は(III)の1つにより定義される構造を有する汚れ放出ポリマーを1つ以上含んでもよい：



式中、

a、b及びcは、1～200であり、

d、e及びfは、1～50であり、

Arは、1,4-置換フェニレンであり、

sArは、5位がSO₃Meで置換されている1,3-置換フェニレンであり、

Meは、Li、K、Mg／2、Ca／2、Al／3、アンモニウム、モノー、ジー、トリー、若しくはテトラアルキルアンモニウム（アルキル基は、C₁～C₁₈アルキル又はC₂～C₁₀ヒドロキシアルキルである）、又はこれらの混合物であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立して、H又はC₁～C₁₈ n-若しくはイソアルキルから選択され、

R⁷は、直鎖状若しくは分岐鎖状C₁～C₁₈アルキル、又は直鎖状若しくは分岐鎖状C₂～C₃₀アルケニル、又は5～9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、又はC₈～C₃₀アリール基、又はC₆～C₃₀アリールアルキル基である。

【0512】

好適な汚れ放出ポリマーは、Rhodiaによって供給されているRepel-o-tex SF、SF-2及びSRP6を含むRepel-o-texポリマーなどのポリエステル汚れ放出ポリマーである。他の好適な汚れ放出ポリマーとしては、Clariantによって供給されているTexcare SRA100、SRA300、SRN100、SRN170、SRN240、SRN300及びSRN325を含むTexcareポリマーが挙げられる。他の好適な汚れ放出ポリマーは、Marloquestポリマー（例えば、Sasolにより供給されているMarloquest SLなど）である。

40

【0513】

セルロースポリマー—本発明の消費者製品はまた、アルキルセルロース、アルキルアルコキシセルロース、カルボキシアルキルセルロース、アルキルカルボキシアルキルセルロースから選択されるものを含む、1種以上のセルロースポリマーを含んでもよい。一態様では、セルロース系ポリマーは、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、メチルカルボキシメチルセルロース、及びこれらの混合物を含む群から選択される。一態様では、カルボキシメチルセルロースは、0.5～0

50

． 9 のカルボキシメチル置換度及び 100,000 Da ~ 300,000 Da の分子量を有する。

【0514】

洗剤は、テトラアセチルエチレンジアミン又はノナノイルオキシベンゼンスルホネートなどの過酸形成漂白活性化剤と合わせることができる過ホウ酸塩又は過炭酸塩などの H₂O₂ 源を含む場合がある漂白系を含有してもよい。あるいは、漂白系は、例えば、アミド、イミド、又はスルホン型のペルオキシ酸を含んでもよい。一般的に、漂白剤が使用される場合、本発明の組成物は、標記洗浄組成物の約 0.1 重量% ~ 約 50 重量%、又は更に約 0.1 重量% ~ 約 25 重量% の漂白剤を含んでもよい。

【0515】

キレート剤—本明細書の消費者製品は、キレート剤を含有してもよい。好適なキレート剤としては、銅、鉄、及び／又はマンガンキレート剤、並びにこれらの混合物が挙げられる。キレート剤を使用する場合、本消費者製品は、本消費者製品の約 0.005 重量% ~ 約 15 重量%、又は更には約 3.0 重量% ~ 約 10 重量% のキレート剤を含んでもよい。適切なキレート剤としては、DTPA（ジエチレントリアミン五酢酸）、HEDP（ヒドロキシエタンジホスホン酸）、DTPMP（ジエチレントリアミンペンタ（メチレンホスホン酸））、1,2-ジヒドロキシベンゼン-3,5-ジスルホン酸二ナトリウム塩水和物、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、エチレンジアミンニコハク酸（EDDS）、N-ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、トリエチレントリアミン六酢酸（TTHA）、N-ヒドロキシエチルイミノ二酢酸（HEIDA）、ジヒドロキシエチルグリシン（DHEG）、エチレンジアミンテトラプロピオン酸（EDTP）、及びこれらの誘導体が挙げられる。

【0516】

本発明の酵素バリエーションは、従来の安定化剤、並びに／又はプロテアーゼ阻害剤、例えば、プロピレングリコール若しくはグリセロールなどのポリオール、糖類若しくは糖アルコール、塩化ナトリウム及び塩化カリウムなどの塩、乳酸、ギ酸、ホウ酸、又はホウ酸誘導体、例えば、芳香族ホウ酸エステル、又は 4-ホルミルフェニルボロン酸などのフェニルボロン酸誘導体、又はジ-、トリ-、若しくはテトラペプチドアルデヒド又はアルデヒド類似体などのペプチドアルデヒドを用いて安定化され得、これらのいずれかは B1-B0-R を形成し、式中、R は、H、CH₃、CX₃、CHX₂、若しくは CH₂X であり（X = ハロゲン）、B0 は、単一アミノ酸残基であり（好ましくは、任意で置換された脂肪族側鎖又は芳香族側鎖を有する）、かつ B1 は、任意で N 末端保護基を含むか、あるいは国際公開第 09/118375 号、同第 98/13459 号）に記載の 1 つ以上のアミノ酸残基（好ましくは 1 つ、2 つ又は 3 つ）、あるいは RASI、BASI、WASI（稲、大麦及び小麦の二官能性 α-アミラーゼ／サブチリシン阻害剤）、又は CI2 若しくは SSI などのタンパク質型のプロテアーゼ阻害剤からなる。いくつかの実施形態では、本明細書において採用される酵素は、以下のようなイオンを酵素に提供する最終組成物中で、亜鉛（II）、カルシウム（II）及び／又はマグネシウム（II）イオンの水溶性供給源、並びに他の金属イオン（例えば、バリウム（II）、スカンジウム（II）、鉄（II）、マンガン（II）、アルミニウム（III）、スズ（II）、コバルト（II）、銅（II）、ニッケル（II）、及びオキソバナジウム（IV））の存在によって安定化される。

【0517】

組成物は、例えば、布地調整剤を含む粘度、起泡力増進剤、石鹸泡抑制剤、防食剤、土壌沈殿防止剤、土壌再堆積防止剤、染料、殺菌剤、蛍光増白剤、ヒドロトロップ、曇り防止剤、エタノールなどの有機溶媒、又は香料などの他の従来の洗剤成分も含有し得る。更に、洗剤は、全般的なクリーニングレベルを増加させるために洗濯物に付加される事前染み抜き又は増進剤を含有し得、これらの添加物のうちのいずれかは、洗浄工程前に繊維物に適用される前処理剤としても使用され得る。

【0518】

洗剤組成物中の任意の酵素、具体的には、本発明に必須の酵素は、洗浄液1リットル当たり0.001~100mgの酵素タンパク質、好ましくは洗浄液1リットル当たり0.005~5mgの酵素タンパク質、より好ましくは洗浄液1リットル当たり0.01~1mgの酵素タンパク質、及び具体的には、洗浄液1リットル当たり0.1~1mgの酵素タンパク質に相当する量で添加され得ることが、現在企図されている。しかしながら、本発明の組成物は、少なくとも0.0001~約0.1重量%、例えば、約0.0001重量%~約0.01重量%、約0.001重量%~約0.01重量%、又は約0.001重量%~約0.01重量%の純酵素タンパク質を含む。しかしながら、製剤化された酵素を用いるとき、洗剤組成物は、約0.02%~約20重量%、又は例えば、約0.05重量%~約15重量%、又は約0.05重量%~約20重量%、又は約0.05重量%~約5重量%、又は約0.05重量%~約3重量%を含む。

10

【0519】

本発明において有用な α -アミラーゼバリエントは、国際公開第97/07202号（参照により本明細書に組み込まれる）に開示の洗剤製剤に追加で組み込まれ得る。

【0520】

本発明の洗剤組成物は、任意の好都合な形態、例えば、バー、タブレット、粉末、顆粒、ペースト、ゲル、液体、又はビーズであってよく、又は洗剤はシートの形状であってもよい。好ましい形態は、錠剤、シート、又は好ましくは液体及び／又は固体組成物を含むパウチであり得る単位用量形態である。多区画パウチが好ましい。組成物は、粉末形態の汎用「強力」洗浄剤、ペースト形態の汎用及び強力な液体タイプ、上質布地用液体タイプ、手洗い用食器洗浄剤、軽質の食器洗浄剤、泡立ち良好タイプ、食器洗い機用洗浄剤であり得る。食器洗浄組成物は、液体、ゲル又は粉末の形態であってもよく、錠剤又はパウチなどの単位用量の形態であってもよく、好ましくは主洗浄組成物又はすすぎ補助剤タイプである。組成物は、当該技術分野において既知のもの、並びに水溶性、不水溶性、及び／又は透水性のものを含む単位用量包装であり得る。液体洗剤は、典型的には、最大70%の水及び0~30%の有機溶媒を含有する水性の液体洗剤であるか、非水性であるか、あるいは0.5g/Lを超える洗剤組成物を含有する溶液であり得る。

20

【0521】

本発明の組成物は、例えば、染みのついた布地の前処理に好適な洗濯添加組成物及びすすぎ添加布地柔軟剤組成物を含む手洗い用又は機械用洗濯洗剤組成物として製剤化され得るか、全般的な家庭の硬表面洗浄作業で用いる洗剤組成物として製剤化され得るか、あるいは手洗い用又は機械用食器洗浄作業のために製剤化され得る。

30

【0522】

使用方法

本発明は、ある場所、とりわけ表面又は布地をクリーニング及び／又は処理する方法を含む。一態様では、かかる方法は、表面又は布地を洗浄及び／又はすすぐ工程を含み、その工程は、かかる表面又は布地と本明細書に開示される任意の洗浄組成物とを接触させることと、その後、任意にかかる表面又は布地を洗浄及び／又はすすぐことと、を含む。

【0523】

本明細書で使用する時、洗浄することは、擦ること、及び機械的攪拌を含むが、これらに限定されない。当業者に理解されるように、本発明の洗浄組成物は理想的には洗濯用途に用いるのに適している。それゆえに、本発明は布地を洗濯する方法を含む。この方法は、洗濯されるべき布帛を本出願の洗浄組成物の少なくとも1つの実施形態、クリーニング添加剤又はこれらの混合物を含む洗浄洗濯溶液と接触させる工程を含む。布地は、標準的な消費者若しくは施設の使用条件で洗濯され得る任意の布地を含んでもよい。溶液は、好ましくは、約4又は約7又は8~約12、好ましくは約10.5のpHを有する。組成物は、好ましくは、溶液中約500ppm~約15,000ppmの濃度で用いられる。水温は、典型的には、約5℃~約90℃の範囲である。水と布地との比は、典型的には、約1:1~約30:1である。

40

【0524】

50

本発明は、以下の段落に更に記載される：

1. 番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含む α -アミラーゼ活性を有する親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエーションであって、当該バリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、142、143、 α -アミラーゼバリエーションが当該親に対して改善された特性を有する、バリエーションと、好ましくは0.01~99.99重量%の量の洗浄助剤と、を含む洗浄組成物。

2. バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含む α -アミラーゼ活性を有する親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエーションであって、当該バリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、142、143、 α -アミラーゼバリエーションが当該親に対して改善された特性を有する、バリエーションと、好ましくは0.01~99.99重量%の量の洗浄助剤と、を含む洗浄組成物。

0、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含み、当該バリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエーションが配列番号1の当該親ポリペプチドに対して改善された特性を有する、段落1に記載の α -アミラーゼバリエーションを含む洗浄組成物。

10

3. バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を含み、当該バリエーションは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドに対して、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%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエーションが配列番号2の当該親ポリペプチドに対して改善された特性を有する、段落1に記載の α -アミラーゼバリエーションを含む洗浄組成物。

