解説

読物企画

創薬におけるコンビナトリアルケミストリーの利用

岡 島 伸 之*

日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所

(平成 14 年 12 月 3 日受理)

Key words: combinatorial chemistry, HTS, fragment base screening.1. 医農薬リード探索における HTS と
コンビケムの役割

1997 年に筆者らによる国内最初のコンビケムに関する成書¹⁾が発刊されてから 5 年、この技術の適用領域は製薬、触媒、半導体、ポリマーへと拡大の一途を辿り、それに伴い、分析機器、ロボティクス、分析技術、インフォマティクス、データベースとそれに関するハードウェア/ソフトウェア等、周辺分野の相乗効果的な発展を促して学際横断的な研究分野となった。

さて、新しい医農薬を開発するためには、疾病・植物病害に関係する酵素や受容体などのターゲットに対して阻害活性（あるいは活性化作用）をもつ新規化合物を発見する必要がある。ターゲットに対する化合物の作用を検定するためには、ターゲットタンパクに対するアッセイ系を構築し、これを数十万、数百万もの化合物（ケミカルライブラリー）をスクリーニングできるフォーマットで自動処理できると都合がよい。こうして、ロボットを用いた医農薬リード化合物の探索法であるハイスループットスクリーニング (HTS) が、ターゲットタンパクの機能調節分子（アンタゴニストやアゴニスト）の常套的な探索同定手段となった。

海外ではこの種の技術は 1980 年代から芽生えたが、ロボットによるスクリーニングシステムを導入してもケミカルライブラリーが貧弱でロボットが威力を発揮できない問題が生じた。

1990 年代はじめに登場したコンビナトリアルケミストリー（コンビケム）は短時間に多数の化合物を合成できる技術として紹介され、HTS に供給する化合物の合成手段として創薬分野で脚光を浴びた。化合物の historical collec-

tion 不足に悩む会社にとっては願ってもない千載一遇の技術となった。

国内では 1990 年代後半に HTS とコンビケムはほぼ同時に導入された。生理活性物質の探索研究は大いにこの新たに登場したコンビケムの恩恵を受け、研究のパラダイムシフトが起こったとさえ言われている。本総説では、コンビケムおよびその周辺技術について概説し、技術の展望とその限界についても言及したい。

1.1. ケミカルライブラリーの多様性デザイン

コンビケムはリード探索の方法に大きなインパクトをもたらした。リード化合物にふさわしい化合物を短期間に多数合成すれば HTS でその生理活性を効果的に探索できる。こうした考えにのって医農薬会社もリード探索目的のケミカルライブラリーをコンビケムで拡張しようと試み、一方、コンビケムで合成された多数の化合物が市場に出回った。

しかし、コンビケムの手法に由来する本来的問題として、構造上の類縁化合物が多数合成される傾向があり、こうしたライブラリーからは必ずしも効率的なリード探索を行うことができないことが分かった。なぜなら活性発現に適した構造を多く含んでいる場合には多数の化合物がヒット化合物として同定できるが、そうでない場合にはヒット化合物の出現率がほとんど期待できないことにもなるからである。医農薬リードの源となるケミカルライブラリーは広範囲のスクリーニングに適用されるため多様な構造を有する化合物が収載されることが望ましい。したがってコンビケムによってリード探索用ライブラリーを合成する際には化学的な多様性を考慮してデザインし合成する必要性が生じた。

ここで化学的多様性とは何か、それをどのように定義し、評価するかが問題となった。これに関しては、まず化学構造の微小部分構造を分子記述子として取り扱い（いわゆる

* 〒569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1
E-mail: nobuyuki.a.okajima@ims.jti.co.jp

フィンガープリントと呼ばれるもの), この存否の分布をもとに計算する方法が考案された。その後, 構造のみならず物性に関する多様性も重要であると考えられるようになり, 医薬リードとして重要な指標となる溶解度や分配係数などの物理化学的性質も考慮して多様性を算出するようになってきた²⁾。今日, ケミカルライブラリーの多様性の評価法はほぼ確立したといえる。

