

特定非営利活動法人



日本多発性硬化症協会

NPO Japan Multiple Sclerosis Society (略称 日本 MS 協会)

ニュース・レター

No.37
2014.7

〒111-0042 東京都台東区寿 4-1-2 (私書箱 東京浅草 28) 無断転載を禁じます
TEL 03-3847-3561
E-mail: jmss@sanyecorp.co.jp URL: <http://www.jmss-s.jp/>



No.
37

目 次

| | |
|---|---|
| 1. ご挨拶 ～多発性硬化症が制圧される日まで～ － 病気に負けないでがんばりましょう－ | 理事長 井 形 昭 弘 …… 1 (名古屋学芸大学 学長) |
| 2. 医学顧問団からのご挨拶 | 理事兼医学顧問団代表 糸 山 泰 人 …… 2 (国際医療福祉大学 副学長) |
| ~~~~~ | |
| 3. 2013年度活動概況報告 | 副理事長 水 谷 裕 之 …… 3 理事兼事務局長 中 島 荘 次 |
| 4. 市民公開講演会挨拶 | 全国多発性硬化症友の会 副会長 若 林 章 …… 6 |
| 5. 講演会感想 | 全国多発性硬化症友の会 副事務局長 山 元 美奈子 …… 7 |
| 6. 第3回市民公開講演会 ～多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療：現状と将来～ | 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 部長 病院多発性硬化症センター長 山 村 隆 …… 8 |
| 7. 研究発表 「再発寛解型多発性硬化症の病態におけるプラズマプラストの関与」 | 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 中 村 雅 一 …… 10 |
| 8. 研究発表 「中枢神経系炎症性脱髄疾患における慢性炎症と神経変性機構の解析」 | 新潟大学脳研究所 神経内科学 佐 治 越 爾 …… 14 |
| ~~~~~ | |
| 9. 「2014年度（平成26年度）研究助成について」のお知らせ | 事 務 局 …… 17 |
| ~~~~~ | |
| 10. 特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会「役員名」「名誉会員」「事務局」 | …………… 18 |
| 11. 医学顧問団 | …………… 19 |
| 12. 2013年度（平成25年度）寄付者一覧 【法人・個人】 | …………… 22 |
| 13. 2013年度（平成25年度）活動計算書 | …………… 26 |
| ~~~~~ | |
| 14. あとがき | 事 務 局…………… 27 |

ご 挨拶

多発性硬化症が制圧される日まで －病気に負けないでがんばりましょう－

日本多発性硬化症協会

理事長 井 形 昭 弘

(名古屋学芸大学 学長)

医学の進歩は無限です。原因のない病気はありえず、その原因はそう遠くない未来に必ず解明されます。かつて亡国病といわれた脚気、結核、梅毒はいずれも解決し、過去の病気となりました。病気の悩みはつきませんが、われわれはその試練に打ち勝ち、制圧されるその日まで病気に立ち向かうことが責務でもありましょう。

私は SMON という病気の解明に関与した経験があります。1960 年代、日本において下痢、腹痛などの腹部症状、四肢のしびれ、視力低下などを主症状とする奇病が発生しました。当初、感染症が疑われ、患者さんはうつるのではないかと疎外を受け、多くの患者さんが絶望され自ら生を絶ちました。しかし病気に負けずに立ち上がった患者さんは団結し、政府に原因の究明を求めた結果、政府は異例の研究費を計上して全国の専門家を糾合した研究班を組織し、発足から3年で服用したキノホルムの中毒であることが明らかにされ、発症は終焉しました。SMON の解明では患者さんの団結と決起が大きな役割を演じたのです。やがてこれを契機に日本の世界に誇る難病対策が発足し、多発性硬化症も難病に指定されました。

日本多発性硬化症協会は第三者の立場にいるのではなく、患者の皆さん、ご家族の皆さんとともに多発性硬化症の制圧を目指して、常に連帯感を強くしていきたいと願っております。患者の皆さんはいろいろな症状に悩まれても、決して孤立せずに患者さん同志、ご家族の皆さん、支援者の皆さんと手と手を携えて前向きに進んでいただきたいと思います。一人一人は小さくても、手を取り合えば大きな力になります。私どもも患者の皆さん、ご家族の皆さん、支援者の皆さんと一緒に力を合わせ努力してまいります。

医学顧問団からのご挨拶

日本多発性硬化症協会

理事兼医学顧問団代表 糸山 泰人

(国際医療福祉大学 副学長)

日本多発性硬化症協会は、多発性硬化症（MS）の撲滅を目指す MS 国際連合（MS International Federation、MSIF）の日本支部として設立されました。その設立が昭和 52 年ですから、かれこれ 40 年近い時が経ったこととなります。当時、MS は原因不明で診断も難しく治療法もなく、その知名度も極めて低い神経難病でしたので、協会を創るには並大抵のことではなかったでしょうが、黒岩義五郎先生（当時、九州大学神経内科教授）や和泉國夫氏（当時、三栄コーポレーション社長）をはじめとした多くの皆さまの努力で創立されました。

実に医学は日進月歩であり、その当時の難病としての MS の認識も今では大きく変わりました。まずは MS の診断能力や精度が大きく進歩しました。専門的な神経学的診察による空間的・時間的多発性を考慮して MS を診断していたのが、現在では MRI 検査を主体とした診断がより早期に普遍的に出来るようになりました。また、アジアに多いと言われていた視神経脊髄型 MS が MS とは違った疾患概念の視神経脊髄炎（NMO）であることが明らかにされました。それに、なんとといっても治療の進歩に素晴らしいものがあります。インターフェロン β に始まった MS への治療薬の導入は経口薬剤のフィンゴリモドやモノクロナール抗体製剤であるタイサブリが加わり、様々な治療戦略が立てられる時代になりました。正直言って 30 年前はこのような時代が来るとは考えもしませんでした。

