

氏名 清水 保明 (Shimizu Yasuaki)

所属 薬学部 薬学科

職種 教授

生年月日 1955年

[履 歴]

[学 歴]

- 1978年3月 北海道大学薬学部製薬学科卒業
- 1980年3月 北海道大学大学院薬学研究科修士課程卒業
- 1984年3月 札幌医科大学大学院医学研究科博士課程卒業

[学 位] 薬学修士 (北海道大学)、医学博士 (札幌医科大学)

[職 歴]

- 1984年4月 山之内製薬 中央研究所 分子生物学研究部 研究員
- 1990年4月 Yamanouchi Research Institute in Oxford, UK 主任研究員
- 1999年8月 山之内製薬 創薬研究本部 癌・糖尿病・ウイルス研究室 室長
- 2003年4月 山之内製薬 創薬研究本部 免疫・炎症研究室 室長
- 2005年4月 アステラス製薬 研究本部炎症研究室 室長
- 2009年4月 アステラス製薬 疼痛研究室 室長
- 2015年4月 アステラス製薬 再生医療研究所 次長
- 2017年3月 アステラス製薬 定年退職
- 2017年4月 青森大学 薬学部 創薬学研究室 教授

[所属学会]

日本薬学会

[教育活動]

[担当科目]

微生物学、医療薬学特論 (感染症の薬物治療学)、地域と健康 II (健康食品は本当に効くのか?)、創薬学概論 (アンメットメディカルニーズを見出し、その解決法を考える)、臨床検査学 (感染症と癌、癌ワクチン)、薬学特論 II、薬学特論 IV, V, VI、衛生学 (微生物) 実習、

[卒業研究指導]

1. 未だ有効性の高い治療法がない疾患を選択し、新しい治療薬の創出方法を検討し

ます。これまで、スキルス胃癌、B 型肝炎の根治療法、ユーイング肉腫、自己抗体依存的自己免疫疾患における自己抗体特異的枯渇方法等について検討を行いました。

2. 抗ウイルス薬の臨床効果予測に適した PK-PD パラメーターの検討
3. グラム陰性菌にも殺菌作用の強い界面活性剤の探索
4. 増殖フェーズの異なる細菌の消毒薬感受性の違いについての検討

2017 年 2 名、2018 年 2 名、2019 年 2 名、2020 年 1 名、2021 年 1 名

2022 年 2 名、2023 年 2 名

[教育指導に関する特記事項]

- ・学修の基本は自学自修に尽きます。自学自修の習慣の確立を支援します。
- ・「多くを問うものは、多くを学び、多くを保持する」のもと、学生の質問力を伸ばします。
- ・将来、現場で必要とされる「調べる力、考える力、気づく力」を伸ばします。
- ・総合力、実践力を高めるべく、科目間の繋がりを意識した講義を行います。
- ・疾病の根本原因、疾病の自然経過とそれに伴う病態変化を理解し、個々の患者様の病因・病態に合った最適な処方（個別化医療）の提案が出来る薬剤師の育成を目指しています。

[研究活動]

[研究テーマ]

難治性疾患に対する新規治療薬の検討

新型コロナウイルスの抗ウイルス薬の有効性と安全性

各種界面活性剤のグラム陰性菌及びグラム陽性菌に対する殺菌作用の比較

[英文論文及び総説]

- 1) Morikawa N, Kato Y, Takeshita N, **Shimizu Y.**: Pharmacological characterization of AS2690168, a novel small molecule RANKL signal transduction inhibitor. Eur J Pharmacol. 2022, 924: 174941
- 2) Ishikawa G, Nagakura Y, Takeshita N, **Shimizu Y.**: Efficacy of drugs with different mechanisms of action in relieving spontaneous pain at rest and during movement in a rat model of osteoarthritis. Eur J Pharmacol. 2014, 738:111-7.
- 3) Tasaki M, Kobayashi M, Tenda Y, Tsujimoto S, Nakazato S, Numazaki M, Hirano Y, Matsuda H, Terasaka T, Miyao Y, **Shimizu Y,** and Hirayama Y.: Inhibition of antigen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in guinea pigs by a

