

# 構造－活性相関を中心とした創薬化学の導入による効果的な高校化学学習教材の開発

伊藤 崇由

医薬品の学習を通じて、有機化合物の学習における官能基の役割に関する理解と、学習内容と創薬研究の関係の明確化により学習意欲の向上を図る教材の開発を考え、創薬研究で用いられる構造－活性相関の概念の化学教育への導入を試みた。今回、解熱鎮痛剤を題材として有機化合物の構造や官能基の重要性を認識させる学習プログラムを開発し、研修講座で実施するとともに、ゼオライトを用いてアスピリンから湿布薬をOne-potで合成する教材の開発を検討したので報告する。

[キーワード] 創薬化学      構造－活性相関 (SAR)      ゼオライト      解熱鎮痛剤

## はじめに

有機化学はプラスチックやゴムをはじめ、医薬品、農薬、化成品等々、日常生活で用いる数多くの製品に幅広く用いられている。また、過去に白川英樹、野依良治、鈴木章、根岸英一の各氏がノーベル化学賞を受賞するなど、有機化学は日本が世界で最先端を誇る科学技術分野の1つともなっている。

日本がこの分野を今後も先導し続けるためには、有機化学への入り口となる高校教育において、効果的に実験を取り入れながら有機化学を体系的に理解する教育の機会を数多く設け、高校生が有機化学に関する興味・関心を高められるようにする必要がある。しかし、現状の高校有機化学の学習は、ほとんどが単なる暗記学習となってしまうのが現状である。

こうした中で、報告者は高校の有機化学の学習に、医薬品開発に関する基礎学問である創薬化学から構造－活性相関 (Structure-Activity Relationship, SAR) の概念を導入し、医薬品の薬理活性における化学構造や官能基の役割に関する学習を行うことで、高校生の有機化学に関する興味・関心を高めることを考えた。

## 1 高校教科書の記載内容とテーマの設定

医薬品を題材に有機化学の授業改善を試みるにあたり、まず、医薬品に関する教育の現状を調べることにした。

学習指導要領<sup>\*1)</sup>では、「化学」の有機化合物の章において、「代表的な医薬品などの主な成分にも触れること」とあり、解説には主な成分の例としてサリチル酸誘導体が、実験の例としてサリチル酸誘導体の合成実験が、それぞれ取り上げられている。

代表的な教科書<sup>\*2) ~\*4)</sup>を調べてみると、いずれも学習指導要領に倣い、サリチル酸誘導体を中心に取り上げられている。また各社とも、アニリン誘導体という視点からアセトアニリドが、科学史等の観点から抗菌剤のペニシリンが取り上げられているほか、サルファ剤や抗菌薬など、歴史的に重要な薬品や、日本が得意とする分野の薬品が多く取り上げられている (表1)。このほか、東京書籍と啓林館がペニシリンからメシチリンへの化学修飾を取り上げ、啓林館が解熱鎮痛薬の変遷について取り上げるなど、医薬品開発の話へ繋げられるトピックを取り扱っている教科書もある。

表 1 医薬品に関する教科書の掲載内容

医薬品	教科書		
	東書化学	啓林館化学	実教化学
	サルファ剤	○	
抗菌剤	ペニシリン	○	○
	ストレプトマイシン	○	
サリチル酸誘導体	説明	○	○
	合成実験	○	○
解熱鎮痛薬	アセトアミノド <sup>+</sup>	○	○
	アセトアミノフェン		○
	イブプロフェン		○
	ジクロフェナク		
	ロキソプロフェン		
化学修飾	ペニシリンG→メチシリン	○	○
その他	抗がん剤	○	
	抗ウイルス薬(タミフル)	○	
	オビオイド <sup>+</sup> (モルビネ等)		○
	ニコクリゼン		○

調査の結果、新しい概念の導入にあたっては、各社に共通して掲載されている内容を使うのが良いと考え、アセチルサリチル酸を含む解熱鎮痛剤で教材を開発することとした。

## 2 構造—活性相関から構造や官能基の重要性を見いだす教材の開発

### (1) 構造—活性相関、および題材について

薬物として使われる化学物質の構造と、薬理活性との相関関係の解析を、構造—活性相関(SAR)という<sup>※5)</sup>。近年の創薬研究においては、薬理活性のほかに物理化学的データを加え、計算化学を用いて解析する定量的構造—活性相関(QSAR)が主流となっているが、今回はOHPシートに表されている構造式を手で動かして重ね合わせることにより、視覚的に共通点や相違点を見いだす簡易的な手法で行うことにした。また、細かな薬理活性の知識は不要であることから、「解熱鎮痛に効果がある」として上市されている薬剤のみを取り上げ、化学構造から構造や官能基の役割を考えてもらう、シンプルな教材とした。

