

【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 1 2 N 15/09 (2006.01)**

**C 0 7 K 4/12 (2006.01)**

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 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】

$Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3-Xaa_4-Xaa_5-Cys-Cys-Xaa_6-Xaa_7-Xaa_8-Xaa_9-Cys-Xaa_{10}-$

$Xaa_{11}-Xaa_{12}-Cys-Xaa_{13}$  (配列番号：1)

[式中、 $Xaa_1$  はデス -  $Xaa_1$ 、Ile、LeuまたはVal； $Xaa_2$  はデス -  $Xaa_2$ 、AlaまたはGly； $Xaa_3$  はデス -  $Xaa_3$ 、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； $Xaa_4$  はデス -  $Xaa_4$ 、Asp、Phe、Gly、Ala、Glu、 $\gamma$ -カルボキシ - Glu(Gla)またはいずれかの非天然芳香族アミノ酸； $Xaa_5$  はGlu、Gla、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； $Xaa_6$  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； $Xaa_7$  はAsp、Glu、Gla、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； $Xaa_8$  はSer、Thr、Asn、Ala、Gly、His、ハロ - His、Proまたはヒドロキシ - Pro； $Xaa_9$  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； $Xaa_{10}$  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； $Xaa_{11}$  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、L y s、N - メチル - L y s、N, N - ジメチル - L y s、N, N, N - トリメチル - L y s、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；X a a<sub>12</sub> はA s n、H i s、ハロ - H i s、I l e、L e u、V a l、G l n、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N, N - ジメチル - L y s、N, N, N - トリメチル - L y sまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；X a a<sub>13</sub> はデス - X a a<sub>13</sub>、V a l、I l e、L e u、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N, N - ジメチル - L y s、N, N, N - トリメチル - L y s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-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Arg-Cys-Arg (配列番号 :9);  
 Asp-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asp-Ser-Arg-Cys-Gly-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Cys-Leu (配列番号 :4);  
 Ala-Cys-Cys-Ser-Asp-Arg-Arg-Cys-Arg-Xaa<sub>3</sub>-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-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Cys-Arg-Arg-His-Ala-Cys-Thr-Leu-Ile-Cys (配列番号 :7);  
 Asp-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Cys-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Thr-Leu-Ile-Cys (配列番号 :8);  
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Ala-Xaa<sub>3</sub>-Arg-Cys (配列番号 :10);  
 Ile-Ala-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Ile-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Cys-Asn-His-Xaa<sub>2</sub>-Cys-Val  
 (配列番号 :11); および  
 Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Xaa<sub>2</sub>-His-Gln-Cys (配列番号 :12),

[式中、X a a<sub>1</sub> はG l uまたは - カルボキシ - G l u ( G l a )；X a a<sub>2</sub> はL y s、N - メチル - L y s、N, N - ジメチル - L y sまたはN, N, N - トリメチル - L y s；X a a<sub>3</sub> はT r p ( DもしくはL )、ハロ - T r pまたはネオ - T r p；X a a<sub>4</sub> はT y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y rまたはニトロ - T y r；および、X a a<sub>5</sub> はP r oまたはヒドロキシ - P r o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】 X a a<sub>1</sub> がG l u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】 X a a<sub>2</sub> がL y s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】 X a a<sub>4</sub> がT y r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】 X a a<sub>4</sub> がモノ - ヨード - T y r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】 X a a<sub>4</sub> がジ - ヨード - T y r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 I I：

【化 3】

Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Cys-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>6</sub>-Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Cys-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-  
 Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Cys-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>(配列番号 : 2)

