

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年8月17日(17.08.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/138591 A1

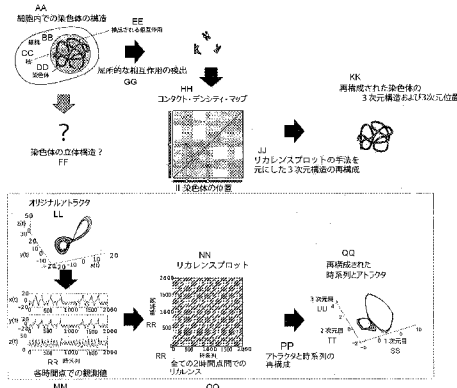
- (51) 国際特許分類:
G06F 19/16 (2011.01) C12N 15/09 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/004670
- (22) 国際出願日: 2017年2月9日(09.02.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-023214 2016年2月10日(10.02.2016) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東京大学 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 平田 祥人 (HIRATA Yoshito); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 小田 有沙 (ODA Arisa); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 太田 邦史 (OHTA Kunihiro); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 合原 一幸 (AIHARA Kazuyuki); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 清水 守 (SHIMIZU Mamoru); 〒1010053 東京都千代田区神田美土代町1 1 番地 1 2 ニチヨビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: BIOMOLECULAR DATA THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE RECONSTRUCTION METHOD USING SPATIAL CLOSENESS CONCEPT

(54) 発明の名称: 空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法

[図 1]



AA: in vivo nuclear structure
BB: cell
CC: nuclear
DD: chromosome
EE: interaction
FF: Chromatin 3D structure?
GG: Local interaction detection
HH: Contact density map
II: chromosome coordinate
JJ: 3D structure reconstruction by the recurrence method
KK: Reconstructed chromatin 3D structure and 3D coordinate
LL: Original attractor
MM: Observation of each component at each time period
NN: Recurrence plot
OO: Recurrence between every time points
PP: Reconstruction of attractor and time series
QQ: Reconstructed attractor and time series
RR: Time series
SS: First dimension
TT: Second dimension
UU: Third dimension

(57) Abstract: [Problem] With a method based on reconstruction of distances between sequences, rather than a stochastic method, to carry out a reconstruction of a three-dimensional structure of biomolecular data using a spatial closeness concept, which imparts uniqueness and reproducibility to said structure. [Solution] Provided is a method for reconstruction of a three-dimensional structure of biomolecular data using a spatial closeness concept, in which the three-dimensional structure of a biomolecule is reconstructed by calculating the distance between two sequences in three-dimensional space, using binary information of whether two arbitrary molecular regions, or sequences, within the biomolecule are spatially close.

(57) 要約: 【課題】確率的な方法ではなく、配列間の距離の再構成に基づく方法により、一義性と再現性をもたせて、空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成を行う。【解決手段】空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法であって、生体分子内の任意の2つの分子領域同士、あるいは、配列同士が空間的に近いのか否かの2値情報を利用して、2つの配列間の3次元空間内における距離を計算することで、生体分子の3次元構造を再構成する。

WO 2017/138591 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法 技術分野

[0001] 本発明は、核酸やタンパク質をはじめとする生体分子の部分領域同士が3次元空間内で近いか否かの2値の情報から、生体分子データの3次元構造の再構成する生体分子データの3次元構造の再構成方法に関するものである。

背景技術

[0002] DNAやRNAは、ヌクレオチドが2本鎖または1本鎖の鎖状に連なった高分子である。タンパク質は、アミノ酸が鎖状に連なった高分子である。

[0003] 一般的に、DNAやRNA、タンパク質は細胞内で、核酸同士、タンパク質同士、または核酸とタンパク質の相互作用により、3次元構造を形成する。DNAやRNA、タンパク質の3次元構造は、それらの機能と密接に絡んでいると考えられ、生体機能や疾病を理解する上で重要な情報であると考えられる。

