



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.45  
2022.7

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

無断転載を禁じます

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



No.  
45

# 目 次

1. ご挨拶	理事長 水谷裕之 …… 2
2. 医学顧問団代表として思うこと ～MS・NMOと医療の向上に向けて～	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. 日本MS協会の理事になって	理事 小林敬幸 …… 4
~~~~~	
4. 2021年度活動概況報告	理事 兼 事務局長 中島 荘次 …… 5
5. 研究発表	マヌ・マラハリ 先生 …… 7 国立精神・神経医療研究センター
6. 研究発表	山崎 礼二 先生 …… 10 自治医科大学 解剖学講座組織学部門
7. 研究発表	天野 永一郎 先生 …… 12 国立精神・神経医療研究センター
8. 研究発表	石倉 照之 先生 …… 14 大阪大学 医学系研究科 神経内科学
9. 研究発表	蓑手 美彩子 先生 …… 16 国立精神・神経医療研究センター
~~~~~	
10. 「2022年度医学助成について」のお知らせ	…………… 18
~~~~~	
11. 日本多発性硬化症協会 「役員名」「名誉会員」「事務局」	事務局 …… 19
12. 医学顧問団	…………… 20
13. 2021年度 寄附者一覧【法人・個人】	…………… 23
14. 2021年度 決算報告書	…………… 25
~~~~~	
15. 寄附のお願い	…………… 27
16. 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、ご支援を賜り、心より厚く御礼申し上げます。

世界中を震撼させたコロナ禍ですが、変異を繰り返してオミクロン株が主流となってからは無症状あるいは軽症のケースが増え、ようやくウィズコロナの機運が高まり社会経済活動もコロナを用心しながらではありますが、平常に戻りつつあります。

さて、2021～22年度、私ども協会といたしましては、本年3月の公開講演会、5月の世界MSデーイベントをオンラインだけでなくライブ活動も行うハイブリッドイベントを目指しましたが、現下の状況を鑑み、両イベントとも昨年と同様にオンライン Zoom によるイベント開催といたしました。3月の公開講演会、5月の世界MSデーのヨガイベント、国際MS連合主催のコーラスイベントと、いずれもたくさんの参加者がありましたことをたいへんうれしく思っております。

私どもの最終ゴールはこの世界からMS/NMOSDの撲滅です。今の医療研究の進歩を考えれば、近い将来に対症療法ではなく根治治療も可能であることを信じて、今後もMS/NMOSDの基礎、臨床研究を行う若手研究者への医学助成金の支給や医療情報の提供、患者さんへの支援を続けてまいります。

末筆ながら、私どもの活動資金はもっぱら善意の方々のご寄附によって成り立っており、昨年度もたくさんの方々からご寄附を頂きましたことを誌面にてご報告させていただきますとともに心より厚く御礼申し上げます。

令和4年7月

## 医学顧問団代表として思うこと ～MS・NMOと医療の向上に向けて～

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 多発性硬化症センター長)

2020年に入ってからコロナに翻弄され、いろいろな社会活動が制限されてきました。ただ、最近では少し明るい兆しも見えてきました。日本の社会は強靱で回復力があるので、年末までには、ごく普通の日常生活が戻ってくることを期待しています。

コロナ感染が拡大する一方で、MS・NMOでは新薬が次々に承認され、すでに11種類の医薬品が利用できるようになりました。脳神経内科で、これほど新薬の出ている病気はなく、たいへんな進歩だと思います。国内だけではなく、世界的に見ても、MS・NMOの患者さんや関連団体の発信するメッセージは、ずいぶんと明るい調子のものになり、最近では患者さんの趣味の活動（スポーツ、芸術など）も大きく取り上げられています。それも治療の進歩があつてのことだと思います。このような変化は素晴らしいことですが、患者さんの少なくとも30～40%では治療がうまくいっておらず、自分の望んだ人生（学業、就職など）が送れていないことを考えると、少し立ち止まって考えた方がよいのではないかと感じています。

かつてMS・NMOは不治の難病で、診断のついた患者さんは、数年後の生命は保証できないと説明されました。そういう難しい病気に対する社会の認知度は低く、神経内科でもMS・NMOを専門にしようという医師は少なかったと思います。そのなかで日本MS協会が研究助成、医療情報の普及、患者さんと病院の橋渡しなどに努め、その活動によって、かなりの患者さんが救われてきたのではないかと思います。MS・NMOは過去の病気ではなく、まだ取り残されている患者さんが多いことを忘れてはいけません。初心に帰って、基礎研究を進め、より多くの医師にMS・NMOに興味を持ってもらうための活動をすることが大切です。

思い出話になりますが、私が研修医時代に、九州大学の故黒岩義五郎先生が京都や東京で開催されたMSの国際シンポジウムを、会場の隅で聴講する機会が何度かありました。英語の講演で内容はほとんどわからないものの、会場の雰囲気には圧倒され、それが私のMSの基礎研究に参加したいという動機づけになりました。

実は最近、2025年に日本で国際神経免疫学会 [ISNI 2025] (MSの研究者の国際学会) が開催されることが決まりました。2006年に田平武先生が開催されて以来、19年ぶりの大イベントになります。私は会長として、またMS協会の理事として、国内の医師・研究者（特に若手）に、奮って参加していただきたいと考えています。難度の高い講演に触れるだけで、若者の運命は大きく変わることがあるのです。国際学会の運営には、いろいろと難しいことも予想されますが、皆様の暖かいご支援とご協力を、何とぞ宜しく御願ひ申し上げます。

# 日本 MS 協会の理事になって

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会  
理事 小林 敬 幸

このたび、日本 MS 協会の理事に選出していただき、身が引き締まる思いでございます。

私は 1980 年 4 月に、株式会社三栄コーポレーションに入社いたしました。その時から MS 協会のことは度々聞き及んでおりましたが、海外勤務が長く、また、協会事務局が置かれている三栄コーポレーション本社には 2000 年代になってからの勤務のため、協会の実態については長きにわたり全く知りませんでした。しかしながら当協会を立ち上げた三栄コーポレーションの創始者でもある故和泉氏が社是と掲げる「随縁の思想」である、縁に随（したが）い縁を活かし、助け合い、発展し合う、という思いについて、私ども社員はそのことを入社以来強く感じ、実践してきております。当協会もその思想により立ち上げられたものと理解しております。商社とはまったく異なる世界ではありますが、基本理念は同じであると思っております。全く医学の知識のない私に何ができるか分かりませんが、同じ思いを持って、これからどのような形で協会に貢献できるかを考えながらお勤めいたしたいと思っております。

今後ともご指導、ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。





新野先生と横山先生によるパネルディスカッションと質問会)と続き、約4時間という長丁場のオンライン市民公開講演会が無事に終了いたしました。(以下写真ご参考)



司会の池田舞氏



水谷理事長より開会のご挨拶



蕨先生の基調講演



大橋先生の基調講演



パネルディスカッション  
(藤原先生、大橋先生、新野先生、横山先生)



Cheryl & Brian Message

その後、第11回市民公開講演会を当協会ホームページ YouTube 公式チャンネルにてアーカイブ配信を開始しております。ライブ配信講演会をご覧になれなかった方々、再度視聴される方々も無料でご覧になれます。喜ばしいことにライブ配信の参加者は130名を超えました。また、講演後には多くのアンケートも頂きました。誠にありがとうございました。「講演、パネルディスカッションは勉強になりました」との高評価を頂いております。

2022年6月

認定NPO法人日本多発性硬化症協会 事務局

# Identification of specific gut microbiota involved in the regulation of inflammatory miRNAs in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis.

Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan.

Shanthappa Manu Mallahalli

## **Introduction:**

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of CNS, involving interplay of multiple genetic and environmental factors, which leads to a chronic activation of the immune cells targeting CNS autoantigen. Involvement of microbiota and gut immune cells has been correlated with the pathogenesis of MS. We have previously reported that dysbiosis of gut microbiome significantly ameliorated the clinical course of EAE, which suggested the pivotal role of gut microbiomes in CNS autoimmunity (Yokote et al., 2008). Analysis of bacterial 16S rRNA of MS patients showed the moderate dysbiosis in the structure of gut microbiota. Among 19 depleted species in MS sample compare to healthy control is observed, in which about 14 were belonging to *Clostridia* clusters XIVa and IV species, which have the ability to produce short chain fatty acids which acts as anti-inflammatory agents (Miyake et al., 2015).

