

【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3年11月4日(2021.11.4)

【公表番号】特表2020-535815(P2020-535815A)

【公表日】令和2年12月10日(2020.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2020-050

【出願番号】特願2020-518013(P2020-518013)

【国際特許分類】

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【F I】

A 0 1 K 67/027 Z N A

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 14/47

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月27日(2021.9.27)

【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】

遺伝子改変齧歯類動物であって、そのゲノム内に：

(a) キメラC 1 q a ポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラC 1 q a ポリペプチドが、

(i) ヒトC 1 q a ポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一の球状頭部ドメイン、および

(ii) 内因性の齧歯類C 1 q a ポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90%同一のN末端葉柄茎領域を含む、核酸

(b) キメラC 1 q b ポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラC 1 q b ポリペプチドが、

(i) ヒトC 1 q b ポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一の球状頭部ドメイン、および

(ii) 内因性の齧歯類C 1 q b ポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90

% 同一の N 末端葉柄茎領域を含む、核酸、ならびに

(c) キメラ C 1 q c ポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラ C 1 q c ポリペプチドが、

(i) ヒト C 1 q c ポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも 90 % 同一の球状頭部ドメイン、および

(i i) 内因性の齧歯類 C 1 q c ポリペプチドの N 末端葉柄茎領域と少なくとも 90 % 同一の N 末端葉柄茎領域を含む、核酸

を含み、

ここで、前記キメラ C 1 q a、C 1 q b、および C 1 q c ポリペプチドが前記齧歯類動物内で発現されて、機能的な C 1 q 複合体を形成し、そして

前記齧歯類動物が、機能的な内因性の C 1 q a ポリペプチド、機能的な内因性の C 1 q b ポリペプチド、および機能的な C 1 q c ポリペプチドのいずれも発現しない、遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 2】

ヒト C 1 q a ポリペプチドの前記球状頭部ドメインが配列番号 4 の 108 ~ 245 を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 3】

前記齧歯類動物がマウスであり、内因性のマウスの前記 C 1 q a ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 1 の 23 ~ 107 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 4】

前記齧歯類動物がマウスであり、前記キメラ C 1 q a ポリペプチドが配列番号 10 の 23 ~ 245 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 5】

前記齧歯類動物がラットであり、内因性のラットの前記 C 1 q a ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 7 の 23 ~ 107 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 6】

前記齧歯類動物がラットであり、前記キメラ C 1 q a ポリペプチドが配列番号 55 の 23 ~ 245 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 7】

ヒト C 1 q b ポリペプチドの前記球状頭部ドメインが配列番号 5 の 115 ~ 251 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 8】

前記齧歯類動物がマウスであり、内因性のマウスの前記 C 1 q b ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 2 の 26 ~ 114 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 9】

前記齧歯類動物がマウスであり、前記キメラ C 1 q b ポリペプチドが配列番号 11 の 26 ~ 251 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 10】

前記齧歯類動物がラットであり、内因性のラットの前記 C 1 q b ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 8 の 26 ~ 114 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 11】

前記齧歯類動物がラットであり、前記キメラ C 1 q b ポリペプチドが配列番号 56 の 26 ~ 251 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 12】

ヒト C 1 q c ポリペプチドの前記球状頭部ドメインが配列番号 6 の 113 ~ 245 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 13】

前記齧歯類動物がマウスであり、内因性のマウスの前記 C 1 q c ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 3 の 30 ~ 113 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 14】

前記齧歯類動物がマウスであり、前記キメラ C 1 q c ポリペプチドが配列番号 12 の 30 ~ 246 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 15】

前記齧歯類動物がラットであり、内因性のラットの前記 C 1 q c ポリペプチドの前記 N 末端葉柄茎領域が配列番号 9 の 32 ~ 115 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 16】

前記齧歯類動物がラットであり、前記キメラ C 1 q c ポリペプチドが配列番号 57 の 32 ~ 248 のアミノ酸を含む、請求項 15 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 17】

前記キメラ C 1 q a ポリペプチドが内因性の齧歯類 C 1 q a シグナルペプチドを含み、前記キメラ C 1 q b ポリペプチドが内因性の齧歯類 C 1 q b シグナルペプチドを含み、前記キメラ C 1 q c ポリペプチドが内因性の齧歯類 C 1 q c シグナルペプチドを含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 18】