題材とする薬品は、教科書に記載されているサリチル酸とアセチルサリチル酸(アスピリン、市販薬バファリンの主成分)のほか、総合感冒薬の多くに含まれるイブプロフェン、湿布薬や強めの鎮痛薬の薬効主成分として知られるジク

ロフェナク(商品名ボルタレン)、病院処方での鎮痛薬の代表例であるロキソプロフェン(商品名ロキソニン)の5種類とした。いずれもシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することで、痛みや熱の発現に関わるプロスタグランジンの産生を抑制する、代表的な非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)である。

### (2) 教材の作製

上記5種の薬剤の構造を、化学構造式の描画ソフトとして最も広く利用されているChemBioDraw(米PerkinElmer社製)で作図し、OHPシートに印刷して用意した(図1)。表示する化学構造は、化学基礎で既出の化学結合に関する規則に則っていると同時に、官能基間の立体障害等の問題が生じていなければよく、教材活用時に共通構造が重なり合うよう意図的に描画しても全く問題ない。なお、とりうる構造かどうかは、作製した化学式を同じPerkinElmer社のモデリングソフトであるChemBio3Dにコピーし、添付のMM2という分子力場計算で安定構造を求めると、同じ構造に収れんすることで確かめることが可能である。また、RCSB Protein Data BankにはCOXとNSAIDsが結合したときの構造等のデータが紹介されており、掲載の構造と作製した構造を比較することもできる<sup>※6)</sup>。



図 1 OHPシート

### (3) 教材の利用方法

まず、題材とする薬品には同じ作用機序・薬効(強弱や副作用は無視)があることを説明す

る。生徒に知っている解熱鎮痛剤の例を挙げてもらうのも良い。そして、同じ作用を示すなら似たような化学構造を持つのではないかという仮説から、共通する構造を探してもらおう。このとき、対象となる生徒の学力等に応じて、官能基ごとに色分けをしたカラーシートか、すべて黒線のシートかを使い分けると良い。重ね合わせのイメージを図2に示す。透明なOHPシートを使うことで、光に透かしながら構造の重ね合わせを行うことが可能である。また、実物投影機等を使って発表してもらおうなど、生徒同士の交流や情報共有も可能である。

今回の場合、中央部のベンゼン環—(CH<sub>2</sub>)—カルボキシル基(フェニル酢酸)が共通の構造となる。一方、2, 3種類のみ共通の構造、他のすべてと異なる構造も明らかとなる。

このあと、生徒間の話し合いによる情報整理で終了となる。フェニル酢酸で薬効の発現は可能かもしれないが、構造が単純になると薬剤が様々な部位に結合してしまうので副作用が生じやすいこと(鍵と鍵穴の関係と関連づけるのも良い)、フェニル酢酸自体は覚せい剤原料であり、購入や使用が出来ないことなどを、教師側からの補足として加えることも可能である。

