

私の履歴書；これまでとこれから

永淵 正法 佐賀大学医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科

今回、中山哲夫先生から随筆の執筆依頼をいただき、この機会にこれまでを振り返り、幼きころからたどってきた道を紹介させていただきます。

1. 幼少期～高校：佐賀市嘉瀬町，佐賀西高校

私は、昭和26年、今ではバレーンで有名になった嘉瀬川のやや下流で生まれ育ちました。幼きころの嘉瀬川は、対岸へ渡る橋がなく、川かさが少ないときは川に設置された戸板をぴょんぴょん飛び跳ねて対岸へ渡るのがそれはそれで面白いものでした。幸い、川に落ちたことはありません。川かさが増すと戸板は覆われてしまうので、一本櫓（ろ）の手漕ぎ船で渡ることになります。なぜまっすぐに進むのだろうと不思議に思いながらも、船頭さんが一本櫓を前後に揺らしながら漕ぐ姿に憧憬の念を抱きつつ大いに楽しんでおりました。紙芝居のおじさんがやってくることもあり、子供達の輪のなかで紙芝居を披露しつつ、水飴も売ってくれたのですが、私はなかなか買ってもらえませんでした。節約志向の家だったと思います。開業医の祖父は庄屋さんだったようで戦前は多くの田畑をもち、いわば半農半医でした。父は戦時中、九州医学専門学校早期卒業で応集され中国北京、次に沖縄、さらには島流しにあい北大東島へ。そして終戦、奇跡的に生還し、私が生まれたこととなります。

私が5歳のころ、父が佐賀駅の近くで開業し、私はすぐ近くの勸興小学校に通いました。3年生のときに自転車で転倒し左足を骨折、大腿までギブスをはめられましたが、乳母車に乗せられ、休まず学校に通わされました。振り返れば、なかなかの気合だったと思ひ出されます。当時は、梅雨時になると学校への道が冠水し休校になることがしばしばでした。北山ダムが建設されてからは、そのようなことはなくなったはずですが、一昨年でしたか大雨で佐賀駅が冠水したようで、地盤沈下が心配です。私が過ごしたころからは大きく環境も変わっているようで、ときの流れを感じます。

私の父はお酒がほとんど飲めず、囲碁、麻雀、パチンコを趣味としていたので、自然に私も学び楽しむことが

できました。私が落ち着きのないう少年だったので母方の祖母が心配し、週一回の茶の湯の稽古に通いました。中3まで6年間修行、免許ももらい、少しは落ち着くスタイルになることができました。最近は齢を重ねパワー不足になり、そもそも活発とは行かなくなりましたけれど。

小学校卒業後は、佐賀大学附属中学校、佐賀西高校へと進学しました。中学3年のときに、そのころはまだ、佐賀以外の進学高校へ進むコンセプトはなかったのですが、われわれの学年では、学年担任から勧められて、かなりの数の同級生が鹿児島ラサール高校、久留米附設高校を受験し、うち数人がラサール高校に進学しました。すごい気迫だと感じ入りました。

私は地元の佐賀西高校に進学し、高校生活を満喫し多くの友人に恵まれました。年1回の祭典では、大きな焚き火を囲んで旧制高校の歌を歌い、校庭を皆で一周する習わしで、大いに盛り上がりました。現在もこのイベントは続いていると思います。

2. 大学，研修医，大学院，NIH 留学

私は、医学部進学を目指して、それなりに努力しておりました。高校3年のときに全国で学生運動（安保闘争）が激しさを増し、大学受験の年の1969年は東大入試がないことになりました。幸い、九州大学医学部は受験することができ、なんとか合格することができました。ただし、学生生活の序盤は学生運動に翻弄されることとなりました。6月からストになり、留年間近の10月にやっと解除。冬休み春休みなしで講義を受けて無事進級することができたものの、6月以降、学生運動はどんどん過激化し、中核派、革マル派などグループ化も進み、いわゆる内ゲバも頻発するようになりました。グループ



間の投石、竹棒での殴り合いを周囲から見物したりもしていました。私はやはり大学は学ぶところと心得、クラス討議でもそのように述べたところ、いわゆる闘争家の一人（ノンセクトラジカルグループ）に殴りかかれそうになりました。私はどこのグループにも属していませんでしたので、流石に一人を相手に戦うのは学生運動の倫理違反だったようで、幸い他の運動家達が止めてくれました。本学進学の際には学生運動も沈静化し、医学教育に邁進することができました。なお、学部教育のほか、ESSで英語の実践にも励みました。夏休みに九重九大山の家で3泊4日英語漬け（日本語なし）。最終日には、みんなで久住山に登り、ときには歌を歌いながら高原を大回り散策、とても楽しみました。

