

## 私の研究歴

木澤靖夫

研究との出会いは、東邦大学薬学部衛生薬学科在学中 2 年生の夏休み（1979 年）に当時 高柳一成教授が主宰されていた東邦大学薬学部薬理学教室への出入りを許されたことです。高柳教授直々に実験と論文のまとめ方を教示いただき、論文が 1980 年に発表されました。

Takayanagi I., Kizawa Y., A receptor reserve of the alpha-inhibitory receptor for alpha-adrenoceptor stimulants in the taenia caecum of guinea pig. *Jpn. J. Pharmacol.*, **30**(3), 391-393, 1980/06.

これをきっかけに研究の楽しさに魅了され、卒業研究、大学院博士前期・後期課程を修了するまで研究を同教室にて継続、以下の論文を発表しました。

Takayanagi I., Nakazo K., Kizawa Y., Possible mechanisms of a new type of antispasmodic drug BTM-1042 (cis-(-)-2,3-dihydro-3-(4-methyl-piperazinyl)-methyl-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one dihydrochloride). *Jpn. J. Pharmacol.*, **30**(5), 647-654, 1980/10.

Takayanagi I., Kizawa Y., A possible site of action of nicotine in the bronchial smooth muscle preparation of guinea-pig. *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**(10), 682-683, 1983/10.

Kizawa Y., Takayanagi I., Nicotinic stimulant, DMPP (1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide) on the isolated bronchial smooth muscle preparation of guinea-pig. *Gen. Pharmacol.*, **15**(2), 149-150, 1984/03.

Takayanagi I., Kizawa Y., Sone H., Action of nicotine on guinea-pig isolated bronchial smooth muscle preparation. *Gen. Pharmacol.*, **15**(4), 349-352, 1984/07.

Takayanagi I., Kizawa Y., Hiruta T., Tetrodotoxin-resistant response to nicotine in rabbit bronchial preparation. *Eur. J. Pharmacol.*, **104**(3-4), 351-356, 1984/09.

Kizawa Y., Takayanagi I., Possible involvement of substance P immunoreactive nerves in the mediation of nicotine-induced contractile responses in isolated guinea pig bronchus. *Eur. J. Pharmacol.*, **113**(3), 319-323, 1985/07.

Kizawa Y., Takayanagi I., Mechanism of action of nicotine on crab-eating monkey isolated bronchial smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **63**(11), 1471-1473, 1985/11.

Takayanagi I., Koike K., Konno F., Hiruta T., Kusunoki M., Sato T., Toyoda J., Kizawa Y., Actions of 4-(2-hydroxy-3-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]propoxy)benzeneacetamide (KF4317) and labetalol on  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Gen. Pharmacol.*, **17**(6), 651-653, 1986/11.

Takayanagi I., Kizawa Y., Iwasaki S., Nakagoshi A. ( $\pm$ )-1-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]amino]-3-(3-methylphenoxy)-2-propanol hydrochloride (bevantolol, NC-1400) as a  $\beta_1$ -selective adrenoceptor blocker with  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocking activity. *Gen. Pharmacol.*, **18**(1), 87-89, 1987/01.

Kizawa Y., Takayanagi I., Noncholinergic contractile response to nicotine in the guinea pig isolated tracheal smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **65**(2), 269-271, 1987/02.

Takayanagi I., Kizawa Y., Toyoda T., Furukawa A., Characterization of nicotine-induced contraction in the canine bronchus. *Comp. Biochem. Physiol.*, **89C**(1), 11-13, 1988/01.

Kizawa Y., Takayanagi I., Substance P-containing nerves mediate nicotine-induced contractions of rabbit bronchial smooth muscle. *Gen. Pharmacol.*, **19**(2), 265-268, 1988/03.

Kizawa Y., Takayanagi I., Shinkai M., Ohno Y., Pharmacological action of nicotine in the isolated urinary bladder from rabbit: special reference to the chronic nicotine treatment. *Gen. Pharmacol.*, **19**(2), 269-271, 1988/03.

