(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-519418
(P2021-519418A)
(43)公表日　令和3年8月10日(2021.8.10)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	N
A01K 67/027	(2006.01)	A01K	67/027	ZNA
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 200 頁）

(21)出願番号　特願2020-551545 (P2020-551545)
(86)(22)出願日　平成31年3月25日 (2019.3.25)
(85)翻訳文提出日　令和2年11月11日 (2020.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/023899
(87)国際公開番号　WO2019/190990
(87)国際公開日　令和1年10月3日 (2019.10.3)
(31)優先権主張番号　62/648,197
(32)優先日　平成30年3月26日 (2018.3.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/689,628
(32)優先日　平成30年6月25日 (2018.6.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１０５９１－６７０７ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード７７７番
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】治療薬を試験するためのヒト化げっ歯類

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたげっ歯類における、ヒトＦｃを含む治療薬のｉｎ　ｖｉｖｏ試験（例えば、遺伝子改変されたげっ歯類における、かかる治療薬の薬物動態及び／または薬力学的特性の試験）に関する方法及び組成物である。いくつかの実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒトＦｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ）を含む抗体を発現する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、完全ヒト抗体（すなわち、ヒト重鎖及びヒト軽鎖（γまたはκ）を有する抗体）を発現する。特定の実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインを含む１つ以上のＦｃ受容体（例えば、胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）、β－２－ミクログロブリンポリペプチド（β２Ｍ）、Ｆｃε受容体１α（ＦｃεＲ１α）、Ｆｃγ受容体１アルファ（ＦｃγＲ１ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）、Ｆｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）、Ｆｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）、Ｆｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ））を含む。そのような受容体の

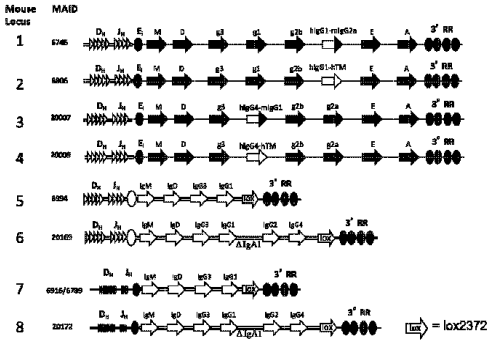


Figure 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト抗体を試験する方法であって、前記抗体をげっ歯類に投与することを含み、前記げっ歯類は、そのゲノム中に、
免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメント、及び／または
（ｂ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ２　C_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、任意選択により、
前記免疫グロブリン重鎖定常領域は、任意選択により、ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、ヒトもしくはげっ歯類C_μ遺伝子セグメント、ヒトもしくはげっ歯類C_δ遺伝子セグメント、ヒトもしくはげっ歯類C_ε遺伝子セグメント、及び／またはヒトもしくはげっ歯類C_α遺伝子セグメントを更に含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記V_H遺伝子セグメント、前記D_H遺伝子セグメント及び前記J_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記C_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結され、
試験される前記ヒト抗体は、前記げっ歯類免疫グロブリン重鎖定常領域に存在するヒトアイソタイプのヒトＣＨ１、ヒトＣＨ２、及びヒトＣＨ３ドメインを含む、前記方法。
【請求項２】
前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つ以上によってコードされる前記ＩｇＧ膜貫通ドメインが、げっ歯類またはヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つ以上によってコードされる前記ＩｇＧ細胞質ドメインが、げっ歯類またはヒトＩｇＧ細胞質ドメインである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
（ａ）前記ＩｇＧ１ドメインが、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされ、
（ｂ）前記ＩｇＧ４ドメインが、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされ、
（ｃ）前記$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメントが、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子であり、
（ｃ）前記$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントが、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨＧ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子であり、
前記ヒト抗体の前記重鎖定常ドメインが、同じ対立遺伝子によってコードされる、請求項１に記載の方法。
【請求項５】

（ａ）前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つが、内因性Ｃγ２ａもしくは Ｃγ２ｃ遺伝子セグメント遺伝子座に位置し、任意選択により、内因性Ｃγ２ａもしくは Ｃγ２ｃ遺伝子セグメントを置き換え、

（ｂ）前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つが、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置し、任意選択により、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを置き換え、

（ｃ）前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置し、任意選択により、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを置き換え、及び／または

（ｄ）前記C_H遺伝子セグメントのうちの１つが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置し、任意選択により、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを置き換える、請求項１に記載の方法。

【請求項６】

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、請求項１に記載の方法。

【請求項７】

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類もしくはヒトイントロンエンハンサー（E_i）、及び／またはげっ歯類もしくはヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類もしくはヒトS_{μ}スイッチ部位、げっ歯類もしくはヒト$S_{\gamma 3}$スイッチ部位、げっ歯類もしくはヒト$S_{\gamma 1}$スイッチ部位、げっ歯類$S_{\gamma 2b}$スイッチ部位、げっ歯類$S_{\gamma 2a}$、げっ歯類$S_{\gamma 2c}$スイッチ部位、ヒト$S_{\gamma 2}$スイッチ部位、ヒト$S_{\gamma 4}$スイッチ部位、げっ歯類もしくはヒトS_{ε}スイッチ部位、及び／またはげっ歯類もしくはヒトS_{α}スイッチ部位を更に含む、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０】

前記V_H遺伝子セグメントがげっ歯類V_H遺伝子セグメントであり、前記D_H遺伝子セグメントがげっ歯類D_H遺伝子セグメントであり、前記J_H遺伝子セグメントがげっ歯類J_H遺伝子セグメントであり、任意選択により、前記げっ歯類V_H遺伝子セグメント、前記げっ歯類D_H遺伝子セグメント及び前記げっ歯類J_H遺伝子セグメントは、内因性げっ歯類遺伝子セグメントである、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１】

前記V_H遺伝子セグメントがヒトV_H遺伝子セグメントであり、前記D_H遺伝子セグメントがヒトD_H遺伝子セグメントであり、前記J_H遺伝子セグメントがヒトJ_H遺伝子セグメントである、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２】

前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置され、任意選択により、前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３】

前記げっ歯類が、そのゲノム中に、

内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、

（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、

（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、

（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、

（ａ）げっ歯類C_{μ}遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、
（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトV_H遺伝子セグメント、前記ヒトD_H遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

【請求項１４】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類C_{μ}遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、
（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトV_H遺伝子セグメント、前記ヒトD_H遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類C_{μ}遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C

$_{H}$２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_{H}$３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたＣ$_{H}$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類Ｃ$_{γ２ｂ}$遺伝子セグメント、
（ｆ）げっ歯類Ｃ$_{γ２ａ}$及び／またはＣ$_{γ２ｃ}$遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類Ｃ$_{ε}$遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類Ｃ$_{α}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント、前記ヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたＣ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

【請求項１６】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント、ヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類Ｃ$_{μ}$遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類Ｃ$_{δ}$遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類Ｃ$_{γ３}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_{H}$１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_{H}$２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_{H}$３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたＣ$_{H}$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類Ｃ$_{γ２ｂ}$遺伝子セグメント、
（ｆ）げっ歯類Ｃ$_{γ２ａ}$及び／またはＣ$_{γ２ｃ}$遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類Ｃ$_{ε}$遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類Ｃ$_{α}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント、前記ヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたＣ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

【請求項１７】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント、ヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＣ$_{μ}$遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトＣ$_{δ}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{γ３}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{γ１}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。

【請求項１８】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、請求項１に記載の方法。
【請求項２１】

前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
免疫グロブリンカッパ（κ）鎖遺伝子座を更に含み、前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、
（１）ヒトＶ$_{κ}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{κ}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、
（２）ヒトＣ$_{κ}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含み、
前記免疫グロブリンκ鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_{κ}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{κ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、前記ヒトＣ$_{κ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、前記免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結され、
試験される前記ヒト抗体が、κ軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置され、任意選択により、前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、前記内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
免疫グロブリンラムダ（λ）鎖遺伝子座を更に含み、前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、
ヒトＶλ遺伝子セグメント、ヒトＪλ遺伝子セグメント及びヒトＣλ遺伝子セグメントを含み、
前記ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントは、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、前記ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、前記ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントに作動可能に連結され、
試験される前記ヒト抗体が、λ軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置され、任意選択により、前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、前記内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
（ａ）ヒト細胞外ドメイン、ヒトもしくはげっ歯類膜貫通ドメイン及びヒトもしくはげっ歯類細胞質ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃＲｎポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、前記ＦｃＲｎ遺伝子座、
（ｂ）ヒトもしくはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座であって、任意選択により、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、前記β２Ｍ遺伝子座、
（ｃ）ヒト細胞外ドメイン、ヒトもしくはげっ歯類膜貫通ドメイン及びヒトもしくはげっ歯類細胞質ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃεＲ１α遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、前記ＦｃεＲ１α遺伝子座、
（ｄ）ヒト細胞外ドメイン、ヒトもしくはげっ歯類膜貫通ドメイン及びヒトもしくはげっ歯類細胞質ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）ポリペプチドをコー

ドする核酸配列を含むＦｃγＲ１ａ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される、前記ＦｃγＲ１ａ遺伝子座、

（ｅ）ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ２ａ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃγＲ２ａ遺伝子座に配置される、前記ＦｃγＲ２ａ遺伝子座、

（ｆ）ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ３ａ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、前記ＦｃγＲ３ａ遺伝子座、

（ｇ）ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ３ｂ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、前記ＦｃγＲ３ｂ遺伝子座、及び／または

（ｈ）ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ２ｃ遺伝子座であって、任意選択により、前記ＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする前記核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、前記ＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を更に含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６】

前記げっ歯類が、マウスである、先行請求項のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２７】

げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメイン及びげっ歯類細胞質ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座を含む、前記げっ歯類。

【請求項２８】

げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメイン及びげっ歯類細胞質ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、前記げっ歯類。

【請求項２９】

前記投与されたヒト抗体の治療有効性を測定することを更に含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０】

複数の用量の前記ヒト抗体を投与することと、前記ヒト抗体の各用量の治療有効性、安全性、及び／または忍容性を決定することと、を更に含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３１】

前記げっ歯類によって前記ヒト抗体に対して引き起こされた免疫応答を測定することを更に含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０１８年３月２６日出願の米国仮特許出願第６２／６４８，１９７号、及び２０１８年６月２５日出願の米国仮特許出願第６２／６８９，６２８号の優先権の利益を主張するものであり、その各々は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、当該配列表は、その全体が参照により本明細書に援用される。２０１９年３月２０日に作成された当該ＡＳＣＩ

Ｉのコピーの名称は、ＲＰＢ－０１９２５＿（２８７４４－０１９２５）＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズは、１２，００８バイトである。

【背景技術】

【０００３】

治療薬の安全性、有効性及び薬物動態特性は、通常、かかる薬物をヒトに投与される前に、動物モデルで試験される。そのような前臨床試験において、非ヒト霊長類などの大型動物の使用は高価であり、適切な疾患モデルを利用できないことが多く、かかる動物の薬効試験における有用性は限られている。

【０００４】

げっ歯類は、小型であり、生理学的に十分に特徴付けられていることから、治療薬の前臨床試験の動物モデルとして長く使用されている。更に、げっ歯類は、十分確立された技術を使用することで、遺伝子改変が非常に行いやすく、そのため、大型の哺乳動物では利用できない疾患モデルが、げっ歯類では多く利用可能である。しかしながら、抗体及びＦｃ融合タンパク質などの複雑な治療薬は、げっ歯類の場合とヒトの場合では異なる挙動をすることがよくある。例えば、そのような治療薬は、げっ歯類に投与された場合とヒトに投与された場合では、極めて異なる薬物動態特性を示すことが多く、複雑な治療薬のヒトにおける安全性、有効性及び最適用量の予測因子としてのげっ歯類モデルの有用性は限られている。これは、当該動物モデルの前臨床試験における有用性を下げることになる。

【０００５】

したがって、複雑な治療薬の正確な前臨床試験を、当該治療薬のヒト患者における特性をより予測できる結果をもたらすげっ歯類において行うことができる、新しい動物モデル及び方法が極めて必要とされている。

【発明の概要】

【０００６】

本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）における、ヒトＦｃを含む治療薬のｉｎ　ｖｉｖｏ試験（例えば、かかる治療薬の薬物動態及び／または薬力学的特性ならびに投与レジメンの試験）に関する方法及び組成物である。

【０００７】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト抗体及び／またはヒトＦｃ融合タンパク質の投与が、減少した抗ヒトＦｃ免疫応答（例えば、マウスにおけるマウス抗ヒト抗体応答またはＭＡＨＡ応答）を誘導する、遺伝子改変されたげっ歯類である。いくつかの実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、ヒトＦｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ）を含む抗体を発現する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、完全ヒト抗体（すなわち、ヒト重鎖及びヒト軽鎖（γまたはκ鎖）を有する抗体）を発現する。

【０００８】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、Ｆｃ融合タンパク質または抗体と相互作用する１つ以上のヒト化または部分ヒト化Ｆｃ受容体を、ヒト患者のＦｃ受容体とかかるＦｃ融合タンパク質または抗体との相互作用の仕方を反映するように発現する、げっ歯類である。したがって、特定の実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインを含む１つ以上のＦｃ受容体（例えば、胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）、β－２－ミクログロブリンポリペプチド（β２Ｍ）、Ｆｃε受容体１α（ＦｃεＲ１α）、Ｆｃγ受容体１アルファ（ＦｃγＲ１ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）、Ｆｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）、Ｆｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）、Ｆｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ））を含む。そのような受容体の膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ヒトまたは非ヒト（例えば、ラットまたはマウスなどのげっ歯類）であり得る。

【０００９】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、遺伝子改変された免疫

グロブリン重鎖（ＩｇＨ）遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）及びげっ歯類ＥＳ細胞である。特定の実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、（ｉ）１つ以上のV_H遺伝子セグメント、１つ以上のD_H遺伝子セグメント及び１つ以上のJ_H遺伝子セグメント（例えば、ラットまたはマウスのV_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメント）を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ヒトまたはげっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びヒトまたはげっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードする１つ以上のC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常領域中の全てのC_H遺伝子セグメントは、ヒトである。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される。特定の実施形態では、この遺伝子座は、内因性げっ歯類免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、げっ歯類の免疫グロブリン重鎖遺伝子座内のヒトC_HによってコードされたＦｃとアイソタイプが一致するヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質は、かかるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。例えば、いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ１抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ１定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ２抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ２定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ３抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ３定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ４抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ４定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、κ軽鎖を有するヒト抗体は、ヒトκ軽鎖を有する抗体を発現する、例えば、ヒトκ定常ドメインを有する抗体を発現する、またはヒトκ可変及び定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、λ軽鎖を有するヒト抗体は、ヒトλ軽鎖を有する抗体を発現する、例えば、ヒトλ定常ドメインを有する抗体を発現する、またはヒトλ可変及び定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１０】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、遺伝子改変された免疫グロブリンカッパ（Ｉｇκ）鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ遺伝子座は、（１）１つ以上のヒト$V_κ$遺伝子セグメント及び１つ以上のヒト$J_κ$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、（２）ヒト$C_κ$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンκ鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒト$V_κ$遺伝子セグメント及びヒト$J_κ$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、$C_κ$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結される。特定の実施形態では、この遺伝子座は、内因性げっ歯類免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ヒトκ鎖を含むヒト抗体は、かかるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１１】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、遺伝子改変された免疫グロブリンラムダ（Ｉｇλ）鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス

）である。特定の実施形態では、Ｉｇλ遺伝子座は、１つ以上のヒトＶλ遺伝子セグメント、１つ以上のヒトＪλ遺伝子セグメント及び１つ以上のＣλ遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＪλ遺伝子セグメント及びＣλ遺伝子セグメントは、１つ以上のＪλ－Ｃλクラスターとして配列される。いくつかの実施形態では、ヒトＪλ遺伝子セグメント及びＣλ遺伝子セグメントは、ヒトＪλ遺伝子セグメントが１つ以上のＣλ遺伝子セグメントの上流にまとまって配置されるように配列される。いくつかの実施形態では、ヒトＪλ遺伝子セグメント及びＣλ遺伝子セグメントは、ヒトＪλ遺伝子セグメント及びＣλ遺伝子セグメントのいくつかが１つ以上のＪλ－Ｃλクラスターとして配列され、他のＪλ遺伝子セグメントが１つ以上のＣλ遺伝子セグメントの上流にまとまって配置されるように配列される。いくつかの実施形態では、ヒトＶλ遺伝子セグメント及びヒトＪλ遺伝子セグメントは、げっ歯類が、ヒトＶλ遺伝子セグメント及びヒトＪλ遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、Ｃλ遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、ヒトＣλ遺伝子セグメントに作動可能に連結される。特定の実施形態では、この遺伝子座は、内因性げっ歯類免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ヒトλ鎖を含むヒト抗体は、かかるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１２】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、遺伝子改変された胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。特定の実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類またはヒト膜貫通ドメイン、及びげっ歯類またはヒト細胞質ドメインを含むＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列を含む。特定の実施形態では、この遺伝子座は、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、そのゲノム中に、ヒトβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、ヒトβ２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１３】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類またはヒト膜貫通ドメイン及びげっ歯類またはヒト細胞質ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１４】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類またはヒト膜貫通ドメイン及びげっ歯類またはヒト細胞質ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ１ａ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ　α鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類は、機能性ＦｃＲ　γ鎖を更に含む。特定の実施形態では、機能性ＦｃＲ　γ鎖は、げっ歯類ＦｃＲ　γ鎖（例えば、遺伝子改変されたげっ歯類にとって内因性のＦｃＲ　γ鎖）である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試

験するための動物モデル及び方法である。

【００１５】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ２ａ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ２ａ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ　α鎖遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１６】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｂ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ２ｂ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ　α鎖遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１７】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ３ａ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ３ａ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ　α鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類は、機能性ＦｃＲ　γ鎖を更に含む。特定の実施形態では、機能性ＦｃＲ　γ鎖は、げっ歯類ＦｃＲ　γ鎖（例えば、遺伝子改変されたげっ歯類にとって内因性のＦｃＲ　γ鎖）である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１８】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ３ｂ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ３ｂ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ　α鎖遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００１９】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列を含む遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｃ　α鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ２ｃ　α鎖ポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ　α鎖遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかるげっ歯類を使用してヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための動物モデル及び方法である。

【００２０】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、本明細書で提供される遺伝子改変された遺伝子座の組み合わせを含む、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座、本明細書で

提供される遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたβ２Ｍ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座、及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座から選択される１つ以上の遺伝子改変された遺伝子座を含む。特定の実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座、ならびに本明細書で提供される遺伝子改変されたβ２Ｍ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたβ２Ｍ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座、及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を含む。

【００２１】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質（例えば、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質）を試験する方法であって、当該治療用タンパク質を、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の１つ以上の薬物動態特性を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬物動態パラメーターには、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の治療有効性（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の疾患症状を軽減または排除する能力）を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の安全性（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の有害作用をもたらす程度）を測定することを更に含む。特定の実施形態では、方法は、治療用タンパク質が、げっ歯類において、１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を誘導する程度（例えば、治療用タンパク質が抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を誘導する程度）を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療用タンパク質の投与が、げっ歯類において、抗ヒトＦｃ免疫応答を誘導する程度を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、治療用タンパク質の投与レジメンの安全性及び／または有効性を評価することを更に含む。

【００２２】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質（例えば、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質）を試験するための動物モデルである。いくつかの実施形態では、動物モデルは、治療用タンパク質を、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）に投与することを含む。いくつかの実施形態では、動物モデルは、投与された治療用タンパク質の１つ以上の薬物動態特性を測定する

ことを更に含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬物動態パラメーターには、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、動物モデルは、投与された治療用タンパク質の治療有効性（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の疾患症状を軽減または排除する能力）を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、動物モデルは、投与された治療用タンパク質の安全性（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の有害作用をもたらす程度）を測定することを更に含む。特定の実施形態では、動物モデルは、治療用タンパク質が、げっ歯類において、１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を誘導する程度（例えば、治療用タンパク質が抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を誘導する程度）を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、動物モデルは、治療用タンパク質の投与が、げっ歯類において、抗ヒトＦｃ免疫応答を誘導する程度を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、動物モデルは、治療用タンパク質の投与レジメンの安全性及び／または有効性を評価することを更に含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、投与された治療薬は、本明細書で提供されるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。いくつかの実施形態では、投与されるヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質は、本明細書で提供されるげっ歯類の遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座内のヒトC_HによってコードされたＦｃドメインのアイソタイプ及び／またはアロタイプと一致するアイソタイプ及び／またはアロタイプを有する。いくつかの実施形態では、げっ歯類の免疫グロブリン重鎖遺伝子座内のヒトC_HによってコードされたＦｃとアイソタイプが一致するヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質は、かかるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。例えば、いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ１抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ１定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ２抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ２定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ３抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ３定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇＧ４抗体は、ヒト可変ドメイン及びヒトＩｇＧ４定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、κ軽鎖を有するヒト抗体は、ヒトκ軽鎖を有する抗体を発現する、例えば、ヒトκ定常ドメインを有する抗体を発現する、またはヒトκ可変及び定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、λ軽鎖を有するヒト抗体は、ヒトλ軽鎖を有する抗体を発現する、例えば、ヒトλ定常ドメインを有する抗体を発現する、またはヒトλ可変及び定常ドメインを有する抗体を発現する、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ１抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ１　CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ４抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ４　CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇκ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇλ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座を含む。

【００２４】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される遺伝子改変された遺伝子座のうちの１つ以上を含むげっ歯類細胞（例えば、ＥＳ細胞、免疫細胞、内皮細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、好酸球、マスト

細胞及び好塩基球）である。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類細胞（例えば、げっ歯類ＥＳ細胞）は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類細胞（例えば、げっ歯類ＥＳ細胞）は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類細胞（例えば、げっ歯類ＥＳ細胞）は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座、ならびに本明細書で提供される遺伝子改変されたβ２Ｍ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類細胞（例えば、げっ歯類ＥＳ細胞）は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたβ２Ｍ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座、及び／または本明細書で提供される遺伝子改変されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を含む。

【００２５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）及びげっ歯類ＥＳ細胞（例えば、ラットまたはマウスＥＳ細胞）を作製する方法である。特定の実施形態では、方法は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）またはげっ歯類ＥＳ細胞（例えば、ラットまたはマウスＥＳ細胞）のゲノムを、本明細書で提供される遺伝子改変された遺伝子座のうちの１つ以上を含むように遺伝子改変することを含む。

【図面の簡単な説明】

【００２６】

【図１Ａ】正確な縮尺ではないが、本明細書で提供される特定の例示的な実施形態による例示的な改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座の概略図を示す。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座１は、５’から３’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、ｉｍｇｔ．ｏｒｇ，Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔ．，１８，１００－１１６（２００１）、及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｇ．，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ＦａｃｔｓＢｏｏｋ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，４５８ ｐａｇｅｓ（２００１）を参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、マウスC_μ遺伝子セグメントと、マウスC_δ遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、ヒトＩｇＧ１細胞外ドメインならびにマウスＩｇＧ２ａ膜貫通及び細胞質ドメインをコードするハイブリッドC_H遺伝子セグメントと、マウスC_ε遺伝子セグメントと、マウスC_α遺伝子セグメントと、マウス３’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座２は、５’から３’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、ｉｍｇｔ．ｏｒｇ，Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔ．，１８，１００－１１６（２００１）、及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎ

c，G.，The Immunoglobulin FactsBook，Academic Press，London，458 pages（2001）を参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、マウスC_{μ}遺伝子セグメントと、マウスC_{δ}遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント（IgG1細胞外及び膜貫通／細胞質をコードする配列はいずれもヒト）と、マウスC_{ε}遺伝子セグメントと、マウスC_{α}遺伝子セグメントと、マウス3’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座3は、5’から3’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なV、D、及びJ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、imgt.org，Lefranc，M.－P.，Exp.Clin.Immunogenet.，18，100－116（2001）、及びLefranc，M.－P.and Lefranc，G.，The Immunoglobulin FactsBook，Academic Press，London，458 pages（2001）を参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、マウスC_{μ}遺伝子セグメントと、マウスC_{δ}遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒトIgG4細胞外ドメインならびにマウスIgG1膜貫通及び細胞質ドメインをコードするハイブリッドC_H遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、マウスC_{ε}遺伝子セグメントと、マウスC_{α}遺伝子セグメントと、マウス3’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座4は、5’から3’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なV、D、及びJ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、imgt.org，Lefranc，M.－P.，Exp.Clin.Immunogenet.，18，100－116（2001）、及びLefranc，M.－P.and Lefranc，G.，The Immunoglobulin FactsBook，Academic Press，London，458 pages（2001）を参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、マウスC_{μ}遺伝子セグメントと、マウスC_{δ}遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメント（IgG4細胞外及び膜貫通／細胞質ドメインをコードする配列はいずれもヒト）と、マウス$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、マウス$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、マウスC_{ε}遺伝子セグメントと、マウスC_{α}遺伝子セグメントと、マウス3’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座5は、5’から3’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なV、D、及びJ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、imgt.org，Lefranc，M.－P.，Exp.Clin.Immunogenet.，18，100－116（2001）、及びLefranc，M.－P.and Lefranc，G.，The Immunoglobulin FactsBook，Academic Press，London，458 pages（2001）を参照されたい）と、ヒトイントロンエンハンサーと、ヒトC_{μ}遺伝子セグメントと、ヒトC_{δ}遺伝子セグメントと、ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、マウス3’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座6は、5’から3’の順に、ヒト可変領域（ヒトV_H、ヒトD_H、及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なV、D、及びJ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、imgt.org，Lefranc，M.－P.，Exp.Clin.Immun

ｏｇｅｎｅｔ．，１８，１００－１１６（２００１）、及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｇ．，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ＦａｃｔｓＢｏｏｋ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，４５８ ｐａｇｅｓ（２００１）を参照されたい）と、ヒトイントロンエンハンサーと、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントと、マウス３’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座７は、５’から３’の順に、マウス可変領域（マウスＶ$_{H}$、マウスＤ$_{H}$、及びマウスＪ$_{H}$遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、マウスＶ$_{H}$遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、ｉｍｇｔ．ｏｒｇを参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、マウス３’調節領域と、を含む。示されるように、例示的なマウス重鎖遺伝子座８は、５’から３’の順に、マウス可変領域（マウスＶ$_{H}$、マウスＤ$_{H}$、及びマウスＪ$_{H}$遺伝子セグメントを含み、簡潔さのために、マウスＶ$_{H}$遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、ｉｍｇｔ．ｏｒｇを参照されたい）と、マウスイントロンエンハンサーと、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントと、ヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントと、マウス３’調節領域と、を含む。示されていないが、これらの実施形態における遺伝子座は、機能性マウスＡｄａｍ６遺伝子（例えば、Ａｄａｍ６ａ及び／またはＡｄａｍ６ｂ）を含む。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図１Ｂ】正確な縮尺ではないが、実施例１．１に記載されるように、図１Ａに示される例示的な改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座５を生成するための例示的な方法の概略図を示す。簡潔さのために、ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント及びマウスＡｄａｍ６遺伝子は、いずれの概略図にも示されていない。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図１Ｃ】正確な縮尺ではないが、実施例１．１に記載されるように、図１Ａに示される例示的な改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座６を生成するための例示的な方法の概略図を示す。簡潔さのために、ヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメント及びマウスＡｄａｍ６遺伝子は、いずれの概略図にも示されていない。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図１Ｄ】正確な縮尺ではないが、実施例１．２に記載されるように、図１Ａに示される例示的な改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座７を生成するための例示的な方法の概略図を示す。簡潔さのために、マウスＶ$_{H}$遺伝子セグメントは、いずれの概略図にも示されていない。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図１Ｅ】正確な縮尺ではないが、実施例１．２に記載されるように、図１Ａに示される例示的な改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座８を生成するための例示的な方法の概略図を示す。簡潔さのために、マウスＶ$_{H}$遺伝子セグメントは、いずれの概略図にも示されていない。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図２Ａ】正確な縮尺ではないが、本明細書で提供される特定の例示的な実施形態による

例示的な改変された免疫グロブリン軽鎖遺伝子座の概略図を示す。上の例示的な概略図は、ヒト可変領域と、マウスイントロンエンハンサーと、ヒトCκ定常領域遺伝子セグメントと、マウス3’エンハンサーと、を含む、Igκ遺伝子座を示す。下の例示的な概略図は、Vλ遺伝子セグメントと、ヒトJλ－Cλタンデムペアと、ヒトJλ7及びマウスCλ1遺伝子セグメントと、ヒトエンハンサー1、2、及び3と、マウス3’エンハンサーと、を含む、Igλ遺伝子座を示す。特に指定のない限り（例えば、loxp部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図2B】正確な縮尺ではないが、実施例1．3に記載されるように、図2Aに示される例示的な改変された免疫グロブリンカッパ鎖遺伝子座を生成するための例示的な方法の概略図を示す。特に指定のない限り（例えば、loxp部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図3A】hVs－hIgM－hIgD－hIgG3－hIgG1マウス（遺伝子座5）、VELOCIMMUNE（登録商標）マウスの血清中、及び正常なヒト血清中に存在するマウスIgG、マウスIgM、ヒトIgM、ヒトIgG1及びヒトIgG3のレベルを示す。

【図3B】hVs－hIgM－hIgD－hIgG3－hIgG1マウス（遺伝子座5）及びVELOCIMMUNE（登録商標）マウスにおける対立遺伝子の利用状態及び対立遺伝子排除の存在を示すために、hIgM対mIgM及びhIgD対mIgDについてのFACSプロットを示す。

【図3C】示されるマウスの血清中に存在するマウスIgG、マウスIgM、ヒトIgM、ヒトIgG1及びヒトIgG4のレベルを示す。

【図3D】示されるマウスにおける、ヒトIgG4抗体を注射してから0日目及び34日目のマウス抗ヒト抗体の濃度を示す。

【図3E】示されるマウスにおける、ヒトIgG4抗体の注射後から最初の34日間のヒトIgG4抗体の濃度を示す。

【図4】正確な縮尺ではないが、実施例3に記載されるように、例示的な改変されたFcRn遺伝子座を生成するための例示的な方法の概略図を示す。特に指定のない限り（例えば、loxp部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図5】正確な縮尺ではないが、実施例3に記載されるように、例示的な改変されたFcRn及びβ2M遺伝子座を含むマウスを生成するための例示的な方法の概略図を示す。特に指定のない限り（例えば、loxp部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図6】例示的な改変されたFcRn及びβ2M遺伝子座を含むマウスによるヒト抗体の抗体クリアランスを、野生型マウスと比較して示す（抗体濃度として示される）。

【図7】正確な縮尺ではないが、実施例4に記載されるように、例示的な改変されたFcγR1α（図中、FCGR1と示される）、FcγRIIIa、FcγRIIa、FcγRIIc、FcγRIIb、FcγRIIIb及び重鎖遺伝子座を含むマウスを生成するための例示的な方法の概略図を示す。塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。

【図8A】ヒト高親和性FcγR及びヒト低親和性FcγRならびにヒト重鎖定常領域を保有するマウスにおける、マウスIgD対マウスIgM、ヒトIgD対ヒトIgMの利用状態を示す、FACSプロットを示す。

【図8B】ヒト高親和性FcγR及びヒト低親和性FcγRならびにヒト重鎖定常領域を保有するマウスの脾臓中に存在するT細胞（mCD3ポジティブ）及びB細胞（mCD19ポジティブ）の数またはパーセンテージを、野生型マウスと比較して示す。

【図8C】ヒト高親和性FcγR及びヒト低親和性FcγRならびにヒト重鎖定常領域を保有するマウスにおけるヒトIgM、ヒトIgG1及びヒトIgG3の血清中濃度を、正

常なヒト血清と比較して示す。
【図９】正確な縮尺ではないが、実施例５に記載されるように、例示的な改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含むマウスを生成するための例示的な方法の概略図を示す。特に指定のない限り（例えば、ｌｏｘｐ部位などについて）、塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。
【図１０】左パネルには、ヒト化ＦｃεＲ１αが、本明細書で開示されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を含む例示的なマウスの好塩基球の表面上に発現していることを示す、ＦＡＣＳプロットを示す。右パネルの図は、本明細書で開示されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を含むマウスの脾臓中に存在するマウスまたはヒトＦｃεＲ１α＋好塩基球のパーセンテージを、野生型マウスと比較して示す。
【図１１】本明細書で提供される例示的なヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座が機能的であることを示す。ヒトアレルゲン特異的ＩｇＥまたは陰性対照としてのＩｇＧのいずれかの耳への皮内注射によってマウスを感作した。１日後、エバンスブルー色素で希釈したアレルゲンを静脈内注射して、マウスを抗原刺激した。マスト細胞の脱顆粒の指標として、エバンスブルー色素の耳内溢出を測定した。ヒトＩｇＥは、マウスＦｃεＲ１に結合しないので、ヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を含むマウスにおける応答は、機能性ＦｃεＲ１αが産生されたことを示す。
【図１２】本明細書で提供される例示的なヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座が機能的であることを示す。ヒトアレルゲン特異的ＩｇＥのＩＶ注射によってマウスを感作した。１日後、アレルゲンのＩＶ注射によって、マウスを抗原刺激し、注射後４時間にわたって、温度変化をモニターした。体温の低下は、全身性アナフィラキシーの指標である。
【図１３】正確な縮尺ではないが、実施例６に記載されるように、例示的なヒト化ＦｃＲｎ、β２Ｍ、ＦｃεＲ１α、ＦｃγＲ１α（図中、ＦＣＧＲ１と示される）、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩｂ、重鎖定常領域遺伝子座、及び重鎖可変領域遺伝子座を含むマウスを生成するための例示的な方法の概略図を示す。簡潔さのために、遺伝子座Ｆ及びＦ’では、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、参照により本明細書に援用される、ｉｍｇｔ．ｏｒｇ，Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔ．，１８，１００－１１６（２００１）、及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｇ．，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ＦａｃｔｓＢｏｏｋ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，４５８ ｐａｇｅｓ（２００１）を参照されたい。塗りつぶされていない図形及び二重線は、ヒト配列を表し、塗りつぶされた図形及び一重線は、マウス配列を表す。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
概要
本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたげっ歯類における、ヒトＦｃを含む治療薬のｉｎ ｖｉｖｏ試験（例えば、遺伝子改変されたげっ歯類における、かかる治療薬の薬物動態及び／または薬力学的特性ならびに投与レジメンの試験）に関する方法及び組成物である。いくつかの実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒトＦｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１ Ｆｃ、ヒトＩｇＧ２ Ｆｃ、ヒトＩｇＧ３ Ｆｃ、ヒトＩｇＧ４ Ｆｃ）またはヒト軽鎖定常領域を含む抗体を発現する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、完全ヒト抗体（すなわち、ヒト重鎖及びヒト軽鎖（γまたはκ鎖）を有する抗体）を発現する。特定の実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインを含む１つ以上のＦｃ受容体（例えば、胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）、β－２－ミクログロブリンポリペプチド（β２Ｍ）、Ｆｃε受容体１α（ＦｃεＲ１α）、Ｆｃγ受容体１アルファ（ＦｃγＲ１ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）、Ｆｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）、Ｆｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）、Ｆｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）、Ｆｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ））を含む。そのような受容体の膜貫

通ドメイン及び細胞質ドメインは、ヒトまたは非ヒト（例えば、げっ歯類）であり得る。

【００２８】

治療用ヒト抗体及びヒトＦｃ融合タンパク質などの、ヒトＦｃを含む治療薬は、典型的に、ヒトに投与される前に、非ヒト種で試験される。そのような薬剤は、非ヒト霊長類または他の比較的大型の哺乳動物において試験されることが多いが、そのような試験は、高価であり、医薬品開発者にとって大きな経済的負担となっている。更に、非ヒト霊長類及び他の比較的大型の哺乳動物は、遺伝子改変に適さないことが多く、かかる生物で利用できる疾患モデルは限られている。

【００２９】

対照的に、げっ歯類種（例えば、ラット及びマウス）は、小型であり、生理学が十分に特徴付けられており、遺伝子改変に適していることから、治療用抗体及びＦｃ融合タンパク質を試験するための簡便な動物モデルである。残念ながら、ヒトＦｃ領域を含む薬剤は、先行技術のげっ歯類に投与された場合とヒトに投与された場合では、極めて異なる薬物動態及び薬力学的特性を示すことが多い。例えば、ヒトＦｃ領域を含む治療薬が従来のげっ歯類に投与された場合、Ｆｃ領域内のヒト配列は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）免疫系によって異物と認識されることがよくある。結果として、げっ歯類は、投与された治療薬に対する免疫応答（マウス抗ヒト応答またはＭＡＨＡとして知られている）を引き起こし得、これは、投与された薬剤の薬物動態及び薬力学的特性に影響する。更に、治療薬のヒトＦｃ領域は、げっ歯類のげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｆｃ受容体と、患者のヒトＦｃ受容体とでは、異なる相互作用をすることがあり、これもまた、投与された薬剤の薬物動態及び薬力学的特性に影響を与え得る。このように、従来のげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）モデルは、ヒトＦｃを含む治療薬に対するヒト治療応答の予測因子として十分でないことが多い。そのため、ヒト免疫グロブリン遺伝子座領域（例えば、図１及び２の遺伝子座を参照）を有するマウスは、ＭＡＨＡ応答を減少または排除するのに有益である。

【００３０】

薬物に特異的に結合することができる分子を有することは、研究及び診断目的に非常に有用である。マウス可変及びヒト定常（例えば、図１Ａ中のマウス遺伝子座８）を含むマウスの生成は、薬物がヒトモノクローナル抗体である場合、抗薬物抗体を作製するための方法に改善をもたらす。マウスにヒト抗体を注射することによって引き起こされるあらゆるＭＡＨＡ応答は、抗体の可変領域に向けられる。これにより、抗体の定常領域に対するバックグラウンド応答が排除され、薬物特異的抗体の作製がより効率的になる。

【００３１】

本明細書で提供されるのは、治療用途のヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質の開発、スクリーニング及び試験のためのｉｎ　ｖｉｖｏ系である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃを含む治療薬の投与後のげっ歯類抗ヒト免疫応答が減少した、遺伝子改変されたげっ歯類である。本明細書で示されるように、これは、投与される抗体またはＦｃ融合タンパク質に存在するＦｃと一致するヒトＦｃを発現するように遺伝子改変されたげっ歯類の使用を介して達成することができる。そのようなマウスは、例えば、ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域を全体的または部分的にコードする核酸配列（例えば、ＩｇＧ　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3）を、内因性非ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域遺伝子セグメントの対応する部分をコードする配列の代わりに挿入することにより、作製することができる。そのような動物は、ヒトＦｃを「自己」タンパク質として認識し、したがって、投与されるヒトＦｃ含有治療薬に対する免疫応答を発現する可能性が低くなる。

【００３２】

加えて、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト患者によって発現されるＦｃ受容体と同様にヒトＦｃと相互作用することが可能なＦｃ受容体を発現する、遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）である。例えば、特定の実施形態では、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類は、少なくともヒト細胞外ドメインを有する１つ以上のＦｃ受容体を発現する（例えば、膜貫通ドメイン及び細胞質ド

メインは、ヒトまたはげっ歯類のいずれであってもよい）。したがって、特定の実施形態では、本明細書で提供されるマウスは、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃＲｎ、ヒトもしくは部分的ヒトβ２Ｍ、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃεＲ１α、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ１ａ、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ２ａ、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ２ｂ、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ３ａ、ヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ３ｂ、及び／またはヒトもしくは部分的ヒトＦｃγＲ２ｃを発現する。したがって、そのようなマウスは、完全非ヒトＦｃ受容体を含むげっ歯類と比較して、ヒト患者のヒトＦｃ応答をより正確に再現することが可能である。

【００３３】

ゆえに、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、抗原に対する特異性及び／または親和性だけでなく、免疫系の内部環境内におけるエフェクター機能の評価を介した、選択される抗体の関連する生物学的機能全体に基づいて、治療用ヒト抗体及びＦｃ融合タンパク質の開発、選択及び試験を行うための新規ｉｎ　ｖｉｖｏ系を提供する。このように、ヒト治療薬候補は、個別に評価される個々の成分のみに基づいた予想因子ではなく、関連する生物学的応答（例えば、細胞応答）について分子全体レベルで評価された治療可能性に基づいて、開発及び選択することができる。したがって、本明細書で提供されるげっ歯類は、特に、ｉｎ　ｖｉｖｏでの臨床的なヒト治療用抗体機能の予測により適した系を提供する。

【００３４】

定義

「ａ」及び「ａｎ」という冠詞は、その冠詞の文法上の対象が１つまたは１つより多いこと（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用される。例として、「要素（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素または１つより多い要素を意味する。

【００３５】

「アミノ酸」という用語は、天然であれ合成であれ、アミノ官能基と酸官能基の両方を含み、天然アミノ酸高分子中に含まれることが可能である、全ての分子を包含することが意図される。例示的なアミノ酸には、天然アミノ酸；その類似体、誘導体及び同族体；バリアント側鎖を有するアミノ酸類似体；ならびに前述のいずれかのいずれかの全ての立体異性体が含まれる。

【００３６】

本明細書で使用されるとき、「抗体」という用語は、インタクト抗体及びその抗原結合断片の両方を指し得る。インタクト抗体は、ジスルフィド結合によって相互に接続された少なくとも２つの重鎖（Ｈ）と２つの軽鎖（Ｌ）を含む、糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変ドメイン及び重鎖定常ドメインを含む。各軽鎖は、軽鎖可変ドメイン及び軽鎖定常ドメインを含む。重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変性のドメインに更に細かく分けることができ、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる保存性の高い領域に挟まれている。各重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、３つのＣＤＲ及び４つのＦＲから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端へ、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順に並んでいる。重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。

【００３７】

抗体の「抗原結合断片」及び「抗原結合部分」という用語は、本明細書で使用されるとき、抗原に結合する能力を保持している、抗体の１つ以上の断片を指す。抗体の「抗原結合断片」という用語に包含される結合断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ、Ｆｄ、一本鎖抗体、単離ＣＤＲＨ３、及びインタクト抗体の可変ドメインの少なくとも一部分を保持している他の抗体断片が挙げられる。これらの抗体断片は、従来の組み換え及び／または酵素技術を使用して得ることができ、インタクト抗体と同じ方法で抗原結合のスクリーニングを行うことができる。

【００３８】

本明細書で使用されるとき、「血漿中濃度対時間曲線下面積」または「ＡＵＣ」という

用語は、治療薬の投与後の消失の速度及び程度を指す。いくつかの実施形態では、ＡＵＣは、１２、１８、２４、３６、４８、もしくは７２時間などの特定の期間にわたって、または曲線の傾きに基づく外挿を使用した無限時間にわたって決定される。本明細書で特に指定されない限り、ＡＵＣは、無限時間（AUC_{INF}）で決定される。ＡＵＣはまた、１回当たりの投与量に基づいて算出することもできる。他の多くのＰＫパラメーターと同様に、ＡＵＣの決定は、個々の動物、または動物の集団（この場合、平均が算出される）で実施され得る。

【００３９】

本明細書で使用されるとき、「クリアランス率」または「ＣＬ」という用語は、薬物を消失させる身体能力の尺度を指し、経時的に薬物が除去される血漿の容量で表される。

【００４０】

再構成されていない可変領域及び／または再構成されていない可変領域遺伝子セグメントに「由来する」再構成された可変領域遺伝子に関して使用される場合の「由来する」という文言は、その再構成された可変領域遺伝子の配列が、当該可変ドメインを発現する遺伝子を形成するように再構成された再構成されていない可変領域遺伝子セグメントのセットまで遡ることができることを指す（該当する場合、スプライシングの違い及び体細胞変異を考慮する）。例えば、体細胞変異を受けた再構成された可変領域遺伝子は、同じく、再構成されていない可変領域遺伝子セグメントに由来する。内因性遺伝子座がユニバーサル軽鎖または重鎖遺伝子座で置き換えられているいくつかの実施形態では、「由来する」という用語は、その配列の起源が、当該配列が体細胞変異を受けていたとしても、当該再構成された遺伝子座まで遡ることができることを示す。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、「内因性遺伝子」または「内因性遺伝子セグメント」という文言は、本明細書に記載されるような破壊、欠失、置換、変更、または改変を導入する前の親または参照生物にみられた遺伝子または遺伝子セグメントを指す。いくつかの実施形態では、参照生物は、野生型生物である。いくつかの実施形態では、参照生物は、操作された生物である。いくつかの実施形態では、参照生物は、実験室で飼育された生物である（野生型であるか、操作されたかにかかわらない）。

【００４２】

「生体内回収率」または「ＩＶＲ」という用語は、観察されたピーク活性から投与前レベルを差し引き、次いで、投与量で除算した、増分回収率（Ｋ値）を指す。ＩＶＲはまた、パーセンテージ基準で算出することもできる。平均ＩＶＲが動物集団で決定されてもよいし、または個々のＩＶＲが個々の動物で決定されてもよい。

【００４３】

本明細書で使用されるとき、「遺伝子座」という用語は、一連の関連する遺伝子エレメント（例えば、遺伝子、遺伝子セグメント、調節エレメント）を含有する、染色体上の位置を指す。例えば、再構成されていない免疫グロブリン遺伝子座は、免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントと、１つ以上の免疫グロブリン定常領域遺伝子と、Ｖ（Ｄ）Ｊ組み換え及び免疫グロブリン発現を誘導する関連調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、スイッチエレメントなど）と、を含み得る。遺伝子座は、内因性または非内因性であり得る。「内因性遺伝子座」という用語は、ある特定の遺伝子エレメントが自然にみられる染色体上の位置を指す。いくつかの実施形態では、内因性遺伝子座は、天然にみられる配列を有する。いくつかの実施形態では、内因性遺伝子座は、野生型遺伝子座である。いくつかの実施形態では、内因性遺伝子座は、操作された遺伝子座である。例えば、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、野生型マウスの免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子セグメント及び定常領域遺伝子を含むマウス１２番染色体上の位置を指し、内因性マウス免疫グロブリンλ軽鎖遺伝子座は、野生型マウスの免疫グロブリンλ軽鎖可変領域遺伝子セグメント及び定常領域遺伝子を含むマウス１６番染色体上の位置を指し、一方、内因性マウス免疫グロブリンκ軽鎖遺伝子座は、野生型マウスの免疫グロブリンκ軽鎖可変領域遺伝子セグメント及び定常領域遺伝子を含むマウス６番染色体上の位置を指す

。
【００４４】
再構成されていない可変領域遺伝子セグメントは、その再構成されていない可変領域遺伝子セグメントが、抗原結合タンパク質のポリペプチド鎖として定常領域遺伝子とともに発現される再構成された可変領域遺伝子を形成するように再構成可能である場合、隣接する定常領域遺伝子に「作動可能に連結される」と言うことができる。
【００４５】
「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は、区別なく使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはその類似体のいずれかである、任意の長さのヌクレオチドの重合形態を指す。ポリヌクレオチドは、任意の三次元構造を有し得、任意の機能を果たし得る。ポリヌクレオチドの非限定的な例は、次のとおりである：遺伝子または遺伝子断片のコード領域または非コード領域、連鎖解析から定義された遺伝子座（複数可）、エクソン、イントロン、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、転移ＲＮＡ、リボソームＲＮＡ、リボザイム、ｃＤＮＡ、組み換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離ＤＮＡ、任意の配列の単離ＲＮＡ、核酸プローブ、及びプライマー。ポリヌクレオチドは、メチル化されたヌクレオチド及びヌクレオチド類似体などの修飾ヌクレオチドを含み得る。存在する場合、ヌクレオチド構造への修飾は、重合体の組み立ての前または後に付与され得る。ポリヌクレオチドは、標識成分との結合などによって、更に修飾され得る。本明細書で提供される全ての核酸配列において、Ｕヌクレオチドは、Ｔヌクレオチドと置き換え可能である。
【００４６】
「再構成されていない」という用語は、免疫グロブリン可変領域遺伝子座または可変領域遺伝子セグメントの状態であって、Ｖ遺伝子セグメント及びＪ遺伝子セグメント（重鎖可変領域の場合、Ｄ遺伝子セグメントも含む）が、別個に維持されているが、Ｖ（Ｄ）Ｊレパートリーの１つのＶ、（Ｄ）、Ｊを含む再構成されたＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子（「可変領域遺伝子」）を形成するように接続することが可能な状態を指す。
【００４７】
本明細書で使用されるとき、「定常状態における分布容積」または「Ｖｓｓ」という用語は、薬物が分布する見かけの空間（容積）を指す。より具体的には、Ｖｓｓは、定常状態における血漿中濃度で除算した動物体内の薬物量を表す。
【００４８】
本明細書で使用されるとき、「C_H遺伝子セグメント」（例えば、Ｃγ１遺伝子セグメント、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント、$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、Ｃμ遺伝子セグメント、$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、C_{δ}遺伝子セグメント、Ｃε遺伝子セグメント、C_{α}遺伝子セグメントなど）という用語は、免疫グロブリン重鎖定常領域をコードするＤＮＡ配列のセグメントを指し、C_H遺伝子（例えば、Ｃγ遺伝子、$C_{\gamma 2a}$遺伝子、$C_{\gamma 2c}$遺伝子、$C_{\gamma 3}$遺伝子、$C_{\gamma 2b}$遺伝子、Ｃμ遺伝子、C_{δ}遺伝子、Ｃε遺伝子、C_{α}遺伝子など）と区別なく使用され得る。例えば、Ｃγ１遺伝子セグメントまたはＣγ１遺伝子は、ＩｇＧ１定常領域をコードするＤＮＡ配列のセグメントを指す。「C_H遺伝子セグメント遺伝子座」という用語は、C_H遺伝子セグメントまたはC_H遺伝子が自然にみられる染色体上の位置を指す。
【００４９】
遺伝子改変された遺伝子座
特定の態様では、本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたげっ歯類における、ヒトＦｃを含む治療薬のｉｎ　ｖｉｖｏ試験（例えば、遺伝子改変されたげっ歯類における、かかる治療薬の薬物動態及び／または薬力学的特性の試験）に有用な遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）である。いくつかの実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒトＦｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ）を含む抗体重鎖をコードする遺伝子改変された遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、完全または部分的ヒト軽鎖をコードする（例えば、γ軽鎖またはκ軽鎖をコー

ドする）遺伝子改変された遺伝子座を含む。特定の実施形態では、遺伝子改変されたげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃ受容体（例えば、胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）α鎖、β－２－ミクログロブリンポリペプチド（β２Ｍ）、Ｆｃε受容体１α（ＦｃεＲ１α）α鎖、Ｆｃγ受容体１アルファ（ＦｃγＲ１ａ）α鎖、Ｆｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）α鎖、Ｆｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）α鎖、Ｆｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）α鎖、Ｆｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）α鎖、Ｆｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）α鎖）をコードする１つ以上の遺伝子座を含む。特定の実施形態では、そのような遺伝子座によってコードされる膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ヒトまたは非ヒト（例えば、げっ歯類）であり得る。