いよいよ本学に進学すると、解剖、生理、生化学などの基礎医学、そして臨床医学、なかなか大変で、大いに鍛えられました。今になってみれば、やはり、この基盤的教育、幅の広さと深さこそ、とてもむずかしく消化困難ではありましたが、将来しかるべき医師になるために、とても重要だったと思います。

ベッドサイドで指導教員の九州大学第一内科の山上裕司先生に出会い、そのサバサバとして豊かなお人柄、広く深い知識、臨床力に感動し、この先生のおられる第一内科に入ることを決めました。幸い、研修医のときの病棟主任も山上先生でいらしたので、大いに鍛えられ、とても充実した時間を過ごすことができました。しかしながら、臨床に従事し始めると知らないことばかりで看護師さんから実践的な多くのことを教えてもらわなければなりません。帰省した折に、父に「臨床はまったくだめ、看護師さんに教えてもらえばかり」と愚痴をこぼしたところ「正法、心配せんでよか、半年もすれば看護師さんに頼られる存在になれるはず。医学的なことでは逆に看護師さんを助けられるようになるだろう」と慰め、励ましてもらいました。確かに看護の専門領域は別にして、医学的なことでは、むしろ尋ねられるようになるのにそう時間はかかりませんでした。

一年後、研修医2年目のタイミングで、第一内科柳瀬敏幸教授に呼ばれ、いくつかの経緯はありましたが、九州大学で森良一教授が主催されている日本初のウイルス学教室で大学院生として研究を始めることになりました。森先生はこれからの主要な研究テーマを模索されている時期で、多くのプロジェクトに取り組まれていました。隣の細菌学教室で、武谷健二先生、野本亀久雄先生、光山正雄先生など錚々たる免疫学者の活躍に触発されたこともあり、ウイルス感染とその防御免疫のダイナミズムに興味をもったので、ヘルペスウイルス感染防御免疫に集中的に取り組みたいと申し出て、森先生からも了承していただきました。

当時、森先生は米国 NIH (National Institute of Health) の (ノーベル賞受賞者の) Gadjusek 先生 (Kuru Disease, 現在は Prion 病), Gibbs 先生と懇意で、小田紘先生を留学させておられました。小田先生の鹿児島大学への赴任が決定し、急遽帰国されることになったため、私が、

いわば中継ぎ的に、大学院3年目1978年に、日本で大学院生が留学できる制度の初めての学生として NIH に留学しました。ヘルペスウイルス研究では、NIDR (National Institute of Dental Research) Notkins 先生が有名でしたので、学生の身分ではありましたが訪ねてみたところ、大いに歓迎してくださいました。その時期の Notkins 先生は、ヘルペスウイルスより、むしろ、ウイルス糖尿病の研究に注力されていました。ウイルス糖尿病で、素晴らしい研究成果をあげられていた小野寺節先生を紹介していただきました。

その後、小野寺先生は日本の Prion 病：クロイツフェルトヤコブ病の中心的責任者としても活躍されました。私は最後に述べますように、現在、ウイルス糖尿病研究を主眼としていて、ご縁、進む道とは不思議なものです。なお、現在プリオン病の研究で日本を引っ張られている東北大学北本哲之先生は小生が病棟医長のときの研修医でした。あるとき、北本先生が腹痛を起こされ医員室のベッドに横になっていました。私が先生のお腹を触診し、「柔らかくて問題ないよ」と伝えたところ、実はかなり心配していたようで、安堵されたときの笑顔が忘れられません。後日、東北大学に伺ったときに、その御礼の意味でしょうか、「山寺」に案内していただきました。現在も元気に臨床・研究を続けられているのも「山寺」のご加護のおかげかも知れません。

NIH では、大学時代の剣道仲間である久留米大学出身の吉田博先生と出会い、毎週土曜日にワシントン剣道クラブで鍛錬、そのあと、ダンシングクラブ (Dancing Crab) で蟹料理を堪能して元気の素としていました。

