

3Dプリンタを用いた医薬品分子模型出力の有用性

中谷 明嗣[†] 松野 純男[‡] 大星 直樹[†]近畿大学大学院総合理工学研究科[†] 近畿大学薬学部[‡]

1. はじめに

薬学部の学生は医薬品について学ぶ際、有機化学の知識が必要となる。有機化合物である低分子医薬品の理解のためには、その分子構造を理解することは欠かせない。また薬剤師は、医薬品の作用や副作用を分子構造から予測するスキルも必要とする。一般に分子構造を学習する際は、教科書等の構造式を使い[1]立体構造を想像するが、三次元構造を平面の構造式から想像し理解することは難しい。分子模型を用いればこの問題を解決できるが、多くの医薬品構造を分子模型で作成する作業は煩雑であり、より効果的な作成法が望まれている。

そこで今回、近年急速に低価格化し普及が進んだ3Dプリンタを用いて分子模型を造形するシステムを開発し、分子模型を学生に提供することで、学生の医薬品の立体構造に対する理解の向上に寄与できるのではないかと検討した。

2. 分子模型造形システム

本システムは、化学分子データベースであるPubChem[2]のExtensible Markup Language (以下、XML)ファイルとChemBio3D Ultra 14.0[3]によって作成したProtein Data Bank (以下、PDB)ファイルを利用する。

造形のためのファイル出力プログラムと、出力されたファイルをShade3D[4]により加工し、分子模型として造形する造形部に分かれる。

使用する3DプリンタはReplicator 2X[5]であり、2色での造形が可能であることが後述のような原子の色分けに重要な特徴となっている。

2.1. 3Dモデルファイル出力プログラム

XML形式やPDB形式のファイルをプログラムに読み込み、分子を構成する原子の3次元座標情報と元素情報を抽出する。3次元座標情報と3次元座標情報に基づいて計算した法線と元素情報を基に、図1のような分子モデルのComputer Graphics (以下、CG)を作成する。作成した分子モデルは、色で原子の種類を表現しており、

A benefit of 3D printing molecule models in the study of medicinal chemistry

[†]Akitsugu Nakatani, Graduate School of Kinki University

[‡]Sumio Matzno, Kinki University

[†]Naoki Ohboshi, Graduate School of Kinki University

黒色が炭素、赤が酸素、青が窒素、黄色が硫黄を意味する。作成したプログラムでは、分子モデルの全体構造を把握することが難しくなるという理由から水素原子の描画を省略している。

また、3次元座標情報と計算した法線から分子模型を造形するためのStereolithography Triangulated Language (以下、STL)ファイルを出力する。分子模型は2色で造形するため出力するSTLファイルは、炭素原子のみのSTLファイルと炭素以外の原子のSTLファイルの2種類を出力する。

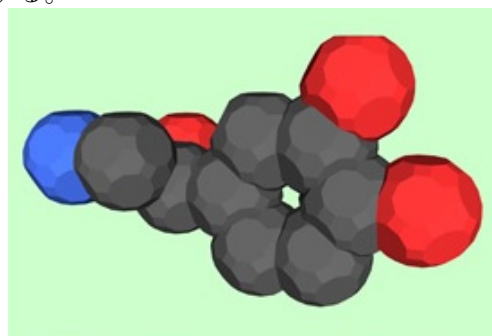


図1 ノルアドレナリンの分子モデル

2.2. 分子模型造形

3DCGソフトウェアであるShade3D[4]にプログラムから出力されたSTLファイルを取り込み、3Dプリンタ向け修正機能を用いて加工し、Wavefront OBJ (以下、OBJ)ファイルとして出力する。

3Dプリンタ専用の3DモデルソフトウェアであるMAKERBOT DESKTOP[6]に2種類のOBJファイルを読み込み、造形時の色や位置や大きさを調整し造形を行う。

本システムで用いた3Dプリンタは2色での造形が限界だったので、炭素を黒色、それ以外の原子を白色で造形した。しかし、これでは炭素以外の原子の判別が困難なため、白色の部分を図1と同様に原子ごとに塗料で着色した。

3. 評価実験

3Dプリンタで造形した分子模型を用いて評価実験を行った。対象は薬学部生3年生155人で、講義の中でターゲットとする医薬品の分子模型と構造式が書かれた用紙を渡し、分子模型を見る前後で分子構造に関するアンケート調査を行

い、調査結果を分析し評価した。

ターゲットとした医薬品は、構造活性相関の基本である β ブロッカーのプロプラノロール、ピンドロール、およびそのモデル化合物と、 H_2 ブロッカーのシメチジン、メチアミド、および硫黄を酸素で置換した不活性等価体の6種類である。図2には例としてピンドロールの構造式と分子模型を示した。

