

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-118044  
(P2005-118044A)

(43) 公開日 平成17年5月12日(2005.5.12)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C12N 15/09**  
**A61K 38/00**  
**A61K 39/00**  
**A61K 39/395**  
**A61K 48/00**

F 1

C 12 N 15/00  
A 61 K 39/00  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395  
A 61 K 48/00

Z N A A  
H  
D  
N  
A 61 K 48/00

テーマコード(参考)

4 B 0 2 4  
4 B 0 6 3  
4 B 0 6 4  
4 B 0 6 5  
4 C 0 8 4

審査請求 有 請求項の数 47 O L (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-305574 (P2004-305574)  
(22) 出願日 平成16年10月20日 (2004.10.20)  
(62) 分割の表示 特願平8-514299の分割  
原出願日 平成7年10月23日 (1995.10.23)  
(31) 優先権主張番号 94870166.9  
(32) 優先日 平成6年10月21日 (1994.10.21)  
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
(31) 優先権主張番号 95870076.7  
(32) 優先日 平成7年6月28日 (1995.6.28)  
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 399044160  
イノジエネティックス・ナムローゼ・フェ  
ンノートシャップ  
INNOGENETICS N. V.  
ベルギー、バー9052ヘント、テヒノ  
ロギーパルク6番  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葵  
(74) 代理人 100081422  
弁理士 田中 光雄  
(72) 発明者 ヘールト・メールテンス  
ベルギー、バー8310ブルッヘ、ジル  
ベルスパルレンストラート64番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス遺伝子型の新規配列、ならびにそれらの予防薬、治療薬および診断薬としての使用

## (57) 【要約】 (修正有)

【課題】 本発明は、C型肝炎ウイルス(HCV)遺伝子型の新規配列、ならびにそれらの予防薬、治療薬および診断薬としての使用に関する。

【解決手段】 NS5遺伝子ヌクレオチド配列の一部の比較によって分類されるHCVサブタイプ1a、1b、1c、2a、2b、2c、2d、3a、3b、3c、3d、3e、3f、4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i、4j、5aまたは6aとは異なるこれまでに未確認のHCVタイプまたはサブタイプに固有であるヌクレオチド配列を有すること、および該既知のHCVヌクレオチド配列と異なる少なくとも1つのヌクレオチドを含有することを特徴とするHCVポリ核酸、またはその相補体。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

位置 7 9 3 2 ~ 8 2 7 1 (アミノ酸ナンバリングは、第1表に示されている)にわたる NS 5 遺伝子ヌクレオチド配列の一部の比較によって第3表に示すとおり分類される HCV サブタイプ 1a、1b、1c、2a、2b、2c、2d、3a、3b、3c、3d、3e、3f、4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i、4j、5a または 6a とは異なるこれまでに未確認の HCV タイプまたはサブタイプに固有であるヌクレオチド配列を有すること、および該既知の HCV ヌクレオチド配列と異なる少なくとも 1 つのヌクレオチドを含有することを特徴とする HCV ポリ核酸、またはその相補体。

## 【請求項 2】

請求項 1 において定義されたと同様に分類される HCV タイプ 9 に固有であるヌクレオチド配列を有する請求項 1 記載のポリ核酸。

## 【請求項 3】

アミノ酸配列において以下のアミノ酸残基のうち少なくとも 1 つを含む HCV ポリタンパクをコードする請求項 1 または 2 記載のポリ核酸、または請求項 2 において定義した HCV タイプに固有であり、かつ、既知の HCV ヌクレオチド配列と異なる少なくとも 1 つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体 : A 5 8、N 7 1、D 1 0 6、E 1 5 0、N 2 1 7、L 2 3 5、E 2 6 0、I 3 0 0、G 2 6 4 9、F 2 7 2 7、T 2 7 2 8、または I 2 7 5 2 (ここで、表記法は、アミノ酸残基をその一文字表記によって表す文字、および第1表に示すアミノ酸ナンバリングを表す番号からなる)。

## 【請求項 4】

アミノ酸配列において以下のリストから選択される少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む HCV ポリタンパクをコードする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載のポリ核酸、または請求項 2 において定義した HCV タイプに固有であり、かつ、既知の HCV ヌクレオチド配列と異なる少なくとも 1 つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体 :

V R Q P T G R S W G Q (配列番号 1 1 4 )  
 I Q V K N A S G I Y H L (配列番号 1 3 5 )  
 V F E A E T M I L H L (配列番号 1 5 2 )  
 I K A G N E S R C W L P V (配列番号 1 7 1 )  
 V P N S S V P I H G (配列番号 1 8 7 )  
 R P K Y H Q V T Q D (配列番号 2 0 4 )。

## 【請求項 5】

配列番号 4 1 または 9 5 のいずれかから選択される配列を有する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載のポリ核酸、または請求項 2 において定義した HCV タイプに固有であり、かつ、既知の HCV ヌクレオチド配列と異なる少なくとも 1 つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体。

## 【請求項 6】

5' U R 、コア / E 1 領域、NS 4 領域もしくは NS 5 B 領域またはその一部をコードする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載のポリ核酸。

## 【請求項 7】

cDNA 配列である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載のポリ核酸。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸の一部を含むオリゴヌクレオチドプライマーであって、該プライマーが誘導される遺伝子型に属するある単離体の核酸を特異的に増幅させるためのプライマーとして作用することができるオリゴヌクレオチドプライマー。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸の一部を含むオリゴヌクレオチドプローブであって、該ヌクレオチド配列を含有する HCV 核酸のタイプおよび / またはサブタイプの特異的検出および / または分類のためのハイブリダイゼーションプローブとして作用す

10

20

30

40

50

ることができ、所望により、標識化されているかまたは固体基質に結合されてもよい、オリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項 10】

請求項 8 記載のオリゴヌクレオチドプライマーおよび／または請求項 9 記載のオリゴヌクレオチドプローブを含む、HCV の遺伝子型の決定に用いるための診断用キット。

【請求項 11】

オリゴヌクレオチドプローブが固体基質に結合されている請求項 10 記載の診断用キット。

【請求項 12】

一群のオリゴヌクレオチドプローブが固体基質上の特異的な位置に結合されている請求項 11 記載の診断用キット。

【請求項 13】

固体基質が膜ストリップであり、オリゴヌクレオチドプローブが平行線の形で膜に結合されている請求項 12 記載の診断用キット。

【請求項 14】

(i) 所望により、試料核酸を抽出すること、

(ii) 請求項 8 記載の少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドプライマーを用いて該核酸を増幅させること、

(iii) 増幅した核酸を検出すること

を含む、生物学的試料中に存在する HCV 核酸の検出方法。

10

20

20

【請求項 15】

(i) 所望により、試料核酸を抽出すること、

(ii) 所望により、請求項 8 記載の少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはユニバーサル HCV プライマーを用いて該核酸を増幅させること、

(iii) 適当な条件下にて生物学的試料の核酸を、所望により変性条件下で、請求項 9 記載の 1 つまたはそれ以上のオリゴヌクレオチドプローブとハイブリダイズさせること（ここで、該プローブは固体基質に結合されている）、

(iv) 所望により、適当な条件下で洗浄すること、

(v) 形成されたハイブリッドを検出すること

を含む、生物学的試料中に存在する HCV 核酸の検出方法。

30

30

【請求項 16】

(i) 所望により、試料核酸を抽出すること、

(ii) 請求項 8 記載の少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドプライマーを用いて該核酸を特異的に増幅させること、

(iii) 増幅した核酸を検出すること、

(iv) 増幅したフラグメントの観察されたパターンから存在する HCV の 1 種類またはそれ以上の遺伝子型の存在を推断すること

を含む、生物学的試料中に存在する 1 種類またはそれ以上の HCV 遺伝子型の存在の検出方法。

40

【請求項 17】

(i) 所望により、試料核酸を抽出すること、

(ii) 所望により、請求項 8 記載の少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはユニバーサル HCV プライマーを用いて該核酸を増幅させること、

(iii) 適当な条件下にて生物学的試料の核酸を、所望により、変性条件下で、請求項 9 記載の 1 つまたはそれ以上のオリゴヌクレオチドプローブとハイブリダイズさせること（ここで、該プローブは固体基質に結合されている）、

(iv) 所望により、適当な条件下で洗浄すること、

(v) 形成されたハイブリッドを検出すること、

(vi) 観察されたハイブリダイゼーションパターンから存在する 1 種類またはそれ以上の HCV 遺伝子型の存在を推断すること

50

からなることを特徴とする、生物学的試料中に存在する 1 種類またはそれ以上の H C V 遺伝子型の存在の検出方法。

【請求項 18】

オリゴヌクレオチドプローブがさらに請求項 11～13 のいずれか 1 項における定義により特徴付けられる、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

核酸が増幅の間または後に標識される請求項 14～16 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸によってコードされたアミノ酸配列を有するポリペプチド、または、請求項 2 において定義した H C V タイプに固有であり、かつ、既知の H C V タイプまたはサブタイプアミノ酸配列と異なる少なくとも 1 つのアミノ酸を含有する該ポリペプチドの一部、または、実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログ。

【請求項 21】

アミノ酸配列において以下のアミノ酸残基のうち少なくとも 1 つを含む請求項 20 記載のポリペプチド、または請求項 2 において定義した H C V タイプに固有であり、かつ、既知の H C V タイプまたはサブタイプアミノ酸配列と異なる少なくとも 1 つのアミノ酸を含有する該ポリペプチドの一部、または該ポリペプチドと実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログ：A 58、N 71、D 106、E 150、N 217、L 235、E 260、I 300、G 2649、F 2727、T 2728、または I 2752（ここで、表記は、アミノ酸残基を一文字表記によって表す文字および第 1 表に示すアミノ酸ナンバーリングを表す数字からなる）。

【請求項 22】

アミノ酸配列において請求項 4 に挙げられた配列番号 114、135、152、171、187 または 204 によって表される配列のうち少なくとも 1 つを含む請求項 20 記載のポリペプチド、または、請求項 2 において定義した H C V タイプに固有であり、かつ、既知の H C V タイプまたはサブタイプアミノ酸配列と異なる少なくとも 1 つのアミノ酸を含有する該ポリペプチドの一部、または、該ポリペプチドと実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログ。

【請求項 23】

配列番号 42 または 96 のいずれかにおいて表されるアミノ酸配列を有するポリペプチド、または、請求項 2 における H C V タイプに固有であり、かつ、既知の H C V タイプまたはサブタイプアミノ酸配列と異なる少なくとも 1 つのアミノ酸を含有するその一部、または該ポリペプチドと実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログ。

【請求項 24】

請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸によってコードされる組換えポリペプチド、または、請求項 2 において定義した H C V タイプに固有であり、かつ、既知の H C V タイプまたはサブタイプアミノ酸配列と異なる少なくとも 1 つのアミノ酸を含有する該組換えポリペプチドの一部、または、該ポリペプチドと実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログ。

【請求項 25】

適当な細胞宿主を、適当な調節要素の制御下にて請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸またはその一部を挿入した組換えベクターで形質転換させること、

該挿入体の発現を可能にする条件下にて、該形質転換細胞宿主を培養すること、および該ポリペプチドを収集すること

を含む、請求項 24 記載の組換えポリペプチドの生産方法。

【請求項 26】

原核生物性、真核生物性またはウイルス性転写および翻訳制御要素に操作可能に結合された請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のポリ核酸またはその一部を含む組換え発現ベクター。

10

20

30

40

50

**【請求項 27】**

請求項 26 記載の組換えベクターで形質転換された宿主細胞。

**【請求項 28】**

(i) HCV の存在について分析しようとする生物学的試料を請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載のポリペプチドと接触させること、

(ii) 抗体と該ポリペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することを含む、生物学的試料中に存在する HCV に対する抗体の検出方法。

**【請求項 29】**

(i) HCV の存在について分析しようとする生物学的試料を請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載のポリペプチドと接触させ、

(ii) 抗体と該ポリペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とする HCV 分類方法。

**【請求項 30】**

所望により固体支持体に結合されていてもよい請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、HCV の存在の検出に用いるための診断用キット。

**【請求項 31】**

所望により固体支持体に結合されていてもよい請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、HCV 分類のための診断用キット。

**【請求項 32】**

固体基質上の特異的な位置に結合される一群のポリペプチドを含む、請求項 30 または 31 記載の診断用キット。

**【請求項 33】**

固体支持体が膜ストリップであり、ポリペプチドが平行線の形で膜に結合されている、請求項 30 ~ 32 のいずれか 1 項記載の診断用キット。

**【請求項 34】**

請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドまたは請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリ核酸および適当な賦形剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

**【請求項 35】**

防御抗体または防御 T - 細胞応答の生産を刺激するのに有効な量の請求項 34 記載の医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む、HCV 感染の予防方法。

**【請求項 36】**

請求項 35 において定義した HCV 感染の予防方法における請求項 34 記載の医薬組成物の使用。

**【請求項 37】**

医薬的に許容される担体中、請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、HCV 感染に対して哺乳動物を免疫化するためのワクチン。

**【請求項 38】**

請求項 2 において定義した HCV タイプに固有である請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、請求項 37 記載のワクチン。

**【請求項 39】**

請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つのポリペプチドによる免疫化により生じる抗体 (ここで、該抗体は、該ポリペプチドと特異的に反応し、該抗体は、好ましくはモノクローナル抗体である)。

**【請求項 40】**

(i) 生物学的試料を請求項 39 記載の抗体と接触させること、

(ii) HCV 抗原と該抗体との間で形成された免疫複合体を検出することを含む、生物学的試料中に存在する HCV 抗原の検出方法。

**【請求項 41】**

10

20

30

40

50

(i) 生物学的試料を請求項39記載の抗体と接触させること、  
 (ii) HCV抗原と該抗体との間で形成された免疫複合体を検出することを含む、HCV分類方法。

**【請求項42】**

所望により固体支持体に結合されていてもよい請求項39記載の少なくとも1つの抗体を含む、HCVの存在の検出に用いるための診断用キット。

**【請求項43】**

所望により固体支持体に結合されていてもよい請求項39記載の少なくとも1つの抗体を含む、HCV分類のための診断用キット。

**【請求項44】**

固体基質上の特異的な位置に結合される一群の抗体を含む、請求項42または43記載の診断用キット。

**【請求項45】**

請求項39記載の少なくとも1つの抗体および適当な賦形剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

**【請求項46】**

哺乳動物に有効量の請求項45記載の医薬組成物を投与することを含む、HCV感染の予防または治療方法。

**【請求項47】**

請求項46において定義したHCV感染の予防または治療方法における請求項45記載の医薬組成物の使用。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、C型肝炎ウイルス(HCV)遺伝子型の新規配列、ならびにそれらの予防薬、治療薬および診断薬としての使用に関する。

本発明は、新規ゲノムヌクレオチド配列およびこれらのゲノムのコード領域に対応するアミノ酸配列に関する。本発明は、既知のHCVタイプおよびサブタイプ配列と異なる新規HCVタイプおよびサブタイプ配列に関する。さらに詳しくは、本発明は、新規HCVタイプ7配列、新規HCVタイプ9配列、新規HCVタイプ10および新規HCVタイプ11配列に関する。さらに、本発明は、サブタイプ1d、1e、1fおよび1gの新規HCVタイプ1配列；サブタイプ2e、2f、2g、2h、2i、2kおよび2lの新規HCVタイプ2配列；サブタイプ3gの新規HCVタイプ3配列；サブタイプ4k、4lおよび4mの新規HCVタイプ4配列；それらの調製方法、ならびに診断、予防および治療のためのそれらの使用に関する。

本発明の根本的な技術的課題は、現在知られていないHCVタイプおよび/またはサブタイプからの新規HCV配列を提供することである。さらに詳しくは、本発明は、新規HCVタイプ7、9、10および11の、ならびにHCVタイプ1、2、3および4の新規変異株(サブタイプ)の、コア領域、E1領域およびNS5領域の新規タイプ特異的配列を提供するものである。これらの新規HCV配列は、生物学的試料中のHCVタイプ1、および/またはタイプ2、および/またはタイプ3、および/またはタイプ4、および/またはタイプ7、および/またはタイプ9、および/またはタイプ10、および/またはタイプ11遺伝子型または血清型の存在を診断するのに有用である。さらにまた、これらの新規タイプ特異的配列の利用能は、HCV検出の全体的な感度を高めることができ、予防目的および治療目的のために有用であることも証明する。

**【背景技術】**

**【0002】**

C型肝炎ウイルス(HCV)は、非A・非B型肝炎の主な原因であることが判明した。いくつかのプロトタイプ単離体の完全なゲノムを包含するcDNAクローンの配列が決定された(非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4)。これらの単離体

10

20

30

40

50

の比較により、ヌクレオチド配列における変異性を用いて、約 6.8 % の平均ホモロジーを有する少なくとも 2 種類の遺伝子型、タイプ 1 ( HCV - 1 および HCV - J ) およびタイプ 2 ( HCV - J 6 および HCV - J 8 ) を識別できることが判明する。各タイプ内には、約 7.9 % の平均ホモロジーを有する少なくとも 2 つのサブタイプ ( 例えば、 HCV - 1 および HCV - J によって表される ) が存在する。同一サブタイプに属する HCV ゲノムは、 9.0 % を超える平均ホモロジーを示す ( 非特許文献 4 ) 。しかしながら、 HCV - T 単離体の NS5 領域の部分ヌクレオチド配列は、従前に公表されている配列と多くても 6.7 % のホモロジーを示し、なおも別の HCV タイプの存在を示した ( 非特許文献 5 ) 。このタイプ 3 の 5' 非翻訳領域 ( UTR ) 、コア領域、 NS3 領域および NS5 領域の一部は、公表されており、さらに、 3 つの主な遺伝子型とそれらのサブタイプとの間の類似した進化の距離を確立した ( 非特許文献 6 ) 。続いて、タイプ 4 が発見された ( 非特許文献 7 、非特許文献 8 、非特許文献 9 、非特許文献 10 ) 。同様にタイプ 5 ( 非特許文献 7 、非特許文献 11 、非特許文献 9 、非特許文献 12 ) およびタイプ 6 ( 非特許文献 9 、非特許文献 11 ) HCV グループも発見された。 HCV 遺伝子型に関する当該技術の現状の概観を第 3 表に示す。本発明者らによって提案された命名システムは、現在、世界中の科学者によって受け入れられている ( 非特許文献 13 ) 。

【非特許文献 1 】 Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K (1990) Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 87:9524-9528

【非特許文献 2 】 Choo Q, Richamn K, Han J, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, C oit D, Medina-Selby A, Barr P, Weiner A, Bradley D, Kuo G, Houghton M (1991) Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 88:2451-2455

【非特許文献 3 】 Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, Kurai K, Iizuka H, Machida A, Miyakawa Y, Mayumi M (1991) Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. J Gen Virol 72:2697-2704

【非特許文献 4 】 Okamoto H, Kurai K, Okada S, Yamamoto K, Iizuka H, Tanaka T, Fukuda S, Tsuda F, Mishiro S (1992) Full-length sequences of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes. Virology 188:331-341

【非特許文献 5 】 Mori S, Kato N, Yagyu A, Tanaka T, Ikeda Y, Petchclai B, Chiewsilp P, Kurimura T, Shimotohno K (1992) A new type of hepatitis C virus in patients in Thailand. Biochem Biophys Res Comm 183:334-342

【非特許文献 6 】 Chan S-W, McOmish F, Holmes E, Dow B, Peuthere J, Follett E, Yap P, Simmonds P (1992) Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variant. J Gen Virol 73:1131-1141

【非特許文献 7 】 Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborgh B, Van Herwegen H, Maertens G (1993b) Typing of hepatitis C virus (HCV) isolates and characterization of new (sub)types using a Line Probe Assay. J Gen Virology, 74: 1093-1102

【非特許文献 8 】 Simmonds P, McOmish F, Yap P, Chan S, Lin C, Dusheiko G, Saeed A, Holmes E (1993a), Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. J Gen Virology, 74:661-668

【非特許文献 9 】 Bukh J, Purcell R, Miller R (1993). At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 8234-8238

【非特許文献 10 】 Stuyver, L., Wyseur, A., Van Arnhem, W., Rossau, R., Delaporte 50

, E., Dazza, M.-C., Van Doorn, L.-J., Kleter, B. & Maertens, G. (1994a) The use of a line probe assay as a tool to detect new types or subtypes of hepatitis C virus. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease, Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* (Eds. Nishioka, K., Suzuki, H., Misaki, S., and Oda, T.), pp 317-319

【非特許文献 11】Simmonds, P., Holmes, E.C., Cha, T.-A., Chan, S.-W., McOmish, F., Irvine, B., Beall, E., Yap, P.L., Kolberg, J., & Urdea, M.S. (1993c) *J. Gen. Virol.* 74, 2391-2399

【非特許文献 12】Stuyver, L., Van Arnhem, W., Wyseur, A. & Maertens, G. (1994b) Cloning and Phylogenetic analysis of the Core, E2, and NS3/4 regions of the hepatitis C virus type 5a. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 202, 1308-1314 10

【非特許文献 13】Simmonds, P., Alberti, A., Alter, H., Bonino, F., Bradley, D.W., Brechot, C., Brouwer, J., Chan, S.-W., Chayama K., Chen, D.-S., Choo, Q.-L., Colombo, M., Cuypers, T., Date, T., Dusheiko, G., Esteban, J.I., Fay, O., Hadzivannis, S., Han, J., Hatzakis, A., Holmes, E.C., Hotta, H., Houghton, M., Irvine, B., Kohara, M., Kolberg, J.A., Kuo, G., Lau, J.Y.N., Lelie, P.N., Maertens, G., McOmish, F., Miyamura, T., Mizokami, M., Nomoto, A., Prince A.M., Reesink, H.W., Rice, C., Roggendorf, M., Schalm, S., Shikata, T., Shimotohno, K., Stuyver, L., Trepo, C., Weiner, A., Yap, P.L. & Urdea, M.S. (1994) A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 19, 1321-1324 20

### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0003】

本発明の目的は、HCV 感染の検出を可能にする新規 HCV ヌクレオチドおよびアミノ酸配列を提供することである。

本発明の別の目的は、感染した生物学的液体の種々の血清学上のグループへの分類を可能にする新規ヌクレオチドおよびアミノ酸 HCV 配列を提供することである。

本発明の別の目的は、全 HCV 検出速度を改良する新規ヌクレオチドおよびアミノ酸 HCV 配列を提供することである。

本発明の別の目的は、HCV 予防用または治療用ワクチン組成物の設計に有用な新規 HCV 配列を提供することである。 30

本発明の別の目的は、これらの新規 HCV 配列によってコードされるポリペプチドに対して生じる抗体からなる治療用または診断用医薬組成物を提供することである。

本発明の全ての目的は、本発明の以下の具体例により達成される。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0004】

本発明は、さらに詳しくは、位置 7932 ~ 8271 (アミノ酸のナンバリングは、第 1 表に示されている) にわたる NS5 遺伝子ヌクレオチド配列の一部の比較によって第 3 表に示すとおり分類される HCV サブタイプ 1a、1b、1c、2a、2b、2c、2d、3a、3b、3c、3d、3e、3f、4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i、4j、5a または 6a とは異なるこれまでに未確認の HCV タイプまたはサブタイプに固有であるヌクレオチド配列を有すること、および該既知の HCV ヌクレオチド配列と異なる少なくとも 1 つのヌクレオチドを含有することを特徴とする HCV ポリ核酸、またはその相補体 (complement) に関する。公知の HCV 単離体の配列は、当該技術分野で知られているヌクレオチド配列データベース (例えば、EMBL データベースなど) において見いだすことができる。 40

#### 【0005】

したがって、本発明は、前記において定義されたと同様に分類される HCV サブタイプ 1d、1e、1f、1g、2e、2f、2g、2h、2i、2k、2l、3g、4k、4l、4m、7a、7c または 7d のうち少なくとも 1 つに固有であるヌクレオチド配列を 50

有するポリ核酸に関する。

【0006】

したがって、本発明は、前記において定義されたと同様に分類されるHCVタイプ9、10または11のうち少なくとも1つに固有であるヌクレオチド配列を有するポリ核酸にも関する。

【0007】

本発明のポリ核酸におけるヌクレオチド差異は、該ポリ核酸によってコードされる対応するアミノ酸配列におけるアミノ酸差異を含むことに注意すべきである。本発明の組成物は、ポリ核酸配列のみ、または診断、予防もしくは治療の分野において知られている賦形剤と混合したポリ核酸配列を含有する。

10

【0008】

好ましい具体例によると、本発明は、アミノ酸配列において以下のアミノ酸残基のうち少なくとも1つを含有してなるHCVポリタンパクをコードするポリ核酸、または第5表に示されているHCVサブタイプまたはタイプのうち少なくとも1つに固有であり、かつ、既知のHCVヌクレオチド配列と異なる少なくとも1つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体に関する：I15、C38、V44、A49、Q43、P49、Q55、A58、S60またはD60、E68またはV68、H70、A71またはQ71またはN71、D72、H81、H101、D106、S110、L130、I134、E135、L140、S148、T150またはE150、Q153、F155、D157、G160、E165、I169、F181、L186、T190、T192またはI192またはH192、I193、A195、S196、R197またはN197またはK197、Q199またはD199またはH199またはN199、F200またはT200、A208、I213、M216またはS216、N217またはS217またはG217またはK217、T218、I219、A222、Y223、I230、W231またはL231、S232またはH232またはA232、Q233、E235またはL235、F236またはT236、F237、L240またはM240、A242、N244、N249、I250またはK250またはR250、A252またはC252、A254、I255またはV255、D256またはM256、E257、E260またはK260、R261、V268、S272またはR272、I285、G290またはF290、A291、A293またはL293またはW293、T294またはA294、S295またはH295、K296またはE296、Y297またはM297、I299またはY299、I300、S301、P316、S2646、A2648、G2649、A2650、V2652、Q2653、H2656またはL2656、D2657、F2659、K2663またはQ2663、A2667またはV2667、D2677、L2681、M2686またはQ2686またはE2686、A2692またはK2692、H2697、I2707、L2708またはY2708、A2709、A2719またはM2719、F2727、T2728またはD2728、E2729、F2730またはY2730、I2741、I2745、V2746またはE2746またはL2746またはK2746、A2748、S2749またはP2749、R2750、E2751、D2752またはN2752またはS2752またはT2752またはV2752またはI2752またはQ2752、S2753またはD2753またはG2753、D2754、A2755、L2756またはQ2756、R2757（ここで、表記法は、アミノ酸残基をその一文字表記によって表す文字、および第1表に示すKato et al. (1980)によるアミノ酸ナンバリングを表す番号からなる）。

20

30

40

【0009】

前記残基の各々は、コア/E1領域について、HCVの別のタイプまたはサブタイプの既知の配列と並べた本発明の新規アミノ酸配列を示す第2図、第4図または第6図において見ることができる。

【0010】

もう1つの好ましい具体例によると、本発明は、アミノ酸配列において以下のリストか

50

ら選択される少なくとも1つのアミノ酸配列を含有してなるHCVポリタンパクをコードするポリ核酸、または第5表に示されているHCVサブタイプまたはタイプのうち少なくとも1つに固有であり、かつ、既知のHCVヌクレオチド配列と異なる少なくとも1つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体に関する：

## 【0011】

サブタイプ1dに関してはARQSDGRSWAQまたはARRSEGRSWAQ(配列番号107および108)

サブタイプ1eに関してはERRPEGRSWAQ(配列番号109)

サブタイプ1fに関してはARRPEGRSWAQ(配列番号110)

10

サブタイプ2kに関してはDRRTTGKSWGR(配列番号111)

サブタイプ2eに関してはDRRATGRSWGR(配列番号112)

サブタイプ2fに関してはDRRATGKSWGR(配列番号113)

タイプ9に関してはVRQPTGRSWGQ(配列番号114)

サブタイプ7aおよび7cに関してはVRHQQTGRTWAQ(配列番号115)

サブタイプ7dに関してはVRQNQGRTWAQ(配列番号116)

タイプ10に関してはARRTEGRSWAQ(配列番号117)

タイプ11に関してはVRRTTGRXXXXまたはVRRTTGRTWAQ(配列番号118および119)

## 【0012】

サブタイプ1dに関してはHEVRNASGVYHVまたはHEVRNASGVYHL(配列番号120および121)

サブタイプ1fに関してはYEVHSTTDGYHV(配列番号122)

サブタイプ2eに関してはVEVKNTSQAYMA(配列番号123)

サブタイプ2fに関してはIQVKNNSHFYMA(配列番号124)

サブタイプ2gに関してはVQVKNTSTMYMA(配列番号125)

サブタイプ2hに関してはVQVKNTSHSYMV(配列番号126)

サブタイプ2iに関してはVQVANRSGSYMV(配列番号127)

サブタイプ2kに関してはVEIKNTXNTYVLまたはVEIKNTSNTYVL(配列番号128および129)

サブタイプ4kに関してはINYRNVSGIYYVまたはINYRNTSGIYHVまたはINYHNTSGIYHIまたはTNYRNVSGIYHV(配列番号130、131、132または133)

サブタイプ4lに関してはQHYRNVSGIYHV(配列番号134)

タイプ9に関してはIQVKNASGIIYHL(配列番号135)

サブタイプ7cに関してはAHYTNKSGLYHL(配列番号136)

サブタイプ7dに関してはLNYANKSGLYHL(配列番号137)

タイプ10に関してはLEYRNASGLYMV(配列番号138)

サブタイプ1dに関してはIYEMDGMIMHYまたはIYEMSGMILHA(配列番号139および140)

サブタイプ1fに関してはVYEAKDIIHLHT(配列番号141)

40

サブタイプ2eに関してはVWQLXDAVLHV(配列番号142)

サブタイプ2fに関してはVWQLRDAVLHV(配列番号143)

サブタイプ2gに関してはIWQMKGAVLHV(配列番号144)

サブタイプ2hに関してはVWQLKDAVLHV(配列番号145)

サブタイプ2iに関してはVWQLEEAVALHV(配列番号146)

サブタイプ2kに関してはTWQLXXAVLHV(配列番号147)

サブタイプ4kに関してはVYEAADHHILHLまたはVYEAADHHILALまたはVFEADHHILHL(配列番号148、149および150)

サブタイプ4lに関してはVYESDHHLILHL(配列番号151)

タイプ9に関してはVFEAETMILHL(配列番号152)

50

サブタイプ7cに関してはV Y E A E T L I L H L (配列番号153)

【0013】

サブタイプ7dに関してはV Y E A N G M I L H L (配列番号154)

タイプ10に関してはV Y E A G D I I L H L (配列番号155)

サブタイプ1dに関してはV R E D N H L R C W M A LまたはV R E N N S S R C W M A L (配列番号156および157)

サブタイプ1fに関してはI R E G N I S R C W V P L (配列番号158)

サブタイプ2eに関してはE N S S G R F H C W I P I (配列番号159)

サブタイプ2fに関してはE R S G N R T F C W T A V (配列番号160)

サブタイプ2gに関してはE L Q G N K S R C W I P V (配列番号162)

10

サブタイプ2hに関してはE R H Q N Q S R C W I P V (配列番号163)

サブタイプ2iに関してはE W K D N T S R C W I P V (配列番号164)

サブタイプ2kに関してはE R E G N S S R C W I P V (配列番号165)

サブタイプ4kに関してはV R E G N Q S R C W V A LまたはV R T G N Q S R C W V A LまたはV R V G N Q S S C W V A LまたはV R V G N Q S R C W V A LまたはV K E G N H S R C W V A L (配列番号166、167、168または169)

サブタイプ41に関してはV K T G N T S R C W V A L (配列番号170)

タイプ9に関してはI K A G N E S R C W L P V (配列番号171)

サブタイプ7cに関してはV K E G N Q S R C W V Q A (配列番号172)

サブタイプ7dに関してはV K X X N L T K C W L S A (配列番号173)

20

タイプ10に関してはV R S G N T S R C W I P V (配列番号174)

サブタイプ1dに関してはV K N A S V P T A AまたはV K D A N V P T A A (配列番号175および176)

サブタイプ1fに関してはA R I A N A P I D E (配列番号177)

サブタイプ2eに関してはV S K P G A L T K G (配列番号178)

サブタイプ2fに関してはV S R P G A L T R G (配列番号179)

サブタイプ2gに関してはV N Q P G A L T R G (配列番号180)

サブタイプ2hに関してはV S Q P G A L T R G (配列番号181)

サブタイプ2iに関してはV S Q P G A L T K G (配列番号182)

サブタイプ2kに関してはV S R P G A L T E G (配列番号183)

30

サブタイプ4kに関してはA P Y I G A P L E SまたはA P Y T A A P L E S (配列番号184および185)

サブタイプ41に関してはA P I L S A P L M S (配列番号186)

タイプ9に関してはV P N S S V P I H G (配列番号187)

サブタイプ7cに関してはV P N A S T P V T G (配列番号188)

【0014】

サブタイプ7dに関してはV Q N A S V S I R G (配列番号189)

タイプ10に関してはV K S P C A A T A S (配列番号190)

サブタイプ1dに関してはS P R M H H T T Q EまたはS P R L Y H T T Q E (配列番号191および192)

40

サブタイプ1fに関してはT S R R H W T V Q D (配列番号193)

サブタイプ2eに関してはA P K R H Y F V Q E (配列番号194)

サブタイプ2fに関してはS P Q Y H T F V Q E (配列番号195)

サブタイプ2gに関してはS P Q H H N F S Q D (配列番号196)

サブタイプ2hに関してはS P Q H H I F V Q D (配列番号197)

サブタイプ2kに関してはS P E H H H F V Q D (配列番号198)

サブタイプ4kに関してはR P R R H W T T Q DまたはR P R R H W T A Q DまたはQ P R R H W T T Q DまたはR P R R H W T T Q E (配列番号199、200、201または202)

サブタイプ41に関してはQ P R R H W T V Q D (配列番号203)

50

タイプ9に関してはR P K Y H Q V T Q D(配列番号204)

サブタイプ7cに関してはR P R M H Q V V Q E(配列番号205)

サブタイプ7dに関してはR P R M Y E I A Q D(配列番号206)

タイプ10に関してはR H R Q H W T V Q D(配列番号207)。

【0015】

5'非コード化LiPA系(Stuyver et al., 1993)およびコア領域から誘導されたサブタイプ1a、1b、1c、2a、2bまたは2cに対する複数のプローブを含む新規コアLiPA系(Stuyver et al., 1995)を用いて、ベネルクス、カメリーン、フランスおよびベトナムからの試料を、それらの異常な反応性のために選択した(単離体CAM1078、FR2、FR1、VN4、VN12、VN13、NE98)。いくつかの試料を、多くの他の試料と一緒に、分類するための対照体として配列決定した。しかしながら、配列決定の結果は、新規サブタイプ(単離体BNL1、BNL2、BNL3、FR4、BNL4、BNL5、BNL6、BNL7、BNL8、BNL9、BNL10、BNL11およびBNL12)の発見を示した。本発明のフレームにおいて、以前に報告されたことがないコアおよびE1領域におけるヌクレオチド配列を分析した。サブタイプ1d、1e、1f、1g、2e、2f、2g、2h、2i、2k、2l、3g、4k、4l、4m、7a、7c、7dならびにタイプ9、10および11単離体のゲノム配列は、本発明において初めて報告される。NS5B領域も分析した。

【0016】

「ポリ核酸」なる用語は、完全ヌクレオチド配列と共通の少なくとも5つの隣接するヌクレオチドを含有する一本鎖または二本鎖核酸配列を意味する(例えば、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、60、75またはそれ以上の隣接するヌクレオチド)。約100ヌクレオチドまでの長さのポリ核酸は、しばしば、オリゴヌクレオチドとも称される。ポリ核酸は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、ヌクレオチドアナログまたは修飾ヌクレオチドからなるか、あるいは、治療目的に適応させられる。ポリ核酸は、また、クローニングのために、またはin vivo治療もしくは予防のために用いることができる二本鎖cDNAクローンからなってもよい。

【0017】

プライマーまたはプローブとして用いられる本発明のオリゴヌクレオチドは、チオリン酸化物(Matsukura et al., 1987)、アルキルリン酸化物(Miller et al., 1979)またはペプチド核酸(Nielsen et al., 1991; Nielsen et al., 1993)などのヌクレオチドアナログを含有するかまたは該ヌクレオチドアナログからなるか、あるいは、挿入剤(Aseline et al., 1984)を含有してもよい。

【0018】

本発明の最初のDNA配列中に導入されたほとんどの他の変異または修飾の場合、これらの変異は、所望の特異性および感受性を得るために該オリゴヌクレオチドを用いる条件に関する適応を必要とするであろう。しかしながら、実際の結果は、実質的には、非修飾オリゴヌクレオチドを用いて得られたものと同一であろう。

