

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】平成24年12月6日(2012.12.6)

【公表番号】特表2004-526402(P2004-526402A)
 【公表日】平成16年9月2日(2004.9.2)
 【年通号数】公開・登録公報2004-034
 【出願番号】特願2001-577530(P2001-577530)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 M 1/00 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/25 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/569 (2006.01)
 G 0 1 N 37/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 1 2 M 1/00 A
 C 1 2 Q 1/25
 C 1 2 Q 1/68 A
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 33/569 Z
 G 0 1 N 37/00 1 0 2
 C 1 2 N 15/00 F

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年10月22日(2012.10.22)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 4】

発明の概要

本発明は、複数の捕捉オリゴヌクレオチドプローブが狭い範囲の融解温度を有し、相補的オリゴヌクレオチドがほとんどミスマッチなくハイブリダイズする支持体上で使用するための複数の捕捉オリゴヌクレオチドプローブを設計する方法に関する。本方法の第1段階は、(1)セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2)互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、(3)回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在せず、かつ(4)1以下または3以上のヌクレオチドGまたはCを有する四量体はセット内に存在しない、互いに連結された4個のヌクレオチドである、複数の四量体の第1のセットを提供する段階を含む。第1のセットの2個から4個の四量体の群は多量体ユニットの集合を形成するために互いに連結される。多量体ユニットの集合から、同じ四量体から形成された全ての多量体ユニット、および多量体ユニットを形成する四量体の数の4倍未満の融解温度(摂氏)を有する全ての多量体ユニットが、多量体ユニットの修飾型集合を形成するために除去される。多量体ユニットの修飾型集合は一覧において融解温度順に配置される。多量体ユニットの修飾型集合の順番は、融解温度の2の増分内で無作為化される。一覧中の交互の多量体ユニットはその後、第1および第2の垂集合に分割され、各々は融解温度順に配置される。2番目の垂

集合の順番を反転させた後、二重多量体ユニットの集合を形成するために、反転された2番目の集合に第1の集合が順に連結される。二重多量体ユニットの修飾型集合を形成するために、二重多量体ユニットの集合から、(1)四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有する、(2)同じ3個の四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3)同じ4個の四量体が分断ありでまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニットを有するそれらのユニットが除去される。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

本発明の別の局面は、支持体および支持体上の異なる部位の二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合を含むので、固体支持体上に固定された相補的オリゴヌクレオチドが異なる位置に捕捉されることができる、オリゴヌクレオチドアレイに関する。相補的オリゴヌクレオチドは、24 超の狭い温度範囲内で二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合の構成員にほとんどミスマッチなくハイブリダイズすると考えられる。(1)セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2)互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3)回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない、四量体セットから二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成され、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去した：(1)四量体の数の12.5倍未満および四量体の数の14倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2)同じ3つの四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3)同じ4つの四量体が分断ありでまたはなしで相互に連結された多量体ユニット。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

本発明のさらに別の局面は、複数の標的ヌクレオチド配列における一つまたは複数の単一塩基変化、挿入、欠失または転座により異なる、一つまたは複数の配列を同定する方法に関する。この方法は複数の配列差異を有する一つまたは複数の標的ヌクレオチド配列を潜在的に含む試料を提供することを含む。複数のオリゴヌクレオチドプローブセットにはまた、(a)標的的特異的部分および位置特定可能なアレイ特異的部分を有する第1のオリゴヌクレオチドプローブ、および(b)標的的特異的部分および検出可能なレポーター標識を含む第2のオリゴヌクレオチドプローブにより特徴付けられる各セットが提供される。特定のセットにおけるオリゴヌクレオチドプローブは、相当する標的ヌクレオチド配列上で互いに隣接してハイブリダイズする時には、相互連結されるのに適切であるが、しかし試料中に存在するその他の任意のヌクレオチド配列にハイブリダイズする場合はそのような連結を妨害するミスマッチを有する。リガーゼにはまた、試料、複数のオリゴヌクレオチドプローブセット、および混合液を形成するために混濁されたりリガーゼが提供される。任意のハイブリダイズしているオリゴヌクレオチドが標的ヌクレオチド配列から分離される変性処理、および、もし試料中に存在するならば各々の標的ヌクレオチド配列に、塩基特異的な様式でオリゴヌクレオチドプローブセットが隣接部位でハイブリダイズし、および(a)位置特定可能なアレイ特異的部分、(b)互いに連結された標的的特異的部分、および(c)検出可能なレポーター標識を含む、連結産物配列を形成するために互いに連結される、ハイブリダイゼーション処理を含む一回または複数のリガーゼ検出反応サイクルにこの混合液は供される。オリゴヌクレオチドプローブセットは各々の標的ヌクレオチド配列

