



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.38
2015.7

〒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.
38

目 次

1. ご挨拶	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. 2014年度活動概況報告	事 務 局 …… 3
4. 市民公開講演会挨拶	全国 MS 友の会 会長 嶺 岸 禮 三 …… 5
5. ご挨拶	監事 西 垣 隆 夫 …… 6 (三栄コーポレーション 顧問)
6. 日本多発性硬化症協会 第4回市民公開講演会	東北大学大学院 藤 原 一 男 …… 7
7. 研究発表 「多発性硬化症を抑える腸のリンパ球」	国立精神・神経医療研究センター 門 脇 淳 …… 9
8. 研究発表 「多発性硬化症関連ケモカインが炎症細胞の血管外浸潤に及ぼす影響について」	山口大学大学院 竹 下 幸 男 …… 13
~~~~~	
9. 「2015年度（平成27年度）研究助成について」のお知らせ	事 務 局 …… 17
~~~~~	
10. 日本 MS 協会「役員名」「名誉会員」「事務局」	事 務 局 …… 18
11. 医学顧問団	… 19
12. 2014年度 寄付者一覧 【法人・個人】	… 22
13. 2014年度 決算報告書	… 25
~~~~~	
14. あとがき	事 務 局 …… 27

ご 挨 拶

病気が制圧される日まで、一緒に頑張ろう

特定非営利活動法人 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)

去る3月にはフランス人のMS患者とそれを支えるボランティア計6名が世界にMSの理解と支援を求めて世界一周の自転車キャラバン「L'Odyssée de l'Espoir」を組織し、世界一周の途上、日本をも訪ね各地を歴訪しました。MS患者でもこのような過酷なイベントに参加できることを示し、世界のMS患者との連携を果たしたのです。

名古屋に見えたときは私の大学の留学生用の宿泊施設に三泊、マスメディアや県知事への表敬訪問をセットし、社会にMSの理解と支援を求める初期の目的を果たしました。われわれとの交流も当地のマスメディアに報道され、MS患者やその家族を勇気づけました。

東京や各地でも患者や家族との交流会が持たれ、わが国のMS患者も決して孤立していないことを意識されたと思います。わが国のMSは欧米に比べれば頻度は低いのですが、患者の持つ苦痛と悩みは世界共通です。

わが国には1971年に発足したユニークな難病対策があり、MSはその発足第一号に指定され、長い間、全国の研究班が大きな研究を挙げてきました。私もかつて本研究班の班長をお引き受けしていましたが、病態のかかなりの部分が判ってきており、また幾つかの治療法も開発されました。現在も患者さんの期待を背に全国の専門家が営々として研究を進めていますので、そう遠くない将来MSは必ず解明され、制圧されると信じています。原因のない病気はあり得ず、その原因もいつかは必ず判明し治療、予防が可能となります。

世界中の患者さん、その家族はそれぞれ同じ悩みをもって解明される日を目指して頑張っています。決して孤立している訳ではありません。世界中に同じ悩みをもつ友人が多数おり、支援する多くの人々がいると思えば勇気が湧いてくるでしょう。

患者さんを支援する立場のわれわれも同じです。国際MS協会とも、患者さんや家族の方とも連携して一日も早い制圧を目指して一緒に頑張りましょう。

医学顧問団からのご挨拶

～ MS 治療薬開発にまつわるほろ苦い思い出～

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 糸 山 泰 人

(国際医療福祉大学 副学長)

今年 は 1972 年 から 続いていた 難病 対策 が 大きく 改革 されて、「難病の患者に対する医療等に関する法律」として施行される初年度になります。要綱から法制化されたことで、今後は難病の調査研究の推進や、公平かつ安定的な医療費助成の制度が順調に進んでいくものと期待しています。

神経難病の代表的疾患である多発性硬化症（MS）の治療はこの 20 年の間に格段に進歩し、他の多くの難病治療の理想的モデルになっていると言っても良いでしょう。しかし、1990 年中頃までは MS の再発を抑制する薬は皆無であり、患者さんは治療薬のない難病の苦しみを味わっていました。現在はインターフェロン β 、フィンゴリモド、タイサブリ等が導入され、患者さんによってそれぞれの薬を使い分けられる時代になりました。また治療も、単に再発を抑えるに留まらず、長期予後や QOL の充実を求める方向に向かっています。

更に次から次へと新たな薬剤の開発の動きもありますが、そうしたなかで私はいつも思い出す薬剤開発に関するほろ苦い思い出があります。それは 1990 年頃のことです。多くの治験が「全般改善」などの旧態依然とした薬効評価がなされていた時期に、製薬メーカー T 社の M 剤に関して MS 治療薬の可能性の検証をランダム化比較試験（RCT）でやろうという企画が持ち上がりました。この治験は当時の常識から考えると色々な面が斬新でした。RCT であること、臨床評価を再発回数や EDSS などで客観化したこと、また治験責任者が大御所の先生方ではなく、新進気鋭の医師達であったこと等々でありました。予想に違わずその治験の運用においては数多くの困難と抵抗に遭い、最終的には「有効性は証明できず」に終わりました。新規の治験に不屈の情熱を傾けていた T 社開発担当の F さん共々大いに失望したものでしたが、実はこの RCT 失敗の経験とノウハウが日本初の MS 治療薬インターフェロン β の日本導入の大事な基盤になったものと思っています。私の思い出はそうした一例に過ぎないかもしれませんが、新薬の誕生には、このような多くの陰の努力がなされているものと思います。これからも更なる新薬が MS 分野に導入されることを祈っています。

2014年度活動概況報告