現在の日本 MS 協会の主な活動は、世界の MS 研究の動向や治療の情報、それに世界の MS 支援団体の活動の情報を関係の方々へ発信しています。また、患者さんやご家族の方々へは年に一回、市民公開講演会を開いて研究の進歩の紹介や医療相談を行っています。それに毎年、若手の MS 研究者への研究活動に対する研究費助成をして、その成果を会報に発表しています。この協会には医学顧問団が作られていて、患者さんのご家族の MS に関する医療上のご相談を受けています。なかでも喜ばれているのが、仕事の都合や旅行で日本に来られた外国人の MS 患者さんからのご相談や、日本人 MS 患者で外国への転勤や旅行に際しての治療施設のご相談などです。この MS 協会の医学顧問団の先生方のリストを見てお分かりのように、日本のほぼ全ての地域からの MS 専門の先生方に参加していただいています。MS の診断や治療が進歩した今、より専門性の高い医療情報が求められていますので、これからはさらに医療顧問団の活動を活発にしていきたいと考えています。

ジアからは日本のみの参加でした。最初の日は夜 550 名が集まりレセプションです。実行委員会の方々のご手配で生演奏が入り、また車椅子の患者の方々が曲に合わせてダンスを披露してくれました。

2 日目はアメリカ、英国のドクターが研究発表を。Fundraising（寄付）に関する話がありコンサート、講演会、ローカルウォークなどのイベントの紹介がありました。当協会にとりましても今後の参考になると思います。講演に並行して各国の MS 協会主催によるワークショップが行われました。特にロシア MS 協会主催のセミナーには感銘を受けました。素晴らしい内容でした。最終日の午後のワークショップは日本が担当で、井形理事長が 45 分間に及ぶ日本の最新治療に関するプレゼン、中島事務局長は 15 分間の当協会活動プレゼンをそれぞれ英語で行いました。1 時間の持ち時間をいただき日本 MS 協会をしっかりと紹介させていただくことが出来ましたことを報告いたします。

井形理事長は次のようにコメントされました。

「多発性硬化症は欧米で非常に頻度が高く、社会の最大問題で本症に関心を持つ多くの人々と交流できました。それらの中には本症の患者や家族あるいは主治医など関係者も多く、改めて本症が社会の大きな課題であることを実感しました。日本もその流れに沿って、1977 年に日本多発性硬化症協会が発足、活動を続けてきましたが、このような大会に出席し、世界的な運動の一端を担っていることを痛感しました。」



井形理事長会場

中島事務局長会場受付

11 月 6 日から 8 日「PACTRIMS(環アジア MS 学会 プレジデント斎田孝彦先生)」が京都ウェスティンホテルで開催され、学会の席で MS 協会および多発性硬化症友の会がゲストスピーチを行うとともに、京都市国際交流会館に別に設けたワークショップでインドのカウアー医師による講演やパネルディスカッションが行われました。さらに各国の MS 協会よりいただきました現状に関するアンケートの発表もありました。またインドのほか、韓国やシンガポールの関係者も参加し、活発な議論も行われました。

その内容と写真は、本部が英国ロンドンにある MSIF（多発性硬化症国際連合）のホームページにて紹介され世界へ発信されております。なお、全国多発性硬化症友の会の関西支部の方々には大変なご苦勞をおかけし大変お世話になりましたこと、この書面をお借りして深く感謝申し上げます。



参加者全員

ワークショップ風景で

2014年3月16日はMS協会のメインイベントでもある第3回市民公開講演会を新国立競技場建設の関係により本年をもって一旦閉館となる日本青年館国際ホールにて行いました。当日は、隣接する国立競技場のさよなら公演イベントによる、人気グループの「ももいろクローバーZ」の公演があり、周りにももいろコスチュームの若い人たちがごった返す異様な雰囲気でしたが、我々の講演会にも患者さまやそのご家族、医療関係者を含め約100名の聴衆が集まりました。山村隆先生の基調講演、その後中村雅一先生、佐治越爾先生の表彰式と受賞講演と続き、2012年ロンドンパラリンピック・ゴールボール金メダリスト浦田理恵選手の演題“自分らしくきらきら生きる”の講演では、20歳を過ぎてから突然、網膜色素変性症の難病に罹り失明、失意のどん底からはいあがり、パラリンピックで金メダル獲得の快挙までの苦労話を、なんとも愛らしい笑顔で話され、参加された皆さんに勇気を与えてくれました。

(浦田さん ありがとう！ これからも がんばれ 浦田!!)



会場風景



浦田理恵選手

2014年6月 NPO 法人日本多発性硬化症協会

副理事長 水谷 裕之

事務局長 中島 荘次

市民公開講演会挨拶

全国多発性硬化症友の会
副会長 若 林 章

本日は、多発性硬化症患者と家族のために、医療講演会及び親睦交流会を開催して下さいますことに、厚くお礼申し上げます。

また、ご講演下さいます先生方並びに製薬会社の皆様には、より効果的な医療と治療薬の研究にご努力下さいますことに、深く感謝申し上げます。

私ども全国多発性硬化症友の会は、昭和 47 年に黒岩先生のご支援を戴いて発足した、患者とその家族を中心とする会であります。医療費の患者負担の軽減、原因と治療法の究明、医療と福祉の向上を求めて活動を続けてまいりました。

昨年 4 月には、障害者自立支援法が廃止されて障害者総合支援法に改正されました。これに伴って、難病患者も障害者の範囲に含まれることになりました。しかし、身体の症状が固定されず再発と完解を繰り返す疾病ですので、障害者手帳の交付を受けている人は多くはありません。難病認定されて法律上では障害者であっても、区市町村における障害者福祉計画の見直しは一向に進んでおりませんので、具体的な福祉施策が早く確定されることを望んでおります。

