

# 創薬化学の導入により医薬品の 構造や性質を学ぶ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、創薬研究と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昨年に引き続き試みた。今回、解熱鎮痛剤に関する教材をICT化し研修講座で実施するとともに、局所麻酔薬に関するICT教材の開発と、代表的な局所麻酔薬であるベンゾカインを安全かつ簡便に合成する実験手法の開発を行った。

[キーワード] 創薬化学      構造-活性相関 (SAR)      局所麻酔薬      タブレット

## はじめに

現在、高校における有機化学や医薬品に関わる学習において、私が感じている大きな変化が2つある。

1つは、4単位の「化学」を履修する生徒が大きく減り、有機化学を全く知らずに上級学校や社会に進む高校生が増えていることである。大学入試センター試験で課す理科の科目が基礎2科目で良いとする大学が大きく増え、二次試験の科目数も減少する傾向の中、選抜性の高い大学へ進む生徒以外は負担の大きい4単位を履修しない、もしくは教養として学習するのみで「化学」の内容に深く触れないケースが増えてきている。

もう1つは、理科の学習以外でも医薬品に触れる場面が増えていることである。道立高校では薬物乱用防止講座の実施が必須の流れとなり、麻薬や覚せい剤とは何か、危険ドラッグが包括指定されるのはなぜか、すべての生徒が学習するようになった。また、医療の発達に伴い相対的にがんで亡くなる人の割合が増える中で、学校でがん教育が行われるようになり、抗がん剤治療について学ぶことも今後増えてくると考えられる。さらに、高齢化社会が進展し、将来への不透明さも増す中で、資格を持って業務に当

たる医療系職種を希望する生徒が増えている。これらの生徒は将来仕事において直に医薬品に触れる可能性が高いと考えられる。

こうした中で、筆者は昨年度、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と実験とを併せて行うことで、高校生の有機化学に関する興味・関心を高める学習プログラムを考案し、解熱鎮痛薬を題材に高等学校理科研修講座で試行するとともに研究紀要で報告した<sup>\*1)</sup>。

今年度は、先に記した化学教育を巡る変化を踏まえ、医薬品の構造と働きについての概念を絵のように考え興味を持ってもらえるよう、構造の重ね合わせをタブレット上で実施できるような教材を開発し、高等学校理科研修講座で実施した。また、薬物乱用防止の学習にも使えるよう、コカイン等を含む局所麻酔薬を題材とした教材を考案するとともに、実験と併せて実施できるよう、局所麻酔薬ベンゾカインの合成検討も行ったので以下に報告する。

## 1 学習指導要領の扱いとテーマの設定

昨年度の研究紀要<sup>\*1)</sup>で報告したとおり、高等学校学習指導要領解説 理科編<sup>\*2)</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。教科書でもサリチル酸誘導体の説明や実験が広く取り上げられており、これらの状況を受けて、昨年度は解熱鎮痛薬に関する教材を作成した。

一方、高等学校学習指導要領解説 保健体育編<sup>\*3)</sup>では、(1)現代社会と健康 イ 健康の保持増進と疾病の予防の (ウ) 薬物乱用と健康 に、「薬物の乱用は、心身の健康、社会の安全などに対して様々な影響を及ぼすので、決して行ってはならないことを理解できるようにする。」とある。(イ) 喫煙、飲酒と健康 でエチルアルコールの薬理作用に触れるよう書かれていることに比べると、科学的に学習することは必ずしも求められていないが、興味・関心を持って学習できるわかりやすい学習プログラムが提示できれば、アルコールと同様に科学的な側面からの学習を加えることによって、薬物の危険性に関わる理解を深めることにつながることは言うまでもない。

上記の調査を踏まえ、今年度は、各社に共通して掲載されている解熱鎮痛薬に関する内容の教材をICT化して実施するとともに、麻薬でもあるコカインを含む、局所麻酔薬に関する内容で、新たに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ICT教材の開発