本年度 NPO 法人日本多発性硬化症協会（略称 日本 MS 協会）の最初の行事として毎年 5 月の最終水曜日に世界的に広く行われる WORLD MS DAY（2014 年は 5 月 28 日）に合わせ 5 月 25 日（日曜日）午前 11 時より東京浅草の吾妻橋近くの交差点を中心に、MS 啓蒙のため 5,000 枚のチラシとボールペンの配布活動を行いました。

当日は曇り空の下、東京スカイツリーと浅草寺への観光客は想像を超す雑踏の中、総勢 20 名のボランティアが全員ショッキングピンク色のキャンペーン用 T シャツに身を包み、約 1 時間半をかけ、全チラシの配布を完了しました。

チラシを受け取られた方の中には、今までまったく知らなかったと言われる方、もっとメディアを通じて周知した方が良い、と言われる方、どんな病気が熱心に尋ねられる方などもおられ、大変有意義なキャンペーン活動になったと実感しております。（以下写真）



6 月 28 日には NPO として第 2 回通常総会を三栄コーポレーションの大会議室で行い、2014 年度の活動報告 2015 年度の事業計画などを決議いたしました。

6 月末には第 37 号ニュースレターも 1,200 部発刊、神経内科を持つ全国の病院、医療機関、MS 治療薬を取り扱う製薬会社、MS 医学顧問団などに配布をいたしております。

ニュースレターにも掲載いたしておりますが、7 月に入りまして MS に関する基礎研究または臨床研究に対する 2014 年度の医学助成の応募を行い、応募者の中から、厳正な審査を経て、門脇 淳先生（国立精神・神経医療研究センター）と竹下幸男先生（山口大学神経内科学）のお二人に助成金を支給することに決定いたしました。

研究内容については本誌 9 頁から 16 頁に掲載し、またお二人には 2015 年 3 月の講演会の席で表彰式ならび受賞講演をご披露していただきました。（後述）

2015 年 3 月 18 日に、フランス NPO 法人「オデッセイ・デ・エスポワール」の 6 名が彼らの自転車世界一周の途中、日本に立ち寄りました。今回の彼らの世界一周は World Cycling Tour against MS（自転車世界一周ツアー ～MS への挑戦～）であり、24 年以上 MS を発症している Gerard さんと 5 名の青年の計 6 名のツアーです。1 年間で、5 大陸、23 カ国、総計で 15,000 キロ以上を自転車走行します。

世界中のMS患者との交流も行い親睦を深めています。またMS専門医からの最新医療情報も入手しています。日本では計19日間の滞在です。実は、彼らとは一昨年の春より連絡を取り始め、2014年5月ごろ日本に立ち寄ることが決定し、今回の訪日になりました。

2014年7月12日にフランスのベルギーとの国境に近いリール市を出発、ドイツ、チェコ、フィンランドなどのヨーロッパ大陸の国々を走り、カナダからナイアガラ滝、そして米国のニューヨーク州を超えてマンハッタンに入りました。そしてチリに、それからアンデス山脈を自転車で超え、アルゼンチンに。そこから南アフリカに移り、真夏のアフリカをライオン、シマウマ、ゾウを見ながらさっそうと走りました。次にオーストラリアに入り、メルボルンからシドニーへ。そしていよいよ日本へ。

日本でのファーストウェルカムは水谷副理事長宅にて行われました。かなり寒い日でしたが、BBQの御馳走をいただいた6名は元気に美味しく食事を楽しみ、そのお礼に早速彼らのテーマミュージックを、アコーディオン、ギター、バイオリンで演奏披露してくれました。東京でのイベント、浅草観光、桜見物、講演会は思い出に残る日々となりました。

3月21日はMS協会のメインイベントでもある第4回市民公開講演会を千代田区御茶ノ水のソラシティコンファレンスセンターにて行いました。講演会にも患者様やその家族や医療関係者を含め約100名の聴衆が集まりました。藤原一男先生の基調講演、その後、門脇 淳先生、竹下幸男先生の表彰式と受賞講演と続きました。今回の特別ゲストは前述しましたフランスからの6名でした。MSと戦っている患者団体です。MSを発症して24年以上になるGerardさんを彼の息子さんのYvanさんと彼の友人である4名（Benoit, Youen, Thomas, Nicolas）の計6名が自転車、タンデム自転車そして三輪車の走行をして世界を一周している途中、日本に寄ってくれたのです。彼らの不屈の精神は講演会に参加した皆様の強い後押しになり勇気を与えてくれたことは間違いありません。静岡自転車道走行、名古屋での様々なイベントを元気にこなし、奈良へ。1週間近く滞在した奈良では松本さん、石丸さん、宮城さん、東浦さんに大変お世話になっております。そして大阪では、全国多発性硬化症友の会の関西支部の方々との親睦会を行いました。非常に元気の出る会合になりましたことを嬉しく思います。この模様は毎日新聞大阪版4月8日（水）で掲載されました。そして日本を離れる日が来ました。4月5日彼らは元気に関西空港から次の訪問地であるトルコのイスタンブールに向かって旅立ちました。多くの素晴らしい思い出を残してくれて。メルシボク！

（以下写真が6名のフランスNPO法人の自転車ライダー達です。）



2015年7月

NPO 法人日本多発性硬化症協会事務局

市民公開講演会挨拶

全国多発性硬化症友の会
会 長 嶺 岸 禮 三

全国多発性硬化症友の会の嶺岸と申します。主催者であります日本多発性硬化症協会の皆様には、常日頃から温かいご支援を賜り厚く御礼申し上げます。

全国多発性硬化症友の会が設立されたのは、昭和 47 年（1972 年）、今から 43 年前のことです。のちに薬害と判明するスモン病が社会問題になり、原因が不明で治療法もない難病という言葉がクローズアップされ始めた時期でもありました。この年の前後にスモンを始め、ALS、パーキンソン病、筋無力症といった難病の患者会が相次いで設立され、私たちの会も結成されました。

多発性硬化症は欧米に多い病気で、当時の日本にはこの病気はないとされていました。寛解と憎悪を繰り返すこの病気は、肉体的、精神的、さらに経済的にも大きな負担を患者だけではなく家族にも強いという特質を持っています。そのため欧米各国にはこの病気の解明と患者支援を目的とした MS 協会という専門家や財界人を中心とした組織が作られていきました。その連合体が世界 MS 協会、当時はオーストリア、ウィーンに本部がありました。

