

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成19年3月29日(2007.3.29)

【公表番号】特表2002-534996(P2002-534996A)

【公表日】平成14年10月22日(2002.10.22)

【出願番号】特願2000-596032(P2000-596032)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 07 K 4/12 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 07 K 4/12

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月29日(2007.1.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式I:

【化1】

Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Xaa₄-Xaa₅-Cys-Cys-Xaa₆-Xaa₇-Xaa₈-Xaa₉-Cys-Xaa₁₀-

Xaa₁₁-Xaa₁₂-Cys-Xaa₁₃(配列番号:1)

[式中、Xaa₁はデス-Xaa₁、Ile、LeuまたはVal; Xaa₂はデス-Xaa₂、AlaまたはGly; Xaa₃はデス-Xaa₃、Gly、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trpまたはいずれかの非天然芳香族アミノ酸; Xaa₄はデス-Xaa₄、Asp、Phe、Gly、Ala、Glu、-カルボキシ-Glu(Gly)またはいずれかの非天然芳香族アミノ酸; Xaa₅はGlu、Gly、Asp、Ala、Thr、Ser、Gly、Ile、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸; Xaa₆はSer、Thr、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₇はAsp、Glu、Gly、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₈はSer、Thr、Asn、Ala、Gly、His、ハロ-His、Proまたはヒドロキシ-Pro; Xaa₉はThr、Ser、Ala、Asp、Asn、Pro、ヒドロキシ-Pro、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₁₀はGly、Ser、Thr、Ala、Asn、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₁₁はGln、Leu、His、ハロ-His、Trp(DもしくはL)、ハロ-Trp、ネオ-Trp、Tyr、ノル-Trp、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyr、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₁₂はGly、Ser、Thr、Ala、Asn、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; Xaa₁₃はGly、Ser、Thr、Ala、Asn、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸]

アルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸またはいずれかの非天然芳香族アミノ酸；Xaa_{1,2}はAsn、His、ハロ-His、Ile、Leu、Val、Gln、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa_{1,3}はデス-Xaa_{1,3}、Val、Ile、Leu、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸であって；C-末端には遊離カルボキシル基またはアミド基が含まれる]を有する単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項2】 以下の

【化2】

Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Arg-Xaa₄-Arg-Cys-Arg (配列番号:9);
 Asp-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asp-Ser-Arg-Cys-Gly-Xaa₂-Asn-Cys-Leu (配列番号:4);
 Ala-Cys-Cys-Ser-Asp-Arg-Arg-Cys-Arg-Xaa₃-Arg-Cys (配列番号:5);
 Phe-Thr-Cys-Cys-Arg-Arg-Gly-Thr-Cys-Ser-Gln-His-Cys (配列番号:6);
 Asp-Xaa₄-Cys-Cys-Arg-Arg-His-Ala-Cys-Thr-Leu-Ile-Cys (配列番号:7);
 Asp-Xaa₄-Cys-Cys-Arg-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Thr-Leu-Ile-Cys (配列番号:8);
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Ala-Xaa₃-Arg-Cys (配列番号:10);
 Ile-Ala-Xaa₃-Asp-Ile-Cys-Cys-Ser-Xaa₁-Xaa₅-Asp-Cys-Asn-His-Xaa₂-Cys-Val
 (配列番号:11); および
 Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Xaa₂-His-Gln-Cys (配列番号:12),

[式中、Xaa₁はGluまたは-Cカルボキシ-Glu (Gla); Xaa₂はLys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-LysまたはN,N,N-トリメチル-Lys; Xaa₃はTrp (DもしくはL)、ハロ-Trpまたはネオ-Trp; Xaa₄はTyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyrまたはニトロ-Tyr; および、Xaa₅はProまたはヒドロキシ-Proであって；C末端にはカルボキシルまたはアミド基が含まれる]よりなる群から選択される一般式Iで示される単離された-コノトキシン・ペプチドまたはその誘導体。

【請求項3】 Xaa₁がGluである請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項4】 Xaa₂がLysである請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項5】 Xaa₄がTyrである請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項6】 Xaa₄がモノ-ヨード-Tyrである請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項7】 Xaa₄がジ-ヨード-Tyrである請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項8】 O-グリカン、S-グリカンまたはN-グリカンを含むように修飾された請求項1記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項9】 O-グリカン、S-グリカンまたはN-グリカンを含むように修飾された請求項2記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項10】 一般式II:

【化3】

Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Xaa₄-Cys-Cys-Xaa₅-Xaa₆-Xaa₇-Xaa₈-Cys-Xaa₉-Xaa₁₀-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Xaa₁₃-Xaa₁₄-Cys-Xaa₁₅-Xaa₁₆-Xaa₁₇ (配列番号:2)