難病患者には、働きたくとも条件が厳しく、職場の門は厳しいものがあります。就労問題では、昨年 4 月に東京都では渋谷区のハローワークに 1 人の難病患者就労サポーターが配置されました。都内で就労を希望する難病患者の何人に 1 人で対応できるのでしょうか。就労対策は大変大きな問題ととらえています。

今年度は、難病医療費助成制度の見直しが進められてまいりました。助成対象疾患が 56 疾患から 300 疾患に拡大されます。これは喜ばしいことですが、対象患者が 78 万人から 150 万人になると見込まれています。そこで、これまで助成を受けている患者の負担増が検討され、昨年 10 月の厚生労働省案では患者負担が重すぎるという患者団体と野党議員からの猛烈な批判により、再検討することとなり、12 月 13 日に引き下げた検討案が提示され、承認されました。

皆さんも新聞等で、患者負担の見直し額をご存知の方も多いと思いますが、軽症者を助成対象から外すと言うことが問題であります。

実施までには、国会での法案の審議可決、政令、省令で詳細を定める必要があります。助成対象疾患それぞれの重症度基準の作成、難病認定に係る継続及び新規申請手続きなど、検討課題が山積しております。しかしながら、新制度は平成 27 年からの実施に向けて進められていることを、皆さんにご認識いただきたいと申し上げ、私の挨拶と致します。有難うございました。

講演会感想

全国多発性硬化症友の会
副事務局長 山元美奈子

このニュースレターが届くころには、「難病の患者に対する医療等に関する法律案」が可決され、300を超える疾患が難病として認定され研究が始まることになると思います。MSが国の特定疾患（難病）に指定され再発予防薬や対処療法が開発されてきたように、新しく難病に指定される疾患の研究も早く進んでほしいと強く思います。

医療講演を聞きながら、MSやNMOの研究が様々な角度で研究されていることを改めて思いました。この数年、MSが増えていることは主治医からも聞いていましたが、炎症性腸疾患クローン病とMSで共通して、ある細菌が減少している話は驚きでした。こうした研究が治療法に結びつくのだと思いました。

プラズマブラストやB細胞標的療法のように、MSやNMOを引き起こす様々な因子を標的にした治療が研究され、血液検査で個々の薬剤の有効性が推測できるようになるということは嬉しいお話でした。一方、二次性進行型MSの研究はまだこれからとのこと。一日も早い根本的治療法を見つけてほしいと切に願います。

同時に、山村先生の“治療薬を選ぶ際のポイント”を聞き、患者もMS・NMOのことを理解し、自分の症状や生活状態を主治医に伝えることが大切だと思いました。それにより症状にあった対症療法が受けられるようになると思います。ともすると薬剤の利便性で患者も薬を選びがちですが、副作用を理解し、自分の生活パターンにあっているか主治医とよく話し合うことが必要なのだと思いました。

MRIがなく、MSがあると認識されていなかったころ、間違った手術で車いす生活になった患者さんや、最近ではNMO患者さんがベタフェロンの使用を勧められ片方の視力を失った話を聞く機会がありました。主治医の説明をよく聞き理解することと同時に、全国のどこでも正しい治療が受けられるようにしてほしい。また、IPSなど失った機能が回復する治療法が早くMSにも適用できるようになってほしいと思います。

MSが特定疾患として研究されるようになっていくつもの対症療法が開発されました。それは、研究班の先生方だけでなく、私たち患者の日常を理解して治療にあたってくださるすべての神経内科の先生方の努力の結果だということに感謝しています。MSが難病ではなくなる日は近い、とこれからも希望を持っていきたいと思います。

希望のある医療講演、ありがとうございました。

第3回日本多発性硬化症協会 市民公開講演会

～多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療：現状と将来～

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 部長
病院多発性硬化症センター長

山 村 隆



多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) が、日本国内の神経内科で別の病気として扱われるようになってから、それほど時間が経っていません。少なくとも10年前までは、MSとNMOの違いが認識されておらず、MSもNMOも治療は同じで良いでしょうと言われていました。どちらの病気も、視神経炎で視力が低下したり、脊髄炎で下半身がしびれたりする病気なので、一般の病院でMSとNMOを区別して診断することは、確かに難しいと思います。しかし、現在ではMSの治療に使うインターフェロンβやフィンゴリモドはNMOには処方すべきではないという意見が大勢を占めるようになっており、MSとNMOを区別して扱います。NMOの診断に有用な抗体検査 (抗アクアポリン4抗体検査) も全国の病院で可能な状況が整いました。今回の市民講演会では、MSとNMOの治療に関係するトピックを取り上げて、その現状から将来までについて、最近わかってきたことを伝えたいと考えました。どれくらい成功したかはわかりませんが、お話ししたことの要点をまとめてみたいと思います。

MSは脳内のいろいろな場所に炎症が起きて、炎症の起こった場所で神経の髄鞘 (ミエリン) が壊れる病気です。神経を電線に例えると、髄鞘は絶縁体にあたります。炎症が起きる回数は患者さんによって違い、毎月のように起こる場合から、数年～5年に一回程度起こる場合まで、幅があります。ミエリンは再生する能力をもっていますが、ミエリン再生を促すためには、炎症を十分にコントロールする必要があります。炎症を抑える治療としては、ステロイド・パルス療法が一般的に用いられ、施設によっては血液浄化療法も積極的に行っています。

