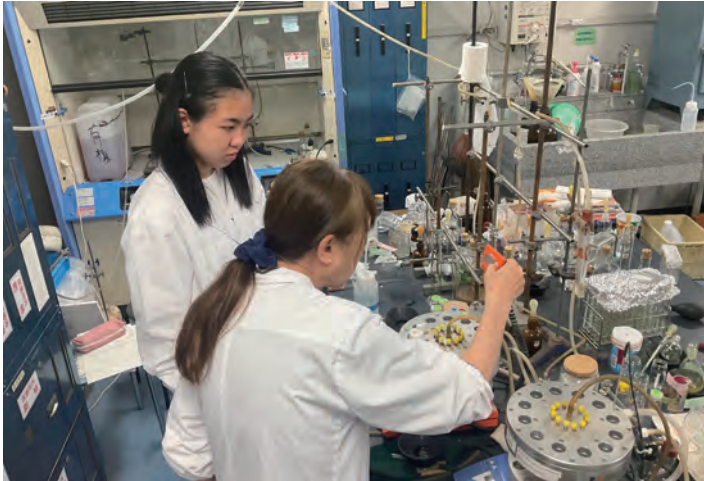


持続可能な社会の実現を目指した、 医薬品アセトアミノフェン合成の教材開発

－ 高校生が挑む医薬品の新しい合成法の開発 －



奈良女子大学附属中等教育学校
教諭 鶴飼 哲真

1 はじめに

本校では、後期課程（高校生）の総合的な探究の時間として「基盤探究」という授業を設けている。本授業では、自然科学および人文・社会科学に関する諸課題について、生徒一人ひとりが自らの興味・関心に基づいて課題を設定し、探究活動に取り組んでいる。

自然科学系の研究テーマは、物理、化学、生物、情報など多岐にわたるが、課題設定および研究の過程においては、既存の授業内容や教科・分野の枠組みにとらわれない姿勢を重視し、生徒の主体的な学びを促している。化学分野における「医薬品の合成」は、高等学校で学習する内容や実験技能の水準を超える知識・技術が求められる。しかしながら、自発的な問題意識に基づき、高度な知識や技能を獲得しようとする姿勢は、専門的な進路への志向性を高め、科学技術イノベーターの育成につながるものとする。

そこで本取組では、大学の専門家による協力を得ながら、超音波を用いた有機化合物の合成、薄層クロマトグラフィーによる成分分離、核磁気共鳴スペクトル（NMR）測定による構造決定など、高度な実験技術を活用した探究活動に挑戦した。

2 生徒による医薬品合成への挑戦

2-1 活動をはじめたきっかけ

本校では、自然科学に関する学識を深めるとともに、他者との協働や社会との関わりを通して主体的に課題を探究する姿勢を育成している。科学技術の既存の枠組みにとらわれない自由な発想力を涵養し、責任ある立場で未来社会を構想・創造できる科学技術イノベーターの育成を目指している。科学技術に対する興味・関心を高め、生徒の進路選択の視野を広げる取り組みの一環として、後期課程生の希望者を対象に、大阪大学産業科学研究所と連携した創薬化学の研究体験を実施している。



大阪大学の創薬化学研究体験の様子

体験に参加した生徒の中には、これを契機として有機合成化学および創薬研究に強い関心を抱くようになった者が見られた。

興味・関心を継続的かつ発展的な学びへとつなげるため、有機合成分野の専門家である奈良教育大学の山崎祥子教授（理科教育講座）の協力を得て、総合的な探究の時間において生徒の個別課題を設定し、計画的に活動を実施した。本校と奈良教育大学は、国立大学法人奈良国立大学機構として統合されたことを契機に、協働による教育活動を推進している。また、奈良教育大学は本校正面に位置しており、日常的に訪問しやすい環境にあることも、本取り組みを円滑に進める上で大きな利点となった。



本校周辺の航空写真 (GoogleMap)

