

問 1.

\*\*\* 翻訳 START \*\*\*

【0008】

免疫系を調節する能力は、炎症、がん、及びウイルス感染によって引き起こされるものを含む広範な疾患を治療する可能性をもたらす。免疫調節は、ワクチン開発における既知の役割を超えて、炎症性疾患（代謝障害、線維化疾患及び感染症を含む）、自己免疫疾患、及びがんを含む種々の病態に対して治療しうる可能性を有している。

【0009】

免疫細胞は腫瘍微小環境（TME）において重要な役割を果たす。腫瘍浸潤性免疫細胞は、腫瘍の成長、進行および治療反応の調節に関与している。腫瘍免疫微小環境の細胞的および分子のプロファイルは、腫瘍周囲における抑制的応答と細胞傷害性応答とのバランスを調節することにより、治療に対する疾患の反応およびその結果に影響を及ぼす〔15〕。T細胞やナチュラルキラー（NK）細胞のような特定の免疫細胞は、腫瘍の増殖を抑制し、がん細胞の除去に寄与することができる。これに対し、制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞などの免疫抑制性免疫細胞の蓄積は、腫瘍の増殖および進行を許容する環境を形成し得る。腫瘍微小環境における免疫刺激性細胞と免疫抑制性細胞とのバランスは、免疫療法およびその他のがん治療の成功にとって極めて重要である。したがって、免疫細胞と腫瘍微小環境との間の複雑な相互作用を調整する能力は、より有効ながん治療法の開発にとって不可欠である。

\*\*\* 翻訳 END \*\*\*

問2.

\*\*\* チェック START \*\*\*

【0344】

いくつかの実施形態において、ペプチド - オリゴヌクレオチド複合体中のヌクレオチドの標的は、中枢神経系 (CNS) ~~の標的~~であってもよく、例えば家族性変異が神経変性疾患の高い発症リスクの上昇と関連する遺伝子または経路などが挙げられる。疾患が優性 (機能獲得型) である場合、その遺伝子の転写産物自体が標的となり得る。疾患が劣性 (機能喪失型) である場合、失われた機能を補う代替するために転写産物またはオルソログが改変されてもよい。例えば、遺伝子標的 SMN2 は、SMN2 のスプライシングを改変して半機能性オルソログを完全に機能する SMN1 の代替体に変換することにより、SMN1 機能の喪失を補う代替するために標的化の標的にされてもよい。疾患がタンパク質凝集と関連している場合、標的タンパク質の一部を除去するだけで疾患症状を軽減することができるのに十分である場合がある。例えば、~~ハンチントン~~ハンチンチンタンパク質の凝集型のエクソン 1 における poly-CAG (poly-Q をコードする) 拡張領域伸長領域を標的化にすることで、野生型~~ハンチントン~~ハンチンチンに対して変異型~~ハンチントン~~ハンチンチン特異的なアシル選択性を達成するのに用いることができる。ここに記載の、CNS 遺伝子標的を標的にするペプチド - オリゴヌクレオチド複合体 (例えば、TfR 結合性ペプチドおよび遺伝子標的 mRNA に結合するヌクレオチドを含むペプチド - オリゴヌクレオチド複合体) は、~~CNS 遺伝子標的を標的化することにより、~~遺伝性神経変性、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、てんかん、神経発達障害、及びドラベ症候群などの各種神経疾患または神経変性疾患の治療に使用されてもよい。

\*\*\* チェック END \*\*\*

問3.

\*\*\* 翻訳 START \*\*\*

【0161】

二重特異性結合試薬は、生体外でのヒト前立腺癌細胞の選択的除去を可能にする。STEAP1は、ヒト前立腺癌細胞株LNCaPの細胞表面において高度に発現している。LNCaP細胞と比較して、ヒト肺癌NCI-H23（H23）細胞は、STEAP1 mRNAおよびタンパク質を著しく低いレベルで発現するようである。転写レベルが何倍変化したかの差異は、GENT U133Aデータから計算することができる。すなわち、4つのH23サンプル及び2つのLNCaP/LNCaPクローンFGCサンプルに基き、LNCaP細胞におけるSTEAP1 mRNAレベルはH23細胞におけるそれよりも25倍高い。Hayashi et al., J Transl Med, 9: 191, 2011の図3Aに示されているH23細胞のSTEAP1タンパク質レベルと、国際公開第01/40276号の図6Aに示されているLNCaP細胞のSTEAP1タンパク質レベルを比較すると、LNCaP細胞の方が、H23細胞よりも、STEAP1タンパク質レベルが実質的に高いようである。このような違いに鑑みれば、TCT001は、NCI-H23細胞に対するよりも、LNCaP細胞に対して、より高い細胞毒性を及ぼすと推定される。この仮説は、段階的に希釈したTCT001を、予め活性化されたヒトT細胞およびLNCaPまたはNCI-H23標的細胞と、予め設定された20:1というエフェクター細胞対標的細胞（E/T細胞）比にてインキュベートすることにより確認された。4時間の処理の後、細胞生存率は、非放射性酵素アッセイにより測定した。

【0162】

抗癌剤により（高濃度において）殺傷し得る癌細胞の最大数に対して、腫瘍細胞の50%を溶解する該抗癌剤の濃度をEC50値という。

\*\*\* 翻訳 END \*\*\*

問 4.

\*\*\* 翻訳 START \*\*\*

【請求項 1】

免疫抑制性制御性 T 細胞の拡大させた集団、及び、注射による投与のための製薬上許容される非経口投与用基剤とを含む医薬組成物であって、前記免疫抑制性制御性 T 細胞の拡大させた集団は、

ヒト T 細胞を含むサンプルを、CD 4 マーカーおよび CD 1 2 7 マーカーの細胞表面発現レベルについて調べ、 $CD 4^{+}CD 1 2 7^{10/-}$ 細胞を検出する工程であって、前記  $CD 4^{+}CD 1 2 7^{10/-}$ 細胞は、サンプル中のより多くの量の CD 1 2 7 を発現する他の細胞と比較して、細胞表面に発現する CD 1 2 7 のレベルが低減されているか、又は細胞表面に CD 1 2 7 を全く発現していないものであり、

サンプルから  $CD 4^{+}CD 1 2 7^{10/-}$ 細胞を単離して、単離された免疫抑制性制御性 T 細胞集団を得る工程、

単離された免疫抑制性制御性 T 細胞の T 細胞集団を拡大して、前記免疫抑制性制御性 T 細胞の拡大された集団を準備する工程、及び

前記免疫抑制性制御性 T 細胞の拡大された集団を、製薬上許容される非経口投与用基剤と、注射による投与のために製剤化する工程であって、前記基剤は、等張性、生理学的 pH、または安定性を維持するために有効な量の 1 以上の添加剤を含む、

を含む方法により取得される、前記医薬組成物。

【請求項 8】

$CD 4^{+}CD 1 2 7^{10/-}$ 細胞が、蛍光標識抗 CD 1 2 7 抗体と接触させたときに、試料中の細胞の蛍光強度の第 50 パーセンタイル未満となる細胞である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

拡大工程が、単離された免疫抑制性制御性 T 細胞集団と、抗原特異的または非特異的 T 細胞受容体 (TCR) 刺激剤、及び、共刺激剤とを接触させることを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。\*\*\* 翻訳 END \*\*\*