1.2. 合成法の変遷

コンビ合成は合成手段により液相法と固相法, また合成の方法論によりプールスプリット法とパラレル法のそれぞれ二つに分けることができる(表 1)。液相法は溶液中での合成反応であり, 固相法とはポリスチレンビーズなどの固相樹脂上での合成反応である。液相法は適用可能な反応の種類が多い反面, 生成物の単離精製が煩雑である。一方, 固相法は適用可能な合成反応の種類が限られているが, 反応を完結させるために過剰に用いる試薬などは洗浄で除くことができるなど生成物の単離精製が容易である。

プールスプリット法は, 膨大な数の化合物を合成できる固相法に適した方法である。コンビ合成の黎明期にはプールスプリット法による膨大な数の化合物をライブラリーとして合成できることが, 驚嘆をもって受けとめられたが, この方法は混合物の合成法であることや, 適用可能な反応がかなり限定されること, ライブラリー合成にあたっては徹底的な合成検討が必要であることなど, 医薬のリード探索目的にはあまり適していないことがわかってきた。一方, パラレル法は基本的には多数の反応容器を並べて合成を行う方法であり, 実際には 96 穴マイクロタイタープレート型の反応容器などが開発されている。液相法および固相法によるパラレル合成法は, 生成物が単一化合物であること, 精製が可能であることなどメリットが大きくリードエボリューションやリード最適化での適用場面が非常に広がってきた。現在, 医薬のリード探索を目的とした中規模～大規模ライブラリー合成目的には固相合成によるパラレル合成を, リード最適化目的には液相合成によるパラレル合成を用いるのが主流であると考えられる。

表 1. コンビ合成の手法と特徴

	パラレル法	プール・スプリット法
固相合成法	生成物は単品 生成物の精製が可能 反応条件検討が個別に可能・比較的容易 適用できる反応数は限定的 合成件数は数百～数千 リード最適化に適している	生成物は混合物 生成物の精製は不可 反応条件検討を徹底的に要す 適用できる反応数は限定的 合成件数は数千～ リード探索に適している
液相合成法	生成物は単品 生成物の精製が可能 反応条件検討が個別に可能なので容易 適用できる反応数は多い 合成件数は数百～数千 リード最適化に適している	_____

1.3. 分析機器

固相合成した有機小分子の分析法として最も普及しているものは, 固相から切り出した化合物を分析 (off bead 分析) する方法である。切り出す手間がかかるとはいえ, 合成反応の進捗を最も明快地確認できるので最も頻繁に用いられている。機器としては MS が圧倒的に多い。その理由は, ①他の分析法に比較して感度が高く, 微量分析に適している, ②NMR に比べると劣るとはいえ情報量が豊富である, ③LC などの分離精製装置との連携に優れている, ④分析が容易で, かつ自動化が容易である, などコンビナトリアル科学で求められる必要要件をほぼ具備しているからである。

樹脂から化学的な処理により切り出した化合物は, 通常精製せずに分析されるが, この目的に MALDI 法と ESI 法が普及している。前者は試料の脱着とイオン化を 1 つのレーザーで行う方法であり TOF 分析計との組み合わせによる測定装置が普及している。後者は, 四重極アナライザーとの組み合わせによる測定装置が普及しており, LC などの分離精製装置との接続が可能でありイオン化がソフトである特徴を有している。

1.4. 自動化

コンビナトリアルケミストリーの黎明期にはコンビケムとロボット合成 (合成の自動化) が同一概念であるかのよう誤解されていた。昨今は自動化すべきプロセスとそうでないプロセスを, 化学者が十分に検討して効率化を図るようになってきており, コンビケムイコールロボット合成では決してない。コンビ合成されたライブラリーが, 生物活性評価に供試されて信頼できる結果を出すためにライブラリー化合物が一定水準の品質を保持することは非常に重要である。しかし, その一方, コンビ合成によるライブラリー構築において精製過程は最大のボトルネックでもある。ここでは特に精製過程の自動化について触れる。