【００５０】

ヒト化免疫グロブリン重鎖遺伝子座

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、遺伝子改変された免疫グロブリン（Ｉｇ）重鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）である。そのような遺伝子座は、一般に、可変領域及び定常領域を含む。可変領域は、Ｉｇ重鎖可変領域遺伝子セグメント（例えば、少なくともＶ$_H$遺伝子セグメント、Ｄ$_H$遺伝子セグメント及びＪ$_H$遺伝子セグメント）を含む。定常領域遺伝子座は、１つ以上のＩｇ重鎖定常領域遺伝子セグメント（Ｃ$_H$）を含む。特定の実施形態では、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、Ｖ$_H$遺伝子セグメント、Ｄ$_H$遺伝子セグメント及びＪ$_H$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、Ｃ$_H$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、可変領域は、再構成されていない可変領域であり、再構成されていないＩｇ可変領域遺伝子セグメントを含有する。いくつかの実施形態では、可変領域は、再構成された可変領域であり、したがって、再構成された可変領域遺伝子を含有する。特定の実施形態では、Ｉｇ可変領域遺伝子セグメントは、ヒト可変領域遺伝子セグメントである。特定の実施形態では、Ｉｇ可変領域遺伝子セグメントは、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）可変領域遺伝子セグメント（例えば、ラットまたはマウス可変領域遺伝子セグメント）である。したがって、特定の実施形態では、Ｉｇ重鎖可変領域遺伝子座は、ヒトＩｇ可変領域遺伝子セグメントを含有する。ヒト可変領域遺伝子セグメントを含む例示的な可変領域遺伝子座は、当該技術分野において記載されている。例えば、そのような遺伝子座は、米国特許第５，７７０，４２９号、同第５，８１４，３１８号、同第６，１１４，５９８号、同第６，９９８，５１４号、同第８，２３２，４４９号、同第８，５０２，０１８号及び同第８，６９７，９４０号（そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される）ならびに米国特許公開第２００８／００９８４９０号、同第２０１２／０１６７２３７号、同第２０１３／０１４５４８４号、同第２０１３／０３２６６４７号、同第２０１４／０１３２７５号及び同第２０１４／０９３９０８号（そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される）に記載されている。

【００５２】

特定の実施形態では、Ｉｇ重鎖可変領域遺伝子座は、再構成されていないヒトＩｇ重鎖可変領域遺伝子セグメントを含有する。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇ可変領域遺伝子セグメントは、１つ以上のヒトＶ$_H$セグメント、１つ以上のヒトＤ$_H$セグメント及び１つ以上のヒトＪ$_H$セグメントを含む。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇ可変領域遺伝子セグメントは、少なくとも３つのＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも１８のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも２０のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも３０のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも４０のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも５０のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも６０のＶ$_H$遺伝子セグメント、少なくとも７０のＶ$_H$遺伝子セグメント、または少なくとも８０のＶ$_H$遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出現するヒトＩｇＨ遺伝子座のヒトＶ$_H$３－７４とヒトＶ$_H$６－１遺伝子セグメントとの間（端点を含む）にみられる全てまたは実質的に全ての機能性ヒトＶ$_H$遺伝子セ

グメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトV_H遺伝子セグメントV_H３－７４、V_H３－７３、V_H３－７２、V_H２－７０、V_H１－６９、V_H３－６６、V_H３－６４、V_H４－６１、V_H４－５９、V_H１－５８、V_H３－５３、V_H５－５１、V_H３－４９、V_H３－４８、V_H１－４６、V_H１－４５、V_H３－４３、V_H４－３９、V_H４－３４、V_H３－３３、V_H４－３１、V_H３－３０、V_H４－２８、V_H２－２６、V_H１－２４、V_H３－２３、V_H３－２１、V_H３－２０、V_H１－１８、V_H３－１５、V_H３－１３、V_H３－１１、V_H３－９、V_H１－８、V_H３－７、V_H２－５、V_H７－４－１、V_H４－４、V_H１－３、V_H１－２及びV_H６－１を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される非ヒト動物は、単一の多型ヒトV_H遺伝子セグメント、複数のD_H遺伝子セグメント及び複数のJ_H遺伝子セグメントを特徴とする限定免疫グロブリン重鎖遺伝子座（例えば、米国特許公開第２０１３／００９６２８７号に記載のもの（参照により本明細書に援用される））を有する。いくつかの実施形態では、V_H遺伝子セグメントは、V_H１－２またはV_H１－６９である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される非ヒト動物は、再構成された重鎖可変領域（ユニバーサル重鎖可変領域または共通重鎖コード配列；例えば、米国特許公開第２０１４０２４５４６８号ならびに米国特許第９，２０４，６２４号及び同第９，９３０，８７１号に記載のもの（そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される）を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される非ヒト動物は、免疫グロブリン重鎖遺伝子座の重鎖定常領域遺伝子に作動可能に連結された、再構成されていないヒト免疫グロブリン軽鎖（例えば、κ）遺伝子セグメント（例えば、米国特許第９，５１６，８６８号（その全体が参照により本明細書に援用される））を含む。

【００５３】

更に他の実施形態では、非ヒト生物は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、かかる非ヒト生物内で産生される抗体にｐＨ依存性結合特性を導入するように設計されたヒスチジンコドンの挿入及び／または置換を含む重鎖免疫グロブリン遺伝子座を含み得る。そのような実施形態のいくつかでは、ヒスチジンコドンは、ＣＤＲ３をコードする核酸配列中に挿入及び／または置換される。そのような様々な重鎖免疫グロブリン遺伝子座は、米国特許第９，３０１，５１０号、同第９，３３４，３３４号、米国特許出願公開第２０１３／０２４７２３６号、同第２０１４００１３４５６号に提供されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、５、１０、１５、２０、２５またはそれ以上（例えば、２６、２７など）のヒトD_H遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出現するヒトＩｇＨ遺伝子座のヒトD_H１－１とヒトD_H７－２７遺伝子セグメントとの間（端点を含む）にみられる全てまたは実質的に全ての機能性ヒトD_H遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトD_H遺伝子セグメントD_H１－１、D_H２－２、D_H３－３、D_H４－４、D_H５－５、D_H６－６、D_H１－７、D_H２－８、D_H３－９、D_H３－１０、D_H５－１２、D_H６－１３、D_H２－１５、D_H３－１６、D_H４－１７、D_H６－１９、D_H１－２０、D_H２－２１、D_H３－２２、D_H６－２５、D_H１－２６及びD_H７－２７を含む。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇ遺伝子セグメントは、ヒトD_H遺伝子セグメントの全てを含む。

【００５５】

いくつかの実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の機能性ヒトJ_H遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出現するヒトＩｇＨ遺伝子座のヒトJ_H１とヒトJ_H６遺伝子セグメントとの間（端点を含む）にみられる全てまたは実質的に全ての機能性ヒトJ_H遺伝子セグメントを含む。いくつか

の特定の実施形態では、操作されたＩｇＨ遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトＪ$_H$遺伝子セグメントＪ$_H$１、Ｊ$_H$２、Ｊ$_H$３、Ｊ$_H$４、Ｊ$_H$５及びＪ$_H$６を含む。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇ遺伝子セグメントは、ヒトＪ$_H$遺伝子セグメントの全てを含む。

【００５６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作されたＩｇＨ遺伝子座は、内因性Ａｄａｍ６遺伝子を含有しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作されたＩｇＨ遺伝子座は、同種の野生型非ヒト動物の生殖細胞系列ゲノムにみられるのと同じ生殖細胞系列ゲノム位置に内因性Ａｄａｍ６遺伝子（またはＡｄａｍ６コード配列）を含有しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作されたＩｇＨ遺伝子座は、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子を含有しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作されたＩｇＨ遺伝子座は、１つ以上の非ヒト（例えば、げっ歯類）Ａｄａｍ６ポリペプチドをコードする少なくとも１つのヌクレオチド配列の挿入を含む。当該挿入は、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座の外側（例えば、最も５’末端のＶ$_H$遺伝子セグメントの上流）、操作されたＩｇＨ遺伝子座内、または非ヒト動物、細胞もしくは組織の生殖細胞系列ゲノムのその他の場所（例えば、無作為に導入された非ヒトＡｄａｍ６コード配列）であり得る。

【００５７】

いくつかの実施形態では、操作された内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、機能性内因性げっ歯類Ａｄａｍ６遺伝子を欠く。いくつかの実施形態では、操作された重鎖遺伝子座を含むげっ歯類の生殖細胞系列ゲノムは、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片が発現される（例えば、男性生殖系の細胞内、例えば、精巣細胞内で）。

【００５８】

いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、操作された内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座と同じ染色体上に含まれる。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、操作された内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に含まれる。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、第１のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントと第２のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントとの間にある。いくつかの実施形態では、第１のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントはＶ$_H$１－２であり、第２のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントはＶ$_H$６－１である。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の代わりである。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子を置き換える。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、ヒトＶ$_H$遺伝子セグメントとヒトＤ$_H$遺伝子セグメントとの間にある。

【００５９】

Ｉｇ重鎖遺伝子セグメントを含む例示的なＩｇ可変領域は、例えば、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１１１：５１４７－５２及び補足情報に提供されており、当該文献は、参照により本明細書に援用される。そのようなマウスは、例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【００６０】
いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇ重鎖可変領域遺伝子セグメントを含むＩｇ重鎖可変遺伝子の遺伝子座は、ヒトＩｇ重鎖可変領域遺伝子間配列も含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖可変遺伝子の遺伝子座は、非ヒト（例えば、げっ歯類、ラット、マウス）Ｉｇ重鎖可変領域遺伝子間配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。いくつかの実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、ＩｇＭエンハンサー（Ｅμ）を含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＭエンハンサーは、非ヒトＥμ（例えば、マウスまたはラットＥμなどのげっ歯類Ｅμ）である。

【００６１】
いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖可変領域は、Ｉｇ重鎖可変領域遺伝子（ユニバーサル重鎖可変領域）を含む、再構成された可変領域である。いくつかの実施形態では、再構成されたＩｇ重鎖可変領域遺伝子は、再構成されたヒトＩｇ重鎖可変領域遺伝子である。例示的な再構成されたＩｇ重鎖可変領域は、米国特許公開第２０１４／０２４５４６８号に提供されており、当該特許公開は、参照により本明細書に援用される。

【００６２】
特定の実施形態では、免疫グロブリン定常領域は、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ膜貫通ドメインは、げっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメイン（例えば、マウスまたはラット膜貫通ドメイン）である。特定の実施形態では、膜貫通ドメインは、ヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ細胞質ドメインは、げっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメイン（例えば、マウスまたはラット細胞質ドメイン）である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ細胞質ドメインは、ヒトＩｇＧ細胞質ドメインである。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ接続領域は、げっ歯類ＩｇＧ接続領域（例えば、マウスまたはラット接続ドメイン）である。特定の実施形態では、ＩｇＧ接続領域は、ヒトＩｇＧ接続領域である。

【００６３】
特定の実施形態では、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインは、ＩｇＧ１ドメインである。いくつかの実施形態では、かかるＩｇＧ１ドメインは、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされる。

【００６４】
特定の実施形態では、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインは、ＩｇＧ２ドメインである。いくつかの実施形態では、かかるＩｇＧ２ドメインは、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子によってコードされる。

【００６５】
特定の実施形態では、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインは、ＩｇＧ３ドメインである。いくつかの実施形態では、かかるＩｇＧ３ドメインは、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨＧ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子によってコードされる。

【００６６】

特定の実施形態では、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインは、ＩｇＧ４ドメインである。いくつかの実施形態では、かかるＩｇＧ４ドメインは、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされる。

【００６７】

いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、エフェクター機能及び／またはＦｃＲに対する親和性が、参照ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域と比較して増大または減少することを特徴とする、バリアントヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列（すなわち、適切な参照ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列に対して１つ以上の付加、欠失、及び／または置換を含むヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列）をコードする。

【００６８】

いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、活性化及び／または抑制性受容体に対する親和性の変化を特徴とするヒト免疫グロブリン重鎖定常領域をコードする。いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、ＦｃＲｎ受容体への結合が、例えば、中性ｐＨと比較して酸性ｐＨで、増大または減少することを特徴とするヒト免疫グロブリン重鎖定常領域をコードする。いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域を全体的または部分的にコードし、１つ以上のアミノ酸修飾を有するヒト免疫グロブリン重鎖定常領域をコードする。例示的なアミノ酸修飾には、位置２９７（例えば、Ｎ２９７Ａ）、位置２５０（例えば、２５０Ｅまたは２５０Ｑ）、位置２５２（例えば、２５２Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｆ、２５２Ｗまたは２５２Ｔ）、位置２５４（例えば、２５４Ｓまたは２５４Ｔ）、位置２５６（例えば、２５６Ｓ、２５６Ｒ、２５６Ｑ、２５６Ｅ、２５６Ｄ、または２５６Ｔ）、位置３０７（例えば、３０７Ｐまたは３０７Ａ）、位置３０８（例えば、３０８Ｆまたは３０８Ｖ）、位置４２８（例えば、４２８Ｌまたは４２８Ｆ）、位置４３３（例えば、４３３Ｈ、４３３Ｌｍ、４３３Ｒ、４３３Ｓ、４３３Ｐ、４３３Ｑまたは４３３Ｋ）、位置４３４（例えば、４３４Ａ、４３４Ｗ、４３４Ｈ、４３４Ｆまたは４３４Ｙ）、及びこれらの組み合わせでの置換が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、２５０Ｑ及び２４８Ｌ（例えば、Ｔ２５０Ｑ及びＭ２４８Ｌ）；２５２Ｙ、２５４Ｔ及び２５６Ｅ（例えば、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ及びＴ２５６Ｅ）；４２８Ｌ及び４３４Ｓ（例えば、Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓ）；２５７Ｉ及び３１１Ｉ（例えば、Ｐ２５７Ｉ及びＱ３１１Ｉ）；２５７Ｉ及び４３４Ｈ（例えば、Ｐ２５７Ｉ及びＮ４３４Ｈ）；３７６Ｖ及び４３４Ｈ（例えば、Ｄ３７６Ｖ及びＮ４３４Ｈ）；３０７Ａ、３８０Ａ及び４３４Ａ（例えば、Ｔ３０７Ａ、Ｅ３８０Ａ及びＮ４３４Ａ）；ならびに４３３Ｋ及び４３４Ｆ（例えば、Ｈ４３３Ｋ及びＮ４３４Ｆ）からなる群から選択されるアミノ酸修飾の１つ以上のペアまたはグループを有するヒト免疫グロブリン重鎖定常領域をコードする。

【００６９】

いくつかの実施形態では、C_H遺伝子セグメントは、２つ以上のヒト免疫グロブリンアイソタイプに由来する（または出現する）セグメントまたは部分を含むキメラ免疫グロブリン重鎖定常ドメインをコードする。例えば、そのようなキメラC_H領域は、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２またはヒトＩｇＧ４分子に由来するC_H２ドメインを、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２またはヒトＩｇＧ４分子に由来するC_H３ドメインと組み合わせて、含み得る。いくつかの特定の実施形態では、キメラC_H領域は、キメラヒンジ領域を更に含む。例えば、キメラヒンジは、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２またはヒトＩｇＧ４ヒンジ領域に由来する「上部ヒンジ」アミノ酸配列（ＥＵナンバリングに従って２１６から２２７までの位置のアミノ酸残基）を、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２またはヒトＩｇＧ４ヒンジ領域に由来する「下部ヒンジ」配列（ＥＵナンバリングに従って２２８から２３６までの位置のアミノ酸残基）を組み合わせて、含み得る。いくつかの特定の実施形態では、キメラヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４上部ヒンジに由来するアミノ酸残基、及びヒトＩｇＧ２下部ヒンジに由来するアミノ酸残基を含む。

【００７０】

特定の実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、内因性C$_H$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する。特定の実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座、内因性C$_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント遺伝子座、内因性C$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座、内因性C$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座または内因性C$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する。

【００７１】

内因性免疫グロブリン重鎖定常領域遺伝子構造は、げっ歯類間で異なり得る。例えば、ドブネズミは、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座にC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを持たないが、マウス系統は、一般に、当該セグメントを有する。同種であっても、免疫グロブリン重鎖定常領域遺伝子構造は、系統によって変わり得る。例えば、一部のマウス系統は、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座にC$_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントを有するが、他のマウス系統（例えば、Ｉｇｈ１－ｂ対立遺伝子を含むマウス系統）は、代わりにC$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを有し、一部のマウス系統は、C$_{\gamma 2a}$とC$_{\gamma 2c}$の両方の遺伝子セグメントを有し得る。したがって、本明細書中の図、実施例、及び／または説明で開示されるげっ歯類C$_{\gamma 1}$、C$_{\gamma 2a}$、C$_{\gamma 2b}$及びC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントは、例示的なげっ歯類C$_H$遺伝子セグメントであり、当業者であれば、具体的な定常領域遺伝子構造がげっ歯類の系統ごとに変わり得ることを認識するであろう。ゆえに、例えば、当業者であれば、本開示が、任意の開示されたげっ歯類C$_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの代わりに、またはそれに加えて、げっ歯類C$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを含むげっ歯類を企図することを認識するであろう。

【００７２】

いくつかの実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、ヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント（または少なくともＩｇＧ１定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分）であり、内因性C$_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ１定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分は、ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインをコードする内因性げっ歯類C$_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの部分に作動可能に連結される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、ヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント（または少なくともＩｇＧ１定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分）であり、内因性C$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ１定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分は、ＩｇＧ２ｃ膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインをコードする内因性げっ歯類C$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントの部分に作動可能に連結される。

【００７４】

いくつかの実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、ヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメント（または少なくともＩｇＧ４定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントの部分）であり、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４定常ドメインのC$_H$１ドメイン、ヒンジ領域、C$_H$２ドメイン及びC$_H$３ドメインをコードするヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントの部分は、ＩｇＧ１膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインをコードする内因性げっ歯類C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分に作動可能に連結される。

【００７５】

特定の実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメントは、内因性C$_H$遺伝子セグメントの全部または一部を置き換える。特定の実施形態では、改変されたC$_H$遺伝子セグメン

トは、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、内因性$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、内因性$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、または内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントの全部または一部を置き換える。

【００７６】

いくつかの実施形態では、改変されたC_H遺伝子セグメントは、ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント（または少なくともＩｇＧ１定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分）であり、内因性$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント遺伝子座の全部または一部を置き換える。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ１定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分は、ＩｇＧ１定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの当該部分が、ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインをコードする内因性げっ歯類$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの部分に作動可能に連結されるように、ＩｇＧ２ａ定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードする内因性げっ歯類$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの部分を置き換える。

【００７７】

いくつかの実施形態では、改変されたC_H遺伝子セグメントは、ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメント（または少なくともＩｇＧ４定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントの部分）であり、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座の全部または一部を置き換える。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントの部分は、ＩｇＧ４定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードするヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントの当該部分が、ＩｇＧ１膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインをコードする内因性げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分に作動可能に連結されるように、ＩｇＧ１定常ドメインのC_H1ドメイン、ヒンジ領域、C_H2ドメイン及びC_H3ドメインをコードする内因性げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの部分を置き換える。

【００７８】

特定の実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、１つ以上のげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_H遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{μ}遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{δ}遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、マウス）$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{ε}遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ定常領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{ε}遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のげっ歯類定常領域遺伝子セグメントは、内因性定常領域遺伝子セグメントである。いくつかの実施形態では、上に記載される改変されたC_H遺伝子セグメントは、Ｉｇ重鎖定常領域中の唯一の改変されたC_H遺伝子セグメントである。

【００７９】

いくつかの実施形態では、上に記載される改変されたC_H遺伝子セグメントは、Ｉｇ重鎖定常領域中の複数の改変されたC_H遺伝子セグメントのうちの１つ（例えば、Ｉｇ重鎖定常領域中の部分的または完全ヒト化された２、３、４、５、６、７または８つの改変さ

れた遺伝子セグメントのうちの１つ）である。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣμ遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣδ遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣγ１遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣγ２遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣγ３遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣγ４遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣε遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトまたは部分的ヒトＣα遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトＣμ遺伝子セグメント、ヒトＣδ遺伝子セグメント、ヒトＣγ１遺伝子セグメント及びヒトＣγ３遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトＣγ２遺伝子セグメント及びヒトＣγ４遺伝子セグメントを更に含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトＣα遺伝子セグメントを更に含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇ重鎖定常領域は、ヒトＣε遺伝子セグメントを更に含む。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、ヒトまたはげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）調節エレメントを含む。いくつかの実施形態では、調節エレメントは、内因性調節エレメントである。特定の実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）またはヒトイントロンエンハンサー（Ｅｉ）を含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）またはヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える。特定の実施形態では、改変されたＩｇＨ遺伝子座は、内因性遺伝子座の外側に配置される導入遺伝子上に位置する。いくつかの実施形態では、内因性ＩｇＨ遺伝子座は、不活性化される（例えば、内因性Ｉｇ重鎖遺伝子座の全部または一部の欠失、転位及び／または逆位により）。

【００８２】

したがって、いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖遺伝子座の１つ以上の免疫グロブリン重鎖定常領域（またはその部分）は、欠失されていない（すなわち、インタクトである）。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖遺伝子座の１つ以上のＣＨ遺伝子セグメントは、とりわけ、非ヒト免疫グロブリン重鎖ＩｇＧ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（複数可）（例えば、Ｍ１及び／またはＭ２コード配列）に作動可能に連結された本明細書に記載される免疫グロブリン重鎖定常領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ　ＣＨ１－Ｈ－ＣＨ２－ＣＨ３ポリペプチドをコードする配列）、また、いくつかの実施形態では、ＩｇＥ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（複数可）に作動可能に連結された免疫グロブリン重鎖定常領域配列（例えば、ヒトＩｇＥ　ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３－ＣＨ４ポリペプチドをコードする配列）で変更、破壊、欠失、または置換または操作される。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン重鎖定常領域の全てまたは実質的に全てが、異種免疫グロブリン重鎖定常領域で置き換えられる。いくつかの実施形態では、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列は、１つ以上のＩｇＧ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（例えば、Ｍ１及びＭ２エクソン）に作動可能に連結される。いくつかの実施形態では、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列は、ＩｇＥ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（例えば、Ｍ１及びＭ２エクソン）に作動可能に連結される。いくつかの実施形態では、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列は、ＩｇＡ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（例えば、Ｍエクソン［複数可］）に作動可能に連結される。いくつかの特定の実施形態では、１つ以上のＣＨ遺伝子セグメント（例えば、Ｃ

$_{\mu}$、C_{δ}など）は、本明細書に記載される１つ以上の定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列に作動可能に連結された異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列を含む、免疫グロブリン重鎖定常領域において、欠失または置換されない。いくつかの実施形態では、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列は、ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列である。いくつかの実施形態では、１つ以上の異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列で変更、破壊、欠失、置換または操作される免疫グロブリン重鎖定常領域は、マウス免疫グロブリン重鎖定常領域である。いくつかの実施形態では、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列は、免疫グロブリン重鎖定常領域のＩｇＧ定常領域遺伝子（例えば、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2c}$または$C_{\gamma 3}$）の２コピーのうちの当該ＩｇＧ定常領域遺伝子の１コピー（すなわち、対立遺伝子）に挿入され、これにより、異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列に関してヘテロ接合型である非ヒト動物が生じる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される異種免疫グロブリン重鎖定常領域配列を含む、免疫グロブリン重鎖定常領域に関してホモ接合型である非ヒト動物が提供される。

【００８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、同じまたは異なるＩｇＧサブクラスの非ヒト膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインコード配列（例えば、非ヒトＩｇＧ　Ｍ１－Ｍ２）に作動可能に連結されたヒト細胞外ドメインコード配列（例えば、ヒトＩｇＧ　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3）をそれぞれ含む１つ以上のＩｇＧコードC_H遺伝子セグメントを含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、本明細書に記載される１つ以上の操作されたＩｇＧコードC_H遺伝子セグメントを含み、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_{μ}定常領域遺伝子を更に含む。

【００８５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、本明細書に記載される１つ以上の操作されたＩｇＧコードC_H遺伝子セグメントを含み、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_{μ}及びC_{δ}定常領域遺伝子を更に含む。

【００８６】

様々な実施形態では、本明細書に記載されるヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列を含む操作されたＩｇＧコードC_H遺伝子セグメントは、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2c}$、または$C_{\gamma 3}$から選択されるＩｇＧサブクラスの操作されたＩｇＧコードC_H遺伝子セグメントである。

【００８７】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントを含む。

【００８８】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントを含む。

【００８９】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）C_{γ}

$_{2c}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを含む。

【００９０】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを含む。

【００９１】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む。

【００９２】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む。

【００９３】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、を含む。

【００９４】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、を含む。

【００９５】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントと、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、を含む。

【００９６】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１

C_H1－H－C_H2－C_H3－M１－M２をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントと、C_H1－H－C_H2－C_H3－M１－M２エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４　C_H1－H－C_H2－C_H3－M１－M２をコードする配列を含み、非ヒト（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された、操作された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、を含む。

【００９７】

様々な実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ　C_H1－H－C_H2－C_H3またはヒトＩｇＧ　C_H1－H－C_H2－C_H3－M１－M２（例えば、ＩｇＧ１及び／またはＩｇＧ２ａ）をコードする配列を含む１つ以上のＩｇＧ定常領域以外の定常領域遺伝子（すなわち、アイソタイプ）を、例えば、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ及びＩｇＧ（それ自体が本明細書に記載されるヒトＩｇＧ　C_H1－H－C_H2－C_H3またはヒトＩｇＧ　C_H1－H－C_H2－C_H3－M１－M２をコードする配列を含有しないＩｇＧ）（例えば、ＩｇＧ２ｂ及び／またはＩｇＧ３）をコードする１つ以上の免疫グロブリン定常領域遺伝子の全体的または部分的な欠失、全体的または部分的な変更、全体的または部分的な破壊、全体的または部分的な置換を介して、機能させないようにすることを含む、１つ以上の更なる改変を含む。そのような非ヒト動物、胚及び細胞を作製するための操作された非ヒト胚、細胞及び標的化ベクターもまた提供される。

【００９８】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_μ遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントであって、C_H1－H－C_H2－C_H3エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４　C_H1－H－C_H2－C_H3をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、C_δ、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2c}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 3}$、C_ε及びC_α遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【００９９】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_μ遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントであって、C_H1－H－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４　C_H1－H－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、C_δ、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2c}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 3}$、C_ε及びC_α遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【０１００】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_μ遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントであって、C_H1－H－C_H2－C_H3エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　C_H1－H－C_H2－C_H3をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、C_δ、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2c}$、$C_{\gamma 3}$、C_ε及びC_α遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【０１０１】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_μ遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントであって、C_H1－H－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　C_H1－H－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントと、C_δ、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2c}$、$C_{\gamma 3}$

、C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【０１０２】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_{μ}遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントと、C_{δ}、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 3}$、C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【０１０３】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型（例えば、改変されていない非ヒト（ラットまたはマウスなど））C_{μ}遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントと、C_{δ}、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2a}$、$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 3}$、C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントの欠失と、を含む。

【０１０４】

様々な実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ　$C_H1-H-C_H2-C_H3$またはヒトＩｇＧ　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$（例えば、ＩｇＧ１及び／またはＩｇＧ２ａ）をコードする配列を含む１つ以上のＩｇＧ定常領域以外の定常領域遺伝子（すなわち、アイソタイプ）を、本明細書に記載されるヒト免疫グロブリン重鎖定常領域配列の、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ及びＩｇＧ（それ自体が本明細書に記載されるヒトＩｇＧ　$C_H1-H-C_H2-C_H3$またはヒトＩｇＧ　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含有しないＩｇＧ）（例えば、ＩｇＧ２ｂ及び／またはＩｇＧ３）の１つ以上の免疫グロブリン定常領域遺伝子への挿入を介して、変更、改変、置換、操作などがなされるように操作することを含む、１つ以上の更なる改変を含む。

【０１０５】

本明細書に記載される操作された定常領域を含む免疫グロブリン遺伝子座を含む非ヒト動物、胚及び細胞を作製するための操作された非ヒト胚、細胞及び標的化ベクターもまた提供される。

【０１０６】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型C_{μ}遺伝子セグメントと、野生型C_{δ}遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ３　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ２　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント（及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント）と、C_{ε}遺伝

子セグメントであって、$C_H1-C_H2-C_H3-C_H4$エクソンの代わりにヒトＩｇＥ $C_H1-C_H2-C_H3-C_H4$をコードする配列を含み、当該C_ε遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結されたC_ε遺伝子セグメントと、C_α遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＡ１またはＩｇＡ２ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該C_α遺伝子セグメントのＭエクソン（複数可）に作動可能に連結されたC_α遺伝子セグメントと、を含む。

【０１０７】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供される操作された免疫グロブリン重鎖定常領域は、野生型C_μ遺伝子セグメントと、野生型C_δ遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ３ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ２ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント（及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$をコードする配列を含み、当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結された$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント）と、C_ε遺伝子セグメントであって、$C_H1-C_H2-C_H3-C_H4$エクソンの代わりにヒトＩｇＥ $C_H1-C_H2-C_H3-C_H4$をコードする配列を含み、当該C_ε遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結されたC_ε遺伝子セグメントと、C_α遺伝子セグメントであって、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＡ１またはＩｇＡ２ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、当該C_α遺伝子セグメントのＭエクソン（複数可）に作動可能に連結されたC_α遺伝子セグメントと、を含む。

【０１０８】

様々な実施形態では、本明細書で提供されるのは、図１に示される遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座、ならびにかかる遺伝子座を含む、遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）、ＥＳ及び他の細胞、ならびに組織である。したがって、一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_μ、C_δ、$C_{\gamma 3}$、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結されたキメラ$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメント（例えば、ヒトＩｇＧ１の細胞外ドメインをコードするエクソンが、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）ＩｇＧ２ａの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインをコードするエクソンに作動可能に連結されるような形式）（及び／または$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ１ $C_H1-H-C_H2-C_H3$をコードする配列を含み、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結されたキメラ$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント（例えば、ヒトＩｇＧ１の細胞外ドメインをコードするエクソンが、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）ＩｇＧ２ｃの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインをコードす

るエクソンに作動可能に連結されるような形式））と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座１として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１０９】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントと、ＩｇＧ１細胞外及び膜貫通／細胞質コード配列の両方がヒトであるようなヒトＩｇＧ１　$C_{H}1-H-C_{H}2-C_{H}3-M1-M2$をコードする配列を含むヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座２として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１０】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、$C_{H}1-H-C_{H}2-C_{H}3$エクソンの代わりにヒトＩｇＧ４　$C_{H}1-H-C_{H}2-C_{H}3$をコードする配列を含み、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１－Ｍ２エクソンに作動可能に連結されたキメラ$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント（例えば、ヒトＩｇＧ４の細胞外ドメインをコードするエクソンが、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）ＩｇＧ１の膜貫通及び細胞質ドメインをコードするエクソンに作動可能に連結されるような形式）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2a}$（及び／または$C_{\gamma 2c}$）と、C_{ε}、C_{α}遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座３として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１１】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントと、ＩｇＧ４細胞外及び膜貫通／細胞質コード配列の両方がヒトであるようなヒトＩｇＧ４　$C_{H}1-H-C_{H}2-C_{H}3-M1-M2$をコードする配列を含むヒト$C_{\gamma}$

$_4$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）$C_{\gamma 2b}$、$C_{\gamma 2a}$（及び／または$C_{\gamma 2c}$）遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）C_{ε}及びC_{α}遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座４として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１２】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、ヒトＥｉエンハンサーと、ヒトC_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$及び$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座５として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１３】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、ヒトＥｉエンハンサーと、ヒトC_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2}$及び$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座６として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、本明細書ならびに米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号に記載される機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含み、当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１４】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）重鎖可変遺伝子セグメント（げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、ヒトC_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$、及び$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座７として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含む。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１５】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）重鎖可変遺伝子セグメント（げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）重鎖Ｖ、Ｄ、及びＪ遺伝子セグメント）と、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｅｉエンハンサーと、ヒトC_{μ}、C_{δ}、$C_{\gamma 3}$、$C_{\gamma 1}$、$C_{\gamma 2}$及び$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’エンハンサーを含むげっ歯類（例えば、ラットまた

はマウス）３’調節領域と、を含む、遺伝子操作された重鎖免疫グロブリン遺伝子座である。例示的な遺伝子改変された重鎖遺伝子座は、図１にマウス遺伝子座８として提供される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変された遺伝子座は、機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含む。そのような遺伝子操作された遺伝子座を含む遺伝子改変された非ヒト動物、ＥＳ細胞及び他の細胞、ならびに組織もまた提供される。

【０１１６】

また、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列を含む約１．６ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列が当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$ヌクレオチド配列を含む約６．８ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$ヌクレオチド配列が、当該$C_{\gamma 2a}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１１８】

また、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列を含む約１．６ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列が当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$ヌクレオチド配列を含む約６．８ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ１　$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$ヌクレオチド配列が、当該$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇＧ４　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列を含む約１．５ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ４　$C_H1-H-C_H2-C_H3$ヌクレオチド配列が、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのＭ１及びＭ２エクソンに作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントの$C_H1-H-C_H2-C_H3-M1-M2$エクソンの代わりに免疫グロブリン重鎖定常ドメインポリペプチドをコードする

ヒトＩｇＧ４　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２ヌクレオチド配列を含む約５．８ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇＧ４　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２ヌクレオチド配列が、当該$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントのスイッチ領域に作動可能に連結されるようにすることを含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための方法は、ヒトC_μ、C_δ、$C_{\gamma 3}$、$C_{\gamma 1}$配列を含む約１３０ｋｂのＤＮＡを挿入することを含む。他の実施形態では、方法は、ヒト$C_{\gamma 2}$及び$C_{\gamma 4}$配列を含む、約４３ｋｂの追加のＤＮＡを挿入することを更に含む。

【０１２３】

上に記載される操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を作製するための各種方法では、当該ＤＮＡは、内因性げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）重鎖可変遺伝子セグメントを含む内因性げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）免疫グロブリン重鎖遺伝子座、またはヒト重鎖可変遺伝子セグメントを含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座のいずれかに導入することができる。ＤＮＡは、相同組み換え、または当該技術分野において知られている他の方法もしくは本明細書に記載される他の方法のいずれかを介して導入することができる。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、本明細書に記載される改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である。特定の実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、本明細書に記載される改変された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１２５】

ヒト化免疫グロブリンカッパ遺伝子座

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたＩｇκ鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）である。そのような遺伝子座は、κ可変領域及びκ定常領域を含む。κ可変領域は、Ｉｇκ鎖可変領域遺伝子セグメント（すなわち、少なくともV_κ遺伝子セグメント及びJ_κ遺伝子セグメント）を含む。定常領域は、Ｉｇκ鎖定常領域（C_κ）遺伝子セグメントを含む。特定の実施形態では、ヒトＩｇκ可変領域などの免疫グロブリンκ鎖可変領域は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）が、ヒトV_κ遺伝子セグメント及びヒトJ_κ遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、C_κ遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む抗体を産生するように、免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結される。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ可変領域は、再構成されていないＩｇκ可変領域であり、したがって、再構成されていないＩｇκ可変領域遺伝子セグメントを含有する。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ可変領域は、再構成されたＩｇκ可変領域であり、したがって、再構成されたＩｇκ可変領域遺伝子を含有する。特定の実施形態では、Ｉｇκ可変領域遺伝子セグメントは、ヒトＩｇκ可変領域遺伝子セグメントである。特定の実施形態では、Ｉｇκ可変領域遺伝子セグメントは、げっ歯類Ｉｇκ可変領域遺伝子セグメント（例えば、ラットまたはマウス可変領域遺伝子セグメント）である。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ定常領域遺伝子座は、部分的または完全にヒトであるＩｇκ定常領域遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＩｇκ鎖遺伝子座は、内因性Ｉｇκ鎖遺伝子座に位置する。

【０１２６】

特定の実施形態では、Ｉｇκ可変領域は、再構成されていないヒトＩｇκ可変領域遺伝子セグメントを含有する。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくとも、天然に出現するヒトＩｇκ軽鎖遺伝子座の遠位可変クラスター（または遠位アーム、または遠位重複）中に出現するヒトV_κ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくとも、天然に出現するヒトＩｇκ軽鎖遺伝子座の近位可変クラス

ター（または近位アーム、または近位重複）中に出現するヒトＶκ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出現するヒトＩｇκ軽鎖遺伝子座の遠位及び近位可変クラスター中に出現するヒトＶκ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出現するヒトＩｇκ軽鎖遺伝子座のヒトＶκ２－４０（またはＶκ３Ｄ－７）とヒトＶκ４－１遺伝子セグメントとの間（端点を含む）にみられる全てまたは実質的に全ての機能性ヒトＶκ遺伝子セグメントを含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、再構成されていないヒト免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントは、複数のヒトＶκセグメント及び１つ以上のヒトＪκセグメントを含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントは、４つの機能性Ｖκセグメント及び全てのヒトＪκセグメントを含む。いくつかの実施形態では、免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントは、１６の機能性Ｖκセグメント及び全てのヒトＪκセグメントを含む。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒト免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントは、ヒトＶκセグメントの全て及び全てのヒトＪκセグメントを含む。

【０１２８】

いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５またはそれ以上（例えば、３６、３７、３８、３９、４０など）のヒトＶκ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、ヒトＶκ遺伝子セグメントＶκ３Ｄ－７、Ｖκ１Ｄ－８、Ｖκ１Ｄ－４３、Ｖκ３Ｄ－１１、Ｖκ１Ｄ－１２、Ｖκ１Ｄ－１３、Ｖκ３Ｄ－１５、Ｖκ１Ｄ－１６、Ｖκ１Ｄ－１７、Ｖκ３Ｄ－２０、Ｖκ６Ｄ－２１、Ｖκ２Ｄ－２６、Ｖκ２Ｄ－２８、Ｖκ２Ｄ－２９、Ｖκ２Ｄ－３０、Ｖκ１Ｄ－３３、Ｖκ１Ｄ－３９、Ｖκ２Ｄ－４０、Ｖκ２－４０、Ｖκ１－３９、Ｖκ１－３３、Ｖκ２－３０、Ｖκ２－２８、Ｖκ１－２７、Ｖκ２－２４、Ｖκ６－２１、Ｖκ３－２０、Ｖκ１－１７、Ｖκ１－１６、Ｖκ３－１５、Ｖκ１－１２、Ｖκ３－１１、Ｖκ１－９、Ｖκ１－８、Ｖκ１－６、Ｖκ１－５、Ｖκ５－２及びＶκ４－１を含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトＶκ遺伝子セグメントＶκ３Ｄ－７、Ｖκ１Ｄ－８、Ｖκ１Ｄ－４３、Ｖκ３Ｄ－１１、Ｖκ１Ｄ－１２、Ｖκ１Ｄ－１３、Ｖκ３Ｄ－１５、Ｖκ１Ｄ－１６、Ｖκ１Ｄ－１７、Ｖκ３Ｄ－２０、Ｖκ６Ｄ－２１、Ｖκ２Ｄ－２６、Ｖκ２Ｄ－２８、Ｖκ２Ｄ－２９、Ｖκ２Ｄ－３０、Ｖκ１Ｄ－３３、Ｖκ１Ｄ－３９及びＶκ２Ｄ－４０を含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトＶκ遺伝子セグメントＶκ２－４０、Ｖκ１－３９、Ｖκ１－３３、Ｖκ２－３０、Ｖκ２－２８、Ｖκ１－２７、Ｖκ２－２４、Ｖκ６－２１、Ｖκ３－２０、Ｖκ１－１７、Ｖκ１－１６、Ｖκ３－１５、Ｖκ１－１２、Ｖκ３－１１、Ｖκ１－９、Ｖκ１－８、Ｖκ１－６、Ｖκ１－５、Ｖκ５－２及びＶκ４－１を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される非ヒト動物は、２つ以下のヒトＶＬ遺伝子セグメント及び複数のＪＬ遺伝子セグメントを特徴とする限定免疫グロブリン軽鎖遺伝子座を有する（例えば、米国特許公開第２０１３／０１９８８８０号に記載される二重軽鎖マウスまたはＤＬＣ（参照により本明細書に援用される））。いくつかの実施形態では、ＶＬ遺伝子セグメントは、Ｖκ遺伝子セグメントである。いくつかの実施形態では、ＶＬ遺伝子セグメントは、Ｖλ遺伝子セグメントである。いくつかの実施形態では、Ｖκ遺伝子セグメントは、Ｖκ３－２０及びＶκ１－３９である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、１、２、３、４、５またはそれ以上の機能性ヒトＪκ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、天然に出

現するヒトＩｇκ軽鎖遺伝子座のヒトＪκ１とヒトＪκ５遺伝子セグメントとの間（端点を含む）にみられる全てまたは実質的に全ての機能性ヒトＪκ遺伝子セグメントを含む。いくつかの特定の実施形態では、操作されたＩｇκ軽鎖遺伝子座（または対立遺伝子）は、少なくともヒトＪκ遺伝子セグメントＪκ１、Ｊκ２、Ｊκ３、Ｊκ４及びＪκ５を含む。

【０１３１】

更に他の実施形態では、非ヒト生物は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、かかる非ヒト生物内で産生される抗体にｐＨ依存性結合特性を導入するように設計されたヒスチジンコドンの挿入及び／または置換を含む軽鎖免疫グロブリン遺伝子座を含み得る。そのような実施形態のいくつかでは、ヒスチジンコドンは、ＣＤＲ３をコードする核酸配列中に挿入及び／または置換される。そのような様々な軽鎖免疫グロブリン遺伝子座は、米国特許第９，３０１，５１０号、同第９，３３４，３３４号、米国特許出願公開第２０１３／０２４７２３６号、同第２０１４００１３４５６号に提供されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【０１３２】

Ｉｇκ遺伝子セグメントを含む例示的な可変領域は、例えば、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １１１：５１４７－５２及び補足情報に提供されており、当該文献は、参照により本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、再構成されていないヒト免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントは、ヒトＪκセグメントの全てを含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇκ可変領域遺伝子セグメントを含有するＩｇκ可変遺伝子の遺伝子座は、ヒトＩｇκ可変領域遺伝子間配列も含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ可変遺伝子の遺伝子座は、非ヒト（例えば、げっ歯類、ラット、マウス）Ｉｇκ可変領域遺伝子間配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇκ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、Ｉｇκ可変領域遺伝子座は、Ｉｇκ可変領域遺伝子（ユニバーサル軽鎖可変領域）を含む、再構成された可変領域遺伝子座である。いくつかの実施形態では、再構成されたＩｇκ可変領域遺伝子は、再構成されたヒトＩｇκ可変領域遺伝子である。ユニバーサル軽鎖可変領域の使用は、二重特異性抗体の作製を容易にする。例示的な再構成されたＩｇ軽鎖可変領域は、米国特許公開第２０１３／０１８５８２１号に提供されており、当該特許公開は、参照により本明細書に援用される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、Ｉｇκ鎖遺伝子座は、ヒトまたはげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）調節エレメントを含む。いくつかの実施形態では、調節エレメントは、内因性調節エレメントである。特定の実施形態では、Ｉｇκ鎖遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）またはヒトイントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＨ遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）またはヒト３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、改変された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える。特定の実施形態では、改変されたＩｇκ鎖遺伝子座は、内因性遺伝子座の外側に配置される導入遺伝子上に位置する。いくつかの実施形態では、内因性Ｉｇκ鎖遺伝子座は、不活性化される（例えば、内因性Ｉｇκ鎖遺伝子座の全部または一部の欠失、転位及び／または逆位により）。

【０１３７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される操作された免疫グロブリンκ軽鎖遺伝子座を作製するための方法は、Ｉｇκ定常領域遺伝子のＩｇκ定常エクソンの代わりに免疫グロブリンκ軽鎖定常ドメインポリペプチドをコードするヒトＩｇκ定常ヌクレオチド配列を含む約０．５ｋｂのＤＮＡを挿入し、当該ヒトＩｇκ定常ヌクレオチド配列が、当該Ｉｇκ定常領域遺伝子のエンハンサー及び／または調節領域に作動可能に連結されるようにすることを含む。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、本明細書に記載される改変された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である。特定の実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、本明細書に記載される改変された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてホモ接合型である。
【０１３９】
ヒト化免疫グロブリンラムダ遺伝子座
特定の態様では、本明細書で提供されるのは、遺伝子改変されたＩｇλ鎖遺伝子座を含む、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）である。そのような遺伝子座は、Ｉｇλ鎖可変領域遺伝子セグメント（すなわち、少なくともＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメント）を含む。改変されたλ遺伝子座は、少なくとも１つのＩｇλ鎖定常領域（Ｃ$_{λ}$）遺伝子セグメントを更に含む。特定の実施形態では、ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントなどのＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメントは、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）が、ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、Ｃ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、Ｃ$_{λ}$に作動可能に連結される。いくつかの実施形態では、Ｖ$_{λ}$遺伝子セグメント及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメントは、再構成されていないＶ$_{λ}$及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメントである。いくつかの実施形態では、Ｖ$_{λ}$遺伝子セグメント及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメントは、再構成されたＶ$_{λ}$及びＪ$_{λ}$遺伝子セグメントであり、したがって、再構成された可変領域遺伝子の形態である。特定の実施形態では、Ｉｇ$_{λ}$可変領域遺伝子セグメントは、ヒト可変領域遺伝子セグメントである。特定の実施形態では、Ｉｇ$_{λ}$可変領域遺伝子セグメントは、げっ歯類可変領域遺伝子セグメント（例えば、ラットまたはマウス可変領域遺伝子セグメント）である。いくつかの実施形態では、Ｉｇ$_{λ}$定常領域遺伝子座は、部分的または完全にヒトであるλ定常領域遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＩｇλ鎖遺伝子座は、内因性Ｉｇλ鎖遺伝子座に位置する。Ｉｇλ遺伝子セグメントを含む例示的な可変領域は、例えば、米国特許公開第２０１２／００７３００４号及び同第２００２／００８８０１６号、ならびに米国特許出願第１５／８０３，５１３号（２０１７年１１月３日出願；ＵＳ２０１８／０１２５０４３として公開）に提供されており、そのそれぞれが参照により本明細書に援用される。
【０１４０】
いくつかの実施形態では、再構成されていないヒトＩｇκ可変領域遺伝子セグメントを含有するＩｇλ可変遺伝子の遺伝子座は、ヒトＩｇλ可変領域遺伝子間配列も含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ可変遺伝子の遺伝子座は、非ヒト（例えば、げっ歯類、ラット、マウス）Ｉｇλ可変領域遺伝子間配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。
【０１４１】
ヒトＩｇλ軽鎖遺伝子座は、いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖遺伝子座由来の遺伝子物質を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるヒトＩｇλ軽鎖遺伝子座は、少なくとも１つのヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメントと、少なくとも１つのヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントと、少なくとも１つのヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントと、当該少なくとも１つの

ヒトＶλ遺伝子セグメントと当該少なくとも１つのヒトＪλ遺伝子セグメントとの再構成を促進してヒトＶλドメインをコードする機能的に再構成されたヒトＶλ－Ｊλ配列を形成するのに必要な１つ以上の配列（例えば、組み換えシグナル配列［複数可］）と、を含む。多くの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、複数のヒトＶλ遺伝子セグメントと、当該ヒトＶλ遺伝子セグメントと少なくとも１つのヒトＪλ遺伝子セグメントとの再構成を促進するのに必要な１つ以上の配列と、を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるヒトＩｇλ軽鎖配列は、ヒトＩｇλ軽鎖遺伝子座のゲノム配列（例えば、細菌人工染色体から単離及び／またはクローニングされたもの）であり、生殖細胞系列配置の複数のヒトＶλ遺伝子セグメントを含有する。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、生殖細胞系列配置のヒトＶλ、Ｊλ及びＣλ配列を含む（すなわち、当該ヒトＶλ、Ｊλ及びＣλ配列は、ヒト細胞のＩｇλ軽鎖遺伝子座に出現するようなものであり、換言すれば、Ｊλ及びＣλ配列は、ＪλＣλクラスターとして出現するようなものである）。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、Ｉｇλ軽鎖ポリペプチドを全体的または部分的にコードし、Ｉｇλ軽鎖ポリペプチドは、免疫グロブリン、特に、ヒトＢ細胞によって発現される免疫グロブリンとして出現する。当該ヒトＩｇλ軽鎖配列を、対応する非ヒトＩｇλ軽鎖配列（例えば、内因性げっ歯類Ｉｇλ軽鎖遺伝子座）の代わりに含有する非ヒト動物、非ヒト胚、及び細胞を作製するための非ヒト動物、胚、細胞及び標的化コンストラクトも提供される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、非ヒト動物の生殖細胞系列ゲノム内の対応する非ヒトＩｇλ軽鎖配列の代わりに挿入される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、非ヒトＩｇλ軽鎖配列（例えば、非ヒトＩｇλ軽鎖定常領域配列）の上流に挿入される。いくつかの実施形態では、ヒトＩｇλ軽鎖配列は、当該ヒトＩｇλ軽鎖配列が非ヒトＩｇλ軽鎖配列と並列になるように、１つ以上の非ヒトＩｇλ軽鎖配列の中央に挿入される。

【０１４３】

特定の実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、１０、２０、３０または４０の機能性Ｖλ遺伝子セグメントを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子座は、ヒトＶλ遺伝子セグメントＶλ３－１０、Ｖλ３－９、Ｖλ２－８、Ｖλ４－３及びＶλ３－１を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子座は、Ｖλ２－１１、Ｖλ３－１２、Ｖλ２－１４、Ｖλ３－１６、Ｖλ３－１９、Ｖλ３－２１、Ｖλ３－２２、Ｖλ２－２３、Ｖλ３－２５及びＶλ３－２７を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子座は、Ｖλ３－２７、Ｖλ１－３６、Ｖλ５－３７、Ｖλ５－３９、Ｖλ１－４０、Ｖλ７－４３、Ｖλ１－４４、Ｖλ５－４５、Ｖλ７－４６、Ｖλ１－４７、Ｖλ９－４９、Ｖλ１－５１及びＶλ５－５２を含む。特定の実施形態では、遺伝子座は、Ｖλ１０－５４、Ｖλ６－５７、Ｖλ４－６０、Ｖλ８－６１及びＶλ４－６９を含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、１つ以上のヒトＪλ－Ｃλペアを含む。例えば、特定の実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、ヒトＶλ遺伝子セグメントの下流に、ヒトＪλ１－Ｃλ１、Ｊλ２－Ｃλ２、Ｊλ３－Ｃλ３、Ｊλ６－Ｃλ６及び／またはＪλ７－Ｃλ７を含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、図２Ａに示されるように、ヒトＶλ遺伝子セグメントの下流に、ヒトＪλ１－Ｃλ１、Ｊλ２－Ｃλ２、Ｊλ３－Ｃλ３、Ｊλ６－Ｃλ６、ヒトＪλ７及びマウスＣλ１を含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、Ｉｇλ遺伝子座は、Ｉｇλ可変領域遺伝子（ユニバーサル軽鎖可変領域）を含む、再構成された遺伝子座である。いくつかの実施形態では、再構成されたＩｇλ可変領域遺伝子は、再構成されたヒトＩｇλ可変領域遺伝子である。ユニバーサル軽鎖可変領域の使用は、少なくとも１つの抗原結合ドメインが結合を有する二重特異性抗体の作製を容易にする。例示的な再構成されたＩｇ軽鎖可変領域は、米国特許公開第２０１３／０１８５８２１号に提供されており、当該特許公開は、参照により本明細書に援用される。