[式中、Xaa₁はデス-Xaa₁、Asp、Gluまたは-Cカルボキシ-Glu (G

ル - Lys またはいずれかの非天然塩基性アミノ酸であって ; C - 末端には、遊離カルボキシル基またはアミド基が含まれる]を有する単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 11】 以下の

【化 4】

Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Ala-Cys-Xaa₂-Gln-Thr-Xaa₃-Gly-Cys-Arg (配列番号: 13) ;
 Cys-Cys-Xaa₁-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Arg-His-Thr-Gln-Gly-Cys (配列番号: 14) ;
 Gly-Cys-Cys-Xaa₃-His-Xaa₂-Ala-Cys-Gly-Arg-His-Xaa₄-Cys (配列番号: 15) ;
 Ala-Xaa₅-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Val-Xaa₂-His-Arg-Cys (配列番号: 16) ;
 Ala-Xaa₅-Gly-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Val-Xaa₂-His-Arg-Cys (配列番号: 17) ;
 Xaa₅-Xaa₅-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Val-Xaa₂-His-Arg-Cys (配列番号: 18) ;
 Asp-Xaa₁-Asn-Cys-Cys-Xaa₃-Asn-Xaa₅-Ser-Cys-Xaa₃-Arg-Xaa₅-Arg-Cys-Thr
 (配列番号: 19) ;
 Gly-Cys-Cys-Ser-Thr-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ala-Val-Leu-Xaa₄-Cys (配列番号: 20) ;
 Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa₅-Asp-Cys-Thr-Ser-His-Ser-Cys (配列番号: 21) ;
 Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ala-His-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Cys-Arg
 (配列番号: 42) ;
 Gly-Cys-Cys-Xaa₄-Asn-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₂-Xaa₂-Xaa₄-Cys-Xaa₃-Xaa₂ (配列番号: 154) ;
 Xaa₆-Xaa₁-Xaa₅-Gly-Cys-Cys-Arg-His-Xaa₃-Ala-Cys-Gly-Xaa₂-Asn-Arg-Cys (配列番号: 155) ;

【化 5】

Cys-Cys-Ala-Asp-Xaa₅-Asp-Cys-Arg-Phe-Arg-Xaa₅-Gly-Cys (配列番号: 156) ;
 Gly-Cys-Cys-Xaa₄-Asn-Xaa₅-Ser-Cys-Xaa₃-Xaa₅-Xaa₂-Thr-Xaa₄-Cys-Ser-Xaa₃-Xaa₂
 (配列番号: 157) ;
 Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Thr-Cys-Xaa₂-Xaa₁-Thr-Xaa₄-Gly-Cys (配列番号: 158) ;
 Cys-Cys-Ala-Asn-Xaa₅-Ile-Cys-Xaa₂-Asn-Thr-Xaa₅-Gly-Cys (配列番号: 159) ;
 Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa₅-Thr-Cys-Xaa₂-Xaa₁-Thr-Xaa₄-Gly-Cys (配列番号: 160) ;
 Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₂-Xaa₁-Thr-Xaa₄-Gly-Cys (配列番号: 161) ;
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ile-Ala-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₂-Cys-Gly
 (配列番号: 162) ;
 Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Ser-Ala-Met-Ser-Xaa₅-Ile-Cys (配列番号: 163) ;
 Gly-Cys-Cys-Xaa₂-Asn-Xaa₅-Xaa₄-Cys-Gly-Ala-Ser-Xaa₂-Thr-Xaa₄-Cys (配列番号: 164) ;
 Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Phe-Ala-Thr-Asn-Xaa₅-Asp-Cys (配列番号: 165) ;
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa₅-Leu-Cys-Ala (配列番号: 166) ;
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa₅-Phe-Cys-Ala (配列番号: 167) ;
 Asp-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ser-Gln-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Cys-Met (配列番号: 168) ;
 および
 Asp-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ala-His-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Cys-Arg (配列番号: 169) ;

[式中、Xaa₁ は Glu または -カルボキシ-Glu (Gla) ; Xaa₂ は Lys 、 N - メチル - Lys 、 N,N - ジメチル - Lys または N,N,N - トリメチル - Lys ; Xaa₃ は Trp (D もしくは L) 、ハロ - Trp またはネオ - Trp ; Xaa₄ は T

yr、ノル-Tyr、モノ-Ha-Tyr、ジ-Ha-Tyr、O-Sulph-Tyr、O-Hosho-Tyrまたはニトロ-Tyr；および、Xaa₅はProまたはヒドロキシ-Proであって；C末端にはカルボキシルまたはアミド基が含まれる]よりなる群から選択される一般式IIで示される単離された-コノトキシン・ペプチドまたはその誘導体。

