

【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】平成26年9月18日(2014.9.18)

【公表番号】特表2013-535213(P2013-535213A)

【公表日】平成25年9月12日(2013.9.12)

【年通号数】公開・登録公報2013-049

【出願番号】特願2013-523258(P2013-523258)

【国際特許分類】

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 0 1 K 67/027 Z N A

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月1日(2014.8.1)

【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】

マウスであって、重鎖定常領域の核酸配列と作動可能に連結した、再構成されていない軽鎖 V セグメントおよび再構成されていない J セグメントを該マウスの生殖系列に含む、マウス。

【請求項 2】

前記再構成されていない軽鎖 V セグメントが、ヒト セグメント、ヒト セグメント、およびこれらの組合せから選択される、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 3】

前記重鎖定常領域の核酸配列が、C_H 1 配列、ヒンジ配列、C_H 2 配列、C_H 3 配列、およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 4】

前記再構成されていない軽鎖 V セグメントおよび前記再構成されていない J セグメントにより、マウス内因性重鎖遺伝子座におけるマウス内因性重鎖 V セグメントおよびマウス内因性重鎖 J セグメントが置き換えられる、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 5】

前記再構成されていない軽鎖 V セグメントにより、前記マウス内因性重鎖遺伝子座の、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス重鎖 V セグメントが置き換えられる、請求項 4 に記載のマウス。

【請求項 6】

前記再構成されていない J セグメントが軽鎖 J セグメントを含み、該軽鎖 J セグメントにより、前記マウス内因性重鎖遺伝子座の、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス重鎖 J セグメントが置き換えられる、請求項 4 に記載のマウス。

【請求項 7】

前記再構成されていない軽鎖 V セグメントと前記再構成されていない軽鎖 J セグメントとが作動可能に連結され、前記マウスが、前記再構成されていない軽鎖 V セグメントと前記再構成されていない軽鎖 J セグメントとの間で機能的な D セグメントを欠いている、請求項 6 に記載のマウス。

【請求項 8】

前記再構成されていない軽鎖 V セグメントがヒト V セグメントであり、前記再構成されていない軽鎖 J セグメントがヒト J セグメントである、請求項 7 に記載のマウス。

【請求項 9】

マウス定常領域遺伝子に作動可能に連結したヒト V 可変領域を含む再構成された免疫グロブリン遺伝子を前記マウスのゲノムに含む B 細胞を含む、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 10】

前記再構成された免疫グロブリン遺伝子が、マウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に位置する、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 11】

軽鎖定常遺伝子に作動可能に連結したヒト軽鎖 V セグメントおよびヒト軽鎖 J セグメントを前記マウスの生殖系列にさらに含む、請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 12】

前記軽鎖定常遺伝子が、マウス軽鎖定常遺伝子である、請求項 11 に記載のマウス。

【請求項 13】

前記ヒト軽鎖 V セグメントが、ヒト V セグメントである、請求項 12 に記載のマウス。

【請求項 14】

前記マウス軽鎖定常遺伝子が、マウス V 軽鎖定常遺伝子である、請求項 13 に記載のマウス。

【請求項 15】

マウスであって、免疫グロブリン重鎖定常領域と融合している第 1 のヒト軽鎖可変領域配列を含む第 1 のポリペプチドと、免疫グロブリン軽鎖定常領域と融合している第 2 のヒト軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチドとを含む免疫グロブリンを該マウスの生殖系列から発現する、マウス。

【請求項 16】

前記第 1 のヒト軽鎖可変領域配列がヒト V 可変領域配列を含み、前記第 2 のヒト軽鎖可変領域がヒト J 可変領域およびヒト V 可変領域から選択される、請求項 15 に記載のマウス。

【請求項 17】

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト重鎖定常領域およびマウス重鎖定常領域から選択される、請求項 16 に記載のマウス。

【請求項 18】

前記免疫グロブリン軽鎖定常領域が、ヒト軽鎖定常領域およびマウス軽鎖定常領域から選択される、請求項 16 に記載のマウス。

【請求項 19】

前記第 1 のポリペプチドを、機能的な内因性重鎖 V 遺伝子セグメントを欠く、改変されたマウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座から発現する、請求項 16 に記載のマウス。