NIH は世界から若手研究者を集めていることもあり、夕方以降に多くのシリーズ講義が開講されていて、案内冊子もあり、テーマを選んで受講することができました。私は免疫の基礎コースを受講し、そこで、リンパ球には機能と関連する新たな表面マーカーがつつぎつつぎと同定されていることを知りました。そのころには早く臨床に戻りたかったこともあり、この情報を活かして単純ヘルペスウイルス感染防御機構にアプローチし論文を出し、早期に学位を取得しようと算段をして帰国しました。一年余りの短い留学期間でしたが、貴重な体験でした。

帰国後は実験的単純ヘルペスウイルス感染防御には抗体ではなく細胞性免疫が重要であるとの知見 (J Gen Virol 1979)、特に、Lyt2 (CD8) 陽性 T リンパ球でなく、Lyt1 (CD4) 陽性 T リンパ球が重要であることを示すことができました (Microbiol Immunol 1982)。また、抗体の防御機能について当時は ADCC (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity) が細胞内感染ウイルス防御に有効であるとの報告が相ついでいた時期でしたのでその効果を検討しました。当時は、Fc を切除して移入時の副反応を抑え、体内に深く浸透する Fab'2 抗体 (ガンマベニン) が主流でした。ところがわれわれの検討の結果、完全型の抗体は進行を食い止める作用があるものの、Fab'2 抗体は無効であることがわかりました。私の後を引き継いで抗体の意義を詳細に検討して下さった林田

功先生が、完全型の抗体（化学および血清療法研究所）のペニロンが単純ヘルペスウイルス感染の進行を食い止めることに有効であるとの知見を発表してくれました（Microbiol Immunol 1982）。この論文は臨床的なインパクトが大きく、現在では、半減期が長いこともあり、基本的に完全型の抗体が広く使用されています。ただ、私自身はコクサッキーウイルスなどのすみやかに細胞を破壊して広がるタイプのウイルスに対する治療目的では、迅速に細部にまで到達する Fab'2 抗体のほうがむしろ有用と考えていて、複雑な気分です。

3. 臨床と研究：HBs 抗原遅延型過敏症反応，1 型糖尿病，慢性 EB ウイルス感染症，AIRE 遺伝子異常症

無事に学位を取得し臨床内科医になってからは山上先生が所属され、高木良三郎先生が主催されていた糖尿病グループに配属になり糖尿病を専門とすることになりました。大学院でのウイルス学、免疫学を背景にアプローチするとすれば1型糖尿病がメインということになりますので、1型糖尿病の発症機構、免疫、ウイルスの関与を検討したいと思いました。留学中はあれほど臨床、臨床と思っていたにもかかわらず、大学院を修了して臨床に戻ると今度は研究のアプローチを行いたいと動機づけられることになっていました。1型糖尿病は自己免疫の関与が大きいことはよく知られていましたので、T細胞、Bリンパ球の重要性を示唆する知見を中村稔先生、岩切龍一先生、赤司朋之先生、近藤しおり先生、安西慶三先生がつぎつぎと論文発表されて（Diabetes 1984, 1989, DRCP 1990, Clin exp Immunol 1993, 1998, Int Immunol 1997, 2000）マイルストーンとすることができました。私自身も、後日のことになりますが、自己免疫糖尿病の発症にBリンパ球がかかわる意義について国際的なジャーナルにコメントを送ることもできました（N Engl J Med 2010）。また、動物実験施設長の毛利資郎先生のご協力をいただいて、自己免疫糖尿病モデル NOD マウスの胚性幹細胞（NOD-ES）株を樹立することもできました（FEBS Lett 1999）。

自己免疫の関与が明らかになる一方で、過去の単純ヘルペスウイルスの感染防御研究からヘルパーT細胞の関与が重要であるとの知見が得られ、ウイルス感染の防御に遅延型過敏症免疫応答が重要ではないかとの仮説が生まれていました。ちょうど、B型肝炎のワクチンが広がり始めた時期でもありましたので、私はHBsAgに対する遅延型過敏症反応の臨床的な意義を検討するためにワクチンを皮内接種することで反応を惹起し、ワクチン効果と肝炎における意義を検討することにしました。クラスメートで皮膚科の権威：今山修平先生の助けもあり、着実に研究を進めることができました。その結果、ワクチン不応答者の反応回復、急性肝炎における意義、アレルギーの発症など一連の研究成果を発表することができ（Microbiol Immunol 1984a, b, Clin Exp Immunol 1985, Lancet 1987, 1993, JAMA 1991）、平成5年第1回日本感染症学会北里柴三郎記念学術奨励賞をいただくことが