MSの再発を減らし、症状が蓄積しないようにするためには、インターフェロンβを導入することが推奨されてきました。実際、インターフェロンβを10年以上使い、再発のない状態でコントロールされている患者が多数おられます。しかし、インターフェロンβで強い副作用が出る患者さんや、MSの再発が抑制されない患者さんもおられます。毎日頭痛がして仕事にならない、気分が落ち込んで生活を楽しめないという訴えも耳にします。いわゆるインターフェロン・レスポンドー (インターフェロンで満足される患者さん) とノンレスポンドー (インターフェロンの効果が認められない患者さん) は、もともとMSの病態が違うのではないかとするのが最近の考え方で、ノンレスポンドーの患者さんは、他の治療法を検討した方がよいと思います。5年後には、MSの治療を始める前に血液検査を行い、「あなたにはインターフェロンβが有効です」「あなたは期待できないから、他の治療にしましょう」と言った診療が可能になると思います。

MSの新しい薬として、フィンゴリモド (イムセラ、ジレニア) が認可されています。インターフェ

ロンより効果が強く、内服薬であることから、関心を示す医師や患者さんが多いと思います。また平成26年3月に承認されたナタリズマブ(タイサブリ)も、海外では認可されてから時間が経過していて、セカンドライン医薬(インターフェロンβがうまくいかなかった場合に使う薬)としての意義が認められています。ただし、新しい薬では、長期の安全性に関する検討は十分ではなく、予想外の副作用が現れることや、再発時の対応がインターフェロンよりも難しいことが問題です。特にナタリズマブでは、PMLという重症のウイルス性脳炎の発症が恐れられています。なお、このPMLの発症リスクは、ウイルス抗体の検査などによって、ある程度予測がつくようになってきました。医療機関の専門医とよく相談してから、使うことが必要です。

NMOの治療には、これまで経口ステロイドやアザチオプリンのような免疫抑制剤が推奨されてきました。治療がうまくいっているケースも多いのですが、治療を開始してから10年以上たつと、いろいろな問題が出て来ているようです。副作用のために薬剤を減量すると再発するが、15 mg/day以上のステロイドを長期間服用したくない、などの問題です。NMOに対する強力な治療として海外(特にドイツ)ではリツキシマブという抗ガン剤が処方されていますが、我々の施設では関節リウマチに使う薬であるトシリズマブ(アクテムラ)の使用を開始しており、かなり良い成績が得られています。トシリズマブは炎症性サイトカインであるインターロイキン6(IL-6)の効果を阻害する薬です。これまで7例の治療抵抗性のNMOに処方していますが、再発がまったく認められなくなっただけでなく、永年苦しんでいた神経痛(胸の締めつけ感、背部や四肢の痛み)がなくなった患者さんもおられ、NMOの新しい治療薬の選択肢として、内外で注目されています。トシリズマブの新型バージョンの薬を使った国際共同治験も始まっていますので、5年以内に国内どこの施設でもIL-6阻害剤を使えるような環境が整うのではないかと思います。

MSやNMOの治療環境は改善していますが、年々新しい情報が増加しています。私たちも、正しい情報を全国に届けるために、日本多発性硬化症協会の活動にとっても期待しています。皆様のご理解とご支援をお願いしたいと思います。

再発寛解型多発性硬化症の病態における プラズマブラストの関与

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

中 村 雅 一

【緒 言】

再発寛解型多発性硬化症（RR-MS）は中枢神経系の自己免疫疾患であり、自己反応性リンパ球により引き起こされる脳、脊髄、あるいは視神経における炎症の反復を特徴とする。¹ この自己反応性リンパ球がどのようにして中枢神経系に浸潤して炎症を誘導するのか、即ち RR-MS の病態については未だ不明な点が多い。そのため、治療薬による病態修飾の様相についての理解も十分とは言い難く、約 30% の患者が効果の得られないノンレスポnder であることが知られている第 1 選択薬インターフェロン・ベータ（IFN- β ）治療においても個々の患者における治療効果の予測は困難である。² そのため、現状では、治療効果の得られるレスポnder であってもノンレスポnder であっても実際に投薬して効果を観察することによってしか治療が適切であるか否かを判定できない。

RR-MS の病態解析において患者脳病変の病理研究の果たしてきた役割は大きく、これまでにその病態が自己抗体の関与の有無などにより 4 つのパターンに分類し得ることを明らかにしている。³ つまり、RR-MS には異なる病態を有する患者群が存在すると推測され、その相違が個々の患者における IFN- β 治療に対する反応性を決めている可能性が疑われる。そのため、IFN- β レスポnder とノンレスポnder における病態の相違の解明は、投与前の治療効果予測法の確立、さらには治療に難渋している IFN- β ノンレスポnder に対する新規治療の提案にもつながり得る臨床的に重要な課題であると考えられる。

視神経脊髄炎（NMO）は、かつては視神経脊髄型 MS と診断されており、IFN- β 投与を受けた患者も少なくないが、典型的 RR-MS とは対照的に大部分の症例で増悪が認められた。^{4, 5} 我々は、NMO の病巣形成において重要な役割を果たす自己抗体、抗アクアポリン 4 抗体（抗 AQP4 抗体）がリンパ球の 1 種であるプラズマブラスト（PB）により産生され、その自己反応性 PB が NMO 患者の血液中で増加していることを報告した。⁶ さらに、全身性エリテマトーデス（SLE）など複数の他の自己免疫疾患においても IFN- β が属する I 型インターフェロン（IFN）による増悪が知られており、これらの疾患も PB による自己抗体産生と血液中での PB の増加を特徴としている。⁷

そのため、RR-MS の中でも自己抗体の関与する病態を有する一部の症例群が IFN- β ノンレスポnder 群を形成しており、これらの症例でも PB による自己抗体産生を反映して血液中 PB が増加している可能性が疑われた。そこで、RR-MS における血液中 PB 数を評価して、IFN- β による治療効果を含む臨床所見との関連を検討した。