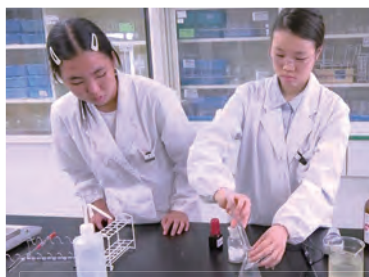
2-2 活動のようす

本校では、毎週水曜日の午後に後期課程生を対象とした総合的な探究の時間を設定している。本活動ではその時間を活用し、生徒が山崎教授の研究室を訪問して研究に取り組んだ。研究の進め方といった基礎的事項から、高等学校では通常扱わない高度な学習内容や実験手法に至るまで、専門的かつ丁寧な指導を受けることができた。さらに、生徒は放課後や夏季休業などの長期休業期間も活用し、授業時間外にも自主的に研究室へ通い、主体的に活動に励んだ。

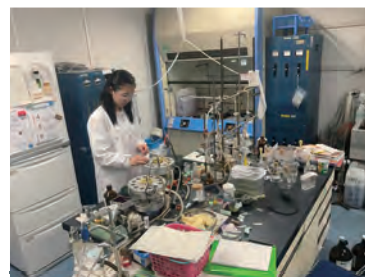
本校の実験室は研究助成を活用し、有機合成実験に必要な機器の整備・充実を図った。また、本校では実施が困難な NMR 測定や分子構造の計算については大学に依頼し、専門的設備と知見を活用した。さらに、大学研究室での実験においては、教育大学の大学生の支援を受けながら、安全かつ円滑に研究を進めた。



ロータリーエバポレーターなど
有機合成に必要な機器を整備した



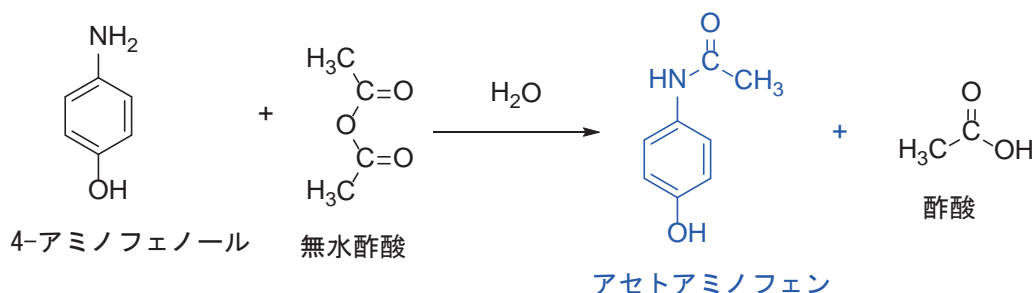
本校で実験に取り組む生徒



奈良教育大学の研究室のようす

2-3 活動の成果

本活動は、環境負荷の低減を意識した有機合成を主題とし、まず解熱鎮痛剤として広く用いられているアセトアミノフェンの合成から着手した。環境にやさしい化学（グリーンケミストリー）の基本理念および評価指標について学習するとともに、アセトアミノフェンの分子構造や反応機構を理解し、合成反応に必要な基本的実験操作や薄層クロマトグラフィーによる分離・精製の操作などを修得した。これにより、安全かつ再現性のある有機合成実験の基礎を確立した。