在学中（大学院修了後も含め）の研究成果は原著論文，学会発表及びシンポジウムで発表の機会をいただきました。初めてのシンポジウムでは大変緊張したことを覚えています。

木澤靖夫，高柳一成．摘出気管支平滑筋におけるニコチンの作用。第 13 回薬物活性シンポジウム（京都），*J. Pharmacobio-Dyn.*, 8, s-68, (1985), 1984 年 11 月 1 日

木澤靖夫，高柳一成．呼吸器系におけるニコチンへ対する収縮反応における非コリン作動性神経の役割（シンポジウム 7）。第 60 回日本薬理学会総会（千葉），*Jpn. J. Pharmacol.*, **43**, 29P, 1987 年 3 月 30 日

以上は，学位論文としてまとめました。「タバコに含まれるニコチンが知覚神経を刺激することによって気道狭窄を生じる」という従前とは全く異なるメカニズムを明らかにしました。この研究成果は，2000 年以降に行った研究へと結びついていくこととなります。

木澤靖夫．学位論文：薬学博士（東邦大学 甲第 86 号） 摘出気道平滑筋標本におけるニコチンの作用態度．1987 年 3 月 14 日

大学院修了後，製薬会社での研究生活を経て 1988 年より日本大学薬学部機能形態学研究室に奉職し，2023 年 3 月まで村上 元 教授，草間 貞 教授のご指導を賜りつつ研究生活を続けて参りました。本学での研究については，数少ないながら原著論文，学会発表（国内外），シンポジウム等で成果を発表しました。これはこれまでにご指導いただいた先生方や学内外の共同研究者，そして協力をいただいた研究室スタッフ，大学院生及び卒研生のお力添えにより実現できたことは言うまでもありません。本稿では以下，主要な原著論文，シンポジウム等及び国際学会発表について研究内容毎に紹介し，お力添えいただいた皆様への感謝の言葉に代えさせていただきます。

1. 二枚貝平滑筋様組織を用いた研究. 最初の論文は, 本学着任後初めてのもので感慨深いです.

Kizawa Y., Inudoh S., Arai Y., Uemura Y., Ohura M., Matsuura R., Tsukimura T., Murakami H., Organic  $Ca^{2+}$ -antagonist-resistant response to FMRF-NH<sub>2</sub> in the molluscan smooth muscle. *Gen. Pharmacol.* 22(5), 959-964, 1991/09.

木澤靖夫, 佐野正和, 高橋良哉, 村上 元。Influence of ubiquitin on contractile response and its localization in molluscan smooth muscle. International Symposium: Smooth Muscle (Fukuoka), Jpn. J. Pharmacol., 58, 378P, 1992年1月30日。

Murakami H., Kizawa Y., Sano M., Edamura N., Maruyama C., Yamazaki A., Possible site of action of 2-methylserotonin in inducing relaxation of acetylcholine-induced contraction in the molluscan (*Mytilus edulis*) smooth muscle. *Comp. Biochem. Physiol.* 101C(2), 343-347, 1992/02.

Kizawa Y., Sano M., Takahashi R., Murakami H., Immunochemical and immunohistochemical determination of ubiquitin in molluscan (*Mytilus edulis*) smooth muscle. *Comp. Biochem. Physiol.* 103A(2), 315-318, 1992/10.

Miyahara Y., Kizawa Y., Sano M., Murakami H., Effects of organic and inorganic  $Ca^{2+}$ -antagonists on acetylcholine-induced contraction in molluscan (*Mytilus edulis*) smooth muscle. *Gen. Pharmacol.* 24(6), 1419-1423, 1993/11.

2. 摘出平滑筋組織を用いたエンドセリン研究等. 大学院生が活躍してくれました。

木澤靖夫, 宇野弘展, 小竹宏幸, 佐野正和, 村上 元。What subtypes of endothelin-induced contraction in isolated hilar bronchus from guinea pig? The XIIIth International Congress of Pharmacology (Montreal, Canada), Can. J. Physiol. Pharmacol., 72, 571. 1994年7月25日

Kizawa Y., Nakajima Y., Nakano J., Uno H., Sano M., Murakami H., Pharmacological profiles of contractile endothelin receptors in guinea pig hilar bronchus. *Receptor* 4(4), 269-276, 1994/12.