【請求項12】 Xaa₂がLysである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項13】 Xaa₁がGluである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項14】 Xaa₃がTrpである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項15】 Xaa₄がTyrである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項16】 Xaa₄がモノ-ヨード-Tyrである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項17】 Xaa₄がジ-ヨード-Tyrである請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項18】 O-グリカン、S-グリカンまたはN-グリカンを含むように修飾された請求項10記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項19】 O-グリカン、S-グリカンまたはN-グリカンを含むように修飾された請求項11記載の単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項20】 一般式III：

【化6】

Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Xaa₄-Xaa₅-Cys-Cys-Xaa₆-Xaa₇-Xaa₈-Xaa₉-Cys-Xaa₁₀-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Xaa₁₃-

Xaa₁₄-Xaa₁₅-Xaa₁₆-Cys-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄(配列番号:3)

[式中、Xaa₁はデス-Xaa₁、SerまたはThr；Xaa₂はデス-Xaa₂、Asp、Glu、-カルボキシ-Glu(Gla)、Asn、SerまたはThr；Xaa₃はデス-Xaa₃、Ala、Gly、Asn、Ser、Thr、Pro、ヒドロキシ-Pro、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₄はデス-Xaa₄、Ala、Val、Leu、Ile、Gly、Glu、Gla、Gln、Asp、Asn、Phe、Pro、ヒドロキシ-Proまたはいずれかの非天然芳香族アミノ酸；Xaa₅はデス-Xaa₅、Thr、Ser、Asp、Glu、Gla、Gln、Gly、Val、Asp、Asn、Ala、Pro、ヒドロキシ-Pro、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₆はThr、Ser、Asp、Asn、Met、Val、Ala、Gly、Leu、Ile、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Pro、ヒドロキシ-Pro、Tyr、ノル-Tyr、モノ-Ha-Tyr、ジ-Ha-Tyr、O-Sulph-Tyr、O-Hosho-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₇はIle、Leu、Val、Ser、Thr、Gln、Asn、Asp、Arg、His、ハロ-His、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-Ha-Tyr、ジ-Ha-Tyr、O-Sulph-Tyr、O-Hosho-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₈はPro、ヒドロキシ-Pro、Ser、Thr、Ile、Asp、Leu、Val、Gly、Ala、Phe、

いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₉はVal、Ala、Gly、Ile、Leu、Asp、Ser、Thr、Pro、ヒドロキシ-Pro、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₀はHis、ハロ-His、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Asn、Ala、Ser、Thr、Phe、Ile、Leu、Gly、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trp、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかのヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₁はLeu、Gln、Val、Ile、Gly、Met、Ala、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、Ser、Thr、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Asn、Glu、Gla、Gln、Phe、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trpまたはいずれかの非天然芳香族アミノ酸；Xaa₁₂はGlu、Gla、Gln、Asn、Asp、Pro、ヒドロキシ-Pro、Ser、Gly、Thr、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Phe、His、ハロ-His、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Leu、Met、Gly、Ala、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₃はHis、ハロ-His、Asn、Thr、Ser、Ile、Val、Leu、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₄はSer、Thr、Ala、Gln、Pro、ヒドロキシ-Pro、Gly、Ile、Leu、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₅はAsn、Glu、Gla、Asp、Gly、His、ハロ-His、Ala、Leu、Gln、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₆はMet、Ile、Thr、Ser、Val、Leu、Pro、ヒドロキシ-Pro、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyr、いずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸、Glu、Gla、Ala、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₇はデス-Xaa₁₇、Gly、Asp、Asn、Ala、Ile、Leu、Ser、Thr、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₈はデス-Xaa₁₈、Gly、Glu、Gla、Gln、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trp、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₉はデス-Xaa₁₉、Ser

