

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和6年12月27日(2024.12.27)

【国際公開番号】WO2022/140221

【公表番号】特表2024-500153(P2024-500153A)

【公表日】令和6年1月4日(2024.1.4)

【年通号数】公開公報(特許)2024-001

【出願番号】特願2023-537555(P2023-537555)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09(2006.01)

A 01 K 67/027(2024.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

C 12 N 15/113(2010.01)

C 12 N 15/12(2006.01)

C 12 N 15/11(2006.01)

C 12 N 5/0789(2010.01)

C 12 Q 1/04(2006.01)

G 01 N 33/50(2006.01)

G 01 N 33/15(2006.01)

10

20

【F I】

C 12 N 15/09 100

A 01 K 67/027 Z N A

C 12 N 5/10

C 12 N 15/113 Z

C 12 N 15/12

C 12 N 15/11 Z

C 12 N 5/0789

C 12 Q 1/04

G 01 N 33/50 Z

30

G 01 N 33/15 Z

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月19日(2024.12.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遺伝子改变齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞であって、そのゲノム中に、内因性齧歯類T s l p r タンパク質の膜貫通型細胞質配列と少なくとも95%の同一性を有する膜貫通型細胞質配列をコードする齧歯類T s l p r 核酸配列と、ヒトT S L P R タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードするヒトT S L P R 核酸配列であって、任意選択的に、前記ヒトT S L P R 核酸配列が、ヒトT S L P R 遺伝子のエクソン6における最後の細胞外ドメインアミノ酸のコドンまでエクソン2を含む、ヒトT S L P R 核酸配列と、を含む、ヒト化T s l p r 遺伝子を含み、前記ヒト化T s l p r 遺伝子が、前記ヒトT S L P R タンパク質の前記細胞外ドメインと少なくとも95%の同一性を有する細胞外ドメインを含むヒト化T s l p r ポリペプチ

40

50

ド、及び前記内因性齧歯類 T s 1 p r タンパク質の前記膜貫通型細胞質配列と少なくとも 95 % の同一性を有する前記膜貫通型細胞質配列、及び任意選択的に、前記内因性齧歯類 T s 1 p r タンパク質のシグナルペプチドをコードし、

前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、内因性齧歯類 T s 1 p r プロモーターに作動可能に連結されており、前記遺伝子改変齧歯類において前記ヒト化 T s 1 p r ポリペプチドを発現し、

前記齧歯類がマウス又はラットであり、

任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類、又は前記単離齧歯類組織若しくは細胞が、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子に対してホモ接合性であり、

任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類がマウスであり、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、(i) マウス T s 1 p r 遺伝子のエクソン 1、(ii) ヒト T S L P R 遺伝子のエクソン 6 における前記細胞外ドメインの最後のアミノ酸のコドンまでエクソン 2、及び(iii) 前記マウス T s 1 p r の遺伝子の膜貫通ドメインの第 1 のアミノ酸のコドンからエクソン 8 までエクソン 6 を含む、

遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 2】

前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、内因性齧歯類 T s 1 p r 座位に位置し、  
任意選択的に、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s 1 p r タンパク質の前記細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードするエクソン配列を含む齧歯類ゲノム DNA の、前記ヒト T S L P R タンパク質の前記細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする前記ヒト T S L P R 核酸による置換の結果として形成される、  
請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 3】

そのゲノムが、内因性齧歯類 T s 1 p 座位にヒト化 T s 1 p 遺伝子を、内因性齧歯類 I 1 7 r a 座位にヒト化 I 1 7 r a 遺伝子を、又はそれらの組み合わせを、更に含む、請求項 1 又は 2 に記載の遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 4】

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

#### 【請求項 5】

請求項 4 に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

#### 【請求項 6】

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、  
ヒト T S L P R 核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹 (E S) 細胞のゲノム内に導入することであって、前記ヒト T S L P R 核酸配列が、ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードし、任意選択的に、前記ヒト T S L P R 核酸配列が、ヒト T S L P R 遺伝子のエクソン 6 における最後の細胞外ドメインアミノ酸のコドンまでエクソン 2 を含む、ことと、

前記ヒト T S L P R 核酸配列が、齧歯類 T s 1 p r ゲノム DNA を置換するために内因性 T s 1 p r 座位内に組み込まれてあり、それによって前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子を形成する、齧歯類 E S 細胞を取得することであって、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、前記ヒト T S L P R タンパク質の前記細胞外ドメインと少なくとも 95 % の同一性である細胞外ドメインを含むヒト化 T s 1 p r ポリペプチド、及び前記内因性齧歯類 T s 1 p r タンパク質の膜貫通型細胞質配列と少なくとも 95 % の同一性を有する膜貫通型細胞質配列、及び任意選択的に、前記内因性齧歯類 T s 1 p r タンパク質のシグナルペプチドをコードし、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が内因性齧歯類 T s 1 p r プロモーターに作動可能に連結されている、ことと、

前記取得された齧歯類 E S 細胞から前記遺伝子改変齧歯類を生成することと、を含み、  
前記齧歯類がマウス又はラットであり、

任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類がマウスであり、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が

10

20

30

40

50

、(i) 前記内因性マウスT<sub>s1pr</sub>遺伝子のエクソン1、(ii)ヒトTSLP遺伝子のエクソン6における前記細胞外ドメインの最後のアミノ酸のコドンまでエクソン2、及び(iii)前記内因性マウスT<sub>s1pr</sub>遺伝子の膜貫通ドメインの第1のアミノ酸のコドンからエクソン8までエクソン6を含む、

方法。

#### 【請求項7】

遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞であって、そのゲノム中に、内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>シグナルペプチドをコードする内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>遺伝子のエクソン配列を含む齧歯類T<sub>s1p</sub>核酸配列と、

ヒトTSLPタンパク質の成熟タンパク質配列の第1のアミノ酸についてのヒトTSLP遺伝子のエクソン1におけるコドンから、前記ヒトTSLP遺伝子のエクソン4における終止コドンを含むヒトTSLP核酸配列と、を含む、ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子を含み、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>シグナルペプチドおよび前記ヒトTSLPタンパク質の前記成熟タンパク質配列を含むヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドをコードし、