中島羊奈子, 木澤靖夫, 小竹宏幸, 稲見孝光, 草間 貞, 櫻井 学, 村上 元。Pharmacological profiles of ET<sub>A/B</sub> nonselective antagonists on the contractile responses to endothelin-1, endothelin-3 and IRL1620 in the isolated guinea pig bronchus. The 1st International Symposium on Neuronal Receptor Mechanisms (Niigata), 1995年6月28日。

Nakajima Y., Kizawa Y., Nakano J., Kotake H., Inami T., Kusama T., Murakami H., Effects of ET antagonists (PD143296 and PD145065) on contractions in guinea pig hilar bronchus induced by endothelin-1 and its related peptide. *Receptor* 5(3), 177-183, 1995/09.

Inami T., Nakano J., Kizawa Y., Kotake H., Nakajima Y., Kusama T., Murakami H., Synergistic actions of pentobarbital and dihydropyridine  $Ca^{2+}$  antagonists on guinea pig isolated thoracic aorta. *Fundamental and Clinical Pharmacol.* 11(5), 448-453, 1997/09.

木澤靖夫, 稲見孝光, 中野淳子, 草間 貞, 村上 元。Interactions between pentobarbital and  $Ca^{2+}$

antagonists on isolated arterial smooth muscle. The XIIIth International Congress of Pharmacology (Munich, Germany), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 358(1), R221, 1998年7月28日

Kizawa Y., Kotake H., Kusama T., Saito K., Murakami H., Antigen-induced elevation of immunoreactive endothelin-1 (ET-1) levels in ovalbumin-sensitized guinea pig airway tissue. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 122(2), 239-243, 1999/02.

Kizawa Y., Ohuchi N., Saito K., Kusama T., Murakami H., Effects of endothelin-1 and nitric oxide on proliferation of cultured guinea pig bronchial smooth muscle cells. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 128(4), 495-501, 2001/04.

Saito K., Kizawa Y., Koike K., Kusama T. Involvement of mitogen-activated protein kinase in muscarinic agonist-dependent dissociation of the intracellular calcium-tension relationship in guinea pig ileum. The XIVth World Congress of Pharmacology (San Francisco, USA), *Pharmacologist*, 44(2), A27, 2002年7月8日。

### 3. 歯肉組織・平滑筋・炎症細胞等を用いた細胞増殖調節機構に関する研究. 共同研究で諸先生方に大変お世話になりました。

林 一彦, 小竹宏幸, 勅使川原洋, 木澤靖夫, 岩本圭史, 草間 貞, 村上 元。Involvement of angiotensin II and endothelin-1 in the submandibular gland hypertrophy induced by isoproterenol in rats. The XIIIth International Congress of Pharmacology (Munich, Germany), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 358(1), R291, 1998年7月28日

Hayashi K., Saito K., Kizawa Y., Sano M., Kusama T., Iwamoto K., Murakami H., Involvement of angiotensin II and endothelin-1 in the development of submandibular gland hypertrophy in response to isoproterenol in rats. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 126(2), 123-128, 2000/06.

Matsubara S., Saito K., Kizawa Y., Sano M., Osawa M., Iwamoto K., Murakami H., Evidence for the AT<sub>1</sub> subtype of angiotensin II receptor in the rat submandibular gland. *Biol. Pharm. Bull.* 23(10), 1185-1188, 2000/10.

Ohuchi N., Hayashi K., Koike K., Kizawa Y., Kusama T., Ohsawa M., Taniguchi Y., Iwamoto K., Murakami H. Phenytoin and nifedipine induce, whereas cyclosporine A inhibits, proliferation of rabbit cultured gingival fibroblasts: role of angiotensin II and endothelin-1. The XIVth World Congress of Pharmacology (San Francisco, USA), *Pharmacologist*, 44(2), A34, 2002年7月8日。

Ohuchi N., Koike K., Sano M., Kusama T., Kizawa Y., Hayashi K., Taniguchi Y., Ohsawa M., Iwamoto K., Murakami H., Proliferative effects of angiotensin II and endothelin-1 on guinea pig gingival fibroblast cells in culture. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 132(4), 451-460, 2002/08.

Ohuchi N., Hayashi K., Koike K., Kizawa Y., Kusama T., Ohsawa M., Taniguchi Y., Iwamoto K., Sano M., Murakami H. Pharmacological properties of angiotensin II receptors in cultured rabbit gingival fibroblasts. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 137(3), 281-289, 2004/03.