20

30

4. バリエーションが、親ポリペプチドに対して改善された特性を有し、改善された特性は、触媒効率の向上、触媒速度の向上、化学的安定性の増大、酸化安定性の増大、pH活性の増加、pH安定性の増大、比活性の増加、保存条件下での安定性の増加、基質結合の増加、基質の切断の増加、基質特異性の増加、基質安定性の増加、表面特性の向上、熱活性の向上、及び熱安定性の向上からなる群から選択される、段落1～3のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

40

5. 当該親ポリペプチドに対して改善された当該特性が、比活性の増加であり、特に、モデルA洗剤組成物における比活性の増加である、段落1～4のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

6. 当該改善された特性が、 α -アミラーゼ活性を有する当該親ポリペプチドと比較したときに、改善係数(IF)>1.0として測定される比活性の増加である、段落1～5

50

のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

7. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する位置に置換を含み、当該 α -アミラーゼバリエーションが、改善係数(IF) > 1.1として測定される比活性の増加を有する、段落1～6のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

8. 異なるアミノ酸残基が、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、及びYからなる群から選択され、ただし、異なるアミノ酸残基が、自然に生じるアミノ酸残基と異なることを条件とする、段落1～7のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

9. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M

、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K14
2E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F
145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D
、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V16
5P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q
169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H
、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R18
1D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K
185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y
、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P21
1M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T
225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C
、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y24
3D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L
250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F
、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N25
5F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T
257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V
、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M26
1R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F
262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R
、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A26
3W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P、K
281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W284E
、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W28
4Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K、S
287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P292L
、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y29
8E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E、S
303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S303Q
、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A31
0N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E、G
315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H321F
、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P32
2C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C、M
323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M323P
、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H32
4I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L
340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I
、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W34
7H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P
350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359S
、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q36
1D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q
361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y
、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y36
3L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P
364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G
、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K38
3C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、K

10

20

30

40

50

385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエーションが、改善係数(IF)>1.1として測定される比活性の増加を有する、段落1~8のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

10. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140

10

20

30

40

50

M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D231V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、R247P、R247S、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R254W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M261F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A263E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、A274D、L279I、N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、S287K、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287Y、P292L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y298D、Y298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A310D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、G315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320W、H321F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H321W、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323C、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323N、M323P、M323R、M323S、M323T、M323W、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L340M、S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I、Q345N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W347H、W347K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P350N、P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359S、R359W、E360D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y363R、Y363S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K383T、A384D、A384N、K385N、

10

20

30

40

50

K385V、D387C、D387P、D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423P、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433N、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、G460V、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469S、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエントが、改善係数(IF)>1.1として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落1～9のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

11. 当該バリエントが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W1

10

20

30

40

50

40A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、
W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143
M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P1
46H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、H161W、
F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169V、Q169
Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I1
77P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、
R181E、R181G、R181M、R181Y、K185V、K185W、A186
D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A2
04H、A204L、M208D、P211C、P211M、E216L、R219V、
T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225
R、T225Y、L228V、L230C、L230F、D231G、D231T、D2
31V、I235A、K242L、Y243D、Y243M、Y243N、R247G、
R247P、L250S、L250Y、T251D、H252P、V253F、V253
S、R254D、R254F、R254H、R254P、R254T、R254V、R2
54W、N255C、N255F、N255P、T257A、T257C、T257D、
T257E、T257G、T257P、T257Q、T257S、T257W、T257
Y、K259P、K259V、K259W、K259Y、E260V、M261D、M2
61F、M261P、M261R、M261S、M261W、F262A、F262C、
F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262
P、F262Q、F262R、F262S、F262T、F262V、F262W、A2
63E、A263H、A263W、A265Q、L272W、G273Q、L279I、
N280P、K281H、K281I、K281S、N283P、W284A、W284
D、W284E、W284G、W284I、W284K、W284M、W284N、W2
84P、W284Q、W284S、W284T、W284V、W284Y、S287I、
S287K、S287L、S287P、S287R、S287T、S287V、S287
Y、P292L、P292M、P292Y、H294N、H294S、N296T、Y2
98D、Y298E、N299T、A300G、S303A、S303C、S303D、
S303E、S303F、S303G、S303H、S303L、S303M、S303
N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、Y307S、A3
10D、A310N、K311A、K311C、L313Q、N314P、N314S、
G315E、G315M、G315V、Q319C、Q319E、K320S、K320
W、H321F、H321K、H321L、H321R、H321T、H321V、H3
21W、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、
M323C、M323D、M323E、M323G、M323H、M323L、M323
N、M323P、M323R、M323S、M323Y、H324A、H324I、H3
24P、H324T、H324W、H324Y、S334V、G337V、L340M、
S342A、S342G、S342T、V344A、V344C、V344I、Q345
N、E346A、W347A、W347E、W347F、W347G、W347H、W3
47K、W347N、W347P、W347R、P350A、P350C、P350N、
P350T、R359C、R359F、R359G、R359M、R359W、E360
D、E360H、E360P、E360T、E360W、Q361D、Q361H、Q3
61I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361N、Q361P、Q361R、
Q361S、Q361T、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363
A、Y363E、Y363F、Y363G、Y363I、Y363L、Y363Q、Y3
63S、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、
Y368R、Y368T、Y372C、Y372G、Y372N、Y372T、P375
Q、P375T、P380F、M382I、K383C、K383L、K383P、K3
83T、A384D、A384N、K385N、K385V、D387C、D387P、
D387R、D387W、P388I、E391M、R393K、R393M、N395

10

20

30

40

50

C、N395D、N395K、N395V、N395W、F396E、F396G、F396T、A397V、Y398E、Q401H、H402S、D403A、D403E、D403T、F405C、F405N、F405S、F405T、D406V、H407C、H407Q、H407T、I410H、I410M、I410R、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、E416D、E416F、E416L、E416N、N418A、N418P、N418V、H421A、H421G、H421L、H421P、H421Q、H421Y、P422D、P422G、P422I、P422N、P422Q、P422S、N423G、N423H、N423I、N423L、N423M、N423Q、N423V、N423W、N423Y、G433A、G433S、P434I、P434L、G435C、G435L、G435M、G435T、G435V、K438A、K438I、K438Q、K438S、K438V、W439A、W439D、W439I、W439K、W439L、W439N、W439S、W439T、W439V、W439Y、K446A、K446F、A447D、A447Y、Q449T、V450D、V450N、H452L、T455C、T455M、T455V、N457D、N457E、N457I、N457L、N457V、K458D、K458L、G460M、T461F、T461I、T461Q、T461V、V462C、N465A、N465C、N465E、N465G、N465H、N465L、N465P、N465T、A466F、A466I、A466Y、D467I、W469A、W469E、W469H、W469L、W469N、W469Q、W469R、W469Y、N471A、N471D、N471M、N471W、S473N、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475I、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G476F、G476L、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478A、S478F、及びS478Qに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエーションが、改善係数(IF)>1.2として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落1~10のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

12. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7L、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、H16D、R26Y、D29N、D30F、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41Y、P46A、G50Q、G57A、G57S、A60S、A60V、E68F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78T、T81M、Q84I、Q84W、E86S、S87G、H90P、Q98F、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98Y、V103C、V103G、G110K、G110R、A111E、A111Q、A119L、A119Y、V120E、N125S、N128E、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132R、S132V、S132Y、G133E、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137N、I137W、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、K142E、F143H、F143I、F145I、P146A、P146H、P146N、G147D、G149K、H161W、V165P、W167D、W167P、Q169V、R171P、R176E、R176Q、R176Y、I177H、K179A、K179V、R181E、R181G、R181M、R181Y、A186D、W187T、G196D、N197V、N197Y、A204H、A204L、P211C、P211M、T225D、T225F、T225H、T225K、T225L、T225N、T225R、T225Y、L230C、L230F、D231V、Y243D、Y243N、R247G、R247P、L250S、H252P、V25

10

20

30

40

50

3 F、R 2 5 4 T、R 2 5 4 V、R 2 5 4 W、N 2 5 5 P、T 2 5 7 A、T 2 5 7 C、T
2 5 7 D、T 2 5 7 E、T 2 5 7 G、T 2 5 7 W、K 2 5 9 P、K 2 5 9 V、K 2 5 9 W
、E 2 6 0 V、M 2 6 1 D、M 2 6 1 F、M 2 6 1 P、M 2 6 1 R、M 2 6 1 S、M 2 6
1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 C、F 2 6 2 E、F 2 6 2 H、F 2 6 2 I、F 2 6 2 K、F
2 6 2 L、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6 2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 T
、F 2 6 2 V、F 2 6 2 W、A 2 6 3 E、A 2 6 3 H、A 2 6 3 W、A 2 6 5 Q、L 2 7
9 I、K 2 8 1 I、N 2 8 3 P、W 2 8 4 A、W 2 8 4 D、W 2 8 4 E、W 2 8 4 G、W
2 8 4 I、W 2 8 4 K、W 2 8 4 M、W 2 8 4 N、W 2 8 4 P、W 2 8 4 Q、W 2 8 4 S
、W 2 8 4 T、W 2 8 4 V、W 2 8 4 Y、S 2 8 7 K、S 2 8 7 L、S 2 8 7 R、S 2 8
7 T、S 2 8 7 V、S 2 8 7 Y、H 2 9 4 S、N 2 9 6 T、Y 2 9 8 D、N 2 9 9 T、S
3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H
、S 3 0 3 L、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0 3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0
3 Y、G 3 0 5 E、Y 3 0 7 S、A 3 1 0 N、K 3 1 1 A、K 3 1 1 C、L 3 1 3 Q、N
3 1 4 P、N 3 1 4 S、G 3 1 5 E、G 3 1 5 V、Q 3 1 9 E、K 3 2 0 W、H 3 2 1 F
、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 V、P 3 2 2 C、P 3 2 2 E、P 3 2 2 H、P 3 2
2 T、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 C、M 3 2 3 D、M 3 2 3 E、M 3 2 3 G、M
3 2 3 H、M 3 2 3 L、M 3 2 3 N、M 3 2 3 P、M 3 2 3 R、M 3 2 3 S、M 3 2 3 Y
、H 3 2 4 A、H 3 2 4 I、H 3 2 4 P、H 3 2 4 T、H 3 2 4 W、H 3 2 4 Y、G 3 3
7 V、L 3 4 0 M、S 3 4 2 G、V 3 4 4 C、E 3 4 6 A、W 3 4 7 E、W 3 4 7 F、W
3 4 7 G、W 3 4 7 H、W 3 4 7 K、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、P 3 5 0 C
、P 3 5 0 N、P 3 5 0 T、R 3 5 9 G、R 3 5 9 W、E 3 6 0 D、E 3 6 0 T、E 3 6
0 W、Q 3 6 1 D、Q 3 6 1 H、Q 3 6 1 I、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q
3 6 1 N、Q 3 6 1 P、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 T、Q 3 6 1 V、Q 3 6 1 W、Q 3 6 1 Y
、G 3 6 2 M、Y 3 6 3 A、Y 3 6 3 F、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 I、Y 3 6 3 Q、Y 3 6
3 S、Y 3 6 3 T、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W、P 3 6 4 C、Y 3 6 8 C、Y 3 6 8 Q、Y
3 6 8 R、Y 3 7 2 C、Y 3 7 2 G、P 3 7 5 Q、P 3 7 5 T、P 3 8 0 F、K 3 8 3 C
、K 3 8 3 T、A 3 8 4 D、K 3 8 5 N、K 3 8 5 V、D 3 8 7 C、D 3 8 7 P、D 3 8
7 R、E 3 9 1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 C、N 3 9 5 D、N 3 9 5 W、F
3 9 6 E、F 3 9 6 G、F 3 9 6 T、Y 3 9 8 E、H 4 0 2 S、D 4 0 3 A、D 4 0 3 T
、F 4 0 5 C、F 4 0 5 N、F 4 0 5 S、F 4 0 5 T、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0
7 Q、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、I 4 1 0 M、I 4 1 0 W、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R
4 1 5 M、R 4 1 5 Y、E 4 1 6 F、E 4 1 6 L、E 4 1 6 N、N 4 1 8 A、N 4 1 8 P
、H 4 2 1 A、H 4 2 1 G、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、H 4 2 1 Q、H 4 2 1 Y、P 4 2
2 D、P 4 2 2 G、P 4 2 2 N、P 4 2 2 S、N 4 2 3 G、N 4 2 3 I、N 4 2 3 L、N
4 2 3 M、N 4 2 3 Q、N 4 2 3 V、N 4 2 3 W、N 4 2 3 Y、G 4 3 3 S、P 4 3 4 I
、P 4 3 4 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3
8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3 9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W
4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D
、A 4 4 7 Y、H 4 5 2 L、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5 7 E、N 4 5 7 I、N 4 5
7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T
4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 L
、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W 4 6
9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 Y、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N
4 7 1 M、N 4 7 5 A、N 4 7 5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G
、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N 4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7
5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V、N 4 7 5 W、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G
4 7 7 Q、G 4 7 7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、及び S 4 7 8 F に対応する位置にこれ
らの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエーションが、改善係数（IF）
> 1. 3として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落1～
11のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