HPLC による分取精製は自動化が可能であり広く普及しているが, 分取した多数のフラクションのどれが目的とするフラクションであるかを後から同定する作業は, 手間のかかるプロセスである。この問題点を回避するために LCMS による自動分取精製が考案された。つまり, 検出器に MS を用い, 目的化合物の分子量を検出するとフラクションコレクターに信号を送り, 目的化合物のみを分取できるのである。

実際には分析スケールの LCMS と分取スケールの LCMS をバルブで自動的に切り替える。これは, MS が破壊型検出器であるため, MS の後にフラクションコレクターを直接接続できないためである。そこでカラム分離後流路を二分し, ごく一部を MS へ残りの大部分をフラクションコレクターへと接続する。MS で目的とする分子量が検知された後にそのピークがフラクションコレクターに到達す

るよう流路を工夫したシステムが開発されており、これにより精製過程のボトルネックは解消し、自動精製による高品質のライブラリーが構築されるようになってきた。

コンビケム技術と連動して発展してきた技術としては、TentaGel などの樹脂に結合したままの有機化合物を測定できる MAS(Magic Angle Spinning)-NMR 技術が実用的なレベルに到達してきたのをはじめ、高分解能で短分離時間を実現することで分取のハイスループット化が可能な超臨界流体クロマトグラフィー (SFC=supercritical fluid chromatography) あるいは、LC-NMR など新たな技術が次々と実用化している。

1.5. コンビケムと HTS における情報管理—データベースの充実—

コンビケムの担当者は化合物のデザイン・合成・管理の一連のプロセスで従来の合成化学者よりも遥かに大量のデータを取り扱う。まず、合成デザインの段階で、入手可能なビルディングブロック試薬に関するデータを常に最新の状態に整理しておく必要があり、また実際に購入した試薬を目的別に管理することも大切である。コンビ合成の場合、合成予定化合物中の 1 試薬が納品されないだけでも、ライブラリー合成に支障をきたすから、このような一見些細と思われることが意外に重要である。

合成した化合物の分析は上述したとおり LCMS で行われる。これらのデータの管理、さらに化合物をスクリーニングに適したフォーマットでプレート化してその情報を管理することも必要である。コンビケム合成者が合成した化合物のみならず、メディシナルケミストが合成した化合物も含め、HTS にかけるすべての化合物は一元的に在庫管理されることが望ましい。ケミカルライブラリーの規模が数十万以上にも及ぶとそのデータベース管理だけでも膨大な仕事量となる。さらにランダムスクリーニング (スクリーニングロボットによる 1 次スクリーニング) でヒット化合物が選抜されると、2 次スクリーニング (再現性、用量依存性、特異性…などの各試験) を目的としたヒットプレート (ヒット化合物だけからなる別読みのプレート) を作成することになる。このようにコンビケムと HTS による創薬の場面では取り扱うデータポイント数が非常に多いことから情報管理技術を最大限に活用することが必要である。この体制が整っていないと多数の化合物を合成し、多数の化合物をスクリーニングしても一向に適切なリード化合物が適時的に同定されないということになってしまう。

1.6. データマイニング

1 つのスクリーニングを実施するとケミカルライブラリーの化合物数に相当する数の活性データが生み出される。リード化合物が選定されるまでには、高次スクリーニングやカウンターアッセイのデータなども発生するので 1 テーマのリード化合物が選抜されるまでには、のべ数十万～数十万

ものデータポイントが発生することになる。HTS 解析のような大規模のデータから真のリードに値する化合物を選抜するプロセスでは、データマイニングが適用される。データマイニングとは大規模かつ多次元なデータに潜む規則性を見つけ、有用な知見 (意味・特徴) を見つけだすことで、人工知能などで研究されてきた学習モデル、言語処理モデルなどにに基づき計算されるものである。Spotfire などのデータマイニングツールがこの目的に頻繁に利用されている^{3,4)}。データマイニングを行うことにより、構築したアッセイ系のクセやロボット操作上の問題点などが明らかになることも多い。すべてのアッセイが終了してから問題点が浮かび上がっても取り返しがつかないので、一部のスクリーニングが終了した段階で問題点を抽出してその後のスクリーニングに反映させることが重要である (図 1)。問題点の抽出やヒットする化合物の傾向予測、ヒット率の把握のためケミカルライブラリーのスモールコピーをプレスクリーニングして予備検討することも多い。

