

【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】

10

C 1 2 N 15/09(2006.01)  
A 0 1 K 67/027(2024.01)  
C 1 2 N 5/10(2006.01)  
C 1 2 N 15/113(2010.01)  
C 1 2 N 15/12(2006.01)  
C 1 2 N 15/11(2006.01)  
C 1 2 N 5/0789(2010.01)  
C 1 2 Q 1/04(2006.01)  
G 0 1 N 33/50(2006.01)  
G 0 1 N 33/15(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/09 1 0 0  
A 0 1 K 67/027 Z N A  
C 1 2 N 5/10  
C 1 2 N 15/113 Z  
C 1 2 N 15/12  
C 1 2 N 15/11 Z  
C 1 2 N 5/0789  
C 1 2 Q 1/04  
G 0 1 N 33/50 Z  
G 0 1 N 33/15 Z

30

【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】

40

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 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

50

ド、及び前記内因性齧歯類 T s l 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 9 5 % 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 l 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 l p r 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l 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 l 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 l 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 l p r 遺伝子が、( i ) マウス T s l p r 遺伝子のエクソン 1、( i i ) 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ードンまでエクソン 2、及び( i i i ) 前記マウス T s l p r の遺伝子の膜貫通ドメインの第 1 のアミノ酸のコードンからエクソン 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 l p r 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l p r 座位に位置し、

任意選択的に、前記ヒト化 T s l p r 遺伝子が、前記内因性齧歯類 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 l p 座位にヒト化 T s l p 遺伝子を、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位にヒト化 I l 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ードンまでエクソン 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 l p r ゲノム DNA を置換するために内因性 T s l p r 座位内に組み込まれており、それによって前記ヒト化 T s l 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 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 9 5 % の同一性である細胞外ドメインを含むヒト化 T s l p r ポリペプチド、及び前記内因性齧歯類 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 9 5 % 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 l 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 l p r 遺伝子が内因性齧歯類 T s l 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 l p r 遺伝子が

10

20

30

40

50

、( i ) 前記内因性マウス T s l p r 遺伝子のエクソン 1、( i i ) 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( i i i ) 前記内因性マウス T s l p r 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 s l p シグナルペプチドをコードする内因性齧歯類 T s l p 遺伝子のエクソン配列を含む齧歯類 T s l p 核酸配列と、

ヒト T S L P 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 T S L P 遺伝子のエクソン 1 におけるコドンから、前記ヒト T S L P 遺伝子のエクソン 4 における終止コドンを含むヒト T S L P 核酸配列と、を含む、ヒト化 T s l p 遺伝子を含み、

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l 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 l p ポリペプチドをコードし、

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l p 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 l p 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 s l p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s l p 遺伝子の 3 ' U T R を含む、

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 l p 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 l p 遺伝子が、( i ) マウス T s l 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、( i i ) 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、並びに( i i i ) マウス T s l p 遺伝子の 3 ' U T R 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 s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l p 座位に位置し、任意選択的に、前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s l p 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 D N A 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、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 s l p r 座位にヒト化 T s l p r 遺伝子、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位にヒト化 I l 7 r a 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 T S L P 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 核酸配列が、ヒト T S L P 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 T S L P 遺伝子のエクソン 1 におけるコドンから、前記ヒト T S L P 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 T S L P 核酸配列が、齧歯類 T s l p ゲノム D N A を置換するために内因性齧

10

20

30

40

50

歯類 T s l p 座位内に組み込まれており、それによってヒト化 T s l p 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 l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l 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 l p ポリペプチドをコードし、前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l 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る、  
方法。

【請求項 13】

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、  
ヒト化 I l 7 r a 遺伝子を含み、

前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、( i ) 内因性齧歯類 I l 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 43 のアミノ酸 21 ~ 236 によって定義される、実質的な部分、( i i i ) 前記内因性 I l 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 ) 前記内因性齧歯類 I l 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 l 7 r a ポリペプチドをコードし、

前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、内因性齧歯類 I l 7 r a プロモーターに作動可能に連結されており、前記遺伝子改変齧歯類において前記ヒト化 I l 7 r a 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 I l 7 r a 遺伝子が、前記内因性齧歯類 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 I l 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齧歯類がマウスであり、前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、( i ) 5' U T R 及び前記マウス I l 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 l 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 l 7 r a 遺伝子のエクソン 8 までエクソン 6 を含む、