Extracellular vesicles (EVs) are the small non-nucleated vesicles derived from various cell types. EVs are usually filled with biomolecules such as proteins, small nucleotide sequence called microRNAs (miRNAs) that are known to serve as regulatory components in several biological responses. Circulating EVs including exosomes (micro vesicles) play an important role in many signaling pathway by regulating gene expression, and the role of exosomal microRNA in MS has been demonstrated in our previous study (Kimura et al., 2018). Here we tried to explore if exosomes and miRNAs can be regulated by gut microbiota in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

## **Subjects and Methods:**

We generated gut microbiome dysbiosis model mice by oral administration of non-absorbing antibiotics cocktail (ABX) containing kanamycin, vancomycin and colistin. The model mice were subjected to Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by injecting MOG<sub>35-55</sub> peptide in CFA. Fecal samples from the Normal, dysbiosis EAE, EAE were collected at different time point and then 16s rRNA analysis were performed to know the microbiota composition. Exosome concentrations in the sera were quantified using enzymatic analysis. MOG tetramer<sub>35-55</sub> reactive CD4<sup>+</sup> T cells (%) were evaluated from the lymphocytes isolated from the SI, spleen and CNS. For cell-free miRNA analysis of mouse and humans, total miRNA and exosomal miRNA was isolated from the plasma / serum using miRNA RNA Purification kit and expression analysis was performed by a DNA chip of mouse miRNAs and TaqMan miRNA assay. For human study, about 8 MS patients and 8 healthy individuals blood samples were used. For *invitro* models secondary STC-1 epithelial cells line and LPS derived from E-coli was used. Cytokine expression analysis was performed by transfecting miRNA mimics into naïve CD4<sup>+</sup> cells and standard ELISA kits were used for quantification.

## **Results:**

Alteration of gut microbiome by antibiotic cocktail administration (Dysbiosis model) ameliorate signs of EAE in mice, along with a notable change in gut microbiota composition. Fecal 16s rRNA microbiome analysis of EAE mice showed increased gram-negative species *Akkermansia*, but greatly suppressed in dysbiosis model. Lymphocyte analysis showed the significant increase of total T cells and MOG tetramer<sub>35-55</sub> reactive CD4<sup>+</sup> T cells in small intestine and central nervous system of EAE mice compared with dysbiosis mice. We also revealed substantial changes in the circulating exosome and significant increase in the expression of miR-21a-5p both in EAE and MS patients but significantly reduced in dysbiosis EAE model. Transfection of miR-21a-5p into naïve CD4<sup>+</sup> T cells can potentially increase the level of inflammatory cytokine IL17A and GM-CSF expression. Notably, miR-21a-5p secreted through LPS stimulation can potentially exuberate immune condition through pro inflammatory cytokine.

## **Discussion:**

Here we showed that microbiota influence the clinical severity of EAE mice by altering the gut residing CD4<sup>+</sup> cells, gram negative bacteria specially *Akkermansia* is known to be dominated in EAE mice where, mice with altered

microbiome contains gram positive species as a major microbiome. Therefore, gram negative species may play key role in the expansion of pathogenic CD4<sup>+</sup> cells in EAE mice. Furthermore, in the invitro set up LPS of gram negative bacteria can stimulate gut epithelial cells to produce miRNA-21a-5p both as cell free and exosomal content. This miRNA-21a-5p can changes the cellular protein expression in naïve CD4<sup>+</sup> cells in Th17 conditioned medium and stimulate them to secrete significantly very high level of pro inflammatory cytokines IL17 and GM-CSF. Overall our results shows the role of gram negative bacterial membrane LPS in the expression of pro inflammatory miRNA-21a-5p, but it remains to be explored if *Akkermansia* and miR-21a-5p expression correlate each other in EAE severity.

### **Conclusion:**

Our results indicate that gut microbiome may significantly influence the gut T cell pathogenicity through miRNAs in EAE.

### **Collaborators:**

Hirohiko Hohjoh<sup>2</sup>, Wakiro Sato<sup>1</sup>, Shinji Oki<sup>1</sup> and Takashi Yamamura<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Dep. of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP

<sup>2</sup>Dep. of Molecular Pharmacology, National Institute of Neuroscience, NCNP

### **References:**

1. Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, Sato W, Oki S, Tomi C, Yamaguchi H, Kondo T, Takahashi R, Yamamura T. Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis. *Nat Comm*, 2018; 9: 17.
2. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Tomita A, Sato W, Kim SW, Morita H, Hattori M, Yamamura T. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS ONE*, 2015; 10(9): e0137429.
3. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol*, 2008; 173: 1714.

---

## 実験的自己免疫性脳脊髄炎および多発性硬化症の 炎症性マイクロRNAの制御に関わる腸内細菌叢の解析

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 シャンサツパ・マヌ・マラハリ  
(翻訳：大木伸司先生)

---

### **緒言**

多発性硬化症 (MS) は、遺伝要因と環境要因の様々な相互作用により、中枢神経系に生じる自己免疫性の脱髄疾患であり、この2つの要因は、中枢神経系の自己抗原に反応性の免疫細胞の持続的な活性化を引き起こす。例えば腸内細菌叢と腸管免疫細胞が、MSの発症に関与することが明らかとなっている。以前に私たちは、腸内細菌叢を攪乱することにより、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の臨床症状が変化することを報告しており、このことは腸内細菌叢が中枢神経系の自己免疫疾患に対して重要な役割を担っていることを示唆する (Yokote et al., 2008)。さらに、MS患者由来腸内細菌叢の16S rRNA解析を行った結果、患者さんでは中程度の腸内細菌叢バランス失調 (ディスバイオーシス) が生じていることが明らかとなった。すなわち健康人と比較して、MS患者では19種類の腸内細菌の減少が認められ、そのうち14種類の腸内細菌は、抗炎症作用を持つ短鎖脂肪酸の酸性能を有するクロストリジウムクラスター XIVa と IV 菌群に属する細菌であることがわかった (Miyake et al., 2015)。

細胞外小胞 (EV) は小型で無核の小胞であり、様々な種類の細胞が産生する。EVは通常、タンパク質やマイクロRNA (miRNA) と呼ばれる短鎖リボ核酸などの生体分子によって満たされており、特に miRNA は様々な生体応答の制御因子として作用することが知られている。エクソソームと呼ばれる微小胞を含む、体内循環する EV は、多様なシグナル伝達経路の遺伝子発現を制御することにより、重要な役割を果たす。これまでに私たちは、MSにおけるエクソソーム内の miRNA の役割について報告を行ってきた (Kimura et al., 2018)。今回私たちは、EAE病態下において、エクソソームとその内部の miRNA が、腸内細菌叢によ

て制御されているかどうかを調べるために、以下の研究を行った。

## 材料と方法

カナマイシン、バンコマイシン、コリスチンからなる3種の腸管非吸収性の抗生物質カクテル (ABX) を、マウスに経口投与することにより、ディスバイオーシスを誘導した。またフロイント完全アジュバントに懸濁した MOG<sub>35-55</sub> ペプチドをマウスに投与することにより、EAE を誘導した。健常マウス、EAE マウス、およびディスバイオーシスを誘導した EAE マウスの3種の実験群から、経時的に糞便サンプルを回収し、16S rRNA 解析により腸内細菌叢の組成分析を行った。血清中のエクソソーム濃度は、酵素学的な方法を用いて定量した。小腸腸管組織、脾臓、および中枢神経系より分離したリンパ球を対象として、MOG テトラマー反応性の CD4 陽性 T 細胞の割合を定量した。ヒトおよびマウスの細胞外 miRNA の解析には、miRNA 精製キットを用いて血漿および血清から総 miRNA およびエクソソーム内 miRNA を分離した。マウス miRNA 用の DNA chip およびヒト TaqMan miRNA アッセイを用いて、それぞれの miRNA の発現解析を行った。ヒト解析においては、8名の健常人と8名の MS 患者由来の血液サンプルを用いた。腸管上皮の *in vitro* モデルとして、腸管上皮細胞株 STC-1 を使い、大腸菌由来のリポ多糖 (LPS) を用いて刺激を行った。サイトカイン発現解析においては、特異的な miRNA 相当品を、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞に遺伝子導入し、サイトカインの定量には、標準的な ELISA キットを使用した。

## 結果

ABX の投与によりディスバイオーシスを誘導したモデル (ディスバイオーシスマodel) では、顕著な腸内細菌叢の組成比率の変化を伴って、EAE の臨床症状が改善した。マウス糞便の 16S rRNA 解析の結果、EAE マウスではグラム陰性菌種であるアカマンシア菌が増加していたが、ディスバイオーシスを誘導した EAE マウスでは、同菌種は著しく減少していた。リンパ球解析から、EAE マウスの腸管および中枢神経系に分布するリンパ球の中では、T 細胞の総数、および MOG テトラマー反応性の T 細胞数が、ディスバイオーシスを誘導した EAE マウスと比較して増加していた。さらに末梢血中のエクソソームが大きく変動しており、EAE マウスと MS 患者の双方において、マイクロ RNA miR-21a-5p の発現が有意に増加した一方で、ディスバイオーシスを誘導した EAE マウスでは同マイクロ RNA が低下していることがわかった。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞に miR-21a-5p を遺伝子導入することにより、炎症性サイトカインであるインターロイキン 17 (IL-17) と顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の発現が増強した。特に、LPS 刺激により産生された miR-21a-5p が、炎症性サイトカインを介して免疫系を賦活化することが明らかとなった。