こうして医農薬リード探索の手段としての HTS が広く普及し、コンビケムが化合物を供給する手段として定着した。さらにデザイン、データ管理技術、データ解析技術が発展進歩してきた。1990 年代の状況に比べるとコンビケム・HTS 周辺技術は格段の進歩を遂げた。

2. 医農薬リード探索における課題

昨今、医農薬リード化合物として何がふさわしいのかが改めて議論されるようになってきた。ケミカルライブラリーに収載する化合物を選定する際、リード探索ライブラリーをコンビケムで合成する時のライブラリーデザインの際、HTS で選抜されたリード化合物に優先順位をつける際、そしてリード最適化合成研究の際のそれぞれにおいて医薬品・農薬として理想とすべき化合物の物性を明確にしこれを指標化しようとの動きがでてきた。何が医農薬として適当な構造であるか、何が医農薬として好まれる物性であるかを日ごろから議論しておくことの意義は大きいと考える。なぜなら、コンビケムは多数の化合物を一度に合成できることから、コンビケムによりリード探索ライブラリーを構築するとその影響はたちまちライブラリー全体に及ぶからである⁵⁻⁷⁾。また、リード最適化研究において、活性ばかりに関心を集中せず、物性の最適化にも関心が向けられるとも考えられるからである。

こうした議論が十分なされていないと、コンビケムと HTS によるリード探索は必ずしも、トータルとしての創薬プロセスをスピードアップできるとは限らないのである。

3. 医農薬リード探索におけるフォーカスト・スクリーニング (focused screening) について

“To find a needle in a haystack” (HTS) のプロセスはし

図1. Spotfireによるリードプロファイリングの実例

ばしば干草の山から針を探すと比喻される。無謀とも思われるこの作業をより効率的に実施するためには、「干草の山」をできるだけ小さくし、「針」が隠れている場所を絞り込む方法を開発すべきである。

つまり汎用のケミカルライブラリーからターゲットに対してヒット率が高まると考えられる（重みづけした）フォーカスト・ライブラリー（focused library）を、サブライブラリーとしてピックアップして、または合成してスクリーニングするほうが、コストパフォーマンスをあげられるとも考えられる。こうしたフォーカスト・ライブラリー作成にあたっては、化合物の類似構造検索やクラスタリング法（ライブラリーの diversity 解析で用いられる方法）、あるいは3次元データベース検索が活用できる。もちろんこの際に物性やドラッグライク性を考慮することは述べるまでもない。分子量や分子全体としての脂溶性のバランスを考慮することが不可欠である（図2）。

さらにあらかじめドラッグライク性の高いフラグメント（drug-specific）を準備しておきこれを用いて virtual library

を作製する CombiGen や、ターゲットタンパクの結合部位の中で適切な相互作用を有するような化合物群の構造を発生する方法論の開発（FlexX-C）も試みられている。後者は、ドッキングスタディに代わる手法として注目される^{8,10)}。

図2. 物性の in silico 予測

図 3. Affinity Selection Mass Spectrometry

フォーカスト・ライブラリーのデザインには、ケミカルジェネティクスの考え方を適用することが考えられる。ケミカルジェネティクスとは、小分子有機化合物を使って、系統的に蛋白質の機能を制御し、解析する考え方である¹²⁾。遺伝学の考え方を化学の分野に取り入れ、生体の機能と化合物の生理活性を系統的に理解する手法と言えよう。この手法をプロテアーゼのフォーカスト・ライブラリーデザインに適用してみよう。まず、ゲノム解析されたプロテアーゼを阻害剤結合部位の構造やアミノ酸配列によりマッピングする。クラスターごとに代表となるプロテアーゼについてHTSを行い、酵素阻害を示す化合物の構造と特異性に関する構造活性相関データを蓄積する。ついで、それぞれのプロテアーゼに対する特異性に応じて、化合物をプロットするとプロテアーゼマップは阻害剤マップに翻訳できる。プロテアーゼマップと阻害剤マップを対比することにより、任意のプロテアーゼに対するフォーカスト・ライブラリーが合成できると考えられる。すでにキナーゼやGPCRなどに対するフォーカスト・ライブラリー作成の試みが始まっている^{13,14)}。

