教育研究業績書

2025年05月07日

所属： 薬学科　　資格： 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
1 教育方法の実践例		
1.国民衛生の最新動向	2020年～現在	衛生化学領域においては、国家試験では世間的に注目された事件や事故など、タイムリーな話題が出題されるケースが多い。 本講義では、国家試験を受ける年度の学生さんを対象に、今注目すべき内容について、過去の国家試験での出題内容と比較しながら、各省庁が発表する最新の集計結果や報告などを取り上げ、最後に問題を解いてもらって解説をすることで、知識の定着を行っている。
2.放射化学	2019年～現在	物理化学および衛生化学領域にて出題される放射化学に関し、濱口先生と共担し、主担当として特に放射性医薬品や治療法、法的な規制などに関して講義を行っている。各回で講義内容に関連する国家試験問題過去10年分から網羅的に抽出し、あらゆる形式の問題にも対応できるように提供し、実際に講義を受けた知識でどこまで対応できるかを講義時間中に問題を解き、問題１問ずつを講義の中で解説まで行うことで、国家試験に向けて学習すべき内容を速やかに認識してもらっている。また、講義後には質問できる時間を確保して講義室に残って対応を必ず行うことや、3回に１回は確認小テストを実施しつつアンケートも行うことで、常により良い講義の改善に努めている。
3.CBTおよび国家試験対策講義（総合演習１および２）	2015年～現在	最近のコロナ禍は除き、基本的には学年全体に対して行う講義であるため、まずは多くの問題を配付していく中で、難易度を段階的に上げた問題を用意し、各自がどこまで解けるかを確認してもらうなど、セルフチェックが行えるようにしている。 さらに、解けなかった問題に対しての解説や、その問題と関連する国家試験の問題を解説することで、更なる理解力アップに努めている。
4.薬学基礎演習１	2015年～現在	基礎数学・物理の内容を踏まえ、学生さんを少人数のグループに分け、各グループで作問者の立場となって考えて問題および解答解説を作成してもらうことで、自分たちが目指すべき問題を解く力とその内容について理解してもらうこと、さらにはその問題について充分に議論できるように時間の確保や質問対応を行っている。
5.基礎数学・物理	2015年～現在	数学や物理が苦手な学生さんもいる中、習熟度別の講義ではないため、知識レベルの差に応じた複数の問題などを提示することで、各自が自分のレベルを確認しながら講義を受講できるように工夫した。また、問題を実際に解く時間を講義時間内でも常に確保し、問題を自身で考える習慣付けを行うと共に、国家試験の内容の中で関連する部分を探し、常に、勉強している内容が高校の単なる復習ではなく、国家試験に繋がる必要な知識であることを意識付けさせ、勉強をする意味を学生に持たせるように工夫をこらしている。
6.学生実習（健康と環境への影響を調べる、他）	2014年～現在	学生実習が円滑に実施できるよう、研究室の他のスタッフと協力し、試薬や器具の準備や学生さんへの丁寧な説明を心掛けている。また、自身が講義している内容については、講義の中で紹介した国家試験の問題

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
1 教育方法の実践例		
7.環境衛生学（旧・化学物質の生体への影響 および 旧 生活環境と健康）	2014年～現在	と実習内容をリンクさせることで、ただの作業ではなく実際に活かせる知識や技能となるように努めている。 各回で講義内容に関連する国家試験の問題を10年間の中から網羅的に抽出し、あらゆる形式の問題にも対応できるように、問題を提供しているのみでなく、講義時間中に問題を実際に講義を受けた後に解いてもらい、講義内容でどこまで国家試験レベルまで到達出来るかを速やかに確認し、学習すべき内容を認識してもらっている。さらに、問題をそれぞれ講義の中で１問ずつ解説していき、実際に学生さんが理解出来ていない点については、講義後に残って質問対応を必ず行うことや、5回に１回は確認小テストを実施するだけでなく、そのテストに授業の改善点などを書いてもらい、常により良い講義の実践に努めている。
2 作成した教科書、教材		
1.ミニマムエッセンス 薬学の数学と物理	2023年3月	薬学で必要な数学と物理について、基礎的な知識がない学生でも一から分かるように、懇切丁寧に説明を書き、練習問題を多く入れた、入門的な教科書である。
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
4 その他		

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
1 資格、免許		
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
2 特許等		
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
4 その他		

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
1 著書				
1.ミニマムエッセンス 薬学の数学と物理	共	2023年3月	京都廣川書店	山下沢，濱口良平 薬学で必要な数学と物理について、基礎的な知識がない学生でも一から分かるように、懇切丁寧に説明を書き、練習問題を多く入れた、入門的な教科書である。
2 学位論文				
1.Studies on the Gas Sensing and Activation Mechanisms of a Transcriptional Factor CooA	単	2004年3月25日	熊本大学	ガス感知転写因子CooAに関して、網羅的な変異体解析を実施し、その機能発現機構に関する知見を世界で初めて明らかにした。
3 学術論文				
1.Electrochemical Analysis and Inhibition Assay of Immune-Modulating Enzyme, Indoleamine 2,3-Dioxygenase（査読付）	共	2025年2月28日	Pharmaceuticals, 18 (3), 352 (2025)	Mie, Y., Mikami, C., Yasutake, Y., Shigemura, Y., Yamashita, T., and Tsujino, H. 抗腫瘍薬のターゲットとして注目されているIDO1について、金電極に修飾を施して電気化学的に触媒反応をコントロールすることで、in vitroでの阻害剤探索へと応用する測定法の開発を行い、実験結果の解析とそれに伴う改善法の提示を担当した。
2.Vulnerable Hours of the Day for	共	2024年6月4日	Cureus, 16 (6), e61694	Mori, J., Yamashita, K., Yamashita, T., Ueki, M., Yoshiike, S., and Aizawa, T.

