



認定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.43
2020.7

〒111-0042 東京都台東区寿 4-1-2
TEL 03-3847-3561
E-mail: jmssofc@gmail.com

無断転載を禁じます

URL: <http://www.jmss-s.jp/>



No.
43

目 次

1. ご挨拶	理事長 水谷裕之 …… 2
2. 二つの国際シンポジウムを終えて	理事兼医学顧問団代表 山村隆 …… 3 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 特任研究部長
3. 第1回 国際シンポジウムを終えて	理事 藤原一男 …… 4 福島県立医科大学 医学部 多発性硬化症治療学講座 教授
4. 日本MS協会の理事2年で思うこと	理事 伊中義明 …… 5 元朝日新聞 論説委員
~~~~~	
5. 2019年度活動概況報告	理事兼事務局長 中島荘次 …… 6
6. 第9回市民公開(紙上)講演会 [基調講演]	河内泉 …… 7 新潟大学 脳研究所臨床神経学部門・医歯学総合病院 脳神経内科学分野 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 総合医学教育センター 准教授
7. 研究発表	張 晨陽 …… 9 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 流動研究員
8. 研究発表	田辺章悟 …… 14 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部 室長
9. MS患者になって～癒シンガー	Keiko …… 17
~~~~~	
10. 「2020年度医学助成について」のお知らせ	…………… 19
~~~~~	
11. 日本多発性硬化症協会 「役員名」「名誉会員」「事務局」	事務局 …… 20
12. 医学顧問団	…………… 21
13. 2019年度 寄付者一覧【法人・個人】	…………… 24
14. 2019年度 決算報告書	…………… 26
~~~~~	
15. 寄附のお願い / あとがき	…………… 28

ご 挨拶

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
理事長 水谷 裕之

平素より、日本多発性硬化症協会の活動に対しご理解とご支援を賜り、心より感謝申し上げます。

昨年5月に徳仁さまが新天皇にご即位され、新元号令和がお祝いムードの中でスタートし、今年は東京オリンピックの開催の話題一色で新年を迎えましたが、それが一転、新型コロナウイルスの感染急増で奈落の底に落とされてしまっております。

日本におきましても7月に入り、全国で感染者が急増しており大変心配な事態になっております。それでも国民皆さんの節制努力、医療関係者の日夜に及ぶ活動、また、いろいろと批判はされているものの、政府と自治体の施策など総合的な対策により人口当たりの感染者数、重症患者数、死亡者数が世界のほかの国々に比べ、圧倒的に少なく抑えられていることは誇りに思います。

今年予定していた、MS協会の主な行事である、3月の公開講演会および5月末の世界MSデーの街頭啓蒙活動は残念ながら中止を余儀なくされました。今年9月以降にSNSなどを利用したイベントなどでできれば行いたいと企画中であります。

MS（多発性硬化症）ならびにNMOSD（視神経脊髄炎）など自己免疫疾患の難病の方々にとっては免疫力の問題もあり、日本では新型コロナウイルスの感染が比較的抑えられているといっても気が気でない状況が続いております。ワクチンや治療薬が完成し、新型コロナウイルスの終息と患者さんが安心して暮らせ、治療に専念できる日が一日も早く来ることを祈っております。

私ども協会は1977年1月に設立、爾来43年にわたり、この難病の撲滅を目指し、病気の解明、治療の研究をしている若手医師、研究者に対する研究助成金の支給を行うことにより、近い将来に根治が可能となることを願い活動を続けております。

なお、協会の活動資金はもっぱら善意の方々のご寄付に頼っており、昨年度も法人、個人合わせて170を超えるの方々よりご寄付をいただきましたことを誌面にてご報告させていただくとともに厚く御礼申し上げます。

二つの国際シンポジウムを終えて

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事 兼 医学顧問団代表 山 村 隆

(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 特任研究部長)

多発性硬化症の研究は、基礎から臨床まで大きな発展を遂げています。インターネットやITを活用することで、最新の情報を入手することは格段に容易になりました。しかしながら、人と人が集まって議論することは相互理解の基本で、医学や科学の進歩には欠かせません。

私たちは、昨年12月2日と3日に東京でMSに関係する二つの国際シンポジウムを開催しました。12月2日のシンポジウム(NCNP Neuroimmunology International Symposium)は国立精神・神経センター免疫研究部が主催した会で、京大新丸の内オフィスのセミナー室で開催しました。国際神経免疫学会(ISNI)の次期会長Roland Liblau先生、元会長Ari Waisman先生を含む4名の外国人講師の他に、国内の著名な研究者の先生に講演をお願いしました。キーノートレクチャーは、文化勲章やロベルトコッホ賞などの榮譽に輝く、坂口志文先生による「制御性T細胞」の講演でした。自己免疫研究の現時点での到達点を示し、今後の治療の可能性を考えさせる素晴らしいシンポジウムでした。

12月3日のシンポジウム(MS・NMO・その他免疫疾患の国際シンポジウム)は、会場を読売小ホールに移し、MS協会が主催しました。こちらはRalf Gold、David Hafler、Heinz Wiendl、Thomas Kornらの現代を代表する神経内科教授による講演が目白押しで、臨床に直結した素晴らしい研究会になりました。平日の開催であるにもかかわらず、どちらのシンポジウムも、第一線で活躍する医師や研究者100名近くに参加していただきました。著明な研究者の講演に魅了されて、MSの研究や診療を専門としようとする若手研究者が増えれば、何よりだと感じております。

昨今、新型コロナウイルスの感染拡大によって、学会やシンポジウムが次々にキャンセルされています。今から思うと、ぎりぎりのタイミングで、我々のシンポジウムがコロナ禍を免れることができたのはとても幸運でした。この一大事業は、普通はあり得ないような短期間で準備しましたが、MS協会の中島事務局長、NCNP免疫研究部秘書の古澤雅子さんの献身的な努力、あるいは共催セミナー開催の趣旨に理解を示された企業の貢献がなければ実現しなかったものです。会の成功にご尽力いただいた皆様にあらためて御礼を申し上げます。

第1回 国際シンポジウムを終えて

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事 藤原 一 男

(福島県立医科大学 医学部 多発性硬化症治療学講座 教授)

2019年12月3日に東京大手町のよみうり小ホールで日本多発性硬化症協会が主催するMS・NMO・その他神経免疫疾患の国際シンポジウムが開催されました。水谷裕之理事長のご挨拶の後、国内外から数多くの著明な研究者がMS、NMOをはじめとする免疫性神経疾患や神経免疫学の新知見について講演し、聴講する若手研究者を含めて活発な議論が行われました。

午前中のセッションでは、まずバイोजェンセミナーでドイツのHeinz Wiendl教授がMSの臨床および免疫学的なデータを網羅的な分析に基づく治療法の探索プロジェクトを概説されました。また、武田セミナーでは、米国のDavid Hafler教授がMSの分子免疫病態の新たな側面について講演されました。続いてホットトピックスとして国立精神・神経医療研究センターの山村隆先生の研究グループから、Eomes陽性T細胞の神経炎症および神経変性における関与について最新データが発表され、MSの脳皮質の萎縮が炎症病態を反映することも報告されました。