【対象・方法】

血清抗 AQP4 抗体陰性が確認された RR-MS 患者を対象とした。対象の寛解期血液を採取し、フローサイトメトリーにより血液中の B 細胞に占める PB の割合 (PB 頻度) を算出し、臨床所見との関連を検討した。PB 頻度が健常人での平均 +2SD 以上の場合、PB 頻度が高いと判断した。

【結果】

1. 一部の RR-MS 患者で PB 頻度が高いことがわかった。
2. IFN- β ノンレスポンドーは PB 頻度の高い患者群に集積していた。
3. PB 頻度の高い患者群では、障害度が高い傾向が認められた。

【考察】

B 細胞はリンパ球に属しており、PB はこの B 細胞における亜群である。B 細胞は抗体産生、T 細胞への抗原提示、サイトカイン産生など多様な機能により免疫系を賦活、あるいは制御するが、中でも PB は抗体産生に特化した細胞である。⁸ 健常人では、主に体内に侵入してきた病原体を排除するための抗体を産生することにより感染防御に寄与しており、血液中では感染初期に一過性に増加するが、それ以外の時期には B 細胞における割合 (PB 頻度) は低く抑えられていることが示唆されている。⁹ しかし、NMO や SLE などの自己抗体の関与する慢性疾患では血液中 PB の持続的な増加が報告されている。^{6, 10}

一部の RR-MS 患者の脳病変病理では抗体沈着が指摘されており、自己抗体の関与する病態を有する患者群であると推測されている。³ また、B 細胞の抗体産生細胞への分化においては、抗体遺伝子の変異を繰り返すことにより抗原に対する親和性の高い抗体を獲得した B 細胞だけが抗体産生細胞として生き残り、増殖することを許されるが (この過程を「クローン増殖」と呼ぶ)、RR-MS 患者の髄液、及び脳病変ではクローン増殖後の PB が認められ、中枢神経系に存在する抗原に対する特異的抗体が産生されている可能性が強く疑われる。¹¹⁻¹⁴ さらに、最近では、RR-MS 患者の血清中に神経組織を破壊し得る自己抗体も検出されている。^{15, 16} これらの報告は、RR-MS の病態における自己抗体、及びその産生細胞の関与を強く示唆している。

本研究では、一部の RR-MS 患者における寛解期血液中の PB が増加しており、これらの症例に IFN- β ノンレスポンドーが集積していることが明らかとなった。この結果より、NMO や SLE などの自己抗体の関与する疾患と同様に、自己反応性 PB が病態を介在する可能性が示唆される。また、血液中 PB の増加している患者群における障害度の高い傾向は、IFN- β 治療が奏功していないことを反映した所見と推測される。少なくとも SLE においては、B 細胞の自己反応性 PB への分化が促進されることが I 型 IFN による増悪理由と推測されており、⁷ RR-MS における PB は、血液検査の対象として IFN- β ノンレスポンドーを見つけ出すためのマーカーになり得るだけでなく、IFN- β 抵抗性を来す病態基盤に関与している可能性が疑われる。

これらの結果を土台に RR-MS 病態における PB の関与についての研究が進み、将来的には IFN- β

ノンレスポonderの投与前の治療効果予測法の確立とノンレスポonder病態に即した適切な治療法の提案、及び実現が期待される。

【結 論】

RR-MSにおけるPB介在性病態は、IFN- β 抵抗性に関与している可能性がある。

【研究協力者】

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 山村 隆

【参考文献】

1. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012; 122: 1180-8.
2. Killestein J, Polman CH. Determinants of interferon beta efficacy in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 221-8.
3. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47: 707-17.
4. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 2010; 75: 1423-7.
5. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 2007; 252: 57-61.
6. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 3701-6.
7. Hiepe F, Dorner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: 170-8.
8. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 613-23.
9. Wrammert J, Smith K, Miller J, et al. Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. *Nature*. 2008; 453: 667-71.
10. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, et al. HLA-DR^{high}/CD27^{high} plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 305-8.
11. Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, Oksenberg JR. B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. *J Immunol*. 1999; 163: 5133-44.
12. Colombo M, Dono M, Gazzola P, et al. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol*. 2000; 164: 2782-9.

13. Qin Y, Duquette P, Zhang Y, Talbot P, Poole R, Antel J. Clonal expansion and somatic hypermutation of V(H) genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 1998; 102: 1045-50.
14. Owens GP, Kraus H, Burgoon MP, Smith-Jensen T, Devlin ME, Gilden DH. Restricted use of VH4 germline segments in an acute multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 1998; 43: 236-43.
15. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 115-23.
16. Elliott C, Lindner M, Arthur A, et al. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2012; 135: 1819-33.

中枢神経系炎症性脱髄疾患における慢性炎症と 神経変性機構の解析

新潟大学脳研究所神経内科学

佐 治 越 爾

【緒 言】

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系に再発を繰り返す自己免疫性炎症性脱髄疾患である。MS では髄鞘が、NMO ではアクアポリン 4 (aquaporin 4; AQP4) 水チャネルを発現するアストロサイトが免疫分子の標的となり炎症性脱髄病巣を形成する。MS では炎症性脱髄による臨床的再発と独立して、早期より高次脳機能障害が存在することが明らかにされており、就労・就学を含む社会生活に影響を与えている。¹ 高次脳機能障害を引き起こす病態機序として大脳白質の脱髄病変だけではなく、大脳皮質や深部灰白質における脱髄病変の関与が示唆されている。しかし、病理学的には古くより大脳皮質の脱髄病変の存在が明らかにされていたもの、日常臨床で撮像される T2 強調画像および Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 法などの conventional MRI 撮像法では描出が困難であった。近年、Double Inversion Recovery (DIR) 法を用いることで大脳皮質の脱髄病変を検出することが可能となり、DIR で描出される皮質病変が高次脳機能障害と関連していることが報告されている。^{2, 3} また、Voxel based morphometry を用いた脳容積の解析では、MS 患者の大脳皮質および視床の萎縮がそれぞれ高次脳機能障害と関連することが明らかにされている。⁴ 特に MS において、軟膜下の炎症細胞浸潤の存在が明らかにされており、大脳皮質病変の形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。⁵⁻⁷

