#### 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.47 2024.7

〒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/



認定特定非営利活動法人

日本多発性硬化症協会 (日本MS協会)

ホームページ http://www.jmss-s.jp/





## 目 次

1.	. 理事長に就任して 順天堂大学大	学院			-						••••	· 2
2.	. 副理事長に就任して		副	理事	長	田	Ц	] {	放	_		. 3
3.	. 新しく理事に就任して 東京女子医科大学 医療	安全	全科		-		-	-		-		• 4
4.	. 医学顧問団代表として思うこと ~MS協会の活動 – 来日さ 理事 兼 圏 国立精神・神経医療研究センタ	医学属	顧問	団化	弋表	Щ	木	ţ				• 5
6	\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@\@6\@@	<b>)</b>	<b>\</b> @@	∕®	<b>90</b> /0	<u> </u>	)@/@(	<b>6</b> 00	<b>)</b>	)@e	∕0€©	<b>)</b> @/@
5.	. 2023年度活動概況報告 理事	兼	事	務局	長	中	嶌	i >	住	次		. 6
6.	. 研究発表 順	天堂	生大							_	••••	. 9
7.	. 研究発表	立精	青神								••••	· 12
8.	. 研究発表	帝京	大河					-		_	••••	· 15
6	\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@	<b>)</b>	<b>\</b> @@	∕®	90/0	96\@	)@/@(	6\ <b>9</b> @	<b>)</b>	)@e	∕0€©	)@/@
9.	. 研究発表 (過去未掲載分)	国立	五病	-						_		· 18
6	\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@^@6\@@	<b>)</b>	<b>\</b> @@	∕®	<b>9</b> 0/0	<b>∂</b> ©	)@/@(	<b>©</b> ⊚@	<b>/</b> 00	)@@	∕06\@	<b>)</b> @/@
10.	0.「2024年度医学助成について」のお知らせ		••••				••••					· 22
6	\90/96\90/96\90/96\90/96\90/96\90/96\90/96\90/96\90/96\90/	<b>)</b>	<b>\</b> @@	∕®	<b>90</b> /0	96\@	)@/@(	<b>(</b> )	<b>/</b> 0@	)@e	∕06\@	)@/@
11.	1. 日本多発性硬化症協会 「役員名」「事務局」MSIF 等						事	Ī Ž	务	局		· 23
12.	2. 医学顧問団		••••		••••	••••	••••			••••		· 24
13.	3. 2023年度 寄附者一覧【法人・個人】		••••			••••	••••			••••		· 27
14.	4. 2023年度 決算報告書											· 29
6	\@@^@\$\@@^@\$\@@^@\$\@@^@\$\@@^@\$\@@^@\$\@@^@\$\@@	<b>)</b>	<b>\</b> @@	∕O6\	<b>90</b> /0	<u> </u>	) <b>©</b> (0)	<b>(</b> )@	<b>)</b>	<b>)</b> @@	∕0€\@	)@/@
15.	5. 寄附のお願い											· 31
16.	6. あとがき											. 32

## 理事長に就任して

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 理事長 田 平 武 (順天堂大学大学院医学研究科 客員教授)

多発性硬化症(MS)は免疫機序により中枢神経系が侵される難病で、欧米白人に多い疾患ですが、比較的少なかったわが国でもこの50年で3倍に増加しています。幸い研究の進歩により急性期の炎症による障害を緩和し再発回数を少なくする薬が開発され、病気の予後はかなり改善されました。しかし再発を完全に防ぐことはまだ難しく、また多くの患者さんに二次進行性の病態が起こってきて進行性の脳機能の障害を起こしますが、これに対する予防・治療法は未だ開発されていません。さらに MS 類似の疾患の中から視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)が分離され、治療法が進んでいますが、NMOSD は最初の発作で失明、四肢の重度の麻痺を起こすことがあり、いかに最初の発作を事前に察知しこれを回避するかが最も重要な研究課題となっております。

日本 MS 協会は MS とその関連疾患に関する情報発信、研究促進、患者さんの医療福祉増進を目的に 1977 年黒岩義五郎元九州大学神経内科教授、和泉國夫元(株)三栄コーポレーション社長により設立 されました。その後、菊地清明元国連大使、荒井好民元システムスインターナショナル代表取締役会長、井形昭弘元鹿児島大学第3内科教授の努力により発展し、1993 年からは研究費助成開始、2011 年 NPO 法人化、2016 年には前理事長の水谷裕之元(株)三栄コーポレーション社長により認定 NPO 法人化されました。この度黒岩義五郎先生の弟子の一人であります小生が本協会の理事長を拝命し、師の意志を継いで尽力できますことは大きな喜びであり、また大変身の引き締まる思いであります。

これまで行われてきました MS と関連疾患の調査研究費助成事業、患者さん団体の支援と患者さんの福祉増進事業、国際 MS 連合および国内外の MS 関連疾患学会と連携し国内外に向けた情報発信事業を継続し発展を図るつもりです。とくにホームページ、ニュースレターは魅力あるものにして、SNS を利用して大いに情報を発信して参りたいと思います。2025 年 10 月には国際神経免疫学会が山村隆当協会理事・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を大会長として千葉県幕張で開催されますが、当協会の一大事業として支援して参ります。

しかし、財政状況は極めて厳しいものがあり、これらの事業を推進するためには皆様のご支援が不可欠であります。医学顧問の先生方との連絡を密にし、当協会の活動に対する一層のご理解、ご協力をお願いしたいと考えております。当協会への寄付金は所得ないし税金控除の対象となりますので、何卒宜しくお願い申し上げます。

## 副理事長に就任して

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 副理事長 田 山 敬 一

この度、認定特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会(日本 MS 協会)の副理事長の職を拝命いたしました。

私は、1982年から30年間金融業界に身を置き、縁あって2012年に商社である株式会社三栄コーポレーションに入社し、経営企画、広報・IR、人事等の業務に携わって参りました。当協会が多発性硬化症の世界的権威の故黒岩義五郎博士と三栄コーポレーションの創業者である故和泉國夫元会長・社長が中心となり1977年に設立されましたが、事務局が三栄コーポレーション内に置かれていることから、これまで正会員の立場で些少のお手伝いをして参りました。

三栄コーポレーションは、「随縁の思想」を企業理念として掲げておりますが、これは、人と人との 出逢いが、信頼という絆で結ばれるとき、そこに共に生かしあう、真の共同体社会が生まれ、互いに 尊重し合い、助け合い、発展し合う、縁に随(したが)い縁を活かすことを会社の理念とする考え方 です。この理念は、当協会の活動の目的である患者さんに寄り添い福祉を図り、また多発性硬化症関連 の研究、調査および啓蒙活動の促進に通じるものと思います。

これまで当協会を支えて頂いている全国の医療関係の先生方、研究者の方々、製薬会社を始めとする 企業様、さらにはご寄付により当協会の運営にご支援を頂いている個人の方々に感謝申し上げます。

日本における患者さんの人数は約2万人にまで増加しておりますので、今後とも多発性硬化症の研究や治療の進展、またより広く多発性硬化症のことを知って頂くための周知活動を行い、患者さんの福祉の増進を図る活動、さらには多発性硬化症の撲滅を目指している多発性硬化症国際連合(MSIF〈Multiple Sclerosis International Federation〉)の加盟団体として医学情報の交換や国際交流の推進を田平新理事長の下、微力ながら全力を尽くしたいと存じますので、引続き宜しくご支援ご鞭撻の程をお願い申し上げます。

## 新しく理事に就任して

認定特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 理事 清 水 優 子 (東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務 教授)

このたび伝統ある日本多発性硬化症(MS)協会の理事に任命いただき、大変身が引き締まる思いでおります。そして、大変光栄なことであるとともに、日本 MS 協会のみなさま、諸先生方の功績を後輩へ橋渡しをするという責務をひしひしと感じております。協会のさらなる発展のため精一杯努めてまいります。

私がMSの研究を始めた頃、病態の一つとしてミエリン塩基性蛋白(MBP)の脳炎惹起部位が発見され、大きな話題となりました。また研究留学の機会得て、免疫学の基礎実験をしていたころ MBP の脳炎惹起部位蛋白を経口投与することにより腸管免疫を介し、再発抑制を試みる Harvard 大学の臨床研究が New York Times に掲載され、とても驚きました。帰国し、私は挙児希望の患者さんの主治医になりましたが、MS の妊娠出産に関する情報が乏しく、大変苦労いたしました。この経験から MS のみならず NMOSD をはじめとした免疫性神経疾患の女性患者さんのライフイベントについて勉強・研究を始めました。興味のあることに邁進できたことはたくさんの先生方、スタッフの皆様に支えて頂いたからであると感謝の念に堪えません。疾患修飾薬・生物学的製剤により、多くの MS/NMOSD の患者さんが充実した日々を送っておられます。

多職種のみなさまとともに、患者さんの希望を叶えることができるように、一生懸命頑張ってまいり たいと存じます。

これからもご指導ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。

## 医学顧問団代表として思うこと ~MS協会の活動-来日される患者さんとの交流~

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)

東京の酷暑のなかで、この原稿を書いています。今回は、MS協会の活動のなかで、あまり知られていないものをご紹介したいと思います。多発性硬化症(MS)は欧米を中心に300万人以上の患者さんがおられ、多くの方々は治療を受けながら日常生活を送っていらっしゃいます。グローバル世界の中で、観光旅行で日本に来られる方は言うまでもなく、学業やビジネスで短期あるいは長期滞在される方も増えてきているようです。また家庭の事情で日本に転居永住することになった患者さんもいらっしゃいます。MSは一回の再発でも障害が残ることがあるので、来日が決まった患者さんとご家族の不安やストレスはかなりのものだと思います。