【０１４５】
いくつかの実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、ヒトまたはげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）調節エレメントを含む。いくつかの実施形態では、調節エレメントは、内因性調節エレメントである。特定の実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）λエンハンサー２．４を含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、ヒトまたはげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）３’λエンハンサーを含む。いくつかの実施形態では、Ｉｇλ鎖遺伝子座は、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）λエンハンサー３．１を含む。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、改変された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える。特定の実施形態では、改変されたＩｇλ鎖遺伝子座は、内因性遺伝子座の外側に配置される導入遺伝子上に位置する。いくつかの実施形態では、内因性Ｉｇλ鎖遺伝子座は、不活性化される（例えば、内因性Ｉｇλ鎖遺伝子座の全部または一部の欠失、転位及び／または逆位により）。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、改変された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である。特定の実施形態では、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、改変された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてホモ接合型である。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、非ヒト生物は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、軽鎖可変遺伝子セグメントの限定レパートリー（例えば、２つの軽鎖可変遺伝子セグメントを含む二重軽鎖可変領域）を含む軽鎖免疫グロブリン遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖遺伝子セグメントの限定レパートリー中の軽鎖可変遺伝子セグメントは、ヒト軽鎖遺伝子セグメントである。例示的な二重軽鎖可変領域は、米国特許公開第２０１３／０１９８８８０号に提供されており、当該特許公開は、参照により本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、二重軽鎖可変領域を含む非ヒト生物は、二重特異性抗体を産生するために使用される。
【０１４９】
ヒト化ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂ遺伝子座
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、ヒトまたはヒト化Ｂ細胞抗原受容体複合体関連タンパク質アルファ鎖（ＣＤ７９ａまたはＩｇα）及び／またはＢ細胞抗原受容体複合体関連タンパク質ベータ鎖（ＣＤ７９ｂまたはＩｇβ）遺伝子座を含む。ヒトまたはヒト化ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂ遺伝子を含有するげっ歯類は、Ｂ細胞の表面上に、ヒトまたはヒト化ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂポリペプチドをヘテロ二量体として発現し、これらのポリペプチドは、膜発現免疫グロブリンと非共有結合的に会合してＢ細胞受容体（ＢＣＲ）を形成する。ＢＣＲは、抗原と会合し、抗原結合後のシグナル伝達及び内在化に関与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるげっ歯類は、ヒトまたはヒト化ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂ遺伝子を含む。いくつかの特定の実施形態では、本明細書に記載されるげっ歯類は、げっ歯類ＣＤ７９ａ部分及びヒトＣＤ７９ａ部分を含むＣＤ７９ａ遺伝子と、げっ歯類ＣＤ７９ｂ部分及びヒトＣＤ７９ｂ部分を含むＣＤ７９ｂ遺伝子と、を更に含み、ここで、ヒトＣＤ７９ａ部分は、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドの細胞外ドメインの実質的に全て（例えば、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドの残基３３～１４３に対応するアミノ酸）をコードし、ヒトＣＤ７９ｂ部分は、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドの細胞外ドメインの実質的に全て（例えば、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドの残基２９～１５９に対応するアミノ酸）をコードする。いくつかの実施形態では、げっ歯類ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂ部分はそれぞれ、少なくとも内因性ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂポリペプチドの細胞内ドメインをそれぞれコードし、いくつ

かの特定の実施形態では、内因性ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂポリペプチドの膜貫通及び細胞内ドメインをそれぞれコードする。いくつかの実施形態では、ヒト及び内因性部分は、内因性ＣＤ７９ａまたはＣＤ７９ｂプロモーターにそれぞれ作動可能に連結される。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるげっ歯類は、げっ歯類ＣＤ７９ａ部分及びヒトＣＤ７９ａ部分を含むキメラＣＤ７９ａ遺伝子を更に含み、ここで、ヒトＣＤ７９ａ部分は、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドの残基３３～１１６に対応するアミノ酸を含む配列をコードし、一実施形態では、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドのアミノ酸３３～１１９を含む配列をコードし、一実施形態では、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドのアミノ酸３３～１４３を含む配列をコードし、一実施形態では、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドのアミノ酸３３～１６５を含む配列をコードする。いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ａポリペプチドは、ヒトＩｇ　Ｃ２様ドメインを含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ａポリペプチドは、ヒトストーク領域も含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ａポリペプチドは、ヒト膜貫通ドメインも含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ａポリペプチドは、げっ歯類（例えば、マウス）細胞質ドメインを更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、キメラＣＤ７９ａ遺伝子を含み、キメラＣＤ７９ａ遺伝子は、本明細書に記載されるヒト領域部分及びヒトまたはげっ歯類（例えば、マウス）ＣＤ７９ａシグナルペプチドをコードする配列を含み、一実施形態では、シグナルペプチドをコードする配列は、マウスＣＤ７９ａのアミノ酸１～２８をコードするマウスＣＤ７９ａ配列である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるげっ歯類は、げっ歯類ＣＤ７９ｂ部分及びヒトＣＤ７９ｂ部分を含むキメラＣＤ７９ｂ遺伝子を更に含み、ヒトＣＤ７９ｂ部分は、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドの残基２９～１３５に対応するアミノ酸を含む配列をコードし、一実施形態では、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドのアミノ酸２９～１５９を含む配列をコードし、一実施形態では、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドのアミノ酸２９～１８４を含む配列をコードする。いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ｂポリペプチドは、ヒトＩｇ　Ｖ様ドメインを含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ｂポリペプチドは、ヒトストーク領域も含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ｂポリペプチドは、ヒト膜貫通ドメインも含み、いくつかの実施形態では、キメラＣＤ７９ｂポリペプチドは、げっ歯類（例えば、マウス）細胞質ドメインを更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、キメラＣＤ７９ｂ遺伝子を含み、キメラＣＤ７９ｂ遺伝子は、本明細書に記載されるヒト領域部分及びヒトまたはげっ歯類（例えば、マウス）ＣＤ７９ｂシグナルペプチドをコードする配列を含み、一実施形態では、シグナルペプチドをコードする配列は、マウスＣＤ７９ｂのアミノ酸１～２５をコードするマウスＣＤ７９ｂ配列である。

【０１５２】

ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７７４．１、ＮＭ＿００１７８３．３、ＮＰ＿０６７６１２．１及びＮＭ＿０２１６０１．３、ならびにＵｎｉＰｒｏｔ　ＩＤ　Ｐ１１９１２は、ヒトＣＤ７９Ａ遺伝子及びヒトＣＤ７９Ａポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のヒト部分を得ることができる。ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿０００６１７．１、ＮＭ＿０００６２６．２、ＮＰ＿００１０３５０２２．１、ＮＭ＿００１０３９９３３．１、ＮＰ＿０６７６１３．１及びＮＭ＿０２１６０２．２、ならびにＵｎｉＰｒｏｔ　ＩＤ　Ｐ４０２５９は、ヒトＣＤ７９Ｂ遺伝子及びヒトＣＤ７９Ｂポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のヒト部分を得ることができる。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、米国特許出願公開第２０１１－００９３９６３Ａ１号及び同第２００９－００５３２１０Ａ１号、国際特許出願公開第ＷＯ２００８／０２７９８６号、ならびに欧州特許第２０６４３２５Ｂ１号に記載されている１つ以上のヒトＣＤ７９Ａ及びＣＤ７９Ｂ遺伝

子を更に含み、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、内因性ＣＤ７９ａ部分及びヒトＣＤ７９ａ部分を含むヒト化ＣＤ７９ａ遺伝子と、内因性ＣＤ７９ｂ部分及びヒトＣＤ７９ｂ部分を含むヒト化ＣＤ７９ｂ遺伝子と、を含み、ここで、ヒトＣＤ７９ａ部分は、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドの細胞外ドメインの実質的に全て（例えば、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドの残基３３～１４３に対応するアミノ酸）をコードし、ヒトＣＤ７９ｂ部分は、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドの細胞外ドメインの実質的に全て（例えば、ヒトＣＤ７９ｂポリペプチドの残基２９～１５９に対応するアミノ酸）をコードする。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、内因性ＣＤ７９ａ部分及びヒトＣＤ７９ａ部分を含むヒト化ＣＤ７９ａ遺伝子と、内因性ＣＤ７９ｂ部分及びヒトＣＤ７９ｂ部分を含むヒト化ＣＤ７９ｂ遺伝子と、を含み、ここで、ヒトＣＤ７９ａ部分は、アミノ酸３３～１１６を含む配列（例えば、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドのアミノ酸３３～１１９を含む配列、アミノ酸３３～１４３を含む配列、またはアミノ酸３３～１６５を含む配列）をコードし、ヒトＣＤ７９ｂ部分は、アミノ酸２９～１３５を含む配列（例えば、ヒトＣＤ７９ａポリペプチドのアミノ酸２９～１５９を含む配列、またはアミノ酸２９～１８４を含む配列）をコードする。いくつかの実施形態では、内因性ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂ部分はそれぞれ、少なくとも内因性ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂポリペプチドの細胞内ドメインをそれぞれコードし、いくつかの特定の実施形態では、内因性ＣＤ７９ａ及びＣＤ７９ｂポリペプチドの膜貫通及び細胞内ドメインをそれぞれコードする。

【０１５４】

ヒト化胎児性Ｆｃ受容体遺伝子座

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、ヒト化またはヒト胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）遺伝子座を発現し、及び／または当該遺伝子座をそのゲノム中に含む。Ｂｒａｍｂｅｌｌ受容体としても知られるＦｃＲｎは、内皮細胞によって発現されるタンパク質であり、ベーター２－ミクログロブリン（β２Ｍ）と会合し、ＩｇＧ抗体のＦｃドメインと血清アルブミンの両方に結合する。ＦｃＲｎは、ＩｇＧ及び血清アルブミンの半減期を延長する。具体的には、ＦｃＲｎは、ＩｇＧ及び血清アルブミンにｐＨ依存的に結合することによって、これらの血清タンパク質が内皮細胞によってリソソーム分解されるのを回避することができ、これにより、当該タンパク質の血清半減期が増大する。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びヒト（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える。例えば、いくつかの実施形態では、内因性ＦｃＲｎ遺伝子座の細胞外ドメインをコードする核酸配列は、ヒトＦｃＲｎの細胞外ドメインをコードする核酸配列で置き換えられ、それにより、かかる遺伝子座を含むげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）膜貫通及び細胞質ドメインと、を含むＦｃＲｎを発現するようになる。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子の遺伝子座

は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１５７】

特定の実施形態では、マウスＦｃＲｎ遺伝子のアルファ１、アルファ２、及びアルファ３ドメインをコードするマウスエクソン（最初の３つのコードエクソンであるエクソン３、４、及び５）が、ヒトＦｃＲｎ遺伝子のアルファ１、アルファ２、及びアルファ３ドメインをコードするヒトエクソン（エクソン３、４、及び５）で置き換えられる（図４参照）。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎ遺伝子は、マウスエクソン１（非コードエクソン）、マウスエクソン２（シグナルペプチドをコードする核酸配列を含む）、ならびにヒトエクソン３～６、マウスエクソン６及び７（膜貫通及び細胞質ドメインをコードする）を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子座によってコードされるヒト化ＦｃＲｎのアミノ酸配列は、配列番号１６である。

【０１５８】

ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＣ＿０００００１９．１０（４９５１２２７９－４９５２６４２８）、ＮＭ＿００１１３６０１９．１、及びＮＰ＿００１１２９４９１．１は、ヒトＦｃＲｎ遺伝子、ｃＤＮＡ及びポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のヒト部分を得ることができる。ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＣ＿０００００７３．６（４５０９２９９２－４５１０３８４６）、ＮＭ＿０１０１８９．１、及びＮＰ＿０３４３１９．１は、マウスＦｃＲｎ遺伝子、ｃＤＮＡ及びポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のマウス部分を得ることができ、及び／または標的化ベクターのホモロジーアームの設計に使用することができる。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１６０】

ヒト化β－２－ミクログロブリン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）及びＥＳ細胞は、ヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする遺伝子座を発現し、及び／または当該遺伝子座をそのゲノム中に含む。β２Ｍは、膜貫通領域を欠き、ＦｃＲｎ及びＭＨＣクラスＩ分子と会合するポリペプチドである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、β２Ｍ遺伝子座は、ヒトβ２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトβ２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類β２Ｍを発現しないか、または機能性げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない。いくつかの実施形態では、β２Ｍ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１６２】

ヒト化β２Ｍポリペプチド、ヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする遺伝子座及びヒト化β２Ｍポリペプチドを発現する非ヒト動物は、米国特許公開第２０１３／０１１１６１７号及び同第２０１３／０１８５８１９号に記載されており、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。したがって、米国特許公開第２０１３／０１１１６１７号、及び同第２０１３／０１８５８１９号に記載されているように、いくつかの実施形態では、非ヒト動物（例えば、マウス）は、ヒト化β２Ｍ遺伝子を含み、ここで、当該遺伝子は、

ヒトβ２M遺伝子のエクソン２、３、及び４を含み、いくつかの実施形態では、ヒト化β２M遺伝子は、非ヒト（例えば、マウス）β２M遺伝子のエクソン１を含む。ヒト化β２M遺伝子座は、図５に模式的に示される。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたβ２M遺伝子座についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたβ２M遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１６３】

ヒト化Ｆｃイプシロン受容体１アルファ

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、ヒト化またはヒトＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）遺伝子座を発現し、及び／または当該遺伝子座をそのゲノム中に含む。ＦｃεＲ１αは、ＦｃεＲ１β及びＦｃεＲ１γと会合し、表皮ランゲルハンス細胞、好酸球、マスト細胞及び好塩基球上に発現されるＩｇＥに対して高親和性受容体であるＦｃεＲ１を形成する。ＦｃεＲ１のＩｇＥ結合部位は、ＦｃεＲ１αサブユニット中に認められる。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１α遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１α遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１α遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列を含む。操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座の例示的な実施形態は、図９に示される。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える。例えば、いくつかの実施形態では、内因性ＦｃεＲ１α遺伝子座の細胞外ドメインをコードする核酸配列は、ヒトＦｃεＲ１αの細胞外ドメインをコードする核酸配列で置き換えられ、それにより、かかる遺伝子座を含むげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）膜貫通及び細胞質ドメインと、を含むＦｃεＲ１αを発現するようになる。いくつかの実施形態では、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン、及びヒト細胞質ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される。いくつかの実施形態では、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン、及びヒト細胞質ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない。いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１α遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１６６】

特定の実施形態では、マウスＦｃεＲＩαのマウスコードエクソン１、コードエクソン２、コードエクソン３、コードエクソン４、及びコードエクソン５の部分が、ヒトＦｃεＲＩα遺伝子のヒトコードエクソン１、コードエクソン２、コードエクソン３、コードエクソン４、及びコードエクソン５の部分によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、ＦｃεＲＩα遺伝子は、キメラマウス／ヒトエクソン１（マウスプロモーター及び５’ＵＴＲを含む）、ヒトコードエクソン２～５から終止コドンまで、ヒト３’ＵＴＲ及びポリＡ、それに続いて、マウス３’ＵＴＲ及びポリＡを含んだ。いくつかの実施形態では

、キメラ遺伝子エクソン１（部分的）及び２は、シグナルペプチドをコードし、エクソン３及び４は、ＩｇＥと相互作用すると考えられているＦｃεＲＩαの２つのＩｇ様ドメインをコードし、エクソン５は、タンパク質の細胞質及び膜貫通ドメインをコードする（図９参照）。

【０１６７】

ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＣ＿０００００１．１１（１５９２８３８８－１５９３０８２２４）、ＮＭ＿００２００１．３、及びＮＰ＿００１９９２．１は、ヒトＦｃεＲ１α遺伝子、ｃＤＮＡ及びポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のヒト部分を得ることができる。ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＣ＿００００６７．６（１７３２２１２６９－１７３２２７２３２）、ＮＭ＿０１０１８４．１、及びＮＰ＿０３４３１４．１は、マウスＦｃεＲ１α遺伝子、ｃＤＮＡ及びポリペプチドの代表的なソース配列を提供し、これらの配列から所望のマウス部分を得ることができ、及び／または標的化ベクターのホモロジーアームの設計に使用することができる。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１６９】

ヒト化Ｆｃガンマ受容体１ａ

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）は、ヒト化またはヒトＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ；図中では、多くの場合、ＦｃγＲ１と記される）遺伝子座を発現し、及び／または当該遺伝子座をそのゲノム中に含む。ＦｃγＲ１ａは、単球上に発現される高親和性ＦｃγＲタンパク質であり、ＩｇＧのＦｃ部分に結合し、宿主細胞の活性化を引き起こす。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ１ａ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ１ａ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ１ａ遺伝子座は、ヒト細胞外ドメイン、ヒト（例えば、マウスまたはラット）膜貫通ドメイン及びヒト（例えば、マウスまたはラット）細胞質ドメインを含むＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列を含む。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子の全部または一部を置き換える。例えば、いくつかの実施形態では、内因性ＦｃγＲ１ａ遺伝子座の細胞外ドメインをコードする核酸配列は、ヒトＦｃεＲ１αの細胞外ドメインをコードする核酸配列で置き換えられ、それにより、かかる遺伝子座を含むげっ歯類は、ヒト細胞外ドメインと、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）膜貫通及び細胞質ドメインと、を含むＦｃγＲ１ａを発現するようになる。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しない。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲ１ａ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１７２】

ヒト化ＦｃγＲ１ａポリペプチド、ヒト化ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする遺伝

子座及びヒト化ＦｃγＲ１ａポリペプチドを発現する非ヒト動物は、米国特許第９，４７４，２５５号及び米国特許公開第２０１７／００８６４３２号に記載されており、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１７４】

ヒト化低親和性Ｆｃガンマ受容体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される遺伝子改変されたげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）及びＥＳ細胞は、ヒト低親和性Ｆｃガンマ受容体（ＦｃγＲ）ポリペプチド（例えば、ヒトＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩａまたはＦｃγＲＩＩＩｂポリペプチド）をコードする遺伝子座を発現し、及び／または当該遺伝子座をそのゲノム中に含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、低親和性ＦｃγＲ遺伝子座は、ヒトＦｃγＲＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座の全部または一部を置き換える。具体的な一実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩａ遺伝子は、多型を含み、ここで、当該多型は、１３１Ｈｉｓ低応答多型及び１３１Ａｒｇ高応答多型から選択される。具体的な一実施形態では、ＦｃγＲＩＩａ多型は、１３１Ｈｉｓ低応答多型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチドを発現しない（例えば、げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しない）。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲＩＩａ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、低親和性ＦｃγＲ遺伝子座は、ヒトＦｃγＲＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座の全部または一部を置き換える。具体的な一実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩｂ遺伝子は、アミノ酸置換を含み、ここで、当該置換は、１８７Ｉｌｅまたは１８７Ｔｈｒ置換から選択される。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチドを発現しない（例えば、げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しない）。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲＩＩｂ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、低親和性ＦｃγＲ遺伝子座は、ヒトＦｃγＲＩＩｃポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩｃポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲＩＩｃポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げ

っ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座の全部または一部を置き換える。一実施形態では、ＦｃγＲＩＩｃ遺伝子は、特定の対立遺伝子バリアントであり、ここで、当該対立遺伝子バリアントは、５７Ｓｔｏｐバリアント及び５７Ｑバリアントから選択される。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチドを発現しない（例えば、げっ歯類ＦｃγＲＩＩＢ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しない）。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲＩＩｃ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、低親和性ＦｃγＲ遺伝子座は、ヒトＦｃγＲＩＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩａポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座の全部または一部を置き換える。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチドを発現しない（例えば、げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩポリペプチドを発現しない）。一実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩａ遺伝子は、特定の対立遺伝子バリアントであり、ここで、当該対立遺伝子バリアントは、１７６Ｖａｌバリアント及び１７６Ｐｈｅバリアントから選択される。具体的な一実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩａ対立遺伝子バリアントは、１７６Ｖａｌバリアントである。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩａ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、低親和性ＦｃγＲ遺伝子座は、ヒトＦｃγＲＩＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃγＲＩＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される。特定の実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩｂポリペプチドをコードする核酸配列は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座の全部または一部を置き換える。具体的な一実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩｂ遺伝子は、特定の対立遺伝子バリアントであり、ここで、当該対立遺伝子バリアントは、ＮＡ１バリアント及びＮＡ２バリアントから選択される。別の具体的な実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩｂ対立遺伝子バリアントは、ＮＡ２バリアントである。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチドを発現しない（例えば、げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩポリペプチドを発現しないか、または機能性げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及び／またはＦｃγＲＩＩＩポリペプチドを発現しない）。いくつかの実施形態では、ＦｃγＲＩＩＩｂ遺伝子の遺伝子座は、非ヒト調節エレメント（例えば、非ヒトプロモーター及び／またはエンハンサー）を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト調節エレメントは、げっ歯類調節エレメント（例えば、ラットまたはマウスプロモーターまたはエンハンサー）である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、米国特許第９，２２１，８９４号、同第９，０５６，１３０号、同第９，０８９，５９９号、同第８，６５８，１５４号、同第８，８８３，４９６号または同第８，６５８，８５３号に記載されている１つ以上のヒト低親和性ＦｃγＲ遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、少なくとも２つの低親和性ヒトＦｃγＲ遺伝子と、１つの内因性げっ歯類（例えば、ラット

またはマウス）Ｆｃ　γ鎖遺伝子と、を含み、ここで、低親和性ヒトＦｃγＲ遺伝子は、ヒトＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩＩａ及びＦｃγＲＩＩＩｂからなる群から選択される。いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、ヒトＦｃγＲＩＩａ及びＦｃγＲＩＩＩｂと、内因性げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｆｃ　γ鎖遺伝子と、を含む。いくつかの特定の実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩｃ及びＦｃγＲＩＩＩｄ遺伝子と、内因性げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）Ｆｃ　γ鎖遺伝子と、を含む。様々な実施形態では、１つ以上のヒトＦｃγＲを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、内因性げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）ＦｃγＲＩＩＢ、ＦｃγＲＩＶ及びＦｃγＲＩＩＩ遺伝子（すなわち、内因性げっ歯類ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶ及びＦｃγＲＩＩＩ　α鎖コード配列）にホモ接合性破壊を更に含む。様々な実施形態では、本明細書に記載される１つ以上のヒト低親和性ＦｃγＲを含むげっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）は、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲポリペプチド（例えば、内因性低親和性ＦｃγＲ　α鎖ポリペプチド）を検出できるほど発現しない。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変された低親和性ＦｃγＲ遺伝子座についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、遺伝子改変された低親和性ＦｃγＲ遺伝子座についてホモ接合型である。

【０１８２】

遺伝子改変された非ヒト動物及びＥＳ細胞

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で開示されるヒト化遺伝子座のうちの１つ以上を含む遺伝子改変された非ヒト動物（例えば、ラットまたはマウスなどのげっ歯類）、及びそのような非ヒト動物の作製に有用な遺伝子改変された非ヒト動物ＥＳ細胞である。

【０１８３】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書に記載される操作された遺伝子座のうちの１つ以上を含む、遺伝子改変された非ヒト動物及び非ヒト動物ＥＳ細胞である。例えば、いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＩｇＨ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、本明細書で提供されるＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＣＤ７９ａ及び／またはＣＤ７９ｂ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃＲｎ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるβ２Ｍ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃεＲ１α遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ１ａ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ２ａ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ２ｂ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ３ａ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を含む。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を含む。いくつかの実施

形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、遺伝子座、例えば、本明細書で提供される遺伝子操作された遺伝子座のうちの１つ以上についてヘテロ接合型である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、遺伝子座、例えば、本明細書で提供される遺伝子操作された遺伝子座のうちの１つ以上についてホモ接合型である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、任意の非ヒト動物であり得る。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、脊椎動物である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される遺伝子改変された非ヒト動物は、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ウシ科動物（例えば、雌牛、雄牛、水牛）、シカ、ヒツジ、ヤギ、ラマ、ニワトリ、ネコ、イヌ、フェレット、霊長類（例えば、マーモセット、アカゲザル）からなる群から選択され得る。好適な遺伝子改変可能なＥＳ細胞が容易に入手可能できない非ヒト動物については、本明細書に記載される遺伝子改変を含む非ヒト動物を作製するために、他の方法を採用することができる。そのような方法には、例えば、非ＥＳ細胞ゲノム（例えば、線維芽細胞または人工多能性細胞）を改変すること、及び核移植を採用して、改変されたゲノムを卵母細胞などの好適な細胞に移植し、その改変された細胞（例えば、改変された卵母細胞）を胚の形成に好適な条件下で非ヒト動物内で成長させることが含まれる。

【０１８５】

様々な実施形態では、本明細書で提供されるのは、遺伝子操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含む、非ヒト動物、例えば、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）である。そのような遺伝子操作された遺伝子座の例示的な実施形態は、図１に模式的に示され、本明細書で詳細に記述されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、そのゲノム（例えば、その生殖細胞系列ゲノム）中にＡｄａｍ６遺伝子を含み、当該遺伝子は、ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする（例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号参照。当該特許のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される）。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片は、Ａｄａｍ６遺伝子から発現される。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、Ａｄａｍ６遺伝子を含む非ヒト動物（例えば、ラットＡｄａｍ６遺伝子または他のマウス系統から得られたマウスＡｄａｍ６遺伝子を含むマウス）に由来しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、異所性Ａｄａｍ６遺伝子を含む。「異所性」Ａｄａｍ６遺伝子は、本明細書で使用される場合、Ａｄａｍ６遺伝子が野生型非ヒト動物に出現するのとは異なる状況にあるＡｄａｍ６遺伝子を指す。例えば、Ａｄａｍ６遺伝子は、異なる染色体上に位置し得、異なる遺伝子座に位置し得、または異なる配列に隣接して配置され得る。例示的な異所性Ａｄａｍ６遺伝子は、ヒト免疫グロブリン配列（例えば、ヒト重鎖可変領域遺伝子セグメント）内に位置するマウスＡｄａｍ６遺伝子である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、挿入されたまたは組み込まれたＡｄａｍ６遺伝子を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、そのゲノム（例えば、その生殖細胞系列ゲノム）中に、１つ以上の非ヒトＡｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列の挿入を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、そのゲノム（例えば、その生殖細胞系列ゲノム）中に、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、そのゲノム（例えば、その生殖細胞系列ゲノム）中に、マウスＡｄａｍ６ａ遺伝子及び／またはマウスＡｄａｍ６ｂ遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物

は、マウスＡＤＡＭ６ａ、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、もしくは機能性断片、及び／またはマウスＡＤＡＭ６ｂ、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列を含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座と同じ染色体上に挿入され、及び／または同じ染色体上に位置する。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、その１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列がヒト免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子断片と連続するような位置に挿入され、及び／またはそのような位置に位置する。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、その１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列がヒト免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子セグメントと隣接するような位置に挿入され、及び／またはそのような位置に位置する。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、その１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列がヒト免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子セグメント間に位置するような位置に挿入され、及び／またはそのような位置に位置する。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、第１のヒトV_H遺伝子セグメントと第２のヒトV_H遺伝子セグメントとの間に挿入され、及び／またはその間に位置する。いくつかの実施形態では、第１のヒトV_H遺伝子セグメントはヒトV_H１－２であり、第２のヒトV_H遺伝子セグメントはヒトV_H６－１である。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の代わりに挿入され、及び／またはヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の場所に位置する。いくつかの実施形態では、１つ以上の非ヒトＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードする１つ以上のヌクレオチド配列は、ヒトV_H遺伝子セグメントとヒトD_H遺伝子セグメントとの間に挿入される。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、ＡＤＡＭ６活性を回復または向上させるＡｄａｍ６遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、ＡＤＡＭ６活性を、機能的性内因性Ａｄａｍ６遺伝子を含む同等の非ヒト動物のレベルまで回復させる。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、ＡＤＡＭ６活性を、機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含まない同等の非ヒト動物のＡＤＡＭ６活性の少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍であるレベルまで向上させる。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、雄の非ヒト動物における繁殖能力を回復または向上させるＡｄａｍ６遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、雄の非ヒト動物の繁殖能力を、機能的性内因性Ａｄａｍ６遺伝子を含む同等の非ヒト動物のレベルまで回復させる。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、雄の非ヒト動物との交配によって産まれる仔の数が機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含まない同等の雄の非ヒト動物との同様の交配から産まれる仔の数の少なくとも７０％、少

なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％となるように、雄の非ヒト動物の繁殖能力を回復させる。いくつかの実施形態では、Ａｄａｍ６遺伝子は、雄の非ヒト動物との交配によって産まれる仔の数が機能性Ａｄａｍ６遺伝子を含まない同等の雄の非ヒト動物との同様の交配から産まれる仔の数の少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍になるように、雄の非ヒト動物の繁殖能力を向上させる。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、少なくとも１つの内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子を欠く。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子の欠失は、内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子を欠く雄マウスのＡＤＡＭ６活性及び／または繁殖能力を低下させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される非ヒト免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、少なくとも１つの内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子の破壊を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子の破壊は、内因性非ヒトＡｄａｍ６遺伝子を欠く雄マウスのＡＤＡＭ６活性及び／または繁殖能力を低下させる。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、小型の哺乳動物、例えば、Ｄｉｐｏｄｏｉｄｅａ上科またはＭｕｒｏｉｄｅａ上科の動物である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、げっ歯類である。特定の実施形態では、げっ歯類は、マウス、ラットまたはハムスターである。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、Ｍｕｒｏｉｄｅａ上科から選択される。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、Ｃａｌｏｍｙｓｃｉｄａｅ科（例えば、マウス様ハムスター）、Ｃｒｉｃｅｔｉｄａｅ科（例えば、ハムスター、ニューワールドラット及びマウス、ハタネズミ）、Ｍｕｒｉｄａｅ科（例えば、純種のマウス及びラット、アレチネズミ、トゲマウス、タテガミラット）、Ｎｅｓｏｍｙｉｄａｅ科（例えば、キノボリマウス、ロックマウス、オジロラット、マダガスカルラット及びマウス）、Ｐｌａｔａｃａｎｔｈｏｍｙｉｄａｅ科（例えば、トゲヤマネ）、及びＳｐａｌａｃｉｄａｅ科（例えば、メクラネズミ、タケネズミ、及びモグラネズミ）から選択される科に由来する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、純種のマウスまたはラット（Ｍｕｒｉｄａｅ科）、アレチネズミ、トゲマウス、及びタテガミネズミから選択される。いくつかの実施形態では、マウスは、Ｍｕｒｉｄａｅ科の一種に由来する。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、げっ歯類である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、マウス及びラットから選択される。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、マウスである。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、Ｃ５７ＢＬ系統のマウスである。いくつかの実施形態では、Ｃ５７ＢＬ系統は、Ｃ５７ＢＬ／Ａ、Ｃ５７ＢＬ／Ａｎ、Ｃ５７ＢＬ／ＧｒＦａ、Ｃ５７ＢＬ／ＫａＬｗＮ、Ｃ５７ＢＬ／６、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ、Ｃ５７ＢＬ／６ＢｙＪ、Ｃ５７ＢＬ／６ＮＪ、Ｃ５７ＢＬ／１０、Ｃ５７ＢＬ／１０ＳｃＳｎ、Ｃ５７ＢＬ／１０Ｃｒ、及びＣ５７ＢＬ／Ｏｌａから選択される。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、１２９系統のマウスである。いくつかの実施形態では、１２９系統は、１２９Ｐ１、１２９Ｐ２、１２９Ｐ３、１２９Ｘ１、１２９Ｓ１（例えば、１２９Ｓ１／ＳＶ、１２９Ｓ１／ＳｖＩｍ）、１２９Ｓ２、１２９Ｓ４、１２９Ｓ５、１２９Ｓ９／ＳｖＥｖＨ、１２９Ｓ６（１２９／ＳｖＥｖＴａｃ）、１２９Ｓ７、１２９Ｓ８、１２９Ｔ１、１２９Ｔ２である系統からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、遺伝子改変されたマウスは、１２９系統とＣ５７ＢＬ系統の混合系である。いくつかの実施形態では、マウスは、１２９系統の混合系及び／またはＣ５７ＢＬ／６系統の混合系である。いくつかの実施形態では、１２９系統の混合系は、１２９Ｓ６（１２９／ＳｖＥｖＴａｃ）系統である。いくつかの実施形態では、マウスは、ＢＡＬＢ系統（例えば、ＢＡＬＢ／ｃ）である。いくつかの実施形態では、マウスは、ＢＡＬＢ系統と別系統（例えば、Ｃ５７ＢＬ系統及び／または１２９系統）の混合系である。いくつかの実施形態では、本明細書で提

供される非ヒト動物は、前述の系統の任意の組み合わせに由来するマウスであり得る。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される非ヒト動物は、ラットである。いくつかの実施形態では、ラットは、ウィスターラット、ＬＥＡ系統、スプラーグドーリー系統、フィッシャー系統、Ｆ３４４、Ｆ６、及びダークアグーチから選択される。いくつかの実施形態では、ラット系統は、ウィスター、ＬＥＡ、スプラーグドーリー、フィッシャー、Ｆ３４４、Ｆ６、及びダークアグーチからなる群から選択される２つ以上の系統の混合系である。

【０１９５】

特定の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物またはＥＳ細胞は、そのゲノム及び／または生殖細胞系列中に、本明細書で提供される複数の遺伝子座、例えば、本明細書で提供される複数の遺伝子操作された遺伝子座を含む。例えば、いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＩｇＨ遺伝子座と、本明細書で提供されるＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座と、を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＩｇＨ遺伝子座と、本明細書で提供されるＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座と、任意選択により、本明細書で提供されるＣＤ７９ａ及び／またはＣＤ７９ｂ遺伝子座と、を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＩｇＨ遺伝子座と、本明細書で提供されるＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座と、本明細書で提供されるＦｃＲｎ遺伝子座と、本明細書で提供されるβ２Ｍ遺伝子座と、を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞は、その生殖細胞系列及び／またはゲノム中に、本明細書で提供されるＩｇＨ遺伝子座、本明細書で提供されるＩｇκ及び／またはＩｇλ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃＲｎ遺伝子座、本明細書で提供されるβ２Ｍ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃεＲ１α遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃγＲ１ａ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃγＲ２ａ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃγＲ３ａ遺伝子座、本明細書で提供されるＦｃγＲ３ｂ遺伝子座、及び／または本明細書で提供されるＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、ならびにこれら任意の組み合わせを含む。

【０１９６】

特定の態様では、遺伝子改変された非ヒト動物は、本明細書で提供されるヒト化遺伝子座によってコードされるヒト化ポリペプチドのうちの１つ以上を発現する。例えば、いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化Ｉｇ重鎖ポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化Ｉｇκポリペプチド及び／またはヒト化Ｉｇλポリペプチドを発現する。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＣＤ７９ａポリペプチド及び／またはヒト化ＣＤ７９ｂポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃＲｎポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化β２Ｍポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃεＲ１αポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ１ａポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物またはＥＳ細胞非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ２ａポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ２ｂ遺伝子座ポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ３ａポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ３ｂポリペプチドを発現する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、ヒト化ＦｃγＲ２ｃポリペプチドを発現する。

【０１９７】

遺伝子改変された非ヒト動物及びＥＳ細胞は、当該技術分野において知られている任意の適切な方法を使用して作製することができる。例えば、そのような遺伝子改変された非ヒト動物ＥＳ細胞は、ＶＥＬＯＣＩＧＥＮＥ（登録商標）技術を使用して作製することができ、当該技術は、米国特許第６，５８６，２５１号、同第６，５９６，５４１号、同第

７，１０５，３４８号、及びＶａｌｅｎｚｕｅｌａ ｅｔ ａｌ．（２００３）“Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｍｏｕｓｅ ｇｅｎｏｍｅ ｃｏｕｐｌｅｄ ｗｉｔｈ ｈｉｇｈ－ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ” Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１（６）：６５２－６５９に記載されており、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。改変はまた、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）系またはジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）系などのゲノム標的化ヌクレアーゼ系を使用して行うこともできる。いくつかの実施形態では、改変は、例えば、米国特許出願第１４／３１４，８６６号、同第１４／５１５，５０３号、同第１４／７４７，４６１号及び同第１４／７３１，９１４号に記載されているようなＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を使用して行われ、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。そのような遺伝子改変された非ヒト動物及びＥＳ細胞を作製する例示的な方法は、本明細書中の実施例１及び３～５においても提供される。

【０１９８】

更に、本明細書に記載されるＥＳ細胞は、当該技術分野において知られている方法を使用して非ヒト動物を作製するために使用することができる。例えば、本明細書に記載されるマウス非ヒト動物ＥＳ細胞は、米国特許第７，２９４，７５４号及びＰｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ ２５：９１－９９（２００７）に記載されているようなＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）方法を使用して遺伝子改変されたマウスを作製するために使用することができ、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。得られたマウスは、ホモ接合体へ交配させることができる。

【０１９９】

ヒトＦｃ含有治療薬の試験方法

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質（例えば、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質）を試験する方法であり、当該治療用タンパク質を本明細書で提供されるげっ歯類（例えば、本明細書で提供されるマウスまたはラット）に投与することを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、かかる方法を実施するための動物モデルである。

【０２００】

いくつかの実施形態では、投与されるヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質は、本明細書で提供されるげっ歯類の遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座内のヒトC_HによってコードされたＦｃドメインのアイソタイプ及び／またはアロタイプと一致するアイソタイプ及び／またはアロタイプを有する。例えば、いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ１抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ１ CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ４抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ４ CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ１抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ１ CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ２抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ２ CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ３抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ３ CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ４抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ４ CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＭ抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＭ CH_1、CH_2、CH_3及びCH_4ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変され

たＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＤ抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＤ　CH_1、Ｈ１、Ｈ２、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇκ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇλ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座を含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の１つ以上の薬物動態特性を測定することを含む。特定の実施形態では、投与されたヒト抗体または融合タンパク質の薬物動態特性を決定するために使用される動物モデルは、本明細書で提供される改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類である。特定の実施形態では、投与されたヒト抗体または融合タンパク質の薬物動態特性を決定するために使用される動物モデルは、本明細書で提供される改変されたＩｇＨ遺伝子座と、本明細書で提供される改変されたＩｇκ遺伝子座及び／または改変されたＩｇλ遺伝子座と、を含む、本明細書で提供される遺伝子改変されたげっ歯類である。いくつかの実施形態では、投与されるヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質は、遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座内のヒト化C_Hによってコードされた定常ドメインのアイソタイプ及び／またはアロタイプと一致するアイソタイプ及び／またはアロタイプを有する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供される改変されたＦｃＲｎ遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供される改変されたβ２Ｍを更に含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、１つ以上の薬物動態パラメーターには、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）が含まれるが、これらに限定されない。一般に、投与された治療薬の薬物動態特性は、治療薬の選択された投与量（例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｍｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇ以上）を投与し、次いで、治療薬の血漿中濃度が経時的にどのように変化するか（例えば、０時間、６時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、もしくは最大３０日、またはそれ以上）を決定することによって、決定される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の治療有効性（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の疾患症状を軽減または排除する能力）を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、動物モデルは、がんモデルであり、疾患症状には、例えば、腫瘍サイズ、腫瘍転移及び／または動物の生存が含まれ得る。特定の実施形態では、動物モデルは、自己免疫または炎症モデルであり、疾患症状には、例えば、サイトカインの発現レベル、免疫細胞の増殖、組織損傷及び／または動物の生存が含まれ得る。いくつかの実施形態では、動物モデルは、感染症モデルであり、疾患症状には、例えば、病原菌レベル、組織損傷及び／または動物の生存が含まれ得る。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、方法は、投与された治療用タンパク質の安全性及び投与量（例えば、ある投与量の治療用タンパク質が、動物モデルにおいて、１つ以上の有害作用をもたらす程度）を測定することを更に含む。有害作用には、アレルギー反応、脱毛症、アナフィラキシー、貧血、食欲不振、平衡感覚障害、出血、血栓、呼吸困難、気管支炎、打撲、白血球数の減少、赤血球数の減少、血小板数の減少、心毒性、結膜炎、便秘、咳、脱水、下痢、電解質平衡障害、不妊、発熱、脱毛、心不全、感染症、注射部位反応、鉄欠乏

症、腎不全、白血球減少症、肝機能障害、肺炎、急速な心拍動、直腸出血、痙攣、体重減少及び体重増加が含まれるが、これらに限定されない。例えば、特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療薬によって誘発されたアレルギー反応を、受動皮膚アナフィラキシー（ＰＣＡ）及び／または受動全身性アナフィラキシー（ＰＳＡ）モデルを使用して測定する方法である。

【０２０５】

特定の実施形態では、方法は、治療用タンパク質が、げっ歯類において、１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を誘導する程度（例えば、治療用タンパク質が抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を誘導する程度）を測定することを更に含む。例えば、特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、ヒト抗体のヒトＦｃ領域を含む治療薬をスクリーニングする方法であり、（ａ）ヒト抗体のＦｃ領域を含む薬剤を本明細書で提供されるげっ歯類に投与することであって、薬剤は、げっ歯類の標的細胞に結合する、該投与することと、（ｂ）標的細胞に対するナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を測定することと、（ｃ）ステップ（ｂ）におけるＡＤＣＣの量を対照と比較することであって、標的細胞の殺傷増加は、薬剤がＡＤＣＣを媒介する能力を増加させることを示す、該比較することと、を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、方法は、治療用タンパク質の投与が、げっ歯類において、抗ヒトＦｃ免疫応答を誘導する程度を測定することを更に含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、投与された治療薬は、本明細書で提供されるげっ歯類に投与されたとき、減少した免疫応答を惹起する。いくつかの実施形態では、投与されるヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質は、本明細書で提供されるげっ歯類の遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座内のヒトC_HによってコードされたＦｃドメインのアイソタイプ及び／またはアロタイプと一致するアイソタイプ及び／またはアロタイプを有する。例えば、いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ１抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ１　CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ４抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ４　CH_1、ヒンジ、CH_2及びCH_3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ１抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ１　CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ２抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ２　CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ３抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ３　CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＧ４抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＧ４　CH_1、ヒンジ、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＭ抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＭ　CH_1、CH_2、CH_3及びCH_4ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、ヒトＩｇＤ抗体であり、げっ歯類は、ヒトＩｇＤ　CH_1、Ｈ１、Ｈ２、CH_2、CH_3、Ｍ１及びＭ２ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む遺伝子改変されたＩｇＨ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇκ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇκ遺伝子座を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｉｇλ軽鎖を有するヒト抗体であり、げっ歯類は、本明細書で提供される遺伝子改変されたＩｇλ遺伝子座を含む。

【０２０８】

特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヒトＦｃを含む治療用抗体を試験することを含む。いくつかの実施形態では、試験される抗体は、ヒト重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト重鎖定常ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭまたはＩｇＤ定常ドメインを含む。ヒト重鎖定常ドメインの配列は、当該技術分野において知られている（例えば、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２及びＩＭＧＴデータベース（ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇで入手可能）参照）。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、試験される抗体は、改変されたＦｃドメイン（例えば、ＦｃとＦｃ受容体との間の相互作用を変更する変異）を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、そのＦｃドメインに、２３５、２３６、２３７、２３９、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２９８、３２６、３２７、３３０、３３２、３５０、３５１、３６６、３９２、３９４、４０５及び／または４０７の位置（ＥＵナンバリングシステムを使用）に修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６Ｅ、Ｇ２３７Ｆ、Ｓ２３９Ｅ、Ｓ２３９Ｄ、Ｄ２６５Ｅ、Ｄ２６５Ｓ、Ｓ２６７Ｅ、Ｓ２６７Ｄ、Ｓ２６７Ｇ、Ｈ２６８Ｅ、Ｈ２６８Ｄ、Ｅ２６９Ｌ、Ｄ２７０Ｎ、Ｄ２７０Ｅ、Ｓ２９８Ａ、Ｋ３２６Ａ、Ｋ３２６Ｄ、Ａ３２７Ｈ、Ａ３２７Ｖ、Ａ３２７Ｌ、Ａ３３０Ｉ、Ａ３３０Ｓ、Ｉ３３２Ｅ、Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｙ、Ｔ３６６Ｌ、Ｋ３９２Ｍ、Ｋ３９２Ｌ、Ｔ３９４Ｗ、Ｆ４０５Ａ及び／またはＹ４０７Ｖ（ＥＵナンバリングシステムを使用）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗体は、そのＦｃドメインに複数の修飾を含む。いくつかの実施形態では、複数の修飾は、Ｄ２７０Ｎ／Ｋ３２６Ｄ、Ｓ２３９Ｅ／Ｓ２９８Ａ／Ｋ３２６Ａ／Ａ３２７Ｈ、Ｌ２３５Ａ／Ｓ２３９Ｅ／Ｄ２６５Ｅ／Ａ３２７Ｈ、Ｇ２３６Ｅ／Ｇ２３７Ｆ／Ｓ２３９Ｅ、Ｇ２３７Ｆ／Ｓ２３９Ｅ／Ｄ２６５Ｅ、Ｇ３２７Ｆ／Ｓ２３９Ｅ／Ｈ２６８Ｄ、Ｇ２３６Ｅ／Ｄ２７０Ｎ／Ａ３２７Ｖ／Ｉ３３２Ｅ、Ｇ２３７Ｆ／Ｓ２３９Ｅ／Ａ３２７Ｈ、Ｇ２３７Ｆ／Ａ３２７Ｌ／Ａ３３０Ｉ、Ｓ２３９Ｄ／Ｄ２６５Ｓ／Ｓ２９８Ａ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｅ／Ｄ２６５Ｓ／Ｈ２６８Ｄ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｅ／Ｄ２６５Ｓ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｅ／Ｓ２６７Ｅ／Ｈ２６８Ｄ、Ｓ２３９Ｅ／Ａ３２７Ｌ／Ａ３３０Ｉ、Ｄ２６５Ｅ／Ｓ２６７Ｄ／Ａ３３０Ｓ、Ｓ２６７Ｇ／Ｈ２６８Ｅ／Ｄ２７０Ｅ、Ｈ２６８Ｄ／Ｅ２６９Ｌ／Ｓ２９８Ａ／Ｋ３２６Ａ／Ａ３２７Ｈ、Ｈ２６８Ｄ／／Ｋ３２６Ａ／Ａ３２７Ｈからなる群から選択される。更なるＦｃ修飾及びＦｃ修飾の組み合わせは、米国特許第５，６２４，８２１号、同第５，６４８，２６０号、同第６，５２８，６２４号、同第６，７３７，０５６号、同第７，１２２，６３７号、同第７，１８３，３８７号、同第７，２９７，７７５号、同第７，３１７，０９１号、同第７，３３２，５８１号、同第７，６３２，４９７号、同第７，６６２，９２５号、同第７，６９５，９３６号、同第８，０９３，３５９号、同第８，２１６，８０５号、同第８，２１８，８０５号、同第８，３８８，９５５号及び同第８，９３７，１５８号、ならびに米国特許公開第２００５／００５４８３２号、同第２００６／０２２２６５３号、同第２００６／０２７５２８２号、同第２００６／０２７５２８３号、同第２００７／０１９００６３号、同第２００８／０１５４０２５号、同第２００９／００４２２９１号、同第２０１３／０１０８６２３号及び同第２０１３／００８９５４１号に提供されており、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、試験される抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の２つの抗原結合ドメインは、異なる重鎖可変ドメインを有するが、同一の軽鎖可変ドメインを有する。いくつかの実施形態では、重鎖のＦｃドメイン

は、重鎖ヘテロ二量体形成を促進し、及び／または重鎖ホモ二量体形成を阻害する修飾を含む。そのような修飾は、例えば、米国特許第５，７３１，１６８号、同第５，８０７，７０６号、同第５，８２１，３３３号、同第７，６４２，２２８号及び同第８，６７９，７８５号ならびに米国特許公開第２０１３／０１９５８４９号に提供されており、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法において試験される抗体は、ヒト軽鎖可変ドメインを有する。いくつかの実施形態では、軽鎖可変ドメインは、λ軽鎖可変ドメインである。いくつかの実施形態では、軽鎖可変ドメインは、κ軽鎖可変ドメインである。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト軽鎖定常ドメインを有する。いくつかの実施形態では、軽鎖定常ドメインは、λ軽鎖定常ドメインである。いくつかの実施形態では、軽鎖定常ドメインは、κ軽鎖定常ドメインである。ヒト軽鎖定常ドメインの配列は、当該技術分野において知られている（例えば、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２及びＩＭＧＴデータベース（ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇで入手可能）参照）。

【０２１２】

特定の実施形態では、治療薬は、医薬組成物、例えば、薬学的に許容される担体と一緒に製剤化されたヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質を含有する医薬組成物の一部として、本明細書で提供されるげっ歯類に投与される。

【０２１３】

本明細書で提供される医薬組成物は、固体または液体の形態での投与用に特別に製剤化され得、（１）経口投与、例えば、ドレンチ（水性または非水性の溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、口腔粘膜、舌下、及び全身吸収を目的にしたもの、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への塗布のためのペースト剤、または（２）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内もしくは硬膜外注射による、例えば、無菌の溶液もしくは懸濁液、もしくは徐放性製剤に適応されたものを含む。

【０２１４】

非経口投与に好適な医薬組成物は、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質を、１つ以上の薬学的に許容される無菌の等張性の水性もしくは非水性の溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または使用直前に無菌の注射用溶液もしくは分散液中に再構成することができる無菌粉末との組み合わせで含むことができ、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、目的のレシピエントの血液と製剤とを等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは粘稠化剤を含有し得る。

【０２１５】

本明細書で提供される医薬組成物に採用することができる好適な水性及び非水性の担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びこれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、また界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【０２１６】

特定の実施形態では、組成物は、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質を、所望の投与量に適したｗ／ｖをもたらす濃度で含む。抗体は、少なくとも１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも３５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも４５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも５５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも６５ｍｇ／ｍ

Ｌ、少なくとも７０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも７５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも８５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも９５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１０５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１３５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１４０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも２５０ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも３００ｍｇ／ｍＬの濃度で組成物中に存在し得る。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、組成物は、ヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質を、任意選択の生理学的に許容される担体、賦形剤または安定剤、例えば、限定するものではないが、緩衝剤、糖類、塩、界面活性剤、可溶化剤、ポリオール、希釈剤、結合剤、安定剤、塩、親油性溶媒、アミノ酸、キレート剤、保存剤などと混合することによって（Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１２ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌ．Ｂｒｕｎｔｏｎ，ｅｔ ａｌ．及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９９９））、所望の最終濃度の凍結乾燥された組成物または水溶液の形態に調製される。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、採用される用量及び濃度でレシピエントに対して無毒であり、ヒスチジン、リン酸、クエン酸、グリシン、酢酸及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコール；メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール）；低分子量（薬１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリシンなどのアミノ酸；単糖、二糖、及びトレハロース、グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／またはＴＷＥＥＮ（登録商標）、ポリソルベート８０、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン、または酢酸塩である。糖賦形剤は、トレハロース、スクロース、マンニトール、マルトースまたはラフィノースであり得る。界面活性剤は、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート８０、またはプルロニック（登録商標）Ｆ６８であり得る。塩は、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、ＭｇＣｌ２、またはＣａＣｌ２であり得る。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、組成物は、改善されたｐＨ制御をもたらすために、緩衝剤またはｐＨ調整剤を含む。そのような組成物は、約３．０～約９．０、約４．０～約８．０、約５．０～約８．０、約５．０～約７．０、約５．０～約６．５、約５．５～約８．０、約５．５～約７．０、または約５．５～約６．５のｐＨを有し得る。更なる実施形態では、そのような組成物は、約３．０、約３．５、約４．０、約４．５、約５．０、約５．１、約５．２、約５．３、約５．４、約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、約６．５、約６．６、約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．５、約８．０、約８．５、または約９．０のｐＨを有する。具体的な一実施形態では、組成物は、約６．０のｐＨを有する。当業者は、組成物のｐＨが、一般に、組成物中に使用されるヒト抗体またはＦｃ融合タンパク質の等電点と同じであってはならないことを理解している。典型的に、緩衝剤は、有機または