【0019】

これらの修飾の導入は、ハイブリダイゼーション速度、ハイブリッド-形成の可逆性、オリゴヌクレオチド分子の生物学的安定性などの特徴に明確に影響を及ぼすために好都合である。

【0020】

本発明のポリ核酸は、ある種の組成物に含まれる。該組成物は、診断用、治療用または予防用であってよい。

【0021】

「HCVタイプまたはサブタイプに固有である配列」なる表現は、HCVの他のタイプまたはサブタイプによって共有されていない配列を意味し、したがって、これを用いて、HCVタイプまたはサブタイプを固有に検出することができる。本発明では、新しく見い

10

20

30

40

50

だされた H C V タイプおよびサブタイプ（第 5 表を参照）と既知の H C V タイプおよびサブタイプ（第 3 表を参照）との間で配列変異性が示され、したがって、特に、配列変異性を有するこれらの領域から、タイプ特異的またはサブタイプ特異的ポリ核酸、オリゴヌクレオチド、ポリペプチドおよびペプチドが得られる。「タイプ特異的またはサブタイプ特異的」なる用語は、配列が、含まれる H C V タイプまたはサブタイプに固有であるということを意味する。

【 0 0 2 2 】

「～に対応するヌクレオチド」なる表現は、特異的 H C V 配列内の所定のヌクレオチド配列または領域と相同または相補的であるヌクレオチドを意味する。

【 0 0 2 3 】

「コード領域」なる用語は、H C V ポリタンパクをコードする H C V ゲノムの領域に相当する。実際、5' 非翻訳領域および 3' 非翻訳領域を除いては完全ゲノムからなる。

【 0 0 2 4 】

「H C V ポリタンパク」なる用語は、H C V - J 单離体（Kato et al., 1990）の H C V ポリタンパクを意味する。330 位のアデニン残基（Kato et al., 1990）は、H C V - J および他のタイプ 1 b 单離体における 3010 個のアミノ酸、および H C V - 1 および他のタイプ 1 a 单離体における 3011 個のアミノ酸、およびタイプ 2 单離体 H C - J 6 および H C - J 8（Okamoto et al., 1992）における 3033 個のアミノ酸からなる長い H C V ポリタンパクを開始する A T G コドンの第 1 残基である。

【 0 0 2 5 】

本発明では、このアデニンは、核酸レベルで 1 位と記され、このメチオニンは、アミノ酸レベルで 1 位と記される。タイプ 1 a 单離体は、NS5A 領域において 1 個の余分なアミノ酸を含有するので、タイプ 1 a および 1 b のコード配列は、コア領域、E1 領域、NS3 領域および NS4 領域において同一のナンバリングを有するが、第 1 表に示すように NS5Bにおいては異なるであろう。タイプ 2 单離体は、タイプ 1 单離体と比較して E2 領域において 4 個の余分なアミノ酸を有し、NS5 領域において 17 個または 18 個の余分なアミノ酸を有し、第 1 表に示すように NS3/4 領域および NS5b 領域においてタイプ 1 单離体とはナンバリングが異なるであろう。タイプ 1 と比較して同様の挿入がタイプ 3 a 配列において観察されることができ、したがって、該挿入は、タイプ 3 a アミノ酸のナンバリングに影響を及ぼす。既知の H C V 配列と並べると、タイプ 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 および 11 配列において、他の挿入または欠失を容易に観察することができる。

【 0 0 2 6 】

10

20

30

## 【表1】

第1表

	領域	本発明に記載された位置*	HCV-Jについて開示された位置(Kato et al., 1990)	HCV-1について開示された位置(Choo et al., 1991)	HC-J6、HC-J8について開示された位置(Okamoto et al., 1992)
ヌクレオチド	NS5B	8023/8235 7932/8271	8352/8564 8261/8600	8026/8238 7935/8274	8433/8645 8342/8681
		本発明のコード領域	330/9359	1/9033	342/9439
アミノ酸	NS5B	2675/2745 2645/2757	2675/2745 2645/2757	2676/2746 2646/2758	2698/2768 2668/2780

第1表： 本発明において用いられるHCVヌクレオチドおよびアミノ酸ナンバリングシステム（\*）と他のプロトタイプ単離体について用いられるナンバリングとの比較。例えば、8352／8564は、Kato et al. (1990)によって開示されているヌクレオチド8352からヌクレオチド8564までのナンバリングによって示される領域を示す。本発明のナンバリングシステムは、ポリタンパク開始部位で始まるので、Kato et al. (1990)によって開示されている5'非翻訳領域の329ヌクレオチドが差し引かれるべきであり、対応する領域は、ヌクレオチド8023（「8352-329」）から8235（「8564-329」）まで番号が付される。

## 【0027】

「遺伝子型」なる用語は、本発明で用いる場合、タイプおよび／またはサブタイプの両方を示す。

## 【0028】

「HCVタイプ」なる用語は、グループの他の単離体のポリタンパクに対して、完全ゲノムが核酸レベルで73%を超える、好ましくは74%を超えるホモロジーを示すか、または、ヌクレオチド位置7932～8271間のNS5領域が核酸レベルで75.4%を超えるホモロジーを示すか、または、完全HCVポリタンパクがアミノ酸レベルで78%を超えるホモロジーを示すか、または、アミノ酸位置2645～2757間のNS5領域がアミノ酸レベルで80%を超えるホモロジーを示すHCV単離体のグループに対応する（ここで、該ナンバリングは、HCV-J単離体（Kato et al., 1990）の長いHCVポリタンパクの最初のATGコドンまたは最初のメチオニンで始まる）。HCVの異なるタイプに属する単離体は、完全ゲノムに関して、核酸レベルで74%未満、好ましくは73%未満、アミノ酸レベルで78%未満のホモロジーを示す。同一タイプに属する単離体は、通常、同一サブタイプに属する場合、核酸レベルで約90～99%、アミノ酸レベルで95～96%のホモロジーを示し、同一タイプに属するが異なるサブタイプに属する単離体は、好ましくは、核酸レベルで約76%～82%（さらに詳しくは、約77%～80%）、アミノ酸レベルで85～86%のホモロジーを示す。

## 【0029】

さらに好ましくは、HCVタイプの定義は、以下に詳述するように、算出されたヌクレオチド距離に従ってHCV単離体の分類により推断される：

## 【0030】

（1）ヌクレオチド7935～8274間（Choo et al., 1991）または8261～8

10

20

30

40

50

600間 (Kato et al., 1990) または8342～8681間 (Okamoto et al., 1991) のNS5B領域における核酸配列の系統発生的分析に基づいて、同一HCVタイプに属する単離体は、0.34未満、一般的には0.33未満、さらに一般的には0.32未満のヌクレオチド距離を示し、同一サブタイプに属する単離体は、0.135未満、一般的には0.13未満、さらに一般的には0.125未満、一般的には0.0003～0.1151の範囲のヌクレオチド距離を示し、その結果、同一タイプに属するが異なるサブタイプに属する単離体は、0.135～0.34の範囲、一般的には0.1384～0.2977の範囲、さらに一般的には0.15～0.32の範囲のヌクレオチド距離を示し、異なるHCVタイプに属する単離体は、0.34より大きい、一般的には0.35より大きい、さらに一般的には0.358より大きい、さらに一般的には0.3581～0.6670の範囲のヌクレオチド距離を示す。  
10

## 【0031】

(2) ヌクレオチド378～957間のコア/E1領域における核酸配列の系統発生的分析に基づいて、同一HCVタイプに属する単離体は、0.38未満、一般的には0.37未満、さらに一般的には0.364未満のヌクレオチド距離を示し、同一サブタイプに属する単離体は、0.17未満、一般的には0.16未満、さらに一般的には0.15未満、さらに一般的には0.135未満、さらに一般的には0.134未満のヌクレオチド距離を示し、その結果、同一タイプに属するが異なるサブタイプに属する単離体は、0.15～0.38の範囲、一般的には0.16～0.37の範囲、さらに0.17～0.36の範囲、さらに一般的には0.133～0.379の範囲のヌクレオチド距離を示し、異なるHCVタイプに属する単離体は、0.34、0.35、0.36より大きい、一般的には0.365より大きい、さらに一般的には0.37より大きいヌクレオチド距離を示す。  
20

## 【0032】

## 【表2】

第2表：分子進化距離

領域	コア/E1 579bp	E1 384bp	NS5B 340bp	NS5B 222bp
単離体*	0.0017～0.1347 (0.0750±0.0245)	0.0026～0.2031 (0.0969±0.0289)	0.0003～0.1151 (0.0637±0.0229)	0.000～0.1323 (0.0607±0.0205)
サブタイプ*	0.1330～0.3794 (0.2786±0.0363)	0.1645～0.4869 (0.3761±0.0433)	0.1384～0.2977 (0.2219±0.0341)	0.117～0.3538 (0.2391±0.0399)
タイプ*	0.3479～0.6306 (0.4703±0.0525)	0.4309～0.9561 (0.6308±0.0928)	0.3581～0.6670 (0.4994±0.0495)	0.3457～0.7471 (0.5295±0.0627)

第2表 \* PHYLIPプログラムDNADISTによって得られた数字は、最小から最大まで（平均±標準偏差）として表される。同一サブタイプに属する単離体（「単離体」）、同一タイプの異なるサブタイプに属する単離体（「サブタイプ」）、および異なるタイプに属する単離体（「タイプ」）についての系統発生的距離が示される。  
30

## 【0033】

入手可能な配列の比較系統発生的分析において、ゲノムの種々の領域についての分子進化距離の範囲を、系統発生推論パッケージPHYLIPバージョン3.5cのDNAIDI  
40

ST プログラム (Felsenstein, 1993) による 19, 781 ペアワイス比較に基づいて算出した。結果は、第2表に示されており、各領域において得られた距離の大部分がある種の単離体の分類に適合しているが、340 bp NS5B 領域において得られた範囲のみが重複せず、したがって決定的であることを示す。しかしながら、本発明で行われたように、所定の単離体の最終分類前に少なくとも2つの領域から配列情報を得るのが好ましい。

【0034】

HCV の種々のタイプへの番号の付与および HCV 命名は、種々のタイプの発見年代順に基づいている。本発明において用いられるナンバリングシステムは、国際的な協定またはガイドラインによって変動するかもしれない。例えば、「タイプ4」が「タイプ5」または「タイプ6」に変わるかもしれない。タイプおよびサブタイプおよび単離体の間の任意に選択された境界距離もまた、国際的なガイドラインまたは協定によって変わる対象である。したがって、タイプ7a、8a、8b、9a は、例えば、将来、6b、6c、6d および 6d と称されるかもしれない；遺伝子型3との関係を示すタイプ10a は、10a の代わりに 3g と記されるかもしれない。

【0035】

「サブタイプ」なる用語は、同一グループの他の単離体のゲノムの対応する部分に対して、完全ポリタンパクが核酸およびアミノ酸レベルで共に 90% より大きなホモロジーを示すか、またはヌクレオチド位置 7932 ~ 8271 間の NS5 領域が核酸レベルで 90% より大きなホモロジーを示す HCV 単離体のグループに対応する（ここで、ナンバリングは、HCV ポリタンパクの開始コドンのアデニン残基で始まる）。HCV の同一タイプに属するが異なるサブタイプに属する単離体は、核酸レベルで 74% より大きく、アミノ酸レベルで 78% より大きなホモロジーを示す。

【0036】

E1 領域、E2 領域および NS4 領域などの非常に変化し得る領域がポリタンパクの完全ゲノムの平均ホモロジーよりも低いホモロジーを示すことが分かる。

これらの基準を用いて、HCV 単離体を少なくとも 11 種類のタイプに分類することができる。タイプ1、2、3、4 および 7 において、いくつかのサブタイプを明確に識別できる；5'UR およびコード領域のホモロジーに基づいて 1a、1b、1c、1d、1e、1f、1g、2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2k、2l、3a、3b、3c、3d、3f、3g、4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i、4j、4k、4l、4m、7a、7c および 7d。報告された単離体および本発明の分類システムによるそれらの提案された分類ならびに他の提案された分類のほとんどの概観を第3表に示す。

【0037】

10

20

30

【表3】

第3表  
HCV分類

OKA-MOTO	MORI	CHA	NAKAO	プロトタイプ	
1 a	I	I	P t	G I	HCV-1、HCV-H、HC-J 1
1 b		II	K I	G II	HCV-J、HCV-BK、HCV-T
					,
					H C - J K 1 、 H C - J 4 、 H C V - C
					H I N A
1 c					HC-G 9
2 a	III	III	K 2 a	G III	HC-J 6
2 b	IV	IV	K 2 b	G III	HC-J 8
2 c					S 8 3 、 A R G 6 、 A R G 8 、 I 1 0 、
					T 9 8 3
2 d					N E 9 2
3 a	V	V	K 3	G IV	B R 3 6 、 B R 5 6 、 H D 1 0 、 N 2 L
					1 、 B R 3 3 、 T a 、 E - b 1
3 b		VI	K 3	G IV	H C V - T R 、 T b 、 N E 1 3 7
3 c					N E 4 8
3 d					N E 2 7 4
3 e					N E 1 4 5
3 f					N E 1 2 5
4 a					Z 4 、 G B 8 0 9 - 4
4 b					Z 1
4 c					G B 1 1 6 、 G B 3 5 8 、 G B 2 1 5 、
					Z 6 、 Z 7
4 d					D K 1 3
4 e					G B 8 0 9 - 2 、 C A M 6 0 0 、 C A M
					7 3 6
4 f					C A M 6 2 2 、 C A M 6 2 7
4 g					G B 5 4 9
4 h					G B 4 3 8
4 i					C A R 4 / I 2 0 5
4 j					C A R 1 / 9 0 5
5 a					G V S A 3 、 S A 4 、 S A 1 、 S A 7 、
					S A 1 1 、 B E 9 5
6 a					H K 1 、 H K 2 、 H K 3 、 H K 4 、 V N
					1 1

第3表 種々の著者によって分類された既知のHCVタイプおよびサブタイプの概観

40

## 【0038】

「相補体 (complement)」なる用語は、所定の配列と相補的であり、かつ、所定の配列にハイブリダイズすることができるヌクレオチド配列を表す。

## 【0039】

本発明の組成物は、多くの組合せからなり得る。例えば、本発明の組成物は、同一領域からの2つ（またはそれ以上）の核酸または、同一単離体についてまたは異なる単離体について、各々異なる領域からの2つ（または

50

それ以上)の核酸、

または同一領域および少なくとも2つの異なる領域からの核酸(同一単離体についてまたは異なる単離体について)

からなり得る。

【0040】

本発明は、特に、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103～105から選択された配列を有する前記定義のポリ核酸、または、第5表に示しているHCVサブタイプまたはタイプに固有であり、かつ、既知のHCVポリ核酸と異なる少なくとも1つのヌクレオチドを含有する該ポリ核酸の一部、またはその相補体に関する。 10

【0041】

さらに詳しくは、本発明は、5'UR、コア/E1領域、NS4領域またはNS5B領域をコードする前記定義のポリ核酸またはその一部に関する。

【0042】

さらに詳しくは、本発明は、cDNA配列である前記定義のポリ核酸に関する。

【0043】

主にオリゴヌクレオチドの末端(3'または5'のいずれか)での1以上のヌクレオチドの欠失および/または挿入、特に、1以上のコドンの挿入または欠失、またはいくつかの可欠ヌクレオチド(すなわち、HCVの異なる遺伝子型間で識別するのに不可欠ではないヌクレオチド)の他のヌクレオチド(修飾ヌクレオチドおよび/またはイノシンを含む)による置換(例えば、タイプ1または2配列は、例えば図1および2に示されるようにタイプ1または2配列のいくつかのヌクレオチドをタイプ7のタイプ特異的ヌクレオチドと置換することによってタイプ7配列に修飾される)を含有する、前記配列番号で与えられるヌクレオチド配列から選択されるポリ核酸の配列変異体も本発明の範囲内に含まれる。 20

【0044】

本発明の特に好ましい変異体ポリ核酸としては、ストリンジエントな条件下、本発明のポリ核酸配列とハイブリダイズする配列が挙げられる。特に、前記のような本発明のポリ核酸と高いホモロジー(類似性)を示す配列、特に、本発明のポリ核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%またはそれ以上相同である配列が挙げられる。好ましくは、該配列は、ポリ核酸配列の初期ヌクレオチドの20%未満、15%未満、10%未満または5%未満の変異を有するであろう。 30

【0045】

配列番号によって示される配列と相同である本発明のポリ核酸配列は、配列特異的プライマーによる增幅、多少ストリンジエントな条件下での配列特異的プローブとのハイブリダイゼーション、血清スクリーニング方法またはLiPA分類システムを介してなどの当該技術分野で知られている技術に従って特徴付けられ、単離することができる。 40

【0046】

本発明の他の好ましい変異体ポリ核酸としては、本発明の前記ポリ核酸と比較して遺伝暗号の縮重の結果として余分である配列が挙げられる。したがって、これらの変異体ポリ核酸配列は、それらが誘導されるポリ核酸と同一のアミノ酸配列をコードするであろう。

【0047】

本明細書に記載のタイプ1サブタイプ1d、1e、1fまたは1g単離体；タイプ2サブタイプ2e、2f、2g、2h、2i、2kまたは2l単離体；タイプ3サブタイプ3g単離体；タイプ4サブタイプ4k、4lまたは4m単離体；タイプ7サブタイプ7a、7cまたは7d単離体；タイプ9、タイプ10またはタイプ11単離体から容易に得ることができる5'非コード領域配列も本発明の範囲内に含まれる。かかる配列は、Stuyver et al. (1993)によって開示されているようなタイプ特異的および/またはサブタイプ特 50

異的ハイブリダイゼーションアッセイのために用いることができるタイプ特異的またはサブタイプ特異的モチーフを含有してよい。

【0048】

本実施例、図面および配列リストに記載されていない領域からの前記ゲノムのポリ核酸配列は、本発明の図1に示されるこれらの新規ゲノムの配列から適切なプライマーを用いる増幅技術などの当該技術分野で知られている技術のいずれによっても得ることができる。

【0049】

本発明は、前記定義のポリ核酸の一部からなるオリゴヌクレオチドプライマーであって、該プライマーが誘導される遺伝子型に属するあるHCV単離体の核酸を特異的に増幅させるためのプライマーとして機能することができるオリゴヌクレオチドプライマーにも関する。

【0050】

「プライマー」なる用語は、コピーしようとする核酸鎖と相補的であるプライマー伸長産生物の合成のための開始点として作用する能力を有する一本鎖DNAオリゴヌクレオチド配列を意味する。該プライマーの長さおよび配列は、該伸長産生物の合成をプライムさせるようなものでなければならない。好ましくは、該プライマーは、約5～50ヌクレオチドである。特異的な長さおよび配列は、必要とされるDNAまたはRNA標的の複雑さならびに温度およびイオン強度などのプライマーの使用条件に依存するであろう。

【0051】

増幅プライマーが適正な増幅を保証するために対応する鑄型配列と正確に適合しなくてよいということは、文献(Kwok et al., 1990)に詳細に開示されている。

【0052】

用いられる増幅法は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR; Saiki et al., 1988)、リガーゼ連鎖反応(LCR; Landgren et al., 1988; Wu & Wallace, 1989; Barany, 1991)、核酸配列をベースとする増幅(NASBA; Guatelli et al., 1990; Compton, 1991)、転写をベースとする増幅システム(TAS; Kwok et al., 1989)、鎖置換増幅(SDA; Duck, 1990; Walker et al., 1992)またはQレプリカーゼによる増幅(Lizardi et al., 1988; Lomeli et al., 1989)またはプライマー伸長を用いて核酸分子を増幅させるための他の適切な方法であってもよい。増幅の間、増幅産生物は、好都合には、標識プライマーを用いるかまたは標識ヌクレオチドを取り込むことによって標識することができる。標識は、同位体(32P、35Sなど)であってもまたは非同位体(ビオチン、ジゴキシゲニンなど)であってもよい。増幅反応は、20～70回、好都合には、25～45回繰り返す。

【0053】

本発明は、前記ポリ核酸の一部からなるオリゴヌクレオチドプローブであって、該ヌクレオチド配列を含有するHCV核酸の特異的検出および/またはそのタイプおよび/またはサブタイプへの分類のためのハイブリダイゼーションプローブとして機能することができ、出来る限り標識化されているかまたは固体基質に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブにも関する。

【0054】

「プローブ」なる用語は、検出しようとするHCV遺伝子型の標的配列と相補的である配列を有する一本鎖配列特異的オリゴヌクレオチドを意味する。

【0055】

好ましくは、これらのプローブは、約5～50ヌクレオチド長、より好ましくは約10～25ヌクレオチドである。

【0056】

「固体支持体」なる用語は、オリゴヌクレオチドプローブを結合することができる基質を意味することができる。ただし、そのハイブリダイゼーション特徴を保持し、ハイブリダイゼーションのバックグラウンドレベルは低いままである。通常、固体基質は、マイク

10

20

30

40

50

ロタイターブレート、膜（例えば、ナイロンまたはニトロセルロース）またはマイクロスフェア（ビーズ）であろう。該膜への適用または固定前に、固定を容易にするかまたはハイブリダイゼーション効率を改良するために核酸プローブを修飾するのが好都合である。かかる修飾は、ホモポリマーテーリング、脂肪族基、NH<sub>2</sub>基、SH基、カルボン酸基のような種々の反応性基とのカップリング、またはビオチンもしくはハプテンとのカップリングを包含する。

【0057】

本発明は、前記定義のプライマーを含有してなることを特徴とするHCVの遺伝子型の決定に用いるための診断用キットに関する。

【0058】

本発明は、前記定義のプローブを含有してなることを特徴とするHCVの遺伝子型の決定に用いるための診断用キットに関する。

【0059】

本発明は、プローブが固体基質に結合されている、前記定義の診断用キットにも関する。

【0060】

本発明は、一群のプローブが固体基質上で特異的な位置に結合される、前記定義の診断用キットにも関する。

【0061】

本発明は、固体支持体が膜ストリップであり、プローブが平行線の形で膜に結合されている前記定義の診断用キットにも関する。

【0062】

本発明は、また、  
(i) 試料核酸を出来る限り抽出し、  
(ii) 該核酸を、前記定義の少なくとも1つのプライマーを用いて増幅させ、  
(iii) 増幅した核酸を検出すること  
からなることを特徴とする、生物学的試料中に存在するHCV核酸の検出方法にも関する。

【0063】

本発明は、また、  
(i) 試料核酸を出来る限り抽出し、  
(ii) 該核酸を、前記定義の少なくとも1つのプライマーまたはユニバーサルHCVプライマーを用いて出来る限り増幅させ、  
(iii) 該生物学的試料の核酸を、出来る限り変性条件下、前記定義の1つ以上のプローブを用いて適切な条件下でハイブリダイズさせ（ここで、該プローブは、好ましくは、固体基質に結合されている）、  
(iv) 適切な条件下で出来る限り洗浄し、  
(v) 形成されたハイブリッドを検出すること  
からなることを特徴とする、生物学的試料中に存在するHCV核酸の検出方法にも関する。

【0064】

本発明は、また、  
(i) 試料核酸を出来る限り抽出し、  
(ii) 該核酸を、前記定義の少なくとも1つのプライマーを用いて特異的に増幅させ、  
(iii) 増幅した核酸を検出すること  
からなる、生物学的試料中に存在する1以上のHCV遺伝子型の存在の検出方法にも関する。

【0065】

本発明は、また、  
(i) 試料核酸を出来る限り抽出し、

(ii) 該核酸を、前記定義の少なくとも1つのプライマーまたはユニバーサルHCVプライマーを用いて出来る限り増幅させ、

(iii) 該生物学的試料の核酸を、出来る限り変性条件下で、前記定義の1以上のプローブを用いて適切な条件下でハイブリダイズさせ(ここで、該プローブは、好ましくは、固体基質に結合されている)、

(iv) 適切な条件下で出来る限り洗浄し、

(v) 形成されたハイブリッドを検出し、

(vi) 観察されたハイブリダイゼーションパターンから存在する1以上のHCV遺伝子型の存在を推断すること

からなることを特徴とする、生物学的試料中に存在する1以上のHCV遺伝子型の存在の検出方法にも関する。

#### 【0066】

本発明は、プローブが前記定義のようにさらに特徴付けられる、前記定義の方法にも関する。

#### 【0067】

本発明は、核酸が増幅の間または後に標識される、前記定義の方法にも関する。

#### 【0068】

好ましくは、この技術は、5'非コード領域、コア領域またはNS5B領域において行われる。

#### 【0069】

「核酸」なる用語は、分析鎖と記されることもあり、一本鎖または二本鎖核酸分子に相当する。この分析鎖は、好ましくは、正または負のストランドRNA、cDNAまたは増幅cDNAである。

#### 【0070】

「生物学的試料」なる用語は、HCV核酸配列を含有する生物学的試料(組織または液体)を意味し、特に、血清試料または血漿試料を意味する。

#### 【0071】

「ユニバーサルHCVプライマー」なる用語は、HCVゲノムの保存される領域に相補的なオリゴヌクレオチド配列を意味する。

#### 【0072】

「適切な」ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件は、ストリンジエントであると解され、当該技術分野で一般に知られている(例えば、Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982)。

#### 【0073】

しかしながら、これらのプローブは、充分な特異性を得るために、ハイブリダイゼーション溶液(SSC、SSPEなど)に従って、それらの適切な温度でハイブリダイズされるべきである。

#### 【0074】

「標識された」なる用語は、標識核酸の使用を意味する。これは、Saiki et al.(1988)またはBej et al.(1990)によって開示されているような増幅のポリメラーゼ工程の間に取り込まれる標識ヌクレオチドの使用、標識プライマーの使用または当業者に知られている他の方法による使用を含む。

#### 【0075】

本発明の方法は、前記定義のプローブを以下の要素:

核酸がハイブリダイゼーションのために利用され得る生物学的試料、

または生物学的試料に含有される精製した核酸、

または精製した核酸から誘導された単一コピー、

または精製した核酸から誘導された増幅コピー

のうちの1つと接触させる工程からなる(ここで、該要素または該プローブは、固体基質に結合されている)。

10

20

30

40

50

## 【0076】

「観察されたハイブリダイゼーションパターンから存在する1以上のHCV遺伝子型の存在を推断すること」なる表現は、オリゴヌクレオチドプローブの一団の結合パターンを分析することによる試料中のHCVゲノムの存在の同定を意味する。單一プローブは、試料中のHCVゲノムの存在または不在に関する有用な情報を提供する。他方、HCVゲノムの変異は、実際に分散されており、特異的HCVゲノムを固有に同定できるいづれか1つのプローブであるのは非常に稀である。むしろ、HCV遺伝子型の同一性は、異なるHCVゲノムの（異なる）セグメントに対して特異的であるオリゴヌクレオチドプローブの一団の結合パターンから推断される。これらのオリゴヌクレオチドプローブの選択に依存して、各既知のHCV遺伝子型は、プローブの特異的組合せの使用による特異的なハイブリダイゼーションパターンに対応するであろう。各HCV遺伝子型は、オリゴヌクレオチドプローブの選択に依存して、同一プライマーを用いて増幅された他のHCV遺伝子型と区別され得るであろう。1以上の未知のHCV配列を含有する試料についての有効にハイブリダイズするプローブの発生パターンの、予想されるハイブリダイゼーションパターンのスキームとの比較により、該試料中に存在するHCV遺伝子型が明らかに推断される。

10

## 【0077】

したがって、本発明は、1以上のハイブリダイゼーションプローブが配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103もしくは105または前記定義のその配列変異体から選択される前記定義の方法に関する。

20

## 【0078】

増幅HCVゲノムをお互いに区別するために、標的ポリ核酸を、HCVポリ核酸中に位置するHCV遺伝子型領域（固有の領域）を標的とする1組の配列特異的DNAプローブにハイブリダイズさせる。

30

## 【0079】

これらのプローブのほとんどは、HCV遺伝子型の最もタイプまたはサブタイプ特異的な領域を標的とするが、いくつかは、2以上のHCV遺伝子型とのハイブリダイゼーションを生じることができる。

30

## 【0080】

これらのプローブは、充分な特異性を得るためにには、ハイブリダイゼーション溶液（SSC、SSPEなど）に従って、それらの適切な温度でストリンジェントにハイブリダイズされるべきである。しかしながら、DNAプローブをわずかに修飾することによって、それらの末端（3'または5'のいづれか）で1個または数個のヌクレオチドを附加または欠失するかまたはいくつかの可欠ヌクレオチド（すなわち、タイプ間で識別するのに不可欠ではないヌクレオチド）を他のヌクレオチド（すなわち、修飾ヌクレオチドまたはイノシンを含む）によって置換することによって、これらのプローブまたはその変異体は、同一ハイブリダイゼーション条件（すなわち、同一温度および同一ハイブリダイゼーション溶液）下で特異的なハイブリダイゼーションを生じることができる。プローブの使用量（濃度）を変化させることもまた、より特異的なハイブリダイゼーション結果を得るのに有益である。これに関連して、同一の長さのプローブは、それらのGC含量に関係なく、TMACT溶液（Jacobs et al., 1988）中でほぼ同一温度で特異的にハイブリダイズするであろう。

40

## 【0081】

試料中、オリゴヌクレオチドプローブと核酸配列との間で形成されたハイブリッドを検出するという本発明の目的のための好適なアッセイ方法は、例えば、慣用のドット・プロット・フォーマット、サンドイッチハイブリダイゼーションまたはリバースハイブリダイゼーションなどの当該技術分野で知られているアッセイフォーマットからなる。例えば、該検出は、ドット・プロット・フォーマットを用い、非標識増幅試料を膜に結合させ、該

50

膜を好適なハイブリダイゼーション条件および洗浄条件下で少なくとも1つの標識プローブと一体化させ、結合したプローブの存在をモニターすることによって行うことができる。

【0082】

別の好ましい方法は、増幅配列が標識を含有する「リバース」ドット・プロット・フォーマットである。このフォーマットでは、非標識オリゴヌクレオチドプローブは、固体支持体に結合され、適当なストリンジエントハイブリダイゼーション条件および次なる洗浄条件下で標識試料に暴露される。試料の核酸と本発明のオリゴヌクレオチドプローブとの間のハイブリッドの形成を頼みにする他のアッセイも用いることができると解されるべきである。

10

【0083】

好都合な具体例によると、生物学的試料中に含有される1以上のHCV遺伝子型を検出するプロセスは、生物学的試料から誘導された増幅HCV核酸コピーを、固体支持体上に平行線の状態に固定したオリゴヌクレオチドプローブと接触させる工程からなる。

【0084】

この好都合な方法によると、該プローブは、ライン・プローブ・アッセイ(LiPA)フォーマットにおいて固定される。これは、好都合にはいくつかのオリゴヌクレオチドプローブ(負または正の対照オリゴヌクレオチドを含む)を平行線状に適用することができる膜ストリップを用いるリバースハイブリダイゼーションフォーマット(Saiki et al., 1989)である。

20

【0085】

したがって、本発明は、平行線の形に支持体上に結合した1以上の前記プローブを表面上に担持する固体支持体、好ましくは膜ストリップに関する。

【0086】

LiPAは、非常に迅速かつ使用者にやさしいハイブリダイゼーション試験である。結果は、増幅開始から4時間後に測定することができる。通常非同位体標識を増幅産生物中に取り込む増幅、およびアルカリ変性の後、増幅産生物を膜上でプローブと接触させ、約1~1.5時間、ハイブリダイゼーションを行い、ハイブリダイズしたポリ核酸を検出す。生じたハイブリダイゼーションパターンから、視覚的に、しかし好ましくは専用のソフトウェアを用いて、HCVタイプを導き出すことができる。LiPAフォーマットは、市販のスキャニング装置と完全に適合しており、したがって、結果の自動解釈を非常に信頼できるものにする。これらの利点全ては、ルーチン設定においてLiPAフォーマットをHCV検出に使い易いものにしている。該LiPAフォーマットは、異なるHCV遺伝子型の存在を検出するのに特に優れている。

30

【0087】

本発明は、また、以下の工程：

前記定義のプロセスにより生物学的試料中に存在するヌクレオチドがいずれのHCV遺伝子型に属するかを決定し、

第3表において定義されるものに適合したハイブリダイゼーションパターンを生じない試料が見られる場合、決定しようとする新規HCV遺伝子型の異常にハイブリダイズするプローブに対応するHCVゲノム配列の部分を配列決定すること

40

からなる、既知のHCVゲノムとは異なる新規HCV遺伝子型の検出および同定方法にも関する。

【0088】

本発明は、本発明のポリ核酸の製造方法にも関する。これらの方法としては、ポリ核酸を製造するための当該技術分野で知られている方法が挙げられる(例えば、Agarwal et al. 1972, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl. 11:451によって開示されているオリゴヌクレオチド合成のためのホスホジエステル法、Hsiung et al. 1979, Nucleic Acid Res. 6:1371のホスホトリエステル法、またはBaeucage et al. 1981, Tetrahedron Letters 22:1859-1862の自動ジエチルホスホロアミダイト法)。別法としては、本発明のポリ核酸は、天然

50

またはクローン化DNAまたはRNAの単離フラグメントである。さらに、本発明のオリゴヌクレオチドは、種々の製造会社によって販売されている市販の装置で自動的に合成してもよい。

【0089】

本発明は、特に、前記ポリ核酸によってコードされたアミノ酸配列を有するポリペプチド、または、第5表において定義されたHCVサブタイプもしくはタイプのうちの少なくとも1つに固有であり、かつ、既知のHCVタイプまたはサブタイプと異なる少なくとも1つのアミノ酸を含有するその一部、または、実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログにも関する。

【0090】

「ポリペプチド」なる用語は、アミノ酸のポリマーを意味し、産生物の特定の長さを意味しない；したがって、ペプチド、オリゴペプチドおよびタンパクは、該ポリペプチドの定義の範囲内に含まれる。この用語は、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化などを意味しないかまたは除外する。例えば、アミノ酸の1以上のアナログ（例えば、非天然アミノ酸、PNAなどを含む）を含有するポリペプチド、天然および非天然の置換された結合および当該技術分野で知られている他の修飾を有するポリペプチドは、この定義の範囲内に含まれる。

【0091】

「固有」なる用語は、前記されている。

【0092】

本明細書および請求の範囲の全体にわたって用いる場合、「生物学的に等価」とは、組成物が前記および以下に定義する本発明のタンパク（ポリペプチド）またはペプチドと免疫学的に等価であることを意味する。

【0093】

タンパクおよびペプチドの記載を確実にするために本明細書および請求の範囲の全体にわたって用いる場合、「実質的に相同」とは、アミノ酸配列における本発明のタンパクまたはペプチドに対するホモロジーの程度を意味する。好ましくは、ホモロジーの程度は、90を超える、好ましくは95を超える、タンパクの特に好ましいグループは、本発明のタンパクまたはペプチドと99を超えて相同である。

【0094】

本発明のタンパクまたはペプチドを記載するために本明細書または請求の範囲の全体にわたって用いる場合、「アナログ」としては、1以上の残基が生物学的に等価な残基で保存的に置換された本明細書に詳細に示される配列と実質的に同一のアミノ酸残基配列を有するタンパクまたはペプチドが挙げられる。保存的置換の例としては、イソロイシン、バリン、ロイシンまたはメチオニンなどの1つの極性（疎水性）残基の他の残基との置換、アルギニンとリシンとの間、グルタミンとアスパラギンとの間、グリシンとセリンとの間のような1つの極性（親水性）残基の他の残基との置換、リシン、アルギニンまたはヒスチジンなどの1つの塩基性残基の他の残基との置換、またはアスパラギン酸またはグルタミン酸などの1つの酸性残基の他の残基との置換が挙げられる。本発明の突然変異の例は、第4表に見ることができる。

【0095】

「保存的置換」なるフレーズは、得られたタンパクまたはペプチドが本発明のタンパクまたはペプチドと生物学的に等価であることを条件に、非誘導残基の代わりに化学的に誘導された残基の使用を含む。

【0096】

「化学的誘導体」とは、官能性側鎖基の反応によって化学的に誘導された1以上の残基を有するタンパクまたはペプチドを意味する。このように誘導された分子の例としては、限定されないが、遊離アミノ基が誘導されてアミン塩酸塩を形成する分子、p-トルエンスルホニル基、カルボベンゾキシル基、t-ブチルオキシカルボニル基、クロルアセチル基またはホルミル基が挙げられる。遊離カルボキシル基は、誘導されて、塩、メチルおよ