日本でも MS の治療が受けられるのか?どのような薬が利用できるのか?医療保険はどうなっているのか?専門医はどこにいるのか? ——このような疑問が、日本多発性硬化症協会の事務局宛にメールで寄せられます。これらに対して責任を持って回答することは容易ではありませんが、海外の患者さんが来日直後から十分な治療を受けられるように、中島事務局長と MS 協会医学顧問団のネットワークでなんとか対応してきています。最近では、米国、イギリス、スイス、インド、スペイン、オランダなどから来日された患者さんにメールでアドバイスを差し上げるとともに、最適の診療を受けることができるように手配しております。幸いなことに、日本で承認されている MS 治療薬で充分に対応できるケースばかりです。患者さんには喜ばれていると感じています。

また、日本に永住されている外国人の方で、自分はMSではないか――という不安で、MS協会に問合せをされる方もいらっしゃいます。地元にも良いドクターはおられるのですが、コミュニケーションがうまく行っていないようにみられるケースでは、医学顧問団の専門医へ取り次ぎをすることがあります。MSではないことも多いのですが、そのことが確認されると、ご本人や家族の悩みは一時に解決しますので、やはり大切な活動だと思います。皆様には引き続き、当協会へのご支援を宜しくお願い申し上げます。

## 2023年度活動概況報告

2023年5月にコロナウイルスが感染症法上の5類に移行、リアルでの対面イベントが可能になったことから「世界 MS の日」イベントとして、2019年以来4年ぶりに MS を周知するパンフレットの配布を実施しました。また昨年に続き、「誰でもできるヨガ」(今回が第3回目)をヨガインストラクターのロペス涼子氏によるライブを配信しました。

6月の通常総会と理事会も対面で行われ、2022年度の事業並びに活動報告、2023年度の事業計画並 びに活動予算などを決議しました。

8月初旬、ニュースレター第46号が完成しました。1,200部を発刊、脳神経内科の病院、医療研究機関、製薬会社、医学顧問団、ご寄附いただいた方々などに、従来通り無料配布いたしました。

7月より MS、NMOSD、その他神経関連疾患に関する基礎研究または臨床研究に対する 2023 年度の 医学助成の募集を行い、7名の応募者の中から9月末に評価委員3名の厳正な審査を経て、萩原彰文 先生(順天堂大学医学部附属順天堂医院放射線科)、髙橋文緒先生(国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部)、小口絢子先生(帝京大学ちば総合医療センター脳神経内科)の3名に助成金を支給することを決定しました。

2024年3月10日(日)浅草橋ヒューリックカンファレンス会場から Zoom オンラインのハイブリッド開催にて第13回市民公開講演会をライブ配信しました。第1部は当協会水谷理事長の挨拶。順天堂大学大学院の田平先生による2023年度医学研究助成講評の報告がありました。その際、医学研究助成を受賞した先生方の受賞講演は2024年10月に富山で行われる第36回日本神経免疫学会学術集会にて発表される旨の報告もありました。その後、第2部の磯部先生、横山先生による多発性硬化症と視神経脊髄炎に関する基調講演2題、さらに第3部のパネルディスカッション(藤原先生、磯部先生、横山先生、清水先生、深浦先生が参加)、当協会理事の山村先生による講評、田平副理事長の閉会の挨拶と続き、約3時間の市民公開講演会が終了いたしました。当日のライブ配信参加者は約160名。当協会ホームページのYoutube にてアーカイブ配信を開始しております。(ご視聴は当協会のHP: http://www.imss-s.ip/に入室、そしてYoutube をクリック。)

2023年度の活動も多くの方々のご支援により、無事終わることができ、厚く御礼申し上げます。以下ページに様々な写真等をご紹介いたします。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

2024年7月

認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会 事務局



水谷理事長開会の挨拶



MSキャビン中田理事長オンライン挨拶



磯部先生基調講演



横山先生基調講演



パネルディスカッション先生方



ご参加いただいた先生と理事役員ショット



講演会看板



浅草橋会場背景

#### 研究発表

# Synthetic MRIによる多発性硬化症の脳室周囲勾配変化の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科 萩 原 彰 文

#### 【目的】

多発性硬化症では脳表から進行する炎症性変化のプロセスがあり [1]、側脳室周囲白質の障害に脳室側優位の勾配があることが知られている [2]。この勾配の程度を評価した periventricular gradient (PVG) map の有用性が示されているが、現在までは 2D の magnetization transfer ratio や T1 map など非特異的なイメージングでの評価しか報告されていない [3-6]。そこで、ミエリンに特異的なSynthetic MRI のミエリン体積分画マップ(myelin volume fraction(MVF)map)を用いて健常者、再発型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis(RRMS))、二次進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis(SPMS))における脳室周囲勾配のミエリン量の評価を行った。

#### 【方法】

22 名の健康なボランティア(男性 8 名、女性 14 名、平均年齢 50.2 歳、年齢範囲 26-66 歳)、84 名 の RRMS 患者(男性 26 名、女性 58 名、平均年齢 45.1 歳、年齢範囲 30-84 歳)、17 名の SPMS 患者 (男性8名、女性9名、平均年齢 50.8歳、年齢範囲 36-64歳)を対象とした。全被験者で 3Tの MRIス キャナ (Discovery MR750w; GE Healthcare) を用いて synthetic MRI と拡散 MRI 撮像を行った。 Synthetic FLAIR と MVF map を SyMRI ソフトウェア(バージョン 11.0.7; SyntheticMR)を用いて 作成した。その後、MVF と位置合わせした拡散 MRI により得られた neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) パラメーターから、軸索体積分数(AVF)と g-ratio を取得した [7]。 この研究では、Synthetic FLAIR 画像上で高信号を示す病変を Statistical Parametric Mapping (SPM12; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) 上で Lesion Segmentation Toolbox (LST) (バー ジョン 2.0.13) [8] に実装された lesion prediction algorithm を使用してセグメントした。セグメント 化された病変を関心領域(ROI)として使用した。正常白質(NAWM)マスクを作成するために、 FreeSurfer パイプライン(バージョン 6.0.0、http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu)の白質マスクから 病変の ROI を差し引いた。FreeSurfer を使用して、バイナライズした側脳室マスクも作成し、FSL (FMRIB software library, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) を用いて 1 ボクセルずつ 100 になるまで反 復的に拡張した。すべての被験者に対して、側脳室の表面から大脳皮質表面まで、NAWM が側脳室壁 から同心円状の1ボクセルずつのバンドにセグメント化した。この研究では、部分体積効果に影響さ れるボクセルを排除するために側脳室に最も近い NAWM バンドを除外した後、側脳室の表面から 10 バンドのみを使用した。その後の解析は島皮質より頭頂側に限定して行った。PVG は、バンド1とバ

ンド 10 の間のバンド内の平均値の差として定義した。PVG の MVF、AVF、および g-ratio を、3 つのグループ間で Kruskal-Wallis test(post-hoc 解析は Wilcoxon signed-rank test)を使用して比較した。また、臨床障害度を反映する expanded disabilitys status scale(EDSS)と PVG との相関を、スピアマンの相関分析を使用して評価した。

#### 【結果】

RRMS および SPMS の PVG は健常者よりも高く、SPMS は RRMS よりも高い PVG を示しました (それぞれ p<0.001 および p=0.02)。RRMS および SPMS を組み合わせた多発性硬化症グループにおいて、MVF の PVG は EDSS と相関しました(p=0.005、スピアマン p=0.28)。AVF および g-ratio の PVG については、有意差は見られず、また、PVG と EDSS の間に有意な相関はありませんでした。

#### 【結論】

MSにおける脱髄の影響は脳室近傍でより顕著であり、ミエリンの損傷の勾配は臨床的な障害と関連しているようである。

#### 【課題と現在の進捗】

MS 以外の脱髄性疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)や MOG 抗体関連疾患 (MOGAD) のデータ前処理が完了したため、MS とこれらの疾患を比較し、PVG が鑑別において有用 なバイオマーカーとなりうるかを検証する。

#### 【研究協力者】

富沢 雄二 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

星野 泰延 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

#### 【参考文献】

- 1. Wegner, C., Esiri, M. M., Chance, S. A., Palace, J. & Matthews, P. M. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. Neurology 67, 960–967 (2006).
- 2. Magliozzi, R. et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis.

  Ann. Neurol. 68, 477–493 (2010).
- 3. Liu, Z. et al. Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. Brain 138, 1239–1246 (2015).
- 4. Pardini, M. et al. Relationship of grey and white matter abnormalities with distance from the surface of the brain in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 87, 1212–1217 (2016).
- 5. Brown, J. W. L. et al. An abnormal periventricular magnetization transfer ratio gradient occurs early in multiple sclerosis. Brain 140, 387–398 (2017).

- Poirion, E. et al. Structural and Clinical Correlates of a Periventricular Gradient of Neuroinflammation in Multiple Sclerosis. Neurology 96, e1865–e1875 (2021).
- 7. Stikov, N. et al. In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. Neuroimage 118, 397–405 (2015).
- 8. Schmidt, P. et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. Neuroimage 59, 3774–3783 (2012).