10

20

30

40

50

13. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3V、G7F、G7H、G7R、G7V、G7W、R26Y、D29N、R37A、R37N、T40C、T40D、T40E、T40G、T40I、T40N、T40V、A41C、A41D、A41E、A41K、A41N、A41R、A41Y、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、K78T、Q84I、Q84W、S87G、Q98I、Q98L、V103C、G110K、A111Q、A119Y、N125S、N128E、S132D、S132I、S132L、S132R、Y135C、Y135E、I137W、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、K142E、F143I、F145I、P146H、G149K、H161W、V165P、W167D、W167P、Q169V、R176Q、I177H、P211C、T225F、T225H、T225K、T225R、T225Y、L230C、Y243D、R247G、V253F、N255P、T257A、T257D、T257E、K259P、K259V、M261D、M261R、M261W、F262A、F262C、F262E、F262H、F262I、F262K、F262L、F262N、F262P、F262Q、F262R、F262S、F262W、A263H、L279I、N283P、W284D、W284E、W284I、W284K、W284M、W284N、W284P、W284Q、W284S、W284V、S287K、S287L、S287R、S287Y、N296T、S303A、S303C、S303D、S303E、S303F、S303G、S303H、S303M、S303N、S303Q、S303T、S303V、S303Y、G305E、K311C、L313Q、N314P、G315V、H321K、H321L、H321V、P322C、P322E、P322H、P322T、P322Y、M323A、M323D、M323E、M323G、M323L、M323P、M323S、M323Y、H324A、H324I、H324P、H324W、L340M、S342G、E346A、W347F、W347K、W347N、W347P、W347R、R359W、E360W、Q361D、Q361H、Q361I、Q361K、Q361L、Q361M、Q361P、Q361R、Q361V、Q361W、Q361Y、G362M、Y363A、Y363G、Y363T、Y363V、Y363W、P364C、Y368C、Y368Q、Y372C、Y372G、K383T、A384D、D387C、D387P、E391M、R393K、R393M、N395D、N395W、F396E、F396T、D403A、F405C、F405N、F405S、D406V、H407C、H407T、I410H、I410M、I410W、R415C、R415L、R415M、R415Y、N418P、H421A、H421L、H421P、H421Q、P422D、P422G、N423L、N423V、N423W、N423Y、G433S、G435M、K438V、W439A、W439I、W439K、W439S、W439T、W439V、K446A、A447Y、H452L、T455V、N457E、N457I、N457V、K458D、T461F、T461Q、N465A、N465E、N465G、A466I、D467I、W469A、W469E、W469Y、N471A、N471D、N471M、N475A、N475C、N475D、N475E、N475F、N475G、N475H、N475L、N475M、N475P、N475Q、N475S、N475T、N475V、N475W、G477A、G477H、G477Q、G477S、G477W、S478Aに対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエーションが、改善係数(IF) > 1.4として測定されるモデルA洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落1～12のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

14. 当該バリエーションが、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3G、N3L、G7F、R26Y、R37A、R37N、T40C、T40D、T40G、T40I、T40N、T40V、A41C、A41D、A41K、A41N、A41R、G73D、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73

10

20

30

40

50

T、G 7 3 W、K 7 8 T、Q 8 4 I、G 1 1 0 K、A 1 1 1 Q、N 1 2 8 E、Y 1 3 5 E、A 1 3 9 L、W 1 4 0 A、W 1 4 0 M、K 1 4 2 E、F 1 4 5 I、G 1 4 9 K、V 1 6 5 P、W 1 6 7 P、R 1 7 6 Q、I 1 7 7 H、T 2 2 5 F、T 2 2 5 H、T 2 2 5 K、T 2 2 5 Y、L 2 3 0 C、R 2 4 7 G、T 2 5 7 D、T 2 5 7 E、M 2 6 1 W、F 2 6 2 A、F 2 6 2 E、F 2 6 2 K、F 2 6 2 N、F 2 6 2 P、F 2 6 2 Q、F 2 6 2 R、F 2 6 2 S、F 2 6 2 W、N 2 8 3 P、W 2 8 4 D、W 2 8 4 P、W 2 8 4 S、W 2 8 4 V、S 2 8 7 Y、S 3 0 3 A、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 E、S 3 0 3 F、S 3 0 3 G、S 3 0 3 H、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0 3 Q、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、L 3 1 3 Q、N 3 1 4 P、H 3 2 1 K、H 3 2 1 L、H 3 2 1 V、P 3 2 2 C、P 3 2 2 H、P 3 2 2 Y、M 3 2 3 A、M 3 2 3 D、M 3 2 3 Y、H 3 2 4 P、H 3 2 4 W、L 3 4 0 M、S 3 4 2 G、E 3 4 6 A、W 3 4 7 N、W 3 4 7 P、W 3 4 7 R、R 3 5 9 W、E 3 6 0 W、Q 3 6 1 K、Q 3 6 1 L、Q 3 6 1 M、Q 3 6 1 R、Q 3 6 1 W、Q 3 6 1 Y、Y 3 6 3 G、Y 3 6 3 V、Y 3 6 3 W、Y 3 6 8 C、Y 3 7 2 C、K 3 8 3 T、D 3 8 7 P、E 3 9 1 M、R 3 9 3 K、R 3 9 3 M、N 3 9 5 D、N 3 9 5 W、D 4 0 3 A、F 4 0 5 C、F 4 0 5 S、D 4 0 6 V、H 4 0 7 C、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、R 4 1 5 C、R 4 1 5 L、R 4 1 5 M、R 4 1 5 Y、N 4 1 8 P、H 4 2 1 A、H 4 2 1 L、H 4 2 1 P、P 4 2 2 D、N 4 2 3 L、N 4 2 3 V、G 4 3 5 M、W 4 3 9 A、K 4 4 6 A、H 4 5 2 L、T 4 5 5 V、N 4 5 7 I、K 4 5 8 D、N 4 6 5 E、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 5 A、N 4 7 5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 L、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 V、N 4 7 5 W、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、及び G 4 7 7 S に対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエントが、改善係数 (I F) > 1.5 として測定されるモデル A 洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

10

20

15. 当該バリエントが、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 R 3 7 A、R 1 7 6 Q、T 2 2 5 Y、F 2 6 2 P、N 2 8 3 P、S 3 0 3 C、S 3 0 3 D、S 3 0 3 G、S 3 0 3 M、S 3 0 3 N、S 3 0 3 T、S 3 0 3 V、S 3 0 3 Y、Y 3 6 8 C、N 3 9 5 D、H 4 0 7 T、I 4 1 0 H、R 4 1 5 C、H 4 2 1 A、G 4 3 5 M、N 4 7 5 C、G 4 7 7 A、及び G 4 7 7 H に対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエントが、改善係数 (I F) > 2.0 として測定されるモデル A 洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

30

16. 当該バリエントが、番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 S 3 0 3 C、S 3 0 3 T、Y 3 6 8 C、及び H 4 2 1 A に対応する位置にこれらの置換のうちの1つ以上を含み、当該 α -アミラーゼバリエントが、改善係数 (I F) > 2.5 として測定されるモデル A 洗剤組成物における比活性の増加を有する、段落 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

17. 番号付けのために配列番号 1 を使用して、位置 R 1 8 1、G 1 8 2、D 1 8 3、及び G 1 8 4 に対応する2つ以上の位置に欠失を更に含む、段落 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

18. 欠失が、 $R 1 8 1^* + G 1 8 2^*$ 、 $R 1 8 1^* + D 1 8 3^*$ 、 $R 1 8 1^* + G 1 8 4^*$ 、 $G 1 8 2^* + D 1 8 3^*$ 、 $G 1 8 2^* + G 1 8 4^*$ 、又は $D 1 8 3^* + G 1 8 4^*$ 、好ましくは $D 1 8 3^* + G 1 8 4^*$ からなる群から選択される、段落 17 に記載の洗浄組成物。

40

19. 親ポリペプチドが、配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 又は 17 に示されるポリペプチドと少なくとも 60%、例えば、少なくとも 62%、少なくとも 63%、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%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99% であるが 100% 未満の配列同一性を有する、段落 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

50

20. 当該親ポリペプチドが、配列番号1又は配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16又は配列番号17のポリペプチドを含む、又はそれからなる、段落1～19のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

21. 親ポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも60%、例えば、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%、少なくとも95%の同一性、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有する、段落1～20のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

10

22. 当該バリエーションが、位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10での置換を含む、段落1～21のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

23. バリエーション及び少なくとも1つの追加の活性成分を含む、段落1～22のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

24. 少なくとも1つの追加の活性成分が酵素である、段落1～23のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

25. 当該組成物が、自動食器洗浄（ADW）液体洗剤組成物などの液体洗濯若しくは液体食器洗浄組成物、又は、石鹼バーなどの粉末洗濯用組成物、又は、ADW単位用量洗剤組成物など及び手洗い用食器洗浄（HDW）洗剤組成物などの粉末食器洗浄組成物である、段落1～24のいずれか一項に記載の洗浄組成物。

20

26. 洗浄組成物を得る方法であって、親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエーションを得ることであって、

a) 番号付けのために配列番号1を使用して、位置3、5、7、8、16、18、25、26、29、30、35、37、40、41、43、46、50、57、60、68、71、73、74、78、81、84、86、87、90、91、93、97、98、103、105、110、111、113、114、116、117、119、120、121、125、126、128、129、131、132、133、135、137、138、139、140、141、142、143、145、146、147、149、159、161、162、165、167、169、171、176、177、179、180、181、185、186、187、195、196、197、204、206、208、211、216、218、219、225、228、230、231、235、242、243、247、250、251、252、253、254、255、257、259、260、261、262、263、265、272、273、274、279、280、281、283、284、287、292、294、296、298、299、300、303、305、307、310、311、313、314、315、319、320、321、322、323、324、334、337、339、340、342、344、345、346、347、350、359、360、361、362、363、364、368、372、375、380、382、383、384、385、387、388、391、393、395、396、397、398、401、402、403、405、406、407、410、415、416、418、421、422、423、433、434、435、438、439、446、447、449、450、452、455、457、458、460、461、462、465、466、467、469、471、473、475、476、477、及び478に対応する1つ以上の位置に置換を導入する工程と、