10

20

30

40

50

びエチルエステルもしくは他のタイプのエステルまたはヒドラジドを形成する。遊離ヒドロキシル基は、誘導されて、O-アシルまたはO-アルキル誘導体を形成する。ヒスチジンのイミダゾール窒素は、誘導されて、N-イムベンジルヒスチジンを形成する。20の標準的なアミノ酸の1以上の天然アミノ酸誘導体を含有するタンパクまたはペプチドも化学的誘導体として挙げられる。例えば：4-ヒドロキシプロリンは、プロリンの代わりに用いられる；5-ヒドロキシリシンは、リシンの代わりに用いられる；3-メチルヒスチジンは、ヒスチジンの代わりに用いられる；ホモセリンは、セリンの代わりに用いられる；オルニチンは、リシンの代わりに用いられる。本発明のタンパクまたはペプチドとしては、配列が本明細書に示されているペプチドの配列と比較して残基の1以上の付加および/または欠失または残基を有するタンパクまたはペプチドも、該ペプチドが本発明のタンパクまたはペプチドと生物学的に等価である限り含まれる。10

#### 【0097】

アミノ酸配列のレベルで、少なくとも1つのアミノ酸差異（既知のHCVアミノ酸配列に関する）は、充分に本発明の一部であり、これが、本発明のポリペプチドが、コードされたポリタンパクにおけるアミノ酸差異を含む少なくとも1つのヌクレオチド差異（既知のHCVポリ核酸配列に関する）を有するポリ核酸に対応することを意味する。

#### 【0098】

NS4領域およびコア領域は、例えば特許出願EP-A-0 489 968において特徴付けられているいくつかのエピトープを含有することが知られており、E1タンパクは、ウイルスエンベロープの一部として免疫攻撃されると予想され、かつ、エピトープを含有すると予想され、本明細書に記載している新しいタイプおよびサブタイプのNS4エピトープ、コアエピトープおよびE1エピトープは、従前に知られている遺伝子型に存在するエピトープとは一貫して異なるであろう。これは、Simmonds et al. (1993c) およびStuyver et al. (1993b) およびPCT/EP94/01323に開示されているNS4合成ペプチドのタイプ特異性およびMaertens et al. (1994) に開示されている組換えE1タンパクのタイプ特異性によって例示される。20

#### 【0099】

本発明のペプチドは、好ましくは、少なくとも3個、好ましくは、4個、5個の隣接するHCVアミノ酸、6個、7個、好ましくは少なくとも8個の隣接するHCVアミノ酸、少なくとも10個または少なくとも15個（例えば、少なくとも9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、30個、35個、40個、45個、50個またはそれ以上）のアミノ酸を含有する。30

#### 【0100】

【表4】

第4表

アミノ酸	同義の基
Ser (S)	Ser, Thr, Gly, Asn
Arg (R)	Arg, His, Lys, Glu, Gln
Leu (L)	Leu, Ile, Met, Phe, Val, Tyr
Pro (P)	Pro, Ala, Thr, Gly
Thr (T)	Thr, Pro, Ser, Ala, Gly, His, Gln
Ala (A)	Ala, Pro, Gly, Thr
Val (V)	Val, Met, Ile, Tyr, Phe, Leu, Val
Gly (G)	Gly, Ala, Thr, Pro, Ser
Ile (I)	Ile, Met, Leu, Phe, Val, Ile, Tyr
Phe (F)	Phe, Met, Tyr, Ile, Leu, Trp, Val
Tyr (Y)	Tyr, Phe, Trp, Met, Ile, Val, Leu
Cys (C)	Cys, Ser, Thr, Met
His (H)	His, Gln, Arg, Lys, Glu, Thr
Gln (Q)	Gln, Glu, His, Lys, Asn, Thr, Arg
Asn (N)	Asn, Asp, Ser, Gln
Lys (K)	Lys, Arg, Glu, Gln, His
Asp (D)	Asp, Asn, Glu, Gln
Glu (E)	Glu, Gln, Asp, Lys, Asn, His, Arg
Met (M)	Met, Ile, Leu, Phe, Val

第4表 前記定義のアナログ（突然変異体）の基礎をなすアミノ酸置換の概観

## 【0101】

本発明のポリペプチド、特に該フラグメントは、古典的な化学合成によって製造することができる。

## 【0102】

該合成は、均質溶液または固相において行うことができる。

## 【0103】

例えば、用いることができる均質溶液における合成技術は、E.Wunshによって編集された「Methode der organischen chemie」なる題名の本（vol.15-1 et II. THIEME, Stuttgart 1974）においてHoubenweylによって開示されているものである。

## 【0104】

本発明のポリペプチドは、「Solid phase peptide synthesis」なる題名の本（IRL Press, Oxford, 1989）においてAthertonおよびShepardによって開示されている方法に従って固相において製造することもできる。

## 【0105】

本発明のポリペプチドは、Maniatis et al. ( Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982) によって開示されている組換えDNA技術によって製造することができる。

## 【0106】

本発明は、特に、アミノ酸配列において以下のアミノ酸残基のうち少なくとも1つを含有してなる前記定義のポリペプチド、または第5表において定義されるHCVサブタイプまたはタイプのうち少なくとも1つに固有であり、かつ、既知のHCVタイプまたはサブタイプと異なる少なくとも1つのアミノ酸を含有するその一部、または、該ポリペプチドもしくはその一部と実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログに関する：I

10

20

30

40

50

15、C 3 8、V 4 4、A 4 9、Q 4 3、P 4 9、Q 5 5、A 5 8、S 6 0 または D 6 0  
 、E 6 8 または V 6 8、H 7 0、A 7 1 または Q 7 1 または N 7 1、D 7 2、H 8 1、H  
 1 0 1、D 1 0 6、S 1 1 0、L 1 3 0、I 1 3 4、E 1 3 5、L 1 4 0、S 1 4 8、T  
 1 5 0 または E 1 5 0、Q 1 5 3、F 1 5 5、D 1 5 7、G 1 6 0、E 1 6 5、I 1 6 9  
 、F 1 8 1、L 1 8 6、T 1 9 0、T 1 9 2 または I 1 9 2 または H 1 9 2、I 1 9 3、  
 A 1 9 5、S 1 9 6、R 1 9 7 または N 1 9 7 または K 1 9 7、Q 1 9 9 または D 1 9 9  
 または H 1 9 9、N 1 9 9、F 2 0 0 または T 2 0 0、A 2 0 8、I 2 1 3、M 2 1 6 または  
 S 2 1 6、N 2 1 7 または S 2 1 7 または G 2 1 7 または K 2 1 7、T 2 1 8、I 2  
 1 9、A 2 2 2、Y 2 2 3、I 2 3 0、W 2 3 1 または L 2 3 1、S 2 3 2 または H 2 3  
 2 または A 2 3 2、Q 2 3 3、E 2 3 5 または L 2 3 5、F 2 3 6 または T 2 3 6、F 2  
 3 7、L 2 4 0 または M 2 4 0、A 2 4 2、N 2 4 4、N 2 4 9、I 2 5 0 または K 2 5  
 0 または R 2 5 0、A 2 5 2 または C 2 5 2、A 2 5 4、I 2 5 5 または V 2 5 5、D 2  
 5 6 または M 2 5 6、E 2 5 7、E 2 6 0 または K 2 6 0、R 2 6 1、V 2 6 8、S 2 7  
 2 または R 2 7 2、I 2 8 5、G 2 9 0 または F 2 9 0、A 2 9 1、A 2 9 3 または L 2  
 9 3 または W 2 9 3、T 2 9 4 または A 2 9 4、S 2 9 5、H 2 9 5、K 2 9 6 または E  
 2 9 6、Y 2 9 7 または M 2 9 7、I 2 9 9 または Y 2 9 9、I 3 0 0、S 3 0 1、P 3  
 1 6、S 2 6 4 6、A 2 6 4 8、G 2 6 4 9、A 2 6 5 0、V 2 6 5 2、Q 2 6 5 3、H  
 2 6 5 6 または L 2 6 5 6、D 2 6 5 7、F 2 6 5 9、K 2 6 6 3 または Q 2 6 6 3、A  
 2 6 6 7 または V 2 6 6 7、D 2 6 7 7、L 2 6 8 1、M 2 6 8 6 または Q 2 6 8 6 または  
 E 2 6 8 6、A 2 6 9 2 または K 2 6 9 2、H 2 6 9 7、I 2 7 0 7、L 2 7 0 8 または  
 Y 2 7 0 8、A 2 7 0 9、A 2 7 1 9 または M 2 7 1 9、F 2 7 2 7、T 2 7 2 8 または  
 D 2 7 2 8、E 2 7 2 9、F 2 7 3 0 または Y 2 7 3 0、I 2 7 4 1、I 2 7 4 5、V  
 2 7 4 6 または E 2 7 4 6 または L 2 7 4 6 または K 2 7 4 6、A 2 7 4 8、S 2 7 4 9  
 または P 2 7 4 9、R 2 7 5 0、E 2 7 5 1、D 2 7 5 2 または N 2 7 5 2 または S 2 7  
 5 2 または T 2 7 5 2 または V 2 7 5 2 または I 2 7 5 2 または Q 2 7 5 2、S 2 7 5 3  
 または D 2 7 5 3 または G 2 7 5 3、D 2 7 5 4、A 2 7 5 5、L 2 7 5 6 または Q 2 7  
 5 6、または R 2 7 5 7 (ここで、表記は、アミノ酸残基を一文字表記によって表す文字  
 および第1表に示すKato et al., 1990によるアミノ酸ナンバリングを表す数字からなる  
 (図2、図4および図6におけるナンバリングも参照) )。 20

## 【0107】

30

これらの固有のアミノ酸残基は、図3に示されているように新規H C Vアミノ酸配列を全ての既知のH C V配列と整列させることにより推断することができる。配列番号1～106で示される新規配列との整列は、例えば、図2、図4および図6において示される。これらの図面に示された整列が全ての既知のH C V配列と共に完成されて、前記固有の残基は、本発明の新規H C V配列のうち少なくとも1つについて実際に固有であるということを説明することは明らかである。

## 【0108】

40

本発明の固有の新規アミノ酸残基のグループの範囲内で、本発明において用いられるH C V分類システムによりH C Vの以下の新規タイプ(サブタイプ)に対して特異的である固有の残基が見いだされる:タイプ1サブタイプ1d、1e、1fまたは1g単離体;タイプ2サブタイプ2e、2f、2g、2h、2i、2kまたは2l単離体;タイプ3サブタイプ3g単離体;タイプ4サブタイプ4k、4lまたは4m単離体;タイプ7サブタイプ7a、7cまたは7d単離体;タイプ9、タイプ10またはタイプ11単離体。これらの残基を得るために、図2、図4および図6に示される整列を用いて、前記の固有の残基のタイプ特異性および/またはサブタイプ特異性を推断することができる。

## 【0109】

40

例えば、T 1 9 0 (サブタイプ1dにおいて検出された)は、190位のトレオニンを表す(図2を参照)。別の配列においては、唯一セリン(S 1 9 0)または例外的にアラニン(タイプ10aにおけるA 1 9 0)を検出することができる。

## 【0110】

50

本発明のこの具体例によるポリペプチドは、出来る限り標識されているか、または固体基質に結合されているか、またはビオチンなどの担体分子に結合されているか、または当該技術分野において知られており所定の用途（診断、治療または予防）による全ての適正なアジュバントと混合される。

【0111】

本発明は、アミノ酸配列において、前記で挙げた配列番号107～207によって表される配列のうち少なくとも1つを含有してなる前記ポリペプチド、または第5表において定義されるHCVサブタイプもしくはタイプのうち少なくとも1つに固有であるその一部、または該ポリペプチドもしくはその一部に実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログにも関する。

10

【0112】

本発明は、配列番号1～106によって表されるアミノ配列を有するポリペプチド、または第5表において定義されるHCVサブタイプもしくはタイプのうち少なくとも1つに固有であるその一部、または該ポリペプチドもしくはその一部に実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログにも関する。

【0113】

コアタンパクにおける可変領域（図2におけるV-コア）は、血清型を分類するのに有用であることが示された（Machida et al., 1992）。本発明のタイプ1サブタイプ1d、1e、1fまたは1g配列；タイプ2サブタイプ2e、2f、2g、2h、2i、2kおよび2l配列；タイプ3サブタイプ3g；タイプ4サブタイプ4k、4lまたは4m配列；タイプ7（サブタイプ7a、7cおよび7d配列）、9、10または11配列は、この領域においてタイプ特異的な特徴を示す。アミノ酸68から78までのペプチド（V-コア領域）は、本発明の配列について以下の固有の配列を示す（図2を参照）：

20

サブタイプ1dに関してはARQSDGRSWAQまたはARRSEGRSWAQ（配列番号107および108）

サブタイプ1eに関してはERRPSEGGRSWAQ（配列番号109）

サブタイプ1fに関してはARRPSEGGRSWAQ（配列番号110）

サブタイプ2kに関してはDRRTTGKSWGR（配列番号111）

サブタイプ2eに関してはDRRATGRSWGR（配列番号112）

30

サブタイプ2fに関してはDRRATGKSWGR（配列番号113）

タイプ9に関してはVRQPTGRSWGQ（配列番号114）

サブタイプ7aおよび7cに関してはVRHQQTGRTWAQ（配列番号115）

サブタイプ7dに関してはVRQNQGRTW AQ（配列番号116）

タイプ10に関してはARRTEGRSWAQ（配列番号117）

タイプ11に関してはVRRTTGRXXXXまたはVRRTTGRTW AQ（配列番号118および119）。

30

【0114】

5つのタイプ特異的可変領域（V1～V5）は、図2に示すように本発明の遺伝子型のE1アミノ酸配列を既に知られている遺伝子型と整列させた後に同定することができる。

40

【0115】

領域V1は、アミノ酸192～203を包含し、これは、E1タンパクのアミノ末端の10アミノ酸である。図2に示す以下の固有の配列を推断することができる：

サブタイプ1dに関してはHEVRNASGVYHVまたはHEVRNASGVYHL（配列番号120および121）

サブタイプ1fに関してはYEVHSTTDGYHV（配列番号122）

サブタイプ2eに関してはVEVKNTSQAYMA（配列番号123）

サブタイプ2fに関してはIQVKNNSHFYMA（配列番号124）

サブタイプ2gに関してはVQVKNTSTMYMA（配列番号125）

サブタイプ2hに関してはVQVKNTSHSYM V（配列番号126）

サブタイプ2iに関してはVQVANRSGSYMV（配列番号127）

50

サブタイプ2kに関してはV E I K N T X N T Y V L またはV E I K N T S N T Y V L (配列番号128および129)

サブタイプ4kに関してはI N Y R N V S G I Y Y V またはI N Y R N T S G I Y H V またはI N Y H N T S G I Y H I またはT N Y R N V S G I Y H V (配列番号130、131、132または133)

サブタイプ4lに関してはQ H Y R N V S G I Y H V (配列番号134)

タイプ9に関してはI Q V K N A S G I Y H L (配列番号135)

サブタイプ7cに関してはA H Y T N K S G L Y H L (配列番号136)

サブタイプ7dに関してはL N Y A N K S G L Y H L (配列番号137)

タイプ10に関してはL E Y R N A S G L Y M V (配列番号138)。

10

#### 【0116】

領域V2は、アミノ酸213～223を包含する。図2に示すV2領域において、以下の固有の配列を見いだすことができる：

サブタイプ1dに関してはI Y E M D G M I M H Y またはI Y E M S G M I L H A (配列番号139および140)

サブタイプ1fに関してはV Y E A K D I I L H T (配列番号141)

サブタイプ2eに関してはV W Q L X D A V L H V (配列番号142)

サブタイプ2fに関してはV W Q L R D A V L H V (配列番号143)

サブタイプ2gに関してはI W Q M Q G A V L H V (配列番号144)

サブタイプ2hに関してはV W Q L K D A V L H V (配列番号145)

20

サブタイプ2iに関してはV W Q L E E A V L H V (配列番号146)

サブタイプ2kに関してはT W Q L X X A V L H V (配列番号147)

サブタイプ4kに関してはV Y E A D H H I L H L またはV Y E A D H H I L A L またはV F E A D H H I L H L (配列番号148、149および150)

サブタイプ4lに関してはV Y E S D H H I L H L (配列番号151)

タイプ9に関してはV F E A E T M I L H L (配列番号152)

サブタイプ7cに関してはV Y E A E T L I L H L (配列番号153)

サブタイプ7dに関してはV Y E A N G M I L H L (配列番号154)

タイプ10に関してはV Y E A G D I I L H L (配列番号155)。

#### 【0117】

領域V3は、アミノ酸230～242を包含する。図2から以下の固有のV3領域配列を推断することができる：

サブタイプ1dに関してはV R E D N H L R C W M A L またはV R E N N S S R C W M A L (配列番号156および157)

サブタイプ1fに関してはI R E G N I S R C W V L P (配列番号158)

サブタイプ2eに関してはE N S S G R F H C W I P I (配列番号159)

サブタイプ2fに関してはE R S G N R T F C W T A V (配列番号160)

サブタイプ2gに関してはE L Q G N K S R C W I P V (配列番号162)

サブタイプ2hに関してはE R H Q N Q S R C W I P V (配列番号163)

サブタイプ2iに関してはE W K D N T S R C W I P V (配列番号164)

40

サブタイプ2kに関してはE R E G N S S R C W I P V (配列番号165)

サブタイプ4kに関してはV R E G N Q S R C W V A L またはV R T G N Q S R C W V A L またはV R V G N Q S S C W V A L またはV R V G N Q S R C W V A L またはV K E G N H S R C W V A L (配列番号166、167、168または169)

サブタイプ4lに関してはV K T G N T S R C W V A L (配列番号170)

タイプ9に関してはI K A G N E S R C W L P V (配列番号171)

サブタイプ7cに関してはV K X X N Q S R C W V Q A (配列番号172)

サブタイプ7dに関してはV K T G N L T K C W L S A (配列番号173)

タイプ10に関してはV R S G N T S R C W I P V (配列番号174)。

#### 【0118】

50

領域V4は、アミノ酸248～257を包含する。図2から以下の固有のV4領域配列を推断することができる：

サブタイプ1dに関してはVKNASVP TAAまたはVKDANVP TAA(配列番号175および176)

サブタイプ1fに関してはARIANAPIDE(配列番号177)

サブタイプ2eに関してはVSKPGALTKG(配列番号178)

サブタイプ2fに関してはVSRPGALTRG(配列番号179)

サブタイプ2gに関してはVNQPGALTRG(配列番号180)

サブタイプ2hに関してはVSQPGALTRG(配列番号181)

サブタイプ2iに関してはVSQPGALTKG(配列番号182)

サブタイプ2kに関してはVSRPGALTEG(配列番号183)

サブタイプ4kに関してはAPYIGAPLESまたはAPYTAAAPLES(配列番号184および185)

サブタイプ4lに関してはAPILSAPLMS(配列番号186)

タイプ9に関してはVPNSSVPIGH(配列番号187)

サブタイプ7cに関してはVPNASTPVTG(配列番号188)

サブタイプ7dに関してはVQNASVSI RG(配列番号189)

タイプ10に関してはVKSPCAATAS(配列番号190)。

#### 【0119】

領域V5は、アミノ酸294～303を包含する。図2から以下の固有のV5領域配列を推断することができる：

サブタイプ1dに関してはSPRMHHHTTQEまたはSPRLYHTTQE(配列番号191および192)

サブタイプ1fに関してはTSRRHWTVQD(配列番号193)

サブタイプ2eに関してはAPKRYHYFVQE(配列番号194)

サブタイプ2fに関してはSPQYHTFVQE(配列番号195)

サブタイプ2gに関してはSPQHHNFSQD(配列番号196)

サブタイプ2hに関してはSPQHHIFVQD(配列番号197)

サブタイプ2kに関してはSPEHHHFVQD(配列番号198)

サブタイプ4kに関してはRPRRHWT TQDまたはRPRRHWT A QDまたはQPRRHWT TQDまたはRPRRHWT TQE(配列番号199、200、201または202)

サブタイプ4lに関してはQPRRHWT VQD(配列番号203)

タイプ9に関してはRPKYHQV T QD(配列番号204)

サブタイプ7cに関してはRPRMHQV VQE(配列番号205)

サブタイプ7dに関してはRPRMYEIAQD(配列番号206)

タイプ10に関してはRHRQHWTVQD(配列番号207)。

#### 【0120】

ペプチドの前記リストは、治療およびワクチンおよび診断開発に特に有用である。

#### 【0121】

ペプチド鎖において少なくとも前記ペプチドから誘導されたエピトープを含有する合成ペプチド(以下を参照)またはポリペプチドも本発明を構成する。それらのペプチド鎖において前記ペプチドから誘導される少なくとも6個、7個、8個または9個の隣接するアミノ酸からなる合成ペプチドまたはポリペプチドも本発明を構成する。

#### 【0122】

本明細書で用いる場合、「エピトープ」または「抗原決定因子」とは、免疫反応性であるアミノ酸配列を意味する。一般的に、エピトープは、少なくとも3個～4個のアミノ酸からなり、より一般的には、少なくとも5個または6個のアミノ酸からなり、しばしば、該エピトープは、約7個～8個のアミノ酸からなり、または約10個のアミノ酸からなる。

## 【0123】

本発明は、特に、配列番号2、4、7、9、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104または106で表されるアミノ酸配列に含有されるペプチド(以下を参照)またはポリペプチドに関する(第5表および図3、実施例を参照)。

## 【0124】

本発明は、前記ポリ核酸によってコードされた組換えポリペプチド、第5表において定義されるHCVサブタイプまたはタイプに固有であるその一部、または該ポリペプチドと実質的に相同であり生物学的に等価であるそのアナログにも関する。 10

## 【0125】

本発明は、原核生物性、真核生物性またはウイルス性転写および翻訳制御要素に操作可能に結合した前記定義のポリ核酸またはその一部を含有することを特徴とする組換え発現ベクターにも関する。

## 【0126】

一般に、組換えベクターは、ベクター配列、適切な原核生物性、真核生物性またはウイルス性プロモーター配列、次いで前記ヌクレオチド配列からなるであろう。ここで、該組換えベクターは、原核宿主もしくは真核宿主において、または裸のDNAとして注入される場合は生きている哺乳動物において、前記ポリペプチドのうちいずれか1つを発現させ、さらに詳しくは、組換えベクターは、特に以下のアミノ酸位置にわたる本発明の新規HCV配列を発現させる: 20

## 【0127】

1~10位の間の領域で開始し、70~420位の間の領域のいずれかの位置で終わるポリペプチド、さらに詳しくは、コアタンパクの発現については、1~70位、1~85位、1~120位、1~150位、1~191位または1~200位にわたるポリペプチド、およびコアタンパクおよびE1タンパクの発現については、1~263位、1~326位、1~383位、または1~420位にわたるポリペプチド;

## 【0128】

E1の発現については、117~192位の間の領域のいずれかの位置で開始し、263~420位の間の領域のいずれかの位置で終わるポリペプチドまたは疎水性領域(264~293位置プラスまたはマイナス8アミノ酸)を欠失した形態; 30

## 【0129】

NS4の発現については、1556~1688位の間の領域のいずれかの位置で開始し、1739~1764位の間の領域のいずれかの位置で終わるポリペプチド;さらに詳しくは、NS4a抗原の発現については、1658位で開始し、1711位で終わるポリペプチド、さらに詳しくは、NS4b抗原の発現については、1712位で開始し、1743~1972位の間の領域で終わるポリペプチド(例えば、1712~1743、1712~1764、1712~1782、1712~1972、1712~1782、1712~1902)またはその一部。 本発明の組換えポリペプチドのために、当該技術分野で知られている他のHCVベクター構築を用いてもよい。 40

## 【0130】

本発明の組換えポリペプチドの產生のために、組換えタンパクのための公知の精製方法、特に、Innogenetics N.V.の名義のPCT/EP95/03031に開示されているHCV組換えポリペプチド精製方法を用いてもよい。

## 【0131】

「ベクター」なる用語は、プラスミド、コスミド、ファージまたはウイルスまたはトランシスジェニック動物からなる。BCGまたはアデノウイルスベクターならびにアビポックス組換えウイルスは、ワクチン開発に特に有用である。

## 【0132】

10

20

30

40

50

本発明は、

適切な細胞宿主を、前記定義のポリ核酸またはその一部が適切な調節要素の制御下で挿入された組換えベクターと形質転換させ、

挿入体の発現を可能にする条件下、該形質転換した細胞宿主を培養し、  
該ポリペプチドを収穫すること

からなることを特徴とする、前記組換えポリペプチドの製造方法にも関する。

【0133】

本発明の範囲内で用いられる「組換え的に発現される」なる用語は、本発明のタンパクが、以下に詳述する原核生物または下等もしくは高等真核生物における組換え発現方法によって產生されるということを意味する。

【0134】

「下等真核生物」なる用語は、酵母、真菌類などの宿主細胞を意味する。下等真核生物は、一般に（必ずではないが）、単細胞である。好ましい下等真核生物は、酵母、特に、サッカロミセス（*S accharomyces*）、シゾサッカロミセス（*S chitosaccharomyces*）、クルベロミセス（*K luveromyces*）、ピチア（*P ichia*）（例えば、ピチア・パストリス（*P ichia pastoris*））、ハンゼヌラ（*Hansenula*）（例えば、ハンゼヌラ・ポリモルファ（*H ansenula polymorpha*））、ヤロウイア（*Yarrowia*）、シュワニオミセス（*S chwanniomyces*）、シゾサッカロミセス（*S chitosaccharomyces*）、ザイゴサッカロミセス（*Z ygosaccharomyces*）などの範囲内の種である。サッカロミセス・セレビシエ（*S accharomyces cerevisiae*）、エス・カールスベルゲンシス（*S. carlsbergensis*）およびケイ・ラクティス（*K. lactis*）は、もっとも一般的に用いられる酵母宿主であり、好都合な真菌類宿主である。

【0135】

「原核生物」なる用語は、エシェリキア・コリ（*E. coli*）、ラクトバシラス（*L actobacillus*）、ラクトコッカス（*L actococcus*）、サルモネラ（*Salmonella*）、ストレプトコッカス（*S treptococcus*）、バシラス・サチリス（*B acillus subtilis*）またはストレプトマイセス（*S treptomyces*）などの宿主を表す。また、これらの宿主は、本発明の範囲内である。

【0136】

「高等真核生物」なる用語は、哺乳動物、爬虫類、昆虫などの高等動物由来の宿主細胞を表す。現在、好ましい高等真核生物宿主細胞は、チャイニーズハムスター（例えば、C H O）、サル（例えば、C O S およびベロ細胞）、ベビーハムスター腎臓（B H K）、ブタ腎臓（P K 1 5）、ウサギ腎臓 1 3 細胞（R K 1 3）、ヒト骨肉腫細胞系 1 4 3 B、ヒト細胞系 HeLa およびヒトヘパトーム細胞系 Hep G 2、および昆虫細胞系（例えば、スズドクテラ・フルギペルダ（*Spodoptera frugiperda*））から誘導される。宿主細胞は、懸濁またはフラスコ培養、組織培養、臓器培養などにおいて提供される。別法としては、宿主細胞は、トランスジェニック動物であってもよい。

【0137】

「組換えポリヌクレオチドまたは核酸」なる用語は、起源または操作によっては（1）自然に会合されるポリヌクレオチドの全部または一部と会合されないか、または（2）自然に結合されるもの以外のポリヌクレオチドに結合されるか、または（3）自然には生じない、ゲノム、c D N A、半合成または合成起源のポリヌクレオチドまたは核酸を意味する。

【0138】

「組換え宿主細胞」、「宿主細胞」、「細胞」、「細胞系」、「細胞培養」なる用語、および単細胞体として培養される微生物または高等真核細胞系を示す他のかかる用語は、組換えベクターまたは他のトランスファーポリヌクレオチドについての受容体として用いることができるかまたは用いられた細胞を表し、トランスフェクトされた初期細胞の子孫を含む。単一の親細胞の子孫は、自然の突然変異、偶発的な突然変異または故意の突然変異のために、形態において、またはゲノムもしくは全D N A相補体において初期親と完全

10

20

30

40

50

に同一である必要はない。

【0139】

「レプリコン」なる用語は、細胞内で自律的ポリヌクレオチド複製の単位として機能する、すなわち、自体制御下で複製可能な、遺伝的要素、例えば、プラスミド、染色体、ウイルス、コスミドなどである。

【0140】

「ベクター」なる用語は、さらに、所望のオープンリーディングフレームの複製および/または発現を提供する配列からなるレプリコンである。

【0141】

「制御配列」なる用語は、それらがライゲートされるコード配列の発現に影響を及ぼすに必要とされるポリヌクレオチド配列を表す。かかる制御配列の性質は、宿主微生物に依存して異なる；原核生物においては、かかる制御配列としては、一般に、プロモーター、リボソーム結合部位、スプライシング部位およびターミネーターが挙げられ；真核生物においては、一般的に、かかる制御配列としては、プロモーター、スプライシング部位、ターミネーター、および場合によってはエンハンサーが挙げられる。「制御配列」なる用語は、最小でも、発現のために存在が必要である全ての成分を含み、存在が好都合であるさらなる成分、例えば、分泌を制御するリーダー配列を含むことを意図する。

【0142】

「プロモーター」なる用語は、隣接する構造遺伝子に対して正常な転写開始部位でmRNA産生が始まるような方法で、DNA鑄型にRNAポリメラーゼを結合させるコンセンサス配列からなるヌクレオチド配列である。

【0143】

「操作可能に結合される」なる表現は、このように記載された成分が所定の方法でそれらを機能させる関係にある並列を表す。コード配列に「操作可能に結合される」制御配列は、コード配列の発現が制御配列と適合可能な条件下で行われるような方法でライゲートされる。

【0144】

ベクター配列中に挿入される所望の配列をコードするHCVcDNAのセグメントは、シグナル配列に結合される。該シグナル配列は、非HCV供給源由来のものであり、例えば、哺乳動物細胞における発現のためのIgGまたは組織プラスミノーゲン活性化因子(tpa)リーダー配列、または酵母細胞中への発現のための-接合因子配列であるが、本発明の特に好ましい構築物は、タンパクの個々の開始点の前のHCVゲノムにおいて出現するシグナル配列を含有する。

【0145】

種々のベクターを用いて、本発明のHCV単一または特異的オリゴマーエンベロープタンパクの組換え発現を得ることができる。酵母およびグリコシル化突然変異株などの下等真核生物は、典型的には、プラスミドで形質転換されるか、または、組換えウイルスで形質転換される。該ベクターは、独立して、宿主内で複製されるか、または宿主細胞ゲノム中に取り込まれる。

【0146】

高等真核生物は、ベクターで形質転換されるか、または、組換えウイルス、例えば組換えワクシニアウイルスに感染する。外来DNAのワクシニアウイルス中への挿入のための技術およびベクターは、当該技術分野においてよく知られており、例えば、相同的組換えを利用する。種々のウイルスプロモーター配列、できる限りターミネーター配列およびポリ(A)-付加配列、エンハンサー配列ならびに增幅配列(全て、哺乳動物発現のために必要とされる)は、当該技術分野で入手可能である。ワクシニアは、宿主細胞タンパクの発現を停止させてるので、特に好ましい。ワクシニアは、例えば生きている組換えワクシニアウイルスで免疫される細胞または個体においてHCVのE1およびE2タンパクを発現させてるので非常に好ましい。ヒトの予防接種については、アビポックスおよびアンカラ修飾ウイルス(Ankara Modified Virus)(AMV)は、特に有用なベクターである。

10

20

30

40

50

## 【0147】

ヘルパー独立ウイルス発現ベクターであるバキュロウイルス、オートグラファ・カリフォルニカ・ニューケレア ( *Autographa californica nuclear* ) ポリヘドロシスウイルス ( AcNPV ) 由来の昆虫発現伝達ベクターも知られている。この系由来の発現ベクターは、通常、強いウイルスポリヘドリン遺伝子プロモーターを用いて、異種遺伝子の発現を駆動する。バキュロウイルスの所望の部位中に異種DNAを導入するための異なるベクターおよび方法は、バキュロウイルス発現についての当該技術分野における当業者に利用可能である。昆虫細胞によって認識される翻訳後修飾のための異なるシグナルも知られている。

## 【0148】

10

本発明は、前記定義の組換えベクターで形質転換した宿主細胞にも関する。

## 【0149】

本発明は、

( i ) HCV の存在について分析しようとする生物学的試料を前記定義のポリペプチドと接触させ、

( ii ) 抗体と該ポリペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とする、生物学的試料中に存在するHCVに対する抗体の検出方法にも関する。

## 【0150】

20

本発明は、

( i ) HCV の存在について分析しようとする生物学的試料を前記定義のポリペプチドと接触させ、

( ii ) 抗体と該ポリペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とするHCV分類方法にも関する。

## 【0151】

本発明は、好ましくは固体支持体に結合されている前記定義の少なくとも1つのポリペプチドを含有してなることを特徴とする、HCVの存在の検出に用いるための診断用キットにも関する。

## 【0152】

30

本発明は、好ましくは固体支持体に結合されている前記定義の少なくとも1つのポリペプチドを含有してなることを特徴とする、HCV分類のための診断用キットにも関する。

## 【0153】

本発明は、固体基質上の特異的な位置に結合される一群のポリペプチドを含有してなる、前記定義の診断用キットにも関する。

## 【0154】

本発明は、固体支持体が膜ストリップであり、ポリペプチドが平行線の形で膜に結合されている、前記定義の診断用キットにも関する。

## 【0155】

40

本発明のイムノアッセイ方法は、HCVに感染した個体由来の血清中で抗体によって認識される直線状エピトープ ( ペプチドの場合 ) および高次構造エピトープ ( ポリペプチドの場合 ) を維持する本発明の新規および固有のポリペプチド配列の種々のドメインからの抗原を利用する。例えば、単一または特異的オリゴマー抗原、二量体抗原、ならびに単一または特異的オリゴマー抗原の組換え体を使用することは、本発明の範囲内である。本発明のHCV抗原は、実質的には、抗体を検出するために既知の抗原を用いるアッセイフォーマットにおいて用いられる。もちろん、HCV高次構造エピトープを変性させるフォーマットは、回避されるかまたは適合させるべきである。これらのアッセイの全ての一般的な特徴は、抗原を、体成分中に存在する抗体に抗原を結合させる条件下でHCV抗体を含有すると推測される体成分と接触させることである。かかる条件は、典型的には、過剰の抗原を用いる生理学的温度、pHおよびイオン強度である。抗原の検体とのインキュベーションの後、抗原からなる免疫複合体を検出する。

50

## 【0156】

イムノアッセイの設計は、かなり変形され、多くのフォーマットが当該技術分野において知られている。プロトコールは、例えば、固体支持体またはイムノプレシピテーションを用いてもよい。ほとんどのアッセイは、標識抗体またはポリペプチドの使用を含む；該標識は、例えば、酵素分子、蛍光分子、化学発光分子、放射性分子または色素分子であつてよい。免疫複合体からのシグナルを増幅するアッセイもまた知られている；例えば、ビオチンおよびアビシンまたはストレプトアビシンを用いるアッセイ、ならびにELISAアッセイのような酵素標識および媒介イムノアッセイである。

## 【0157】

イムノアッセイは、限定されないが、異種フォーマットまたは同種フォーマットであつてもよく、標準的タイプまたは競合的タイプのものであつてもよい。異種フォーマットでは、ポリペプチドは、典型的には、固体マトリックスまたは支持体に結合されて、インキュベーション後、試料をポリペプチドから分離し易くする。用いることができる固体支持体の例としては、ニトロセルロース（例えば、膜またはマイクロタイターウエル形態で）、ポリビニルクロリド（例えば、シートまたはマイクロタイターウエルで）、ポリスチレンラテックス（例えば、ビーズまたはマイクロタイタープレートで）、ポリビニリジンフルオリド（イムノロン（ImmunolonTM）として知られている）、ジアゾ化紙、ナイロン膜、活性化ビーズおよびタンパクAビーズが挙げられる。例えば、ダイナテック（Dynatech）・イムノロン（ImmunolonTM）1またはイムノロン（ImmunolonTM）2マイクロタイタープレートまたは0.25インチのポリスチレンビーズ（プリシジョン・プラスチック・ボール（Precision Plastic Ball））は、異種フォーマットで用いることができる。抗原ポリペプチドを含有する固体支持体は、典型的には、試験試料から分離した後、結合した抗体を検出する前に洗浄される。標準的なフォーマットおよび競合的フォーマットは、共に、当該技術分野で知られている。

## 【0158】

同種フォーマットでは、溶液中、試験試料を抗原混合物と一緒にインキュベートする。例えば、これは、形成される抗原-抗体複合体を沈殿する条件下であつてもよい。これらのアッセイのための標準的なフォーマットおよび競合的なフォーマットは、共に、当該技術分野で知られている。