- selective antagonist of "chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells" (CRTH2). *Eur J Pharm Sci.* 2013, 49 (3): 434-440.
- 4) Systemic administration of 5-HT_{2C} receptor agonists attenuates muscular hyperalgesia in reserpine-induced myalgia model. Ogino S, Nagakura Y, Tsukamoto M, Watabiki T, Ozawa T, Oe T, **Shimizu Y**, and Ito H.: *Pharmacol Biochem Behav.* 2013, 108: 8-15
 - 5) Automated measurement of spontaneous pain-associated limb movement and drug efficacy evaluation in a rat model of neuropathic pain. Kawasaki-Yatsugi S, Nagakura Y, Ogino S, Sekizawa T, Kiso M, Takahashi M, Ishikawa G, Ito H, and **Shimizu Y**.: *Eur Journal of Pain.* 2012, 16 (10): 1426-1436
 - 6) Nagakura Y, Ito H, and **Shimizu Y**.: Animal models of fibromyalgia. In: *New insights into fibromyalgia* (eds Wike WS) pp41-58 InTech, Rijeka, 2012
 - 7) Therapeutic potential of ASP3258, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, on chronic eosinophilic airway inflammation. Kobayashi M, Kubo S, Shiraki K, Iwata M, Hirano Y, Ohtsu Y, Takahashi K, and **Shimizu Y**.: *Pharmacology.* 2012, 90 (3-4): 223-232.
 - 8) Kubo S, Kobayashi M, Iwata M, Miyata K, Takahashi K, and **Shimizu Y**.: Anti-neutrophilic inflammatory activity of ASP3258, a novel phosphodiesterase type 4 inhibitor. *Int Immunopharmacol.* 2012, 12 (1): 59-63.
 - 9) Kobayashi M, Kubo S, Hirano Y, Kobayashi S, Takahashi K, and **Shimizu Y**.: Anti-asthmatic effect of ASP3258, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor. *Int Immunopharmacol.* 2012, 12 (1): 50-58.
 - 10) Nagakura Y, Takahashi M, Noto T, Sekizawa T, Oe T, Yoshimi E, Tamaki K, and **Shimizu Y**.: Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats. *Behav Brain Res.* 2012, 226 (1): 242-249.
 - 11) Katsumata K, Chono K, Sudo K, **Shimizu Y**, Kontani T, and Suzuki H.: Effect of ASP2151, a herpesvirus helicase-primase inhibitor, in a guinea pig model of genital herpes. *Molecules.* 2011, 16 (9): 7210-7223.
 - 12) Kubo S, Kobayashi M, Iwata M, Takahashi K, Miyata K, and **Shimizu Y**.: Disease-modifying effect of ASP3258, a novel phosphodiesterase type 4 inhibitor, on subchronic cigarette smoke exposure-induced lung injury in guinea pigs. *Eur J Pharmacol.* 2011, 659 (1): 79-84