## 考察

本研究の結果から、腸内細菌叢が腸管内に分布する CD4 陽性 T 細胞の性質を変化させることによって、EAE マウスの病態の重症度に影響を与えることが明らかとなった。すなわち、EAE マウスではグラム陰性菌種であるアカマンシア菌が増加していたが、ディスバイオーシスマウスではグラム陽性菌が主要な菌種であった。したがって、これらのグラム陰性菌が、EAE マウスにおける病原性 CD4 陽性 T 細胞の増加に中心的な役割を果たしている可能性が示された。さらに *in vitro* の解析から、グラム陰性菌由来の LPS の刺激を受けた腸管上皮細胞株では、細胞外およびエクソソーム内の miR-21a-5p の発現量が増加することが明らかとなった。また miR-21a-5p の処理によって、Th17 誘導条件下で培養したナイーブ CD4 陽性 T 細胞のタンパク質発現が変化し、炎症性サイトカインである IL-17 や GM-CSF の発現が著しく増強することが示された。一連の結果から、炎症性の miR-21a-5p の発現制御における、グラム陰性菌由来の LPS の役割が明らかとなった。今後、EAE 病態の重症度と、アカマンシア菌および miR-21a-5p との関連について、さらに解析を進める必要があると考えられた。

## 結語

本研究により、腸内細菌叢がマイクロ RNA の発現制御を介して、EAE マウスにおける腸管分布 T 細胞の病原性に大きな影響を与えている可能性が示された。

## 研究協力者

山村 隆、佐藤和貴郎、大木伸司；国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部  
北條浩彦； 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

## 参考文献

(同、省略)

# 多発性硬化症の進行機序解明と 細胞代謝調節による新たな治療戦略

自治医科大学 医学部 解剖学講座組織学部門  
講師 山崎 礼二

## 【緒言】

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系の髄鞘 (ミエリン) が脱落 (脱髄) することにより、運動麻痺や感覚障害が見られる難治性脱髄性疾患である。MS では再発と寛解を繰り返す中で進行型へと移行し、最終的には自身で歩行することも困難となる。進行型 MS に移行すると脱髄が重症化するだけでなく、ミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトの再ミエリン化障害が引き起こされるが、その原因は明らかにされていない。近年、老化とともに脱髄が重症化し、その後のミエリン再生機能や細胞生存率が著しく低下することが報告されている [1]。また、老化したオリゴデンドロサイトは分化やミエリン形成が障害されていることが明らかとなってきた [2]。これらの現象は、進行型 MS で見られる再ミエリン化障害と酷似している。しかし、加齢に伴うオリゴデンドロサイトの形態変化はこれまで解析されてこなかった。

一方、これまでにクレアチン合成酵素であるグアジニノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) が、オリゴデンドロサイトの生存に重要であることが報告されている [3]。そのため、オリゴデンドロサイトの形態維持や再ミエリン化に必要な ATP を供給することが MS の病態においても重要であると考え、ATP 欠乏時に ATP を供給し、エネルギー産生や細胞生存に重要な役割を担うクレアチン代謝に着目した。これらの背景から、本研究では加齢に伴うオリゴデンドロサイトの変化と進行型 MS の再ミエリン化障害の関係を明らかにすること、クレアチン投与により代謝機能を調節することで脱髄および細胞老化の進行を抑制できるかを検証することを目的とした。

## 【方法】

- ① 弱毒化狂犬病ウイルスを白質内に投与することで単一のオリゴデンドロサイトの標識が可能となる [4]。そこで、8週齢と18ヶ月齢の C57BL/6 マウスの脳梁内に脳定位固定装置を用いて、GFP を発現する弱毒化狂犬病ウイルス (RV-GFP) を注入した。RV-GFP 注入4日後、これらのマウスを4%パラホルムアルデヒド (PFA) で灌流固定した。固定後のマウスから脳を摘出し、ビプラトームで100 $\mu$ mの厚さに薄切した。薄切した脳組織をスライドガラス上にのせ、封入後に共焦点レーザー顕微鏡によりオリゴデンドロサイトの形態を三次元的に解析した。
- ② クプリゾン誘導性脱髄モデルマウスは銅のキレート材であるクプリゾン数を数週間経口投与することによって、成熟オリゴデンドロサイトのアポトーシスが誘導され、脳内の脱髄を誘発させる [5]。そこで、8週齢の C57BL/6 マウスに0.2%クプリゾン含有飼料 (CPZ) または0.2%クプリゾン/2%クレアチン含有飼料 (CPZ/CR) を5週間経口摂取させ、脱髄モデルマウスを作製した。これらの特殊飼料を5週間摂取したマウスを4% PFA で灌流固定し、摘出したマウスの脳をクライオスタットで12 $\mu$ mの厚さに薄切して凍結切片を作製した。次に、作製された凍結切片と各種抗体を用いて蛍光免疫組織染色法により解析を行った。また、電子顕微鏡観察には2.5%グルタルアルデヒド/4% PFA で灌流固定し、摘出した脳梁部をエポキシ樹脂包埋したのち、超薄切片を作製した。作製した超薄切片は透過型電子顕微鏡により観察した。

## 【結果】

- ① 8週齢 (成熟マウス) と18ヶ月齢 (老齢マウス) の C57BL/6 マウスの脳梁内で弱毒化狂犬病ウイルスにより GFP ラベルされた単一のオリゴデンドロサイトの形態を解析した。その結果、老齢マウスでは成熟マウスと比べて優位にオリゴデンドロサイトの突起数が少なかった。また、個々のオリゴデンドロサイトの突起の方向性 (極性) にも異常な所見が認められた。これらの結果から、細胞老化によりオリゴデンドロサイトの形態に異常が生じることが示唆された。
- ② クレアチンの脱髄予防効果を検証するために、CPZ または CPZ/CR を摂取させたマウス脳梁の組織学的解析を行った。まず、CPZ または CPZ/CR 摂取により脱髄が誘導されているかを調べるために FluoroMyelin 染色を行い、脱髄していることを確認した。次に、anti-myelin basic protein (MBP)、anti-ionized calcium-binding adapter molecule1 (Ibal)、anti-Olig2、anti-adenomatous polyposis coll (APC/CCl) 抗体を用いて蛍光免疫組織染色法により脱髄部位の解析を行った。その結果、CPZ/CR 投与群では主要なミエリンタンパク

質である MBP の染色蛍光強度が高く、Olig2 と CC1 がともに陽性となる成熟オリゴデンドロサイトの数が優位に多いことが明らかになった。

次に、CPZ または CPZ/CR を摂取させたマウス脳梁を電子顕微鏡により解析を行ったところ、CPZ/CR では優位に有髄軸索が多いことが明らかになった。また、ミエリンの厚さの指標として頻繁に使用されている G-ratio (軸索と軸索を含んだミエリンの直径比率) を算出したところ、CPZ/CR 投与群では優位に G-ratio が低下していることが明らかになった。

## 【考察と今後の展望】

本研究は、RV-GFP を用いて単一のオリゴデンドロサイトを可視化し、老化に伴うオリゴデンドロサイトの形態を解析した結果、老化に伴いオリゴデンドロサイトの形態に異常が見られることを見いだした。通常、老齢マウスでは細胞機能が低下しているため、分化能力や再生能力、脱髄に伴う細胞の生存率が低下することが報告されてきた [1, 2]。近年、脱髄後に生存したオリゴデンドロサイトがミエリンを新たに形成することが明らかにされ [6]、生存したオリゴデンドロサイトを標的とした治療法開発が注目され始めている。今回観察されたオリゴデンドロサイトの形態異常は、細胞老化に伴うミトコンドリアの生合成低下やミエリン構成成分の減少に起因するものと考えられる。今後は三次元電子顕微鏡技術を用いて老化したオリゴデンドロサイトの細胞小器官レベルでの異常について解析する予定である。今後の解析により、細胞レベルでの異常と再ミエリン化障害の関係を明らかにすることができれば病態進行機序の解明につながることを期待される。

また、本研究では多発性硬化症の治療候補化合物としてクレアチンを見いだし、その脱髄予防効果を実証した。クレアチン摂取により、オリゴデンドロサイトの細胞障害後の形態維持や脱髄後の再ミエリン化に必要な ATP の供給能力を高めることで細胞生存および再ミエリン化を促進させることが考えられた。今後は研究代表者がアメリカ留学中に開発した内包脱髄モデルマウス [7] や実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルでの検証により、脱髄に伴う運動機能障害への影響とクレアチンの作用メカニズムについて解析する。さらに、老齢マウスにクレアチンを摂取させることで細胞老化の予防や再ミエリン化障害の軽減が見られるかを調べる予定である。