[0004] 染色体の3次元構造の解析には、空間的に近接する配列を検出するchromosome conformation capture (3Cアッセイ)と呼ばれる実験手法が使われる。さらに、3Cは、空間的に近接する核酸断片情報をマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する4C、5C、Hi-Cなどの方法が開発されてきた。これらの細胞内での染色体間の空間的な距離を測るデータから、3次元構造を再構成するためには、部分配列間の3次元空間内での距離が近いか否かという情報がよく用いられる。しかし、現状では、3次元構造の再構成をするのに確率的な解析手法や、部分配列間の距離に関する補助的な情報を用いることが一般的となっている（下記非特許文献1、2参照）。

[0005] タンパク質や核酸の3次元構造解析には、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡法を用いた解析に加え、核磁気共鳴（NMR）法により、原子核の

間の相互作用や原子の結合、電子状態をスペクトルとして検出する方法が用いられる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1 : WO2009/084524

特許文献2 : WO2010/010675

非特許文献

[0007] 非特許文献1 : Marc A. Marti-Renom and Leonid A. Mirny, Bridging the resolution gap in structural modeling of 3D genome organization, PLoS Computational Biology 7, e1002125 (2011).

非特許文献2 : Annick Lesne, Julien Riposo, Paul Roger, Axel Cournac, and Julien Mozziconacci, 3D genome reconstruction from chromosomal contacts, Nature Methods 11, 1141-1143 (2014).

非特許文献3 : J. -P. Eckmann, S. O. Kamphorst, and D. Ruelle, Recurrence plots of dynamical systems, Europhysics Letters 4, 973-977 (1987).

非特許文献4 : N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths, Recurrence plots for the analysis of complex systems, Physics Reports 438, 237-329 (2007).

非特許文献5 : Yoshito Hirata, Shunsuke Horai, and Kazuyuki Aihara, Reproduction of distance matrices and original

time series from recurrence plots and their applications, European Physical Journal Special Topics 164, 13–22 (2008)

非特許文献6：平田祥人，合原一幸，正規分布に従う乱数発生機構，特願2009-548035，CPT/JP2008/073389，特許4947476号。（アメリカ特許，Patent No. : US8,438,202B2，Date of Patent : May 7, 2013）

非特許文献7：平田祥人，合原一幸，1つのシステムの受ける複数の外力の同時再構成方法及びその装置，CPT/JP2009/003355.

非特許文献8：Yoshito Hirata, Motomasa Komuro, Shunsuke Horai, and Kazuyuki Aihara, Faithfulness of recurrence plots: A mathematical proof, International Journal of Bifurcation and Chaos in press. volume 25, art. no. 155168 (2015)

非特許文献9：E. W. Dijkstra, A note on two problems in connexion with graphs, Numerische Mathematik 1, 269–271 (1959).

非特許文献10：J. C. Gower, Some distance properties of latent root and vector methods used in multivariate analysis, Biometrika, 53, 325–338 (1966).

非特許文献11：Masaaki Tanio, Yoshito Hirata, and Hideyuki Suzuki, Reconstruction of driving forces through recur

rence plots, Physics Letters A 373, 2031–2040 (2009).

非特許文献12: Zhi jun Duan, Mirela Andrones cu, Kevin Schutz, Sean McIlwain, Yoo Jung Kim, Choli Lee, Hay Shendure, Stanley Fields, C. Anthony Blau, and William S. Noble, A three-dimensional model of the yeast genome, Nature 465, 363–367 (2010).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] そこで、本発明では、数理的な解析方法により、部分配列・部分領域間の距離が3次元空間内で近いかどうかという2値情報を用いて、核酸やタンパク質をはじめとする生体分子データの3次元構造を再構成する空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法を提案する（上記非特許文献3，4参照）。

[0009] 本発明は、上記状況に鑑みて、DNAやRNAの部分配列同士が近いかな否かの2値の情報から生体分子の3次元構造を再構成する、空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、上記目的を達成するために、

〔1〕空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法であって、生体分子内の任意の2つの分子領域同士、あるいは、配列同士が空間的に近いかな否かの2値情報を利用して、2つの配列間の3次元空間内における距離を計算することで、生体分子の3次元構造を再構成することを特徴とする。