昼食をはさんで午後のプログラムでは、アレクシオンセミナーで関西医科大学の近藤誉之教授が、重症筋無力症におけるfollicular helper T細胞の意義を強調されました。また、ノバルティスセミナーでは、ドイツのRalf Gold教授が脂肪酸のMS病態調節機能、特にプロピオン酸を摂取するとTh1、Th17細胞が減少し、一方、Treg細胞の増加や腸内細菌叢におけるTregを誘導する遺伝子の増加などが起こり、3年間の投与によりMSの再発や病状進行、脳萎縮を抑制することを報告されました（この論文は最近Cell誌に掲載されました）。続いてドイツのThomas Korn教授と山村先生のグループからMS、NMOのサイトカイン異常について講演が行われ、さらにEmerging diseasesとして慢性疲労症候群とNINJA（MSなどと異なり脳MRIで信号異常が検出されない“忍者”のような炎症性脱髄疾患）についても免疫病態の知見が報告されました。CSL ベーリングセミナーでは、国立精神・神経医療研究センター病院の岡本智子先生が、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）の臨床、病態、治療の進歩について解説されました。最後にクロージングレクチャーとして私が最近注目しているMOG抗体関連疾患について概説しました。

今回の国際シンポジウムは、世界の一流の神経免疫学者を日本に招いて最新知見を議論する場を国内の若手研究者に提供するとともに、2025年の第17回国際神経免疫学会（ISNI）総会を日本に招致することも念頭に置いて企画されました。日本神経免疫学会では、山村隆先生を会長としてこの第17回ISNI総会を東京で開催すべく活動しています。これが実現すれば、我が国では2006年に田平武先生が名古屋で開催された第12回ISNI総会以来のこととなります。皆様のご支援をよろしく願います。

日本 MS 協会の理事 2 年で思うこと

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事 伊 中 義 明

(元朝日新聞 論説委員)

「Best wishes for a brilliant New Year」。毎年末、英国の MSIF 本部から日本 MS 協会に届くカードは MS に関わる人たちの日本と世界を結ぶきずなの証です。今年は残念ながら新型コロナウイルスで「輝く年」にはほど遠くなってしまいました。

私も理事の 1 人として 5 月の「世界 MS デー」の啓発活動に参加し、中学生たちと一緒に街頭活動しようと思っていましたが、残念ながら中止となりました。これには困ってしまいました。理事とはいつつ医学とは無縁の元新聞記者ですので、汗をかく以外になかなかお役に立ちようがありません。とはいえ、当協会とのご縁をいただいて MS に立ち向かう皆様方の活動を間近に見る機会をいただいたことは、私個人にとりまして大変貴重でした。

当協会は 1977 年に設立され今年で 43 年を迎えました。最も大事な活動の 1 つである若手研究者に対する表彰も 27 回を数え、受賞者は 62 人、賞金の累計は 3,895 万円に達しました。理事の山村隆氏は第 1 回の受賞者です。その山村氏の呼びかけで昨年 12 月に東京で国際シンポジウムが行われ、大きな成果を上げました。まさに若手研究者が世界に羽ばたいて活動されているわけで、若手にとっても今後の道しるべになると感じました。

当協会は設立以来、(株)三栄コーポレーションが事務局として大きな役割を果たしています。事務所の壁には、アメリカ人のシェリル・ブライアン夫妻からの感謝の写真と手紙が飾られています。MS 患者のシェリル夫人は足の不自由な方ですが、2017 年に東京マラソンなど世界の大きなマラソン大会で完走するという目標を立てました。その時、東京マラソンの出場枠を確保するために奔走したのが現在の事務局長の中島荘次さんです。当日はマラソンコースの途中で応援し、ゴールでは「You have done it」と大書されたプラカードで夫妻を迎えました。ご夫妻の感激ぶりが目に浮かびます。

当協会は世界の MS 患者にとって日本で唯一の窓口です。世界から訪れる患者・家族の問い合わせも多くきます。事務局からは海外の医療情報が日常的にメールで研究者・臨床医・製薬会社などに伝えられています。世界の患者とのさまざまな交流ぶりや、国際 MS デーの活動などについても SNS を通じて幅広く発信してもよいのではないかと思います。

患者数約 2 万人。職を失うなど本人・家族の負担が大きい病気です。多くの方が日本 MS 協会を通じてこの病気への理解を深め、患者・家族の支援につながることを願っています。

【日本多発性硬化症協会 第9回市民公開（紙上）講演会】

基調講演

多発性硬化症のトピックス2020年 ～患者さん一人ひとりに寄り添う医療を目指して～

新潟大学 脳研究所臨床神経学部門・医歯学総合病院 脳神経内科学分野
新潟大学大学院 医歯学総合研究科 総合医学教育センター 准教授
河内 泉

☒ はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis；MS）は、中枢神経（脳、脊髄、視神経）に“脱髄”病変が出現する自己免疫性疾患である。神経はしばしば電線に例えられ、髄鞘は電線本体にあたる神経軸索線維をコーティングするビニールコードのような構造体である。髄鞘は、1) 神経軸索線維を保護する、2) 情報（電気信号）を素早く伝達するしくみ“跳躍伝導”を担う役割をもつ。“脱髄”（髄鞘が脱げること）により、1) と 2) の2つの役割が消失する結果、神経軸索が傷つき、情報伝達が困難になる。“脱髄”は有髄線維（髄鞘が巻き付いた神経軸索線維）が走行する大脳白質に多く生じるが、最近では神経細胞が集まる大脳皮質にも生じることが明らかになっている¹。脳神経のさまざまな機能を担う神経に、“脱髄”が起こるため、さまざまな症状（視力障害、感覚障害、運動障害、注意力障害、疲労など）が起こる。一人ひとりの患者により感じる症状はさまざまである。近年ではMSの免疫分子病態の詳細と神経変性機転が明らかになっており、その研究成果を背景に、現在、本邦では7種類の多発性硬化症治療薬が製造販売承認を取得している（2020年7月現在）。

☒ 7種類の疾患修飾薬

本邦では、インターフェロンβ（interferon-β；IFNβ）1b製剤が2000年に再発寛解型MSに製造販売承認されたことを契機に、2020年7月現在までに、計7種類の疾患修飾薬が承認されている。再発寛解型MSに対して、6種類の薬剤（IFNβ1b [ベタフェロン®]、IFNβ1a [アボネックス®]、グラチラマー酢酸塩 [コパキソン®]、フマル酸ジメチル [テクフィデラ®]、フィンゴリモド [ジレニア®、イムセラ®]、ナタリズマブ [タイサブリ®]）が使用可能である²。最近、二次進行性MSに対して、1種類の薬剤（シポニモドフマル酸 [メーゼント®]）が承認されたばかりである。

疾患修飾薬は、その作用機序から、①多面的な免疫調整薬（IFNβ1b、IFNβ1a、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル）、②分子標的薬（フィンゴリモド、ナタリズマブ、シポニモドフマル酸）に大別される。IFNβ1a/1b（自己反応性T細胞の活性化抑制など）、グラチラマー酢酸塩（改変ペプチドリガンドとして髄鞘特異的T細胞をTh1からTh2へのシフトなど）、フマル酸ジメチル（細胞防御機構[nuclear factor related factor 2；Nrf2]経路の活性化を介した抗炎症と細胞保護など）、フィンゴリモド（sphingosine-1-phosphate受容体[S1P]の非選択的機能的アンタゴニストとしてCCR7+セントラル・メモリー型リンパ球の二次リンパ組織への隔絶など）、ナタリズマブ（α4β1インテグリンと血管内皮のVCAM-1との結合阻害により、リンパ球が循環血流から血液脳関門を介して脳内へ浸潤するプロセスを抑制）は、それぞれが異なる作用点mode of action（MOA）をもつ。いずれもMSの再発を抑制する疾患修飾薬である。シポニモドフマル酸（S1P₁およびS1P₅受容体に結合する選択的S1P受容体調整薬として、（1）CCR7+セントラル・メモリー型リンパ球の二次リンパ組織への隔絶、（2）オリゴデンドロサイトとアストロサイト上のS1P₅受容体と結合し、ミエリン再形成促進作用と神経保護作用を発揮）は、二次進行性MSの進行を抑制する疾患修飾薬である。