無機の酸または塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤には、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、またはフタル酸の塩などの有機酸塩；トリス緩衝液、トロメタミン塩酸塩緩衝液、またはリン酸緩衝液が含まれるが、これらに限定されない。加えて、アミノ酸成分は、緩衝能として機能し得る。緩衝剤として組成物に利用され得る代表的なアミノ酸成分には、グリシン及びヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩、グリシン、及び酢酸塩から選択される。具体的な一実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンである。別の具体的な実施形態では、緩衝剤は、クエン酸塩である。更に別の具体的な実施形態では、緩衝剤は、グリシンである。緩衝剤の純度は、少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％でなければならない。本明細書で使用されるとき、ヒスチジン及びグリシンの文脈における「純度」という用語は、当該技術分野において理解される、例えば、Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ，１３ｔｈ　ｅｄ．，Ｏ’Ｎｅｉｌ　ｅｔ　ａｌ．ｅｄ．（Ｍｅｒｃｋ　＆　Ｃｏ．，２００１）に記載されるヒスチジンまたはグリシンの化学純度を指す。

【０２２０】

特定の実施形態では、組成物は、緩衝剤としてヒスチジンを含む。特定の実施形態では、ヒスチジンは、少なくとも約１ｍＭ、少なくとも約５ｍＭ、少なくとも約１０ｍＭ、少なくとも約２０ｍＭ、少なくとも約３０ｍＭ、少なくとも約４０ｍＭ、少なくとも約５０ｍＭ、少なくとも約７５ｍＭ、少なくとも約１００ｍＭ、少なくとも約１５０ｍＭ、または少なくとも約２００ｍＭのヒスチジンの濃度で組成物中に存在する。別の実施形態では、組成物は、約１ｍＭ～約２００ｍＭ、約１ｍＭ～約１５０ｍＭ、約１ｍＭ～約１００ｍＭ、約１ｍＭ～約７５ｍＭ、約１０ｍＭ～約２００ｍＭ、約１０ｍＭ～約１５０ｍＭ、約１０ｍＭ～約１００ｍＭ、約１０ｍＭ～約７５ｍＭ、約１０ｍＭ～約５０ｍＭ、約１０ｍＭ～約４０ｍＭ、約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、約２０ｍＭ～約７５ｍＭ、約２０ｍＭ～約５０ｍＭ、約２０ｍＭ～約４０ｍＭ、または約２０ｍＭ～約３０ｍＭのヒスチジンを含む。更なる実施形態では、組成物は、約１ｍＭ、約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約３５ｍＭ、約４０ｍＭ、約４５ｍＭ、約５０ｍＭ、約６０ｍＭ、約７０ｍＭ、約８０ｍＭ、約９０ｍＭ、約１００ｍＭ、約１５０ｍＭ、または約２００ｍＭのヒスチジンを含む。具体的な一実施形態では、組成物は、約１０ｍＭ、約２５ｍＭのヒスチジンを含み得るか、またはヒスチジンを含まなくてもよい。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、炭水化物賦形剤を含む。炭水化物賦形剤は、例えば、増粘剤、安定剤、増量剤、可溶化剤、及び／または同等物として作用し得る。炭水化物賦形剤は、一般に、約１％～約９９％の重量％または体積％、例えば、約０．１％～約２０％、約０．１％～約１５％、約０．１％～約５％、約１％～約２０％、約５％～約１５％、約８％～約１０％、約１０％及び約１５％、約１５％及び約２０％、０．１％～２０％、５％～１５％、８％～１０％、１０％及び１５％、１５％及び２０％、約０．１％～約５％、約５％～約１０％、または約１５％～約２０％で存在する。更に他の具体的な実施形態では、炭水化物賦形剤は、１％、または１．５％、または２％、または２．５％、または３％、または４％、または５％、または１０％、または１５％、または２０％で存在する。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、組成物は、炭水化物賦形剤を含む。組成物での使用に好適な炭水化物賦形剤には、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、Ｄ－マンノース、ソルボースなどの単糖；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖；ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖；及びマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルシトール）などのアルジトールが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物に使用される炭水化物賦形剤は、スクロース、トレハロース、ラクトース、マンニトール、及びラフィノースから選択

される。具体的な一実施形態では、炭水化物賦形剤は、トレハロースである。別の具体的な実施形態では、炭水化物賦形剤は、マンニトールである。更に別の具体的な実施形態では、炭水化物賦形剤は、スクロースである。更に別の具体的な実施形態では、炭水化物賦形剤は、ラフィノースである。炭水化物賦形剤の純度は、少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％でなければならない。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、組成物は、トレハロースを含む。特定の実施形態では、組成物は、少なくとも約１％、少なくとも約２％、少なくとも約４％、少なくとも約８％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、または少なくとも約４０％のトレハロースを含む。別の実施形態では、組成物は、約１％～約４０％、約１％～約３０％、約１％～約２０％、約２％～約４０％、約２％～約３０％、約２％～約２０％、約４％～約４０％、約４％～約３０％、または約４％～約２０％のトレハロースを含む。更なる実施形態では、組成物は、約１％、約２％、約４％、約６％、約８％、約１５％、約２０％、約３０％、または約４０％のトレハロースを含む。具体的な一実施形態では、組成物は、約４％、約６％または約１５％のトレハロースを含む。

【０２２４】

特定の実施形態では、組成物は、賦形剤を含む。具体的な一実施形態では、組成物は、糖、塩、界面活性剤、アミノ酸、ポリオール、キレート剤、乳化剤及び保存剤から選択される、少なくとも１つの賦形剤を含む。特定の実施形態では、組成物は、例えば、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、ＣａＣｌ２、及びＭｇＣｌ２から選択される塩を含む。具体的な一実施形態では、組成物は、ＮａＣｌを含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、組成物は、アミノ酸、例えば、リシン、アルギニン、グリシン、ヒスチジンまたはアミノ酸塩を含む。組成物は、少なくとも約１ｍＭ、少なくとも約１０ｍＭ、少なくとも約２５ｍＭ、少なくとも約５０ｍＭ、少なくとも約１００ｍＭ、少なくとも約１５０ｍＭ、少なくとも約２００ｍＭ、少なくとも約２５０ｍＭ、少なくとも約３００ｍＭ、少なくとも約３５０ｍＭ、または少なくとも約４００ｍＭのアミノ酸を含み得る。別の実施形態では、組成物は、約１ｍＭ～約１００ｍＭ、約１０ｍＭ～約１５０ｍＭ、約２５ｍＭ～約２５０ｍＭ、約２５ｍＭ～約３００ｍＭ、約２５ｍＭ～約３５０ｍＭ、約２５ｍＭ～約４００ｍＭ、約５０ｍＭ～約２５０ｍＭ、約５０ｍＭ～約３００ｍＭ、約５０ｍＭ～約３５０ｍＭ、約５０ｍＭ～約４００ｍＭ、約１００ｍＭ～約２５０ｍＭ、約１００ｍＭ～約３００ｍＭ、約１００ｍＭ～約４００ｍＭ、約１５０ｍＭ～約２５０ｍＭ、約１５０ｍＭ～約３００ｍＭ、または約１５０ｍＭ～約４００ｍＭのアミノ酸を含み得る。更なる実施形態では、組成物は、約１ｍＭ、１．６ｍＭ、２５ｍＭ、約５０ｍＭ、約１００ｍＭ、約１５０ｍＭ、約２００ｍＭ、約２５０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、または約４００ｍＭのアミノ酸を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、組成物は、界面活性剤を含む。本明細書で使用される「界面活性剤」という用語は、両親媒性構造を有する有機物質を指し、すなわち、反対の溶解傾向を有する基、典型的に、油溶性炭化水素鎖及び水溶性イオン基からなる。界面活性剤は、界面活性部分の電荷に応じて、アニオン性、カチオン系、及び非イオン性界面活性剤に分類することができる。界面活性剤は、生物学的材料の様々な医薬組成物及び調製物に、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、及び分散剤として使用されることが多い。ポリソルベート（例えば、ポリソルベート２０または８０）；ポロキサマー（例えば、ポロキサマー１８８）；Ｔｒｉｔｏｎ；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－、またはステアリル－スルホベタイン；ラウリル－、ミリスチル－、リノレイル－またはステアリル－サルコシン；リノレイル－、ミリスチル－、またはセチル－ベタイン；ラウロアミドプロピル－、コカミドプロピル－、リノレアミドプロピル－、ミリスタミドプロピル－、パイミドプロピル－、またはイソステアラミドプロピル－ベタイン（例えば、ラウロアミドプロピル）；ミリスタミドプロピル－、パイミドプロピル－、またはイ

ソステアラミドプロピルージメチルアミン；ココイルメチルタウリン酸ナトリウム、またはオレイルメチルタウリン酸二ナトリウム；ならびにＭＯＮＡＱＵＡ（登録商標）シリーズ（Ｍｏｎａ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｔｅｒｓｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ポリエチルグリコール、ポリプロピルグリコール、及びエチレンとプロピレングリコールのコポリマー（例えば、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）ＰＦ６８など）のような薬学的に許容される界面活性剤を、凝集を低減するために、任意選択で組成物に加えることができる。特定の実施形態では、組成物は、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、またはポリソルベート８０を含む。界面活性剤は、組成物の投与にポンプまたはプラスチック容器が使用される場合、特に有用である。薬学的に許容される界面活性剤の存在は、タンパク質の凝集する性質を緩和する。組成物は、約０．００１％～約１％、または約０．００１％～約０．１％、または約０．０１％～約０．１％の範囲の濃度であるポリソルベートを含み得る。他の具体的な実施形態では、組成物は、０．００１％、または０．００２％、または０．００３％、または０．００４％、または０．００５％、または０．００６％、または０．００７％、または０．００８％、または０．００９％、または０．０１％、または０．０１５％、または０．０２％の濃度であるポリソルベートを含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、組成物は、限定するものではないが、希釈剤、結合剤、安定剤、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどを含む、他の賦形剤及び／または添加剤を含む。薬学的に許容される賦形剤及び／または添加剤は、本明細書で提供される組成物に使用され得る。薬学的に許容されるキレート剤（例えば、限定するものではないが、ＥＤＴＡ、ＤＴＰＡまたはＥＧＴＡ）などの一般に使用される賦形剤／添加剤は、凝集を低減するために、任意選択で組成物に加えることができる。これらの添加剤は、組成物の投与にポンプまたはプラスチック容器が使用される場合、特に有用である。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、組成物は、保存剤を含む。フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、亜硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、限定されるものではないが、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム及びチメロサール、またはこれらの混合物などの保存剤は、約０．００１％～約５％、または当該範囲の任意の範囲もしくは任意の値などの任意の好適な濃度で、任意選択で組成物に加えることができる。組成物に使用される保存剤の濃度は、微生物作用をもたらすのに十分な濃度である。そのような濃度は、選択された保存剤に依存し、当業者によって容易に決定される。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、組成物は、ヒトの血液と等張であり、ここで、組成物は、ヒトの血液と本質的に同じ浸透圧を有する。そのような等張性組成物は、一般に、約２５０ｍＯＳｍ～約３５０ｍＯＳｍの浸透圧を有する。等張性は、例えば、蒸気圧または凍結点型浸透圧計を使用することによって、測定することができる。組成物の張度は、張性調整剤の使用によって、調節される。「張性調整剤」は、組成物の等張性をもたらすために組成物に加えることができる、薬学的に許容される不活性物質である。本明細書で提供される組成物に好適な張性調整剤には、糖、塩及びアミノ酸が含まれるが、これらに限定されない。

【０２３０】

特定の実施形態では、組成物は、エンドトキシン及び／または関連する発熱物質を実質的に含まない、パイロジェンフリー組成物である。エンドトキシンには、微生物の内部に閉じ込められた毒素であって、その微生物が分解または死滅したときにのみ放出される毒素が含まれる。発熱物質にはまた、細菌及び他の微生物の外膜に由来する熱誘導性の熱安定性物質が含まれる。これらの物質はいずれも、ヒトに投与されると、発熱、低血圧及び

ショックを引き起こすことがある。潜在的な有害作用があることから、エンドトキシンは、たとえ少量であっても、静脈内投与される医薬品溶液から除去しなければならない。米国食品医薬品局（「ＦＤＡ」）は、静脈内薬物投与の場合、１回の投与につき体重１キログラム当たり１時間以内に５エンドトキシン単位（ＥＵ）の上限を設定している（Ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ，Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｆｏｒｕｍ ２６（１）：２２３（２０００））。治療用タンパク質が、目的のタンパク質（例えば、抗体）のように、体重１キログラム当たり数百または数千ミリグラムの量で投与される場合、有害かつ危険なエンドトキシンは、微量であっても、除去しなければならない。いくつかの実施形態では、組成物中のエンドトキシン及び発熱物質の濃度は、１０ＥＵ／ｍｇ未満、または５ＥＵ／ｍｇ未満、または１ＥＵ／ｍｇ未満、または０．１ＥＵ／ｍｇ未満、または０．０１ＥＵ／ｍｇ未満、または０．００１ＥＵ／ｍｇ未満である。

【０２３１】

ｉｎ ｖｉｖｏ投与で使用される場合、本明細書に記載される組成物は、無菌でなければならない。組成物は、滅菌濾過、放射線などを含む様々な滅菌方法によって滅菌され得る。特定の実施形態では、組成物は、滅菌済みの０．２２ミクロンフィルターで滅菌濾過される。注射用無菌組成物は、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”，２１ｓｔ ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，（２００５）に記載されているような従来の薬学的実務に従って、製剤化することができる。本明細書で開示されるものなどの目的のタンパク質（例えば、抗体）を含む組成物は、通常、凍結乾燥形態または溶液で保存される。目的のタンパク質（例えば、抗体）を含む無菌組成物は、滅菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針で貫通可能な栓などの、組成物を取り出すことが可能なアダプターを有する静脈内注射用溶液バッグまたはバイアル中に入れられることが企図される。特定の実施形態では、組成物は、プレフィルドシリンジとして提供される。

【０２３２】

特定の実施形態では、組成物は、凍結乾燥製剤である。「凍結乾燥」または「フリーズドライ」という用語は、凍結乾燥などの乾燥手順に供された物質の状態を含み、少なくとも５０％の水分が除去されている。

【０２３３】

選択された投与経路にかかわらず、好適な水和形態で使用され得る本明細書で提供される薬剤、及び／または本明細書で提供される医薬組成物は、当業者に知られている従来の方法によって、薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【０２３４】

本明細書で提供される方法では、ヒト抗体、Ｆｃ融合タンパク質及び／または医薬組成物は、任意の好適な投与経路によって送達され得、例えば、経口、経鼻、例えば、スプレーによるもの、経直腸、膣内、非経口、大槽内及び局所的、散剤、軟膏剤または滴剤によるもの、口腔粘膜及び舌下投与を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、全身投与される（例えば、経口または非経口投与を介して）。

【０２３５】

特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物中の有効成分の実際の投与量は、動物モデルにおいて毒性なく、その動物モデル、組成物、及び投与方法で所望の治療応答を達成するのに有効である有効成分の量を決定するために変化させてもよい。

【０２３６】

例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、１つ以上のヒト抗体候補の薬物動態プロファイルを決定するために使用される。様々な実施形態では、１つ以上の本明細書に記載される非ヒト動物及び１つ以上の対照または参照の非ヒト動物は、１つ以上のヒト抗体候補に、様々な投与量（例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｍｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ

、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇ以上）でそれぞれ曝露される。候補の治療用抗体は、非経口及び非経口以外の投与経路を含む、任意の所望の投与経路を介して投与され得る。非経口経路には、例えば、静脈内、動脈内、門脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、髄腔内、鞘内、側脳室内、頭蓋内、胸腔内または他の注射経路が含まれる。非経口以外の経路には、例えば、経口、経鼻、経皮、経肺、経直腸、口腔粘膜、膣、眼が含まれる。投与はまた、連続注入、局所投与、インプラント（ゲル、膜など）からの持続放出、及び／または静脈内注射によるものであってもよい。様々な時点（例えば、０時間、６時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、もしくは最大３０日、またはそれ以上）で、非ヒト動物（ヒト化及び対照）から血液が単離される。投与された候補の治療用抗体の薬物動態プロファイルを決定するために、本明細書に記載される非ヒト動物から得られたサンプルを使用して、限定するものではないが、総ＩｇＧ、抗治療用抗体応答、凝集などを含む、様々なアッセイが実施され得る。

【０２３７】

様々な実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物は、目的のポリペプチドの活性を遮断もしくは調節する治療効果、及び細胞変化の結果としての遺伝子発現に対する効果、または受容体ポリペプチドとの関係では、非ヒト動物の細胞表面上の受容体ポリペプチドの密度に対する効果を測定するために使用される。様々な実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物または当該動物から単離された細胞は、目的のポリペプチドに結合する候補治療薬に曝露され、一定期間後、当該目的のポリペプチドに関連する特定の細胞プロセス、例えば、リガンド受容体相互作用またはシグナル伝達に対する効果について分析される。

【０２３８】

本明細書に記載される非ヒト動物は、腫瘍学及び／または感染症において使用するヒト抗体の開発及び選択のための改善されたｉｎ　ｖｉｖｏ系を提供する。様々な実施形態では、本明細書に記載される非ヒト動物及び対照の非ヒト動物（例えば、本明細書に記載されるものとは異なる遺伝子改変を有する動物、または遺伝子改変のない、すなわち、野生型の動物）は、腫瘍（または腫瘍細胞）が移植され得、またはウイルス（例えば、インフルエンザ、ＨＩＶ、ＨＣＶ、ＨＰＶなど）感染させられ得る。移植または感染させた後、非ヒト動物に、候補治療薬が投与され得る。腫瘍またはウイルスは、候補治療薬の投与前に、非ヒト動物内の１つ以上の場所に定着するのに十分な時間を与えてもよい。代替的及び／または付加的に、治療薬として開発され得る潜在的ヒト抗体を特徴付け、選択するために、かかる非ヒト動物における免疫応答がモニタリングされ得る。

【０２３９】

ヒト抗体を作製する方法

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化重鎖遺伝子座及び本明細書で提供されるヒト軽鎖遺伝子座（例えば、本明細書で提供されるヒト化κ及び／またはλ軽鎖遺伝子座）を含むげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）を使用して、ヒト抗体を作製する方法である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供されるヒト化ＣＤ７９ａ遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト化ＣＤ７９ｂ遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供されるヒト化ＦｃＲｎ遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト化β２Ｍ遺伝子座を更に含む。特定の実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ３ａ遺伝子座、及び／または本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む。

【０２４０】

本明細書で提供されるげっ歯類は、当該技術分野において知られている標準的な方法を

使用して抗体（例えば、ヒト抗体）を作製するために採用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、目的の抗原を用いて、げっ歯類が当該目的の抗原に対する免疫応答を発現するのに十分な条件下及び十分な時間、免疫化される。いくつかの実施形態では、目的の抗原は、ヒト抗体（例えば、ヒト治療用抗体）またはＦｃ融合タンパク質（例えば、治療用Ｆｃ融合タンパク質）である。抗体は、げっ歯類（または１つ以上の細胞、例えば、１つ以上のＢ細胞）から単離され、例えば、親和性、特異性、エピトープマッピング、リガンド－受容体相互作用を遮断する能力、抑制性受容体の活性化などを測定する様々なアッセイを使用して、特徴付けられる。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）において抗体を産生する方法が提供され、方法は、（ａ）本明細書に記載されるヒト抗体を産生するげっ歯類を目的の抗原で免疫化するステップと、（ｂ）げっ歯類が目的の抗原に対する免疫応答を生じるのに十分な条件下でげっ歯類を維持するステップと、（ｃ）目的の抗原に結合する抗体をげっ歯類、またはげっ歯類細胞から回収するステップと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、げっ歯類において抗原に対する免疫寛容を破綻させること、または別の方法で目的の抗原を削除することを更に含み、例えば、複数のガイドＲＮＡを使用するＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系を採用して、げっ歯類を免疫化するのに用いる目的の抗原と相同である自己抗原または当該目的の抗原と目的のエピトープを共有する自己抗原の発現を減少または除去することを含む（例えば、米国特許公開第２０１７／０３３２６１０号に記載されており、当該特許は、参照により本明細書に援用される）。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、げっ歯類においてヒト重鎖及び／または軽鎖をコードする核酸を生成する方法が提供され、方法は、（ａ）本明細書に記載されるヒト抗体を発現するげっ歯類を目的の抗原で免疫化するステップと、（ｂ）げっ歯類が目的の抗原に対する免疫応答を生じるのに十分な条件下でげっ歯類を維持するステップと、（ｃ）ヒト重鎖及び／または軽鎖をコードする核酸をげっ歯類、またはげっ歯類細胞から回収するステップと、を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、抗薬物抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体）を作製するために採用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるげっ歯類は、げっ歯類が当該ヒト治療用抗体に対する免疫応答を発現するのに十分な条件下及び十分な時間、ヒト治療用抗体で免疫化される。いくつかの実施形態では、ヒト治療用抗体は、本明細書で提供されるげっ歯類のヒト化免疫グロブリン重鎖遺伝子座によってコードされる重鎖定常ドメインと同じ重鎖定常ドメインを有する。いくつかの実施形態では、ヒト治療用抗体は、本明細書で提供されるげっ歯類のヒト化免疫グロブリン軽鎖遺伝子座（例えば、ヒト化κ及び／またはλ軽鎖遺伝子座）によってコードされる軽鎖定常ドメインと同じ軽鎖定常ドメインを有する。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、そのゲノム中に、治療用抗体の由来となるヒト可変領域遺伝子セグメントのうちの１つ以上を含まない（例えば、げっ歯類の１つ以上の免疫グロブリン遺伝子座は、げっ歯類可変領域またはその部分を含む）。抗薬物抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、げっ歯類（または１つ以上の細胞、例えば、１つ以上のＢ細胞）から単離され、例えば、親和性、特異性、エピトープマッピング、抗原－治療用抗体相互作用を遮断する能力などを測定する様々なアッセイを使用して、特徴付けられる。生成された抗薬物抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、ヒト治療用抗体の薬物動態（ＰＫ）解析に使用されてもよいし、前臨床解析においてヒト治療用抗体の免疫原性を解析するために使用されてもよいし、ヒト治療用抗体を局在化させるために使用されてもよい。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）において抗薬物抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体）を産生する方法が提供され、方法は、（ａ）本明細書に記載されるヒト定常領域（複数可）を含む抗体を産生するげっ歯類を、げっ歯類に存

在するヒト定常領域とアイソタイプが一致するヒト治療用抗体で免疫化するステップと、（ｂ）げっ歯類がヒト治療用抗体に対する免疫応答を生じるのに十分な条件下でげっ歯類を維持するステップと、（ｃ）ヒト治療用抗体に結合する抗体をげっ歯類、またはげっ歯類細胞から回収するステップと、を含む。

【０２４５】

遺伝子改変された非ヒト動物及びＥＳ細胞を作製する方法

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される遺伝子改変された遺伝子座のうちの１つ以上を含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化重鎖遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト軽鎖遺伝子座（例えば、本明細書で提供されるヒト化κ及び／またはλ軽鎖遺伝子座）を含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＣＤ７９ａ遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト化ＣＤ７９ｂ遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃＲｎ遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト化β２Ｍ遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ２ａ遺伝子座、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ２ｂ遺伝子座、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ２ｃ遺伝子座、本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ３ａ遺伝子座、及び／または本明細書で提供されるヒト化ＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃＲｎ遺伝子座及び／または本明細書で提供されるヒト化β２Ｍ遺伝子座を含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるヒト化ＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、非ヒト動物（例えば、マウスまたはラット）及びＥＳ細胞を作製する方法である。本明細書で提供される遺伝子改変された非ヒト動物及びＥＳ細胞を作製する例示的な方法は、本明細書中の説明、実施例、及び／または図に記載される。

【０２４６】

キット

本明細書中の説明、実施例、及び／または図に記載される少なくとも１つの非ヒト動物、非ヒト細胞、ＤＮＡ断片及び／または標的化ベクターを充填した１つ以上の容器を含む、パックまたはキットが本明細書で提供される。キットは、任意の適用可能な方法（例えば、研究方法）に使用され得る。そのような容器（複数可）には、医薬品または生物製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形式の文書を任意選択で添付してもよく、文書は、（ａ）ヒト投与のための製造、使用または販売に関する当局による承認、（ｂ）使用法、（ｃ）材料及び／または生物製品（例えば、本明細書に記載される非ヒト動物または非ヒト細胞）を２つ以上の実体及びこれらの組み合わせの間で移送することを管理する契約を示すものである。

【０２４７】

追加の例示的な実施形態

例示的な実施形態１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０２４８】

例示的な実施形態２では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態１に記載のげっ歯類である。

【０２４９】

例示的な実施形態３では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、ヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態１に記載のげっ歯類である。

【０２５０】

例示的な実施形態４では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態１～３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５１】

例示的な実施形態５では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、ヒトＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態１～３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５２】

例示的な実施形態６では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ１ドメインである、実施形態１～５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５３】

例示的な実施形態７では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ１ドメインが、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態６に記載のげっ歯類である。

【０２５４】

例示的な実施形態８では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ２ドメインである、実施形態１～５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５５】

例示的な実施形態９では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ２ドメインが、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態８に記載のげっ歯類である。

【０２５６】

例示的な実施形態１０では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ３ドメインである、実施形態１～５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５７】

例示的な実施形態１１では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ３ドメインが、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊

１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨＧ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態１０に記載のげっ歯類である。

【０２５８】

例示的な実施形態１２では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインが、ＩｇＧ４ドメインである、実施形態１～５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２５９】

例示的な実施形態１３では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ４ドメインが、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態１２に記載のげっ歯類である。

【０２６０】

例示的な実施形態１４では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態６～１３に記載のいずれか１つのげっ歯類である。

【０２６１】

例示的な実施形態１５では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態１４に記載のげっ歯類である。

【０２６２】

例示的な実施形態１６では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態６～１３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２６３】

例示的な実施形態１７では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態１６に記載のげっ歯類である。

【０２６４】

例示的な実施形態１８では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態６～１３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２６５】

例示的な実施形態１９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態１８に記載のげっ歯類である。

【０２６６】

例示的な実施形態２０では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態６～１３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２６７】

例示的な実施形態２１では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態２０に記載のげっ歯類であ

る。
【０２６８】
例示的な実施形態２２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\mu}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２６９】
例示的な実施形態２３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７０】
例示的な実施形態２４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\delta}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７１】
例示的な実施形態２５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７２】
例示的な実施形態２６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７３】
例示的な実施形態２７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\gamma 2a}$及び／またはＣ$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７４】
例示的な実施形態２８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７５】
例示的な実施形態２９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７６】
例示的な実施形態３０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７７】
例示的な実施形態３１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７８】
例示的な実施形態３２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類Ｃ$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２７９】
例示的な実施形態３３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０２８０】

例示的な実施形態３４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態１～２１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２８１】

例示的な実施形態３５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３４に記載のげっ歯類である。

【０２８２】

例示的な実施形態３６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３４または実施形態３５に記載のげっ歯類である。

【０２８３】

例示的な実施形態３７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３４～３６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２８４】

例示的な実施形態３８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_{H}$１ドメイン、ヒトC$_{H}$２ドメイン、ヒトC$_{H}$３ドメイン、ヒトC$_{H}$４ドメイン、ヒトＩｇＭ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＭ細胞質ドメインを含むＩｇＭ定常ドメインをコードするC$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C$_{H}$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＭ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０２８５】

例示的な実施形態３９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３８に記載のげっ歯類である。

【０２８６】

例示的な実施形態４０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３８または３９に記載のげっ歯類である。

【０２８７】

例示的な実施形態４１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３８～４０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２８８】

例示的な実施形態４２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３８～４１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２８９】

例示的な実施形態４３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３８～４２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２９０】

例示的な実施形態４４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメン

ト及びヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態３８～４３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２９１】

例示的な実施形態４５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４４に記載のげっ歯類である。

【０２９２】

例示的な実施形態４６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４４または実施形態４５に記載のげっ歯類である。

【０２９３】

例示的な実施形態４７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４４～４６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２９４】

例示的な実施形態４８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_H$遺伝子セグメント、D$_H$遺伝子セグメント及びJ$_H$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジＨ１ドメイン、ヒトヒンジＨ２ドメイン、ヒトC$_H$２ドメイン、ヒトC$_H$３ドメイン、ヒトＩｇＤ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＤ細胞質ドメインを含むＩｇＤ定常ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V$_H$遺伝子セグメント、D$_H$遺伝子セグメント及びJ$_H$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C$_H$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＤ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０２９５】

例示的な実施形態４９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４８に記載のげっ歯類である。

【０２９６】

例示的な実施形態５０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４８または４９に記載のげっ歯類である。

【０２９７】

例示的な実施形態５１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４８～５０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２９８】

例示的な実施形態５２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４８～５１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０２９９】

例示的な実施形態５３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態４８～５２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３００】

例示的な実施形態５４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態４８～５３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３０１】
例示的な実施形態５５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５４に記載のげっ歯類である。
【０３０２】
例示的な実施形態５６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５４または実施形態５５に記載のげっ歯類である。
【０３０３】
例示的な実施形態５７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５４～５６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０４】
例示的な実施形態５８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）を更に含む、実施形態１～５７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０５】
例示的な実施形態５９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトイントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）を更に含む、実施形態１～５７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０６】
例示的な実施形態６０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態１～５９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０７】
例示的な実施形態６１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０８】
例示的な実施形態６２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類Ｓ$_{\mu}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３０９】
例示的な実施形態６３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類Ｓ$_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３１０】
例示的な実施形態６４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類Ｓ$_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３１１】
例示的な実施形態６５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類Ｓ$_{\gamma 2b}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３１２】
例示的な実施形態６６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類Ｓ$_{\gamma 2a}$及び／またはＳ$_{\gamma 2c}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３１３】
例示的な実施形態６７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重

鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{ε}スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１４】

例示的な実施形態６８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{α}スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１５】

例示的な実施形態６９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{μ}スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１６】

例示的な実施形態７０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１７】

例示的な実施形態７１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９～７０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１８】

例示的な実施形態７２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 2}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９～７１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３１９】

例示的な実施形態７３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 4}$スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９～７２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２０】

例示的な実施形態７４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{ε}スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９～７３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２１】

例示的な実施形態７５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{α}スイッチ部位を更に含む、実施形態１～６１及び６９～７４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２２】

例示的な実施形態７６では、本明細書で提供されるのは、V_H遺伝子セグメントがげっ歯類V_H遺伝子セグメントであり、D_H遺伝子セグメントがげっ歯類D_H遺伝子セグメントであり、J_H遺伝子セグメントがげっ歯類J_H遺伝子セグメントである、実施形態１～７５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２３】

例示的な実施形態７７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントが、内因性げっ歯類遺伝子セグメントである、実施形態７６に記載のげっ歯類である。

【０３２４】

例示的な実施形態７８では、本明細書で提供されるのは、V_H遺伝子セグメントがヒトV_H遺伝子セグメントであり、D_H遺伝子セグメントがヒトD_H遺伝子セグメントであり、J_H遺伝子セグメントがヒトJ_H遺伝子セグメントである、実施形態１～７５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２５】

例示的な実施形態７９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域

が、少なくとも３つのヒトＶ$_H$遺伝子セグメントを含む、実施形態７８に記載のげっ歯類である。

【０３２６】

例示的な実施形態８０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトＤ$_H$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態７８または実施形態７９に記載のげっ歯類である。

【０３２７】

例示的な実施形態８１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトＪ$_H$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態７８～８０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２８】

例示的な実施形態８２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、機能性内因性げっ歯類Ａｄａｍ６遺伝子を欠く、実施形態７８～８１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３２９】

例示的な実施形態８３では、本明細書で提供されるのは、生殖細胞系列ゲノムが、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列を更に含む、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３０】

例示的な実施形態８４では、本明細書で提供されるのは、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片を発現する、実施形態８３に記載のげっ歯類である。

【０３３１】

例示的な実施形態８５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、免疫グロブリン重鎖可変領域と同じ染色体上に含まれる、実施形態８３または実施形態８４に記載のげっ歯類である。

【０３３２】

例示的な実施形態８６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座内に含まれる、実施形態８３～８５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３３】

例示的な実施形態８７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の代わりである、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３４】

例示的な実施形態８８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子を置き換える、実施形態８３～８７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３５】

例示的な実施形態８９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、第１のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントと第２のヒトＶ$_H$遺伝子セグメントとの間にある、実施形態８３～８８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３６】

例示的な実施形態９０では、本明細書で提供されるのは、第１のヒトＶ$_H$遺伝子セグメ

ントがV_H１－２であり、第２のヒトV_H遺伝子セグメントがV_H６－１である、実施形態８９に記載のげっ歯類である。

【０３３７】

例示的な実施形態９１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトV_H遺伝子セグメントとヒトD_H遺伝子セグメントとの間にある、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３８】

例示的な実施形態９２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、実施形態１～９１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３３９】

例示的な実施形態９３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態９２に記載のげっ歯類である。

【０３４０】

例示的な実施形態９４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１～９３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３４１】

例示的な実施形態９５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１～９３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３４２】

例示的な実施形態９６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４３】

例示的な実施形態９７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒ

トＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４４】

例示的な実施形態９８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４５】

例示的な実施形態９９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４６】

例示的な実施形態１００では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC

μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトＣδ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ３遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ１遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４７】

例示的な実施形態１０１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトＶＨ遺伝子セグメント、ヒトＤＨ遺伝子セグメント及びヒトＪＨ遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（Ｅi）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトＣμ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトＣδ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ３遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ１遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ２遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ４遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４８】

例示的な実施形態１０２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類ＶＨ遺伝子セグメント、げっ歯類ＤＨ遺伝子セグメント及びげっ歯類ＪＨ遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅi）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトＣμ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトＣδ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ３遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ１遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３４９】

例示的な実施形態１０３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類ＶＨ遺伝子セグメント、げっ歯類ＤＨ遺伝子セグメント及びげっ歯類ＪＨ遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅi）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトＣμ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトＣδ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ３遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ１遺伝子セグメント、（ｃ）ヒトＣγ２遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＣγ４遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類である。

【０３５０】

例示的な実施形態１０４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、実施形態９６～１０３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３５１】

例示的な実施形態１０５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態１０４に記載のげっ歯類である。

【０３５２】
例示的な実施形態１０６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態９６～１０５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３５３】
例示的な実施形態１０７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態９６～１０５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３５４】
例示的な実施形態１０８では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンカッパ（κ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、（１）ヒトV_{κ}遺伝子セグメント及びヒトJ_{κ}遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、（２）ヒトC_{κ}遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリンκ鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_{κ}遺伝子セグメント及びヒトJ_{κ}遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、ヒトC_{κ}遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結される、実施形態１～１０７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３５５】
例示的な実施形態１０９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態１０８に記載のげっ歯類である。
【０３５６】
例示的な実施形態１１０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒトイントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態１０８に記載のげっ歯類である。
【０３５７】
例示的な実施形態１１１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態１０８～１１０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３５８】
例示的な実施形態１１２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒト３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態１０８～１１０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３５９】
例示的な実施形態１１３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリンκ鎖可変領域が、少なくとも６つのヒトV_{κ}遺伝子セグメントを含む、実施形態１０８～１１２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６０】
例示的な実施形態１１４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリンκ鎖可変領域が、ヒトJ_{κ}遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態１０８～１１３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６１】
例示的な実施形態１１５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される、実施形態１０８～１１４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６２】
例示的な実施形態１１６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態１１５に記載のげっ歯類である。

【０３６３】
例示的な実施形態１１７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１０８～１１６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６４】
例示的な実施形態１１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１０８～１１６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６５】
例示的な実施形態１１９では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンラムダ（λ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントを含み、ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントは、げっ歯類が、ヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントに作動可能に連結される、実施形態１～１１８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３６６】
例示的な実施形態１２０では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{λ\ 1}$遺伝子セグメントである、実施形態１１９に記載のげっ歯類である。
【０３６７】
例示的な実施形態１２１では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{λ\ 1}$遺伝子セグメントである、実施形態１２０に記載のげっ歯類である。
【０３６８】
例示的な実施形態１２２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{λ\ 2}$遺伝子セグメントである、実施形態１１９に記載のげっ歯類である。
【０３６９】
例示的な実施形態１２３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{λ\ 2}$遺伝子セグメントである、実施形態１２２に記載のげっ歯類である。
【０３７０】
例示的な実施形態１２４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{λ\ 3}$遺伝子セグメントである、実施形態１１９に記載のげっ歯類である。
【０３７１】
例示的な実施形態１２５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{λ\ 3}$遺伝子セグメントである、実施形態１２４に記載のげっ歯類である。
【０３７２】
例示的な実施形態１２６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{λ\ 6}$遺伝子セグメントである、実施形態１１９に記載のげっ歯類である。
【０３７３】
例示的な実施形態１２７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{λ\ 6}$遺伝子セグメントである、実施形態１２６に記載のげっ歯類である。
【０３７４】
例示的な実施形態１２８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{λ}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{λ\ 7}$遺伝子セグメントである、実施形態１１９に記載のげっ歯類である。
【０３７５】
例示的な実施形態１２９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＣ$_{λ\ 1}$遺伝子セグメント、ヒトＣ$_{λ\ 2}$遺伝子セグメント、ヒトＣ$_{λ\ 3}$遺伝子セグメント、ヒトＣ$_{λ\ 6}$遺伝子セグメント及びげっ歯類Ｃ$_{λ\ 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態１１９～１２８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３７６】

例示的な実施形態１３０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＪ$_{λ1}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{λ2}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{λ3}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{λ6}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{λ7}$遺伝子セグメントを含む、実施形態１２９に記載のげっ歯類である。

【０３７７】

例示的な実施形態１３１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＪ$_{λ1}$－Ｃ$_{λ1}$遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪ$_{λ2}$－Ｃ$_{λ2}$遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪ$_{λ3}$－Ｃ$_{λ3}$遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪ$_{λ6}$－Ｃ$_{λ6}$遺伝子セグメントクラスター及びヒトＪ$_{λ7}$－げっ歯類Ｃ$_{λ1}$遺伝子セグメントクラスターを含む、実施形態１３０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０３７８】

例示的な実施形態１３２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、少なくとも７つのヒトＶ$_{λ}$遺伝子セグメントを含む、実施形態１１９～１３１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３７９】

例示的な実施形態１３３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー２．４を更に含む、実施形態１１９～１３２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８０】

例示的な実施形態１３４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’λエンハンサーを更に含む、実施形態１１９～１３３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８１】

例示的な実施形態１３５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー３．１を更に含む、実施形態１１９～１３４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８２】

例示的な実施形態１３６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒト３’λエンハンサーを更に含む、実施形態１１９～１３５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８３】

例示的な実施形態１３７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される、実施形態１１９～１３６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８４】

例示的な実施形態１３８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態１３７に記載のげっ歯類である。

【０３８５】

例示的な実施形態１３９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１１９～１３８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８６】

例示的な実施形態１４０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１１９～１３８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０３８７】

例示的な実施形態１４１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃＲｎ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１４０のいずれか１つに記載の

げっ歯類である。
【０３８８】
例示的な実施形態１４２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１４１に記載のげっ歯類である。
【０３８９】
例示的な実施形態１４３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１４１に記載のげっ歯類である。
【０３９０】
例示的な実施形態１４４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態１４１～１４３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９１】
例示的な実施形態１４５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態１４１～１４３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９２】
例示的な実施形態１４６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態１４１～１４５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９３】
例示的な実施形態１４７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１４６に記載のげっ歯類である。
【０３９４】
例示的な実施形態１４８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態１４１に記載のげっ歯類である。
【０３９５】
例示的な実施形態１４９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態１４１～１４８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９６】
例示的な実施形態１５０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１４１～１４９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９７】
例示的な実施形態１５１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１４１～１４９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９８】
例示的な実施形態１５２では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態１４１～１５１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０３９９】
例示的な実施形態１５３では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態１５２に記載のげっ歯類である。
【０４００】
例示的な実施形態１５４では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置

き換える、実施形態１５３に記載のげっ歯類である。
【０４０１】
例示的な実施形態１５５では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態１５２～１５４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０２】
例示的な実施形態１５６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態１５２～１５５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０３】
例示的な実施形態１５７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１５２～１５６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０４】
例示的な実施形態１５８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１５２～１５６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０５】
例示的な実施形態１５９では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、実施形態１～１５８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０６】
例示的な実施形態１６０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１５９に記載のげっ歯類である。
【０４０７】
例示的な実施形態１６１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１５９に記載のげっ歯類である。
【０４０８】
例示的な実施形態１６２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態１５９～１６１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４０９】
例示的な実施形態１６３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態１５９～１６１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４１０】
例示的な実施形態１６４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、実施形態１５９～１６３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４１１】
例示的な実施形態１６５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１６４に記載のげっ歯類である。
【０４１２】
例示的な実施形態１６６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態１６５に記載のげっ歯類である。
【０４１３】
例示的な実施形態１６７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ド

メインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態１５９に記載のげっ歯類である。

【０４１４】

例示的な実施形態１６８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態１５９～１６７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４１５】

例示的な実施形態１６９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１５９～１６８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４１６】

例示的な実施形態１７０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１５９～１６８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４１７】

例示的な実施形態１７１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１７０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４１８】

例示的な実施形態１７２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１７１に記載のげっ歯類である。

【０４１９】

例示的な実施形態１７３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態１７１に記載のげっ歯類である。

【０４２０】

例示的な実施形態１７４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態１７１～１７３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２１】

例示的な実施形態１７５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態１７１～１７３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２２】

例示的な実施形態１７６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される、実施形態１７１～１７５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２３】

例示的な実施形態１７７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１７６に記載のげっ歯類である。

【０４２４】

例示的な実施形態１７８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態１７１に記載のげっ歯類である。

【０４２５】

例示的な実施形態１７９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しない、実施形態１７１～１７８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２６】

例示的な実施形態１８０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１７１～１７９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２７】

例示的な実施形態１８１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１７１～１７９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２８】

例示的な実施形態１８２では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１８１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４２９】

例示的な実施形態１８３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態１８２に記載のげっ歯類である。

【０４３０】

例示的な実施形態１８４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１８３に記載のげっ歯類である。

【０４３１】

例示的な実施形態１８５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１８２～１８４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３２】

例示的な実施形態１８６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１８２～１８４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３３】

例示的な実施形態１８７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１８６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３４】

例示的な実施形態１８８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態１８７に記載のげっ歯類である。

【０４３５】

例示的な実施形態１８９では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１８８に記載のげっ歯類である。

【０４３６】

例示的な実施形態１９０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１８７～１８９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３７】

例示的な実施形態１９１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１８７～１８９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３８】

例示的な実施形態１９２では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１９１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４３９】

例示的な実施形態１９３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態１９２に記載のげっ歯類である。

【０４４０】

例示的な実施形態１９４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１９３に記載のげっ歯類である。

【０４４１】

例示的な実施形態１９５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１９２～１９４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４２】

例示的な実施形態１９６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１９２～１９４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４３】

例示的な実施形態１９７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態１～１９６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４４】

例示的な実施形態１９８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態１９７に記載のげっ歯類である。

【０４４５】

例示的な実施形態１９９では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態１９７に記載のげっ歯類である。

【０４４６】

例示的な実施形態２００では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態１９７～１９９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４７】

例示的な実施形態２０１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態１９７～１９９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４８】

例示的な実施形態２０２では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を更に含む、実施形態１～２０１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４４９】

例示的な実施形態２０３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態２０２に記載のげっ歯類である。

【０４５０】
例示的な実施形態２０４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態２０３に記載のげっ歯類である。
【０４５１】
例示的な実施形態２０５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ２ｃを発現しない、実施形態２０２～２０４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４５２】
例示的な実施形態２０６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態２０２～２０５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４５３】
例示的な実施形態２０７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態２０２～２０５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４５４】
例示的な実施形態２０８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃＲｎ遺伝子座を含む、げっ歯類である。
【０４５５】
例示的な実施形態２０９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態２０８に記載のげっ歯類である。
【０４５６】
例示的な実施形態２１０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態２０８に記載のげっ歯類である。
【０４５７】
例示的な実施形態２１１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態２０８～２１０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４５８】
例示的な実施形態２１２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態２０８～２１０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４５９】
例示的な実施形態２１３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態２０８～２１２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４６０】
例示的な実施形態２１４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態２１３に記載のげっ歯類である。
【０４６１】
例示的な実施形態２１５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態２０８に記載のげっ歯類である。
【０４６２】
例示的な実施形態２１６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態２０８～２１５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４６３】

例示的な実施形態２１７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態２０８～２１６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４６４】

例示的な実施形態２１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態２０８～２１６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４６５】

例示的な実施形態２１９では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態２０８～２１８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４６６】

例示的な実施形態２２０では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態２１９に記載のげっ歯類である。

【０４６７】

例示的な実施形態２２１では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態２２０に記載のげっ歯類である。

【０４６８】

例示的な実施形態２２２では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態２１９～２２１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４６９】

例示的な実施形態２２３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態２１９～２２２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４７０】

例示的な実施形態２２４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態２１９～２２３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４７１】

例示的な実施形態２２５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態２１９～２２３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０４７２】

例示的な実施形態２２６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、げっ歯類である。

【０４７３】

例示的な実施形態２２７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態２２６に記載のげっ歯類である。

【０４７４】

例示的な実施形態２２８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態２２６に記載のげっ歯類である。

【０４７５】

例示的な実施形態２２９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態２２６～２２８のいずれか１つに記載

のげっ歯類である。
【０４７６】
例示的な実施形態２３０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態２２６～２２８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４７７】
例示的な実施形態２３１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、実施形態２２６～２３０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４７８】
例示的な実施形態２３２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態２３１に記載のげっ歯類である。
【０４７９】
例示的な実施形態２３３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態２３２に記載のげっ歯類である。
【０４８０】
例示的な実施形態２３４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態２２６に記載のげっ歯類である。
【０４８１】
例示的な実施形態２３５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態２２６～２３４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４８２】
例示的な実施形態２３６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態２２６～２３５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４８３】
例示的な実施形態２３７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態２２６～２３５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４８４】
例示的な実施形態２３８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がマウスである、実施形態１～２３７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４８５】
例示的な実施形態２３９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がラットである、実施形態１～２３７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０４８６】
例示的な実施形態２４０では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質を試験する方法であって、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、投与された治療用タンパク質の１つ以上の薬物動態特性を測定することと、を含む、方法である。
【０４８７】
例示的な実施形態２４１では、本明細書で提供されるのは、１つ以上の薬物動態特性が、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）のうちの１つ以上から選択される、実施形態２４０に記載の方法である。
【０４８８】

例示的な実施形態２４２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の治療有効性を試験する方法であって、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、投与された治療用タンパク質の治療有効性を測定することと、を含む、方法である。

【０４８９】

例示的な実施形態２４３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の治療上有効な用量を決定する方法であって、複数の用量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の治療有効性を決定することと、を含む、方法である。

【０４９０】

例示的な実施形態２４４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の安全用量を決定する方法であって、複数の投与量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の安全性を決定することと、を含む、方法である。

【０４９１】

例示的な実施形態２４５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の耐用量を決定する方法であって、複数の投与量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の忍容性を決定することと、を含む、方法である。

【０４９２】

例示的な実施形態２４６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質を試験する方法であって、治療用タンパク質を実施形態１４８～２３９のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、げっ歯類の１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を測定することと、を含む、方法である。

【０４９３】

例示的な実施形態２４７では、本明細書で提供されるのは、１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答が、ＡＤＣＣ応答を含む、実施形態２４６に記載の方法。

【０４９４】

例示的な実施形態２４８では、本明細書で提供されるのは、ヒト抗体のヒトＦｃ領域を含む治療薬をスクリーニングする方法であって、（ａ）ヒト抗体のＦｃ領域を含む薬剤を実施形態１４８～２３９のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することであって、薬剤は、マウスの標的細胞に結合する、該投与することと、（ｂ）標的細胞に対するナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を測定することと、（ｃ）ステップ（ｂ）におけるＡＤＣＣの量を対照と比較することであって、標的細胞の殺傷増加は、薬剤がＡＤＣＣを媒介する能力を増加させることを示す、該比較することと、を含む、方法である。

【０４９５】

例示的な実施形態２４９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類によって、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質に対して引き起こされた免疫応答を測定する方法であって、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、げっ歯類によって治療用タンパク質に対して引き起こされた免疫応答を測定することと、を含む、方法である。

【０４９６】

例示的な実施形態２５０では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒト抗体である、実施形態２４０～２４９のいずれか１つに記載の方法である。

【０４９７】

例示的な実施形態２５１では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がＦｃ融合タンパク質である、実施形態２４０～２４９のいずれか１つに記載の方法である。

【０４９８】

例示的な実施形態２５２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩ

ｇＧ１　Ｆｃドメインである、実施形態２４０～２５１のいずれか１つに記載の方法である。

【０４９９】

例示的な実施形態２５３では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ１抗体である、実施形態２５２に記載の方法である。

【０５００】

例示的な実施形態２５４では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２５２に記載の方法である。

【０５０１】

例示的な実施形態２５５では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントである、実施形態２５２～２５４のいずれか１つに記載の方法である。

【０５０２】

例示的な実施形態２５６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ２　Ｆｃドメインである、実施形態２４０～２５１のいずれか１つに記載の方法である。

【０５０３】

例示的な実施形態２５７では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ２抗体である、実施形態２５６に記載の方法である。

【０５０４】

例示的な実施形態２５８では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ２　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２５６に記載の方法である。

【０５０５】

例示的な実施形態２５９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメントである、実施形態２５６～２５８のいずれか１つに記載の方法である。

【０５０６】

例示的な実施形態２６０では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ３　Ｆｃドメインである、実施形態２４０～２５１のいずれか１つに記載の方法である。

【０５０７】

例示的な実施形態２６１では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ３抗体である、実施形態２６０に記載の方法である。

【０５０８】

例示的な実施形態２６２では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ３　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２６０に記載の方法である。

【０５０９】

例示的な実施形態２６３では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントである、実施形態２６０～２６２のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１０】

例示的な実施形態２６４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインである、実施形態２４０～２５１のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１１】

例示的な実施形態２６５では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ４抗体である、実施形態２６４に記載の方法である。

【０５１２】

例示的な実施形態２６６では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２６４に記載の方法である。

【０５１３】

例示的な実施形態２６７では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントである、実施形態２６４～２６６のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１４】

例示的な実施形態２６８では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がκ軽鎖を含むヒト抗体であり、げっ歯類がヒトκ軽鎖を含む抗体を発現する、実施形態２５０、２５２、２５３、２５５－２５７、２５９～２６１、２６３～２６５、及び２６７のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１５】

例示的な実施形態２６９では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がλ軽鎖を含むヒト抗体であり、げっ歯類がヒトλ軽鎖を含む抗体を発現する、実施形態２５０、２５２、２５３、２５５－２５７、２５９～２６１、２６３～２６５、及び２６７のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１６】

例示的な実施形態２７０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がマウスである、実施形態２４０～２６９のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１７】

例示的な実施形態２７１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がラットである、実施形態２４０～２６９のいずれか１つに記載の方法である。

【０５１８】

例示的な実施形態２７２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質を試験するための動物モデルであり、モデルは、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、投与された治療用タンパク質の１つ以上の薬物動態特性を測定することと、を含む。