以外の、試料中に存在するヌクレオチド配列にハイブリダイズしうるが、しかし一つまたは複数のミスマッチの存在のために相互に連結されず、変性処理で個々に分離される。捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有し、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合から形成される、異なる部位に固相化された異なる捕捉オリゴヌクレオチドが支持体に提供される。位置特定可能なアレイ特異的部分を有するオリゴヌクレオチドは、多量体ユニット内の四量体の数の4倍超の狭い温度範囲内で、捕捉オリゴヌクレオチドの集合の構成員に、ほとんどミスマッチなくハイブリダイズすると考えられる。(1) セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2) 互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3) 回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない四量体セットから二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成される。二重多量体ユニットの修飾型集合を形成するために、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去している：(1) 四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2) 同じ3つの四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3) 同じ4つの四量体が分断ありでまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニット。混合液を一回または複数のリガーゼ検出反応サイクルに供した後に、位置特定可能なアレイ特異的部分が捕捉オリゴヌクレオチドプローブに塩基特異の様式でハイブリダイズし、それにより位置特定可能なアレイ特異的部分が、相補的捕捉オリゴヌクレオチドを有する部位に支持体上で捕捉されるのに有効な条件下で混合液が支持体に接触される。特定部位において支持体に捕捉された連結産物のレポーター標識が検出され、試料中に一つまたは複数の標的ヌクレオチド配列が存在することを示す。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

本発明の別の局面は、複数の標的ヌクレオチド配列における1塩基の変化、挿入、欠失または転座により異なる一つまたは複数の配列を同定するキットに関する。リガーゼに加えて、そのキットは、特定のセットにおけるオリゴヌクレオチドプローブは、各々の標的ヌクレオチド配列上で互いに隣接してハイブリダイズする時は互いに連結されるのに適切であるが、しかしに存在するその他のヌクレオチド配列にハイブリダイズする時はそのような連結を妨害するミスマッチを有する、(a) 標的配列特異的部分および位置特定可能なアレイ特異的部分を有する第1のオリゴヌクレオチドプローブ、および(b) 標的配列特異的部分および検出可能なレポーター部分を含む第2のオリゴヌクレオチドプローブにより各々が特徴付けられる複数のオリゴヌクレオチドプローブセットを含む。捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有し、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合から形成される、異なる部位に固相化された異なる捕捉オリゴヌクレオチドを有する支持体もまたキット中に見出される。位置特定可能なアレイ特異的部分を有するオリゴヌクレオチドは、多量体ユニット内の四量体の数の4倍超の狭い温度範囲内で、捕捉オリゴヌクレオチドの集合の構成員にほとんどミスマッチなくハイブリダイズすると考えられる。(1) セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2) 互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3) 回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない、四量体セットから、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成される。二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去している：捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有する、(1) 四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2) 同じ3つの四量体が相互に連結され

た二重多量体ユニット、および(3)同じ4つの四量体が分断ありまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニット。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0029】

発明および図面の詳細な説明

本発明は、複数の捕捉オリゴヌクレオチドプロープが狭い範囲の融解温度を有し、相補的オリゴヌクレオチドがほとんど mismatches なくハイブリダイズする支持体上で使用するための複数の捕捉オリゴヌクレオチドプロープを設計する方法に関する。本方法の第1段階は、(1)セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2)互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、(3)回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在せず、かつ(4)1以下または3以上のヌクレオチドGまたはCを有する四量体はセット内に存在しない、互いに連結された4個のヌクレオチドである、複数の四量体の第1のセットを提供する段階を含む。第1のセットの2個から4個の四量体の群は多量体ユニットの集合を形成するために互いに連結される。多量体ユニットの集合から、同じ四量体から形成された全ての多量体ユニット、および多量体ユニットを形成する四量体の数の4倍未満の融解温度(摂氏)を有する全ての多量体ユニットが、多量体ユニットの修飾型集合を形成するために除去される。多量体ユニットの修飾型集合は一覧において融解温度順に配置される。多量体ユニットの修飾型集合の順番は、融解温度の2の増分内で無作為化される。一覧中の交互の多量体ユニットはその後、第1および第2の亜集合に分割され、各々は融解温度順に配置される。2番目の亜集合の順番を反転させた後、二重多量体ユニットの集合を形成するために、反転された2番目の集合に第1の集合が順に連結される。二重多量体ユニットの修飾型集合を形成するために、二重多量体ユニットの集合から、(1)四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有する、(2)同じ3個の四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3)同じ4個の四量体が分断ありまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニットを有するそれらのユニットが除去される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

本発明の別の局面は、支持体および支持体上の異なる部位の二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合を含むので、固体支持体上に固定された相補的オリゴヌクレオチドが異なる位置に捕捉されることができる、オリゴヌクレオチドアレイに関する。相補的オリゴヌクレオチドは、24 超の狭い温度範囲内で二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合の構成員にほとんど mismatches なくハイブリダイズすると考えられる。(1)セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2)互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3)回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない、四量体セットから二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成され、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去した：(1)四量体の数の12.5倍未満および四量体の数の14倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2)同じ3つの四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3)同じ4つの四量体が分断ありまたはなしで相互に連結された多量体ユニット。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