☒ 疾患修飾薬：選択の原則

「空間の中に静止する一点の位置を決定するだけでも三つの数字が必要である」寺田寅彦³。

MSの疾患修飾薬の使い分けは脳神経内科医の腕の見せどころである。一般的に、治療法の選択は、①効果の強さ、②安全の高さ、すなわちリスクとベネフィットの両面を検討し、薬剤選択される。しかし患者の人生や好みは一人ひとり異なる。医師は、①②に加えて、③「仕事・生活の質・将来設計・拳児希望などを背景とした患者自身の希望・生き方」を考えるべきである（図参照）。常に①②③を考え、患者に寄り添い、よく話し合い、一緒に決定していくプロセスを大切にすることが肝要である。寺田寅彦氏の言葉を借りれば、「空間の中に静止する一点の位置を決定するために（治療選択するために）、二つの数字では足りず（①効果、②安全）、三つの数字（①効果と②安全に加えて、③患者の希望・生き方）が必要である」。医師は「あなたにとって何が重要なのか」と患者に問いながら、常に“患者中心の医療”の実現を目指すべきである。

☒ 社会の中で患者が生きていくことへの支援：生活・就労・就学

MSの症状は運動障害、感覚障害、視覚障害、排尿障害、注意力障害、疲労など多岐にわたる。MS患者が就労・就学に困難を感じる原因は、これらの症状のほかに、通院・治療との両立、過重な労働量、同僚の無理解、会社からの差別などがあるといわれている⁴。特に、MSによる注意力障害と疲労は“invisible signs”（目に見えない症状）として重要である⁵。「午後になると疲れがひどい」「ゆっくりとなら正確にできる。しかし、せきたてられるとできなくなる」「集中して、長い時間、仕事をすることができなくなった」「徹夜で仕事ができなくなった」という症状には注意する。医療者は常に社会の中での患者の立ち位置を配慮し、支援する必要がある。患者が話しやすい環境作りが必要である。患者は、診察室では、ノートなどを利用し、自分の症状を話すことも一つの方法である。医師、看護師、薬剤師、ハローワーク難病患者就職サポーターなどを含めた多職種協働を推進し、“患者中心の医療”を行う必要がある。

☒ おわりに

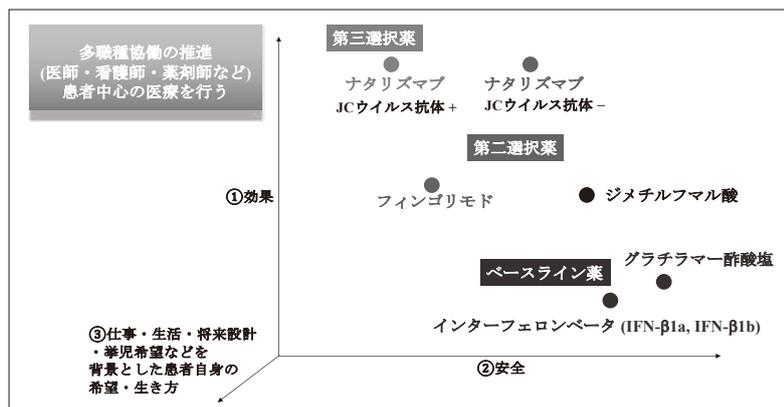
2000年以降、7種類の疾患修飾薬が登場し、2014年以降、国連障害者権利条約批准と障害者雇用促進法を含めた就労支援のしくみが続々と確立した。MSをもつ患者の「治療と仕事の両立」も夢ではなくなった。

2019年3月、日本が議長国を務めたW20（Woman 20：G20のエンゲージメント・グループ。女性に関する政策提言をG20に向けて行う組織体）が開催され、ノーベル平和賞受賞マララ・ユスフザイ・マララ財団共同創設者、元チリ大統領かつ小児科医ミチエル・バチレレ国連人権高等弁務官らを中心に、女性の社会進出の具体的な方策が議論された⁶。中でも、筆者が基調講演を行ったW20スペシャル・セッション「患者や介護者としての女性の就業：健康格差の是正による男女平等と労働参加の向上」では、MSを例に、難病をもつ女性患者が社会の中で生きていくための方策が話し合われた。MSの女性患者の場合、「ジェンダーと病気の二重の障壁」を乗り越えることに苦勞する患者も多い。MSの男性患者も同様である。同僚や家族の無理解のために苦しんでいる患者も存在する。“治療法”と“社会のしくみ”が改善されつつある今、難病を含めた病気をもつ人に対する“社会のマインドセットの転換”により、持続可能で多様性と包摂性のある社会が実現すると信じている。誰一人取り残してはならない。

参考文献

1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88: 137-145.
2. 河内 泉. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMOSD). *日本医事新報* 2019: 42-43.
3. 小宮豊隆編、寺田寅彦随筆集。東京：岩波書店。
4. MS international federation. *Global MS Employment Report*.
<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf>
5. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013; 73: 65-76.
6. 内閣府編集。特集1 第5回国際女性会議WAW!/W20 今回の議論・提言は、日本が議長国を務めるG20大阪サミットへ。共同参画（男女共同参画の総合情報誌）2019年6月；123号。
<http://www.gender.go.jp/public/kyodosankaku/2019/201906/pdf/201906.pdf>

図 再発寛解型多発性硬化症の疾患修飾薬：選択の基本戦略



※再発寛解型多発性硬化症の患者とともに、①効果の強さ、②安全の高さ、③仕事・生活・将来設計・育児希望などを背景とした患者の希望・生き方を十分に考え、薬剤選択を検討する。看護師、薬剤師、ハローワーク難病患者就職サポーターなど多職種協働を推進し、“患者中心の医療”を行う（私見）。

Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is one of the most common inflammatory demyelinating diseases in the CNS. Based on disease activity and progression of disability, the clinical subtypes of MS are generally divided into relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS) and primary progressive (PPMS). Although many disease-modifying therapies have been developed for RRMS, efficient therapies targeting at progressive subtypes of MS (SPMS and PPMS) are still challenging mainly due to limited knowledge about pathogenic mechanisms leading to progression of MS pathology. EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) is a useful animal model to study mechanisms of complex MS pathology. Recently, we have identified a unique helper T cell subset expressing transcription factor Eomes (Eomes⁺ Th cells) as a major pathogenic component in late/chronic stage of EAE and SPMS [1]. Considering the development of preventive intervention from RRMS to SPMS, it is essential to elucidate the mechanism how pathogenic Eomes⁺ Th cells are generated in the inflammatory CNS milieu of late/chronic diseases. In this study, we focused on functional involvement of CNS-resident microglia for formation of chronic CNS inflammation and subsequent generation of Eomes⁺ Th cells.