Kizawa Y., Furuya M., Saito K., Kusama T. Possible involvement of myelin basic protein (MBP) kinase in the mediation of apoptosis of Jurkat and HL-60 cells. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004, Kyoto). 2004年5月30日

Sano M., Ohuchi N., Inoue T., Tono K., Tachikawa T., Kizawa Y., Murakami H. Proliferative response to phenytoin and nifedipine in gingival fibroblasts cultured from humans with gingival fibromatosis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 18(4), 465-470, 2004/08.

Kizawa Y., Furuya M., Saito K., Kitanaka S., Kusama T. Promotion of apoptosis of Jurkat and HL-60 cells by the extracts of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seeds. European Respiratory Society Annual Congress 2004 (ERS2004, Glasgow, UK), *Eur. Respir. J.*, 24, 219s 2004年9月5日

Ohsawa M., Ohuchi N., Taniguchi Y., Kizawa Y., Koike K., Iwamoto K., Hayashi K., Murakami H. Inhibition of angiotensin II- and endothelin-1-stimulated proliferation by selective MEK inhibitor in cultured rabbit gingival fibroblasts. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 19(6), 677-685, 2005/12.

Kizawa Y., Furuya M., Saito K., Masuko T., Kusama T. Effects of dexamethasone and aminophylline on survival of Jurkat and HL-60 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 29(2), 281-285, 2006/02.

Kizawa Y. Shikata K. Banno A. Furuya M. Kitanaka S., Kusama T. Induction of apoptosis by the Asafoetida in Jurkat and HL-60 cells. European Respiratory Society Annual Congress 2006 (ERS2006, Munich, Germany), *Eur. Respir. J.* 28, 759s. 2006年9月5日

Ohuchi N., Hayashi K., Iwamoto K., Koike K., Kizawa Y., Nukaga M., Kakegawa T., Murakami H. Thrombin-stimulated proliferation is mediated by endothelin-1 in cultured rat gingival fibroblasts. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 24(4) 501-508, 2010/08. (doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00786.x)

4. 日本大学海外派遣研究員(2000 - 2001年)として滞在したイギリス NHLI, Imperial College London の Peter J. Barnes 教授との共同研究. 学位論文にまとめた研究内容がここに繋がります。帰国後もステロイド治療抵抗性気道炎症に関する研究として継続しました。また、国際共同研究の進め方を学ばせていただきました。

Kizawa Y., de Souza P.M., Smith S.J., Barnes P.J., Gienbycz M.A., Lindsay M.A. Activation of mammalian Ste20-like kinase 1 during Fas-induced apoptosis of human CD4+ T-cells. American Thoracic Society's 2002 International Conference (Atlanta, USA), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165(8), A273, 2002年5月20日。

Kizawa Y. Kimura G. Saito R. Watanabe Y. Ito K. Barnes P.J., Kusama T. p38 MAP kinase signalling is more sensitive than PI3kinase signalling to steroid treatment in a smoking murine model. The American Thoracic Society 2008 (Toronto, Canada). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 177, A926, 2008/05. 2008年5月21日。

Kizawa Y., Watanabe Y., Eto S., Ueda K., Rapeport G., Strong P., Ito K., Barnes P.J., Kusama T. Involvement of p38MAPK gamma on corticosteroid refractory airway inflammation induced by tobacco smoke in mice. The American Thoracic Society 2010 (New Orleans, USA). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181, A2696, 2010/05. 2010年5月17日

To Y., Ito K., Kizawa Y., Failla M., Ito M., Kusama T., Elliott W.M., Hogg J.C. Adcock I.M., Barnes P.J. Targeting phosphoinositide-3-kinase- $\delta$  with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *American J. Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(7), 897-904, 2010/10. (doi:10.1164/rccm.200906-0937OC)

Kizawa Y., Kimura G., Watanabe Y., Eto S., Ueda K., Ito K., Kusama T. Superior effects of combination of PI3K $\gamma$  and  $\delta$  inhibitors to each inhibitor alone on airway inflammation in tobacco-smoke exposed mice. The American Thoracic Society 2011 International Conference (Denver, USA). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 183, A4106, 2011/05. 2011年5月17日.