## 【0159】

標準的なフォーマットでは、抗体-抗原複合体におけるHCV抗体の量は、直接的にモニターされる。これは、抗HCV抗体上でエピトープを認識する標識抗異種（例えば、抗ヒト）抗体が複合体形成により結合するかを決定することによって行われる。競合的フォーマットでは、試料中のHCV抗体の量は、複合体における既知の量の標識抗体（または他の競合するリガンド）の結合に対する競合的効果をモニターすることによって導き出される。

## 【0160】

抗HCV抗体からなる形成された複合体（競合アッセイの場合、競合する抗体の量）は、フォーマットに依存して、多くの公知技術によって検出される。例えば、複合体における非標識HCV抗体は、複合化された抗異種Igの標識とのコンジュゲートを用いて検出される。

## 【0161】

イムノプレシピテーションまたは凝集アッセイフォーマットでは、HCV抗原と抗体との間の反応は、溶液または懸濁液から沈降するネットワークを形成し、目視できる沈殿物の層またはフィルムを形成する。抗HCV抗体が試験検体中に存在しない場合、目視できる沈殿物は、形成されない。

## 【0162】

現在、粒子凝集（PA）アッセイの3つの特異的なタイプが存在する。これらのアッセイは、支持体に被覆する場合、種々の抗原に対する抗体の検出のために用いられる。このアッセイの1つのタイプは、赤血球（RBC）に抗原（または抗体）を受身的に吸着させ

10

20

30

40

50

ることによって感作される RBC を用いる血球凝集アッセイである。体成分中に存在する特異的な抗原抗体の付加は、たとえあるとしても、精製した抗原で被覆した RBC を凝集させる。

#### 【 0 1 6 3 】

血球凝集アッセイにおいて起こり得る非特異的反応を排除するために、PA における RBC の代わりに 2 つの人工担体を用いてもよい。これらのうち最も一般的なものは、ラテックス粒子である。しかしながら、ゼラチン粒子を用いてもよい。これらの担体のいずれかを用いるアッセイは、精製した抗原で被覆した粒子の受身凝集に基づいている。

#### 【 0 1 6 4 】

高次構造エピトープからなる本発明の HCV 抗原は、これらのイムノアッセイにおいて用いるキットの形態で包装されるであろう。該キットは、通常、別々の容器中に、天然 HCV 抗原、対照抗体製剤（正および / または負）、アッセイフォーマットが必要とする場合には標識抗体、および、標識が直接シグナルを発生しない場合にはシグナル発生剤（例えば、酵素基質）を収容するであろう。天然 HCV 抗原は、既に固体マトリックスに結合されているか、または、該抗原を該マトリックスに結合させるための試薬と別々にする。該アッセイを行うための指示（例えば、書面、テープ、CD-ROM など）がキットに含まれるであろう。

#### 【 0 1 6 5 】

天然 HCV 抗原を用いるイムノアッセイは、潜在的感染性 HCV を含まない供給物の調製のための血液スクリーニングに有用である。血液供給物の調製方法は、以下の工程からなる。個体供血由来の体成分、好ましくは、血液または血液成分を本発明の HCV ポリペプチドと反応させて、HCV 抗体と存在する場合の HCV 抗原との間で免疫学的反応させる。該反応の結果として抗 HCV 抗体 - HCV 抗原複合体が形成されるかを検出する。供血に寄与する血液は、天然 HCV 抗原に対する抗体を示さないドナーからである。

#### 【 0 1 6 6 】

HCV 抗原に対して陽性反応性の場合、イムノアッセイを繰り返して、擬陽性の可能性を減少させるのが好ましい。例えば、血液製剤（例えば、輸血、血漿、第 VIII 因子、イムノグロブリンなど）の製造のための大規模な血液スクリーニングにおいて、「スクリーニング」試験は、典型的には、特異性を犠牲にして感度を高めるように（汚染血液が全く通過しないことを保証にするように）フォーマット化される；すなわち、擬陽性率が増大する。したがって、単に反復反応性の；すなわち、供血試料についてイムノアッセイの 2 回以上のランにおいて陽性のドナーをさらに試験するために譲歩することが典型的である。しかしながら、HCV 陽性の確認のために、「確認」試験は、典型的には、感度を犠牲にして特異性を高めるように（擬陽性試料が全く確認されないを保証にするように）フォーマット化される。

#### 【 0 1 6 7 】

選択された固相としては、重合体ビーズまたはガラスビーズ、ニトロセルロース、微粒子、反応トレーのマイクロウエル、試験管および磁気ビーズを挙げることができる。シグナル発生化合物としては、酵素、発光性化合物、色素原、放射性要素および化学発光性化合物を挙げることができる。酵素の例としては、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼおよびベータ - ガラクトシダーゼが挙げられる。エンハンサー化合物の例としては、ビオチン、抗 - ビオチンおよびアビジンが挙げられる。エンハンサー化合物結合メンバーの例としては、ビオチン、抗 - ビオチンおよびアビジンが挙げられる。リウマチ因子様物質の影響を遮断するために、試験試料は、リウマチ因子様物質の影響を遮断するのに充分な条件に付される。これらの条件は、該試料を、多量の抗ヒト IgG と接触させて、混合物を形成し、リウマチ因子様物質を実質的に含まない反応混合生成物を形成するのに充分な条件下でしばらくの間、混合物をインキュベートすることからなる。

#### 【 0 1 6 8 】

本発明は、特に、本発明のポリペプチド（またはペプチド）が平行線の形で膜に結合さ

10

20

30

40

50

れるイムノアッセイフォーマットに関する。このアッセイフォーマットは、特に、HCV分類のために好都合である。

【0169】

本発明は、前記の少なくとも1つの（組換え）ポリペプチドおよび好適な賦形剤、希釈剤または担体からなる医薬組成物にも関する。

【0170】

本発明は、前記医薬組成物を、防御抗体の產生または防御T-細胞応答を刺激するのに有効な量で哺乳動物に投与することからなる、HCV感染の予防方法にも関する。

【0171】

本発明は、HCV感染の予防方法における前記組成物の使用に関する。

10

【0172】

本発明は、さらに、医薬的に許容される担体における前記の少なくとも1つの（組換え）ポリペプチドからなるHCV感染に対して哺乳動物を免疫するためのワクチンに関する。

【0173】

「免疫原性」なる用語は、アジュバントの存在下または不在下で、単独の場合または担体に結合した場合のいずれであっても、物質の体液性および/または細胞性応答を生じる能力を意味する。「中和」とは、病原菌の感染性を一部または完全に遮断する免疫応答を表す。「ワクチン」とは、HCVに対する保護を一部または完全に引き出す能力を有する免疫原性組成物である。ワクチンは、個体の治療にも有用であり、この場合、治療用ワクチンと称される。

20

【0174】

「治療用」なる用語は、HCV感染を治療する能力を有する組成物を意味する。「有効量」なる用語は、投与される個体において免疫原性反応を誘発するのに充分であるか、または、所定の系（例えば、イムノアッセイ）において検出可能に免疫反応させるのに充分なエピトープ担持ポリペプチドの量を意味する。好ましくは、有効量は、前記治療に効果を与えるのに充分である。正確な必要量は、用途によって変化するであろう。ワクチン用またはポリクローナル抗血清/抗体の発生のためには、例えば、有効量は、個体の種、年齢および一般的な健康状態、治療される症状の重篤度、選択された特定のポリペプチド、ならびに投与形態などに依存して変化する。有効量は、比較的大きな非限界的な範囲内にあると思われる。適切な有効量は、慣用的な実験のみを用いて容易に決定することができる。HCV疾患の予防のためのタンパクの好ましい範囲は、0.01~100μg/用量、好ましくは0.1~50μg/用量である。充分な免疫応答およびHCV疾患に対する次なる保護を達成するために、個体当たり数回の投与を必要とする。

30

【0175】

本発明は、前記定義の少なくとも1つの（組換え）ポリペプチドからなり、該ポリペプチドが前記定義のサブタイプまたはタイプのうち少なくとも1つについて固有であるワクチンにも関する。

【0176】

該ワクチン組成物は、予防用および治療用ワクチン組成物を含む。

40

【0177】

医薬的に許容される担体としては、該組成物を投与される個体に対して有害な抗体の產生を自体誘発しない担体が挙げられる。好適な担体は、典型的には、タンパク、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマーなどのゆっくりと代謝される巨大分子；および不活性ウイルス粒子である。かかる担体は、当業者によく知られている。

【0178】

該組成物の有効性を増強するために好ましいアジュバントとしては、限定されないが、水酸化アルミニウム(alum)、U.S.特許第4,606,918号に開示されているN-アセチル-ムラミル-L-トレオニル-D-イソグルタミン(thr-MDP)、N-アセチル-ノル

50

ムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン (nor-MDP) 、 N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミニル - L - アラニン - 2 - (1' - 2' - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ヒドロキシホスホリルオキシ) - エチルアミン (MTP - PE) 、 および、 2 %スクアレン / トウイーン (Tween) 80 エマルジョン中の細菌から抽出された 3 つの成分、 すなわち、 モノホスホリル脂質 A 、 トレハロース・ジミコール酸および細胞壁骨格 (MPL + TDM + CWS) を含有する RIBI が挙げられる。 3 つの成分 MPL 、 TDM または CWS のいずれも、 単独で、 または、 2 つずつ組み合わせて用いてよい。 さらに、 スティムロン (Stimulon) (マサチューセッツ州ウスターのケンブリッジ・バイオサイエンス (Cambridge Bioscience) ) などのアジュvant が挙げられる。

## 【0179】

ワクチンとして用いられる免疫原性組成物は、 本発明のタンパクの「充分な量」または「免疫学的に有効な量」および所望により前記成分からなっている。 「免疫学的に有効な量」とは、 その量を、 単投与において、 または、 シリーズの一部として、 個体に投与することが前記治療に有効であることを意味する。 この量は、 治療しようとする個体の健康および身体的状態、 治療しようとする個体の分類学的グループ ( 例えば、 非ヒト靈長類、 灵長類など ) 、 個体の免疫系の抗体合成能、 所望の保護の程度、 ワクチンの製剤、 治療する医者の医学的状況の評価、 感染する HCV の菌株、 および他の関連する因子に依存して変化する。 この量は、 慣用的な試験を介して決定することができる比較的広い範囲内にあると予想される。 通常、 この量は、 0.01 から 1000 μg / 用量まで、 特に、 0.1 から 100 μg / 用量まで変化するであろう。

## 【0180】

本発明のタンパクは、 B 型肝炎表面抗原 ( 欧州特許出願 174,444 を参照 ) と同一の方法で、 存在する同種 ( 例えば、 コア領域、 E1 領域、 E2 領域、 NS2 領域、 NS3 領域、 NS4 領域または NS5 領域など由来の T 細胞エピトープまたは B 細胞エピトープ ) または異種 ( 非 HCV ) ハプテンに対するワクチン担体としても供される。 この用途では、 エンベロープタンパクは、 凝集体にコンジュゲートされるハプテンまたは抗原に対する免疫応答を刺激する能力を有する免疫原性担体を提供する。 該抗原は、 慣用の化学的方法によってコンジュゲートされるか、 または、 タンパクの親水性領域に対応する位置で E1 および / または E2 をコードする遺伝子中にクローニングされてもよい。 かかる親水性領域としては、 V1 領域 ( アミノ酸位置 191 ~ 202 を包含する ) 、 V2 領域 ( アミノ酸位置 213 ~ 223 を包含する ) 、 V3 領域 ( アミノ酸位置 230 ~ 242 を包含する ) 、 V4 領域 ( アミノ酸位置 230 ~ 242 を包含する ) 、 V5 領域 ( アミノ酸位置 294 ~ 303 を包含する ) および V6 領域 ( アミノ酸位置 329 ~ 336 を包含する ) が挙げられる。 ハプテンの挿入に有用なもう 1 つの位置は、 疏水性領域 ( おおよそのアミノ酸位置 264 ~ 293 を包含する ) である。 本発明において、 この領域は、 欠失した E1 タンパクの抗血清との反応性に影響を及ぼさずに欠失させることができることを示している。 したがって、 ハプテンは、 欠失の部位で挿入される。

## 【0181】

免疫原性組成物は、 好都合には非経口投与され、 典型的には、 例えば皮下または筋肉内などの注射によって投与される。 他の投与方法に適しているさらなる製剤としては、 経口製剤および坐剤が挙げられる。 投与治療法は、 単投与スケジュールであってもまたは多投与スケジュールであつてもよい。 該ワクチンは、 他の免疫調整剤と共に投与されてもよい。

## 【0182】

本発明の免疫原の投与は、 予防目的であってもまたは治療目的であってもよい。 予防的に投与される場合、 免疫原は、 HCV への暴露に先立って、 または HCV 感染により症状に先立って投与される。 免疫原の予防的投与は、 哺乳動物における HCV の次なる感染を予防または弱毒化するのに役立つ。 治療的に投与する場合、 該免疫原は、 感染の発症時 ( または直後 ) または HCV を原因とする感染もしくは疾患の症状の発症時に投与される。 免疫原の治療的投与は、 感染または疾患を弱毒化するのに役立つ。

10

20

30

40

50

## 【0183】

ワクチンとしての使用に加えて、該組成物は、HCV(E1)タンパクに対する抗体を調製するために用いることができる。該抗体は、抗ウイルス剤として直接用いることができる。抗体を調製するために、宿主動物は、ワクチンについて前記した担体に結合したウイルス粒子に対する天然E1タンパクを用いて免疫化される。宿主血清または血漿は、適当な時間の後に回収されて、ウイルス粒子の該(E1)タンパクとの反応性を有する抗体からなる組成物を提供する。ガムマグロブリンフラクションまたはIgG抗体は、飽和硫酸アンモニウムまたはDEAEセファデックス(Sephadex)の使用によって、または当業者に知られている他の技術によって得ることができる。該抗体は、実質的には、薬物のような他の抗ウイルス剤に関連する副作用の多くを含まない。

10

## 【0184】

本発明は、特に、第5表において定義されるHCVサブタイプまたはタイプに対して固有であり、かつ、既知のHCVタイプまたはサブタイプとは異なる少なくとも1つのアミノ酸を含有する、前記HCVゲノム配列のうち少なくとも1つによってコードされるアミノ酸配列に対応するペプチド、または実質的に同種であり生物学的に等価であるそのアナログにも関する。

## 【0185】

本発明は、配列番号1～106で示される本発明の新規配列の少なくとも1つの固有のエピトープからなるペプチドに関する。

20

## 【0186】

本発明は、配列において前記本発明の固有のアミノ酸残基からなるペプチドにも関する。

## 【0187】

本発明は、特に、WO 93/18054に開示されているようなビオチニル化されるペプチドに関する。

## 【0188】

前記本発明のポリペプチドについて説明された具体例(イムノアッセイフォーマット、組成物、用途など)の全てもまた、本発明のペプチドに関係する。

30

## 【0189】

本発明は、また、

(i) HCVの存在について分析しようとする生物学的試料を前記ペプチドと接触させ、

(ii) 抗体と該ペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とする、生物学的試料中に存在するHCVに対する抗体の検出方法にも関する。

40

## 【0190】

本発明は、また、

(i) HCVの存在について分析しようとする生物学的試料を前記定義のペプチドと接触させ、

(ii) 抗体と該ペプチドとの間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とする、HCV分類方法にも関する。

## 【0191】

本発明は、好ましくは固体支持体に結合した前記の少なくとも1つのペプチドを含有してなることを特徴とする、HCVの存在の検出に用いるための診断用キットにも関する。

## 【0192】

本発明は、好ましくは固体支持体に結合した前記の少なくとも1つのペプチドを含有してなることを特徴とする、HCV分類のための診断用キットにも関する。本発明は、ペプチドが

少なくとも1つのNS4ペプチド、

少なくとも1つのNS4ペプチドおよび少なくとも1つのコアペプチド、

50

少なくとも 1 つの NS 4 ペプチドおよび少なくとも 1 つのコアペプチドおよび少なくとも 1 つの E 1 ペプチド、

少なくとも 1 つの NS 4 ペプチドおよび少なくとも 1 つの E 1 ペプチドから選択される前記定義の診断用キットにも関する。

#### 【 0 1 9 3 】

本発明は、固体基質上の特異的な位置に結合される一群のペプチドを含有してなる前記診断用キットにも関する。

#### 【 0 1 9 4 】

本発明は、また、固体支持体が膜ストリップであり、ペプチドが平行線の形で膜に結合されている前記診断用キットにも関する。

#### 【 0 1 9 5 】

本発明は、また、前記の少なくとも 1 つペプチドおよび好適な賦形剤、希釈剤または担体からなる医薬組成物にも関する。

#### 【 0 1 9 6 】

本発明は、また、前記医薬組成物を、防御抗体の產生または防御 T 細胞応答を刺激するのに有効な量で哺乳動物に投与することからなる、HCV 感染の予防方法にも関する。

本発明は、また、HCV 感染の予防方法における前記組成物の使用にも関する。本発明は、また、医薬的に許容される担体において前記の少なくとも 1 つのペプチドを含有してなることを特徴とする、HCV 感染に対して哺乳動物を免疫化するためのワクチンにも関する。

#### 【 0 1 9 7 】

本発明は、第 5 表において定義されるサブタイプまたはタイプのうち少なくとも 1 つについて固有である前記定義の少なくとも 1 つのペプチドを含有してなることを特徴とする、前記ワクチンにも関する。

#### 【 0 1 9 8 】

本発明は、前記定義の少なくとも 1 つのポリペプチドまたはペプチドによる免疫化後に生じる抗体に関する。ここで、該抗体は、該ポリペプチドまたはペプチドと特異的に反応し、該抗体は、好ましくはモノクローナル抗体である。

#### 【 0 1 9 9 】

本発明のモノクローナル抗体は、古典的な方法に従って一方では前記定義の本発明 HCV ポリペプチドに対して免疫化された動物（特にマウスまたはラット）の脾臓から、他方では骨髄腫細胞系の細胞から形成されやすく、ハイブリドーマの、動物の免疫化のために最初に用いられたポリペプチドを認識するモノクローナル抗体を產生する能力によって選択されやすいハイブリドーマによって產生され得る。

#### 【 0 2 0 0 】

本発明に関係する抗体は、酵素タイプ、蛍光タイプまたは放射性タイプの適當な標識によって標識することができる。

#### 【 0 2 0 1 】

本発明の好ましい具体例によるモノクローナル抗体は、H鎖およびL鎖をコードするマウスおよび / またはヒトゲノム DNA 配列の一部からまたは H 鎖および L 鎖をコードする cDNA クローンから出発して、組換え DNA 技術によって調製されたマウスモノクローナル抗体のヒト化バージョンである。

#### 【 0 2 0 2 】

別法としては、本発明の好ましい具体例によるモノクローナル抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。本発明の具体例によるこれらの抗体は、HCV タイプ 1 サブタイプ 1 d 、 1 e 、 1 f または 1 g ； HCV タイプ 2 サブタイプ 2 e 、 2 f 、 2 g 、 2 h 、 2 i 、 2 k または 2 l ； HCV タイプ 3 サブタイプ 3 g ； HCV タイプ 4 サブタイプ 4 k 、 4 l または 4 m ；および / または HCV タイプ 7 ( サブタイプ 7 a 、 7 c または 7 d ) 、 9 、 10 または 11 に感染したかまたは HCV に対してワクチン接種された患者のヒト末梢血液リンパ球から誘導することもできる。かかるヒトモノクローナル抗体は、例えば、重症複

10

20

30

40

50

合型免疫不全症（S C I D）マウスのヒト末梢血液リンパ球（P B L）再増殖によって（最近のレビューについて、Duchosal et al. 1992を参照）、または本発明の抗原によって反応性B細胞の存在について、感染したかまたはワクチン接種された個体のエプスタイン・バー-ウイルス-形質転換リンパ球をスクリーニングすることによって調製される。

## 【0203】

本発明は、また、レパートリークローニングのプロセスによる組換え抗体の選択のための、本発明のタンパク、そのムテイン（mucin）、またはそれから誘導されたペプチドの使用にも関する（Persson et al., 1991）。

## 【0204】

ある種の遺伝子型から誘導されたペプチドに指向される抗体は、かかるH C V遺伝子型の検出のための、または治療薬として用いられる。 10

## 【0205】

本発明は、  
(i)生物学的試料を前記抗体と接触させ、  
(ii)H C V抗原と該抗体との間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とする、生物学的試料中に存在するH C V抗原の検出方法にも関する。

## 【0206】

本発明は、  
(i)生物学的試料を前記抗体と接触させ、  
(ii)H C V抗原と該抗体との間で形成された免疫複合体を検出することからなることを特徴とするH C V分類方法にも関する。 20

## 【0207】

本発明は、好ましくは固体支持体に結合される前記定義の少なくとも1つの抗体を含有してなることを特徴とする、H C Vの存在の検出に用いるための診断用キットにも関する。

## 【0208】

本発明は、好ましくは固体支持体に結合される前記定義の少なくとも1つの抗体を含有してなることを特徴とする、H C V分類のための診断用キットにも関する。

## 【0209】

本発明は、固体支持体上の特異的な位置に結合される一群の抗体を含有してなる前記定義の診断用キットにも関する。 30

## 【0210】

本発明は、また、前記定義の少なくとも1つの抗体および好適な賦形剤、希釈剤または担体からなることを特徴とする医薬組成物に関する。

## 【0211】

本発明は、哺乳動物に前記医薬組成物を有効量で投与することからなる、H C V感染の予防または治療方法にも関する。

## 【0212】

本発明は、H C V感染の予防または治療方法における前記組成物の使用に関する。 40

## 【0213】

遺伝子型は、形成された免疫複合体を検出するために後にP C Rによって増幅することができるポリヌクレオチド配列に結合されてもよい前記タイプ特異的抗体によっても検出される（Immuno-PCR、Sano et al., 1992）。

## 【0214】

本明細書に引用している文献または特許出願は、出典明示により本明細書の一部とする。以下の実施例は、本発明の態様を説明するが、如何なる場合も本発明の範囲を限定するものではない。

## 【0215】

（図面の説明） 50

## 図 1

本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のヌクレオチド配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列。

## 図 2

本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列。

## 図 3

本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列（配列番号 1 ~ 1 0 6 ）。

## 図 4

本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列。

## 図 5

本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかの N S 5 b 領域のヌクレオチド配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列。

## 図 6

本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかの N S 5 b 領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列。

## 第 5 表

本発明の新規サブタイプおよびタイプならびに配列決定された領域の概観。括弧の間のサブタイプは、Tokita et al. (1994) の分類に従って括弧を付していないサブタイプと置き換えられた。

## 【実施例】

## 【0 2 1 6】

## 血清試料

カメリーン人供血者 ( C A M ) からの血清試料をイノテス ( Innotest ) H C V A b I I I を用いて H C V 抗体についてスクリーニングし、I N N O - L I A H C V I I I (イノジエネティクス ( Innogenetics ) 、ベルギー国アントワープ) によって確認した。慢性 C 型肝炎の患者からの血清試料をベネルクス 3 国 ( B N L ) の種々のセンターから、フランス ( F R ) から、パキスタン ( P A K ) から、エジプト ( E G ) から、およびベトナム ( V N ) から得た。

## 【0 2 1 7】

ベネルクス、カメリーン、フランスおよびベトナムからの試料をその異常型反応性のために選択した（単離体 C A M 1 0 7 8 、 F R 2 、 F R 1 、 V N 4 、 V N 1 2 、 V N 1 3 、 N E 9 8 など（第 5 表を参照））。

## 【0 2 1 8】

## c P C R 、 L i P A 、 クローニングおよび配列決定

R N A 単離、c D N A 合成、P C R 、クローニング、およびビオチニル化した 5 ' U R 増幅産生物を用いる L i P A 遺伝子型分類 ( genotyping ) は、開示に従って行った ( Stuyver et al. , 1994c ) 。直接配列決定のために 5 ' U R 、コア / E 1 、および N S 5 B P C R 産生物を用いた。ユニバーサル 5 ' U R プライマー H C P r 9 5 、 H C P r 9 6 、 H C P r 9 8 、および H C P r 2 9 の配列は、従前に開示されていた ( Stuyver et al. , 1993b ) 。以下のプライマーも開示されていた ( Stuyver et al. , 1994c ) : H C P r 4 1 、コア領域の増幅のためのセンスプライマー；コア / E 1 領域の増幅のための H C P r 5 2 および H C P r 5 4 ；ならびに 3 4 0 - b p N S 5 B 領域の増幅のための H C P r 2 0 6 および H C P r 2 0 7 。

## 【0 2 1 9】

直接配列決定によって、コア / E 1 領域において、血清試料 B N L 1 、 B N L 2 、 B N L 3 、 B N L 4 、 B N L 5 、 B N L 6 、 B N L 7 、 B N L 8 、 B N L 9 、 B N L 1 0 、 B N L 1 1 、 B N L 1 2 、 C A M 1 0 7 8 、 F R 2 、 F R 1 6 、 F R 4 、 F R 1 3 、 V N 1 50

3、VN4、VN12、FR1、NE98、およびFR19を分析した。直接配列決定によって、NS5B領域において、血清試料BNL1、BNL2、FR17、CAM1078、FR2、FR16、BNL3、FR4、BNL5、FR13、FR18、PAK64、BNL8、BNL12、EG81、VN13、VN4、VN12、FR1、NE98、FR14、FR15およびFR19もまた分析した。部分的な5'UR、コア、E1およびNS5B配列を得た。得られた配列の長さは、得られた配列を、既知の配列に対する系統発生的距離に基づいて、新規タイプまたはサブタイプに分類するのに充分である。以下の配列を得ることができた(ヌクレオチド配列は、奇数番号の配列番号を有しており、アミノ酸配列は、偶数番号の配列番号を有している)：配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、1039、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103および105。それらから推断されるアミノ酸配列は、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104および106で示される。第5表は、これらの配列の概観を示す。

【0220】

【表5-1】

第5表

タイプ	単離体	ヌクレオチド配列位置		
1d	BNL1	1-310 (配列番号1)	478-925 (配列番号3)	7932-8271 (配列番号53)
1d	BNL2	1-310 (配列番号5)	478-925 (配列番号7)	7932-8271 (配列番号55)
1d	FR17			7932-8271 (配列番号57)
1e	CAM1078	1-223 (配列番号9)	(-238)-414 (配列番号59)	7932-8271 (配列番号61)
1f	FR2	1-950 (配列番号11)		7932-8271 (配列番号63)
1g	FR16	(-15)-816 (配列番号65)		7932-8271 (配列番号67)
2e	BNL3	1-310 (配列番号13)	478-957 (配列番号15)	7932-8271 (配列番号69)
2f	FR4	1-957 (配列番号17)		7932-8271 (配列番号71)
2g	BNL4		478-925 (配列番号19)	
2h	BNL5	1-310 (配列番号21)	478-925 (配列番号23)	7932-8271 (配列番号73)
2i	BNL6		478-833 (配列番号25)	
2k	FR13	(-238)-957 (配列番号75)		7932-8271 (配列番号77)
2l	FR18			7932-8271 (配列番号79)
3g	PAK64			7932-8271 (配列番号81)
4k	BNL7	1-310 (配列番号27)	478-925 (配列番号29)	
4k	BNL8		478-925 (配列番号31)	7932-8271 (配列番号83)
4k	BNL9		478-925 (配列番号33)	
4k	BNL10		478-925 (配列番号35)	
4k	BNL11		478-925 (配列番号37)	
4l	BNL12		478-925 (配列番号39)	7932-8271 (配列番号85)
4m	EG81			7932-8271 (配列番号87)
7a(8b)	VN13	1-413 (配列番号45)		7932-8271 (配列番号89)
7c(8a)	VN4	1-957 (配列番号43)		7932-8271 (配列番号91)
7d(9a)	VN12	1-957 (配列番号47)		7932-8271 (配列番号93)
9a(7a)	FR1	1-957 (配列番号41)		7932-8271 (配列番号95)
10a	NE98	1-310 (配列番号49)	478-925 (配列番号51)	7932-8271 (配列番号97)
11a	FR14			7932-8266 (配列番号99)
11a	FR15			7932-8271 (配列番号101)
11a	FR19	(-238)-223 (配列番号103)		7932-8271 (配列番号105)

10

20

30

40

## 【表5-2】

## 第5表一続き

タイプ	単離体	アミノ酸配列位置		
1d	BNL1	1-103(配列番号2)	159-308(配列番号4)	2645-2757(配列番号54)
1d	BNL2	1-103(配列番号6)	159-308(配列番号8)	2645-2757(配列番号56)
1d	FR17			2645-2757(配列番号58)
1e	CAM1078	1-74(配列番号10)	1-138(配列番号60)	2645-2757(配列番号62)
1f	FR2	1-316(配列番号12)		2645-2757(配列番号64)
1g	FR16	1-158(配列番号66)		2645-2757(配列番号68)
2e	BNL3	1-103(配列番号14)	159-317(配列番号16)	2645-2757(配列番号70)
2f	FR4	1-317(配列番号18)		2645-2757(配列番号72)
2g	BNL4		159-308(配列番号20)	
2h	BNL5	1-103(配列番号22)	159-308(配列番号24)	2645-2757(配列番号74)
2i	BNL6		159-277(配列番号26)	
2k	FR13	1-316(配列番号76)		2645-2757(配列番号78)
2l	FR18			2645-2757(配列番号80)
3g	PAK64			2645-2757(配列番号82)
4k	BNL7	1-103(配列番号28)	159-308(配列番号30)	
4k	BNL8		159-308(配列番号32)	2645-2757(配列番号84)
4k	BNL9		159-308(配列番号34)	
4k	BNL10		159-308(配列番号36)	
4k	BNL11		159-308(配列番号38)	
4l	BNL12		159-308(配列番号40)	2645-2757(配列番号86)
4m	EG81			2645-2757(配列番号88)
7a(8b)	VN13	1-137(配列番号46)		2645-2757(配列番号90)
7c(8a)	VN4	1-317(配列番号44)		2645-2757(配列番号92)
7d(9a)	VN12	1-317(配列番号48)		2645-2757(配列番号94)
9a(7a)	FR1	1-317(配列番号42)		2645-2757(配列番号96)
10a	NE98	1-103(配列番号50)	159-308(配列番号52)	2645-2757(配列番号98)
11a	FR14			2645-2757(配列番号100)
11a	FR15			2645-2757(配列番号102)
11a	FR19	1-74(配列番号104)		2645-2757(配列番号106)

## 【0221】

## 系統発生的分析

EMBL/Genbankデータベースから従前に公表された配列を得た。プログラム H C V A L I G N (Stuyer et al. 1994c) を用いて整列させた。連続フォーマットにおいて、ファイルロジエニー・インフェレンス・パッケージ (Phylogeny Inference Package) (PHYLIP) バージョン3.5c (アメリカ合衆国シアトルのユニバーシティ・オブ・ワシントン (University of Washington) から自由に入手できる公共のドメインプログ

10

20

30

40

50

ラム)に配列を与えた。距離マトリックスを、Kimura 2-パラメーター設定を用いてDNADISTによって得、さらに隣接設定(neighbor-joining setting)を用いてNEIGHBORにおいて分析した。プログラムDRAWTREEを用いて、図表的アウトプットを得た。

#### 【0222】

##### 新規サブタイプの同定

これらの分析により、BNL1、BNL2、CAM1078、FR2、FR16およびFR17のタイプ1単離体とのクラスター形成が判明したが、これらの配列のいずれも既知のタイプ1サブタイプ1a、1bまたは1cとはクラスター形成しなかった。BNL1、BNL2およびFR17は、明らかに一緒にクラスター形成し、新しいタイプ1サブタイプ1dと称され、CAM1078は、別の新しいサブタイプ1eに分類され、FR2は、別のタイプ1サブタイプ1fに分類され、FR16は、別のタイプ1サブタイプ1gに分類される。興味深いことに、3つのタイプ1d単離体(BNL1、BNL2およびFR17)および1g単離体FR16の全ては、ヨーロッパに住むモロッコ人種血統の患者から得た。

#### 【0223】

単離体の別のグループは、他のタイプ2配列とホモロジーを示すが、単離体BNL3、FR4、BNL4、BNL5、BNL6、FR13またはFR18は、既知のタイプ2サブタイプ2a、2b、2c(Bukh et al., 1993)または2d(Stuyver et al., 1994c)のうちの1つには全く分類されない。タイプ2単離体および該グループの他の単離体に対する系統発生的距離に基づいて、これらの単離体の各々は、新しいタイプ2サブタイプに分類される。BNL3は、サブタイプ2eと称され、FR4は、サブタイプ2fと称され、BNL4は、サブタイプ2gと称され、BNL5は、サブタイプ2hと称され、BNL6は、別のタイプ2サブタイプ2iに分類される。従前に公表された単離体HN4を2jと分類すれば、FR13およびFR18は、新しいタイプ2サブタイプ2kおよび2lに分類される。しかしながら、FR13およびFR18がサブタイプ2gまたは2iに属する可能性は、除外されていなかった。明確な分類は、各々サブタイプ2gおよび2iに属する単離体BNL4およびBNL6のNS5B配列を決定することによって得ることができる。

#### 【0224】

単離体PAK64は、タイプ3配列とホモロジーを示すが、既知のタイプ3サブタイプ3a~fのうちの1つに分類することができなかった。他のタイプ3単離体に対する系統発生的距離に基づいて、PAK64は、新しいタイプ3サブタイプに分類することができた。PAK64は、タイプ3gと称された。しかしながら、PAK64が既知のタイプ3サブタイプに属する可能性は、ゲノムの1つの領域が配列決定されただけなので、厳密に言えば除外することができない。明確な分類は、プライマーHcPr52およびHcPr54による増幅の後、単離体PAK64のコア/E1配列を決定することによって得ることができる。

#### 【0225】

分析されたベネルクス人およびエジプト人の試料のうち、いくつかの配列は、従前に定義されたタイプ4サブタイプ4cおよび4dとクラスター形成した。しかしながら、BNL7、BNL8、BNL9、BNL10、BNL11、BNL12およびEG81は、タイプ4の新しいサブタイプにクラスター形成した。単離体BNL7、BNL8、BNL9、BNL10およびBNL11は、BNL12およびEG81と別に、新しいサブタイプ4kに再度クラスター形成した。このサブタイプは、ベネルクス3国において優勢なサブタイプであった。BNL12およびEG81は、別々のサブタイプに分離した。BNL12は、別の新しいサブタイプ4lと称され、EG81は、別の新しいサブタイプ4mと称された。

#### 【0226】

##### 新しいHCVメジャータイプの同定

10

20

30

40

50

単離体 F R 1、V N 4、V N 1 2、V N 1 3、N E 9 8、F R 1 4、F R 1 5 および F R 1 9 は、H C V の既知の 6 つのメジャータイプのいずれともクラスター形成しなかった。V N 4、V N 1 2 および V N 1 3 は、遺伝子型 6 と非常に離れた関係にあったが、系統発生的分析により、これらの単離体が新しいメジャータイプを示すことが判明した。V N 1 3、V N 4 および V N 1 2 は、サブタイプレベルで関係しており、各々、7 a、7 c および 7 d と称された。F R 1 は、既知の単離体と関係しておらず、遺伝子型 9 a と称された。N E 9 8 は、タイプ 3 配列と遠い関係を示し、系統発生的分析は、新しいメジャータイプ 1 0 a への分類を示した。タイプおよびサブタイプレベルを割り当てるための国際ガイドラインに依存して、N E 9 8 は、別のタイプ 3 サブタイプに分類される。F R 1 4、F R 1 5 および F R 1 9 は、タイプ 2 配列と非常に遠い関係にあることを示し、系統発生的分析は、これらの単離体が新しいメジャータイプ 1 1 に分類されるべきであることを示した（全て、1 1 a と称される同一サブタイプに属する）。タイプおよびサブタイプレベルを割り当てるための国際ガイドラインに依存して、F R 1 4、F R 1 5 および F R 1 9 は、別のタイプ 2 サブタイプに分類される。

10

## 【0227】

## (引用文献)

- Barany F (1991). Genetic disease detection and DNA amplification using cloned thermostable ligase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 189-193.
- Bej A, Mahbubani M, Miller R, Di Cesare J, Haff L, Atlas R (1990) Multiplex PCR amplification and immobilized capture probes for detection of bacterial pathogens and indicators in water. *Mol Cell Probes* 4:353-365.
- Bukh J, Purcell R, Miller R (1992). Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4942-4946.
- Bukh J, Purcell R, Miller R (1993). At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 8234-8238.
- Cha T, Beal E, Irvine B, Kolberg J, Chien D, Kuo G, Urdea M (1992) At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7144-7148.
- Chan S-W, Simmonds P, McOmisch F, Yap P, Mitchell R, Dow B, Follett E (1991) Serological responses to infection with three different types of hepatitis C virus. *Lancet* 338:1991.
- Chan S-W, McOmisch F, Holmes E, Dow B, Peuthere J, Follett E, Yap P, Simmonds P (1992) Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetics relationship to existing variant. *J Gen Virol* 73:1131-1141.
- Chomczynski P, Sacchi N (1987) Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162:156-159.
- Choo Q, Richamn K, Han J, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby A, Barr P, Weiner A, Bradley D, Kuo G, Houghton M (1991) Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2451-2455.
- 【0228】
- Compton J (1991). Nucleic acid sequence-based amplification. *Nature*, 350:91-92
- Duchosal A, Eming S, Fisher P (1992) Immunization of hu-PBL-SCID mice and the rescue of human monoclonal Fab fragments through combinatorial libraries. *Nature* 355:258-262.
- Duck P (1990). Probe amplifier system based on chimeric cycling oligonucleotides. *Biotechniques* 9, 142-147.
- Guatelli J, Whitfield K, Kwok D, Barringer K, Richman D, Gengeras T (1990) Isothermal, *in vitro* amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction model
- 30 40 50

ed after retroviral replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1874-1878.

Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Shimotohno K (1991) Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 5547-5551.

Jacobs K, Rudersdorf R, Neill S, Dougherty J, Brown E, Fritsch E (1988) The thermal stability of oligonucleotide duplexes is sequence independent in tetraalkyl ammonium salt solutions: application to identifying recombinant DNA clones. *Nucl Acids Res* 16:4637-4650.

Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K (1990) Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9524-9528. 10

Kwoh D, Davis G, Whitfield K, Chappelle H, Dimichele L, Gingeras T (1989). Transcription-based amplification system and detection of amplified human immunodeficiency virus type 1 with a bead-based sandwich hybridization format. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:1173-1177.

#### 【 0 2 2 9 】

Kwok S, Kellogg D, McKinney N, Spasic D, Goda L, Levenson C, Sinisky J, (1990) . Effects of primer-template mismatches on the polymerase chain reaction: Human immunodeficiency virus type 1 model studies. *Nucl. Acids Res.*, 18:999.

Landgren U, Kaiser R, Sanders J, Hood L (1988). A ligase-mediated gene detection technique. *Science* 241:1077-1080. 20

Lizardi P, Guerra C, Lomeli H, Tussie-Luna I, Kramer F (1988) Exponential amplification of recombinant RNA hybridization probes. *Bio/Technology* 6:1197-1202.

Lomeli H, Tyagi S, Printchard C, Lisardi P, Kramer F (1989) Quantitative assays based on the use of replicatable hybridization probes. *Clin Chem* 35: 1826-1831

Machida A, Ohnuma H, Tsuda F, Munekata E, Tanaka T, Akahane Y, Okamoto H, Mishiro S (1992) *Hepatology* 16, 886-891.

Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J (1982) Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. 30

Mori S, Kato N, Yagyu A, Tanaka T, Ikeda Y, Petchclai B, Chiewsilp P, Kurimura T, Shimotohno K (1992) A new type of hepatitis C virus in patients in Thailand. *Biochem Biophys Res Comm* 183:334-342.

Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, Kurai K, Iizuka H, Machida A, Miyakawa Y, Mayumi M (1991) Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. *J Gen Virol* 72:2697-2704.

Okamoto H, Kurai K, Okada S, Yamamoto K, Iizuka H, Tanaka T, Fukuda S, Tsuda F, Mishiro S (1992) Full-length sequences of a hepatitis C virus genome having no or homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes. *Virology* 188:331-341. 40

#### 【 0 2 3 0 】

Persson M, Caothien R, Burton D (1991). Generation of diverse high-affinity human monoclonal antibodies by repertoire cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2432-2436.

Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, Mullis K, Erlich H (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239:487-491.

Saiki R, Walsh P, Levenson C, Erlich H (1989) Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes (1989) *Proc Natl Aca* 50

d Sci USA 86:6230-6234.

Sano T, Smith C, Cantor C (1992) Immuno-PCR: very sensitive antigen detection by means of specific antibody-DNA conjugates. *Science* 258:120-122.

Simmonds P, McOmish F, Yap P, Chan S, Lin C, Dusheiko G, Saeed A, Holmes E (1993a), Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *J Gen Virology*, 74:661-668.

Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborgh B, Van Heuverswyn H, Martens G (1993b) Typing of hepatitis C virus (HCV) isolates and characterization of new (sub)types using a Line Probe Assay. *J Gen Virology*, 74: 1093-1102. 10

Tokita et al. (1994) Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eighth, and ninth major genetic groups. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:11022-11026.

Walker G., Little M, Nadeau J, Shank D (1992). Isothermal in vitro amplification of DNA by a restriction enzyme/DNA polymerase system. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:392-396.

Wu D, Wallace B (1989). The ligation amplification reaction (LAR) - amplification of specific DNA sequences using sequential rounds of template-dependent ligation. *Genomics* 4:560-569.

【 0 2 3 1 】

Miller P, Yano J, Yano E, Carroll C, Jayaram K, Ts'o P (1979) Nonionic nucleic acid analogues. Synthesis and characterization of dideoxyribonucleoside methylphosphonates. *Biochemistry* 18(23):5134-43.

Nielsen P, Egholm M, Berg R, Buchardt O (1991) Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide. *Science* 254 (5037):1497-500.

Nielsen P, Egholm M, Berg R, Buchardt O (1993) Sequence specific inhibition of DNA restriction enzyme cleavage by PNA. *Nucleic-Acids-Res.* 21(2):197-200.

Asseline U, Delarue M, Lancelot G, Toulme F, Thuong N (1984) Nucleic acid-binding molecules with high affinity and base sequence specificity: intercalating agents covalently linked to oligodeoxynucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81(1):3297-301. 30

Matsukura M, Shinozuka K, Zon G, Mitsuya H, Reitz M, Cohen J, Broder S (1987) Phosphorothioate analogs of oligodeoxynucleotides: inhibitors of replication and cytopathic effects of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84(21):7706-10.

Maertens, G., Ducatteeuw, A., Stuyver, L., Vandeponsele, P., Venneman, A., Wyseur, A., Bosman, F., Heijtink, R. & de Martynoff, G. (1994) Low prevalence of anti-E1 antibodies reactive to recombinant type 1b E1 envelope protein in type 2, 3, and 4 sera, but high prevalence in subtypes 1a and 1b. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease, Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* (Eds. Nishioka, K., Suzuki, H., Mishiro, S., and Oda, T.), pp 314-316, Springer-Verlag Tokyo. 40

Simmonds, P., Rose, K.A., Graham, S., Chan, S.-W., McOmish, F., Dow, B. C., Follett, E.A.C., Yap, P.L., & Marsden, H. (1993b) Mapping of serotype-specific, immunodominant epitopes in the NS4 region of hepatitis C virus (HCV): Use of type-specific peptides to serologically discriminate infections with HCV type 1, 2, and 3. *J. Clin. Microbiol.* 31, 1493-1503.

【 0 2 3 2 】

Simmonds, P., Holmes, E.C., Cha, T.-A., Chan, S.-W., McOmish, F., Irvine, B., 50

Beall, E., Yap, P.L., Kolberg, J., & Urdea, M.S. (1993c) *J. Gen. Virol.* 74, 2391-2399.

Stuyver, L., Van Arnhem, W., Wyseur, A. & Maertens, G. (1994) Cloning and phylogenetic analysis of the Core, E2, and NS3/4 regions of hepatitis C virus type 5a. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 202, 1308-1314.

Simmonds, P., Alberti, A., Alter, H., Bonino, F., Bradley, D.W., Brechot, C., Brouwer, J., Chan, S.-W., Chayama K., Chen, D.-S., Choo, Q.-L., Colombo, M., Cuypers, T., Date, T., Dusheiko, G., Esteban, J.I., Fay, O., Hadziyannis, S., Han, J., Hatzakis, A., Holmes, E.C., Hotta, H., Houghton, M., Irvine, B., Kohara, M., Kolberg, J.A., Kuo, G., Lau, J.Y.

10

N., Lelie, P.N., Maertens, G., McOmisch, F., Miyamura, T., Mizokami, M., Nomoto, A., Prince A.M., Reesink, H.W., Rice, C., Roggendorf, M., Schalm, S., Shikata, T., Shimotohno, K., Stuyver, L., Trepo, C., Weiner, A., Yap, P.L. & Urdea, M.S. (1994) A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 19, 1321-1324.

Stuyver, L., Van Arnhem, W., Wyseur, A., DeLeys, R. & Maertens, G. (1993a) Analysis of the putative E1 envelope and NS4a epitope regions of HCV type 3. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192, 635-641.

Stuyver, L., Rossau, R., Wyseur, A., Duhamel, M., Vanderborgh, B., Van Heuverswyn, H. & Maertens, G. (1993b) Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J. Gen Virol.* 74, 1093-1102.

20

Stuyver, L., Wyseur, A., Van Arnhem, W., Rossau, R., Delaporte, E., Dazza, M.-C., Van Doorn, L.-J., Kleter, B. & Maertens, G. (1994a) The use of a line probe assay as a tool to detect new types or subtypes of hepatitis C virus. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease, Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* (Eds. Nishioka, K., Suzuki, H., Mishiro, S., and Oda, T.), pp 317-319, Springer-Verlag Tokyo.

### 【0233】

Stuyver, L., Van Arnhem, W., Wyseur, A. & Maertens, G. (1994b) Cloning and Phylogenetic analysis of the Core, E2, and NS3/4 regions of the hepatitis C virus type 5a. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 202, 1308-1314.

30

Stuyver, L., Van Arnhem, W., Wyseur, Hernandez, F., Delaporte, E., & Maertens, G. (1994c) Classification of hepatitis C viruses based on phylogenetics analysis of the E1 and NS5B regions and identification of 5 new subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91.

Stuyver et al. (1995) Hepatitis C virus genotyping by means of 5'-UR/core line probe assays and molecular analysis of untypeable samples. *Virus Research* (in press).

40

### 【図面の簡単な説明】

### 【0234】

【図1-1】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア/E1領域のヌクレオチド配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図1の一部。

【図1-2】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア/E1領域のヌクレオチド配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図1の一部。

【図1-3】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア/E1領域のヌクレオチド配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図1の一部。

50



整列を示す図 1 の一部。

【図 2 - 1】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 2】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 3】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 4】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 5】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 6】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 2 - 7】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア / E 1 領域のアミノ酸配列と、サブタイプの他の既知のプロトタイプ単離体との整列を示す図 2 の一部。

【図 3 - 1】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 2】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 3】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 4】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 5】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 6】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 7】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 8】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 9】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 10】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 11】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 12】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 13】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

【図 3 - 14】本発明の新規 H C V 単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図 3 の一部。

10

20

30

40

50

【図3-15】本発明の新規HCV単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図3の一部。

【図3-16】本発明の新規HCV単離体から得られたヌクレオチドおよびアミノ酸配列を示す図3の一部。

【図4-1】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-2】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-3】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-4】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-5】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-6】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部

【図4-7】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-8】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図4-9】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコアノE1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部

【図4-10】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア/E1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部

【図4-11】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのコア／E1領域のアミノ酸配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図4の一部。

【図5-1】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのN5S5b領域のヌクレオチド配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図5の一部。

【図5-2】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのN S 5 b領域のヌクレオチド配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図5の一部。

【図5-3】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのN S 5 b領域のヌクレオチド配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図5の一部。

【図5-4】本発明の新しく同定されたタイプおよびサブタイプの単離体のいくつかのN5S5b領域のヌクレオチド配列と、他の既知のサブタイプのプロトタイプ単離体との整列を示す図5-6。

【図5-1】本發明の新しく開発されたタイプおよび其のタイプの離體のいくつかの例



## 【図1-1】

図1

1  
HCV-1 1a ATGAGCACGAATCCTAAACCTCAAAAAAAACAAAACGTAACACCAACCG  
1b -----A-----G-----C-----  
HCV-J 1c -----G-----C-----  
HCG9 1d -----G-----C-----  
BNL1 1d -----G-----C-----  
BNL2 1d -----G-----C-----A-A-----  
CAM1078 1e -----G-----C-----A-A-----  
FR2 1f -----G-----C-----C-----  
  
HC-J6 2a -----A-----G-----C-----A-A-----  
HC-J8 2b -----A-----G-----C-----A-A-----A-----  
S83 2c -----A-----G-----C-----A-A-----T-----  
NE92 2d -----A-----G-----C-----A-A-----T-----  
FR4 2f -----A-----G-----C-----A-A-----T-----  
BNL4 2e -----A-----G-----C-----A-A-----T-----  
BNL5 2h -----A-----G-----C-----A-A-----T-----  
  
NZL1 3a -----ACT-----G-----C-----A-A-----T-----  
HCV-TR 3b -----ACT-----G-----C-----A-A-----ACT-----  
NE48 3c -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----T-----  
NE274 3d -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----T-----  
NE145 3e -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----GT-----  
NE125 3f -----ATT-----G-----C-----CC-----A-A-----ACC-----  
  
Z4 4a -----G-----C-----  
Z1 4b -----A-----G-----C-----  
GB358 4c -----G-----C-----  
DK13 4d -----G-----C-----  
GB809 4e -----T-----G-----C-----  
BNL7 4k -----G-----C-----  
  
BE95 5a -----G-----C-----A-A-----  
  
HK2 6a -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----  
  
FR1 7a -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----T-----T-----  
  
VN4 8a -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----T-----  
VN13 8b -----ACT-----G-----C-----A-----  
  
VN12 9a -----ACT-----A-----C-----G-----C-----A-A-----A-----  
  
NE98 10a -----ACT-----A-----G-----C-----A-A-----N-----

## 【図1-2】

図1-続き

50  
HCV-1 51  
1a TCGCCACAGGACGTCAGATCCGGGTGGCGGTCAGATCGTTGGTGGAG  
1b C-----T-----C-----T-----C-----  
HCV-J 1c C-----T-----C-----C-----C-----  
HCG9 1d C-----T-----K-GS-----NNNNNNN-----  
BNL1 1d C-----T-----N-----T-----  
BNL2 1d C-----T-----C-----T-----  
CAM1078 1e C-----C-----T-----C-----  
FR2 1f C-----T-----A-----G-----G-----G-----  
  
HC-J6 2a -----A-----T-----C-----C-----C-----C-----  
HC-J8 2b C-----T-----C-----C-----C-----  
S83 2c C-----C-----T-----C-----C-----C-----  
NE92 2d C-----T-----C-----C-----C-----C-----  
FR4 2f -----T-----C-----C-----C-----C-----  
BNL3 2e C-----C-----C-----C-----C-----C-----  
BNL5 2h C-----T-----C-----C-----C-----C-----  
  
NZL1 3a -----A-----  
HCV-TR 3b -----A-----T-----C-----A-----  
NE48 3c -----C-----  
NE274 3d -----T-----C-----C-----C-----  
NE145 3e -----G-----A-----T-----C-----C-----  
NE125 3f C-----C-----T-----G-----  
  
Z4 4a C-----CAT-----A-----T-----C-----C-----  
Z1 4b C-----CAT-----T-----G-----A-----C-----C-----  
GB358 4c C-----CAT-----T-----C-----T-----C-----C-----  
DK13 4d C-----AT-----T-----C-----C-----C-----C-----  
GB809 4e C-----CAT-----T-----T-----C-----C-----C-----  
BNL7 4k C-----CAT-----T-----T-----C-----C-----C-----  
  
BE95 5a -----C-----T-----C-----  
  
HK2 6a -----AC-----C-----  
  
FR1 7a -----TAT-----C-----C-----  
  
VN4 8a C-----C-----  
VN13 8b -----C-----  
  
VN12 9a -----AT-----T-----C-----  
  
NE98 10a C-----G-----T-----A-----A-----C-----

## 【図1-3】

図1-続き

101  
HCV-1 1a TTTACTTGTGCGCGCAGGGGCCCTAGATGGGTGTGCGCGGACGAGA  
1b -----C-----G-----T-----G-----  
HCV-J 1c -----C-----G-----G-----  
HCG9 1d -----C-----G-----NNN-----T-----G-----  
BNL1 1d -----C-----G-----C-----  
BNL2 1d -----C-----G-----C-----  
CAM1078 1e -----C-----G-----C-----A-----AG-----C-----G-----  
FR2 1f -----C-----G-----G-----  
  
HC-J6 2a -----A-----C-----G-----A-----G-----  
HC-J8 2b -----C-----G-----A-----G-----A-----G-----  
S83 2c -----A-----C-----G-----G-----  
NE92 2d -----A-----C-----G-----G-----  
FR4 2f -----C-----G-----C-----A-----G-----  
BNL3 2e -----C-----G-----C-----  
BNL5 2h -----A-----CC-----G-----G-----  
  
NZL1 3a -----A-----G-----AC-----C-----T-----C-----  
HCV-TR 3b -----A-----TG-----C-----AC-----T-----AGTAC-----T-----  
NE48 3c -----A-----G-----CT-----T-----AC-----T-----  
NE274 3d -----C-----AC-----A-----AGTTC-----T-----  
NE145 3e -----A-----AC-----A-----TC-----T-----  
NE125 3f -----A-----G-----A-----AC-----T-----C-----T-----  
  
Z4 4a -----C-----G-----TC-----  
Z1 4b -----C-----CC-----G-----AG-----TC-----G-----  
GB358 4c -----C-----G-----T-----G-----  
DK13 4d -----T-----G-----  
GB809 4e -----C-----G-----TC-----G-----  
BNL7 4k -----C-----G-----TC-----G-----  
  
BE95 5a -----GA-----TC-----G-----  
  
HK2 6a -----CC-----G-----  
  
FR1 7a -----C-----T-----  
  
VN4 8a -----C-----GC-----C-----  
VN13 8b -----C-----T-----G-----  
  
VN12 9a -----C-----A-----AC-----T-----  
  
NE98 10a -----G-----C-----A-----CCAG-----T-----AGT-----C-----C-----

## 【図1-4】

図1-続き

150  
HCV-1 151  
1a AAGACTTCGAGCGGTGCGCACCTCGAGGTAGACGTCAGCCTATCCCCAA  
1b -----T-----A-----G-----A-----A-----  
HCV-J 1b -----T-----A-----G-----G-----  
HCG9 1c -----A-----T-----C-----G-----A-----  
BNL1 1d -----A-----T-----C-----G-----A-----T-----T-----  
BNL2 1d -----G-----T-----AC-----G-----A-----T-----T-----  
CAM1078 1e -----G-----T-----G-----G-----C-----A-----T-----  
FR2 1f -----C-----A-----G-----A-----  
  
HC-J6 2a -----G-----C-----G-----A-----T-----A-----G-----C-----C-----T-----  
HC-J8 2b -----T-----A-----G-----G-----T-----AC-----C-----C-----G-----  
S83 2c -----A-----T-----C-----G-----A-----T-----G-----G-----C-----C-----T-----  
NE92 2d -----A-----C-----G-----A-----T-----G-----G-----C-----C-----C-----  
FR4 2f -----T-----A-----C-----G-----A-----T-----A-----G-----C-----C-----A-----  
BNL3 2e -----T-----A-----C-----G-----A-----T-----A-----G-----C-----C-----T-----  
BNL5 2h -----A-----C-----G-----A-----T-----G-----G-----C-----C-----T-----  
  
NZL1 3a -----A-----T-----A-----A-----G-----C-----AC-----A-----  
HCV-TR 3b -----A-----G-----C-----AC-----A-----G-----C-----T-----  
NE48 3c -----A-----G-----C-----CCG-----G-----G-----  
NE274 3d -----A-----G-----C-----CAAC-----G-----G-----  
NE145 3e -----A-----C-----C-----AC-----G-----A-----T-----  
NE125 3f -----AT-----C-----AC-----G-----G-----  
  
Z4 4a -----G-----T-----C-----G-----A-----  
Z1 4b -----G-----A-----T-----C-----G-----  
GB358 4c -----G-----T-----G-----  
DK13 4d -----G-----T-----G-----G-----C-----  
GB809 4e -----G-----T-----G-----G-----C-----A-----  
BNL7 4k -----G-----T-----G-----C-----A-----  
  
BE95 5a -----G-----A-----C-----T-----AC-----G-----T-----  
  
HK2 6a -----A-----C-----G-----CA-----C-----G-----C-----A-----A-----A-----  
  
FR1 7a -----C-----A-----C-----G-----A-----C-----G-----C-----C-----A-----A-----  
  
VN4 8a -----T-----A-----C-----G-----CA-----G-----C-----A-----A-----A-----  
VN13 8b -----A-----T-----A-----C-----G-----CA-----G-----C-----A-----A-----A-----G-----  
  
VN12 9a -----G-----A-----C-----GG-----CA-----G-----C-----A-----A-----A-----  
NE98 10a -----CA-----G-----C-----A-----C-----G-----C-----A-----G-----

## 【図1-5】

図1- 続き

	201	250		
HCV-1	1a GGCTCGTCGGCCGAGGGCAGGACCTGGGCTCAGCCCCGGTACCCCTTGGC	HCV-1	1a CCCTCTATGGCAATGAGGGCTGGGGTGGCGGGATGGCTCCCTGTCCTCCC	300
HCV-J	1b -----C-----T-----	HCV-J	1b -----C-----T-----	
HC-G9	1c ---C---C---A-----A---T-----G-----	HC-G9	1c -----C-----T-----	
BNL1	1d -----Y-----Y-----T-----	BNL1	1d -----N-----	
BNL2	1d -----C-A-T-----T-----NN-----A---C-T---C-----	BNL2	1d -----A-----	
CAM1078	1e ---AG---C---A-----T-----	FR2	1f -----CT---C-----A-----	
FR2	1f -----C---A-----T-----A-----			
HC-J6	2a --A---G---CT---ACT---AAT-----GAA-A---A---A-----C-----			
HC-J8	2b A---G---CT---ACC---A-T-----GAA-----A---A---T-----			
S83	2c A-A---G---CA---ACT---A-T-----GAGG-----A---A-----			
NE92	2d A-A---G---C---ACT---A-T-----GAA-A---A---A-----			
FR4	2f A-A---G---CG---ACT---A-T-----GA-GT-----A---A-----			
BNL3	2e A-A---GN-NG---ACT---T-----GA-GT-----A---A---T---C-----			
BNL5	2h A-A---G---CT---ACT---AAT-----GA-GT-----A---A-----			
NZL1	3a ---G-----AG---A---C---T-----			
HCV-TR	3b -----CTC-G-----C---T-----			
NE48	3c ---G-----TGG-----AC-T-----G-----			
NE274	3d ---A-----AG-----C---T-----			
NE145	3e ---A---C-C-AG---GA---AC-T-----G-----T-----C-----			
NE125	3f ---A---C---AAG-----C---T-----C-----T-----			
Z4	4a ---G---C-A---A-----AT-----G-----			
Z1	4b ---G---C---T-----T-----			
GB358	4c ---A-----AT-T-----A-T-----			
DK13	4d ---G---C-AA-T-----T-----T-----T-----T-----			
GB809	4e ---G---C---AT-----AT-----G-----T-----			
BNL7	4k ---G-----AT-----A-T-----A-----A---A-T---A-----			
BE95	5a ---G---C-A---AC---C-T-----G-----A-----			
HK2	6a ---G---C-A---C-----CA-----A-----			
FR1	7a --TA---C-A---GACA---C-T-G-----G---A---C-----			
VN4	8a A-TG---C-AC-ARAC---C-T-----C-----			
VN13	8b --TG---AC-AAAC---C-T-----A-----C-----			
VN12	9a --TG---C-A-AA-C-A---C-A-----T-----C-----			
NE98	10a ---G---C-AA-----T-----			

## 【図1-6】

図1- 続き

	251	300
HCV-1	1a CCCTCTATGGCAATGAGGGCTGGGGTGGCGGGATGGCTCCCTGTCCTCCC	
HCV-J	1b -----C-----T-----	
HC-G9	1c -----C-----T-----	
BNL1	1d -----N-----	
BNL2	1d -----A-----	
FR2	1f -----CT---C-----A-----	
HC-J6	2a ---A---C---G-----ACT---C-----A-----	
HC-J8	2b ---G---C---A-C-----T-----C-----	
S83	2c ---G-----G-----CT-----C-----A---G-----	
NE92	2d ---G---C---G-----CT-----C-----A---G-----	
FR4	2f ---G---C---G-C-----CT-----C-----A---G-----	
BNL3	2e ---G-----G-C-----GCT-----C-----A-----	
BNL5	2h ---G-----G-C-----CTT-----T-----A-----T-----C-----T	
NZL1	3a -----T-C-----A-G-----C-----A-----	
HCV-TR	3b -----C-G-----A-----T-----A-----T-----	
NE48	3c -----C-T-----	
NE274	3d -T-T-----T-----A-----T-----	
NE145	3e -----T-C-----A-G-----T-----	
NE125	3f -----G-----T-----A-----	
Z4	4a -----A-G-----T-----	
Z1	4b -----T-C-----T-----A-G-----C-----	
GB358	4c -T-C-----T-----	
DK13	4d -----T-C-----	
GB809	4e -----T-C-----T-----A-G-----C-T-----	
BNL7	4k -T-T-C-----T-----ANN-----T-----C-----	
BE95	5a -----T-C-C-----CT-----A-G-----G-C-C-----T	
HK2	6a -T-T-----A-C-----T-----A-T-----C-----	
FR1	7a -----T-C-----A-----	
VN4	8a -T-T-----A-----T-----A-C-----C-----	
VN13	8b -T-T-----G-----T-----T-C-----A-G-----C-----	
VN12	9a -----T-G-C-----C-----G-----T-----C-----	
NE98	10a ---A-G-----A-G-----C-G-----	

## 【図1-7】

図1- 続き

	301	350		
HCV-1	1a CGTGGCTCTGGGCTAGCTGGGGCCCCACAGACCCCCGGCTAGGTGGG	HCV-1	1a CAATTGGGTAAGGTATCGATACCCCTAACGTCGGCTTCGCCGACCTCA	400
HCV-J	1b -----T-----	HCV-J	1b T-----	
HC-G9	1c ---C-----T-----TT-T-----G-----A-----	HC-G9	1c -----C-----T-----	
BNL1	1d -----C-----	FR2	1f -----A-----T-----	
BNL2	1d -----C-----			
FR2	1f ---C---C-T-----A-----A-----A-----A-----A-----	HC-J6	2a ---A-C-T-----C-T-----	
HC-J6	2a --A---T-C-T---CTCT-----AT-----A-----C-----	HC-J8	2b -----C-GA-----A-----T-----T-----T-----	
HC-J8	2b ---C-G-----T-----CT-----C-----A---A-----A-----	S83	2c ---C-----A-----A-----T-----T-----	
S83	2c ---C-T-----C-TCA-----C-----A---AA-----	NE92	2d ---C-----A-----T-----T-----T-----	
NE92	2d ---A-G-----C-GTCA-----A-T-----AC-----A-----	FR4	2f ---C-----C-----T-----T-----T-----S-----	
FR4	2f ---G-----C-CCTCG-----A-AC-----AC-----A-----	BNL3	2e -----N-NT-----	
BNL3	2e ---A-----			
BNL5	2h ---A-----	NZL1	3a -----A-----A-----A-----A-----	
NZL1	3a ---C-----C-T-----ATC-----A-AT-----G-----C-----	HCV-TR	3b -----C-T-----A-----T-----A-----	
HCV-TR	3b ---T-C-----T-----A-AT-----A-C-----	NE48	3c -----A-----G-----T-----	
NE48	3c ---C-T-----G-----A-AT-----A-C-----	NE274	3d ---CC-----A-----A-----A-----T-----	
NE274	3d ---C-----ATCT-----A-T-----A-----T-----	NE145	3e -----C-T-C-A-G-----T-----	
NE145	3e ---C-C-A-G-T-----AC-----A-C-----	NE125	3f -----C-----C-----T-----A-----T-----A-----T-----	
NE125	3f ---C-C-T-----A-AT-----A-A-----A-----A-----	Z4	4a -----C-----G-----	
Z4	4a ---C-----ATCT-----A-AT-----T-----G-----A-----	Z1	4b T-C-----A-----G-----T-----	
Z1	4b ---C-T-----CA-----GTCT-----AT-----T-----C-----	GB358	4c ---C-----A-C-----T-----	
GB358	4c ---A-GTCT-----A-T-----T-----A-C-----C-----	DK13	4d ---C-----A-T-----	
DK13	4d -----GTCT-----G-AT-----T-----G-----C-----	GB809	4e ---CC-----A-A-----	
GB809	4e ---C-G-----GTCT-----T-AT-----T-----G-----C-----	BE95	5a T-----A-----A-----T-----	
BNL7	4k ---C-T-----	HK2	6a G-----A-----T-----G-----T-----	
BE95	5a ---A-----AT-----AT-----A-AA-----	FR1	7a ---C-----A-N-NC-A-----	
HK2	6a ---C-----ACAT-----AT-----C-A-C-----	VN4	8a ---C-----A-----C-----T-----	
FR1	7a ---C-G-----T-----AT-----AC-----A-C-----C-----	VN13	8b ---CC-----T-----N-S-----	
VN4	8a ---C-----A-AT-----A-AC-----G-----C-----	VN12	9a ---CC-----C-----C-----T-----	
VN13	8b -NC-----C-----AT-----T-AT-----N-G-----C-----	NE98	10a ---C-----	

## 【図1-8】

図1- 続き

	351	400
HCV-1	1a CAATTGGGTAAGGTATCGATACCCCTAACGTCGGCTTCGCCGACCTCA	
HCV-J	1b T-----	
HC-G9	1c -----C-----T-----	
FR2	1f -----A-----T-----	
HC-J6	2a ---CG-----A-----T-----	
HC-J8	2b -----C-GA-----A-----T-----T-----T-----	
S83	2c ---C-----A-----A-----T-----T-----	
NE92	2d ---C-----A-----T-----T-----T-----	
FR4	2f ---C-----C-----T-----T-----T-----S-----	
BNL3	2e -----N-NT-----	
NZL1	3a -----A-----A-----A-----A-----	
HCV-TR	3b -----C-T-----A-----T-----A-----	
NE48	3c -----A-----G-----T-----	
NE274	3d ---CC-----A-----A-----A-----T-----	
NE145	3e -----C-T-C-A-G-----T-----	
NE125	3f -----C-----C-----T-----C-----T-----A-----T-----	
Z4	4a -----C-----G-----	
Z1	4b T-C-----A-----G-----T-----	
GB358	4c ---C-----A-C-----T-----	
DK13	4d ---C-----A-T-----	
GB809	4e ---CC-----A-A-----	
BE95	5a T-----A-----A-----T-----	
HK2	6a G-----A-----T-----G-----T-----	
FR1	7a ---C-----A-N-NC-A-----	
VN4	8a ---C-----A-----C-----T-----	
VN13	8b ---CC-----T-----N-S-----	
VN12	9a ---CC-----C-----C-----T-----	

【図1-9】

図1- 続き

	401		450		
HCV-1	1a	TGGGGTACATACCGCTCGTCGGCGCCCCCTCTGGGGCGCTGCCAGGGCC	HCV-1	1a	CTGGCGCATGGCGTCCGGGTTCTGGAGACGGCGTGAACATGCAACAGG
HCV-J	1b	-----T-----T-----C-----A-----G-----	HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----
HC-G9	1c	-----C-----T-----A-----G-----A-----T-----A-----T	HC-G9	1c	-----A-----T-----TA-----A-----C-----T-----C-----
FR2	1f	-----T-----C-----A-----G-----T-----A-----A-----	BNL1	1d	-----
HC-J6	2a	-----C-----TG-----A-----G-----C-----C-----TC-----A-----T	BNL2	1d	-----
HC-J8	2b	-----C-----TG-----T-----GG-----A-----TC-----A-----T	FR2	1f	-----N-----A-----T-----C-----N-----G-----TNNNNNNNNNNNNNN
S83	2c	-----CG-----T-----T-----CG-----C-----T-----A-----A-----	HC-J6	2a	-----C-----GA-----A-----C-----G-----G-----T-----T-----
NE92	2d	-----C-----TG-----A-----AG-----T-----T-----TC-----A-----T	HC-J8	2b	-----A-----C-----T-----TA-----C-----G-----GA-----A-----T-----C-----
FR4	2f	-----TG-----G-----G-----C-----T-----A-----A-----	S83	2c	-----C-----G-----GA-----A-----G-----GA-----A-----T-----G-----
BNL3	2e	-----N-----CG-----T-----GG-----G-----C-----G-----TN-----	NE92	2d	-----C-----GA-----A-----G-----GA-----A-----T-----
NZL1	3a	-----C-----T-----G-----A-----TC-----A-----A-----	BNL3	2e	-----C-----N-----G-----C-----C-----G-----GA-----A-----T-----N-----
HCV-TR	3b	-----T-----G-----G-----G-----G-----TC-----A-----A-----	FR4	2f	-----C-----G-----C-----C-----G-----GA-----A-----T-----
NE48	3c	-----T-----CG-----G-----G-----T-----T-----A-----A-----	BNL4	2g	-----G-----A-----T-----
NE274	3d	-----T-----T-----G-----A-----G-----TC-----A-----A-----T	BNL5	2h	-----GA-----A-----C-----
NE145	3e	-----T-----T-----GG-----A-----TC-----T-----G-----	BNL6	2i	-----GA-----A-----
NE125	3f	-----T-----T-----CG-----A-----G-----TC-----A-----	NZL1	3a	-----C-----GA-----A-----CC-----T-----GA-----A-----T-----TC-----
Z4	4a	-----A-----C-----A-----G-----CG-----G-----TC-----A-----T	HCV-TR	3b	-----C-----T-----GA-----CA-----T-----GG-----A-----
Z1	4b	-----A-----T-----A-----G-----G-----T-----TC-----	NE48	3c	-----C-----GA-----C-----T-----G-----GA-----T-----TC-----
GB358	4c	-----A-----C-----A-----CG-----G-----T-----TC-----	NE274	3d	-----C-----T-----GA-----A-----CC-----T-----G-----AA-----A-----T-----TC-----
DK13	4d	-----A-----C-----G-----A-----CG-----G-----T-----TC-----A-----	NE145	3e	-----C-----A-----C-----G-----AA-----C-----C-----G-----AA-----A-----T-----T-----
GB809	4e	-----A-----C-----T-----A-----CG-----G-----T-----TC-----A-----	NE125	3f	-----A-----A-----T-----GA-----C-----T-----G-----AA-----A-----T-----
BE95	5a	-----T-----C-----A-----G-----CA-----G-----TC-----A-----T-----	Z4	4a	-----A-----C-----G-----G-----GA-----T-----
HK2	6a	-----T-----CG-----G-----G-----T-----G-----C-----TC-----GGCT-----G	Z1	4b	-----A-----CCG-----G-----AA-----T-----C-----
FR1	7a	-----C-----TG-----C-----A-----GG-----G-----C-----T-----GGCT-----	GB358	4c	-----A-----C-----T-----TA-----C-----G-----GA-----C-----T-----G-----
VN4	8a	-----T-----C-----TG-----A-----T-----GW-----G-----TC-----GGN-----	DK13	4d	-----C-----T-----AA-----A-----C-----G-----G-----C-----T-----
VN13	8b	-----A-----A-----T-----	GB809	4e	-----A-----C-----T-----TA-----C-----G-----GA-----C-----T-----
VN12	9a	-----A-----C-----TG-----T-----C-----T-----GGC-----AA	BNL7	4k	-----GA-----C-----T-----
			BNL8	4k	-----GA-----C-----T-----
			BNL9	4k	-----GA-----C-----T-----
			BNL10	4k	-----GA-----C-----T-----
			BNL11	4k	-----GA-----C-----T-----
			BNL12	4l	-----GA-----C-----T-----
			BE95	5a	-----C-----A-----C-----T-----GA-----C-----T-----G-----A-----
			HK2	6a	-----C-----A-----GA-----CAA-----C-----G-----GA-----C-----T-----
			FR1	7a	-----TA-----CAA-----C-----G-----G-----C-----T-----C-----
			VN4	8a	-----T-----G-----AN-----NCA-----C-----G-----N-----A-----T-----C-----N-----
			VN12	9a	-----NA-----T-----A-----CCA-----C-----G-----GA-----A-----
			NE98	10a	-----AA-----T-----T-----TC-----