この世界 MS 協会のメンバーに、神経内科の世界的権威九大の黒岩義五郎教授がおられました。黒岩先生は多発性硬化症が日本にも存在すると言われたお一人です。多発性硬化症という医師の間でさえ知られていないこの病気が新聞に掲載されるようになって、長い間病名さえつけられずにいた患者さんの中には、自分の病気はこれに違いないと確信する方もおられました。その中の一人に多発性硬化症友の会初代会長になる堀内勇一郎という青年がいました。堀内は黒岩先生に自分の病状を詳しく書いた手紙を出し、黒岩先生からあなたは多発性硬化症であるという手紙をもらいました。自分の病気がやっとわかったという安堵感と、この病気の深刻さを痛切に感じた堀内は、新聞紙上に患者会結成を呼びかける投書をしました。診断が極めて難しいことと、患者数が限られていることから投書に応じたのは全国から 3 名の患者だけでしたが、堀内を含め 4 名とソーシャルワーカー、看護師といった専門家やボランティアの援助を得て全国多発性硬化症友の会が誕生しました。したがって黒岩先生は日本 MS 協会の設立者のお一人だけではなく、友の会の生みの親でもあったわけです。

今、全国多発性硬化症友の会は 700 名の会員がいます。医療費の削減助成の問題や患者福祉の向上のための活動をしています。

多発性硬化症の原因究明や治療法の解明も当時に比べ大きく進歩しました。最近では iPS 細胞を使って ALS の治療薬が開発されたというニュースも耳にします。

日本 MS 協会医学顧問団の先生方の日々のご尽力に感謝するとともに、一日も早い多発性硬化症の完全解明と治療法の開発に期待を込めてあいさつの言葉とします。ありがとうございました。

ご 挨拶

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

監 事 西 垣 隆 夫

(株式会社三栄コーポレーション 顧問)

私は、日本多発性硬化症協会の運営をサポートしている企業の(株)三栄コーポレーションに勤務し、縁あって監事という役職を仰せつかり、本協会の活動に関わらせていただいております。

私が、多発性硬化症（以下 MS という）のセミナー等に参加していつも感じることは、MS という難病はこの病気の検査方法の難しさや、治療法においても決定的な方法もまだ確立しておらず、また治療による副作用、再発・寛解を繰り返しながら病状が経過するなどして、場合によっては視力障害や脊髄障害の症状も引き起こすなど、MS の症状はどこに病変ができるかによって千差万別であることに、驚かされることです。そして、この病気は英語の名（Multiple Sclerosis）の通り、病変が多発し、時には再発を繰り返すのが多発性硬化症（MS）の大きな特徴であり、特に再発予防の重要性がいわれております。また若年成人に発病することが最も多く、平均発病年齢は 30 歳前後といわれており、講演会場に若い患者の方を多く見かけます。このようなお話に接し、講演会場でこの病気の勉強をされている患者の方々の様子を見るにつけ、この病気の大変さを感じております。

しかし、日本では、いわゆる難病の中でも積極的に研究を推進する必要がある疾患について、調査研究が日々行われており、我々が協会の活動を通じて関わらせていただいている多発性硬化症も指定難病の一つとして、その原因究明と撲滅を目指すさまざまな取り組みが若手研究者も含めて積極的に行われております。私は、セミナー等で発表される新たな情報から、きっと近い将来、有効な対策が解明されると信じております。

今年度においても、多発性硬化症という難病を、本協会の様々な活動を通じて、多発性硬化症についての認知度の向上を高めたいと思っております。

今後とも、日本多発性硬化症協会へのご支援を賜りますよう、お願い申し上げます。

「2015 年度（平成 27 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 27 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 27 年 7 月 1 日から 8 月 31 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 27 年 10 月中旬以後実施します。

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
事務局

日本多発性硬化症協会 第4回市民公開講演会

(東京、2015年3月21日)

～多発性硬化症と視神経脊髄炎：基礎知識と最新情報～

東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座

藤 原 一 男

講演要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は主に神経線維を覆う鞘 (ミエリン) が炎症により破壊され、視神経、脳、脊髄などの中枢神経に時間的、空間的に多発する病変が生ずる疾患であり、近年我が国でも若い女性を中心に急速に増加している (13,000 人程度)。欧米と同様に高緯度地域でより症例数が多い (日本では南より北に多い)。ミエリンが破壊されることを脱髄といい、MS は炎症性脱髄疾患の代表である。MS の病態には、リンパ球、マクロファージなどの免疫細胞や抗体、補体、サイトカインなどの液性免疫が関与しており、ミエリンだけでなく、神経細胞 (ニューロン) も早期から障害される。MS の病因には免疫に関連した遺伝子と種々の環境因子 (ウイルス、喫煙、ビタミン D など) が関わっていると考えられている。

MS による脱髄が起こった神経線維では神経伝動が障害されるので力が入りにくい、感覚が鈍いなどの症状が出る。MS 患者では障害される部位により様々であり、視力や視野の障害、言葉がしゃべりにくい、ふらつき、脱力や感覚障害、排尿の問題などが多いが、認知機能の低下も少なくない。発症当初は、急性増悪を繰り返すことが多いが、その後に1年以上にわたりしだいに症状が増悪する慢性進行型に移行していくこともある。MS の診断には、MRI 所見を取り入れたマクドナルドの診断基準が国際的に用いられており、早期診断に役立っている。最近 MS の治療薬が次々に開発されており、我が国でも2種類のインターフェロンベータ (自己注射)、フィンゴリモド (内服薬) とナタリズマブ (月1回の点滴) が既に承認されているが、今後さらに利用可能な MS 治療薬が増える予定である。そして早期診断により病気が重症になる前にこれらの治療を開始して長期にわたり体調を維持していくことが望ましい。また痛み、しびれ、つばり、排尿障害、便秘等に対する対症療法も重要である。