【請求項 20】

前記第 2 のポリペプチドを、機能的な内因性軽鎖 V 遺伝子セグメントを欠く、改変されたマウス内因性免疫グロブリン軽鎖遺伝子座から発現する、請求項 19 に記載のマウス。

【請求項 21】

マウスであって、該マウスの生殖系列におけるマウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座で、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス内因性重鎖可変遺伝子セグメントの、少なくとも 6 つ以上の再構成されていない軽鎖 V 遺伝子セグメントおよび 1 または複数の再構成されていない J 遺伝子セグメントによる置き換えを含み、ここで該再構成されてい

ない軽鎖 V 遺伝子セグメントと該 J 遺伝子セグメントとが作動可能に連結されており、ここで該マウスは重鎖 V 遺伝子セグメントに由来する免疫グロブリン重鎖を発現することが不可能であり、ここで該マウスは野生型マウスの脾性 B 細胞集団 ($B220^{+}/IgM^{+}$) の少なくとも約 75% のサイズである脾性 B 細胞集団 ($B220^{+}/IgM^{+}$) を含む、マウス。

【請求項 22】

ヒト軽鎖可変ドメインを含む結合タンパク質を生成させるための、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載のマウスの使用。

【請求項 23】

抗体を生成させるための、請求項 1 から 21 のいずれかに記載のマウスの使用。

【請求項 24】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

二重特異性抗体を生成させるための、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載のマウスの使用。

【請求項 26】

請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載のマウスに由来する細胞または組織。

【請求項 27】

ES 細胞、B 細胞、およびハイブリドーマから選択される、請求項 26 に記載の細胞。

【請求項 28】

遺伝子改変マウスを作製するための方法であって、該遺伝子改変マウスは、重鎖定常領域の核酸配列と作動可能に連結した、再構成されていない免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V_L) 遺伝子セグメントおよび再構成されていない免疫グロブリン軽鎖接合 (J_L) 遺伝子セグメントを該マウスの生殖系列に含み、該方法は：

(a) 免疫グロブリン重鎖定常領域の核酸配列と作動可能に連結した、1 つ以上の再構成されていない V_H 遺伝子セグメントおよび少なくとも 1 つの再構成されていない J_H 遺伝子セグメントを含む免疫グロブリン遺伝子座を含有するように、全能性マウス細胞を改変するステップ；

(b) 該全能性マウス細胞を適切な条件下で維持して、重鎖定常領域の核酸配列と作動可能に連結した、再構成されていない軽鎖 V セグメントおよび再構成されていない J セグメントを該マウスの生殖系列に含み、遺伝子改変マウスに発生させるステップ、
を包含する、方法。

【請求項 29】

前記 1 つ以上の再構成されていない V_L 遺伝子セグメントが、1 つ以上のヒト V_L 遺伝子セグメント、1 つ以上のヒト V_L 遺伝子セグメントまたはそれらの組み合わせを含み、そして必要に応じて前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子セグメントが、ヒト J_L 遺伝子セグメント、ヒト J_L 遺伝子セグメントまたはそれらの組み合わせである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記免疫グロブリン重鎖定常領域の核酸配列が、 C_H1 配列、ヒンジ配列、 C_H2 配列、 C_H3 配列、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記免疫グロブリン遺伝子座が、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座であり、かつ前記 1 つ以上の再構成されていない軽鎖 V_L 遺伝子セグメントおよび前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子セグメントにより、該内因性マウス重鎖遺伝子座の、1 つ以上の内因性マウス重鎖可変領域 (V_H) 遺伝子セグメントおよび 1 つ以上の内因性マウス重鎖接合 (J_H) 遺伝子セグメントがそれぞれ置き換えられる、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