#### 研究発表

## EAEの病態形成におけるLINE-1レトロ転移の研究

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 高 橋 文 緒

#### 【緒言】

慢性炎症を伴う二次進行型多発性硬化症(SPMS)では、一般的な再発寛解型 MS(RRMS)に生じる脱髄に加えて、不可逆的な神経変性に起因する脳萎縮や認知症機能障害といった重篤な中枢神経症状を伴う。これらの特徴的な臨床所見は、SPMS の背景に神経変性が存在することを強く示唆するが、SPMS 治療薬が上市された現在においても、SPMS における神経細胞障害の分子機序は他の神経変性疾患と同じく不明なままである。私たちは、SPMS 相当のマウス後期 EAE モデルの脊髄神経細胞においてレトロトランスポゾン LINE-1(L1)の活性化が生じ、L1 由来の ORF1 タンパク質が、抗原として神経細胞障害性の Eomes 陽性 Th 細胞を活性化することを突き止めた(Takahashi et al. *iScience* 2022)。L1 活性化は、レトロ転移を介したゲノムストレスの増加に直結することで、自律的な神経細胞死の原因にもなり得る。そこで本研究では、EAE 誘導時の脊髄神経細胞における L1 レトロ転移が引き起こすゲノムストレスと、神経細胞死を伴う EAE 病態の関係を明らかにすることで、SPMS の神経変性機序解明の糸口を見出すことを目的とし、以下の研究を行った。

#### 【方法】

後期 EAE マウスの神経細胞における L1 レトロ転移と病態の関連を解析するために、L1 レトロ転移を可視化することができる L1-GFP マウスに EAE を誘導し、発症後の異なるタイミング(Day7, 14, 21, 28)で脊髄神経細胞を単離し、Flow cytometer を用いて L1-GFP 陽性細胞の頻度を定量した。一般的な神経変性疾患に共通の所見として、神経細胞の細胞周期の異所性亢進とレトロトランスポゾンの再活性化が連関すること(FEBS Lett. 2021)から、神経細胞死につながる脊髄神経細胞の特性を明らかにするために、Hoechst33342 で染色して細胞周期ごとの L1-GFP 発現細胞の頻度を比較定量することにより、細胞周期亢進と L1 レトロ転移の関連を解析した。

#### 【結果】

EAE マウス由来脊髄神経細胞の経時的な解析から、EAE の発症に伴って一部の細胞が GFP 陽性となり、レトロ転移が生じていることが明らかとなった。さらに Hoechst33342 染色を行った EAE マウス由来脊髄神経細胞を、細胞周期ごとに分離してそれぞれのレトロ転移の頻度を解析すると、GFP 発現細胞頻度の動きが細胞周期ごとに異なることが明らかとなった。すなわち GO/G1 期の神経細胞においては、発症早期の D14 から GFP 陽性細胞の頻度上昇が認められ、日が進むにつれてその頻度が増加し続けることが分かった。一方、S 期の神経細胞においては、EAE のピークと重なる D21 においてのみ L1-GFP 陽性細胞の顕著な増加がみられた。G2/M 期の神経細胞においては、発症期間を通じて有意

#### 【考察】

様々な神経変性症状を呈する疾患群の神経細胞において、L1 を含むレトロトランスポゾンの再活性 化が共通の所見として報告されている。L1 の再活性化を生じた細胞では、ゲノムストレスが亢進する ことが想定されるものの、具体的に神経細胞死を引き起こす分子メカニズムの全体像は分かっていな い。本研究では、L1-GFP レポーターマウスに EAE マウスを誘導することにより、GFP 発現を指標と して中枢神経組織内におけるL1レトロ転移を可視化し、フローサイトメーターを用いて分離した神経 細胞の性状と病態との関連を詳細に解析した。さらに Hoechst33342 を用いて細胞周期ごとのレトロ 転移の頻度の違いを詳細に解析した。その結果、EAE のピーク時(Dav21)において、S期の神経細 胞内で L1 転移が顕著に増大することを明らかにした。L1 活性化の亢進は、stochastic な L1 レトロ転 移(Mob DNA, 2018)の頻度を増加させ、神経細胞のゲノムストレスを増大させることが予想される。 とくにS期の神経細胞内に生じる複製フォークは、L1レトロ転移の良い標的となることが示されてお り、この際 L1 レトロ転移が DNA ダメージによる神経細胞死を誘導する可能性が高い。興味深いこと に、様々な神経変性疾患の神経細胞において細胞周期の異常亢進が報告されており、とくに障害部位 との関連が指摘されていることから、神経細胞における L1 レトロ転移の分布を病理学的な視点からも 解析していく必要がある。今後はL1 の活性化による DNA ダメージが神経細胞死を引き起こす分子機 序を解明し、慢性炎症環境下における L1 レトロ転移と SPMS の神経変性機序との因果関係を明らかに したいと考えている。

#### 【課題と現在の進捗】

本研究では、SPMS の神経変性病態の形成に伴う L1 のレトロ転移の亢進が、DNA ダメージの増大により自律的な神経細胞死を引き起こす分子機序であるという仮説を立て、EAE マウス由来脊髄神経細胞における L1 レトロ転移の頻度上昇と病態との関連を解析した。その結果、EAE マウスの脊髄神経細胞では、細胞周期ごとに異なる L1 レトロ転移の頻度増加が明らかとなり、L1 レトロ転移による DNA ダメージが何らかの機序により神経細胞死に寄与する可能性が示された。しかしながら、S 期の神経細胞で L1 レトロ転移が顕著に増大する理由はいまだ不明であり、現在、神経細胞の RNA-Seq 解析などを通じてよりその原因と、DNA ダメージが最終的な神経細胞死を引き起こすメカニズムの解析を進めている。

#### 【結語】

神経変性疾患に共通の所見のひとつとして、レトロトランスポゾンの再活性化が注目されている。 私たちは、SPMS モデルマウス神経細胞における L1 の活性化が、ORF1 タンパク質を抗原として認識 した Eomes 陽性 Th 細胞の活性化と、L1 のレトロ転移による DNA ダメージという 2 つのイベントを 引き起こし、それぞれ神経変性病態を引き起こすことを明らかにしてきた。本研究仮説で提示した L1 の再活性化による神経細胞死誘導の分子機序が解明されることで、自律的な神経細胞死と Eomes 陽性 Th 細胞による免疫依存性の神経細胞障害の双方のメカニズムが明らかとなり、長年不明のまま残されている SPMS の神経変性病態の分子機序の新たな理解につながるものと確信している。

#### 【研究協力者】

山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

大木 伸司 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

#### 【参考文献】

1. Takahashi, F., et al., Immune-mediated neurodegenerative trait provoked by multimodal derepression of long-interspersed nuclear element-1 *iScience*.2022 Apr 22;25(5):104278

- 2. Camille R.G., et al., Transposable elements as new players in neurodegenerative diseases FEBS Lett. 2021 Nov;595(22):2733-2755
- 3. Geoffrey J.F. and Victor Billon, L1 retrotransposition in the soma: a field jumping ahead *Mob DNA*. 2018 Jul 7:9:22

#### 研究発表

## 再発時多発性硬化症 exosomesのtarget cell 及び作用機序の同定

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経内科 小 口 絢 子

#### 【緒言】

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は中枢神経のミエリンに対する自己反応性 T 細胞が MS の病態に深く関与することが示されている [1]。一方、MS では血清、脳脊髄液(CSF)中に直径  $50 \sim 150$ nm の exosomes(EVs)が増加していることが報告されている [2]。EVs はその小ささから血液脳関門を通過する能力を持ち、内部に転写後調節を行う生理活性物質である micro RNA(miRNA)を含むことからその生理活性が注目されているが、過去の MS における exosomal miR(EVs-miR)の研究はバイオマーカーとしての網羅的解析が主な成果 [3] であった。本研究では MS における EV-smiR の病的意義の解明を目的とし、以下の検討を行なった。

#### 【対象】

再発したMS患者11名よりCSF 500µL、血清1mLを採取し、各々の検体中のEVs-miRのRNA-seq (EVs miR-seq)を行った。さらに、同時に末梢血よりCD4+T細胞を取得し、抗CD3/CD28 抗体で刺激して得られた上清1 mL中のEVs miR-seqを行った。MSの再発の定義は次の3条件のうち2条件を満たすものとした:①新規の臨床症状を認める、②MRIで症状に対応する新規のT2WI高信号病変またはT1WI造影効果を伴う病変が存在する、③CSF所見で再発を示唆する細胞数増加や蛋白・IgG index 上昇などの変化を認める。

#### 【方法】

上記 MS 患者サンプルより exoRNeasy midi kit を用いて EVs-miR を抽出した。QIAseq miRNA library kit 及び QIAseq miRNA 96 Index IL を用いてライブラリ調整を行なったのち、micro RNA-seq を行なった。QIAGEN RNA seq analysis portal GeneGlobe で各 EVs-miR の CPM を検出し、血清・CSF・CD4+T 細胞刺激上清中で共通して認める EVs-miR の上位 10% を抽出した。さらにその EVs-miR の血清・CSF・刺激上清での変動を可視化し、活性化 CD4+T 細胞により産生され血清・CSF 中に豊富に存在し、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を通過し中枢神経内に移行したと仮定される EVs-miR の同定を行なった。上記検討の妥当性の検証を目的として、MS 関連 miRNA と指定される EVs-miR を Ingenuity Pathway Analysis を用いて検出した。

#### 【結果】

血清・CSF・CD4+T 細胞培養上清中得られた EVs-miR 上位 10% のうち、3 群で共通して得られた EVs-miR は 169 genes であった。そのうち、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) に登録されている MS

関連 miR は 7 genes (miR-125b-5p、miR-145-5p、miR-146a-5p、miR-17-5p、miR-19b-3p、miR-92a-3p、miR-155-5p)、神経疾患関連 miR は 37 genes であった。得られた共通の 169 genes のうち、血清と比較し発現順位が CD4+T 細胞の上清で 26 位 (15%) 以上上昇した EVs-miR で、さらに CSF 中でも検出される EVs-miR に注目した。IPA で MS との関連が既報告で指摘されている miR は miR-1246、miR-155-5p、miR-125b-5p、miR-29b-3p、miR-196a-5p であった。MS との関連性 についての既報告がない miRNA は miR-206、miR-100-5p、miR-141-3p であった。これらを候補 EVs-miR として文献的検索を行い、免疫細胞への機能が想定される miR としてmiR-155-5p、miR-206 に絞って解析を進めていく。