、Thr、Val、Ile、Ala、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₀はDes-Xaa₂₀、Val、Asp、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₁はDes-Xaa₂₁、Asn、Proまたはヒドロキシ-Pro；Xaa₂₂はDes-Xaa₂₂、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₃はDes-Xaa₂₃、SerまたはThr；Xaa₂₄はDes-Xaa₂₄、Leu、IleまたはValであって；C末端には遊離カルボキシリ基またはアミド基が含まれるが、但し(a)Xaa₁がDes-Xaa₁、Xaa₂がDes-Xaa₂、Xaa₃がDes-Xaa₃、Xaa₄がDes-Xaa₄、Xaa₆がSer、Xaa₇がHis、Xaa₈がPro、Xaa₉がAla、Xaa₁₀がSer、Xaa₁₁がVal、Xaa₁₂がAsn、Xaa₁₃がAsn、Xaa₁₄がPro、Xaa₁₅がAsp、Xaa₁₆がIle、Xaa₁₇がDes-Xaa₁₇、Xaa₁₈がDes-Xaa₁₈、Xaa₁₉がDes-Xaa₁₉、Xaa₂₀がDes-Xaa₂₀、Xaa₂₁がDes-Xaa₂₁、Xaa₂₂がDes-Xaa₂₂、Xaa₂₃がDes-Xaa₂₃およびXaa₂₄がDes-Xaa₂₄である場合、Xaa₅はGlyとならない]を有する単離された-コノトキシン・ペプチド。

【請求項21】 以下の

【化7】

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Leu-Xaa₁-His-Ser-Asn-Met-Cys

(配列番号: 22) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-Arg-Gln-Asn-Asn-Ala-Xaa₁-Xaa₄-Cys-Arg

(配列番号: 23) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 24) ;

Xaa₅-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 25) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Asp

(配列番号: 26) ;

Xaa₅-Arg-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 27) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Gly-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 28) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Thr-Cys-Arg

(配列番号: 29) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Val-Cys-Arg

(配列番号: 30) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Ile-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 31) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

Arg-Arg-Arg (配列番号: 32) ;

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ala-Val-Asn-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys

(配列番号: 33) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Val-Asn-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys

(配列番号: 34) ;

【化8】

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys

(配列番号: 35) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Gly-Xaa₂-Thr-Gln-Xaa₁-Xaa₅-Cys-Arg-

Xaa₁-Ser (配列番号: 36) ;

Xaa₅-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Xaa₅-Xaa₁-Phe-Cys-Arg-Gln

(配列番号: 37) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Xaa₅-Xaa₁-Phe-Cys-Arg-Gln

(配列番号: 38) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Ala-Met-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Xaa₄-Cys

(配列番号: 39) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Phe-Leu-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Xaa₄-Cys

(配列番号: 40) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Ile-Ala-Xaa₂-Asn-Xaa₅-His-Met-Cys-Gly

(配列番号: 41) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa₅-His-Val-Cys-Arg-Gln

(配列番号: 43) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Arg-Xaa₅-Ala-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Leu-Cys

(配列番号: 44) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Val-Xaa₁-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-Arg-

Arg-Arg-Arg (配列番号: 45) ;

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Phe-Xaa₅-Ala-Cys-Arg-Xaa₂-Xaa₅-Arg-Xaa₅-Xaa₁-Met-Cys-

Gly (配列番号: 46) ;

Xaa₅-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Asn-Ser-Ser-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-

Gly (配列番号: 47) ;

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Asn-Val-Gly-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-

Gly (配列番号: 48) ;

Xaa₅-Val-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Asn-Val-Gly-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Gly

(配列番号: 49) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Arg-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa₁-Asp-Leu-Cys

(配列番号：50)；

Xaa₅-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Leu-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号：51)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Phe-Asp-Cys-Arg-Met-Met-Phe-Xaa₅-Xaa₁-Met-Cys-Gly-Xaa₃-Arg (配列番号：52)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Phe-Ala-Ala-Cys-Arg-Xaa₂-Xaa₄-Arg-Xaa₅-Xaa₁-Met-Cys-Gly (配列番号：53)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Phe-His-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₄-Ile-Asn-Leu-Leu-Xaa₁-Met-Cys-Arg-Gln-Arg (配列番号：54)；

Ser-Ala-Thr-Cys-Cys-Asn-Xaa₄-Xaa₅-Cys-Xaa₄-Xaa₁-Thr-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₁-Ser-Cys-Leu (配列番号：55)；

Ala-Cys-Cys-Ala-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Phe-Xaa₁-Ala-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₁-Arg-Cys-Leu (配列番号：56)；

Asn-Ala-Xaa₁-Cys-Cys-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Xaa₄-Xaa₁-Ala-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Leu (配列番号：57)；

Xaa₁-Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Ala-Xaa₁-His-Gln-Xaa₁-Leu-Cys-Ala-Arg-Arg-Arg (配列番号：170)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Leu-Xaa₁-His-Ser-Asn-Leu-Cys

7(配列番号：171)；

Xaa₁-Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Val-Xaa₁-His-Gln-Xaa₁-Leu-Cys-Ala-Arg-Arg-Arg (配列番号：172)；

Xaa₆-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Leu-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys (配列番号：173)；

