

傍腫瘍性神経症候群の臨床と最近の知見

金沢医科大学 神経内科 酒井 宏一郎

1. 傍腫瘍性神経症候群の概念

傍腫瘍性神経症候群(Paraneoplastic neurological syndrome)とは、1965年にBrain と Norris によって¹⁾提唱された腫瘍の直接浸襲や転移、腫瘍の二次的な合併症や腫瘍に対する治療の副作用によらない腫瘍の「遠隔効果」により中枢神経系、末梢神経系および筋、神経筋接合部に病変の出現をみる疾患群を総称している。遠隔効果の概念はその詳細な機序は不明なまま現在も広く用いられている。一般的に傍腫瘍症候群といった場合、腫瘍患者にみられるfever, anorexia, cachexiaをも含めた広汎な病態を指しているが、神経系を病変の主座とする傍腫瘍性神経症候群についても、その神経学的な臨床症状は多彩であり、疾患の背景に存在すると考えられる悪性腫瘍の種類も多岐にわたっている(表1)。歴史的には1934年にGreenfield²⁾が脊髄小脳変性症2例に、肺癌、乳癌を伴っていたことが報告されたことが最初である。それ以後、多くの神経疾患や神経筋疾患が傍腫瘍性症候群と考えられるようになり、現在、亜急性小脳変性症、末梢神経症、運動或いは感覚ニューロン障害、辺縁系脳炎、オプソクローヌス-ミオクローヌス症候群、Lambert-Eaton症候群、Stiffman症候群等々が傍腫瘍性神経症候群と考えられている。その頻度は、Croft とWilkinsonによれば³⁾、全癌患者の6.6%にみられるとされる。

傍腫瘍性神経症候群に関連する悪性腫瘍としては、肺小細胞癌が最も多い。これらの疾患は単独に出現することがあれば、合併して出現する場合もある。約2/3の症例で神経症状が癌の発見に先行する。腫瘍は概して小さく、転移がみられるにしてもその範囲は極めて限局しており、剖検で始めて腫瘍がみつかることもしばしばあるとされる。これらの疾患の罹患に性差はなく、年齢は悪性腫瘍の好発年齢に一致する。

2. 傍腫瘍性神経症候群の臨床

傍腫瘍性神経症候群の中で最も多いとされるのは亜急性小脳変性症である。この疾患は卵巣、子宮、Fallopian管、乳腺、肺の癌腫やリンパ腫を伴う。臨床的には歩行失調で始まり、数ヶ月までには進行する経過を示す。経過中に構音障害を伴い、失調症状を呈し、めまいと複視の出現も多いとされている。病理学的には、全ての小脳皮質においてPurkinje細胞の著明な脱落が観察されるが、分子層や顆粒層の変化は比較的軽度である。卵巣癌、子宮癌、乳癌を合併する亜急性小脳変性症では細胞浸潤は認めず神経細胞の変性のみが観察されるのに対して、肺小細胞癌に関連した亜急性小脳変性症では、病変部位に炎症性細胞浸潤を認める。この点より、両者は異なる病態に基づいていると考えられる。後述するように、肺小細胞癌を伴う亜急性小脳変性症では、辺縁系脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎や感覚性ニューロン障害を合併することが多い。

肺小細胞癌を伴う場合、種々の中枢神経症状が出現するが、そのなかでも感覚ニューロン障害と辺縁系脳炎は比較的多い頻度でみられる。Dalmauらの統計によれば⁴⁾、最も頻度として多いのが感覚性ニューロン障害であり、次いで辺縁系脳炎が多い。肺癌に合併する末梢神経障害については、1948年にDenny-Brown⁵⁾が報告したのが最初である。臨床症状としては、亜急性の末梢神経症状を呈し、感覚性、運動性、感覚運動性のいずれの型も起こり得るが、そのなかでも亜急性感覚性ニューロン障害がよく知られている。傍腫瘍性感覚性ニューロパチーは、臨床的には四肢の遠位部に非対称性に痛み、しびれ、錯覚、異常知覚が出現し、数週間で体幹に拡がる経過を示す。深部知覚異常もしばしばみられ、感覚失調をきたすが、運動機能は比較的保たれる。時に偽アテトーゼ等