できました。また、堺春美先生から声をかけていただき、第46回日本臨床ウイルス学会のお世話をすることもできました。招宴の席で、高橋理明先生、山西弘一先生が、思いがけず、参加者の皆様に小生の大学院生時代の単純ヘルペスウイルス感染防御研究の成果を披露され賞賛して下さったのは、誠にありがたく、その後の励み、支えとさせていただいています。

一方、臨床での患者さんの診療では、慢性EBウイルス感染症の免疫不全解析に携わり（Med Sci Res 1993, Ann Int Med 1993, Clin Invest 1994）、当時研修医だった藤崎智明先生と免疫活性化療法など治療に総力で取り組みましたが、残念ながら困難をきわめ不幸な転帰になりました。ただ、貴重な症例として報告することはできました（Lancet 1992）。

また、1型糖尿病に加えて、さまざまな免疫不全、頻発する感染症を伴う不思議な患者さんの主治医となりました。なかなか適切な治療法が見つからず、むずかしさを感じていたところ、臨床ウイルス学会の招待講演で、当時、世界的なヒトゲノム全解析を分担してその一翼を担っていた慶應義塾大学の清水信義教授のお話を伺いました。自己免疫調節遺伝子（AIRE）の変異で多臓器の障害のみでなく感染症にも脆弱であるとする内容でした。まさしくこの患者さんではないかと講演後に遺伝子異常の同定をお願いしたところ「実は、日本人でそれらしい患者さんを対象に数例で検討したがすべて陰性でした。可能性は低いと思いますが、どうぞ検体をお送りください」とのご返事でした。その後、しばらくして担当の工藤純講師からわが国初のAIRE遺伝子変異を有する患者さんとなりました、との連絡をいただきました。続いて、清水教授から日本人AIRE遺伝子変異患者発見の喜びと御礼のお手紙をいただきました。そのお手紙が墨痕鮮やかで、国際的に最先端の素晴らしい英文論文発表を続けておられる先生が日本古来の道にも通じていらっしゃることもまた深く印象に残りました。しばらく共同研究を行い症例報告も含め論文発表につなげることができました（Clin Immunol 2002, Immunol Lett 2002, 2005, J Clin Invest 2005, J Intern Med 2007, PLoS One 2013, Gene 2013）。タイムリーな研究となり大きな科学研究費もいただくことができました。この患者さんに対しては、しばらくの間、早良病院外来で診療を続け、ときには入院で対応し、10年以上の長期にわたり、治療を継続することができました。

4. ウイルス糖尿病研究

糖尿病グループに属することが決まってからは、やはり大学院時代のウイルス感染、防御免疫研究を行いたいとの思いが大きくなり、前述のNotkins先生から、特定の系統のマウスに糖尿病を発症させる糖尿病誘発性脳心筋炎ウイルスD（EMC-D）株を分与していただいて、ヘルペスで主題としていた獲得免疫について評価しようとなりました。しかし研究を続けるなかで、どうやら獲得免疫ではなく自然免疫が重要であるらしいことに気が付

表1 ウイルス糖尿病感受性遺伝子多型 TYK2 promoter variant の1型および2型糖尿病患者における意義

遺伝子型	健常人 (数=331)	1型糖尿病患者				2型糖尿病患者	
		全症例 (数=302)	感冒症状先行 (数=73)		全症例 (数=314)	OR	
			数 (%)	OR			数 (%)
野生型	317 (95.8)	273 (90.4)	1	63 (86.3)	287 (91.4)		
ヘテロ変異	14 (4.2)	28 (9.3)	2.4	9 (12.3)	25 (8.0)	2.1	
ホモ変異	0 (0.0)	1 (0.3)		1 (0.6)			2 (0.6)
値 (0.05以下有意)		0.01		0.005		0.03	

OR：オッズ比（相対危険度相当）（ホモおよびヘテロ変異を合計し、健常と比較して統計的処理を行った）

きました。そこで免疫賦活剤の *Corynebacterium Parvum* を用いたところ、発症を抑制することができました。この結果は高上悦志先生の論文としてまとめ、発表することができました (Experientia 1987)。ただ、その先のアイデアがなく、この研究は長く待機状態に置かざるを得ませんでした。その後、私自身は1998年から九州大学医学部医療技術短期大学部に異動、その後医学部保健学科所属となりました。