前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>プロモーターに作動可能に連結されており、前記遺伝子改変齧歯類において前記ヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドを発現し、前記齧歯類がマウス又はラットであり、

任意選択的に、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、前記内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>遺伝子の3'UTRを含み、

任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類、又は前記単離齧歯類組織若しくは細胞が、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子に対してホモ接合性であり、

任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類が、マウスであり、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、(i)マウスT<sub>s1p</sub>遺伝子のシグナルペプチドアミノ酸をコードするエクソン1、及びエクソン2の5'部分、(ii)ヒトTSLP遺伝子の前記成熟タンパク質配列の第1のアミノ酸のコドンから、エクソン4における終止コドンまでエクソン1、並びに(iii)マウスT<sub>s1p</sub>遺伝子の3'UTRを含む、

遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項8】

前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>座位に位置し、任意選択的に、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、前記内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>タンパク質の成熟タンパク質配列をコードするエクソン配列を含む齧歯類ゲノムDNAの、前記ヒトTSLPタンパク質の前記成熟タンパク質配列をコードする前記ヒトTSLP核酸による置換の結果として形成される、請求項7に記載の遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項9】

そのゲノムが、内因性齧歯類T<sub>s1pr</sub>座位にヒト化T<sub>s1pr</sub>遺伝子、内因性齧歯類I<sub>17ra</sub>座位にヒト化I<sub>17ra</sub>遺伝子、又はそれらの組み合わせを更に含む、請求項7又は8に記載の遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項10】

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、請求項7～9のいずれか一項に記載の単離齧歯類細胞。

#### 【請求項11】

請求項10に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

#### 【請求項12】

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒトTSLP核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹(ES)細胞のゲノム内に導入することであって、前記ヒトTSLP核酸配列が、ヒトTSLPタンパク質の成熟タンパク質配列の第1のアミノ酸についてのヒトTSLP遺伝子のエクソン1におけるコドンから、前記ヒトTSLP遺伝子のエクソン4における終止コドンを含む、ことと、

前記ヒトTSLP核酸配列が、齧歯類T<sub>s1p</sub>ゲノムDNAを置換するために内因性齧

10

20

30

40

50

歯類 T s 1 p 座位内に組み込まれてあり、それによってヒト化 T s 1 p 遺伝子を形成する、齶歯類 E S 細胞を取得することであって、前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、内因性齶歯類 T s 1 p シグナルペプチドおよび前記ヒト T S L P タンパク質の前記成熟タンパク質配列を含むヒト化 T s 1 p ポリペプチドをコードし、前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、内因性齶歯類 T s 1 p プロモーターに作動可能に連結されている、ことと、

前記取得された齶歯類 E S 細胞から前記遺伝子改変齶歯類を生成することと、を含み、

前記齶歯類がマウス又はラットである、

方法。

#### 【請求項 1 3】

遺伝子改変齶歯類、又は単離齶歯類組織若しくは細胞であって、そのゲノム中に、ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子を含み、

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、( i ) 内因性齶歯類 I 1 7 r a タンパク質のシグナルペプチド、( i i ) ヒト I L 7 R A タンパク質の細胞外ドメインの実質的な部分であって、任意選択的に、前記実質的な部分が配列番号 4 3 のアミノ酸 2 1 ~ 2 3 6 によって定義される、実質的な部分、( i i i ) 前記内因性 I 1 7 r a タンパク質の細胞外ドメインの最後の 2 アミノ酸、および( i v ) 前記内因性齶歯類 I 1 7 r a タンパク質の膜貫通型細胞質配列を含む、ヒト化 I 1 7 r a ポリペプチドをコードし、

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性齶歯類 I 1 7 r a プロモーターに作動可能に連結されており、前記遺伝子改変齶歯類において前記ヒト化 I 1 7 r a ポリペプチドを発現し、

前記齶歯類がマウス又はラットであり、

任意選択的に、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、前記内因性齶歯類 I L 7 r a 遺伝子のエクソン 1 の 5 ' U T R を含み、

任意選択的に、前記遺伝子改変齶歯類、又は前記単離齶歯類組織若しくは細胞が、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子に対してホモ接合性であり、

任意選択的に前記遺伝子改変齶歯類がマウスであり、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、( i ) 5 ' U T R 及び前記マウス I 1 7 r a の前記シグナルペプチドをコードする配列を含むマウス I 1 7 r a 遺伝子のエクソン 1 の一部、( i i ) 成熟ヒト I L 7 R A タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするヒト I L 7 R A 遺伝子のエクソン 1 のコドンから前記ヒト I L 7 R A 遺伝子のエクソン 5 まで、及び( i i i ) 前記マウス I 1 7 r a 遺伝子のエクソン 8 までエクソン 6 を含む、

遺伝子改変齶歯類、又は単離齶歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 1 4】

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性齶歯類 I 1 7 r a 座位に位置し、

任意選択的に、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性齶歯類 I 1 7 r a 座位での齶歯類 I 1 7 r a ゲノム D N A の、ヒト I L 7 R A 核酸による置換の結果として形成され、

任意選択的に、前記遺伝子改変齶歯類がマウスであり、置換される前記マウスゲノム D N A が、前記内因性マウス I 1 7 r a 遺伝子の、成熟マウス I 1 7 r a タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするエクソン 1 におけるコドンからエクソン 5 までを含み、ヒトゲノム D N A が、ヒト I L 7 R A 遺伝子の、前記成熟ヒト I L 7 R A タンパク質の前記第 1 のアミノ酸をコードするエクソン 1 におけるコドンからエクソン 5 までを含む、

請求項 1 3 に記載の遺伝子改変齶歯類、又は単離齶歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 1 5】

そのゲノムが、内因性齶歯類 T s 1 p 座位にヒト化 T s 1 p 遺伝子を、内因性齶歯類 T s 1 p r 座位にヒト化 T s 1 p r 遺伝子を、又はそれらの組み合わせを、更に含む、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の遺伝子改変齶歯類、又は単離齶歯類組織若しくは細胞。