[式中、X a a<sub>1</sub> はデス - X a a<sub>1</sub>、A s p、G l uまたは - カルボキシ - G l u ( G

1 a) ; Xaa<sub>2</sub> はデス - Xaa<sub>2</sub>、Gln、Ala、Asp、Glu、Gla ; Xaa<sub>3</sub> はデス - Xaa<sub>3</sub>、Gly、Ala、Asp、Glu、Gla、Pro または ヒドロキシ - Pro ; Xaa<sub>4</sub> はデス - Xaa<sub>4</sub>、Gly、Glu、Gla、Gln、Asp、Asn、Pro または ヒドロキシ - Pro ; Xaa<sub>5</sub> は Ser、Thr、Gly、Glu、Gla、Asn、Trp (D もしくは L)、ネオ - Trp、ハロ - Trp、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 ; Xaa<sub>6</sub> は Asp、Asn、His、ハロ - His、Thr、Ser、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 ; Xaa<sub>7</sub> は Pro または ヒドロキシ - Pro ; Xaa<sub>8</sub> は Ala、Ser、Thr、Asp、Val、Ile、Pro、ヒドロキシ - Pro、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 ; Xaa<sub>9</sub> は Gly、Ile、Leu、Val、Ala、Thr、Ser、Pro、ヒドロキシ - Pro、Phe、Trp (D もしくは L)、ネオ - Trp、ハロ - Trp、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 または いずれかの非天然芳香族アミノ酸 ; Xaa<sub>10</sub> は Ala、Asn、Phe、Pro、ヒドロキシ - Pro、Glu、Gla、Gln、His、ハロ - His、Val、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 ; Xaa<sub>11</sub> は Thr、Ser、His、ハロ - His、Leu、Ile、Val、Asn、Met、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、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 ; Xaa<sub>12</sub> は Asn、Pro、ヒドロキシ - Pro、Gln、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、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 ; Xaa<sub>13</sub> は デス - Xaa<sub>13</sub>、Gly、Thr、Ser、Pro、ヒドロキシ - Pro、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 ; Xaa<sub>14</sub> は デス - Xaa<sub>14</sub>、Ile、Val、Asp、Leu、Phe、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 ; Xaa<sub>15</sub> は デス - Xaa<sub>15</sub>、Gly、Ala、Met、Ser、Thr、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 ; Xaa<sub>16</sub> は デス - Xaa<sub>16</sub>、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 ; Xaa<sub>17</sub> は デス - Xaa<sub>17</sub>、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

ル - L y s 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 - コノトキシシン・ペプチド。

【請求項 11】 以下の

【化 4】

Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Gln-Thr-Xaa<sub>3</sub>-Gly-Cys-Arg (配列番号：13)；  
 Cys-Cys-Xaa<sub>1</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Arg-His-Thr-Gln-Gly-Cys (配列番号：14)；  
 Gly-Cys-Cys-Xaa<sub>3</sub>-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Gly-Arg-His-Xaa<sub>4</sub>-Cys (配列番号：15)；  
 Ala-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Val-Xaa<sub>2</sub>-His-Arg-Cys (配列番号：16)；  
 Ala-Xaa<sub>3</sub>-Gly-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Val-Xaa<sub>2</sub>-His-Arg-Cys (配列番号：17)；  
 Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Val-Xaa<sub>2</sub>-His-Arg-Cys (配列番号：18)；  
 Asp-Xaa<sub>1</sub>-Asn-Cys-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ser-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Arg-Xaa<sub>3</sub>-Arg-Cys-Thr  
 (配列番号：19)；  
 Gly-Cys-Cys-Ser-Thr-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ala-Val-Leu-Xaa<sub>4</sub>-Cys (配列番号：20)；  
 Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys-Thr-Ser-His-Ser-Cys (配列番号：21)；  
 Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ala-His-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys-Arg  
 (配列番号：42)；  
 Gly-Cys-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub> (配列番号：154)；  
 Xaa<sub>6</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Gly-Cys-Cys-Arg-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Gly-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Arg-Cys (配列番号：155)；