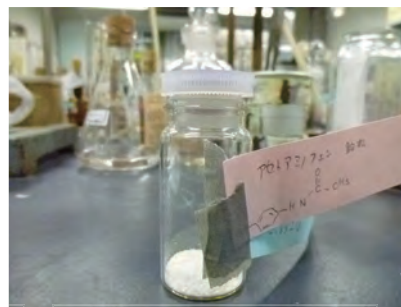




基本的な実験操作を学ぶ

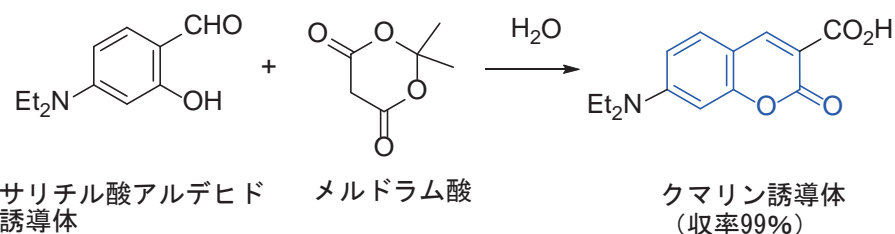


薄層クロマトグラフィー

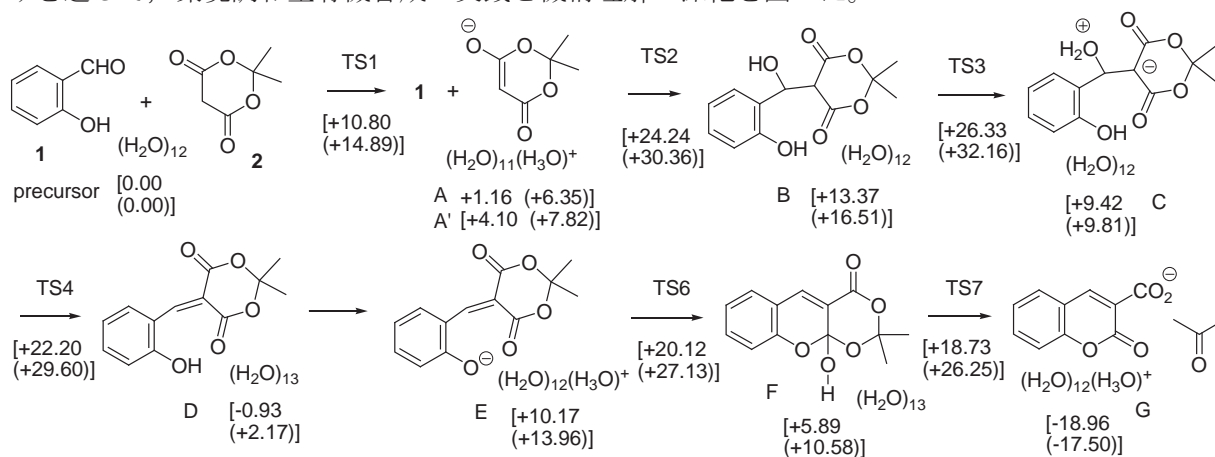


合成したアセトアミノフェン

さらに発展的な課題として、クマリン誘導体を水中で合成する新規手法の開発に挑戦した。サリチルアルデヒド誘導体とメルドラム酸を用いた水中での Knoevenagel 縮合-環化反応を検討した結果、抗がん活性や抗酸化作用など多様な生物学的活性を有することで知られる蛍光性クマリン誘導体の合成に成功し、最大 99% の収率を達成した。Knoevenagel 縮合は、水中加熱条件下で進行する環境調和型反応として報告されており、本研究ではその有効性を実験的に検証した。



得られたクマリンのカルボン酸誘導体については、アミド化およびエステル化反応によるさらなる誘導体化を行い、構造と機能の拡張を図った。また、DFT 計算を用いて反応機構の解析を行い、水溶媒系における反応の一般性および機能性の可能性について理論的検討を加えた。以上の取り組みを通して、環境調和型有機合成の実践と機構理解の深化を図った。