Xaa₅-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Asn-Ser-Thr-His-Xaa₁-Xaa₁-Leu-Cys-Gly (配列番号：174)；

Leu-Asn-Cys-Cys-Met-Ile-Xaa₅-Xaa₁-Cys-Xaa₃-Xaa₂-Xaa₄-Gly-Asp-Arg-Cys-Ser-Xaa₁-Val-Arg (配列番号：175)；

Ala-Phe-Gly-Cys-Cys-Asp-Leu-Ile-Xaa₅-Cys-Leu-Xaa₁-Arg-Xaa₄-Gly-Asn-Arg-Cys-Asn-Xaa₁-Val-His (配列番号：176)；

Leu-Gly-Cys-Cys-Asn-Val-Thr-Xaa₅-Cys-Xaa₃-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₄-Gly-Asp-Xaa₂-Cys-Asn-Xaa₁-Val-Arg (配列番号：177)；

【化10】

Asp-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Arg-Val-Asn-Asn-Xaa₅-His-Val-Cys-Arg-Arg-Arg (配列番号：178)；

Leu-Asn-Cys-Cys-Ser-Ile-Xaa₅-Gly-Cys-Xaa₃-Asn-Xaa₁-Xaa₄-Xaa₂-Asp-Arg-Cys-Ser-Xaa₂-Val-Arg (配列番号：179)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₄-Phe-Asn-Asn-Xaa₅-Gln-Met-Cys-Arg (配列番号：180)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Asn-Leu-Asn-Asn-Xaa₅-Gln-Met-Cys-Arg (配列番号：181)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Xaa₄-Ala-Asn-Asn-Gln-Ala-Xaa₄-Cys-Asn (配列番号：182)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Val-Thr-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys (配列番号：183)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Val-Xaa₁-His-Gln-Asp-Leu-Cys-Asp (配列番号：184)；

Val-Ser-Cys-Cys-Val-Val-Arg-Xaa₅-Cys-Xaa₃-Ile-Arg-Xaa₄-Gln-Xaa₁-Xaa₁-Cys-Leu-Xaa₁-Ala-Asp-Xaa₅-Arg-Thr-Leu (配列番号：185)；

Xaa₆-Asn-Cys-Cys-Ser-Ile-Xaa₅-Gly-Cys-Xaa₃-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₄-Gly-Asp-Xaa₂-Cys-Ser-Xaa₁-Val-Arg (配列番号：186)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Leu-Xaa₁-His-Xaa₅-Asn-Ala-Cys (配列番号：187)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Ile-Cys-Xaa₄-Phe-Asn-Asn-Xaa₅-Arg-Ile-Cys-Arg (配列番号：188)；

Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Gln-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Arg-Xaa₃-Xaa₂-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-Ser (配列番号：189)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Gln-His-Ile-Cys (配列番号：190)；

Gly-Cys-Cys-Ala-Val-Xaa₅-Ser-Cys-Arg-Leu-Arg-Asn-Xaa₅-Asp-Leu-Cys-Gly-Gly (配列番号：191)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa₅-His-Ile-Cys (配列番号：192)；

Thr-Xaa₅-Xaa₁-Xaa₁-Cys-Cys-Xaa₅-Asn-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Phe-Ala-Thr-Asn-Ser-Asp-Ile-Cys-Gly (配列番号：193)；

Asp-Ala-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₁-Arg-Cys-Ser-Gly-Xaa₂-His-Gln-Asp-Leu-Cys

(配列番号: 194) ;

Xaa₁-Asp-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₂-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Leu-Cys

(配列番号: 195) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Ala-Cys-Ala-Gly-Ser-Asn-Ala-His-Ile-Cys

(配列番号: 196) ;

Xaa₁-Asp-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₂-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Met-Cys

(配列番号: 197) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa₄-His-Ile-Cys

(配列番号: 198) ;

Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa₃-Ser-Cys-Ser-Ile-His-Ile-Xaa₅-Xaa₄-Val-Cys-Asn

(配列番号: 199) ;

Thr-Asp-Ser-Xaa₁-Xaa₂-Cys-Cys-Leu-Asp-Ser-Arg-Cys-Ala-Gly-Gln-His-Gln-Asp-

Leu-Cys-Gly (配列番号: 200) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₃-Xaa₄-Cys-Xaa₅-Ala-Asn-Asn-Gln-Ala-Xaa₄-Cys-Asn

(配列番号: 201) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Ala-Cys-Ser-Val-Asn-Asn-Xaa₄-Asp-Ile-Cys

(配列番号: 202) ;