遺伝子改変齧歯類、又は単離齧歯類組織若しくは細胞。

【請求項 14】

前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位に位置し、

任意選択的に、前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位での齧歯類 I l 7 r a ゲノム DNA 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、前記遺伝子改変齧歯類がマウスであり、置換される前記マウスゲノム DNA が、前記内因性マウス I l 7 r a 遺伝子の、成熟マウス 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 までを含み、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 13 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 15】

そのゲノムが、内因性齧歯類 T s l p 座位にヒト化 T s l p 遺伝子を、内因性齧歯類 T s l p r 座位にヒト化 T s l 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 13 又は 14 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 16】

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の単離齧歯類細胞。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

請求項 16 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おり、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、

10

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】

20

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、

30

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。

40

【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 - ミヨウバンモデルは、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 (Tslp<sup>hu/hu</sup>/Tslpr<sup>hu/hu</sup>) 及び三重ヒト化マウス (Tslp<sup>hu/hu</sup>/Tslpr<sup>hu/hu</sup>/Il7ra<sup>hu/hu</sup>)

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 l 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 l p 遺伝子を含み、

前記ヒト化 T s l 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 l 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 l 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 l 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 l p タンパク質が、齧歯類 T s l 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 l p タンパク質が、前記齧歯類 T s l 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 l p タンパク質が、内因性齧歯類 T s l 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 l p 核酸配列が、前記齧歯類 T s l p シグナルペプチドをコードする齧歯類 T s l 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 l 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 l p 核酸配列が、前記齧歯類 T s l 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 l p 遺伝子が、内因性 T s l p 遺伝子である、項目 1 0 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 1 4 )

前記齧歯類動物が、マウスであり、前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、( i ) マウス T s l 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 ( i i ) ヒト T S L P 遺伝子の前記成熟タンパク質配列の第 1 のアミノ酸のコードンから、エクソン 4 における終止コードンまでエクソン 1 を含む、項目 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 1 5 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、前記マウス T s l p 遺伝子の 3 ' U T R を更に含む、項目 1 4 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

10

( 項目 1 6 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、齧歯類 T s l p プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 ~ 1 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 7 )

前記齧歯類 T s l p プロモーターが、内因性齧歯類 T s l p プロモーターである、項目 1 6 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 1 8 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l p 座位に位置する、項目 1 ~ 1 7 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 9 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、内因性齧歯類 T s l p 座位での齧歯類 T s l p ゲノム D N A 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 1 8 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 2 0 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 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エクソン配列を含む齧歯類ゲノム D N A 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 1 9 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

30

( 項目 2 1 )

前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 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エクソン配列を含む齧歯類ゲノム D N A 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 2 0 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 2 2 )

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 D N A が、前記内因性マウス T s l p 遺伝子の前記成熟マウス T s l p タンパク質の第 1 のアミノ酸のコードンからエクソン 5 における終止コードンまでエクソン 2 を含み、前記ヒトゲノム D N A が、ヒト T S L P 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 における終止コードンまでエクソン 1 を含む、項目 2 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

40

( 項目 2 3 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s l p 遺伝子に対してホモ接合性である、項目 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 2 4 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s l p 遺伝子に対してヘテロ接合性である、項目 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

( 項目 2 5 )

前記齧歯類が、前記齧歯類動物が、前記ヒト化 T s l 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。

50

(項目 2 6 )

そのゲノムが、内因性齧歯類 T s l p r 座位にヒト化 T s l p r 遺伝子、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位にヒト化 I l 7 r a 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 2 7 )

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 2 8 )

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 s l p 核酸配列及びヒト T S L P 核酸配列を含むヒト化 T s l p 遺伝子を含み、前記ヒト化 T s l 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 l p ポリペプチドをコードする、単離齧歯類組織又は細胞。

10

(項目 2 9 )

前記ヒト化 T s l p ポリペプチドが、ヒト T S L P タンパク質の成熟タンパク質配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有する成熟タンパク質配列を含む、項目 2 8 に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

(項目 3 0 )

前記齧歯類細胞が、齧歯類胚性幹細胞である、項目 2 8 又は 2 9 に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

(項目 3 1 )

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目 2 8 ~ 3 0 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。

20

(項目 3 2 )

項目 3 0 に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

(項目 3 3 )

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒト化 T s l p 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 s l p 遺伝子が、齧歯類 T s l p 核酸配列及びヒト T S L P 核酸配列を含み、かつヒト 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 l p ポリペプチドをコードする、改変することと、