### (1) 解熱鎮痛薬に関するICT教材の作製

昨年度と同様に、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（一般名アスピリン、市販薬バファリンの主成分）、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（販売名ボルタレン）、病院処方での鎮痛薬の代表例であるロキソプロフェン（販売名ロキソニン）の5種類の解熱鎮痛薬を題材とし、化学構造式の描画ソフトであるChemBioDraw（米PerkinElmer社製）で作図し、各構造を画像ファイルとして貼り付けたExcelファイルとして用意した（図1）。なお、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いる。また、Excelを用いることで、ほぼすべてのパソコン、iPad、Androidタブレットで利用可能であるほか、シートのタイトルや利用法など、画像以外をロックしておくことができ、生徒が自由な発想で画像を移動、回転させることが可能となっている。

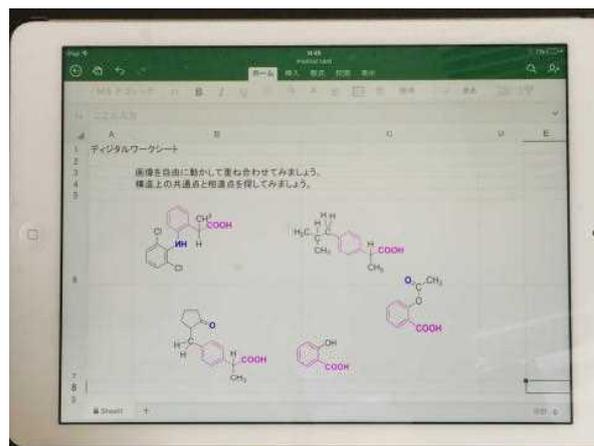


図1 医薬品の構造や官能基に関するExcel教材

### (2) 教材の利用方法

教材の使用に関する基本的なコンセプトは昨年度<sup>\*1)</sup>と変わらない。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、構造を回転したり重ね合わせしたりしながら共通する構造を探してもらう。このとき、対象となる生徒の学力等に応じて、Excelに用意する画像を官能

基ごとに色分けをしたカラーのものか、すべて黒とするかを使い分けると良い。個人または班毎にパソコンやタブレットを用意することで画面上で構造の重ね合わせを行うことが可能である。また、教室等にWi-Fi環境が構築されていれば、生徒同士の交流や情報共有も簡単に実施できる。最後に、生徒間の話し合いや教師側からの補足で情報整理をし、終了となる。

### 3 研修講座での実施内容

平成27年9月4日(金)、高等学校理科研修講座の2日目、化学分野の有機化合物に関する講座の中で、2で取り上げたExcel教材を紹介した。サリチル酸からアセチルサリチル酸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2)。

研修後の振り返りでは、「非常に興味深かった。」「ICTと連動できて良い。」など、概ね肯定的な評価が得られた。一方で、「勉強不足を痛感した」など、見方によっては内容が難しかったとも受け取れる記述もあり、実習のねらいや目的の説明はもちろん、事前事後の指導についても丁寧に進めていく必要性が示唆される結果となった。