Gly-Xaa₂-Cys-Cys-Ile-Asn-Asp-Ala-Cys-Arg-Ser-Xaa₂-His-Xaa₅-Gln-Xaa₄-Cys-Ser

(配列番号: 203) ;

Gly-Cys-Cys-Xaa₄-Asn-Ile-Ala-Cys-Arg-Ile-Asn-Asn-Xaa₅-Arg-Xaa₄-Cys-Arg

(配列番号: 204) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Val-Cys-Arg-Phe-Asn-Xaa₄-Xaa₅-Xaa₂-Xaa₄-Cys-Gly

(配列番号: 205) ;

Asp-Xaa₁-Cys-Cys-Ala-Ser-Xaa₃-Xaa₄-Cys-Arg-Leu-Asn-Asn-Xaa₅-Xaa₄-Val-Cys-

His (配列番号: 206) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₃-Val-Cys-Xaa₅-Gln-Asn-Asn-Ala-Xaa₁-Xaa₄-Cys-Arg-

Xaa₂-Ser (配列番号: 207) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Xaa₄-Cys-Ala-Gln-Asn-Asn-Gln-Asp-Xaa₄-Cys

(配列番号: 208) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₃-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Arg-Xaa₁-Xaa₄-Cys-Arg-

Xaa₂-Ser (配列番号: 209) ;

Asp-Xaa₅-Cys-Cys-Ser-Xaa₄-Xaa₅-Asp-Cys-Gly-Ala-Asn-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Gly (配列番号: 210) ;

Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Gln-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Arg-Xaa₃-Xaa₂-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-Ser (配列番号: 211) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa₅-His-Ile-Cys (配列番号: 212) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Ser-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa₅-Asp-Xaa₄-Cys (配列番号: 213) ;

Xaa₁-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Met-Cys-Arg (配列番号: 214) ;

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-His-Leu-Xaa₁-Met-Cys (配列番号: 215) ;

Arg-Asp-Xaa₅-Cys-Cys-Phe-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa₅-Gln-Ile-Cys (配列番号: 216) ;

Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Ser-Cys-Xaa₁-Arg-Leu-His-Ser-Leu-Ala-Cys-Thr-Gly-Ile-Val-Asn-Arg (配列番号: 217) ;

Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-Asn-Ile-Arg-Phe-Cys-Gly (配列番号: 218) ;

Asp-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa₅-Arg-Cys-His-Gly-Asn-Asn-Arg-Asp-His-Cys-Ala (配列番号: 219) ;

Asp-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Leu-Cys-Arg-Leu-Phe-Val-Xaa₅-Gly-Leu-Cys-Ile (配列番号: 220) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₂-Val-Arg-Xaa₄-Xaa₅-Asp-Leu-Cys-Arg (配列番号: 221) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa₅-His-Ile-Cys (配列番号: 222) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Xaa₂-Val-Arg-Xaa₄-Ser-Asp-Met-Cys (配列番号: 223) ;

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Xaa₂-Val-His-Phe-Xaa₅-His-Ser-Cys (配列番号: 224) ;

Val-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Val-Cys-His-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Leu-Cys-Arg-Arg-Arg (配列番号: 225) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Val-Cys-Asn-Leu-Ser-Asn-Xaa₅-Gln-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 226) ;

Xaa₆-Xaa₁-Cys-Cys-Ser-His-Xaa₅-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa₅-Xaa₁-Ile-Cys-Arg

(配列番号: 227) ;

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-His-Ile-Arg-Phe-Cys-Gly

(配列番号: 228) ;

Asp-Cys-Cys-Asp-Asp-Xaa₅-Ala-Cys-Thr-Val-Asn-Asn-Xaa₅-Gly-Leu-Cys-Thr

(配列番号: 229) ; および

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa₅-Xaa₅-Cys-Ile-Ala-Xaa₂-Asn-Xaa₅-His-Met-Cys-Gly-

Gly-Arg-Arg (配列番号: 230) ;

[式中、Xaa₁ は Glu または -カルボキシ-Glu (Gla) ; Xaa₂ は Lys 、 N - メチル - Lys 、 N,N - ジメチル - Lys または N,N,N - トリメチル - Lys ; Xaa₃ は Trp (D もしくは L) 、 ハロ - Trp または ネオ - Trp ; Xaa₄ は Tyr 、 ノル - Tyr 、 モノ - ハロ - Tyr 、 ジ - ハロ - Tyr 、 O - スルホ - Tyr 、 O - ホスホ - Tyr または ニトロ - Tyr ; および、 Xaa₅ は Pro または ヒドロキシ - Pro ; Xaa₆ は Glu または ピロ - Glu であって ; C 末端にはカルボキシルまたはアミド基が含まれる]よりなる群から選択される一般式 III で示される 単離された - コノトキシン・ペプチドまたはその誘導体。