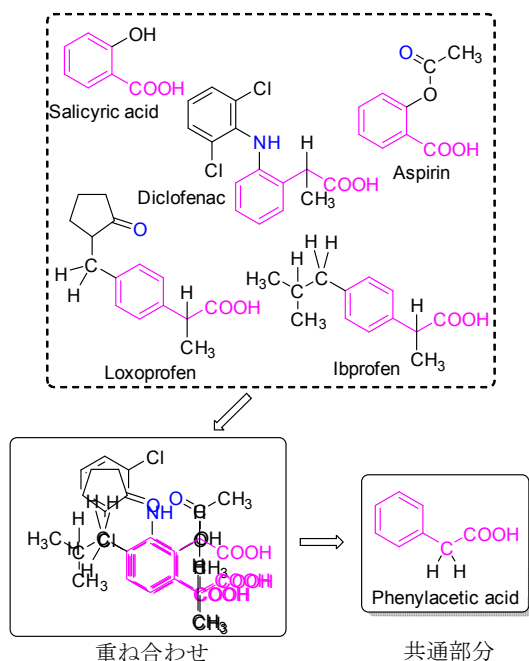


図2 構造の重ね合わせイメージ

### 3 研修講座での実施内容

平成26年9月5日(金)、高等学校理科研修講座(物理・化学・生物・地学)の2日目、有機化合物に関する講座の中で、2で取り上げたOHPシートの教材を紹介した。サリチル酸からアスピリンとサリチル酸メチルを合成する実験のあとに、参加者4名が2名ずつになり、話し合いながら重ね合わせの実習を体験してもらった(図3)。

研修後の振り返りでは、「身近な医薬品を題材に、実験と実習の両方から有機化合物を考えることができよう。」など、肯定的な評価が得られた。一方で、本来化学が専門でない受講者の中にはなぜ重ね合わせるのかということに戸惑う様子も見られ、学校で行うときには実習のねらいや目的を丁寧に説明することが必要であることがわかった。



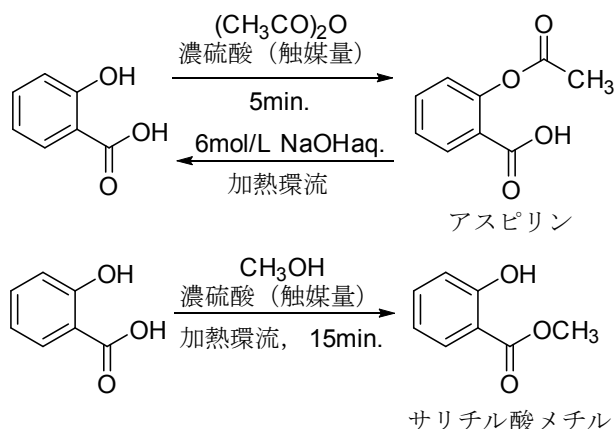
図3 研修講座の様子

### 4 ゼオライトを用いたアスピリンからサリチル酸メチルの合成の検討

#### (1) 実験実施の背景

生徒に有機化合物の理解をより深めてもらうには、3で示した活動の前後に具体的な思考を促す実験を行うのがよいと考え、実験内容や実施条件の検討を行うこととした。

サリチル酸誘導体に関連する合成実験は従来より広く行われている定番実験であるが、サリチル酸からアスピリンやサリチル酸の合成では加熱下で濃硫酸を触媒として加える必要があり、アスピリンの加水分解は高濃度の水酸化ナトリ

図4 サリチル酸誘導体の合成(従来法)<sup>\*7)</sup>

ウム水溶液で加熱環流する必要がある(図4)。ここで筆者は、アスピリンからサリチル酸へのゼオライトを用いた加水分解についてはすでに中田・守屋らによる報告<sup>\*8)</sup>があること、エステル化反応についても様々な場面でゼオライトの利用が検討されていることから、ゼオライトの活用により、強酸性液体を用いない安全な反応に置き換えることができないか、検討を行うことにした。

## (2) One-Potによるアスピリンの加水分解、およびエステル化反応の検討

サリチル酸誘導体の反応を学校で取り上げる際は、サリチル酸からアスピリンとサリチル酸メチルをつくるか、アスピリンを加水分解およびメチルエステル化し、サリチル酸メチルとするかのいずれかで実施することが多いが、いずれも複数の反応となり、効率よく行わないと1時間で終わらせることが難しい。そこで、今回はアスピリンの加水分解とメチルエステル化を題材に、ゼオライトの利用、および途中の単離なし(One-Pot)で安全に短時間で合成する方法を検討した。

### ① アスピリンの加水分解

まず、ゼオライトでアスピリンの加水分解が進むことを確認する実験を行った。

乳棒で軽くつぶして砂状にしておいたNa-A型ゼオライト約0.5gを試験管に入れ、軽くつぶして粉末としたバイエルアスピリン500mg錠1

つ分と水2mLを加え、120℃に加熱したブロックバス中で5分間加熱した。

この生成物と、比較のためゼオライトと水の代わりに6mol/L水酸化ナトリウム水溶液2mLを加え反応させた試験管内の内容物の両方にそれぞれ塩化鉄(III)水溶液を滴下すると、いずれも青紫色を呈し、ゼオライトでアスピリンの加水分解が進行することが確認された。