【化 5】

Cys-Cys-Ala-Asp-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys-Arg-Phe-Arg-Xaa<sub>3</sub>-Gly-Cys (配列番号：156)；  
 Gly-Cys-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ser-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Ser-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>  
 (配列番号：157)；  
 Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Thr-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Cys (配列番号：158)；  
 Cys-Cys-Ala-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Ile-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Thr-Xaa<sub>3</sub>-Gly-Cys (配列番号：159)；  
 Cys-Cys-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Thr-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Cys (配列番号：160)；  
 Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Cys (配列番号：161)；  
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ile-Ala-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Cys-Gly  
 (配列番号：162)；  
 Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Val-Cys-Ser-Ala-Met-Ser-Xaa<sub>3</sub>-Ile-Cys (配列番号：163)；  
 Gly-Cys-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Gly-Ala-Ser-Xaa<sub>2</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Cys (配列番号：164)；  
 Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Phe-Ala-Thr-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys (配列番号：165)；  
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Leu-Cys-Ala (配列番号：166)；  
 Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Phe-Cys-Ala (配列番号：167)；  
 Asp-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ser-Gln-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys-Met (配列番号：168)；  
 および  
 Asp-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Ala-His-Asn-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Asp-Cys-Arg (配列番号：169)；

[式中、Xaa<sub>1</sub> は G l u または - カルボキシ - G l u ( G l a )；Xaa<sub>2</sub> は L y s、N - メチル - L y s、N,N - ジメチル - L y s または N,N,N - トリメチル - L y s；Xaa<sub>3</sub> は T r p (D もしくは L)、ハロ - T r p または ネオ - T r p；Xaa<sub>4</sub> は T

y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y rまたはニトロ - T y r；および、X a a<sub>5</sub> はP r oまたはヒドロキシ - P r o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 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 1 2】 X a a<sub>2</sub> が L y sである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 3】 X a a<sub>1</sub> が G l uである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 4】 X a a<sub>3</sub> が T r pである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 5】 X a a<sub>4</sub> が T y rである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 6】 X a a<sub>4</sub> がモノ - ヨード - T y rである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 7】 X a a<sub>4</sub> がジ - ヨード - T y rである請求項 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 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 0 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 1 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 1 1 記載の単離された - コノトキシン・ペプチド。

【請求項 2 0】 一般式 I I I：

【化 6】

Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Cys-Xaa<sub>6</sub>-Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Cys-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-  
Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Cys-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Xaa<sub>24</sub> (配列番号：3)

[式中、X a a<sub>1</sub> はデス - X a a<sub>1</sub>、S e rまたはT h r；X a a<sub>2</sub> はデス - X a a<sub>2</sub>、A s p、G l u、- カルボキシ - G l u ( G l a)、A s n、S e rまたはT h r；X a a<sub>3</sub> はデス - X a a<sub>3</sub>、A l a、G l y、A s n、S e r、T h r、P r o、ヒドロキシ - P r o、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N、N - ジメチル - L y s、N、N、N - トリメチル - L y sまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；X a a<sub>4</sub> はデス - X a a<sub>4</sub>、A l a、V a l、L e u、I l e、G l y、G l u、G l a、G l n、A s p、A s n、P h e、P r o、ヒドロキシ - P r oまたはいずれかの非天然芳香族アミノ酸；X a a<sub>5</sub> はデス - X a a<sub>5</sub>、T h r、S e r、A s p、G l u、G l a、G l n、G l y、V a l、A s p、A s n、A l a、P r o、ヒドロキシ - P r o、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N、N - ジメチル - L y s、N、N、N - トリメチル - L y sまたはいずれかの非天然塩基性アミノ酸；X a a<sub>6</sub> はT h r、S e r、A s p、A s n、M e t、V a l、A l a、G l y、L e u、I l e、P h e、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、P r o、ヒドロキシ - P r o、T y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y r、ニトロ - T y rまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；X a a<sub>7</sub> はI l e、L e u、V a l、S e r、T h r、G l n、A s n、A s p、A r g、H i s、ハロ - H i s、P h e、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、L y s、N - メチル - L y s、N、N - ジメチル - L y s、N、N、N - トリメチル - L y s、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、T y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y r、ニトロ - T y rまたはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸；X a a<sub>8</sub> はP r o、ヒドロキシ - P r o、S e r、T h r、I l e、A s p、L e u、V a l、G l y、A l a、P h e、