一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) は以前は視神経脊髄型 MS と呼ばれていたが、NMO に特異な自己抗体 (アクアポリン 4 抗体) が発見されてから研究が大きく進み、MS とは異なり星のような形をしたアストロサイトという細胞が主に障害されることがわかってきた。我が国では現在 5,000 人前後の NMO の患者さんがいると推察される。重症の視神経炎 (視交叉と呼ばれる部位に病変ができると両眼同時に見えなくなる) や3椎体以上に及ぶ長い脊髄病変などと共にアクアポリン 4 抗体の検出が診断に重要であるが、脳病変 (例えばしゃっくりや嘔吐を引き起こす延髄病変など) もまれではない。そのため、最近はこの疾患の全体像を表わす病名として NMO スペクトル疾患 (NMO spectrum disorders, NMOSD) が用いられるようになり、ごく最近発表された新たな国際的な診断基

準でもこの NMOSD という病名を統一的に用いることになった。

NMO の治療は、急性期にはステロイドパルス療法、さらに血漿交換療法が行われ、再発予防には種々の免疫抑制剤が投与される。治療において一つ重要な点は、上記の我が国で承認されている MS の治療薬はいずれも NMO の再発を増加させたり、より重症の再発を起こしうる。すなわちそれらの MS 治療薬により NMO の病態が増悪すると考えられる。したがって発症早期に NMO と MS を鑑別することが必要である。

また臨床的には NMO であるがアクアポリン 4 抗体が陰性の症例もあり（10 ～ 30% 程度）、その中に最近ミエリンの構成タンパクであるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク（myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG、モグと発音する）に対する自己抗体が陽性の症例がみつき、その疾患としての臨床や画像の特徴や経過が明らかになりつつある。

日本多発性硬化症協会をはじめ様々な組織の活動やマスコミでの報道などにより MS、NMO 共に我が国でも社会的認知度は高まってきているが、これらの疾患の経験の豊富な専門医を積極的に受診して正しい診断や治療方針について検討することが望ましい。

多発性硬化症を抑える腸のリンパ球

国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部

門 脇 淳

【緒 言】

多発性硬化症（Multiple sclerosis : MS）は、中枢神経ミエリンに対する自己免疫疾患であり、遺伝的素因と環境因子が複合的に発症に関与すると考えられている¹。MS はかつては西欧と比べて日本では非常に少ない疾患であったが、近年日本における MS 患者特定疾患受給者数は急増している。同様に日本で急増している免疫疾患として、炎症性腸疾患があり、日本人の食習慣の変化による腸内細菌・腸管免疫系の変化が原因と推定されている。最近の研究で腸内細菌異常（dysbiosis）は、腸疾患にとどまらず、MS や関節リウマチ、I 型糖尿病など腸管外の様々な免疫性疾患の引き金になる可能性が示唆されてきている。日本における MS 増加も腸内細菌の変化が重要な要因である可能性がある。

MS の動物モデルである、実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE）のこれまでの知見からも、リンパ球の一種である T 細胞が MS の病態形成の中心を担うことは間違いない^{2,3}。T 細胞には、病気を促進する‘炎症性 T 細胞’とそれを抑える‘制御性 T 細胞’に大別でき、通常これらのバランスが保たれているため MS を発症しないが、腸内細菌の変化によりこのバランスが崩れることが MS 発症要因の一つかもしれない。腸には 100 兆個もの腸内細菌が常在しており、それにより誘導されている腸管免疫系は末梢のリンパ球の約半数が集簇する巨大な免疫系である。この巨大な腸管免疫系において、特に腸管 T 細胞が腸管外の自己免疫疾患の発症・病態の制御に重要であるという可能性が示唆されている⁴。例えば、腸内細菌が存在しない無菌マウスでは、腸管の‘TH17’と呼ばれる炎症性 T 細胞のサブセットは減少しており、EAE の発症が抑制されるが、腸内細菌を移植すると腸管の TH17 が誘導され、EAE の発症が回復する⁵。また私達の研究室ではマウスに抗生物質を経口投与し、腸内細菌を変化させることで腸管の TH17 が減少し、それに伴い EAE 病態が改善することを見出している⁶。

私達は腸管 T 細胞の MS との関連を主に EAE モデルを使用して研究を行った。豊富な腸内細菌や食事由来の抗原によって、腸管 T 細胞は多様なレパートリーを形成している。MS は前述のように T 細胞、特にミエリン抗原反応性の T 細胞によって惹起されるため、我々は腸内抗原とミエリン抗原の交叉性によって腸管免疫系に誘導される‘ミエリン抗原反応性の腸管 T 細胞’が MS 病態を形成する大きな役割を果たしているのではないかと考えた。

腸管ミエリン反応性 T 細胞の MS への影響を調べるため以下の研究を行った。

【対象・方法】

全身の T 細胞が中枢神経ミエリン抗原の一つであるミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン (MOG) に反応するマウスである、MOG 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウス (2D2 マウス)⁷ を使用し、腸管 T 細胞の表現型及び EAE への影響を調べた。マウス実験、細胞培養系を用い、フローサイトメトリーによる解析や分子生物学的手法などを用いて研究を行った。