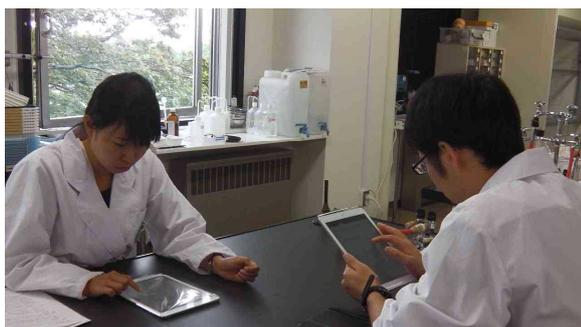


図2 研修講座の様子

## 4 局所麻酔薬に関する学習教材の開発

### (1) ICT学習教材の開発

天然物由来で依存性を示すコカインと、合成品でコカイン代用物質とも呼ばれるプロカイン、リドカイン、ベンゾカイン、ブピバカインの計

5種類の局所麻酔薬、およびコカインと同じモルヒナン骨格を有し依存性を示す鎮痛薬のモルヒネや鎮咳薬のコードインを題材とし、ChemBioDrawで作図した各構造を画像ファイルとして貼り付けたExcelファイルとして用意した。構造の重ね合わせイメージは図3のようになる。別途資料提供する個々の薬品の薬効や持続時間などと併せて考えると、5種の局所麻酔薬で類似または異なっている構造や官能基から、どの構造や官能基が薬効や持続時間に関係しているかを推定する活動が可能になる。また、コカインとモルヒネ、コードインとの類似性から、どの構造が依存性を持つかを推定させることができる。

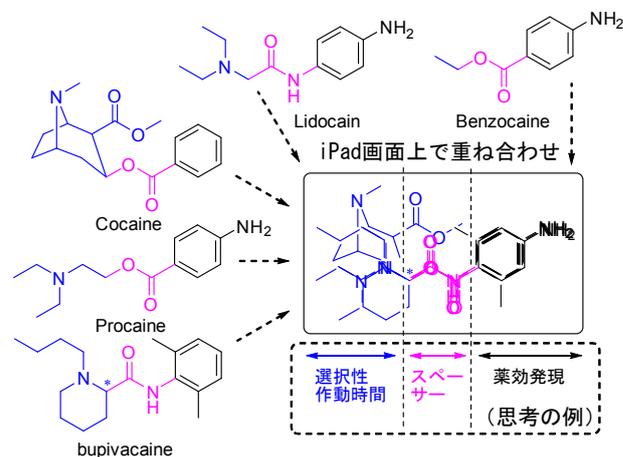


図3 重ね合わせのイメージ図

### (2) 実験教材の開発

生徒に有機化合物の理解をより深めてもらうには、(1)で示した活動の前後に実験を取り入れるのがよいと考え、兵庫医療大学で行われているベンゾカインの合成実験<sup>\*4)</sup>を参考に、高校で実施できる条件の検討を行うことにした。

図4に、兵庫医療大学薬学部の学生実験で行われているベンゾカインの合成手順(以下従来法)を示す。

従来法では4-アセトアミド安息香酸より2段階で合成するが、2つの反応の両方で加熱還流下、濃硫酸を用いており、この方法のまま高校生に適用するには安全面で不安がある。また、

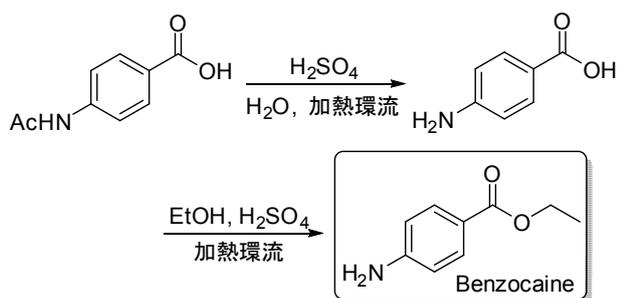


図4 ベンゾカインの合成手順（従来法）

再結晶の操作を行いやすいよう、5 gの原料からスタートしており、原料や溶媒の費用がかさむという問題もあった。

そこで筆者は、精製工程を省略し定性的な実験に割り切ることで、原料を従来法の1/10スケールである0.5 gとするとともに、濃硫酸に代えてゼオライトを用いることで安全に実験を行えないか、検討を行うことにした（図5）。