(i) 前記キメラ C 1 q a ポリペプチドをコードする前記核酸が内因性の齧歯類 C 1 q a 遺伝子座にあり、

(i i) 前記キメラ C 1 q b ポリペプチドをコードする前記核酸が内因性の齧歯類 C 1 q b 遺伝子座にあり、かつ/または

(i i i) 前記キメラ C 1 q c ポリペプチドをコードする前記核酸が内因性の齧歯類 C 1 q c 遺伝子座にある、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 19】

内因性の齧歯類 C 1 q 遺伝子座において内因性ゲノム配列がヒト核酸配列によって置換されており、必要に応じて、前記ヒト核酸配列がヒト C 1 q 遺伝子のゲノム断片である、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 20】

前記齧歯類動物がラットであり、

(a) 内因性 C 1 q a 遺伝子座で、キメララット/ヒト C 1 q a ポリペプチドをコードする核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号 7 のラット C 1 q a ポリペプチドのアミノ酸 1 ~ 111 をコードする第一ヌクレオチド配列、および配列番号 4 のヒト C 1 q a ポリペプチドのアミノ酸 112 ~ 245 をコードする第二ヌクレオチド配列を含み、

(b) 内因性 C 1 q b 遺伝子座で、キメララット/ヒト C 1 q b ポリペプチドをコードする核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号 8 のラット C 1 q b ポリペプチドのアミノ酸 1 ~ 117 をコードする第三ヌクレオチド配列、および配列番号 5 のヒト C 1 q b ポリペプチドのアミノ酸 118 ~ 251 をコードする第四ヌクレオチド配列を含み、かつ

(c) 内因性 C 1 q c 遺伝子座で、キメララット/ヒト C 1 q c ポリペプチドをコードする核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号 9 のラット C 1 q c ポリペプチドのアミノ酸 1 ~ 116 をコードする第五ヌクレオチド配列、および配列番号 6 のヒト C 1 q c ポリペプチドのアミノ酸 114 ~ 245 をコードする第六ヌクレオチド配列を含む、請求項 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項 21】

前記齧歯類動物がマウスであり、

(a) 内因性 C 1 q a 遺伝子座で、キメラマウス/ヒト C 1 q a ポリペプチドをコードす

る核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号1のマウスC1qaポリペプチドのアミノ酸1~111をコードする第一ヌクレオチド配列、および配列番号4のヒトC1qaポリペプチドのアミノ酸112~245をコードする第二ヌクレオチド配列を含み、

(b) 内因性C1qb遺伝子座で、キメラマウス/ヒトC1qbポリペプチドをコードする核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号2のマウスC1qbポリペプチドのアミノ酸1~117をコードする第三ヌクレオチド配列、および配列番号5のヒトC1qbポリペプチドのアミノ酸118~251をコードする第四ヌクレオチド配列を含み、かつ

(c) 内因性C1qc遺伝子座で、キメラマウス/ヒトC1qcポリペプチドをコードする核酸配列を含み、前記核酸配列が、5' - 3'、ならびに動作可能な連結において、配列番号3のマウスC1qcポリペプチドのアミノ酸1~114をコードする第五ヌクレオチド配列、および配列番号6のヒトC1qcポリペプチドのアミノ酸114~245をコードする第六ヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

【請求項22】

遺伝子改変齧歯類動物の製造方法であって、

齧歯類ゲノムを改変することにより改変齧歯類ゲノムが

(a) 齧歯類C1qa核酸配列およびヒトC1qa核酸配列を含み、キメラC1qaポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラC1qaポリペプチドが、

(i) ヒトC1qaポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一の球状頭部ドメイン、および

(ii) 内因性の齧歯類C1qaポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90%同一のN末端葉柄茎領域を含む、核酸

(b) 齧歯類C1qb核酸配列およびヒトC1qb核酸配列を含み、キメラC1qbポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラC1qbポリペプチドが、

(i) ヒトC1qbポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一の球状頭部ドメイン、および

(ii) 内因性の齧歯類C1qbポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90%同一のN末端葉柄茎領域を含む、核酸、ならびに

(c) 齧歯類C1qc核酸配列およびヒトC1qc核酸配列を含み、キメラC1qcポリペプチドをコードする核酸であって、前記キメラC1qcポリペプチドが、

(i) ヒトC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一の球状頭部ドメイン、および

(ii) 内因性の齧歯類C1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90%同一のN末端葉柄茎領域を含む、核酸