30

40

b) 任意に、番号付けのために配列番号1を使用して、親 α -アミラーゼの当該位置R181、G182、D183、及びG184における2つ以上の位置に欠失を導入する工程と、を含み、

これにより、当該方法が、当該親 α -アミラーゼの α -アミラーゼバリエーションを提供し、当該バリエーションが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17のポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも

50

60%、例えば少なくとも65%、例えば少なくとも70%、例えば少なくとも75%、例えば少なくとも80%、例えば少なくとも85%、例えば少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも99%であるが100%未満の配列同一性を有し、当該バリエーションが α -アミラーゼ活性を有し、 α -アミラーゼバリエーションが当該親に対して改善された特性を有する、得ることと、当該バリエーションを洗浄助剤と混合することと、を含む、方法。

【実施例】

【0525】

実施例1：本発明によるバリエーションの生成

酵素：SP722：配列番号1、Novozymesから入手可能であり、国際公開第95/26397号に開示されている。配列番号1のアミラーゼバリエーション（SP722）は、ランダム及び／又は部位特異的変異を遺伝子に導入し、変異した遺伝子でバチルス・サブチリス宿主細胞を形質転換し、形質転換された宿主細胞を発酵させるという標準的な手順により調製した（例えば、国際公開第2004/111220号の実施例1に記載されているとおり）。配列番号1の参照アミラーゼ又は親ポリペプチドは、同様の方法でバチルス・サブチリスの組み換えにより産生された。

【0526】

バリエーションのライブラリは、番号付けのために配列番号1を使用して、位置N3A、N3C、N3D、N3E、N3F、N3G、N3H、N3L、N3P、N3Q、N3S、N3T、N3V、T5E、G7E、G7F、G7H、G7K、G7L、G7P、G7R、G7S、G7T、G7V、G7W、T8S、H16D、H16R、P18D、P18L、P18N、N25T、R26Y、D29N、D30F、R35P、R37A、R37N、T40A、T40C、T40D、T40E、T40G、T40H、T40I、T40K、T40N、T40V、T40W、A41C、A41D、A41E、A41H、A41I、A41K、A41N、A41R、A41T、A41V、A41Y、W43E、P46A、G50M、G50P、G50Q、G57A、G57S、A60E、A60S、A60V、E68F、E68Y、Q71F、G73D、G73H、G73I、G73L、G73Q、G73S、G73T、G73W、T74F、K78S、K78T、T81M、Q84I、Q84W、Q84Y、E86K、E86S、S87G、S87L、S87P、H90P、A91Q、A91V、A91W、K93V、V97C、V97H、Q98E、Q98F、Q98G、Q98I、Q98K、Q98L、Q98M、Q98R、Q98T、Q98Y、V103C、V103G、V103S、M105F、G110K、G110R、A111E、A111Q、A113T、T114M、T114V、N116C、N116Y、V117F、A119H、A119L、A119Y、V120E、E121I、N125S、N126I、N128E、Q129T、I131Y、S132A、S132D、S132H、S132I、S132K、S132L、S132P、S132R、S132T、S132V、S132Y、G133E、G133L、G133T、G133V、Y135C、Y135D、Y135E、Y135P、I137D、I137N、I137Q、I137W、I137Y、E138S、E138V、A139L、W140A、W140D、W140M、W140N、W140P、W140S、W140T、W140V、T141G、K142E、K142N、F143H、F143I、F143M、F145G、F145H、F145I、F145L、F145S、P146A、P146H、P146N、G147D、G149F、G149K、W159A、W159E、H161W、F162T、V165P、W167D、W167G、W167P、Q169L、Q169P、Q169V、Q169Y、R171P、R176E、R176Q、R176V、R176Y、I177H、I177P、K179A、K179M、K179V、F180D、F180G、R181D、R181E、R181G、R181M、R181Y、K185T、K185V、K185W、A186D、W187T、N195Y、G196D、N197V、N197Y、A204F、A204H、A204L、V206N、M208D、P211C、P211M、E216L、R218Q、R219V、T225D、T225F、T225H

10

20

30

40

50

、 T 2 2 5 K、 T 2 2 5 L、 T 2 2 5 N、 T 2 2 5 R、 T 2 2 5 Y、 L 2 2 8 V、 L 2 3
0 C、 L 2 3 0 F、 D 2 3 1 G、 D 2 3 1 T、 D 2 3 1 V、 I 2 3 5 A、 K 2 4 2 L、 Y
2 4 3 D、 Y 2 4 3 M、 Y 2 4 3 N、 R 2 4 7 G、 R 2 4 7 P、 R 2 4 7 S、 L 2 5 0 S
、 L 2 5 0 Y、 T 2 5 1 D、 H 2 5 2 P、 V 2 5 3 F、 V 2 5 3 S、 R 2 5 4 D、 R 2 5
4 F、 R 2 5 4 H、 R 2 5 4 P、 R 2 5 4 T、 R 2 5 4 V、 R 2 5 4 W、 N 2 5 5 C、 N
2 5 5 F、 N 2 5 5 P、 T 2 5 7 A、 T 2 5 7 C、 T 2 5 7 D、 T 2 5 7 E、 T 2 5 7 G
、 T 2 5 7 P、 T 2 5 7 Q、 T 2 5 7 S、 T 2 5 7 W、 T 2 5 7 Y、 K 2 5 9 P、 K 2 5
9 V、 K 2 5 9 W、 K 2 5 9 Y、 E 2 6 0 V、 M 2 6 1 D、 M 2 6 1 F、 M 2 6 1 P、 M
2 6 1 R、 M 2 6 1 S、 M 2 6 1 W、 F 2 6 2 A、 F 2 6 2 C、 F 2 6 2 E、 F 2 6 2 H
、 F 2 6 2 I、 F 2 6 2 K、 F 2 6 2 L、 F 2 6 2 N、 F 2 6 2 P、 F 2 6 2 Q、 F 2 6
2 R、 F 2 6 2 S、 F 2 6 2 T、 F 2 6 2 V、 F 2 6 2 W、 A 2 6 3 E、 A 2 6 3 H、 A
2 6 3 W、 A 2 6 5 Q、 L 2 7 2 W、 G 2 7 3 Q、 A 2 7 4 D、 L 2 7 9 I、 N 2 8 0 P
、 K 2 8 1 H、 K 2 8 1 I、 K 2 8 1 S、 N 2 8 3 P、 W 2 8 4 A、 W 2 8 4 D、 W 2 8
4 E、 W 2 8 4 G、 W 2 8 4 I、 W 2 8 4 K、 W 2 8 4 M、 W 2 8 4 N、 W 2 8 4 P、 W
2 8 4 Q、 W 2 8 4 S、 W 2 8 4 T、 W 2 8 4 V、 W 2 8 4 Y、 S 2 8 7 I、 S 2 8 7 K
、 S 2 8 7 L、 S 2 8 7 P、 S 2 8 7 R、 S 2 8 7 T、 S 2 8 7 V、 S 2 8 7 Y、 P 2 9
2 L、 P 2 9 2 M、 P 2 9 2 Y、 H 2 9 4 N、 H 2 9 4 S、 N 2 9 6 T、 Y 2 9 8 D、 Y
2 9 8 E、 N 2 9 9 T、 A 3 0 0 G、 S 3 0 3 A、 S 3 0 3 C、 S 3 0 3 D、 S 3 0 3 E
、 S 3 0 3 F、 S 3 0 3 G、 S 3 0 3 H、 S 3 0 3 L、 S 3 0 3 M、 S 3 0 3 N、 S 3 0
3 Q、 S 3 0 3 T、 S 3 0 3 V、 S 3 0 3 Y、 G 3 0 5 E、 Y 3 0 7 S、 A 3 1 0 D、 A
3 1 0 N、 K 3 1 1 A、 K 3 1 1 C、 L 3 1 3 Q、 N 3 1 4 P、 N 3 1 4 S、 G 3 1 5 E
、 G 3 1 5 M、 G 3 1 5 V、 Q 3 1 9 C、 Q 3 1 9 E、 K 3 2 0 S、 K 3 2 0 W、 H 3 2
1 F、 H 3 2 1 K、 H 3 2 1 L、 H 3 2 1 R、 H 3 2 1 T、 H 3 2 1 V、 H 3 2 1 W、 P
3 2 2 C、 P 3 2 2 E、 P 3 2 2 H、 P 3 2 2 T、 P 3 2 2 Y、 M 3 2 3 A、 M 3 2 3 C
、 M 3 2 3 D、 M 3 2 3 E、 M 3 2 3 G、 M 3 2 3 H、 M 3 2 3 L、 M 3 2 3 N、 M 3 2
3 P、 M 3 2 3 R、 M 3 2 3 S、 M 3 2 3 T、 M 3 2 3 W、 M 3 2 3 Y、 H 3 2 4 A、 H
3 2 4 I、 H 3 2 4 P、 H 3 2 4 T、 H 3 2 4 W、 H 3 2 4 Y、 S 3 3 4 V、 G 3 3 7 V
、 L 3 4 0 M、 S 3 4 2 A、 S 3 4 2 G、 S 3 4 2 T、 V 3 4 4 A、 V 3 4 4 C、 V 3 4
4 I、 Q 3 4 5 N、 E 3 4 6 A、 W 3 4 7 A、 W 3 4 7 E、 W 3 4 7 F、 W 3 4 7 G、 W
3 4 7 H、 W 3 4 7 K、 W 3 4 7 N、 W 3 4 7 P、 W 3 4 7 R、 P 3 5 0 A、 P 3 5 0 C
、 P 3 5 0 N、 P 3 5 0 T、 R 3 5 9 C、 R 3 5 9 F、 R 3 5 9 G、 R 3 5 9 M、 R 3 5
9 S、 R 3 5 9 W、 E 3 6 0 D、 E 3 6 0 H、 E 3 6 0 P、 E 3 6 0 T、 E 3 6 0 W、 Q
3 6 1 D、 Q 3 6 1 H、 Q 3 6 1 I、 Q 3 6 1 K、 Q 3 6 1 L、 Q 3 6 1 M、 Q 3 6 1 N
、 Q 3 6 1 P、 Q 3 6 1 R、 Q 3 6 1 S、 Q 3 6 1 T、 Q 3 6 1 V、 Q 3 6 1 W、 Q 3 6
1 Y、 G 3 6 2 M、 Y 3 6 3 A、 Y 3 6 3 E、 Y 3 6 3 F、 Y 3 6 3 G、 Y 3 6 3 I、 Y
3 6 3 L、 Y 3 6 3 Q、 Y 3 6 3 R、 Y 3 6 3 S、 Y 3 6 3 T、 Y 3 6 3 V、 Y 3 6 3 W
、 P 3 6 4 C、 Y 3 6 8 C、 Y 3 6 8 Q、 Y 3 6 8 R、 Y 3 6 8 T、 Y 3 7 2 C、 Y 3 7
2 G、 Y 3 7 2 N、 Y 3 7 2 T、 P 3 7 5 Q、 P 3 7 5 T、 P 3 8 0 F、 M 3 8 2 I、 K
3 8 3 C、 K 3 8 3 L、 K 3 8 3 P、 K 3 8 3 T、 A 3 8 4 D、 A 3 8 4 N、 K 3 8 5 N
、 K 3 8 5 V、 D 3 8 7 C、 D 3 8 7 P、 D 3 8 7 R、 D 3 8 7 W、 P 3 8 8 I、 E 3 9
1 M、 R 3 9 3 K、 R 3 9 3 M、 N 3 9 5 C、 N 3 9 5 D、 N 3 9 5 K、 N 3 9 5 V、 N
3 9 5 W、 F 3 9 6 E、 F 3 9 6 G、 F 3 9 6 T、 A 3 9 7 V、 Y 3 9 8 E、 Q 4 0 1 H
、 H 4 0 2 S、 D 4 0 3 A、 D 4 0 3 E、 D 4 0 3 T、 F 4 0 5 C、 F 4 0 5 N、 F 4 0
5 S、 F 4 0 5 T、 D 4 0 6 V、 H 4 0 7 C、 H 4 0 7 Q、 H 4 0 7 T、 I 4 1 0 H、 I
4 1 0 M、 I 4 1 0 R、 I 4 1 0 W、 R 4 1 5 C、 R 4 1 5 L、 R 4 1 5 M、 R 4 1 5 Y
、 E 4 1 6 D、 E 4 1 6 F、 E 4 1 6 L、 E 4 1 6 N、 N 4 1 8 A、 N 4 1 8 P、 N 4 1
8 V、 H 4 2 1 A、 H 4 2 1 G、 H 4 2 1 L、 H 4 2 1 P、 H 4 2 1 Q、 H 4 2 1 Y、 P
4 2 2 D、 P 4 2 2 G、 P 4 2 2 I、 P 4 2 2 N、 P 4 2 2 Q、 P 4 2 2 S、 N 4 2 3 G
、 N 4 2 3 H、 N 4 2 3 I、 N 4 2 3 L、 N 4 2 3 M、 N 4 2 3 P、 N 4 2 3 Q、 N 4 2
3 V、 N 4 2 3 W、 N 4 2 3 Y、 G 4 3 3 A、 G 4 3 3 N、 G 4 3 3 S、 P 4 3 4 I、 P