一方で、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) においても、MS 同様に高次脳機能障害が存在していることを我々および欧米のグループから明らかにされている。^{8, 9} しかし、NMO における高次脳機能障害を引き起こす病態機序は不明なままである。そこで、"MS と NMO において慢性炎症が高次脳機能障害の原因となる神経変性を引き起こす" との仮説を立て、両疾患における神経変性機構の病態機序を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

1) MS および NMO 患者の大脳皮質病変の MRI 画像解析

MS 28 例、Clinically isolated syndrome (CIS) 5 例、NMO 関連疾患 8 例を対象に、1.5T MRI で 3D-DIR、3D-FALIR、3D-T1 強調像を撮像した。大脳皮質病変の解析は、近年 MAGNIMS study group により報告された皮質病変のスコアリング読影指針に基づいて評価した。¹⁰ また高次脳機能を Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)¹¹ を用い評価し、MRI 画像との関連を検討した。

2) MS および NMO 剖検脳を用いた病理学的解析

MS 3 例、NMO 関連疾患 6 例、中枢神経病変のない疾患コントロール 4 例の剖検脳を用いて、大脳皮質における脱髄病変の有無および、髄膜への炎症細胞浸潤の有無について評価した。さらに、ニューロンについて定量的解析を行った。

【結果】

1) MS および NMO 患者の大脳皮質病変の MRI 画像解析

- I. MS および NMOsd の大脳白質病変数は CIS に比べ有意に増加していた。
- II. MS の大脳皮質病変の数は NMO に比べ有意に増加していた。
- III. 3D-DIR 法を用いた撮像では、MS 症例の全例に大脳皮質病変を認めた。
- IV. MS では高次脳機能評価スコアの低下症例は大脳皮質病変数が多い傾向を認めた。その一方で、NMO ではそのような傾向は見られなかった。

2) MS および NMO 剖検脳を用いた病理学的解析⁹

- I. 髄鞘を染色する MBP 染色において、MS 大脳皮質内に脱髄病変を認めた。
- II. NMO では大脳皮質に脱髄病変を認めないもの、大脳皮質 II、III、VI 層のニューロン数の減少を認めた。
- III. NMO 大脳皮質 I 層には GFAP 陽性アストロサイトの AQP4 染色性の低下を認めた。
- IV. NMO の髄膜には CD45RO 陽性 T 細胞および CD20 陽性 B 細胞を含む炎症細胞浸潤を認めた。

【考察】

本研究では、剖検組織を用いた検討から MS の大脳皮質内に脱髄病変を認めるのに対して、NMO 大脳皮質では脱髄病変を認めなかった。一方、NMO 大脳皮質において神経細胞の減少と AQP4 の動態変化を認めることを明らかにした。さらに、DIR 法を含む advanced MRI 撮像法により本邦 MS 患者においても欧米の報告と同様、大脳皮質病変を検出できることが明らかとなった。しかし、NMO では病理学的に大脳皮質内に脱髄病変が確認されないことから、⁹ DIR 法による大脳皮質病変の検出は困難と考えられた。

進行型 MS 患者の病理学的解析において、髄膜の炎症細胞浸潤が大脳皮質の脱髄病変と神経細胞脱落および疾患重症度と関連する可能性が報告されている。⁵ MS 大脳皮質病変の形成には、髄膜の炎症細胞が産生する何らかのサイトカインおよび細胞傷害因子の関与が示唆されている。一方で我々は、NMO 脊髄病変の近傍の髄膜において、T 細胞、B 細胞、MHC class II 陽性細胞を含む著明な炎症細胞浸潤が存在し、髄液では IL-6、IL-1 β の上昇を認めることを明らかにしており、くも膜下腔で産生される炎症性サイトカインが NMO の病態に関与している可能性を報告している。¹² 今回の検討では、NMO 大脳にも髄膜の炎症細胞浸潤が存在していることから、⁹ NMO 大脳皮質における神経変性病態にも関与していることが推測される。今後、病変局所に浸潤しているリンパ球を含む免疫細胞の詳細に解析する必要がある。

【結 論】

MS と NMO における神経変性を誘導する慢性炎症の相違点を明らかにすることができれば、既存の疾患修飾薬とは異なる各疾患独自の神経変性病態をターゲットとする新規治療を開発できる可能性がある。

【研究協力者】

西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科学 教授
河内 泉 新潟大学脳研究所神経内科学 病院講師

【参考文献】

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
2. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236:254-260.
3. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1144-1150.
4. Filippi M, Rocca M, Benedict R, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:2121-2128.
5. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:477-493.
6. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012;135:2925-2937.
7. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.
8. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;65:84-88.
9. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
10. Geurts JJ, Rosendaal SD, Calabrese M, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011;76:418-424.
11. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
12. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.