前記 1 つ以上の再構成されていない V_L 遺伝子セグメントにより、前記内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座の、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス V_H 遺伝子セグメントが置き換えられる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子により、前記内因性マウス重鎖遺伝子座の、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス J_H 遺伝子セグメントが置き換えられる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 1 つ以上の再構成されていない V_L 遺伝子セグメントと前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子セグメントとが作動可能に連結され、前記マウスが、前記 1 つ以上の再構成されていない V_L 遺伝子セグメントと前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子セグメントとの間で機能的な D セグメントを欠いている、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記 1 つ以上の再構成されていない V_L 遺伝子セグメントがヒト V_L 遺伝子セグメントであり、かつ前記少なくとも 1 つの再構成されていない J_L 遺伝子セグメントがヒト J_L 遺伝子セグメントである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

マウス重鎖定常領域遺伝子セグメントに作動可能に連結したヒト 可変領域を含む再構成された免疫グロブリン遺伝子をそのゲノムに含む、単離された細胞。

【請求項 3 7】

前記再構成された免疫グロブリン遺伝子が、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座に位置する、請求項 3 6 に記載の単離された細胞。

【請求項 3 8】

軽鎖定常遺伝子に作動可能に連結したヒト軽鎖 V_L 遺伝子セグメントおよびヒト軽鎖 J_L 遺伝子セグメントを前記細胞の生殖系列にさらに含む、請求項 3 6 に記載の単離された細胞。

【請求項 3 9】

前記軽鎖定常遺伝子が、マウス軽鎖定常遺伝子である、請求項 3 8 に記載の単離された細胞。

【請求項 4 0】

前記ヒト軽鎖 V_L 遺伝子セグメントが、ヒト V_L 遺伝子セグメントである、請求項 3 9 に記載の単離された細胞。

【請求項 4 1】

前記マウス軽鎖定常遺伝子が、マウス 軽鎖定常遺伝子である、請求項 4 0 に記載の単離された細胞。

【請求項 4 2】

第 1 の免疫グロブリン重鎖定常領域と融合している第 1 のヒト軽鎖可変領域配列を含む第 1 のポリペプチドを含む、抗原結合タンパク質。

【請求項 4 3】

免疫グロブリン軽鎖定常領域と融合している第 2 の軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチドをさらに含む、請求項 4 2 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 4】

前記第 1 のヒト軽鎖可変領域配列がヒト 可変領域配列を含み、かつ前記第 2 のヒト軽鎖可変領域がヒト 可変領域およびヒト 可変領域から選択される、請求項 4 3 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 5】

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト重鎖定常領域およびマウス重鎖定常領域から選択される、請求項 4 4 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 6】

前記免疫グロブリン軽鎖定常領域が、ヒト軽鎖定常領域およびマウス軽鎖定常領域から選択される、請求項 4 4 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 7】

第 2 の免疫グロブリン重鎖定常領域と融合している第 3 のヒト軽鎖可変領域配列を含む第 3 のポリペプチドをさらに含む、請求項 4 2 に記載の抗原結合タンパク質であって、ここで、前記第 1 の免疫グロブリン重鎖定常領域と該第 2 の免疫グロブリン重鎖定常領域とが同一であり、かつ前記第 1 のポリペプチドと前記第 2 のポリペプチドと該第 3 のポリペプチドとが会合して、二重特異性抗原結合タンパク質を形成する、抗原結合タンパク質。

【請求項 4 8】

前記第 1 のヒト軽鎖可変領域配列および前記第 3 のヒト軽鎖可変領域配列が、各々ヒト可変領域配列を含み、かつ前記第 2 のヒト軽鎖可変領域が、ヒト可変領域およびヒト可変領域から選択される、請求項 4 7 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 4 9】

前記第 1 の免疫グロブリン重鎖定常領域および前記第 2 の免疫グロブリン重鎖定常領域の各々が、ヒト重鎖定常領域およびマウス重鎖定常領域から選択される、請求項 4 7 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 5 0】