木澤靖夫. S1 「炎症性呼吸器疾患の新たな治療オプションを考える」 ステロイド抵抗性の気道炎症と Toll-like receptor 3 signalling. *生体機能と創薬シンポジウム 2011(東京)*2011年9月1日

木澤靖夫. 慢性炎症性呼吸器疾患における病態解析と新規治療法の開発 「新規薬剤の開発への道：基礎実験モデルよりのアプローチ」. *第13回応用薬理シンポジウム(船橋)*2011年9月3日

Kizawa Y., Kimura G., Ueda K., Watanabe Y., Eto S., Kusama T., Ito K. Effects of combination of PI3K $\gamma$  and  $\delta$  inhibitors on airway hyperresponsiveness in tobacco smoke-exposed mice. *European Respiratory Society Annual Congress 2012 (ERS2012, Vienna, Austria)*, *Eur Respir J* 2012; 40: Suppl. 56, 378s. 2012年9月3日

Kimura G., Ueda K., Eto S., Watanabe Y., Masuko T., Kusama T., Barnes P.J., Ito K., Kizawa Y. Toll-like receptor 3 stimulation causes corticosteroid-refractory airway neutrophilia and hyperresponsiveness in mice. *Chest*, 144(1): 99-105, 2013/07. (doi: 10.1378/chest.12-2610)

Mercado N., Kizawa Y., Ueda K., Xiong Y., Kimura G., Moses A., Curtis J.M., Ito K., Barnes P.J. Activation of transcription factor Nrf2 signalling by the sphingosine kinase inhibitor SKI-II is mediated by the formation of Keap1 dimers. *PLoS ONE*, 9(2):e88168, 2014/02. (doi: 10.1371/journal.pone.0088168)

木澤靖夫. シンポジウム4 エピジェネティクス研究が拓くストレス科学の世界 「酸化ストレスとエピジェネティクス」. *第30回日本ストレス学会学術総会(東京)*2014年11月8日

木澤靖夫. 一般シンポジウム 老化研究の分子生物学的アプローチ:心肺脳 「難治性呼吸器疾患と老化」. *日本薬学会第135年会(神戸)*2015年3月26日

木澤靖夫. シンポジウム6 難治性喘息の個別化治療:新規抗喘息薬の有用性と展望 「S6-2 ステロイド抵抗性:機序と治療可能性」. *第56回日本呼吸器学会学術講演会(京都)*2016年4月9日

Ueda K, Nishimoto Y, Kimura G, Masuko T, Barnes PJ, Ito K, Kizawa Y. Repeated lipopolysaccharide exposure causes corticosteroid insensitive airway inflammation via activation of phosphoinositide-3-kinase  $\delta$  pathway. *Biochem. Biophys. Rep.*, 2016 July 28; 7: 367-373, 2016/09. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.07.020.

Kimura G, Nishimoto Y, Ueda K, Nakaoki T, Masuko T, Barnes Pj, Ito K, Kizawa Y. Effects of phosphoinositide-3-kinase inhibitors on steroid-insensitive airway inflammation in poly(I:C) and allergen

challenged mice. The 26th ERS International Congress (ERS2016; London, UK); <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4896>; 2016年9月7日

Nishimoto Y, Kimura G, Ueda K, Nakaoki T, Ito K, Kizawa Y. The combination of TNF- $\alpha$  neutralization and dexamethasone treatment restored the corticosteroid responsiveness in Tobacco smoking mice. The 26th ERS International Congress (ERS2016; London, UK); <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA5065>; 2016年9月7日

木澤靖夫. ステロイド治療抵抗性呼吸器疾患 –新規治療薬開発を目指して–. 平成29年度日本大学学部連携研究推進シンポジウム「炎症性疾患の難治化における分子的機序の解明とそれに対する予防と治療戦略の確立」(東京). 2017年11月25日

Nishimoto Y, Kimura G, Ueda K, Ito K, Kizawa Y. Targeting TNF- $\alpha$  signaling pathway with ligand-specific antibody reverses corticosteroid insensitivity and/or airway inflammation in mice. WCP2018 - The 18th World congress of basic and clinical pharmacology (Kyoto) 2018年7月5日

西本裕樹, 岩本一平, 鈴木彩加, 上田敬太郎, 木村元気, Kazuhiro Ito, 木澤靖夫. タバコ主流煙及び二本鎖 RNA 誘発気道炎症マウスにおける TNF- $\alpha$  を介したコルチコステロイド感受性の低下. *薬学雑誌*, 139(6), 955-961, 2019/06 [DOI:10.1248/yakushi.18-00230].