#### 【考察】

今までの MS に関する EVs 研究の課題として producing cell 及び target cell が不明であり病態にどのように作用しているのかについての検討が進んでいない点が挙げられる。今回血清・CSF・培養上清内での EVs-miR の変動を検出することで MS 再発時の CD4 + T 細胞が TCR 刺激を受けたのちに分泌する exosomes 中に含まれ、かつ CSF 中にも同時に認められる miRNA を同定することが出来た。同定された miRNA の中で miR-155-5p は自己免疫応答の活性化または制御性 T 細胞の機能を抑制することで炎症を活性化させ、KO マウスにおいて EAE の症状が軽減することが示されている miRNA であり [4]、MS の再発に寄与している可能性が考えられる。さらに、miR-206 は関節炎において Th17/Treg 比を調整することで炎症に寄与している可能性が示唆されており [5]、実際に EVs に含まれるmiR-206が末梢血中においても免疫細胞のバランスを調整している可能性が想定されている。しかし、MS での意義は未知であり今後末梢血単核球(PBMC)を用いた機能解析を行っていく必要がある。

#### 【課題と現在の進歩】

EVs の producing cell を再発時 MS 患者の末梢血の CD4+T 細胞に絞って EVs-miR の解析を行ったが、今後の課題はこれら EVs-miR の target cell の同定である。近年 miRNA の機能解析において、EVs が細胞膜を通過する特性を利用した transfection 手法 [5] が開発されている。この手法を用いて今回同定した miRNA を豊富に含む EVs を作成することで、PBMC のどの細胞に変化を来すか検討する。現在 transfection を行う CD4+T 細胞由来の EVs を作成しつつ、さらに今回の研究で再発時の CSF 中に含まれることが明らかとなった miR-155-5p, miR-206 の miRNA mimic の作成を外部委託している。今後は、Exo-Fect miRNA Transfection kit を用いて、得られた EVs に miRNA mimic を導入し、miR-155-5p、miR-206 の各々が豊富に含まれる EVs を作成し、各々の EVs 存在下における PBMC のpopulation の変化をフローサイトメトリー法で解析する。

#### 【結論】

本研究では、MS 再発時に血清中に比して CSF 中で有意に増加している EVs-miR の中で、活性化 CD4+T 細胞が産生し得る miRNA を同定した。今まで MS ではその病的意義が検討されていない miR-206 が、ほぼ再発時の MS 全例の CSF に検出されていることが明らかになった。今後再発時に特異的

に増加しているものなのか、他の疾患でも認められるものか検討を行う。一方、既に MS の病態に関与していることが報告されている miR-155-5p も同定された。今後 EVs 中の miR-206、miR155-5p の PBMC にもたらす変化を解析することで、これら miRNA の PBMC における target cell 候補を絞り、 MS 再発時に中枢神経コンパートメント内で特異的に生じる免疫異常の解明を進めることが可能になると考える。

#### 【研究協力者】

作石 かおり 帝京大学ちば総合医療センター脳神経内科

林 俊弘 帝京大学医学部生理学講座

磯尾 紀子 帝京大学医学部生理学講座

元岡 大祐 大阪大学微生物病研究所

#### 【参考文献】

- Kaskow, B. J. & Baecher-Allan, C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 8, a029025 (2018).
- Asea, et al. Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis as Possible Biomarkers; Dream or Reality?
   Multiple Sclerosis: Bench to Bedside, Advances in Experimental Medicine and Biology 958.
- 3. Pistono, C, *et al.* Roles of Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Potential Tools as Biomarkers and Therapeutics. Sclerosis 2023, 1, 91–112.
- Murugaiyan, et al. Silencing MicroRNA-155 Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Immunology, 2011.
- 5. Ye, X., Lu, Q., Yang, A. *et al.* MiR-206 regulates the Th17/Treg ratio during osteoarthritis. *Mol Med* 27, 64 (2021).
- KANG et al: Human peripheral blood derived exosomes for microRNA delivery. Int J Mol Med. June 2019, vol43.

# 研究発表 (過去) 未掲載分

### アストロサイト由来のケトン体と髄鞘再生機構の 関連の解明

慶應義塾大学医学部神経内科 久 冨 木 原 健 二

(現所属:国立病院機構 東京医療センター 脳神経内科)

#### 【背景】

脱髄疾患や変性疾患、脳血管障害の治療や予防において、脳代謝の制御は重要な課題である。特にヒト脳を構成する細胞のうち大きな比重を占めるアストロサイトは脳代謝の機構に深く関連すると考えられている。その一つが脂肪酸代謝である。脳の発生や再生、神経疾患の病態において、脂肪酸代謝産物であるケトン体が脳代謝の要として機能し、神経保護的に作用することが昨今示唆されている。アストロサイトはこの脂肪酸代謝関連酵素を高率に発現しており、in vitro においてケトン体を生合成することが示された(1,2)。

ケトン体の生合成の起点は脂肪酸であり、脂肪酸はアストロサイト自身が生合成可能である他、脳血管の内皮細胞経由で血中から取り込むことも示唆されている(3)。アストロサイト細胞質内で脂肪酸は、ミトコンドリア内部へ移行後に $\beta$  酸化され、Acetyl-CoA が生成される(4)。Acetyl-CoA は複数の酵素により代謝され、アセト酢酸を経て $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -OHB) となる。この代謝の過程の中で、特に HMG-CoA synthase がケトン体生合成の律速段階になっていることが報告されている(5)。ケトン体の血中濃度が上昇する高脂質食は、小児てんかんをはじめとして(6)、多発性硬化症(7)、Alzheimer 病(8)、Parkinson 病(8)のモデルマウスなどでもその神経保護効果が示唆されている。

この神経保護効果について、 $\beta$  -OHB を ligand とする hydroxycarboxylic receptor 2(HCA2)による 抗炎症 効果が注目されている。HCA2 に ligand が結合すると anti-phospho-5' adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1(AMPK/SIRT1)経路が活性化され、結果として NF-  $\kappa$  B が抑制されることで TNF  $\alpha$  や IL-1  $\beta$  等の炎症性サイトカインの発現が抑制される(9)。 さらに、MS の治療薬として臨床応用されている dimethyl fumarate (DMF) の代謝産物である monomethyl fumarate (MMF)も HCA2 の ligand であることから(10)、DMF の臨床効果も HCA2 経路の活性化に関連している可能性がある。

一方で、生後発達過程に幼少期マウス脳(生後7日目)と、成体マウス脳(生後数か月)を、メタボローム解析(代謝物質の網羅的解析)に付した結果、ケトン体の著増を認めた(特に $\beta$ -OHB は約6倍 脳内で増加していた)(未発表)。また、in vitro のオリゴデンドロサイト培養時にケトン体を加えると、比較的低濃度(数 mM オーダー以下)でもその生存を助け、分化を促進させる結果が得られた(未発表)。これらの結果は、アストロサイト由来のケトン体が単に抗炎症効果を有するのみならず、髄鞘形成そのものに深く関わっている可能性を示唆している。また、アストロサイトの発達が数日遅れると、オリゴデンドロサイトによる髄鞘形成も同様に数日の遅れが生じることがわかっている(11)。つまり、アストロサイトはオリゴデンドロサイトに対して何らかの構造的ないし機能的な支持をしていると考えられ、その機序にアストロサイトの脂肪酸代謝が関連している可能性が考えられる。

#### 【目的】

アストロサイトにおけるケトン体代謝関連酵素遺伝子についての遺伝子改変動物を利用することで、主に in vivo におけるケトン体生合成を主軸とした、脳総体におけるアストロサイトの機能的意義を解明する。さらに、同マウスを用いて現在臨床応用されている多発性硬化症の病態修飾薬である DMF の作用機序を解明する。

#### 【方法】

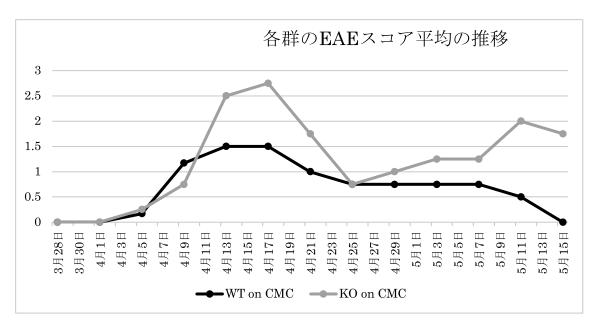
まず Cre-loxP システムを用いて、アストロサイト特異的発現遺伝子のプロモーターに Cre recombinase 遺伝子を付加した遺伝子改変マウス(GFAP-Cre:米国 Thw Jackson Laboratory において販売(JAX#004600))と、loxP 配列で HMG-CoA synthase の遺伝子を挟んだマウス(loxP-[HMG-CoA synthase]-loxP))を交配させ、glial fibrillary acidic protein(GFAP)を発現するアストロサイト特異的に HMG-CoA synthase を欠損させることでケトン体生合成を停止させた conditional knock out (cKO) マウスを作製する。

同マウスの生後0日、7日、21日、90日の脳脊髄を野生型と比較することで初期脳発達を発生生物学的に評価する。次に同マウスから多発性硬化症のモデルマウスである experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)マウスを作製し、脱髄および髄鞘再生様式を観察する。

#### 【結果】

2018年度末までに、C57BL/6マウス(BL/6マウス)を背景とするアストロサイト HMG-CoA synthase の cKO マウスを米国 Jackson 研究所に依頼して作製した。また、loxP 配列は組み込まれているものの Cre が発現していないマウスを littermate(LM)マウスとし、表現型は野生型となることからコントロールとして用いることとした。

