

山本 拓平

Takuhei Yamamoto

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・講師

(創薬科学専攻・システム生命工学研究領域)

岐阜薬科大学・講師 (機能分子学大講座・薬品分析化学研究室)

岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・

講師 (革新的モダリティ創出部門)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information

Sciences, Gifu University; Associate Professor/Lecturer (Field of

System Biological Technologies, Medicinal Sciences Division)

Gifu Pharmaceutical University; Associate Professor/Lecturer

(Laboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, Department of

Bioactive Molecules)

Center for One Medicine Innovative Translational Research

(COMIT); Associate Professor/Lecturer (Division of Innovative

Modality Development)

専門 Research Area	物理有機化学 Physical Organic Chemistry
研究課題 代表的な研究	<p>① ジスルフィド基の酸化・還元電位に及ぼす隣接基効果に関する研究</p> <p>ジスルフィド基は、生体内ではシスチンの側鎖としてよく知られている。そして、シスチンは、タンパク質の 3 次元構造を保持する役割だけでなく、様々な酵素の活性部位としても機能している。中でもプロテイン ジスルフィド イソメラーゼ (PDI) は、タンパク質中にある複数のチオール基を正しい組み合わせで酸化型のジスルフィド基へと触媒する機能や、逆にタンパク質中のジスルフィド基をチオールへと還元する機能を持つ。また、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患の神経細胞で高活性化しており、これらの病気の原因と考えられているミスフォールドタンパク質を除去する役割も持つと考えられている。これら多様な役割は 20 種類以上ある PDI によって行われているが、なぜ活性部位が同じシスチンであるのに、様々な役割を持つことができるのかは、明らかとなっていない。そこで、本研究では、タンパク質中と同様に、官能基が隣接しているジスルフィド化合物を合成し、その隣接基によってジスルフィド基の軌道エネルギーに変化をもたらし、酵素の役割に直結するジスルフィド基の酸化電位や還元電位を制御できるのか、電気化学測定や量子化学計算などによって評価を行っている。</p> <p>② ジスルフィド化合物の導電性に関する研究</p> <p>現在、実用化されている導電性有機物質は、導電性高分子しかない。しかし、難溶性で加工しにくい、π電子共役構造を主鎖とするため導電性が 1 次元であるなどの欠点が知られている。また、分解された後の毒性を考慮すると、人工神経といった生体への応用には更なる改良が必要とされている。そこで、導電性 DNA など、バイオナノテクノロジーに応用できる次世代導電性物質の開発が行われているが、実用化へとは至っていない。本研究では、これまで報告のないジスルフィド基を用いた導電性物質開発のため、様々なジスルフィド化合物の電気化学的性質を研究している。</p>
Main Research Projects	<p>① Neighboring-group effect on the Oxidation/reduction potential of disulfide groups</p> <p>Disulfide groups in biological systems are commonly known as side chains of cystine. Cystine not only serves to maintain the tertiary structures of proteins, but also functions as an active site for various enzymes. Among these, protein disulfide isomerase (PDI) catalyzes the conversion of multiple thiol groups within a protein into the correct combination of oxidized disulfide groups, and conversely, can also catalyze the reduction of disulfide groups in a protein to thiols. Furthermore, PDI is highly active in neurons in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, and seems to play a role in eliminating the misfolded proteins that are thought to be the cause of these diseases. These diverse roles are performed by more than 20 types of proteins in the PDI family, but it remains unclear why they can play such diverse roles through the same active site, cystine. Therefore, this research will synthesize disulfide compounds with neighboring functional groups as in the proteins to modify the orbital energy levels of the disulfide groups via the neighboring-group effect, and will evaluate whether it is possible to control the oxidation/reduction potentials of</p>