30

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 3 4 )

前記ヒト化 T s l p ポリペプチドが、前記ヒト T S L P タンパク質の成熟タンパク質配列と少なくとも 9 5 % の同一性を有する成熟タンパク質配列を含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5 )

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 ( E S ) 細胞のゲノム内に導入することと、

前記ヒト T S L P 核酸配列が、齧歯類 T s l p ゲノム D N A を置換するために内因性 T s l p 座位内に組み込まれており、それによって前記ヒト化 T s l p 遺伝子を形成する、齧歯類 E S 細胞を取得することと、

40

前記取得された齧歯類 E S 細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6 )

前記核酸分子が、前記ヒト T S L P 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む、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 s l p ゲノム D N A 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 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7 )

50



前記ヒト化 T s l p 遺伝子が、前記内因性齧歯類 T s l p 座位において前記内因性齧歯類 T s l 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 )

前記齧歯類が、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、  
齧歯類 T s l 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、内因性齧歯類 T s l p 座位で齧歯類 T s l 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、

前記齧歯類 T s l 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、齧歯類 T s l 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 l 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 )

前記齧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 )

遺伝子改変齧歯類動物であって、そのゲノム中に、  
齧歯類 T s l 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 l p r 遺伝子を含み、

前記ヒト化 T s l 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 l p r ポリペプチドをコードする、遺伝子改変齧歯類動物。  
( 項目 4 3 )

前記ヒト化 T s l 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 9 5 % 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齧歯類動物。  
( 項目 4 4 )

前記ヒト化 T s l 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齧歯類動物。  
( 項目 4 5 )

前記ヒト化 T s l p r タンパク質が、齧歯類 T s l 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齧歯類。  
( 項目 4 6 )

前記ヒト化 T s l p r タンパク質が、齧歯類 T s l 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 9 5 % 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齧歯類動物。  
( 項目 4 7 )

前記ヒト化 T s l p r タンパク質が、内因性齧歯類 T s l 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齧歯類動物。  
( 項目 4 8 )

前記ヒト化 T s l p r タンパク質が、齧歯類 T s l 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齧歯類動物。  
( 項目 4 9 )

前記ヒト化 T s l p r タンパク質が、前記齧歯類 T s l p r タンパク質のシグナルペプ

10

20

30

40

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Ts1prタンパク質が、前記齧歯類Ts1pr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ードンまでを含む、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Ts1pr核酸配列が、齧歯類Ts1pr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Ts1pr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Ts1pr核酸配列が、マウスTs1pr遺伝子の前記膜貫通ドメインの第1のアミノ酸のコードンからエクソン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Ts1pr核酸配列が、前記齧歯類Ts1prシグナルペプチドをコードする齧歯類Ts1pr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Ts1pr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Ts1pr遺伝子が、内因性Ts1pr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Ts1pr遺伝子が、(i)マウスTs1pr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ードンまでエクソン2、及び(iii)マウスTs1prの遺伝子の膜貫通ドメインの第1のアミノ酸のコードンからエクソン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Ts1pr遺伝子が、齧歯類Ts1pr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Ts1prプロモーターが、内因性齧歯類Ts1pr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Ts1pr遺伝子が、内因性齧歯類Ts1pr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Ts1pr遺伝子が、内因性齧歯類Ts1pr座位での齧歯類Ts1pr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 l p r 遺伝子が、前記内因性齧歯類 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齧歯類動物。

( 項目 6 4 )

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 l 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 DNA 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齧歯類動物。

( 項目 6 5 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s l 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齧歯類動物。

( 項目 6 6 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s l 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齧歯類動物。

( 項目 6 7 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 T s l 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齧歯類動物。

( 項目 6 8 )

そのゲノムが、内因性齧歯類 T s l p 座位にヒト化 T s l p 遺伝子を、内因性齧歯類 I l 7 r a 座位にヒト化 I l 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齧歯類動物。

( 項目 6 9 )

前記齧歯類が、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齧歯類動物。

( 項目 7 0 )

単離された齧歯類組織又は細胞であって、そのゲノムが、齧歯類 T s l 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 l p r 遺伝子を含み、前記ヒト化 T s l 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 l p r ポリペプチドをコードする、単離された齧歯類組織又は細胞。

( 項目 7 1 )