2019 年度には、同時並行している研究で BL/6 マウスから誘導された EAE を作成して行う研究があったため、同時に BL/6 と cKO マウスでも EAE を誘導して EAE スコアに差が出るかを評価した。 BL/6 マウスは 3 匹、hmgcs2 cKO マウスは 2 匹とし、Hooke KitTM MOG35-55/CFA Emulsion PTX (コスモバイオ, EK-2110) を用いて EAE を作製した。マウスの中枢神経細胞に発現しているタンパク質 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)の 35 位から 55 位のアミノ酸配列を持つペプチドを、BL/6 マウスの後頸部および腰部に皮下注射し、皮下注射から 2 時間後および 26 時間後に百日咳毒素を腹腔内投与した。飼育時の飼料は通常の飼料とし、引き続き予定している DMF 投与実験のコントロールとして使用する carboxymethyl cellulose (CMC) も 1 日 2 回投与した。結果、cKO マウス群の方が重症度が高い傾向が見られた。



WT: wild type, KO knock out, CMC: carboxymethyl cellulose

また、2019 年度下半期から 2020 年度上半期にかけて hmgcs2 がノックアウトされているかを確認 するために cKO マウスおよびコントロールとして LM マウスの脳切片に対して下記一次抗体および二 次抗体を用いて GFAP、hmgcs2、Cre の染色をそれぞれ行った。

一次抗体として Rabbit anti-GFAP (lot. bs-0199R, Bioss 社)、Rabbit anti-Cre mAb (lots.15036, Cell Signaling 社)、HMGCS2 Rabbit pAb(lot. A14244, ABclonal 社)を、二次抗体として Chicken anti-Rabbit IgG(H+L)Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 488(lot. AB\_2535859, invitrogen 社)を用いた。

GFAP, Cre, hmgcs2 染色の結果、アストロサイト上の GFAP 染色が確認できた。しかし Cre および hmgcs2 の発現は確認できなかったので、染色条件を変えてさらに検討することにした。

しかし、2020年4月からコロナ禍の影響を受け、当院のマウス飼育室で担当飼育員による必要最低限のcKO/LMマウスの飼育にとどめられたため、飼育数も相当に減少され、matingを含めた一切のマウスの扱いが不可能となった。

またコロナ禍での実験室での研究は感染拡大リスクとして大学側より各研究室の実験系は中断するよう勧告された。

2020年7月に実験系の制限が緩和され、マウスへの積極的な接触は引き続き困難であったが実験室での染色実験などは許容されたため、Cre と hmgcs2 の免疫蛍光染色の評価を再開した。

しかしながら、2021 年 10 月からはマウスの飼育施設が空調工事のため使用不可となり、cKO マウスは一度凍結受精卵として保存した。

2022年4月より本実験の主担当である久冨木原が慶應病院から他院へ転医となったが、本研究の実務を慶應病院 神経内科 関口、下濱に引き継ぎ研究は継続した。

リサーチパークの空調工事は 2022 年 6 月に終了し、cKO マウス実験を再開した。

動物実験センターに依頼し、7月1日に C57BL/6, cKO (hmgcs2) マウスの凍結卵 (homo 67 個、hetero 60 個) において受精卵の移植を行った。

胚は7月20日に孵化し、homo は雄14匹、雌8匹、hetero は雄15匹、雌13匹であった。

孵化後 8 週間で耳切片を採取し、2022 年 12 月より genotyping を開始、2023 年 2 月より cKO マウスの繁殖を開始した。

その後は cKO マウスを繁殖させながら、引き続き Cre, hmgcs2 の染色プロトコールの確立に努める方針であったが、cKO マウスの繁殖に難渋した。Homo, hetero の 40 匹を mating させたが、妊娠に至るつがいも少なく、妊娠・出産したとしても出産直後の食殺が目立ち、2023 年 2 月に 7 匹の cKO マウスが産まれて以降は cKO マウスの仔は増えなかった。

実験再開から18ヶ月経過してもcKOマウスの生殖は困難であり、本実験系の継続は困難と考えられた。2024年4月に本cKOマウスの凍結胚を理化学研究所へ寄託し、本実験系は終了した。

#### 【考察】

本研究では、アストロサイトにおけるケトン体代謝関連酵素遺伝子についての遺伝子改変マウスを用い、脳組織においてアストロサイトでのケトン体生合成が担う機能的意義を解明することを目的としていた。また、同マウスから多発性硬化症のモデルマウスである EAE マウスを作製し、EAE マウスにおけるケトン体生合成の影響を評価した上で、多発性硬化症の病態修飾薬である DMF の作用機序の

解明を目指していた。

まずCre-loxPシステムを用いてアストロサイト特異的にHMG-CoA synthase を欠損させることでケトン体生合成を停止させた cKO マウスを作製した。

続いて BL/6 と cKO マウスで EAE を誘導し、少数の比較ではあるが cKO マウス群の方が BL/6 マウス群より重症度が高い個体の割合が高かった。

その後、hmgcs2 がノックアウトされているかを確認するために cKO マウスおよびコントロールとして Cre は発現していない litter mate(LM)の脳切片に対して GFAP、hmgcs2、Cre の染色をそれぞれ行った。

しかしながらこの染色条件の確立に難渋し、GFAP の染色条件は早期に定まったものの、Cre および hmgcs2 の染色条件については条件を微調整しながら試行してみたが、有効な染色条件を確立するに 至らなかった。

組織染色の代替案として、cKOマウスのアストロサイトを培養して western blot を行う方法も検討していたが、コロナ禍や当院の施設修繕などから研究の進行が困難になり、またマウスの生殖も難しくなったことから 2024 年 3 月をもって本研究を終了する方針となった。

作製したマウスについては、凍結胚を理化学研究所に寄託したので、このマウスに興味のある人は 是非利用していただきたい。

#### 【研究協力者】

中原 仁 慶應義塾大学病院医学部神経内科学 北川 賢 慶應義塾大学病院医学部神経内科学 関口 耕史 慶應義塾大学病院医学部神経内科学 茂木 晴彦 慶應義塾大学病院医学部神経内科学 リーシンイ 慶應義塾大学病院医学部神経内科学 下濱 祥 慶應義塾大学病院医学部神経内科学

#### 【参考文献】

- 1. Austed N, et al. J Neurochem 56: 1376-86, 1991.
- 2. Bixel MG, et al. J Neurochem 65: 2450-61, 1995.
- 3. Moore SA, J Mol Neurosci 16:195-200, 2001.
- 4. Guzman M, et al. Trends Endocrinol Metab 12:169-73, 2001.
- 5. Cullingford TE, et al. Biochem J 329:373-81, 1998.
- 6. Zupec-Kania BA, et al. Nutr Clin Pract 23:589-96, 2007.
- 7. Kim DY, et al. PLoS One 7:e35476, 2012.
- 8. Kashiwaya Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 97: 5440-44, 2000.
- 9. Parodi B, et al. Acta Neuropathol 130: 279-95, 2015.
- 10. Graff EC, et al. Metabolism 65: 102-13, 2016.
- 11. Nakahara J, et al. J Neurosci Res 72: 279-89, 2003.



## お知らせ

## 「2024年度(令和6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) と MS 関連疾患の基礎または臨床研究とします。
- 2) 助成金は総額200万円以内とし、件数については3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。 2024年4月1日現在で<u>満39歳以下の方</u>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。国籍不問。)

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下さい。

〒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/news240701.xls

- 5) 申請受付期間 2024年7月1日から9月15日までとします。
- 6) 審査方法及び通知 選考委員会で審査の上、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 2024 年 11 月初旬以後実施します。
- 8) 受賞者は研究成果の口頭発表(日本神経免疫学会学術集会の特別企画として予定) と報告書の提出をお願いします。

認定NPO法人日本多発性硬化症協会

事務局



## 医学顧問団

(認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会)

2024年7月現在 (敬称略 あいうえお順)