を含み、

ここで、(a)~(c)の前記核酸の各々が、各々の内因性の齧歯類C1q遺伝子座に導入される、製造方法。

【請求項23】

前記齧歯類がマウスまたはラットである、請求項22に記載の製造方法。

【請求項24】

前記改変することが、

(a) 以下を齧歯類胚性幹(ES)細胞に導入すること

(i) ヒトC1qa核酸配列を含む核酸分子、

(ii) ヒトC1qb核酸配列を含む核酸分子、および

(iii) ヒトC1qc核酸配列を含む核酸分子

(b) 齧歯類ES細胞を得ることであって、前記キメラC1qaポリペプチド、前記キメラC1qbポリペプチド、および前記キメラC1qcポリペプチドをコードするように、ヒト核酸配列が、内因性の齧歯類核酸配列に動作可能な連結でそれぞれの内因性C1q遺伝子座内に統合されている、得ること、ならびに

(c) 齧歯類動物を(b)で得られた前記齧歯類ES細胞から生成することを含む、請求項22または23に記載の製造方法。

【請求項25】

キメラ齧歯類C1qタンパク質をコードする単離核酸であって、
1つ以上の第一、第二、第三ヌクレオチド配列を含み

(a) 前記第一ヌクレオチド配列がキメラC1qaポリペプチドをコードし、

(b) 前記第二ヌクレオチド配列がキメラC1qbポリペプチドをコードし、そして

(c) 前記第三ヌクレオチド配列がキメラC1qcポリペプチドをコードし、

ここで、前記第一、第二、第三ヌクレオチド配列の各々が、齧歯類核酸配列およびヒト核酸配列を含み、

前記ヒト核酸配列がそれぞれ、ヒトC1qa、C1qb、およびC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインと少なくとも90%同一なポリペプチドをコードし、前記齧歯類核酸配列がそれぞれ、同族の齧歯類のC1qポリペプチド、C1qa、C1qb、およびC1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域と少なくとも90%同一なポリペプチドをコードする、単離核酸。

【請求項26】

請求項25の単離核酸を含む齧歯類胚性幹(ES)細胞であって、必要に応じて、マウスES細胞またはラットES細胞である、齧歯類ES細胞。

【請求項27】

前記単離核酸が前記第一ヌクレオチド配列、第二ヌクレオチド配列、および第三ヌクレオチド配列を含む、請求項26に記載の齧歯類ES細胞。

【請求項28】

請求項26または27に記載の齧歯類ES細胞を含む、齧歯類胚。

【請求項29】

対象抗原を標的とする薬剤候補のスクリーニング方法であって、

(a) 前記対象抗原を請求項1~21のいずれかに記載の齧歯類動物に導入すること、

(b) 前記齧歯類動物を薬剤候補と接触させることであって、前記薬剤候補がヒトC1qおよび前記対象抗原に対して向けられる、接触されること、および

(c) 前記薬剤候補が、前記対象抗原の存在または発現によって特徴づけられる細胞を予防する、低減する、あるいは除去するのに有効であるかどうかを分析すること、を含む、方法。

【請求項30】

前記対象抗原が、腫瘍関連抗原、ブドウ球菌細胞などの細菌細胞、ブドウ球菌抗原などの細菌抗原、またはウイルス抗原である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

必要に応じて、前記齧歯類動物が免疫応答性のマウスまたは免疫応答性のラットである、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記薬剤候補が、二特異性抗体または二特異性抗原結合タンパク質などの、ヒトC1qタンパク質および前記対象抗原の両方に結合できる抗体または抗原結合タンパク質である、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

候補抗体が補体経路を活性化するかどうかを評価する方法であって、

(a) 細胞表面上に対象抗原を発現させる細胞と、ヒトFc領域を含み対象抗原に向けられた候補抗体と、遺伝子改変齧歯類のゲノムを含む請求項1~21のいずれか一項に記載の齧歯類動物からの血清サンプルとを提供すること、

(b) 前記細胞と前記候補抗体を混合して、前記抗体と細胞表面上に発現した前記対象抗原とを結合させること、

(c) 前記血清サンプルを細胞抗体混合物に加えて、前記血清サンプル内のヒト化C1qタンパク質の、前記細胞上の対象抗原と結合された抗体との結合を可能にすること、およ

び

(d) 前記細胞の細胞毒性を測定すること、含む、方法。

【請求項 34】

対象抗原およびヒト C1q を標的とする候補二特異性抗体を評価する方法であって、

(a) 前記対象抗原を発現する細胞またはウイルスと、前記候補二特異性抗体と、遺伝子改変齧歯類のゲノムを含む請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の齧歯類動物からの血液サンプルとを混合し、インキュベートして、前記抗体が、前記細胞またはウイルスにより発現される前記対象抗原、および前記血液サンプル中のヒト化 C1q 分子に結合することを可能にすること、ならびに