10

20

30

40

50

4 3 4 L、G 4 3 5 C、G 4 3 5 L、G 4 3 5 M、G 4 3 5 T、G 4 3 5 V、K 4 3 8 A、K 4 3 8 I、K 4 3 8 Q、K 4 3 8 S、K 4 3 8 V、W 4 3 9 A、W 4 3 9 D、W 4 3 9 I、W 4 3 9 K、W 4 3 9 L、W 4 3 9 N、W 4 3 9 S、W 4 3 9 T、W 4 3 9 V、W 4 3 9 Y、K 4 4 6 A、K 4 4 6 F、A 4 4 7 D、A 4 4 7 Y、Q 4 4 9 T、V 4 5 0 D、V 4 5 0 N、H 4 5 2 L、T 4 5 5 C、T 4 5 5 M、T 4 5 5 V、N 4 5 7 D、N 4 5 7 E、N 4 5 7 I、N 4 5 7 L、N 4 5 7 V、K 4 5 8 D、K 4 5 8 L、G 4 6 0 M、G 4 6 0 V、T 4 6 1 F、T 4 6 1 I、T 4 6 1 Q、T 4 6 1 V、V 4 6 2 C、N 4 6 5 A、N 4 6 5 C、N 4 6 5 E、N 4 6 5 G、N 4 6 5 H、N 4 6 5 L、N 4 6 5 P、N 4 6 5 T、A 4 6 6 F、A 4 6 6 I、A 4 6 6 Y、D 4 6 7 I、W 4 6 9 A、W 4 6 9 E、W 4 6 9 H、W 4 6 9 L、W 4 6 9 N、W 4 6 9 Q、W 4 6 9 R、W 4 6 9 S、W 4 6 9 Y、N 4 7 1 A、N 4 7 1 D、N 4 7 1 M、N 4 7 1 W、S 4 7 3 N、N 4 7 5 A、N 4 7 5 C、N 4 7 5 D、N 4 7 5 E、N 4 7 5 F、N 4 7 5 G、N 4 7 5 H、N 4 7 5 I、N 4 7 5 L、N 4 7 5 M、N 4 7 5 P、N 4 7 5 Q、N 4 7 5 S、N 4 7 5 T、N 4 7 5 V、N 4 7 5 W、G 4 7 6 F、G 4 7 6 L、G 4 7 7 A、G 4 7 7 H、G 4 7 7 Q、G 4 7 7 S、G 4 7 7 W、S 4 7 8 A、S 4 7 8 F、及び S 4 7 8 Q から選択される異なる位置の置換により生成された。

10

【0527】

実施例 2：バリエーションの比活性

それぞれのバリエーションの活性（実施例 1 に記載のように生成されたもの）が、維持されているか又は更に改善されているかを判定するために、バリエーションをマイクロスワッチアッセイによって評価した。次の洗剤組成物を調製した。

20

【0528】

【表 2】

表 1：モデル洗剤 A（w/w の百分率）

化合物	化合物の含有量（%w/w）	活性成分 %（%w/w）
LAS	12.00	11.60
AEOS、SLES	17.63	4.90
大豆脂肪酸	2.75	2.48
ココ脂肪酸	2.75	2.80
AEO	11.00	11.00
水酸化ナトリウム	1.75	1.80
エタノール／プロパン-2-オール	3.00	2.70／0.30
MPG	6.00	6.00
グリセロール	1.71	1.70
TEA	3.33	3.30
ギ酸ナトリウム	1.00	1.00
クエン酸ナトリウム	2.00	2.00
DTMPA	0.48	0.20
PCA	0.46	0.18
フェノキシエタノール	0.50	0.50
H ₂ O、イオン交換	33.64	33.64

30

40

【0529】

モデル A 洗剤（0.33%）の調製：

6000 dH（水硬度）で、モル比 4：1 の CaCl₂ 及び MgCl₂ ストック溶液。

【0530】

125.8 g の CaCl₂・2H₂O を 1 リットルの瓶に秤量し、これにタイプ I の水 500 mL を加え、十分に攪拌した。これに、43.8 g の MgCl₂・6H₂O を秤量

50

して添加し、ウェルを溶解し、タイプⅠの水で最終体積を1000mLとした。

【0531】

0.535MのNaHCO₃溶液：

44.9gの水酸化ナトリウムを、100mLのタイプⅠの水に溶解した。

【0532】

水硬度15（15°dH）のモデルA洗剤：

3.335gのモデルA洗剤を秤量し、1リットル瓶に移し、これに865mLのタイプⅠの水を加え、十分に混合した。これに0.535MのNaHCO₃を7.5mL加え、十分に混合し、タイプⅠの水で体積を1リットルとした。水硬度を15°dHに調整するために、モル比4：1、6000°dHのCaCl₂・2H₂O及びMgCl₂・6H₂O原液2.5mLを加え、混合物を15分間攪拌した。

10

【0533】

実験手順

マザープレートの調製：

コロニーピッカー（KBiosystems）により形質転換したプレートからコロニーを採取し、TBGly培地を含む96ウェル培養プレートに接種し、増殖させた。培養物を37℃で3日間増殖させ、遠心分離によって上清をプレートから回収した。

【0534】

基質プレートの調製：

5メートルのスイッチCS-27をCenter for Testmaterial s（CFT、オランダ）から入手し、スイッチパンチを使用して6mmのマイクロスイッチに切断した。1つのスイッチを96ウェルNuncプレートの各ウェルに入れ、180μLのモデルA洗剤（0.33%）を添加した。培養上清を、100mM MOPSで500倍に希釈し、0.1mM CaCl₂、0.01% Triton-XでpH 7にした。スイッチ及びモデルA洗剤を含有するプレートに、20μLの希釈した上清を添加し、25℃、800RPMで10分間インキュベートした。40μLの反応混合物を別の96ウェルプレートに移し、すべての放出されたオリゴ糖を消化してグルコースにするために、10μLの0.1mg/mLのアミログルコシダーゼ（AMG）を添加し、室温で5分間インキュベートした。AMGは、市販製品AMG 300L（Novozymes）から精製した。還元末端は、p-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド（PAHBAH）法（Lever M Anal Biochem. 81：21-7）により検出された。1.5% PAHBAH試薬を調製するために、1.5gのp-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド（PAHBAH）を、1.0M Na₂CO₃、0.17M酒石酸カリウムナトリウム、及び5mM Bi（NO₃）₃・5H₂Oを含有する緩衝液に溶解した。50μLのAMG消化物に、50μLの1.5% PAHBAH試薬を添加し、95℃で10分間加熱した。得られた混合物の吸光度を405nmで測定した（これは酵素活性に比例する）。発現した酵素の濃度を、特異性抗体を用いてELISAにより測定した。比活性は、比活性の濃度比を計算し、親α-アミラーゼの比活性よりも高いものを成功として識別した。参照α-アミラーゼ又は親α-アミラーゼは、配列番号1のものである。参照α-アミラーゼ又は親α-アミラーゼの改善係数（IF）は、IF=1.0である。

20

30

40

改善係数（IF）は、以下のように計算された：

改善係数（IF）＝〔バリエーションの比活性〕／〔親α-アミラーゼの比活性〕

【0535】

【表 3 - 1】

表 2 : 上記の方法によって得られた培養上清としてのバリエーションの改善係数 (I F)
(アミノ酸置換は配列番号 1 を参照) :

置換	IF	置換	IF	置換	IF	置換	IF
N3A	1. 5	W140V	1. 2	S287K	1. 4	D387W	1. 2
N3C	1. 9	T141G	1. 2	S287L	1. 4	P388I	1. 2
N3D	1. 7	K142E	1. 8	S287P	1. 2	E391M	1. 6
N3E	1. 5	K142N	1. 2	S287R	1. 4	R393K	1. 5
N3F	1. 4	F143H	1. 3	S287T	1. 3	R393M	1. 5
N3G	1. 6	F143I	1. 4	S287V	1. 3	R393R	1. 3
N3H	1. 4	F143M	1. 2	S287Y	1. 6	N395C	1. 3
N3L	1. 5	F145G	1. 2	P292L	1. 2	N395D	2. 0
N3P	1. 3	F145H	1. 2	P292M	1. 2	N395K	1. 2
N3Q	1. 3	F145I	1. 5	P292Y	1. 2	N395V	1. 2
N3S	1. 2	F145L	1. 2	H294N	1. 2	N395W	1. 9
N3T	1. 2	F145S	1. 2	H294S	1. 3	F396E	1. 4
N3V	1. 4	P146A	1. 3	N296T	1. 4	F396G	1. 3
T5E	1. 3	P146H	1. 4	Y298D	1. 3	F396T	1. 4
G7E	1. 3	P146N	1. 3	Y298E	1. 2	A397V	1. 2
G7F	1. 5	G147D	1. 3	N299T	1. 3	Y398E	1. 3
G7H	1. 4	G149F	1. 2	A300G	1. 2	Q401H	1. 2
G7K	1. 2	G149K	1. 5	S303A	1. 9	H402S	1. 3
G7L	1. 3	W159A	1. 2	S303C	3. 2	D403A	1. 5
G7P	1. 2	W159E	1. 1	S303D	2	D403E	1. 2
G7R	1. 4	H161W	1. 4	S303E	1. 8	D403T	1. 3
G7S	1. 3	F162T	1. 2	S303F	1. 9	F405C	1. 5
G7T	1. 3	V165P	1. 5	S303G	2	F405N	1. 4
G7V	1. 4	W167D	1. 4	S303H	1. 9	F405S	1. 5
G7W	1. 4	W167G	1. 2	S303L	1. 3	F405T	1. 3
T8S	1. 2	W167P	1. 9	S303M	2. 1	D406V	1. 6
H16D	1. 3	Q169L	1. 1	S303N	2. 1	H407C	1. 5
H16R	1. 2	Q169P	1. 1	S303Q	1. 9	H407Q	1. 3
P18D	1. 2	Q169V	1. 4	S303S	1. 8	H407T	2. 0
P18L	1. 1	Q169Y	1. 2	S303T	2. 7	I410H	2. 0
P18N	1. 2	R171P	1. 3	S303V	2. 3	I410M	1. 4
N25T	1. 2	R176E	1. 3	S303Y	2. 4	I410R	1. 2
R26Y	1. 7	R176Q	2. 1	G305E	1. 4	I410W	1. 4
D29N	1. 4	R176V	1. 2	Y307S	1. 3	R415C	2. 1
D30F	1. 3	R176Y	1. 3	A310D	1. 2	R415L	1. 6
R35P	1. 1	I177H	1. 8	A310N	1. 3	R415M	1. 7
R37A	2. 1	I177P	1. 2	K311A	1. 3	R415Y	1. 7
R37N	1. 8	K179A	1. 3	K311C	1. 4	E416D	1. 2
T40A	1. 3	K179M	1. 2	L313Q	1. 8	E416F	1. 3