代表	Щ	村		降	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	
						<del>-</del> .		
	中	村	雅	_	いわみざわ神経内科・内科CLINIC 副院長	Tel	0126-22-3535	
					〒068-0007 北海道岩見沢市7条東6丁目11-15 岩見沢メディカルモール内	Fax	0126-22-3662	
	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	
	新野正		ш_	11 -7)	〒 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	⁄=	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院 理事長	Tel	011-780-5700	
小海滨	⊤ 065-0		行	〒065-0021 北海道札幌市東区北21条東21丁目2-1	Fax	011-780-5800		
北海道	/	<u> </u>	+,+-	*	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	
	保	ĦIJ	英	希	〒080-0024 北海道帯広市西14条南10丁目1番地	Fax	0155-65-0105	
			.,,		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	
	宮	﨑	雄	生	〒063-0005 北海道札幌市西区山の手5条7-1-1	Fax	011-611-5820	
					柏葉会 かしわば記念クリニック 脳神経内科 副院長	Tel	011-851-2580	
	吉	田	_	人	〒062-0051 北海道札幌市豊平区月富東1条15-36-17	Fax	011-851-2581	
	l				1002 0001 北海追他帆巾盘十四万亩米1米10 00 17	ιαλ	011-001-2001	
					東北大学 名誉教授	Tel	022-277-6072	
	杀	Щ	泰	人	〒981-0942 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森6丁目1-28	Fax		
					福島県立医科大学·生体情報伝達研究所 名誉教授	Tel	024-547-1310	
	宇	Ш	義 -	_	〒960-1295 福島県福島市光が丘1	Fax		
					秋田大学医学部附属病院 脳神経内科 医長・講師	Tel	018-884-6104	
	菅	菅 原	正	伯				
						Fax	018-836-2611	
東北	富	富山	誠	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	_	— 郎	東北医科薬科大学医学部脳神経内科学教授	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	_	- 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	
	73-8	7/31		<i></i>	〒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	
	נימ	щ	П	ت	〒028-3695 岩手県柴波郡矢巾町医大通2-1-1	Fax	019-907-6933	
	大	緌	高	志	鎌ケ谷総合病院脳神経内科部長 神経難病医療センター 副センター長	Tel	047 - 498 - 8111	
		JIE	رحا	۰۵۰	〒 273-0121 千葉県鎌ケ谷市初富 929-6	Fax	047 - 498 - 5050	
	岡本	*	短	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	
	ШJ /-	4	н	J	〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1	Fax	042-344-6745	
	<del>J.</del>	田マ	3 羊市		国際医療福祉大学市川病院 脳神経内科 教授	Tel	0476-20-7701	
	荻 野		美恵子		〒286-8686 千葉県成田市公津の杜4-2	Fax	0476-20-7702	
	抽			`#-	`\_	独立行政法人地域医療機能推進機構本部 理事	Tel	03-3445-1271
	楠			進	〒108-8583 東京都港区高輪3-22-12	Fax	03-3445-7890	
	_			., ,	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科 客員教授・脳卒中センター長	Tel	044-844-3333	
関東	黒	岩	義	義之	〒213-8507 神奈川県川崎市高津区二子5-1-1	Fax		
					帝京大学ちば総合医療センター 脳神経内科 教授	Tel	0436-62-1211	
	作	石	かお	1)	〒299-0111 千葉県市原市姉崎3426-3	Fax	0436-62-4890	
	佐	藤	和貴	郎	国立精神・神経医療研究センター 研究部(TMC)開発戦略室 室長	Tel	042-341-2711	
					〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1	Fax		
	清	水	優	子	東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科 兼務 教授	Tel	03-3353-8111	
					〒 162 - 8666 東京都新宿区河田町8 - 1	Fax		
	田田	Ш	朝	子	平塚市民病院脳神経内科 部長	Tel	0463-32-0015	
l		7 - 1	17.3	,	〒254-0065 神奈川県平塚市南原1-19-1	Fax	0463-31-2847	

I					順天堂大学大学院 医学研究科 客員教授	Tel	03-6822-2738				
		田平			武	〒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			
		辻		省	次	国際医療福祉大学 教授	Tel	0476-20-7701			
						〒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	Fax				
		寺	Ш	靖	夫	湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長	Tel	0466-48-0050			
		ر,		~13		〒 252 - 0816 神奈川県藤沢市遠藤 4360	Fax	0466-48-0010			
		野	原	千洋	¥Z	東京都立荏原病院 神経内科 部長	Tel	03-5734-8000			
		ΞĴ	///\	1 /-	<del>-</del> J	〒145-0065 東京都大田区東雪谷4-5-10	Fax	03-5734-8023			
		野	++	#		東松山市立市民病院 病院長 埼玉医科大学 名誉教授	Tel	0493-24-6111			
88	+	到	村	恭		〒355-0005 埼玉県東松山市大字松山2392 (内線304)	Fax	0493-22-0887			
関	東	`m	<b>,</b> 4-	**	<b>#</b> /	埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科 客員教授	Tel	049-228-3460			
		深	浦	彦	彰	〒 355-8550 埼玉県川越市鴨田 1981	Fax				
						南町田病院 リハビリテーション科	Tel	076-799-6161			
		丸	田	局	広	〒194-0004 東京都町田市鶴間4-4-1	Fax	076-799-7711			
						千葉大学大学院医学研究院   脳神経内科学   准教授	Tel	043-226-2129			
		森		雅	裕	〒260-0033 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1	Fax	043-226-2160			
						新百合ヶ丘総合病院 脳神経内科 部長	Tel	044-322-9991			
		矢	﨑	俊	=	〒215-0026 神奈川県川崎市麻生区古沢都古255	Fax	044 - 322 - 0529			
						医療法人研水会 高根台病院 顧問	Tel	0463-34-3701			
		吉	井	文	均		1				
							〒254-0912 神奈川県平塚市高根2-7-1	Fax	0463-34-4713		
		蕨		陽	子	東京都立神経病院 脳神経内科 部長	Tel	042-323-5110			
						〒183-0042 東京都府中市武蔵台2-6-1	Fax	042-322-6219			
	越	河内		<b>为</b>		新潟大学大学院 医歯学総合研究科医学教育センター・脳神経内科 准教授	Tel	025-227-0666			
			内		泉	〒951-8510   新潟県新潟市中央区旭町通1-757					
信 							Fax	025-227-2976			
		高		昌	星	社会医療法人 城西医療財団 城西病院 病院長・財団理事	Tel	0263-33-6400			
									〒390-8648 長野県松本市城西1-5-16	Fax	0263-33-9920
		1_								国立行政法人医王病院 脳神経内科 統括診療部長	Tel
		高	橋	和	也	〒920-0192 石川県金沢市岩出町二73-1	Fax	070 200 1100			
						金沢西病院脳神経センター 名誉センター長	Tel	076-263-2230			
	陸	高	守	正	治	〒920-0918 石川県金沢市尾山町7-30 尾山ヒルズ310	Fax	070-200-2200			
							Tel	076-434-7309			
北		中	辻	裕	司						
						〒930-0194 富山県富山市杉谷2630	Fax	076-434-5033			
		松	井		真	芳珠記念病院   脳神経内科   顧問	Tel	0761 - 51 - 5551			
						〒923-1226 石川県能美市緑が丘11-71	Fax	0761-51-5557			
		吉	Ш	弘	明	金沢大学 保健管理センター 教授	Tel	076-264-5254			
						〒920-1192 石川県金沢市角間町	Fax	076-234-4044			
						東海記念病院 脳神経内科 部長	Tel	0568-88-0568			
		景	Щ		卓		_				
	海						Fax	0568-88-2308			
東		金			剛	静岡県立病院機構静岡県立総合病院 脳神経内科 部長	Tel	054 - 247 - 6111			
						〒 420 - 8527 静岡県静岡市葵区北安東 4 - 27 - 1	Fax	054 - 247 - 6140			
		下	畑	享	享 良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野教授	Tel	058-230-6000			
			/Щ	7		〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1	Fax				
			村	明	生	医療法人偕行会 偕行会城西病院 院長	Tel	052-485-3777			
	1-3	亚勿 个				〒453-0815 愛知県名古屋市中村区北畑町4-1	Fax	052-485-3715			
		祖父江 元		<del>_</del>	学校法人愛知医科大学 理事長	Tel	0561-62-3311				
				76	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1	Fax	0561-63-4940				
		<i>\</i>	φ.	# _	之	国際医療福祉大学大学院 医学研究科 脳神経内科学 教授	Tel	0557-81-9171			
		I J	内	火	K _	〒413-0012 静岡県熱海市東海岸町13-1	Fax	0557-83-6632			
		<del>1</del> #	di	ı⊓	T.	東静脳神経センター 院長	Tel	0544-23-1801			
		怏	Щ	小口	止	〒418-0026 静岡県富士宮市西小泉町14-9	Fax				