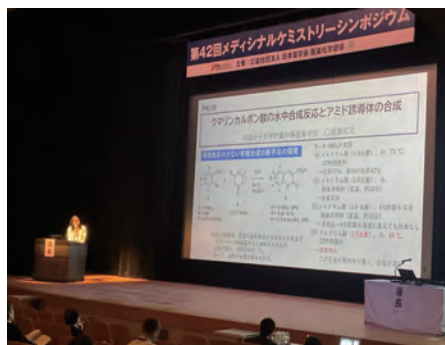


DFT 計算による反応機構の解析

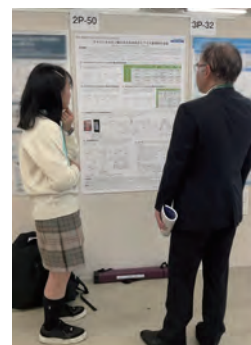
研究の成果は本校で実施した生徒探究成果発表会のほか、11月に徳島市のあわぎんホールで開催された「第42回メディシナルケミストリーシンポジウム」(公益社団法人 日本薬学会 医薬化学部会主催)に参加し、発表を行った。校外のシンポジウムでは、創薬化学の最前線で研究を進める大学および企業の研究者と直接対話する機会を得ることができた。生徒はポスター発表を通して研究内容を説明するとともに、専門的観点からの質問や助言を受け、研究の意義や課題について理解を一層深めた。



校外のシンポジウムに参加



プレゼンテーションのようす



ポスターセッションによる討論

また、生徒がまとめた研究論文を「第 69 回日本学生科学賞奈良県審査」（読売新聞社主催）に応募したところ、最優秀賞に選出された。本受賞は、日頃の探究活動の成果が高く評価されたものであり、生徒の主体的な研究姿勢と継続的な取り組みが結実した結果である。なお、生徒の研究論文については本校のホームページに掲載している。



表彰式

3 まとめ

本活動は、大学と連携した専門的研究環境のもとで探究活動を深化させることにより、生徒の学術的関心を一層高める成果を挙げた。大学教員や研究者から、生徒の課題解決に向けた具体的示唆や進路選択に関する有益な助言を多数得ることができ、学外の専門家との交流は、自らの研究を客観的に見つめ直す契機となった。また、学問的視野を広げるとともに、将来の進路形成や学問的志向の確立に資する貴重な機会となった。

さらに、持続可能な社会の実現と化学との関係について学ぶことを通して、基礎科学が社会と深く結び付いていることを理解し、科学を学ぶ意義を実感することができた。教科書で学習する内容を実際の研究活動と結び付けることで、知識が具体的かつ身近なものとして再構成され、理解の深化につながった。

実験活動においては、攪拌、抽出、クロマトグラフィーによる分離、融点測定など、有機合成に必要な基本操作を自ら実践し、それぞれの操作の目的や意味を理論と関連付けて理解した。また、大学附属学校という特色を生かし、大学の高度な分析機器を活用することで、最先端の分析技術に触れる経験を得た。

以上の取り組みにより、生徒の探究活動は大きく促進され、科学に対する興味・関心は着実に高まった。本活動は、専門的学習環境と大学連携を基盤とした探究教育の有効性を示すものである。

謝 辞

本研究の実施にあたり、奈良教育大学の山崎祥子教授には、研究計画の立案から実験指導、考察に至るまで、終始懇切丁寧なご指導と温かいご助言を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

また、本活動は公益財団法人中谷財団による科学教育振興助成の支援を受けて実施しました。実験環境の整備および活動の充実を図ることができたことに対し、ここに心より謝意を表します。

参考文献

- (1) Bigi, F., Carloni, S., Ferrari, L., Maggi, R., Mazzacani, A. and Sartori, G. (2001) *Tetrahedron Lett.* 42, 5203–5205.
- (2) Maggi, R., Bigi, F., Carloni, S., Mazzacani, A. and Sartori, G. (2001) *Green Chem.* 3, 173–174.
- (3) Fiorito, S., Taddeo, V. A., Genovese, S. and Epifano, F. (2016) *Tetrahedron Lett.* 57, 4795–4798.
- (4) Wei, L., Wang, J., Zhang, X., Wang, P., Zhao, Y., Li, J., Hou, T., Qu, L., Shi, L., Liang, X., Fang, Y. (2017) *J. Med. Chem.* 60, 1, 362–372.
- (5) Brahmachari, G. (2015) *ACS Sustainable Chem. Eng.* 3, 2350–2358.