遺伝子改変マウスを作製するための方法であって、該方法は：

(a) 全能性マウス細胞の内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座において、全てのまたは実質的に全ての機能的な内因性マウス重鎖可変遺伝子セグメントを、少なくとも 6 つ以上の再構成されていない軽鎖 V_L 遺伝子セグメントおよび 1 つ以上の再構成されていない J_L 遺伝子セグメントで置き換えるステップであって、ここで該少なくとも 6 つ以上の再構成されていない軽鎖 V_L 遺伝子セグメントと該 1 つ以上の再構成されていない J_L 遺伝子セグメントとが作動可能に連結されている、ステップ；

該細胞を適切な条件下で維持して、1 つ以上の再構成されていない J_L 遺伝子セグメントと作動可能に連結した、少なくとも 6 つ以上の再構成されていない軽鎖 V_L 遺伝子セグメントを該細胞の生殖系列の内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に含む、遺伝子改変マウスに発生させるステップ

を包含し、ここで該マウスは重鎖 V_H 遺伝子セグメントに由来する免疫グロブリン重鎖を発現することが不可能であり、かつ該マウスは野生型マウスの脾性 B 細胞集団 (B 2 2 0⁺ / I g M⁺) の少なくとも約 7 5 % のサイズである脾性 B 細胞集団 (B 2 2 0⁺ / I g M⁺) を含む、方法。

【請求項 5 1】

前記全能性マウス細胞を適切な条件下で維持して、遺伝子改変マウスに発生させるステップが、以下：

多能性 / 全能性マウス細胞を培養すること；

培養された該多能性 / 全能性細胞を宿主の胚に導入して、キメラ胚を形成すること；および

該キメラ胚を適切な宿主マウスに導入して、遺伝子改変マウスに発生させること、を含む、請求項 2 8 ~ 3 5 および 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記全能性細胞が、多能性マウス細胞、マウス胚性幹 (E S) 細胞または人工多能性マウス細胞である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

抗原結合タンパク質を作製するための方法であって、該方法は、以下：

請求項 2 8 ~ 3 5、5 0 ~ 5 2 のいずれか一項にしたがって作製されたマウスを対象の抗原で免疫するステップ、および

免疫された動物から細胞を回収するステップ

を包含し、ここで、該細胞は、ヒト軽鎖可変ドメインを含む抗原結合タンパク質を産生する、方法。

【請求項 54】

請求項 28～35 または 50～52 のいずれか一項にしたがって作製されたマウスに由来する細胞または組織。

【請求項 55】

ES 細胞、B 細胞、およびハイブリドーマから選択される、請求項 54 に記載の細胞。

【請求項 56】

ターゲティングベクターであって、以下：

(a) 第 1 のターゲティングアームおよび第 2 のターゲティングアームであって、該第 1 のターゲティングアームおよび該第 2 のターゲティングアームは、ヒトターゲティングアームおよびマウスターゲティングアームから独立して選択され、ここで該ターゲティングアームは、該ベクターを、内因性免疫グロブリン V 領域遺伝子の遺伝子座または改変された免疫グロブリン V 領域遺伝子の遺伝子座へと方向付ける、第 1 のターゲティングアームおよび第 2 のターゲティングアーム；ならびに

(b) ヒト V L 遺伝子セグメントの隣接配列を含む、ターゲティングベクター。

【請求項 57】

前記隣接配列が、ヒト V L 遺伝子セグメントおよび少なくとも 1 つのヒト J 遺伝子セグメントを含む、請求項 56 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 58】

前記隣接配列が、(i) h V 4 - 1 ~ h V 1 - 6 および J 1、(ii) h V 4 - 1 ~ h V 1 - 6 および J 1 ~ J 2、(iii) h V 4 - 1 ~ h V 1 - 6 および J 1 ~ J 3、(iv) h V 4 - 1 ~ h V 1 - 6 および J 1 ~ J 4、(v) h V 4 - 1 ~ h V 1 - 6 および J 1 ~ J 5、(vi) h V 3 - 7 ~ h V 1 - 16、(vii) h V 1 - 17 ~ h V 2 - 30、(viii) h V 3 - 31 ~ h V 2 - 40、および (ix) これらの組合せからなる群より選択される、請求項 57 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 59】