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；Xaa<sub>9</sub>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；Xaa<sub>10</sub>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；Xaa<sub>11</sub>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；Xaa<sub>12</sub>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；Xaa<sub>13</sub>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；Xaa<sub>14</sub>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；Xaa<sub>15</sub>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；Xaa<sub>16</sub>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；Xaa<sub>17</sub>はデス-Xaa<sub>17</sub>、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；Xaa<sub>18</sub>はデス-Xaa<sub>18</sub>、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；Xaa<sub>19</sub>はデス-Xaa<sub>19</sub>、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；Xaa<sub>20</sub>はDes-Xaa<sub>20</sub>、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；Xaa<sub>21</sub>はDes-Xaa<sub>21</sub>、Asn、Proまたはヒドロキシ-Pro；Xaa<sub>22</sub>はDes-Xaa<sub>22</sub>、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<sub>23</sub>はDes-Xaa<sub>23</sub>、SerまたはThr；Xaa<sub>24</sub>はDes-Xaa<sub>24</sub>、Leu、IleまたはVal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が、但し(a)Xaa<sub>1</sub>がDes-Xaa<sub>1</sub>、Xaa<sub>2</sub>がDes-Xaa<sub>2</sub>、Xaa<sub>3</sub>がDes-Xaa<sub>3</sub>、Xaa<sub>4</sub>がDes-Xaa<sub>4</sub>、Xaa<sub>6</sub>がSer、Xaa<sub>7</sub>がHis、Xaa<sub>8</sub>がPro、Xaa<sub>9</sub>がAla、Xaa<sub>10</sub>がSer、Xaa<sub>11</sub>がVal、Xaa<sub>12</sub>がAsn、Xaa<sub>13</sub>がAsn、Xaa<sub>14</sub>がPro、Xaa<sub>15</sub>がAsp、Xaa<sub>16</sub>がIle、Xaa<sub>17</sub>がDes-Xaa<sub>17</sub>、Xaa<sub>18</sub>がDes-Xaa<sub>18</sub>、Xaa<sub>19</sub>がDes-Xaa<sub>19</sub>、Xaa<sub>20</sub>がDes-Xaa<sub>20</sub>、Xaa<sub>21</sub>がDes-Xaa<sub>21</sub>、Xaa<sub>22</sub>がDes-Xaa<sub>22</sub>、Xaa<sub>23</sub>がDes-Xaa<sub>23</sub>およびXaa<sub>24</sub>がDes-Xaa<sub>24</sub>である場合、Xaa<sub>5</sub>はGlyとしない]を有する単離された -コノトキシシン・ペプチド。

【請求項21】 以下の

【化7】

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Leu-Xaa<sub>1</sub>-His-Ser-Asn-Met-Cys

(配列番号：22)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Arg-Gln-Asn-Asn-Ala-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Arg

(配列番号：23)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：24)；

Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：25)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Asp

(配列番号：26)；

Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：27)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Gly-Ile-Cys-Arg

(配列番号：28)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Thr-Cys-Arg

(配列番号：29)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Val-Cys-Arg

(配列番号：30)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Ile-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：31)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg-

Arg-Arg-Arg (配列番号：32)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Val-Asn-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys

(配列番号：33)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Val-Asn-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys

(配列番号：34)；

【化8】



Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys

(配列番号：35)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Ser-Gly-Xaa<sub>2</sub>-Thr-Gln-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Arg-

Xaa<sub>1</sub>-Ser (配列番号：36)；

Xaa<sub>5</sub>-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Phe-Cys-Arg-Gln