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
3 学術論文				
Severe Iatrogenic Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes: A Single-Centre Retrospective Study（査読付）				2型糖尿病に対する治療において、日周のうちで低血糖が起こりやすい時間帯について調査を行い、治療薬ごとの規則性について報告した。
3.A large pocket structure surrounding the catalytic center in the BCG protein from Mycobacterium tuberculosis（査読無）	共	2024年5月14日	BioRxiv, (2024)	Takeshita, K., Sakai, N., Ueno, G., Horie, M., Tsujino, H., Arisawa, M., Yamamoto, M., Arai, M., and Yamashita, T. ”Corresponding author” 結核菌に作用するAgelasine Dについて、その標的タンパク質として同定されたBCG3185cの構造解析を行い、その結合様式に関する知見をドッキングシミュレーションを用いて獲得した。 https://doi.org/10.1101/2024.05.14.591795
4.Reduction of Severe Hypoglycemic Events Among Outpatients with Type 2 Diabetes Following Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Marketing in Japan.（査読付）	共	2022年8月26日	Horm. Metab. Res., 54 (11), 747-753 (2022)	Yamashita, K., Yoshiike, S., Yamashita, T., Mori, J., and Aizawa, T. 2型糖尿病患者における低血糖と販売されている血糖降下剤の市場への出現時期との相関を解析し、低血糖の誘因としてdipeptidyl peptidase-4の阻害剤では相関が見られず、sodium-glucose cotransporter-2の阻害剤の導入のみに因果関係があることが示唆された。
5.A New Bitterness Evaluation Index Obtained Using the Taste Sensor for 48 Active Pharmaceutical Ingredients of Pediatric Medicines.（査読付）	共	2021年6月	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 69 (6), 537-547 (2021)	Kojima, H., Kurihara, T., Yoshida, M., Haraguchi, T., Nishikawa, H., Ikegami, S., Okuno, T., Yamashita, T., et al. 小児用の48種の医薬品について、その服薬時に問題となる苦味についてCCDPに基づいてセンサーを用いて評価し、物性との相関に基づいて分類した。
6.Revisiting Chiral Recognition Mechanism on Chicken Alpha 1-Acid Glycoprotein : Location of Chiral Binding Sites and Insight into Chiral Binding Mechanism.（査読付）	共	2021年5月23日	Separations, 8, 73 (2021)	Haginaka, J., Yamashita, T., Tsujino, H., and Arisawa, M. ”Cover article” キラル認識カラムに用いられているニワトリのalpha 1-acid glycoproteinについて、特にキラル認識に影響が見られた３つの薬物に関し、R体とS体とでの結合性の違いと、26番目のTrpに修飾を加えた際のキラル認識への変化について、ドッキングシミュレーションによって検討を行った。（表紙論文として採用）
7.Antimicrobial Activities of LL-37 Fragment Mutant -Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid Conjugate Against Staphylococcus aureus, Escherichia coli, and Candida albicans.（査読付）	共	2021年5月	Int. J. Mol. Sci., 22 (10), 5152 (2021)	Mori, T., Yoshida, M., Hazekawa, M., Ishibashi, D., Hatanaka, Y., Nagao, T., Kakehashi, R., Kojima, H., Uno, R., Ozeki, M., Kawasaki, I., Yamashita, T., Nishikawa, J., and Uchida, T. 抗菌ペプチドの抗菌作用について、三種類の菌に対する作用を精査した。本論文において、データの解釈および論文執筆校正を担当した。

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
3 学術論文				
8.Cytotoxic Effects of Water-Soluble Extracts of Coarse and Fine Atmospheric Particulate Matter on Mast Cell Lines.（査読付）	共	2021年1月	Biol. Pharm. Bull., 44, 57-62 (2021)	Kataoka, H., Tanaka, K., Tazuya-Murayama, K., Yamashita, T., and Nishikawa, J. 呼吸器系への影響が注視されている大気汚染物質PM2.5について、経時的に大気中から採集したものから可溶性成分を抽出し、肥満細胞を用いて細胞毒性などの影響を評価した。
9.Impact of Single Nucleotide Polymorphisms (R132Q and W120R) on the Binding Affinity and Metabolic Activity of CYP2C19 Toward Some Therapeutically Important Substrates.（査読付）	共	2020年12月	Xenobiotica, 50 (12), 1510-1519 (2020)	Derayea, S. M., Tsujino, H., Oyama, Y., Ishikawa, Y., Yamashita, T., and Uno, T. CYP2C19におけるSNPsのうち、R132QとW120Rに着目し、結合親和性および代謝活性測定から、これらのSNPsでは活性中心であるヘムへの電子の流れが減少していることを明らかにした。
10.Redox State Control of Human Cytoglobin by Direct Electrochemical Method to Investigate its Function in Molecular Basis.（査読付）	共	2020年5月	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 68 (8), 1-5 (2020)	Mie, Y., Takahashi, K., Torii, R., Jingkai, S., Tanaka, T., Sueyoshi, K., Tsujino, H., and Yamashita, T. ”Last author” 三重らが独自に開発したナノ孔を有するように修飾を施した電極を用い、Cygbの酸化還元による酵素学的な機能について、電気化学的に追跡することに成功した。
11.Bitterness-Suppressing Effect of Umami Dipeptides and Their Constituent Amino Acids on Diphenhydramine: Evaluation by Gustatory Sensation and Taste Sensor Testing.（査読付）	共	2020年3月	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 68 (3), 234-243 (2020)	Okuno, T., Morimoto, S., Nishikawa, H., Haraguchi, T., Kojima, H., Tsujino, H., Arisawa, M., Yamashita, T., Nishikawa, J., Yoshida, M., Habara, M., Ikezaki, H., and Uchida, T. 共著者の一人として、分子間相互作用解析や味覚センサーによる味覚受容体への薬物結合に伴う知見について、ドッキングシミュレーションにより整合性を検証した。
12.Nanoporous gold based electrodes for electrochemical studies of human neuroglobin.（査読付）	共	2020年1月	Electrochemistry Communications, 110, 106621 (2020)	Mie, Y., Takahashi, K., Itoga, Y., Sueyoshi, K., Tsujino, H., Yamashita, T., and Uno, T. ”Corresponding author” Ngbの活性酸素消去機能に関わるヘム鉄の酸化状態の変化を、ナノ孔を有するように修飾を施した電極を独自に開発し、電気化学的に追跡することに成功した。
13.Correlation of indoleamine-2,3-dioxigenase 1 inhibitory activity of 4,6-disubstituted indazole derivatives and their heme binding	共	2019年10月1日	Bioorg. Med. Chem. Lett., 29 (19), 126607 (2019)	Tsujino, H., Uno, T., Yamashita, T., et al. 免疫応答に関与するとされるヒトIDO1というタンパク質について、インダゾール骨格を有する化合物を合成し、阻害活性と結合性を評価し、結合様式についてシミュレーションにて計算することで、新規抗がん剤の候補物質となり得る化合物の選別を行った。

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
3 学術論文				
affinity.（査読付）				
14.Effect of Drug Combination on Omeprazole Metabolism by Cytochrome P450 2C19 in Helicobacter Pylori Eradication Therapy.（査読付）	共	2019年8月1日	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 67 (8), 810-815 (2019)	Attia, T. Z., Yamashita, T., Tsujino, H., Derayea, S. M., Tsutsumi, Y., and Uno, T. "Corresponding author" ヘリコバクターピロリ菌による胃潰瘍の治療やその除菌に用いる薬物において、代謝に関わるCYP2C19での競合阻害に伴う治療効果への影響について、組み合わせとそれに伴う結合および代謝への影響をin vitroで精査した（Highlighted by Editor-in-Chief 論文として採用）。
15.Investigation on drug-binding in heme pocket of CYP2C19 with UV-visible and resonance Raman spectroscopies.（査読付）	共	2019年2月	Spectrochim. Acta A, Mol. Biomol. Spectrosc., 209, 209-216 (2019)	Derayea, S. M., Tsujino, H., Oyama, Y., Ishikawa, Y., Yamashita, T., and Uno, T. ヒト薬物代謝酵素であるCytochrome P450の分子種の１つであるCYP2C19を単離精製し、７つの薬物の各々について、紫外可視吸収スペクトルおよび共鳴ラマンスペクトルを測定し、結合親和性を滴定法によって定量した。
16.Allosteric activation of cytochrome P450 3A4 by efavirenz facilitates midazolam binding.（査読付）	共	2018年12月	Xenobiotica, 48 (12), 1227-1236 (2018)	Ichikawa, T., Tsujino, H., Miki, T., Kobayashi, M., Matsubara, C., Miyata, S., Yamashita, T., et al. "Corresponding author" Cytochrome P450の分子種の１つである3A4に着目し、併用薬物間でおきる相互作用について、特にエフェクター作用について、エファビレンツおよびその類縁体を用いて、ミダゾラムの代謝への影響を調べた
17.Roles of N- and C-terminal domains in the ligand-binding properties of cytoglobin.（査読付）	共	2018年2月	J. Inorg. Biochem., 179, 1-9 (2018)	Hanai, S., Tsujino, H., Yamashita, T., et al. "Corresponding author" Cygbが他のグロビン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Cygb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。
18.Effects of PM2.5 water-soluble components on degranulation of mast cell line.（査読付）	共	2017年1月	J. Jpn. Soc. Atmos. Environ., 52 (1), 12-18 (2017)	Kataoka, H., Nakamura, T., Tazuya-Murayama, K., Yamashita, T., and Nishikawa, J. PM2.5の主な水溶性成分である硫酸アンモニウムが、マスト細胞株における脱顆粒の増強に影響し、そこにはアンモニウムイオンの寄与があることを明らかにした。
19.Membrane anchor of cytochrome P450 reductase suppresses the uncoupling of cytochrome P450.（査読付）	共	2015年4月	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 63, 286-294 (2015)	Miyamoto, M., Yamashita, T., Yasuhara, Y., Hayasaki, A., Hosokawa, Y., Tsujino, H., and Uno, T. "Equal contribution" "Cover article" 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に違いがあることを提唱した（表紙論文として採用）
20.Development of an anti-claudin-3 and -4 bispecific monoclonal antibody for cancer diagnosis and therapy.（査読付）	共	2014年10月	J. Pharmacol. Exp. Ther., 351 (1), 206-213 (2014)	Li, X., Iida, M., Tada, M., Watari, A., Kawahigashi, Y., Kimura, Y., Yamashita, T., et al. 癌細胞において高発現であるclaudin3およびclaudin4に着目し、それらのモノクロナール抗体を作製することで、治療に有効となる抗体を検討した。
21.Dynamics of the heme-binding bacterial gas sensing dissimilative	共	2014年7月18日	J. Biol. Chem., 289 (38), 26514-26524 (2014)	Lobato, L., Bouzhir-Sima, L., Yamashita, T., Wilson, M. T., Vos, M. H., and Liebl, U. 新規ガスセンサータンパク質であるDNRに関して、CooA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。