4. Structure Base Screening について

4.1. 質量分析計によるスクリーニング

従来型のHTSでは選抜できないリード化合物を生物物理学的方法で探索しようとのあらたな動きがある。まず質量分析計によりタンパクなどの巨大分子にアフィニティを有する化合物をスクリーニングする方法としてASMS (Affinity Selection Mass Spectrometry) がある。供試化合物を混合物としてタンパクと相互作用させることができるのでスクリーニングのスループットが高められる。タンパクと相互作用させた後、アフィニティが高い化合物を低い化合物から分離 (bound/free 分離) し、これを質量分析計により同定する (図3)。アフィニティは高くとも溶解度が低い化合物が混合物中で反応系外へ除かれ false negative

になる。アフィニティが高くない化合物は bound/free 分離操作で結合が外れてしまう、タンパクの活性部位以外で非特異的に結合する化合物を除外することができない、などの問題点もあるが、他方で、いわゆるアロステリックな阻害剤を検出できる可能性もある^{15,16)}。

4.2. Structure Base のフラグメントスクリーニング

フラグメントスクリーニングとは、リード化合物となる通常のリガンドよりも小さな分子、例えば分子量が200~300前後程度の分子 (フラグメント分子) を対象にしたスクリーニングである。もちろん溶解度、分配係数を考慮して対象となる化合物を選抜することになるが、この分子量領域であれば問題が生じる化合物は比較的少ない¹⁷⁾。

当然、こうした小さな化合物とターゲットタンパクとの相互作用は通常は小さく (K_d =数十 μ M から数 mM 程度)、HTS のフォーマットでは検知不能である。かりに検知されても見捨てられ (見逃され) てしまうであろう。これまでに「医薬リード化合物」とよばれてきたものの中には、それが大きな分子であるゆえに強い結合活性を有していた (に過ぎない) 場合も少なくない。大きな分子であればあるほどターゲットタンパクとはそれだけ多くの相互作用点を持っており、その結果結合活性は強くなる。しかし、多くの相互作用は時に、不要な相互作用ともなり、これは副作用/薬害/毒性の原因となる場合がある。

ここに、フラグメント分子とタンパクとの弱い (が本質的な) 相互作用を X 線結晶構造解析や NMR など直接検知することの意義がある。

この手法によれば医薬リードとして不適切な非特異的な相互作用化合物を除外でき、ターゲットタンパクの活性部位との特異的相互作用 (極性相互作用や水素結合など) を有する化合物のみを選択的に選抜できる。こうして選抜されたリード化合物は、結合様式情報に基づき、活性・物性の向上を計ることができる。リード探索段階で重要なことはターゲットタンパクとの結合活性は小さくても、特異

図 4. Structure Base のフラグメントスクリーニングによる酵素阻害剤リードの探索

的な相互作用に基づく結合分子を選抜することである¹⁸⁻²⁰⁾。リード最適化プロセスでは、分子全体のバランスを考慮しながら、部位特異的相互作用を保持しつつ、それを向上させるための合理的な構造改変を行い、いたずらに分子サイズを大きくしたり、脂溶性にするなどの不合理な構造改変は避けるべきである。

フラグメントスクリーニングで探索された医薬品リードの最適化は、コンビケムによる structure base なフォーカスト・ライブラリーの合成で効率よく行われることは述べるまでもない。いったん合成条件が決まると、ビルディングブロックの変換による構造展開合成はコンビケムの最も得意とするところである。固相合成法により構造変換しやすい部位が活性の向上や物性の改善に関して決定的因子である場合は、リード最適化のスピードを一気に上げることが可能である。逆に、リード化合物の活性や物性の向上に重要な部分を固相法で構造改変できない場合は、液相法を組み合わせる策を検討する必要がある。