#### 【請求項 1 6】

前記齶歯類細胞が、齶歯類胚性幹細胞である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の単離齶歯類細胞。

#### 【請求項 1 7】

10

20

30

40

50

請求項1\_6に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

**【請求項 18】**

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒトIL7RA核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹（ES）細胞のゲノム内に導入することであって、前記ヒトIL7RA核酸配列が、前記ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードすることと、

前記ヒトIL7RA核酸配列が、齧歯類IL7raゲノムDNAを置換するために内因性IL7ra座位内に組み込まれてあり、それによって前記ヒト化IL7ra遺伝子を形成する、齧歯類ES細胞を取得することであって、前記ヒト化IL7ra遺伝子が、（i）内因性齧歯類IL7raタンパク質のシグナルペプチド、（ii）ヒトIL7RAタンパク質の前記細胞外ドメインの前記実質的な部分であって、任意選択的に、前記実質的な部分が配列番号43のアミノ酸21～236によって定義される、実質的な部分、（iii）前記内因性齧歯類IL7raタンパク質の細胞外ドメインの最後の2アミノ酸、及び（iv）前記内因性IL7raタンパク質の膜貫通型細胞質配列を含む、ヒト化IL7raポリペプチドをコードし、前記ヒト化Tslpr遺伝子が、内因性齧歯類IL7raプロモーターに作動可能に連結されていることと、

前記取得された齧歯類ES細胞から前記遺伝子改変齧歯類を生成することと、を含み、前記齧歯類がマウス又はラットである、

方法。

**【請求項 19】**

ヒト化Sirp遺伝子を更に含み、前記遺伝子改変齧歯類が、RAG2-/-及びIL2RG-/-に対してホモ接合性であり、任意選択的に、前記遺伝子改変齧歯類が、ヒト化Tpo遺伝子、及び/又はヒト化GM-CSF/IL-3座位を更に含む、請求項1～3、7～9又は13～15のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類。

**【請求項 20】**

アレルギー状態を治療するための候補薬剤を試験する方法であって、

請求項1～3、7～9、13～15、又は19のいずれかによって定義される遺伝子改変齧歯類においてアレルギー状態を誘導することと、

前記遺伝子改変齧歯類に候補薬剤を投与することであって、任意選択的に、前記候補薬剤が小分子化合物、核酸、又は抗体である、ことと、

前記候補薬剤が前記遺伝子改変齧歯類において前記アレルギー状態を阻害するかどうかを決定することと、を含む、方法。

**【請求項 21】**

がんを治療するための候補薬剤を試験する方法であって、

請求項1～3、7～9、13～15、又は19のいずれかによって定義される遺伝子改変齧歯類にヒトがん細胞を移植することと、

前記遺伝子改変齧歯類に候補薬剤を投与することであって、任意選択的に、前記候補薬剤が小分子化合物、核酸、又は抗体である、ことと、

前記候補薬剤が、前記遺伝子改変齧歯類における前記がん細胞の増殖を阻害するかどうかを決定することと、を含む、方法。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】明細書**

**【補正対象項目名】0217**

**【補正方法】変更**

**【補正の内容】**

**【0217】**

結論

Ova-ミョウバンモデルは、肺好酸球浸潤、肺遺伝子発現分析、及び循環抗体抗体レベルの分析に基づき、二重ヒト化マウス（Tslphu/hu/Tslprhu/hu）及び三重ヒト化マウス（Tslphu/hu/Tslprhu/hu/I17rahuhu/hu

10

20

30

40

50

)において、同程度のレベルの2型駆動性炎症を誘導した。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

遺伝子改変齧歯類動物であって、そのゲノム中に、

齧歯類T s 1 p核酸配列と、

ヒトT S L P核酸配列と、を含む、ヒト化T s 1 p遺伝子を含み、

前記ヒト化T s 1 p遺伝子が、ヒトT S L Pタンパク質の成熟タンパク質配列と実質的に同一の成熟タンパク質配列を含むヒト化T s 1 pポリペプチドをコードする、遺伝子改変齧歯類動物。

(項目2)

前記ヒト化T s 1 p遺伝子ポリペプチドが、前記ヒトT S L Pタンパク質の前記成熟タンパク質配列と少なくとも95%の同一性を有する成熟タンパク質配列を含む、項目1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目3)

前記ヒト化T s 1 pポリペプチドが、前記ヒトT S L Pタンパク質の前記成熟タンパク質配列と同一の成熟タンパク質配列を含む、項目1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目4)

前記ヒト化T s 1 pタンパク質が、齧歯類T s 1 pタンパク質のシグナルペプチドと実質的に同一のシグナルペプチドを含む、項目1～3のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目5)

前記ヒト化T s 1 pタンパク質が、前記齧歯類T s 1 pタンパク質のシグナルペプチドと少なくとも95%の同一性を有するシグナルペプチドを含む、項目4に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目6)

前記ヒト化T s 1 pタンパク質が、内因性齧歯類T s 1 pタンパク質のシグナルペプチドと同一のシグナルペプチドを含む、項目4に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目7)

前記ヒトT S L P核酸配列が、前記ヒトT S L Pタンパク質の前記成熟タンパク質配列の少なくとも実質的な部分をコードする、先行項目のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目8)

前記ヒトT S L P核酸配列が、前記ヒトT S L Pタンパク質の前記成熟タンパク質配列をコードする、項目7に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目9)

前記ヒトT S L P核酸配列が、ヒトT S L P遺伝子の前記成熟タンパク質配列の第1のアミノ酸のコドンから、エクソン4における終止コドンまでエクソン1を含む、項目8に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目10)

前記齧歯類T s 1 p核酸配列が、前記齧歯類T s 1 pシグナルペプチドをコードする齧歯類T s 1 p遺伝子のエクソン配列を含む、項目1～9のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目11)

前記齧歯類動物が、マウスであり、前記齧歯類核酸配列が、マウスT s 1 p遺伝子のシグナルペプチドアミノ酸をコードするエクソン1と、エクソン2の5'部分と、を含む、項目10に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目12)