【結 果】

- 2D2 マウス小腸上皮内には多くのミエリン抗原反応性の上皮内 T リンパ球 (intraepithelial T-lymphocytes ; IEL) が存在しており、‘induced (末梢誘導性) IEL’ と ‘natural (胸腺誘導性) IEL’ と呼ばれる二つの異なる表現型、機能を持った T 細胞集団が存在することを見出した。
- 野生型マウスに 2D2 マウス腸 IEL を細胞移入 (腹腔内注射) した後に MOG で EAE を誘導すると、上記腸管 IEL の分画の中で CD4+ ‘induced IEL’ が中枢神経系に浸潤し、免疫制御分子の一つである LAG-3 を発現して炎症を抑制した。LAG-3 分子を細胞移入と同時に阻害すると EAE の抑制が起こらなかった。
- CD4+ ‘induced IEL’ は、培養系で LAG-3、CTLA-4、TGF- β によって T 細胞の増殖を抑制することが分かった。

【考 察】

腸管上皮内リンパ球は、二つのサブタイプに大別されることが分かっている。一つは ‘induced IEL’、もう一つは ‘natural IEL’ と呼ばれるフェノタイプである⁸。‘natural IEL’ は、胸腺の自己抗原によって誘導される一方、‘induced IEL’ は、末梢抗原によって誘導され、腸内環境の影響を受けると考えられる。

CD4+ ‘induced IEL’ (以下、制御性 IEL) は、最も一般的な制御性 T 細胞が発現している Foxp3 という転写因子を発現していない。また Tr1 細胞と呼ばれる制御性細胞のように、免疫抑制性のサイトカインである IL-10 産生が抑制能の中心的役割を果たしているわけではない。また、細胞を移入すると中枢神経炎症に指向的に遊走する性質を持っており、炎症制御能が LAG-3 という分子に依存している点は、今までに報告がない腸管特有の制御性 T 細胞であることを示唆している。

制御性 IEL がどのように腸で制御性の表現型を獲得するかメカニズムは、今後の課題である。胸腺で成熟し、未分化状態であるナイーブ T 細胞が腸管膜リンパ節などの腸管関連リンパ組織で活性化されると、腸管への遊走能を獲得した後に全身循環に入る。それらの T 細胞は腸管に遊走した後に腸内抗原と反応することで制御性 IEL としての最終的な表現型を獲得すると考えられている。そのため、2D2 マウスにおけるミエリン抗原反応性 T 細胞が ‘induced IEL’ のフェノタイプとして腸内に存在するという結果は、ミエリン抗原に類似した抗原が腸内に存在することを示唆する。また、腸管上皮や腸管特有の樹状細胞による共刺激分子や TGF β などのサイトカインシグナルも、制御性 IEL の腸管での表現型獲得に重要な役割を果たすと考えられる⁹。

Kaede マウスという光変換タンパクを発現するマウスを使用した最近の研究では、腸管に誘導された T 細胞が腸管外のリンパ組織へ移動していることを示唆する所見が見られ、腸管 T 細胞の MS をはじめとする腸管外免疫疾患への直接的な関与が示唆された¹⁰。制御性 IEL も腸管外に実際に出て炎症部位へ遊走し、MS の中枢神経炎症を修飾している可能性がある。

以上より 2D2 マウス小腸上皮内には中枢神経炎症を抑制する T 細胞である、制御性 IEL が存在することが分かった。最近我々は、ヒトにおいても性質が類似した T 細胞が存在することを見出した。現在の日本の MS 患者増加は、食習慣の変化による腸の制御性 IEL の誘導の変化に関連するかもしれない。制御性 IEL を利用した MS の新たな治療方法の可能性を模索していきたい。

【結 論】

マウス小腸上皮内に中枢神経炎症を抑制する T 細胞である、‘制御性 IEL’を見出した。

【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
順天堂大学大学院医学研究科 免疫学講座 三宅 幸子

【参考文献】

1. Ramagopalan, S.V., R. Dobson, U.C. Meier, and G. Giovannoni. 2010. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet neurology* 9 : 727-739.
2. International Multiple Sclerosis Genetics C, Wellcome Trust Case Control C, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 ; 476 (7359) : 214-9.
3. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2009 ; 9 (6) : 393-407.
4. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012 ; 336 (6086) : 1268-73.
5. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011 ; 479 (7374) : 538-41.
6. Yokote, H., S. Miyake, J.L. Croxford, S. Oki, H. Mizusawa, and T. Yamamura. 2008. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *The American journal of pathology* 173 : 1714-1723.
7. Bettelli, E., M. Pagany, H.L. Weiner, C. Linington, R.A. Sobel, and V.K. Kuchroo. 2003. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *The Journal of experimental medicine* 197 : 1073-1081.