2000年に小生が、かつて病棟医長を務めていたときの研修医であった下田和哉先生（現在、宮崎大学医学部教授）から「インターフェロンシグナル受容体以下のシグナル経路を担う Tyrosine kinase 2 (Tyk2) 欠損 (KO) マウスの論文を出しましたが (Immunity 2000)、ウイルス感染にちょっと弱そうだから使ってみませんか」との提案をいただきました。第一内科から久しぶりに派遣された和泉賢一先生が、その Tyk2 KO マウスを用いて検討したところ、あっという間に糖尿病を発症し、大変感激しました。論文発表の準備を進めていたところ、ふと、EMC-D ウイルス糖尿病は特定のマウス系統でしか発症せず、その感受性遺伝子は一つであるという報告 (Onodera T, Yoon JW, Brown KS, Notkins AL, Nature 1978) を思い出し、Tyk2 遺伝子の自然変異がこの感受性系統マウスにあるのではないかと気づきました。早速、SJL マウスで検討したところ、Tyk2 遺伝子の自然変異が感受性の原因であることを突き止めることができました (Nat Commun 2015)。さらに、第2の感受性遺伝子 Stat2 を同定することもできました (BBRC 2020)。これらのマウスにおけるウイルス糖尿病感受性遺伝子の研究は、九州大学医学部保健学科検査技術科学修士大学院生の三根敬一朗先生と、その後の、九州大学生体防御医学研究所の吉開泰信教授による博士課程研究指導のおかげであり深く感謝しています。

ここまでの研究をヒントに、ヒトでも TYK2 の遺伝子多型が感受性にかかわっているのではないかと仮説を立てて、予備的な検討を行ったところ、プロモーター領域に遺伝子多型をみつけることができました (TYK2 promoter variant : ClinVar 440728)。私が現在も非常勤で診療している早良病院（現福岡ハートネット病院）の糖尿病患者さんのみでなく、多くの糖尿病専門医のご協力もいただいて、症例数を増やして検討した結果、TYK2 promoter variant は、1型糖尿病患者全体で、高いリス

ク (2.4 倍) があり、かつウイルス感染が契機であることが示唆される風邪症状を伴って発症した患者では、より高い 3.6 倍のリスクでした。また、驚くべきことに、2型糖尿病の患者でも統計的にも有意にリスクが高い (2.1 倍) ことが明らかになりました (表1)。

さらに、佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・内分泌内科、森仁恵大学院生、高橋宏和先生、安西慶三先生が主導され、2型糖尿病の患者のなかで、TYK2 promoter variant を有する患者では、肥満がなく、インスリン分泌が低下している結果も得られました (Genes 2021) (図1)。

このことはウイルス感染による膵β細胞傷害が2型糖尿病の発症にかかわっていることを、強く示唆する知見であると考えられます。

以上、ウイルス感染によって、ほぼすべての膵β細胞が破壊されれば1型糖尿病を発症し、部分的な傷害に留まれば2型糖尿病の発症リスクが生じると考えられます。

糖尿病発症におけるウイルス感染の関与を示す概略化イメージ図 (図2) を紹介します。

現在、われわれも含めた広く国際的な研究成果を基盤として、ウイルス糖尿病予防ワクチンの開発が望まれ、ウイルス糖尿病研究者の間ではコクサッキーB群ウイルスがその第一候補であるとの合意は形成されて多くの論文も発表されています。しかしながら、きちんとした動物モデルでの証明がなされておらず、コクサッキーBウイルスワクチンの実用化にはいたっておりません。すなわち、コクサッキーB群ウイルスのどの型 (6つの型があります)、どの株が重要なのか糖尿病誘発性を科学的に証明し、ワクチン開発につなげなければなりません。そもそもウイルス感染による疾患の発症はウイルス側の病原性と宿主側の感受性のバランスのうえで発症します (J Med Virol 2019, 8月号表紙: 図3)。糖尿病誘発性の高いコクサッキーBウイルスは知られておらず、したがってパンデミックが起こりにくい、逆に宿主側の感受性要因が重要であると推測されます。そもそもマウスの膵島細胞にはウイルス受容体が乏しく、動物モデルとして不適切ですので、コクサッキーAデノウイルス受容体を発現させるマウスの作成に挑戦しようやく最近成功しました (国内特許申請済、国際基本特許 (PCT) 登録完了)。

