

【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 01 K 67/027 (2006.01)

C 12 P 21/08 (2006.01)

C 12 N 5/10 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 01 K 67/027 Z N A

C 12 P 21/08

C 12 N 5/00 102

C 12 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_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、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V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可変領域およびヒト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】

E S 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_L 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_L 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む、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 遺伝子セグメント、1 つ以上のヒト V 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 遺伝子セグメント、ヒト J 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_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44に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項47】

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42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48】

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47に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項49】

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47に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項50】

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_H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_H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_H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_H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_H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_H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(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、方法。

【請求項51】

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28～35および50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記全能性細胞が、多能性マウス細胞、マウス胚性幹(ES)細胞または人工多能性マウス細胞である、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

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28～35、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、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 5 4】

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 5 5】

E S 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 5 4 に記載の細胞。

【請求項 5 6】

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 5 7】

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 5 6 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 5 8】

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 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 - 1 6、(vii) h V 1 - 1 7 ~ h V 2 - 3 0、(viii) h V 3 - 3 1 ~ h V 2 - 4 0、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 5 7 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 5 9】

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 5 6 に記載のターゲティングベクター。

【請求項 6 0】

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 6 1】

(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 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 2】

(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、クラスイッヂしている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 6 3】

請求項 5 3 および 6 1 ~ 6 2 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】0 1 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 0】

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、F ab、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10)

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12)

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11に記載のマウス。

(項目13)

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12に記載のマウス。

(項目14)

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13に記載のマウス。

(項目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。

(項目16)

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15に記載のマウス。

(項目17)

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16に記載のマウス。

(項目18)

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16に記載のマウス。

(項目19)

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16に記載のマウス。

(項目20)

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19に記載のマウス。

(項目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。

(項目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、上記項目のいずれかに記載のマウスの使用。

(項目23)

抗体を生成させるための、項目1から21のいずれかに記載のマウスの使用。

(項目24)

上記抗体がヒト抗体である、項目23に記載の使用。

(項目25)

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

(項目26)

項目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。

(項目27)

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26に記載の細胞。