の不随意運動がみられることもある。末梢神経症状に加えて小脳失調、意識障害、痴呆、自律神経症状や脳幹症状などの神経症状が合併することがある。起立性低血圧、緊張性瞳孔、発汗過多、腸蠕動運動の消失や尿閉、陰萎などの自律神経症状の合併も報告されている。神経伝導検査では感覚神経伝導速度で波高の減衰が観察されるが、伝導速度そのものは正常かわずかに遅延するにとどまる。腓腹神経生検では有髄線維とくに大径線維の減少、軸索変性の所見がみられる。病理所見としては後根神経節の神経細胞変性と細胞浸潤 Nageotte 結節の形成、capsular cell の増加が観察され、細胞浸潤が半数以上で認められる。後根神経節及び腓腹神経において大径線維に強い脱落と薄束、契上束を含めた後索全体にわたる有髄線維の強い脱落が観察される。

傍腫瘍性辺縁系脳炎は、肺癌特に70%は肺小細胞癌を伴い、残りは他の肺癌とHodgkinリンパ腫が占める。その症状としては、不安とうつ、近時記憶の障害、不穏、けいれん、幻覚などが出現する。病理では pyriform cortex, orbital surface, insula, amygdaloid nuclei の神経細胞脱失と細胞浸潤がみられる。

傍腫瘍性運動ニューロン障害／傍腫瘍性運動性ニューロパチーは lower motor neuron に限局し、下肢に強く球筋は免れる。一般に経過が長く、予後は比較的良く、自然寛解もありうる。この疾患では前根の脱髄、前角神経細胞の変性の病理所見が報告されているが、前角細胞の脱落が軽微で、後根神経節や後索の障害も報告されている。リンパ腫や腎癌との合併が多く、腎摘除のあとに改善をみたとの報告⁹⁾がある。

傍腫瘍性 opsoclonus-myooclonus 症候群は体幹、四肢、頭部、喉頭、横隔膜等に出現し、この疾患の小児の50%に neuroblastoma がみられる。成人に出現する場合は肺癌、乳癌を伴うことが多い。

3. 傍腫瘍性神経症候群にみられる自己抗体

本症候群を構成するいくつかの疾患において患者の髄液や血清中に神経細胞成分に対する自己抗体が出現していることが明らかにされた^{7,8,9,10)}。この抗神経細胞抗体の存在から、これらの疾患の発症に自己免疫の機序が想定され、研究が行われるようになった。これまでに抗神経細胞抗体が証明され、一般的にコンセンサスが得られている疾患としては、肺小細胞癌を伴うencephalomyeloneuropathy、卵巣癌、子宮癌、乳癌を伴う亜急性小脳変性症、乳癌を伴う

opsoclonus-myooclonusがあり、抗体の呼び名については報告者によって異なるが、それぞれ ANNA-I/Type IIa 抗体/抗Hu抗体、Type I 抗体/抗Yo抗体/PCAb、抗Ri抗体と呼ばれる特徴的な抗体が確認されている。これらの抗体が各疾患の病因に直接関与しているかどうかについては未だ明らかではない。しかしながら、神経症状を伴わない同種の悪性腫瘍や、腫瘍を伴わない神経変性疾患や炎症性神経疾患では、一部の例外を除いてこのような抗神経細胞抗体の出現を認めず、抗体の出現が各疾患に特異的であることや、しばしば神経症状と抗体が同時に出現するのに対し、悪性腫瘍はしばしばそれらに遅れてみつかることが多いことなどの理由から、抗体は神経病変に二次的に現われたのではなく、疾患の発症と関連しているものと推定されている。抗体の役割を解明する目的で、これまで抗体が認識する神経抗原の性状について免疫組織化学や Western blotting によって解析されてきたが、ここ数年はexpression screening 法により抗神経細胞抗体をプローブとしたcDNAライブラリーからのクローニングが行なわれ、疾患に関連するいくつかの抗原蛋白が遺伝子レベルで同定された^{11,12,13,14)}。

亜急性小脳変性症の患者にみられる抗神経細胞抗体については、婦人科癌や乳癌を伴う亜急性小脳変性症にみられる抗体と、肺小細胞癌に関連する亜急性小脳変性症にみられる抗体が多くの症例に共通して見出される。GreenleeとBrashear は、亜急性に小脳失調症状を呈し卵巣癌を合併している女性患者の血清中に小脳Purkinje細胞の細胞質に対する抗体anti-Purkinje cell antibody (APCA) Type I 抗体について報告した⁷⁾。その後Lennonら⁸⁾、Posner ら¹⁰⁾らによってそれぞれ PCAb (anti-Purkinje cell antibodies)、抗Yo抗体と呼ばれる抗神経細胞抗体が報告されたが、これらの抗体はType I 抗体と同じものであった。このType I/PCAb/抗Yo抗体を用いた免疫組織化学では、小脳Purkinje細胞の細胞質が顆粒状に強く染色されることが特徴的であり、そのほか小脳分子層の神経細胞の細胞質も染色されるが、小脳の顆粒細胞は染色されない(図1A)。小脳以外では、比較的大型で細胞質とpolysomeに富む神経細胞も染色し、中枢神経系のglia細胞や末梢神経のSchwann細胞の細胞質も弱く染色されたとの報告もある。神経系以外の組織では抗体の認識する抗原は発現していないが、mRNAレベルでは抗原の腸管での発現が認められ¹²⁾、免疫組織化学により抗原が腸管の神経叢に存在していることが確認されている¹⁵⁾。抗体が認識する抗原は、細胞レベルでは核周囲のribosome、