Method

1. We isolated Antigen-presenting cells (APCs) including B cells and non-B subsets from the CNS of EAE mice, we co-cultured these APCs with splenic CD4⁺ T cells from naïve mice and examined Eomes expression by flow cytometry.
2. We analyzed the gene expression profiles of APCs obtained from the CNS at different time points after EAE induction using GeneChip.
3. We estimated the ability of prolactin (PRL) to induce Eomes in Th cells in vitro culture and the role of PRL in the pathogenesis of EAE by administrating PRL inhibitor (bromocriptine; BRC or siRNA targeting the transcription factor Zbtb20).
4. We searched for inflammatory cytokines that induce extrapituitary PRL production and quantified a panel of identified cytokines in the CSF of EAE mice.
5. We analyzed the pathogenic roles of type I interferons (IFN-I) by treatment with anti-IFN-I receptor antibody (anti-IFN α / β R Ab) and its cellular source during late EAE. We used single-cell analysis to show the heterogeneity of microglia under chronic inflammation.

Result

CNS APCs acquired the capacity to induce potentially cytotoxic Eomes⁺ Th cells under chronic neuroinflammation via ectopic production of prolactin. The extrapituitary prolactin production by CNS APCs depends on a transcription factor, Zbtb20. Blocking the Zbtb20-prolactin pathway significantly prevented late EAE by inhibiting the generation of Eomes⁺ Th cells. Several inflammatory cytokines, including IFN-I that was detected only in parenchyma but not in CSF, induce the ectopic expression of PRL in CNS APCs. Microglia were identified as a major source of IFN-I and injection of anti-IFN α / β R Ab showed significant amelioration of chronic EAE with reduced accumulation of Eomes⁺ Th cells in the CNS. Single-cell analysis revealed that the functional status of microglia is heterogeneous and those with an IFN-I signature form a substantial part of them during the course of chronic disease. Finally, interfering with microglial activation in vivo led to a better recovery of chronic disease in association with a significant reduction of Eomes⁺ Th cells in vivo.

Discussion

Enhanced expression of PRL has been repeatedly described in the context of a various autoimmune diseases with chronic pathogenesis and a wide variety of immune cells are shown to have a capacity to produce PRL under certain conditions [2]. However, systemic increase in PRL in the circulation has been attributed to a pituitary origin and the impact of extrapituitary PRL on local immune responses in association of CNS autoimmunity did not attract public attention for a long while. Our current data for the first time clearly demonstrate the pivotal roles of CNS APCs-derived extrapituitary PRL for the development of disease-promoting Eomes⁺ Th cells. As late EAE in association with cytotoxic properties of Eomes⁺ Th cells has been shown to share pathogenicity with chronic neurodegeneration in SPMS [3], blockade of continuous secretion of extrapituitary PRL might provide a novel therapeutic intervention for SPMS. Furthermore, our data highlights the importance of a hidden path from microglia-derived IFN-I to ectopic production of PRL by CNS APCs and the resultant induction of Eomes⁺ Th cells. Although IFN- β , a IFN-I family member, is clinically prescribed for the treatments of MS to prevent relapses, dysregulated and persistent production of IFN-I under virus-free condition is commonly observed in a series of monogenic diseases known as interferonopathies, rare Mendelian disorders associated with constitutive and systemic overproduction of IFN-I [4]. Sporadic interferonopathy-like symptoms originating from prolonged activation of disease-associated microglia in the compartmentalized CNS may underly general neuroinflammation. Taken together, our data strongly suggest that an interdependent triad of Eomes⁺ Th cells, PRL-producing APCs and disease-associated microglia may play a pivotal role for pathology of progressive neurodegeneration in SPMS.

Future plan

We are currently planning to perform a spacio-temporal analysis of pathogenic triad cells in the CNS. Firstly, we apply a cutting-edge technique of single cell analysis to analyze heterogeneity of microglia and identify the disease-associated subpopulation that produce IFN-I and promote PRL production by CNS APCs. Secondly, we will apply a multiview imaging of whole brain sample to reveal dynamic distribution and functional activity of microglia during disease progression. Finally, we will evaluate the Eomes⁺ Th cell-promoting capacity of microglia-derived IFN-I by using gene-targeted mice that show augmented or impaired expression of IFN-I in the CNS.

Summary

In this study, we revealed that CNS-infiltrated APCs acquired the capacity to induce the development of Eomes⁺ Th cells under chronic neuroinflammation via ectopic PRL production. Further study highlighted the pivotal role of microglia-derived IFN-I during chronic neuroinflammation, inspiring potential clinical treatments against progressive CNS diseases. We demonstrated that a triad of Eomes⁺ Th cells, inflammatory APCs and disease-associated microglia may play a critical role in the pathology of progressive neurodegeneration in SPMS.

Collaborator

Shinji Oki

Takashi Yamamura

Ben Raveney

Reference

1. Raveney BJ, Oki S, et al. Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation. *Nat Commun.* 6: 8437 (2015).
2. Orbach H, and Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 6 (8): 537-42 (2007).
3. Zhang C, Raveney BJE, et al. Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116 (42): 21131-21139 (2019).
4. Crow YJ, and Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 15 (7): 429-40 (2015).

多発性硬化症の慢性病態形成における病原性ヘルパーT細胞と炎症関連抗原提示細胞、および病態関連ミクログリアの有害な相互作用の解析

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 流動研究員 張 晨陽
(翻訳：大木伸司先生)

序

多発性硬化症 (MS) は、最も一般的な中枢神経系の炎症性脱髄疾患の一つである。一般にMSの臨床病型は、疾患活動性と障害の進行度に基づいて、再発寛解型MS (RRMS)、二次進行型MS (SPMS)、一次進行型MS (PPMS) などに分類される。RRMSに対しては多くの疾患修飾薬が開発されているが、SPMSやPPMSなど進行性のMSサブタイプの効果的な治療は未だに実現困難であり、これは主に進行型MSの病態形成機序に関する知見が乏しいことに起因する。EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎) は、複雑なMS病態のメカニズムの解明に有用な動物モデルである。最近、私たちは転写因子Eomesを発現するユニークなヘルパーT細胞サブセット (Eomes陽性Th細胞) が、後期/慢性期のEAEとSPMSの主要な病原性因子であることを見出した [1]。RRMSからSPMSへの移行を阻害する予防的介入法を開発するためには、後期/慢性期病態時の炎症環境下の中枢神経系 (CNS) における、Eomes陽性Th細胞の生成機序の解明が必須である。そこで本研究において私たちは、慢性炎症形成と、その結果として生じるEomes陽性Th細胞の生成に対する、CNS常在性のミクログリアの機能的関与に着目して研究を進めた。

方法

1. EAEマウスのCNSから単離した抗原提示細胞 (以下APCsと表記;B細胞とそれ以外の細胞分画の2群) を、未処理マウスの脾臓由来CD4陽性T細胞と共培養し、Eomesの発現誘導をフローサイトメーターを用いて解析した。
2. EAE誘導後の異なる時期にCNSから分離したAPCsを用いて、Gene Chipによる網羅的遺伝子発現プロファイル解析を行った。
3. *In vitro*の培養系を用いて、Th細胞のEomes発現に対するプロラクチン (PRL) の効果を検証し、PRLシグナル阻害剤 (プロモクリプチン ;BRCあるいは転写因子Zbtb20に特異的なsiRNA) の投与により、EAE病態形成におけるPRLの機能を検証した。
4. 非下垂体性PRLの産生に関わる炎症性サイトカインを網羅的に探索し、同時にEAEマウス脳脊髄液中のこれらサイトカインの濃度を定量した。
5. マウスに抗I型インターフェロン受容体抗体 (抗IFN α/β R抗体) を投与することにより、後期EAEの病態形成におけるI型インターフェロン (IFN-I) の役割を検証し、併せてその産生細胞の探索を行った。シングルセル解析を行い、慢性炎症下におけるミクログリアの不均質性の解析を進めた。