本発明のさらに別の局面は、複数の標的ヌクレオチド配列における一つまたは複数の単一塩基変化、挿入、欠失または転座により異なる、一つまたは複数の配列を同定する方法に関する。この方法は複数の配列差異を有する一つまたは複数の標的ヌクレオチド配列を潜在的に含む試料を提供することを含む。複数のオリゴヌクレオチドプローブセットにはまた、(a) 標的的特異的部分および位置特定可能なアレイ特異的部分を有する第1のオリゴヌクレオチドプローブ、および(b) 標的的特異的部分および検出可能なレポーター標識を含む第2のオリゴヌクレオチドプローブにより特徴付けられる各セットが提供される。特定のセットにおけるオリゴヌクレオチドプローブは、相当する標的ヌクレオチド配列上で互いに隣接してハイブリダイズする時には、相互連結されるのに適切であるが、しかし試料中に存在するその他の任意のヌクレオチド配列にハイブリダイズする場合はそのような連結を妨害するミスマッチを有する。リガーゼにはまた、試料、複数のオリゴヌクレオチドプローブセット、および混合液を形成するために混濁されたりリガーゼが提供される。任意のハイブリダイズしているオリゴヌクレオチドが標的ヌクレオチド配列から分離される変性処理、および、もし試料中に存在するならば各々の標的ヌクレオチド配列に、塩基特異的な様式でオリゴヌクレオチドプローブセットが隣接部位でハイブリダイズし、および(a) 位置特定可能なアレイ特異的部分、(b) 互いに連結された標的的特異的部分、および(c) 検出可能なレポーター標識を含む、連結産物配列を形成するために互いに連結される、ハイブリダイゼーション処理を含む一回または複数のリガーゼ検出反応サイクルにこの混合液は供される。オリゴヌクレオチドプローブセットは各々の標的ヌクレオチド配列以外の、試料中に存在するヌクレオチド配列にハイブリダイズしうるが、しかし一つまたは複数のミスマッチの存在のために相互に連結されず、変性処理で個々に分離される。捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有し、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合から形成される、異なる部位に固相化された捕捉オリゴヌクレオチドが支持体に提供される。位置特定可能なアレイ特異的部分を有するオリゴヌクレオチドは、多量体ユニット内の四量体の数の4倍超の狭い温度範囲内で、捕捉オリゴヌクレオチドの集合の構成員に、ほとんどミスマッチなくハイブリダイズすると考えられる。(1) セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2) 互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3) 回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない四量体セットから二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成される。二重多量体ユニットの修飾型集合を形成するために、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去している：(1) 四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2) 同じ3つの四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3) 同じ4つの四量体が分断ありでまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニット。混合液を一回または複数のリガーゼ検出反応サイクルに供した後に、位置特定可能なアレイ特異的部分が捕捉オリゴヌクレオチドプローブに塩基特異的な様式でハイブリダイズし、それにより位置特定可能なアレイ特異的部分が、相補的捕捉オリゴヌクレオチドを有する部位に支持体上で捕捉されるのに有効な条件下で混合液が支持体に接触される。特定部位において支持体に捕捉された連結産物のレポーター標識が検出され、試料中に一つまたは複数の標的ヌクレオチド配列が存在することを示す。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

本発明の別の局面は、複数の標的ヌクレオチド配列における1塩基の変化、挿入、欠失または転座により異なる一つまたは複数の配列を同定するキットに関する。リガーゼに加えて、そのキットは、特定のセットにおけるオリゴヌクレオチドプローブは、各々の標的ヌクレオチド配列上で互いに隣接してハイブリダイズする時は互いに連結されるのに適切であるが、しかしに存在するその他のヌクレオチド配列にハイブリダイズする時はそのような連結を妨害するミスマッチを有する、(a) 標的配列特異的部分および位置特定可能なアレイ特異的部分を有する第1のオリゴヌクレオチドプローブ、および(b) 標的配列特異的部分および検出可能なレポーター部分を含む第2のオリゴヌクレオチドプローブにより各々が特徴付けられる複数のオリゴヌクレオチドプローブセットを含む。捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有し、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合から形成される、異なる部位に固相化された異なる捕捉オリゴヌクレオチドを有する支持体もまたキット中に見出される。位置特定可能なアレイ特異的部分を有するオリゴヌクレオチドは、多量体ユニット内の四量体の数の4倍超の狭い温度範囲内で、捕捉オリゴヌクレオチドの集合の構成員にほとんどミスマッチなくハイブリダイズすると考えられる。(1) セット内の各四量体がセット内の他の全ての四量体と少なくとも2ヌクレオチド塩基異なり、(2) 互いに相補的な2つの四量体はセット内に存在せず、および(3) 回文構造または2ヌクレオチドの反復である四量体はセット内に存在しない、四量体セットから、二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドが形成される。二重多量体ユニットオリゴヌクレオチドの集合はそれから以下のオリゴヌクレオチドを除去している：捕捉オリゴヌクレオチドが位置特定可能なアレイ特異的部分に相補的なヌクレオチド配列を有する、(1) 四量体の数の11倍未満および四量体の数の15倍超の融解温度(摂氏)を有するオリゴヌクレオチド、(2) 同じ3つの四量体が相互に連結された二重多量体ユニット、および(3) 同じ4つの四量体が分断ありまたはなしで相互に連結された二重多量体ユニット。