[0011] 〔2〕上記〔1〕記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3

次元構造の再構成方法において、前記生体分子が核酸であることを特徴とする。

[0012] 〔3〕上記〔2〕記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法において、前記核酸がDNAやRNAであることを特徴とする。

[0013] 〔4〕上記〔1〕記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法において、前記生体分子がタンパク質であることを特徴とする。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、以下のような効果を奏することができる。

[0015] 従来法では、複数のもっともらしいモデルを推定するのに対し、本発明の方法は、確率的な方法ではなく、配列間の距離の再構成に基づく方法であるので、本発明の方法で再構成される3次元構造には一義性と再現性がある。その点で、本発明の方法は、既存の方法に比べて大きな利点がある。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の概念図である。

[図2]酵母の3次元構造の再構成を示す図である。

[図3]図1の拡大図である。

[図4]図4（a）はローレンツアトラクター、図4（b）はローレンツアトラクターのリカレンスプロットから原型を再構成した結果、図4（c）はローレンツアトラクターのリカレンスプロットにランダムに1%のエラーを加えてから原型を再構成した結果、図4（d）はローレンツアトラクターのリカレンスプロットから90%のデータを除き、原型を再構成した結果を示す図である。

[図5]図5（a）はレスラーアトラクター、図5（b）はレスラーアトラクターのリカレンスプロットから原型を再構成した結果、図5（c）はレスラーアトラクターのリカレンスプロットにランダムに1%のエラーを加えてから原型を再構成した結果、図5（d）はレスラーアトラクターのリカレンスプ

ロットから90%のデータを除き、原型を再構成した結果を示す図である。

[図6]マウスゲノムの再構成の例（染色体2番）を示す図である。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法は、生体分子内の任意の2つの分子領域同士、あるいは、配列同士が空間的に近いかな否かの2値情報を利用して、2つの配列間の3次元空間内における距離を計算することで、生体分子の3次元構造を再構成する。

実施例

[0018] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

[0019] リカレンスプロットは、元々は、時系列データを視覚化するための道具である。2次元の平面図で、縦軸、横軸とも同じ時間軸になっている。2つの時間点に対応する状態同士を比較し、その状態間の距離が近ければ、対応する場所に点を打ち、そうでなければ点を打たないということによって求めることができる。

[0020] リカレンスプロットは、連続値の時系列データを距離が近いかどうかを示す2値の行列情報に変換してしまっているので、時系列データに関する情報がかかり落ちてしまっていると思われるかもしれない。確かに時系列の値の絶対値の情報は落ちてしまうのだが、リカレンスプロットから時系列データの概形が復元できることが知られている。特に、点が一様に分布している時、元の距離空間と同値な距離空間が再構成される（上記非特許文献5～8参照）。

[0021] リカレンスプロットから元の時系列データの概形を復元するのは簡単である。まずは、リカレンスプロットをグラフだと見立てる。このグラフでは、リカレンスプロットの時間点が頂点になっていて、2つの時間点に対応する場所に点が打たれていれば、対応する頂点間を枝で結ぶ。この時、枝に次のような距離を割り当てる。

[0022] $1 - |G_i \cap G_j| / |G_i \cup G_j|$.

ここで、 G_i は i 行目のリカレンスプロットに打たれている点に対応する時

間点の集合であり、 $|A|$ は集合 A の要素数を表す。次に、このグラフ上の任意の 2 つの頂点間の最短路を求める。これは、例えば、ダイクストラ法（上記非特許文献 9 参照）などを用いると簡単にできる。そして、任意の 2 つの頂点間の距離が与えられる距離行列を得る。この距離行列に対して、多次元尺度構成法を用いると、元の時系列データの概形を再現するような時系列データが再構成できる。

[0023] ここで、生体高分子の一次配列を時間軸と見立てることで、リカレンスプロットに関する手法がそのまま核酸配列やアミノ酸配列に対しても応用できる。つまり、多次元尺度構成法（上記非特許文献 10 参照）を用いて再構成した時の上位 3 つの成分を見れば、DNA や RNA、タンパク質の 3 次元構造が求まる。