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
3 学術論文				
nitrate respiration regulator (DNR) and activation barriers for ligand binding and escape.（査読付）				
22.Ferric human neuroglobin scavenges superoxide to form oxy adduct.（査読付）	共	2014年6月3日	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 62 (6), 613-615 (2014)	Yamashita, T., Hafsi, L., Masuda, E., Tsujino, H., and Uno, T. "First author" ヘモグロビンと同じグロビンタンパク質の１つであるNgb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。
23.Disulfide bonds regulate binding of exogenous ligand to human cytoglobin.（査読付）	共	2014年3月19日	J. Inorg. Biochem., 135, 20-27 (2014)	Tsujino, H., Yamashita, T., Nose, A., Kukino, K., Sawai, H., Shiro, Y., and Uno, T. "Equal contribution & Corresponding author" Cgb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。
24.Effect of cytochrome P450 2C19 and 2C9 amino acid residues 72 and 241 on metabolism of tricyclic antidepressant drugs.（査読付）	共	2014年2月5日	Chem Pharm Bull (Tokyo)., 62(2), 176-181 (2014)	Attia, T. Z., Yamashita, T., et al. "Equal contribution & Corresponding author" "Cover article" 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）。
25.Crystallization and preliminary X-ray analysis of human MTH1 with a homogeneous N-terminus.（査読付）	共	2013年1月9日	Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun., 69 (Pt 1), 45-48 (2013)	Koga, Y., Inazato, M., Nakamura, T., Hashikawa, C., Chirifu, M., Michi, A., Yamashita, T., et al. 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。
26.Comparison of cytochrome p450 mediated metabolism of three central nervous system acting drugs.（査読付）	共	2012年9月29日	Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)., 60 (12), 1544-1549 (2012)	Attia, T. Z., Yamashita, T., et al. "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。
27.Heme Ligand Binding Properties and Intradimer Interactions in the Full-length Sensor Protein Dos from Escherichia coli and Its Isolated Heme Domain.（査読付）	共	2009年12月	J. Biol. Chem., 284 (52), 36146-36159 (2009)	Lechauve, C., Bouzhir-Sima, L., Yamashita, T., Marden, M. C., Vos, M. H., Lieb, U., and Kiger, L. 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。
28.Ligand dynamics and early signaling events in the heme domain of the sensor protein Dos from Escherichia coli.	共	2008年1月	J. Biol. Chem., 283 (4), 2344-2352, (2008)	Yamashita, T., Bouzhir-Sima, L., Lambry, J. C., Liebl, U., and Vos, M. H. "First author" ヘム含有酸素センサータンパク質であるDosに着目し、時間分解測定によって、ピコ病レベルでのヘム周辺構造の変化を追跡した。その結果、酸素の解離に伴う再結合時において、早い段階（7 ps）と遅い段階（35 ps）の２つの構造を有することを明らかとし、さらに分

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
3 学術論文				
（査読付）				子動力学的シミュレーションによって、酸素結合に伴う酵素としての機能発現に繋がる構造変化の一端を明らかにした。
29.Subpicosecond oxygen trapping in the heme pocket of the oxygen sensor FixL observed by time-resolved resonance Raman spectroscopy.（査読付）	共	2007年5月	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 104 (18), 7408-13 (2007)	Kruglik, S. G., Jasaitis, A., Hola, K., Yamashita, T., Liebl, U., Martin, J. L., and Vos, M. H. 酸素感知酵素であるFixLについて、酸素の結合における構造変化について、時間分解測定を用いた解析によって、ヘム周辺環境での構造変化とそれに伴う酵素機能の発現へ繋がるメカニズムについて新たな知見を得た。
30.The C-helix in CooA rolls upon CO binding to ferrous heme.（査読付）	共	2004年11月	J. Biol. Chem., 279 (45), 47320-5 (2004)	Yamashita, T., Hoashi, Y., Tomisugi, Y., Ishikawa, Y., and Uno, T. ”First author” ガス感知転写因子CooAの一酸化炭素結合に伴う転写活性化機構について、二量体界面に存在するC-helixに着目し、網羅的に変異を導入し、それに伴う一酸化炭素の結合親和性および結合時における一酸化炭素の周辺環境の構造変化を共鳴ラマンスペクトルによって解析することで、活性化機構に関するスライド機構を提唱した。
31.Roles of heme axial ligands in the regulation of CO binding to CooA.（査読付）	共	2004年5月	J. Biol. Chem., 279 (20), 21394-400 (2004)	Yamashita, T., Hoashi, Y., Watanabe, K., Tomisugi, Y., Ishikawa, Y., and Uno, T. ”First author” ガス感知転写因子CooAについて、ガスの結合に伴って置換される軸配位子に着目し、変異を導入して一酸化炭素の結合親和性の変化および結合に伴う構造変化を吸収および共鳴ラマンスペクトルで追跡することで、転写活性化機構において重要な軸配位子の置換に関する知見を得た。
その他				
１．学会ゲストスピーカー				
1.ナノ粒子を用いたCYP薬物代謝の新規ハイスループット評価系 ～医薬品開発の効率化及び適正使用に向けて～	単	2017年4月21日	第６回関西バイオ創薬研究会	関西バイオ創薬研究会において、ゲストスピーカーとして、CYPによる薬物代謝の新規評価系へと繋がる基礎研究の進捗状況について、医薬品開発におけるメリットなども含め、発表を行った。
２．学会発表				
1.脂質ナノディスクを用いた薬物代謝への脂質影響解析ー脂肪肝モデルマウス由来ナノディスクを用いた薬物代謝解析ー	共	2023年10月14日	第73回 日本薬学会関西支部総会・大会	前田峻作、山下沢、芳賀優弥、東阪和馬、原田和生、堤康央、辻野博文 薬物代謝酵素であるCYPに関し、代謝活性評価の研究が多くなされているが、生体内環境を模したモデルの重要性が注目されている。本研究では、従来行ってきた脂質膜を模したナノディスクに対し、脂肪肝モデルマウス由来のものを用い、脂質が及ぼす薬物代謝への影響について相互作用解析を行った。 本発表は『優秀賞』を受賞した。
2.活性酸素種 （ROS）のシグナル伝達機能解明に向けた、高ROS消去サイトグロビン変異体の創製	共	2023年10月14日	第73回 日本薬学会関西支部総会・大会	西田朱里，長野一也，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央，辻野博文 ヒトのサイトグロビンは生体内での機能が未解明ではあるものの、活性酸素種の消去作用を有している。本研究では、活性酸素種のシグナル伝達に関わっている可能性に着目し、高活性の消去能を有する変異体を創製し、機能解明を目指した。 本発表は『優秀賞』を受賞した
3.脂質ナノディスクを用いたCYP代謝活性評価系の構築と酵素-脂質膜間相互作用の解析	共	2022年10月	第43回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム	前田峻作，笠原杜大，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央，辻野博文 薬物代謝酵素であるCYPの代謝活性評価において、水系での測定と脂質膜に埋まった状態での活性に違いがあるとされている。この点に着目し、水系で測定出来かつ脂質膜を模したナノディスクに結合させた状態で活性を評価するため、その構築および精製したナノディスクCYPでの酵素と脂質膜との相互作用解析を行った。