【 0 5 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

(表 2 の続き)

置換	IF	置換	IF	置換	IF	置換	IF
T40C	1. 7	K179V	1. 3	N314P	1. 5	E416L	1. 3
T40D	1. 5	F180D	1. 2	N314S	1. 3	E416N	1. 3
T40E	1. 4	F180G	1. 2	G315E	1. 3	N418A	1. 3
T40G	1. 5	R181D	1. 2	G315M	1. 2	N418P	1. 5
T40H	1. 3	R181E	1. 3	G315V	1. 4	N418V	1. 2
T40I	1. 6	R181G	1. 3	Q319C	1. 2	H421A	2. 6
T40K	1. 2	R181M	1. 3	Q319E	1. 3	H421G	1. 3
T40N	1. 5	R181Y	1. 3	K320S	1. 2	H421L	1. 5
T40V	1. 5	K185T	1. 1	K320W	1. 3	H421P	1. 9
T40W	1. 3	K185V	1. 2	H321F	1. 3	H421Q	1. 4
A41C	1. 5	K185W	1. 2	H321K	1. 5	H421Y	1. 3
A41D	1. 6	A186D	1. 3	H321L	1. 5	P422D	1. 7
A41E	1. 4	W187T	1. 3	H321R	1. 2	P422G	1. 4
A41H	1. 3	N195Y	1. 2	H321T	1. 2	P422I	1. 2
A41I	1. 3	G196D	1. 3	H321V	1. 6	P422N	1. 3
A41K	1. 5	N197V	1. 3	H321W	1. 2	P422Q	1. 2
A41N	1. 7	N197Y	1. 3	P322C	1. 5	P422S	1. 3
A41R	1. 6	A204F	1. 2	P322E	1. 4	N423G	1. 3
A41T	1. 2	A204H	1. 3	P322H	1. 6	N423H	1. 2
A41V	1. 2	A204L	1. 3	P322T	1. 4	N423I	1. 3
A41Y	1. 4	V206N	1. 1	P322Y	1. 6	N423L	1. 5
W43E	1. 2	M208D	1. 2	M323A	1. 5	N423M	1. 3
P46A	1. 3	P211C	1. 4	M323C	1. 3	N423P	1. 1
G50M	1. 2	P211M	1. 3	M323D	1. 6	N423Q	1. 3
G50P	1. 2	E216L	1. 2	M323E	1. 4	N423V	1. 5
G50Q	1. 3	R218Q	1. 1	M323G	1. 4	N423W	1. 4
G57A	1. 3	R219V	1. 2	M323H	1. 3	N423Y	1. 4
G57S	1. 3	T225D	1. 3	M323L	1. 4	G433A	1. 2
A60E	1. 2	T225F	1. 9	M323N	1. 3	G433N	1. 1
A60S	1. 3	T225H	1. 7	M323P	1. 4	G433S	1. 4
A60V	1. 3	T225K	1. 5	M323R	1. 3	P434I	1. 3
E68F	1. 3	T225L	1. 3	M323S	1. 4	P434L	1. 3
E68Y	1. 1	T225N	1. 3	M323T	1. 1	G435C	1. 2
Q71F	1. 2	T225R	1. 4	M323W	1. 1	G435L	1. 2
G73D	1. 6	T225Y	2	M323Y	1. 6	G435M	2
G73H	1. 4	L228V	1. 2	H324A	1. 4	G435T	1. 3
G73I	1. 5	L230C	1. 5	H324I	1. 4	G435V	1. 3
G73L	1. 9	L230F	1. 3	H324P	1. 6	K438A	1. 2
G73Q	1. 5	D231G	1. 2	H324T	1. 3	K438I	1. 3
G73S	1. 5	D231T	1. 2	H324W	1. 5	K438Q	1. 3

【 0 5 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

(表 2 の続き)

置換	IF	置換	IF	置換	IF	置換	IF
G73T	1. 5	D231V	1. 3	H324Y	1. 3	K438S	1. 3
G73W	1. 7	I235A	1. 2	S334V	1. 2	K438V	1. 4
T74F	1. 1	K242L	1. 2	G337V	1. 3	W439A	1. 5
K78S	1. 2	Y243D	1. 4	S339S	1. 2	W439D	1. 3
K78T	1. 7	Y243M	1. 2	L340M	1. 7	W439I	1. 4
T81M	1. 3	Y243N	1. 3	S342A	1. 2	W439K	1. 4
Q84I	1. 7	R247G	1. 5	S342G	1. 5	W439L	1. 3
Q84W	1. 4	R247P	1. 3	S342T	1. 2	W439N	1. 3
Q84Y	1. 2	R247S	1. 1	V344A	1. 2	W439S	1. 4
E86K	1. 2	L250S	1. 3	V344C	1. 3	W439T	1. 4
E86S	1. 3	L250Y	1. 2	V344I	1. 2	W439V	1. 4
S87G	1. 4	T251D	1. 2	Q345N	1. 2	W439Y	1. 2
S87L	1. 2	H252P	1. 3	E346A	1. 8	K446A	1. 8
S87P	1. 2	V253F	1. 4	W347A	1. 2	K446F	1. 3
H90P	1. 3	V253S	1. 2	W347E	1. 3	A447D	1. 3
A91Q	1. 2	R254D	1. 2	W347F	1. 4	A447Y	1. 4
A91V	1. 2	R254F	1. 2	W347G	1. 3	Q449T	1. 2
A91W	1. 2	R254H	1. 2	W347H	1. 3	V450D	1. 2
K93V	1. 2	R254P	1. 2	W347K	1. 4	V450N	1. 2
V97C	1. 2	R254T	1. 3	W347N	1. 5	H452L	1. 7
V97H	1. 2	R254V	1. 3	W347P	1. 9	T455C	1. 2
Q98E	1. 2	R254W	1. 3	W347R	1. 5	T455M	1. 2
Q98F	1. 3	N255C	1. 2	P350A	1. 2	T455V	1. 5
Q98G	1. 2	N255F	1. 2	P350C	1. 3	N457D	1. 3
Q98I	1. 4	N255P	1. 4	P350N	1. 3	N457E	1. 4
Q98K	1. 3	T257A	1. 4	P350T	1. 3	N457I	1. 6
Q98L	1. 4	T257C	1. 3	R359C	1. 2	N457L	1. 3
Q98M	1. 3	T257D	1. 5	R359F	1. 2	N457V	1. 4
Q98R	1. 2	T257E	1. 6	R359G	1. 3	K458D	1. 8
Q98T	1. 2	T257G	1. 3	R359M	1. 2	K458L	1. 3
Q98Y	1. 3	T257P	1. 2	R359S	1. 1	G460M	1. 3
V103C	1. 4	T257Q	1. 2	R359W	1. 5	G460V	1. 1
V103G	1. 3	T257S	1. 2	E360D	1. 3	T461F	1. 4
V103S	1. 2	T257W	1. 3	E360H	1. 2	T461I	1. 3
M105F	1. 2	T257Y	1. 2	E360P	1. 2	T461Q	1. 4
G110K	1. 5	K259P	1. 4	E360T	1. 3	T461V	1. 3
G110R	1. 3	K259V	1. 4	E360W	1. 5	V462C	1. 3
A111E	1. 3	K259W	1. 3	Q361D	1. 4	N465A	1. 4
A111Q	1. 6	K259Y	1. 2	Q361H	1. 4	N465C	1. 2
A113T	1. 2	E260V	1. 3	Q361I	1. 4	N465E	1. 5

【 0 5 3 8】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

(表 2 の続き)

置換	IF	置換	IF	置換	IF	置換	IF
T114M	1. 2	M261D	1. 4	Q361K	1. 6	N465G	1. 4
T114V	1. 2	M261F	1. 3	Q361L	1. 6	N465H	1. 2
N116C	1. 1	M261P	1. 3	Q361M	1. 6	N465L	1. 3
N116Y	1. 2	M261R	1. 4	Q361N	1. 3	N465P	1. 2
V117F	1. 2	M261S	1. 3	Q361P	1. 4	N465T	1. 2
A119H	1. 2	M261W	1. 6	Q361R	1. 5	A466F	1. 3
A119L	1. 3	F262A	1. 9	Q361S	1. 2	A466I	1. 4
A119Y	1. 4	F262C	1. 4	Q361T	1. 3	A466Y	1. 3
V120E	1. 3	F262E	1. 6	Q361V	1. 4	D467I	1. 4
E121I	1. 2	F262H	1. 4	Q361W	1. 5	W469A	1. 4
N125S	1. 4	F262I	1. 4	Q361Y	1. 6	W469E	1. 4
N126I	1. 2	F262K	1. 8	G362M	1. 4	W469H	1. 3
N128E	1. 5	F262L	1. 4	Y363A	1. 4	W469L	1. 3
Q129T	1. 2	F262N	1. 6	Y363E	1. 2	W469N	1. 2
I131Y	1. 3	F262P	2. 0	Y363F	1. 3	W469Q	1. 3
S132A	1. 3	F262Q	1. 5	Y363G	1. 7	W469R	1. 3
S132D	1. 4	F262R	1. 7	Y363I	1. 3	W469S	1. 1
S132H	1. 3	F262S	1. 7	Y363L	1. 2	W469Y	1. 4
S132I	1. 4	F262T	1. 3	Y363Q	1. 3	N471A	1. 6
S132K	1. 3	F262V	1. 3	Y363R	1. 1	N471D	1. 5
S132L	1. 4	F262W	1. 5	Y363S	1. 3	N471M	1. 8
S132P	1. 2	A263E	1. 3	Y363T	1. 4	N471W	1. 2
S132R	1. 4	A263H	1. 4	Y363V	1. 8	S473N	1. 2
S132T	1. 2	A263W	1. 3	Y363W	1. 7	N475A	1. 5
S132V	1. 3	A265Q	1. 3	P364C	1. 4	N475C	2. 3
S132Y	1. 3	L272W	1. 2	Y368C	2. 8	N475D	1. 7
G133E	1. 3	G273Q	1. 2	Y368Q	1. 4	N475E	1. 5
G133L	1. 2	A274D	1. 1	Y368R	1. 3	N475F	1. 9
G133T	1. 2	L279I	1. 4	Y368T	1. 2	N475G	1. 6
G133V	1. 2	N280P	1. 2	Y368Y	1. 4	N475H	1. 7
Y135C	1. 4	K281H	1. 2	Y372C	1. 7	N475I	1. 3
Y135D	1. 3	K281I	1. 3	Y372G	1. 4	N475L	1. 9
Y135E	1. 5	K281S	1. 2	Y372N	1. 2	N475M	1. 4
Y135P	1. 3	N283P	2. 1	Y372T	1. 2	N475P	1. 6
I137D	1. 2	W284A	1. 3	P375Q	1. 3	N475Q	1. 6
I137N	1. 3	W284D	1. 5	P375T	1. 3	N475S	1. 4
I137Q	1. 2	W284E	1. 4	P380F	1. 3	N475T	1. 4
I137W	1. 4	W284G	1. 3	M382I	1. 2	N475V	1. 8
I137Y	1. 2	W284I	1. 4	K383C	1. 3	N475W	1. 5
E138S	1. 4	W284K	1. 4	K383L	1. 2	G476F	1. 2