[0024] そこで、連続する配列が空間的に近いという情報を上記非特許文献 11 の手法を用い、対応するリカレンスプロットの中央の斜めの線を幅 3 以上の線のように太くすることで、必ず 3 次元構造が再構成できるような方法を構成できる。

[0025] 図 2 は本発明の実施例を示す酵母の 3 次元構造の再構成を示す図であり、横軸は第 1 構成分子、横軸は第 2 構成分子である。図 3 は図 1 の拡大図であり、横軸は第 1 座標、横軸は第 2 座標である。また、×印でセントロメア的位置を示す。

[0026] ここでは、上記非特許文献 12 で使用された酵母のデータを使って、本発明の方法を確かめた。ここでは、4 つの別々の切断酵素を用いて求めた Hi-C のデータを統合して、3 次元データの再構成を行った。Hi-C のデータ解析における本発明の位置付けと、先行研究の概観を図 1 に示す。

[0027] 結果を図 2 と図 3 に示す。図 2 では染色体 1 ～ 16 番のうち、染色体 12 番を黒で、それ以外を灰色で図示した。黒で示した染色体 12 番上に位置する rDNA をコードする rDNA 領域に大きなループが目立った。また、図 3 では黒のドットでセントロメアを図示したが、特に、セントロメア同士が近い場所にあることが分かる。実際、各染色体上からランダムに 1 点探して

きて、最小木を求めるよりも、セントロメア同士の最小木を求めた時の方が、最小木を構成するのに必要なコストが小さくできる傾向にあることが分かった。このデータを得るのに用いられた出芽酵母ではセントロメアが凝集しやすいこと、 $rDNA$ が大きなループを作ることは先行研究においても示唆されており、本発明の方法の妥当性を伺わせる。

[0028] 加えて、一般に転写や複製などの際には、核内でDNAと関連因子群が密集することが知られている。実際、本方法で再構成した染色体の空間を64000個の立方体に分割したところ、過半数の染色体が単一立方体内に密集して局在する場所が26個で見つかった。このため、本発明の方法は、転写ファクトリーや複製ファクトリーなどの機能ドメインの推定にも利用できる。

[0029] また、本発明の利点として、ノイズの影響を受けにくいことが挙げられる。例えば、1%程度、空間的に近いかどうかという情報が誤っていたとしても、数値実験の例では、元の距離と再構成した距離の相関が0.70以上を保持している。生体内分子の近傍点を観測する実験データは、偽陽性のノイズを含んだり、全ての近傍点を網羅しきれないことが予想されるので、本発明が有効である。

[0030] 図4、図5の(a)～(c)におもちゃモデルとして、ローレンツアトラクター、レスラーアトラクターの概形をリカレンスプロットから再構成した例と、さらに各リカレンスプロットに1%のノイズフリップを加えてから再構成をした結果を示す。

[0031] さらに、本発明では、データの欠損に極めて強い。実際、おもちゃモデルでランダムに50%、90%のデータを欠損させて再構成の試行を行った所、欠損のないデータと比べてもそれぞれ、0.96, 0.87以上の相関があった〔図4(d)、図5(d)〕。

[0032] 現在一般に行われている1細胞レベルでの観測は技術的な検出感度の限界から、得られるデータが網羅性を欠いて粗であることが指摘されている。本発明はこのような生物データに対しても、優位性があると考えられる。

[0033] 上記非特許文献2の方法では、1000点までは扱えるとされている。その一方で、図2、図3に示した例では11986点を扱っている。つまり、本発明の方が、より細かい解像度で大きなデータの3次元構造の再構成が可能である。本発明であれば、人やマウスの哺乳類ゲノムなどを含めサイズのデータを解像度を落とさずに扱うことも可能である。図6にマウスのゲノム再構成の例を示す。

[0034] 図1、図2のデータの再構成に、2X2.66GHz 6-Core Intel XeonのCPUと64GBのメモリを搭載したコンピュータ上で、MATLABで書かれたプログラムを使用して、約2日で計算を完了できる。