(配列番号：37)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Phe-Cys-Arg-Gln

(配列番号：38)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Ala-Met-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Xaa<sub>4</sub>-Cys

(配列番号：39)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Phe-Leu-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Xaa<sub>4</sub>-Cys

(配列番号：40)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Ile-Ala-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Met-Cys-Gly

(配列番号：41)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Val-Cys-Arg-Gln

(配列番号：43)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Leu-Cys

(配列番号：44)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Val-Xaa<sub>1</sub>-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Arg-

Arg-Arg-Arg (配列番号：45)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Phe-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Arg-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Met-Cys-

Gly (配列番号：46)；

Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Asn-Ser-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-

Gly (配列番号：47)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Asn-Val-Gly-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-

Gly (配列番号：48)；

Xaa<sub>6</sub>-Val-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Asn-Val-Gly-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Gly

(配列番号：49)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Ile-Ala-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Leu-Cys

(配列番号：50)；

Xaa<sub>5</sub>-Gln-Cys-Cys-Ser-His-Leu-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：51)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Phe-Asp-Cys-Arg-Met-Met-Phe-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Met-Cys-Gly-

Xaa<sub>3</sub>-Arg (配列番号：52)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Phe-Ala-Ala-Cys-Arg-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Met-Cys-

Gly (配列番号：53)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Phe-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Ile-Asn-Leu-Leu-Xaa<sub>1</sub>-Met-Cys-Arg-

Gln-Arg (配列番号：54)；

Ser-Ala-Thr-Cys-Cys-Asn-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Thr-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ser-

Cys-Leu (配列番号：55)；

Ala-Cys-Cys-Ala-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Phe-Xaa<sub>1</sub>-Ala-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Arg-Cys-Leu

(配列番号：56)；

Asn-Ala-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ala-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-

Ile-Cys-Leu (配列番号：57)；

Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Ala-Xaa<sub>1</sub>-His-Gln-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Ala-

Arg-Arg-Arg (配列番号：170)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Leu-Xaa<sub>1</sub>-His-Ser-Asn-Leu-Cys

7 (配列番号：171)；

Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Val-Xaa<sub>1</sub>-His-Gln-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Ala-

Arg-Arg-Arg (配列番号：172)；

Xaa<sub>6</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys

(配列番号：173)；

Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Asn-Ser-Thr-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-

Gly (配列番号：174)；

Leu-Asn-Cys-Cys-Met-Ile-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Asp-Arg-Cys-

Ser-Xaa<sub>1</sub>-Val-Arg (配列番号：175)；

Ala-Phe-Gly-Cys-Cys-Asp-Leu-Ile-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Leu-Xaa<sub>1</sub>-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Asn-Arg-

Cys-Asn-Xaa<sub>1</sub>-Val-His (配列番号：176)；

Leu-Gly-Cys-Cys-Asn-Val-Thr-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Asp-Xaa<sub>2</sub>-Cys-

Asn-Xaa<sub>1</sub>-Val-Arg (配列番号：177)；

【化10】

Asp-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Arg-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Val-Cys-Arg-Arg-Arg (配列番号: 178);

Leu-Asn-Cys-Cys-Ser-Ile-Xaa<sub>5</sub>-Gly-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Asn-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Asp-Arg-Cys-Ser-Xaa<sub>2</sub>-Val-Arg (配列番号: 179);

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Phe-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Gln-Met-Cys-Arg (配列番号: 180);

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Asn-Leu-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Gln-Met-Cys-Arg (配列番号: 181);

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Ala-Asn-Asn-Gln-Ala-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Asn (配列番号: 182);

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Val-Thr-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys (配列番号: 183);

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Val-Xaa<sub>1</sub>-His-Gln-Asp-Leu-Cys-Asp (配列番号: 184);