なお、バイエルアスピリンに代えて試薬のアセチルサリチル酸からも、同様に加水分解が進行することを確認済みである。

### ② One-Potによるアスピリンの加水分解、

#### およびエステル化反応

続いて、溶媒を含水メタノールとすることで、加水分解に引き続きメチルエステル化が連続して進行しないか、以下の方法で検討した。

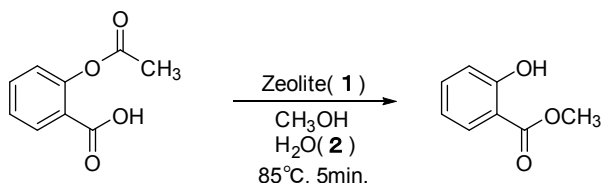
**準備** バイエルアスピリン(1錠中アスピリン500mg)、Na-A型ゼオライト(モレキュラーシーブス4A)、Na-X/H-X型ゼオライト(モレキュラーシーブス13X)、H-Y型ゼオライト、H-ZSM-5型ゼオライト、魚焼きの達人(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>置換済)、メタノール、試験管(18φ×18cm)、ブロックヒーター、脱脂綿、飽和重曹水、サンプル瓶(13.5mL)、スポイト(1mL)、乳棒、乳鉢、薬包皿、塩化鉄(III)水溶液

#### 方法

- 1 ゼオライトを乳鉢に入れ、乳棒でつぶして砂状にしておく。
- 2 方法1のゼオライトを薬さじ(小)で山盛り1杯程度試験管に入れ、ガスバーナーで軽く加熱して水分を飛ばしたあと、室温になるまで放冷する。
- 3 薬包皿にバイエルアスピリン1錠を入れ、薬さじ(大)で押しつぶして砕く。
- 4 方法2の試験管に方法3のアスピリンを入れ、メタノール2mLと水を加えて脱脂綿で軽くふたをし、100℃にセットしたブロックヒーター内に入れて5分加熱する。

- 5 飽和重曹水を約 5 mL 入れたサンプル瓶を用意し、方法 4 の試験管の内容物を、発泡に注意しながら全量入れる。
- 6 方法 5 の液体のにおいを確認する。また塩化鉄(Ⅲ)水溶液を 1 滴加え、呈色を確かめる。

表 2 加水分解およびエステル化の検討



entry	1	2	におい	FeCl <sub>3</sub> 呈色
1	なし	5滴	しない	×
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5滴	強い	○
3	Na-A	×	弱い	○(弱い)
4	Na-A	5滴	する	○
5	Na-X	5滴	弱い	○(弱い)
6	H-X	5滴	弱い	○(弱い)
7	H-Y	5滴	弱い	○(弱い)
8	H-魚焼きの達人	5滴	しない	×
9	H-Y+Na-A	5滴	弱い	○(弱い)

※entry2ではゼオライトの代わりに濃硫酸 5 滴を添加。entry9では記載の 2 種のゼオライトを半量ずつ添加。

表 2 に示すようにゼオライトを変更しながら実験を行った結果、濃硫酸には劣るものの、Na-A型ゼオライトと水 5 滴を用いるとき (entry 4) に、サリチル酸メチルの特異臭と塩化鉄(Ⅲ)の呈色を確認できた。Na-X型ゼオライトを用いたときも特異臭や呈色を確認できたが A 型よりやや弱く、H 置換型ゼオライトではさらに弱くなった。モルデナイトが主成分の天然ゼオライト (魚焼きの達人) をアンモニウム塩置換し用いた (加熱により NH<sub>3</sub> が外れ H 置換型になる) が、反応は全く進行しなかった。

### ③ アスピリンの加水分解およびエステル化反応の考察

②の実験結果について考察を行った。結果は中田らの加水分解に関する実験結果とほぼ同様になった。加水分解により脱アセチル化が進まないとメチルエステル化が進まないことが推察

された。

加水分解に適したゼオライトとエステル化に適したゼオライトが異なっている可能性も高く、Na-A型と、エステル化で使用の報告がある H-Y 型を半量ずつ混ぜて用いる検討 (entry 9) も行ったが、entry 4 より反応性が低くなった。今回は One-Pot での実験にこだわったが、今後、Na-A型で加水分解後の反応液を濾過し、H-Y型でエステル化を行うような検討が必要ではないかと考えている。