前記ヒト化 T s l 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 に記載の単離齧歯類組織又は細胞。

( 項目 7 2 )

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

( 項目 7 3 )

前記齧歯類が、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齧歯類組織又は細胞。

( 項目 7 4 )

項目 7 2 に記載の齧歯類胚性幹細胞を含む、齧歯類胚。

( 項目 7 5 )

遺伝子改変齧歯類を作製する方法であって、

ヒト化 T s l p r 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 s l p r 遺伝子が、齧歯類 T s l p r 核酸配列と、ヒト T S L P R 核酸配列とを含

10

20

30

40

50

み、ヒト T S L P 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 l p r 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 7 6)

前記ヒト化 T s l p r ポリペプチドが、ヒト T S L P 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 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記改変することが、

前記ヒト 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と、

前記ヒト T S L P R 核酸配列が、齧歯類 T s l p r ゲノム DNA を置換するために内因性 T s l p r 座位内に組み込まれており、それによって前記ヒト化 T s l p r 遺伝子を形成する、齧歯類 E S 細胞を取得することと、

前記取得された齧歯類 E S 細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目 7 5 又は 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記核酸分子が、前記ヒト T S L P R 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 s l p r 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 7 5 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記ヒト化 T s l p r 遺伝子は、前記内因性齧歯類 T s l p r 座位において前記内因性齧歯類 T s l p r プロモーターに作動可能に連結されている、項目 7 7 又は 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記ヒト T S L P R 核酸配列が、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、項目 7 5 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目 7 5 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

標的化核酸構築物であって、

齧歯類 T s l p r 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 s l p r 座位で齧歯類 T s l p r 遺伝子内に組み込まれるべきヒト T S L P R 核酸を含み、

前記齧歯類 T s l p r 遺伝子内への前記ヒト T S L P R 核酸配列の組み込みが、齧歯類 T s l p r ゲノム DNA の前記ヒト T S L P R 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 l p r 遺伝子を形成し、

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する、標的化核酸構築物。

(項目 8 3)

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目 8 2 に記載の標的核酸。

(項目 8 4)

遺伝子修飾齧歯類動物であって、そのゲノム中に、

齧歯類 I l 7 r a 核酸配列と、

ヒト I L 7 R A 核酸配列と、を含む、ヒト化 I l 7 r a 遺伝子を含み、

前記ヒト化 I l 7 r a 遺伝子が、ヒト I L 7 R A 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 I l 7 r a ポリペプチドをコードする、遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 8 5)

前記ヒト化 I l 7 r a ポリペプチドが、ヒト I L 7 R A 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 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、齧歯類 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、齧歯類 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、前記内因性齧歯類 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、前記齧歯類 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、齧歯類 IL7ra 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 IL7ra タンパク質が、前記内因性齧歯類 IL7ra 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 IL7ra 核酸配列が、前記齧歯類 IL7ra 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 IL7ra 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 IL7ra 核酸配列が、マウス IL7ra  
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 IL7ra 核酸配列が、齧歯類 IL7ra タンパク質のシグナルペプチドを  
コードする齧歯類 IL7ra 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 IL7ra 核酸配列が、前記齧歯類 IL7ra 遺伝子のエクソン 1 の 5' U  
TR 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 l 7 r a* 遺伝子が、内因性 *I l 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 l 7 r a* 遺伝子が、( i ) 5 ' U T R 及びマウス *I l 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 l 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 のコドンからヒト *I L 7 R A* 遺伝子のエクソン 5 まで、及び( i i i ) マウス *I l 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 l 7 r a* 遺伝子が、齧歯類 *I l 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 l 7 r a* プロモーターが、内因性齧歯類 *I l 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 l 7 r a* 遺伝子が、内因性齧歯類 *I l 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。

( 項目 1 0 3 )

前記ヒト化 *I l 7 r a* 遺伝子が、内因性齧歯類 *I l 7 r a* 座位での齧歯類 *I l 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。

20

( 項目 1 0 4 )

前記ヒト化 *I l 7 r a* 遺伝子が、前記内因性齧歯類 *I l 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。

( 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 l 7 r a* 遺伝子の、前記成熟マウス *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。

30

( 項目 1 0 6 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 *I l 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。

( 項目 1 0 7 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 *I l 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。

40

( 項目 1 0 8 )

前記齧歯類が、前記ヒト化 *I l 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 l p* 座位にヒト化 *T s l p* 遺伝子を、内因性齧歯類 *T s l p r* 座位にヒト化 *T s l 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。