8. Cheroutre, H., F. Lambolez, and D. Mucida. 2011. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nature reviews. Immunology* 11 : 445-456.
9. Varol, C., E. Zigmond, and S. Jung. 2010. Securing the immune tightrope: mononuclear phagocytes in the intestinal lamina propria. *Nature reviews. Immunology* 10 : 415-426.
10. Morton AM, Sefik E, Upadhyay R, Weissleder R, Benoist C, Mathis D. Endoscopic photoconversion reveals unexpectedly broad leukocyte trafficking to and from the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 ; 111 (18) : 6696-701.

多発性硬化症関連ケモカインが炎症細胞の 血管外浸潤に及ぼす影響について

山口大学医学系研究科神経内科学

竹 下 幸 男

【緒 言】

多発性硬化症（Multiple sclerosis：MS）は自己反応性リンパ球によって中枢神経系で引き起こされる自己免疫性炎症性疾患である。MS の病変部位では、炎症細胞による炎症性脱髄病巣が形成されており、炎症細胞の中枢神経内への浸潤および軸索への自己免疫反応が病態の中心と考えられる。近年、炎症細胞による中枢神経への浸潤を抑制するとされる Natalizumab が MS 治療薬として登場し、再発予防に有効性があることが示されている¹⁾。しかし、こうした白血球の接着分子を阻害することによる炎症細胞の中枢神経への浸潤を抑制する治療は、白血球全体の広域の機能を制御することになり、進行性多巣性白質脳症などの危険性を増加させることが明らかとなってきた²⁾。今後の MS 治療においては炎症細胞の中枢神経内への浸潤を選択的に阻害する治療法の開発が必要となっている。

血液脳関門（Blood-brain barrier：BBB）は、血管内皮細胞、アストロサイト、ペリサイトで構成され、中枢神経内に異物や炎症細胞の侵入を制御し、中枢神経のホメオスタシスを調整する重要な機構である。血中の炎症細胞にこの厳重な関門を通過させて、中枢神経内へ誘導する因子としてケモカインが知られている。MS に関連したケモカインとしては CXCL12 があり、MS 病変部で CXCL12 が血管内に過剰発現していることが報告されている³⁾。CXCL12 が MS の病態において炎症細胞の中枢神経浸潤に関与していることが推察されているが、その詳細はまだ明らかとなっていない。その原因の一旦として、適切な *in vitro* BBB モデルが構築されていないことが挙げられる。BBB における白血球の血管外浸潤の *in vitro* 解析には、ヒト由来の BBB 構成培養細胞を使用することと血管内皮細胞や白血球に生理的流速を負荷できることが重要な条件とされ⁴⁾、これらの条件を満たす汎用性のある *in vitro* モデルは構築されていなかった。

そこで、生理的流速を白血球と血管内皮細胞に負荷でき、かつ BBB 機能を保持したヒト由来温度条件不死化細胞株である微小血管内皮細胞株とアストロサイト株との共培養下での *in vitro* BBB モデルを作成し、CXCL12 が白血球の血管外移行に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

1) 流速負荷型微小脳血管内皮細胞／アストロサイト共培養モデルの作成

BBB 機能を高く保持した BBB 構成培養細胞株として、当科で樹立した熱不安定性変異体 Simian virus 40 のもつ温度感受性 tsA58 Large T 抗原遺伝子（SV40-LT）を導入したヒト由来温度条件不死化微小脳血管内皮細胞株⁵⁾とアストロサイト細胞株⁶⁾を使用した。これらの細胞株は 33℃ 培養

条件で SV40-LT を発現誘導し、tumor suppressor である p53、Rb に結合阻害することで細胞を不死化させる。一方 37℃ 培養条件では SV40-LT は代謝分解されることで不活化し、不死化機構が誘導されないため成熟細胞に分化する特徴を持つ。C.B.S Scientific 社の 3 μm の小孔をもつ membrane の裏面にアストロサイト株を培養し、表面には血管内皮細胞株を培養させた後、数日間 37℃ で両細胞の共培養を行った。この際、共培養下の各細胞層の株形態学的解析を共焦点蛍光顕微鏡および電子顕微鏡を用いて行った。次に、共培養した membrane を 25 ng/ml の CXCL12 (R and D system) に作用させた後、同社の 3D chamber device® に装着した。次に、健常者から採取した末梢血単核球細胞 (PBMC) をフローポンプを用いて 1.5 dyne/cm² の流速負荷で PBMC を chamber 内に流入させ、実験終了後に membrane を通過した PBMC を回収した。

2) 膜外移行した PBMC の解析

hemocytometer を用いて回収した PBMC の細胞数をカウントした。細胞を固定した後、PBMC に mouse IgG によるブロッキングを行い、フローサイトメトリーを用いて CD4+ T cell、CD8+ T cell、CD14+ monocyte、CD19+ B cell の総数を算出し、CXCL12 投与群と非投与群でのそれぞれの総数を統計学的に比較した。

【結 果】

1. 共焦点蛍光顕微鏡による 3D 構築画像解析および電子顕微鏡像では、アストロサイト層からエンドフットが membrane の小孔を通過し、血管内皮細胞に接しており実際の BBB との形態的類似性がみられた。
2. CXCL12 投与群では、membrane を通過した PBMC の総数が非投与群よりも有意に増加していた。
3. CXCL12 投与群では、CD4+ T cell、CD8+ T cell、CD14+ monocyte、CD19+ B cell の総数はそれぞれ非投与群よりも有意な上昇がみられ、なかでも monocyte の上昇率が高かった。

【考 察】

本研究では、BBB 機能を高く保持しているとされるヒト由来温度条件不死化微小血管内皮細胞株とアストロサイト株を用いた共培養下で生理的流速を負荷した *in vitro* BBB モデルの作成に成功し、CXCL12 が炎症細胞の中でも特に monocyte の浸潤を誘導していることが明らかとなった。