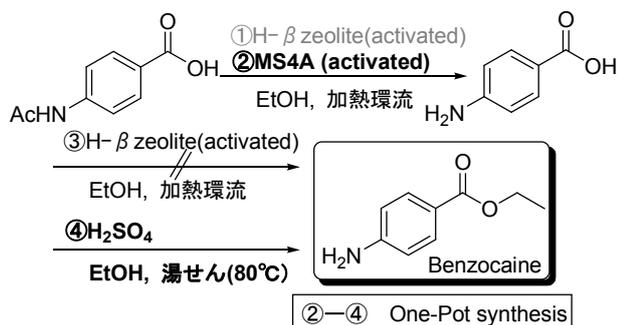


図5 改良法の検討

まず、1段階目の脱アセチル化反応において、濃硫酸をゼオライトに代えて検討を行った（図5）。①酸性触媒としての代替を狙ったH置換型ベータゼオライトと、②脱アセチル化反応の文献<sup>\*5)</sup>で用いられていた塩基型のモレキュラーシーブス4Aをそれぞれ活性化させた上で試験管に用意し、原料とエタノールを加えてブロックヒーターで加熱条件下反応を行ったところ、どちらも脱アセチル化が進行したが、②の方がより反応が進行することが分かった。続いて、2段階目のエチルエステル化については、③濃硫酸をベータゼオライトに変更して反応を試み

たが進行しなかったため、④濃硫酸を用いるものの、還流を避け湯せん（約80℃）条件下でエステル化を行ったところ、原料が残るものの反応が進行することを確認できた。また、②のろ液に濃硫酸を加え④の反応を行う、One-Potの条件でもベンゾカインが生成することを確認できた。以下、検討後のベンゾカインの実験方法等を記す。

**準備** 4-アセトアミド安息香酸、Na-A型ゼオライト（モレキュラーシーブス4A）、エタノール、試験管（18φ×18cm）、ブロックヒーター、漏斗、ろ紙、濃硫酸、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、TLC（薄層クロマトグラフィー）用ガラスプレート（Merck silicagel 60F254など）、UVランプ、ニンヒドリンスプレー、乳棒、乳鉢、万能試験紙、ヘキサン、酢酸エチル

#### 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のゼオライトを葉さじ（小）で山盛り1杯程度（約0.3g）試験管に入れ、ガスバーナーで軽く加熱脱水して活性化したあと、室温になるまで放冷する。
- 3 方法2の試験管に4-アセトアミノ安息香酸0.5gとエタノール3mLを入れ、90℃にセットしたブロックヒーター内に入れて10分加熱還流する。
- 4 方法3の試験管を放冷後内容物をろ過してゼオライトを取り除く（ろ液は別の試験管で受ける）。ろ液に生成物があることを、酢酸エチルでTLC展開しUV及びニンヒドリンの発色で確かめておく。
- 5 方法4のろ液に濃硫酸1mLを加え、約30分湯せんをする。放冷後、試験管に飽和炭酸ナトリウム水溶液を少量ずつ、万能試験紙で中性を示すまで加える。
- 6 方法5の試験管の内容物をろ過する。固形分を氷浴で冷やした水：エタノール

= 1 : 1 溶液で洗い、得られた固体をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶液で TLC 展開し、生成物の存在を確認する。

### (3) 教材の活用場面に関する考察

(2)の実験方法により、スケールを小型化するとともに、One-Potの合成ルートを見いだしたことで、精製の工程を省略できたことによって、従来法に比べて実験時間を半分以上に短縮することが可能になった。さらに、反応中にワークシートを記入する、TLCの準備等を進める等の工夫により、50分授業×2回で実験を終えることが可能となった。1段階目の反応で実験を中断することができるので、連続した時程でなくとも実施可能である。また、実施の前後に、保健で学ぶ薬物乱用や薬物依存性等についての説明と、(1)のICT教材の取組を加えることで、化学的な薬理活性にまで踏み込んだ薬物の理解に関する合計3時間程度の、クロスカリキュラム型な学習プログラムを実施することが可能となる。

## 5 まとめと今後の展開

### (1) まとめと主体的・協働的な学習への展開

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おいて、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である解熱鎮痛薬を題材に、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に理解できるICT教材の開発を行った。その結果、医薬品の構造をタブレット画面上で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、同様なICT教材を薬物乱用防止と局所麻酔薬における化学的な相関の観点を加えて開発するとともに、学習の理解を生徒が簡便な実験を通して化学的に理解させることを目的と