[0035] 従来法では、複数のもっともらしいモデルを推定するのに対し、本発明の方法は、確率的な方法ではなく、配列間の距離の再構成に基づく方法であるので、本発明の方法で再構成される3次元構造には一義性と再現性がある。その点で、本発明の方法は、従来の方法に比べて大きな利点がある。

[0036] なお、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨に基づき種々の変形が可能であり、これらを本発明の範囲から排除するものではない。

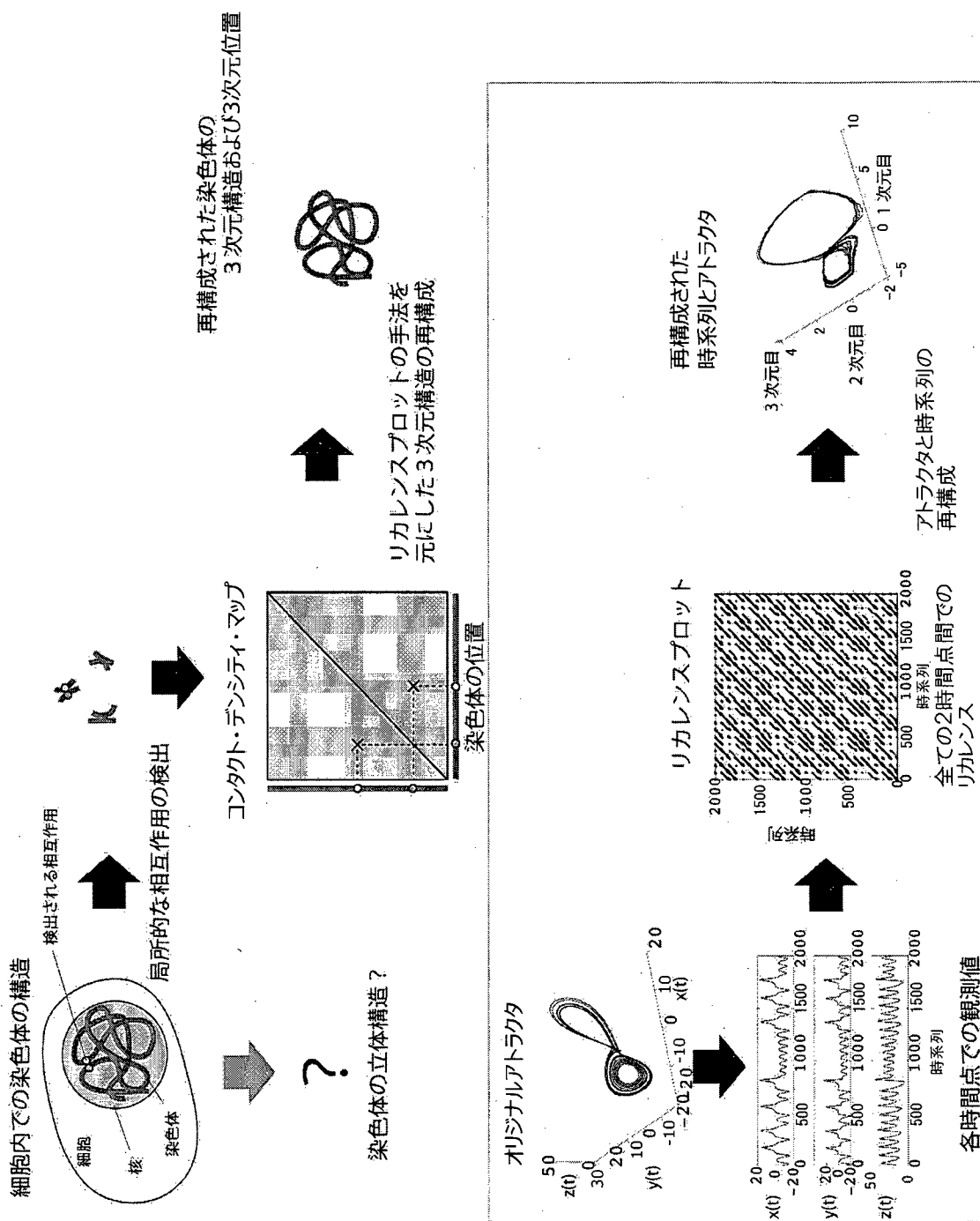
産業上の利用可能性

[0037] 本発明の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法は、確率的な方法ではなく、配列間の距離の再構成に基づく方法により、一義性と再現性をもたせて、空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法として利用可能である。