現 野 龍 視   〒665-0871 大阪府吹田市山田丘2-2   Fax   06-687: Tel   078-366   7650-0044 長鹿県神市中央医康川崎町1-8-1プロメナ神戸309号 Fax   078-36   7650-0044 長鹿県神市中央医康川崎町1-8-1プロメナ神戸309号 Fax   078-36   7650-0044 長鹿県神戸市中央医康川崎町1-8-1プロメナ神戸309号 Fax   078-36   7650-0044 長鹿県神戸市中央医康川崎町1-8-1プロメナ神戸309号 Fax   078-36   7650-0044 長鹿県神戸市中央医康川崎町10-15   Fax   06-699: 万670-8507 大阪府守印市立園町10-15   Fax   06-699: 万670-8507 大阪府守部市右京区太養百合/本町8-32   Fax   075-86   Fax   075-86   Fax   075-86   Fax   075-86   Fax   0743-65	6-6879-3571 6-6879-3579 78-361-2800		南 野 鹊 埳 <mark>八败八子八子阮匹子宗训九科 种性的科子 准软技</mark>							
	78-361-2800		大 J N N = 565 0071 十四方的四十九四方0 0	予 龍 禎	奥					
近藤 営 之										
近藤 巻 之 関西医科大学院医学系研究科 野藤村県 70日 70年309号 Fax 078-386			<b>∥ H # F </b>	9 典 生	並					
正 藤 音 之 〒570-8507 大阪府守口市文園町10-15	78-361-2802	Fax	〒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							
### 15/0-850/ 大阪府行口市又園町10-15   Fax   00-90-226   Fax   075-466   Fax   0743-66   Fax   075-86   Fax   075-86	6-6992-1001	Tel	近藤巻カー関西医科大学総合医療センター 脳神経内科 診療部長	<b>基本</b>	沂					
京田 孝   〒616-8144 京都府京都市右京区太秦百合ケ本町8-32   Fax 075-468   Fax 2743-61   Fax 075-468   Fax 0743-62   Fax 0743-63	6-6992-4846	Fax	<u> </u>	K A K	<u> </u>					
下616-8144 京都州京都市石京区太秦自合7本則8-32   Fax   0743-66   7632-8552   奈良県天理市三島町200   Fax   0743-66   7632-8552   奈良県天理市三島町200   Fax   0743-66   7632-8552   奈良県天理市三島町200   Fax   0743-66   7616-8147   京都府京都市右京区太秦土本町2-1   Fax   075-86   7616-8147   京都府京都市右京区太秦土本町2-1   Fax   076-86   7650-0017   兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2   Fax   078-383   7650-0017   兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2   Fax   078-383   7650-0017   兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2   Fax   078-383   7650-0017   兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2   Fax   078-383   7641-8510   和歌山県和歌山市紀三井寺811-1   Fax   073-44   Fax   7641-8510   和歌山県和歌山市紀三井寺811-1   Fax   083-23   Fax   084-97   Fax   085-3-20   Fax   085	90-2287-102 <sup>-</sup>	Tel	多	1 <del>1</del> ±	*					
大 長 敞 彦   天理よろづ相談所病院 脳神経内科 特定嘱託部長   Tel 0743-6:	75-468-8657	Fax	〒616-8144 京都府京都市右京区太秦百合ケ本町8-32	3 字 厚	쥚					
Tune	743-63-5611	Tel	天理よろづ相談所病院 脳神経内科 特定嘱託部長							
田中正美 京都民医連中央病院 脳神経内科 顧問 Tel 075-86: 7616-8147 京都府京都市右京区太業土本町2-1 Fax 075-88: 神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 特命講師 Tel 078-38: 7650-0017 兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2 Fax 078-38: 7650-0017 兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2 Fax 078-38: 7650-0017 兵庫県神戸市中央区橋町7-5-2 Fax 078-38: 7659-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2 Fax 18: 18: 18: 18: 18: 18: 18: 18: 18: 18:	743-63-1530	-	<del>                                    </del>	敏 彦	末	畿	近			
田 甲 止 美 〒616-8147 京都府京都市右京区太秦土本町2-1	75-861-2200									
				正美	田					
中   日   日   日   日   日   日   日   日   日		-								
古	78-382-5885	Tel	十	東夫	千					
市 田 柳 生   〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2   Fax   和歌山県立医科大学 脳神経内科 准教授   Tel   073-44   Tel   7641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1   Fax   Pax   Fax	78-382-5899	Fax		. , , , , ,	'					
古	72-366-0221	Tel	毎 R が 女 近畿大学医学部微生物学講座 主任教授	」 叔 什	伍					
中 国		Fax	<sup>−円 − □ − □ − □</sup>   〒 589 - 8511 大阪府大阪狭山市大野東 377 - 2	1 (II) T	円					
中国   神田   隆   脳神経筋センターよしみず病院 院長   Tel   083-23	73 - 441 - 0655	Tel	和歌山県立医科大学 脳神経内科 准教授	_ п₩	÷					
中 国 神 田 隆		Fax	宮 本 勝 <del> </del>	膀一	'呂'					
中国 部 山 達 男 脳神経センター大田記念病院 脳神経内科 名誉院長 Tel 084-97: 〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28 Fax 084-92: 〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28 Fax 084-92: 〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1 Fax 0853-20: 〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1 Fax 0853-20: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒783-0004 高知県南国市大埔甲1479-3 Fax 088-63: 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15 Fax 088-63: 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15 Fax 088-63: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 Fax 092-64: 〒807-8555 龍岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: □ 093-27: □			, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,							
中国 部 山 達 男 脳神経センター大田記念病院 脳神経内科 名誉院長 Tel 084-97: 〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28 Fax 084-92: 〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28 Fax 084-92: 〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1 Fax 0853-20: 〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1 Fax 0853-20: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川454 Fax 089-960: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 Fax 087-89: 〒783-0004 高知県南国市大埔甲1479-3 Fax 088-63: 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15 Fax 088-63: 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15 Fax 088-63: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95 Fax 099-25: 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 Fax 092-64: 〒807-8555 龍岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒807-8555 福岡県北井州市八幡西区医生ケ丘1-1 Fax 093-69: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: 〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11 Fax 092-78: □ 092-74: □ 093-27: □	83-231-3888	Tel								
中国   郡山達男   脳神経センター大田記念病院 脳神経内科 名誉院長   Tel 084-978	83 - 231 - 7957	Fax	<b>祖 日 降</b>	」 隆	狎					
日本   日本   日本   日本   日本   日本   日本   日本	84-975-3901		脳神経センター大田記念病院   脳神経内科 名誉院長							
長 井		1	# III 1	」 達 男	郡	国	中			
大										
超 智 博 文   愛媛大学大学院医学系研究科 難病・高齢医療学講座 教授   Tel			F II F	<b>第</b>	長					
田田   田田   田田   田田   田田   田田   田田   田	853-20-2194	Fax	〒 693-8501   島根県出雲市塩冶町 89-1							
田田   田田   田田   田田   田田   田田   田田   田	00 000 5051	Tal			越 智					
田		1	44. 29 世 🗸	事博 文						
田 日   日 日   〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1   Fax 087-89   日 日 日 日   日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日	89-960-5852	-								
T 761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1   Fax 087-89   Tel 088-86   〒783-0004   高知県南国市大埇甲1479-3   Fax   の88-63   〒770-8503   徳島大学大学院医歯薬学研究部   臨床神経科学分野   准教授   Tel 088-63   〒770-8503   徳島県徳島市蔵本町3-18-15   Fax 088-63   〒770-8503   徳島県徳島市蔵本町3-18-15   Fax 088-63   〒770-8503   徳島県徳島市蔵本町3-18-15   Fax 099-25   〒890-0067   鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-25   〒890-0067   鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-25   〒890-0067   鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-25   〒812-8582   福岡県福岡市東区馬出3-1-1   Fax 092-64   〒812-8582   福岡県福岡市東区馬出3-1-1   Fax 092-64   〒807-8556   熊本大学大学院生命科学研究部   脳神経内科学 教授   Tel 093-69   〒807-8555   福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax 093-69   〒807-8555   福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax 093-69   〒810-0022   福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-74   〒810-0022   福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-78   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 Tel 099-278   アース・ア・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	87 - 891 - 2156	Tel		1 — 志	ж.					
古 谷 博 和   医療法人づくし会 南国病院 脳神経内科顧問   Tel   088-863	87 - 891 - 2158	Fax	- 1	- ,0,		I 🗐	加			
T 783-0004 高知県南国市大埔中1479-3   Fax   徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 准教授   Tel 088-633   Fax 089-256   Fax 099-256   Fax	88-864-3137	Tel	ナー 公 博 和 医療法人つくし会 南国病院 脳神経内科顧問	1 1 1 1	+					
T		Fax	<sup>□</sup> <sup>□</sup> <sup>□</sup> <sup>□</sup> <sup>□</sup> <sup>□</sup> 783-0004 高知県南国市大埇甲1479-3	1 日 11						
T	88-633-7207	Tel	。		La					
有 村 公 良   医療法人三州会大勝病院 院長   Tel 099-253   で 890-0067   鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-254   で 890-0067   鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-254   で 812-8582   福岡県福岡市東区馬出3-1-1   Fax 092-643   下 812-8582   福岡県福岡市東区馬出3-1-1   Fax 092-643   下 860-8556   熊本県熊本市中央区本荘1-1-1   Fax 096-373   下 860-8556   熊本県熊本市中央区本荘1-1-1   Fax 096-373   下 807-8555   福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax 093-693   下 807-8555   福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax 093-693   下 810-0022   福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-74   下 810-0022   福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-78   下 810-0022   福岡県田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田田	88-633-7208	Fax	秋	F尚子	松					
1										
〒890-0067 鹿児島県鹿児島市真砂本町3-95   Fax 099-256   でである。   である。   である	99-253-1122	Tel								
<ul> <li>機 部 紀 子</li> <li>九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授 Tel 092-642</li></ul>		Fax	有	」 公 艮	有					
では、	92-642-5340		力州大学大学院医学研究院神経内科学 教授							
植 田 光 晴   熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 教授   Tel 096-373   〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 096-373   日 田 和 将   産業医科大学脳神経内科 准教授   Tel 093-693   〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax 093-693   Fax 093-693   Fax 093-693   Fax 092-74   〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-78   Fax 099-278   Fax 0	92 - 642 - 5352	_		『紀子	磯					
T 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 096-373   Fax 093-693   Fax 093-74   Fax 092-74   Fax 092-74   Fax 092-74   Fax 092-78   Fax 093-693   Fa										
T 860-8556		-	- Air - H - 光 - H	3 光 晴	植					
カ 州	96-373-5895	-	T 86U-8556							
T 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1   Fax   093-693   1	93-691-7438			1 和将	岡					
T 810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11   Fax 092-78	93-693-9842	Fax	〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1	19	. ,		九			
T 810-0022   福岡県福岡市中央区業院2-6-11	92-741-0300	Tel		. 溥 —	<b>=</b>	44				
	92-781-2563	Fax	〒810-0022 福岡県福岡市中央区薬院2-6-11	\ /I <sup>±</sup> J		711				
	99-275-5332	Tel	意 · 媳   」	±1 ==	<u>+</u>					
「プログログログログログログログログログログログログログログログログログログログ	99-265-7164	Fax	同 鳴 F 890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ケ丘8-35-1	· 博	同					
福岡国際医療福祉大学 学長 Tel 092-833	92-832-1200		福岡国際医療福祉大学、学長	:	E					
原 英 夫 〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜3-6-40 Fax		-		英 夫	原					
	95 - 823 - 2261									
	95-828-2616 95-828-2616			秀 徳	松					
	97 - 586 - 5810			悦 朗	松					
-   -   -   -   -   -   -   -   -   -	97 - 586 - 6502	Fax	〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ケ丘1-1							
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1										
	98-898-2121	<u> </u>	波 暴 製 ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニー・ニ	対 崇	渡嘉	縄	沖			
油 組 渡喜敷 岩 国立病院機構 沖縄病院 特命副院長 Tel 098-898	98-897-9838	Fax	" <sup>201</sup> "							

#### 2023年度(令和5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・賛助金 - 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。