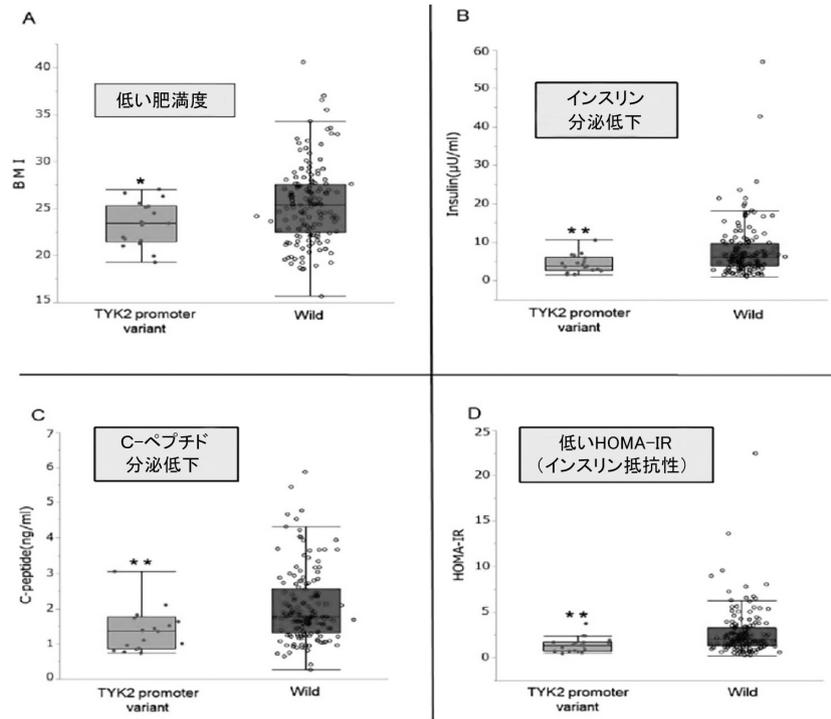
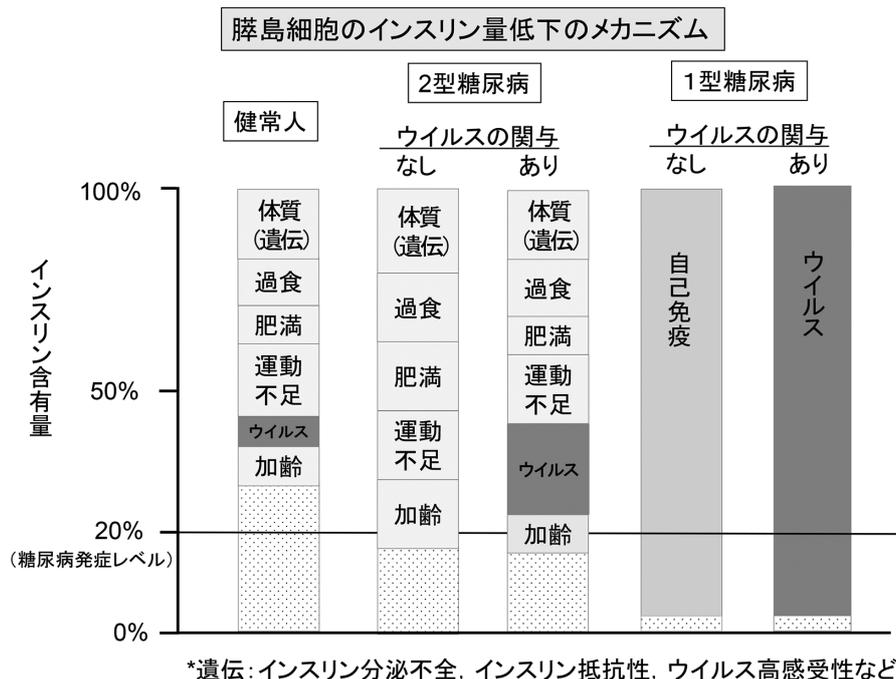


図1 TYK2 promoter variant の2型糖尿病患者における意義（非肥満，低下したインスリン分泌能，低いインスリン抵抗性）（発表論文リスト3より引用）