前記齧歯類T s 1 p核酸配列が、前記齧歯類T s 1 p遺伝子の3'UTRを含む、項目1～9のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目13)

10

20

30

40

50

前記齧歯類 T s 1 p 遺伝子が、内因性 T s 1 p 遺伝子である、項目 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 14)

前記齧歯類動物が、マウスであり、前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、(i) マウス T s 1 p 遺伝子のシグナルペプチドアミノ酸をコードするエクソン 1、及びエクソン 2 の 5' 部分、並びに (ii) ヒト T S L P 遺伝子の前記成熟タンパク質配列の第 1 のアミノ酸のコドンから、エクソン 4 における終止コドンまでエクソン 1 を含む、項目 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 15)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、前記マウス T s 1 p 遺伝子の 3' UTR を更に含む、項目 14 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。 10

(項目 16)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、齧歯類 T s 1 p プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 17)

前記齧歯類 T s 1 p プロモーターが、内因性齧歯類 T s 1 p プロモーターである、項目 16 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 18)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s 1 p 座位に位置する、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 19)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s 1 p 座位での齧歯類 T s 1 p ゲノム DNA の、前記ヒト T S L P 核酸による置換の結果として形成される、項目 18 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 20)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s 1 p タンパク質の前記成熟タンパク質配列の少なくとも実質的な部分をコードするエクソン配列を含む齧歯類ゲノム DNA の、前記ヒト T S L P タンパク質の前記成熟タンパク質配列の少なくとも実質的な部分をコードする前記ヒト T S L P 核酸による置換の結果として形成される、項目 19 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。 30

(項目 21)

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s 1 p タンパク質の前記成熟タンパク質配列をコードするエクソン配列を含む齧歯類ゲノム DNA の、前記ヒト T S L P タンパク質の前記成熟タンパク質配列をコードする前記ヒト T S L P 核酸による置換の結果として形成される、項目 20 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 22)

前記齧歯類動物がマウスであり、置換される前記マウスゲノム DNA が、前記内因性マウス T s 1 p 遺伝子の前記成熟マウス T s 1 p タンパク質の第 1 のアミノ酸のコドンからエクソン 5 における終止コドンまでエクソン 2 を含み、前記ヒトゲノム DNA が、ヒト T S L P 遺伝子の前記成熟ヒト T S L P タンパク質の第 1 のアミノ酸からエクソン 4 における終止コドンまでエクソン 1 を含む、項目 21 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。 40

(項目 23)

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子に対してホモ接合性である、項目 1 ~ 22 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 24)

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子に対してヘテロ接合性である、項目 1 ~ 22 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 25)

前記齧歯類が、前記齧歯類動物が、前記ヒト化 T s 1 p ポリペプチドを発現する、先行項目のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目26)

そのゲノムが、内因性齧歯類T<sub>s1p</sub>r座位にヒト化T<sub>s1p</sub>r遺伝子、内因性齧歯類I<sub>17ra</sub>座位にヒト化I<sub>17ra</sub>遺伝子、又はそれらの組み合わせを更に含む、先行項目のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目27)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、先行項目のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目28)

単離齧歯類組織又は細胞であって、そのゲノムが、齧歯類T<sub>s1p</sub>核酸配列及びヒトT<sub>SLP</sub>核酸配列を含むヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子を含み、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、ヒトT<sub>SLP</sub>タンパク質の成熟タンパク質配列と実質的に同一の成熟タンパク質配列を含むヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドをコードする、単離齧歯類組織又は細胞。

(項目29)

前記ヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドが、ヒトT<sub>SLP</sub>タンパク質の成熟タンパク質配列と少なくとも95%の同一性を有する成熟タンパク質配列を含む、項目28に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

(項目30)

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、項目28又は29に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

(項目31)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目28～30のいずれか一項に記載の単離された齧歯類組織又は細胞。

(項目32)

項目30に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

(項目33)

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子を含むように齧歯類ゲノムを改変することであって、前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子が、齧歯類T<sub>s1p</sub>核酸配列及びヒトT<sub>SLP</sub>核酸配列を含み、かつヒトT<sub>SLP</sub>タンパク質の成熟タンパク質配列と実質的に同一の成熟タンパク質配列を含むヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドをコードする、改変することと、

前記改変された齧歯類ゲノムを含む齧歯類を作製することと、を含む、方法。

(項目34)

前記ヒト化T<sub>s1p</sub>ポリペプチドが、前記ヒトT<sub>SLP</sub>タンパク質の成熟タンパク質配列と少なくとも95%の同一性を有する成熟タンパク質配列を含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記改変することが、

前記ヒト核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹(ES)細胞のゲノム内に導入することと、

前記ヒトT<sub>SLP</sub>核酸配列が、齧歯類T<sub>s1p</sub>ゲノムDNAを置換するために内因性T<sub>s1p</sub>座位内に組み込まれており、それによって前記ヒト化T<sub>s1p</sub>遺伝子を形成する、齧歯類ES細胞を取得することと、

前記取得された齧歯類ES細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目33又は34に記載の方法。

(項目36)

前記核酸分子が、前記ヒトT<sub>SLP</sub>核酸配列に隣接する5'相同アーム及び3'相同アームを更に含み、前記5'相同アーム及び3'相同アームが、置換される前記齧歯類T<sub>s1p</sub>ゲノムDNAに隣接する前記内因性齧歯類座位における核酸配列と相同である、項目35に記載の方法。

(項目37)

10

20

30

40

50

前記ヒト化 T s 1 p 遺伝子が、前記内因性齶歯類 T s 1 p 座位において前記内因性齶歯類 T s 1 p プロモーターに作動可能に連結されている、項目 3 5 又は 3 6 に記載の方法。  
(項目 3 8 )

前記ヒト T S L P 核酸配列が、前記ヒト T S L P タンパク質の成熟タンパク質配列の少なくとも実質的な部分をコードする、項目 3 3 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。  
(項目 3 9 )