フラグメントスクリーニング法によるリード探索・最適化はすでに欧米の製薬会社や、バイオベンチャーではじめられておりその成果が発表されている²¹⁻²³⁾。

フラグメントスクリーニングの応用例としては、X線結晶構造解析にもとづいて SrcSH2 阻害剤をペプチドリガンド (pYEEINH₂) からノンペプチド化することに成功した研究が先駆的である。この研究過程において細胞透過性や化学的安定性の観点から phenyl phosphate 部分の改変が課題となった。Phenyl phosphate 自体がターゲット酵素に対して 300 μ M 程度の結合活性を有したので、ジカルボン酸などをフラグメント分子としてソーキング法による

structure based screening を行ったところ、aryl malonate 類縁体が選抜された (図 4)。実際これらは 200 μ M 前後の結合活性を示した。そこで、phenyl phosphate 部分を aryl malonate に置換した化合物を合成したところ数 nM の結合活性を有するリガンドを発見した。大変興味深いことに、SrcSH2 との水素結合様式は phenyl phosphate を有する化合物も aryl malonate に置換した化合物も基本的に同様であった。ここで用いられた手法は SAR by NMR になぞらえ、SAR by Crystallography ともよぶべき興味深いものである²⁴⁾。

医薬品開発のターゲットとされる kinase 等いわゆるジーンファミリータンパクには、生物学的機能は多岐にわたるが、よく保存された共通構造があり、この部分は co-factor 等の結合部位であることが知られている (図 5, Common Ligand Site)。他方、タンパクごとに構造を異にしてリガンドに対する結合特異性を示す部位 (図 5, Specificity Ligand Site) も存在する。Triad 社では、こうした 2 つのドメインを持つタンパクに結合する (bi-ligand) 化合物の探索に NMR を効果的に活用している。

まず、Common Ligand Site 結合リガンド (CLM) を co-factor 類似化合物群から in silico および実験的に探索し、それを「アンカー」として使い、Specificity Ligand Site に結合する化合物 (SL) とリンカーをデザインする。デザインされた「bi-ligand 化合物」は、コンビケムによるフォーカスト・ライブラリーとして合成し、スクリーニングにより結合活性と特異性の高い化合物を探索する。

これをさらに進化させたルート (2) では、フラグメントとなる化合物群から CLM と SL をそれぞれ NMR により同定し、さらに NMR でリンカーのデザインを行って両

図5. NMRを用いたフラグメントベーススクリーニングによる酵素阻害剤の探索

者を結合させることにより「bi-ligand 化合物」を発見することができる²⁵⁾。

一方, Hajduk らは, 酵素阻害剤のリード化合物をフラグメント化し, 溶解性や副作用発現の原因となる部分構造の代替分子を NMR によるフラグメントスクリーニングで選抜した。2000 化合物をスクリーニングして選抜されたフラグメント分子が, 目的とする部位の代替構造となり得ることを NMR および結合実験で確認した上で, 実際に置換した化合物を合成した。置換体は *in vitro* で酵素阻害活性を示したのみならず, *in vivo* でも有効性を示しかつ, 毒性や経口吸収性のプロファイルも改善された²⁶⁾。

5. 今後を展望して

医農薬リード探索の主流は当面は HTS とコンビケムの組合せであろうと考えられる。しかし, 一見, 合理的であると考えられたこの方法には多くの課題があることが明らかとなってきた。数十万もの化合物をロボット処理できるように構築されたアッセイ系には多くの問題点が潜んでいる。False positive/negative を生む要因を常に監視しながらスクリーニングを実施する重要性はどれだけ強調されても足りない。