Val-Ser-Cys-Cys-Val-Val-Arg-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Ile-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Gln-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Leu-Xaa<sub>1</sub>-Ala-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Thr-Leu (配列番号: 185);

Xaa<sub>6</sub>-Asn-Cys-Cys-Ser-Ile-Xaa<sub>5</sub>-Gly-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Gly-Asp-Xaa<sub>2</sub>-Cys-Ser-Xaa<sub>1</sub>-Val-Arg (配列番号: 186);

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Leu-Xaa<sub>1</sub>-His-Xaa<sub>5</sub>-Asn-Ala-Cys (配列番号: 187);

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ile-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Phe-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Ile-Cys-Arg (配列番号: 188);

Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Gln-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Arg-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Ser (配列番号: 189);

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Gln-His-Ile-Cys (配列番号: 190);

Gly-Cys-Cys-Ala-Val-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys-Arg-Leu-Arg-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Leu-Cys-Gly-Gly (配列番号: 191);

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Ile-Cys (配列番号: 192);

Thr-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Xaa<sub>5</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Phe-Ala-Thr-Asn-Ser-Asp-Ile-Cys-Gly (配列番号: 193);

Asp-Ala-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Ser-Gly-Xaa<sub>2</sub>-His-Gln-Asp-Leu-Cys

(配列番号：194)；

Xaa<sub>1</sub>-Asp-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Leu-Cys

(配列番号：195)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Gly-Ser-Asn-Ala-His-Ile-Cys

(配列番号：196)；

Xaa<sub>1</sub>-Asp-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Met-Cys

(配列番号：197)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Ile-Cys

(配列番号：198)；

Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys-Ser-Ile-His-Ile-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Val-Cys-Asn

(配列番号：199)；

Thr-Asp-Ser-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>1</sub>-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-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Ala-Asn-Asn-Gln-Ala-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Asn

(配列番号：201)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Ile-Cys

(配列番号：202)；

Gly-Xaa<sub>2</sub>-Cys-Cys-Ile-Asn-Asp-Ala-Cys-Arg-Ser-Xaa<sub>2</sub>-His-Xaa<sub>5</sub>-Gln-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Ser

(配列番号：203)；

Gly-Cys-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Asn-Ile-Ala-Cys-Arg-Ile-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Arg

(配列番号：204)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Arg-Phe-Asn-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Gly

(配列番号：205)；

Asp-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ala-Ser-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Arg-Leu-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Val-Cys-

His (配列番号：206)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Gln-Asn-Asn-Ala-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Arg-

Xaa<sub>1</sub>-Ser (配列番号：207)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Ala-Gln-Asn-Asn-Gln-Asp-Xaa<sub>4</sub>-Cys

(配列番号：208)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Gly-Asn-Asn-Arg-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Cys-Arg-

Xaa<sub>1</sub>-Ser (配列番号：209)；

Asp-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Cys-Gly-Ala-Asn-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Gly (配列番号：210)；

Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Gln-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Arg-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>2</sub>-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Ser (配列番号：211)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ala-Gly-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Ile-Cys (配列番号：212)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Xaa<sub>4</sub>-Cys (配列番号：213)；

Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-Ser-Val-Gly-His-Gln-Asp-Met-Cys-Arg (配列番号：214)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-His-Leu-Xaa<sub>1</sub>-Met-Cys (配列番号：215)；

Arg-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Cys-Phe-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Gln-Ile-Cys (配列番号：216)；

Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys-Xaa<sub>3</sub>-Arg-Leu-His-Ser-Leu-Ala-Cys-Thr-Gly-Ile-Val-Asn-Arg (配列番号：217)；

Cys-Cys-Thr-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-Asn-Ile-Arg-Phe-Cys-Gly (配列番号：218)；

Asp-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Arg-Cys-His-Gly-Asn-Asn-Arg-Asp-His-Cys-Ala (配列番号：219)；