前記齶歯類が、マウス又はラットである、項目 3 3 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。  
(項目 4 0 )

標的化核酸構築物であって、

齶歯類 T s 1 p 座位においてヌクレオチド配列に相同である 5' ヌクレオチド配列及び 3' ヌクレオチド配列が隣接する、内因性齶歯類 T s 1 p 座位で齶歯類 T s 1 p 遺伝子内に組み込まれるべきヒト T S L P 核酸を含み、 10

前記齶歯類 T s 1 p 遺伝子内への前記ヒト T S L P 核酸配列の組み込みが、齶歯類 T s 1 p ゲノム DNA の前記ヒト T S L P 核酸配列による置換をもたらし、それによってヒト化 T s 1 p 遺伝子を形成し、

前記ヒト T S L P 核酸配列が、ヒト T S L P タンパク質の前記成熟タンパク質配列の少なくとも実質的な部分をコードする、標的化核酸構築物。

(項目 4 1 )

前記齶歯類がマウス又はラットである、項目 4 0 に記載の標的核酸。  
(項目 4 2 )

遺伝子改変齶歯類動物であって、そのゲノム中に、

齶歯類 T s 1 p r 核酸配列と、

ヒト T S L P R 核酸配列と、を含む、ヒト化 T s 1 p r 遺伝子を含み、

前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一の細胞外ドメインを含むヒト化 T s 1 p r ポリペプチドをコードする、遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 4 3 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、前記ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインと少なくとも 95 % の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目 4 2 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。 30

(項目 4 4 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、前記ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインと同一の細胞外ドメインを含む、項目 4 2 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 4 5 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、齶歯類 T s 1 p r タンパク質の膜貫通型細胞質配列と実質的に同一の膜貫通型細胞質配列を含む、項目 4 2 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齶歯類。

(項目 4 6 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、齶歯類 T s 1 p r タンパク質の前記膜貫通型細胞質配列と少なくとも 95 % の同一性を有する膜貫通型細胞質配列を含む、項目 4 5 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。 40

(項目 4 7 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、内因性齶歯類 T s 1 p r タンパク質の前記膜貫通型細胞質配列を含む、項目 4 6 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 4 8 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、齶歯類 T s 1 p r タンパク質のシグナルペプチドと実質的に同一なシグナルペプチドを含む、項目 4 2 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 4 9 )

前記ヒト化 T s 1 p r タンパク質が、前記齶歯類 T s 1 p r タンパク質のシグナルペプ 50

チドと少なくとも 95 % の同一性を有するシグナルペプチドを含む、項目 48 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 50)

前記ヒト化 Tslpr タンパク質が、前記齧歯類 Tslpr タンパク質のシグナルペプチドを含む、項目 49 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 51)

前記ヒト TSLPR 核酸配列が、前記ヒト TSLPR タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする、項目 40 ~ 50 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 52)

前記ヒト TSLPR 核酸配列が、ヒト TSLPR 遺伝子のエクソン 2 からエクソン 6 における最後の細胞外ドメインアミノ酸のコドンまでを含む、項目 51 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 53)

前記齧歯類 Tslpr 核酸配列が、齧歯類 Tslpr タンパク質の膜貫通細胞質配列の少なくとも実質的な部分をコードする齧歯類 Tslpr 遺伝子のエクソン配列を含む、項目 40 ~ 52 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 54)

前記齧歯類動物がマウスであり、前記齧歯類 Tslpr 核酸配列が、マウス Tslpr 遺伝子の前記膜貫通ドメインの第 1 のアミノ酸のコドンからエクソン 8 までエクソン 6 を含む、項目 53 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 55)

前記齧歯類 Tslpr 核酸配列が、前記齧歯類 Tslpr シグナルペプチドをコードする齧歯類 Tslpr 遺伝子のエクソン配列を含む、項目 40 ~ 54 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 56)

前記齧歯類動物がマウスであり、前記齧歯類核酸配列が、マウス Tslpr 遺伝子のエクソン 1 を含む、項目 55 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 57)

前記齧歯類 Tslpr 遺伝子が、内因性 Tslpr 遺伝子である、項目 53 ~ 56 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 58)

前記齧歯類動物がマウスであり、前記ヒト化 Tslpr 遺伝子が、(i) マウス Tslpr 遺伝子のエクソン 1、(ii) ヒト TSLPR 遺伝子のエクソン 6 における細胞外ドメインの最後のアミノ酸のコドンまでエクソン 2、及び (iii) マウス Tslpr の遺伝子の膜貫通ドメインの第 1 のアミノ酸のコドンからエクソン 8 までエクソン 6 を含む、項目 40 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 59)

前記ヒト化 Tslpr 遺伝子が、齧歯類 Tslpr プロモーターに作動可能に連結されている、項目 40 ~ 58 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 60)

前記齧歯類 Tslpr プロモーターが、内因性齧歯類 Tslpr プロモーターである、項目 59 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 61)

前記ヒト化 Tslpr 遺伝子が、内因性齧歯類 Tslpr 座位に位置する、項目 40 ~ 60 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 62)

前記ヒト化 Tslpr 遺伝子が、内因性齧歯類 Tslpr 座位での齧歯類 Tslpr ゲノム DNA の、前記ヒト TSLPR 核酸による置換の結果として形成される、項目 61 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

10

20

30

40

50

(項目 6 3 )

前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、前記内因性齶歯類 T s 1 p r タンパク質の前記細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードするエクソン配列を含む齶歯類ゲノム D N A の、前記ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする前記ヒト T S L P R 核酸による置換の結果として形成される、項目 6 2 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 6 4 )

前記齶歯類動物がマウスであり、置換される前記マウスゲノム D N A が、前記内因性マウス T s 1 p r 遺伝子のエクソン 6 における細胞外ドメインの最後のアミノ酸のコドンまでエクソン 2 を含み、前記ヒトゲノム D N A が、ヒト T S L P R 遺伝子のエクソン 6 における前記細胞外ドメインの最後のアミノ酸のコドンまでエクソン 2 を含む、項目 6 3 に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

10

(項目 6 5 )

