

# 有機生体制御化学

責任者・コーディネター	創薬有機化学分野 河野 富一 教授		
担当講座・学科(分野)	創薬有機化学分野		
対象学年	3	区分・時間数	講義 33 時間
期 間	後期		
単 位 数	2 単位		

## ・学習方針（講義概要等）

生命科学の急速な発展によって生命機能が次々と科学的に明らかとなり、医薬品の作用メカニズムも生体分子と医薬品有機分子の相互作用に基づいて理解されるようになった。したがって、新しい薬の設計に当たっては、生体分子の働きとそこへの相互作用を有機化学的に捉えることが非常に重要である。さらに、設計した分子の合成を達成するためには、既存医薬品の合成戦略を参考に種々の反応を組み合わせて用いる必要がある。この創薬研究の根幹となる生体分子機能の理解から医薬品の設計、合成に至るまで有機合成化学が果たす役割は極めて大きいといえる。本講義では、医薬品に含まれる活性発現部位や分子認識のコアとなる化学構造と生体分子との相互作用に着目し、医薬品を化学的な観点から理解し説明する方法を学ぶと共にそれら医薬品の合成例について考察し、炭素骨格形成、官能基の導入・構築・変換といった方法を駆使して複雑な有機化合物を合成する戦略について学ぶ。この科目は、4年次で履修する「実践医薬化学」を理解するための基盤科目である。

## ・教育成果（アウトカム）

生体分子の構造と化学的性質に関する基本的な知識を学ぶことで、生体分子の機能発現メカニズムを化学的に理解できるようになる。また、ヘテロ環など医薬品に含まれる代表的な構造と性質に関する基本的な知識を学ぶことで、医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解し説明できるようになる。さらに、既存医薬品の合成法を例に、目的とする化学構造を構築するための官能基導入法・変換法を学ぶことで、創薬をはじめとした医療における有機薬化学の重要性を理解できるようになる。  
(ディプロマ・ポリシー：2,7)

## ・到達目標（SBO）

1. 医薬品と生体分子との相互作用を化学的な観点(結合親和性と自由エネルギー変化、電子効果、立効果など)から説明できる。(226, 294)
2. 代表的な芳香族複素環の求電子置換反応の反応性、配向性、置換基の効果について説明できる。(226, 247)
3. アルコール、フェノール、カルボン酸、炭素酸などの酸性度を比較して説明できる。(226, 260, 261)
4. 代表的な芳香族複素環化合物の性質を芳香族性と関連づけて説明できる。(246)
5. 代表的な医薬品のファーマコフォアについて概説できる。(290, 297)
6. バイオアイソスター(生物学的等価体)について、代表的な例を挙げて概説できる。(290, 298)
7. プロドラッグなどの薬物動態を考慮した医薬品の化学構造について説明できる。(293, 296)
8. 医薬品の構造からその物理化学的性質(酸性、塩基性、疎水性、親水性など)を説明できる。(295)
9. 医薬品に含まれる代表的な複素環を構造に基づいて分類し、医薬品コンポーネントとしての性質を説明できる。(299)
10. ヌクレオシドおよび核酸塩基アナログを有する代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。(300)

11. フェニル酢酸、フェニルプロピオン酸構造などをもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(301)
12. スルホンアミド構造をもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(302)
13. キノロン骨格をもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(303)
14.  $\beta$ -ラクタム構造をもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(304)
15. ペプチドアナログの代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(305)
16. カテコールアミン骨格をもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(306)
17. アセチルコリンアナログの代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(307)
18. ステロイドアナログの代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(308)
19. ベンゾジアゼピン骨格およびバルピタール骨格をもつ代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(309)
20. オピオイドアナログの代表的医薬品を列举し、化学構造に基づく性質について説明できる。(310)
21. DNA と結合する医薬品(アルキル化剤、シスプラチン類)を列举し、それらの化学構造と反応機構を説明できる。(311)
22. DNA にインターカレートする医薬品を列举し、それらの構造上の特徴を説明できる。(312)
23. DNA 鎖を切断する医薬品を列举し、それらの構造上の特徴を説明できる。(313)
24. イオンチャネルに作用する医薬品の代表的な基本構造(ジヒドロピリジンなど)の特徴を説明できる。(314)
25. 生体内に存在する代表的な複素環化合物を列举し、構造式を書くことができる。(☆)
26. 代表的芳香族複素環の求核置換反応の反応性、配向性、置換基の効果について説明できる。(☆)
27. Diels-Alder 反応について説明できる。(☆)
28. 転位反応を用いた代表的な炭素骨格の構築法を列举し、説明できる。(☆)
29. 代表的な炭素-炭素結合生成反応(アルドール反応、マロン酸エステル合成、アセト酢酸エステル合成、Michael 付加、Mannich 反応、Grignard 反応、Wittig 反応など)について説明できる。(☆)
30. 代表的な官能基選択的反応を列举し、その機構と応用例について説明できる。(☆)
31. 代表的な位置選択的反応を列举し、その機構と応用例について説明できる。(☆)
32. 代表的な立体選択的反応を列举し、その機構と応用例について説明できる。(☆)
33. 官能基毎に代表的な保護基を列举し、その応用例を説明できる。(☆)
34. 光学活性化合物を得るための代表的な手法(光学分割、不斉合成など)を説明できる。(☆)
35. 課題として与えられた化合物の合成法を立案できる。(☆)

