

★★★ <第29回知的財産翻訳検定試験【第14回英文和訳】> ★★★
《1級課題 -バイオテクノロジー-》

【問1】

従来の遺伝子型決定は、ほとんどの場合、先に発見し検証しておく必要のある、予め規定された SNP マーカーを用いて行われ、これらのマーカーは多くの場合、集団特異的なものである。これらの SNP は典型的にはハイブリダイゼーションにより、又は個別の SNP に特異的な PCR に基づくアッセイにより、検出される。対照的に、GBS 技術は PCR に基づくアッセイよりも広範な多型（例えば、SNP に加えて、小さな挿入及び／又は欠失、例えば「インデル」）の検出を可能とする。GBS 技術では、多型を先に発見したり、その有効性を示したりする必要がない。これらがゆえに、GBS はあらゆる多型種に、そしてあらゆる分離集団において使用することができる。

しかしながら、従来の GBS 手法には、少なくとも2つの欠点が共通する。第1に、従来法は二重鎖のアダプターを使用し、その結果、付随する方法は、アダプターライゲーションにおける、鋳型：アダプター濃度比の厳密な制御を必要とする。結果として、正確に定量された、高品質のインプット DNA が、出発材料として必要とされる（例えば Elshire らを参照のこと）。第2に、これらの手法は、数十万以上の部位を調べるため、各サンプル中の各部位について十分なカバレッジを得るために配列決定のための多数の読み取りを必要とする。

【問2】

本発明は、免疫チェックポイント阻害剤（例えば TEVI-3、LAG-3 又は CTLA4 の1以上）の阻害と組み合わせた Programmed Death 1 (PD-1) 又は Programmed Death-1 リガンド(PD-L1)を阻害すること又は遮断することが、血液の癌、例えば骨髄腫の治療について、相乗的な治療効果をもたらす、という発見に、少なくとも部分的に、基づく。免疫チェックポイント調節因子の他の組み合わせを阻害すること又は遮断することについて、かかる効果が観察されていないことに鑑みれば、この発見は予測できないものである。

したがって、ある態様において、この発明は、血液の癌に罹患する患者を治療する方法であって、該患者に PD-1 又は PD-L1 の阻害剤、及び免疫チェックポイント調節因子の阻害剤（例えば TEVI-3、LAG-3 又は CTLA4 の1以上に対する阻害剤）を投与することを含む方法の特徴とする。ある実施形態において、PD-1 又は PD-L1 の阻害剤が、TEVI-3 の阻害剤と組み合わせて投与される。別の実施形態において、PD-1 又は PD-L1 の阻害剤が、LAG-3 の阻害剤と組み合わせて投与される。さらなる実施形態において、PD-1 又は PD-L1 の阻害剤が、CTLA-4 の阻害剤と組み合わせて投与される。

**コメント：問題文の第1文の immune checkpoint inhibitor は2段落目の文脈や技術内容から判断すると immune checkpoint regulator の誤記と思われるが、訳文1行目において「免疫チェックポイント阻害剤」と原文どおり訳した。

【問3】

アポトーシス欠損という遺伝的背景においてオートファジーの試験が容易になるので、細胞は Bcl-2 を発現するように改変された。正常な増殖条件では、p62 のレベルは、野生型細胞では低く、オートファジー欠損 iBMK 細胞では若干亢進していた (図 1 B)。代謝ストレスを7日間与えた後、p62 の凝集を示唆する全体的な点状パターンで、野生型細胞では p62 の劇的な誘導が見られたが、オートファジー欠損細胞では誘導がさらに増強されていた。野生型細胞では、回復 2 4 時間以内に、ほとんどの p62 凝集体は無くなったが、オートファジー欠損細胞内には、p62 は主に大きな凝集体になって残存していた (図 1 B)。変異細胞内では、回復 2 日後、p62 凝集体は維持され (図 1 B)、少なくとも1週間残存した (データは示さず)。これは、オートファジーが、p62 の形成を制限し、p62 の除去を促進するのに必要であることを示している。このことは、myc タグが結合した p62 (myc-p62) を安定的に発現する iBMK 細胞では、オートファジー欠損 (atg5^{-/-}) 細胞は、野生型 (atg5^{+/+}) iBMK 細胞に比較して、より高いレベルの p62 が観察されたことと整合する。このように、代謝ストレスは、p62 の蓄積と凝集体形成を誘導し、その消失にはオートファジーが必要であった。

【問4】

1. 約 15 ~ 約 40 塩基対を有し、汎結合性ヌクレオチドを少なくとも一つ有する低分子阻害核酸 (s i R N A) 分子。

2. 前記汎結合性ヌクレオチドは、イノシン、1-β-D-リボフラノシル-5-ニトロインドール、及び1-β-D-リボフラノシル-3-ニトロピロールからなる群から選択される、請求項1に記載の s i R N A 分子。

4. 2重鎖領域を含む、請求項3に記載の s i R N A 分子。

14. 前記 s i R N A が生物関連のサンプルに接した時、ターゲット遺伝子に対する前記 s i R N A 分子の結合特異性が、前記汎結合性ヌクレオチドによって増強される、請求項1~13のいずれか1項に記載の s i R N A 分子。

15. 前記 s i R N A が細胞に接した時、前記 s i R N A 分子のオフターゲット効果が、前記汎結合性ヌクレオチドによって減少する、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 分子。

16. レトロウイルス及び呼吸器ウイルスからなる群から選択されるウイルスで発現するターゲット遺伝子のバリエントに特異的に結合できる、請求項 1 に記載の s i R N A 分子。