西本裕樹, 安田啓信, 益子圭太, 臼井良斗, 上田敬太郎, 木村元気, Kazuhiro Ito, 木澤靖夫. マウスにおける Lipopolysaccharide 反復曝露誘発気道炎症に対する Src の関与. *薬学雑誌*, 139(9), 1211-1217, 2019/09 [DOI:10.1248/yakushi.19-00086].

木村元気, 高橋里沙, 長本彩花, 吉野琴美, 上田敬太郎, 西本裕樹, 木澤靖夫. Dabigatran による lipopolysaccharide 誘発気道炎症に対する抑制効果. *薬学雑誌*, 140(12), 1477-1483, 2020/12 [DOI:10.1248/yakushi.20-00141].

Kimura G, Nishimoto Y, Kizawa Y. Effects of protease-activated receptor antagonist on steroid insensitive airway inflammation induced by LPS in mice. The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2021, Kyoto [Web hybrid]), 2021年11月20日

西本裕樹, 木村元気, Kazuhiro ITO, 木澤靖夫. Ovalbumin 及び lipopolysaccharide によって誘発したマウスの喘息急性増悪モデルに対する Src 阻害薬の抗炎症作用. *薬学雑誌*, 143(2): 191-197, 2023/02 (DOI: 10.1248/yakushi.22-00190).

Nishimoto Y, Ando D, Irie K, Kainuma I, Katayama Y, Sato S, Suzuki T, Harada M, Yoshida T, Ito K, Kizawa Y. Dasatinib attenuates airway inflammation of asthma exacerbation in mice induced by house dust mites and dsRNA. *Biochem. Biophys. Rep.*, 33: 101402, 2023/03 (DOI: 10.1016/j.bbrep.2022.101402).

5. イギリス Imperial College London のバイオインキュベータ内 RespiVert 社との共同研究. 受領した委託研究費から多くの大学院生に対する研究協力謝金, PD の研究奨学資金, 研究員の研究協力費を捻出することができました. Dr. Kazuhiro Ito とともに新規難治性

喘息・COPD 治療薬候補化合物を見出し、欧米での臨床試験へ橋渡しするため、非臨床試験の一翼を担いました。新薬開発の難しさを痛感しました。

Kizawa Y., Kimura G., Saito R., Watanabe Y., Eto S., Ueda K., Ito K., Kusama T. Effects of RV1088, a Narrow Spectrum Kinase inhibitor, on airway inflammation and hyperresponsiveness in tobacco-smoke exposed mice. The American Thoracic Society 2011 International Conference (Denver, USA). Am. J. Respir. Crit. Care Med., 183, A2322, 2011/05. 2011年5月15日.

Kizawa Y., Kimura G., Saito R., Watanabe Y., Eto S., Ueda K., Ito K., Kusama T. Effects of RV568, a Narrow Spectrum Kinase inhibitor, on airway inflammation and hyperresponsiveness in tobacco-smoke exposed mice. The American Thoracic Society 2011 International Conference (Denver, USA). Am. J. Respir. Crit. Care Med., 183, A3103, 2011/05. 2011年5月16日.

Ueda K., Kimura G., Kusama T., Ito K., Kizawa Y. Effects of RV1729, a phosphoinositide-3-kinase  $\gamma$  and  $\delta$  inhibitor, on steroid insensitive airway inflammation in tobacco-smoke exposed mice. The American Thoracic Society 2013 International Conference (ATS2013; Philadelphia, USA). Am. J. Respir. Crit. Care Med., 187, A1498, 2013/05. 2013年5月19日.

Kimura G., Ueda K., Masuko T., Kusama T., Ito K., Kizawa Y. Effects of RV1729, a phosphoinositide-3-kinase  $\gamma$  and  $\delta$  inhibitor, on steroid insensitive airway inflammation in poly(I:C) challenged mice. The American Thoracic Society 2013 International Conference (ATS2013; Philadelphia, USA). Am. J. Respir. Crit. Care Med., 187, A2166, 2013/05. 2013年5月19日.

Kizawa Y., Kimura G., Ueda K., Ito K. Effects of RV1729, a phosphoinositide-3-kinase  $\gamma$  and  $\delta$  inhibitor, on steroid insensitive airway inflammation in tobacco-smoke and allergen challenged mice. The American Thoracic Society 2013 International Conference (ATS2013; Philadelphia, USA). Am. J. Respir. Crit. Care Med., 187, A3878, 2013/05. 2013年5月21日.