前記齶歯類が、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子に対してホモ接合性である、項目 4 0 ~ 6 4 のいずれかに記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 6 6 )

前記齶歯類が、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子に対してヘテロ接合性である、項目 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 6 7 )

前記齶歯類が、前記ヒト化 T s 1 p r ポリペプチドを発現する、項目 4 0 ~ 6 6 のいずれかに記載の遺伝子改変齶歯類動物。

20

(項目 6 8 )

そのゲノムが、内因性齶歯類 T s 1 p 座位にヒト化 T s 1 p 遺伝子を、内因性齶歯類 I 1 7 r a 座位にヒト化 I 1 7 r a 遺伝子を、又はそれらの組み合わせを、更に含む、項目 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 6 9 )

前記齶歯類が、マウス又はラットである、項目 4 0 ~ 6 8 のいずれかに記載の遺伝子改変齶歯類動物。

(項目 7 0 )

単離された齶歯類組織又は細胞であって、そのゲノムが、齶歯類 T s 1 p r 核酸配列及びヒト T S L P R 核酸配列を含むヒト化 T s 1 p r 遺伝子を含み、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、ヒト T S L P R タンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一である細胞外ドメインを含むヒト化 T s 1 p r ポリペプチドをコードする、単離された齶歯類組織又は細胞。

30

(項目 7 1 )

前記ヒト化 T s 1 p r ポリペプチドが、ヒト T S L P R タンパク質の前記細胞外ドメインと少なくとも 9 5 % の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目 7 0 に記載の単離齶歯類組織又は細胞。

(項目 7 2 )

前記齶歯類細胞が、齶歯類胚性幹細胞である、項目 7 0 又は 7 1 に記載の単離齶歯類組織又は細胞。

40

(項目 7 3 )

前記齶歯類が、マウス又はラットである、項目 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の単離齶歯類組織又は細胞。

(項目 7 4 )

項目 7 2 に記載の齶歯類胚性幹細胞を含む、齶歯類胚。

(項目 7 5 )

遺伝子改変齶歯類を作製する方法であって、

ヒト化 T s 1 p r 遺伝子を含むように齶歯類ゲノムを改変することであって、前記ヒト化 T s 1 p r 遺伝子が、齶歯類 T s 1 p r 核酸配列と、ヒト T S L P R 核酸配列とを含

50

み、ヒトTSLPタンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一である細胞外ドメインを含むヒト化T<sub>s1pr</sub>ポリペプチドをコードする、改変することと、

前記改変された齧歯類ゲノムを含む齧歯類を作製することと、を含む、方法。

(項目76)

前記ヒト化T<sub>s1pr</sub>ポリペプチドが、ヒトTSLPタンパク質の前記細胞外ドメインと少なくとも95%の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目75に記載の方法。

(項目77)

前記改変することが、

前記ヒトTSLPR核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹(ES)細胞のゲノム内に導入することと、

前記ヒトTSLPR核酸配列が、齧歯類T<sub>s1pr</sub>ゲノムDNAを置換するために内因性T<sub>s1pr</sub>座位内に組み込まれてあり、それによって前記ヒト化T<sub>s1pr</sub>遺伝子を形成する、齧歯類ES細胞を取得することと、

前記取得された齧歯類ES細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目75又は76に記載の方法。

(項目78)

前記核酸分子が、前記ヒトTSLPR核酸配列に隣接する5'相同アーム及び3'相同アームを更に含み、前記5'相同アーム及び3'相同アームが、置換される前記齧歯類T<sub>s1pr</sub>ゲノムDNAに隣接する前記内因性齧歯類座位における核酸配列と相同である、項目75に記載の方法。

(項目79)

前記ヒト化T<sub>s1pr</sub>遺伝子は、前記内因性齧歯類T<sub>s1pr</sub>座位において前記内因性齧歯類T<sub>s1pr</sub>プロモーターに作動可能に連結されている、項目77又は78に記載の方法。

(項目80)

前記ヒトTSLPR核酸配列が、前記ヒトTSLPタンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする、項目75~79のいずれか一項に記載の方法。

(項目81)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目75~80のいずれか一項に記載の方法。

(項目82)

標的化核酸構築物であって、

齧歯類T<sub>s1pr</sub>座位でヌクレオチド配列に相同である5'ヌクレオチド配列及び3'ヌクレオチド配列が隣接する、内因性齧歯類T<sub>s1pr</sub>座位で齧歯類T<sub>s1pr</sub>遺伝子内に組み込まれるべきヒトTSLPR核酸を含み、

前記齧歯類T<sub>s1pr</sub>遺伝子内への前記ヒトTSLPR核酸配列の組み込みが、齧歯類T<sub>s1pr</sub>ゲノムDNAの前記ヒトTSLPR核酸配列による置換をもたらし、それによってヒト化T<sub>s1pr</sub>遺伝子を形成し、

前記ヒトTSLPR核酸配列が、ヒトTSLPタンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする、標的化核酸構築物。

(項目83)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目82に記載の標的核酸。

(項目84)

遺伝子修飾齧歯類動物であって、そのゲノム中に、

齧歯類IL7ra核酸配列と、

ヒトIL7RA核酸配列と、を含む、ヒト化IL7ra遺伝子を含み、

前記ヒト化IL7ra遺伝子が、ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一の細胞外ドメインを含むヒト化IL7raポリペプチドをコードする、遺伝子改変齧歯類動物。

(項目85)

前記ヒト化IL7raポリペプチドが、ヒトIL7RAタンパク質の前記細胞外ドメイ

10

20

30

40

50

ンと少なくとも 95% の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目 84 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 86)