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
２．学会発表				
4.Redox control of human indoleamine 2,3-dioxygenase at nanostructured electrode surface and its inhibitor screening.	共	2022年9月	第60回日本生物物理学会年会	Mie, Y., Mikami, C., Yasutake, Y., Shigemura, Y., Tsujino, H., and Yamashita, T. 免疫応答に関与するIDO1について、活性に関わるヘム鉄の酸化還元状態を制御するため、表面をナノ構造に加工した金電極表面上にIDO1を固定し、電気化学的に測定を行った。
5.活性酸素種の生理的機能解明に向けた、高ペルオキシナイトライト消去能を持つサイトグロビン変異体の創製（優秀賞 受賞）	共	2022年9月	第19回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2022）	西田朱里，長野一也，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央，辻野博文 サイトグロビンはヒトで発見された機能が未解明のヘムタンパク質である。このタンパク質が活性酸素種の消去作用を有することに着目し、さらに活性酸素種の１つであるペルオキシナイトライトへの高活性での消去能を有する変異体を作製し、その活性への変化から機能解明への足がかりとした。 本発表は『優秀賞』を受賞した。
6.JKループに着目したIndoleamine 2,3-Dioxygenase 1（IDO1）の基質認識機構の解明	共	2022年9月	第19回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2022）	重村優貴，辻野博文，山下沢，齋木健志，吉田卓也，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央 免疫応答に関与するタンパク質であるIDO1に着目し、基質であるL-トリプトファンや、その類縁体の認識機構について、未だ解明されていないJKループの動きに着目して基質の認識における寄与を検討した。
7.タンパク質間相互作用に着目したCytoglobinの新規機能解析	共	2022年3月	日本薬学会 第142年会	西田朱里，末吉健大，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央，辻野博文 活性酸素種の消去作用が注目されているCytoglobinについて、生体内で働いている際の酸化還元などに関わるタンパク質について明らかとなっていないため、その候補と考えられるプロリンの酸化などに関わる酵素との相互作用について解析を行い、新規機能としての可能性を検討した。
8.CYP3A4の薬物間相互作用に対する多環芳香族化合物の影響評価	共	2022年3月	日本薬学会 第142年会	馬部幹大，宮田紗良，平島瑳津季，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤　康央，辻野博文 薬物代謝酵素CYPの分子種の１つである3A4について、多環芳香族化合物を用いて、薬物間での相互作用による結合性への影響を精査した。
9.3 マイクロメートルを超える大気粒子状物質がマスト細胞株の脱顆粒に及ぼす影響(第 2 報)	共	2021年10月	第71回 日本薬学会関西支部総会・大会	田中かおり，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気汚染物質である浮遊粒子状物質のうち、3 m 以上の粒子径のものが生体に及ぼす影響について、マスト細胞を用いて脱顆粒を計測して評価を行った。
10.電子伝達機構解明を目指したCYP還元酵素変異体ライブラリの構築	共	2021年9月	第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	多田百合絵，辻野博文，長野一也，山下沢，芳賀優弥，東阪和馬，堤康央 薬物代謝酵素であるCYPの還元酵素について、CYPと脂質膜と共存下での電子伝達機構の詳細を解明するために、還元酵素の変異体についてライブラリを構築した。
11.抗菌ペプチドフラグメント誘導体およびPLGAコンジュゲートによる抗菌活性の向上	共	2021年3月	日本薬学会 第141年会	森健，吉田都，櫨川舞，石橋大輔，畠中芳郎，永尾寿浩，懸橋理枝，小島穂菜美，小関稔，川崎郁勇，山下沢，西川淳一，内田享弘 抗菌ペプチドのフラグメントとその誘導体について、３種類の菌に対する抗菌活性を評価し、その作用機序などについて調査した。
12.JKループに着目したIDO1の基質認識機構の解明	共	2021年3月	日本薬学会 第141年会	重村優貴，辻野博文，山下沢，齋木健志，高田一輝，前田祥太郎，東阪和馬，長野一也，堤康央 免疫応答に関与するタンパク質IDO1に着目し、基質であるL-トリプトファンやその類縁体の認識においてflexibilityが高いとされるJKループの動きに着目して基質認識における寄与を検討した。
13.特殊なヘム環境を持つサイトグロビンの反応性	共	2021年3月	日本薬学会 第141年会	辻野博文，田中匠，山下沢，東阪和馬，長野一也，堤康央 サイトグロビンの結晶構造から明らかとなっている軸配位子や、外来性配位子が結合するためのヘムポケットと言われる環境などに着目し、外来性配位子に対する反応性について検討を行った。
14.3マイクロメートルを超える大気粒子状物	共	2021年3月	日本薬学会 第141年会	田中かおり、片岡裕美、田鶴谷(村山)惠子、山下沢、西川淳一 福岡県で採取した3マイクロメートルの捕集フィルターをそのまま