(b) 前記細胞またはウイルスの生存を測定すること、を含む、方法。

【請求項 35】

前記細胞がブドウ球菌細胞などの細菌細胞であり、前記抗原がブドウ球菌抗原などの細菌抗原である、請求項 34 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

具体的に示されない限り（例えば、10xP など）、すべてのヒトエクソン配列は中空の囲みにあり、すべてのヒトイントロン配列は二重線にある。マウスまたはラットの配列はすべて、黒の囲み（エクソン）または単線（イントロン）のいずれかである。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

そのゲノム内に、キメラ C1q ポリペプチドをコードする核酸を含む、遺伝子改変齧歯類動物であって、ここにおいて、前記核酸が、齧歯類核酸配列と、ヒト核酸配列とを含み、ここにおいて、前記キメラ C1q ポリペプチドが、キメラ C1q a ポリペプチド、キメラ C1q b ポリペプチド、およびキメラ C1q c ポリペプチドをからなる群から選択され、かつここにおいて、前記キメラ C1q ポリペプチドが、実質的にヒトである球状頭部ドメインと、実質的に齧歯類である N 末端葉柄茎領域とを含む、遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 2)

前記齧歯類動物が、キメラ C1q a ポリペプチド、キメラ C1q b ポリペプチド、キメラ C1q c ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを発現する、項目 1 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 3)

前記齧歯類動物がラット、またはマウスである、項目 1 または 2 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 4)

前記キメラ C1q ポリペプチドがキメラ C1q a ポリペプチドである、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 5)

前記キメラ C1q a ポリペプチドが、実質的にヒト C1q a ポリペプチドの球状頭部ドメインと同一である前記球状頭部ドメイン、および実質的に齧歯類 C1q a ポリペプチドの N 末端葉柄茎領域と同一である前記 N 末端葉柄茎領域を含む、項目 4 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 6)

前記ヒト C1q a ポリペプチドの球状頭部ドメインが、配列番号 4 の 108 ~ 245 を含む、項目 5 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目7)

前記齧歯類動物がマウスである、項目4～6のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目8)

前記キメラC1qaポリペプチドが、内因性マウスC1qaポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性マウスC1qaポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号1のアミノ酸23～107を含む、項目7に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目9)

前記キメラC1qaポリペプチドが、配列番号10のアミノ酸23～245を含む、項目7または8に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目10)

前記齧歯類動物がラットである、項目4～6のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目11)

前記キメラC1qaポリペプチドが、内因性ラットC1qaポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性ラットC1qaポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号7のアミノ酸23～107を含む、項目10に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目12)

前記キメラC1qaポリペプチドが、配列番号55のアミノ酸23～245を含む、項目10または11に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目13)

前記キメラC1qポリペプチドがキメラC1qbポリペプチドである、項目1～3のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目14)

前記キメラC1qbポリペプチドが、実質的にヒトC1qbポリペプチドの球状頭部ドメインと同一である前記球状頭部ドメイン、および実質的に齧歯類C1qbポリペプチドのN末端葉柄茎領域と同一である前記N末端葉柄茎領域を含む、項目13に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目15)

前記ヒトC1qbポリペプチドの球状頭部ドメインが、配列番号5のアミノ酸115～251を含む、項目14に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目16)

前記齧歯類動物がマウスである、項目13～15に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目17)

前記キメラC1qbポリペプチドが、内因性マウスC1qbポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性マウスC1qbポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号2のアミノ酸26～114を含む、項目16に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目18)

前記キメラC1qbポリペプチドが、配列番号11のアミノ酸26～251を含む、項目16または17に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目19)

前記齧歯類動物がラットである、項目13～15のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目20)

前記キメラC1qbポリペプチドが、内因性ラットC1qbポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性ラットC1qbポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号8のアミノ酸26～114を

含む、項目19に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目21)

前記キメラC1qbポリペプチドが、配列番号56のアミノ酸26~251を含む、項目19または20に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目22)

前記キメラC1qポリペプチドがキメラC1qcポリペプチドである、項目1~3のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目23)

前記キメラC1qcポリペプチドが、実質的にヒトC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインと同一である前記球状頭部ドメイン、および実質的に齧歯類C1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域と同一である前記N末端葉柄茎領域を含む、項目22に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目24)

前記ヒトC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインが、配列番号6のアミノ酸113~245を含む、項目23に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目25)

前記齧歯類動物がマウスである、項目22~24のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目26)