前記ヒト化 IL17ra ポリペプチドが、前記ヒト IL7RA タンパク質の細胞外ドメインと同一の細胞外ドメインを含む、項目 84 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 87)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、齧歯類 IL17ra タンパク質の膜貫通型細胞質配列と実質的に同一の膜貫通型細胞質配列を含む、項目 84 ~ 86 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 88)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、齧歯類 IL17ra タンパク質の前記膜貫通型細胞質配列と少なくとも 95% の同一性を有する膜貫通型細胞質配列を含む、項目 87 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 89)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、前記内因性齧歯類 IL17ra タンパク質の膜貫通型細胞質配列を含む、項目 87 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 90)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、前記齧歯類 IL17ra タンパク質のシグナルペプチドと実質的に同一のシグナルペプチドを含む、項目 84 ~ 89 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 91)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、齧歯類 IL17ra タンパク質の前記シグナルペプチドと少なくとも 95% の同一性を有するシグナルペプチドを含む、項目 90 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 92)

前記ヒト化 IL17ra タンパク質が、前記内因性齧歯類 IL17ra タンパク質のシグナルペプチドを含む、項目 90 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 93)

前記ヒト IL7RA 核酸配列が、前記ヒト IL7RA タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする、項目 84 ~ 92 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 94)

前記ヒト IL7RA 核酸配列が、ヒト IL7RA 遺伝子の成熟ヒト IL7RA タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするエクソン 2 におけるコドンからエクソン 5 までを含む、項目 93 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 95)

前記齧歯類 IL17ra 核酸配列が、前記齧歯類 IL17ra タンパク質の膜貫通型細胞質配列の少なくとも実質的な部分をコードする齧歯類 IL17ra 遺伝子のエクソン配列を含む、項目 84 ~ 94 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 96)

前記齧歯類動物がマウスであり、前記齧歯類 IL17ra 核酸配列が、マウス IL17ra 遺伝子のエクソン 6 からエクソン 8 までを含む、項目 95 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 97)

前記齧歯類 IL17ra 核酸配列が、齧歯類 IL17ra タンパク質のシグナルペプチドをコードする齧歯類 IL17ra 遺伝子のエクソン 1 の一部を含む、項目 84 ~ 96 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 98)

前記齧歯類 IL17ra 核酸配列が、前記齧歯類 IL17ra 遺伝子のエクソン 1 の 5' UTR 部分を含む、項目 97 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

10

20

30

40

50

(項目 9 9 )

前記齧歯類 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性 I 1 7 r a 遺伝子である、項目 9 5 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 0 )

前記齧歯類動物がマウスであり、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、( i ) 5 ' UTR 及びマウス I 1 7 r a のシグナルペプチドをコードする配列を含むマウス I 1 7 r a 遺伝子のエクソン 1 の一部、( ii ) 成熟ヒト I L 7 R A タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするヒト I L 7 R A 遺伝子のエクソン 1 のコドンからヒト I L 7 R A 遺伝子のエクソン 5 まで、及び( iii ) マウス I 1 7 r a 遺伝子のエクソン 6 からエクソン 8 までを含む、項目 8 4 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

10

(項目 1 0 1 )

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、齧歯類 I 1 7 r a プロモーターに作動可能に連結される、項目 8 4 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 1 )

前記齧歯類 I 1 7 r a プロモーターが、内因性齧歯類 I 1 7 r a プロモーターである、項目 1 0 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 2 )

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性齧歯類 I 1 7 r a 座位に位置する、項目 8 4 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

20

(項目 1 0 3 )

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、内因性齧歯類 I 1 7 r a 座位での齧歯類 I 1 7 r a ゲノム DNA の、前記ヒト I L 7 R A 核酸による置換の結果として形成される、項目 1 0 2 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 4 )

前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子が、前記内因性齧歯類 I 1 7 r a タンパク質の前記細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードするエクソン配列を含む齧歯類ゲノム DNA の、前記ヒト I L 7 R A タンパク質の細胞外ドメインの少なくとも実質的な部分をコードする前記ヒト I L 7 R A 核酸による置換の結果として形成される、項目 1 0 3 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

30

(項目 1 0 5 )

前記齧歯類動物がマウスであり、置換される前記マウスゲノム DNA が、前記内因性マウス I 1 7 r a 遺伝子の、前記成熟マウス I 1 7 r a タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするエクソン 1 におけるコドンからエクソン 5 までを含み、前記ヒトゲノム DNA が、ヒト I L 7 R A 遺伝子の、前記成熟ヒト I L 7 R A タンパク質の第 1 のアミノ酸をコードするエクソン 1 におけるコドンからエクソン 5 までを含む、項目 1 0 5 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 6 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子に対してホモ接合性である、項目 8 4 ~ 1 0 5 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

40

(項目 1 0 7 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 I 1 7 r a 遺伝子に対してヘテロ接合性である、項目 8 4 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 8 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 I 1 7 r a ポリペプチドを発現する、項目 8 4 ~ 1 0 7 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 1 0 9 )

そのゲノムが、内因性齧歯類 T s 1 p 座位にヒト化 T s 1 p 遺伝子を、内因性齧歯類 T s 1 p r 座位にヒト化 T s 1 p r 遺伝子を、又はそれらの組み合わせを、更に含む、項目 8 4 ~ 1 0 8 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

50

(項目 1 1 0 )

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目84～109のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目111)

単離齧歯類組織又は細胞であって、そのゲノムが、齧歯類I17ra核酸配列及びヒトIL7RA核酸配列を含むヒト化I17ra遺伝子を含み、前記ヒト化I17ra遺伝子が、ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一である細胞外ドメインを含むヒト化I17raポリペプチドをコードする、単離齧歯類組織又は細胞。

(項目112)

前記ヒト化I17raポリペプチドが、前記ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインと少なくとも95%の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目111に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

10

(項目113)

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、項目111又は112に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

(項目114)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目111～113のいずれか一項に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

20

(項目115)

項目113に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

(項目116)

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒト化I17ra遺伝子を含むように齧歯類ゲノムを改変することであって、前記ヒト化I17ra遺伝子が、齧歯類I17ra核酸配列及びヒトIL7RA核酸配列を含み、かつヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインと実質的に同一の細胞外ドメインを含むヒト化I17raポリペプチドをコードする、改変することと、

前記改変された齧歯類ゲノムを含む齧歯類を作製することと、を含む、方法。

(項目117)

前記ヒト化I17raポリペプチドが、前記ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインと少なくとも95%の同一性を有する細胞外ドメインを含む、項目116に記載の方法。