## 【結論】

中枢神経系における髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトは老化により形態の異常が引き起こされることが示唆された。また、クレアチンには脱髄予防効果があり、多発性硬化症の新たな治療候補薬となる可能性が示唆された。今後、老齢マウスにクレアチンを投与することでも治療効果が得られれば、多発性硬化症の進行予防および再ミエリン化の促進薬となることを期待される。

## 【研究協力者】

大野 伸彦 (自治医科大学 医学部 解剖学講座組織学部門)

長内 康幸 (自治医科大学 医学部 解剖学講座組織学部門)

## 【参考文献】

1. Cantuti-Castelvetri L et al., Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system. *Science*. 2018; 359 (6376): 684–688.
2. Neumann B et al., Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019; 25 (4): 473–485.
3. Chamberlain KA et al., Creatine Enhances Mitochondrial-Mediated Oligodendrocyte Survival After Demyelinating Injury. *J Neurosci*. 2017; 37 (6): 1479–1492.
4. Osanai Y et al., Rabies virus-mediated oligodendrocyte labeling reveals a single oligodendrocyte myelinates axons from distinct brain regions. *Glia*. 2017; 65 (1): 93–105.
5. Matsushima GK and Morell P., The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. *Brain Pathol*. 2001; 11 (1): 107–116.
6. Bacmeister CM et al., Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes. *Nat Neurosci*. 2020; 23 (7): 819–831.
7. Yamazaki R et al., Acute motor deficit and subsequent remyelination-associated recovery following internal capsule demyelination in mice. *J Neurochem*. 2021; 156 (6): 917–928.

# 視神経脊髄炎におけるCD11c陽性B細胞の病原性の解明

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部  
天野 永一朗

## 【緒言】

視神経脊髄炎は、アストロサイトに発現するAQP4に対する自己抗体（抗AQP4抗体）によって視神経と脊髄を中心に中枢神経が障害される自己免疫性疾患である。ウイルス感染やワクチン接種等をきっかけに再発を繰り返す症例もあり、再発を予防する目的にステロイド剤や免疫抑制剤を長期的に内服する必要がある [1]。近年、本邦では分子標的薬としてIL-6受容体阻害薬であるサトラリズマブ、補体阻害薬であるエクリズマブ、抗CD19抗体であるイネピリズマブが承認されたが根治療法は存在せず、60歳以上の高齢発症例も少なくないことから日和見感染などの副作用が懸念され、根本的な病態解明が求められる。

我々の研究室では、末梢血中の抗体産生細胞であるプラズマブラストがIL-6依存性に抗AQP4抗体を産生することをすでに同定している [2] が、B細胞の分化の過程で病的なプラズマブラストが出現する機序は未だ解明されていない。今回、視神経脊髄炎における自己抗体産生の機序を明らかにすることを目的に、全身性エリテマトーデス（SLE）においてプラズマブラストの前駆細胞として他施設より報告 [3, 4] されたCD11c陽性B細胞（CD19+CD11c<sup>high</sup>）に注目し、患者末梢血中のCD11c陽性B細胞の機能解析を開始した。

## 【対象・方法】

国立精神・神経医療研究センター病院に通院中または入院中の症例のうち、抗AQP4抗体が陽性の視神経脊髄炎／視神経脊髄炎類縁疾患（NMOSD）の診断基準（Wingerchuk et al., 2015）を満たす症例を対象とし、末梢血リンパ球亜分画解析を行った。2020年時点で通院中の29例（年齢55.5±11.9歳、男女比2：27）を対象とし、健常対象者20症例（年齢52.6±12.6歳、男女比3：17）と比較した。患者群のうち14症例（年齢55.1±12.6歳、男女比2：12）はサトラリズマブ導入後の末梢血リンパ球亜分画解析を4か月後に行い、投与前後を比較した。対象患者はいずれも過去1か月以内に再発をしていない寛解期の症例であり、サトラリズマブを新規に導入した症例に関しては導入後画像所見ならびに神経学的脱落所見を伴う再発を経験した患者はいなかった。

## 【結果】

末梢血のCD19陽性B細胞亜分画解析では、患者群においてCD11c陽性B細胞（CD19+CD11c<sup>high</sup>）の割合の有意な増加を認めた。またCD11c陽性B細胞の割合は患者群ではプラズマブラスト（CD19+CD27<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>）の割合と有意な正の相関を認めた。有意差はなかったが、CD11c陽性B細胞の割合は患者の罹病期間と正の相関をする傾向を認めた。

サトラリズマブ投与前後の比較解析では、CD11c陽性B細胞のCD19陽性B細胞中の割合は減少しておらず、一部相対的に増加する症例も存在した。原因を究明するため細胞表面のIL-6Rの発現を解析すると、CD11c陽性B細胞ではプラズマブラストと異なりIL-6Rを発現していないことが明らかとなり、CD11c陽性B細胞はサトラリズマブの直接的な影響を受けない可能性が示唆された。

次に、CD11c陽性B細胞をフローサイトメトリーで分離し、プラズマブラストに分化する刺激因子を同定した。SLEの既報告 [3] と同様、CD11c陽性B細胞はTLR7への刺激（R848）とIL-21、IL-2によってプラズマブラストへ分化し、IFN $\gamma$ が分化をさらに促すことを確認し、今回新たにIFN $\beta$ もIFN $\gamma$ と同様にプラズマブラストへの分化を促すことを明らかにした。

## 【考察】

本研究では、寛解期であっても患者末梢血中にプラズマブラストの前駆細胞であるCD11c陽性B細胞が高い割合で存在し、IL-6阻害薬を投与している期間も減少しないことが明らかとなった。視神経脊髄炎患者はウイルス感染や多発性硬化症患者に対する治療薬であるIFN $\beta$ 製剤の投与が再発の契機になることが知られており、TLR7 signaling、interferon signalingの活性化がCD11c陽性B細胞から自己抗体産生プラズマブラストへの分化の刺激になっている可能性が示唆された。

## 【課題と現在の進捗】

---

患者末梢血から分離した CD11c 陽性 B 細胞由来のプラズマブラストが抗 AQP4 抗体を産生する条件・因子の検討を分化誘導実験で現在検討中である。また、患者末梢血中の B 細胞分画で CD11c 陽性 B 細胞が相対的に増加していることの背景を明らかにするために、NMO の病態においてナイーブ B 細胞から CD11c 陽性 B 細胞への分化を誘導する因子を同定していく予定である。

## 【結論】

---

サトラリズマブはプラズマブラストの IL-6 を介した自己抗体産生を抑制し優れた再発予防効果を有する [5] が、投与後も CD11c 陽性 B 細胞がプラズマブラストの前駆細胞として残存していることで、ウイルス感染や投薬の中止によってプラズマブラストに分化し再発に至る可能性を否定できない。視神経脊髄炎患者における CD11c 陽性 B 細胞の機能は明らかになっておらず、病的意義を検証する必要がある。視神経脊髄炎における自己抗体産生プラズマブラストへの分化の過程を明らかにし、新規治療標的を検索することに意義と独自性があると考えられる。

## 【研究協力者】

---

佐藤和貴郎（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（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部）

## 【参考文献】

---

1. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 759–773.
2. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 3701–3706.
3. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, et al. Distinct Effector B Cells Induced by Unregulated Toll-like Receptor 7 Contribute to Pathogenic Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity* 2018; 49: 725–739.
4. Wang S, Wang J, Kumar V, et al. IL-21 drives expansion and plasma cell differentiation of autoreactive CD11c hi T-bet + B cells in SLE. *Nat Commun*. 2018; 9: 1758.
5. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28; 381 (22): 2114–2124.