・ 講義日程

(矢) 西 103 1-C 講義室

月日	曜日	時限	講座・分野	担当教員	講義内容/到達目標
9/2	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	医薬品と生体分子の相互作用 1. 医薬品と生体分子との相互作用を化学的な観点(結合親和性と自由エネルギー変化、電子効果、立体効果など)から説明できる。 <b>【双方向授業】</b> 事前学習：掲示あるいは moodle にて示す確認事項を問題形式にしたものを解いてくること。 事後学習：講義内容から 2～3 問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。

9/7	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>医薬品の化学構造に基づく性質</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品の構造からその物理化学的性質(酸性、塩基性、疎水性、親水性など)を説明できる。</li> <li>2. プロドラッグなどの薬物動態を考慮した医薬品の化学構造について説明できる。</li> </ol> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
9/9	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>医薬品のコンポーネント</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. プロドラッグなどの薬物動態を考慮した医薬品の化学構造について説明できる。</li> <li>2. 代表的な医薬品のファーマコフォアについて概説できる。</li> <li>3. バイオアイソスター(生物学的等価体)について、代表的な例を挙げて概説できる。</li> </ol> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
9/14	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>医薬品のコンポーネント</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品に含まれる代表的な複素環を構造に基づいて分類し、医薬品コンポーネントとしての性質を説明できる。</li> </ol> <p>酵素に作用する医薬品 1</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ヌクレオシドおよび核酸塩基アナログを有する代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</li> </ol> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>

9/21	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>酵素に作用する医薬品 2</p> <p>1. フェニル酢酸、フェニルプロピオン酸構造などをもつ代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>2. スルホンアミド構造をもつ代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
9/28	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>酵素に作用する医薬品 3</p> <p>1. キノロン骨格をもつ代表的医薬品およびβ-ラクタム構造をもつ代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
10/5	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>酵素に作用する医薬品 4</p> <p>1. ペプチドアナログの代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
10/7	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>受容体に作用する医薬品 1</p> <p>1. カテコールアミン骨格を有する代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>

10/12	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>受容体に作用する医薬品 2</p> <p>1. アセチルコリンアナログの代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
10/19	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>受容体に作用する医薬品 3</p> <p>1.ステロイドアナログの代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
10/21	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>受容体に作用する医薬品 4</p> <p>1. ベンゾジアゼピン骨格およびバルビタール骨格を有する代表的医薬品ならびにオピオイドアナログの代表的医薬品を列挙し、化学構造に基づく性質について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
10/26	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>DNA に作用する医薬品 1</p> <p>1. DNA と結合する医薬品(アルキル化剤、シスプラチン類)を列挙し、それらの化学構造と反応機構を説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>

10/28	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>DNA に作用する医薬品 2</p> <p>1. DNA にインターカレートする医薬品 ならびに DNA 鎖を切断する医薬品を 列挙し、それらの構造上の特徴を説 明できる。</p> <p>【双方向授業】 事前学習：前回時に配布するプリント に確認事項を問題形式にしたものを載 せるので解いてくること。 事後学習：講義内容から 2～3 問出題 したプリントを講義中に配布するので 解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
11/2	水	4	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>イオンチャンネルに作用する医薬品</p> <p>1. イオンチャンネルに作用する医薬品の 代表的な基本構造(ジヒドロピリジン など)の特徴を説明できる。</p> <p>【双方向授業】 事前学習：前回時に配布するプリント に確認事項を問題形式にしたものを載 せるので解いてくること。 事後学習：講義内容から 2～3 問出題 したプリントを講義中に配布するので 解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
11/16	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>ヘテロ環化合物 1</p> <p>1. 医薬品に含まれる代表的な複素環を 構造に基づいて分類し、医薬品コン ポーネントとしての性質を説明できる。 2. 生体内に存在する代表的な複素環化 合物を列挙し、構造式を書くことが できる。 3. 代表的な芳香族複素環化合物の性質 を芳香族性と関連づけて説明できる。</p> <p>【双方向授業】 事前学習：前回時に配布するプリント に確認事項を問題形式にしたものを載 せるので解いてくること。 事後学習：講義内容から 2～3 問出題 したプリントを講義中に配布するので 解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
11/18	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>ヘテロ環化合物 2</p> <p>1. 代表的な芳香族複素環の求電子置換 反応の反応性、配向性、置換基の効 果について説明できる。 2. 代表的な芳香族複素環の求核置換反 応の反応性、配向性、置換基の効果 について説明できる。</p> <p>【双方向授業】 事前学習：前回時に配布するプリント</p>