*遺伝：インスリン分泌不全，インスリン抵抗性，ウイルス高感受性など
 図2 糖尿病における膵β細胞のインスリン産生・作用低下のメカニズム：ウイルス関与 (Genes 2021, Figure 4, 和文に改変)

5. いよいよこれから

つぎの最も重要なステップとして，糖尿病発症に関与するコクサッキーB群ウイルスの型，株を特定し，ワクチン開発につなげるべく三根敬一朗特任助教とともに頑張っています。実は1型糖尿病患者さんと家族の会「日本IDDMネットワーク」：井上龍夫理事長，岩永幸三事

務長さんのご好意による「ふるさと納税」を活用した大きな額の研究資金助成をいただいでいて，その期待に応えるべく努力しています。

どうか本研究への理解とご支援をお願い申し上げます。いよいよこれからが本番です！



図3 Journal of Medical Virology 2019年8月号 フロント表紙 (発表論文リスト7より引用)

- 1) Jimbo E, Kobayashi T, Takeshita A, Mine K, Nagafuchi S, Fukui T, Yagihashi S : Immunohistochemical detection of enteroviruses in pancreatic tissue of patients with type 1 diabetes using a polyclonal antibody against 2A protease of coxsackievirus. *J Diabetes Investig* 2022 ; 13 (3) : 435-442.
- 2) Mori H, Takahashi H, Mine K, Higashimoto K, Inoue K, Kojima M, Kuroki S, Eguchi T, Ono Y, Inuzuka S, Soejima H, Nagafuchi S, Anzai K : TYK2 promoter variant is associated with impaired insulin secretion and lower insulin resistance in Japanese type 2 diabetes patients. *Genes* 2021 ; 12 (3) : 400.
- 3) Nagafuchi S : Regulation of viral infection in diabetes. (as Guest Editor of *Biology* 10 (6) issue) *Biology* 2021 ; 10 (6) : 529.
- 4) Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K : SARS-CoV-2 infection and pancreatic β -cell failure. *Biology* 2021 ; 11 (1) : 22.
- 5) Mine K, Yoshikai Y, Takahashi H, Mori H, Anzai K, Nagafuchi S : Genetic susceptibility of the host in virus-induced diabetes. *Microorganisms* 2020 ; 8 (8) : 1133.
- 6) Mine K, Nagafuchi S, Hatano S, Tanaka K, Mori H, Takahashi H, Anzai K, Yoshikai Y : Impaired upregulation of Stat2 gene restrictive to pancreatic β -cells is responsible for virus-induced diabetes in DBA/2 mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020 ; 521 (4) : 853-860.
- 7) Nagafuchi S, Mine K, Takahashi H, Anzai K, Yoshikai Y : Viruses with masked pathogenicity and genetically susceptible host-How to discover potentially pathogenic viruses. *J Med Virol* 2019 ; 91 (8) : 1365-1367 (8月号表紙).
- 8) Mine K, Takahashi H, Nagafuchi S : Model animal mimicking human virus-induced diabetes. *EBioMedicine* 32 : 8, 2018.
- 9) Mine K, Hirakawa K, Kondo S, Minami M, Okada A, Tsutsu N, Yokogawa Y, Hibio Y, Kojima F, Fujimoto S, Kurisaki H, Anzai K, Yoshikai Y, Nagafuchi S : West Japan Pathogenesis of Diabetes Study Group. Subtyping of type 1 diabetes as classified by anti-GAD antibody, IgE levels, and tyrosine kinase 2 (TYK2) promoter variant in the Japanese. *EBioMedicine* 2017 ; 23 : 46-51.
- 10) Nagafuchi S, Hibio Y, Kondo S, Minami M, Okada A, Tsutsu N, Mine K, Hirakawa K, Umei A, Matsumoto I, Moroishi A, Kurisaki H, Katsuta H, Kojima F, Fujimoto S, Yoshikai Y, Anzai K : TYK2 promoter variant serves as an overall risk for diabetes, most highly in autoantibody-negative flu-like syndrome associated type 1 diabetes and non-obese type 2 diabetes in the Japanese. *American Diabetes Association 77th Scientific Sessions 9-13, June, San Diego, U.S.A.* *Diabetes* 2017 ; 66 suppl.1 : A468.
- 11) Nagafuchi S : Virus-induced diabetes : Koch's Postulate fulfillable? *Int J Diabetes Clin Diagn* 2016 ; 3 : 115.
- 12) Nagafuchi S, Toniolo A : Viral Diabetes : Virus diabetogenicity and host susceptibility. *Immunoendocrinol* 2015 ; 2 : e1026.
- 13) Nagafuchi S, Kamada Y, Hirakawa K, Tsutsu N, Minami M,