# 視神経脊髄炎における疼痛モデルの確立と ATP をターゲットとした治療の試み

大阪大学 医学系研究科 神経内科学  
石倉 照之

## 【緒言】

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は視神経炎や長大な脊髄炎を呈する神経免疫疾患である。1894年 Devic らが症例報告を行っており、2000年頃までは多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の一病型である視神経脊髄型多発性硬化症 (Optic-spinal form of MS : OSMS) と呼ばれていた。しかし2004年には NMO 患者において自己抗体が発見され、2005年には抗原がアストロサイト表面のアクアポリン4 (AQP4) であることが判明した [1, 2]。2009年には AQP4 抗体の病原性が証明された [3, 4]。このように NMO は病原性自己抗体の同定により疾患概念が確立した。NMO は様々な神経症候を呈するが、神経障害性疼痛はその一つである。NMO 疼痛は MS 疼痛に比べて重症であることが多く、一般的な鎮痛薬やオピオイドなどでもコントロール困難であり薬剤抵抗性なことも多く、臨床的に大きな問題となっている [5]。しかし NMO の神経障害性疼痛のメカニズムに関する基礎研究はほとんどない。われわれの研究室では NMO 患者髄液でダメージ関連分子パターン (damage associated molecular patterns : DAMPs) の一つであるミトコンドリア DNA が NMO 患者髄液で上昇していることをすでに示している [6]。今回は末梢神経障害性疼痛の動物モデルでは ATP が重要であるとすでに知られていること [7]、ATP が DAMPs の一分子であることから NMO 疼痛において ATP に着目し、その疼痛メカニズムを解明し新規治療開発を目指すことを目的に研究を行った [8]。

## 【方法】

当研究室は NMO 患者髄液細胞由来のリコンビナント AQP4 抗体 (AQP4 Ab) をシングルセル単離を用いて作成しすでに報告している [9]。8週齢雌のルイスラットの第10胸椎レベル脊髄に AQP4 Ab を直接注射して動物モデルを作成した。免疫組織染色で脊髄の AQP4、アストロサイトのマーカーであるグリア線維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein : GFAP) を染色することで病巣の確認を行った。この動物の機械疼痛を Von Frey 試験で経時的に評価した。AQP4 Ab の投与により AQP4 強制発現ヒト胎児腎細胞 293 (Human Embryonic Kidney cells 293 : HEK293) とラットプライリーアストロサイトから ATP が放出されているカルシフェラーゼアッセイで評価した。さらに NMO 患者髄液 ATP をルシフェラーゼアッセイで同じく評価した。さらに ATP 阻害薬である TNP-ATP を脊髄に AQP4 Ab と共投与することで疼痛軽減するか評価した。また脊髄のトランスクリプトーム解析によりコントロール群、NMO 群の脊髄の評価を行った。さらに DAMPs の下流サイトカインとして知られる IL-1 $\beta$  の中和抗体を投与して疼痛が改善するか確認した [10]。

## 【結果】

ルイスラットに AQP4 Ab 投与後3日目にコントロール抗体投与群と比較して NMO 群で有意に疼痛逃避反応の閾値が低下し、機械疼痛を呈していることを確認した。次に AQP4 Ab により HEK293 とラットプライリーアストロサイトから ATP が放出されることを確認した。NMO 患者髄液 ATP は急性期、寛解期ともに MS の急性期、寛解期、他の神経疾患と比べて有意に高値であることも確認した。TNP-ATP の脊髄投与により抗体投与後3日目の疼痛症状が軽減した。脊髄のトランスクリプトーム解析を行って、主成分分析でコントロール群と NMO 群の群間の分離ができ、複数の ATP 受容体の発現の変化を認めた。末梢神経障害性疼痛のモデルですでに重要と報告されている ATP 受容体である P2X4R も NMO 群で発現亢進していた [7]。エンリッチメント解析で Toll 様受容体の pathway、IL-5 の pathway、補体カスケードなどヒト NMO ですでに重要と報告のある pathway が動いていることを確認した。さらに発現上昇している 50 の遺伝子群に対して STRING 解析を行ったところ *IL1B* が hub gene となっていた。IL-1 $\beta$  は末梢神経障害性疼痛ですでに疼痛を引き起こすサイトカインとして知られていること、DAMPs が単球系細胞にキャッチされた後に分泌されるサイトカインであることから NMO 疼痛との関連が考えられた [10]。

## 【考察】

---

ATP は細胞死によって放出される DAMPs の一種であり、NMO において DAMPs は自然免疫系の活性化を促すことが知られている。自然免疫の異常は自己免疫疾患や感染症など様々な疾患に関与しているが、NMO のような中枢性脱髄疾患の疼痛との関連を報告した研究はこれまでに無い。今回 NMO 疼痛に ATP が関連する可能性を示すことができた。今後 NMO 疼痛と ATP カスケードの研究がさらに進めば、多くの自然免疫系の分子をターゲットにした新たな治療開発につながると考えている。

## 【結論】

---

AQP4 抗体によりラットアストロサイトから ATP が放出され、ATP は NMO 疼痛を引き起こすことを明らかにした。NMO ラット脊髄では DAMPs の下流サイトカインとして知られる IL-1  $\beta$  の発現が亢進していた。今後は IL-1  $\beta$  や、IL-1  $\beta$  のメインソースであるミクログリアが NMO 疼痛に関連するかを解明していく。

## 【研究協力者】

---

奥野 龍禎 (大阪大学 医学系研究科 神経内科学)  
木下 允 (大阪大学 医学系研究科 神経内科学)  
清水 幹人 (大阪大学 医学系研究科 神経内科学)

## 【参考文献】

---

1. Lennon PVA, et al., A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364 (9451): 2106–12.
2. Lennon VA, et al., IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202 (4): 473–7.
3. Kinoshita M, et al., Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport*. 2009; 20 (5): 508–12.
4. Kinoshita M, et al., Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386 (4): 623–7.
5. Qian P, et al., Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*. 2012; 69 (11): 1482–7.
6. Yamashita K, et al., Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 1–9.
7. Tsuda M, et al., P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 1–6.
8. Ishikura T, et al., Anti-AQP4 autoantibodies promote ATP release from astrocytes and induce mechanical pain in rats. 2021; 1–12.
9. Shimizu M, et al., Mitochondrial DNA enhance innate immune responses in neuromyelitis optica by monocyte recruitment and activation. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 1–12.
10. Schett G, et al., Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12 (1): 14–24.

# NEDA-3を維持している多発性硬化症患者における免疫学的特徴

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部  
袁手 美彩子

## 【緒言】

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、再発と寛解を反復し、神経障害が蓄積することで患者のADLを低下させる。再発寛解型MS (RRMS) の患者に対して、再発予防により患者の長期的なADLを維持することを目的とし、インターフェロン $\beta$  (IFN $\beta$ )、グラチラマー酢酸塩 (GA)、フィンゴリモド、ジメチル fumarate、ナタリズマブ (NTZ) 等の異なる作用機序をもった疾患修飾薬 (DMD) の有効性が見いだされ、治療薬として使用されている。DMD の治療効果は患者ごとに、また同じ患者でも疾患活動性の変化によって異なるため、DMD を導入後もその薬剤の効果が十分であるかを評価していく必要がある。MS 患者における DMD を用いた治療指標として、NEDA (no evidence of disease activity) という概念が提唱されている [1]。しかし、NEDA に関与する免疫学的機序は十分には明らかにされていない。

我々は、NEDA を達成・長期維持している MS 患者における免疫学的特徴を明らかにし、新たな MS の病態安定の免疫学的指標を見つけることを目的として、以下の研究を行った。

## 【対象・方法】

### 1) 末梢血リンパ球解析

対象は、国立精神・神経医療研究センター病院に通院し、かつ、NEDA-3 を 2 年間以上維持している再発寛解型 MS (RRMS) 患者 31 名 (NEDA 群 : DMD 未使用 5 名、経口ステロイド 8 名、IFN $\beta$  9 名、GA 5 名、NTZ 4 名) と NEDA 非達成 RRMS 患者 7 名 (EDA 群) とした。対象の末梢血を採取し、フローサイトメーターを用いたリンパ球亜分画解析により、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、monocyte の亜分画の頻度を測定し、NEDA 群と EDA 群で比較した。monocyte 亜分画については NEDA 群 3 名、EDA 群 6 名、健常人群 10 名を追加し、合計 NEDA 群 34 名、EDA 群 13 名、健常人群 10 名において解析を行った。また、monocyte 亜分画の頻度と臨床的特徴の関連を解析した。

### 2) monocyte 亜分画による制御性 T 細胞 (Treg) 誘導能の評価

健常人、DMD 未使用の MS 患者の末梢血から、フローサイトメーターを用いて non classical monocyte (NCM : CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte)、classical monocyte (CM : CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup> monocyte) を分集した。96well プレートを用いて、anti-CD3、M-CSF の存在下で、それぞれの monocyte 分画と同患者の CD4<sup>+</sup>T 細胞とを 4 日間共培養した。共培養後の細胞を回収し、CD4<sup>+</sup>T 細胞における制御性 T 細胞 (foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cell) の頻度についてフローサイトメーターを用いて解析した。

### 3) monocyte 亜分画における遺伝子発現の評価

健常人、未治療 RRMS 患者、IFN $\beta$  使用 NEDA 維持 RRMS 患者各 2 名の末梢血を採取し、フローサイトメーターを用いて NCM を分集した。分集した NCM について、nCounter<sup>®</sup>を用いて約 600 個の免疫関連遺伝子の発現を解析した。

## 【結果】

### 1) 末梢血リンパ球解析

末梢血 B 細胞、T 細胞、NK 細胞の亜分画の頻度は、NEDA 群と EDA 群の間で有意差を認めなかった。末梢血中の non-classical monocyte (NCM) の単球全体における頻度は EDA 群、健常人群と比較し NEDA 群で有意に増加していた。EDA 群と健常人群には差を認めなかった。NEDA 群において使用薬剤ごとに比較すると、NCM は PSL、GA、NTZ 群と比較し、IFN $\beta$  群において有意に増加していた。末梢血 NCM 頻度は activated Treg 頻度 (foxp3<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>T 細胞) と正の相関を認めた。臨床的特徴との関連として、NEDA 群において、末梢血 NCM 頻度は NEDA 維持期間と正の相関を認めたが、罹患期間とは相関を認めなかった。