【図1-10】

図1- 続き

	451		500		
HCV-1	1a	CTGGCGCATGGCGTCCGGGTTCTGGAGACGGCGTGAACATGCAACAGG	HCV-1	1a	CTGGACTGTGCCGCTTCGGCCTACCAAGTGGCAACTCCACGGGGCTT
HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----	HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----
HC-G9	1c	-----A-----C-----T-----G-----C-----T-----A-----C-----	HC-G9	1c	-----C-----A-----C-----T-----GT-----GG-----T-----G-----G-----
BNL1	1d	-----G-----T-----G-----C-----CT-----T-----T-----G-----C-----	BNL1	1d	-----G-----T-----AA-----KA-----C-----TC-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----G-----
BNL2	1d	-----G-----T-----G-----C-----CT-----A-----T-----T-----G-----C-----	BNL2	1d	-----G-----T-----AA-----A-----C-----TC-----TG-----G-----G-----AT-----C-----G-----A-----
FR2	1f	-----N-----NN-----CT-----NT-----A-----	FR2	1f	-----C-----C-----A-----C-----T-----TG-----G-----A-----G-----A-----A-----ATGGC
HC-J6	2a	-----T-----A-----C-----C-----T-----T-----G-----G-----C-----	HC-J6	2a	-----A-----C-----CACC-----G-----TC-----C-----TGC-----G-----AAG-----AT-----GTACCGGC
HC-J8	2b	-----TT-----A-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----A-----	HC-J8	2b	-----G-----C-----A-----A-----T-----TG-----T-----AGTGG-----CA-----G-----ATT-----GTCTAGC
S83	2c	-----T-----G-----C-----C-----T-----CT-----G-----	S83	2c	-----A-----CT-----A-----T-----C-----GTGG-----G-----CAAGG-----A-----GGC-----ACTCC
NE92	2d	-----T-----G-----C-----C-----T-----CT-----AT-----A-----	NE92	2d	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----CAAG-----A-----GCA-----CTCC
BNL3	2e	-----C-----C-----T-----CT-----TNGT-----T-----T-----G-----	BNL3	2e	-----TG-----C-----C-----T-----T-----N-----GTG-----G-----CAA-----TA-----GTCA-----GCC
FR4	2f	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----CT-----G-----	FR4	2f	-----TA-----C-----C-----TG-----T-----ATA-----G-----TAAG-----AA-----GCCACT-----C
BNL4	2g	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----	BNL4	2g	-----TG-----C-----C-----T-----T-----G-----TG-----G-----TAAG-----A-----GTACCA-----G
BNL5	2h	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----A-----C-----	BNL5	2h	-----TC-----C-----G-----G-----C-----TGTG-----G-----CAAG-----A-----GCCACT-----C
BNL6	2i	-----G-----T-----C-----C-----T-----T-----A-----T-----T-----	BNL6	2i	-----A-----C-----C-----G-----TC-----T-----GTG-----T-----TGC-----CG-----TTC-----
NZL1	3a	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----T-----T-----T-----	NZL1	3a	-----A-----T-----CAT-----A-----AG-----CAGTCTAG-----GTG-----G-----TA-----GT-----T-----C-----C-----
HCV-TR	3b	-----T-----G-----C-----C-----T-----C-----C-----T-----CT-----C-----C-----	HCV-TR	3b	-----TGC-----G-----T-----G-----TAG-----GTACACG-----A-----GT-----T-----C-----A-----
NE48	3c	-----TT-----A-----C-----C-----T-----G-----T-----T-----CT-----A-----	NE48	3c	-----GCTGT-----T-----AG-----A-----GGCT-----G-----GTAC-----G-----TGTAT-----C-----C-----C-----
NE274	3d	-----TT-----A-----C-----C-----T-----G-----T-----T-----T-----	NE274	3d	-----GCTGT-----T-----A-----G-----GGATG-----TAC-----G-----TGTGT-----T-----C-----C-----
NE145	3e	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----A-----	NE145	3e	-----CT-----TGTG-----T-----AGTC-----GG-----TGG-----G-----T-----G-----AT-----C-----T-----C-----
NE125	3f	-----TT-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----CT-----A-----	NE125	3f	-----GT-----TCC-----A-----RG-----GGCTAG-----GTACACG-----A-----GT-----C-----C-----A-----
Z4	4a	-----T-----C-----T-----A-----T-----T-----G-----T-----G-----	Z4	4a	-----C-----C-----T-----A-----G-----TG-----G-----CTAC-----G-----TG-----TT-----CA-----C-----
Z1	4b	-----T-----C-----T-----A-----T-----A-----T-----G-----	Z1	4b	-----C-----A-----RAC-----A-----A-----T-----GT-----C-----AC-----G-----TG-----TT-----CG-----C-----
GB358	4c	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----T-----G-----	GB358	4c	-----C-----C-----T-----A-----C-----GT-----A-----CTAT-----TG-----T-----CA-----C-----
DK13	4d	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	DK13	4d	-----C-----C-----T-----A-----CTAT-----AG-----T-----TG-----C-----
GB809	4e	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	GB809	4e	-----C-----C-----T-----G-----G-----GTAA-----TGT-----T-----TG-----TT-----CG-----
BNL7	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----C-----G-----	BNL7	4k	-----C-----C-----T-----A-----CTAT-----TGT-----T-----CA-----
BNL8	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----C-----G-----	BNL8	4k	-----C-----C-----T-----ATTA-----CTAC-----A-----T-----CA-----C-----
BNL9	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	BNL9	4k	-----C-----C-----T-----ATTA-----CTAC-----A-----T-----CA-----C-----
BNL10	4k	-----T-----A-----C-----T-----Y-----T-----Y-----A-----T-----G-----	BNL10	4k	-----TC-----C-----ACTA-----CTAT-----GT-----T-----CA-----C-----
BNL11	4k	-----Y-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	BNL11	4k	-----C-----C-----T-----AC-----CTAC-----A-----C-----A-----CTAC-----TGT-----T-----CA-----C-----
BNL12	4l	-----C-----C-----C-----T-----A-----C-----A-----T-----G-----	BNL12	4l	-----C-----C-----C-----T-----C-----G-----C-----T-----TC-----G-----T-----TGT-----T-----CA-----
BE95	5a	-----TT-----A-----C-----T-----A-----T-----T-----T-----G-----	BE95	5a	-----TC-----C-----T-----G-----C-----T-----AGTT-----CCTAC-----A-----TG-----T-----T-----A-----
HK2	6a	-----T-----C-----C-----T-----A-----A-----T-----G-----	HK2	6a	-----C-----C-----AAC-----A-----T-----CTTACCTACG-----GT-----
FR1	7a	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----A-----T-----A-----G-----	FR1	7a	-----C-----C-----ACA-----A-----C-----A-----RATT-----CAAG-----G-----T-----T-----A-----C-----
VN4	8a	-----T-----C-----NN-----N-----CT-----A-----T-----G-----	VN4	8a	-----C-----T-----AACA-----A-----C-----C-----GGCG-----TTATAC-----AAGT-----T-----C-----G-----
VN12	9a	-----T-----WCT-----A-----T-----T-----G-----	VN12	9a	-----C-----C-----CAC-----T-----C-----C-----ACTAA-----CTATGCT-----AAGT-----T-----G-----
NE98	10a	-----TT-----A-----T-----T-----T-----A-----	NE98	10a	-----CT-----ACA-----A-----AG-----C-----GGCTGG-----GTAC-----T-----TG-----T-----C-----A-----C-----

【図1-11】

図1- 続き

	501		550		
HCV-1	1a	GAACCTCCCTGGTGTCTTCTCTATCTCTCTGGCCCTGCTCTCTT	HCV-1	1a	CTGGACTGTGCCGCTTCGGCCTACCAAGTGGCAACTCCACGGGGCTT
HCV-J	1b	-----T-----G-----C-----CT-----A-----TT-----G-----	HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----G-----GTGT-----C-----A-----A-----
HC-G9	1c	-----C-----C-----T-----T-----G-----C-----T-----A-----C-----	HC-G9	1c	-----C-----A-----C-----T-----GT-----GG-----T-----G-----G-----
BNL1	1d	-----G-----T-----G-----C-----CT-----T-----T-----G-----C-----	BNL1	1d	-----G-----T-----AA-----KA-----C-----TC-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----G-----
BNL2	1d	-----G-----T-----G-----C-----CT-----A-----T-----T-----G-----C-----	BNL2	1d	-----G-----T-----AA-----A-----C-----TC-----TG-----G-----G-----AT-----C-----G-----A-----
FR2	1f	-----N-----NN-----CT-----NT-----A-----	FR2	1f	-----C-----C-----A-----C-----T-----TG-----G-----A-----G-----A-----A-----ATGGC
HC-J6	2a	-----T-----A-----C-----C-----T-----T-----G-----G-----C-----	HC-J6	2a	-----A-----C-----CACC-----G-----TC-----C-----TGC-----G-----AAG-----AT-----GTACCGGC
HC-J8	2b	-----TT-----A-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----A-----	HC-J8	2b	-----G-----C-----A-----A-----T-----TG-----T-----AGTGG-----CA-----G-----ATT-----GTCTAGC
S83	2c	-----T-----G-----C-----C-----T-----CT-----G-----	S83	2c	-----A-----CT-----A-----T-----C-----GTGG-----G-----CAAGG-----A-----GGC-----ACTCC
NE92	2d	-----T-----G-----C-----C-----T-----CT-----AT-----A-----	NE92	2d	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----CAAG-----A-----GCA-----CTCC
BNL3	2e	-----C-----C-----T-----CT-----TNGT-----T-----T-----G-----	BNL3	2e	-----TG-----C-----C-----T-----T-----N-----GTG-----G-----CAA-----TA-----GTCA-----GCC
FR4	2f	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----CT-----G-----	FR4	2f	-----TA-----C-----C-----TG-----T-----ATA-----G-----TAAG-----AA-----GCCACT-----C
BNL4	2g	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----	BNL4	2g	-----TG-----C-----C-----T-----T-----G-----TG-----G-----TAAG-----A-----GTACCA-----G
BNL5	2h	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----A-----C-----	BNL5	2h	-----TC-----C-----G-----C-----TGTG-----G-----CAAG-----A-----GCCACT-----C
BNL6	2i	-----G-----T-----C-----C-----T-----T-----A-----T-----T-----	BNL6	2i	-----A-----C-----C-----G-----TC-----T-----GTG-----T-----TGC-----CG-----TTC-----
NZL1	3a	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----T-----T-----T-----	NZL1	3a	-----A-----T-----CAT-----A-----AG-----CAGTCTAG-----GTG-----G-----TA-----GT-----T-----C-----C-----
HCV-TR	3b	-----T-----G-----C-----C-----T-----C-----C-----T-----CT-----C-----C-----	HCV-TR	3b	-----TGC-----G-----T-----G-----TAG-----GTACACG-----A-----GT-----T-----C-----A-----
NE48	3c	-----TT-----A-----C-----C-----T-----G-----T-----T-----CT-----A-----	NE48	3c	-----GCTGT-----T-----AG-----A-----GGCT-----G-----GTAC-----G-----TGTAT-----C-----C-----C-----
NE274	3d	-----TT-----A-----C-----C-----T-----G-----T-----T-----T-----	NE274	3d	-----GCTGT-----T-----A-----G-----GGATG-----TAC-----G-----TGTGT-----T-----C-----C-----
NE145	3e	-----T-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----T-----G-----A-----	NE145	3e	-----CT-----TGTG-----T-----AGTC-----GG-----TGG-----G-----T-----G-----AT-----C-----T-----C-----
NE125	3f	-----TT-----G-----C-----C-----T-----T-----G-----T-----CT-----A-----	NE125	3f	-----GT-----TCC-----A-----RG-----GGCTAG-----GTACACG-----A-----GT-----C-----C-----A-----
Z4	4a	-----T-----C-----T-----A-----T-----T-----G-----T-----G-----	Z4	4a	-----C-----C-----T-----A-----G-----TG-----G-----CTAC-----G-----TG-----TT-----CA-----C-----
Z1	4b	-----T-----C-----T-----A-----T-----A-----T-----G-----	Z1	4b	-----C-----A-----RAC-----A-----A-----T-----GT-----C-----AC-----G-----TG-----TT-----CG-----C-----
GB358	4c	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----T-----G-----	GB358	4c	-----C-----C-----T-----A-----C-----GT-----A-----CTAT-----TG-----T-----CA-----C-----
DK13	4d	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	DK13	4d	-----C-----C-----T-----A-----CTAT-----AG-----T-----TG-----C-----
GB809	4e	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	GB809	4e	-----C-----C-----T-----G-----G-----GTAA-----TGT-----T-----TG-----TT-----CG-----
BNL7	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----C-----G-----	BNL7	4k	-----C-----C-----T-----A-----CTAT-----TGT-----T-----CA-----
BNL8	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----C-----G-----	BNL8	4k	-----C-----C-----T-----ATTA-----CTAC-----A-----T-----CA-----C-----
BNL9	4k	-----C-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	BNL9	4k	-----C-----C-----T-----ATTA-----CTAC-----A-----T-----CA-----C-----
BNL10	4k	-----T-----A-----C-----T-----Y-----T-----Y-----A-----T-----G-----	BNL10	4k	-----TC-----C-----ACTA-----CTAT-----GT-----T-----CA-----C-----
BNL11	4k	-----Y-----C-----C-----T-----CT-----A-----T-----G-----	BNL11	4k	-----C-----C-----T-----AC-----CTAC-----A-----C-----A-----CTAC-----TGT-----T-----CA-----C-----
BNL12	4l	-----C-----C-----C-----T-----A-----C-----A-----T-----G-----	BNL12	4l	-----C-----C-----C-----T-----C-----G-----C-----T-----TC-----G-----T-----TGT-----T-----CA-----
BE95	5a	-----TT-----A-----C-----T-----A-----T-----T-----T-----G-----	BE95	5a	-----TC-----C-----T-----G-----C-----T-----AGTT-----CCTAC-----A-----TG-----T-----T-----A-----
HK2	6a	-----T-----C-----C-----T-----A-----A-----T-----G-----	HK2	6a	-----C-----C-----AAC-----A-----T-----CTTACCTACG-----GT-----
FR1	7a	-----T-----C-----C-----T-----CT-----A-----A-----T-----A-----G-----	FR1	7a	-----C-----C-----ACA-----A-----C-----A-----RATT-----CAAG-----G-----T-----T-----A-----C-----
VN4	8a	-----T-----C-----NN-----N-----CT-----A-----T-----G-----	VN4	8a	-----C-----T-----AACA-----A-----C-----C-----GGCG-----TTATAC-----AAGT-----T-----C-----G-----
VN12	9a	-----T-----WCT-----A-----T-----T-----G-----	VN12	9a	-----C-----C-----CAC-----T-----C-----C-----ACTAA-----CTATGCT-----AAGT-----T-----G-----
NE98	10a	-----TT-----A-----T-----T-----A-----	NE98	10a	-----CT-----ACA-----A-----AG-----C-----GGCTGG-----GTAC-----T-----TG-----T-----C-----A-----C-----

図1- 続き

	551		600		
HCV-1	1a	CTGGACTGTGCCGCTTCGGCCTACCAAGTGGCAACTCCACGGGGCTT	HCV-1	1a	CTGGACTGTGCCGCTTCGGCCTACCAAGTGGCAACTCCACGGGGCTT
HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----	HCV-J	1b	-----A-----T-----G-----
HC-G9	1c	-----C-----A-----C-----T-----GT-----GG-----T-----G-----G-----	HC-G9	1c	-----C-----A-----C-----T-----GT-----GG-----T-----G-----G-----
BNL1	1d	-----G-----T-----AA-----KA-----C-----TC-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----G-----	BNL1	1d	-----G-----T-----AA-----A-----C-----TC-----TG-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----A-----
BNL2	1d	-----G-----T-----AA-----A-----C-----TC-----TG-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----A-----	BNL2	1d	-----G-----T-----AA-----A-----C-----TC-----TG-----G-----G-----G-----AT-----C-----G-----A-----
FR2	1f	-----C-----C-----A-----C-----T-----TG-----G-----A-----G-----A-----A-----ATGGC	FR2	1f	-----C-----C-----A-----C-----T-----TG-----G-----A-----G-----A-----A-----ATGGC
HC-J6	2a	-----A-----C-----CACC-----G-----TC-----C-----TGC-----G-----AAG-----AT-----GTACCGGC	HC-J6	2a	-----A-----C-----CACC-----G-----TC-----C-----TGC-----G-----AAG-----AT-----GTACCGGC
HC-J8	2b	-----G-----C-----A-----A-----T-----TG-----T-----AGTGG-----CA-----G-----ATT-----GTCTAGC	HC-J8	2b	-----G-----C-----A-----A-----T-----TG-----T-----AGTGG-----CA-----G-----ATT-----GTCTAGC
S83	2c	-----A-----CT-----A-----T-----C-----GTGG-----G-----CAAGG-----A-----GGC-----ACTCC	S83	2c	-----A-----CT-----A-----T-----C-----GTGG-----G-----CAAGG-----A-----GGC-----ACTCC
NE92	2d	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----CAAG-----A-----GCA-----CTCC	NE92	2d	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----CAAG-----A-----GCA-----CTCC
BNL3	2e	-----TG-----C-----C-----T-----TNGT-----T-----T-----G-----	BNL3	2e	-----TG-----C-----C-----T-----TNGT-----T-----T-----G-----
FR4	2f	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----TAAG-----AA-----GCCACT-----C	FR4	2f	-----TA-----C-----G-----TC-----G-----TG-----G-----TAAG-----AA-----GCCACT-----C
BNL4	2g	-----T-----G-----C-----C-----			

【 図 1 - 1 3 】

図1- 続き

	601		650
HCV-1	1a	TACCACTGACCAATGATTGCCCTAACTCGAGTATTGTGTACGGAGCCGG	
HCV-J	1b	-----T-----G-----C-----C-----T-----C-----A-----T-----A-----	
HC-G9	1c	-----T-----C-----C-----T-----C-----TG-----TCGG-----A-----A-----	
BNL1	1d	-----T-----T-----C-----C-----TT-----C-----C-----CA-----C-----T-----AT-----A	
BNL2	1d	-----T-----T-----C-----C-----TT-----C-----C-----CA-----C-----T-----AT-----A-----AG	
FR2	1f	-----T-----T-----C-----C-----TT-----C-----GGC-----C-----C-----A-----T-----AAA	
HC-J6	2a	---ATG-----G-----C-----C-----A-----C-----TGAT-----C-----ACC-----GGC-----ACTCCA	
HC-J8	2b	---T-----C-----T-----C-----T-----A-----T-----AAC-----C-----CAC-----GGC-----CTCA-----	
S83	2c	---ATGCGG-----C-----C-----T-----C-----T-----C-----T-----GGC-----CTT-----A	
NE92	2d	---ATG-----A-----C-----AG-----AGT-----C-----C-----C-----GGC-----CTTCG-----A	
BNL3	2e	---TATG-----CA-----C-----C-----T-----C-----A-----AAC-----C-----C-----A-----GGC-----ATT-----N	
FR4	2f	---ATG-----CG-----T-----C-----TG-----C-----TGAC-----C-----C-----GGC-----CTTCAG-----	
BNL4	2g	---ATG-----CA-----C-----C-----TT-----C-----AAC-----C-----C-----CA-----GGC-----AAT-----CA	
BNL5	2h	---TATG-----G-----C-----T-----A-----T-----AGC-----C-----C-----GGC-----CTTAA-----	
BNL6	2i	---ATG-----G-----C-----T-----G-----AGC-----C-----C-----T-----GGC-----CTC-----A	
NZL1	3a	---GT-----C-----T-----C-----C-----C-----TT-----C-----TAGC-----C-----T-----C-----A-----	
HCV-TR	3b	---TGTG-----C-----T-----C-----C-----T-----T-----TGG-----C-----C-----T-----C-----A-----	
NE48	3c	---ATAC-----C-----C-----TT-----G-----AGC-----C-----A-----T-----C-----A-----	
NE274	3d	---GTGC-----C-----C-----T-----C-----GGC-----C-----C-----T-----C-----CC-----	
NE145	3e	---ATGC-----C-----C-----T-----A-----AGC-----C-----A-----A-----T-----A-----	
NE125	3f	---ATAC-----T-----C-----C-----T-----C-----AGC-----C-----C-----T-----T-----A-----	
Z4	4a	---T-----A-----T-----G-----T-----C-----C-----A-----C-----T-----A-----T-----A-----	
Z1	4b	---T-----T-----A-----C-----C-----C-----A-----C-----T-----A-----A-----	
GB358	4c	---T-----A-----C-----G-----C-----C-----A-----C-----A-----C-----A-----	
DK13	4d	---T-----C-----C-----G-----C-----C-----A-----C-----T-----A-----C-----A-----	
GB809	4e	---T-----A-----C-----C-----G-----TG-----C-----A-----C-----A-----	
BNL7	4f	---T-----T-----C-----G-----T-----A-----C-----A-----T-----C-----A-----	
BNL8	4g	---T-----C-----C-----G-----C-----A-----C-----A-----T-----T-----C-----A-----	
BNL9	4h	---T-----T-----C-----C-----C-----G-----T-----A-----C-----A-----T-----C-----A-----	
BNL10	4i	---T-----C-----C-----G-----T-----A-----C-----A-----T-----C-----A-----	
BNL11	4k	---T-----C-----C-----G-----T-----A-----C-----A-----TT-----C-----A-----	
BNL12	4l	---C-----C-----G-----C-----C-----A-----T-----T-----T-----C-----A-----	
BE95	5a	---T-----T-----T-----A-----TTCC-----A-----C-----T-----A-----A-----	
HK2	6a	-----TC-----A-----C-----C-----C-----C-----C-----CTG-----A-----	
FR1	7a	-----TC-----T-----C-----T-----G-----AAC-----C-----C-----T-----TT-----A-----	
VN4	8a	-----TC-----C-----C-----C-----AGC-----C-----C-----T-----T-----A-----	
VN12	9a	---T-----TC-----A-----C-----C-----TAGC-----C-----C-----T-----A-----AA	
NE98	10a	---ATG-----A-----T-----C-----C-----AG-----GGT-----C-----C-----T-----C-----G-----	

【 1 - 1 4 】

図1 - 続き		651	700
HCV-1	1a	CGATGCCATCCTGCACACTCCGGGGTGCCTCCCTTGCGTTCGTAAGGCA	
HCV-J	1b	G---CATG---A---C---C---G---C---C---G---A---G---G---G---	
HC-G9	1c	GA---CCTG---A---TCTG---C---T---G---C---A---A---C---	
BNL1	1d	--G---ATG---A---TAC---A---G---C---G---A---G---AT---	
BNL2	1d	T---G---ATG---T---G---C---A---T---G---C---G---G---AA---	
FR2	1f	G---CAT---T---G---T---N---G---C---A---A---G---A---A---	
HC-J6	2a	G---C---TG---C---GTC---C---G---AGAAA---T---G---	
HC-J8	2b	T---C---AG---T---C---TCT---T---A---A---T---AGA---TAATG	
S83	2c	A---GA---AG---G---T---T---T---A---T---AG---ACC---C---	
NE92	2d	G---TGT---T---T---GTC---C---T---T---AGGAGA	
BNL3	2e	G---C---GG---G---T---TGT---T---A---T---G---AAGATC---G	
FR4	2f	G---C---GG---G---C---TGT---T---A---T---C---T---AGA---GTC---A---T---	
BNL4	2g	G---GC---GG---G---T---TGT---T---A---T---G---T---AGTTC---G	
BNL5	2h	G---TGT---G---T---GTC---C---T---A---T---A---T---AGA---GC---CCAA---	
BNL6	2i	G---G---G---T---GTC---T---A---T---T---C---T---AGT---GA---A---	
NE11	3a	T---T---T---A---C---C---T---A---T---C---AG---C---	
HCV-TR	3b	A---TGT---T---TTA---C---A---G---C---CACAAAC---	
NE48	3c	C---T---TGT---C---T---A---C---C---AAA---CAAT---	
NE274	3d	T---A---T---T---TTG---C---T---A---T---G---C---AATCA---	
NE145	3e	A---TGT---T---TGT---T---T---C---G---AGA---C---	
NE125	3f	TA---T---TGT---C---C---T---G---C---AC---C---T---	
Z4	4a	C---CA---A---TTG---A---C---T---GATGACT---G---	
Z1	4b	GC---CCA---A---TTG---A---T---C---T---G---GAC---AG---	
GB358	4c	GC---CCA---A---CTG---A---TT---A---C---GA---T---T---G---	
DK13	4d	TT---CCA---T---A---CTC---A---T---C---GA---P---G---	
GB809	4e	A---CA---T---A---CTC---A---T---C---T---GAAGACCC---G---	
BNL7	4k	C---CA---T---CTC---A---T---G---C---GA---A---G---	
BNL8	4k	C---CCA---T---CT---A---T---G---C---GA---RACT---G---	
BNL9	4k	C---CA---T---TCTC---A---T---G---C---GA---A---T---G---	
BNL10	4k	C---CA---T---AGCATG---A---T---G---C---GA---A---T---G---	
BNL11	4k	C---CA---T---CT---A---T---G---C---GAAA---A---	
BNL12	4l	C---CA---T---A---CTA---A---T---A---C---T---GAAGACT---G---	
BE95	5a	TA---CCTG---A---G---A---T---T---G---T---CATGACAA---T---	
HK2	6a	T---C---ATG---T---TTG---T---A---T---G---T---GA---G---TC---ATG	
FR1	7a	GACCATG---A---TCT---A---T---T---A---TA---CAAG---C---G---	
VN4	8a	GACACTG---TT---TTG---T---A---T---G---GAAGRT---RA---	
VN12	9a	T---GCATG---TCTC---T---C---GAAGACCC---	
NE98	10a	G---ATT---C---TTA---T---C---T---C---A---CTCT---	

【 図 1 - 1 5 】

図1- 続き

	701	750
HCV-1	1a	ACGCCCTCGGGTGGGGATGACCCCTACGGTGGCCACCGGGAT
HCV-J	1b	-TTT---CC-T-C---A---C-C---T-C---C-C---GG---A-C
HC-G9	1c	-----CT-CC-T-G-T-C-C-A-G
BNL1	1d	-CATCTCC-C-C-A---C-C---C-C---T-GGT-AAA-Y
BNL2	1d	--T-T-C-T-C-A-C-RC-C-C-C-T-GGT-AAA-C
FR2	1f	-TAT---CC-T-C---AC-C-C---C-C---C-A-G-GC-ATC
HC-J6	2a	-TA-A---TC---C-A-AC-G-CT-A-G-AT---GTCA-C-G
HC-J8	2b	G-A---T-CAT-C-A-CAAG-A-R-C-AC---TGTG-AAC-C
S83	2c	--T---TC-A---C-G-TG-AC-ATC-C---TA-TC-A
NE92	2d	-ATA---CC-C-A-AC-G-TT-G-C-A-ATA---TGTG-CC-A
BNL3	2e	GTCGG---TTCAC-A-CC---CT-G-C-ACA-A---GTG-CA-A
FR4	2f	-TAGGA---CTTC-ACA-G-C-T-G-C-A---TGTG-CGGA
BNL4	2g	-TAAG---CC-C-A-AC-G-C-T-C-AC---TGTG-ACC-A
BNL5	2h	-TCAG---TC-C-C-A-AC-TG---A-C-AT---GTG-CC-A
BNL6	2i	--A---CC-C-C-A-AC-G-C---ACA-C-TGTG-CC-A
NZL1	3a	-TA-A---T-C---C-ACCC-AG---A---A---AGT---T-C
HCY-TR	3b	-CAR---ATCA-C-ACAA-G-CT-AA-G---GTT---ACC
NE48	3c	-A---A-C-C-A-AC-G---T-G-A---GGT---TC-C
NE274	3d	--T---CA-C-A-TC-G-G-A-A-A---GGTT-A-T-C
NE145	3e	-A---GA-C-C-ACCC-GC-A---A---AGT---AT-C
NE125	3f	--CAG---A-C-AC-C-AG-A-A-G-A---TGT---AAC--
Z4	4a	--A---A-C-T-C---AC-C-G---G---A---TGT-GCAC-C
Z1	4b	-TA-T---TC-C-C---C-CT---C-T---G-GCCCT-
GB358	4c	-TCAG---AC-C-C---CC-C-T-C-C---GG-GCCCT-C
DKL1	4d	--AAC---T-CA-C---T-TC-C-C-C---TG-GCAC-C
GB809	4e	--CAG---C---CC-C-T-C-C---GT-GCCCT-C
BNL7	4f	-TCAG---AC-T-C---A-CC-T---C-C---AG-GCCAT-C
BNL8	4g	-TCAG---AC-T-C---CC-T-T---C-C---AG-GCCAT-C
BNL9	4h	-TCAG---T-C---CC-T---CA-C---AG-GCCAT-C
BNL10	4i	--CAG---AC-C-C---CC-T---C-C---AG-GCCAT-C
BNL11	4k	-TCAT---AC-C-C---CC-T---C-C---AG-GCCAT-C
BNL12	4l	--A-T---C-C-C---CT-A-A-C---G-GCCCTATA
BE95	5a	-T-TGAGT---A-C---CCAA-T---AC---T-AG---CC-AGC
HK2	6a	-TCGG---C-CC---CAT-TG---C-CC---TACCAA--
FR1	7a	-T-AG---AC-A---C-CC-TG-CT---C-CT-A---GT-CCCA-C
VN4	8a	-TCAA---CC---C---CA-GCCT---G-CC---AGTGC-A-C
VN12	9a	--CTGA-C-A---A-C-T-GCCT---G---AT---GGTGC-A--
NE98	10a	-TA-A---A-A-C---A-CC-TG---G-Y-C-C---GTG-A-TCG

【 図 1 - 1 6 】

図 1 - 続き		751	800
HCV-1	1a	GGCAAACCTCCCCGCGACGCGAGCTTCGACGTCACATCGATCTGCTTGGCG	
HCV-J	1b	A-----GCA-----A-C-----ACAA-A-----C-----G-----T-----C-----T-----	
HC-G9	1c	TCGCGCG-----TC-----GTG-----G-----G-----GTG-----CTC-----A-----	
BNL1	1d	CT-----GTG-----A-----TR-----GCAA-----C-----G-----CT-----T-----	
BNL2	1d	CT-----TG-----TA-----TG-----GCAA-----C-----G-----TG-----CT-----G-----T-----	
FR2	1f	CG-----CCT-----ATCGATG-----G-----G-----G-----C-----C-----G-----G-----	
HC-J6	2a	CC-----GGCGC-----T-----A-----CA-----GGCT-----A-----GACG-----T-----CA-----G-----GAT	
HC-J8	2b	C-----GGTGC-----T-----A-----TGTGAGC-----G-----ACA-----G-----CA-----A-----C-----GAT	
S83	2c	CCTGGCGCT-----T-----A-----C-----A-----GGC-----G-----GCA-----A-----CA-----C-----GAT	
NE92	2d	CCTGCTGCG-----TTA-----C-----A-----GGC-----G-----GACG-----T-----T-----ACCA-----CA-----T-----C	
BNL3	2e	CCTGCTGCT-----T-----A-----C-----A-----GGG-----G-----GGCA-----G-----T-----T-----GGCG-----C-----GAT	
FR4	2f	CCTGCTGCT-----T-----A-----T-----A-----GGGT-----G-----GCG-----T-----T-----ACCA-----C-----GAT	
BNL4	2g	CC-----GGCGC-----T-----A-----T-----G-----GGGT-----G-----GACG-----T-----CACCA-----C-----GAT	
BNL5	2h	CCTGGCGCG-----TTA-----C-----A-----GGGT-----G-----GACG-----T-----CACCA-----C-----T-----C	
BNL6	2i	CCTGGCGCG-----TTA-----C-----A-----GGG-----G-----GACA-----T-----CA-----CA-----C-----C-----C	
NZL1	3a	T-----GG-----CA-----TA-----TG-----TTC-----A-----CA-----A-----TG-----G-----C-----AT-----A-----A-----	
HCY-TR	3b	CTTGGCG-----GN-----A-----CG-----T-----C-----A-----C-----ACC-----T-----G-----A-----A-----G-----A-----	
NE48	3c	T-----GGT-----CGCA-----A-----CG-----ATC-----A-----C-----CG-----G-----G-----G-----G-----G-----G-----	
NE274	3d	CTTGGCGCG-----A-----TG-----ATC-----A-----C-----CA-----TG-----G-----G-----G-----G-----G-----G-----	
NE145	3e	CTTGGTCAAA-----GA-----TTCCG-----A-----CG-----A-----G-----G-----T-----A-----A-----A-----A-----	
NE125	3f	CCTGGCGCAGT-----A-----CG-----ATCAA-----C-----CA-----G-----TG-----G-----T-----A-----G-----G-----	
Z4	4a	CGGGGCGCT-----GCTTGA-----TC-----T-----C-----G-----A-----TG-----G-----CT-----AA-----G-----A-----	
Z1	4b	CC-----CCGA-----GTTAGA-----TCCA-----G-----CA-----T-----G-----A-----C-----A-----G-----G-----G-----	
GB358	4c	AT-----GGCGCT-----GCTTGAATCC-----C-----G-----A-----TG-----G-----A-----G-----A-----G-----A-----	
DK13	4d	CTG-----TCT-----GCTTGA-----TCCT-----GA-----G-----G-----G-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
GB809	4e	T-----GGT-----GCT-----CCTGCA-----CCT-----G-----G-----C-----TG-----G-----C-----A-----G-----A-----	
BNL7	4f	AT-----GGGCG-----ACTTGA-----TCT-----A-----GA-----TG-----G-----CT-----A-----G-----G-----G-----	
BNL8	4f	AT-----GGGCGCA-----GCTTGA-----TCT-----G-----G-----A-----TG-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
BNL9	4k	AT-----GGGCGCA-----GCTTGA-----TCT-----G-----G-----A-----TG-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
BNL10	4k	AC-----GGGGCG-----GCTTGA-----TCC-----G-----GA-----TG-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
BNL11	4k	AT-----GGGGCG-----ACTTGA-----TCT-----A-----GA-----TG-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
BNL12	4l	CTTTCGGCT-----ACTT-----T-----TCCG-----A-----G-----G-----TG-----G-----G-----A-----G-----G-----G-----	
BE95	5a	CT-----GG-----GCAGT-----A-----G-----T-----CT-----GA-----AGC-----G-----T-----CTAC-----A-----CG-----	
HK2	6a	CTTCACAG-----A-----GGAT-----C-----CA-----G-----TG-----G-----T-----CG-----	
FR1	7a	TCATC-----G-----G-----AATCCACGG-----T-----C-----A-----G-----A-----C-----C-----C-----T-----	
VN4	8a	CGTCTACG-----A-----TC-----CGG-----T-----C-----CAA-----TG-----G-----CA-----CA-----G-----G-----	
VN12	9a	CGTCGG-----GT-----ATC-----G-----GGTG-----C-----CGAG-----G-----G-----C-----CT-----G-----G-----	
NP98	10a	CC-----TGGCG-----A-----CG-----CTCT-----C-----CAGC-----G-----G-----A-----A-----G-----G-----G-----	

## 【図1-17】

図1-続き

	801
HCV-1	1a GAGGCCACCCCTCTGGCCCTCTACGTGGGGACCTATGGGGCTG
HCV-J	1b -GG-C-TG-T-C-TA-G-T-A-C-A-C-
HC-G9	1c -GC--TG-GT-TA-G-T-A-C-A-C-
BNL1	1d -G-NN-GT-C-TA-G-R-T-
BNL2	1d -CA-G-GT-TC-C-TA-G-C-A-C-
FR2	1f -GCA-GTGT-C-A-A-G-A-T-T-T-GG-
HC-J6	2a -TC-G-C-C-T-T-C-TGGG-
HC-J8	2b -GCA-T-GG-C-T-G-C-
S83	2c -TC-T-GG-T-T-T-G-G-C-G-CA
NE92	2d ATC-T-GT-T-C-T-G-A-A-G-T-CG-G-
BNL3	2e -TC-C-T-G-A-T-G-C-A-TG-G-CG-A-
FR4	2f -TC-C-T-A-A-A-C-G-
BNL4	2g -GT-T-G-A-A-C-G-G-T-CG-G-
BNL5	2h -TC-T-G-A-T-C-T-C-G-A-
BNL6	2i -TC-GT-C-T-T-G-G-T-
NZL1	3a CGCG-GA-C-T-G-T-TA-G-T-G-
HCV-TR	3b CGCACGACAA-G-G-C-G-C-GT-T-G-
NE48	3c T-CG-T-AT-G-A-T-C-T-T-G-A-
NE274	3d AGCT-T-G-C-G-G-T-C-TA-G-T-AG-C-
NE145	3e C-T-T-G-C-G-C-G-T-C-T-T-G-C-
NE125	3f TGCA-G-G-A-A-T-T-A-TT-G-G-
Z4	4a CGCG-TT-G-T-T-C-AGG-
Z1	4b TCGG-T-TA-G-C-T-A-T-G-T-AGGC
GB358	4c TGC-T-TGCG-C-C-T-A-C-A-G-G-
DK13	4d CG-T-C-C-C-A-C-A-G-G-T-GG-
GB809	4e TGCT-G-G-C-C-C-C-G-G-TGGCT
BNL7	4k -GC-T-T-A-C-T-T-R-YGGCT
BNL8	4k -GCT-T-G-T-C-A-T-A-C-T-T-GGCT
BNL9	4k -GCG-T-G-A-T-A-C-T-T-GGCT
BNL10	4k AGCT-T-G-T-A-C-YT-G-T-CGCGT
BNL11	4k -GCT-T-G-T-A-C-T-G-G-T-TGGCT
BNL12	4l TCGA-T-A-CG-T-T-A-C-G-G-
BE95	5a AG-G-TG-C-C-GT-A-A-GCG-T-G-AC
HK2	6a CGC-AGTGG-T-C-AT-G-A-C-G-T-C-C
FR1	7a -GCA-GG-AT-T-A-G-A-C-A-C-T-TAGCA
VN4	8a CGCT-G-GT-A-TA-G-T-G-GGCC
VN12	9a TGCT-TG-GT-C-T-A-G-C-T-TGGGC
NE98	10a RGCG-A-C-A-T-A-A-T-T-AG-GC