Golgi 小体や粗面小胞体に位置していることが免疫電顕により確認されている¹⁶⁾。

肺小細胞癌を伴う傍腫瘍性神経症候群の抗神経細胞抗体は Graus らによつて最初に報告された⁸⁾。この抗体が認識する抗原は患者の名前の前2文字をとつて Hu抗原と呼ばれ、抗体は抗Hu抗体と呼ぶ。この抗体はそもそも肺小細胞癌を伴う亜急性感覚性ニューロパチー患者の血清、髄液から検出されたものであるが、肺小細胞癌を伴う亜急性小脳変性症の患者から検出された APCA Type IIa抗体や Kimmel らが報告した antineuronal nuclear antibody (ANNA) と同じ抗体と考えられている。免疫組織化学では、この Type IIa抗体/ANNA/抗Hu抗体は、中枢神経系の広汎な神経細胞の核に反応する抗体であるが、膠原病患者にみられる抗核抗体とは異なり、認識される抗原は中枢神経系および神経節の神経細胞に限局し、神経系以外の組織には存在していない。この抗体はType I/抗Yo抗体/PCAb抗体と異なり、小脳顆粒細胞を含め殆どの神経細胞の核を強く染め、細胞質も弱く反応する (図1 B)。この抗体は亜急性小脳変性症の外にも、肺小細胞癌に関連する亜急性感覚性ニューロパチー、脳脊髄炎、辺縁系脳炎の患者にも見られ、また肺小細胞癌を伴う Lambert-Eaton 筋無力症候群の患者の血清中にも検出されたとする報告もあり¹⁷⁾、この抗体の出現は肺小細胞癌に伴う広汎な神経系病変と密接に関連しているものと考えられる。神経症状がみられない肺小細胞癌患者の血清中にも Type IIa 抗体/ANNA/抗Hu抗体が検出されるとする報告もあるが¹⁸⁾、抗体を定量的に解析した結果、神経症状がみられない肺小細胞癌患者の16%にType IIa 抗体/ANNA/抗Hu抗体が陽性であるものの、抗体価は低いと¹⁹⁾される。神経症状を発現していない卵巣腫瘍患者において Type I抗体が出現したとの報告もあるが、この抗体は後述するType I 抗体の認識抗原である遺伝子組換え体蛋白を認識しないことから、Type I 抗体とは異なるものと考えられる。Chalk らは21例の sensory neuronopathy を呈し、悪性腫瘍を認めない患者を23年間もの間追跡調査を試み、21例の患者の全てに抗体が存在していないことを確認する一方、67例の抗体陽性患者について悪性腫瘍を検索したところ91%の患者に肺小細胞癌が存在していることを証明した²⁰⁾。この際、わずか一例のみ7年間の追跡調査で肺小細胞癌の存在が確認されなかったとしている。この結果は、神経症状を呈した患者においてこの抗体が検出される場合には、肺小細胞

癌の存在を強く疑わせるとの結果を示している。

傍腫瘍性神経症候群にみられる抗神経細胞抗体の起源については明らかでない。Type I 抗体/PCAb/抗Yo抗体では、患者に合併する卵巣腫瘍に抗原が出現しているのに対し、神経症状がみられない患者の卵巣腫瘍には抗原がみられないことから、生体内に出現した腫瘍の表面抗原に対して液性免疫が誘導され、その結果作られた抗体が神経抗原と免疫交差性を示し、抗神経細胞抗体として検出し得る可能性が考えられている²¹⁾。Type I 抗体/PCAb/抗Yo抗体の認識抗原は in vitro の培養細胞株では、その由来する臓器や組織型に関わらず多くの細胞株において抗原が発現していることより²²⁾、抗体が認識している抗原は ubiquitous に存在しているか、in vitro という活発に増殖し続ける代謝の状況に関連して発現している可能性が考えられる。Type IIa/ANNA/抗Hu抗体が認識している抗原については、培養細胞株では肺小細胞癌由来のものに限って発現しているとの報告があり²³⁾、両者の抗体の認識抗原は異なった発現形態を示す。

