

# 教育研究業績書

2018年05月14日

所属：薬学科

資格：准教授

氏名：山下 沢

研究分野	研究内容のキーワード
タンパク質の機能と構造の相関	シトクロムP450、ヘム、酵素、薬物、環境
学位	最終学歴
博士（薬学）	熊本大学大学院薬学研究科博士後期課程

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 教育方法の実践例</b>		
<b>2 作成した教科書、教材</b>		
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 資格、免許</b>		
1. 薬剤師免許証	1999年5月17日	薬剤師国家試験に合格し、薬剤師免許証を取得した
<b>2 特許等</b>		
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
<b>2 学位論文</b>				
<b>3 学術論文</b>				
1. Roles of N- and C-terminal domains in the ligand-binding properties of cytoglobin.	共	2018年2月	J. Inorg. Biochem., 179, 1-9 (2018)	"Corresponding author" Cygが他のグロビタンパク質と異なる構造上の特徴として有する長い両末端領域について、本領域がCygの機能発現の制御に関わっていること、またその機能としてタンパク質間相互作用による線維化抑制があることを解明した。
2. Membrane anchor of cytochrome P450 reductase suppresses the uncoupling of cytochrome P450	共	2015年4月	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 63, 286-294 (2015)	"Equal contribution" 薬物代謝酵素であるシトクロムP450に対して電子を供給する還元酵素の機能発現機構に関して、膜貫通領域を切除した変異体を調製して影響を精査し、薬物の性質によって反応サイクルの経路の違いがあることを提唱した（表紙論文として採用）
3. Dynamics of the heme-binding bacterial gas sensing dissimilative nitrate respiration regulator (DNR) and activation barriers for ligand binding and escape	共	2014年7月18日	J. Biol. Chem., 289 (38): 26514-26524 (2014)	新規ガスセンサータンパク質であるDNRに関して、CoAとの比較により、その機能発現に関わるヘムへのガス結合性を、時間分解スペクトルを用いて同定した。
4. Ferric human neuroglobin scavenges superoxide to form oxy adduct	共	2014年6月3日	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 62(6): 613-615 (2014)	"First author" ヘモグロビンと同じグロビタンパク質の1つであるNgの機能について、活性酸素消去など、新規の知見を得たため、生体内でのモデル提唱を含め、報告した。
5. Disulfide bonds regulate binding of exogenous ligand to human cytoglobin	共	2014年3月19日	J. Inorg. Biochem., 135: 20-27 (2014)	"Equal contribution & Corresponding author" Cygが機能を発現する際に、分子内のジスルフィド結合の有無が重要であることを同定し、シミュレーションなどと合わせて、その構造的な知見に関して報告した。
6. Effect of cytochrome P450 2C19	共	2014年2月5日	Chem Pharm Bull (Tokyo)	"Equal contribution & Corresponding author"