前記第 1 のターゲティングアームおよび前記第 2 のターゲティングアームが、内因性免疫グロブリン遺伝子座または改変された免疫グロブリン遺伝子座における配列と同一である、請求項 56 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 60】

V L 結合タンパク質をコードする核酸構築物であって、該構築物は、重鎖定常領域の遺伝子セグメントに作動可能に連結された、免疫グロブリン軽鎖可変ドメインまたはその一部をコードする遺伝子セグメントを含む、改変された免疫グロブリン遺伝子座を含み、ここで、

免疫グロブリン軽鎖可変ドメインをコードする該遺伝子セグメントは、重鎖定常領域をコードする第 2 の配列と融合した、軽鎖可変ドメインをコードする第 1 の配列を含む再構成されたヌクレオチド配列を形成するように再構成することができ、

該再構成されたヌクレオチド配列は、重鎖定常領域と融合した免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを有するポリペプチドをコードする、核酸構築物。

【請求項 61】

(c) ヒト V L ドメインをコードするヌクレオチド配列を取得するステップ；

(d) ヒト C H 領域をコードする遺伝子とインフレームになった V L 領域配列をコードする該ヌクレオチド配列をクローニングして、ヒト結合タンパク質配列を形成させるステップ；ならびに

(e) 適切な細胞においてヒト抗原結合タンパク質配列を発現させるステップをさらに包含する、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 62】

(a) 請求項 28～35 および 50～52 のいずれか一項にしたがって作製されたマウ

スを対象の抗原で免疫するステップ；

(b) 該マウスに該対象の抗原に対する免疫反応を発生させるステップ；ならびに

(c) 該対象の抗原に高アフィニティーで特異的に結合する、体細胞変異し、クラスス
イッチしているV Lドメインを、該マウスから単離するステップ

を包含する、方法。

【請求項63】

請求項53および61～62のいずれか一項に記載の方法にしたがって作製されたV L
ドメイン。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

一態様では、本明細書で記載されるマウスにおいて作製されるか、または本明細書で記載されるマウスにおいて作製された配列に由来する、抗体またはその抗原結合断片（例えば、Fab、F(ab)₂、scFv）が提供される。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

マウスであって、重鎖定常領域の核酸配列と作動可能に連結した、再構成されていない
軽鎖Vセグメントおよび再構成されていないJセグメントを該マウスの生殖系列に含む、
マウス。

(項目2)

上記再構成されていない軽鎖Vセグメントが、ヒトセグメント、ヒトセグメント、
およびこれらの組合せから選択される、項目1に記載のマウス。

(項目3)

上記重鎖定常領域の核酸配列が、C_H1配列、ヒンジ配列、C_H2配列、C_H3配列、
およびこれらの組合せからなる群から選択される、項目1に記載のマウス。

(項目4)

上記再構成されていない軽鎖Vセグメントおよび上記再構成されていないJセグメント
により、マウス内因性重鎖遺伝子座におけるマウス内因性重鎖Vセグメントおよびマウス
内因性重鎖Jセグメントが置き換えられる、項目1に記載のマウス。

(項目5)

上記再構成されていない軽鎖Vセグメントにより、上記マウス内因性重鎖遺伝子座の、
全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス重鎖Vセグメントが置き換えられる、項目4
に記載のマウス。

(項目6)

上記再構成されていないJセグメントが軽鎖Jセグメントを含み、該軽鎖Jセグメント
により、上記マウス内因性重鎖遺伝子座の、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス
重鎖Jセグメントが置き換えられる、項目4に記載のマウス。

(項目7)

上記再構成されていない軽鎖Vセグメントと上記再構成されていない軽鎖Jセグメント
とが作動可能に連結され、上記マウスが、上記再構成されていない軽鎖Vセグメントと上
記再構成されていない軽鎖Jセグメントとの間で機能的なDセグメントを欠いている、項
目6に記載のマウス。

(項目8)

上記再構成されていない軽鎖Vセグメントがヒトセグメントであり、上記再構成され
ていない軽鎖Jセグメントがヒトセグメントである、項目7に記載のマウス。

(項目 9)