これまで *in vitro* BBB モデルは、それぞれの研究目的に応じた様々な特徴を持つモデルが作成されてきた。なかでも流速負荷の特徴をもつ *in vitro* BBB モデルは、2010 年に、血管内皮細胞と白血球の相互作用に流速負荷が影響しているということが報告⁷⁾ されて以降脚光を浴びるようになった。流速負荷型の BBB モデルの発達によって、BBB における白血球と血管内皮細胞との動的相互作用の研究がすすめられるようになり、これまで未知とされてきた白血球の中枢神経浸潤の解析も可能となりつつある。本研究で樹立したモデルは、*in vitro* BBB モデルの重要な特性として提唱されている⁴⁾ 4 特性 (1. BBB 機能を保持したヒト由来 BBB 構成細胞株を使用していること 2. 血管内皮細胞と他の

BBB 構成細胞の共培養が可能であること 3. 生理的流速を負荷できること 4. 白血球と血管内皮の相互作用ならびに白血球の血管外浸潤の解析が可能であること) をすべて満たした複合型モデルであり、BBB の多面的な解析を行うことができる。また、BBB だけでなく血液神経関門などの他のバリアの解析にも転用可能であり、様々な分野での更なる進歩が期待できる。

CXCL12 は、代表的な Neurochemokine の一つであり、ケモカイン受容体 CXCR4 と結合することで白血球の接着や中枢神経系への浸潤を誘導するとされている⁸⁻¹⁰⁾。また、MS の動物実験モデルを用いた解析から、monocyte は、MS 急性期における脱髄を惹起させる中心となる炎症細胞であることが明らかとなっている¹¹⁾。これらのことから CXCL12 が monocyte を選択的に中枢神経内へと誘導しているとすると、病変部での CXCL12 の過剰発現が、monocyte を介した MS の病態発生初期における脱髄を誘発していることが推察される。従って、CXCL12 とその受容体である CXCR4 の結合を阻害することで、MS における選択的な炎症細胞浸潤を抑制することが可能となり、新規の治療薬の開発に繋がることになる。

【結 論】

流速負荷型のヒト微小脳血管内皮細胞／アストロサイト共培養 *in vitro* BBB モデルの作成に成功し、MS 関連ケモカイン CXCL12 が炎症細胞の中でも特に monocyte の血管外浸潤を誘導することが明らかとなった。CXCL12 を阻害することで、選択的な炎症細胞の中枢神経浸潤を抑制する可能性がある。

【研究協力者】

Biogen Neuroimmunology Group Richard M. Ransohoff

【参考文献】

- 1) Polman CH, et al., A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing forms of multiple sclerosis. N Engl J Med 2006 ; 354 : 899-910.
- 2) Bloomgren G, et al., Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1870-1880.
- 3) Krumbholz M, et al., Chemokines in multiple sclerosis : CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. Brain 2006 ; 129 : 200-211
- 4) Takeshita Y, Ransohoff MR. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier (BBB) : Chemokine regulation and in vitro models. Immunol Rev 2012 ; 248 : 228-234
- 5) Sano Y, et al., Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. J Cell Physiol 2010 ; 225 : 519-528
- 6) Haruki H, et al. NMO-sera down-regulate AQP4 in human astrocyte and induce cytotoxicity independent of complement. J Neurol Sci 2013 ; 331 : 136-140

- 7) Tarbell JM. Shear stress and the endothelial transport barrier. *Cardiovasc Res* 2010 ; 87 : 320-330
- 8) McCandless EE et al, Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 799-808
- 9) McCandless EE et al, CXCL12 limits inflammation by localizing mononuclear infiltrates to the perivascular space during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006 ; 177 : 8053–8064
- 10) McCandless EE et al, CXCR4 antagonism increases T cell trafficking in the central nervous system and improves survival from West Nile virus encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2008 ; 105 : 11270–11275
- 11) Yamasaki R et al., Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 15330-1549

平成 26 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 26 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>

深く思ひやる。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、
神経変性疾患、血友病、自己免疫疾患領域における
革新的な治療薬を創薬開発し、世界中の患者様
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.