- 13) Takeshita N, Yoshimi E, Hatori C, Kumakura F, Seki N, and **Shimizu Y.**: Alleviating effects of AS1892802, a Rho kinase inhibitor, on osteoarthritic disorders in rodents. *J Pharmacol Sci.* 2011, 115 (4): 481-489.
- 14) Kobayashi M, Kubo S, Iwata M, Ohtsu Y, Takahashi K, and **Shimizu Y.**: ASP3258, an orally active potent phosphodiesterase 4 inhibitor with low emetic activity. *Int Immunopharmacol.* 2011, 11 (6): 732-739.
- 15) Yoshimi E, Yamamoto H, Furuichi Y, **Shimizu Y**, and Takeshita N.: Sustained analgesic effect of the Rho kinase inhibitor AS1892802 in rat models of chronic pain. *J Pharmacol Sci.* 2010, 114 (1): 119-122.
- 16) Yoshimi E, Kumakura F, Hatori C, Hamachi E, Iwashita A, Ishii N, Terasawa T, **Shimizu Y**, and Takeshita N.: Antinociceptive effects of AS1892802, a novel Rho kinase inhibitor, in rat models of inflammatory and noninflammatory arthritis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010, 334 (3): 955-963.
- 17) Chono K, Katsumata K, Kontani T, Kobayashi M, Sudo K, Yokota T, Konno K, **Shimizu Y**, and Suzuki H.: ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother.* 2010, 65 (8): 1733-1741
- 18) Kodama E, Orita M, Masuda N, Yamomoto O, Fujii M, Ohgami T, Kageyama S, Ohta M, Hatta T, Inoue H, Suzuki H, Sudo K, **Shimizu Y**, and Matsuoka M.: Binding modes of two novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, YM-215389 and YM-228855, to HIV type-1 reverse transcriptase. *Antivir Chem Chemother.* 2008, 19 (3): 133-141.
- 19) Ohga K, Takezawa R, Arakida Y, **Shimizu Y**, and Ishikawa J.: Characterization of YM-58483/BTP2, a novel store-operated Ca²⁺ entry blocker, on T cell-mediated immune responses in vivo. *Int Immunopharmacol.* 2008, 8 (13-14): 1787-1792.
- 20) Ohga K, Kuromitsu S, Takezawa R, Numazaki M, Ishikawa J, Nagashima S, and **Shimizu Y.**: YM-341619 suppresses the differentiation of spleen T cells into Th2 cells in vitro, eosinophilia, and airway hyperresponsiveness in rat allergic models. *Eur J Pharmacol.* 2008, 590 (1-3): 409-416.
- 21) Ohga K, Takezawa R, Yoshino T, Yamada T, **Shimizu Y**, and Ishikawa J.: The suppressive effects of YM-58483/BTP-2, a store-operated Ca²⁺ entry blocker, on inflammatory mediator release in vitro and airway responses in vivo. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008, 21 (2): 360-369

- 22) Saita Y, Kondo M, and **Shimizu Y.**: Species selectivity of small-molecular antagonists for the CCR5 chemokine receptor. *Int Immunopharmacol.* 2007, 7 (12): 1528-1534.
- 23) Masunaga Y, Noto T, Suzuki K, Takahashi K, **Shimizu Y.**, and Morokata T.: Expression profiles of cytokines and chemokines in murine MDR1a^{-/-} colitis. *Inflammation Research* 2007, 56: 439-446
- 24) Suzuki K, Morokata T, Morihira K, Sato I, Takizawa S, Kaneko M, Takahashi K, and **Shimizu Y.**: A dual antagonist for chemokine CCR3 receptor and histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol.* 2007, 563 (1-3): 224-232.
- 25) Yamamoto S, Sugahara S, Ikeda K, and **Shimizu Y.**: Amelioration of collagen-induced arthritis in mice by a novel phosphodiesterase 7 and 4 dual inhibitor, YM-393059. *Eur J Pharmacol.* 2007, 559 (2-3): 219-226.
- 26) Yamamoto S, Sugahara S, Ikeda K, and **Shimizu Y.**: Pharmacological profile of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, YM-393059, on acute and chronic inflammation models. *Eur J Pharmacol.* 2006, 550 (1-3): 166-172.
- 27) Saita Y, Kodama E, Orita M, Kondo M, Miyazaki T, Sudo K, Kajiwara K, Matsuoka M, and **Shimizu Y.**: Structural basis for the interaction of CCR5 with a small molecule, functionally selective CCR5 agonist. *J Immunol.* 2006, 177 (5): 3116-3122.
- 28) Yamamoto S, Sugahara S, Naito R, Ichikawa A, Ikeda K, Yamada T, and **Shimizu Y.**: The effects of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, YM-393059, on T-cell-related cytokine production in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2006, 541 (1-2): 106-114.
- 29) Suzuki K, Morokata T, Morihira K, Sato I, Takizawa S, Kaneko M, Takahashi K, and **Shimizu Y.**: In vitro and in vivo characterization of a novel CCR3 antagonist, YM-344031. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006, 339 (4): 1217-1223.
- 30) Morokata T, Suzuki K, Masunaga Y, Taguchi K, Morihira K, Sato I, Fujii M, Takizawa S, Torii Y, Yamamoto N, Kaneko M, Yamada T, Takahashi K, and **Shimizu Y.**: A novel, selective, and orally available antagonist for CC chemokine receptor 3. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006, 317 (1): 244-250.
- 31) Kubo S, Kobayashi M, Masunaga Y, Ishii H, Hirano Y, Takahashi K, and **Shimizu Y.**: Cytokine and chemokine expression in cigarette smoke-induced lung injury in guinea pigs. *Eur Respir J.* 2005, 26 (6): 993-1001.
- 32) Sudo K, Yamaji K, Kawamura K, Nishijima T, Kojima N, Aibe K, Shimotohno K, and **Shimizu Y.**: High-throughput screening of low molecular weight NS3-NS4A protease