して実験の開発を行った。その結果、4-アセトアミド安息香酸から小スケールかつOne-Potで、濃硫酸に代えてゼオライトを用いるなど安全に実施できる方法でベンゾカインを合成する方法を見いだした。このことにより、教材をクロスカリキュラム型に展開することで、薬物の依存性や医薬品の理解について、化学的な理解を含めた取組に繋がるものと期待している。

現在の教育で最もホットなトピックである、「主体的・協働的な学び（アクティブラーニング）」では、日常生活で密接に関わる事象に題材を求めて興味・関心を高めるとともに、通常の学習内容よりやや高度な内容から調べたり話し合ったりすることで、課題解決に向けアプローチする手法がとられる。本学習プログラムは医薬品という日常生活に関連した内容が題材であるとともに、創薬化学という大学以降で学ぶ専門的な内容など、高度な内容から高校の有機化合物の学習にアプローチする内容となっているため、まさにその主旨に合致する題材となっている。本学習プログラムを主体的・協働的な学びとして展開する可能性として、筆者は次のようなものが可能ではないかと考えている。

- ① ICT教材について、医薬品に関する情報を「官能基の名称と一般的な化学的性質」「医薬品の用途や作動時間」「医薬品の名称と構造」に分けてエキスパート班で検討し、ジグソー班に持ち寄って、タブレット上で構造を動かしながら課題を解決していく、知識構成型ジグソー法<sup>\*6)</sup>として実施する。
- ② 実験について、先生役生徒に予備実験を通して手法や知識を与え、実験当日は各班ごと、先生役生徒に他の生徒への指導を委ねる生徒主導型実験・授業(Peer Instructing Education, PIE)<sup>\*7)</sup>として実施する。
- ③ 事前学習を踏まえた小テストで学力を平準化した班ごと、チーム内でICT教材や実験を使い、事前・事後の学習や学び合い

によって理解を深め、事後のテストで理解度の変容を見る、チーム基盤型学習 (Team-Based Learning, TBL) <sup>\*8)</sup> を導入する。

本学習プログラムを①～③のような例をはじめとする様々な主体的・協働的な学びと組み合わせることで、生徒がより主体的に学習し、有機化合物の理解が深まることが考えられる。

## (2) 化学以外の授業への展開

今回は医薬品として局所麻酔薬を題材に開発を行ったが、「はじめに」の中でも触れたように、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に、化学を履修していない生徒も含め全員が取り組む必要が出てきている。

今回開発した教材は、重ね合わせの実習自体は、似た構造を探すパズル感覚で実施することができるが、薬品に関する化学的に重要な概念について学ぶことも可能である。また今年度はICTによる工夫・改善により、よりゲーム的な感覚で化学の本質に接してもらえるのではないかと考えている。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かないか、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27年度日本学術振興会科学研究費補助金 (奨励研究, 課題番号15H00194) を活用し進めたことを申し添えます。

## 参考文献

- 1) 伊藤崇由, 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, 北海道立教育研究所附属理科教育センター研究紀要第27号, pp. 24-29, 2015.
- 2) 文部科学省, 高等学校学習指導要領解説理科編, 2009.

- 3) 文部科学省, 高等学校学習指導要領解説保健体育編, 2009.
- 4) 兵庫薬科大学化学系研究室編, 有機化学実験テキスト, 2013.
- 5) Yamada, H et al, Tetrahedron Letters, **52**, pp. 534-537, 2011.
- 6) 東京大学 大学発教育支援コンソーシアム推進機構 (CoREF), 協調学習 授業デザインハンドブッカー知識構成型ジグソー法を用いた授業づくり, 2015.
- 7) 柳澤秀樹他, PIE (Peer Instructing Education) の発案と実践, 日本理科教育学会第52回関東支部大会発表要旨集, 2013.
- 8) L. K. Mischelsen他, TBL-医療人を育てるチーム基盤型学習, シナジー, 2009.

(いとう たかゆき 化学研究班)