【 0 5 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

(表 2 の続き)

置換	IF	置換	IF	置換	IF	置換	IF
E138V	1. 4	W284M	1. 4	K383P	1. 2	G476L	1. 3
A139L	1. 7	W284N	1. 4	K383T	1. 7	G477A	2. 3
W140A	1. 5	W284P	1. 5	A384D	1. 4	G477H	2. 1
W140D	1. 4	W284Q	1. 4	A384N	1. 2	G477Q	1. 8
W140M	1. 5	W284S	1. 5	K385N	1. 3	G477S	1. 7
W140N	1. 4	W284T	1. 3	K385V	1. 3	G477W	1. 4
W140P	1. 4	W284V	1. 5	D387C	1. 4	S478A	1. 4
W140S	1. 4	W284Y	1. 3	D387P	1. 6	S478F	1. 3
W140T	1. 4	S287I	1. 2	D387R	1. 3	S478Q	1. 2

10

【0540】

モデル A 洗剤について IF が少なくとも 1. 1 を示すバリエーションは、親 α -アミラーゼと比較して（すなわち、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する α -アミラーゼと比較して）性能が向上していると考えられる。

【0541】

20

洗剤実施例

実施例 1 ～ 6

手洗い用又はトップローディング式洗濯機用に設計されている顆粒状洗濯洗剤組成物

【0542】

30

40

50

【表 4】

	1 (重量%)	2 (重量%)	3 (重量%)	4 (重量%)	5 (重量%)	6 (重量%)
直鎖アルキルベンゼンスルホネート	20	22	20	15	20	20
C ₁₂ ~ ₁₄ ジメチルヒドロキシエチル アンモニウムクロリド	0.7	0.2	1	0.6	0.0	0
AE3S	0.9	1	0.9	0.0	0.5	0.9
AE7	0.0	0.0	0.0	1	0.0	3
トリポリリン酸ナトリウム	5	0.0	4	9	2	0.0
ゼオライトA	0.0	1	0.0	1	4	1
1. 6Rシリケート(SiO ₂ :Na ₂ O、 比1. 6:1)	7	5	2	3	3	5
炭酸ナトリウム	25	20	25	17	18	19
ポリアクリレートMW4500	1	0.6	1	1	1.5	1
ランダムグラフトコポリマー ¹	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
カルボキシメチルセルロース	1	0.3	1	1	1	1
プロテアーゼ(Savinase(登録商標)、 32.89mg活性物質/g)	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
リパーゼ-Lipex(登録商標) (18mg活性物質/g)	0.03	0.07	0.3	0.1	0.07	0.4
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	0.63	1.0	2.0	0.44	0.88	0.3
蛍光増白剤1	0.06	0.0	0.06	0.18	0.06	0.06
蛍光増白剤2	0.1	0.06	0.1	0.0	0.1	0.1
DTPA	0.6	0.8	0.6	0.25	0.6	0.6
MgSO ₄	1	1	1	0.5	1	1
過炭酸ナトリウム	0.0	5.2	0.1	0.0	0.0	0.0
過ホウ酸ナトリウム 一水和物	4.4	0.0	3.85	2.09	0.78	3.63
NOBS	1.9	0.0	1.66	0.0	0.33	0.75
TAED	0.58	1.2	0.51	0.0	0.015	0.28
スルホン化フタロシアニン亜鉛	0.0030	0.0	0.0012	0.0030	0.0021	0.0
S-ACMC	0.1	0.0	0.0	0.0	0.06	0.0
ダイレクトバイオレット9	0.0	0.0	0.0003	0.0005	0.0003	0.0
アシッドブルー29	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0003
サルフェート/水分	残部					

* 本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

【0543】

実施例7~12

フロントローディング式自動洗濯機用に設計されている顆粒状洗濯洗剤組成物

【0544】

10

20

30

40

50

【表 5】

	7 (重量%)	8 (重量%)	9 (重量%)	10 (重量%)	11 (重量%)	12 (重量%)
直鎖アルキルベンゼンスルホネート	8	7.1	7	6.5	7.5	7.5
AE3S	0	4.8	0	5.2	4	4
C12~14アルキルサルフェート	1	0	1	0	0	0
AE7	2.2	0	3.2	0	0	0
C _{10~12} ジメチルヒドロキシエチル アンモニウムクロリド	0.75	0.94	0.98	0.98	0	0
結晶性層状シリケート(δ -Na ₂ Si ₂ O ₅)	4.1	0	4.8	0	0	0
ゼオライトA	5	0	5	0	2	2
クエン酸	3	5	3	4	2.5	3
炭酸ナトリウム	15	20	14	20	23	23
ケイ酸塩2R(SiO ₂ :Na ₂ O、比2:1)	0.08	0	0.11	0	0	0
汚れ放出剤	0.75	0.72	0.71	0.72	0	0
アクリル酸/マレイン酸コポリマー	1.1	3.7	1.0	3.7	2.6	3.8
カルボキシメチルセルロース	0.15	1.4	0.2	1.4	1	0.5
プロテアーゼ-Purafect(登録商標) (84mg活性物質/g)	0.2	0.2	0.3	0.15	0.12	0.13
リパーゼ-Lipex(登録商標) (18.00mg活性物質/g)	0.05	0.15	0.1	0	0	0
セルラーゼ-Celluclean(商標) (15.6mg活性/g)	0	0	0	0	0.1	0.1
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	4.0	2.0	1.0	0.7	6.0	3.0
アミラーゼ ⁴	0.15	0.04	0.03	—	0.01	0.16
TAED	3.6	4.0	3.6	4.0	2.2	1.4
過炭酸塩	13	13.2	13	13.2	16	14
エチレンジアミン-N,N'-ニコハク酸、 (S,S)異性体のNa塩(EDDS)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ヒドロキシエタンジホスホネート(HEDP)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
MgSO ₄	0.42	0.42	0.42	0.42	0.4	0.4
香料	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6
泡抑制剤凝集体	0.05	0.1	0.05	0.1	0.06	0.05
石鹼	0.45	0.45	0.45	0.45	0	0
スルホン化フタロシアニン亜鉛(活性)	0.0007	0.0012	0.0007	0	0	0
S-ACMC	0.01	0.01	0	0.01	0	0
ダイレクトバイオレット9(活性)	0	0	0.0001	0.0001	0	0
サルフェート/水及びその他	残部					

* 本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

【0545】

実施例13~18：強力液体洗濯洗剤組成物

【0546】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

	13 (重量%)	14 (重量%)	15 (重量%)	16 (重量%)	17 (重量%)	18 (重量%)
C ₁₂ ~15アルキルエトキシ(1.8)サルフェート	14.7	11.6		16.31		17.29
C _{11.8} アルキルベンゼンスルホネート	4.3	11.6	8.3	7.73	11.7	7.73
C ₁₆ ~17分岐鎖アルキルサルフェート	1.7	1.29		3.09		3.3
C ₁₂ ~14アルキル-9-エトキシレート	0.9	1.07		1.31		1.31
C ₁₂ ジメチルアミノオキシド	0.6	0.64		1.03		1.03
クエン酸	3.5	0.65	3	0.66	2.27	0.67
C ₁₂ ~18脂肪酸	1.5	2.32	3.6	1.52	0.82	1.52
ホウ酸ナトリウム(ホウ砂)	2.5	2.46	1.2	2.53		2.53
ナトリウムC ₁₂ ~14アルキルエトキシ 3-サルフェート			2.9		3.9	
C ₁₄ ~15アルキル7-エトキシレート			4.2		1.9	
C ₁₂ ~14アルキル-7-エトキシレート			1.7		0.5	
塩化カルシウム二水和物					0.045	
ギ酸カルシウム	0.09	0.09		0.09		0.09
化合物:ビス((C ₂ H ₅ O)(C ₂ H ₄ O) _n)(CH ₃) -N ⁺ -C _x H _{2x} -N ⁺ -(CH ₃)-ビス((C ₂ H ₅ O)(C ₂ H ₄ O) _n); nは20~30であり、 xは3~8であり、任意に硫酸化又は スルホン化される			1.2		0.66	
ランダムグラフトコポリマー ¹		1.46	0.5		0.83	
エトキシ化ポリエチレンイミン ²	1.5	1.29		1.44		1.44
ジエチレントリアミン五酢酸	0.34	0.64		0.34		0.34
ジエチレントリアミンペンタ (メチレンホスホン酸)			0.3		0.3	
1-ヒドロキシエチリデン-1,1- ジホスホン酸					0.18	
ジヒドロキシベンゼン-3,5-ジスルホン酸 二ナトリウム塩水和物						0.19
Tinopal AMS-GX		0.06				0.29
Tinopal CBS-X	0.2	0.17		0.29		
Tinopal TAS-X B36					0.091	
両親媒性アルコキシ化グリース洗浄 ポリマー ³	1.28	1	0.4	1.93		1.93
CHEC			0.2			
エタノール	2	1.58	1.6	5.4	1.2	3.57
プロピレングリコール	3.9	3.59	1.3	4.3		3.8
ジエチレングリコール	1.05	1.54		1.15		1.15
ポリエチレングリコール	0.06	0.04		0.1		0.1
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	15.0	10.0	5.0	8.0	4.25	11.7
アミラーゼ ⁴	0.01	0.1	0.15	0.12	-	0.05

【0547】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

(上記表の続き)

	13 (重量%)	14 (重量%)	15 (重量%)	16 (重量%)	17 (重量%)	18 (重量%)
モノエタノールアミン	3.05	2.41	0.4	1.26	0.31	1.13
NaOH	2.44	1.8		3.01	3.84	0.24
クメンスルホン酸ナトリウム			1		0.95	
ギ酸ナトリウム		0.11		0.09	0.2	0.12
水、美容剤(染料、香料)、及び微量成分 (それぞれ0.2%活性タンパク質の リパーゼ、プロテアーゼ、追加の アミラーゼを含む酵素、溶媒、構造化剤)	残部					

¹ ランダムグラフトコポリマーは、ポリエチレンオキシド主鎖と複数のポリ酢酸ビニル側鎖とを有する、ポリ酢酸ビニルグラフト化ポリエチレンオキシドコポリマーである。ポリエチレンオキシド骨格鎖の分子量は、約6000であり、ポリエチレンオキシドのポリ酢酸ビニルに対する重量比は、約40～60であり、50のエチレンオキシド単位当たり1個以下のグラフト点である。

² -NH1個当たり20個のエトキシレート基を有するポリエチレンイミン(MW=600)。

³ 両親媒性アルコキシル化グリース洗浄ポリマーは、1つの-NHにつき24個のエトキシレート基と、1つの-NHにつき16個のプロポキシレート基とを有するポリエチレンイミン(MW=600)である。