前記キメラC1qcポリペプチドが、内因性マウスC1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性マウスC1qcポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号3のアミノ酸30~113を含む、項目25に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目27)

前記キメラC1qcポリペプチドが、配列番号11のアミノ酸30~246を含む、項目25または26に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目28)

前記齧歯類動物がラットある、項目22~24のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目29)

前記キメラC1qcポリペプチドが、内因性ラットC1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域と実質的に同一な前記N末端葉柄茎領域を含み、ここにおいて、前記内因性ラットC1qcポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、配列番号9のアミノ酸32~115を含む、項目28に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目30)

前記キメラC1qcポリペプチドが、配列番号57のアミノ酸32~248を含む、項目28または29に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目31)

前記キメラC1qポリペプチドが、齧歯類C1qシグナルペプチド、任意選択的に内因性齧歯類C1qシグナルペプチドを含む、項目1~30のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目32)

前記キメラC1qポリペプチドをコードする前記核酸が、内因性齧歯類C1q遺伝子座にある、項目1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目33)

前記内因性齧歯類C1q遺伝子座における内因性ゲノム配列が、前記ヒト核酸配列によって置換されている、項目32に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目34)

前記ヒト核酸配列が、ヒトC1qポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードする、項目1、2、32、または33のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目35)

前記ヒト核酸配列が、ヒトC1q遺伝子のゲノム断片である、項目34に記載の遺伝子
改変齧歯類動物。

(項目36)

前記ゲノム断片が、前記ヒトC1q遺伝子の3'UTRを含む、項目35に記載の遺伝
子改変齧歯類動物。

(項目37)

前記キメラC1qポリペプチドがキメラC1qaポリペプチドであり、前記ヒト核酸配
列が前記ヒトC1qaポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードする、項目34
~36のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目38)

前記ヒトC1qaポリペプチドの前記球状頭部ドメインが、配列番号4のアミノ酸10
8~245を含む、項目37に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目39)

前記ヒト核酸配列が、配列番号4のアミノ酸112~245をコードする、項目37ま
たは38に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目40)

前記キメラC1qポリペプチドがキメラC1qbポリペプチドであり、前記ヒト核酸配
列が前記ヒトC1qbポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードする、項目34
~36のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目41)

前記ヒトC1qbポリペプチドの前記球状頭部ドメインが、配列番号5のアミノ酸11
5~251を含む、項目40に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目42)

前記ヒト核酸配列が、配列番号5のアミノ酸118~251をコードする、項目40ま
たは41に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目43)

前記キメラC1qポリペプチドがキメラC1qcポリペプチドであり、前記ヒト核酸配
列が前記ヒトC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードする、項目34
~36のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目44)

前記ヒトC1qcポリペプチドの前記球状頭部ドメインが、配列番号6のアミノ酸11
3~245を含む、項目43に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目45)

前記ヒト核酸配列が、配列番号6のアミノ酸114~245をコードする、項目43ま
たは44に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目46)

前記齧歯類核酸配列が、齧歯類C1qポリペプチドのN末端葉柄茎領域を実質的にコー
ドする、項目1、2、または32~34のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目47)

前記齧歯類動物がマウスであり、マウスC1qポリペプチドのN末端葉柄茎領域が、そ
れぞれ、配列番号1のアミノ酸23~107(C1qaの)、配列番号2のアミノ酸26
~114(C1qbの)、または配列番号3のアミノ酸30~113(C1qcの)を含
む、項目46に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目48)

前記マウスが、キメラC1qaポリペプチドをコードする核酸を含み、ここにおいて、
前記核酸が、マウス核酸配列およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記マウス核酸配
列が、配列番号1のアミノ酸23~111をコードする、項目47に記載の遺伝子改変齧
歯類動物。

(項目49)

前記マウスが、キメラC1qbポリペプチドをコードする核酸を含み、ここにおいて、前記核酸が、マウス核酸配列およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記マウス核酸配列が、配列番号2のアミノ酸26～117をコードする、項目47に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目50)

前記マウスが、キメラC1qcポリペプチドをコードする核酸を含み、ここにおいて、前記核酸が、マウス核酸配列およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記マウス核酸配列が、配列番号3のアミノ酸30～114をコードする、項目47に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目51)

前記齧歯類動物がラットであり、前記内因性C1qポリペプチドの前記N末端葉柄茎領域が、それぞれ、配列番号7のアミノ酸23～107(C1qaの)、配列番号8のアミノ酸26～114(C1qbの)、および配列番号9のアミノ酸32～115(C1qcの)を含む、項目46に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目52)