結果

慢性の神経炎症環境下において、CNS APCsは異所性のPRL産生能を獲得し、潜在的な細胞障害活性を有するEomes陽性Th細胞の生成を誘導した。CNS内APCsによる非下垂体性のPRL産生は、転写因子Zbtb20依存性に誘導された。Zbtb20-PRL経路の阻害により、Eomes陽性Th細胞の生成抑制を伴って、後期EAE病態が顕著に軽快した。

IFN-Iを含む複数の炎症性サイトカインが、CNS内APCsの異所性のPRL産生誘導能を示したが、このうちIFN-Iは脳実質のみで検出され脳脊髄液中には認められなかった。ミクログリアがIFN-Iの主要な産生細胞であることが示され、また抗IFN α/β R抗体の投与により、CNS内へのEomes陽性Th細胞の集積の減少とともに、慢性のEAE病態が有意に改善した。シングルセル解析の結果、慢性病態下のミクログリアは機能的に極めて多様な状態の細胞群からなることが分かり、IFN-Iシグナルの痕跡を示すミクログリアは、その中で一定の割合を占める細胞群であった。最後に、*in vivo*でのミクログリアの活性化を抑制することにより、Eomes陽性Th細胞の減少を伴って、慢性病態の顕著な改善が得られた。

考察

慢性病態を伴う様々な自己免疫疾患において、PRLの産生増加は繰り返し報告されてきている現象であり、種々の免疫細胞がPRL産性能を有することも示されてきている [2]。しかしながら、末梢血中で全身性に増加するPRLは下垂体由来と信じられて

おり、CNSの自己免疫疾患に伴う応答に対する非下垂体性のPRLの影響は、長い間耳目を集めることはなかった。今回の私たちの結果から、CNSに分布するAPCsが産生する非下垂体性のPRLが、病態の促進に関わるEomes陽性Th細胞の生成に必須の役割を果たすことが初めて明らかとなった。細胞障害性のEomes陽性Th細胞が関与する後期EAEは、SPMSにおける緩徐進行性の神経変性病態と共通の機序による可能性が示されていることから [3]、持続する非下垂体性PRL分泌を阻害することにより、SPMSの新しい治療的介入法の開発が可能となるかもしれない。さらに私たちの結果から、ミクログリア由来のIFN-IからCNS APCsによる異所性のPRL産生、さらにその後のEomes陽性Th細胞の生成に至る、未知の経路の存在が明らかとなった。IFN-Iの一つであるIFN- β は、MSの再発抑制を目的として臨床的に処方されるが、一方で制御が外れた非ウイルス性のIFN-Iの持続的産生は、持続的かつ全身性のIFN-I過剰産生を伴い、単一遺伝子変異に因る極めて稀な疾患であるインターフェロノパチーで共通して認められる所見である。これは、区画化されたCNSで生じる疾患関連ミクログリアの持続的な活性化に起因する、孤発性のインターフェロノパチー様の症状が、神経炎症で広く生じている可能性を示唆している。一連の結果から、相互に依存するEomes陽性Th細胞、PRL産生性APCsと疾患関連ミクログリアの三つ組が、SPMSにおける進行性の神経変性病態において、極めて重要な役割を果たしている可能性が高いと考えられる。

今後の予定

私たちは現在、CNSにおける上記の病態関連細胞の三つ組（Eomes陽性Th細胞、PRL産生性APCs、疾患関連ミクログリア）の時空間的な機能解析として、以下の3つの実験を予定している。1) 最先端技術であるシングルセル解析を用いてミクログリアの多様性解析を進めることで、IFN-Iを産生しCNS APCsのPRL産生を促進する病態関連サブセットの同定を進める。2) マウス全脳サンプルのマルチビューイメージングを用いて、病態の進行に伴うミクログリアの動的分布と機能的な活性を明らかにする。3) CNS内でそれぞれIFN-I過剰産生または産生抑制の表現形を取る遺伝子改変マウスを用いて、ミクログリア由来のIFN-IによるEomes陽性Th細胞の生成促進機序を解析する。

要旨

本研究では、慢性の神経炎症環境下にCNSに浸潤したAPCsが、異所性のPRL産生能獲得を通じて、Eomes陽性Th細胞の生成を促進することを明らかにした。さらに、ミクログリア由来のIFN-Iが、慢性の神経炎症環境下でこの過程に中心的な役割を果たすことが明らかとなり、これは進行性の中樞神経疾患に対する新しい治療法開発につながる事が期待される。私たちの研究により、Eomes陽性Th細胞、PRL産生性APCsと疾患関連ミクログリアの三つ組が、SPMSの進行性の神経変性病態に極めて重要な役割を果たすことが明らかとなった。

共同研究者

大木 伸司

山村 隆

ベン・レイバニー

参考文献

1. Raveney BJ, Oki S, et al. Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation. *Nat Commun.* 6: 8437 (2015).
2. Orbach H, and Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 6 (8): 537-42 (2007).
3. Zhang C, Raveney BJE, et al. Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116 (42): 21131-21139 (2019).
4. Crow YJ, and Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 15 (7): 429-40 (2015).

【緒言】

多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) は脳や脊髄の各所に炎症性の病変が形成される神経性の自己免疫疾患である [1]。中枢神経系の自己抗原を認識する免疫系細胞が脳や脊髄で炎症を引き起こす。この炎症により、髄鞘の脱落 (脱髄) や軸索変性が誘導されて四肢の麻痺や視覚障害などの神経症状を呈する。MS には病型が複数あり、再発と寛解を繰り返す再発寛解型に対してはインターフェロン β やフィンゴリモドといった免疫抑制剤が一定の治療効果を挙げている。一方、再発寛解型 MS 患者の 50 ~ 70% は慢性化し、進行性の症状を辿る二次進行型 MS を発症する [2]。二次進行型 MS に対しては現在、有効な治療法は確立されておらず、詳細な病態解明や治療法の開発が求められている。

MS は末梢の免疫系細胞が中枢神経系に浸潤し、中に存在する神経系の細胞とネットワークを作って病態を形成させる。中でも、ミクログリアと呼ばれる中枢神経系に常在する免疫系細胞は浸潤した末梢の免疫系細胞と相互関連して MS の病態に関わる。しかし、二次進行型 MS におけるミクログリアの役割は十分解明されていない。本研究では、二次進行型 MS のモデルマウスを用いて、二次進行型 MS の進行期におけるミクログリアの役割を明らかにすることを目的に研究を行った。

【方法】

二次進行型 MS のモデルマウスとして、NOD/ShiJcl マウスに対して自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis : EAE) を誘導したモデル (NOD-EAE) を用いた。NOD/ShiJcl マウス (10 週齢のメス: 日本クレア) に対し、150 μ g の MOG ペプチド (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK: Sigma Genosys) と 600 μ g の結核菌の死菌を含んだフロイントの不完全アジュバントを混合させたエマルジョンをマウスの脇腹に皮下投与した。投与当日と 2 日後に 200ng の百日咳毒素を静脈内投与した。二次進行期におけるミクログリアの機能を解明するため、NOD-EAE マウスに対し、ミクログリアを死滅させる薬剤として知られる PLX3397 を投与した [3]。EAE 誘導 20 日目から PLX3397 (0.029%、Research Diet) を含んだ餌を給餌し、40 日間に亘って病態スコアを観察した。病態スコアは、1: 尾の完全下垂 2: 歩行障害 3: 後肢の完全脱力 4: 部分的な前肢麻痺 5: 前肢後肢の麻痺 6: 死亡 という基準で評価した。