* 本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

【0548】

実施例19～21：強力液体洗濯洗剤組成物

【0549】

【表 7】

	19 (重量%)	20 (重量%)	21 (重量%)
アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム	21.0	10.2	3.53
C ₁₂₋₁₈ アルキル1,5-9-エトキシレート	18.0	6.32	0.88
分岐アルキルサルフェート			2.44
アルキルエトキシ1-3硫酸ナトリウム		1.17	14.81
クエン酸		3.14	2.05
C ₁₂ ジメチルアミノオキシド			0.56
C ₁₂₋₁₈ 脂肪酸	15.0	2.59	1.48
プロテアーゼ(Purafect Prime(登録商標) (40.6mg活性物質/g)	1.5	0.52	1.64
マンナーゼ(Mannaway(登録商標)、 11mg活性物質/g)	0.1	0.06	
キシログルカナーゼ(Whitezyme(登録商標)、 20mg活性物質/g)	0.2	0.06	
リパーゼ(ILipex)	0.1	0.2	0.05
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	5.9	2.3	12.8
場合により硫酸化若しくはスルホン化された、ビス ($(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n(\text{CH}_3)-\text{N}^+-\text{C}_x\text{H}_{2x}-\text{N}^+-$ ($\text{CH}_3)-\text{ビス}((\text{C}_2\text{H}_5\text{O})(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n)$ (式中、 $n=20\sim$ 30であり、 $x=3\sim 8$ である)	2.0	0.63	
ランダムグラフトコポリマー ¹		1.07	
エトキシル化ポリエチレンイミン ²	0.8		1.51
両親媒性アルコキシ化ポリマー ³			
アミラーゼ ⁴			
ホスホネートキレート剤	0.8	0.41	0.53
ヒドロトロップ		0.93	
増白剤	0.2	0.09	0.19
エトキシル化チオフェン色相染料	0.004		
微量成分:染料、香料、香料マイクロカプセル、酵素、 酵素安定剤、溶媒、構造化剤、pH調整剤	残部	残部	残部

*本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

*総洗浄及び／又は処理組成物重量に基づいて、水は合計7%以下である。

【0550】

実施例1～21の組成物の原材料及び注記

C₁₁～C₁₈の平均脂肪族炭素鎖長を有する直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩、

C₁₂～C₁₈ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド

AE3Sは、C₁₂～C₁₅アルキルエトキシ(3)サルフェートである

AE7は、平均エトキシル化度が7のC₁₂～C₁₅アルコールエトキシレートである。

AE9は、平均エトキシル化度が9のC₁₂～C₁₆アルコールエトキシレートである。

HSAは、米国特許第6,020,303号及び同第6,060,443号に開示されているとおり、約16～17の炭素鎖長を有する中鎖分岐状一級アルキルサルフェートである。

ポリアクリレートMW4500は、BASFによって供給されている。

カルボキシメチルセルロースは、CP Kelco(Arnhem, Netherlands)により供給されているFinnfix(登録商標)Vである。

C H E C は、カチオン変性ヒドロキシエチルセルロースポリマーである。

ホスホネートキレート剤は、例えば、ジエチレンテトラアミン五酢酸（D T P A）ヒドロキシエタンジホスホネート（H E D P）である。

S a v i n a s e（登録商標）、N a t a l a s e（登録商標）、S t a i n z y m e（登録商標）、L i p e x（登録商標）、C e l l u c l e a n（商標）、M a n n a w a y（登録商標）、及びW h i t e z y m e（登録商標）はいずれも、N o v o z y m e s（B a g s v a e r d, D e n m a r k）の製品である。

P u r a f e c t（登録商標）、P u r a f e c t P r i m e（登録商標）は、G e n e n c o r I n t e r n a t i o n a l（P a l o A l t o, C a l i f o r n i a, U S A）の製品である。

蛍光増白剤1は、T i n o p a l（登録商標）AMSであり、蛍光増白剤2は、T i n o p a l（登録商標）C B S - Xであり、ダイレクトバイオレット9は、P e r g a s o l（登録商標）V i o l e t B N - Zであり、N O B Sは、ノナノイルオキシベンゼンスルホン酸ナトリウムである。

T A E Dはテトラアセチルエチレンジアミンである。

S - A C M Cは、C . I . R e a c t i v e B l u e 19と共役しているカルボキシメチルセルロース、商品名A Z O - C M - C E L L U L O S Eである。

汚れ放出剤は、R e p e l - o - t e x（登録商標）P Fである。

アクリル酸／マレイン酸コポリマーは、分子量70,000であり、アクリレート：マレレート比は、70：30であり、

E D D Sは、エチレンジアミン-N, N' -ニコハク酸、（S, S）異性体のナトリウム塩であり、泡抑制剤凝集体は、D o w C o r n i n g（M i d l a n d, M i c h i g a n, U S A）によって供給されている。

H S A Sは、中鎖分岐状アルキルサルフェートである。

リキティント（L i q u i t i n t）（登録商標）バイオレットCTは、M i l l i k e n（S p a r t a n b u r g, S o u t h C a r o l i n a, U S A）から供給される。

¹ランダムグラフトコポリマーは、ポリエチレンオキシド主鎖と複数のポリ酢酸ビニル側鎖とを有する、ポリ酢酸ビニルグラフト化ポリエチレンオキシドコポリマーである。ポリエチレンオキシド骨格鎖の分子量は、約6000であり、ポリエチレンオキシドのポリ酢酸ビニルに対する重量比は、約40～60であり、50のエチレンオキシド単位当たり1個以下のグラフト点である。

²-NH1個当たり20個のエトキシレート基を有するポリエチレンイミン（MW=600）。

³両親媒性アルコキシル化ポリマーは、-NH1個当たり24個のエトキシレート基及び-NH1個当たり16個のプロポキシレート基を含有するように誘導体化されたポリマーから調製されるポリエチレンイミン（MW600）である。

アミラーゼ⁴は、本明細書のa)～k)のいずれか（mg活性タンパク質）である。

【0551】

実施例22～26 単位分量洗濯洗剤組成物。このような単位用量の製剤は、1つ又は複数の区画を含んでもよい。

【0552】

10

20

30

40

50

【表 8】

	22 (重量%)	23 (重量%)	24 (重量%)	25 (重量%)	26 (重量%)
アルキルベンゼンスルホン酸	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5
C _{12~18} アルキルエトキシ3-サルフェート	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
C _{12~18} アルキル7-エトキシレート	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
クエン酸	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
脂肪酸	14.8	14.8	14.8	14.8	14.8
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	6	12	8	2	10
エトキシ化ポリエチレンイミン ¹	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
プロテアーゼ(Purafect Prime(登録商標)、 40.6mgの活性物質/g)	1.4	2.0	0.9	1.2	0
セルラーゼ(Celluclean、活性タンパク質)	0.1	0.2			0.1
本明細書のアミラーゼ ⁴ (活性タンパク質)	0.1	0.05	0.1	0.2	0.1
ヒドロキシエタンジホスホン酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
増白剤	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
P-ジオール	15.8	13.8	13.8	13.8	13.8
グリセロール	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
MEA	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
TIPA	—	—	2.0	—	—
TEA	—	2.0	—	—	—
クメンスルホネート	—	—	—	—	2.0
シクロヘキシルジメタノール	—	—	—	2.0	—
水	10	10	10	10	10
構造化剤	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
香料	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
緩衝剤(モノエタノールアミン)	pH8.0まで				
溶媒(1,2プロパンジオール、エタノール)	100%まで				

*本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

¹—NH1個当たり20個のエトキシレート基を有するポリエチレンイミン(MW=600)。

【0553】

実施例27 多区画型単位分量組成物

本発明の多区画型単位分量洗剤を以下に提供する。これらの実施例では、単位用量は3つの区画を有するが、同様の組成物を2、4、又は5つの区画で作製することもできる。区画を封入するために使用されるフィルムは、ポリビニルアルコールである。

【0554】

10

20

30

40

50

【表 9】

ベース組成物1	27 (重量%)
グリセロール(最低99)	5.3
1,2-プロパンジオール	10.0
クエン酸	0.5
モノエタノールアミン	10.0
苛性ソーダ	—
Dequest 2010	1.1
亜硫酸カリウム	0.2
*本発明のアミラーゼ(mg活性物質)	8.0
非イオン性Marlipal C24EO7	20.1
HLAS	24.6
蛍光増白剤FWA49	0.2
C12~15脂肪酸	16.4
ポリマーLutensit Z96	2.9
ポリエチレンイミンエトキシレートPEI600 E20	1.1
MgCl2	0.2
溶媒(1,2プロパンジオール、エタノール)	100%まで

多区画製剤

組成物	1				2		
区画	A	B	C		A	B	C
各区画の容積	40mL	5mL	5mL		40mL	5mL	5mL
活性物質(重量%)							
香料	1.6	1.6	1.6		1.6	1.6	1.6
染料	<0.01	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01	<0.01
TiO2	0.1	—	—		—	0.1	—
亜硫酸ナトリウム	0.4	0.4	0.4		0.3	0.3	0.3
Acusol 305	1.2				2	—	—
硬化ヒマシ油	0.14	0.14	0.14		0.14	0.14	0.14
ベース組成物1	100% まで添加	100% まで添加	100% まで添加		100% まで添加	100% まで添加	100% まで添加

*本発明のアミラーゼは、洗剤100g当たりの活性酵素のmgとして示される。

【0555】

本明細書に開示される寸法及び値は、列挙された正確な数値に厳密に限定されるものとして理解されるべきではない。その代わりに、特に指示がない限り、そのような寸法は各々、列挙された値とその値を囲む機能的に同等な範囲との両方を意味することが意図される。例えば、「40mm」として開示される寸法は、「約40mm」を意味するものとする。

【配列表】

0007326497000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 9/28 (2006.01)
 C 1 2 N 15/55 (2006.01)
 D 0 6 L 4/40 (2017.01)

C 1 2 N 9/28
 C 1 2 N 15/55
 D 0 6 L 4/40

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

前置審査

弁理士 梶並 順

(74)代理人 100122437

弁理士 大宅 一宏

(74)代理人 100209495

弁理士 佐藤 さおり

(72)発明者 アンデルセン、カルステン

デンマーク国、DK-2880 バグスヴェルド、クロクシェイヴェイ 36

(72)発明者 ガディヤラム、チャクシュスマティ

インド国、バンガロール 560066、ホワイトフィールド、エピブ・エリア 47-50、プロット・ナンバー 32

(72)発明者 マハンカリ、マドゥフプリヤ

インド国、バンガロール 560066、ホワイトフィールド、エピブ・エリア 47-50、プロット・ナンバー 32

(72)発明者 サイナタン、ラジェンドラ・クロトゥンガン

インド国、バンガロール 560066、ホワイトフィールド、エピブ・エリア 47-50、プロット・ナンバー 32

(72)発明者 ヴァスケス・ヴァルディヴィエソ、モンセラ・グアダルーペ

イギリス国、ニューキャッスル・アポン・タイン・エヌイー12・9ティーエス、ロングベントン、ウィットリー・ロード、プロクター・アンド・ギャンブル・テクニカル・センターズ・リミテッド

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献

国際公開第2015/189371 (WO, A1)

国際公開第2015/044448 (WO, A1)

国際公開第2010/115021 (WO, A1)

国際公開第1996/023873 (WO, A1)

国際公開第2011/076897 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C11D 3/386

C11D 1/02

C11D 17/08

C11D 17/06

C12N 15/10

C12N 9/28

C12N 15/55

D06L 4/40

CAplus/REGISTRY (STN)