「2014 年度（平成 26 年度）医学助成について」のお知らせ

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会は下記の要領で調査研究助成を行います。

- 1) 助成対象は多発性硬化症（MS）に関する基礎または臨床研究とします。
- 2) 助成金は 100 万円以内とし、件数については 2 件以内とします。
（但し、金額及び件数については、本協会の都合により変更することもあります。）
- 3) 応募資格
MS の基礎または臨床研究に従事する若手研究者を対象とします。
平成 26 年 4 月 1 日現在で満 39 歳以下の方が対象になります。
- 4) 応募方法
応募者は所定の申請書に必要事項を PC で記入し（手書きの場合、楷書）下記の事務局へ郵送してください。申請書は事務局へご請求ください。
〒 111-0042 東京都台東区寿 4 丁目 1-2
特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 事務局
問い合わせ先：電話 (03) 3847 - 3561
E-mail: jmss@sanyeicorp.co.jp
- 5) 申請受付期間
平成 26 年 7 月 1 日から 8 月 15 日までとします。
- 6) 審査方法及び通知
選考委員会で審査の上、9 月末にその結果を申請者に書面にて通知いたします。
- 7) 助成金交付日
平成 26 年 10 月中旬以後実施します。

日本多発性硬化症協会
事務局

平成 25 年度寄付者一覧

日本 MS 協会の活動は下記の方々のご支援により行われています。

(平成 25 年度賛助会員)

1. 賛助会員 - 法人

世界から「健康」と「環境」をテーマに
豊かなライフスタイルをお届けします

三栄コーポレーションは、ブランド事業とOEM
事業を柱とする生活関連用品を扱う商社です

- 主な取扱いブランド：BIRKENSTOCK、
Kipling、WMF、mod's hair、Vitantonio
- 主なOEM取引先：(株)良品計画様



SANYEI
CORPORATION

〒111-8682 東京都台東区寿4丁目1番2号
電話(03)3847-3500(代) FAX(03)3842-0901
<http://www.sanyaicorp.com>

biogen idec

Transforming Discovery into Care

発見を治療に生かす

バイोजェン・アイデックは、多発性硬化症治療薬開発の
リーダーとして、患者さんに大きな希望を送り続けます。

バイोजェン・アイデック・ジャパン株式会社
www.biogenidec.com

THE KAITEKI COMPANY

三菱ケミカルホールディングスグループ



一人を愛する気持ちで、世界も愛したい。そして田辺三菱製薬は、国際創業企業へ。



田辺三菱製薬

<http://www.mt-pharma.co.jp>

早く治ってほしい
という願いを、
チカラに。



バイエル薬品株式会社
<http://www.bayer.co.jp/byl>

ノバルティス ファーマ株式会社

<http://www.novartis.co.jp>
東京都港区西麻布4-17-30

Your Health,
Our Care.®

TEVA

The Health & Care Company*

テバファーマスーティカル株式会社
<http://www.teva.jp/>

「イノベーションに情熱を。 ひとに思いやりを。」

アスビオは第一三共グループの先鋭的な創薬企業として、医療の未充足ニーズに応える画期的新薬の創出を目指し、ファースト・イン・クラス創薬に邁進いたします。



アスビオファーマ株式会社

兵庫県神戸市中央区港島南町 6-4-3

www.asubio.co.jp

2. 賛助会員・正会員 - 個人

| | | | | |
|-------|-------|-------|-------|------|
| 堀井 功 | 水谷 裕之 | 西垣 隆夫 | 中島 莊次 | 根石 朗 |
| 糸山 泰人 | 米田 良浩 | 斎藤恵美子 | | |

3. 一般寄付 - 法人ならびに個人

3万円以上

個人名 :

| | | |
|-------|-------|-------|
| 和泉 慶男 | 東海林秀幸 | 福居 晶子 |
|-------|-------|-------|

3000円以上

法人名 : 菊川工業株式会社

個人名 : (あいうえお順)

| | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 明石 邦雄 | 秋場 寛子 | 新井未来乃 | 池田 逸夫 | 池田 健太 |
| 池田 舞 | 石岡 晶子 | 石黒健太郎 | 石黒 明博 | 和泉 武久 |
| 板倉佐保子 | 岩崎 卓也 | 上原 千代 | 宇津野和俊 | 太田有希子 |

| | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 大矢 一貴 | 大須賀 拓 | 奥山 正 | 小野寺由記 | 小倉 栄子 |
| 金子 昌男 | 神前 久美 | 唐澤 学 | 辛嶋 伸生 | 川松 浩康 |
| 加賀谷達之助 | 北川圭一郎 | 畔柳 陽一 | 河野 雄 | 小平 敏之 |
| 小林 敬幸 | 小林 和民 | 坂本 愛子 | 坂本 伸之 | 佐藤 隆子 |
| 佐治 英輔 | 佐野 好裕 | 佐藤 陽子 | 佐久間幹博 | 佐野 雅彦 |
| 首藤都雅子 | 清水 由季 | 清水 誠二 | 柴田 涉 | 数原栄一郎 |
| 菅井 睦子 | 曾我 知良 | 高島 良平 | 高橋 克典 | 田山 絵理 |
| 田山 敬一 | 田平 武 | 田付 景之 | 武田 修宏 | 立山 千秋 |
| 勅使川原憲子 | 東海林輝行 | 時川 陽子 | 内藤 恒雄 | 中川 繁樹 |
| 中川 朋樹 | 中川 祐樹 | 中島 健吉 | 長堀 守弘 | 中村 達也 |
| 中村雄二郎 | 中西 正治 | 西垣 典昭 | 野村 恵 | 春山 恵吾 |
| 樋口 功 | 樋口慎一郎 | 樋口 勝 | 樋口としゑ | 福島 忠志 |
| 藤原 一男 | 細貝 和雄 | 堀川 浩明 | 堀江美奈子 | 松浦 均 |
| 丸 剛司 | 三浦 紀子 | 水谷 圭介 | 水谷 洋介 | 水谷 裕子 |
| 水谷 重雄 | 水野 英次 | 村瀬 司 | 村岸 由宇 | 森 昌彦 |
| 山口 陽平 | 山本 勇 | 山本 剛嗣 | 山田 潤 | 山田 伸子 |
| 山梨 朗 | 山村 隆 | 米田るり子 | 吉田 桃子 | 横尾 泰子 |
| 横田 祐三 | 渡辺小夜子 | | | |