【０５１９】

例示的な実施形態２７３では、本明細書で提供されるのは、１つ以上の薬物動態特性が、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）のうちの１つ以上から選択される、実施形態２７２に記載の動物モデルである。

【０５２０】

例示的な実施形態２７４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の治療有効性を試験するための動物モデルであって、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、投与された治療用タンパク質の治療有効性を測定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２１】

例示的な実施形態２７５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治

療用タンパク質の治療上有効な用量を決定するための動物モデルであって、複数の用量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の治療有効性を決定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２２】

例示的な実施形態２７６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の安全用量を決定するための動物モデルであって、複数の投与量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の安全性を決定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２３】

例示的な実施形態２７７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質の耐用量を決定するための動物モデルであって、複数の投与量の治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、治療用タンパク質の各用量の忍容性を決定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２４】

例示的な実施形態２７８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質を試験するための動物モデルであって、治療用タンパク質を実施形態１４８～２３９のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、げっ歯類の１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を測定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２５】

例示的な実施形態２７９では、本明細書で提供されるのは、１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答が、ＡＤＣＣ応答を含む、実施形態２７８に記載の動物モデル。

【０５２６】

例示的な実施形態２８０では、本明細書で提供されるのは、ヒト抗体のヒトＦｃ領域を含む治療薬をスクリーニングするための動物モデルであって、（ａ）ヒト抗体のＦｃ領域を含む薬剤を実施形態１４８～２３９のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することであって、薬剤は、マウスの標的細胞に結合する、該投与することと、（ｂ）標的細胞に対するナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を測定することと、（ｃ）ステップ（ｂ）におけるＡＤＣＣの量を対照と比較することであって、標的細胞の殺傷増加は、薬剤がＡＤＣＣを媒介する能力を増加させることを示す、該比較することと、を含む、動物モデルである。

【０５２７】

例示的な実施形態２８１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類によって、ヒトＦｃドメインを含む治療用タンパク質に対して引き起こされた免疫応答を測定するための動物モデルであって、治療用タンパク質を実施形態１～２０７のいずれか１つに記載のげっ歯類に投与することと、げっ歯類によって治療用タンパク質に対して引き起こされた免疫応答を測定することと、を含む、動物モデルである。

【０５２８】

例示的な実施形態２８２では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒト抗体である、実施形態２７２～２８１のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５２９】

例示的な実施形態２８３では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がＦｃ融合タンパク質である、実施形態２７２～２８１のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５３０】

例示的な実施形態２８４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、実施形態２７２～２８３のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５３１】

例示的な実施形態２８５では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩ

ｇＧ１抗体である、実施形態２８４に記載の動物モデルである。
【０５３２】
例示的な実施形態２８６では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２８４に記載の動物モデルである。
【０５３３】
例示的な実施形態２８７では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントである、実施形態２７２～２８６のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５３４】
例示的な実施形態２８８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ２　Ｆｃドメインである、実施形態２７２～２８３のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５３５】
例示的な実施形態２８９では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ２抗体である、実施形態２８８に記載の動物モデルである。
【０５３６】
例示的な実施形態２９０では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ２　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２８８に記載の動物モデルである。
【０５３７】
例示的な実施形態２９１では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメントである、実施形態２８８～２９０のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５３８】
例示的な実施形態２９２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ３　Ｆｃドメインである、実施形態２７２～２８３のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５３９】
例示的な実施形態２９３では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ３抗体である、実施形態２９２に記載の動物モデルである。
【０５４０】
例示的な実施形態２９４では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ３　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２９２に記載の動物モデルである。
【０５４１】
例示的な実施形態２９５では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントである、実施形態２９２～２９４のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５４２】
例示的な実施形態２９６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃドメインがヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインである、実施形態２７２～２８３のいずれか１つに記載の動物モデルである。
【０５４３】

例示的な実施形態２９７では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がヒトＩｇＧ４抗体である、実施形態２９６に記載の動物モデルである。

【０５４４】

例示的な実施形態２９８では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質が、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含むＦｃ融合タンパク質である、実施形態２９６に記載の動物モデルである。

【０５４５】

例示的な実施形態２９９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントである、実施形態２９６～２９８のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５４６】

例示的な実施形態３００では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がκ軽鎖を含むヒト抗体であり、げっ歯類がヒトκ軽鎖を含む抗体を発現する、実施形態２８２、２８４、２８５、２８７～２８９、２９１～２９３、２９５～２９７、及び２９９のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５４７】

例示的な実施形態３０１では、本明細書で提供されるのは、治療用タンパク質がλ軽鎖を含むヒト抗体であり、げっ歯類がヒトλ軽鎖を含む抗体を発現する、実施形態２８２、２８４、２８５、２８７～２８９、２９１～２９３、２９５～２９７、及び２９９のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５４８】

例示的な実施形態３０２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がマウスである、実施形態２７２～３０１のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５４９】

例示的な実施形態３０３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がラットである、実施形態２７２～３０１のいずれか１つに記載の動物モデルである。

【０５５０】

例示的な実施形態３０４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類胚性幹（ＥＳ）細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５１】

例示的な実施形態３０５では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態３０４に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５２】

例示的な実施形態３０６では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、ヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態３０４に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５３】

例示的な実施形態３０７では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態３０４～３０６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５４】

例示的な実施形態３０８では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、

ヒトＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態３０４～３０６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５５】

例示的な実施形態３０９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ１ドメインである、実施形態３０４～３０８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５６】

例示的な実施形態３１０では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ１ドメインが、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態３０９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５７】

例示的な実施形態３１１では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ２ドメインである、実施形態３０４～３０８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５８】

例示的な実施形態３１２では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ２ドメインが、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態３１１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５５９】

例示的な実施形態３１３では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ３ドメインである、実施形態３０４～３０８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６０】

例示的な実施形態３１４では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ３ドメインが、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨＧ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態３１３に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６１】

例示的な実施形態３１５では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ４ドメインである、実施形態３０４～３０８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６２】

例示的な実施形態３１６では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ４ドメインが、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態３１５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６３】

例示的な実施形態３１７では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態３０９～３１６に記載のいずれか１つのげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６４】

例示的な実施形態３１８では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態３１７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５６５】
例示的な実施形態３１９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態３０９～３１６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５６６】
例示的な実施形態３２０では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態３１９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５６７】
例示的な実施形態３２１では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態３０９～３１６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５６８】
例示的な実施形態３２２では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態３２１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５６９】
例示的な実施形態３２３では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態３０９～３１６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７０】
例示的な実施形態３２４では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態３２３に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７１】
例示的な実施形態３２５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C$_\mu$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７２】
例示的な実施形態３２６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_\mu$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７３】
例示的な実施形態３２７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C$_\delta$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７４】
例示的な実施形態３２８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_\delta$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７５】
例示的な実施形態３２９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５７６】
例示的な実施形態３３０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３２９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７７】
例示的な実施形態３３１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７８】
例示的な実施形態３３２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５７９】
例示的な実施形態３３３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８０】
例示的な実施形態３３４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８１】
例示的な実施形態３３５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８２】
例示的な実施形態３３６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{α}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３０４～３３４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８３】
例示的な実施形態３３７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態３０４～３２４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８４】
例示的な実施形態３３８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３３７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８５】
例示的な実施形態３３９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{α}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３３７または実施形態３３８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８６】
例示的な実施形態３４０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態３３７～３３９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８７】
例示的な実施形態３４１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）を更に含む、実施形態３０４～３４０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０５８８】

例示的な実施形態３４２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトイントロンエンハンサー（E_i）を更に含む、実施形態３０４～３４０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５８９】

例示的な実施形態３４３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態３０４～３４２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９０】

例示的な実施形態３４４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態３０４～３４２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９１】

例示的な実施形態３４５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_μスイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９２】

例示的な実施形態３４６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９３】

例示的な実施形態３４７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９４】

例示的な実施形態３４８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2b}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９５】

例示的な実施形態３４９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2a}$及び／または$S_{\gamma 2c}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９６】

例示的な実施形態３５０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_εスイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９７】

例示的な実施形態３５１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_αスイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３５０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０５９８】

例示的な実施形態３５２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_μスイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０５９９】

例示的な実施形態３５３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０６００】

例示的な実施形態３５４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５

２～３５３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６０１】
例示的な実施形態３５５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS$_{\gamma 2}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５２～３５４のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６０２】
例示的な実施形態３５６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS$_{\gamma 4}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５２～３５５のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６０３】
例示的な実施形態３５７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS$_{\varepsilon}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５２～３５６のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６０４】
例示的な実施形態３５８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS$_{\alpha}$スイッチ部位を更に含む、実施形態３０４～３４４及び３５２～３５７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６０５】
例示的な実施形態３５９では、本明細書で提供されるのは、V$_H$遺伝子セグメントがげっ歯類V$_H$遺伝子セグメントであり、D$_H$遺伝子セグメントがげっ歯類D$_H$遺伝子セグメントであり、J$_H$遺伝子セグメントがげっ歯類J$_H$遺伝子セグメントである、実施形態３０４～３５８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６０６】
例示的な実施形態３６０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類V$_H$遺伝子セグメント、げっ歯類D$_H$遺伝子セグメント及びげっ歯類J$_H$遺伝子セグメントが、内因性げっ歯類遺伝子セグメントである、実施形態３５９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６０７】
例示的な実施形態３６１では、本明細書で提供されるのは、V$_H$遺伝子セグメントがヒトV$_H$遺伝子セグメントであり、D$_H$遺伝子セグメントがヒトD$_H$遺伝子セグメントであり、J$_H$遺伝子セグメントがヒトJ$_H$遺伝子セグメントである、実施形態３０４～３５８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６０８】
例示的な実施形態３６２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、少なくとも３つのヒトV$_H$遺伝子セグメントを含む、実施形態３６１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６０９】
例示的な実施形態３６３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトD$_H$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態３６１または実施形態３６２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６１０】
例示的な実施形態３６４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトJ$_H$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態３６１～３６３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６１１】
例示的な実施形態３６５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、機能性内因性げっ歯類Ａｄａｍ６遺伝子を欠く、実施形態３６１～３６４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６１２】
例示的な実施形態３６６では、本明細書で提供されるのは、生殖細胞系列ゲノムが、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または

機能性断片をコードするヌクレオチド配列を更に含む、実施形態３６１～３６５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１３】

例示的な実施形態３６７では、本明細書で提供されるのは、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片を発現する、実施形態３６６に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１４】

例示的な実施形態３６８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、免疫グロブリン重鎖可変領域と同じ染色体上に含まれる、実施形態３６６または実施形態３６７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１５】

例示的な実施形態３６９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座内に含まれる、実施形態３６６～３６８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１６】

例示的な実施形態３７０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の代わりである、実施形態３６６～３６９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１７】

例示的な実施形態３７１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子を置き換える、実施形態３６６～３７０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１８】

例示的な実施形態３７２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、第１のヒトV_H遺伝子セグメントと第２のヒトV_H遺伝子セグメントとの間にある、実施形態３６６～３７１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６１９】

例示的な実施形態３７３では、本明細書で提供されるのは、第１のヒトV_H遺伝子セグメントがV_H１－２であり、第２のヒトV_H遺伝子セグメントがV_H６－１である、実施形態３７２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２０】

例示的な実施形態３７４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトV_H遺伝子セグメントとヒトD_H遺伝子セグメントとの間にある、実施形態３６６～３６９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２１】

例示的な実施形態３７５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、実施形態３０４～３７４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２２】

例示的な実施形態３７６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態３７５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２３】

例示的な実施形態３７７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免

疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態３０４～３７６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２４】

例示的な実施形態３７８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態３０４～３７６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２５】

例示的な実施形態３７９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２６】

例示的な実施形態３８０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６２７】

例示的な実施形態３８１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免

疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６２８】
例示的な実施形態３８２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６２９】
例示的な実施形態３８３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６３０】
例示的な実施形態３８４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μセグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６３１】
例示的な実施形態３８５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６３２】
例示的な実施形態３８６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって

、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、げっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３３】

例示的な実施形態３８７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンカッパ（κ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、（１）ヒトV_κ遺伝子セグメント及びヒトJ_κ遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、（２）ヒトC_κ遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリンκ鎖可変領域は、免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結される、実施形態３０４～３８６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３４】

例示的な実施形態３８８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態３８７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３５】

例示的な実施形態３８９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒトイントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態３８７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３６】

例示的な実施形態３９０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態３８７～３８９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３７】

例示的な実施形態３９１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒト３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態３８７～３８９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３８】

例示的な実施形態３９２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖可変領域が、少なくとも６つのヒトV_κ遺伝子セグメントを含む、実施形態３８７～３９１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６３９】

例示的な実施形態３９３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖可変領域が、ヒトJ_κ遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態３８７または実施形態３９２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６４０】

例示的な実施形態３９４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される、実施形態３８７～３９３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６４１】

例示的な実施形態３９５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態３９４に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６４２】
例示的な実施形態３９６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態３８７～３９５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４３】
例示的な実施形態３９７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態３８７～３９５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４４】
例示的な実施形態３９８では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンラムダ（λ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、ヒトＶ$_{\lambda}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントを含み、ヒトＶ$_{\lambda}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントは、ヒトＣλ遺伝子セグメントに作動可能に連結される、実施形態３０４～３９７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４５】
例示的な実施形態３９９では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda 1}$遺伝子セグメントである、実施形態３９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４６】
例示的な実施形態４００では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda 1}$遺伝子セグメントである、実施形態３９９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４７】
例示的な実施形態４０１では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda 2}$遺伝子セグメントである、実施形態３９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４８】
例示的な実施形態４０２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda 2}$遺伝子セグメントである、実施形態４０１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６４９】
例示的な実施形態４０３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda 3}$遺伝子セグメントである、実施形態３９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５０】
例示的な実施形態４０４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda 3}$遺伝子セグメントである、実施形態４０３に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５１】
例示的な実施形態４０５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda 6}$遺伝子セグメントである、実施形態３９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５２】
例示的な実施形態４０６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda 6}$遺伝子セグメントである、実施形態４０５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５３】
例示的な実施形態４０７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda 7}$遺伝子セグメントである、実施形態３９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞であ

る。
【０６５４】
例示的な実施形態４０８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトCλ1遺伝子セグメント、ヒトCλ2遺伝子セグメント、ヒトCλ3遺伝子セグメント、ヒトCλ6遺伝子セグメント及びげっ歯類Cλ1遺伝子セグメントを含む、実施形態３９８～４０７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５５】
例示的な実施形態４０９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトJλ1遺伝子セグメント、ヒトJλ2遺伝子セグメント、ヒトJλ3遺伝子セグメント、ヒトJλ6遺伝子セグメント及びヒトJλ7遺伝子セグメントを含む、実施形態４０８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５６】
例示的な実施形態４１０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトJλ1－Cλ1遺伝子セグメントクラスター、ヒトJλ2－Cλ2遺伝子セグメントクラスター、ヒトJλ3－Cλ3遺伝子セグメントクラスター、ヒトJλ6－Cλ6遺伝子セグメントクラスター及びヒトJλ7－げっ歯類Cλ1遺伝子セグメントクラスターを含む、実施形態４０９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５７】
例示的な実施形態４１１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、少なくとも７つのヒトVλ遺伝子セグメントを含む、実施形態３９８～４１０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５８】
例示的な実施形態４１２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー２．４を更に含む、実施形態３９８～４１１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６５９】
例示的な実施形態４１３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’λエンハンサーを更に含む、実施形態３９８～４１２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６０】
例示的な実施形態４１４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー３．１を更に含む、実施形態３９８～４１３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６１】
例示的な実施形態４１５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒト３’λエンハンサーを更に含む、実施形態３９８～４１４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６２】
例示的な実施形態４１６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される、実施形態３９８～４１５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６３】
例示的な実施形態４１７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態４１６に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６４】
例示的な実施形態４１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態３９８～４１７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６６５】

例示的な実施形態４１９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態３９８～４１７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６６６】

例示的な実施形態４２０では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む操作された胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４１９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６６７】

例示的な実施形態４２１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４２０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６６８】

例示的な実施形態４２２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４２０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６６９】

例示的な実施形態４２３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態４２０～４２２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７０】

例示的な実施形態４２４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態４２０～４２２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７１】

例示的な実施形態４２５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態４２０～４２４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７２】

例示的な実施形態４２６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４２５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７３】

例示的な実施形態４２７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態４２０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７４】

例示的な実施形態４２８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態４２０～４２７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７５】

例示的な実施形態４２９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４２０～４２８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７６】

例示的な実施形態４３０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４２０～４２８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６７７】

例示的な実施形態４３１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態４２０～

４３０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６７８】
例示的な実施形態４３２では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態４３１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６７９】
例示的な実施形態４３３では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４３２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８０】
例示的な実施形態４３４では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態４３１～４３３のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０６８１】
例示的な実施形態４３５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態４３１～４３４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８２】
例示的な実施形態４３６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４３１～４３５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８３】
例示的な実施形態４３７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４３１～４３５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８４】
例示的な実施形態４３８では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４３７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８５】
例示的な実施形態４３９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４３８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８６】
例示的な実施形態４４０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４３８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８７】
例示的な実施形態４４１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態４３８～４４０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８８】
例示的な実施形態４４２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態４３８～４４０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６８９】
例示的な実施形態４４３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、実施形態４３８～４４２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０６９０】

例示的な実施形態４４４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４４３に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９１】

例示的な実施形態４４５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態４４４に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９２】

例示的な実施形態４４６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態４３８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９３】

例示的な実施形態４４７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態４３８～４４６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９４】

例示的な実施形態４４８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４３８～４４７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９５】

例示的な実施形態４４９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４３８～４４７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９６】

例示的な実施形態４５０では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４４９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９７】

例示的な実施形態４５１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４５０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９８】

例示的な実施形態４５２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４５０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０６９９】

例示的な実施形態４５３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態４５０～４５２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７００】

例示的な実施形態４５４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態４５０～４５２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７０１】

例示的な実施形態４５５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される、実施形態４５０～４５４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７０２】

例示的な実施形態４５６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子の全部または一部を置き換

える、実施形態４５５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０３】
例示的な実施形態４５７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態４５０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０４】
例示的な実施形態４５８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しない、実施形態４５０～４５７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０５】
例示的な実施形態４５９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４５０～４５８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０６】
例示的な実施形態４６０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４５０～４５８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０７】
例示的な実施形態４６１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４６０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０８】
例示的な実施形態４６２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態４６１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７０９】
例示的な実施形態４６３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４６２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１０】
例示的な実施形態４６４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４６１～４６３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１１】
例示的な実施形態４６５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４６１～４６３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１２】
例示的な実施形態４６６では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４６５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１３】
例示的な実施形態４６７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態４６６に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１４】
例示的な実施形態４６８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部

を置き換える、実施形態４６７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１５】
例示的な実施形態４６９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４６６～４６８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１６】
例示的な実施形態４７０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４６６～４６８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１７】
例示的な実施形態４７１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４７０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１８】
例示的な実施形態４７２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態４７１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７１９】
例示的な実施形態４７３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４７２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２０】
例示的な実施形態４７４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４７１～４７３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２１】
例示的な実施形態４７５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４７１～４７３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２２】
例示的な実施形態４７６では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４７５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２３】
例示的な実施形態４７７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態４７６に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２４】
例示的な実施形態４７８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４７７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２５】
例示的な実施形態４７９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４７６～４７８のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２６】
例示的な実施形態４８０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４７６～４７８のいずれか１つ

に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２７】
例示的な実施形態４８１では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を更に含む、実施形態３０４～４８０のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２８】
例示的な実施形態４８２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態４８１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７２９】
例示的な実施形態４８３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４８２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３０】
例示的な実施形態４８４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ２ｃを発現しない、実施形態４８１～４８３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３１】
例示的な実施形態４８５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４８１～４８４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３２】
例示的な実施形態４８６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４８１～４８４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３３】
例示的な実施形態４８７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃＲｎ遺伝子座を含む、げっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３４】
例示的な実施形態４８８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４８７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３５】
例示的な実施形態４８９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態４８７に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３６】
例示的な実施形態４９０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態４８７～４８９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３７】
例示的な実施形態４９１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態４８７～４８９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３８】
例示的な実施形態４９２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態４８７～４９１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０７３９】

例示的な実施形態４９３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４９２に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４０】

例示的な実施形態４９４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態４９３に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４１】

例示的な実施形態４９５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態４８７～４９４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４２】

例示的な実施形態４９６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４８７～４９５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４３】

例示的な実施形態４９７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４８７～４９５のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４４】

例示的な実施形態４９８では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態４８７～４９７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４５】

例示的な実施形態４９９では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態４９８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４６】

例示的な実施形態５００では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態４９９に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４７】

例示的な実施形態５０１では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態４９８～５００のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０７４８】

例示的な実施形態５０２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態４９８～５０１のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７４９】

例示的な実施形態５０３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態４９８～５０２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５０】

例示的な実施形態５０４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態４９８～５０２のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５１】

例示的な実施形態５０５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＥＳ細胞であって

、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、げっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５２】

例示的な実施形態５０６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態５０５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５３】

例示的な実施形態５０７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態５０５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５４】

例示的な実施形態５０８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態５０５～５０７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５５】

例示的な実施形態５０９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態５０５～５０７のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５６】

例示的な実施形態５１０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、実施形態５０５～５０９のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５７】

例示的な実施形態５１１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態５１０に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５８】

例示的な実施形態５１２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態５１１に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７５９】

例示的な実施形態５１３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態５０５に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６０】

例示的な実施形態５１４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態５０５～５１３のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６１】

例示的な実施形態５１５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態５０５～５１４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６２】

例示的な実施形態５１６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態５０５～５１４のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６３】

例示的な実施形態５１７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がマウスである、実施形態３０４～５１６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６４】

例示的な実施形態５１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がラットである、実施形態３０４～５１６のいずれか１つに記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。

【０７６５】

例示的な実施形態５１９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン、ヒトC_H３ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０７６６】

例示的な実施形態５２０では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態５１９に記載の方法である。

【０７６７】

例示的な実施形態５２１では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ膜貫通ドメインが、ヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである、実施形態５１９に記載の方法である。

【０７６８】

例示的な実施形態５２２では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態５１９～５２１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７６９】

例示的な実施形態５２３では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ細胞質ドメインが、ヒトＩｇＧ細胞質ドメインである、実施形態５１９～５２１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７７０】

例示的な実施形態５２４では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ１ドメインである、実施形態５１９～５２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０７７１】

例示的な実施形態５２５では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ１ドメインが、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態５２４に記載の方法である。

【０７７２】

例示的な実施形態５２６では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H２ドメイン及びヒトC_H３ドメインが、ＩｇＧ２ドメインである、実施形態５１９～５２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０７７３】

例示的な実施形態５２７では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ２ドメインが、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊

０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態５２６に記載の方法である。

【０７７４】

例示的な実施形態５２８では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインが、ＩｇＧ３ドメインである、実施形態５１９～５２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０７７５】

例示的な実施形態５２９では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ３ドメインが、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨＧ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態５２８に記載の方法である。

【０７７６】

例示的な実施形態５３０では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインが、ＩｇＧ４ドメインである、実施形態５１９～５２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０７７７】

例示的な実施形態５３１では、本明細書で提供されるのは、ＩｇＧ４ドメインが、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされる、実施形態５３０に記載の方法である。

【０７７８】

例示的な実施形態５３２では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 2a}$またはC$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態５２４～５３１に記載のいずれか１つの方法である。

【０７７９】

例示的な実施形態５３３では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 2a}$またはC$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態５３２に記載の方法である。

【０７８０】

例示的な実施形態５３４では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態５２４～５３１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８１】

例示的な実施形態５３５では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態５３４に記載の方法である。

【０７８２】

例示的な実施形態５３６では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメントが、内因性C$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態５２４～５３１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８３】

例示的な実施形態５３７では、本明細書で提供されるのは、ヒトC$_H$１ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC$_H$２ドメイン及びヒトC$_H$３ドメインをコードするC$_H$遺伝子セグメ

ントが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態５３６に記載の方法である。

【０７８４】

例示的な実施形態５３８では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、実施形態５２４～５３１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８５】

例示的な実施形態５３９では、本明細書で提供されるのは、ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン及びヒトC_H3ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを置き換える、実施形態５３８に記載の方法である。

【０７８６】

例示的な実施形態５４０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{μ}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５３９のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８７】

例示的な実施形態５４１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{μ}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５３９のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８８】

例示的な実施形態５４２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７８９】

例示的な実施形態５４３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{δ}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４１のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９０】

例示的な実施形態５４４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４３のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９１】

例示的な実施形態５４５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４４のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９２】

例示的な実施形態５４６では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４５のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９３】

例示的な実施形態５４７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４６のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９４】

例示的な実施形態５４８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４７のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９５】

例示的な実施形態５４９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領

域が、ヒトC$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４８のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９６】

例示的な実施形態５５０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４９のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９７】

例示的な実施形態５５１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５１９～５４９のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９８】

例示的な実施形態５５２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態５１９～５３９のいずれか１つに記載の方法である。

【０７９９】

例示的な実施形態５５３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５２に記載の方法である。

【０８００】

例示的な実施形態５５４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５２または実施形態５５３に記載の方法である。

【０８０１】

例示的な実施形態５５５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５２～５５４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８０２】

例示的な実施形態５５６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_{H}$１ドメイン、ヒトC$_{H}$２ドメイン、ヒトC$_{H}$３ドメイン、ヒトC$_{H}$４ドメイン、ヒトＩｇＭ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＭ細胞質ドメインを含むＩｇＭ定常ドメインをコードするC$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_{H}$１ドメイン、ヒトC$_{H}$２ドメイン、ヒトC$_{H}$３ドメイン、ヒトC$_{H}$４ドメイン、ヒトＩｇＭ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＭ細胞質ドメインを含むＩｇＭ定常ドメインをコードするC$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C$_{H}$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＭ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８０３】

例示的な実施形態５５７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５６に記載の方法である。

【０８０４】

例示的な実施形態５５８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領

域が、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５６または５５７に記載の方法である。

【０８０５】

例示的な実施形態５５９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５６～５５８のいずれか１つに記載の方法である。

【０８０６】

例示的な実施形態５６０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５６～５５９のいずれか１つに記載の方法である。

【０８０７】

例示的な実施形態５６１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５５６～５６０のいずれか１つに記載の方法である。

【０８０８】

例示的な実施形態５６２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトC$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態５５６～５６１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８０９】

例示的な実施形態５６３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトC$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６２に記載の方法である。

【０８１０】

例示的な実施形態５６４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６２または実施形態５６３に記載の方法である。

【０８１１】

例示的な実施形態５６５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６２～５６４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８１２】

例示的な実施形態５６６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_{H}$１ドメイン、ヒトヒンジＨ１ドメイン、ヒトヒンジＨ２ドメイン、ヒトC$_{H}$２ドメイン、ヒトC$_{H}$３ドメイン、ヒトＩｇＤ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＤ細胞質ドメインを含むＩｇＤ定常ドメインをコードするC$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトC$_{H}$１ドメイン、ヒトヒンジＨ１ドメイン、ヒトヒンジＨ２ドメイン、ヒトC$_{H}$２ドメイン、ヒトC$_{H}$３ドメイン、ヒトＩｇＤ膜貫通ドメイン及びヒトＩｇＤ細胞質ドメインを含むＩｇＤ定常ドメインをコードするC$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、V$_{H}$遺伝子セグメント、D$_{H}$遺伝子セグメント及びJ$_{H}$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、C$_{H}$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＤ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８１３】
例示的な実施形態５６７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６６に記載の方法である。
【０８１４】
例示的な実施形態５６８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６６または５６７に記載の方法である。
【０８１５】
例示的な実施形態５６９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６６～５６８のいずれか１つに記載の方法である。
【０８１６】
例示的な実施形態５７０では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６６～５６９のいずれか１つに記載の方法である。
【０８１７】
例示的な実施形態５７１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５６６～５７０のいずれか１つに記載の方法である。
【０８１８】
例示的な実施形態５７２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメント、ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメント、ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、実施形態５６６～５７１のいずれか１つに記載の方法である。
【０８１９】
例示的な実施形態５７３では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５７２に記載の方法である。
【０８２０】
例示的な実施形態５７４では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\alpha}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５７２または実施形態５７３に記載の方法である。
【０８２１】
例示的な実施形態５７５では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトＣ$_{\varepsilon}$遺伝子セグメントを更に含む、実施形態５７２～５７４のいずれか１つに記載の方法である。
【０８２２】
例示的な実施形態５７６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）を更に含む、実施形態５１９～５７５のいずれか１つに記載の方法である。
【０８２３】
例示的な実施形態５７７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトイントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）を更に含む、実施形態５１９～５７５のいずれか１つに記載の方法である。
【０８２４】
例示的な実施形態５７８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態５１９～５７７のいずれか１つに記載の方法である。
【０８２５】
例示的な実施形態５７９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン

重鎖遺伝子座が、ヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、実施形態５１９～５７７のいずれか１つに記載の方法である。

【０８２６】

例示的な実施形態５８０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{μ}スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９のいずれか１つに記載の方法である。

【０８２７】

例示的な実施形態５８１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８０のいずれか１つに記載の方法である。

【０８２８】

例示的な実施形態５８２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８２９】

例示的な実施形態５８３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2b}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８２のいずれか１つに記載の方法である。

【０８３０】

例示的な実施形態５８４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2a}$及び／または$S_{\gamma 2c}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８３のいずれか１つに記載の方法である。

【０８３１】

例示的な実施形態５８５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{ε}スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８３２】

例示的な実施形態５８６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{α}スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５８５のいずれか１つに記載の方法である。

【０８３３】

例示的な実施形態５８７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{μ}スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０８３４】

例示的な実施形態５８８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０８３５】

例示的な実施形態５８９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７～５８８のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０８３６】

例示的な実施形態５９０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 2}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７～５８９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０８３７】

例示的な実施形態５９１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 4}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７～５９０のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０８３８】
例示的な実施形態５９２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトＳ$_{\varepsilon}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７～５９１のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０８３９】
例示的な実施形態５９３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトＳ$_{\alpha}$スイッチ部位を更に含む、実施形態５１９～５７９及び５８７～５９２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０８４０】
例示的な実施形態５９４では、本明細書で提供されるのは、Ｖ$_{H}$遺伝子セグメントがげっ歯類Ｖ$_{H}$遺伝子セグメントであり、Ｄ$_{H}$遺伝子セグメントがげっ歯類Ｄ$_{H}$遺伝子セグメントであり、Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントがげっ歯類Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントである、実施形態５１９～５９３のいずれか１つに記載の方法である。
【０８４１】
例示的な実施形態５９５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類Ｖ$_{H}$遺伝子セグメント、げっ歯類Ｄ$_{H}$遺伝子セグメント及びげっ歯類Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントが、内因性げっ歯類遺伝子セグメントである、実施形態５９４に記載の方法である。
【０８４２】
例示的な実施形態５９６では、本明細書で提供されるのは、Ｖ$_{H}$遺伝子セグメントがヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメントであり、Ｄ$_{H}$遺伝子セグメントがヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメントであり、Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントがヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントである、実施形態５１９～５９３のいずれか１つに記載の方法である。
【０８４３】
例示的な実施形態５９７では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、少なくとも３つのヒトＶ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、実施形態５９６に記載の方法である。
【０８４４】
例示的な実施形態５９８では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトＤ$_{H}$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態５９６または実施形態５９７に記載の方法である。
【０８４５】
例示的な実施形態５９９では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、ヒトＪ$_{H}$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態５９６～５９８のいずれか１つに記載の方法である。
【０８４６】
例示的な実施形態６００では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリン重鎖可変領域が、機能性内因性げっ歯類Ａｄａｍ６遺伝子を欠く、実施形態５９６～５９９のいずれか１つに記載の方法である。
【０８４７】
例示的な実施形態６０１では、本明細書で提供されるのは、生殖細胞系列ゲノムが、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列を更に含む、実施形態５９６～６００のいずれか１つに記載の方法である。
【０８４８】
例示的な実施形態６０２では、本明細書で提供されるのは、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片を発現する、実施形態６０１に記載の方法である。
【０８４９】
例示的な実施形態６０３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレ

オチド配列が、免疫グロブリン重鎖可変領域と同じ染色体上に含まれる、実施形態６０１または実施形態６０２に記載の方法である。

【０８５０】

例示的な実施形態６０４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座内に含まれる、実施形態６０１～６０３のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５１】

例示的な実施形態６０５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子の代わりである、実施形態６０１～６０４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５２】

例示的な実施形態６０６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトＡｄａｍ６偽遺伝子を置き換える、実施形態６０１～６０５のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５３】

例示的な実施形態６０７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、第１のヒトV_H遺伝子セグメントと第２のヒトV_H遺伝子セグメントとの間にある、実施形態６０１～６０６のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５４】

例示的な実施形態６０８では、本明細書で提供されるのは、第１のヒトV_H遺伝子セグメントがV_H１－２であり、第２のヒトV_H遺伝子セグメントがV_H６－１である、実施形態６０７に記載のげっ歯類である。

【０８５５】

例示的な実施形態６０９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類ＡＤＡＭ６ポリペプチド、その機能性オルソログ、機能性ホモログ、または機能性断片をコードするヌクレオチド配列が、ヒトV_H遺伝子セグメントとヒトD_H遺伝子セグメントとの間にある、実施形態６０１～６０４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５６】

例示的な実施形態６１０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、実施形態５１９～６０９のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５７】

例示的な実施形態６１１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態６１０に記載の方法である。

【０８５８】

例示的な実施形態６１２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態５１９～６１１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８５９】

例示的な実施形態６１３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態５１９～６１１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８６０】

例示的な実施形態６１４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免

疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６１】

例示的な実施形態６１５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、

及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類Ｃε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類Ｃα遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６２】

例示的な実施形態６１６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６３】

例示的な実施形態６１７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならび

に（ｈ）げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）げっ歯類C_{μ}遺伝子セグメント、（ｂ）げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメント、（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、（ｇ）げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメント、ならびに（ｈ）げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６４】

例示的な実施形態６１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６５】

例示的な実施形態６１９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ

）ヒトイントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６６】

例示的な実施形態６２０では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６７】

例示的な実施形態６２１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、（ｉ）げっ歯類V_H遺伝子セグメント、げっ歯類D_H遺伝子セグメント及びげっ歯類J_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、（ａ）ヒトC_μ遺伝子セグメント、（ｂ）ヒトC_δ遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、（ｃ）ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、（ｄ）ヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、免疫グロブリン重鎖可変領域は、げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０８６８】

例示的な実施形態６２２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン

重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、実施形態６１４～６２１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８６９】

例示的な実施形態６２３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態６２２に記載の方法である。

【０８７０】

例示的な実施形態６２４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６１４～６２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７１】

例示的な実施形態６２５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６１４～６２３のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７２】

例示的な実施形態６２６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類のゲノムが、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンカッパ（κ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、（１）ヒトＶ$_{\kappa}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\kappa}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、（２）ヒトＣ$_{\kappa}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含み、免疫グロブリンκ鎖可変領域は、げっ歯類が、ヒトＶ$_{\kappa}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\kappa}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、ヒトＣ$_{\kappa}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結されるように、げっ歯類のゲノムを改変することを更に含む、実施形態５１９～６２５のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７３】

例示的な実施形態６２７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンκエンハンサー（Ｅ$_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態６２６に記載の方法である。

【０８７４】

例示的な実施形態６２８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒトイントロンκエンハンサー（Ｅ$_{\kappa i}$）を更に含む、実施形態６２６に記載の方法である。

【０８７５】

例示的な実施形態６２９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’κエンハンサー（Ｅ$_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態６２６～６２８のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７６】

例示的な実施形態６３０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒト３’κエンハンサー（Ｅ$_{\kappa 3'}$）を更に含む、実施形態６２６～６２８のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７７】

例示的な実施形態６３１では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリンκ鎖可変領域が、少なくとも６つのヒトＶ$_{\kappa}$遺伝子セグメントを含む、実施形態６２６～６３０のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７８】

例示的な実施形態６３２では、本明細書で提供されるのは、免疫グロブリンκ鎖可変領域が、ヒトＪ$_{\kappa}$遺伝子セグメントの全てを含む、実施形態６２６～６３１のいずれか１つに記載の方法である。

【０８７９】

例示的な実施形態６３３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される、実施形態６２６～６３２のいずれか１つに記載の方法である。

【０８８０】

例示的な実施形態６３４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態６３３に記載の方法である。

【０８８１】

例示的な実施形態６３５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６２６～６３４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８８２】

例示的な実施形態６３６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６２６～６３４のいずれか１つに記載の方法である。

【０８８３】

例示的な実施形態６３７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、操作された免疫グロブリンラムダ（λ）鎖遺伝子座を更に含み、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、ヒトＶ$_{\lambda}$遺伝子セグメント、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメント及びヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントを含み、ヒトＶ$_{\lambda}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントは、げっ歯類が、ヒトＶ$_{\lambda}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントに作動可能に連結される、実施形態５１９～６３６のいずれか１つに記載の方法である。

【０８８４】

例示的な実施形態６３８では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda\ 1}$遺伝子セグメントである、実施形態６３７に記載の方法である。

【０８８５】

例示的な実施形態６３９では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda\ 1}$遺伝子セグメントである、実施形態６３８に記載の方法である。

【０８８６】

例示的な実施形態６４０では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda\ 2}$遺伝子セグメントである、実施形態６３７に記載の方法である。

【０８８７】

例示的な実施形態６４１では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda\ 2}$遺伝子セグメントである、実施形態６４０に記載の方法である。

【０８８８】

例示的な実施形態６４２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda\ 3}$遺伝子セグメントである、実施形態６３７に記載の方法である。

【０８８９】

例示的な実施形態６４３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda\ 3}$遺伝子セグメントである、実施形態６４２に記載の方法である。

【０８９０】

例示的な実施形態６４４では、本明細書で提供されるのは、ヒトＣ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＣ$_{\lambda\ 6}$遺伝子セグメントである、実施形態６３７に記載の方法である。

【０８９１】

例示的な実施形態６４５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメントが、ヒトＪ$_{\lambda\ 6}$遺伝子セグメントである、実施形態６４４に記載の方法である。

【０８９２】

例示的な実施形態６４６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＪ$_{\lambda}$遺伝子セグメント

が、ヒトＪλ７遺伝子セグメントである、実施形態６３７に記載の方法である。
【０８９３】
例示的な実施形態６４７では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＣλ１遺伝子セグメント、ヒトＣλ２遺伝子セグメント、ヒトＣλ３遺伝子セグメント、ヒトＣλ６遺伝子セグメント及びげっ歯類Ｃλ１遺伝子セグメントを含む、実施形態６３７～６４６のいずれか１つに記載の方法である。
【０８９４】
例示的な実施形態６４８では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＪλ１遺伝子セグメント、ヒトＪλ２遺伝子セグメント、ヒトＪλ３遺伝子セグメント、ヒトＪλ６遺伝子セグメント及びヒトＪλ７遺伝子セグメントを含む、実施形態６４７に記載の方法である。
【０８９５】
例示的な実施形態６４９では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＪλ１－Ｃλ１遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪλ２－Ｃλ２遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪλ３－Ｃλ３遺伝子セグメントクラスター、ヒトＪλ６－Ｃλ６遺伝子セグメントクラスター及びヒトＪλ７－げっ歯類Ｃλ１遺伝子セグメントクラスターを含む、実施形態６４８に記載のげっ歯類ＥＳ細胞である。
【０８９６】
例示的な実施形態６５０では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、少なくとも７つのヒトＶλ遺伝子セグメントを含む、実施形態６３７～６４９のいずれか１つに記載の方法である。
【０８９７】
例示的な実施形態６５１では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー２．４を更に含む、実施形態６３７～６５０のいずれか１つに記載の方法である。
【０８９８】
例示的な実施形態６５２では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’λエンハンサーを更に含む、実施形態６３７～６５１のいずれか１つに記載の方法である。
【０８９９】
例示的な実施形態６５３では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー３．１を更に含む、実施形態６３７～６５２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９００】
例示的な実施形態６５４では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒト３’λエンハンサーを更に含む、実施形態６３７～６５３のいずれか１つに記載の方法である。
【０９０１】
例示的な実施形態６５５では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される、実施形態６３７～６５４のいずれか１つである。
【０９０２】
例示的な実施形態６５６では、本明細書で提供されるのは、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、実施形態６５５に記載の方法である。
【０９０３】
例示的な実施形態６５７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６３７～６５６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９０４】

例示的な実施形態６５８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作された免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６３７～６５６のいずれか１つに記載の方法である。

【０９０５】

例示的な実施形態６５９では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃＲｎ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～６５８のいずれか１つに記載の方法である。

【０９０６】

例示的な実施形態６６０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６５９に記載の方法である。

【０９０７】

例示的な実施形態６６１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６５９に記載の方法である。

【０９０８】

例示的な実施形態６６２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態６５９～６６１のいずれか１つに記載の方法である。

【０９０９】

例示的な実施形態６６３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態６５９～６６１のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１０】

例示的な実施形態６６４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態６５９～６６３のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１１】

例示的な実施形態６６５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態６６４に記載の方法である。

【０９１２】

例示的な実施形態６６６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態６６５に記載の方法である。

【０９１３】

例示的な実施形態６６７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態６５９～６６６のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１４】

例示的な実施形態６６８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６５９～６６７のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１５】

例示的な実施形態６６９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６５９～６６７のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１６】

例示的な実施形態６７０では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態６５９～６６９のいずれか１つに記載の方法である。

【０９１７】
例示的な実施形態６７１では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態６７０に記載の方法である。
【０９１８】
例示的な実施形態６７２では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態６７１に記載の方法である。
【０９１９】
例示的な実施形態６７３では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態６７０～６７２のいずれか１つに記載のげっ歯類である。
【０９２０】
例示的な実施形態６７４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態６７０～６７３のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２１】
例示的な実施形態６７５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態５６０～６７４のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２２】
例示的な実施形態６７６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態５６０～６７４のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２３】
例示的な実施形態６７７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～６７６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２４】
例示的な実施形態６７８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６７７に記載の方法である。
【０９２５】
例示的な実施形態６７９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６７７に記載の方法である。
【０９２６】
例示的な実施形態６８０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態６７７～６７９のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２７】
例示的な実施形態６８１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態６７７～６７９のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２８】
例示的な実施形態６８２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、実施形態６７７～６８１のいずれか１つに記載の方法である。
【０９２９】
例示的な実施形態６８３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換

える、実施形態６８２に記載の方法である。
【０９３０】
例示的な実施形態６８４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態６８３に記載の方法である。
【０９３１】
例示的な実施形態６８５では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態６７７に記載の方法である。
【０９３２】
例示的な実施形態６８６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態６７７～６８５のいずれか１つに記載の方法である。
【０９３３】
例示的な実施形態６８７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６７７～６８６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９３４】
例示的な実施形態６８８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６７７～６８６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９３５】
例示的な実施形態６８９では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～６８８のいずれか１つに記載の方法である。
【０９３６】
例示的な実施形態６９０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６８９に記載の方法である。
【０９３７】
例示的な実施形態６９１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態６８９に記載の方法である。
【０９３８】
例示的な実施形態６９２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態６８９～６９１のいずれか１つに記載の方法である。
【０９３９】
例示的な実施形態６９３では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態６８９～６９１のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４０】
例示的な実施形態６９４では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される、実施形態６８９～６９３のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４１】
例示的な実施形態６９５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態６９４に記載の方法である。
【０９４２】
例示的な実施形態６９６では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする内因

性核酸配列を置き換える、実施形態６８９に記載の方法である。
【０９４３】
例示的な実施形態６９７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しない、実施形態６８９～６９６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４４】
例示的な実施形態６９８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態６８９～６９７のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４５】
例示的な実施形態６９９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態６８９～６９７のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４６】
例示的な実施形態７００では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～６９９のいずれか１つに記載の方法である。
【０９４７】
例示的な実施形態７０１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態７００に記載の方法である。
【０９４８】
例示的な実施形態７０２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７０１に記載の方法である。
【０９４９】
例示的な実施形態７０３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７００～７０２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９５０】
例示的な実施形態７０４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７００～７０２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９５１】
例示的な実施形態７０５では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～７０４のいずれか１つに記載の方法である。
【０９５２】
例示的な実施形態７０６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態７０５に記載の方法である。
【０９５３】
例示的な実施形態７０７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７０６に記載の方法である。
【０９５４】
例示的な実施形態７０８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７０５～７０７のいずれか１つに記載の方法である。

【０９５５】
例示的な実施形態７０９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７０５～７０７のいずれか１つに記載の方法である。
【０９５６】
例示的な実施形態７１０では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～７０９のいずれか１つに記載の方法である。
【０９５７】
例示的な実施形態７１１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態７１０に記載の方法である。
【０９５８】
例示的な実施形態７１２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７１１に記載の方法である。
【０９５９】
例示的な実施形態７１３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７１０～７１２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９６０】
例示的な実施形態７１４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７１０～７１２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９６１】
例示的な実施形態７１５では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～７１４のいずれか１つに記載の方法である。
【０９６２】
例示的な実施形態７１６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態７１５に記載の方法である。
【０９６３】
例示的な実施形態７１７では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７１６に記載の方法である。
【０９６４】
例示的な実施形態７１８では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７１５～７１７のいずれか１つに記載の方法である。
【０９６５】
例示的な実施形態７１９では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７１５～７１７のいずれか１つに記載の方法である。
【０９６６】
例示的な実施形態７２０では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を更に含む、実施形態５１９～７１９のいずれか１つに記載の方法

である。
【０９６７】
例示的な実施形態７２１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、実施形態７２０に記載の方法である。
【０９６８】
例示的な実施形態７２２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７２１に記載の方法である。
【０９６９】
例示的な実施形態７２３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ２ｃを発現しない、実施形態７２０～７２２のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７０】
例示的な実施形態７２４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７２０～７２３のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７１】
例示的な実施形態７２５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７２０～７２３のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７２】
例示的な実施形態７２６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃＲｎ遺伝子座を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座を含むように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。
【０９７３】
例示的な実施形態７２７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態７２６に記載の方法である。
【０９７４】
例示的な実施形態７２８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態７２６に記載の方法である。
【０９７５】
例示的な実施形態７２９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態７２６～７２８のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７６】
例示的な実施形態７３０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態７２６～７２８のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７７】
例示的な実施形態７３１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、実施形態７２６～７３０のいずれか１つに記載の方法である。
【０９７８】
例示的な実施形態７３２では、本明細書で提供されるのは、ＦｃＲｎポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７３１に記載の方法である。
【０９７９】

例示的な実施形態７３３では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態７３２に記載の方法である。

【０９８０】

例示的な実施形態７３４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、実施形態７２６～７３３のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８１】

例示的な実施形態７３５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７２６～７３４のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８２】

例示的な実施形態７３６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７２６～７３４のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８３】

例示的な実施形態７３７では、本明細書で提供されるのは、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、実施形態７２６～７３６のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８４】

例示的な実施形態７３８では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、実施形態７３７に記載の方法である。

【０９８５】

例示的な実施形態７３９では、本明細書で提供されるのは、ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７３８に記載の方法である。

【０９８６】

例示的な実施形態７４０では、本明細書で提供されるのは、核酸配列が、ヒトβ２Ｍ遺伝子のエクソン２～４を含む、実施形態７３７～７３９のいずれか１つに記載のげっ歯類である。

【０９８７】

例示的な実施形態７４１では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、実施形態７３７～７４０のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８８】

例示的な実施形態７４２では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７３７～７４１のいずれか１つに記載の方法である。

【０９８９】

例示的な実施形態７４３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたβ２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７３７～７４１のいずれか１つに記載の方法である。

【０９９０】

例示的な実施形態７４４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類を作製する方法であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、げっ歯類を作製する方法であり、方法は、げっ歯類のゲノムが、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列を含む操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座を含むように、げっ歯類のゲノムを改変することを含む。

【０９９１】
例示的な実施形態７４５では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、実施形態７４４に記載の方法である。
【０９９２】
例示的な実施形態７４６では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、実施形態７４４に記載の方法である。
【０９９３】
例示的な実施形態７４７では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、実施形態７４４～７４６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９９４】
例示的な実施形態７４８では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、実施形態７４４～７４６のいずれか１つに記載の方法である。
【０９９５】
例示的な実施形態７４９では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１遺伝子座に配置される、実施形態７４４～７４８のいずれか１つに記載の方法である。
【０９９６】
例示的な実施形態７５０では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、実施形態７４９に記載の方法である。
【０９９７】
例示的な実施形態７５１では、本明細書で提供されるのは、ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞外ドメイン、ヒト膜貫通ドメイン及びヒト細胞質ドメインを含む、実施形態７５０に記載の方法である。
【０９９８】
例示的な実施形態７５２では、本明細書で提供されるのは、ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、実施形態７４４に記載の方法である。
【０９９９】
例示的な実施形態７５３では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、実施形態７４４～７５２のいずれか１つに記載の方法である。
【１０００】
例示的な実施形態７５４では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、実施形態７４４～７５３のいずれか１つに記載の方法である。
【１００１】
例示的な実施形態７５５では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類が、操作されたＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、実施形態７４４～７５３のいずれか１つに記載の方法である。
【１００２】
例示的な実施形態７５６では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がマウスである、実施形態５１９～７５５のいずれか１つに記載の方法である。
【１００３】
例示的な実施形態７５７では、本明細書で提供されるのは、げっ歯類がラットである、実施形態５１９～７５５のいずれか１つに記載の方法である。
【実施例】
【１００４】
実施例１：ヒト化免疫グロブリン定常領域を含むマウスの遺伝子操作

本実施例は、げっ歯類（例えば、マウス）などの非ヒト動物のゲノムに挿入するための一連の標的化ベクターを構築する例示的な方法を示す。本実施例に記載される方法は、非ヒト動物であって、そのゲノムが、操作された免疫グロブリン重鎖定常領域及び／または操作された免疫グロブリン軽鎖（カッパまたはラムダ）定常領域を含む、非ヒト動物の作製を示す。特に、本実施例は、非ヒト動物が、ヒト可変ドメイン及び全体的または部分的にヒト（例えば、ヒト部分及びげっ歯類部分を含む）である定常ドメインを有する免疫グロブリン重鎖を含む抗体を発現及び／または産生するように、免疫グロブリン重鎖定常領域を操作するための標的化ベクターの構築を示す。また、非ヒト動物が、ヒト可変ドメイン及び全体的または部分的にヒト（例えば、ヒト部分及びげっ歯類部分を含む）である定常ドメインを有する免疫グロブリン軽鎖を含む抗体を発現及び／または産生するように、免疫グロブリン軽鎖定常領域を操作するための標的化ベクターの構築も示す。更に、そのような抗体は、非ヒト動物のＢ細胞の表面上に機能性Ｂ細胞受容体を形成することが企図される。選択された操作された免疫グロブリン重鎖定常領域を含有する様々なげっ歯類系統の概略図を図１Ａに示し、選択された操作された免疫グロブリン軽鎖定常領域を含有する様々なげっ歯類系統の概略図を図２Ａに示す。簡潔さのために、ヒトV_H遺伝子セグメントは示されておらず、ごく少数の遺伝子セグメントのみが模式的に表されている。存在可能なＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子セグメントの完全なレパートリーについては、ｉｍｇｔ．ｏｒｇ；Ｌｅｆｒａｎｃ、Ｍ．－Ｐ．，Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔ．，１８，１００－１１６（２００１）；Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ａｎｄ Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｇ．，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ＦａｃｔｓＢｏｏｋ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，４５８ ｐａｇｅｓ（２００１）；米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号；またはＭａｃｄｏｎａｌｄ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ（２０１４）ｖｏｌ．１１１（１４）：５１４７－５１５２を参照されたい。これら全て、その全体が参照により本明細書に援用される。