□ 主な取扱いブランド: BENEXY、Orthofeet、 Kipling、mod's hair、Vitantonio、 MULTI CHEF、Formio、YOT WATCH



https://www.sanyeicorp.com/

公式ホームページは こちらから



#### 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。

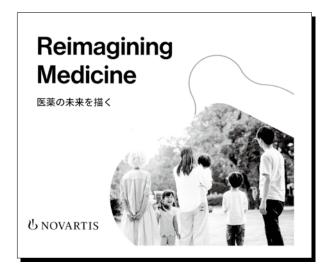
バイオジェン・ジャパン株式会社 www.biogen.co.jp



CA-JPN-0009(1) 2016年6月作成







#### 2. 寄附金 - 法人

3万円以上: 中外製薬株式会社 DX Tokyo 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 糸山 泰人 石丸十五子 磯部 紀子 宇津野和俊 田平 武 藤原 一男 水越 雅己 水谷 裕之

#### 3万円未満:

秋場 寛子 新井 三郎 池田 逸夫 池田 舞 石井 宏子 石井 倫顕 石川 義一 石黒 明博 石黒健太郎 井下 利明 伊中 義明 今井 靖容 今成 幸一 岩下五十一 今堀 重彦 宇津野嘉彦 宇津野隆元 海野 祥之 江畑 英子 大塚 文雄 大矢 一貴 岡田 岡田 和将 奥山 正 親 加賀谷達之助 笠井 智子 金森 定夫 金谷裕一郎 金子 昌男 加部 敏夫 釜井 哲郎 辛嶋 伸生 清川 愛弓 日馬 喜子 神前 久美 工藤 一樹 畔柳 政典 鯉田 一司 小島 喜和 小平 敏之 上瀧 準也 小林 敬幸 小柳 陽子 小林 和民 小山 康弘 近藤千枝子 近藤 裕子 近藤 豊 昆野 敬子 齋藤 栄輝 斎藤恵美子 坂本 伸之 サガラチエミ 佐護多恵子 笹原 朝子 佐野 雅彦 佐野 好裕 佐橋 将人 柴田浩一郎 鹿倉 高 柴田 渉 清水 誠二 清水 実穂 清水 優子 杉岡 潤 杉田 雪絵 鈴木 由知 澄恵 瀬戸 良基 髙島 良平 髙橋 靏雄 関 高橋 和也 高橋 哲也 高緑 充夫 田杭由美子 田付 景之 立石 博美 田中 一郎 田山 敬一 田山 友紀 千葉 貴志 ツジタミユキ 坪川恵美子 出口 彰宏 寺本 将憲 東海林輝行 富重 正蔵 内藤 恒雄 中川 繁樹 中島 荘次 永松 利之 中田 茂樹 中辻 裕司 中村 正江 中村雄二郎 仲村 治紀 永山 智士 新野 正明 沼田 純一 根石 野尻 有紀 萩原 広行 朗 廣瀬 華子 林 幹治 春山 恵吾 樋笠 裕介 晃 樋口 功 廣瀬 松浦 深澤 俊行 松井 真 均 松城 功 松田 順栄 松村 光庸 松本 寛器 丸尾 清治 丸岡 純昭 丸山 義人 政所健次郎 水谷 圭介 水谷 信江 水谷 洋介 水森菜於子 箕輪 達夫 美原 健一 宮﨑 雄生 宮本 正之 三好 幸彦 村上由美子 村瀬 嚴子 村瀬 茂一 司 森 昌彦 山口 山﨑雄一郎 森 安川 達雄 安田 學 朗 山田 和雄 山田 純子 山田 伸子 ヤマダハルミ 山田 福恵 山村 山本 隆 悟 山本 剛嗣 弓削 文月 吉岡 幹宏 吉川 弘明 米田 良浩 米田るり子 渡辺 泰子 匿名(1名) 無記名(1名)

(誤字脱字には十分に注意を致しておりますが、ございました場合、何卒ご容赦のほどお願い申し上げます。また、その際は大変お手数ではございますが、事務局まで(jmssofc@gmail.com)ご一報を頂ければ幸いでございます。)

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

## 2023年度 活動計算書

2023年4月1日~2024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)

<b>心足付足升呂利泊勒法人 口本多先住使化准励去</b>	10101710291217171	判にはる事業の女司	(口)
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	500,000		
受取会費計		500,000	
受取寄附金			
受取寄附金			
- 寄附金 一般個人	1,532,800		
- 寄附金 役員	301,160		
- 寄附金 法人	630,000		
受取寄附金計		2,463,960	
その他収益			
受取利息	131		
その他収益計	101	131	
経常収益合計		101	2,964,091
(2)経常費用			2,001,001
事業費			
■MSに関する研究、調査の助成事業計		2,719,788	
■MSに関する国際的情報交換事業計		333,328	
■MS患者の福祉に関する事業及び助成事業計		254,320	
■MSに関する公衆教育及び啓蒙活動事業計		2,382,266	
■MSに関する刊行物発行事業計		639,582	
事業費計		6,329,284	
<u> </u>		0,029,204	
には には には には には には には には には には	224,400		
法定福利費	4,043		
旅費交通費	68,669		
支払地代家賃	24,000		
支払手数料	· ·		
	42,076		
会議費	28,000		
通信運搬費+新聞図書費	1,348	200 500	
管理費計		392,536	0.704.000
経常費用合計			6,721,820
当期経常増減額			-3,757,729
2. 経常外増減の部 (1)経営機関を			
(1)経常外収益			^
経常外収益合計			0
(2)経常外費用			2
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			-3,757,729
当期正味財産増減額			-3,757,729
前期繰越正味財産額			17,876,955
次期繰越正味財産額			14,119,226

## 2023年度 貸借対照表

2024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	12,024,087	未払金	44,386		
郵便振替口座	2,139,525	流動負債合計	44,386		
流動資産合計	14,163,612	固定負債			
固定資産		固定負債合計	0		
固定資産合計	0	負債合計	44,386		
		正味財産の部			
		前期繰越正味財産額	17,876,955		
		当期正味財産増減額	-3,757,729		
		正味財産合計	14,119,226		
資産合計	14,163,612	負債及び正味財産合計	14,163,612		

## 2023年度 財産目録

2024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)

<b>心心的心外百事为为人,口个乡无住以几</b>			11 (11)
科目	金		額
資産の部			
流動資産			
普通預金	12,024,087		
三菱 UFJ 銀行 NO1	2,001,969		
三菱 UFJ 銀行特定口座預金	10,022,118		
郵便振替口座	2,139,525		
浅草	2,139,525		
流動資産合計		14,163,612	
固定資産			
固定資産合計		0	
資産合計			14,163,612
負債の部			
流動負債			
未払金	44,386		
三栄コーポ	2,206		
中島	26,352		
その他	10,828		
諸経費	5,000		
流動負債合計		44,386	
固定負債			
固定負債合計		0	
負債合計			44,386
正味財産合計			14,119,226

令和6年7月

## 寄附のお願い

(ゆうちょ銀行経由の場合)

#### 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。

郵便局の「ゆうちょ銀行」経由でのご寄附に関しまして、<u>通常払込料金は加入者である</u> 当協会が負担します。

ご寄附の金額は、一口3,000円としていただけますれば幸いに存じます。(勿論3,000円以上のご寄附も喜んでお受けさせていただきます。)

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

店 番: 019

店 名: 〇一九店 (ゼロイチキュウ店)

預金種目: 当座

特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会

(他の金融機関からゆうちょ銀行へのお振込の際は上記の店名、預金種目、口座番号をご利用ください。)

#### 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 荘 次

今も続いて終わりが見えないロシアのウクライナ侵攻、イスラエルとパレスチナの紛争、ミャンマー問題、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、気候問題など、地球レベルの問題が未解決で山積みです。コロナウイルス感染症は第5類に移行されたものの、今後の感染拡大が危惧されています。

2023年、当協会のイベントは従来の対面式が中心になりました。5月30日「世界MSの日」イベント、6月の通常総会・理事会、および「第31回医学研究助成プログラム」は例年通り実施。年刊マガジン「ニュースレター46号」も無事発刊でき、関係者各位に従来通り無料で送付しました。MS患者のF氏に「MSでも前を向く」と題して寄稿をお願いしました。

2024年3月の第13回市民公開講演会は、昨年同様、浅草橋の会場から Zoom オンラインで日本中と繋げるハイブリッドで開催。当協会の理事役員と講演してくださる各先生、そして20名ほどの患者様が、浅草橋のヒューリックカンファレンスに集合、そこから Zoom オンラインで患者と視聴者の多くの皆様とつながりました。講演会でのパネルディスカッションでは多くのテーマがピックアップされ、実に内容の深いイベントになりました。

当協会のニュースレター第1号は1977年3月に発刊されました。同年1月27日ホテルオークラにてその発会式が執り行われました。そのニュースレター第1号の表紙に当時の日本赤十字社の東龍太郎社長の「ことば」が記載されています。それは、「今日発会の式をあげることが出来ましたことは、大変おめでたいことであります。今後は皆様方のご協力を戴き、また皆様方のお知恵を拝しゃくいたしまして、本会を発展させていただきますことをお願い申し上げます次第であります。」その日は日本赤十字社社長、日本医師会会長、当時の厚生省・公衆衛生局長はじめ各界の有力な方々、医学者など30名にお集まりいただき盛会に開かれたとあります。当時の白黒写真はその歴史を十分に語っています。

47年前に元気な産声をあげました当協会です。今後も MS をはじめ NMOSD、関連疾患の撲滅、 MS Free, NMOSD Free, MOGAD Free を合言葉として諸活動を継続する決意を新たにいたしました。 今後のご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

2024年7月