Kimura G., Ueda K., Nishimoto Y., Masuko T., Kusama T., Barnes P.J., Ito K., Kizawa Y. Repeated lipopolysaccharide stimulation causes corticosteroid insensitive inflammation in lung via phosphoinositide-3-kinase  $\delta$  signaling. European Respiratory Society Annual Congress 2014 (ERS2014, Munich, Germany). Eur. Respir. J., 2014; 44: Suppl. 58, P1503, 2014/09. 2014年09月07日

Onions ST, Ito K, Charron CE, Brown RJ, Colucci M, Frickel F, Hardy G, Joly K, King-Underwood J, Kizawa Y., Knowles I, Murray PJ, Novak A, Rani A, Rapeport G, Smith A, Strong P, Taddei DM, Williams JG. Discovery of Narrow Spectrum Kinase Inhibitors: New Therapeutic Agents for the Treatment of COPD and Steroid-Resistant Asthma. *J. Medicinal Chemistry*, 2016 March 10; 59(5):1727-46. (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01029).

Charron CE, Russell P, Ito K, Lea S, Kizawa Y., Brindley C, Singh D. RV568, a narrow-spectrum kinase inhibitor with p38 MAPK- $\alpha$  and - $\gamma$  selectivity, suppresses COPD inflammation. *Eur. Respiratory J.*, 2017 October 26; 50(4): 1700188, (DOI: 10.1183/13993003.00188-2017), 2017/10.



6. イギリス Imperial College London のバイオインキュベータ内 Pulmocide 社との共同研究. 受領した委託研究費により感染動物実験室の整備と研究協力者の雇用が実現しました。Dr. Kazuhiro Ito とともに難治性の Aspergillosis 治療薬候補化合物を見出し、臨床試験へ橋渡しするため、非臨床試験の一翼を担いました。臓器移植後の治療困難な肺 Aspergillosis 患者さんが、私共の見出した新薬の治験でドラスティックに回復したという報告には感銘を受けました。

Colley T., Sehra G., Kizawa Y., Kimura G., Nakaoki T., Alanio A., Bretagne S., Strong P., Raepoort G., Ito K. *In vitro* and *in vivo* anti-fungal activity of PC945, a novel azole, on azole sensitive and resistant *Aspergillus fumigatus* strains as a topical monotherapy or in combination with oral posaconazole. The 7th Advances Against Aspergillosis conference (Manchester, UK) March 3-5, 2016; 2016 年 3 月 3 日

Kizawa Y., Ito K., Kimura G., Nakaoki T., Raepoort G., Strong P. *In vivo* efficacy of intranasally dosed PC945, a novel antifungal agent, in *Aspergillus fumigatus* infection in immunocompromised mice. The 7th Advances Against Aspergillosis conference (Manchester, UK) March 3-5, 2016; 2016 年 3 月 3 日

Ito K., Kizawa Y., Kimura G., Nakaoki T., Cass L., Hunt D., Hansel T., Strong P., Raepoort G. *In vivo* biomarker analysis of intranasally dosed PC945, a novel antifungal agent, in *Aspergillus fumigatus* infection in immunocompromised mice. ID Week 2016 (Infectious Diseases Society of America [IDSA]; New Orleans, USA); <https://idsa.confex.com/idsa/2016/webprogram/Paper57585.html>; 2016 年 10 月 28 日

Colley T, Alanio A, Kelly SL, Sehra G, Kizawa Y., Warrilow AGS, Parker JE, Kelly DE, Kimura G, Anderson-Dring L, Nakaoki T, Sunose M, Onions S, Crepin D, Lagasse F, Crittall M, Shannon J, Cooke M, Bretagne S, King-Underwood J, Murray J, Ito K, Strong P, Raepoort G. *In vitro* and *in vivo* antifungal profile of a novel and long-acting inhaled azole, PC945, on *Aspergillus fumigatus* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017 April 24; 61(5):e02280-16, 2017/05 (DOI: 10.1128/AAC.02280-16).