### 2) 共培養を用いた monocyte 亜分画の制御性 T 細胞 (Treg) 誘導能の評価

末梢血 NCM 頻度と activated Treg 頻度 (foxp3<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>T 細胞) に正の相関を認めたことから、共培養実験を用いて monocyte 亜分画の制御性 T 細胞の誘導能の評価を行った。健常人、DMD 未使用 MS 患者において、CD4<sup>+</sup>T 細胞のみの培養、CM との共培養と比較して NCM との共培養下で CD4<sup>+</sup>T 細胞中の制御性 T 細胞 (foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cell) の頻度は増加する傾向を認めた。

### 3) nCounter<sup>®</sup>を用いた遺伝子発現解析

nCounter<sup>®</sup>による遺伝子発現解析結果についてクラスタリング解析を行ったところ、NCMとCMの遺伝子発現パターンは異なっていた。CMと比較し、NCMではC1QA、ADA、CD79Bの発現が高く、これについては健康人における既報告のとおりだった[2]。その他、今回の解析では、NCMにおいてMSR1、B2M、CD45RAの発現が高いことが分かった。

#### 【考察】

本研究では、使用しているDMDによらずNEDA維持に関与している免疫学的特徴を検討する目的で、NEDA群全体とEDA群全体で末梢血リンパ球亜分画頻度を比較し、有意差を認めたmonocyte亜分画に着目した。末梢血リンパ球解析において、NCM頻度はEDA群と比較しNEDA群において有意に増加しており、NEDA維持期間と正の相関を認め、末梢血NCMがNEDA維持に重要な役割をもつことを示唆する結果だった。この傾向はIFN $\beta$ 使用NEDA群で顕著であり、NCMがIFN $\beta$ の作用機序に関与している可能性が考えられた。さらに、末梢血NCM頻度は末梢血activated Treg頻度と正の相関関係があり、共培養実験において、NCMの存在下でTregが増加する傾向があることから、NCMがTregを誘導することが推察された。

今回の遺伝子発現解析では、NCMとCMで発現パターンが異なる遺伝子の中で直接Tregの誘導と関連すると考えられる遺伝子を見いだせなかった。検体数が少ないものの、健康人、MS患者のどちらにおいても末梢血NCMはCMと機能が大きく異なると考えられた。

本助成による業績として、上記内容の一部をVirtual jointECTRIMS-ACTRIMS Meeting(2020年9月11日～13日)、第32回日本神経免疫学会学術集会(2020年10月1日～2日)にて発表した。

#### 【課題と今後の展望】

non-classical monocyteは、patrolling monocyteともいわれ、恒常性の維持に関与している分画とされている[3]。NCMの欠損マウスとされるNR4A1ノックアウトマウスにおいて、多発性硬化症の疾患モデルであるEAEの発症が早く、かつ悪化することから、マウスモデルにおいては、NCMはEAEにおいて保護的に働くことが報告があるが[4]、MS患者の末梢血を用いた研究では、NCMの役割は明確にされていない。我々は末梢血リンパ球亜分画解析、共培養実験の結果からMS患者における病態安定にNCMが重要な役割をもっており、その機序の1つとしてNCMがTregを誘導すると仮説を立てた。今回の遺伝子発現解析では直接Tregの誘導に関与すると考えられる遺伝子についてNCMとCMにおける発現の差を検出できなかったが、抗原提示細胞に発現し、foxp3を誘導する分子としてPD-L1に着目し[5]、末梢血中のNCMとCMにおけるPD-L1の発現の差についてフローサイトメーターを用いて評価をすることを検討している。また、末梢血NCM頻度がRRMS患者の病態安定の指標となり得ると考えられ、同一患者において治療前後での経時的な末梢血NCM頻度を測定し、治療経過とNCM頻度の関連の解析も検討している。

#### 【結論】

末梢血NCM頻度がNEDA-3長期達成RRMS患者において増加しており、NEDA維持期間と正の相関を認めることから、non-classical monocyte(NCM)はMS患者において、NEDAの維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、末梢血NCM頻度の増加は、MS患者の病態安定の指標の1つとして期待される。

#### 【共同研究者】

山村 隆(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 特任研究部長)  
佐藤和貴郎(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 室長)

#### 【参考文献】

1. Banwell, B., et al. (2013). "Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure." *Multiple sclerosis and related disorders* 2 (2): 65-67.
2. Wong, K. L., et al. (2011). "Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets." *Blood* 118 (5): e16-31.
3. Narasimhan, P. B., et al. (2019). "Nonclassical Monocytes in Health and Disease." *Annu Rev Immunol* 37: 439-456.
4. Shaked, I., et al. (2015). "Transcription factor Nr4a1 couples sympathetic and inflammatory cues in CNS-recruited macrophages to limit neuroinflammation." *Nature immunology* 16 (12): 1228-1234.
5. Francisco, L. M., et al. (2009). "PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells." *J Exp Med* 206 (13): 3015-3029.

## お知らせ

### 「2022年度(令和4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) 助成金は総額300万円以内とし、件数については4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4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/news220701-2.xls>
- 5) 申請受付期間  
令和4年7月1日から9月15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、10月中旬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4年11月初旬以後実施します。
- 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

# 医学顧問団

2022年7月現在  
(敬称略 あいうえお順)

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	Tel	042-346-1723
		〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1	Fax	042-346-1753
北海道	中村 雅一	医療法人社団 研仁会 北海道脳神経外科記念病院 脳神経内科 医長	Tel	011-717-2131
		〒063-0869 北海道札幌市西区八軒9条東5丁目1-20	Fax	011-717-2688
	新野 正明	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部長	Tel	011-611-8111
		〒063-0005 北海道札幌市西区山の手5条7-1-1	Fax	011-611-5820
	深澤 俊行	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院 理事長	Tel	011-780-5700
		〒065-0021 北海道札幌市東区北21条東21丁目2-1	Fax	011-780-5800
	保前 英希	JA北海道厚生連帯広厚生病院 脳神経内科 副院長	Tel	0155-65-0101
〒080-0024 北海道帯広市西14条南10丁目1番地		Fax	0155-65-0105	
宮崎 雄生	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科 医長	Tel	011-611-8111	
	〒063-0005 北海道札幌市西区山の手5条7-1-1	Fax	011-611-5820	
吉田 一人	柏葉会 かしわば記念クリニック 副院長 脳神経内科	Tel	011-851-2570	
	〒062-0051 北海道札幌市豊平区月富東1条15-36-17	Fax		
東北	糸山 泰人	東北大学 名誉教授	Tel	022-277-6072
		〒981-0942 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森6-1-28	Fax	022-277-6072
	宇川 義一	福島県立医科大学ヒト神経生理学講座 教授	Tel	024-547-1310
		〒960-1295 福島県福島市光が丘1	Fax	024-548-3660
	菅原 正伯	秋田大学医学部附属病院 神経内科 講師	Tel	018-884-6104
		〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1	Fax	018-836-2611
	富山 誠彦	弘前大学医学部附属病院 脳神経内科 教授	Tel	0172-39-5142
〒036-8562 青森県弘前市在府町5		Fax	0172-39-5143	
中島 一郎	東北医科薬科大学 医学部 老年神経内科学 教授	Tel	022-290-8976	
	〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室1-15-1	Fax	022-290-8860	
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	Tel	024-934-5322	
	〒963-8563 福島県郡山市八山田7-115 (総合南東北病院内)	Fax	024-922-5320	
前田 哲也	岩手医科大学医学部内科学講座 脳神経内科・老年科分野 教授	Tel	019-613-7111	
	〒028-3695 岩手県柴波郡矢巾町医大通2-1-1	Fax	019-907-6933	
関東	大橋 高志	東京女子医科大学附属八千代医療センター脳神経内科 准教授	Tel	047-450-6000
		〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田477-96	Fax	047-458-7047
	岡本 智子	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 副部長	Tel	042-341-2711
		〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1	Fax	042-344-6745
	荻野 美恵子	国際医療福祉大学市川病院脳神経内科部長 神経難病センター長	Tel	047-375-1111
		〒272-0827 千葉県市川市国府台6-1-14	Fax	047-373-4921
	楠 進	独立行政法人地域医療機能推進機構本部 理事	Tel	03-3445-1271
		〒108-8583 東京都港区高輪3-22-12	Fax	03-3445-7890
	黒岩 義之	財務省診療所 健康管理医	Tel	045-985-0499
		〒226-0027 神奈川県横浜市緑区長津田4-20 D-205	Fax	045-985-0499
	佐藤 和貴郎	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 室長	Tel	042-341-2711
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1		Fax	042-346-1753	
清水 優子	東京女子医科大学脳神経内科 特命担当教授	Tel	03-5268-7617	
	〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1	Fax	03-5269-7324	
田川 朝子	平塚市民病院神経内科 部長	Tel	0463-32-0015	
	〒254-0065 神奈川県平塚市南原1-19-1	Fax	0463-31-2847	
田平 武	順天堂大学大学院 医学研究科 客員教授	Tel	03-6822-2738	
	〒113-0021 東京都文京区本駒込5-28-12-601	Fax	03-6822-2738	
玉岡 晃	筑波記念病院 脳神経センター長 (筑波大学客員教授・名誉教授)	Tel	029-869-1212	
	〒300-2622 茨城県つくば市要1187-299	Fax	029-864-8135	