EAE 誘導 30 日後、脾臓と脊髄を採取してフローサイトメトリーによる免疫系細胞の解析を行った。脊髄は Collagenase D (1mg/mL) の処理により単一細胞に分散させ、30%/70% Percoll のグラジエント処理により免疫系細胞を単離した。脾臓および脊髄の免疫系細胞は anti-CD4、anti-CD8a、anti-B220、anti-CD45、anti-Ly-6G、anti-CD11b 抗体で染色し、FACS Verse (BD) により解析した。EAE 誘導 40 日後、EAE マウスから脊髄を採取して組織学的解析を行った。4% パラホルムアルデヒド

(PFA) で灌流固定し、脊髄を 30% スクロースで置換後に薄切してヘマトキシリン・エオシン (HE) 染色を行った。

【結果】

EAE 誘導から 40 日間に亘って EAE の病態スコアを観察した。その結果、PLX3397 を投与した NOD-EAE では病態の進行が促進され、生存率が有意に減少する結果が得られた。組織学的解析の結果、脊髄に浸潤する免疫系細胞の数が増加しているほか、脱髄や軸索変性が増悪していることが明らかになった。これらの結果は、ミクログリアが免疫系細胞の活性化あるいは浸潤を抑制させることで EAE の二次進行を制御していることが示唆される。

ミクログリアには血液脳関門のバリア機能を制御する機能があることが知られている [4]。ミクログリアが免疫系細胞の浸潤を制御している可能性を検証するため、NOD-EAE マウスに対して色素を投与して脊髄に漏出する色素の量を算出した。しかし、PLX3397 を投与しても漏出する色素の量に変化は観察されなかった。一方、ミクログリアが脊髄に浸潤した免疫系細胞の活性化を抑制している可能性を検証するため、NOD-EAE マウスの脊髄から免疫系細胞を採取し、増殖性やサブタイプを比較した。PLX3397 を投与した群から抽出した免疫系細胞は、増殖性が促進しているほか、制御性 T 細胞 (過剰な免疫反応を抑制させる免疫系細胞) の割合が有意に減少していた。この結果は、二次進行期のミクログリアには病原性をもつ免疫系細胞の活性化を抑制し、制御性 T 細胞への分化を促進させる機能があることが示唆される。

【考察】

本研究は、二次進行型 MS のモデルマウスである NOD-EAE マウスを用いてミクログリアの機能解析を行った。過去の EAE から、ミクログリアは炎症を増悪させる細胞であると考えられてきた [5、6]。しかし、このモデルは MS の初期炎症を模した EAE であり、二次進行型 MS とは異なる。過去の研究と合算して考えると、ミクログリアは急性期では炎症を増悪させる機能がある一方、二次進行期では T 細胞に作用して炎症を抑制させるという二面性を持つことが考えられる。ミクログリアが T 細胞の活性化を抑制させる分子メカニズムや急性期と二次進行期で形質を変化させるメカニズムは依然として不明であり、今後の研究課題である。ミクログリアの形質を変化させるメカニズムを解明することで、急性期や二次進行期のミクログリアをより効果的に T 細胞を抑制させる新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

【結論】

EAE の二次進行期において、ミクログリアは T 細胞の活性化を抑制するとともに制御性 T 細胞の分化を促進させることで二次進行を妨げる働きがあると考えられる。今後、ミクログリアが病態進行期に形質を変化させるメカニズムとミクログリアが T 細胞の活性化を抑制する分子メカニズムを解明していく。

【参考文献】

1. Trapp, B. D., Ransohoff, R. M., Fisher, E., and Rudick, R. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Relationship to neurological disability. *The Neuroscientist*, 1998. 5: 48-57.
2. Rovaris, M., et al., Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology*, 2006, 5: 343-354.
3. Elmore, M. R., et al., Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron*, 2014. 82: 380-397.
4. Haruwaka et al., Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun.*, 2019. 10: 5816.
5. Heppner et al., Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglia paralysis. *Nat. Med.*, 11: 146-152.
6. Moreno et al., Therapeutic depletion of monocyte-derived cells protects from long-term axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.*, 2016, 290: 36-46.

MS患者になって 癒シンガー(いやシンガー)

Keiko



こんにちは、多発性硬化症（MS）患者であり、シンガーの Keiko と申します。

プロシンガーとして約 20 年間活動をしております。なぜこの道を選ばれたのですか？ と、よく聞かれるのですが、私は幼い頃から勉強が苦手な子供でした。唯一の高得点が音楽だったのです。音楽に携わることや歌を歌うと人から褒めてもらえていたというのが、今現在の私につながっております。

さて、私が MS と診断がついたのは 2014 年の冬のことでした。2012 年に真っ直ぐ歩けなくなり、2014 年には黒目が斜視になりました。そこで初めて病名が「難病の MS」であることを知ったのです。病名が分かるまで約 2 年かかりました。

2014 年に MS と確定診断され、私は退院してからも記憶障害や長時間立ってステージをすることが難しい状況になり、歌手活動をやめざるを得ない岐路に立たされておりました。東京に来てからずっとお世話になっておりましたお店のオーナーに、その旨を伝えると「立ってステージができないのであれば、ステージに椅子を置いて歌えばいいじゃないの」と、そんな温かいお言葉を頂いたことがきっかけで今もステージに立てております。

出演を断られるお店もありましたが、私が座って歌うことによってお客様から怒られたり苦情を言われたことは一度もありませんでした。その代わりにだんだんと「なぜ、椅子に座っているの？」と聞かれるようになりました。ステージスタイルを変えて椅子を置き、また歌えていることや周りの方が暖かく見守ってくださっている状況に MS を隠す理由が自然と無くなっていき、お客様にも MS のことを話すようになりました。

MS 確定診断後、間もなくして「MS の疾患啓発動画」に出演させていただくことになりました。MS は認知の低い病気であることを改めて知るこの機会が、私の後の MS の啓蒙活動につながっていくのです。

自分が希少疾患の難病になった意味。MS になったけれども「声を使い歌を歌う」ということだけは以前と変わりなかったこと。もしかして歌の神様は「歌う声」を残してくれたのではないだろうか？ と、考えるようになりました。ならば、歌というツールで私を通して MS のことを知っていただけないだろうか？

病気を公にした時点で、病気の名前を自身で発信していくことは、私にとってそれほどハードルの高いものではありませんでした。そういう経緯で【多発性硬化症の歌】（作詞・作曲・歌：Keiko）を作りました。（YouTube で検索できます↓）

実はもう一つ、MS を通して私の人生を変える出来事がありました。それは、葛飾区の中学校へ訪問させていただいた時のことです。日本多発性硬化症協会（MS 協会）のご縁で MS 患者の一人として、またシンガーとして生徒さんたちにトークと歌を披露させていただきました。訪問後、PTA 会長より「子供たちが普段の何気ない生活が、いかに幸せであるかと改めて知る機会になったのではないかと思います」と暖かい御礼と共にそんな想いをいただきました。