- inhibitors using a fluorescence resonance energy transfer substrate.
Antivir Chem Chemother. 2005, 16 (6): 385-392.
- 33) Saita Y, Kondo M, Miyazaki T, Yamaji N, and **Shimizu Y.**: Transgenic mouse expressing human CCR5 as a model for in vivo assessments of human selective CCR5 antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2005, 518 (2-3): 227-233.
- 34) Sudo K, Miyazaki Y, Kojima N, Kobayashi M, Suzuki H, Shintani M, and **Shimizu Y.**: YM-53403, a unique anti-respiratory syncytial virus agent with a novel mechanism of action. *Antiviral Res.* 2005, 65 (2): 125-131.
- 35) Masuda N, Yamamoto O, Fujii M, Ohgami T, Fujiyasu J, Kontani T, Moritomo A, Orita M, Kurihara H, Koga H, Kageyama S, Ohta M, Inoue H, Hatta T, Shintani M, Suzuki H, Sudo K, and **Shimizu Y**, Kodama E, Matsuoka M, Fujiwara M, Yokota T, Shigeta S, and Baba M.: Studies of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 2: synthesis and structure-activity relationships of 2-cyano and 2-hydroxy thiazolidenebenzenesulfonamide derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2005, 13 (4): 949-961.
- 36) Masuda N, Yamamoto O, Fujii M, Ohgami T, Fujiyasu J, Kontani T, Moritomo A, Orita M, Kurihara H, Koga H, Nakahara H, Kageyama S, Ohta M, Inoue H, Hatta T, Suzuki H, Sudo K, **Shimizu Y**, Kodama E, Matsuoka M, Fujiwara M, Yokota T, Shigeta S, and Baba M.: Studies of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 1: Design and synthesis of thiazolidenebenzenesulfonamides. *Bioorg Med Chem.* 2004, 12 (23): 6171-6182.
- 37) Inoue H, Sakashita H, **Shimizu Y**, Yamaji K, Yokota T, Sudo K, Shigeta S, and Shimotohno K.: Expression of a Hepatitis C Virus NS3 Protease-NS4A Fusion Protein in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998, 245: 478-482
- 38) Watanabe K, Onoe T, Ozeki M, **Shimizu Y**, Sakayori T, Nakamura H, and Yoshimura F.: Sequence and Product Analyses of the Four Genes Downstream from the Fimbrilin Gene (FimA) of the Oral Anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Immunol.* 1996, 40: 725-734
- 39) Sudo K, Inoue H, **Shimizu Y**, Yamaji K, Konno K, Shigeta S, Kaneko T, Yokota T, Shimotohno K.: Establishment of an in vitro assay system for screening hepatitis C virus protease inhibitors using high performance liquid chromatography. *Antiviral Research* 1996, 32: 9-18
- 40) Hashiyama M, Iwama A, Ohshiro K, Kurozumi K, Yasunaga K, **Shimizu Y**, Masuho Y, Matsuda I, Yamaguchi N and Suda T.: Predominant Expression of a receptor tyrosine kinase, TIE, in hematopoietic stem cells and B cells. *Blood* 1996, 87: 93-101