Kimura G, Nakaoki T, Colley T, Raepoort G, Strong P, Ito K, Kizawa Y. *In vivo* biomarker analysis of the effects of intranasally dosed PC945, a novel antifungal triazole, on *Aspergillus fumigatus* infection in immunocompromised mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017 August 24; 61(9):e00124-17, 2017/09 (DOI: 10.1128/AAC.00124-17).

Kimura G, Nakaoki T, Nishimoto Y, Suzuki Y, Raepoort G, Strong P, Ito K, Kizawa Y. Effects of intranasally dosed posaconazole on fungal load and biomarkers in *Aspergillus fumigatus* infected immunocompromised mice. *Mycoses*, 2017 November; 60(11):728-735, 2017/11, (DOI: 10.1111/myc.12653).

Colley T, Sehra G, Chowdhary A, Alanio A, Kelly SL, Kizawa Y., Armstrong-James D, Fisher MC, Warrilow AGS, Parker JE, Kelly DE, Kimura G, Nishimoto Y, Sunose M, Onions S, Crepin D, Lagasse F, Crittall M, Shannon J, McConville M, King-Underwood J, Naylor A, Bretagne S, Murray J, Ito K, Strong P, Raepoort G. *In Vitro* and *In Vivo* Efficacy of a Novel and Long Acting Fungicidal Azole, PC1244 on *Aspergillus fumigatus* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018 May; 62(5): e01941-17, 2018/05 (DOI: 10.1128/AAC.01941-17).

Kimura G, Nakaoki T, Nishimoto Y, Suzuki Y, Masuko T, Ito K, Kizawa Y. Antifungal effects of topical treatment of posaconazole on *Aspergillus fumigatus* infection in immunocompromised mice. WCP2018 - The 18th World congress of basic and clinical pharmacology (Kyoto) 2018 年 7 月 5 日

Colley T, Sehra G, Daly L, Kimura G, Nakaoki T, Nishimoto Y, Kizawa Y, Strong P, Rapeport G, Ito K. Antifungal synergy of a topical triazole, PC945, with a systemic triazole against respiratory *Aspergillus fumigatus* infection. *Scientific Reports*, 2019 July 01; 9(1): 9482. 2019/07 (DOI: 10.1038/s41598-019-45890-w).

Colley T, Sharma C, Alanio A, Kimura G, Daly L, Nakaoki T, Nishimoto Y, Bretagne S, Kizawa Y, Strong P, Rapeport G, Ito K, Meis JF, Chowdhary A. Anti-fungal activity of a novel triazole, PC1244, against emerging azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other species of *Aspergillus*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2019 October 01; 74(10): 2950-2958, 2019/10 (DOI: 10.1093/jac/dkz302).

Ito K, Kizawa Y, Kimura G, Nishimoto Y, Rapeport G, Strong P. Accumulation of a novel inhaled azole, PC945 in alveolar cells in temporally neutropenic immunocompromised mice infected with *Aspergillus fumigatus*. 9th Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis (Lugano, Switzerland) 2020 年 2 月 29 日

Nishimoto Y, Kimura G, Nakaoki T, Strong P, Ito K, Kizawa Y. Effects of PC945, a novel antifungal agent optimised for lung delivery, on *Candida albicans* lung infection in mice. ERS International Congress 2020 (7-9 September, 2020; Online Meeting)

Kimura G, Nishimoto Y, Nakaoki T, Ito K, Kizawa Y. Establishment of Nontypeable *Haemophilus influenzae* airway infection murine model. ERS International Congress 2020 (7-9 September, 2020; Online Meeting)

Nishimoto Y, Ito K, Kimura G, Lucas KA, Daly L, Strong P, Kizawa Y. Antifungal effects of PC945, a novel inhaled triazole, on *Candida albicans* pulmonary infection in mice. *J. Exp. Pathol.*, 2(1): 1-15, 2021/04 (DOI: 10.33696/pathology.2.011).

Ito K, Kizawa Y, Kimura G, Nishimoto Y, Daly L, Knowles I, Hows M, Ayrton J, Strong P. Relationship between anti-fungal effects and lung exposure of PC945, a novel inhaled antifungal agent, in *Aspergillus fumigatus* infected mice: Pulmonary PK-PD analysis of anti-fungal PC945. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2021, 1 August; 163: 105878\_1-105878\_8, 2021/08 (DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105878).

改めて、在職中お力添えいただきました全ての皆様に衷心より感謝申し上げます。  
ありがとうございました。