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>

「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業企業
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・クラス創業に
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

創造で、想像を超える。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ





2. 賛助会員・正会員 – 個人 (あいうえお順)

井形 昭弘	糸山 泰人	斎藤恵美子	田平 武	中島 莊次
西垣 隆夫	根石 朗	堀井 功	水谷 裕之	米田 良浩

3. 一般寄付 – 個人

3万円以上

個人名： 和泉 慶男 佐々木 融

3,000円以上

個人名： (あいうえお順)

相澤 進	相田 忠雄	秋場 寛子	新井 秀夫	池田 逸夫
池田 健太	石川 義一	石黒 明博	石黒健太郎	岩崎 卓也
上原 千代	宇津野和俊	宇津野嘉彦	太田有紀子	大矢 一貴
岡本 正則	隠地 勝利	加賀谷達之助	門脇 淳	金子 昌男
鏑木 定雄	釜井 哲郎	神前 久美	辛嶋 伸生	川松 浩康
河原井敬一	鯉田 一司	小林 敬幸	小林 和民	近藤 裕子
坂本 愛子	佐久間幹博	佐治 英輔	佐藤 公春	佐藤 雅春

佐藤 克行	佐藤 陽子	佐野 好裕	佐野 雅彦	島田 稔
島軒広治郎	柴田浩一郎	首藤都雅子	清水 由季	清水 誠二
城之内辰美	柴田 渉	菅原 照雄	鈴木 澄子	曾我 知良
高木 秋夫	高島 良平	高橋 克典	高橋 鶴雄	田杭由美子
田付 景之	田山 絵理	田山 敬一	田中 義博	丹治 敏行
時川 陽子	豊田寿太郎	内藤 恒雄	中島 健吉	長堀 守弘
中村雄二郎	中西 正治	永山 智士	西垣 典昭	西川 輝
野副 靖人	野村 恵	畑 明	春山 恵吾	林 幹治
樋口 功	樋口慎一郎	樋口としゑ	藤原 一男	富士原芳子
堀井 共之	細貝 和雄	堀川 浩明	松浦 均	松田 順栄
松本 寛器	水谷 圭介	水谷 洋介	水越 雅己	箕輪 達夫
美原 健一	宮下 素直	三好 幸彦	村瀬 司	村岸 由宇
森 茂一	森 昌彦	山本 勇	山本 剛嗣	山本 悟
山田 潤	山田 伸子	山梨 朗	米田るり子	吉田 修造
吉田 桃子	横田 祐三	渡辺 秀吉	渡辺 実香	

(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

2014 年度 財産目録

2015 年 3 月 31 日現在

(円)

科 目	金	額	
資産の部			
流動資産			
現金	13,300		
普通預金	893,296		
①三菱東京ＵＦＪ銀行No.1	887,296		
②浅草郵便局口座	6,000		
未収金	353,500		
仮払金	100,000		
流動資産合計		1,360,096	
固定資産			
固定資産合計		0	
資産合計			1,360,096
負債の部			
流動負債			
未払金	524,873		
①給料・交通費	162,021		
②通信費	16,611		
③その他	346,241		
流動負債合計		524,873	
固定負債			
固定負債合計		0	
負債合計			524,873
正味財産合計			835,223

2014 年度 貸借対照表

2015 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	887,296	未払金	524,873
流動資産合計	1,360,096	流動負債合計	524,873
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	524,873
		正味財産の部	
		正味財産期首残高	980,303
		当期正味財産増減額	- 145,080
		正味財産合計	835,223
資産合計	1,360,096	負債及び正味財産合計	1,360,096

2014 年度 活動計算書

2014 年 4 月 1 日～ 2015 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)	442,000	442,000	
受取会費計			
受取寄付金			
① 一般寄付金	886,920		
② 任意団体からの寄付金	1,900,000	2,786,920	
受取寄付金計			
その他収益			
受取利息	228	228	
その他収益計			
経常収益合計			3,229,148
(2) 経常費用			
事業費			
■ MS に関する研究、調査の助成事業		771,404	
■ MS に関する国際的情報交換事業		619,847	
■ MS に関する刊行物発行事業		456,581	
■ MS に関する公衆教育及び啓蒙活動事業		470,341	
■ MS 患者の福祉に関する事業及び助成事業		110,000	
事業費計		2,428,173	
管理費			
給料手当	720,000		
旅費交通費	99,254		
新聞図書費	50,080		
支払手数料	75,748		
租税公課	973		
管理費計		946,055	
経常費用合計			3,374,228
当期経常増減額			- 145,080
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			- 145,080
当期正味財産増減額			- 145,080
前期繰越正味財産額			980,303
次期繰越正味財産額			835,223

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

本年のニュースレター 38 号の発刊が非常に遅れましたこと、心よりお詫び申しあげます。
今後はこのようなことがないように努力いたします。誠に申し訳ございませんでした。

本協会が NPO 法人になりまして、第 3 回の通常総会が開催されました。
本協会主催の市民公開講演会と親睦交流会は第 4 回となりました。

また世界 MS デー主催、ニュースレター発刊とイベント周知活動が毎年定期的に主催できるようになりましたのも、ご賛助、ご寄付をいただいております法人そして個人の皆様、そしてイベントごとにご協力いただいておりますボランティアの皆様のお力添えの賜物でございます。厚く御礼を申しあげる所存でございます。

さて、本年は、フランスから NPO 法人「オデッセイ・デ・エスポワール」の 6 名の皆様が自転車
で世界一周ツアーの途中、嬉しいことに日本に来られました。3 月 18 日に成田着、4 月 5 日トルコの
イスタンブールに向けて関西空港を飛び立つまでの 19 日間、日本で様々なイベントにご参加いただき
ました。MS を発症されておられるジェラルドさんを囲むように 5 名の青年（内 1 名はジェラルドさ
んの息子様）が従事ジェラルドさんを守り、誠にうるわしいお姿でした。

（株）三栄コーポレーションの皆様、国立精神・神経医療研究センターの皆様、名古屋学芸大学の皆様
など本当に多くの皆様からご援助、ご支援をいただきました。誠にありがとうございました。お陰様で、
6 名は日本を無事故で通り過ぎ、先日フランスのゴールにたどり着きました。1 年間 365 日の MS と
の闘いでした。世界の MS 患者の皆様が大きな元気をいただいた、と仰っております。MS の認知
に非常に貢献してくださった活動でした。

某先生が仰っておられました。「挑戦することが大事です！」と。

日本 MS 協会も、これから次の大きな目標の認定 NPO 法人取得に挑戦してまいります。今後とも
ご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申しあげます。

平成 27 年 7 月吉日