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
２．学会発表				
質がマスト細胞株の脱顆粒に及ぼす細胞障害性				アッセイ系に導入する方法を検討した。その結果、いくつかのサンプルは、コントロールと比較して有意に脱顆粒を引き起こし、また、細胞増殖抑制を示した。さらに、有意差を示したサンプルの細胞影響は、浮遊粒子状物質濃度との間に相関関係を示した。
15.3マイクロメートルを超える大気粒子状物質がマスト細胞株に及ぼす細胞障害性	共	2021年3月	日本薬学会 第141年会	片岡裕美，田中かおり，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 福岡県で採取した3マイクロメートルの捕集フィルターをそのままアッセイ系に導入する方法を検討し、多数のサンプルがコントロールと比較して有意な細胞障害性を示すことを明らかにした。さらに、有意差を示したサンプルの細胞障害性の強度は、浮遊粒子状物質濃度に相関して増加する傾向を示した。
16.WHO小児用医薬品リスト収載の48医薬品を用いた味覚センサの新規苦味指標の開発	共	2020年10月	第70回 日本薬学会関西支部総会・大会	小島穂菜美，栗原稔男，吉田都，原口珠実，池上咲枝里，山下沢，西川淳一，辻野博文，有澤光弘，内田享弘 小児用医薬品リストに収載されている48品目の医薬品について、味覚センサによる影響について評価を行うと同時に、苦味があると予想される結果が出たものについて、苦味受容体のモデル構造とのドッキングシミュレーションを行った。
17.WHO小児用必須医薬品リスト収載の医薬品原末に関するBitterness identification systemの構築	共	2020年5月	日本薬剤学会 第35年会	小島穂菜美，原口珠実，奥野敬義，池上咲枝里，西川知花，辻野博文，有澤光弘，山下沢，西川淳一，吉田都，内田 享弘 WHO小児用必須医薬品リストに収載されている医薬品の原末に対し、苦味を呈する指標を同定するためのシステムについて検討を行った。
18.旨味ペプチドによる医薬品の苦味マスキングおよびメカニズムの検討	共	2020年5月	日本薬剤学会 第35年会	西川知花，奥野敬義，小島穂菜美，池上咲枝里，辻野博文，有澤光弘，山下沢，西川淳一，吉田都，内田享弘 苦味を呈する医薬品に対し、旨味ペプチドを用いることで苦味をマスキングすることを検討し、旨味ペプチドを苦味受容体モデル構造に対してドッキングシミュレーションを行った。
19.IDO1の基質認識機構解明に向けた分子論的研究	共	2020年3月	日本薬学会 第140年会	辻野博文，山下沢，齋木建志，前田祥太郎，高田一輝，東阪和馬，長野一也，宇野公之，堤康央 IDO1の基質認識機構について、本来の基質と考えられているL-トリプトファンと、その類縁体数種類を用い、IDO1の変異体数種との結合親和性を測定して評価することで、基質認識機構の解明の足がかりとなる基礎データを得た。
20.金属ナノ粒子を用いたCYPの薬物結合親和性評価系の構築	共	2020年3月	日本薬学会 第140年会	竹中大輝，辻野博文，奥野真未，東阪和馬，長野一也，山下沢，宇野公之，堤康央 医薬品業界でも用いられているCYPと薬物との結合性評価において、従来の方法に比べて極めて微量で測定できる新たな方法の構築を行った。
21.CYP2C9/19における還元酵素による電子伝達への一塩基多型の影響	共	2020年3月	日本薬学会 第140年会	多田百合絵，辻野博文，坂本梓，西村駿摩，山下沢，東阪和馬，長野一也，宇野公之，堤康央 アミノ酸配列の相同性が高い一方、結合する基質の物性が酸性と塩基性で大きくことなるCYP2C9および2C19について、還元酵素からの電子伝達に関し、基質認識に関わる一塩基多型がこの電子伝達に及ぼす影響について比較検討した。
22.PM2.5および3マイクロメートルを超える大気粒子状物質の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす影響（第2報）	共	2020年3月	日本薬学会 第140年会	田中かおり，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 採取した大気粒子状物質について、水溶性の成分を抽出してマスト細胞株への細胞障害性に及ぼす影響を調べた。その結果、前年度に採取した試料よりその障害性が減弱したことなどが示された。
23.PM2.5の主要水溶性成分(硫酸アンモニウム)がマスト細胞株に及ぼす細胞障害性	共	2020年3月	日本薬学会 第140年会	片岡裕美，田中かおり，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 硫酸イオンとアンモニウムイオンの細胞障害性への寄与について検討を行った。その結果、硫酸アンモニウムと塩化アンモニウムは細胞障害性に影響したものの、硫酸ナトリウムはほとんど影響しなかったことから、細胞障害性に寄与するイオンは、アンモニウムイオンであることを明らかとした。
24.旨味ペプチドによる医薬品の苦味マスキングおよびメカニズ	共	2019年10月	第69回 日本薬学会近畿支部総会・大会	西川知花，奥野敬義，小島穂菜美，池上咲枝里，辻野博文，有澤光弘，山下沢，西川淳一，吉田都，内田享弘 旨味ペプチドが苦味をマスキングするメカニズムについて、苦味受

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
２．学会発表				
ムの検討				容体に対する結合性が影響すると考え、苦味受容体のモデル構造を構築し、ドッキングシミュレーションにより結合様式の解明を試みた。
25.IDOのヘムポケット形成残基による基質認識機構の解明	共	2019年10月	第69回日本薬学会関西支部総会・大会	辻野博文，山下沢，前田祥太郎，高田一輝，東阪和馬，長野一也，宇野公之，堤康央 IDO1の基質認識に関わる部分のうち、ヘムポケットと呼ばれる活性中心について部位特異的変異を導入し、変異体の基質認識に及ぼす影響について検討した。
26.薬物代謝酵素シトクロムP450の薬物結合性に対する脂質ナノディスクの影響	共	2019年8月	第32回バイオメディカル分析化学シンポジウム	辻野博文，岩井愛里，笠原杜大，東阪和馬，長野一也，山下沢，宇野公之，堤康央 薬物代謝酵素であるシトクロムP450（CYP）について、脂質膜と結合している際の薬物結合性を反映したモデルとして、脂質ナノディスクとCYPが結合したものを作製し、薬物結合性への脂質膜の影響について調査した。
27.ステロイド化合物による薬物代謝酵素CYP3A4の代謝活性化機構	共	2019年5月	日本薬剤学会 第34年会	辻野博文，宮田紗良，平島瑳津季，東阪和馬，長野一也，山下沢，宇野公之，堤康央 薬物代謝酵素CYPの分子種の一つであるCYP3A4について、基質として知られているステロイド化合物のテストステロンの代謝に関して共存薬物の影響について検討した。
28.ヒト６配位グロビンタンパク質の酸素結合型の反応性	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	田中匠，辻野博文，柿原亜衣，沈　靖凱，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 ヒトにおける6配位型のグロビンタンパク質であるサイトグロビンとニューログロビンについて、その他の多くのグロビンタンパク質が有する機能としての酸素結合に注目し、その反応性について検討した。
29.CYP2D6の薬物結合親和性・代謝活性に対するSNP変異の影響	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	田中久通，辻野博文，三野翔太郎，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 薬物代謝酵素であるCYPの分子種の一つである2D6は、数あるCYP分子種の中でも共通するSNP変異の組み合わせによっていくつかの遺伝子多型を形成している。そこで、各SNP変異の薬物の結合性および代謝への影響を網羅的に検討し、その組み合わせによって遺伝子多型の影響を示せるか検討した。
30.PM2.5および3マイクロメートルを超える大気粒子状物質の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす影響	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気粒子状物質のうち、水溶性成分がマスト細胞株の細胞障害性に及ぼす影響を調べた結果、一部の3マイクロメートルを超える大気粒子状物質の水溶性成分が細胞障害性を示すことが確認できた。
31.CYP還元酵素を保持した脂質ナノディスクの調製	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	菅谷俊，辻野博文，岩井愛里，笠原杜大，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 薬物代謝酵素CYPが薬物を代謝する際に必要とする電子の供与体であるCYP還元酵素とCYPを同じ資質膜ナノディスク中に保持させることで、測定系の構築を容易にさせるものを調製した。
32.ニューログロビンのヘム配位構造が活性酸素消去能へ及ぼす影響	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	末吉健大，辻野博文，糸賀友香，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 ヒトのヘムタンパク質の一つであるニューログロビンについて、活性中心であるヘムの配位構造が活性酸素種の消去作用に及ぼす影響について、各種変異体を作製して検討を行った。
33.サイトグロビンのヘム周辺残基が酵素活性に及ぼす影響	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	沈靖凱，辻野博文，鳥井遼，田中匠，山下沢，東阪和馬，長野一也，堤康央 ヒトのヘムタンパク質の一つであるサイトグロビンについて、ヘム周辺に存在するアミノ酸に着目し、それぞれ変異体を調整して、変異導入による酵素活性への影響について検討した。
34.CYP3A4における薬物相互作用機構の分子構造論的解明	共	2019年3月	日本薬学会 第139年会	平島瑳津季，辻野博文，松原千明，宮田紗良，山下沢，東阪和馬，長野一也，堤康央，宇野公之 薬物代謝酵素であるCYPの分子種の一つ3A4について、その基質が結合する部位の大きさから、２種類以上の薬物が結合できるため、その薬物間の相互作用を解析し、薬の併用時の影響を分子構造レベルで検討を行った。
35.脂質ナノディスク複	共	2019年3月	日本薬学会第139年	笠原杜大，辻野博文，岩井愛里，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤

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
２．学会発表				
合体を用いたシトクロムP450の薬物認識機構評価			会	康央，宇野公之 薬物代謝酵素であるCYPについて、CYP単独と脂質ナノディスクと結合した複合体とで、薬物認識機構に違いが出ることを結合親和性の測定結果から示した。
36.ヒト6配位グロビンタンパク質の自動酸化機構	共	2018年10月	第68回日本薬学会近畿支部大会	田中匠，辻野博文，鳥井遼，花井舜平，柿原亜衣，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質のうち、6配位型であるニューログロビンとサイトグロビンについて、活性酸素種の消去作用に重要な活性中心のヘム鉄の酸化還元に着目し、酸素結合に伴う自動酸化機構について測定した。
37.ヒト６配位グロビンタンパク質と活性酸素種の反応	共	2018年10月	第68回日本薬学会近畿支部大会	辻野博文，山下沢，花井舜平，柿原亜衣，糸賀友香，鳥井遼，田中匠，東阪和馬，長野一也，堤康央，宇野公之 ヒトの6配位型グロビンタンパク質であるサイトグロビンとニューログロビンについて、その酵素としての機能の一つと考えられている活性酸素種の消去作用に着目し、消去能について各種測定により検証を行った。
38.脂質ナノディスク複合体を用いたシトクロムP450の薬物結合評価（ポスター賞 受賞）	共	2018年10月	第68回日本薬学会近畿支部大会	笠原杜大，辻野博文，岩井愛里，細川由香里，東阪和馬，長野一也，山下沢，堤康央，宇野公之 薬物代謝酵素であるCYPの脂質二重膜を模した脂質ナノディスクとの複合体として調製し、この複合体を用いてCYPに対する薬物の結合性の影響を評価した。 本発表は『ポスター賞』を受賞した。
39.PM2.5中のアンモニウムイオンの効果的除去（第2報）	共	2018年3月	日本薬学会 第138回年会	片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 PM2.5に含まれる細胞傷害性に影響を及ぼすと考えられるアンモニウムイオンについて、脱脂綿を用いて効果的に除去する方法を示した。
40.PM2.5中のアンモニウムイオンの効果的除去	共	2017年9月	第58回大気環境学会年会	片岡裕美，濱田法子，三崎志穂，吉金鮎美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 PM2.5に含まれる細胞障害性を示すと考えられるアンモニウムイオンについて、活性炭を用いることで、このイオンを効果的に除去できることを見出した。
41.CYP2C19の薬物結合に対する脂質ナノディスクの影響	共	2017年6月	第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	岩井愛里，細川由香里，山下沢，辻野博文，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素であるCYPの分子種の一つである2C19に着目し、薬物結合性に影響を及ぼすと示唆されていた脂質膜の影響を検討するため、脂質膜モデルとしてナノディスクを作製し、ナノディスクの有無によるCYPと薬物との結合への影響について検討した。
42.ニューログロビンの特異的反応性とヘム環境との関係	共	2017年6月	第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	柿原亜衣，辻野博文，村上剛将，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質であるニューログロビンについて、その活性酸素の消去活性とヘム周辺の構造、特にヘムのスライディング機構に着目し、　活性酸素種の消去能について相関関係を明らかにした。
43.ニューログロビンのヘム配位構造と基質反応性との関係	共	2017年6月	第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	糸賀友香，辻野博文，山本隆裕，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質のうち、神経や網膜で発現が確認されているニューログロビンに着目し、その配位構造と基質の反応性との関係を検討した。
44.CYP2C9と2C19の薬物識別に関わる72位及び241位残基の役割（ポスター賞 受賞）	共	2017年6月	第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	覚道聡子，早崎瑛紀，山下沢，辻野博文，宇野公之 薬物代謝酵素であるCYPについて、酸性薬物と塩基性薬物という相異なる薬物の代謝に関わる２つの分子種2C9と2C19の中で、鍵となり得る酸性のアミノ酸残基と塩基性のアミノ酸残基に着目し、それぞれ中性や逆の性質となるように変異を導入し、薬物結合性への影響を精査することで、各残基の役割を明らかとした。 本発表はポスター賞を受賞した。
45.CYP3A4における薬物間相互作用に関する分子論的解明	共	2017年6月	第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	松原千明，三木飛宙，山下沢，辻野博文，宇野公之 薬物同士が相互作用することで薬の飲み合わせや併用する飲食物による影響が注視されている薬物代謝酵素のCYP3A4について、いくつか臨床の場で考えられる飲み合わすことのある二種類の薬物について、その共存下での相互への結合性への影響を測定により明らかにした。
46.PM2.5の水溶性成分が	共	2017年3月	日本薬学会 第137	片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一