Asp-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Leu-Cys-Arg-Leu-Phe-Val-Xaa<sub>5</sub>-Gly-Leu-Cys-Ile (配列番号：220)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Val-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Asp-Leu-Cys-Arg (配列番号：221)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Ile-Cys (配列番号：222)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Val-Arg-Xaa<sub>4</sub>-Ser-Asp-Met-Cys (配列番号：223)；

Gly-Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Xaa<sub>2</sub>-Val-His-Phe-Xaa<sub>5</sub>-His-Ser-Cys (配列番号：224)；

Val-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-His-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Leu-Cys-Arg-Arg-Arg-Arg (配列番号：225)；

Gly-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Val-Cys-Asn-Leu-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Gln-Ile-Cys-Arg

(配列番号：226)；

Xaa<sub>6</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Cys-Cys-Ser-His-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Asn-Val-Asp-His-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Cys-Arg

(配列番号：227)；

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Leu-Val-Asn-His-Ile-Arg-Phe-Cys-Gly

(配列番号：228)；

Asp-Cys-Cys-Asp-Asp-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Thr-Val-Asn-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Gly-Leu-Cys-Thr

(配列番号：229)；および

Gly-Cys-Cys-Ser-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Cys-Ile-Ala-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Xaa<sub>5</sub>-His-Met-Cys-Gly-

Gly-Arg-Arg (配列番号：230)；

[式中、Xaa<sub>1</sub>はGluまたは -カルボキシ-Glu (Gla)；Xaa<sub>2</sub>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；Xaa<sub>3</sub>はTrp (DもしくはL)、ハロ-Trpまたはネオ-Trp；Xaa<sub>4</sub>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、Xaa<sub>5</sub>はProまたはヒドロキシ-Pro；Xaa<sub>6</sub>はGln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】 Xaa<sub>2</sub>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】 Xaa<sub>1</sub>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】 Xaa<sub>3</sub>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】 Xaa<sub>4</sub>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】 Xaa<sub>4</sub>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】 Xaa<sub>4</sub>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-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Ile-Xaa<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-

Phe (配列番号：231) および

Gly-Cys-Cys-Gly-Asn-Xaa<sub>5</sub>-Ala-Cys-Ser-Gly-Ser-Ser-Xaa<sub>2</sub>-Asp-Ala-Xaa<sub>5</sub>-Ser-Cys