誰かに必要とされていること、それが子供たちであること。
「ああそうか、私にもまだできることがあるのか」と、この訪問が私にとってマイナスからプラスのエネルギーに変わるきっかけとなったのでした。

そしてもう一つ、学校訪問させていただく中で次のような感情が芽生え始めるのです。

今、学校教育機関で「自己肯定感」の低い子供たちが増えていると知るようになります。

「必要とされて今ここにいる」

これは葛飾区の中学校でもお届けさせていただいた「世界で一番素敵な言葉」（作詞・作曲：安達充／歌：Keiko）という曲の中の歌詞の一部ですが、私が「あなたは必要とされているのだよ」と中学生の皆さんから教えていただいたように、その機会をくれた子供たちに「今度は私がバトンをつなげていきたい」と、そんな感情が芽生え始めたのです。

「世界で一番素敵な言葉」とは、何だと思えますか？ この歌の中での答えは、それは「あなたの名前」です。名前を好きになることで「自己肯定感が上がる」と、いわれているのだそうです。

今後の活動と致しましては、学校教育機関へ MS 患者でありシンガーとして訪問させていただきたいと思っております。こう思うようになったのも、MS になったからこそかもしれません。周りの人や出会えた皆様のお陰で今の私がありこの活動へとつながっております。

今、コロナ禍の中、お仕事が減っている状況ですが、ラジオ（コマラジ）のパーソナリティーとしても自宅からの録音でお届けさせていただいております。音楽で「元気と癒し」が届けられるようにこれからも頑張ってお参りたいと思います。

最後になりますが、このような機会をくださいました MS 協会の皆様、いつもお世話になっております皆様に心より感謝申し上げます。また皆様と元気にお目にかかれるときを楽しみにしております。ありがとうございました。

お知らせ

「2020年度(令和2年度)医学助成について」

認定NPO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160万円以内とし、件数については3件以内とします。
(ただし、金額および件数については、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。
令和2年4月1日現在で満39歳以下の方が対象になります。
(日本の大学、医療機関、研究所等に所属している方に限ります。国籍は問いません)
- 4) 応募方法
応募者は所定の申請書（日本語または英語）に必要な事項をPCで記入し、PDFファイルとして添付し、下記の事務局メールアドレス宛に送ってください。申請書はダウンロードしてご使用ください。

〒111-0042 東京都台東区寿4丁目1-2
認定NPO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
Fax 03 - 3842 - 0901
E-mail : jmssofc@gmail.com
申請書ダウンロード <http://www.jmss-s.jp/news/news200701-2.xls>
- 5) 申請受付期間
令和2年7月1日から8月31日までとします。
- 6) 審査方法および通知
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
令和2年10月中旬以後実施します。
- 8) 受賞者は年度末の発表会で研究成果の発表を行い、報告書を提出していただきます。

認定NPO法人日本多発性硬化症協会
事務局

2019年度(令和元年度) 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。

1. 寄付金 - 法人

くらしに、良いものを。

三栄コーポレーションは真に優れた生活用品を提供します。「健康と環境」をテーマに健やかで潤いのあるくらしを創造します。

- 主な取扱ブランド: BIRKENSTOCK、Kipling、Villeroy & Boch、mod's hair、Vitantonio
- 主なOEM取引先: 榎良品計画様

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
<https://www.sanyaicorp.com>

深く思いやる。人生を変える。

バイオジェンは、最先端の科学と医薬品研究を通じ、深刻な神経疾患、自己免疫疾患、希少疾患領域における革新的な治療薬を創薬開発し、世界中の患者さんにお届けしています。そして、変化をもたらすことに情熱を注いでいます。

バイオジェン・ジャパン株式会社
www.biogen.co.jp

Biogen

CA-JPN-0009(1)
 2016年6月作成

THE KAITEKI COMPANY
 三菱ケミカルホールディングスグループ



目の前のあなたのために。世界のみんなのために。

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、国際創薬企業へ。

田辺三菱製薬
<http://www.mt-pharma.co.jp>



BAYER

より良い明日へ

患者さんとそのご家族の「満たされない願い」に応えるため、革新的な新薬をいち早くお届けすることが私たちの使命です。医薬品の開発を通じて人々のクオリティ・オブ・ライフの向上に貢献していきます。

バイエル薬品株式会社 <https://byl.bayer.co.jp/>

Science for a better life

L/P.MKT.10.2018.1803

Ⓜ考よう! 未来の地球

みんなで出来ることがある

CO₂削減

冷暖房費**45%削減!** 当社実験

熱中症対策 温度効果**5℃以上!**

これからの暑さ対策の遮熱材 **Keep thermo** 輻射熱 **97% カット!**
 キーパーモウォールWall

建材営業部 環境ソリューション課

株式会社 サンユー印刷
 〒959-1104 新潟県三条市東光寺3689-1
TEL 0256-64-7785 FAX 0256-64-7764
 (Email) kenzai-niigata@sunyou-pmp.co.jp (URL) <http://www.sunyou-pmp.co.jp>



がんではない。ひとりをみつめるのだ。

すべての薬剤は患者さんのために

中外製薬
 ロシュグループ



hvc
human health care

患者様の
想いを見つめて、
薬は生まれる。

ヒューマン・ヘルスケア企業

エーザイ



新しい発想で医療に貢献します

NOVARTIS ノバルティス ファーマ株式会社
<http://www.novartis.co.jp/>

2. 寄付金 ー 法人

3万円以上： 株式会社ケー・ジー・マーク
西部ガス株式会社
武田薬品工業株式会社
第30回日本神経免疫学会学術集会 会長

3. 寄付金 ー 個人 (あいうえお順)

3万円以上：

和泉 武久 堀井 功 和泉 慶男 水谷 裕之 宇津野和俊 鈴木 基晴 田平 武 藤原 一男

3万円未満：

秋場 寛子	石川 桂子	磯部 紀子	宇津野嘉彦	岡田 親	金子 昌男	狩野 光昭	呉屋 淑江	後藤 幸保	近藤 豊	佐藤和貴郎	柴田 涉	城之尾辰美	田杭由美子	寺本 将憲	中島 莊次	中益 敏郎	二井 裕子	萩原 順子	樋口としゑ	堀井 共之	水上 洋	美原 健一	村瀬 司	山口 訓久	山本 剛嗣	渡辺 泰子	新井 三郎	石川 義一	糸山 泰人	江畑 英子	荻原 雄一	金子 昌裕	河内 泉	黒岩 義之	小林 敬幸	斎藤恵美子	佐野 雅彦	清水 誠二	瀬戸 良基	田付 景之	東海林輝行	中田 茂樹	仲村 治紀	新野 正明	畑 明	廣瀬 晃	松浦 均	水越 雅己	宮下 素直	森 茂一	山田 潤	横田 陽介	匿名 (1名)	新井 秀夫	石黒 明博	今井 靖容	大塚 文雄	隠地 勝利	梶嶋 武利	河原井敬一	畔柳 政典	小林 和民	坂本 愛子	佐野 好裕	清水 輝夫	高島 良平	田山 敬一	富重 正蔵	中辻 裕司	中村 正江	西垣 隆夫	春山 恵吾	深澤 俊行	松城 功	水谷 圭介	宮島 勤	森 昌彦	山田 純子	吉川 弘明	有田 祐一	石黒健太郎	今堀 重彦	大野久美子	加賀谷達之助	釜井 哲郎	菊池 華子	鯉田 一司	小柳 陽子	佐護多恵子	佐橋 将人	清水 実穂	高橋 和也	千葉 貴志	豊田寿太郎	中西 正治	中村雄二郎	西垣 典昭	樋笠 裕介	福留 葉子	松田 順栄	水谷 信江	宮田 正之	森田 賢三	山田 伸子	米田 良浩	池田 逸夫	石塚 利行	岩下五十一	大橋 高志	金子 錦吾	神前 久美	木村 慎吾	上瀧 準也	近藤千枝子	佐藤 健三	澤田千鶴子	清水 優子	高橋 鶴雄	坪川恵美子	内藤 恒雄	中原 仁	永山 智士	沼田 純一	樋口 功	福原 智成	丸尾 清治	水谷 洋介	三好 幸彦	安川 達雄	山本 勇	米田るり子	池田 舞	井下 利明	宇津野隆元	大矢 一貴	金子高一郎	辛嶋 伸生	倉田 靖子	小平 敏之	近藤 裕子	佐藤 陽子	柴田浩一郎	首藤都雅子	高橋 哲也	出口 彰宏	中川 繁樹	長堀 守弘	那谷 京子	根石 朗	樋口慎一郎	細貝 和雄	政所健次郎	箕輪 達夫	村瀬 巖子	山口 朗	山本 悟	米山 一雄	(以 上)
-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----	------	------	-------	-------	------	------	-------	---------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------	------	------	-------	-------