【１００５】

選択されたげっ歯類免疫グロブリン定常領域に挿入するための、ヒト免疫グロブリン定常領域コード配列を含有するＤＮＡコンストラクト及び標的化ベクターは、ヒト及びマウス細菌人工染色体（ＢＡＣ）から、ＶＥＬＯＣＩＧＥＮＥ（登録商標）技術（例えば、米国特許第６，５８６，２５１号及びＶａｌｅｎｚｕｅｌａ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１（６）：６５２－９参照；参照により本明細書に援用される）及び当該技術分野において知られている分子生物学技術を使用して生成した。本実施例に記載される方法は、任意のヒト免疫グロブリン定常領域コード配列、または必要に応じたコード配列（または配列断片）の組み合わせを利用するために使用され得る。

【１００６】

標的化ＢＡＣ ＤＮＡを使用してマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションを行い、図１Ａ及び２Ａに記載されるヒトまたはキメラマウス／ヒト免疫グロブリン定常領域コード配列を発現するマウスを作製するための改変ＥＳ細胞を生成した。適切な改変を含有するＥＳ細胞を、定量的ＴＡＱＭＡＮ（商標）アッセイによって特定した（例えば、Ｌｉｅ ａｎｄ Ｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ，１９９８．Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ９：４３－４８参照；参照により本明細書に援用される）。ヒト配列の挿入（対立遺伝子の獲得、ＧＯＡ）及びマウス配列の欠失（対立遺伝子の欠失、ＬＯＡ）を検出するために、特定のプライマーセット及びプローブを設計した。

【１００７】

標的化ＥＳ細胞をドナーＥＳ細胞として使用し、ＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法によって８細胞期のマウス胚に導入した（例えば、米国特許第７，２９４，７５４号及びＰｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｆ０ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｍｉｃｅ ｔｈａｔ ａｒｅ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｆｕｌｌｙ ｄｅｒｉｖｅｄ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ｄｏｎｏｒ ｇｅｎｅ－ｔａｒｇｅｔｅｄ ＥＳ ｃｅｌｌｓ ａｌｌｏｗｉｎｇ ｉｍｍｅｄｉａｔｅ ｐｈｅｎｏｔｙｐｉｃ ａｎａｌｙｓｅｓ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５（１）：９１－９９参照）。改変された対立遺伝子を独立して

保有するＶＥＬＯＣＩＭＩＣＥ（登録商標）（ドナーＥＳ細胞に完全に由来するＦ０マウス）を、固有の遺伝子配列、例えば、ヒト遺伝子配列の存在を検出する変形型の対立遺伝子アッセイを使用するジェノタイピングにより確認した。改変された対立遺伝子を保有する選択されたヘテロ接合型マウスをホモ接合体へと交配させた。

【１００８】

実施例１．１：ヒト重鎖可変領域及びキメラまたは完全ヒト重鎖定常領域を含むマウスの遺伝子操作

ヒト抗体試験（例えば、治療用抗体の薬物動態及び用量試験）に使用することができるげっ歯類を作製するために、いくつかの手法を実施した。第１の手法では、ヒト重鎖可変領域と、キメラ（ヒトC_H1－Ｈ－C_H2－C_H3コード配列及びマウスＭ１－Ｍ２コード配列）または完全ヒト（C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２コード配列）のいずれかの重鎖定常領域遺伝子セグメントを含有する重鎖定常領域とを含む、マウスを作製した。そのようなマウスは、例えば、改変された遺伝子セグメントによってコードされる免疫グロブリン定常ドメイン（すなわち、定常ドメインのC_H1－Ｈ－C_H2－C_H3部分）とアイソタイプが一致する治療用抗体を試験する（例えば、遺伝子操作されたＩｇＧ１定常を含むマウスでＩｇＧ１抗体を試験する）ために使用することができる。

【１００９】

一例では、ヒト重鎖可変領域配列及びキメラヒト（ヒトC_H1－Ｈ－C_H2－C_H3）－マウス（マウスＭ１－Ｍ２）定常領域配列を含み、ヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3コード配列が、内因性ＩｇＧ２ａ遺伝子座で、マウスＩｇＧ２ａのＭ１－Ｍ２コード配列と作動可能に連結された、マウスを構築した（図１Ａのマウス遺伝子座１）。簡潔に述べると、Ｂｌｕｅ　Ｈｅｒｏｎ由来のヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3合成遺伝子を含み、マウスＩｇＧ２ａ定常領域遺伝子と重複する領域に隣接して配置されたＤＮＡ断片を使用して、プラスミドを構築した。ヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3配列が、マウスＩｇＧ２ａ定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（すなわち、Ｍ１及びＭ２エクソン）に作動可能に連結されるように、得られたプラスミドを消化／ライゲーション／ＣＲＩＰＳＲ－Ｃａｓ９等温アセンブリーのいくつかのステップを介してクローニングし、ＢＡＣクローンを生成した。ＢＡＣクローンはまた、マウスＩｇＧ２ａスイッチ領域（Ｓγ２ａ）とマウスＩｇＥスイッチ領域（Ｓε）の両方、及びマウスＩｇＥ定常領域遺伝子セグメントも含有した。このクローンをマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションを介して導入して、定常ドメインのヒトＩｇＧ１細胞外部分をコードする核酸配列が、内因性マウスＩｇＧ２ａ遺伝子座で、定常ドメインのマウスＩｇＧ２ａ接続、膜貫通及び細胞質部分をコードする核酸配列に作動可能に連結されている、図１Ａの遺伝子座１に示される免疫グロブリン遺伝子座を含むマウスを作製するために使用することができる、改変されたＥＳ細胞を作製した。残りの重鎖定常領域アイソタイプ配列は、完全マウスであった。エレクトロポレーションに使用されたマウスＥＳ細胞は、挿入されたマウスＡｄａｍ６コード配列を含む、マウス重鎖定常領域に作動可能に連結されたヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒトV_H、Ｄ、及びJ_H可変遺伝子セグメント）を含んだ。例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号を参照されたい（参照により本明細書に援用される）。

【１０１０】

別の例では、ヒト重鎖可変領域配列及び完全ヒトＩｇＧ１定常領域配列（ヒトC_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２）を内因性マウスＩｇＧ２ａ遺伝子座に含むマウスを構築した（図１Ａのマウス遺伝子座２）。簡潔に述べると、ＢＡＣクローンＲＰ１１－４４８ｎ５（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を鋳型として使用してヒトＭ１－Ｍ２配列を増幅し、それを、いくつかの遺伝子操作ステップを経て、内因性マウスＩｇＧ２ａＭ１－Ｍ２配列の代わりに、上記マウス遺伝子座１を作製するために使用されるＢＡＣクローンに導入した。ＥＳ細胞への導入に使用するために得られたＢＡＣクローンは、ヒトＩｇＧ１　C_H1－Ｈ－C_H2－C_H3－Ｍ１－Ｍ２コード配列、マウスＩｇＧ２ａ（Ｓγ２ａ）及びＩｇＥ（Ｓε）スイッチ領域、ならびにマウスＩｇＥ定常領域

遺伝子セグメントを含有するＤＮＡ断片を含有した。この遺伝子改変されたＥＳ細胞から作製されるマウスは、ヒトＩｇＧ１定常ドメインをコードする核酸配列が、内因性マウスＩｇＧ２ａ遺伝子セグメント遺伝子座の内因性マウスＩｇＧ２ａ定常ドメインをコードする核酸配列を置き換えた、図１Ａの遺伝子座２に示される免疫グロブリン遺伝子座を含んだ。残りの重鎖定常領域アイソタイプ配列は、完全マウスであった。ここで使用されたマウスＥＳ細胞は、挿入されたマウスＡｄａｍ６コード配列を含む、マウス重鎖定常領域に作動可能に連結されたヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト$Ｖ_{Ｈ}$、Ｄ、及び$Ｊ_{Ｈ}$可変遺伝子セグメント）を含んだ。例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号を参照されたい（参照により本明細書に援用される）。

【１０１１】

更に別の例では、ヒト重鎖可変領域配列及びキメラヒト（ヒト$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３）－マウス（マウスＭ１－Ｍ２）定常領域配列を含み、ヒトＩｇＧ４　$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３コード配列が、内因性ＩｇＧ１遺伝子座で、マウスＩｇＧ１のＭ１－Ｍ２コード配列と作動可能に連結された、マウスを構築した（図１Ａのマウス遺伝子座３）。簡潔に述べると、ＢＡＣ　ＣＴＤ－３０３４Ｂ１２（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を鋳型として使用して、ヒトＩｇＧ４　$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３をコードし、マウスＩｇＧ１定常領域遺伝子と重複する領域に隣接して配置されたＤＮＡ断片を含むプラスミドを構築した。ヒトＩｇＧ４　$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３配列が、マウスＩｇＧ１定常領域遺伝子の膜貫通及び細胞質コード配列（すなわち、Ｍ１及びＭ２エクソン）に作動可能に連結されるように、得られたプラスミドを消化／ライゲーション／ＣＲＩＰＳＲ－Ｃａｓ９等温アセンブリーのいくつかのステップを介してＢＭＱ－２６３Ｊ１８（Ｔｈｅ　Ｓａｎｇｅｒ　Ｃｅｎｔｒｅ）にクローニングし、ＢＡＣクローンを生成した。このＢＡＣクローンは、マウスＩｇＧ１スイッチ領域（Ｓγ１）、及びマウスＩｇＧ２ｂ定常領域遺伝子セグメントも含有した。このクローンをマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションを介して導入して、定常ドメインのヒトＩｇＧ４細胞外部分をコードする核酸配列が、内因性マウスＩｇＧ１遺伝子セグメント遺伝子座で、定常ドメインのマウスＩｇＧ１膜貫通部分をコードする核酸配列に作動可能に連結されている、図１Ａの遺伝子座３に示される免疫グロブリン遺伝子座を含むマウスを作製するための、改変されたＥＳ細胞を作製した。残りの重鎖定常領域アイソタイプ配列は、完全マウスであった。エレクトロポレーションに使用されたマウスＥＳ細胞は、挿入されたマウスＡｄａｍ６コード配列を含む、マウス重鎖定常領域に作動可能に連結されたヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト$Ｖ_{Ｈ}$、Ｄ、及び$Ｊ_{Ｈ}$可変遺伝子セグメント）を含んだ。例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号を参照されたい（参照により本明細書に援用される）。

【１０１２】

更に別の例では、ヒト重鎖可変領域配列及び完全ヒトＩｇＧ４定常領域配列（ヒト$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３－Ｍ１－Ｍ２）を内因性マウスＩｇＧ１遺伝子座に含むマウスを構築した（図１Ａのマウス遺伝子座４）。簡潔に述べると、ＢＡＣクローンＣＴＤ－３０３４Ｂ１２（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を鋳型として使用してヒト$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３－Ｍ１－Ｍ２配列を増幅し、それを、いくつかの遺伝子操作ステップを経て、内因性マウスＩｇＧ１　$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３－Ｍ１－Ｍ２配列の代わりに、ＢＡＣクローンＢＭＱ－２６３Ｊ１８（Ｔｈｅ　Ｓａｎｇｅｒ　Ｃｅｎｔｒｅ）に導入した。ＥＳ細胞への導入に使用するために得られたＢＡＣクローンは、ヒトＩｇＧ４　$Ｃ_{Ｈ}$１－Ｈ－$Ｃ_{Ｈ}$２－$Ｃ_{Ｈ}$３－Ｍ１－Ｍ２コード配列及びマウスＩｇＧ１（Ｓγ１）スイッチ領域、ならびにマウスＩｇＧ２ｂ定常領域遺伝子セグメントを含有するＤＮＡ断片を含有した。この遺伝子改変されたＥＳ細胞から作製されるマウスは、ヒトＩｇＧ４定常ドメインをコードする核酸配列が、内因性マウスＩｇＧ１遺伝子セグメント遺伝子座の内因性マウスＩｇＧ１定常ドメインをコードする核酸を置き換えた、図１Ａの４に示される免疫グロブリン遺伝子座を含んだ。残りの重鎖定常領域アイソタイプ配列は、完全マウスであった。エレクトロポレーションに使用されたマウスＥＳ細胞は、挿入さ

れたマウスＡｄａｍ６コード配列を含む、マウス重鎖定常領域に作動可能に連結されたヒト重鎖可変遺伝子セグメント（ヒト$Ｖ_{Ｈ}$、Ｄ、及び$Ｊ_{Ｈ}$可変遺伝子セグメント）を含んだ。例えば、米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号を参照されたい（参照により本明細書に援用される）。

【１０１３】

内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座に、ヒト重鎖可変領域と、完全ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ１遺伝子セグメントを含む定常領域と、を含むマウスも構築した（図１Ａのマウス５）。

【１０１４】

ヒト重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域を含むマウスＥＳ細胞を標的にするコンストラクトを作製するために、まず、イントロンエンハンサー（Ｅμ）と３’調節領域（３’ＲＲ）との間のマウスＩｇＨ定常領域全体（ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＥ、及びＩｇＡ）の欠失を含むコンストラクトを作製し、次いで、これを、ＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）ＥＳ細胞に標的化した。

【１０１５】

簡潔に述べると、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．ＰＮＡＳ（２０１４）ｖｏｌ．１１１（１４）：５１４７－５１５２（参照により本明細書に援用される）に先に記載されている３ｈＶｈ　ＢＡＣｖｅｃと呼ばれるＢＡＣを、細菌による相同組み換え（ＢＨＲ）及び選択カセットスワップによる３ｈＶＨの３’マウスＩｇＭ遺伝子の除去、ならびに５’マウスホモロジーアームの除去によって改変した。３’マウスホモロジーアームは、ＲＰ２３－３５１ｊ１９の５’末端からマウスＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＥ、及びＩｇＡ遺伝子を欠失させ、固有の制限部位を組み込むことを含む、ＢＡＣ　ＲＰ２３－３５１ｊ１９（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の２つのＢＨＲ改変によって作製した。この第２のコンストラクトの制限断片を第１のコンストラクトにライゲートして、最終的なＬＴＶＥＣ（ＭＡＩＤ６０２２）を作製した。ＭＡＩＤ６０２２は、５’から３’に、ＥＭ７ｈｙｇカセット、ヒトＩＧＨＤｓ／ＩＧＨＪｓ、ＢＡＣ　ＣＴ７－３０２ａ０７由来のマウスＩｇＭエンハンサー、合成リンカー、固有のＩ－ＣｅｕＩ部位、３’側ｌｏｘ２３７２部位の５’側に固有のＡｓｃＩ部位を含むｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｎｅｏ－ｌｏｘ２３７２カセット、ＩｇＡ遺伝子の３’ＵＴＲから始まり下流の３’ＲＲで終わる４０．５ｋｂ領域のマウスＩｇＨ遺伝子座、及び固有のＰＩ－ＳｃｅＩ部位を含有した。

【１０１６】

このベクターをＭＡＩＤ６０２２と名付け（図１Ｂ）、次の操作ステップでヒト重鎖可変領域配列を導入するために使用した。

【１０１７】

次に、ＢＡＣ　ＲＰ１１－４４８ｎ５（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）のヒトＤＮＡを、ＢＨＲによって改変して、ＢＡＣの３’末端を切り取り、ｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｈｙｇ－ｌｏｘ２３７２カセットを挿入した。カセットは、３’側ｌｏｘ２３７２部位の５’側に固有のＡｓｃＩ部位を含有した。ヒト－ｌｏｘ２３７２接合部は、ＩｇＧ１ポリＡシグナルの３．７ｋｂ下流にあった。このコンストラクトをＶＩ６９４と名付けた。３’マウスホモロジーアームは、いくつかのＢＨＲステップを介して、マウスＢＡＣ　ＲＰ２３－３５１ｊ１９　Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから得、ヒトＢＡＣにライゲートした。得られたＢＡＣクローンは、表１に列挙される、以下の配列を含んだ。

【表１】

表１：マウス遺伝子座５を作製するために使用した標的化ベクター（ＭＡＩＤ６９９３）のゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’ヒトホモロジーアーム	１４：１０５，８８８，５７６－１０５，８６２，９７６（－ストランド）	約３３
ヒト	１４：１０５，８６２，９７５－１０５，７３２，８６４（－ストランド）	約１３０
３’マウスホモロジーアーム	１２：１１３，２１５，７２６－１１３，２５６，１８５（－ストランド）	約４０．４

【１０１８】

得られた大型標的化ベクターを、ヒト重鎖可変遺伝子セグメント、挿入されたマウスＡｄａｍ６コード配列、及びマウス重鎖定常領域配列の１７０Ｋｂ欠失を含む、ＥＳ細胞にエレクトロポレーションした（図１Ｂ参照）。ヒト定常領域配列の導入に続いて、Ｃｒｅリコンビナーゼを使用して選択カセットを除去した。選択カセットを除去する前の、図１Ａのマウス遺伝子座５の改変された対立遺伝子の様々な配列の接合部を以下の表２に列挙する。

【表２】

表２：マウス遺伝子座５の遺伝子改変された対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
５’ヒトホモロジーアーム／ヒト遺伝子ＩｇＭ	**TGGGACTCAGGTTGGGTGCGTCTGATGGAGTAACTGAGCC** **TGGGGGCTTGGGGAGCCACATTTGGACGAGATGCCTGAAC**	１
ヒト遺伝子ＩｇＧ１配列／ＡｇｅＩ／５’ｌｏｘ２３７２	**TAACAGAGAATGGAGAATGGCGATGACTTCTACCAAGC** ACCGGT*ATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT*	２
ＡｓｃＩ／３’ｌｏｘ２３７２／ＸｈｏＩ／３’マウス配列	*GGCGCGCCATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT*CTCGAG AGGTGGCAGTCATGGAGATGGTGGGGTACAGGGTGGGGGC	３

通常のフォントはマウス配列を表し、太字のフォントはヒト配列を表し、制限酵素部位／ベクター配列には下線を引き、ｌｏｘｐ部位はイタリック体で示す。

【１０１９】

この遺伝子改変されたＥＳ細胞から作製されるマウスは、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸配列が、内因性マウス重鎖定常領域遺伝子座の内因性マウス重鎖定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸を置き換え

た、図１Ａの遺伝子座５に示される免疫グロブリン遺伝子座を含んだ。

【１０２０】

内因性重鎖遺伝子座に、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４配列などの追加のヒト重鎖定常領域配列を含むマウスも構築した。図１Ａのマウス６に示されるこれらのマウスは、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座に、ヒト重鎖可変領域と、完全ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４配列と、を含んだ。

【１０２１】

簡潔に述べると、ＩｇＧ２及びＩｇＧ４配列を含む４２．９ＫｂのヒトＤＮＡ配列をヒトＢＡＣ　ＣＴＤ－３０３４Ｂ１２（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）から得、これを、細菌による相同組み換え、消化及びライゲーションのいくつかのステップを経て改変し、５’及び３’ヒトホモロジーアームを加えた。得られたＢＡＣクローンのゲノム座標を以下の表３に列挙する。

【表３】

表３：マウス遺伝子座６を作製するために使用した標的化ベクター（ＭＡＩＤ２０１６８）のゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’ヒトホモロジーアーム	１４：１０５，７３２，６６３－１０５，７５１，１５６（－ストランド）	約１８．５
ヒト遺伝子ＩＧＧ２及びＩＧＧ４	１４：１０５，６１４，７４２－１０５，６５７，６９５（－ストランド）	約４２．９
３’マウスホモロジーアーム	１２：１１３，２１５，７２６－１１３，２５６，１８５（－ストランド）	約４０．４

【１０２２】

得られた大型標的化ベクターを、上記マウス遺伝子座５のヒト重鎖可変領域ならびにヒト重鎖ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ１定常領域遺伝子セグメントを含む、ＥＳ細胞にエレクトロポレーションした（図１Ｃ参照）。得られた対立遺伝子の様々な接合部を以下の表４に記載する。選択カセットは、Ｃｒｅリコンビナーゼによって除去した。

【表４】

表４：マウス遺伝子座６の遺伝子改変された対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
５’ヒトホモロジーアーム／Ｍｒｅ１／ヒト遺伝子ＩＧＧ２	**TCTGTGCCTAGTTAACAGAGAATGGAGAATGGCGATGACTTCTACCAAGC** CGCCGGCG **ACTCATCACCAAGGGGAAGATGCTCAATCATTCATGAGGGATCTGCCCCC**	４
ヒト遺伝子ＩＧＧ４／Ａｇｅ１／５’ｌｏｘ２３７２	**ATGCTCTTTATCTTATTAACTAAGGTGTCGTAACCAGTTCAAAGTGGAATT** ACCGGT *ATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT*	５
３’ｌｏｘ２３７２／Ｎｏｔ１／マウス３’ＲＲ	*ATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT* CTCGAGGCGGCCGC AGGTGGCAGTCATGGAGATGGTGGGGTACAGGGTGGGGGCAGGGGCACTC	６

通常のフォントはマウス配列を表し、太字のフォントはヒト配列を表し、制限酵素部位／ベクター配列には下線を引き、ｌｏｘｐ部位はイタリック体で示す。

【１０２３】

この遺伝子改変されたＥＳ細胞から作製されるマウスは、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸配列が、内因性マウス重鎖定常領域遺伝子座の内因性マウス重鎖定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸を置き換えた、図１Ａの６に示される免疫グロブリン遺伝子座を含んだ。

【１０２４】

本実施例で作製されたヒト重鎖可変領域及びキメラまたは完全ヒト重鎖定常領域を含む遺伝子改変されたＥＳ細胞を全て使用し、上記のＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法を使用して、遺伝子改変されたマウスを作製した。

【１０２５】

実施例１．２：マウス重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域を含むマウスの遺伝子操作

マウス重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域を含むマウスＥＳ細胞を標的にするコンストラクトを作製するために、まず、イントロンエンハンサー（Ｅμ）と３’調節領域（３’ＲＲ）との間のマウスＩｇＨ定常領域全体（ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＥ、及びＩｇＡ）の欠失を含むコンストラクトを作製した。

【１０２６】

簡潔に述べると、５．２ｋｂの５’マウスホモロジーアームをＢＡＣクローンＢＭＱ－４５１Ａ１６（Ｔｈｅ　Ｓａｎｇｅｒ　Ｃｅｎｔｒｅ）からＰＣＲで増幅し、等温アセン

ブリーを使用して、Ｒ６Ｋ複製起点及びｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｎｅｏカセットを含むプラスミドにクローニングした。得られたプラスミドは、５’から３’に、３９２ｂｐのＲ６Ｋ　ｏｒｉ、固有のＩ－ＣｅｕＩ部位、ＤＱ５２、ＪＨ１－４、及びＥμを含む５．２ｋｂ領域のマウスＩｇＨ遺伝子座、固有のＮｏｔＩ部位、ｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｎｅｏカセット、ならびに固有のＡｓｃＩ部位を含有する。このプラスミドを消化し、プラスミドのＩ－ＣｅｕＩ－ＡｓｃＩ断片を、５’から３’に、固有のＩ－ＣｅｕＩ部位、３’側ｌｏｘ２３７２部位の５’側に固有のＡｓｃＩ部位を含むｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｈｙｇ－ｌｏｘ２３７２カセット、ＩｇＡ遺伝子の３’ＵＴＲから始まり下流の３’ＲＲで終わる４０．５ｋｂ領域のマウスＩｇＨ遺伝子座、固有のＰＩ－ＳｃｅＩ部位、及びスペクチノマイシン耐性（Ｓｐｅｃ）カセットを含有する、マウスＢＡＣクローンＲＰ２３－３５１ｊ１９（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に由来するベクターにライゲートした。得られたベクターは、５’から３’に、固有のＩ－ＣｅｕＩ部位、５．２ｋｂの５’マウスホモロジーアーム（ＤＱ５２、ＪＨ１－４、及びＥμを含む）、固有のＮｏｔＩ部位、ｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｎｅｏ－ｌｏｘ２３７２カセット、４０．５ｋｂの３’マウスホモロジーアーム（ＩｇＨ　３’ＲＲを含む）、固有のＰＩ－ＳｃｅＩ部位、及びＳｐｅｃカセットを含有した。このベクター（図１Ｄ中、ＭＡＩＤ６５７７と示される）を次の操作ステップでヒト重鎖可変領域配列を導入するために使用し、またマウスＥＳ細胞へのエレクトロポレーションにも使用して、マウス全体のマウスＩｇＨ定常領域全体を欠失させたＥＳ細胞を作製した。

【１０２７】

次の操作ステップでは、ヒトＢＡＣクローンＲＰ１１－４４８ｎ５をＢＨＲによって改変し、５．３ｋｂのヒトインサート＋ＣＭカセットをｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｈｙｇ－ｌｏｘ２３７２カセットで置き換えた。カセットは、３’側ｌｏｘ２３７２部位の５’側に固有のＡｓｃＩ部位を含有した。ヒト－ｌｏｘ２３７２接合部は、ＩｇＧ１ポリＡシグナルの３．７ｋｂ下流にあった。このコンストラクトをＶＩ６９４と名付けた。その後、ＶＩ６９４をＢＨＲによって改変し、３４．３ｋｂのヒトインサートをＣＭカセット及び固有のＮｏｔＩ部位で置き換えた。ＮｏｔＩ－ヒト接合部は、Ｅμの３’側とＩｇＭスイッチ領域（Ｓμ）の５’側であった。このコンストラクトをＶＩ６９５と名付けた。ＶＩ６９５の１３１．７ｋｂのＮｏｔＩ－ＡｓｃＩ断片（ヒトインサート及びｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｈｙｇカセット）をＭＡＩＤ６５７７にライゲートして、最終的な標的化ベクターＭＡＩＤ６７３９を作製した（図１Ａのマウス遺伝子座７）。ＭＡＩＤ６７３９は、５’から３’に、固有のＩ－ＣｅｕＩ部位、５．２ｋｂの５’マウスホモロジーアーム（ＤＱ５２、ＪＨ１－４、及びＥμを含む）、固有のＮｏｔＩ部位、ヒトＩｇＨ定常遺伝子遺伝子座の１３０ｋｂ領域（ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ１遺伝子を含む）、ｌｏｘ２３７２－ｕｂ－ｈｙｇ－ｌｏｘ２３７２カセット、４０．５ｋｂの３’マウスホモロジーアーム（ＩｇＡの３’ＵＴＲから始まり３’ＲＲの３’で終わる）、固有のＰＩ－ＳｃｅＩ部位、及びＳｐｅｃカセットを含有する。標的化ベクターのゲノム座標を表５に示し、改変された対立遺伝子の接合配列を表６に列挙する。

【表５】
表５：マウス遺伝子座７を作製するために使用した標的化ベクター（ＭＡＩＤ６７３９）のゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’マウスホモロジーアーム	Ｃｈｒ１２：１１３，４３２，１８４－１１３，４２６，９４８（－ストランド）	約５．２
ヒトＩｇＨＣ領域	Ｃｈｒ１４：１０５，８６１，６１７－１０５，７３２，６６３（－ストランド）	約１３０
３’マウスホモロジーアーム	Ｃｈｒ１２：１１３，２５６，１８５－１１３，２１５，７２６（－ストランド）	約４０．５

【表６】
表６：マウス遺伝子座７の遺伝子改変された対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
５’マウスアーム／ヒトＩｇＨＣ	TTAAATGAATGCAATTATCTAGACTTATTTCAGTTGAACATGCTGGTTGG GCGGCCGC **TGGCATAAGAGAAAACTCAATCAGATAGTGCTGAAGACAGGACTGTGGAG**	7
ヒトＩｇＨＣ／５’ｌｏｘ２３７２	**TCTGTGCCTAGTTAACAGAGAATGGAGAATGGCGATGACTTCTACCAAGC** ACCGGT *ATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT*	8
３’ｌｏｘ２３７２／３’マウスアーム	*ATAACTTCGTATAAGGTATCCTATACGAAGTTAT* CTCGAG AGGTGGCAGTCATGGAGATGGTGGGGTACAGGGTGGGGGCAGGGGCACTC	9

通常のフォントはマウス配列を表し、太字のフォントはヒト配列を表し、制限酵素部位／ベクター配列には下線を引き、ｌｏｘｐ部位はイタリック体で示す。

【１０２８】
ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ１遺伝子セグメントを挿入するために、得られた大型標的化ベクターを、マウスＩｇＨ定常領域全体の欠失（ＭＡＩＤ６５７７）を含むマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションした。選択カセットは、Ｃｒｅリコンビナーゼによって除去した。

【１０２９】
この遺伝子改変されたＥＳ細胞から作製されるマウスは、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸配列が、内因性マウス重鎖定常領域遺伝子座の内因性マウス重鎖定常領域遺伝子セグメントをコードする核酸を置き換えた、図１Ａの遺伝子座７に示される免疫グロブリン遺伝子座を含んだ。

【１０３０】
図１Ａの遺伝子座７に示されるマウス遺伝子座を含むＥＳ細胞及びマウスを作製した後、内因性重鎖遺伝子座に、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４配列などの追加のヒト重鎖定常領域配列を含むマウスを作製した。図１Ａの遺伝子座８に示されるこれらのマウスは、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座に、マウス重鎖可変領域と、完全ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４領域遺伝子セグメントと、を含んだ。図１Ｅに示されるように、これらのマウスを作製するために、マウス遺伝子座６の構築について上記したものと同じ標的化ベクター及びプロトコルを使用した。

【１０３１】
本実施例で作製されたマウス重鎖可変領域及びキメラまたはヒト重鎖定常領域を含む遺伝子改変されたＥＳ細胞を全て使用し、上記のＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法を使用して、遺伝子改変されたマウスを作製した。

【１０３２】
実施例１．３：ヒト軽鎖定常領域を含むマウスの遺伝子操作
ヒト軽鎖定常領域を含む遺伝子操作されたマウスは、以下のように作製した。

【１０３３】
まず、ヒトカッパ軽鎖定常領域を含むマウスを作製するために、０．５ＫｂのヒトＩＧＫＣ遺伝子をＢｌｕｅＨｅｒｏｎによって合成した。これは、ＩＧＫＣ遺伝子の遠位端にある５’ＵＴＲからポリＡテールの下流の３’末端までのゲノム核酸配列を含有した。ｌｏｘＰ－Ｕｂ－Ｎｅｏ－ｌｏｘＰ選択カセットをこの配列の３’末端に追加した。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９及び等温アセンブリー技術を使用して、ヒトＩＧＫＣ配列を、マウスＢＡＣ　ＢＭＱ－１２６ｍ１６（Ｔｈｅ　Ｓａｎｇｅｒ　Ｃｅｎｔｒｅ）に導入した。次いで、５’ＣＭカセット及びマウスＩｇＫＪを、ｓｐｅｃ選択カセットを使用したＢＨＲによって除去した。得られたＢＡＣクローンのゲノム座標を表７に記載し、改変された対立遺伝子の接合配列を表８に列挙する。

【表７】
表７：ヒトＩｇＫＣを含むマウスを作製するために使用した標的化ベクターのゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’マウスホモロジーアーム	６：７０７，２４，０５６－７０，７２６，３１７（＋ストランド）	約２．３
ヒト遺伝子（５’ＵＴＲ－ポリＡ）	２：８８，８５７，０７９－８８，８５７，８００（－ストランド）	約０．７
３’マウスホモロジーアーム	６：７０，７２７，０６１－７０７，５６，８１７（＋ストランド）	約２９．７

【表８】

表８：ヒトＩｇＫＣを含む遺伝子改変されたマウス対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
マウス５’ＵＴＲ／ヒト５’ＵＴＲ	AAACAACAAGATTGTATATATGTGCATCCTGGCCCCATTGTTCCTTATCT GGGATAAGCATGCTGTTTTCTGTCTGTCCCTAACATGCCCTGTGATTATC	１０
ヒト／５’ｌｏｘｐ	TCTGTTGTTTTACCAACTACTCAATTTCTCTTATAAGGGACTAAATATGTACCGGT *ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT*	１１
３’ｌｏｘｐ／Ｉ－ＣｅｕＩ／マウス３’ＵＴＲ	*ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT* GTCGACCTCGAG AATCCACCACACTTAAAGGATAAATAAAACCCTCCACTTGCCCTGGTTGGCTGTCCACTA	１２

通常のフォントはマウス配列を表し、太字のフォントはヒト配列を表し、制限酵素部位／ベクター配列には下線を引き、ｌｏｘｐ部位はイタリック体で示す。

【１０３４】

図２Ｂに示されるように、ヒトＩｇＫＣ領域配列を含む得られた大型標的化ベクターを、マウス定常カッパ定常領域に作動可能に連結されたヒトカッパ軽鎖可変遺伝子セグメントを含む免疫グロブリン遺伝子座を含むＥＳ細胞にエレクトロポレーションした（例えば、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．ＰＮＡＳ（２０１４）ｖｏｌ．１１１（１４）：５１４７－５１５２参照；参照により本明細書に援用される）。選択カセットは、Ｃｒｅリコンビナーゼによって除去した。遺伝子改変されたＥＳ細胞を使用して、上記のＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法を使用して、遺伝子改変されたマウスを作製した。

【１０３５】

最後に、別の例として、ヒトラムダ定常領域配列を含むマウスが２０１７年１１月３日に出願されたＵＳ１５／８０３，５１３（ＵＳ２００８／０１２５０４３として公開）に記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

【１０３６】

実施例１．４：ヒト重鎖及び軽鎖定常領域を含むマウスの作製

例えば、実施例１．１～１．２に記載される、例えば、内因性マウス免疫グロブリン重鎖遺伝子座に完全ヒトまたはキメラのいずれかの重鎖定常領域配列を含む、操作された重鎖定常領域を保有するマウスを、実施例１．３に記載されるヒトＩｇＫ定常領域配列及び／またはヒトＩｇＬ定常領域配列を含むマウスと交配させる。交配は、当該技術分野において認識されている標準的な技術によって実施される。所望の操作された遺伝子座を保有するマウス系統を、ヒト重鎖定常領域配列（複数可）及びヒト軽鎖定常領域配列（複数可）の存在についてスクリーニングする。このように、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座にヒト重鎖可変遺伝子セグメント配列及びヒトまたはキメラヒト／マウス重鎖定常領域配列を含むマウスを、本実施例に記載されるヒトカッパ軽鎖可変遺伝子セグメント配列及びヒトカッパ軽鎖定常領域配列及び／またはヒトラムダ軽鎖可変遺伝子セグメント配列及びヒトラムダ軽鎖定常領域配列を含むマウスと交配させる。

【１０３７】

実施例２：ヒト治療薬の薬物動態及び用量試験のためのマウスモデル

マウスによってヒト抗体に対して引き起こされる免疫応答であるマウス抗ヒト抗体（ＭＡＨＡ）は、薬物動態及び／または有効性実験のために投与された循環ヒトモノクローナル抗体の迅速なクリアランスをもたらし得る。マウスモデルにおける完全ヒト抗体のより有意義なＰＫ及び用量試験を得るために、上記の実施例１のヒトＩｇＨ定常領域を含むマウスを、ＭＡＨＡ応答を回避する能力について試験した。ヒトＩｇＨ定常領域についてヘテロ接合型であるマウスは、正常なＢ細胞の発達を示し、ヒト及びマウスの両方のＩｇＭ

／ＩｇＤを発現し、インタクトな対立遺伝子の排除を示した。

【１０３８】

一例では、図１Ａの遺伝子座５に示されるような、ヒト重鎖可変領域についてホモ接合型であり、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ１定常領域遺伝子セグメントについてヘテロ接合型であるマウスを、ＭＡＨＡ応答の減少について試験した。これらの実験について、全てのマウスは、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓの病原体が存在しない施設で収容及び飼育した。ナイーブＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）対照マウス（１６週齢、雄、ｎ＝２）ならびにナイーブｈＶｓ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＧ３及びｈＩｇＧ１（図１Ａの遺伝子座５、２０週齢、雄、ｎ＝４）マウスを屠殺し、血液及び脾臓を採取した。脾臓をＡＣＫ溶解緩衝液により溶解し、続いて、５％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ培地で洗浄した。血液を血清分離用チューブ（ＢＤ、ｃａｔ＃３６５９５６）中に採取し、血清を製造元の指示に従って回収した。正常なヒト血清（Ｑｕｉｄｅｌ、ｃａｔ＃Ａ１１３）をＥＬＩＳＡの陽性対照として使用した。

【１０３９】

総ヒトＩｇＭ抗体を、以下のように、ＥＬＩＳＡを使用してアッセイした。プレートを、４℃で一晩、２ｕｇ／ｍｌのウサギ抗ヒトＩｇＭ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　ｃａｔ＃３０９－００５－０９５）でコーティングし、洗浄し、１％ＢＳＡ含有ＰＢＳ－Ｔでブロッキングした。ＣｈｒｏｍＰｕｒｅ　Ｈｕｍａｎ　ＩｇＭ標準（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　ｃａｔ＃００９－０００－０１２）をＰＢＳ－Ｔで６００ｎｇ／ｍｌから０．８２３ｎｇ／ｍｌまで連続希釈し、ウェルに加えた。ウェルを希釈した血清サンプルとともにインキュベートし、洗浄し、ＨＲＰ結合抗ヒトＩｇＭ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ＃３０９－０３５－０９５）とともにインキュベートした。プレートを洗浄し、Ｏｐｔ　ＥＩＡ　ＴＭＢ基質試薬セット（ＢＤ　ｃａｔ＃５５５２１４）で発色させた。反応を１Ｎ硫酸で停止し、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５マイクロプレートリーダー及びＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを用いて、ブランク補正したＯＤを４５０ｎｍで測定した。データをＰｒｉｓｍ　Ｓｏｆｔｗａｒｅを使用して解析した。表されるデータは、２点測定である。更に、ヒトＩｇＧ１及びヒトＩｇＧ３　ＥＬＩＳＡを製造元の指示に従って実施した（それぞれ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ｃａｔ＃ＢＭＳ２０９２及びＢＭＳ２０９４）。図３Ａに示されるＩｇアイソタイプレベルの結果は、導入されたヒト重鎖定常アイソタイプが、マウス遺伝子座５の遺伝子改変されたマウスの血清中で発現されていることを示す。

【１０４０】

フローサイトメトリー実験のために、1×10^{6}細胞を、抗マウスＣＤ１６／ＣＤ３２（２．４Ｇ２、ＢＤ）とともに氷上で１０分間インキュベートした。その後、細胞を、氷上で３０分間、次の抗体パネルで標識した：抗マウスＦＩＴＣ－ＣＤ３（１７Ａ２、ＢＤ）、Ａ７００－ＣＤ１９（１Ｄ３、ＢＤ）、Ｐｅ－Ｃｙ７－ＩｇＭ（１１／４１、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５－ＩｇＤ（１１－２６ｃ．２ａ、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）、抗ヒトＰＥ－ＩｇＤ（ＩＡ６－２、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）及びＢＶ４２１－ＩｇＭ（Ｇ２０－１２７、ＢＤ）。染色後、細胞を洗浄し、２％ホルムアルデヒドで固定した。データの取得をＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａフローサイトメーターで実施し、ＦｌｏｗＪｏで解析した。対立遺伝子の利用状態及び対立遺伝子排除の存在を示すために、Ｂ細胞（ＣＤ１９＋）をｈＩｇＭ対ｍＩｇＭ及びｈＩｇＤ対ｍＩｇＤについてプロットした（図３Ｂ）。

【１０４１】

免疫グロブリンヒト定常領域についてヘテロ接合型であるマウスのいくつかのバージョン（例えば、図１Ａに示される遺伝子座１、４、６及び８のマウス）から得られた血清中の抗体の分子量を、ウェスタンブロットによってアッセイした。サンプルを４～１２％Ｔｒｉｓ－Ｇｌｙｃｉｎｅゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）上で泳動させ、膜に移し、４℃で一晩ブロッキングし、次いで、ＨＲＰ結合抗ヒトＩｇＧ（Ｔｈｅｒｍｏ＃３１４１２）及

びＨＲＰ結合抗マウスＩｇＧ（Ｔｈｅｒｍｏ３１４３９）を使用して抗体を検出し、ＥＬＣ Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔｓ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈ Ｃａｒｅ＃ＲＰＮ２１０６）で発色させた。ウェスタンブロットは、ヘテロ接合型ヒトＩｇ定常領域マウスの血清中で、抗ヒトＩｇＧ抗体によって検出されたヒト免疫グロブリン定常領域を含む抗体の分子量は、正常なヒト血清中の抗体の分子量と同等であることを示した（データ示さず）。ヘテロ接合型ヒトＩｇ定常領域マウスの血清中で、抗マウスＩｇＧによって検出されたマウス免疫グロブリン定常領域を含む抗体の分子量もまた、野生型及び逆キメラＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）マウスのマウス血清中の抗体の分子量と比較して、同等であることを示した（データ示さず）。

【１０４２】

関連するアイソタイプ抗体に対するＭＡＨＡ応答について試験すると、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＧ３及びｈＩｇＧ１（遺伝子座５）についてヘテロ接合型であるマウスは、対照マウスと比較して、ＭＡＨＡ応答の減少を示した（データ示さず）。

【１０４３】

別の例では、図１Ａの遺伝子座６に示されるような、ヒト重鎖可変領域についてホモ接合型であり、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４定常領域についてヘテロ接合型であるマウス、または図１Ａの遺伝子座８に示されるような、マウス重鎖可変領域についてホモ接合型であり、ヒトＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４定常領域についてヘテロ接合型であるマウスを、ＭＡＨＡ応答の減少について試験した。これらの実験について、全てのマウスは、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓの特定の病原体が存在しない施設で収容及び飼育した。（１）マウス重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域（ｍＶｓ－ｈＦＣ、図１Ａのマウス遺伝子座８）を含むマウスと、（２）ヒト重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域（ｈＶｓ－ｈＦＣ、図１Ａのマウス遺伝子座６）を含むマウスはいずれも、マウスまたはヒト可変領域についてそれぞれホモ接合型であり、ヒト重鎖定常領域についてヘテロ接合型であった。ＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）マウス（ｈＶｓ－ｍＦｃ；米国特許第８，６４２，８３５号及び同第８，６９７，９４０号参照；参照により本明細書に援用される）は、ヒト重鎖可変領域についてホモ接合型であり、マウス重鎖定常領域についてホモ接合型であった。血清抗体アイソタイプ濃度（図３Ｃ）及び初期マウス抗ヒト抗体力価（図３Ｄ、０日目）を決定するために、抗体を注射する前に、ナイーブＷＴ対照マウス（１５週齢、雌、ｎ＝６）、ｈＶｓ－ｍＦｃマウス（１４週齢、雄、ｎ＝５）、ｈＶｓ－ｈＦｃマウス：ヒト可変、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＧ３、ｈＩｇＧ１、ｈＩｇＧ２、及びｈＩｇＧ４マウス（１１週齢、雄、ｎ＝６）、ｍＶｓ－ｈＦｃ：マウス可変、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＧ３、ｈＩｇＧ１、ｈＩｇＧ２、及びｈＩｇＧ４マウス（１１週齢、雌、ｎ＝６）から採血した。血液を血清分離用チューブ（ＢＤ、ｃａｔ＃３６５９５６）中に採取し、血清を製造元の指示に従って回収した。ダルベッコＰＢＳで希釈した完全ヒトＩｇＧ４抗体を１ｍｇ／ｋｇの濃度で皮下注射した。注射後７日目、１５日目、２２日目、及び３４日目に、ＭＡＨＡ試験のため、マウスから採血した。（図３Ｄ；３４日目のデータのみ示す）。

【１０４４】

総抗体アイソタイプ（マウスＩｇＭ、総マウスＩｇＧ、ヒトＩｇＭ及びヒトＩｇＧ１、及びヒトＩｇＧ４ ＥＬＩＳＡの測定を製造元の指示に従って実施した（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ｍＩｇＭ：８８－５０４７０－８８、総ｍＩｇＧ：８８－５０４００－８８、ｈＩｇＭ：８８５０６２０－８８、ｈＩｇＧ１：８８－５０５６０－２２、ｈＩｇＧ４：８８－５０５９０－２２）。マウス特性評価の大部分を図３Ｃにまとめる（一部のデータは示さず）。要約すると、ヒト化Ｆｃマウスと野生型マウスでは、マウスＩｇＭ及びＩｇＧの血清レベルは類似しているようであり、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＧ１、及びｈＩｇＧ４のレベルは、ヒト化重鎖定常領域マウスの２つのバージョン（ｍＶｓ－ｈＦｃ：遺伝子座８、及びｈＶｓ－ｈＦｃ：遺伝子座６）間で同様であった。

【１０４５】

ＭＡＨＡ試験のために、ヘテロ型マウスにｈＩｇＧ４抗体の単回皮下注射を投与し、次いで、ＭＡＨＡ　ＥＬＩＳＡを以下に記載のように実施した。Ｍａｘｉｓｏｒｂプレート（Ｎｕｎｃ　ｃａｔ．＃４３０３４１）を、４℃で一晩、１ｕｇ／ｍｌの用量のヒトＩｇＧ４抗体でコーティングし、ブロッキングし、希釈した血清サンプルとともに一晩インキュベートし、続いて、ＨＲＰ結合抗マウスＩｇＧ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、コード番号１１５－０３５－１６４）とともに室温で１時間インキュベーションした。プレートをＯｐｔ　ＥＩＡ　ＴＭＢ基質試薬セット（ＢＤ　ｃａｔ＃５５５２１４）で発色させた。反応を１Ｎ硫酸で停止し、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５マイクロプレートリーダー及びＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを用いて、ＯＤを４５０ｎｍで測定した。データをＰｒｉｓｍ　Ｓｏｆｔｗａｒｅを使用して解析した。

【１０４６】

図３Ｄに示されるように、ヒト化ＩｇＨ可変及びＩｇＨ定常（ｈＶｓ－ｈＩｇＭ－ｈＩｇＤ－ｈＩｇＧ３－ｈＩｇＧ１－ｈＩｇＧ２－ｈＩｇＧ４、遺伝子座６）を含むマウスは、試験した他の３つのマウスのいずれと比較しても、注射後３４日目の完全ヒトＩｇＧ４抗体に対するＭＡＨＡ力価が顕著に低かった。ＭＡＨＡ応答の減少は、ヒト重鎖可変領域と、キメラマウス－ヒト（注射されるヒト抗体のヒト化定常遺伝子と同じである場合）または完全ヒトのいずれかの重鎖定常領域と、を含む、他のマウス（例えば、図１Ａに示される他のマウス）でも観察された（データ示さず）。

【１０４７】

血清中に残存する投与抗体の濃度を、上の図３Ｄに記載のマウスと同じマウスについて、０日目、２日目、７日目、１５日目、２２日目及び３４日目の血清でＥＬＩＳＡによって決定した。Ｍａｘｉｓｏｒｂプレート（Ｎｕｎｃ　ｃａｔ．＃４３０３４１）を、４℃で一晩、１ｕｇ／ｍｌの抗原でコーティングし、ＢＳＡ含有ＰＢＳでブロッキングし、希釈した血清サンプルとともにインキュベートし、続いて、ＨＲＰ結合抗ヒトＩｇＧ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、コード番号１０９－０３５－０９８）とともに室温で１時間インキュベーションした。プレートをＯｐｔ　ＥＩＡ　ＴＭＢ基質試薬セット（ＢＤ　ｃａｔ＃５５５２１４）で発色させた。反応を１Ｎ硫酸で停止し、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５マイクロプレートリーダー及びＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを用いて、ＯＤを４５０ｎｍで測定した。データをＰｒｉｓｍ　Ｓｏｆｔｗａｒｅを使用して解析した。濃度は、投与抗体を標準として使用して決定した。

【１０４８】

強いＭＡＨＡ応答を有するマウスは、ＭＡＨＡ応答のないマウスと比較して、投与抗体のクリアランスが速かった（図３Ｅ）。ＭＡＨＡ応答があった各遺伝子型のマウスの数は次のとおりである：ｍＶｓ－ｈＦｃを含むマウスでは６匹中５匹、ｈＶｓ－ｈＦＣを含むマウスでは６匹中０匹、ｈＶｓ－ｍＦｃを含むマウスでは５匹中４匹、及びｍＶｓ－ｍＦｃを含むマウスでは６匹中４匹。ＭＡＨＡ応答のないマウスは、投与抗体が、３４日目の血清中でも検出可能なレベルであった。

【１０４９】

ヒト抗体リサイクリングを試験するためのｉｎ　ｖｉｖｏモデルとしてのヒト化胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）を含むマウス

マウス染色体７に位置するマウスＦｃＲｎ遺伝子座を、ヒト及びマウス細菌人工染色体（ＢＡＣ）ＤＮＡから固有の標的化ベクターを構築することによって、ＶＥＬＯＣＩＧＥＮＥ（登録商標）法（例えば、米国特許第６，５８６，２５１号及びＶａｌｅｎｚｕｅｌａ　ｅｔ　ａｌ．（２００３）），Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｍｏｕｓｅ　ｇｅｎｏｍｅ　ｃｏｕｐｌｅ　ｗｉｔｈ　ｈｉｇｈ－ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１（６）：６５２－６５９参照；いずれも参照により本明細書に援用される）を使用して、ヒト化した。マウスＢＡＣ　ＲＰ２３－１９Ｄ２２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ

－Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）のＤＮＡを相同組み換えによって改変して、マウスＦｃＲｎの細胞外部分をコードする８．３Ｋｂのマウスゲノムを削除し、その後、対応する１１．５Ｋｂのヒト化ＦｃＲｎ配列を挿入した。したがって、マウスＦｃＲｎ遺伝子のアルファ１、アルファ２、及びアルファ３ドメインをコードするマウスエクソン（エクソン３、４、及び５）が、ヒトＦｃＲｎ遺伝子のアルファ１、アルファ２、及びアルファ３ドメインをコードするヒトエクソン（エクソン３、４、及び５）で置き換えられた（図４参照）。得られたキメラＦｃＲｎ遺伝子は、マウスエクソン１（非コードエクソン）、マウスエクソン２（シグナルペプチドをコードする核酸配列を含む）、ヒトエクソン３～６、マウスエクソン６及び７（膜貫通及び細胞質ドメインをコード）を含んだ。

【１０５０】

具体的には、ヒト化ＦｃＲｎマウスを作製するために、キメラ遺伝子の構築に使用された大型標的化ベクターは、以下の表９に列挙する核酸配列を含んだ。ＬｏｘＰ－Ｕｂ－Ｎｅｏ－ＬｏｘＰカセットをベクターのイントロン５に挿入した。

【表９】

表９：ＦｃＲｎ大型標的化ベクターＤＮＡのゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’マウスホモロジーアーム	７：４５，１６５，５３６－４５，１０２，７４９（－ストランド）	約６３
ヒト領域（エクトドメイン）	１９：４９，５１３，７５６－４９，５２５，２５３（＋ストランド）	約　１１．５
３’マウスホモロジーアーム	７：４５，０９４，４７７－４４，９７４，２２５	約１２０