## 【図1-18】

図1-続き

	851	900
HCV-1	1a TCTTCTTGCGCCAACTGTTACCTCTCCAGGGCACTGGACG	
HCV-J	1b -T-C-G-A-C-G-A-T-C-G-T-GA-A-T-C-C-G-T-GA-	
HC-G9	1c -C-T-G-C-CT-G-A-C-A-T-A-T-	
BNL1	1d -C-C-CT-G-A-T-A-C-CATG-CAT-A	
BNL2	1d -C-C-G-A-T-A-C-C-TG-T-CAT-A	
FR2	1f -C-C-T-G-A-G-C-G-T-	
HC-J6	2a -GA-G-CA-C-GA-TTG-G-ACA-A-T-TT	
HC-J8	2b -GA-G-C-ATCG-GCCT-TGG-A-A-ACA-A-RACCTC	
S83	2c -GA-G-C-CT-G-C-G-G-ACAA-A-TRC-TTT	
NE92	2d -GA-GT-G-CTTCT-G-C-T-A-G-CA-AT-TA-TTT	
BNL3	2e -GA-G-A-CT-CA-GGCT-T-G-GA-G-A-T-ACITC	
FR4	2f -GA-G-A-CA-CG-G-TGC-G-T-G-A-GCAATA-TACTTT	
BNL4	2g -GA-G-A-CT-CT-GG-TG-TTG-G-GCAA-AT-AACATT	
BNL5	2h -GA-GT-G-TCT-T-T-T-GA-C-TCA-A-ATCTTC	
NZL1	3a -C-G-A-G-GCC-G-AGA-TC-A-TCAA-	
HCV-TR	3b -G-A-G-G-C-AGA-TC-C-AC-	
NE48	3c -T-C-C-A-GCA-A-C-A-C-A-	
NE274	3d -CT-G-G-A-GGCT-AGA-TC-T-AG-AAC-	
NE145	3e -C-G-G-GCC-T-A-A-AGG-TC-T-T-TAC--T	
NE125	3f -T-C-G-G-AGAG-TC-AA-T-AT-C	
Z4	4a C-C-GA-G-G-GA-A-T-T-TGGG-GC-T-C	
Z1	4b C-A-G-G-GA-CGA-GC-C-G-C	
GB358	4c -A-T-G-T-T-GA-T-T-CAG-GC	
DK13	4d -G-CT-G-T-T-T-TCAA-TC-C	
GB809	4e -A-CT-G-A-A-T-G-A-C-GAA-GC-A	
BNL7	4k -G-C-A-T-G-A-T-GA-T-T-CGA-A-T	
BNL8	4k -G-CT-G-T-T-GA-T-T-CGA-AC-A-T	
BNL9	4k CG-GT-G-T-T-GA-T-T-CGA-AC-C	
BNL10	4k -G-CT-G-T-T-GA-T-T-CGA-AC-T	
BNL11	4k -G-C-G-T-T-GA-T-T-CGA-AC-T	
BNL12	4l C-C-A-G-G-GA-CAG-GC-T-T	
BE95	5a -A-CT-G-A-A-ATAGG-TC-C-AG-GCT--	
HK2	6a -T-G-CG-A-A-TCAGG-C-C-T-T	
FR1	7a -AA-CT-G-A-G-G-T-T-T-AGG-T-A-TA-TCA-GTT	
VN4	8a -T-C-C-T-A-G-C-GC-AGG-TC-ATG-TCA-GTT	
VN12	9a -C-T-G-GT-G-AGA-ATGT-TGA-TC	
NE98	10a -A-Y-G-GGG-T-A-GGAGA-ATC-C-AG-T	

## 【図1-19】

図1-続き

	901
HCV-1	1a ACCAAAGGTTGCAATTGCTCTATCCGGCCATATAACGGGTACCG
HCV-J	1b GTAA-A-A-A-C-G-T-A-C-G-C-T-A-
HC-G9	1c -AC-C-C-A-C-G-G-A-A-T-
BNL1	1d -G-AG-C-C-A-A-
BNL2	1d -A-G-AG-C-C-A-
FR2	1f GT-G-AC-T-C-T-CT-T-C-----C-----C-----
HC-J6	2a GT-AC-C-C-T-TACCC-T-A-----A-----
HC-J8	2b -C-AG-C-T-C-C-AA-T-C-C-C-C-T-
S83	2c GTC-G-AA-C-C-T-C-A-C-G-G-C-T-T-A-----
NE92	2d GTC-G-AC-C-T-C-A-C-A-C-C-T-A-----
BNL3	2e GTC-G-AA-C-A-C-A-C-T-A-----
FR4	2f GTC-G-AA-C-C-A-C-A-C-C-A-A-T-----
BNL4	2g T-C-G-A-C-T-C-----
BNL5	2h GTC-G-A-C-C-G-A
NZL1	3a GTC-GACCT-C-G-C-A-C-T-T-A-----A-----
HCV-TR	3b GT-GACCT-C-G-A-C-A-G-T-A-----A-----
NE48	3c GTT-GCA-C-AC-G-C-A-T-G-T-A-----T-----
NE274	3d GT-GACCT-C-G-C-T-T-C-T-A-----A-----
NE145	3e GTC-GACCT-C-G-C-A-C-A-C-A-T-----A-----
NE125	3f GTC-GTTG-C-A-C-A-C-T-A-----A-----T-----
Z4	4a -G-AG-C-C-T-C-C-A-----C-C-C-C-A-----
Z1	4b -C-G-A-C-C-C-C-T-C-G-C-T-C-----
GB358	4c -G-AC-C-C-C-C-C-G-G-CG-T-C-----
DK13	4d -C-AC-C-C-C-C-C-A-C-A-C-A-C-A-A-----A-----
GB809	4e -C-G-A-C-T-C-C-C-C-C-G-A-G-T-C-----
BNL7	4k -T-A-C-T-C-----
BNL8	4k G-C-G-A-T-----T-----
BNL9	4k -C-A-C-C-C-----
BNL10	4k -C-G-A-C-C-C-----
BNL11	4k -C-G-AA-C-C-T-C-----
BNL12	4l GTC-AC-C-T-C-----
BE95	5a GT-GAAC-C-T-C-T-CAGT-G-T-C-C-----
HK2	6a GT-AC-C-C-A-A-CG-C-C-C-A-----
FR1	7a -C-G-A-T-C-NA-CN-T-CG-C-A-----A-----
VN4	8a GTC-G-AG-T-C-C-T-C-A-C-G-C-C-T-A-----
VN12	9a G-C-G-AC-C-C-T-C-G-A-C-C-C-T-G-----
NE98	10a GTC-G-AC-C-T-C-----

## 【図1-20】

図1-続き

	951	957
HCV-1	1a CATGGCA	
HCV-J	1b -----T	
HC-G9	1c A-----T	
FR2	1f NNNNNNN	
HC-J6	2a -----G	
HC-J8	2b -----	
S83	2c -----T	
NE92	2d G-----G	
BNL3	2e -----G	
FR4	2f A-----NN	
NZL1	3a A-----T	
HCV-TR	3b T-----G	
NE48	3c G-----T	
NE274	3d G-----T	
NE145	3e T-----T	
NE125	3f T-----T	
Z4	4a G-----G	
Z1	4b G-----C	
GB358	4c G-----	
DK13	4d A-----T	
GB809	4e G-----T	
HK2	6a G-----T	
FR1	7a G-----	
VN4	8a A-----	
VN12	9a G-----G	
BE95	5a G-----	

## 【図2-1】

図2

HCV1	1a	MSTNPKPKKKRNRRNRRPQDVKFPGGQIVGGVYLLPRLGVRATR	50
HCV-J	1b	-----R-T-----	
BNL1	1d	-----R-T-----XXXXX-----X-----	
BNL2	1d	-----R-T-----X-----	
CAM1078	1e	-----R-T-----V-----A-----	
FR2	1f	-----R-T-----	
HCJ6	2a	-----R-T-----	
HCJ8	2b	-----R-T-----	
CH610	2c	-----R-T-----	
NE92	2d	-----R-T-----	
BNL3	2e	-----R-T-----	
FR4	2f	-----R-T-----p-----	
HCVTR	3b	---L---RQT---L---N-----V-----V-----	
DK13	4d	-----R-T-----M-----	
CAM600	4e	-----R-T-----M-----	
GB809	4e	-----L-R-T-----M-----	
BNL7	4k	-----R-T-----M-----	
BE95	5a	-----R-T-----M-----	
HK2	6a	---L---R-T-----T-----	
FR1	7a	---L---R-T-----M-----	
VN4	8a	---L---R-T-----I-----	
VN13	8b	---L---R-T-----	
VN12	9a	---L---R-T-----M-----	
NE98	10a	---L---R-T-----X-----V-----Q-----V-----	

## 【図2-2】

図2-続き

HCV1	1a	KTSERSQPRGRQPIPKARRPEGRRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLSP	100
HCV-J	1b	-----X-X-----S-----	
BNL1	1d	-----D-----QSD-XX-----H-----	
CAM1078	1e	-----E-----	
FR2	1f	-----S-----A-----	
HCJ6	2a	-----D-----ST-KS-GK-----L-----	
HCJ8	2b	-----D-----ST-KS-GK-----	
CH610	2c	-----D-----TT-KS-GR-----L-----	
NE92	2d	-----D-----T-KS-GR-----L-----	
BNL3	2e	-----D-----XAT-S-GR-----L-----	
FR4	2f	-----D-----AT-KS-GR-----L-----	
HCVTR	3b	-----KQ-HL-----SR-----S-----K-----L-----	
DK13	4d	-----QL-----S-----	
CAM600	4e	-----T-----S-----	
GB809	4e	-----S-----S-----	
BNL7	4k	-----S-----S-----X-----	
BE95	5a	-----Q-T-----S-G-----A-----L-----	
HK2	6a	-----Q-Q-----H-----	
FR1	7a	-----V-Q-T-----S-G-----	
VN4	8a	-----V-HQT-----	
VN13	8b	-----V-HQT-----	
VN12	9a	-----A-----V-QNQ-----	
NE98	10a	-----S-----R-----T-----S-----	

## 【図2-3】

図2-続き

HCV1	1a	RGSRPSWGPTDPRRRSRNLLGKVIDLTLCGFADLMGYIPLVGAPLGGAA	101
HCV-J	1b	-----	
BNL1	1d	-----N-----	
BNL2	1d	-----	
FR2	1f	-----N-----S-T-----	
HC-J6	2a	-----N-----H-----V-----V-----V-----V-----	
HC-J8	2b	-----T-----H-----R-----I-----V-----V-----V-----V-----	
CH610	2c	-----H-----V-----V-----V-----V-----V-----V-----	
NE92	2d	-----H-----V-----V-----V-----V-----V-----V-----V-----	
BNL3	2e	-----XX-----X-----V-----V-----X-----V-----X-----	
FR4	2f	-----N-----H-----X-----V-----V-----V-----V-----V-----	
HCV-TR	3b	-----N-----F-----V-----V-----V-----V-----	
GB116	4c	-----	
DK13	4d	-----N-----	
CAM600	4e	-X-X-----N---X-----	
GB809	4e	-----N-----	
G22	4f	-----	
GB549	4g	-----	
GB438	4h	-----	
BNL7	4k	-----N-----	
BE95	5a	-----N-----N-----K-----G-----I-----V-----	
HK2	6a	-----H-----N-----V-----V-----A-----	
FR1	7a	-----N-----N-----XXL-----VL-G-----V-----A-----	
VN4	8a	-----N-----N-----V-----X-----V-----X-----	
VN13	8b	X-----N-----N-----X-----XX-----IE-----	
VN12	9a	-----D-X-N-----X-----E-----V-----V-----AE-----	
NE98	10a	-----N-----	

## 【図2-4】

図2-続き

HCV1	1a	LAHGVRLLEDGVNVATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSTGL	151
HCV-J	1b	-----I-----E-----VS-----I-----	
BNL1	1d	-----XT-HE-----AS-V-----	
BNL2	1d	-----F-----TT-HE-----AS-V-----	
FR2	1f	-X-----XG-----XXXXX-----X-----X-----X-----T-----E-HST-DG	
HC-J6	2a	-----F-----I-----T-----V-----A-----K-----LISTG	
HC-J8	2b	-----V-----V-----VE-----ISSS	
CH610	2c	-----I-----S-----V-----VE-----K-----TSTS	
NE92	2d	-----I-----V-----GL-----TT-----TSSS	
BNL3	2e	-X-----I-----X-----X-----V-----V-----K-----TSQA	
FR4	2f	-----I-----V-----V-----V-----V-----K-----NSHF	
BNL4	2g	-----V-----V-----V-----V-----V-----K-----TSTM	
BNL5	2h	-----V-----V-----V-----V-----V-----K-----TSHS	
BNL6	2i	-----I-----I-----V-----V-----V-----K-----RS-S	
HCV-TR	3b	-----A-G-----F-----C-----GLEYT-TS-----	
GB116	4c	-E-----AV-----I-----S-----T-----VNY-----AS-V	
DK13	4d	-----L-----I-----T-----V-----S-----V	
CAM600	4e	-----AV-----I-----T-----VNY-----AS-I	
GB809	4e	-----AV-----I-----V-----VNY-----AS-V	
G22	4f	-----AV-----I-----V-----VYH-----TS-I	
GB549	4g	-----AV-----I-----QY-----IS-I	
GB438	4h	-----AV-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
BNL7	4k	-----F-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
BNL8	4k	-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
BNL9	4k	-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
BNL10	4k	-----I-----X-----V-----R-----QY-----AS-I	
BNL11	4l	-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
BE95	5a	-----I-----V-----R-----QY-----AS-I	
HK2	6a	-----AI-----I-----T-----LTYG-----S-----	
FR1	7a	-----AI-----I-----T-----I-----K-----AS-I	
VN4	8a	-----XXI-----X-----X-----XX-----X-----T-----AHYT-KS-----	
VN12	9a	-X-----AI-----I-----X-----T-----LNYA-KS-----	
NE98	10a	--I-F-----F-----LT-----TAGLEY-----AS-----	

【 図 2 - 5 】

図2 - 続き		201	2
HCV-1	1a	YHVTNDCPNSIVYEAAADILHHTPGCVCVRREGNASRCRVWAMPTFTVATRD	
HCV-J	1b	-----S-----M-----S-----F-----L-----A-----N-----	
BNL1	1d	-----S-----I-----MDGM-----M-----D-----HL-----M-----L-----VVK	
BNL2	1d	-----L-----S-----I-----MSGM-----A-----N-----S-----MXL-----L-----VVK	
FR2	1f	-----S-----G-----K-----I-----X-----I-----I-----PL-----L-----A-----I	
HC-J6	2a	-M-----T-----D-----TWQLQA-----V-----V-----EKV-----T-----IPVS-----N-----VQQ	
HC-J8	2b	-YA-----S-----N-----TWQLT-----V-----L-----ENDNGTLH-----IQV-----N-----VVKH	
CH610	2c	-M-----S-----WOLQEG-----V-----V-----EQI-----T-----PVS-----N-----I-----Q	
NE92	2d	-M-----Q-----WQLR-----V-----V-----EEK-----I-----IPVS-----N-----VSO	
BNL3	2e	-MA-----S-----N-----WQLX-----V-----V-----ENSSGRFH-----IPIS-----NI-----VSK	
FR4	2f	-MA-----A-----D-----WQLR-----V-----V-----E-----S-----RTF-----T-----VS-----N-----VSR	
BNL4	2g	-MA-----S-----N-----IWQMQG-----V-----V-----ELQ-----K-----IPV-----N-----VNQ	
BNL5	2h	-M-----S-----WQLX-----V-----V-----E-----HQ-----Q-----IPV-----N-----VSQ	
BNL6	2i	-M-----S-----WQLEE-----V-----V-----EWKD-----T-----IPV-----N-----VSQ	
HCVTR	3b	-VL-----S-----G-----E-----V-----L-----TT-----Q-----S-----TTVST-----V-----T	
GB116	4c	--I-----DHY-----L-----L-----V-----Q-----L-----APY	
DK13	4d	--TDYH-----L-----L-----K-----T-----SL-----AQH	
CM600	4e	--I-----A-----TENH-----L-----T-----Q-----L-----SPY	
GB809	4e	--I-----A-----TDNH-----L-----K-----Q-----L-----SPY	
G22	4f	--L-----F-----VHH-----L-----T-----Q-----L-----L-----APY	
GB549	4g	--DHH-----M-----L-----T-----T-----PL-----APY	
GB438	4h	--DHH-----M-----L-----T-----V-----IPL-----VPY	
BNL7	4k	--Y-----DHH-----L-----T-----Q-----L-----APY	
BNL8	4k	--DHH-----L-----T-----Q-----L-----APY	
BNL9	4k	--I-----DHH-----L-----V-----Q-----S-----L-----I-----APY	
BNL9	4k	--DHH-----AL-----V-----Q-----L-----APY	
BNL10	4k	--F-----DHH-----L-----K-----H-----L-----APY	
BNL11	4l	--SDHH-----L-----KT-----T-----L-----API	
GB724	4x	--I-----V-----TDHH-----L-----T-----V-----TPV-----AVS	
BE95	5a	--DNL-----A-----MT-----V-----QI-----LSAPS	
HK2	6a	--L-----L-----DAM-----L-----VDDR-----T-----H-----V-----L-----IPN	
FR1	7a	--L-----S-----N-----F-----ETM-----L-----IKA-----E-----LPVS-----L-----VPN	
VN4	8a	--L-----ETL-----L-----KXX-----Q-----QAS-----L-----VPN	
VN12	9a	--L-----NGM-----L-----KT-----LTK-----LSAS-----L-----VQN	
NE98	10a	-M-----S-----G-----I-----L-----S-----T-----IPVSX-----VKS	

【 図 2 - 6 】

図2 - 続き		251	300
HCV-1	1a	GKLPATQRLRHDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVQGLFTFSPPRRHWT	
HCV-J	1b	SSI-T-TI-V---A-A-M---S-----S-----S-----YE	
BNL1	1d	ASV-TXAI---V---XX-F---M-X-----A-----M-H	
BNL2	1d	ANV-TXAI---V---T-AFR-M-----S-----LYH	
FR2	1f	ANA-IDEV---V---A-VF---M-I---G-----TS	
HG-J6	2a	PGALTRG-T---MV-M-----G-M-A-A-M-IV---QH---FF	
HG-J8	2b	RGALTRS-T-V-MI-MA-A-----V-A-MILS-A-MV---Q-NF	
CH610	2c	PGTLTRG-A-V-VI-M-----V-ALMIAA-AVIA---Q-TF	
NE92	2d	PGALTRG-T---T-TIA---F-----I-----A-M-AS-V-II---QH-KF	
BNL3	2e	PGALTRG-A---AR-AV-M-----V-A-MIAA-A-IVA---K-YF	
FR4	2f	PGALTRG-A---TI-M-----I-----A-MIAA-VAVV---QY-TF	
BNL4	2g	PGALTRG-T---TI-MV-----I-V-A-MIAA-VIVV---QH-NF	
BNL5	2h	PGALTRG-T---TI-A-V-----F-A-M-S-F-MI---QH-IF	
BNL6	2i	PGAXTRG-T---TI-A-F-----	
HCVTR	3b	LGVTTASI-T-V-M---ARQ-----AF-A-----A-----R-----T	
GB116	4c	VGA-LES---S-V---M-A-V-----I-----G-----M-S-Q-----	
DK13	4d	LNA-LES---S-V---M-G-----I-V-G-----Q-----Q-----	
CAM600	4e	AGA-LEP---S-V---M-A-M-----I-----CL-----M-----Q-----	
GB809	4e	VGA-LEP---V-M-A-V-----I-----GL-----M-----Q-----	
G22	4f	LGA-LES---V-M-T-----I-----GI-----A-----M-----R-----L	
GB549	4g	VGA-LES---V-M-A-V-----I-----G-----M-----R-----R	
GB438	4h	LGA-L-SV-Q-V---M-A-----I-H-G-----A-----MVS-Q-----	
BNL7	4k	IGA-LES---S-V---M-A-V-----I-X-XGL-----M-S-R-----	
BNL8	4k	IGA-LES---S-V---M-A-V-----I-----GL-----M-S-R-----	
BNL9	4k	IGA-LES---S-V---M-A-V-----I-----GA-----M-S-R-----	
BNL9	4k	TAA-LES---S-V---M-A-V-----I-X-----CL-----M-SXO-----	
BNL10	4k	IGA-LES---S-V---VM-A-V-----I-----GL-----M-S-R-----	
BNL11	4l	LSA-IMSV---V-M-A-S-----I-----GA-----M-----Q-----	
GB724	4x	VDA-LES---V-M-A-V-----I-----GA-----M-----Q-----	
BE95	5a	LGAVTAPP---AV-Y-A-G-A-----A-----AL-----M-YR-Q-A	
HK2	6a	AST---GF---V---A-A-VV---S---I-----L-----A-----Q-----	
FR1	7a	SSV-IHGF---V---A-AF---M-I-----II-----R-K-YQ	
VN4	8a	AST-V-GF-K-V-IM---A-AF---M-----GL-----LR-----M-QV	
VN12	9a	ASVSTRGV-F-V---A-AF---M-----GI-----R-----MVEI	

【 図 2 - 7 】

図2 - 続き		301	319
HCV-1	1a	TQGCNCNSIYPGHITGHRMA	
HCV-J	1b	V-D-----VS-----	
BNL1	1d	--E-----	
BNL2	1d	--E-----	
FR2	1f	V-D-----S-----XXX	
HC-J6	2a	V-D-----T-----	
HC-J8	2b	--E-----Q-----	
CH610	2c	V-E-----	X
NE92	2d	V-D-----	
BNL3	2e	V-E-----	
FR4	2f	V-D-----	X
BNL4	2g	S-D-----	
BNL5	2h	V-D-----	
HCVTR	3b	V-T-----VS-----	
GB116	4c	--D-----A-V-----	
DK13	4d	--D-----T-----	
CAM600	4e	--D-----T-----	
GB809	4e	--D-----A-----	
G22	4f	--E-----T-----	
GB549	4g	--D-----D-----	
GB438	4h	--D-----V-----	
BNL7	4k	--D-----	
BNL8	4k	A-D-----	
BNL9	4k	--D-----	
BNL9	4k	--D-----	
BNL10	4k	--E-----	
BNL11	4l	V-D-----	
GB724	4x	--D-----T-----	
BE95	5a	V-N-----S-V-----	
HK2	6a	V-D-----T-V-----	
FR1	7a	--D-----XN-X-V-----	
VN4	8a	V-E-----T-----	
VN12	9a	A-D-----A-----	
NE98	10a	V-D-----	

### 【 図 3 - 1 】

配列番号9 (CAM1078, 1e)  
ATGAGCACGACATTCTTAACTCTAACAGAAAAACCAAAAGAAAACRCCACCGCCGCCACAGGACGTC  
AACTTCTCGGGCGGGTGGCGCACAGTCGTTGGAGCTCTAGTGTCTACCGCGCAGGGGCCATAGATTG  
GGTGTGCGGGCAGCGCCGAAGACTCTGGACCGGTGCAACCTCTGTGGAGGGCGCCACCTTTC  
AAGGRGCGCCGACCCGAGGGCRGGT

### 【図3-2】

図3-続き

配列番号13 (EN13, 2e)  
ATGAGCTCCGGCGCCGGCGAGATCTGTGCGGACTTACCTGTGCCCCGAGGGCCCCAGATTTG  
GGTGTGCGCGCAGCGAGAAAGACTCTGARACGGCTCCAGCGACGTGGAGGGCGCAGCCATCCT  
AAAGACTGGNGGCCATGGCGCTGGGAGCTGGCAGGATATCTGGGCCCCCTGTATGGGAC  
GGGGGGCTCGGGCCGGAGCTGGCTCTGGCTCCCCGGAGCTCTC

配列番号 15 (BNL3, 2e)  
 ACGTGCGGNTGCGGACCTTCGGGGTACATNCCCGTGTGGCCGCCCGGGTGGCGGGGNTNGC  
 CAGGGCGCTTCGGGNTAGCTGGGGTCTGGAGGAGGGATAAATATTAGNAACAGGGAACCTCCC  
 TGGGGTCTCTTCTTCTATCTTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGT  
 TGGAGCTTAAATTAACAGTCAGGGCTTATAGTCTGGTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGT  
 GCAATTTGGGGAGCGCCGGTCTTCATGGTCTCTGGTGTCTCTGGGAGAATCTGGTCTCTGGTCT  
 CCACTTGTTGGATCCGGATTCCTGGGCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGGAGCT  
 GCGGGCACGGATGTGATGCCGCTCGTGTGTCGCCAACCTCTGCTCTGCCCTGTACGGGAGATGT  
 GTGGGGCACGGATGTGATGTCGCCAACCTCTGCTCTGCCCTGTACGGGAGATGT  
 GGAATCTTACCTGGGCTCTGGTCTCTGGGAGCT  
 GCAATTTGGGGAGCGCCGGTCTTCATGGTCTCTGGTGTCTCTGGGAGAATCTGGTCTCTGGTCT  
 CCACTTGTTGGATCCGGATTCCTGGGCTCTGGTCTCTGGTCTCTGGGAGCT  
 GCGGGCACGGATGTGATGCCGCTCGTGTGTCGCCAACCTCTGCTCTGCCCTGTACGGGAGATGT  
 GTGGGGCACGGATGTGATGTCGCCAACCTCTGCTCTGCCCTGTACGGGAGATGT  
 GGAATCTTACCTGGGCTCTGGTCTCTGGGAGCT

配列番号17 (FR4, 2f)  
ATGAGCACACAACTCTAACCTCAAGAAAAACTAAAGAACACTAACCGCTGCCACAGGAC  
TTGAAAGTTCCGGGGGGCCGGCAGATCTGGCGGAGTTACTGTGTCGGCGCAGGGGCCAG  
GTTGGGTGTCGGCGGCCAAAGGAGACTCTGAAGCCTCCGGACACGCTGAAGGGCCGACCC  
ATCTGGAAAGATGCGCGGCCACTCTGGCAAGTCTGGGAGCTCGGAGATATCTGGCCCTGT  
ACGGGAGACGGGCTCTGGCTGGCGAGGGTGCCTGGGCCCCGGCTCTGGCCCTCTGG  
GGGCCAACAGGCCCGGCCAACAGCTTCAAGCTTGGTAAAGCTCATGACATCCCTACGTC  
TGGCTTGTGSCACCTATGGGGTACATCTGGTCTCGGGGCCCCCTGGCGGCCGGTGGCAGA  
GCCCTCGCGCATGGCTCGGGCTCTGGAGGACGGGTTATATTGCAACAGGGAACTTGGCGGT  
TGTGCTCTTCTCATCTCTGCTGCTCTGGTCTGTTGTTGTTGATACGGGAGGGCTGGTCTGCAAC  
TTGTAAGAACACACGCACTTCACTACATGGCCAGTAATGCTGGCAATAGCAGCATCTGCGGAG  
CTCAGGGACCCGCTGTCATGCTGGTCTGGCTCCCTGGTGGAGGCTCAGGGTAAATGAGCTTC  
TGGTCACTGATGACATCGTGTATGCCCAACCTGGCTGTGGCTGGACGCCAGCTGGTCTGCA  
GGCTGAGCTGATGATAGCAAGAAGATTCGGCTGTCTACGGGACCARATGCACTTGTGG  
TCTGCACTGATGATACCCAGGGCTATACAGGACATCTGATGATGTTGAGGAA

### 【 図 3 - 4 】

図3- 続き

配列番号 3-3 (BNL9, 4k)  
 TGGGGATTAATGGCAACAGGAAATCTTCCCGGTTGCTCTTCTCTATCTCCCTCTTGGCACT  
 CTCTGCTGGCTGACTGTCCCCGGCTTCGGCCATTAACTACCAACACCTGGCCATCTATCATATC  
 ACCAACGACTGGCCGGATGACGACATGTTGATGAGGCCGACCATCACATCTGGCATCTCCAGGT  
 TGGCTGGCCCTCGCTGGAGACTGGCCGGATCAGCTGGAGTTGGGGCTGGCCCTTACCCATCACCTGCA  
 GGGCCATACATCGCCGACCGCTTGAGICCTTGCGGAGTCATGTGGATCTGAGTTGGGGCGGCC  
 ACTGTCCTGGTAAACCTTCAATGGGGATGTTGGGGATCTGGCTGGATCTGGCATGTTGGGGCT  
 TCTTCTGGACCAACGGGGCACTGGGACCAACCAAGATTCAGCTGGCTGGCATCTGGCT

配列番号 3 5 (BNL10, 4k)  
 GACCTGAGCATTTATGCCAACGGAAATTCTCCGGTTGCTYTTTCTATCTTCTTYGGCACTT  
 CACTCTGCTCTGACTGTCCTCCCTCTGCCACTAATCTACATCGCAAGCTCGGCCATCTACCATGTC  
 ACCAATGACTGCGGCCATTCAACGACATATGCTATGAGGCCACCATCACATCTTGGACTCTTCAGGT  
 TCGCTGCCCTCGTGAGAGTGGGGAAACCGTCAGCTGGTGGCTCTACCCCTACCTGGCA  
 GCGGCCATACACCGGGGGGGCGCTTGAGTCCTGGGAGGTCTATGTCATGTCTAGTGGTGGGAGCTGCG  
 ACTGTTTGTGACCCCTTACATCTGGGGATYTTGTCGGGGCTTGTCTTCTGGTGTCAAGATGTC  
 TCTTCTGGCTGGGGCACTGGACTACCCAGGATTGCAATTGTTCTAC

配列番号3-7 (BNL1,1,1)  
GACGGGATTATTATGCGAACAGGGAACTCCCGGGTGCTCTTTCTATCTCCCTTGTGGCACTT  
CTCTGGTCCCTGACTGTCGGCGGACCAACTACCGCARIGICCTGGGCATTACCATGTC  
ACCATGACTGGCGGAATTGCGAACAGGAACTAGTTGGTGGGGCGGACCATCAGCTTGGCACCTTCCAGGA  
TGGCTGGCCCTGAGAAGAGGAAATTCAGCTGGCTGGTGGCCCTTACCCCTACCTGGCA  
GGCGGACATACATCGGGGGCCGCAACTGAGTCCTAGGAGSTCATGTGGATGTGAGTGGTGGGGCTGCG  
ACTGGTTGCTGGCGGCTTACATCGGGGATCTGGGGCTGGTGGCTTCCTGGTGTCAAGTGTTC  
CTTTCGGACACAGGGCCACTGGACTACCCAGGAATGCAATTGTTCCATC

配列番号 3 (BNL12, 41)  
GACGGGGATCAATTATGCGAACAGGGACCTCCCGGGTGTGCTCTTCTATCTCATCCTGGCACTT  
CTCTGTCGCTCTGACTGTCTCCGGCTCGGGCTCAGGATTATCGGAATGTCCTGGGCAATTACACCTG  
ACCAACGACTCTGGCGAACACTGCGACATCTGACCATGATGAGTCGGCACATCACCACCTTACCCAGGG  
TGTGACTGACTCTGGTGAAGAACACTGGGAAACACTTCTGGGCTCGGGTGGCTTCAACACCTACGGTGGCC  
GGCCGCAACTATCTGGCTTCAACTATGTCCTGGGCGGACTGTGCTGATGTTGGGTCAGCT  
ACCTCTGGTGTCTGGCTTCAACTTGTGGGACTCTGGGGGGTCTGGCTTCAACTGGGGCAGATGTC  
ACCTTCCAGGCCGCTGGCAGCTGGACTGTGCAAGGACTGCAACTGTTCCATC

配列番号 45 (VN13, 7a)  
ATGAGCACACTCTAACCTAAAGAATAACCGAACACCAACCGTCCGCCACAGGACGTC  
AGTTCCTGGGGTGGCGGTAGATCGTTGGAGTTACTTGTGCGCGCAGGGGCCCTCGTTG  
GGTGTGGCGGCAGACGAGAAATACTCTAACGCTTCAGGGCCAGGGTAGACGGCAACATTACCG  
AAGTGGCTCACCATAACGGGGCTTACCTGGCTCAACGGGGTACCTCCGGCTTATAGGGAAAT  
GAGGGTTGTGGCTGGCGAGGGTGGCTCTGTCCCCCNCGCTCTCCGCTTAATGGGGCCCTAAT  
GACCCCCGGNCAGGTCTCCCAACCTGGTATAGGTCTATGGRATACCTTCTTNGGTTCCCGAC  
CTCATGAGTACATTCC

### 【図3-3】

図3- 続き

配列番号21 (BNL5, 2h)  
ATGAGTCACAAATCTTAAACCTTAAAGAAAACCAAAAAGAACACTAACCGCCGCCACAGGACGTT  
AAGTTCGGCCGGCTGGCCAGATCTGTGCGGAGTATCTGTGCGCCGAGGGGCCCCGGTTG  
GGTGTGGCCGGCAGCAGAAAATCTCGAACGCGCAGCAGTGGAGGCGCCAGCCCCATCCT  
AAAGATCGGCCGCCAACATTCGGCAAACTTCGGGAGTCAGGACGATACCTTGGCCCTGTATGGGAAC  
GAGGGCTCTGGTGGCCAGGATGCGCTTGTGCTCTTGGAGGCTTC

配列番号23 (BNL5, 2h)  
ATGGATGAACTACCGAACAGGAACTGCGCCGGTCTCTTCTATCTCTGCTGGCTCTG  
CTTACCCCTGCTCTACGGCGGGCTCGCTGTCAGGTCAGAACACCAAGCAGCTCTATATGGG  
ATGGATGATGGTACAGAACAGCAGCATTCGCGCTTAAAGGATGCTGCTCTACGCTGGCTG  
TGTGTTCCAACTGCAAGAACGACCAAACTAGCTCGCTGCTGCTACCTGTGCAAGGCAATATGGCC  
GTGAGGCAACCTGGCCGCTCAACGGGGTTGGCAGGACCAATGTGACACCATGTGGCTGCTG  
ACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
ATGATCTCCCCCTGACACCACTTCTGCTCAGGATGCACTGCTGCTGATA

配列番号 25 (BNL1, 21)  
GACGGGATAACATATGCAACAGGGAACTCTGGCTGGTGTCTCTTCTATCTTCTACTGGCCCTG  
CTTTCCTGGCATACCCGGCTGGCGCTCTGCGCTGAGCTGGAAACCCGAGTGGCTTCTAATGGTG  
ACCAATCTGGCATCGCAGAGCAGCAGGATCTTGGCAGGCTCGAGGGCCGCTCCACGTCCTCTGA  
TGTGTTCTGGTGTGAGTGGAGGAGCACACCTCCGGCTGCTGGATACCGGTCACCCCTACATCTGCT  
GTGAGGAAACCTGGCGCTTCAAGGGGCTGGGACACATATTGACATATTGTCGGCTCCGCC  
ACCTTCTGCTCTCTTGTGG

配列番号 2-7 (BNL7, 4k)  
ATGAGCACGAGCTTAAACCTTAAAGAAAACCGAACAGTAAACACCAACCGCGCCCTATGGACGTT  
AAAGTTCCCGGGTGTGGCCAGATCTGGCGGAGTTACTTGTGCGGCCAGGGCCCGCAGGTG  
GGTGTGGCGCGACTGGAGAGATCTGGCGGCTGCCAACCTGTGAGGAGACGCCAACCTATCCC  
AAAGCCGCGCTTCTCAGGAGGAACTGCTGGCGCACACCGAGATTCATGGCTCTTACGGTAA  
GAGGGTGGCGGGTGGGCANNATGGCTCTTGTCCCCCGCGGTTCTC