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 決算報告書

2019年度 活動計算書

2019年4月1日～2020年3月31日

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 認定特定非営利活動に係る事業の会計 (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		
- 法人	400,000	
受取会費計		400,000
受取寄付金		
受取寄付金		
- 寄付金 一般個人	1,453,870	
- 寄付金 役員	223,000	
- 寄付金 法人	3,275,000	
受取寄付金計		4,951,870
事業収益		
国際的情報交換事業収益	2,822,000	
事業収益計		2,822,000
その他収益		
受取利息	47	
その他収益計		47
経常収益合計		8,173,917
(2) 経常費用		
事業費		
■MSに関する研究、調査の助成事業計		1,621,650
■MSに関する国際的情報交換事業計		3,182,903
■MS患者の福祉に関する事業及び助成事業計		113,032
■MSに関する公衆教育及び啓蒙活動事業計		1,096,436
■MSに関する刊行物発行事業計		311,040
事業費計		6,325,061
管理費		
給料手当	672,000	
法定福利費	3,820	
旅費交通費	236,927	
消耗品費	7,453	
支払地代家賃	120,000	
支払手数料	34,472	
租税公課	600	
管理費計		1,075,272
経常費用合計		7,400,333
当期経常増減額		773,584
2. 経常外増減の部		
(1) 経常外収益		
経常外収益合計		—
(2) 経常外費用		
経常外費用合計		—
当期経常外増減額		—
税引前当期正味財産増減額		773,584
当期正味財産増減額		773,584
前期繰越正味財産額		5,399,431
次期繰越正味財産額		6,173,015

2019年度 貸借対照表

2020年3月31日現在

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 認定特定非営利活動に係る事業の会計 (円)

資 産 の 部		負 債 の 部	
流動資産		流動負債	
普通預金	2,999,616	未払金	100,317
郵便振替口座	773,716	流動負債合計	100,317
流動資産合計	3,773,332	固定負債	
固定資産		固定負債合計	-
医学助成基金預金	2,500,000	負債合計	100,317
固定資産合計	2,500,000	正味財産の部	
		前期繰越正味財産額	5,399,431
		当期正味財産増減額	773,584
		正味財産合計	6,173,015
資産合計	6,273,332	負債及び正味財産合計	6,273,332

2019年度 財産目録

2020年3月31日現在

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 認定特定非営利活動に係る事業の会計 (円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金	2,999,616		
-- 三菱 UFJ 銀行 NO1	2,999,604		
-- 三菱 UFJ 銀行医学助成基金預金	12		
郵便振替口座	773,716		
-- 浅草	773,716		
流動資産合計		3,773,332	
固定資産			
医学助成基金預金	2,500,000		
固定資産合計		2,500,000	
資産合計			6,273,332
負債の部			
流動負債			
未払金	100,317		
-- 三栄コーポ	21,085		
-- 中島	24,792		
-- その他	54,440		
流動負債合計		100,317	
固定負債	-		
固定負債合計		-	
負債合計			100,317
正味財産合計			6,173,015

各位

寄附のお願い



認定NPO法人日本多発性硬化症協会（略称日本MS協会）は昭和52年に任意団体として設立され、その後NPO法人となり、さらに平成29年7月に「認定NPO法人」として認可を受け、現在に至っております。当協会は小さな団体ではありますが、設立以来43年にわたり皆様のご理解とご支援に支えられ、日本においてMS研究の若手医学者への支援と患者会への援助、MSの啓蒙活動、国際的にはロンドンに本部がある多発性硬化症国際連合のメンバーとして医学情報の収集、交換や国際交流などを行ってまいりました。

多発性硬化症は世界で300万人以上、国内に約2万人（類似の症状を示す視神経脊髄炎を含む）の患者さんがこの不治の病に罹り苦しんでおられます。この病気の特徴として男性より女性の方が罹患することが多く、何らかの理由によって自己免疫が脳の中樞神経を攻撃することにより、運動麻痺、歩行障害、視力障害などを引き起こす病気で、一度この病気に罹患すると対症療法にたよる道しかない難病です。

私共日本MS協会はこの難病の撲滅を目指し日々活動しておりますが、その活動資金は専ら善意の方々のご寄附により賄っております。是非、私共の活動をご理解いただき、ご支援賜りますよう切にお願い申し上げます。金額はいくらでも構いません。ご寄附いただける方は同封いたしました払込取扱票をご利用いただき、下記の「ゆうちょ銀行」口座にお振り込みいただければ幸いに存じます。尚、皆様方からのご寄附につきましては、認定NPO法人等寄附金特別控除の規程により所得税控除の適用が受けられます。詳細は国税庁ホームページ「認定NPO法人等寄附金特別控除」の項をご参照ください。何卒よろしくごお願い申し上げます。（<https://www.nta.go.jp/taxes/shiraberu/taxanswer/shotoku/1263.htm>）

記

＝ 振込先口座 ＝

全国郵便局（ゆうちょ銀行）

口座記号： 00180-1

口座番号： 360428

店名： 019

預金種目： 当座預金



他の金融機関から郵便局にお振り込みされる際には、上記店名と当座預金をご記入ください。

郵便局でお振り込みされる場合は、同封の振込用紙をご利用ください。

以上

あ と が き

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事 兼 事務局長 中島 莊次

新型コロナウイルスのお見舞い申し上げます。1日も早い終息を衷心よりお祈り申し上げます。また、過日の九州をはじめとする日本各地における記録的な豪雨による甚大な被害に心からお見舞い申し上げます。被災地の1日も早い復旧・復興をお祈り申し上げます。

先日、MS患者のお一人様とお会いする機会がございました。その方は、『コロナウイルスが世界的流行を見せ、三密を避けることが新しい常識となりました。MS/NMOの患者活動も影響を受けています。オンライン化された患者交流会やMSの映画紹介イベントに参加した感想です。この形態は患者の安心・安全への欲求に応えてくれると感じました。開催地が遠いため参加できない患者も気軽に自宅から参加でき、患者の孤立化を防ぐこともできます。今後は増えていくのではないのでしょうか。』と、熱っぽく語っておられました。

皆様、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくごお願い申し上げます。