(以 上)

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 決算報告書

2013年度 財産目録

2014年3月31日現在

(円)

| 科 目 | 金 | 額 |
|----------------|-----------|-----------|
| 資産の部 | | |
| 流動資産 | | |
| 普通預金 | 1,013,753 | |
| ①三菱東京UFJ銀行No.1 | 151,058 | |
| ②三菱東京UFJ銀行No.2 | 862,695 | |
| 流動資産合計 | | 1,013,753 |
| 固定資産 | | |
| 固定資産合計 | | 0 |
| 資産合計 | | 1,013,753 |
| 負債の部 | | |
| 流動負債 | | |
| 未払金 | 33,450 | |
| ①給料・交通費 | 24,800 | |
| ②通信費 | 5,530 | |
| ③その他 | 3,120 | |
| 流動負債合計 | | 33,450 |
| 固定負債 | | |
| 固定負債合計 | | 0 |
| 負債合計 | | 33,450 |
| 正味財産合計 | | 980,303 |

2013年度 貸借対照表

2014年3月31日現在

(円)

| 資 産 の 部 | | 負 債 の 部 | |
|---------|-----------|---------------|-----------|
| 流動資産 | | 流動負債 | |
| 普通預金 | 1,013,753 | 未払金 | 33,450 |
| 流動資産合計 | 1,013,753 | 流動負債合計 | 33,450 |
| 固定資産 | | 固定負債 | |
| 固定資産合計 | 0 | 固定負債合計 | 0 |
| | | 負債合計 | 33,450 |
| | | 正味財産の部 | |
| | | 正味財産期首残高 | 1,329,571 |
| | | 当期正味財産増減額 | -349,268 |
| | | 正味財産合計 | 980,303 |
| 資産合計 | 1,013,753 | 負債及び正味財産合計 | 1,013,753 |

2013年度 活動計算書

2013年4月1日～2014年3月31日

(円)

| 科 目 | 金 額 | | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| 1. 経常増減の部 | | | |
| (1) 経常収益 | | | |
| 受取会費 | | | |
| 賛助会員受取会費 (団体会費) | 320,000 | | |
| 受取会費計 | | 320,000 | |
| 受取寄付金 | | | |
| ① 一般寄付金 | 752,423 | | |
| ② 任意団体からの寄付金 | 1,850,000 | | |
| 受取寄付金計 | | 2,602,423 | |
| その他収益 | | | |
| 受取利息 | 311 | | |
| その他収益計 | | 311 | |
| 経常収益合計 | | | 2,922,734 |
| (2) 経常費用 | | | |
| 事業費 | | | |
| ■ MSに関する研究、調査の助成事業 | | 766,995 | |
| ■ MSに関する国際的情報交換事業 | | 483,707 | |
| ■ MSに関する刊行物発行事業 | | 628,123 | |
| ■ MSに関する公衆教育及び啓蒙活動事業 | | 506,267 | |
| ■ MS患者の福祉に関する事業及び助成事業 | | 100,380 | |
| 事業費計 | | 2,485,472 | |
| 管理費 | | | |
| 給料手当 | 720,000 | | |
| 旅費交通費 | 28,080 | | |
| 新聞図書費 | 3,000 | | |
| 支払手数料 | 35,390 | | |
| 租税公課 | 60 | | |
| 管理費計 | | 786,530 | |
| 経常費用合計 | | | 3,272,002 |
| 当期経常増減額 | | | -349,268 |
| 2. 経常外増減の部 | | | |
| (1) 経常外収益 | | | |
| 経常外収益合計 | | | 0 |
| (2) 経常外費用 | | | |
| 経常外費用合計 | | | 0 |
| 当期経常外増減額 | | | 0 |
| 税引前当期正味財産増減額 | | | -349,268 |
| 当期正味財産増減額 | | | -349,268 |
| 前期繰越正味財産額 | | | 1,329,571 |
| 次期繰越正味財産額 | | | 980,303 |

あ と が き

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
事務局長 中 島 莊 次

平成 25 年度は非常に忙しく緊張する機会が誠に多い時期でしたが、随分勉強できた素晴らしい思い出に残るシーズンでした。イベントの様子は前ページに詳しく掲載させていただいておりますので、ご参照願います。

世界 MS デーに始まりドイツでの国際 MS 学会、京都でのアジア MS 学会と続きました。全国多発性硬化症友の会の皆様、認定 NPO 法人 MS キャビンの皆様と協力させていただきました。海外の MS 協会の情報収集、そして韓国、インド、シンガポールからの MS 協会の方々との意見交換は内容深いイベントとなりました。また、第 3 回の市民公開講演会においても同じように皆様からご支援をいただきました。

日本 MS 協会は 2012 年 11 月に NPO 法人となり、早いもので 2 事業年度が過ぎ去りました。当協会は 1977 年(昭和 52 年)創立ですが、今後も常に前向きに活動して一人でも多くの人にこの難病を知ってもらいたいと思います。

今後のイベントにも「MS 撲滅」を目指した支援を積極的に活動してまいります。

今後の目標の一つは認定 NPO 法人許可取得です。また平成 25 年度は、3000 円以上のご寄付を 100 名以上の方々から頂戴いたしました。誠にありがとうございます。この紙面をお借りしまして、賛助会員企業様と個人寄付者様に心より御礼を申し上げます。

今後も皆様のご理解とご支援を引き続き賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

2014 年 6 月吉日