	<p>the disulfide group, which is directly related to the roles of these enzymes, by using electrochemical measurements, quantum chemical calculations, and other methods.</p> <p>② Conductive properties of disulfide compounds</p> <p>Currently, the only practical conductive organic material is conductive polymer. However, this material has disadvantages such as poor solubility, poor workability, and one-dimensional conductivity since the backbone has a π-electron conjugated structure. Furthermore, when also considering toxicity after decomposition of the material, it is clear that further improvements are needed for applications such as artificial nerves in the human body. Although next-generation conductive materials such as conductive DNA that are applicable to bionanotechnology are being developed, they are not yet ready for practical use. This research explores the electrochemical properties of various disulfide compounds in order to develop new conductive materials using disulfide groups.</p>
<p>研究業績 (過去 5 年)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Teiko K. N.; Satoshi, E.; Takuma, K.; Kazuya, F.; Shigeo, T.; Tomoki, T.; Kyoji, F.; Takuhei, Y.; Eiichi, H.; Hiroko, K.; Ryo, H.; ARL-17477 is a dual inhibitor of NOS1 and the autophagic-lysosomal system that prevents tumor growth in vitro and in vivo, <i>Scientific reports</i>, 13,10757,(2023) (IF:3.832, CS: 7.5)査読あり 2. Yamamoto, T.; Fukuta, K.; Kariya, Y.; Matsuura, T.; Haigiwara, H.; Uno, B.; Esaka, Y.; Synthetic and computational investigation of neighboring group participation by a nucleophilic disulfide bond, <i>Organic and Biomolecular Chemistry</i>, 21, 65-68, (2023). (IF:3.890, CS:6.4)査読あり 3. Esaka, Y.; Tokoro, E.; Kunishima, S.; Yamamoto, T.; Kojima, H.; Takahashi, T.; Murakami, H.; Uno, B.; Development of a Capillary Zone Electrophoresis Method for the Analysis of Four Extracellular Matrices Commonly Found in Foods with Functional Claims, <i>Chromatography</i>, 41, 45-49, (2020). (IF:申請中, CS:申請中) 査読あり 4. Kondo, T.; hagiwara, M.; Esaka, Y.; Yamamoto, T.; Uno, B.; Yamagishi, Y.; Mikamo, H.; Effect of high blood glucose level on the antimicrobial activity of daptomycin against Staphylococcus aureus in streptozotocin-induced diabetic mice, <i>Japanese journal of infectious diseases</i>, 73, 206-209, (2020). (IF:1.240, CS:2.6) 査読あり 5. Yamamoto, T.; Sakamoto, K.; Esaka, Y.; Uno, B.; Highly Sensitive Fluorescence Detection of Daptomycin in Murine Samples through Derivatization with 2,3-Naphthalenedialdehyde, <i>analytical sciences</i>, 36, 1285-1288, (2020). (IF:2.049, 2.9) 査読あり 6. Takashima, S.; Toyoshi, K.; Yamamoto, T.; Shimoizawa, N. Positional determination of the carbon-carbon double bonds in unsaturated fatty acids mediated by solvent plasmatization using LC-MS. <i>Scientific Reports</i>, 10, 12988, (2020). (IF:3.998, 7.1) 査読あり 7. Esaka, Y.; Aruga, H.; Kunishima, S.; Yamamoto, T.; Murakami, H.; Sawama, Y.; Sajiki, H.; Uno, B.; Preparation of N(2)-Ethyl-2'-deoxyguranosine-d4 as an Internal Standard for the Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometric (ESI-MS/MS) Determination of DNA Damage by Acetaldehyde, <i>Analytical Sciences</i>, 36, 877-880, (2020). (IF:2.049, 2.9) 査読あり 8. Sakai, Y.; Murakami, E.; Kato, H.; Ohyama, K.; Esaka, Y.; Yamamoto, T.; Hagiwara, M.; Mikamo, H.; Uno, B.; Feasibility of Trypsin Digestion as a Sample Preparation for Daptomycin Quantification in Murine Skeletal Muscles, <i>Biological & pharmaceutical bulletin</i>, 42, 751-757, (2019). (IF:1.863, 3.4) 査読あり 9. Esaka, Y.; Kunishima, S.; Aruga, H.; Yamamoto, T.; Murakami, H.; Teshima, N.; Uno, B.; Preparation of Cyclic-1,N2-propano-2'-deoxyguanosine-d7 as an Internal Standard for ESI-MS/MS Determination of DNA Damage from Acetaldehyde, <i>Analytical Sciences</i>, 35, 1393-1397, (2019). (IF:2.049, 2.9) 査読あり
<p>外部資金 (過去 5 年)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 令和元-3 年度 科学研究費補助金 若手研究 (研究代表者) 課題番号 19K15545「Through-Space 電荷移動型導電性物質の開発」

略歴	平成 12 年 3 月	近畿大学理工学部応用化学科卒業
	平成 14 年 8 月	アリゾナ大学化学科卒業
	平成 17 年 8 月	北アリゾナ大学大学院化学・生物化学科有機化学専攻修士課程修了
	平成 23 年 12 月	アリゾナ大学大学院化学科有機化学専攻博士課程修了
	平成 24 年 1 月	アリゾナ大学博士研究員
	平成 27 年 4 月	岐阜薬科大学助教
	令和 2 年 8 月	岐阜薬科大学講師
	令和 2 年 11 月	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科講師
	令和 5 年 1 月	岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・講師