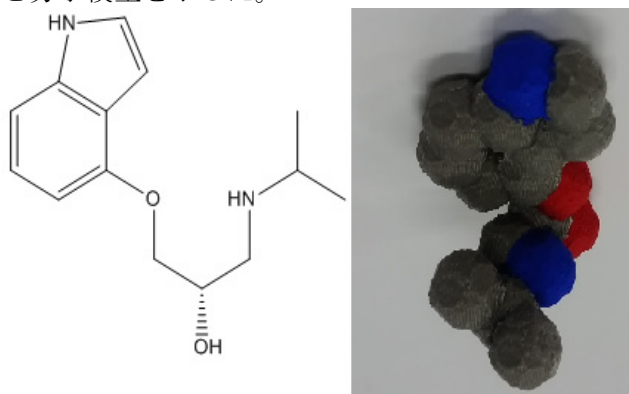


図2 ピンドロールの構造式と分子模型

4. 結果

アンケート結果に対してクラスター分析と因子分析を行った。図3に散布図を示す。

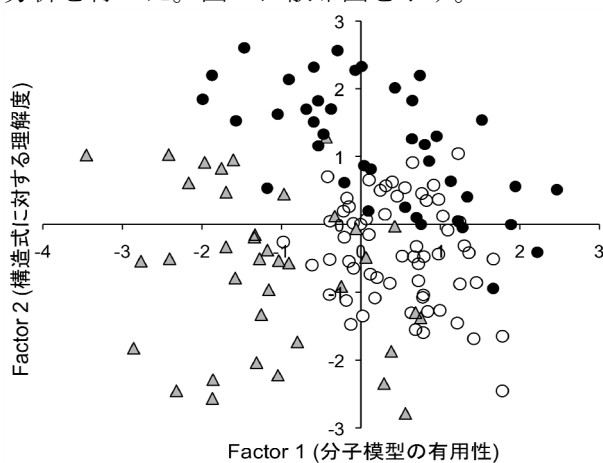


図3 因子分析結果

5. 考察

クラスター分析と因子分析結果から学生を3種類のグループに分けることができた。すなわち、医薬品構造に関する理解が深いグループ（以下、グループ1）、十分ではないが医薬品構造についてある程度興味があり分子模型を見ることで理解が深まったグループ（以下、グループ2）、分子模型を見る前後で医薬品構造に関する理解が深まらなかったグループ（以下、グループ3）である。

グループ1 (●) の学生は、元々医薬品構造に

ついて十分に理解していたため分子模型に興味を持つ学生はまちまちだった。グループ2 (○) の学生は、医薬品構造について余り理解していなかったが分子模型を見ることで理解が深まったと示唆された。一方、グループ3 (△) の学生は元来、医薬品構造に関心がなく、分子模型を使用してもほぼ興味を示さなかった。

グループ2と3の学生は、共に分子構造に対する理解は余り深くなかった。しかし、グループ2の学生は分子構造についての興味はあり、3次元の分子模型を使用することが有用と考えられた。

分子構造の理解を深める要因として学生が分子構造についてどれ程の興味を持っているか、どの程度理解しているかが重要であり、理解を深めるためのツールに対しての関わり方が異なっている。分子構造についてすでに理解している学生、興味のない学生は分子模型に興味を余り示さず、分子構造について興味のある学生は分子模型に興味を示した。

以上のことから、今回提案した3Dプリンタによる分子模型の作成手法によって出力された分子模型は、平面の教科書のみを用いた学習では十分に立体を把握できない学生に対して、理解を深めるのに有用なツールであることが示された。

6. まとめ

本研究では、分子情報が書かれたPDBファイルまたはXMLファイルを基にしてSTLファイルを作成し3Dプリンタを用いて分子模型を造形した。

3Dプリンタで造形した分子模型を学生に提示したところ、分子模型は構造式を用いての学習では分子構造について十分な理解ができていないが程度分子構造について興味がある学生に対して有用であることが示唆された。

参考文献

- [1] 財団法人日本医薬情報センター, 「日本の医薬品構造式集」, 丸善出版株式会社 (2011)
- [2] PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [3] ChemBio3D, <https://www.hulinks.co.jp/support/chem/apps/3d.html>
- [4] Shade3D, <http://shade3d.jp/>
- [5] Replicator2X, <http://makerbot.co.jp/contents/replicator2x.html>
- [6] MakerBot Desktop, <http://www.makerbot.com/desktop>