マウス定常領域遺伝子に作動可能に連結したヒト 可変領域を含む再構成された免疫グロブリン遺伝子を上記マウスのゲノムに含む B 細胞を含む、項目 1 に記載のマウス。

(項目 1 0)

上記再構成された免疫グロブリン遺伝子が、マウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に位置する、項目 1 に記載のマウス。

(項目 1 1)

軽鎖定常遺伝子に作動可能に連結したヒト軽鎖 V セグメントおよびヒト軽鎖 J セグメントを上記マウスの生殖系列にさらに含む、項目 1 に記載のマウス。

(項目 1 2)

上記軽鎖定常遺伝子が、マウス軽鎖定常遺伝子である、項目 1 1 に記載のマウス。

(項目 1 3)

上記ヒト軽鎖 V セグメントが、ヒト V セグメントである、項目 1 2 に記載のマウス。

(項目 1 4)

上記マウス軽鎖定常遺伝子が、マウス 軽鎖定常遺伝子である、項目 1 3 に記載のマウス。

(項目 1 5)

マウスであって、免疫グロブリン重鎖定常領域と融合している第 1 のヒト軽鎖可変領域配列を含む第 1 のポリペプチドと、免疫グロブリン軽鎖定常領域と融合している第 2 のヒト軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチドとを含む免疫グロブリンを該マウスの生殖系列から発現する、マウス。

(項目 1 6)

上記第 1 のヒト軽鎖可変領域配列がヒト 可変領域配列を含み、上記第 2 のヒト軽鎖可変領域がヒト 可変領域およびヒト 可変領域から選択される、項目 1 5 に記載のマウス。

(項目 1 7)

上記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト重鎖定常領域およびマウス重鎖定常領域から選択される、項目 1 6 に記載のマウス。

(項目 1 8)

上記免疫グロブリン軽鎖定常領域が、ヒト軽鎖定常領域およびマウス軽鎖定常領域から選択される、項目 1 6 に記載のマウス。

(項目 1 9)

上記第 1 のポリペプチドを、機能的な内因性重鎖 V 遺伝子セグメントを欠く、改変されたマウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座から発現する、項目 1 6 に記載のマウス。

(項目 2 0)

上記第 2 のポリペプチドを、機能的な内因性軽鎖 V 遺伝子セグメントを欠く、改変されたマウス内因性免疫グロブリン軽鎖遺伝子座から発現する、項目 1 9 に記載のマウス。

(項目 2 1)

マウスであって、該マウスの生殖系列におけるマウス内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座で、全てのまたは実質的に全ての機能的なマウス内因性重鎖可変遺伝子セグメントの、少なくとも 6 つ以上の再構成されていない軽鎖 V 遺伝子セグメントおよび 1 または複数の再構成されていない J 遺伝子セグメントによる置き換えを含み、ここで該再構成されていない軽鎖 V 遺伝子セグメントと該 J 遺伝子セグメントとが作動可能に連結されており、ここで該マウスは重鎖 V 遺伝子セグメントに由来する免疫グロブリン重鎖を発現することが不可能であり、ここで該マウスは野生型マウスの脾性 B 細胞集団 (B 2 2 0 ⁺ / I g M ⁺) の少なくとも約 7 5 % のサイズである脾性 B 細胞集団 (B 2 2 0 ⁺ / I g M ⁺) を含む、マウス。

(項目 2 2)

ヒト軽鎖可変ドメインを含む結合タンパク質を生成させるための、上記項目のいずれかに記載のマウスの使用。

(項目 2 3)

抗体を生成させるための、項目 1 から 2 1 のいずれかに記載のマウスの使用。

(項目 2 4)

上記抗体がヒト抗体である、項目 2 3 に記載の使用。

(項目 2 5)

二重特異性抗体を生成させるための、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載のマウスの使用。

(項目 2 6)

項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載のマウスに由来する細胞または組織。

(項目 2 7)

E S 細胞、B 細胞、およびハイブリドーマから選択される、項目 2 6 に記載の細胞。