30

(項目118)

前記改変することが、

前記ヒトIL7RA核酸配列を含む核酸分子を、齧歯類胚性幹(ES)細胞のゲノム内に導入することと、

前記ヒトIL7RA核酸配列が、齧歯類I17raゲノムDNAを置換するために内因性I17ra座位内に組み込まれてあり、それによって前記ヒト化I17ra遺伝子を形成する、齧歯類ES細胞を取得することと、

前記取得された齧歯類ES細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目116又は117に記載の方法。

40

(項目119)

前記核酸分子が、前記ヒトIL7RA核酸配列に隣接する5'相同アーム及び3'相同アームを更に含み、前記5'相同アーム及び3'相同アームが、置換される前記齧歯類I17raゲノムDNAに隣接する前記内因性齧歯類座位における核酸配列と相同である、項目118に記載の方法。

(項目120)

前記ヒト化I17ra遺伝子が、前記内因性齧歯類Tsl1pr座位で前記内因性齧歯類I17raプロモーターに作動可能に連結されている、項目118又は119に記載の方法。

(項目121)

前記ヒトIL7RA核酸配列が、前記ヒトIL7RAタンパク質の前記細胞外ドメイン

50

の少なくとも実質的な部分をコードする、項目116～120のいずれか一項に記載の方  
法。

(項目122)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目116～121のいずれか一項に記載の  
方法。

(項目123)

標的化核酸構築物であって、

齧歯類IL7ra座位でスクレオチド配列に相同である5'スクレオチド配列及び3'ス  
クレオチド配列が隣接する、内因性齧歯類IL7ra座位で齧歯類IL7ra遺伝子内に  
組み込まれるべきヒトIL7RA核酸配列を含み、

10

前記齧歯類IL7ra遺伝子内への前記ヒトIL7RA核酸配列の組み込みが、齧歯類  
IL7raゲノムDNAの前記ヒトIL7RA核酸配列との置換をもたらし、それによっ  
てヒト化IL7ra遺伝子を形成し、

前記ヒトIL7RA核酸配列が、前記ヒトIL7RAタンパク質の細胞外ドメインの少  
なくとも実質的な部分をコードする、標的化核酸構築物。

(項目124)

前記齧歯類がマウス又はラットである、項目123に記載の標的化核酸。

(項目125)

ヒト化Sirp遺伝子を更に含み、前記齧歯類が、RAG2-/ -及びIL2RG-  
/-に対してホモ接合性である、項目1～27、42～69、又は84～110のいずれ  
か一項に記載の遺伝子改変齧歯類。

20

(項目126)

前記齧歯類が、ヒト化Tpo遺伝子、及び/又はヒト化GM-CSF/IL-3座位を  
更に含む、項目125に記載の遺伝子改変齧歯類。

(項目127)

アレルギー性疾患(例えば、喘息又は皮膚炎症)又はがんの齧歯類動物モデルの調製に  
おける、項目1～27、42～69、84～110、又は125～126のいずれか一項  
に記載の遺伝子改変齧歯類動物の使用。

(項目128)

アレルギー状態を治療するための候補薬剤を試験する方法であって、

30

項目1～27、42～69、84～110、又は125～126のいずれかによって定  
義される遺伝子改変齧歯類動物においてアレルギー状態を誘導すること、

前記遺伝子改変齧歯類動物に候補薬剤を投与すること、

前記候補薬剤が前記遺伝子改変齧歯類動物において前記アレルギー状態を阻害するかど  
うかを決定することと、を含む、方法。

(項目129)

がんを治療するための候補薬剤を試験する方法であって、

項目1～27、42～69、84～110、又は125～126のいずれかによって定義  
される遺伝子改変齧歯類動物にヒトがん細胞を移植すること、

40

前記遺伝子改変齧歯類動物に候補薬剤を投与すること、

前記候補薬剤が、前記遺伝子改変齧歯類動物における前記がん細胞の増殖を阻害するか  
どうかを決定することと、を含む、方法。

(項目130)

前記候補薬剤が、小分子化合物、核酸、又は抗体である、項目128又は129に記載  
の方法。

(項目131)

遺伝子改変齧歯類細胞を生成するためのインビトロ方法であって、

項目40又は41に記載の標的化核酸構築物を齧歯類細胞に導入することを含み、これ  
により、ヒトTSLP核酸配列が内因性齧歯類Tslp遺伝子内に組み込まれ、その結果  
、齧歯類TslpゲノムDNAが前記ヒトTSLP核酸配列で置換されてヒト化Tslp

50

遺伝子が形成され、それによって前記遺伝子改変齧歯類細胞を生成する、方法。

(項目132)

前記齧歯類細胞が、齧歯類ES細胞である、項目131に記載の方法。

(項目133)

遺伝子改変齧歯類細胞を生成するためのインビトロ方法であって、

項目82又は83に記載の標的化核酸構築物を齧歯類細胞に導入することを含み、これにより、ヒトTSLPR核酸配列が内因性齧歯類Tslpr遺伝子内に組み込まれ、その結果、齧歯類TslprゲノムDNAが前記ヒトTSLPR核酸配列で置換されてヒト化Tslpr遺伝子が形成され、それによって前記遺伝子改変齧歯類細胞を生成する、方法。

10

(項目134)

前記齧歯類細胞が、齧歯類ES細胞である、項目133に記載の方法。

(項目135)

遺伝子改変齧歯類細胞を生成するためのインビトロ方法であって、

項目123又は124に記載の標的化核酸構築物を齧歯類細胞に導入することを含み、これにより、ヒトIL7RA核酸配列が内因性齧歯類IL7ra遺伝子内に組み込まれ、その結果、齧歯類IL7raゲノムDNAが前記ヒトIL7RA核酸配列で置換されてヒト化IL7ra遺伝子が形成され、それによって前記遺伝子改変齧歯類細胞を生成する、方法。

20

(項目136)

前記齧歯類細胞が、齧歯類ES細胞である、項目135に記載の方法。

30

40

50