前記ラットが、キメラC1qaポリペプチドをコードする核酸を含み、ここにおいて、前記核酸が、ラット核酸配列およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記ラット核酸配列が、配列番号7のアミノ酸23～111をコードする、項目51に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目53)

前記ラットが、キメラC1qbポリペプチドをコードする核酸を含み、ここにおいて、前記核酸が、ラット核酸配列およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記ラット核酸配列が、配列番号8のアミノ酸26～117をコードする、項目51に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目54)

前記ラットが、キメラC1qcポリペプチドをコードする核酸を含み、前記核酸が、ラット核酸配列、およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて前記ラット核酸配列が、配列番号9のアミノ酸32～116をコードする、項目51に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目55)

前記動物が、ラットであり、かつそのゲノム中に、

a. 前記内因性C1qa遺伝子座で、キメララット/ヒトC1qaポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動作可能な連結において、配列番号7のラットC1qaポリペプチドのアミノ酸1～111をコードする第一のヌクレオチド配列、および配列番号4のヒトC1qaポリペプチドのアミノ酸112～245をコードする第二のヌクレオチド配列、を含む、核酸配列と、

b. 前記内因性C1qb遺伝子座で、キメララット/ヒトC1qbポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動作可能な連結において、配列番号8のラットC1qbポリペプチドのアミノ酸1～117をコードする第三のヌクレオチド配列、および配列番号5のヒトC1qbポリペプチドのアミノ酸118～251をコードする第四のヌクレオチド配列を、含む、核酸配列と、

c. 前記内因性C1qc遺伝子座で、キメララット/ヒトC1qcポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動作可能な連結において、配列番号9のラットC1qcポリペプチドのアミノ酸1～116をコードする第五のヌクレオチド配列、および配列番号6のヒトC1qcポリペプチドのアミノ酸114～245をコードする第六のヌクレオチド配列を、含む、前記核酸配列と、を含む、項目1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目56)

前記動物がマウスであり、かつそのゲノム中に、

a. 前記内因性C1qa遺伝子座で、キメラマウス/ヒトC1qaポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動

作可能な連結において、配列番号1のマウスC1qaポリペプチドのアミノ酸1~111をコードする第一のヌクレオチド配列、および配列番号4のヒトC1qaポリペプチドのアミノ酸112~245をコードする第二のヌクレオチド配列を、含む、核酸配列と、

b. 前記内因性C1qb遺伝子座で、キメラマウス/ヒトC1qbポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動作可能な連結において、配列番号2のマウスC1qbポリペプチドのアミノ酸1~117をコードする第三のヌクレオチド配列、および配列番号5のヒトC1qbポリペプチドのアミノ酸118~251をコードする第四のヌクレオチド配列を、含む、核酸配列と、

c. 前記内因性C1qc遺伝子座で、キメラマウス/ヒトC1qcポリペプチドをコードする核酸配列であって、ここにおいて、前記核酸配列が、5'-3'、ならびに、動作可能な連結において、配列番号3のマウスC1qcポリペプチドのアミノ酸1~114をコードする第五のヌクレオチド配列、および配列番号6のヒトC1qcポリペプチドのアミノ酸114~245をコードする第六のヌクレオチド配列を、含む、前記核酸配列と、を含む、項目1に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目57)

前記齧歯類動物が、機能的な内因性C1qa、C1qb、および/またはC1qcポリペプチドを発現しない、項目1~56のいずれか1項に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目58)

遺伝子改変齧歯類動物を作製する方法であって、前記方法が、キメラC1qポリペプチドをコードする核酸を含む、齧歯類動物のゲノムを改変することを含み、ここにおいて、前記核酸が、齧歯類核酸配列と、ヒト核酸配列とを含み、ここにおいて、前記キメラC1qポリペプチドが、キメラC1qaポリペプチド、キメラC1qbポリペプチド、キメラC1qcポリペプチド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、かつここにおいて、前記キメラC1qポリペプチドが、実質的にヒトである球状頭部ドメインと、実質的に齧歯類であるN末端葉柄茎領域とを含む、方法。

(項目59)

前記齧歯類動物の前記ゲノムが改変されて、キメラC1qaポリペプチドをコードする核酸と、キメラC1qbポリペプチドをコードする核酸と、キメラC1qcポリペプチドをコードする核酸とを含む、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記キメラC1qポリペプチドをコードする核酸が、前記内因性齧歯類C1q遺伝子座に導入される、項目58または59に記載の方法。

(項目61)