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
２．学会発表				
免疫細胞に及ぼす影響(第2報)			年会	PM2.5の水溶性成分として知られる硫酸アンモニウムが、低濃度でもリンホカイン活性化キラー細胞/ナチュラルキラー細胞のがん細胞に対する細胞障害性を減弱することを示した。
47.学校環境衛生基準検査における衛生薬学的考察	共	2016年10月	第66回日本薬学会近畿支部大会	関瑞穂，片岡裕美，十万佐知子，山下沢，西川淳一 学校環境衛生基準項目のうち、残留塩素およびpH値検査において、それらの値が温度、時間、容器 によりどのような影響を受けるかを測定し、衛生薬学的に検討・考察を行った。
48.生体保護タンパク質サイトグロビンと活性酸素種との反応機構に関する研究	共	2016年10月	第66回日本薬学会近畿支部大会	辻野博文，花井舜平，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、その生体での保護作用を示すと考えられる活性酸素種に対する作用に着目し、その反応機構に関して活性酸素を試験管内で発生させ、サイトグロビンの有無による活性酸素の減少量のち外からその反応メカニズムを明らかとした。
49.ニューログロビンの自動酸化に関する分光学的研究	共	2016年8月	第14回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	山本隆裕，桝田恵理，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質の一つであるニューログロビンについて、活性酸素の消去作用に着目し、その作用を示す過程で重要となる活性中心のヘムの自動酸化について、分光学的な手法による測定を確立した。
50.脂質ナノディスク複合体を用いたシトクロムP450の薬物評価系の構築（優秀発表賞 受賞）	共	2016年8月	第14回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	細川由香里，岩井愛里，山下沢，辻野博文，宇野公之 薬物代謝酵素であるシトクロムP450（CYP）について、生体内環境である脂質二重膜に近い条件での測定を可能とする脂質ナノディスク複合体として調製し、その複合体を用いた新規の薬物評価系の構築に成功した。 本発表は「優秀発表賞」を受賞した。
51.IDO阻害剤の結合機構の解明と創薬への展開	共	2016年6月	第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	勝田将史，前田祥太朗，山下沢，辻野博文，宇野公之 L-トリプトファンの代謝を行うことで免疫寛容に関与するとされるIDOについて、その機能を阻害する候補化合物をライブラリから探索し、その結合機構の解明を行うことで、候補化合物が創薬へと繋がるための足がかりとした。
52.CYP2C9とCYP2C19の208位及び237位残基がワルファリンの不斉識別に与える影響	共	2016年6月	第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	宗森友江，早崎瑛紀，山下沢，辻野博文，宇野公之 アミノ酸配列の相同性が90%以上もあるCYP2C9と2C19について、主に2C9が代謝を行うワルファリンにおけるR体とS体の不斉認識機構に着目し、各種変異体を調製することで、関わるアミノ酸残基が208位および237位であることを見出した。
53.CYP3A4に対するテストステロンが持つエフェクター作用の分光学的解析	共	2016年6月	第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	小林将也，三木飛宙，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素であるCYPのうち、薬物間相互作用が注目されている3A4において、テストステロンが他の薬物の代謝に影響を及ぼすエフェクター作用を示すことを、分光学的測定によって解析した。
54.蛍光分光を用いたCYP1A2の基質結合親和性評価	共	2016年6月	第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	武田悠基，川口亮太，山下沢，辻野博文，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素のうち、発がん性物質に大きく関わるとされるCYP1A2は、従来の方法では結合性の評価が困難とされていたため、これまでとは異なる新たな手法として蛍光分光法を用いた結合性評価法の構築を行った。
55.CYP2D6における薬物親和性及び薬物代謝に対する一塩基多型の影響	共	2016年6月	第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	三野翔太郎，成清由梨，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素CYPの分子種の一つである2D6について、遺伝子多型を形成するいくつかの一塩基多型に着目し、各一塩基多型による薬物の結合性および代謝への影響について検討を行った。
56.PM2.5の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす影響（第4報）	共	2016年3月	日本薬学会 第136年会	中村智美，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気汚染物質であるPM2.5について、多成分既知であるイオン成分がマスト細胞株の脱顆粒と細胞増殖に及ぼす影響を調べ、報告した。
57.サイトグロビンの配位子結合性に対する両末端領域の役割	共	2016年3月	日本薬学会 第136年会	花井舜平，辻野博文，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質の一つであるサイトグロビンは、他のグロビンタンパク質と大きく異なる点として両末端に自由度の高い領域を持っている。この領域がサイトグロビンの機能発現において重要である可能性を考慮し、両末端の欠損変異体を調製し、一酸化炭素などを用いて配位子結合性への影響を検討した。
58.PM2.5の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす影響（第3報）	共	2016年3月	日本薬学会 第136年会	片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，中村智美，久貝優季，園田裕理，岡加奈己，山下沢，西川淳一 約1年間にわたって捕集した大気汚染物質であるPM2.5について、そ

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
２．学会発表				
				の水溶性成分を抽出し、抽出した成分によるマスト細胞株の脱顆粒と細胞増殖への影響について調べた。
59.Roles of N- and C-terminal domains in the ligand binding properties of cytoglobin	共	2015年12月	Pacifichem2015	Hanai, S., Tsujino, H., Yanasaka, R., Yamashita, T., Uno, T. ヒトグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、サイトグロビンが他のグロビンタンパク質と異なる構造的特徴である両末端の領域に着目し、配位子の結合性への影響について精査した。
60.PM2.5の水溶性抽出液がマスト細胞株に及ぼす影響	共	2015年10月	第65回日本薬学会近畿支部大会	中村智美，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，直江美沙，山下沢，西川淳一 PM2.5の水溶性抽出液およびイオン成分が、マスト細胞株の脱顆粒と細胞増殖にどのような影響を及ぼすかを調査した。
61.PM2.5水溶性抽出液のイオン成分分析	共	2015年10月	第65回日本薬学会近畿支部大会	久貝優季，園田裕理，岡加奈己，中村智美，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気汚染物質であるPM2.5について、その水溶性成分を抽出した抽出液を用い、そこに含まれるイオン成分を測定した。
62.サイトグロビンの配位子結合性に対する両末端アミノ酸残基の役割	共	2015年9月	第65回錯体化学討論会	花井舜平，辻野博文，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、配位子結合性へ影響を及ぼす可能性として両末端の可動性の高い領域に着目し、欠損変異体を調製してその影響を精査した。
63.サイトグロビンの配位子結合性に対する両末端アミノ酸残基の影響（星野賞・優秀ポスター賞 受賞）	共	2015年8月	第28回バイオメディカル分析科学シンポジウム	花井舜平，辻野博文，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、配位子結合性へ影響を及ぼす可能性として、他のグロビンタンパク質とは構造的に異なる特徴となる可動性の高い両末端領域に着目し、その領域の欠損変異体を数種調製してその影響を精査した。 本発表は『星野賞・優秀ポスター賞』を受賞した。
64.両末端アミノ酸残基によるサイトグロビンの配位子結合性制御	共	2015年8月	第13回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	花井舜平，辻野博文，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、他のグロビンタンパク質とは異なる構造としての両末端領域に着目し、本領域の欠損による配位子結合性への影響を精査し、両末端に存在するアミノ酸残基による配位子結合性の制御機構について検討した。
65.金ナノ粒子を用いたCYP-薬物結合のハイスループット評価系の構築	共	2015年5月	第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	奥野真未，辻野博文，中村隆志，山下沢，宇野公之 ヒト薬物代謝酵素CYPと薬物との結合性評価について、従来のCYPを多量に必要とする方法に代わる新たな手法の構築を試み、そのために金ナノ粒子を用いて粒子表面にCYPを固定して測定を行う新たなハイスループット評価系の構築を行った。
66.脂質ナノディスク複合体を用いたシトクロムP450の薬物代謝評価系の構築	共	2015年5月	第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	細川由香里，辻野博文，佐藤匠，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素であるCYPについて、従来の溶液中でのCYP単独での測定ではなく、より生体内での環境に近い条件での測定を可能とする手法として、脂質名のディスクを用いた測定を行うため、CYPと脂質ナノディスクとの複合体を作製し、代謝評価系の構築を目指した。
67.CYP3A4 における薬物相互作用の分光学的解析	共	2015年5月	第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	三木飛宙，倉橋拓也，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素であるCYPの分子種の一つである3A4について、併用される可能性のある薬物数種について薬物間での相互作用について、結合性に着目して分光学的測定法を用いて解析を行った。
68.サイトグロビンの配位子結合性に対する両末端ドメインの役割	共	2015年5月	第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	花井舜平，辻野博文，柳坂亮太，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質の一つであるサイトグロビンに着目し、他のグロビンタンパク質とは構造的に大きく異なる両末端ドメインについて変異を導入し、配位子結合性に及ぼす影響を検討した。
69.2.5の水溶性成分が免疫細胞に及ぼす影響	共	2015年3月	日本薬学会 第135年会	片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気汚染物質であるPM2.5について、その水溶性成分が免疫に関与するNK細胞の活性に影響することを示した。
70.PM2.5の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす影響	共	2015年3月	日本薬学会 第135年会	中村智美，片岡裕美，田鶴谷（村山）惠子，山下沢，西川淳一 大気汚染物質PM2.5について、その水溶性成分がマスト細胞株の増殖に影響することを示した。
71.CYP2D6の薬物代謝に対するSNPsの影響～P420含量の補正～	共	2014年6月	第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	成清由梨，堀井千明，山田麻由，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素CYPの分子種の一つである2D6について、in vitroでの測定を行う際に活性体であるP450とP420が混在しており、タンパク質の濃度での検討を行う際、誤差が生じる原因となってい