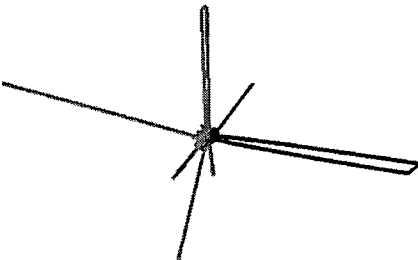
請求の範囲

- [請求項1] 生体分子内の任意の2つの分子領域同士、あるいは、配列同士が空間的に近いかな否かの2値情報法を利用して、2つの配列間の3次元空間内における距離を計算することで、生体分子の3次元構造を再構成することを特徴とする空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法。
- [請求項2] 請求項1記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法において、前記生体分子が核酸であることを特徴とする空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法。
- [請求項3] 請求項2記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法において、前記核酸がDNAやRNAであることを特徴とする空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法。
- [請求項4] 請求項1記載の空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法において、前記生体分子がタンパク質であることを特徴とする空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法。

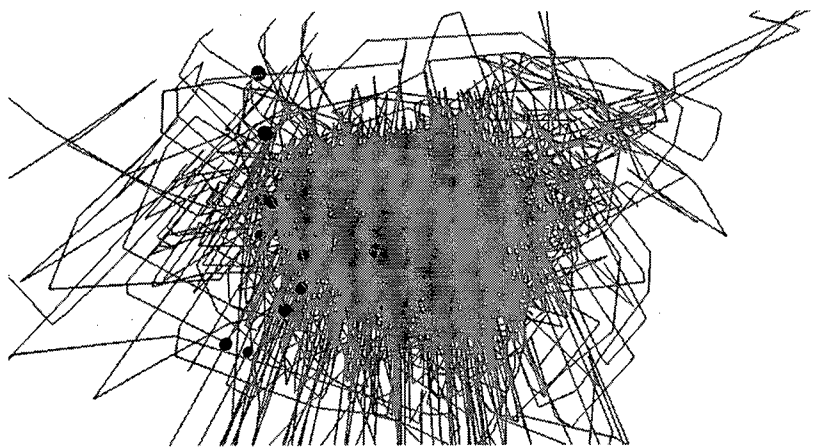
【一】



[図 2]

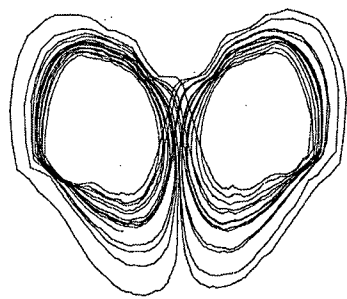
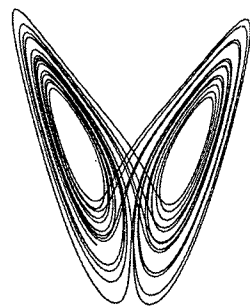


[図 3]



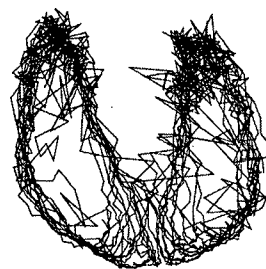
[図 4]