【１０５１】

標的化ＢＡＣ　ＤＮＡを使用して、マウスＦｃＲｎエクソンに欠失を含むマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションを行って、ヒト化ＦｃＲｎを発現するマウスを作製するための改変されたＥＳ細胞を生成した（図４）。ヒトＦｃＲｎエクソン配列の挿入を含有するＥＳ細胞を、定量的ＴＡＱＭＡＮ（商標）アッセイによって特定した（例えば、Ｌｉｅ　ａｎｄ　Ｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ，１９９８．Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ９：４３－４８参照；参照により本明細書に援用される）。ヒト配列の挿入（対立遺伝子の獲得、ＧＯＡ）及びマウス配列の欠失（対立遺伝子の欠失、ＬＯＡ）を検出するために、特定のプライマーセット及びプローブを設計した（示さず）。

【１０５２】

選択カセットは、当業者に知られている方法によって除去することができる。例えば、ヒト化ＦｃＲｎ遺伝子座を保有するＥＳ細胞は、Ｃｒｅを発現するコンストラクトのトランスフェクションにより、ｆｌｏｘ化されたカセットを除去することができる。選択カセットは、任意選択により、Ｃｒｅリコンビナーゼを発現するマウスに交配させることによって除去されてもよい。任意選択により、選択カセットは、マウスに保持される。選択カセットを除去する前の、ヒト化ＦｃＲｎ対立遺伝子の接合部を以下の表１０に示す。

【表１０】
表１０：ヒト化ＦｃＲｎ対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
マウス／ヒト（イントロン２）	CTTTCTGGGTGTCTGTCCCCTTCTCTCTGGAGGATCATGGCACTTCAGAT **CTGTCCCCTCTCTCTGAATCTGTCCCCCTCCCTCCATAATAGATTCTTCT**	１３
ヒト／５’ｌｏｘｐ（イントロン５）	**TCTCCCCACTGCACTGGCACAGCCCCGCCTTGCCGCTGCTGATCCATTGCCGGTGTGACC** CGGGCTCGATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGACTCGAG *ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT*	１４
３’ｌｏｘｐ／マウス（イントロン５）	*ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT* CCTAGGTTGGAGCTC GTGTGAGAGGGGAGAGCAGAGGTGAGTCTGTGCCATGGGATACTTGTGGCG	１５

太字の配列はヒトＤＮＡを表し、下線の付いた配列は制限酵素部位またはベクター配列であり、イタリック体の配列はｌｏｘＰ部位配列である。

【１０５３】
上記の標的化ＥＳ細胞をドナーＥＳ細胞として使用し、ＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法によって８細胞期のマウス胚に導入した（例えば、米国特許第７，２９４，７５４号及びＰｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｆ０ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｍｉｃｅ ｔｈａｔ ａｒｅ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｆｕｌｌｙ ｄｅｒｉｖｅｄ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ｄｏｎｏｒ ｇｅｎｅ－ｔａｒｇｅｔｅｄ ＥＳ ｃｅｌｌｓ ａｌｌｏｗｉｎｇ ｉｍｍｅｄｉａｔｅ ｐｈｅｎｏｔｙｐｉｃ ａｎａｌｙｓｅｓ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５（１）：９１－９９参照）。ヒト化ＦｃＲｎを独立して保有するＶＥＬＯＣＩＭＩＣＥ（登録商標）（ドナーＥＳ細胞に完全に由来するＦ０マウス）を、固有のヒトＦｃＲｎ遺伝子配列の存在を検出する変形型の対立遺伝子アッセイ（上記参照）を使用するジェノタイピングにより確認した。キメラＦｃＲｎ遺伝子を保有するヘテロ接合型マウスをホモ接合体へと交配させた。

【１０５４】
遺伝子改変されたマウスによって発現される、得られたキメラＦｃＲｎタンパク質の配列を以下に示す（配列番号１６）。アルファ１、２、及び３ドメインをイタリック体で示し、シグナルペプチド及び膜貫通ドメインは太字で下線が引かれている。成熟キメラタンパク質は、以下に示される配列のアミノ酸２２から開始し、マウス－ヒト及びヒト－マウスの境界をアスタリスク（＊）で示す。参考のために、ヒト及びマウスタンパク質ならびにｍＲＮＡの配列の例示的なＧｅｎｂａｎｋアクセッション番号を以下の表１１に列挙する。

キメラタンパク質の配列（配列番号１６）

【化１】

MGMPLPWALS LLLVLLPQTW GS*ESHLSLLY HLTAVSSPAP GTPAFWVSGW*
LGPQQYLSYN SLRGEAEPCG AWVWENQVSW YWEKETTDLR IKEKLFLEAF
KALGGKGPYT LQGLLGCELG PDNTSVPTAK FALNGEEFMN FDLKQGTWGG
DWPEALAISQ RWQQQDKAAN KELTFLLFSC PHRLREHLER GRGNLEWKEP
PSMRLKARPS SPGFSVLTCS AFSFYPPELQ LRFLRNGLAA GTGQGDFGPN
*SDGSFHASSS LTVKSGDEHH YCCIVQHAGL AQPLRVEL**DS SARSSVPVVG
IVLGLLLVVV AIAGGVLLWG RMRSGLPAPW LSLSGDDSGD LLPGGNLPPE
AEPQGANAFP ATS

【表１１】

表１１：ＦｃＲｎ（ＦＣＧＲＴ）のＧｅｎｂａｎｋアクセッション番号

種	タンパク質	ｍＲＮＡ
マウス	ＮＰ＿０３４３１９	ＮＭ＿０１０１８９
ヒト	ＮＰ＿００１１２９４９１	ＮＭ＿００１１３６０１９

【１０５５】

キメラＦｃＲｎ遺伝子を含むマウスを、米国特許出願公開第２０１３／０１１１６１７号（その全体が参照により本明細書に援用される）に詳述されている内因性マウスＢ２Ｍ遺伝子座にヒト化Ｂ２Ｍ遺伝子を含むマウスと交配させた（図５）。両遺伝子座でホモ接合性を得るためにマウスを交配させた。

【１０５６】

キメラＦｃＲｎ及びヒト化Ｂ２Ｍの発現を検出するために、マウスを屠殺し、脾臓を採取した。ＡＣＫ溶解緩衝液（Ｇｉｂｃｏ）で処理した後、脾臓を分離し、細胞を遠心分離にかけ、洗浄し、プレートに入れ、ＩＣ　Ｆｉｘａｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で固定し、Ｆｃブロックを含有する緩衝液（ＢＤ）で透過処理して、染色の準備を行った。ＦｃＲｎを検出するために、細胞を、自社の抗ヒトＦｃＲｎ一次抗体または抗マウスＦｃＲｎ一次抗体（Ｒ＆Ｄ　ＡＦ６７７５）のいずれかで染色し、続いて、適切な二次抗体（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　１８８５９２０またはＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　１９１５８４８）で染色した。細胞を洗浄し、ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ　Ｘ－２０（ＢＤ）ＦＡＣＳ機器でサンプルを解析した。Ｂ２Ｍを検出するために、細胞を、抗マウスＢ２Ｍ　ＰＥ標識抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄクローンＡ１６０４１Ａ）または抗ヒトＢ２Ｍ　ＰＥ標識抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄクローン２Ｍ２）のいずれかで染色した。細胞を洗浄し、ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ　Ｘ－２０（ＢＤ）ＦＡＣＳ機器でサンプルを解析した。

【１０５７】

ヒト化ＦｃＲｎ／Ｂ２Ｍマウスは、検出可能なレベルのキメラタンパク質を発現した（データ示さず）。しかしながら、ヒトＦｃＲｎは、マウスＩｇＧに結合することができないので、ヒトＦｃＲｎ及びヒト化Ｂ２Ｍについてホモ接合型であるマウスは、血液中のマウスＩｇＧのレベルが顕著に低下していることがわかった（データ示さず）。ヒト化ＦｃＲｎ／Ｂ２Ｍマウスは、ヒト化Ｂ２Ｍタンパク質を発現した（データ示さず）。

【１０５８】

マウスＦｃＲｎは、ヒトＦｃＲｎよりも高い親和性でヒトＩｇに結合することが知られている。キメラマウス／ヒトＦｃＲｎを発現するマウスが、ヒトと同様のヒト抗体リサイクリング特性を示すかどうかを試験するために、野生型マウスと、上記のキメラＦｃＲｎ

及びヒト化Ｂ２Ｍについてホモ接合型であるマウスのそれぞれ３匹に、ヒトＩｇＧ４抗体を１ｍｇ／ｋｇで皮下投与した。血清中の抗体薬物レベルを、注射後６時間、１、２、３、８、１０、１４、２２、及び３０日にＧｙｒｏｓイムノアッセイを使用して測定した。図６に示されるように、キメラＦｃＲｎ（ＦｃＲｎ　ｈｕ／ｈｕ）とヒト化Ｂ２Ｍ（Ｂ２Ｍ　ｈｕ／ｈｕ）の両方についてホモ接合型であるマウスは、ヒト化タンパク質を発現しない野生型マウスよりも抗体クリアランスが速いことが示された。したがって、キメラＦｃＲｎ及びヒト化Ｂ２Ｍを発現するマウスは、ヒト治療用抗体リサイクリングを試験するためのヒトにより近いモデルとなり、したがって、治療薬の薬物動態及び薬力学的プロファイルを試験するための優れたモデルとなる。

【１０５９】

実施例４：ヒト化高親和性及び低親和性Ｆｃガンマ受容体ならびにヒト重鎖免疫グロブリン定常領域を含むマウス

高親和性及び低親和性Ｆｃγ受容体ならびにヒト化定常領域を含む、ヒト化マウスを作製した。これらの実験のために、高親和性Ｆｃγ受容体及び低親和性Ｆｃγ受容体を含むマウス（これらのマウスの作製については、Ｕ．Ｓ．８，６５８，１５４、Ｕ．Ｓ．９，０５６，１３０、Ｕ．Ｓ．８，６５８，８５３、Ｕ．Ｓ．８，８８３，４９６、Ｕ．Ｓ．９，６８７，５６６、Ｕ．Ｓ．９，０８９，５９９、Ｕ．Ｓ．９，２２１，８９４及びＵ．Ｓ．９，４７４，２５５に記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される）を、ヒト重鎖定常領域（例えば、図１Ａのマウス遺伝子座７）を含むマウスと、当該技術分野において知られている技術に従った交配またはＥＳ細胞の再標的化によって、組み合わせた。得られたマウスをホモ接合体へと交配させた。本明細書に記載されるヒト化遺伝子座の様々な例示的な実施形態を図７に示す。

【１０６０】

遺伝子標的化が完了したら、ＥＳ細胞または遺伝子改変された非ヒト動物をスクリーニングして、目的の外因性ヌクレオチド配列の組み込みの成功または外因性ポリペプチドの発現を確認した。当業者には数多くの技術が知られており、サザンブロッティング、ロングＰＣＲ、定量的ＰＣＲ（例えば、ＴＡＱＭＡＮを使用したリアルタイムＰＣＲ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、ノーザンブロッティング、フローサイトメトリー、ウェスタン分析、免疫細胞化学、免疫組織化学などが挙げられる（が限定するものではない）。例えば、目的の遺伝子改変、すなわちヒト高親和性ＦｃｇＲ及び低親和性ＦｃｇＲならびにヒト重鎖定常領域を保有するマウスは、Ｖａｌｅｎｚｕｅｌａ　ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｍｏｕｓｅ　ｇｅｎｏｍｅ　ｃｏｕｐｌｅｄ　ｗｉｔｈ　ｈｉｇｈ－ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１（６）：６５２－６５９に記載される変形型の対立遺伝子アッセイを使用して、ヒト対立遺伝子の獲得をスクリーニングすることによって特定することができる。遺伝子改変された動物の特定のヌクレオチドまたはアミノ酸配列を特定する他のアッセイは、当業者に知られている。

【１０６１】

交配またはＥＳ細胞の再標的化が図７に記載されるように完了したら、得られたマウスを特徴付けた。これらの実験について、全てのマウスは、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓの特定の病原体が存在しない施設で収容及び飼育した。ナイーブＷＴ対照マウス（２６～３６週齢、雄及び雌、ｎ＝２）と、ナイーブ高親和性及び低親和性ｈＦｃｇＲ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ｈＩｇＧ３＆ｈＩｇＧ１（図１Ａの遺伝子座７、１９～２２週齢、雄及び雌、ｎ＝５）マウスとを屠殺し、血液及び脾臓を採取した。血液及び脾臓から得た赤血球をＡＣＫ溶解緩衝液で溶解し、続いて、５％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ培地で洗浄した。血液は、血清分離用チューブ（ＢＤ、ｃａｔ＃３６５９５６）中にも採取し、血清を製造元の指示に従って回収した。正常なヒト血清（Ｑｕｉｄｅｌ、ｃａｔ＃Ａ１１３）をＥＬＩＳＡの陽性対照として使用した。

【１０６２】

総ヒトＩｇＭ抗体を、以下のように、ＥＬＩＳＡを使用してアッセイした。プレートを、４℃で一晩、２ｕｇ／ｍｌのロバ抗ヒトＩｇＭ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ ｃａｔ＃７０９－００５－０７３）でコーティングし、洗浄し、１％ＢＳＡ含有ＰＢＳ－Ｔでブロッキングした。ＣｈｒｏｍＰｕｒｅ Ｈｕｍａｎ ＩｇＭ標準（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ ｃａｔ＃００９－０００－０１２）をＰＢＳ－Ｔで５００ｎｇ／ｍｌから０．４９ｎｇ／ｍｌまで連続希釈し、ウェルに加えた。ウェルを希釈した血清サンプルとともにインキュベートし、洗浄し、ＨＲＰ結合抗ヒトＩｇＭ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ＃００９－０３５－０７３とともにインキュベートした。プレートを洗浄し、Ｏｐｔ ＥＩＡ ＴＭＢ基質試薬セット（ＢＤ ｃａｔ＃５５５２１４）で発色させた。反応を１Ｎ硫酸で停止し、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ Ｍ５マイクロプレートリーダー及びＳｏｆｔＭａｘ Ｐｒｏソフトウェアを用いて、ブランク補正したＯＤを４５０ｎｍで測定した。データをＰｒｉｓｍ Ｓｏｆｔｗａｒｅを使用して解析した。表されるデータは、２点測定である。更に、ヒトＩｇＧ１及びヒトＩｇＧ３ ＥＬＩＳＡａを製造元の指示に従って実施した（それぞれ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ｃａｔ＃ＢＭＳ２０９２及びＢＭＳ２０９４）。（図８Ｃ）

【１０６３】

フローサイトメトリー実験のために、1×10^{6}細胞をＦｉｘａｂｌｅ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｄｙｅ ｅＦｌｕｏｒ ４５５ＵＶ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ｃａｔ＃６５－０８６８－１４）で染色し、続いて、洗浄した後、抗マウスＣＤ１６／ＣＤ３２（２．４Ｇ２、ＢＤ）とともに氷上で１０分間インキュベートした。その後、細胞を、氷上で３０分間、次の抗体パネルで標識した：抗マウスＦＩＴＣ－ＣＤ３（１７Ａ２、ＢＤ）、Ａ７００－ＣＤ１９（１Ｄ３、ＢＤ）、Ｐｅ－Ｃｙ７－ＩｇＭ（１１／４１、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５－ＩｇＤ（１１－２６ｃ．２ａ、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）、抗ヒトＰＥ－ＩｇＤ（ＩＡ６－２、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）及びＢＶ４２１－ＩｇＭ（Ｇ２０－１２７、ＢＤ）。染色後、細胞を洗浄し、２％ホルムアルデヒドで固定した。データの取得をＢＤ ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａフローサイトメーターで実施し、ＦｌｏｗＪｏで解析した。Ｂ細胞（ＣＤ１９＋）、成熟Ｂ細胞（ＣＤ１９＋ＩｇＤ－ｈｉｇｈ ＩｇＭ－ｉｎｔ）、移行期／未成熟Ｂ細胞（ＣＤ１９＋ＩｇＤ－ｉｎｔ ＩｇＭ－ｈｉｇｈ）。（図８Ａ及び８Ｂ）。

【１０６４】

図８Ａ、８Ｂ、及び８Ｃに要約されるように、ヒト化高親和性及び低親和性ＦｃγＲ受容体ならびにヒト化ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ３及びＩｇＧ１マウスのＢ細胞上に、ヒトＩｇＭ及びヒトＩｇＤ表面発現が顕著に得られた。更に、これらのマウスは、正常な脾臓Ｂ細胞集団及び正常な血清抗体レベルを示す。正確な高親和性及び低親和性ｈＦＣγＲのヒト化ならびに重鎖定常領域のヒト化を示すこれらのマウスは、ヒトＦｃ受容体エフェクター機能を試験するための新規モデルを提示する。

【１０６５】

実施例５：ヒトＩｇＥ抗体相互作用を試験するためのヒト化ＦｃεＲα）を含むマウス

ＦｃεＲタンパク質は、１つのαサブユニット、１つのβサブユニット、及び２つのγサブユニットからなる。αサブユニットのＦｃεＲＩαの細胞外部分は、２つの免疫グロブリン様ドメインを含み、他のサブユニットが存在しない場合であっても、高い親和性でＩｇＥに結合する。したがって、以下に概説する戦略において、ＦｃεＲのαサブユニットであるＦｃεＲＩαがヒト化される。

【１０６６】

マウス染色体１に位置するマウスＦｃεＲＩα遺伝子座を、ヒト及びマウス細菌人工染色体（ＢＡＣ）ＤＮＡから固有の標的化ベクターを構築することによって、ＶＥＬＯＣＩＧＥＮＥ（登録商標）法（例えば、米国特許第６，５８６，２５１号及びＶａｌｅｎｚｕｅｌａ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｅｎｇｉｎｅｅｒ

ｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｍｏｕｓｅ ｇｅｎｏｍｅ ｃｏｕｐｌｅ ｗｉｔｈ ｈｉｇｈ－ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１（６）：６５２－６５９参照；いずれも参照により本明細書に援用される）を使用して、ヒト化した。マウスＢＡＣ ＲＰ２３－３３２ｉ１４（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ－Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）のＤＮＡを相同組み換えによって改変して、マウスＦｃεＲＩαのコード領域をコードする５．７Ｋｂのマウスゲノムを削除し、その後、ＢＡＣ ＣＴＤ－３０６４ｈ１７（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ－Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）の６．１Ｋｂのヒトを挿入した。（図９）。したがって、マウスＦｃεＲＩαのマウスコードエクソン１、コードエクソン２、コードエクソン３、コードエクソン４、及びコードエクソン５の部分が、ヒトＦｃεＲＩα遺伝子のヒトコードエクソン１、コードエクソン２、コードエクソン３、コードエクソン４、及びコードエクソン５の部分によって置き換えられた。得られたキメラＦｃεＲＩα遺伝子は、キメラマウス／ヒトエクソン１（マウスプロモーター及び５’ＵＴＲを含む）、ヒトコードエクソン２～５から終止コドンまで、ヒト３’ＵＴＲ及びポリＡ、それに続いて、マウス３’ＵＴＲ及びポリＡを含んだ。キメラ遺伝子エクソン１（部分的）及び２は、シグナルペプチドをコードし、エクソン３及び４は、ＩｇＥと相互作用すると考えられているＦｃεＲＩαの２つのＩｇ様ドメインをコードし、エクソン５は、タンパク質の細胞質及び膜貫通ドメインをコードする（図９参照）。

【１０６７】

具体的には、ヒト化ＦｃεＲＩαマウスを作製するために、キメラ遺伝子の構築に使用された大型標的化ベクターは、以下の表１２に列挙する核酸配列を含んだ。自己欠失性ネオマイシンカセットを、最後のコードエクソンの３’側に挿入した。

【表１２】

表１２：ＦｃεＲＩα大型標的化ベクターＤＮＡのゲノム座標

領域	ゲノム座標（マウス：ＧＲＣｍ３８、またはヒト：ＧＲＣｈ３８）	ｋｂ
５’マウスホモロジーアーム	１：１７３，３０９，８０６－１７３，２２７，１７４（－ストランド）	約８２．６
ヒト遺伝子（ＡＴＧ－ポリＡ）	１：１５９，３０２，３５８－１５９，３０８，４２５（＋ストランド）	約６．１
３’マウスホモロジーアーム	１：１７３，２２１，４２６－１７３，１３８，０６２（－ストランド）	約８３．４

【１０６８】

標的化ＢＡＣ ＤＮＡを使用して、マウスＦｃεＲＩαエクソンに欠失を含むマウスＥＳ細胞にエレクトロポレーションを行って、ヒト化ＦｃεＲＩαを発現するマウスを作製するための改変されたＥＳ細胞を生成した（図９）。ヒトＦｃεＲＩαエクソン配列の挿入を含有するＥＳ細胞を、定量的ＴＡＱＭＡＮ（商標）アッセイによって特定した（例えば、Ｌｉｅ ａｎｄ Ｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ，１９９８．Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ９：４３－４８参照；参照により本明細書に援用される）。ヒト配列の挿入（対立遺伝子の獲得、ＧＯＡ）及びマウス配列の欠失（対立遺伝子の欠失、ＬＯＡ）を検出するために、特定のプライマーセット及びプローブを設計した（示さず）。

【１０６９】

選択カセットを除去する前の、ヒト化ＦｃεＲＩα対立遺伝子の接合部を以下の表１３に示す。

【表１３】
表１３：ヒト化ＦｃεＲＩα対立遺伝子の接合部

接合部	配列	配列番号
マウス５’ＵＴＲ／ヒトＡＴＧ	TTTTCGAAGCCATAGCTCTCTGGTGCAGTTAGCACCTGAAGGTGCAGGGGCG **ATGAAGAAGATGGCTCCTGCCATGGAATCCCCTACTCTACTGTGTGTAGCCT**	１７
ヒト／５’ｌｏｘｐ	**TCTTCTTCAGCTTACTAAATATGAACTTTCAGTTCTTGGCAGAATCAGGG** CTCGAG *ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT*	１８
３’ｌｏｘｐ／Ｉ－ＣｅｕＩ／マウス３’ＵＴＲ	*ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTAT* GCTAGGTAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAGCTAGC CCTCAATAGCTTCTCCACTGTCAAAGGCCACTCATGTGATCCCTAGAAAA	１９

太字の配列はヒトＤＮＡを表し、下線の付いた配列は制限酵素部位またはベクター配列であり、イタリック体の配列はｌｏｘＰ部位配列である。

【１０７０】
上記の標的化ＥＳ細胞をドナーＥＳ細胞として使用し、ＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）法によって８細胞期のマウス胚に導入した（例えば、米国特許第７，２９４，７５４号及びＰｏｕｅｙｍｉｒｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｆ０ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｍｉｃｅ ｔｈａｔ ａｒｅ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｆｕｌｌｙ ｄｅｒｉｖｅｄ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ｄｏｎｏｒ ｇｅｎｅ－ｔａｒｇｅｔｅｄ ＥＳ ｃｅｌｌｓ ａｌｌｏｗｉｎｇ ｉｍｍｅｄｉａｔｅ ｐｈｅｎｏｔｙｐｉｃ ａｎａｌｙｓｅｓ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５（１）：９１－９９参照）。ヒト化ＦｃεＲＩαを独立して保有するＶＥＬＯＣＩＭＩＣＥ（登録商標）（ドナーＥＳ細胞に完全に由来するＦ０マウス）を、固有のヒトＦｃεＲＩα遺伝子配列の存在を検出する変形型の対立遺伝子アッセイ（上記参照）を使用するジェノタイピングにより確認した。キメラＦｃεＲＩα遺伝子を保有するヘテロ接合型マウスをホモ接合体へと交配させた。

【１０７１】
マウスによって発現される、得られたＦｃεＲＩαタンパク質は、完全ヒトであり、遺伝子改変されたマウスによって発現されるヒトＦｃεＲＩαタンパク質の配列を以下に示す（配列番号２０）。Ｉｇ様ドメインをイタリック体で示し、シグナルペプチド及び膜貫通ドメインは太字で下線が引かれている。成熟タンパク質は、以下に示される配列のアミノ酸２６から開始する。参考のために、ヒト及びマウスタンパク質ならびにｍＲＮＡの配列の例示的なＧｅｎｂａｎｋアクセッション番号を以下の表１４に列挙する。
ヒトタンパク質の配列（配列番号２０）

【化２】

MAPAMESPTL LCVALLFFAP DGVLAVPQKP KVSLNPPWNR IFKGENVTLT
CNGNNFFEVS STKWFHNGSL SEETNSSLNI VNAKFEDSGE YKCQHQQVNE
SEPVYLEVFS DWLLLQASAE VVMEGQPLFL RCHGWRNWDV YKVIYYKDGE
ALKYWYENHN ISITNATVED SGTYYCTGKV WQLDYESEPL NITVIKAPRE
KYWLQFFIPL LVVILFAVDT GLFISTQQQV TFLLKIKRTR KGFRLLNPHP
KPNPKNN

【表１４】

表１４：ＦＣＥＲ１ＡのＧｅｎｂａｎｋアクセッション番号

種	タンパク質	ｍＲＮＡ
マウス	ＮＰ＿０３４３１４	ＮＭ＿０１０１８４
ヒト	ＮＰ＿００１９９２	ＮＭ＿００２００１

【１０７２】

ヒト化ＦｃεＲＩαマウスから得た脾臓の好塩基球の表面上のヒト化ＦｃεＲＩαの発現を検証するために、野生型（ＷＴ）またはホモ接合型ヒト化ＦｃεＲＩαマウスを屠殺し、脾臓を採取し、赤血球溶解（Ｓｉｇｍａ）後に単一細胞懸濁液を調製した。次いで、細胞を、生死細胞マーカーで染色し、Ｆｃブロックによってブロッキングし、続いて、２つの抗体ミックスのうちの１つで抗体染色した：（１）ミックス１：抗マウスＣＤ４９ｂ抗体（ＰＥＣｙ７結合、ＥＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅクローンＤＸ５）、抗マウスＴＣＲβ（ＡＰＣ結合、ＢＤクローンＨ５７－５９７）、抗マウスＢ２２０（ＢＵＶ３９５結合、ＢＤクローンＲＡ３－６８２）及び抗マウスＦｃεＲＩα（ｅＦｌｕｏｒ４５０結合、ＥＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅクローンＭＡＲ－１）または（２）ミックス２：抗マウスＣＤ４９ｂ抗体（ＰＥＣｙ７結合、ＥＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅクローンＤＸ５）、抗マウスＴＣＲβ（ＡＰＣ結合、ＢＤクローンＨ５７－５９７）、抗マウスＢ２２０（ＢＵＶ３９５結合、ＢＤクローンＲＡ３－６８２）及び抗ヒトＦｃεＲＩα（ｅＦｌｕｏｒ４５０結合、ＥＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅクローンＡＥＲ－３７（ＣＲＡ１））。細胞をＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ機器で取得し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して解析した。好塩基球は、ＴＣＲβ－Ｂ２２０－ＣＤ４９ｂ＋ＦｃεＲＩα＋として特定した。図１０のＦＡＣＳプロットは、ＴＣＲβ－Ｂ２２０－集団を示し、好塩基球集団を矢印で示す。この集団は、マウスＦｃεＲＩαについては、ＷＴマウスでのみ陽性であり、ヒトＦｃεＲＩαについては、ヒト化ＦｃεＲＩαマウスでのみ陽性である。グラフは、ヒトまたはマウスＦｃｅＲ１α＋好塩基球の定量を、各遺伝子型の５匹のマウスの脾臓中の生細胞のパーセントとして示す（図１０）。

【１０７３】

ＦｃεＲＩαヒト化マウスを受動皮膚アナフィラキシー（ＰＣＡ）モデルで検証した。１日目に、ＷＴまたはヒト化マウスのグループに、２つのアレルゲン特異的ヒトＩｇＥ抗体のカクテル、または無関係のＩｇＧ抗体（陰性対照）を右耳及び左耳にそれぞれ皮内注射し、これにより、アレルゲン特異的ＩｇＥをマスト細胞上のＦｃεＲに結合させた。２４時間後、０．５％エバンスブルー色素で希釈した１μｇのアレルゲンを静脈内（ＩＶ）注射することによって、マウスを抗原刺激した。アレルゲン刺激から１時間後、マウスを屠殺し、エバンスブルー色素を耳組織から抽出し、標準曲線を使用して分光光度的に定量した。次いで、耳を乾燥させ、重量を量った。結果は、局所的なマスト細胞の脱顆粒の指標としてエバンスブルー（ｎｇ）／組織（ｍｇ）で定量した、エバンスブルー色素の組織内溢出を示している。図１１に示されるデータは、ヒトアレルゲン特異的ＩｇＥが局所的アナフィラキシー応答をヒト化ＦｃεＲＩαマウスでは媒介し得るが、ＷＴマウスでは媒

介し得ないことを示している。

【１０７４】

ＦｃεＲＩαヒト化マウスを受動全身性アナフィラキシー（ＰＳＡ）モデルでも検証した。１日目に、ヒト化ＦｃεＲＩαマウスのグループに、２つのアレルゲン特異的ヒトＩｇＥ抗体のカクテル、または無関係のＩｇＧ抗体（陰性対照）を静脈内（ＩＶ）注射し、これにより、アレルゲン特異的ＩｇＥを全身のＦｃεＲ１発現細胞に結合させた。２４時間後、基礎核心温の測定を全てのマウスについて行い、続いて、１μｇのアレルゲンをＩＶ注射した。次に、アレルゲン攻撃から３０、６０、１２０及び２４０分後に、核心温測定を全てのマウスについて行い、各時点における核心温の基礎体温に対する変化を算出した。核心温の低下は、全身性アナフィラキシーの指標である。図１２に示されるデータは、攻撃から３０～６０分後に核心温の顕著な低下が測定されたように、ヒトアレルゲン特異的ＩｇＥが、ヒト化ＦｃεＲＩαマウスにおいて、全身性アナフィラキシー応答を媒介し得ることを示している。

【１０７５】

実施例６：ヒトＦｃ受容体相互作用及びヒト治療用抗体の有効性を研究するためのマスターマウス

マウスモデルにおける完全ヒトモノクローナル抗体及びヒトＦｃ受容体エフェクター機能を研究するためのより良好なモデルを得るために、マウスＡ（ヒト化ｈβ２Ｍ、実施例３参照）、マウスＢ（ｈＦＣＥＲ１Ａ、実施例５参照）、マウスＣ（ｈＦＣＲＮ、実施例３参照）、マウスＤ（ｈＦＣＧＲ１）、マウスＥ（ｈＦＣＧＲ２／３）及びマウスＦ（ｍＶｓ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ＩｇＧ３及びＩｇＧ１、図１Ａのマウス遺伝子座７）または代替的に図１３に記載されるマウスＦ’（ｈＶｓ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ＩｇＧ３及びＩｇＧ１、図１Ａのマウス遺伝子座５）を、本明細書に記載される及び当該技術分野において知られている技術に従った交配またはＥＳ細胞の再標的化によって、組み合わせた。得られるマウスは、これらの遺伝子のいずれかまたは全てについて、ヘテロ接合型またはホモ接合型であり得る。本明細書に記載されるヒト化遺伝子座の様々な例示的な実施形態は、図１３に示される。図１Ａに示されるヒト重鎖定常領域を含む他のマウスを図１３の残りのマウス（マウスＡ～Ｅ）に交配させてもよい。したがって、マウスＡ（ヒト化ｈｂ２Ｍ、実施例３参照）、マウスＢ（ｈＦＣＥＲ１Ａ、実施例５参照）、マウスＣ（ｈＦＣＲＮ、実施例３参照）、マウスＤ（ｈＦＣＧＲ１）、マウスＥ（ｈＦＣＧＲ２／３）及びマウス（ｍＶｓ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４、図１Ａのマウス遺伝子座８）または代替的にマウス（ｈＶｓ、ｈＩｇＭ、ｈＩｇＤ、ＩｇＧ３ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ４、図１Ａのマウス遺伝子座６）を、本明細書に記載される及び当該技術分野において知られている技術に従った交配またはＥＳ細胞の再標的化によって、組み合わせられる。これらはまた、図２Ａに示される軽鎖マウスに交配させてもよい。追加のヒト免疫グロブリン定常領域は、実施例１に記載される及び当該技術分野において知られている遺伝子操作技術を介して追加される。

【１０７６】

参照による援用

本明細書で言及される全ての公開物、特許、及び特許出願は、それぞれ個々の公開物、特許または特許出願が参照により援用されることが具体的かつ個別に示される場合と同様に、それらの全体が参照により本明細書に援用される。矛盾が生じる場合には、本明細書中のいかなる定義も含め、本出願が優先される。

【１０７７】

等価物

当業者であれば、通常の実験を使用するだけで、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の等価物を数多く認識または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

（項目１）

ヒト抗体を試験する方法であって、前記抗体をげっ歯類に投与することを含み、前記げ

っ歯類は、そのゲノム中に、
免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）V_H遺伝子セグメント、D_H遺伝子セグメント及びJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ヒトC_H1ドメイン、ヒトヒンジ領域、ヒトC_H2ドメイン、ヒトC_H3ドメイン、ＩｇＧ膜貫通ドメイン及びＩｇＧ細胞質ドメインを含むＩｇＧ定常ドメインをコードするC_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖定常領域と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記V_H遺伝子セグメント、前記D_H遺伝子セグメント及び前記J_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記C_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、前記方法。
（項目２）
前記ＩｇＧ膜貫通ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ膜貫通ドメインである、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記ＩｇＧ膜貫通ドメインが、ヒトＩｇＧ膜貫通ドメインである、項目１に記載の方法。
（項目４）
前記ＩｇＧ細胞質ドメインが、げっ歯類ＩｇＧ細胞質ドメインである、項目１～３のいずれか１項に記載の方法。
（項目５）
前記ＩｇＧ細胞質ドメインが、ヒトＩｇＧ細胞質ドメインである、項目１～３のいずれか１項に記載の方法。
（項目６）
前記ヒトC_H1ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H2ドメイン及び前記ヒトC_H3ドメインがＩｇＧ１ドメインであり、前記ヒト抗体がＩｇＧ１抗体である、項目１～５のいずれか１項に記載の方法。
（項目７）
前記ＩｇＧ１ドメインが、ＩＧＨＧ１＊０１、ＩＧＨＧ１＊０２、ＩＧＨＧ１＊０３、ＩＧＨＧ１＊０４及びＩＧＨＧ１＊０５から選択される対立遺伝子によってコードされ、前記ヒト抗体の前記重鎖定常ドメインが、同じ対立遺伝子によってコードされる、項目６に記載の方法。
（項目８）
前記ヒトC_H1ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H2ドメイン及び前記ヒトC_H3ドメインがＩｇＧ２ドメインであり、前記ヒト抗体がＩｇＧ２抗体である、項目１～５のいずれか１項に記載の方法。
（項目９）
前記ＩｇＧ２ドメインが、ＩＧＨＧ２＊０１、ＩＧＨＧ２＊０２、ＩＧＨＧ２＊０３、ＩＧＨＧ２＊０４、ＩＧＨＧ２＊０５及びＩＧＨＧ２＊０６から選択される対立遺伝子によってコードされ、前記ヒト抗体の前記重鎖定常ドメインが、同じ対立遺伝子によってコードされる、項目８に記載の方法。
（項目１０）
前記ヒトC_H1ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H2ドメイン及び前記ヒトC_H3ドメインがＩｇＧ３ドメインであり、前記ヒト抗体がＩｇＧ３抗体である、項目１～５のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１）
前記ＩｇＧ３ドメインが、ＩＧＨＧ３＊０１、ＩＧＨＧ３＊０２、ＩＧＨＧ３＊０３、ＩＧＨＧ３＊０４、ＩＧＨＧ３＊０５、ＩＧＨＧ３＊０６、ＩＧＨＧ３＊０７、ＩＧＨＧ３＊０８、ＩＧＨＧ３＊０９、ＩＧＨＧ３＊１０、ＩＧＨＧ３＊１１、ＩＧＨＧ３＊１２、ＩＧＨＧ３＊１３、ＩＧＨＧ３＊１４、ＩＧＨＧ３＊１５、ＩＧＨＧ３＊１６、ＩＧＨ

Ｇ３＊１７、ＩＧＨＧ３＊１８及びＩＧＨＧ３＊１９から選択される対立遺伝子によってコードされ、前記ヒト抗体の前記重鎖定常ドメインが、同じ対立遺伝子によってコードされる、項目１０に記載の方法。

（項目１２）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインがＩｇＧ４ドメインであり、前記ヒト抗体がＩｇＧ４抗体である、項目１～５のいずれか１項に記載の方法。

（項目１３）

前記ＩｇＧ４ドメインが、ＩＧＨＧ４＊０１、ＩＧＨＧ４＊０２、ＩＧＨＧ４＊０３及びＩＧＨＧ４＊０４から選択される対立遺伝子によってコードされ、前記ヒト抗体の前記重鎖定常ドメインが、同じ対立遺伝子によってコードされる、項目１２に記載の方法。

（項目１４）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、項目６～１３のいずれか１項に記載の方法。

（項目１５）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2a}$または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを置き換える、項目１４に記載の方法。

（項目１６）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、項目６～１３のいずれか１項に記載の方法。

（項目１７）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを置き換える、項目１６に記載の方法。

（項目１８）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、項目６～１３のいずれか１項に記載の方法。

（項目１９）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを置き換える、項目１８に記載の方法。

（項目２０）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント遺伝子座に位置する、項目６～１３のいずれか１項に記載の方法。

（項目２１）

前記ヒトC_H１ドメイン、前記ヒトヒンジ領域、前記ヒトC_H２ドメイン及び前記ヒトC_H３ドメインをコードする前記C_H遺伝子セグメントが、内因性$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを置き換える、項目２０に記載のげっ歯類。

（項目２２）

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_μ遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２１のいずれか１項に記載の方法。

（項目２３）

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_μ遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２１のいずれか１項に記載の方法。

（項目２４）

前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{δ}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２３のいずれか１項に記載の方法。
（項目２５）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{δ}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２３のいずれか１項に記載の方法。
（項目２６）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２５のいずれか１項に記載の方法。
（項目２７）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２６のいずれか１項に記載の方法。
（項目２８）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２７のいずれか１項に記載の方法。
（項目２９）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２８のいずれか１項に記載の方法。
（項目３０）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２９のいずれか１項に記載の方法。
（項目３１）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～２９のいずれか１項に記載の方法。
（項目３２）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、げっ歯類C_{α}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～３１のいずれか１項に記載の方法。
（項目３３）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{α}遺伝子セグメントを更に含む、項目１～３１のいずれか１項に記載の方法。
（項目３４）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{μ}遺伝子セグメント、ヒトC_{δ}遺伝子セグメント、ヒト$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、項目１～２１のいずれか１項に記載の方法。
（項目３５）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒト$C_{\gamma 2}$遺伝子セグメント及びヒト$C_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを更に含む、項目３４に記載の方法。
（項目３６）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{α}遺伝子セグメントを更に含む、項目３４または３５に記載の方法。
（項目３７）
前記免疫グロブリン重鎖定常領域が、ヒトC_{ε}遺伝子セグメントを更に含む、項目３４～３６のいずれか１項に記載の方法。
（項目３８）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンエンハンサー（E_{i}）を更に含む、項目１～３７のいずれか１項に記載の方法。
（項目３９）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトイントロンエンハンサー（E_{i}）を更に含む、項目１～３７のいずれか１項に記載の方法。
（項目４０）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、

項目１～３９のいずれか１項に記載の方法。
（項目４１）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト３’調節領域（３’ＲＲ）を更に含む、項目１～３９のいずれか１項に記載の方法。
（項目４２）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{μ}スイッチ部位を更に含む、項目１～４１のいずれか１項に記載の方法。
（項目４３）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４２のいずれか１項に記載の方法。
（項目４４）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４３のいずれか１項に記載の方法。
（項目４５）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2b}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４４のいずれか１項に記載の方法。
（項目４６）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類$S_{\gamma 2a}$及び／または$S_{\gamma 2c}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目４７）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{ε}スイッチ部位を更に含む、項目１～４６のいずれか１項に記載の方法。
（項目４８）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、げっ歯類S_{α}スイッチ部位を更に含む、項目１～４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目４９）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{μ}スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８のいずれか１項に記載の方法。
（項目５０）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 3}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～４９のいずれか１項に記載の方法。
（項目５１）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 1}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～５０のいずれか１項に記載の方法。
（項目５２）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 2}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～５１のいずれか１項に記載の方法。
（項目５３）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒト$S_{\gamma 4}$スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～５２のいずれか１項に記載の方法。
（項目５４）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{ε}スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～５３のいずれか１項に記載の方法。
（項目５５）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、ヒトS_{α}スイッチ部位を更に含む、項目１～４１及び４８～５４のいずれか１項に記載の方法。
（項目５６）
前記V_H遺伝子セグメントがげっ歯類V_H遺伝子セグメントであり、前記D_H遺伝子セグメントがげっ歯類D_H遺伝子セグメントであり、前記J_H遺伝子セグメントがげっ歯類J_H遺伝子セグメントである、項目１～５５のいずれか１項に記載の方法。

（項目５７）
前記げっ歯類V_H遺伝子セグメント、前記げっ歯類D_H遺伝子セグメント及び前記げっ歯類J_H遺伝子セグメントが、内因性げっ歯類遺伝子セグメントである、項目５６に記載の方法。
（項目５８）
前記V_H遺伝子セグメントがヒトV_H遺伝子セグメントであり、前記D_H遺伝子セグメントがヒトD_H遺伝子セグメントであり、前記J_H遺伝子セグメントがヒトJ_H遺伝子セグメントである、項目１～５５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５９）
前記免疫グロブリン重鎖可変領域が、少なくとも３つのヒトV_H遺伝子セグメントを含む、項目５８に記載の方法。
（項目６０）
前記免疫グロブリン重鎖可変領域が、前記ヒトD_H遺伝子セグメントの全てを含む、項目５８または５９に記載の方法。
（項目６１）
前記免疫グロブリン重鎖可変領域が、前記ヒトJ_H遺伝子セグメントの全てを含む、項目５８～６０のいずれか１項に記載の方法。
（項目６２）
前記免疫グロブリン重鎖可変領域が、機能性げっ歯類Ａｄａｍ６ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、項目１～６１のいずれか１項に記載の方法。
（項目６３）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座に配置される、項目１～６２のいずれか１項に記載の方法。
（項目６４）
前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座が、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、項目６３に記載の方法。
（項目６５）
前記げっ歯類が、前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１～６４のいずれか１項に記載の方法。
（項目６６）
前記げっ歯類が、前記免疫グロブリン重鎖遺伝子座についてホモ接合型である、項目１～６４のいずれか１項に記載の方法。
（項目６７）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、
（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ２ａ膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ２ａ細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、

前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトV_H遺伝子セグメント、前記ヒトD_H遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。

（項目６８）

前記げっ歯類が、そのゲノム中に、

内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、

（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、

（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、

（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、

（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、

（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、

（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、

（ｄ）げっ歯類$C_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、

（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、

（ｆ）ヒトＩｇＧ１　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ１　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ１　C_H３ドメイン、ヒトＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、

（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに

（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、

（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、

前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトV_H遺伝子セグメント、前記ヒトD_H遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。

（項目６９）

前記げっ歯類が、そのゲノム中に、

内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、

（ｉ）ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD_H遺伝子セグメント及びヒトJ_H遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、

（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（E_i）と、

（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、

（ａ）げっ歯類C_μ遺伝子セグメント、

（ｂ）げっ歯類C_δ遺伝子セグメント、

（ｃ）げっ歯類$C_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、

（ｄ）ヒトＩｇＧ４　C_H１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　C_H２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　C_H３ドメイン、げっ歯類ＩｇＧ１膜貫通ドメイン、及びげっ歯類ＩｇＧ１細胞質ドメインをコードする改変されたC_H遺伝子セグメント、

（ｅ）げっ歯類$C_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、

（ｆ）げっ歯類$C_{\gamma 2a}$及び／または$C_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、

（ｇ）げっ歯類C_ε遺伝子セグメント、ならびに

（ｈ）げっ歯類C_α遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、

（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、

前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトV_H遺伝子セグメント、前記ヒトD_H遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_H遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたC_H遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される

、項目１に記載の方法。
（項目７０）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトＶ$_H$遺伝子セグメント、ヒトＤ$_H$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_H$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_i$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）げっ歯類Ｃ$_\mu$遺伝子セグメント、
（ｂ）げっ歯類Ｃ$_\delta$遺伝子セグメント、
（ｃ）げっ歯類Ｃ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_H$１ドメイン、ヒトＩｇＧ４ヒンジ領域、ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_H$２ドメイン、ヒトＩｇＧ４　Ｃ$_H$３ドメイン、ヒトＩｇＧ４膜貫通ドメイン、及びヒトＩｇＧ４細胞質ドメインをコードする改変されたＣ$_H$遺伝子セグメント、
（ｅ）げっ歯類Ｃ$_{\gamma 2b}$遺伝子セグメント、
（ｆ）げっ歯類Ｃ$_{\gamma 2a}$及び／またはＣ$_{\gamma 2c}$遺伝子セグメント、
（ｇ）げっ歯類Ｃ$_\varepsilon$遺伝子セグメント、ならびに
（ｈ）げっ歯類Ｃ$_\alpha$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_H$遺伝子セグメント、前記ヒトＤ$_H$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_H$遺伝子セグメントに由来する可変ドメインと、前記改変されたＣ$_H$遺伝子セグメントに由来する重鎖定常ドメインと、を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。
（項目７１）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトＶ$_H$遺伝子セグメント、ヒトＤ$_H$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_H$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（Ｅ$_i$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＣ$_\mu$遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトＣ$_\delta$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。
（項目７２）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）ヒトＶ$_H$遺伝子セグメント、ヒトＤ$_H$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_H$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ヒトイントロンエンハンサー（Ｅ$_i$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＣ$_\mu$遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトＣ$_\delta$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、

（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、完全ヒト重鎖を含むＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。
（項目７３）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）げっ歯類Ｖ$_{H}$遺伝子セグメント、げっ歯類Ｄ$_{H}$遺伝子セグメント及びげっ歯類Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。
（項目７４）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、前記内因性免疫グロブリン重鎖遺伝子座は、
（ｉ）げっ歯類Ｖ$_{H}$遺伝子セグメント、げっ歯類Ｄ$_{H}$遺伝子セグメント及びげっ歯類Ｊ$_{H}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）げっ歯類イントロンエンハンサー（Ｅ$_{i}$）と、
（ｉｉｉ）免疫グロブリン重鎖定常領域であって、
（ａ）ヒトＣ$_{\mu}$遺伝子セグメント、
（ｂ）ヒトＣ$_{\delta}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 3}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 1}$遺伝子セグメント、
（ｃ）ヒトＣ$_{\gamma 2}$遺伝子セグメント、
（ｄ）ヒトＣ$_{\gamma 4}$遺伝子セグメントを含む、前記免疫グロブリン重鎖定常領域と、
（ｉｖ）げっ歯類３’調節領域（３’ＲＲ）と、を含み、
前記免疫グロブリン重鎖可変領域は、前記げっ歯類が、げっ歯類可変ドメイン及びヒト定常ドメインを含む重鎖を含む、ＩｇＧ抗体を産生するように、前記免疫グロブリン重鎖定常領域に作動可能に連結される、項目１に記載の方法。
（項目７５）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
免疫グロブリンカッパ（κ）鎖遺伝子座を更に含み、前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座は、
（１）ヒトＶ$_{\kappa}$遺伝子セグメント及びヒトＪ$_{\kappa}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖可変領域と、
（２）ヒトＣ$_{\kappa}$遺伝子セグメントを含む、免疫グロブリンκ鎖定常領域と、を含み、
前記免疫グロブリンκ鎖可変領域は、前記げっ歯類が、前記ヒトＶ$_{\kappa}$遺伝子セグメント及び前記ヒトＪ$_{\kappa}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、前記ヒトＣ$_{\kappa}$遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、前記免疫グロブリンκ鎖定常領域に作動可能に連結され、
試験される前記ヒト抗体が、κ軽鎖を含む、項目１～７４のいずれか１項に記載の方法

。
（項目７６）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類イントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、項目７５に記載の方法。
（項目７７）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒトイントロンκエンハンサー（$E_{\kappa i}$）を更に含む、項目７５に記載の方法。
（項目７８）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、項目７５～７７のいずれか１項に記載の方法。
（項目７９）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、ヒト３’κエンハンサー（$E_{\kappa 3'}$）を更に含む、項目７５～７７のいずれか１項に記載の方法。
（項目８０）
前記免疫グロブリンκ鎖可変領域が、少なくとも６つのヒトV_{κ}遺伝子セグメントを含む、項目７５～７９のいずれか１項に記載の方法。
（項目８１）
前記免疫グロブリンκ鎖可変領域が、ヒトJ_{κ}遺伝子セグメントの全てを含む、項目７５または８０に記載の方法。
（項目８２）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座に配置される、項目７５～８１のいずれか１項に記載の方法。
（項目８３）
前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座が、前記内因性免疫グロブリンκ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、項目８２に記載の方法。
（項目８４）
前記げっ歯類が、前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目７５～８３のいずれか１項に記載の方法。
（項目８５）
前記げっ歯類が、前記免疫グロブリンκ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、項目７５～８３のいずれか１項に記載の方法。
（項目８６）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、
免疫グロブリンラムダ（λ）鎖遺伝子座を更に含み、前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座は、
ヒトV_{λ}遺伝子セグメントと、ヒトJ_{λ}遺伝子セグメントと、ヒトC_{λ}遺伝子セグメントと、を含み、
前記ヒトV_{λ}遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_{λ}遺伝子セグメントは、前記げっ歯類が、前記ヒトV_{λ}遺伝子セグメント及び前記ヒトJ_{λ}遺伝子セグメントに由来する軽鎖可変ドメインと、前記ヒトC_{λ}遺伝子セグメントに由来する軽鎖定常ドメインと、を含む、抗体を産生するように、前記ヒトC_{λ}遺伝子セグメントに作動可能に連結され、
試験される前記ヒト抗体が、λ軽鎖を含む、項目１～７４のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目８７）
前記ヒトC_{λ}遺伝子セグメントが、ヒト$C_{\lambda 1}$遺伝子セグメントである、項目８６に記載の方法。
（項目８８）
前記ヒトJ_{λ}遺伝子セグメントが、ヒト$J_{\lambda 1}$遺伝子セグメントである、項目８７に記載の方法。
（項目８９）

前記ヒトＣλ遺伝子セグメントが、ヒトＣλ２遺伝子セグメントである、項目８６に記載の方法。
（項目９０）
前記ヒトＪλ遺伝子セグメントが、ヒトＪλ２遺伝子セグメントである、項目８９に記載の方法。
（項目９１）
前記ヒトＣλ遺伝子セグメントが、ヒトＣλ３遺伝子セグメントである、項目８６に記載の方法。
（項目９２）
前記ヒトＪλ遺伝子セグメントが、ヒトＪλ３遺伝子セグメントである、項目９１に記載の方法。
（項目９３）
前記ヒトＣλ遺伝子セグメントが、ヒトＣλ７遺伝子セグメントである、項目８６に記載の方法。
（項目９４）
前記ヒトＪλ遺伝子セグメントが、ヒトＪλ７遺伝子セグメントである、項目９３に記載の方法。
（項目９５）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＣλ１遺伝子セグメント、ヒトＣλ２遺伝子セグメント、ヒトＣλ３遺伝子セグメント及びヒトＣλ７遺伝子セグメントまたはげっ歯類Ｃλ１遺伝子セグメントを含む、項目８６～９４のいずれか１項に記載の方法。
（項目９６）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒトＪλ１遺伝子セグメント、ヒトＪλ２遺伝子セグメント、ヒトＪλ３遺伝子セグメント及びヒトＪλ７遺伝子セグメントを含む、項目９５に記載の方法。
（項目９７）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、少なくとも７つのヒトＶλ遺伝子セグメントを含む、項目８６～９６のいずれか１項に記載の方法。
（項目９８）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー２．４を更に含む、項目８６～９７のいずれか１項に記載の方法。
（項目９９）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類３’λエンハンサーを更に含む、項目８６～９８のいずれか１項に記載の方法。
（項目１００）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、げっ歯類λエンハンサー３．１を更に含む、項目８６～９９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０１）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、ヒト３’λエンハンサーを更に含む、項目８６～１００のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０２）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座に配置される、項目８６～１０１のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０３）
前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座が、前記内因性免疫グロブリンλ鎖遺伝子座の全部または一部を置き換える、項目１０２に記載の方法。
（項目１０４）
前記げっ歯類が、前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目８６～１０３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０５）