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
２．学会発表				
				た。本発表ではそのP420の含有量を補正することで正しい活性測定を行う手法について示した。
72.The effect of cytoglobin on peroxynitrite generation and tyrosine nitration	共	2014年6月	第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	柳坂亮太，辻野博文，花井舜平，山下沢，宇野公之 ヒトのグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、生体内で保護作用として機能しているとされる活性酸素と一酸化窒素とが反応してできるペルオキシナイトライトやチロシンのニトロ化への防御効果について示した。
73.Relationship between heme mobility and ligand binding in neuroglobin（ポスター賞 受賞）	共	2014年6月	第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	村上剛将，辻野博文，桝田恵理，日高あかね，山下沢，宇野公之 ヒトグロビンタンパク質の一つであるニューログロビンについて、数種の変異体を調製し、他のグロビンタンパク質ではほとんど見られないヘムのスライディング機構について、変異導入に伴うスライディングの大きさとその際の外来性の配位子の結合性との間に相関関係があることを見出し、報告した。 本発表は『ポスター賞』を受賞した。
74.Roles of residues 72 and 241 in drug discrimination between CYP2C9 and 2C19	共	2014年6月	第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	早崎瑛紀，佐藤匠，宮本正芳，安原由樹，Attia TZ，Hammad MA，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素のうち、相同性が高い2C9と2C19について、その性質を決定している可能性が高い2箇所のアミノ酸残基に着目し、それぞれ性質が異なるように変異を導入した結果、薬物認識に大きな影響が認められたため、本2つのアミノ酸の位置が基質認識に重要であることを同定した。
75.CYP1A2における新たな基質結合過程の提案	共	2014年6月	第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	川口亮太，長尾龍，野出純一，森田早紀子，辻野博文，山下沢，宇野公之 ヒトの薬物代謝酵素であるCYPのうち、1A2という分子種は発がん性物質の代謝活性化に寄与しているため、特に外来性配位子などの結合性に関し、注目されている。本発表では変異体を数種調製して基質の結合測定を行い、結合過程として新たな経路について提案した。
76.サイトグロビンの活性酸素種消去能と産生能	共	2014年3月	日本薬学会 第134年会	辻野博文，柳坂亮太，能瀬梓早，山下沢，宇野公之 ヒトグロビンタンパク質であるサイトグロビンについて、活性中心であるヘムに着目し、ヘムの酸化還元状態の変化に伴う活性酸素種の消去作用と、さらには産生する作用とを測定し、そこから生体内で酸化還元を認識して活性酸素種の制御を行っている可能性を示した。
77.Contribution of oppositely charged residues to the drug metabolism of cytochrome P450 2C9 and 2C19	共	2014年3月	日本薬学会 第134年会	Yamashita, T., et al. 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。
78.Comparison of Cytochrome P450 Mediated Metabolism of Three CNS Acting Drugs	共	2012年12月	50th Anniversary Symposium on Cytochrome P450 in Fukuoka	Yamashita, T., et al. 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。
79.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	日本薬学会 第130年会	Yamashita, T., et al. 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。
80.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（日本薬学会近畿支部奨励賞 受賞）	共	2009年10月	第59回日本薬学会近畿支部大会	Yamashita, T., et al. 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。 本発表は、日本薬学会近畿支部奨励賞を受賞した。
81.酸素感知タンパク質Dosにおける固有の	共	2009年5月	第9回日本蛋白質科学会年会	Yamashita, T., et al. 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

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
２．学会発表				
「ヘム-軸配位子-残基」相互作用				吸収スペクトル、さらに分子動力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。
３．総説				
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。
2.ガスセンサータンパク質の機能発現機構-CooAにおける転写活性化機構の解明-	単	2005年3月	生物物理, 45 (3), 149-152 (2005)	ヘムを含有するガスセンサータンパク質であるCooAについて、2004年にJ. Biol. Chem.にて発表した二報の内容をまとめ、最終的に転写因子としての機能発現機構について解明した内容を報告した。
４．芸術（建築模型等含む）・スポーツ分野の業績				
５．報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等				
1.Hydrophobic residues regulate distal histidine coordinations in human Cgb and Ngb.	共	2010年12月	AIP Conference Proceedings, 1267, 877-878 (2010)	Tsujino, H., Yamashita, T., et al. グロビンタンパク質に共通する遠位側の疎水的な環境について、ヒトのneuroglobinとcytoglobinとで比較し、その変異による外来性配位子の結合性への影響を調査した。
2.Correlations between ligand binding properties and redox states of haem and disulphide bond in neuroglobin.	共	2010年12月	AIP Conference Proceedings, 1267, 879-880 (2010)	Hafsi, L., Tsujino, H., Yamashita, T., Aoyama, H., and Uno, T. Neuroglobinにおける鉄の酸化還元状態および分子内のジスルフィド結合の形成の有無に伴う外来性配位子の結合性への影響について、酸化還元状態を制御しながらその変化を追跡した。
3.Drug binding and metabolizing properties of human CYP2D6.	共	2009年	J. Biol. Inorg. Chem., 14, S195 (2009)	Uno, T., Uemura, S., Yanagita, S., Yamashita, T., and Aoyama, H. ヒト薬物代謝酵素であるシトクロムP450について、その主要な分子種の１つである2D6に着目し、大腸菌を用いた大量発現系を構築し、精製によって獲得した2D6について、薬物の結合性と代謝活性をin vitroで評価した。
4.第57回リンダウ・ノーベル賞受賞者会議 討論	単	2007年7月	Lindau Nobel Laureate Meeting	Yamashita, T., (Marie-Curie fellow), キュリー夫人財団の推薦およびその後の語学力および研究成果などの審査によりノーベル賞受賞者会議に参加し、ノーベル医学生理学賞の受賞者と直接議論を交わす。日本人で参加を認められた者は全体のわずか1～2%程度である。 以下、会議のホームページより抜粋 It was dedicated to the Laureates in Physiology and Medicine. More than 500 young scientists from 64 countries met 17 Nobel Laureates.
６．研究費の取得状況				
1.新規抗結核薬の創薬ターゲットの機能解明および検出キット作製への応用	共	2021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標的タンパク質BCG3185cおよびBCG2664に対し、新たな作用機序となる抗結核薬の創製と、動的なタンパク質の構造および機能解析に起因する検出キットの作製を目的とする
2.確率可制御性縮約による機械学習援用制御手法の可解釈性獲得	共	2018年4月	科研費（基盤B：分担）	京都大学の加嶋准教授と、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主な例とし、その機構について計算科学的アプローチを用いて、確率によって検証する
3.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
4.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
5.薬物代謝活性能の発	単	2012年6月7	第一三共生命科学	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

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				
現機構の詳細解明		日	研究振興財団 海外共同研究支援助成	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。
6.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』な検討と、分子動力学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。
7.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	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