- 41) **Shimizu Y**, Yamaji K, Masuho Y, Yokota T, Inoue H, Sudo K, Satoh S, and Shimotohno K.: Identification of the sequence on NS4A required for enhanced cleavage of the NS5A/5B site by Hepatitis C Virus NS3 protease. **J Virol.** 1996, 70: 127-132
- 42) Daniels RH, Elmore MA, Hill ME, **Shimizu Y**, Lackie JM, and Finnen MJ.: Priming of the oxidative burst in human neutrophils by physiological agonists or cytochalasin B results from the recruitment of previously non-responsive cells. *Immunology* 1994, 82: 465-472
- 43) Finan P, **Shimizu Y**, Gout I, Hsuan J, Troung O, Butcher C, Bennett P, Waterfield MD, and Kellie S.: An SH3 domain and protein-rich sequence mediate an interaction between two components of the phagocyte NADPH oxidase complex. **J Biol Chem.** 1994, 269: 13752-13755
- 44) **Shimizu Y**, Daniels RF, Elmore MA, Finnen MJ, Hill ME, and Lackie JM.: Agonist-stimulated Cl⁻ efflux from human neutrophils: a common phenomenon during neutrophil activation. *Biochemical Pharmacology* 1993, 45: 1743-1751
- 45) **Shimizu Y**, Takabayashi E, Yano S, Shimizu N, Yamada K and Gushima H.: Molecular cloning and expression in *E. coli* of the cDNA coding for rat lipocortin I (calpactin II). *Gene* 1988, 65: 141-147
- 46) Kudo S, Sugisaki M, Takanami T, Yamashita T, Ishino M, **Shimizu Y**, Ishida Y and Fujinaga K.: Structure of viral DNA in a rat cell line, GY1, transformed by adenovirus 12 Hind III fragment-G. *Virology* 1986, 148: 133-145
- 47) Fujinaga K, Yamashita T, Yoshida K, and **Shimizu Y**.: Organization, Integration, and transcription of transforming genes of oncogenic human adenovirus type 12 and 7. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1984, 110: 53-72
- 48) **Shimizu Y**, Yoshida K, Ren CS, Fujinaga K, Rajagopalan S, and Chinnadurai G.: Hinf family: a novel repeated DNA family of the human genome. **Nature** 1983, 302: 587-590
- 49) **Shimizu Y**, Kumazaki T, and Ishii S.: Specific cleavage at fibers of a bacteriophage-tail-like bacteriocin, pyocin R1, by successive treatment with organomercurial compounds and trypsin. **J Virology** 1982, 44: 692-695
- 50) Fujinaga K, Yoshida K, Sawada Y, Kimura T and **Shimizu Y**.: Organization and expression of oncogenic human adenovirus transforming gene. In: Primary and tertiary structure of nucleic acids and cancer research (Eds. Miwa M) pp249-262 Japan Scientific Society Press, Tokyo 1982

- 51) Kimura T, Sawada Y, Shinagawa M, **Shimizu Y**, Shiroki K, Shimojo H, Sugisaki H, Takanami M, Uemizu Y, and Fujinaga K.: Nucleotide sequence of the transforming early region E1B of adenovirus type 12 DNA structure and gene organization and comparison with those of adenovirus type 5 DNA. *Nucleic Acids Res.* 1981, 9: 6571-6589