(a) オリジナルアトラクタ (b) 再構成したアトラクタ



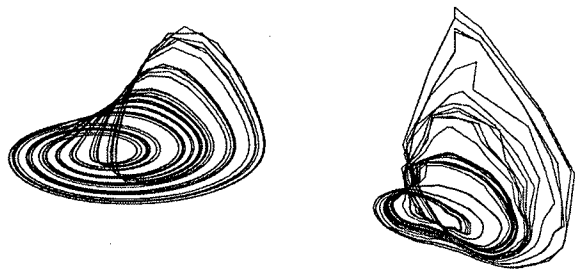
(c) 1% ビット反転

(d) 90% 欠損

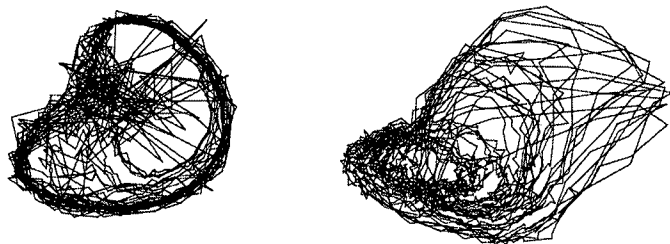


[図5]

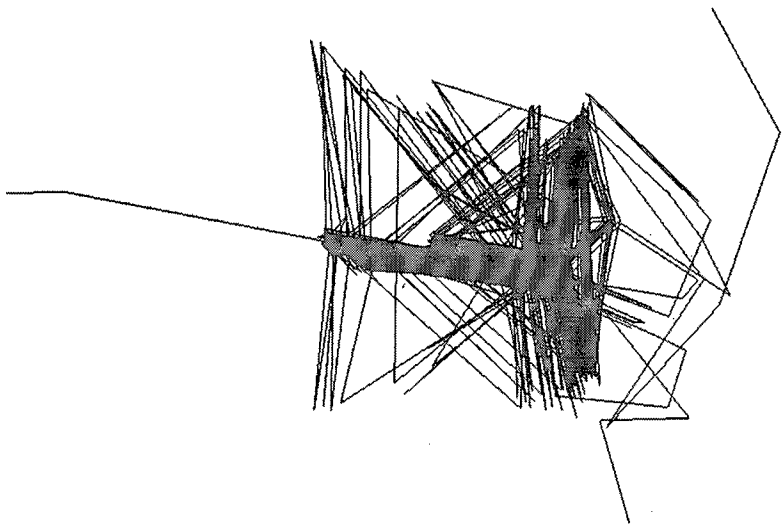
(a) オリジナルアトラクタ (b) 再構成したアトラクタ



(c) 1% ビット反転 (d) 90% 欠損



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/004670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06F19/16(2011.01)i, C12N15/09(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F19/16, C12N15/09

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/084524 A1 (Japan Science and Technology Agency), 09 July 2009 (09.07.2009), abstract & US 2010/0268751 A1 abstract & EP 2226717 A1 & JP 4947476 B2	1-4
A	WO 2010/010675 A2 (Japan Science and Technology Agency), 28 January 2010 (28.01.2010), paragraph [0006] (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 March 2017 (06.03.17)

Date of mailing of the international search report
14 March 2017 (14.03.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/004670

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-232291 A (Biomolecular Engineering Research Institute), 27 August 1999 (27.08.1999), paragraphs [0021] to [0025]; fig. 3 & US 6256647 B1 & EP 936565 A1 paragraphs [0031] to [0044]; fig. 3	1-4
A	JP 2000-319203 A (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 21 November 2000 (21.11.2000), abstract (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G06F19/16(2011.01)i, C12N15/09(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G06F19/16, C12N15/09

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/084524 A1（独立行政法人科学技術振興機構） 2009.07.09, 要約 & US 2010/0268751 A1 ABSTRACT & EP 2226717 A1 & JP 4947476 B2	1-4
A	WO 2010/010675 A2（独立行政法人科学技術振興機構） 2010.01.28, 段落0006 (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.03.2017

国際調査報告の発送日

14.03.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

塩田 徳彦

5 L

4533

電話番号 03-3581-1101 内線 3562

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 11-232291 A (株式会社生物分子工学研究所) 1999.08.27, 段落 0 0 2 1 - 0 0 2 5、図 3 & US 6256647 B1 & EP 936565 A1 pars. [0031] - [0044] FIG. 3	1-4
A	JP 2000-319203 A (株式会社医薬分子設計研究所) 2000.11.21, 要約 (ファミリーなし)	1-4