前記キメラC1qポリペプチドをコードする核酸が、前記内因性齧歯類C1q遺伝子のヌクレオチド配列を前記内因性齧歯類C1q遺伝子座で置換する、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記動物が齧歯類、例えばマウスまたはラットである、項目58~61のいずれか1項に記載の方法。

(項目63)

前記改変することが、

a. 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、

b. 齧歯類ES細胞を得ることであって、前記キメラC1qポリペプチドをコードするように、前記ヒト核酸配列が、内因性齧歯類核酸配列に動作可能な連結で、内因性C1q遺伝子座内に統合されている、得ることと、

c. bで得られた前記齧歯類ES細胞から齧歯類動物を生成することと、を含む、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記核酸分子が、キメラC1qaポリペプチドをコードする核酸、キメラC1qbポリ

ペプチドをコードする核酸、およびキメラC1qcポリペプチドをコードする核酸を含む、項目63に記載の方法。

(項目65)

実質的にヒトである球状頭部ドメインと、実質的に齧歯類であるN末端葉柄茎領域とを含むキメラC1qポリペプチドであって、ここにおいて、前記キメラC1qポリペプチドが、キメラC1qaポリペプチド、キメラC1qbポリペプチド、およびキメラC1qcポリペプチドからなる群から選択される、キメラC1qポリペプチド。

(項目66)

項目1~57のいずれかに記載の齧歯類動物から作製されたキメラC1qポリペプチド。

(項目67)

項目65または66に記載のキメラC1qポリペプチドのうちの一つ以上を含むキメラC1qタンパク質。

(項目68)

前記タンパク質が、少なくとも一つのキメラC1qa、少なくとも一つのキメラC1qb、および少なくとも一つのキメラC1qcポリペプチドを含む、項目67に記載のキメラC1qタンパク質。

(項目69)

前記タンパク質が、前記キメラC1qaポリペプチド、キメラC1qbポリペプチド、およびキメラC1qcポリペプチドの各々の6個ずつを含む、項目68に記載のキメラC1qタンパク質。

(項目70)

機能的なキメラC1qポリペプチドをコードする単離核酸であって、前記単離核酸が、齧歯類核酸配列、およびヒト核酸配列を含み、ここにおいて、前記ヒト核酸配列が、ヒトC1qポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードし、前記齧歯類核酸配列が、同族齧歯類C1qポリペプチドのN末端葉柄茎領域を実質的にコードし、かつここにおいて、前記C1qポリペプチドが、C1qaポリペプチド、C1qbポリペプチド、またはC1qcポリペプチドから選択される、単離核酸。

(項目71)

前記第一、第二、または第三のヌクレオチド配列のうちの一つ以上を含む、キメラ齧歯類C1qタンパク質をコードする単離核酸であって、ここにおいて、

a. 前記第一のヌクレオチド配列が、キメラC1qaポリペプチドをコードし、

b. 前記第二のヌクレオチド配列が、キメラC1qbポリペプチドをコードし、

c. 前記第三のヌクレオチド配列が、キメラC1qcポリペプチドをコードし、

ここにおいて、前記第一、第二、および第三のヌクレオチド配列が、齧歯類核酸配列と、ヒト核酸配列とを含み、ここにおいて、前記ヒト核酸配列が、それぞれ、ヒトC1qa、C1qb、およびC1qcポリペプチドの球状頭部ドメインを実質的にコードし、および前記齧歯類核酸配列が、それぞれ、同族齧歯類C1qポリペプチド、C1qa、C1qb、およびC1qcポリペプチドのN末端葉柄茎領域を実質的にコードする、単離核酸。

(項目72)

項目70または71に記載の単離核酸を含む細胞。

(項目73)

前記細胞が胚性幹細胞である、項目72に記載の細胞。

(項目74)

項目73に記載の細胞を含む、遺伝子改変齧歯類動物。

(項目75)

C1qベースの二重特異性抗原結合タンパク質を試験するトランスジェニック齧歯類モデルであって、ここにおいて、前記抗原結合タンパク質が、ヒトC1q、および非齧歯類対象抗原の両方を結合し、項目1~57のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物を含み、さらに前記非齧歯類対象抗原、または前記非齧歯類対象抗原を発現する細胞を含む、ト

ランスジェニック齧歯類モデル。

(項目76)