日本語論文

- 52) 永倉透記, 石川剛, 矢次さちこ, 吉見英治, 竹下暢昭, 青木俊明, **清水保明**, 伊東洋行: 鎮痛薬の創薬研究における新しい評価系: 前臨床/臨床評価指標の合致を目的とした動物の自発痛関連行動の自動測定. *日本薬理学雑誌.* 2012, 140 (5): 211-215.
- 53) **清水保明**, 吉田幸一, 藤永蕙: 新医学大系 第8巻 A ウイルスの分子生物学 I DNA ウイルス 中山書店 (1988)
- 54) **清水保明**: ヒトアデノウイルス挿入変異株の挿入部位及び組み込まれたヒト細胞 DNA の構造解析 *札幌医学雑誌* (1984)
- 55) 藤永蕙, 吉田幸一, 澤田幸治, 木村貴生, **清水保明**: アデノウイルスにおける発癌遺伝子と発癌機構の解析 *癌と化学療法* 9 別冊 1 p264-275 (1982)

[公開講座、講演、セミナー]

- ・身近な感染症の予防と治療 (市民のための「薬と健康フォーラム」 in とわだ 2018
- ・よくわかるウイルスと抗ウイルス薬の世界 (薬剤師生涯教育講座) 2018
- ・身近な感染症の予防 (しあわせあおもりに生きるセミナー 2019
- ・新型コロナウイルスの感染予防 (青森市生涯教育) 2020. 07. 16
- ・新型コロナウイルスを正しく知り、正しく防ぐ (十和田労働福祉会館) 2020. 10. 17
- ・新型コロナウイルス感染症を正しく知り、正しく防ぐ (五所川原高校) 2020. 12. 11
- ・新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性 (青森市薬剤師会) 2021. 03. 25
- ・新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性 (つくば市薬剤師会) 2021. 04. 22
- ・新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性 (青森大学 市民大学講座) 2021. 05. 21
- ・新型コロナウイルス感染症の感染予防 (青森市市民スクール) 2021. 08. 31
- ・新型コロナウイルス感染症の感染予防 (青森東高校) 2021. 09. 16
- ・抗 SARS-CoV-2 薬の実力 (青森市薬剤師会) 2022. 03. 01
- ・抗 SARS-CoV-2 薬の実力 (つくば市薬剤師会) 2022. 04. 26
- ・新型コロナウイルス感染症とその感染予防 (青森市民スクール) 2022. 08. 31
- ・抗 SARS-CoV-2 薬の実力 (東京薬科大学卒業後教育講座) 2022. 09. 04
- ・抗ウイルス薬の世界 (青森市民大学 中央校) 2022. 09. 14
- ・抗ウイルス薬の世界 (青森市民大学・大学院 北部校) 2022. 09. 15

- ・健康食品は本当に効くの？（青森大学オープンカレッジ）2022. 10. 14
- ・新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性（むつ市民大学公開講座）2022. 10. 20
- ・抗 SARS-COV-2 薬の実力（青森県薬剤師会卸部会・継続研修会）2022. 11. 17
- ・新型コロナウイルス感染予防のウソ？ホント？（青森健康寿命延伸フェア）2022. 11. 20
- ・健康食品って本当に効くの？（黒石市 未来塾）2022. 11. 27
- ・新型コロナウイルス感染症（油川市民センター地域力アップ講座 2022. 11. 28
- ・新型コロナウイルスの感染予防（青森市民大学・大学院 西部女性校）2022. 12. 14
- ・健康食品と医薬品の違い（十和田市シニア大学）2023. 10. 31

[学内各種委員]

- バイオセーフティ委員会 委員（2019年4月～）
- 国際交流センター運営委員会 委員（2019年4月～）
- 青森大学 医の倫理委員会 委員長（2020年4月～）
- 薬学部倫理委員会 委員（2023年4月～）
- 新型コロナウイルス感染症対策タスクフォース 委員（2020年2月～2023年12月）
- 薬学部学生委員会 留学生担当

[学外各種委員]

- 青森県立中央病院治験審査委員会 委員（2018年～）
- 青森市健康寿命延伸会議 部会員（2021年～）
- 青森市薬剤師会 学術委員会 委員（2019年～）
- 青森県薬剤師会倫理委員会 委員長（2022年～）