関 東	辻 省 次	国際医療福祉大学 教授 〒286-8686 千葉県成田市公津の杜4-3 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所	Tel 0476-20-7701 Fax 0476-20-7701
	寺 山 靖 夫	湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長 〒252-0816 神奈川県藤沢市遠藤4360	Tel 0466-48-0050 Fax 0466-48-0010
	野 村 恭 一	東松山市立市民病院 病院長 〒355-0005 埼玉県東松山市松山2392 (内線304)	Tel 0493-24-6111 Fax
	深 浦 彦 彰	埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 客員教授 〒355-0005 埼玉県川越市鴨田1981	Tel 049-228-3400 Fax 049-228-3460
	森 雅 裕	千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 准教授 〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1	Tel 043-226-2129 Fax 043-226-2160
	矢 崎 俊 二	新百合ヶ丘総合病院 脳神経内科 部長 〒215-0026 神奈川県川崎市麻生区古沢都古255	Tel 044-322-9991 Fax 044-322-0529
	横 山 和 正	順天堂大学医学部脳神経内科 非常勤講師 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1	Tel 03-3813-3111 Fax 03-5800-0547
	吉 井 文 均	神奈川県済生会湘南平塚病院 相談役 〒254-0036 神奈川県平塚市宮松町18-1	Tel 0463-71-6161 Fax 0463-71-6163

信 越	河 内 泉	新潟大学 医歯学総合病院・脳研究所脳神経内科・医学教育センター 准教授 〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757	Tel 025-227-0425 Fax 025-227-0425
	高 昌 星	社会医療法人 城西医療財団 城西病院 病院長 (信州大学名誉教授) 〒390-8648 長野県松本市城西1-5-16	Tel 0263-33-6400 Fax 0263-33-9920
	西 澤 正 豊	学校法人 新潟総合学園 新潟医療福祉大学 学長 〒950-3198 新潟県新潟市北区島見町1398	Tel 025-257-4455 Fax

北 陸	高 橋 和 也	国立病院機構 医王病院 神経内科 統括診療部長 〒920-0192 石川県金沢市岩出町二73-1	Tel 076-258-1180 Fax 076-258-6719
	高 守 正 治	金沢西病院脳神経センター 名誉センター長 〒920-0918 石川県金沢市尾山町7-30 尾山ヒルズ310	Tel 076-263-2230 Fax 076-263-2230
	中 辻 裕 司	富山大学学術研究部 医学系 脳神経内科 教授 副院長 〒930-0194 富山県富山市杉谷2630	Tel 076-434-7309 Fax 076-434-5033
	松 井 真	芳珠記念病院 顧問 脳神経内科 〒923-1226 石川県能美市緑が丘11-71	Tel 0761-51-5551 Fax 0761-51-5557
	丸 田 高 広	金沢西病院 脳神経センター 所長 〒920-0025 石川県金沢市駅西本町6-15-41	Tel 076-233-1811 Fax 076-221-8603
	吉 川 弘 明	金沢大学保健管理センター 教授 〒920-1192 石川県金沢市角間町	Tel 076-264-5254 Fax 076-234-4044

東 海	景 山 卓	東海記念病院 脳神経内科 部長 〒487-0031 愛知県春日井市廻間町字大洞681-47	Tel 0568-88-0568 Fax 0568-88-2308
	金 剛	静岡県立総合病院 脳神経内科 主任医長 〒420-0881 静岡県静岡市葵区北安東4-27-1	Tel 054-247-6111 Fax 054-247-6140
	錫 村 明 生	医療法人偕行会 偕行会城西病院 院長 〒453-0815 愛知県名古屋市中村区北畑町4-1	Tel 052-485-3777 Fax 052-485-3715
	祖父江 元	学校法人愛知医科大学 理事長 〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1	Tel 0561-62-3311 Fax 0561-63-4940

近 畿	奥 野 龍 禎	大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座 准教授 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2	Tel 06-6879-3571 Fax 06-6879-3579
	苅 田 典 生	脳神経内科 くすのき診療所 院長 〒650-0044 兵庫県神戸市中央区東川崎町1-8-1 プロメナ神戸309号	Tel 078-361-2800 Fax 078-361-2802
	近 藤 誉 之	関西医科大学総合医療センター 脳神経内科 診療部長 〒570-8507 大阪府守口市文園町10-15	Tel 06-6992-1001 Fax 06-6992-4846
	斎 田 孝 彦	多発性硬化症治療研究所 所長 〒616-8144 京都府京都市右京区太秦百合ヶ本町8-32	Tel 090-2287-1021 Fax 075-468-8657
	田 中 正 美	京都民医連 中央病院 脳神経内科 顧問 〒616-8147 京都府京都市右京区太秦土本町2-1	Tel 075-861-2200 Fax 075-882-5781

近畿	千原典夫	神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 特命講師 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2	Tel 078-382-5885 Fax 078-382-5899
	角田郁生	近畿大学医学部微生物学講座 主任教授 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2	Tel 072-366-0221 Fax 072-366-0206
	宮本勝一	和歌山県立医科大学 神経内科 准教授 〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1	Tel 073-441-0655 Fax 073-441-0655
中国	神田隆	山口大学医学部神経・筋難病治療学講座 教授 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1	Tel 0836-22-2719 Fax 0836-22-2364
	郡山達男	脳神経センター大田記念病院 院長 〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28	Tel 084-975-3901 Fax 084-975-3901
	長井篤	島根大学医学部内科学講座内科学第三 教授 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1	Tel 0853-20-2198 Fax 0853-20-2194
四国	越智博文	愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学講座 准教授 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454	Tel 089-960-5851 Fax 089-960-5852
	出口一志	香川大学医学部附属病院 脳神経内科 診療科長 病院教授 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1	Tel 087-891-2156 Fax 087-891-2158
	古谷博和	高知大学医学部脳神経内科 特任教授 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮185-1	Tel 088-888-2749 Fax 088-888-2745
	松井尚子	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 助教 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15	Tel 088-633-7207 Fax 088-633-7208
九州	有村公良	医療法人三州会大勝病院 院長 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95	Tel 099-253-1122 Fax 099-254-9643
	植田光晴	熊本大学大学院生命科学部 脳神経内科学 教授 〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1	Tel 096-373-5893 Fax 096-373-5895
	岡田和将	産業医科大学脳神経内科 准教授 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1	Tel 093-691-7438 Fax 093-693-9842
	吉良潤一	福岡中央病院 脳神経センター長（九州大学名誉教授、国際医療福祉大学教授） 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11	Tel 092-741-0300 Fax 092-781-2563
	高嶋博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学 教授 〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1	Tel 099-275-5332 Fax 099-265-7164
	原英夫	福岡国際医療福祉大学 学長 〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜3-6-40	Tel 092-832-1200 Fax 092-832-1200
	松尾秀徳	国立病院機構 長崎病院 特命副院長 〒850-8523 長崎県長崎市桜木町6-41	Tel 095-823-2261 Fax 095-828-2616
	松原悦朗	大分大学医学部神経内科学講座 教授 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1	Tel 097-586-5810 Fax 097-586-6502
沖縄	渡嘉敷 崇	国立病院機構 沖縄病院 特命副院長 〒901-2214 沖縄県宣野湾市我如古3-20-14	Tel 098-898-2121 Fax 098-897-9838



# 2021年度(令和3年度) 寄附者一覧

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. 寄附金 - 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。

- 主な取り扱いブランド: BIRKENSTOCK、Kipling、Villeroy & Boch、mod's hair、Vitantonio
- 主なOEM取引先: 榎良品計画

---

 **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](http://www.biogen.co.jp)



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>



より良い明日へ

患者さんとそのご家族の「満たされたい」に答えるため、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。

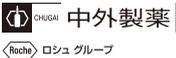
バイエル薬品株式会社 <https://byl.bayer.co.jp/>

Science for a better life

LJP\_MKT\_10\_2018\_1803

なんでもない1日を守れ。

創造で、想像を超える。

 **中外製薬**  
 Roche | ロシュグループ



Chugai Innovation Lab



Novartis Pharma K.K.