また、アセチル酸より Na-A型ゼオライトを用いてメチルエステル化を試みたが全く進行しなかった。これにより加水分解が起きないままメチルエステル化が進行すると生成する、アセチルサリチル酸メチルができていることを誤認している可能性は低くなったが、entry 4 の反応がどのように進行しているか、考察する必要が出てきた。加水分解により生成した酢酸が影響している可能性も考え、酢酸を添加してアセチル酸より Na-A型ゼオライトを用いてのメチルエステル化を試みたが、これも進行しなかった。今回はこれ以上はわからなかったが、反応メカニズムの解明は今後優先して行っていけないと考えている。

## 5 まとめと今後の展開

筆者は今回、高校における有機化合物の学習、特に構造や官能基の理解を進める学習について、単なる暗記ではなく体系的な理解を促すため、日常生活で身近な医薬品を題材に、医薬品開発で用いられる構造-活性相関の概念を用い、構造や官能基の違いが薬効に影響することを簡易的理解できる教材の開発を行った。

その結果、OHPシートを用いた医薬品の構造を重ね合わせる実習により、構造や官能基の共通性や違いが薬効に影響することが理解できる教材、および授業プログラムを開発し、研修講座で実践も行った。

また、簡便な実験を前後に行い学習の理解を深めることを目的に、アスピリンの加水分解お

よびメチルエステル化によるサリチル酸メチルの合成を、濃硫酸に代えゼオライトを触媒に用い、One-Potで安全に行う検討を行い、基礎的なデータを得ることができた。

今後、授業プログラムを各学校で実践してもらうため、2つの課題の解決を行っていきたいと考えている。1つは、今回作図を行ったBioChemDrawは最も安い仕様でも4万円以上する高価なソフトであるため、フリーソフトによる作図に移行するという点、もう1つは、PCやタブレットでの、画面上での重ね合わせ実習の検討を進める、ということである。

また、授業プログラムの前後で行う実験については、アスピリンのサリチル酸メチルへの変換を安全に行う糸口をつかむことはできたが、反応機構の解明や収率の向上により、演示実験や生徒実験で実施できる形にまとめていきたいと考えている。

今回は医薬品として、有機化合物の学習で必ず取り上げられるサリチル酸誘導体を題材に開発を行ったが、現在、高校現場を取り巻く状況は変わりつつあり、薬物汚染の広がりに関連して麻薬や覚せい剤等の危険を知る学習や、国民の2人に1人ががんにかかる時代を見据えてがんに関する学習を進める必要が出てきている。

今回の授業プログラムを応用することで、「なぜ、危険ドラッグが次々と創製され、麻薬や覚せい剤と同様の症状を示すのか」「抗がん剤の開発がいかんして進められ、副作用が軽減されて、QOLの向上に寄与しているか」などを科学的に理解することも可能になると考えている。

今回開発した教材は、重ね合わせの実習自体は科学的な技術は一切不要であり、高度な化学理論を身につけていなくても、薬品に関する重要な概念について学ぶことができるという利点がある。他教科や特別活動等での利用も含めてより多くの場面で活用していけないか、検討を進めていきたいと考えている。

## おわりに

研究の実施にあたりご指導・ご助言いただいた、北海道教育大学函館校 松橋博美教授、および兵庫医療大学薬学部 清水忠講師に感謝いたします。

また本研究は、平成26年度科学研究費補助金（奨励研究、課題番号26909047）を活用し進めたことを申し添えます。

## 参考文献

- 1) 文部科学省, 高等学校学習指導要領解説理科編, 2009.
- 2) 東京書籍, 高等学校理科用 化学.
- 3) 啓林館, 高等学校理科用 化学.
- 4) 実教出版, 高等学校 化学.
- 5) 野崎正勝・長瀬博, 創薬化学, 化学同人, 1995.
- 6) RCSB Protein Data Bank, [www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/)
- 7) 日本化学会編, 実験で学ぶ化学の世界3, pp. 42-43, 1996.
- 8) 中田真一・守屋芳夫ほか, ゼオライト触媒を用いたアセチルサリチル酸の加水分解反応, 化学と教育 50(6), pp. 461-463, 2002.

(いとう たかゆき 化学研究班)