6. 謝辞

本稿を作成するにあたり、あらためて多くの方に支えられ今の小生があることを認識いたしました。末筆ではございますが、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

佐賀西高校時代をともに過ごした当時生徒会長であった内野博文君、ゴッドマザー的存在だった池田(現柳田)栄子さん、元東京高等裁判所長官の倉吉敬君、プロ野球の道に進んだ永尾泰憲君、物質化学専門家の原口和敏君、佐賀西高校長を務めた荒谷博幸君、米作り農家の山田孝雄君、東京同窓会世話人で基敵でもある樋口純一郎君。九州大学のESSで英検一級取得に向けともに汗を流した東雄輔君、医学部・剣道部をともにした桶田俊光先生(現在剣道7段)。米国NIHでお世話になったDr. Gadusek, Dr. Gibbs, Dr. Notkins, 谷口武利先生ご夫妻、柳澤忠先生ご夫妻、脇坂信一郎先生ご夫妻。九州大学医学部保健学科卓球仲間小島夫美子先生、藤本秀士先生、中野武彦先生、同：栗崎宏憲先生、梅村創先生。コクサッカーBウイルスを分与して下さった愛知県衛生研究所の山下照夫先生、皆川洋子先生、そして、現在進行形で私の研究を進めるにあたりお世話になっている佐賀大学医学部の三根敬一朗先生、森仁恵先生、高橋宏和先生、安西慶三先生。研究を支援して下さっている日本IDDMネットワーク、正晃株式会社、上記の皆様をはじめ、本日にいたるまでの数多くの知己に感謝いたします。

最後になりましたが、この随想執筆の機会を与えてくださいました総務幹事中山哲夫先生に深謝いたします。

- Okada A, Kai K, Teshima M, Moroishi A, Murakami Y, Umeno Y, Yokogawa Y, Kogawa K, Izumi K, Anzai K, Iwakiri R, Hamaguchi K, Sasaki N, Nohara S, Yoshida E, Harada M, Akashi K, Yanase T, Ono J, Okeda T, Fujimoto R, Ihara K, Hara T, Kikuchi Y, Iwase M, Kitazono T, Kojima F, Kono S, Kurisaki H, Kondo S, Katsuta H : TYK2 promoter variant and diabetes mellitus in the Japanese. *EBioMedicine* 2015 ; 2 : 744-749.
- 14) Izumi K, Mine K, Inoue Y, Teshima M, Ogawa S, Kai Y, Kurafuji T, Hirakawa K, Miyakawa D, Ikeda H, Inada A, Hara M, Yamada H, Akashi K, Niho Y, Ina K, Kobayashi T, Yoshikai Y, Anzai K, Yamashita T, Minagawa H, Fujimoto S, Kurisaki H, Shimoda K, Katsuta H, Nagafuchi S : Reduced Tyk2 gene expression in β -cells due to natural mutation determines susceptibility to virus-induced diabetes. *Nat Commun* 2015 ; 6 : e6748.
- 15) Nagafuchi S, Katsuta H, Kurisaki H : Encephalomyocarditis virus. Taylor K, Hyöty H, Toniolo A, Zuckerman A. Editors. *Diabetes and Viruses*. Springer Science Pub 2013 ; 37-48.
- 16) Kounoue E, Izumi K, Ogawa S, Kondo S, Katsuta H, Akashi T, Niho Y, Harada M, Tamiya S, Kurisaki H, Nagafuchi S : The significance of T cells, B cells, antibodies and macrophages against encephalomyocarditis (EMC)-D virus-induced diabetes in mice. *Arch Virol* 2008 ; 153 : 1223-1231.
- 17) Kounoue E, Nagafuchi S, Nakamura M, Nakano S, Koga T, Nakayama M, Mitsuyama M, Niho Y, Takaki R : Encephalomyocarditis (EMC) virus-induced diabetes mellitus prevented by *Corynebacterium parvum* in mice. *Experientia* 1987 ; 43 : 430-431.