他方, ポストゲノム時代の化学者のアプローチとしては, 多種多様な蛋白質の機能を制御する化合物を, 効率的に見出すことといえる。ケミカルジェネティクスを取り入れたフォーカスト・ライブラリーのデザインやフラグメント分子による structure based screening など, 作用メカニズムに沿ったリードの探索法は, ドラッグライクな「真の」医農薬リードを探索し, 最適化の正しい方向性を見極める手法としてますます重要となってきた。この種の方法論は, コンビケム技術により適度にスループットを改善することにより, HTS を補う創薬のキーテクノロジーとなること

が期待される。

引用文献

- 岡島伸之: コンビナトリアルケミストリー, コンビケム研究会編, 化学同人, 1997.
- J. S. Mason and M. A. Hermsmeier: *Curr. Opin. Chem. Biol.* **3**, 342-349 (1999).
- C. Ahlberg: *Drug Discov. Today* **4**, 370-376 (1999).
- S. F. Brown: *Fortune* August **13**, <http://www.spotfire.com> (2001).
- C. A. Lipinski: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **23**, 3-25 (1997).
- S. E. Campbell: *Clin. Sci.* **99**, 255-260 (2000).
- J. Xu and J. Stevenson: *Chem. Inf. Comput. Sci.* **40**, 1177-1187 (2000).
- R. Lahana: *Drug Discov. Today* **4**, 447-448 (1999).
- H.-G. Bohm, D. Banner and L. Weber: *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **13**, 51-56 (1999).
- M. Rarey and T. Lengauer: *Persp. Drug Disc. Des.* **20**, 63-81 (2000).
- G. Schneider and H.-G. Bohm: *Drug Discov. Today* **7**, 64-70 (2002).
- K. B. Sharpless: *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 1053-1057 (2002).
- 岡島伸之: *ファルマシア* **35**, 39-44 (1999).
- M. Murcko and P. Caron: *Drug Discov. Today* **7**, 583-564 (2002).
- S. Jindal and G. R. Lenz: *Drug Discovery and Design, Decision Resources* **20**, 1-13 (1998).
- G. R. Lenz, H. Nash and S. Jindal: *Drug Discov. Today* **5**, 145-146 (2000).
- C. A. Lepre: *Drug Discov. Today* **6**, 133-140 (2001).
- J. Fejzo: *Chem. Biol.* **6**, 755-769 (1999).
- V. L. Nienaber: *Nat. Biotechnol.* **28**, 1105-1106 (2000).
- R. Carr and H. Jhoti: *Drug Discov. Today* **7**, 522-527 (2002).
- R. Jack, J. Smith, H. Villar, D. Sem and S. Coutts: *Drug Discov. Today* **7**, s35 (2002).
- M. Pellecchia, D. Meininger, Q. Dong, E. Chang, R. Jack and D. Sem: *J. Biomol. NMR* **22**, 165-173 (2002).
- T. L. Blundell, H. Jhoti and C. Abell: *Nature Reviews* **1**, 45-54 (2002).
- D. Lesuisse, G. Lange, P. Deprez, D. Benard, B. Schoot, G.

- Delettre, J.-P. Marquette, P. Broto, V. Jean-Baptiste, P. Bichet, E. Sarubbi and E. Mandine: *J. Med. Chem.* **45**, 2379-2387 (2002).
- 25) M. Pellecchia, D. Sem and K. Wuthrich: *Nature Reviews* **1**, 211-219 (2002).
- 26) P. J. Hajduk, A. Gomtsyan, S. Didomenico, M. Cowart, E. Bayburt, L. Solomon, J. Severin, R. Smith, K. Walter, T. Holtzman, A. Stewart, S. McGaraughty, M. Jarvis, E. Kowaluk and S. Fesik: *J. Med. Chem.* **43**, 4781-4786 (2000).

略 歴

岡島伸之

日本たばこ産業（株）医薬総合研究所主席研究員・グループリーダー

最終学歴：京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士前期課程修了。

京都大学農学博士。コンビケム研究会常任幹事。

日本薬学会構造活性相関研究会常任幹事。京都大学大学院薬学研究科非常勤講師。

現在の研究テーマ：分子設計，構造活性相関，データマイニング，Structure Based Drug Design，コンビナトリアル創薬他。