【請求項 22】 Xaa₂ が Lys である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 23】 Xaa₁ が Glu である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 24】 Xaa₃ が Trp である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 25】 Xaa₄ が Tyr である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 26】 Xaa₄ がモノ - ヨード - Tyr である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 27】 Xaa₄ がジ - ヨード - Tyr である請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 28】 O - グリカン、 S - グリカンまたは N - グリカンを含むように修飾された請求項 20 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 29】 O - グリカン、 S - グリカンまたは N - グリカンを含むように修飾された請求項 21 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 30】 以下の

【化 14】

Cys-Cys-Thr-Ile-Xaa₅-Ser-Cys-Xaa₄-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₂-Ile-Xaa₂-Ala-Cys-Val-

Phe (配列番号: 231) および

Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa₅-Ala-Cys-Ser-Gly-Ser-Ser-Xaa₂-Asp-Ala-Xaa₅-Ser-Cys

(配列番号: 232) ;

[式中、Xaa₁ は Glu または -カルボキシ-Glu (Gla) ; Xaa₂ は Lys 、 N - メチル - Lys 、 N,N - ジメチル - Lys または N,N,N - トリメチル - Lys

; X_{aa_4} は Tyr 、ノル- Tyr 、モノ- Ala - Tyr 、ジ- Ala - Tyr 、O-スルホ- Tyr 、O-ホスホ- Tyr またはニトロ- Tyr ; および、 X_{aa_5} は Pro またはヒドロキシ- Pro であって ; C 末端にはカルボキシルまたはアミド基が含まれる] よりなる群から選択される 単離された - コノトキシン・ペプチドまたはその誘導体。

【請求項 31】 X_{aa_2} が Lys である請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 32】 X_{aa_1} が Glu である請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 33】 X_{aa_4} が Tyr である請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 34】 X_{aa_4} がモノ- Yod - Tyr である請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 35】 X_{aa_4} がジ- Yod - Tyr である請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 36】 O-グリカン、S-グリカンまたはN-グリカンを含むように修飾された請求項 30 記載の 単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 37】 表 1 - 134 に掲載のアミノ酸配列の群から選択されるアミノ酸配列を含む - コノトキシン前駆体をコードする核酸を含む単離された核酸。

【請求項 38】 表 1 - 134 に掲載のヌクレオチド配列またはそれらの相補体の群から選択されるヌクレオチド配列を含む請求項 37 記載の核酸。

【請求項 39】 表 1 - 134 に掲載のアミノ酸配列の群から選択されるアミノ酸配列を含む 単離された - コノトキシン・タンパク質前駆体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

式中、 X_{aa_1} はデス- X_{aa_1} 、 Ser または Thr ; X_{aa_2} はデス- X_{aa_2} 、 Asp 、 Glu 、- カルボキシ- Glu (Gla)、 Asn 、 Ser または Thr ; X_{aa_3} はデス- X_{aa_3} 、 Ala 、 Gly 、 Asn 、 Ser 、 Thr 、 Pro 、ヒドロキシ- Pro 、 Arg 、オルニチン、ホモアルギニン、 Lys 、N-メチル- Lys 、N,N-ジメチル- Lys 、N,N,N-トリメチル- Lys またはいずれかの非天然塩基性アミノ酸 ; X_{aa_4} はデス- X_{aa_4} 、 Ala 、 Val 、 Leu 、 Ile 、 Gly 、 Glu 、 Gla 、 Gln 、 Asp 、 Asn 、 Phe 、 Pro 、ヒドロキシ- Pro またはいずれかの非天然芳香族アミノ酸 ; X_{aa_5} はデス- X_{aa_5} 、 Thr 、 Ser 、 Asp 、 Glu 、 Gla 、 Gln 、 Gly 、 Val 、 Asp 、 Asn 、 Ala 、 Pro 、ヒドロキシ- Pro 、 Arg 、オルニチン、ホモアルギニン、 Lys 、N-メチル- Lys 、N,N-ジメチル- Lys 、N,N,N-トリメチル- Lys またはいずれかの非天然塩基性アミノ酸 ; X_{aa_6} は Thr 、 Ser 、 Asp 、 Asn 、 Met 、 Val 、 Ala 、 Gly 、 Leu 、 Ile 、 Phe 、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、 Pro 、ヒドロキシ- Pro 、 Tyr 、ノル- Tyr 、モノ- Ala - Tyr 、ジ- Ala - Tyr 、O-スルホ- Tyr 、O-ホスホ- Tyr 、ニトロ- Tyr またはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸 ; X_{aa_7} は Ile 、 Leu 、 Val 、 Ser 、 Thr 、 Gln 、 Asn 、 Asp 、 Arg 、 His 、 Ala 、 Phe 、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、ホモアルギニン、オルニチン、 Lys 、N-メチル- Lys 、N,N-ジメチル- Lys 、N,N,N-トリメチル- Lys 、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、 Tyr 、ノル- Tyr 、モノ- Ala - Tyr 、ジ- Ala - Tyr 、O-スルホ- Tyr 、O-ホスホ- Tyr 、ニトロ- Tyr またはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸 ; X_{aa_8} は Pro 、ヒドロキシ- Pro 、 Ser 、 Thr 、 Ile 、 Asp 、 Leu 、 Val 、 Gly 、 Ala 、 Phe 、い

ずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₉はVal、Ala、Gly、Ile、Leu、Asp、Ser、Thr、Pro、ヒドロキシ-Pro、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₀はHis、ハロ-His、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Asn、Ala、Ser、Thr、Phe、Ile、Leu、Gly、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trp、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかのヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₁はLeu、Gln、Val、Ile、Gly、Met、Ala、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、Ser、Thr、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Asn、Glu、Gla、Gln、Phe、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trpまたはいずれかの非天然芳香族アミノ酸；Xaa₁₂はGlu、Gla、Gln、Asn、Asp、Pro、ヒドロキシ-Pro、Ser、Gly、Thr、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Phe、His、ハロ-His、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Leu、Met、Gly、Ala、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₃はHis、ハロ-His、Asn、Thr、Ser、Ile、Val、Leu、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₄はSer、Thr、Ala、Gln、Pro、ヒドロキシ-Pro、Gly、Ile、Leu、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₅はAsn、Glu、Gla、Asp、Gly、His、ハロ-His、Ala、Leu、Gln、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyrまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；Xaa₁₆はMet、Ile、Thr、Ser、Val、Leu、Pro、ヒドロキシ-Pro、Phe、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyr、いずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸、Glu、Gla、Ala、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₇はデス-Xaa₁₇、Gly、Asp、Asn、Ala、Ile、Leu、Ser、Thr、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₈はデス-Xaa₁₈、Gly、Glu、Gla、Gln、Trp(DもしくはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trp、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₁₉はデス-Xaa₁₉、Ser、

Thr、Val、Ile、Ala、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₀はデス-Xaa₂₀、Val、Asp、His、ハロ-His、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₁はデス-Xaa₂₁、Asn、Proまたはヒドロキシ-Pro；Xaa₂₂はデス-Xaa₂₂、Arg、オルニチン、ホモアルギニン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lysまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；Xaa₂₃はデス-Xaa₂₃、SerまたはThr；Xaa₂₄はデス-Xaa₂₄、Leu、IleまたはVal；但し(a) Xaa₁がデス-Xaa₁、Xaa₂がデス-Xaa₂、Xaa₃がデス-Xaa₃、Xaa₄がデス-Xaa₄、Xaa₆がSer、Xaa₇がHis、Xaa₈がPro、Xaa₉がAla、Xaa₁₀がSer、Xaa₁₁がVal、Xaa₁₂がAsn、Xaa₁₃がAsn、Xaa₁₄がPro、Xaa₁₅がAsp、Xaa₁₆がIle、Xaa₁₇がデス-Xaa₁₇、Xaa₁₈がデス-Xaa₁₈、Xaa₁₉がデス-Xaa₁₉、Xaa₂₀がデス-Xaa₂₀、Xaa₂₁がデス-Xaa₂₁、Xaa₂₂がデス-Xaa₂₂、Xaa₂₃がデス-Xaa₂₃およびXaa₂₄がデス-Xaa₂₄である場合、Xaa₅はGlyとならない。C末端には、遊離カルボキシル基またはアミド基が含まれてもよい。ハロは好ましくは臭素、塩素またはヨウ素であり、より好ましくはHisに対してはヨウ素であって、Trpに対しては臭素である。Cys残基はDまたはL立体配座で存在し得、所望によりホモシステイン(DもしくはL)で置換されていてもよい。 Tyr残基は3-ヒドロキシルまたは2-ヒドロキシル異性体ならびに対応するO-スルホ-およびO-ホスホ-誘導体で置換されていてもよい。酸性アミノ酸残基は、いずれかの合成酸性バイオアイソテリック・アミノ酸代理物、例えばGlyおよびAlaのテトラゾール誘導体で置換されていてもよい。