(配列番号：232)；

[式中、Xaa<sub>1</sub>はGluまたは -カルボキシ-Glu (Gla)；Xaa<sub>2</sub>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 a a<sub>4</sub> は T y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y r または ニトロ - T y r ; および、X a a<sub>5</sub> は P r o または ヒドロキシ - P r o 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 a a<sub>2</sub> が L y s 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 a a<sub>1</sub> が G l u 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 a a<sub>4</sub> が T y r 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 a a<sub>4</sub> がモノ - ヨード - T y r 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 a a<sub>4</sub> がジ - ヨード - T y r 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 a a<sub>1</sub> はデス - X a a<sub>1</sub>、S e r または T h r ; X a a<sub>2</sub> はデス - X a a<sub>2</sub>、A s p、G l u、 - カルボキシ - G l u ( G l a )、A s n、S e r または T h r ; X a a<sub>3</sub> はデス - X a a<sub>3</sub>、A l a、G l y、A s n、S e r、T h r、P r o、ヒドロキシ - P r o、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N,N - ジメチル - L y s、N,N,N - トリメチル - L y s またはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; X a a<sub>4</sub> はデス - X a a<sub>4</sub>、A l a、V a l、L e u、I l e、G l y、G l u、G l a、G l n、A s p、A s n、P h e、P r o、ヒドロキシ - P r o またはいずれかの非天然芳香族アミノ酸; X a a<sub>5</sub> はデス - X a a<sub>5</sub>、T h r、S e r、A s p、G l u、G l a、G l n、G l y、V a l、A s p、A s n、A l a、P r o、ヒドロキシ - P r o、A r g、オルニチン、ホモアルギニン、L y s、N - メチル - L y s、N,N - ジメチル - L y s、N,N,N - トリメチル - L y s またはいずれかの非天然塩基性アミノ酸; X a a<sub>6</sub> は T h r、S e r、A s p、A s n、M e t、V a l、A l a、G l y、L e u、I l e、P h e、いずれかの非天然芳香族アミノ酸、P r o、ヒドロキシ - P r o、T y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y r、ニトロ - T y r またはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸; X a a<sub>7</sub> は I l e、L e u、V a l、S e r、T h r、G l n、A s n、A s p、A r g、H i s、ハロ - H i s、P h e、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、L y s、N - メチル - L y s、N,N - ジメチル - L y s、N,N,N - トリメチル - L y s、いずれかの非天然塩基性アミノ酸、T y r、ノル - T y r、モノ - ハロ - T y r、ジ - ハロ - T y r、O - スルホ - T y r、O - ホスホ - T y r、ニトロ - T y r またはいずれかの非天然ヒドロキシ含有アミノ酸; X a a<sub>8</sub> は P r o、ヒドロキシ - P r o、S e r、T h r、I l e、A s p、L e u、V a l、G l y、A l a、P h e、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；Xaa<sub>9</sub>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；Xaa<sub>10</sub>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；Xaa<sub>11</sub>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；Xaa<sub>12</sub>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；Xaa<sub>13</sub>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；Xaa<sub>14</sub>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；Xaa<sub>15</sub>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；Xaa<sub>16</sub>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；Xaa<sub>17</sub>はデス-Xaa<sub>17</sub>、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；Xaa<sub>18</sub>はデス-Xaa<sub>18</sub>、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；Xaa<sub>19</sub>はデス-Xaa<sub>19</sub>、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；Xaa<sub>20</sub>はDes-Xaa<sub>20</sub>、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；Xaa<sub>21</sub>はDes-Xaa<sub>21</sub>、Asn、Proまたはヒドロキシ-Pro；Xaa<sub>22</sub>はDes-Xaa<sub>22</sub>、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<sub>23</sub>はDes-Xaa<sub>23</sub>、SerまたはThr；Xaa<sub>24</sub>はDes-Xaa<sub>24</sub>、Leu、IleまたはVal；但し(a)Xaa<sub>1</sub>がDes-Xaa<sub>1</sub>、Xaa<sub>2</sub>がDes-Xaa<sub>2</sub>、Xaa<sub>3</sub>がDes-Xaa<sub>3</sub>、Xaa<sub>4</sub>がDes-Xaa<sub>4</sub>、Xaa<sub>6</sub>がSer、Xaa<sub>7</sub>がHis、Xaa<sub>8</sub>がPro、Xaa<sub>9</sub>がAla、Xaa<sub>10</sub>がSer、Xaa<sub>11</sub>がVal、Xaa<sub>12</sub>がAsn、Xaa<sub>13</sub>がAsn、Xaa<sub>14</sub>がPro、Xaa<sub>15</sub>がAsp、Xaa<sub>16</sub>がIle、Xaa<sub>17</sub>がDes-Xaa<sub>17</sub>、Xaa<sub>18</sub>がDes-Xaa<sub>18</sub>、Xaa<sub>19</sub>がDes-Xaa<sub>19</sub>、Xaa<sub>20</sub>がDes-Xaa<sub>20</sub>、Xaa<sub>21</sub>がDes-Xaa<sub>21</sub>、Xaa<sub>22</sub>がDes-Xaa<sub>22</sub>、Xaa<sub>23</sub>がDes-Xaa<sub>23</sub>およびXaa<sub>24</sub>がDes-Xaa<sub>24</sub>である場合、Xaa<sub>5</sub>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いてもよい。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のテトラゾリル誘導体で置換されていてもよい。