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
and 2C9 amino acid residues 72 and 241 on metabolism of tricyclic antidepressant drugs		日	o.), 62(2): 176-181 (2014)	酸性の薬物と塩基性の薬物をそれぞれ主に代謝するCYP2C9と2C19に着目し、91%の相同性の中でも異なる重要な残基に変異を導入することで、固有の薬物の認識に関わるアミノ酸を同定するに至った(表紙論文として採用)。
7. Crystallization and preliminary X-ray analysis of human MTH1 with a homogeneous N-terminus	共	2013年1月9日	Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun., 69 (Pt 1): 45-48 (2013)	DNAの修復酵素であるMutTと相同性の高いヒトMTH1について、結晶構造解析につながる条件を検討し、その結晶化に成功した。
8. Comparison of cytochrome p450 mediated metabolism of three central nervous system acting drugs	共	2012年9月29日	Chem Pharm Bull (Tokyo), 60 (12): 1544-1549 (2012)	"Equal contribution & Corresponding author" 中枢神経系に関わる薬物を主な対象として、その代謝に関わるCYPの分子種を検討した結果、薬物の構造上の相違に応じて、分子種ごとの貢献度が異なることを明らかにした。
9. Heme Ligand Binding Properties and Intradimer Interactions in the Full-length Sensor Protein Dos from Escherichia coli and Its Isolated Heme Domain	共	2009年12月	J. Biol. Chem., 284 (52): 36146-36159 (2009)	先に報告した論文(T. Yamashita, et al., JBC, 2008)において、酵素ドメインを欠損させた機能発現機構を同定していたため、さらに酵素ドメインも含めて検討を行い、機能発現に関わるドメインとの相互作用に関して明らかとした。
<b>その他</b>				
<b>1. 学会ゲストスピーカー</b>				
<b>2. 学会発表</b>				
1. Contribution of oppositely charged residues to the drug metabolism of cytochrome P450 2C9 and 2C19	共	2014年3月28日	日本薬学会134年会(熊本)	2014年にCorrespondingとして発表した論文の内容に伴い、CYP2C9と2C19の2つの分子種に相互に類似するような変異を導入して、薬物の結合性や代謝活性を評価し、さらにドッキングシミュレーションを実施して得られた知見を、ポスターにて発表した。
2. Comparison of Cytochrome P450 Mediated Metabolism of Three CNS Acting Drugs	共	2012年12月3日	50th Anniversary Symposium on Cytochrome P450 in Fukuoka	2012年にCorrespondingとして発表した論文の内容に伴い、CYPの分子種による中枢神経系に作用する薬物への貢献度を検討し、さらにそのうちの1つであるamitriptylineに関して、ドッキングシミュレーションを実施、得られた知見をポスターにて発表した。
3. 酸素センサータンパク質Dosのガス結合前後の配位構造変化と酸素活性化機構の関係	共	2010年3月28日	日本薬学会130年会(岡山)	2008年と2009年にJBCにて発表した酸素センサータンパク質Dosに関する論文について、ガスが結合した前後での酵素ドメインにおける構造変化に関する知見を時間分解測定によって得ることに成功したため、口頭発表を行った。
4. 酸素感知タンパク質Dosにおける固有の「ヘム-軸配位子-残基」相互作用	共	2009年5月22日	第9回日本蛋白質科学会年会(熊本)	酸素センサータンパク質であるDosについて、時間分解スペクトルと吸収スペクトル、さらに分子動学的シミュレーションを行い、ヘムと軸配位子、残基との間の相互作用に関して得られた知見をポスターにて発表した。
5. ピコ秒レベルでの構造変化にみる酸素センサータンパク質におけるアミノ酸の配向性	共	2009年10月24日	第59回日本薬学会近畿支部大会(東大阪)	酸素センサータンパク質であるFixLとDosについて、2007年にPNASで報告したFixLの時間分解測定の結果と、2008年にJBCで報告したDosの結果を基に、酸素センサータンパク質のヘム鉄への軸配位子であるアミノ酸の役割について得られた知見を口頭発表した(日本薬学会近畿支部奨励賞を受賞)
<b>3. 総説</b>				
1. Recent Studies on Gas Sensors, CooA, FixL, and Dos	単	2010年9月1日	YAKUGAKU ZASSHI 130 (9) 1181-1187 (2010)	2010年1月の日本薬学会近畿支部大会での奨励賞の受賞を記念し、ガスセンサータンパク質に関して、これまでに得られた研究の成果をまとめて総説とした。
<b>4. 芸術(建築模型等含む)・スポーツ分野の業績</b>				
<b>5. 報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等</b>				
<b>6. 研究費の取得状況</b>				
1. 新規標的タンパク質の構造解析に基づく新たな抗結核薬の創製	共	2015年4月	科研費(基盤C:代表)	結核菌に対して新規化合物が作用する際の標的タンパク質として同定されたものに対して、X線結晶構造解析法を用いて、標的タンパク質の立体構造を明らかにし、そこから、さらなる抗結核薬の創製を目的とする
2. 確率ゆらぎと相互作用し機能する制御系の設計論:不変測度解析と応用	共	2014年4月	科研費(基盤B:分担)	大阪大学・基礎工学研究科(現職・京都大学)の加嶋准教授と共同研究を行い、薬物代謝酵素における基質となる薬物と代謝物との相互作用などを、計算科学を用いて確率によって検討する
3. 薬物代謝活性の発現機構の詳細説明	単	2012年6月7日	第一三共生命科学研究所 振興財団 海外共同研究 支援助成	フランスのDr. Vosらのグループとの共同研究を行い、CYPの分子種のいくつかを選択して薬物の結合性などを、新規の分光学的手法を用いて検討を行った。
4. 静的および動的アプローチによる薬物代謝酵素の代謝活性メカニズム	単	2011年5月16日	科研費(若手B:代表)	薬物代謝酵素のCYPに関して、薬物の結合親和性や吸収スペクトルの変化などを追跡する『静的』な検討

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
6. 研究費の取得状況				
ム  5. 最小単位分子ガスによって制御される転写機構の解明	単	2009年3月16日	ノバルティス科学振興財団研究奨励金	と、分子動力的シミュレーションや時間分解測定を行う『動的』な検討を行い、今日まで得られていないCYPの活性部位近傍での代謝物の動向などの追跡を試みた。  一酸化炭素センサー転写因子であるCooAを研究対象とし、一酸化炭素の結合に伴う構造変化などを、ヘム鉄の軸配位子の変異体を用いて検証した。

学会及び社会における活動等

年月日	事項