対象抗原を標的とする薬剤候補のスクリーニング方法であって、前記方法が、

a. 項目1～57のいずれかにより定義された遺伝子改変齧歯類動物に前記対象抗原を導入することと、

b. 前記齧歯類動物を対象の薬剤候補と接触させることであって、ここにおいて、前記薬剤候補が、前記ヒトC1qおよび前記対象抗原に対して向けられている、接触させることと、

c. 前記薬剤候補が、前記対象抗原の存在または発現により特徴付けられる細胞の予防、低減、または除去において有効であるかどうかを分析することと、を含む、方法。

(項目77)

前記導入する工程が、前記齧歯類動物に前記対象抗原を発現することを含む、項目76に記載の方法。

(項目78)

前記導入する工程が、前記齧歯類動物内に、前記対象抗原を発現する細胞を導入することを含む、項目76に記載の方法。

(項目79)

前記対象抗原が腫瘍関連抗原である、項目76～78のいずれかに記載の方法。

(項目80)

前記細胞が、ブドウ球菌細胞などの細菌細胞であり、前記抗原がブドウ球菌抗原などの細菌抗原である、項目76～78のいずれかに記載の方法。

(項目81)

前記抗原がウイルス抗原である、項目76～78のいずれかに記載の方法。

(項目82)

前記導入する工程が、前記齧歯類を前記対象抗原で感染させることを含む、項目80または81に記載の方法。

(項目83)

前記齧歯類動物が、免疫応答性のマウス、または免疫応答性のラットである、項目76に記載の方法。

(項目84)

前記薬剤候補が、抗体、または抗原結合タンパク質である、項目76に記載の方法。

(項目85)

前記抗体または前記抗原結合タンパク質が、それぞれ、二重特異性抗体、または二重特異性抗原結合タンパク質であり、これがヒトC1qタンパク質および前記対象抗原の両方を結合する能力を有する、項目84に記載の方法。

(項目86)

候補抗体が補体経路を活性化するかどうかを評価する方法であって、前記方法が、

a. 細胞表面上に対象抗原を発現する細胞、ヒトFc領域を含み、前記対象抗原に向けられる候補抗体、および項目1～59のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物からの血清サンプル、を提供することと、

b. 前記細胞を前記候補抗体と混合して、前記抗体が、前記細胞表面上に発現される前記対象抗原に結合することを可能にすることと、

c. 前記血清サンプルを前記細胞抗体混合物に加えて、前記細胞上の前記対象抗原に結合した抗体に、前記血清サンプル内の前記ヒト化C1qタンパク質が結合することを可能にすることと、

d. 前記細胞の細胞毒性を測定することと、を含む、方法。

(項目87)

対象抗原およびヒトC1qを標的とする候補二重特異性抗体を評価するための方法であって、前記方法が、

a. 前記対象抗原を発現する細胞またはウイルス、前記候補二重特異性抗体、および

項目 1 ~ 59 のいずれかに記載の遺伝子改変齧歯類動物から血液サンプルを混合し、インキュベートして、前記抗体が、前記細胞またはウイルスにより発現される前記対象抗原、および前記血液サンプル中のヒト化 C 1 q 分子に結合することを可能にすることと、

b . 前記細胞またはウイルスの生存を測定することと、を含む、方法。

(項目 88)

前記細胞が、ブドウ球菌細胞などの細菌細胞であり、前記抗原がブドウ球菌抗原などの細菌抗原である、項目 87 に記載の方法。

(項目 89)

前記ラットが、そのゲノム中に、

a . 前記内因性 C 1 q a 遺伝子座で、配列番号 55 のアミノ酸配列を含むキメララット / ヒト C 1 q a ポリペプチドをコードする核酸配列と、

b . 前記内因性 C 1 q b 遺伝子座で、配列番号 56 のアミノ酸配列を含むキメララット / ヒト C 1 q b ポリペプチドをコードする核酸配列と、

c . 前記内因性 C 1 q a 遺伝子座で、配列番号 57 のアミノ酸配列を含むキメララット / ヒト C 1 q c ポリペプチドをコードする核酸配列と、を含む項目 55 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。

(項目 90)

前記マウスが、そのゲノム内に、

a . 前記内因性 C 1 q a 遺伝子座で、配列番号 10 のアミノ酸配列を含むキメラマウス / ヒト C 1 q a ポリペプチドをコードする核酸配列と、

b . 前記内因性 C 1 q b 遺伝子座で、配列番号 11 のアミノ酸配列を含むキメラマウス / ヒト C 1 q b ポリペプチドをコードする核酸配列と、

c . 前記内因性 C 1 q a 遺伝子座で、配列番号 12 のアミノ酸配列を含むキメラマウス / ヒト C 1 q c ポリペプチドをコードする核酸配列と、を含む、項目 56 に記載の遺伝子改変齧歯類動物。