					<p>に確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。          事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
11/25	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>ヘテロ環化合物 3          1. 代表的な芳香族複素環の求電子置換反応の反応性、配向性、置換基の効果について説明できる。          2. 代表的な芳香族複素環の求核置換反応の反応性、配向性、置換基の効果について説明できる。          3. 代表的な芳香族複素環の合成法について説明できる。  <b>【双方向授業】</b>          事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。          事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
11/30	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>炭素骨格を構築する合成反応 1          1. Diels-Alder 反応について説明できる。          2. 転位反応を用いた代表的な炭素骨格の構築法を列挙し、説明できる。  <b>【双方向授業】</b>          事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。          事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
12/2	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>炭素骨格を構築する合成反応 2          1. アルコール、フェノール、カルボン酸、炭素酸などの酸性度を比較して説明できる。          2. 代表的な炭素-炭素結合生成反応(アルドール反応、マロン酸エステル合成、アセト酢酸エステル合成、Michael 付加、Mannich 反応、Grignard 反応、Wittig 反応など)について説明できる。  <b>【双方向授業】</b>          事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。          事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>

12/7	水	1	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>炭素骨格を構築する合成反応 3 および医薬品の合成 1</p> <p>1. 代表的な炭素-炭素結合生成反応(アルドール反応、マロン酸エステル合成、アセト酢酸エステル合成、Michael付加、Mannich反応、Gibbard反応、Wittig反応など)について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
12/9	金	3	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>医薬品の合成 2</p> <p>1. 光学活性化合物を得るための代表的な手法(光学分割、不斉合成など)を説明できる。</p> <p>2. 代表的な官能基選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>3. 代表的な位置選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>4. 代表的な立体選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。</p>
12/15	木	2	創薬有機化学分野	辻原 哲也 助教	<p>医薬品の合成 3</p> <p>1. 代表的な官能基選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>2. 代表的な位置選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>3. 代表的な立体選択的反応を列挙し、その機構と応用例について説明できる。</p> <p>4. 課題として与えられた化合物の合成法を立案できる。</p> <p>【双方向授業】</p> <p>事前学習：前回時に配布するプリントに確認事項を問題形式にしたものを載せるので解いてくること。</p> <p>事後学習：講義内容から2～3問出題したプリントを講義中に配布するので解いて、疑問点を洗い出すこと。解答例は、掲示あるいは moodle で示す。</p>



・教科書・参考書等（教：教科書 参：参考書 推：推薦図書）

	書籍名	著者名	発行所	発行年
教	スタンダード薬学シリーズⅡ3 「化学系薬学Ⅱ. 生体分子・医薬品の化学による理解」	日本薬学会 編	東京化学同人	2016
教	薬系有機化学	安藤 章、山口 泰史 編	南江堂	2018
教	大学生のための有機反応問題集 第2版	山口 泰史 著	三共出版	2018
参	化学構造と薬理作用～医薬品を化学的に読む～第2版	西出喜代治、佐々木茂貴、 柴田敏之 編	廣川書店	2015

・成績評価方法

定期試験(約80%)、レポートなど(約20%)をもとに総合的に評価する。

・特記事項・その他

・講義の進め方

基本的にパソコンを用いたスライド投影および配布資料を用いて行う。

・予習復習のポイント

配布資料に講義の予習や復習を含んだ問題を載せる。これらに関しては、次回講義時に解答解説を記載したレジュメを配布する（講義最終回では、解答解説を掲示あるいは moodle で示す）。これらの学習には、各コマに対して、事前（予習）および事後（復習）にそれぞれ 35 分程度を要する。更に、レポート作成に 6 時間ほどを必要とし、定期試験前には 15 時間程度の総復習の時間を要する。

・レポートに関するフィードバック

講義内容の理解度を確認するために 14 回講義終了頃にレポート課題（演習と調査形式を予定）を実施する。提出されたレポート課題については講義時にフィードバックするか、moodle にて概況を明示する。

・講義内容に関する質問に対するフィードバックおよび定期試験後のフィードバック

出席票には自由記載欄を設けており、理解できなかった講義内容にとどまらず種々の疑問点や質問についてそこに記載して提出すれば、翌回の講義冒頭に全ての質問に対して回答したレジュメを配布して解説する。また、moodle のメッセージを利用した質問や補講などの要望についても適宜対応する。定期試験に関するフィードバックとして、試験後に補講等を実施する。

・授業に使用する機器・器具と使用目的

使用区分	機器・器具の名称	台数	使用目的
講義	パソコン	1	スライド投影のため