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. 寄附金 — 法人

3万円以上： 武田薬品工業株式会社

## 3. 寄附金 — 個人 (敬称略 あいうえお順)

3万円以上：

和泉 武久 和泉 慶男 伊中 義明 宇津野和俊 鈴木 基晴 田平 武  
水越 雅己 水谷 裕之

3万円未満：

秋場 寛子 新井 三郎 有田 祐一 池田 逸夫 池田 舞 石川 義一  
石黒 明博 石黒健太郎 井下 利明 糸山 泰人 今井 靖容 今堀 重彦  
岩下五十一 宇津野嘉彦 宇津野隆元 江畑 英子 大塚 文雄 大橋 高志  
大矢 一貴 岡田 和将 岡田 親 奥山 正 隠地 勝利 加賀谷達之助  
金森 定夫 金子 昌男 加部 敏夫 釜井 哲郎 神前 久美 辛嶋 伸生  
河内 泉 河原井敬一 菊地 華子 ダニエル・キース 倉田 靖子 畔柳 政典  
鯉田 一司 上瀧 準也 小平 敏之 後藤 幸保 小林 敬幸 小林 和民  
近藤千枝子 近藤 裕子 近藤 豊 斎藤恵美子 佐護多恵子 佐藤 健三  
佐野 雅彦 佐野 好裕 佐橋 将人 澤田千鶴子 柴田浩一郎 柴田 涉  
清水 明義 清水 誠二 清水 実穂 首藤都雅子 城之尾辰美 瀬戸 良基  
高島 良平 高橋 和也 高橋 鶴雄 高橋 哲也 田杭由美子 田付 景之  
田中 一郎 田山 敬一 千葉 貴志 坪川恵美子 出口 彰宏 寺本 将憲  
東海林輝行 富重 正蔵 豊田寿太郎 内藤 恒雄 中川 繁樹 中島 莊次  
中田 茂樹 中辻 裕司 中西 正治 中原 仁 永松 利之 仲村 治紀  
中村 正江 中村雄二郎 永山 智士 那谷 京子 二井 裕子 新野 正明  
沼田 純一 根石 朗 林 幹治 原田 清 春山 恵吾 樋笠 裕介  
樋口 功 樋口慎一朗 樋口としゑ 廣瀬 晃 深澤 俊行 福原 智成  
細貝 和雄 松浦 均 松城 功 松田 順栄 松本 寛器 丸尾 清治  
丸岡 純昭 水上 洋 水谷 圭介 水谷 信江 水谷 洋介 箕輪 達夫  
美原 健一 宮下 素直 宮島 勤 宮田 正之 三好 幸彦 村瀬 巖子  
村瀬 司 森 茂一 森 昌彦 森田 賢三 安川 達雄 山口 朗  
山田 潤 山田 純子 山田 伸子 山本 勇 山本 悟 横田 陽介  
吉川 弘明 吉田 一人 米田 良浩 米田るり子 米山 一雄 流郷 善信  
渡辺 泰子 匿名 (1名) (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

2021年度 活動計算書

2021年4月1日～2022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	300,000		
受取会費計		300,000	
受取寄附金			
受取寄附金			
- 寄附金 一般個人	1,638,700		
- 寄附金 役員	173,000		
- 寄附金 法人	1,123,049		
受取寄附金計		2,934,749	
その他収益			
受取利息	188		
その他収益計		188	
経常収益合計			3,234,937
(2) 経常費用			
事業費			
■MSに関する研究、調査の助成事業計		3,167,627	
■MSに関する国際的情報交換事業計		310,947	
■MS患者の福祉に関する事業及び助成事業計		253,320	
■MSに関する公衆教育及び啓蒙活動事業計		2,233,712	
■MSに関する刊行物発行事業計		620,088	
事業費計		6,585,694	
管理費			
給料手当	206,400		
法定福利費	3,940		
旅費交通費	71,984		
支払地代家賃	24,000		
支払手数料	28,452		
会議費	13,253		
通信運搬費＋新聞図書費	2,807		
管理費計		350,836	
経常費用合計			6,936,530
当期経常増減額			-3,701,593
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			-3,701,593
当期正味財産増減額			-3,701,593
前期繰越正味財産額			24,559,928
次期繰越正味財産額			20,858,335

## 2021年度 貸借対照表

2022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	4,423,820	未払金	68,716
郵便振替口座	1,481,113	流動負債合計	68,716
流動資産合計	5,904,933	固定負債	
固定資産		固定負債合計	0
特定資産遺贈基金預金	15,022,118	負債合計	68,716
固定資産合計	15,022,118	<b>正味財産の部</b>	
		前期繰越正味財産額	24,559,928
		当期正味財産増減額	-3,701,593
		正味財産合計	20,858,335
<b>資産合計</b>	<b>20,927,051</b>	<b>負債及び正味財産合計</b>	<b>20,927,051</b>

## 2021年度 財産目録

2022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	4,423,820		
-- 三菱 UFJ 銀行 NO1	4,423,820		
郵便振替口座	1,481,113		
-- 浅草	1,481,113		
流動資産合計		5,904,933	
固定資産			
特定資産遺贈基金預金	15,022,118		
固定資産合計		15,022,118	
<b>資産合計</b>			<b>20,927,051</b>
負債の部			
流動負債			
未払金	68,716		
-- 三栄コーポ	34,668		
-- 中島	24,792		
-- その他	9,256		
流動負債合計		68,716	
固定負債	—		
固定負債合計		0	
<b>負債合計</b>			<b>68,716</b>
<b>正味財産合計</b>			<b>20,858,335</b>

## 寄附のお願い

拝啓

時下ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

私共日本MS協会は多発性硬化症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って賄っております。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。

なお、本年度より郵便局の「ゆうちょ銀行」経由でのご寄附に関しまして、通常払込料金は加入者である当協会の負担と変更させていただきます。ご依頼人様のご負担ではありません。ここに新しい赤色の「払込取扱票」を同封いたします。

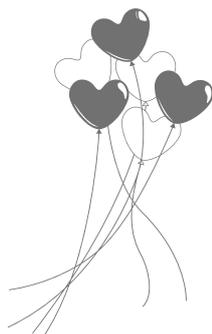
(ご注意) ただし、令和4年1月17日(月)より、ゆうちょ銀行での現金払込に手数料が新設されています。赤色の「振込取扱票」をご利用し現金にてご寄附いただく場合、ご依頼人様に「110円の現金取扱手数料」が発生します。ご依頼人様がゆうちょ銀行に口座をお持ちの場合、現金でなく通帳かキャッシュカードからご送金される場合、現金取扱手数料は発生せず、無料になります。

金額はいくらでも構いませんが、できますれば、一口3,000円としていただけますれば幸いです。(勿論3,000円以上のご寄附も喜んでお受けします。)

敬具

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  
特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会



認定NPO法人日本多発性硬化症協会 理事長 水谷 裕之  
〒111-0042 東京都台東区寿4-1-2 電話: 03-3847-3561

## あ と が き

認定 NPO 法人 日本多発性硬化症協会

理事 兼 事務局長 中 島 莊 次

今も続くコロナ禍、ロシアのウクライナ侵攻、ミャンマー、アフガニスタン危機、北朝鮮の挑発行為、世界レベルの物価高、厳しい円安状況など、地球レベルで問題が山積みです。人類の英知で、必ずや山積みの問題全てを克服できることを祈念していると同時に、そうできることを確信しております。第4回目のコロナワクチン接種もスタートしました。1日も早い終息を衷心よりお祈り申し上げます。

昨年に続き、本年もコロナ禍のなかで、当協会のイベントは対面ではなくオンラインとなりました。5月30日「世界MSの日」イベント、6月の通常総会・理事会もオンラインでした。「医学研究助成プログラム」は例年どおり実施しました。年刊マガジン「ニュースレター44号」も無事発刊でき関係者皆様にお届けいたしました。

今年（2022年）3月の第11回市民公開講演会は、当協会2回目のZOOMオンライン企画での試みでした。オンラインでの講演会が当然であると思えるようになったのは、筆者だけではないように思えます。オンラインのメリットも多くあります。皆様がご自分のご自宅や研究室などからご参加できます。日本のどこからでもオンラインで繋がることができます。北海道から、沖縄から、アメリカからでも移動なしで参加できるのです。これは当協会にとりましても、今後の新しい展開になります。コロナ禍の影響により生活環境、生活様式が今までにない真新しいものにとって代わる新時代の到来です。

昨年の「あとがき」でも申し上げましたが、2017年7月に東京都庁より認定NPO法人の認可をいただきました。2022年7月27日でその認定の有効期間が満了となります。次の5年間の更新申請を提出済です。更新申請の認可を都庁よりいただけますよう、只今も準備に集中しております。後日、良いご報告を皆様に出来ますことを信じております。更に精進いたしますので、皆様のご指導ご鞭撻のほど、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。皆様のご多幸をお祈り申し上げます。

2022年6月