( 項目 1 1 0 )

50

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 *Il7ra* 核酸配列及びヒ  
ト *IL7RA* 核酸配列を含むヒト化 *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である細胞外ドメイン  
を含むヒト化 *Il7ra* ポリペプチドをコードする、単離齧歯類組織又は細胞。

(項目 112)

前記ヒト化 *Il7ra* 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。

(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。

(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 *Il7ra* 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 *Il7ra* 遺伝子が、齧歯類 *Il7ra* 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 *Il7ra* 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 *Il7ra* 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  
。

(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 *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おり、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。

(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 *Il7ra*  
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 *Il7ra* 遺伝子が、前記内因性齧歯類 *Tslpr* 座位で前記内因性齧歯類  
*Il7ra* プロモーターに作動可能に連結されている、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

10

20

30

40

50

の少なくとも実質的な部分をコードする、項目 1 1 6 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 2 )

前記齧歯類が、マウス又はラットである、項目 1 1 6 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 3 )

標的化核酸構築物であって、

齧歯類 I l 7 r a 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 I l 7 r a 座位で齧歯類 I l 7 r a 遺伝子内に組み込まれるべきヒト I L 7 R A 核酸配列を含み、

10

前記齧歯類 I l 7 r a 遺伝子内への前記ヒト I L 7 R A 核酸配列の組み込みが、齧歯類 I l 7 r a ゲノム DNA の前記ヒト I L 7 R A 核酸配列との置換をもたらし、それによってヒト化 I l 7 r a 遺伝子を形成し、

前記ヒト I L 7 R A 核酸配列が、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、標的化核酸構築物。

( 項目 1 2 4 )

前記齧歯類がマウス又はラットである、項目 1 2 3 に記載の標的化核酸。

( 項目 1 2 5 )

ヒト化 S i r p 遺伝子を更に含み、前記齧歯類が、R A G 2 - / - 及び I L 2 R G - / - に対してホモ接合性である、項目 1 ~ 2 7、4 2 ~ 6 9、又は 8 4 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の遺伝子改変齧歯類。

20

( 項目 1 2 6 )

前記齧歯類が、ヒト化 T p o 遺伝子、及び / 又はヒト化 G M - C S F / I L - 3 座位を更に含む、項目 1 2 5 に記載の遺伝子改変齧歯類。

( 項目 1 2 7 )

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 ~ 2 7、4 2 ~ 6 9、8 4 ~ 1 1 0、又は 1 2 5 ~ 1 2 6 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 1 2 8 )

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 ~ 2 7、4 2 ~ 6 9、8 4 ~ 1 1 0、又は 1 2 5 ~ 1 2 6 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 1 2 9 )

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 ~ 2 7、4 2 ~ 6 9、8 4 ~ 1 1 0、又は 1 2 5 ~ 1 2 6 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と、

40

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 1 3 0 )

前記候補薬剤が、小分子化合物、核酸、又は抗体である、項目 1 2 8 又は 1 2 9 に記載の方法。

( 項目 1 3 1 )

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 4 0 又は 4 1 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 T S L P 核酸配列が内因性齧歯類 T s l p 遺伝子内に組み込まれ、その結果、齧歯類 T s l p ゲノム DNA が前記ヒト T S L P 核酸配列で置換されてヒト化 T s l p

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 1 3 2 )

前記齧歯類細胞が、齧歯類 E S 細胞である、項目 1 3 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 3 )

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 8 2 又は 8 3 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 T S L P R 核酸配列が内因性齧歯類 T s l p r 遺伝子内に組み込まれ、その結果、齧歯類 T s l p r ゲノム DNA が前記ヒト T S L P R 核酸配列で置換されてヒト化 T s l p r 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 1 3 4 )

前記齧歯類細胞が、齧歯類 E S 細胞である、項目 1 3 3 に記載の方法。

( 項目 1 3 5 )

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 1 2 3 又は 1 2 4 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 I L 7 R A 核酸配列が内因性齧歯類 I l 7 r a 遺伝子内に組み込まれ、その結果、齧歯類 I l 7 r a ゲノム DNA が前記ヒト I L 7 R A 核酸配列で置換されてヒト化 I l 7 r a 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 1 3 6 )

前記齧歯類細胞が、齧歯類 E S 細胞である、項目 1 3 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50