配列番号 2-9 (BNL7, 4k)  
GAGGGATCATATTGACRAGGGACACTCCCGGTGCTCTTCTATCTCTCTTGGCACTC  
CTCTCGCTGCTCATGTCCTCCCGCTTCGCCATCAACTATCGCAATGTCGGCAATTACTATGTC  
ACCAATGATTGGCCGCAAGGGCAGCATGCTGATGAGGGCCGACATCACATCTGGCCTCCCGAGT  
TGGCTGGCGCTGGCTGAGAGGGGAAGTCACTGAGTGGCTGGACCTTACCCCTACGGCGCA  
GCCGCATACATCGGGCGGCCACTGAGTCTCTAGGAGTCATGTGACTGTGATGGTGGGGGCC  
ACTGGTGTGGCTACCCCTTATCATCTGGGGATTCTTGTGGCTGCTCTTACGTGGCTAGATGTC  
TCTTCCGACCAAGGGCCACTGGACTCAAGATTGCAATTGTCATC

### 【 図 3 - 5 】

図3-続き

配列番号 47 (VN12, 7d)  
ATGAGCACCATCCAAAACCCAAAAGAAGAACACAAACCGTCGCCAATGGATGTC  
AAGTGGCGGCGGCGGCGTCAAGATCTTGTGGACTCTACTTGTACCGCCAGGGCCACATTGTTG  
GGTGTGGCGGCGGCGAGGAGAACATTCGGCAAGCTTCAGGGCCAGGGTAGGGCCCAACAAATACCC  
AAAGTGGCGGCGGAGAACAGGGCCAGGGCCATGGCGTCAGCGCCGGTACCTCCGGCCCTTATGGGAR  
GAGGGCTGGCGGCGGCGGGTGGCTCTGTGCCCCCGTGGCTCTCGCCGGCAGGTGGGNNCCCAT  
GAGCCCGGNGAGGTCTCCGCAACTCGGGTAACTGCTC  
ACACCCCTACTGGCGCTTCGGCGGACCATGAGTACATCCTGTGCGTGGCGCCCCCT  
TGGAGGGCTGGCGGCGGAACTGNGNACATGGTGTGAGGGCCAGGGAAATAACATGTCAC  
AGGGAAATCTCTGGTGTCTCTTCTATCTATCTCCWCTGGCATCTCTCTGGTGTCCACACGCC  
CTGGCTCCGCAACTAAATCTGCTATGGCGTATCATCTAACTCTGGCGTCAACTCTGGCGTCAAGAC  
CAGGATCTGGTGTATGGCGGAACTGGCATGATCTGGCGTCAACTCTGGCGTCAACTCTGGCGTCAAGAC  
CGGGCAACTCTGGCGGAACTGGTGTCTGGCGTCAACTCTGGCGTCAACTCTGGCGTCAAGAC  
CATCAGGGGTGTCCGGCGGACAGCGTGGACCATCTTGGTGTCTGTCGTCGTCGTCGTC  
CTGTCGTCGTCGACTTATGGGTTGGGCTTCTTCGTGGGAGCTTGTGGGAGCTTGTGAGCTTGT  
TGAGATCGGCCAGGACTGCAACTGTTCATCTATGCGAGGCCACATCTGGGCACCGGGATGGCG



## 【図3-10】

図3- 続き

配列番号9 1 (VN4, 7c)

CTGGACAGTCACCGAGCCGGACATCCRACCGACRGACATCTACCAATCTGGCCAACTTGACCC  
GGTGGACGCAAGGCTATTACATCTCTGACTGAGCAGCTGTACTGCGGGNGGCCATGATGAACTC  
CCGTGTCATCATCTGATACCGTAGGTGCGGAGCCAGTCCACAGACGCTTGCGGAA  
TACCCATACATCTATTAAAGCACAGCAGCGTGTAGGGCAGCAAAGCTAAACATGACAT  
GTTGCTGCGGAGACGATCTAGTCGTTATCGGGAGACTGGAGGAGTCCTGAGGATGTTGACCA  
CTTGGCGAGCA

配列番号9 3 (VN12, 7d)

CTCTCCGTCACGGAGCGCTGACATCCGACTGACACGACATCTCTGAGCTGCTGCCAATTAGATCC  
GGTAGCAGCAGGAAAGCCATACATCTCTGAGCAGCTGTACTGCGGGCCGAGCTACGAACTC  
TCCAGGCTAGTCTGGTACCGCAGGGCTTCTGGTGTCTCACACAAAGCTGGGCA  
CACCATGACATCTACCTGAAGGCTCAGGGCCTTCTAGGGCAGRAAGCTCAAACATTGACAT  
GTTGCTGCGGAGACGACTAGTCGTTATGCTGAGAGCGAGGAGCTCTGAGGATGCCGGGC  
CTTGGCGAGC

配列番号9 5 (FR1, 9a)

ATTCACAGTCACGGGGCCGACATACGCCACAGAACAGCATTACCTGCTGCCAGGTCGACCC  
AGAGGGCCGAAAGCCATAAAGTCTCTCAGAGGCTCTATGTCGGGGCCCTATGTCACACTC  
AAAGGGCCAAACTCTGAGTACCGCAGGGCAAGCAGACTCCACARAGCTGGGAA  
CACCATGACATCTCTGAAGGCAAGCCGGCTTCTGGAGGAGCTTACAGGATTATGACAT  
GTTGCTGCGGAGACGATTGGTGTGCTGAACTGAGAGTCGTTGGACTAACAGGAGATATGCTAA  
CTTGGCGAGC

配列番号9 7 (NE98, 10a)

CTCCACTGTCAGGAGGACATCAGGGTAGRACTCATCTTCAAGGCCCTGACCTCAAGGA  
CGAGGCTAGGGAGGGTATACTTACTCAGGGAGCCTTACTGTTGGTGTCTATGTCACACG  
CAAGGGCAACACATCGCTGTACCCGGCTCGCGTGTAGTGGGTGTACCCACAGCTGGGAA  
CACCATCACCCTTACATCAAAGGCAAGGGCAGTCCGGGAAATTAAACATCTGCTATT  
CTTGTCTGCGGAGATGACTTGGTGTGATGAGAGTCAGGATGAGGAGCAAGGGC  
CTTGGAGACT

配列番号9 9 (FR14, 11a)

CTCTACCTGCAAGAGGACATACGGACAGAGAACATCTTCAAGGCCCTGACCTCAAGGA  
AGAGGGCCGAAAGCCATTAATCTGAGAGAGACTATACCTGGGGCCGAGTGGAAACACG  
CRAGGGCAGGCTTGCAGGATATAGGGCTTGCAGGCAAGGGGGTATTACCCACAGCTGGGAA  
CACCATGACTGTTACATCAAAGGCTTGTAAAGCCGCTGGCATTTGACCCGGTGTAT  
GCTGTGTGCGGAGACGACTAGTCGTTCTCAGAGAGCAAGGGGGTAGAGGAGGACAGGGGA  
CTTACAGAGTC

配列番号10 1 (FR15, 11a)

CTCCACTGTCAGGAGGACATACGGACAGAGAACATCTTCAAGGCCCTGACCTCAAGGA  
AGAGGGCCGAAAGCCATTAATCTGAGAGAGACTATACCTGGGGCCGAGTGGAAACACG  
CAAGGGCAGGCTTGCAGGATATAGGGCTTGCAGGCAAGGGGGTATTACCCACAGCTGGGAA  
CACCATGACTGTTACATCAAAGGCTTGTAAAGCCGCTGGCATTTGACCCGGTGTAT  
GCTGTGTGCGGAGACGACTAGTCGTTCTCAGAGAGCAAGGGGGTAGAGGAGGACAGGGGA  
CTTACAGAGTC

## 【図3-11】

図3- 続き

配列番号10 3 (FR19, 11a)

CGTACAGCCTCAGGAGCCCCCTCCGGAGACCCATAGTGGCTGCCAACCGGTGAGTACACC  
GGAAATTGGCGGGAAAGACTGGTCTTTCTGGATTAACCCACTCTATGCCGAGATTTGGCGTG  
CCCCCGCAAGACTGCTAGCCAGGCTTCTGGCTTGGGCTTGGTGTGATGAGTCTGAGTACACC  
TCTGGCTGGAGTCGGGGAGGCTCTGGCTAGACCTGACCATGACGAACTCTAAACCTCAAAG  
ACAACACAAAGAACACACCAACCCGGCCGCCACAGCGTAAAGTCCGGGGCGGTGAGGAGCTG  
TGGCGGGGTGACTTGTGCGGCGCAGGGGCCAGAGTGGGTGCGGCGCAGAGAAAGACCTG  
GGAGCGGCTCCAGGCCGCTGGAGGCGCAACCTRTCCCAAGGTTAGGCACACCACCGCGT

配列番号10 5 (FR19, 11a)

CTCTACTGTCAGAGAGGGATATGAGACAGAGGAATCCATYATCTGGCTTGCTCAATTGCCGA  
AGAGGGCCGAAAGCCATCAACATCACTGAGAGAGACTATACGTTGGCGCCGATGGAAACACG  
CAAGGGCAGGCTTGCAGGATATAGGGCTTGCAGGCAAGGGGGTATTACCCACAGCTGGGAA  
CACCATGACTTGTACATCAAAGGCAAGGGCTTGTAAAGCCGCTGGCATTTGACCCGGTGTAT  
GCTCTGTCGCGGAGATGACTTGGTGTGATGAGAGTCAGGATGAGGAGCAAGGGC  
CTTGGAGACT

配列番号2 (BNL1, 1d)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRKGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KAXRKEGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAWLSSPRGSRPWNPW

配列番号4 (BNL1, 1d)

DGVNVATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTXTAHEVRNASGVYHNTDCNSNIIYEMDMIMHYPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
TFSPRMHHTTQECNCNSI

配列番号6 (BNL2, 1d)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRDRQPIP  
KARQSDGKXWAQPGHPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPW

配列番号8 (BNL2, 1d)

DGVNVATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTXTAHEVRNASGVYHNTDCNSNIIYEMDMIMHYPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
TFSPRMHHTTQECNCNSI

配列番号10 (CAM1078, 1e)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYVLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KERRPEGR

配列番号12 (FR2, 1f)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KARRPEGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号14 (BNL3, 2e)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KDRXATGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

## 【図3-12】

図3- 続き

配列番号18 (FR4, 2f)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KDRRATGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号2 0 (BNL4, 2g)

DGVNVATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSTMMATNDCSNSIIWQMOQAVLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
IVSPQHNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT

配列番号2 2 (BNL5, 2h)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGRSLAETCARRGKLRRSSMG

配列番号2 4 (BNL5, 2h)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
MISQPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号2 6 (BNL6, 2i)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF

配列番号2 8 (BNL7, 4k)

MSTNPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KARRSEGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAXWLLSPRSRSPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD

配列番号3 0 (BNL7, 4k)

DGINFATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号3 2 (BNL8, 4k)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号3 4 (BNL9, 4k)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号3 6 (BNL10, 4k)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号3 8 (BNL11, 4k)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号4 0 (BNL12, 4l)

DGINYATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

図3- 続き

配列番号4 6 (VN13, 7a)

MSTLPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KVRHQTGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号4 4 (VN4, 7c)

MSTLPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KDRXATGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号4 8 (VN12, 7d)

MSTLPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KVRHQTGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号4 2 (FR1, 9a)

MSTLPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KVRHQTGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号5 0 (NE98, 10a)

MSTLPKPKRKTNRNRRPQDPVXPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATRKTTSERSQPRGRQPIP  
KARRSEGRSWAQPGYPWPLVYNEGCGWAGWLSSPRGSRPWNPDRRSRNLRGVIDDLTCGFAD  
LMGYIPVUHNTDCNSNISVYEAKEIDILHPTPGXVPCIREGNSRCSRWPLPTLAVRANAPIDEVVRHVDL  
LUGVAGAVTGCAGGAGTQFVQECNCNSIYDGLCGGVFLVQGLFTFTSRHWT  
VQDCNCNSIYSHITGHXX

配列番号5 2 (NE98, 10a)

DGINFATGNLPGCSFSIPLLALLSLCTVPTVPSAQQVNTSHSYMTNDCSNSIIWQLEEAHLHVPG  
CVPVCRENNSSRCWMLPTLAVKDNANPVTAAIRHVDLVLVXTCAMYVXDLGSVFLAGQLF  
SFRPRRHWTTQDCNCNSI

配列番号5 4 (BNL1, 1d)

STVTENDIRVEESIYQCCDLAPEAKAIKSLTERLYIGGXLTNSKQGNCYRRCRASGVLTTSCKN  
TLCYLKARACRAAKLQDCTMLVCGDDLVVIESAGVEEDAANLRA

配列番号5 6 (BNL2, 1d)

STVTENDIRVEESIYQCCDLAPEAKAIKSLTERLYIGGXLTNSKQGNCYRRCRASGVLTTSCKN  
TLCYLKARACRAAKLQDCTMLVCGDDLVVIESAGVEEDAANLRA

配列番号5 8 (FR17, 1d)

STVTENDIRVEESIYQCCDLAPEAKAIKSLTERLYIGGXLTNSKQGNCYRRCRASGVLTTSCKN  
TLCYLKARACRAAKLQDCTMLVCGDDLVVIESAGVEEDAANLRA



タ イ プ	種 別	番 号	100		ヨ ャ - V
			基	體	
51	KTSERSQPRGRQQPIPKARRPEGITWAKGPPWLYGNNEGCGWAGLILLSP				
1a	CVY-1	1			
1b	CVY-J	1			
1d	NNL1	2			
1c	NNL2	6			
1e	AM1078	10/60			
1f	R2	12			
1g	R116	66			
2a	CJ16				
2b	CJ08				
2c	HE610				
2d	HE92	14			
2e	NNL3	21			
2f	R4	18			
2g	R13	76			
3a	B1				
3b	ZL1				
4c	CV-TR				
4d	CS-TR				
4e	AM00				
4f	B619				
4g	NNL2				
4h	PCCOREZZA	41			
4i	PCCCORZZB	41			
4j	PCCCORZZC	41			
4k	BP724	412			
5a	HE95				
6a	IK2				
7a	NN13				
7c	NN4				
7d	NN12				
7e	TR1				
9a	HE98	42			
10a	HE919	50			
11a	TR19	104			

タイプ	番号	101	RGSRPSWQPTDPRRSRNLGKVIDTLLTCGFADLMGYIPLVGAPLGARA
la			
lb			
1b			
1c	2		-----N-----
1d	6		-----N-----
1d	2	le 10/60	-----X-----
1f	5		-----N-----
1f	6		-----S-----
1g	66		-----V-----
2a	5		-----H-----
2b	3		-----H-----
2c	3		-----H-----
2d	14/16		-----H-----
2f	2		-----N-----
2f	6		-----H-----
2k	7		-----H-----
3b			-----E-----
4c	5		-----N-----
4d			-----N-----
4e			-----N-----
4e	9		-----N-----
4f			-----N-----
4g	3		-----N-----
4h	3		-----N-----
4k	28		-----N-----
5a			-----N-----
5a			-----N-----
7a	46		X-----N-----X-----
7c	44		-----N-----N-----
7d	48		-----D-----X-----X-----
9a	42		-----N-----N-----
10a	50		-----N-----

		4	9
4.1	40	LSA-LMSV--V--M--A--S-----GA-----M-----Q-----	
		VDA-LESP-----V-----M-----A-----V-----GA-----M-----Q-----	
4.2	45	LGAVATP-----V-----Y-----A-----G-----A-----M-----YR-----Q-----A-----	
5.1	50	EGAVATP-----P-----AV-----Y-----G-----A-----A-----AL-----M-----YR-----Q-----A-----	
5.2	55	AST-----GF-----V-----A-----VV-----S-----I-----L-----A-----M-----GL-----M-----Q-----	
6.1	60	AST-----V-----G-----V-----TM-----A-----F-----M-----GL-----M-----Q-----	
7.1	65	ASVLRGVP-----E-----V-----A-----AF-----M-----GL-----R-----M-----Q-----	
7.2	70	SSV-----HKGVP-----E-----V-----A-----AF-----M-----I-----I-----R-----R-----KY-----QV-----	
8.1	75	PCARTAS-----T-----V-----MM-----XA-----AL-----X-----G-----SPRH-----Q-----	
9.1	80		
10.1	85		

1	40	SDHH-----L-----KT-----T-----L-----API
2	40	--I-----V-----TDHH-----L-----TPV-----AVS
3	40	--I-----V-----DNL-----A-----MT-----V
4	40	--I-----V-----D-----L-----A-----RD-----V
5	40	--I-----V-----L-----DAM-----L-----L-----L
6	40	--L-----V-----L-----KXQ-----Q-----L-----L
7	40	--L-----V-----ETU-----L-----KXQ-----Q-----L-----L
8	44	--L-----V-----NPM-----L-----KX-----T-----L-----VON
9	48	--L-----V-----NPM-----L-----KX-----T-----L-----VON
10	48	--L-----S-----N-----F-----EPM-----L-----L-----VON
11	42	--L-----S-----G-----L-----IKA-----E-----L-----VON
12	52	--M-----S-----G-----L-----IKA-----E-----L-----VON



【 5 - 5 】		単體	配列	タイプ	番号	8081
HCV-1	1a	GGGTTATGTTGGCCCTTACCAATTCAAGGGGAGAACTGGG	8032			
HCV-J	1b	C-----C-----C-----G-----T-----C-----G-----A-----C-----C-----T-----G-----C-----G-----A-----A-----	7982			
BE90	1b	C-----A-----C-----T-----C-----G-----T-----A-----C-----C-----T-----G-----C-----A-----A-----A-----	7982			
BNL1	1d	C-----G-----C-----C-----Y-----Y-----A-----A-----AC-----C-----G-----T-----G-----C-----Y-----G-----A-----	7982			
BNL2	1d	C-----G-----C-----C-----A-----T-----C-----A-----C-----C-----T-----G-----C-----G-----A-----A-----A-----	7982			
FR17	1d	C-----G-----A-----C-----T-----C-----A-----C-----A-----C-----T-----G-----C-----G-----A-----T-----A-----	7982			
CAM1078	1e	C-----G-----C-----C-----G-----CT-----G-----A-----A-----A-----T-----A-----G-----A-----T-----A-----A-----	7982			
FR2	1f	C-----A-----C-----T-----C-----G-----A-----C-----A-----C-----T-----A-----G-----T-----A-----A-----A-----	7982			
FR16	1g	C-----A-----C-----T-----C-----G-----A-----C-----A-----C-----T-----A-----G-----T-----A-----A-----A-----	7982			
HC-36	2a	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----A-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----G-----T-----	7982			
HC-38	2b	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----A-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----A-----C-----AT-----G-----T-----	7982			
BNL3	2e	C-----A-----C-----A-----A-----G-----CA-----A-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----AT-----G-----T-----	7982			
FR4	2f	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----T-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----AT-----G-----T-----	7982			
BNL5	2h	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----T-----C-----TC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----AT-----G-----T-----	7982			
FR13	2k	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----G-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----A-----T-----	7982			
FR18	2l	C-----A-----C-----G-----A-----CA-----G-----G-----C-----ATC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----A-----T-----	7982			
T1	3a	C-----A-----C-----A-----C-----G-----T-----C-----TC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----A-----T-----	7982			
T9	3b	C-----G-----CA-----C-----A-----T-----CA-----G-----T-----C-----TC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----A-----T-----	7982			
PAK64	3g	C-----G-----C-----C-----A-----T-----CA-----G-----T-----C-----TC-----C-----T-----GCC-----G-----A-----C-----A-----A-----T-----	7982			

【 5 - 6 】		単體	配列	タイプ	番号	8081
GB18	4c	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
GB116	4c	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
GB215	4c	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
GB358	4c	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
GB809	4e	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
GB549	4g	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
BN18	4k	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
BNL12	4l	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
EGB1	4m	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
CHR18	5a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
VN13	7a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
VN4	7c	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
VN12	7d	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
FR1	9a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
NE98	10a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
FR14	11a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
FR15	11a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			
FR19	11a	-----A-----C-----G-----C-----T-----CA-----G-----A-----A-----CCTG-----A-----CCG-----A-----A-----A-----	8032			

【 图 5 - 7 】

### 【図5-9】

単離体	タイプ	番号	配列
HCV-1	la	8132	8181
HCV-1	1b		COCTCACTGGTACATCACGGGCCGCTGAGCGAGGCTC
HCV-1	1b		--A-T-T-G--ACT-G--T--AA-
BEN50	1d		--T-A-T-T-G-A-T-C-T-G-A-A-G--T-GAA--
BEN51	1d	53	--G-A--T-G-A-A-G--T-GAA--
BEN12	1d	55	--G-A--T-G-A-A-G--T-GAA--
CAM107B	1e	61	--A-T-T-G-A-T-TA-G-A-T-GAA--
FR2	63		--C-T-A-A-G-C-G-G-T-GAA--
FR16	67		--A-A-C-G-A-T-G-C-G-A-T-GAG-T-A-A-
HC-J6	2a		--A-G-A-T-T-G-A-T-TA-G-A-T-GAG-T-A-A-
HC-J8	2b		--A-G-A-T-T-G-A-T-TA-G-A-T-GAG-T-A-A-
BNL3	2e	69	--A-G-T-TG-G-A-TA-G-T-T-G-A-T-G-A-T-
FR4	71		--A-G-T-TG-G-A-TA-G-T-T-G-A-T-G-A-T-
BNL5	2h	73	--A-R-T-G-A-T-TA-T-T-G-A-T-G-A-T-
FR13	77		--A-G-T-TG-G-A-T-T-C-A-G-T-C-A-T-
FR18	79		--AA-A-C-T-ACA-G-T-GCA-G-T-G-T-C-T-
T1	3a		--AA-A-C-T-ACA-G-T-GCA-G-T-G-T-C-T-
T1	3b		--AA-A-C-T-ACA-G-T-GCA-G-T-G-T-C-T-
PAK64	3g	81	--AA-C-T-A-A-G-T-GC-T-G-C-T-

【図5-8】

【 国際 】		8181	8082	8131
單體	タイプ	番号	番号	タイプ
BP418	4c	8132	-A-G-G-C-T-A-TCA-C-TATCA-G-G-G	-A-T-A-C-C-C-TC-G-
BP116	4c	-A-G-G-TC-C-A-TCA-C-TATCA-G-G-G	G-C-G-C-C-TC-G-	
BP215	4c	-A-G-G-TC-C-A-TCA-C-TATCA-G-G-G	G-C-G-C-C-TC-G-	
BP358	4c	-A-G-G-TC-C-A-TCA-C-TATCA-G-G-G	G-C-G-C-C-TC-G-	
BP809	4c	-NA-G-G-C-T-C-TCA-G-T-G-A	-CTAC-C-C-TC-G-	
BP519	4g	-TC-A-G-T-TC-G-T-C-TAC-A-T-G-G	-CTAC-C-C-TC-G-	
BNL8	4k	-A-G-C-T-C-T-ACC-TACCA-G-T-C-A	-CTAC-G-C-TC-G-	
BNL12	4m	-A-G-C-T-C-T-ACC-TACCA-G-T-C-A	-CTAC-G-C-TC-G-	
GB1	5a	-A-G-G-C-C-C-AC-C-TACCA-G-C-C-A	-CTAC-C-C-TC-G-	
HR18	5a	-T-G-G-C-T-A-T-TTA-C-T-A-A-	-CTAC-C-C-TC-G-	
IN13	7a	-T-G-A-T-A-G-A-CA-T-C-G-G	-CTAC-C-C-TC-G-	
IN4	7d	-T-G-A-T-A-G-A-CA-T-C-G-G	-CTAC-C-C-TC-G-	
IN12	7d	-T-G-A-T-A-G-A-CA-T-C-G-G	-CTAC-C-C-TC-G-	
IR1	9a	-A-T-C-G-PACC-C-T-C	-CTAC-C-C-TC-G-	
IR98	10a	-PA-C-T-A-ARA-T-TRCCA-T-C-RA-T	-CTAC-C-C-TC-G-	
IR14	11a	-A-G-T-A-TRA-G-T-AA-T-CA-T	-CTAC-C-C-TC-G-	
IR15	11a	-A-G-T-AA-R-A-TRA-G-T-AA-T-CA-T	-CTAC-C-C-TC-G-	
IR19	11a	-A-G-T-AA-G-T-AA-T-CA-T	-CTAC-C-C-TC-G-	

【図 5 - 1 0】

単筆体	タイプ	番号	例
HCV-1	1a	8182	CAGGACTGCACCATGCTGTGGCAGACTAGTGTTATCTGTC
HCV-J	1b	8231	-G-----AAC-A-----C-T-----
BE90	1b		-G-----C-G-----C-T-----
BML1	1d		-G-----C-G-----T-----T-----
BML2	1d		-G-----C-A-----C-T-----C-----
FR11	1d		-G-----C-----C-T-----G-----C-----
ML1078	1d		-G-----A-----C-----C-T-----C-----
FR2	1f		-T-----T-----C-----C-----C-----
FR16	1g		-G-----A-----P-----C-----C-----
HC-J6	2a		ATG-GGCC-----G-----A-----T-----CA-----
HC-J8	2b		CTGTTG-----T-----G-----G-----CA-----
BML3	2b		GT-----C-----T-----C-----T-----CA-----
FR4	2f		GAT-C-CC-----G-----C-----T-----CA-----
BML5	2h		GTT-CAC-----G-----G-----T-----CA-----
FR13	2h		GTT-CAC-----A-----G-----T-----CA-----
FR16	2i		G-C-----CC-----A-----T-----G-----A-----
TR1	3a		G-A-----CCGG-----T-----C-----C-----G-----AG-GCC-----
T9	3b		A-A-----CCAT-----T-----C-----C-----A-----T-----G-----G-----AG-GCC-----
PAK64	3c	81	A-A-----CCAT-----T-----C-----C-----A-----T-----G-----G-----A-C-----

細胞体	タイプ	番号	配列
ICV-1	la	8232	AGCGGGGGTCRGGAGCCGAGGCC
ICV-J	1b	8271	G-T-BAC-T-GC-AC-T-
ICV-90	1b		G-T-BAC-A-G-A-C-T-
ICV-NL1	1d		G-T-A-G-A-C-A-C-T-
ICV-NL2	1d	53	G-T-R-G-T-A-G-A-C-T-
ICV-17	1d	55	G-T-R-G-T-A-G-A-C-T-
ICV-1078	1e	57	G-T-TA-AC-T-A-C-T-
ICV-2	1f	61	G-T-TA-AC-T-A-C-T-
ICV-16	1g	63	G-T-TA-AC-T-A-C-T-
ICV-16	2a	67	G-T-TA-AC-T-A-C-T-
IC-J6	2b	69	G-CDA-TAA-C-A-CG-A-T-
IC-J8	2b	70	G-CDA-TAA-C-A-CG-A-T-
ICN-3	2e	71	G-TCA-A-CG-A-C-A-T-
ICN-4	2f	72	G-TCA-AAC-G-T-A-CG-A-T-
ICN-5	2h	73	G-TCA-AAC-G-T-A-CG-A-T-
ICN-13	2k	77	G-TCA-AAC-G-T-A-CG-A-T-
ICN-18	2l	79	G-TCA-AAC-G-T-A-CG-A-T-
ICN-1	3a	81	G-AT-C-G-T-TAGA-AGC-C-
ICN-9	3b	81	G-TGC-C-G-T-TAGA-AGC-C-
ICN-9	3b	81	G-TGC-C-G-T-TAGA-AGC-C-
ICN-64	3b	81	G-TGC-C-G-T-TAGA-AGC-C-

【図 6 - 1】

NS5Bミノ酸整列			
単體	タイプ	番号	配列
ICV-1	2695	2744	YRRCRASGVLTSGCNLTICYKARACRAGLQDCTMVLVGDDLVIC
ICV-J	1a	1a	-----L-----T-----K-----N-----
ICV-J	1b	1b	-----L-----R-----
ICV-TY4	1c	-----L-----K-----R-----	
BNL1	1d	54	-----L-----K-----K-----
BNL2	1d	56	-----L-----K-----K-----
PR11	1d	58	-----L-----K-----K-----
AM1078	1e	62	-----L-----K-----K-----
PR2	1f	64	-----L-----K-----K-----
PR16	1g	68	-----L-----A-----K-----RE-----
IC-J6	2a	68	-----M-----I-----V-----L-----K-----IIAP-----
IC-J6	2b	68	-----F-----M-----M-----L-----K-----IV-----PV-----
RG8	2c	70	-----A-----M-----I-----V-----L-----K-----IVAP-----
RG8	2d	70	-----A-----M-----I-----V-----Q-----K-----IIAP-----
BNL3	2e	72	-----H-----P-----M-----I-----V-----L-----K-----IVAP-----
PR4	2f	72	-----H-----P-----M-----I-----V-----L-----K-----IVAP-----
BNL5	2h	74	-----H-----P-----M-----I-----V-----L-----K-----IVAP-----
PR13	2k	78	-----H-----P-----M-----I-----V-----L-----Q-----S-----
PR13	2l	80	-----H-----P-----M-----I-----V-----M-----IDAP-----S-----
PR13	3a	82	-----P-----F-----P-----I-----T-----RNPDF-----VA-----
PR36	3a	82	-----P-----F-----P-----I-----T-----AK-----RNPDF-----VA-----
PR33	3a	82	-----P-----F-----P-----I-----T-----AK-----RNPDF-----VA-----
T9	3b	82	-----P-----F-----P-----I-----K-----S-----K-----PSF-----VS-----
PAK64	3g	82	-----P-----F-----P-----I-----A-----PSF-----VA-----
PARK64	3g	82	-----H-----E-----E-----E-----R-----I-----MY-----LQ-----
			-----Q-----V-----E-----E-----R-----I-----MY-----LQ-----

【図 6 - 2】

【 6 - 5 】

単體	配列	タイプ	番号
GB48	-D-E-KRP-G-	HCV-1	2745
GB11	-D-E-KRA-G-	1a	SAVYQEDAAASLRA
6	-D-E-KRA-GV	1b	2757
4c	-D-E-KRA-G	HCV-J	---
GB21	-G--E-KRX-G-	BE90	---
4c	-D-E-RRA-G	1d	---
GB35	-G--E-KRX-G-	BNL1	T--
8	-D-E-RRA-G	BNL2	---
4c	-G--E--RA--	FR17	---
CB80	-G--E--RA--	CAM1078	---
9	-I-1D-KQA--T	FR2	---
4e	----E-PTX-P	FR2	---
CAMG	-D-E-NRA-X-	FR16	---
2	-BNL8	FR1	---
4f	-D-E-SQD-X-	HC-76	---
CB54	-D-D-RRA-Q-	HC-38	Q-TE--ERN---
9	-Q-TH--E----	NE92	Q-NE--ERN---
4h	-Q-TH--K----	BNL3	Q-TE--ERN---
CAR4	-L-S-TSA--	FR4	Q-TE--DRN-
12054	-G--S--VDA--	BNL5	Q-AE--ERN--V
i	-VN4	FR13	Q-TE--ERN--V
CAR1	-VN12	FR18	Q-TER-BNN--P
501	-7c 9d 94	BR34	Q-TE--ERN--V
4j	-G--P--QD--V	BR36	-
BNL8	-9a 96	BR33	-
4k	----N--I-N---	T9	-C--E--R-A---
BNL12	----ID--KSA---	PAK64	-CX-D-EDRALR
2	-FR1		
EG81	-NE98		
5m	-FR14		
BB95	-10a 100		
CHR18	-FR15		
5a	-11a 102		
5a	-11a 106		
7a			
VN13			
7a			
7c			
90			
92			
94			
96			
98			
10a			
100			
102			
11a			
106			
11a			

【配列表】

2005118044000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 5
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	4 H 0 4 5
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/04	
C 0 7 K 4/02	C 0 7 K 4/02	
C 0 7 K 16/08	C 0 7 K 16/08	
C 1 2 N 1/15	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 P 21/02	C
C 1 2 P 21/02	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	N
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
G 0 1 N 33/569	G 0 1 N 33/569	L
G 0 1 N 33/577	G 0 1 N 33/577	B
	C 1 2 N 5/00	A
	A 6 1 K 37/02	

## (72)発明者 リーフェン・スタイルル

ペルギー、ペー - 2 4 0 0 モル、ホーレストラート 8 番

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA14 BA33 BA41 BA51 BA61 CA04 CA09 CA11 DA01  
 DA02 DA05 DA11 GA01 GA11 HA08 HA12  
 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ10 QQ42 QQ52 QR08 QR32  
 QR42 QR50 QR56 QR58 QR62 QR66 QR72 QR77 QR82 QS03  
 QS25 QS28 QS34 QS36 QS39 QX01  
 4B064 AG33 CA02 CA05 CA10 CA11 CA19 CC24 DA01 DA15  
 4B065 AA01X AA57X AA87X AA96Y AB01 BA02 BA08 CA24 CA25 CA45  
 CA46  
 4C084 AA02 AA03 AA06 AA07 AA13 BA01 BA02 BA22 CA53 NA14  
 ZA752 ZB022 ZB332  
 4C085 AA03 AA13 AA14 CC23  
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA09 CA02 CA40 DA75 DA76 DA86  
 EA20 EA31 EA53 FA74

专利名称(译)	丙型肝炎病毒基因型的新序列，以及它们作为预防，治疗和诊断剂的用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005118044A</a>	公开(公告)日	2005-05-12
申请号	JP2004305574	申请日	2004-10-20
[标]申请(专利权)人(译)	Innogenetics公司南玫瑰汾笔记本闭嘴 基因创新有限公司		
申请(专利权)人(译)	Innogenetics公司，Namuroze芬恩笔记本闭嘴		
[标]发明人	ヘルトメールテンス リーフエンスタイルル		
发明人	ヘルト・メールテンス リーフエン・スタイルル		
IPC分类号	G01N33/53 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/10 A61K39/00 A61K39/29 A61K39/395 A61K48/00 A61P1/16 A61P31/12 A61P31/14 A61P37/04 C07H21/00 C07K4/02 C07K7/06 C07K7/08 C07K14/18 C07K16/08 C07K16/10 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/11 C12N15/40 C12N15/51 C12P21/02 C12Q1/68 C12Q1/70 G01N33/543 G01N33/566 G01N33/569 G01N33/576 G01N33/577		
CPC分类号	A61K38/00 A61K39/00 A61K2039/525 A61P1/16 A61P31/12 A61P31/14 A61P37/04 C07K14/005 C12N2770/24222		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61K39/00.H A61K39/395.D A61K39/395.N A61K48/00 A61P1/16 A61P31/14 A61P37/04 C07K4/02 C07K16/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/53.M G01N33/53.N G01N33/566 G01N33/569.L G01N33/577.B C12N5/00.A A61K37/02 A61K38/00 A61K38/02 A61K38/16 C12N15/00.A C12N5/00.101 C12N5/10		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA14 4B024/BA33 4B024/BA41 4B024/BA51 4B024/BA61 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/DA01 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/GA01 4B024/GA11 4B024/HA08 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ10 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR56 4B063/QR58 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QR82 4B063/QS03 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX01 4B064/AG33 4B064/CA02 4B064/CA05 4B064/CA10 4B064/CA11 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA15 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AA96Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA06 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA22 4C084/CA53 4C084/NA14 4C084/ZA752 4C084/ZB022 4C084/ZB332 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC23 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA02 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA31 4H045/EA53 4H045/FA74		
代理人(译)	田中，三夫		
优先权	1994870166 1994-10-21 EP 1995870076 1995-06-28 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

本发明涉及丙型肝炎病毒 ( HCV ) 基因型的新序列及其作为预防，治疗和诊断试剂的用途。解决方案：HCV亚型1a，1b，1c，2a，2b，2c，2d，3a，3b，3c，3d，3e，3f，4a，4b通过比较部分NS5基因核苷酸序列进行分类，图4c，4d，4e，4f，4g，4h，4i，4j，5a或6a具有对于先前未鉴定的HCV类型或亚型是独特的核苷酸序列，以及所述已知的HCV核苷酸序列。HCV多核酸，其特征在于它包含至少一个不同的核苷酸或其互补体。[选择图]无

領域	本発明に記載された位置*	HCV-Jについて開示された位置(Kato et al., 1990)	HCV-1について開示された位置(Choo et al., 1991)	HCV-1について開示された位置(Okamoto et al., 1992)	HCV-6、HCV-8について開示された位置(Okamoto et al., 1992)
ヌクレオチド	NS5B	8352/8564 8023/8235 7932/8271	8261/8600	8026/8238 7933/8274	8433/8645 8342/8681
	本発明のコード領域		330/9359	1/9033	342/9439
アミノ酸	NS5B	2675/2745 2645/2757 2645/2757	2645/2757	2676/2746 2646/2758	2698/2768 2668/2780

第1表： 本発明において用いられるHCVヌクレオチドおよびアミノ酸ナンバ