前記げっ歯類が、前記免疫グロブリンλ鎖遺伝子座についてホモ接合型である、項目８６～１０３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０６）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座を更に含む、項目１～１０５のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０７）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、項目１０６に記載の方法。
（項目１０８）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、項目１０６に記載の方法。
（項目１０９）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、項目１０６～１０８のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１０）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、項目１０６～１０８のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１１）
前記ＦｃＲｎポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、項目１０６～１１０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１２）
前記ＦｃＲｎポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１１１に記載の方法。
（項目１１３）
前記ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする前記核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、項目１０６に記載の方法。
（項目１１４）
前記げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、項目１０６～１１３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１５）
前記げっ歯類が、前記ＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１０６～１１４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１６）
前記げっ歯類が、前記ＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１０６～１１４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１７）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、項目１０６～１１６のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１８）
ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、項目１１７に記載の方法。
（項目１１９）
ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする前記核酸配列が、前記内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１１８に記載の方法。
（項目１２０）
前記げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、項目１１７～１１９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２１）

前記げっ歯類が、前記β２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１１７～１２０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２２）
前記げっ歯類が、前記β２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１１７～１２０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２３）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃεＲ１α遺伝子座を更に含む、項目１～１２２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２４）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、項目１２３に記載の方法。
（項目１２５）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、項目１２３に記載の方法。
（項目１２６）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、項目１２３～１２５のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２７）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、項目１２３～１２５のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２８）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、項目１２３～１２７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２９）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１２８に記載の方法。
（項目１３０）
前記ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする前記核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、項目１２３に記載の方法。
（項目１３１）
前記げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、項目１２３～１３０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３２）
前記げっ歯類が、前記ＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１２３～１３１のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３３）
前記げっ歯類が、前記ＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、項目１２３～１３１のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３４）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃガンマ受容体１ａ（ＦｃγＲ１ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ１ａ遺伝子座を更に含む、項目１～１３３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３５）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、項目１３４に記載の方法。
（項目１３６）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、項目１３４に記載の方法。

（項目１３７）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、項目１３４～１３６のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３８）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、項目１３４～１３６のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３９）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子座に配置される、項目１３４～１３８のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４０）
前記ＦｃγＲ１ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃγＲ１ａ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１３９に記載の方法。
（項目１４１）
前記ヒトＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする前記核酸配列が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、項目１３４に記載の方法。
（項目１４２）
前記げっ歯類が、げっ歯類ＦｃγＲ１ａを発現しない、項目１３４～１４１のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４３）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１３４～１４２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４４）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ１ａ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１３４～１４２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４５）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ａ（ＦｃγＲ２ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ２ａ遺伝子座を更に含む、項目１～１４４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４６）
前記ＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、項目１４５に記載の方法。
（項目１４７）
前記ヒトＦｃγＲ２ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１４６に記載の方法。
（項目１４８）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１４５～１４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４９）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ａ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１４５～１４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５０）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｂ（ＦｃγＲ２ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ２ｂ遺伝子座を更に含む、項目１～１４９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５１）
前記ＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、項目１５０に記載の方法。
（項目１５２）
前記ヒトＦｃγＲ２ｂポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親

和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１５１に記載の方法。
（項目１５３）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１５０～１５２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５４）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１５０～１５２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５５）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ａ（ＦｃγＲ３ａ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ３ａ遺伝子座を更に含む、項目１～１５４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５６）
前記ＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、項目１５５に記載の方法。
（項目１５７）
前記ヒトＦｃγＲ３ａポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１５６に記載の方法。
（項目１５８）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１５５～１５７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５９）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ３ａ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１５５～１５７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６０）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体３ｂ（ＦｃγＲ３ｂ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ３ｂ遺伝子座を更に含む、項目１～１５９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６１）
前記ＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、項目１６０に記載の方法。
（項目１６２）
前記ヒトＦｃγＲ３ｂポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１６１に記載の方法。
（項目１６３）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１６０～１６２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６４）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ３ｂ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１６０～１６２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６５）
前記げっ歯類が、そのゲノム中に、ヒトＦｃガンマ受容体２ｃ（ＦｃγＲ２ｃ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃγＲ２ｃ遺伝子座を更に含む、項目１～１６４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６６）
前記ＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子座に配置される、項目１６５に記載の方法。
（項目１６７）
前記ヒトＦｃγＲ２ｃポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類低親和性ＦｃγＲ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１６６に記載の方法。
（項目１６８）

前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１６５～１６７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６９）
前記げっ歯類が、前記ＦｃγＲ２ｃ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１６５～１６７のいずれか１項に記載の方法。
（項目１７０）
前記げっ歯類が、マウスである、項目１～１６９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１７１）
げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメイン及びげっ歯類細胞質ドメインを含む胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃＲｎ遺伝子座を含む、前記げっ歯類。
（項目１７２）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、項目１７１に記載のげっ歯類。
（項目１７３）
前記ＦｃＲｎポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、項目１７１に記載のげっ歯類。
（項目１７４）
前記ＦｃＲｎポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子座に配置される、項目１６９～１７３のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１７５）
前記ＦｃＲｎポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃＲｎ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１７４に記載のげっ歯類。
（項目１７６）
前記ヒトＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする前記核酸配列が、げっ歯類ＦｃＲｎ細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、項目１７１に記載のげっ歯類。
（項目１７７）
前記げっ歯類が、げっ歯類ＦｃＲｎを発現しない、項目１７１～１７６のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１７８）
前記げっ歯類が、前記ＦｃＲｎ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１７１～１７７のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１７９）
前記げっ歯類が、前記ＦｃＲｎ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１７１～１７７のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１８０）
そのゲノム中に、ヒトまたはヒト化β－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むβ－２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子座を更に含む、項目１７１～１７９のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１８１）
ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子座に配置される、項目１８０に記載のげっ歯類。
（項目１８２）
ヒトまたはヒト化β２Ｍポリペプチドをコードする前記核酸配列が、前記内因性げっ歯類β２Ｍ遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１８１に記載のげっ歯類。
（項目１８３）
前記げっ歯類が、げっ歯類β２Ｍポリペプチドを発現しない、項目１８０～１８２のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１８４）
前記げっ歯類が、前記β２Ｍ遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１８０～１８

３のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１８５）
前記げっ歯類が、前記β２Ｍ遺伝子座についてホモ接合型である、項目１８０～１８３のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１８６）
げっ歯類であって、そのゲノム中に、ヒト細胞外ドメインを含むＦｃイプシロン受容体１アルファ（ＦｃεＲ１α）ポリペプチドをコードする核酸配列を含むＦｃεＲ１α遺伝子座を含む、げっ歯類。
（項目１８７）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類膜貫通ドメインを更に含む、項目１８６に記載のげっ歯類。
（項目１８８）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト膜貫通ドメインを更に含む、項目１８６に記載のげっ歯類。
（項目１８９）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、げっ歯類細胞質ドメインを更に含む、項目１８６～１８８のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９０）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドが、ヒト細胞質ドメインを更に含む、項目１８６～１８８のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９１）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子座に配置される、項目１８６～１９０のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９２）
前記ＦｃεＲ１αポリペプチドをコードする前記核酸配列が、内因性げっ歯類ＦｃεＲ１α遺伝子の全部または一部を置き換える、項目１９１に記載のげっ歯類。
（項目１９３）
前記ヒトＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする前記核酸配列が、げっ歯類ＦｃεＲ１α細胞外ドメインをコードする内因性核酸配列を置き換える、項目１８６に記載のげっ歯類。
（項目１９４）
前記げっ歯類が、げっ歯類ＦｃεＲ１αを発現しない、項目１８６～１９３のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９５）
前記げっ歯類が、前記ＦｃεＲ１α遺伝子座についてヘテロ接合型である、項目１８６～１９４のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９６）
前記げっ歯類が、前記ＦｃεＲ１α遺伝子座についてホモ接合型である、項目１８６～１９４のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９７）
前記げっ歯類が、マウスである、項目１７１～１９６のいずれか１項に記載のげっ歯類。
（項目１９８）
ヒト抗体を試験する方法であって、前記抗体を、項目１７１～１９７のいずれか１項に記載のげっ歯類に投与することを含む、前記方法。
（項目１９９）
前記投与されたヒト抗体の１つ以上の薬物動態特性を測定することを更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。
（項目２００）
前記１つ以上の薬物動態特性が、血漿中濃度対時間下面積（ＡＵＣ）、生体内回収率（

ＩＶＲ）、クリアランス率（ＣＬ）、平均滞留時間（ＭＲＴ）、薬剤半減期（ｔ１／２）、及び定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）のうちの１つ以上から選択される、項目１９９に記載の方法。

（項目２０１）

前記投与されたヒト抗体の治療有効性を測定することを更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

（項目２０２）

複数の用量の前記ヒト抗体を投与することと、前記ヒト抗体の各用量の治療有効性を決定することと、を更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

（項目２０３）

複数の用量の前記ヒト抗体を投与することと、前記ヒト抗体の各用量の安全性を決定することと、を更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

（項目２０４）

複数の用量の前記ヒト抗体を投与することと、前記ヒト抗体の各用量の忍容性を決定することと、を更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

（項目２０５）

前記げっ歯類の１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答を測定することを更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

（項目２０６）

前記１つ以上のＦｃ受容体媒介性応答が、ＡＤＣＣ応答である、項目２０５に記載の方法。

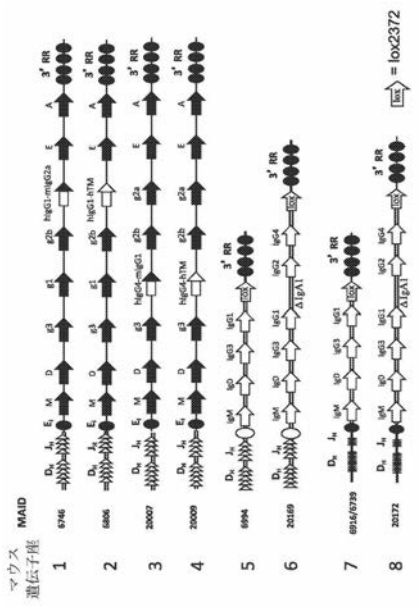
（項目２０７）

前記ヒト抗体が前記マウスの標的細胞に結合し、前記標的細胞に対するナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を測定することと、前記ＡＤＣＣの量を対照と比較することであって、標的細胞の殺傷増加は、前記薬剤がＡＤＣＣを媒介する能力を増加させることを示す、前記比較することと、を更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

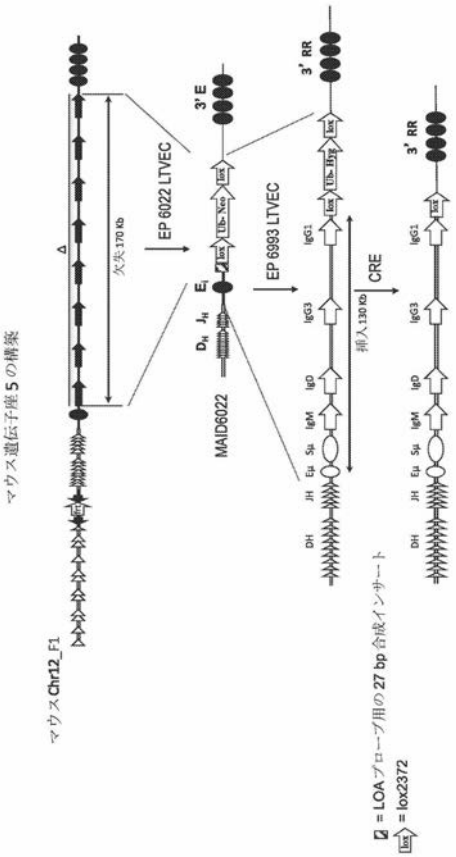
（項目２０８）

前記げっ歯類によって前記ヒト抗体に対して引き起こされた免疫応答を測定することを更に含む、項目１～１７０及び１９８のいずれか１項に記載の方法。

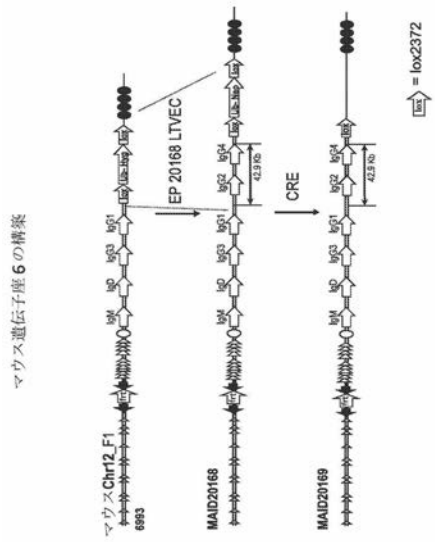
【図１Ａ】



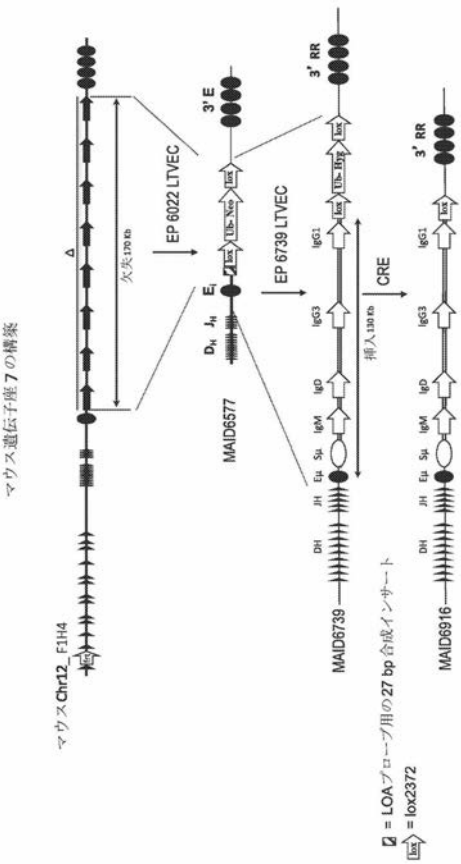
【図１Ｂ】



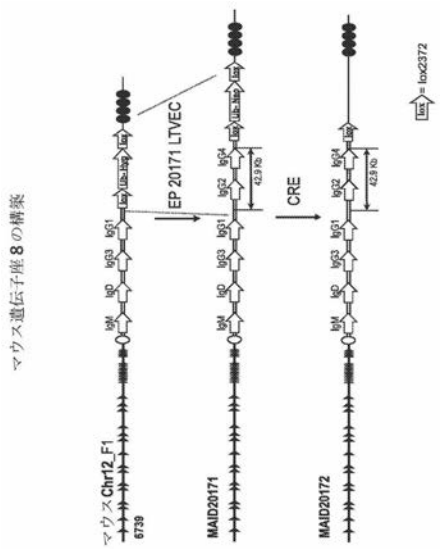
【図１Ｃ】



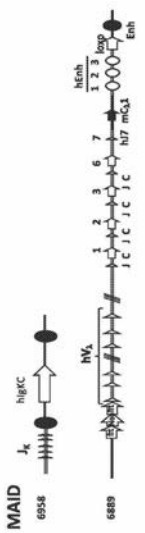
【図１Ｄ】



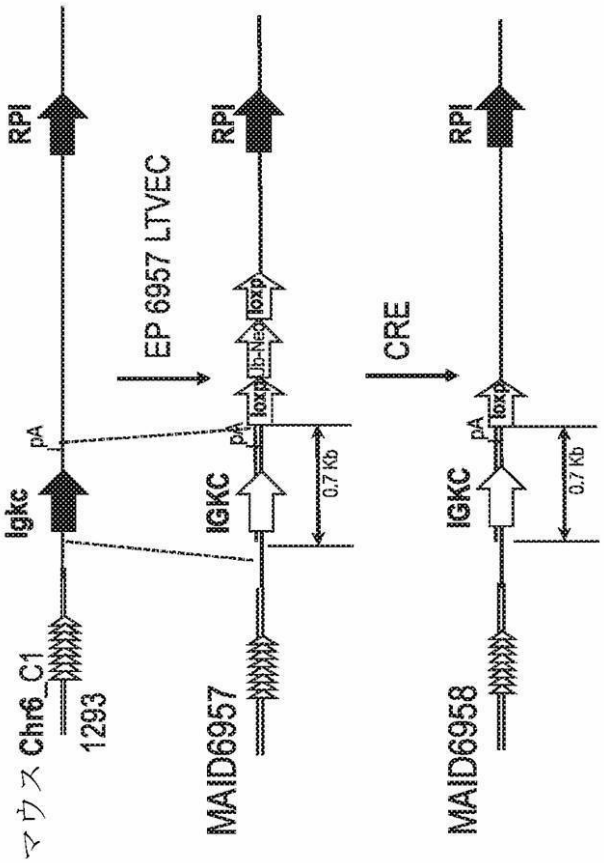
【図１Ｅ】



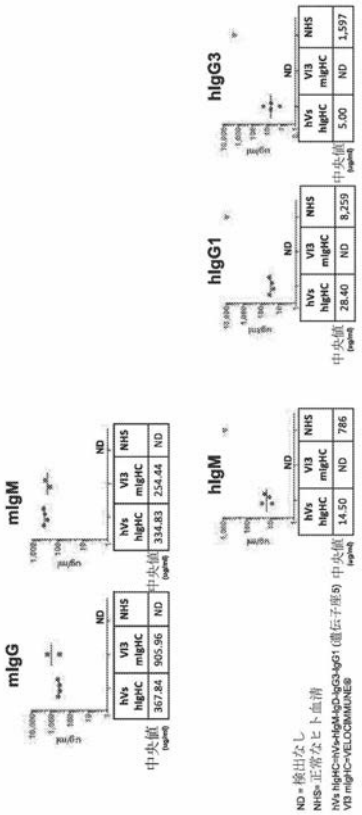
【図２Ａ】



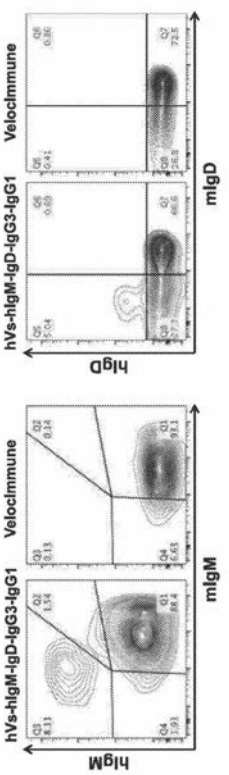
【図２Ｂ】



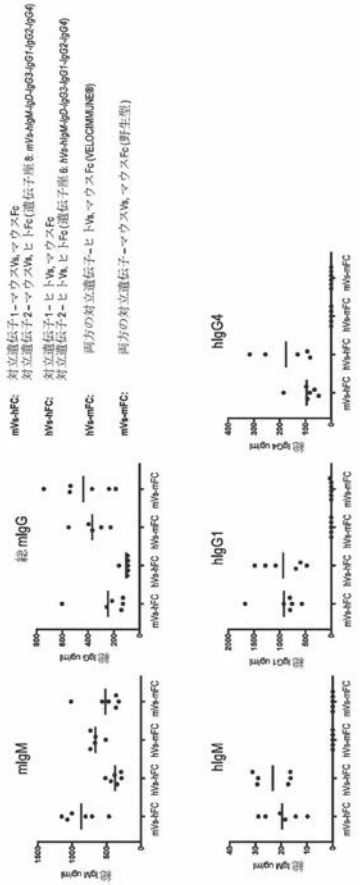
【図３Ａ】



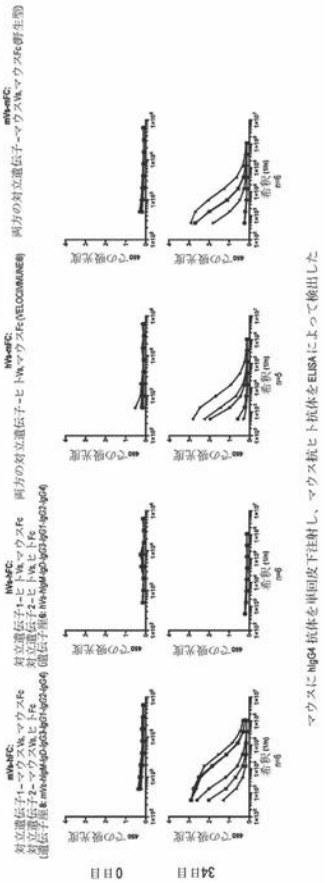
【図３Ｂ】



【図３Ｃ】

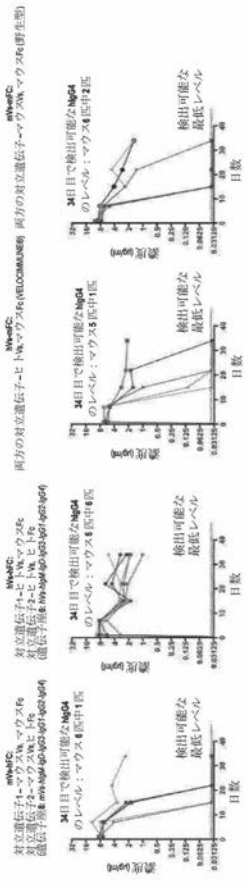


【図３Ｄ】

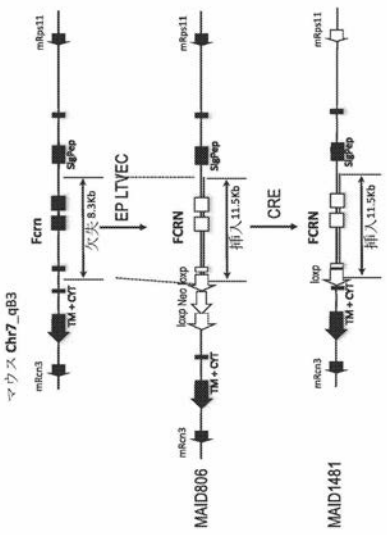


マウスにhIgG4抗体を単回皮下注射し、マウス抗ヒト抗体をELISAによって検出した

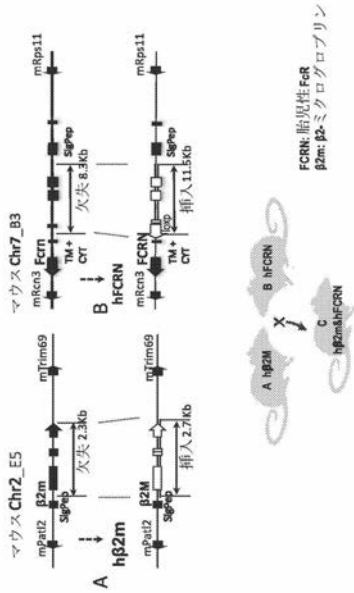
【図３Ｅ】



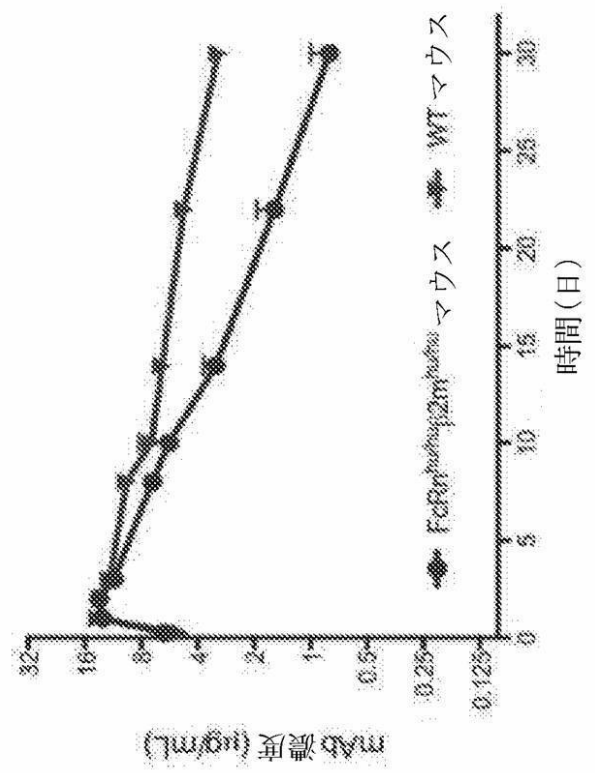
【図４】


マウス Chr7_qB3
mRcn3
TM+CYT
Fcrn
SigPep
mRps11
欠失 8.3Kb
EP LTVEC
FCRN
loxp Neo loxp
挿入 11.5Kb
CRE
MAID806
MAID1481

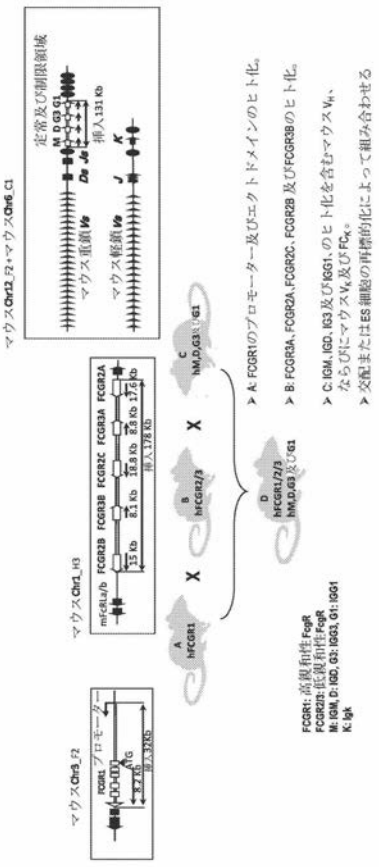
【図５】


マウス Chr2_E5
mPatl2
β2m
SigPep
mTrim69
欠失 2.3Kb
挿入 2.7Kb
A
hβ2m
マウス Chr7_B3
mRcn3
Fcrn
TM+CYT
mRps11
欠失 8.3Kb
B
hFCRN
挿入 11.5Kb
A hβ2M
B hFCRN
C
hβ2m&hFCRN
FCRN: 胎児性FcR
β2m: β2-ミクログロブリン

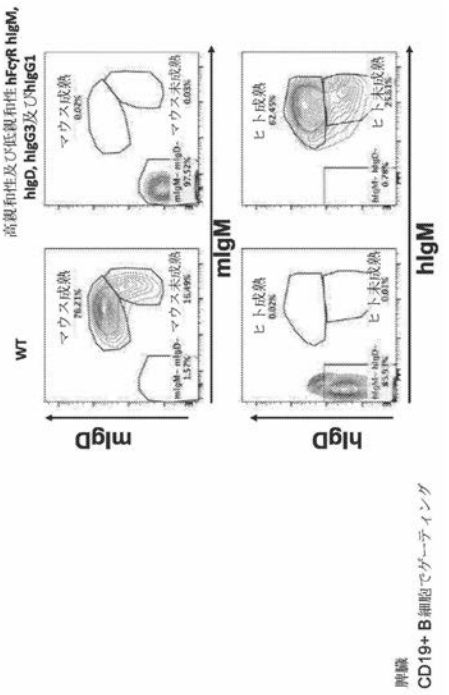
【図６】


mAb濃度 (μg/mL)
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0
5
10
15
20
25
30
時間(日)
FcRn hFCRN β2m hβ2m マウス
WT マウス

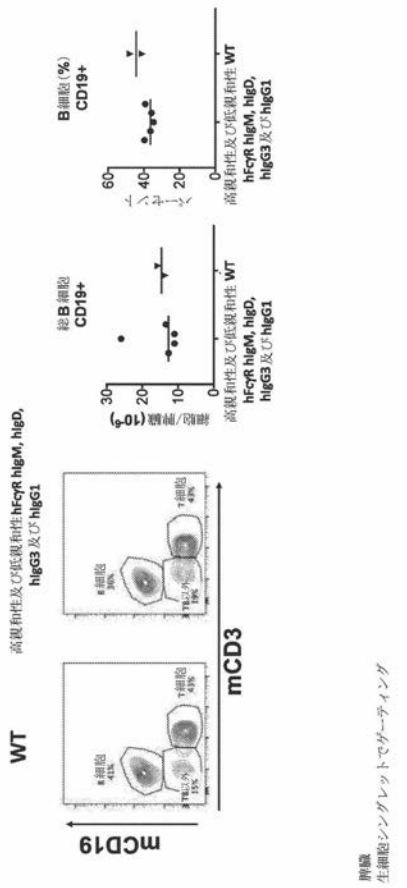
【図７】


マウス Chr5_F2
FCGR1 プロモーター
8.2 Kb
挿入 32Kb
マウス Chr1_H3
mFcRLa/b
FCGR2B
FCGR3B
FCGR2C
FCGR3A
FCGR2A
15 Kb
8.1 Kb
18.8 Kb
8.8 Kb
17.6 Kb
挿入 178 Kb
A
hFCGR1
B
hFCGR2/3
C
hM,D,G3及びG1
D
hFCGR1/2/3
hM,D,G3及びG1
マウス Chr12_F2+マウス Chr6_C1
定常及び制限領域
マウス重鎖 Vg
マウス軽鎖 Vg
挿入 131 Kb
A: FCGR1のプロモーター及びエクトドメインのヒト化。
B: FCGR3A、FCGR2A、FCGR2C、FCGR2B 及びFCGR3Bのヒト化。
C: IGM、IGD、IG3及びIGG1、のヒト化を含むマウスV_H、ならびにマウスV_K及びFC_{K+}
交配またはES細胞の再標的化によって組み合わせる
FCGR1: 高親和性FcgR
FCGR2B: 低親和性FcgR
M: IGM, D: IGD, G3: IGG3, G1: IGG1
K: Igk

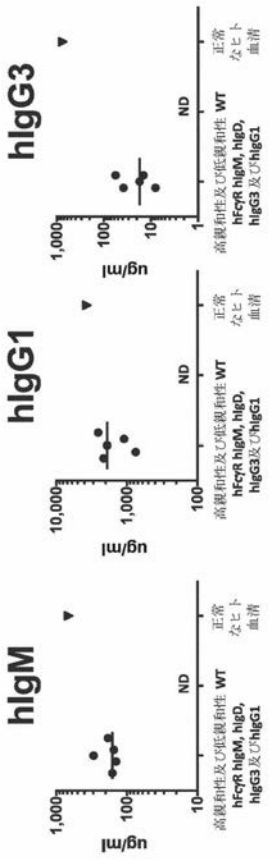
【図８Ａ】



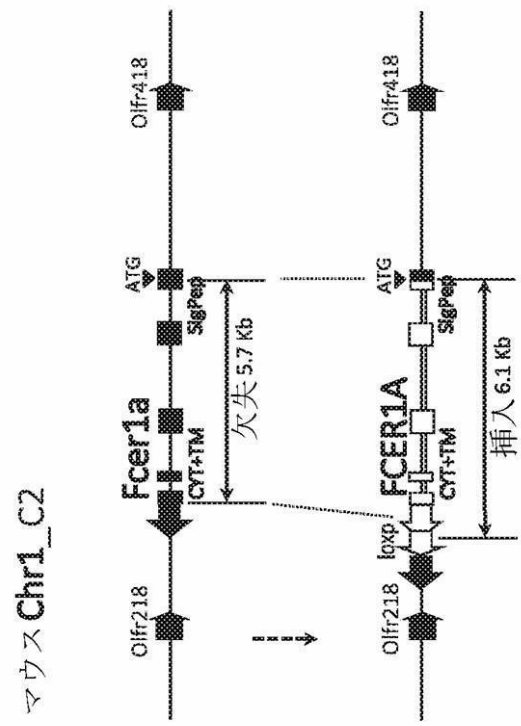
【図８Ｂ】



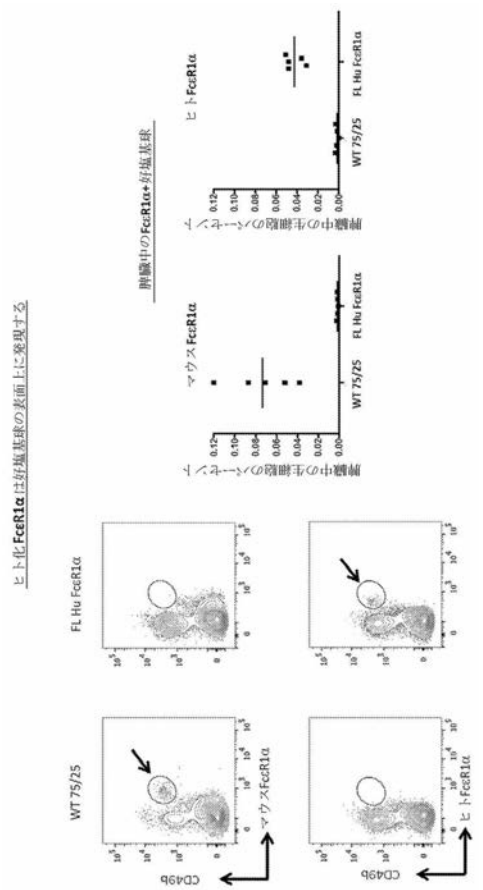
【図８Ｃ】



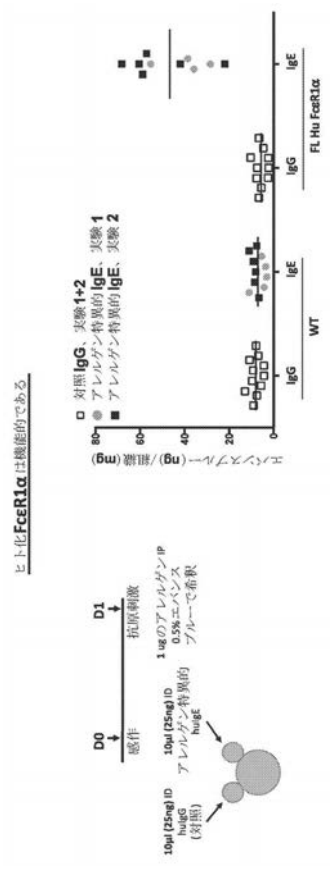
【図９】



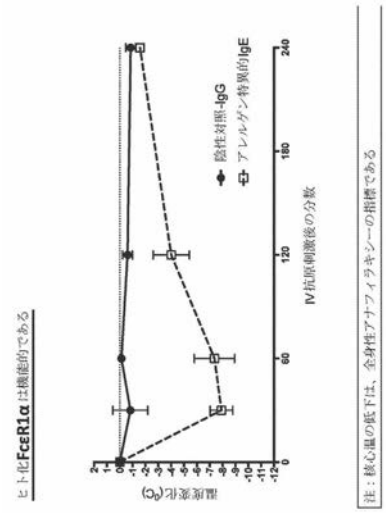
【図１０】



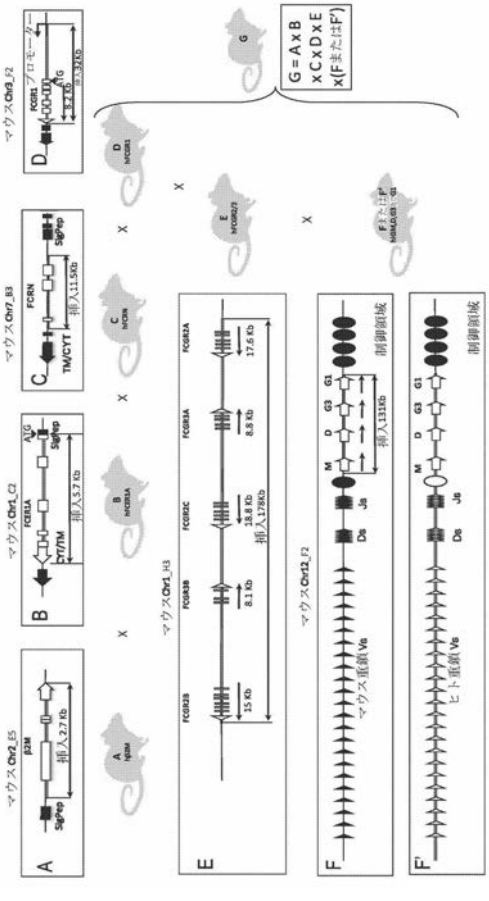
【図１１】



【図１２】



【図１３】



【配列表】
2021519418000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01K67/027
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2015/157415 A1 (REGENERON PHARMA [US]) 15 October 2015 (2015-10-15) paragraphs [0004] - [0006], [0104] - [0105], [0114], [0121] - [0129]; claims; figure 5; examples 1-2	134-144, 171-208 1
X	VIVIAN BI ET AL: "Development of a Human Antibody Tolerant Mouse Model to Assess the Immunogenicity Risk Due to Aggregated Biotherapeutics", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 102, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 3545-3555, XP055591607, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.23663	1,3,5,8, 14,15, 23,25, 39,40, 42-46, 49,52, 58-61, 63-65, 160,170
Y	the whole document	1-170

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 September 2019	18/09/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Chambonnet, F

4

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JAKOBOVITS AYA ET AL: "From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice", NATURE BIOTECHNOLOGY, GALE GROUP INC, NEW YORK, vol. 25, no. 10, 5 October 2007 (2007-10-05), pages 1134-1143, XP002556637, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1337 [retrieved on 2007-10-05] page 1134, right-hand column, paragraph 2nd - page 1136, left-hand column, last paragraph; figure 1	1-170
Y	GREEN L L ED - SANCHEZ ANA ET AL: "Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 231, no. 1-2, 10 December 1999 (1999-12-10), pages 11-23, XP004187631, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/S0022-1759(99)00137-4 page 13, left-hand column, paragraph 3rd - page 16, left-hand column, paragraph 2nd; figures 1-2	1-170
X	KELLERMANN S-A ET AL: "Developping the Xenomouse technology for evaluating immunogenicity", INTERNET CITATION, 18 March 2004 (2004-03-18), XP002364353, Retrieved from the Internet: URL:http://diagnosticscrc.org/publications/brochures/AntibOZ-2.pdf [retrieved on 2004-03-23]	1,170
Y	the whole document	1-170

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WIM JISKOOT ET AL: "Mouse Models for Assessing Protein Immunogenicity: Lessons and Challenges", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 105, no. 5, 1 May 2016 (2016-05-01), pages 1567-1575, XP055592213, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1016/j.xphs.2016.02.031 page 1567, line 1rst - page 1568, last line page 1569, last paragraph - page 1570, paragraph 3rd	1-170
Y	BESSA JULIANA ET AL: "The Immunogenicity of Antibody Aggregates in a Novel Transgenic Mouse Model", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 32, no. 7, 29 January 2015 (2015-01-29), pages 2344-2359, XP035927588, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1007/S11095-015-1627-0 [retrieved on 2015-01-29] page 2345, paragraph 1st - page 2346, paragraph 3rd; figure 1 page 2347, left-hand column, paragraph 2nd page 2349, left-hand column, paragraph 2nd - page 2356, left-hand column, paragraph 2nd; figures 2-3	1,6,170
X	VASCO FILIPE ET AL: "Immunogenicity of different stressed IgG monoclonal antibody formulations in immune tolerant transgenic mice", MABS, vol. 4, no. 6, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 740-752, XP055591115, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.22066 the whole document	1
Y	WO 2013/144567 A1 (KYMAB LTD [GB]) 3 October 2013 (2013-10-03) claims 1,2,4-15,18,19-27; figures 2B-3D	1,6-22, 40,42, 58,59, 65-86
Y	WO 2014/130690 A1 (REGENERON PHARMA [US]) 28 August 2014 (2014-08-28) paragraphs [[07]] - [[13]]; claims 1,9-14,16-24,27,36,; figure 4	1-170

-/--

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	L. E. MACDONALD ET AL: "Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 111, no. 14, 25 March 2014 (2014-03-25), pages 5147-5152, XP055126064, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1323896111 cited in the application figures 1-2; tables 1-2	1-170
A	A. J. MURPHY ET AL: "Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 111, no. 14, 25 March 2014 (2014-03-25), pages 5153-5158, XP055162338, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1324022111 page 5157, left-hand column, last paragraph - right-hand column, last paragraph	1-170
Y	WO 2011/072204 A1 (REGENERON PHARMA [US]; MACDONALD LYNN [US] ET AL.) 16 June 2011 (2011-06-16) claims	1
Y	Gabriele Proetzel, Michael V. Wiles, Derry C. Roopenian: "Genetically Engineered Humanized Mouse Models for Preclinical Antibody Studies", PubMed Central (PMC) Author Manuscript BIODRUGS, April 2014 (2014-04), pages 1-18, XP002793774, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414315/ paragraph [02.2] - paragraph [004.]	171-185, 198-208
A	PROETZEL G, ROOPENIAN DC: "HUMANIZED FCRN MOUSE MODELS FOR EVALUATING PHARMACOKINETICS OF HUMAN IGG ANTIBODIES", METHODS, vol. 65, no. 1, 16 July 2013 (2013-07-16), pages 148-1, XP055614476, DOI: 10.1016/J.YMETH.2013.07.005 the whole document	171-185, 198-208

-/--

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETKOVA STEFKA B ET AL: "Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, vol. 18, no. 12, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 1759-1769, XP002539987, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/INTIMM/DXL110 page 1761, left-hand column, paragraph 2nd - page 1768, left-hand column, last paragraph	171-185, 198-208
A	SARI LATVALA, BJOERN JACOBSEN, MICHAEL B. OTTENEDER, ANNIKA HERRMANN,AND SVEN KRONENBERG: "Distribution of FcRn across species and tissues", JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY & CYTOCHEMISTRY, vol. 65, no. 6, 12 April 2017 (2017-04-12) , pages 321-333, XP055614477, DOI: 10.1369/0022155417705095 paragraph 2nd - page 1768, left-hand column, last paragraph	171-185, 198-208
A	YASMINA NOUBIA ABDICHE ET AL: "The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity", MABS, vol. 7, no. 2, 4 March 2015 (2015-03-04), pages 331-343, XP055331493, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2015.1008353 the whole document	171
X	DOMBROWICZ D ET AL: "ANAPHYLAXIS MEDIATED THROUGH A HUMANIZED HIGH AFFINITY IGE RECEPTOR", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, INC, US, vol. 157, no. 4, 15 August 1996 (1996-08-15), pages 1645-1651, XP002919139, ISSN: 0022-1767	186,188, 190-208
Y	the whole document	186-208

-/--

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUNG-LEUNG W.-P., DE SOUSA-HITZLER J., ISHAQUE A., ZHOU L., PANG J., NGO K., PANAKOS J.A., CHOURMOUZIS E., LIU F.T., LAU C. Y.: "TRANSGENIC MICE EXPRESSING THE HUMAN HIGH-AFFINITY IMMUNOGLOBULIN (IG) E RECEPTOR ALPHA CHAIN RESPOND TO HUMAN IGE IN MAST CELL DEGRANULATION AND IN ALLERGIC REACTIONS", J. EXP. MED., vol. 183, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 49-56, XP055614813,	186,188, 190-195, 197-208
Y	the whole document	186-208

A	PANG J ET AL: "CHARACTERIZATION OF THE GENE FOR THE HUMAN HIGH AFFINITY IGE RECEPTOR (FCEPSILONRI) ALPHA-CHAIN", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 151, no. 11, 1 December 1993 (1993-12-01), pages 6166-6174, XP002937608, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, INC, US ISSN: 0022-1767 page 6166, right-hand column, paragraph 2nd - page 6167, left-hand column, paragraph 2nd page 6169, left-hand column, paragraph 2nd - page 6173, last paragraph; figures 2,4-5; table 1	186-194

X	JUNG YEON HONG ET AL: "Antibody to Fc[epsilon]RI[alpha] Suppresses Immunoglobulin E Binding to High-Affinity Receptor I in Allergic Inflammation", YONSEI MEDICAL JOURNAL, vol. 57, no. 6, 15 August 2016 (2016-08-15), pages 1412-1419, XP055614856, ISSN: 0513-5796, DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1412	186,190, 194-208
Y	the whole document	186-208

	-/--	

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/023899

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RA Chisei ET AL: "Complete Structure of the Mouse Mast Cell Receptorf or IgE (FctRI)and Surface Expression of Chimeric Receptors (Rat-Mouse-Human)on Transfected Cell", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 264, no. 26 15 September 1989 (1989-09-15), 15 September 1989 (1989-09-15), pages 15323-15327, XP055614823, Retrieved from the Internet: URL:http://www.jbc.org/content/264/26/15323.full.pdf [retrieved on 2019-08-22] the whole document -----	186-194
A	WO 2008/028068 A2 (GENENTECH INC [US]; NAKAMURA GERALD R [US] ET AL.) 6 March 2008 (2008-03-06) the whole document -----	186

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/023899

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2019/023899

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-170

A method of testing a human antibody comprising administering the antibody to a rodent comprising in its genome:
an immunoglobulin heavy chain locus that comprises:
(i) an immunoglobulin heavy chain variable region comprising a VH gene segment, a DH gene segment and a JH gene segment; and
(ii) an immunoglobulin heavy chain constant region comprising a CH gene segment encoding an IgG constant domain comprising a human CH1 domain, a human hinge region, a human CH2 domain, a human CH3 domain, an IgG transmembrane domain and an IgG cytoplasmic domain,wherein the immunoglobulin heavy chain variable region is operably linked to the immunoglobulin heavy chain constant region such that the rodent produces IgG antibodies comprising variable domains derived from the VH gene segment, the DH gene segment and the JH gene segment and heavy chain constant domains derived from the CH gene segment.

---

2. claims: 171-185(completely); 198-208(partially)

A rodent comprising in its genome a neonatal Fc receptor (FcRn) locus comprising a nucleic acid sequence encoding a FcRn polypeptide comprising a human extracellular domain and a rodent cytoplasmic domain ; a method of testing a human antibody comprising administering the antibody to said rodent.

---

3. claims: 186-197(completely); 198-208(partially)

A rodent comprising in its genome a Fc epsilon receptor 1 alpha (FceR1a) locus comprising a nucleic acid sequence encoding FcsR1a polypeptide comprising a human extracellular domain ; a method of testing a human antibody comprising administering the antibody to said rodent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/023899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015157415 A1	15-10-2015	AU 2015243865 A1	18-08-2016
		CA 2935472 A1	15-10-2015
		CN 106163273 A	23-11-2016
		EP 3129400 A1	15-02-2017
		IL 246497 A	30-06-2019
		JP 2017510285 A	13-04-2017
		KR 20160142309 A	12-12-2016
		PH 12016501341 A1	15-08-2016
		SG 11201604886W A	28-07-2016
		US 2015282463 A1	08-10-2015
		US 2017086432 A1	30-03-2017
		WO 2015157415 A1	15-10-2015
WO 2013144567 A1	03-10-2013	EP 2831245 A1	04-02-2015
		JP 2015512635 A	30-04-2015
		SG 11201405059X A	26-09-2014
		WO 2013144567 A1	03-10-2013
WO 2014130690 A1	28-08-2014	AU 2014218915 A1	13-08-2015
		AU 2016269388 A1	22-12-2016
		AU 2019200538 A1	14-02-2019
		CA 2897963 A1	28-08-2014
		CN 104994730 A	21-10-2015
		CN 105734081 A	06-07-2016
		CN 109769752 A	21-05-2019
		DK 2840892 T3	23-07-2018
		EP 2840892 A1	04-03-2015
		EP 3351095 A1	25-07-2018
		ES 2678221 T3	09-08-2018
		HK 1207251 A1	29-01-2016
		HR P20181151 T1	21-09-2018
		HU E039214 T2	28-12-2018
		IL 239905 A	30-04-2017
		IL 250460 A	28-02-2018
		JP 5993102 B2	14-09-2016
		JP 6473423 B2	20-02-2019
		JP 2016127840 A	14-07-2016
		JP 2016513957 A	19-05-2016
		JP 2018164465 A	25-10-2018
		KR 20150118135 A	21-10-2015
		KR 20160025033 A	07-03-2016
		LT 2840892 T	25-07-2018
		MX 355105 B	05-04-2018
		PL 2840892 T3	28-09-2018
		RU 2015135884 A	22-03-2017
		RU 2017114166 A	29-01-2019
		SG 10201600539U A	26-02-2016
		SG 10201900580R A	27-02-2019
		SG 11201505383U A	28-08-2015
		SI 2840892 T1	31-08-2018
		TR 201810255 T4	27-08-2018
		US 2014245468 A1	28-08-2014
		US 2015020224 A1	15-01-2015
		US 2016100561 A1	14-04-2016
		WO 2014130690 A1	28-08-2014
WO 2011072204 A1	16-06-2011	AU 2010328046 A1	12-07-2012
		CA 2782936 A1	16-06-2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/023899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 102711449 A	03-10-2012
		CN 104131035 A	05-11-2014
		CN 110079550 A	02-08-2019
		CY 1118163 T1	28-06-2017
		DK 2509409 T3	14-11-2016
		DK 2954779 T3	13-05-2019
		EP 2509409 A1	17-10-2012
		EP 2954779 A1	16-12-2015
		EP 3504964 A1	03-07-2019
		ES 2595376 T3	29-12-2016
		HK 1177100 A1	25-09-2015
		HK 1220865 A1	19-05-2017
		HU E030208 T2	28-04-2017
		IL 237818 A	31-08-2016
		JP 5909449 B2	26-04-2016
		JP 6271450 B2	31-01-2018
		JP 6293702 B2	14-03-2018
		JP 2013513388 A	22-04-2013
		JP 2015077147 A	23-04-2015
		JP 2015133991 A	27-07-2015
		JP 2017140058 A	17-08-2017
		JP 2019141095 A	29-08-2019
		KR 20130055556 A	28-05-2013
		KR 20140024970 A	03-03-2014
		LT 2509409 T	12-12-2016
		LT 2954779 T	27-05-2019
		PL 2509409 T3	28-02-2017
		PL 2954779 T3	31-07-2019
		PT 2509409 T	29-09-2016
		RU 2012128856 A	20-01-2014
		SG 181477 A1	30-07-2012
		SG 10201408181P A	29-01-2015
		SI 2954779 T1	28-06-2019
		US 2011145937 A1	16-06-2011
		US 2014289876 A1	25-09-2014
		US 2015196015 A1	16-07-2015
		US 2015197553 A1	16-07-2015
		US 2015197554 A1	16-07-2015
		US 2015197555 A1	16-07-2015
		US 2015197556 A1	16-07-2015
		US 2015197557 A1	16-07-2015
		WO 2011072204 A1	16-06-2011
WO 2008028068 A2	06-03-2008	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

(72)発明者 ボロニナ, ベラ
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 モモント, コーリー
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マクウィルター, ジョン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 トゥ, ナシン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マクドナルド, リン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マーフィー, アンドリュー ジェイ.
アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１, タリータウン, オールド ソー ミル リバー ロード ７７７, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

【要約の続き】
膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ヒトまたは非ヒト（例えば、げっ歯類）であり得る。
【選択図】図１Ａ