傍腫瘍性 opsoclonus-myooclonus症候群は、小児の神経芽腫や成人のいくつかの種類腫瘍に関連して出現することが知られているが、そのなかでも特に乳癌に関連して出現する Opsoclonus-myooclonus では、患者の血清や髄液に抗Ri抗体と呼ばれる抗神経細胞核抗体が検出されることが知られている²⁴⁾。この抗体は免疫組織化学においては抗Hu抗体と極めて類似しており、多くの神経細胞の核に主に存在しているが、認識抗原の分子量としては55kd辺りの一群の抗原と80kd辺りの一群の抗原を認識している点で抗Hu抗体と異なる。

4. 自己抗体が認識する神経抗原

抗神経細胞抗体の疾患における役割を解明する上で、抗体が認識している抗原を明らかにすることが重要であるが、これまでにType I/PCAb/抗Yo抗体が認識する抗原としては、34kdと62-64kdの2種類の抗原²⁵⁾と52kdの抗原が報告されており²⁶⁾、Type IIa抗体/ANNA/抗Hu抗体については、分子量35-40 kDの範囲にわたる複数の抗原蛋白の存在が証明されている²⁷⁾ (図2)。これらの神経抗原はそれぞれの抗体をプローブとした expression screening 法により cDNA のレベルで同定されている。Type I 抗体/PCAb/抗Yo抗体が認識する神経抗原については、先ず34 kD抗原がクローニングされ¹¹⁾、塩基配列から推定される CDR34抗原蛋白は、特徴的な6個のアミノ酸の繰り返し

配列からなる未知の蛋白であることが判明した。この抗原をコードする遺伝子はX染色体長腕Xq24-27に位置している。CDR34に次いで、亜急性小脳変性症に関連する52 kDの抗原をコードする cDNA pcd17がクローニングされた¹²⁾ (図3)。この抗原の mRNA は神経系に特異的に発現しており、推定されるアミノ酸配列よりこの抗原蛋白PCD17も新しい神経蛋白であることが示された。その後、発表された62-64 kDの抗原と94%近い相同性がみられることがわかり¹³⁾、52 kDの抗原PCD17と62-64 kD抗原CDR 62は同一の蛋白であることが示唆された。この抗原は第16染色体上p12-13.1に位置している。PCD17/CDR62抗原蛋白のアミノ酸配列中には、leucine 残基が7回目毎に繰り返し出現する leucine zipper motif の存在がみられる。この motif は Myc, Fos, Jun といった protooncogene 蛋白の一群に見られる配列であり、これらの蛋白はこの motif を介して互いに二量体を形成して特定のDNAに結合することが知られている。これまでに解析された leucine zipper 蛋白は核酸の転写調節機能が証明されていることから、亜急性小脳変性症に関連する抗原もまた同様の機能を有していると推定される。また、この leucine zipper motif を含んだ部分が抗体のエピトープ部位に相当することが証明されている²⁸⁾。このことは、抗体が細胞内のこの部位に結合することによって蛋白本来の機能に影響を与えている可能性が考えられ、それによって神経細胞の変性が起こるとの機序も推察される。この抗原は in vivo では神経系に特異的に発現している蛋白であるが、多くの in vitro の培養細胞株にも発現していることから²²⁾、これらの細胞株を用いて蛋白の発現調節を試みることによって、細胞におけるより詳細な機能を解明することができると考えられる。なお、この抗原は、in situ hybridization の手法では、小脳においては蛋白の局在と同様のmRNAの発現が確認されているが、他方、蛋白の存在が少ない海馬における発現もみられている。

Type IIa 抗体/ANNA/抗Hu抗体が認識する抗原についても同様な cDNAクローニングが試みられ、Szabo らは抗Hu抗体を用いたヒト小脳ライブラリーからのcDNAクローニングによりHuDと呼ばれる神経蛋白をクローニングした。この抗原には、推定アミノ酸配列上 RRM (RNA Recognition Motif)と呼ばれる配列がみられる。RRMはU1snRNP70K U1蛋白をはじめとする多くのRNA結合蛋白にみられる motif であり、RRMの部分はRNAの結合部位

に相当する。神経系にのみ特異的に発現しているRRM蛋白としてはショウジョウバエの神経系の分化の調節に関与するElav蛋白(Elav)や性分化に関与する Sex-lethal蛋白(Sxl)があり、HuD抗原はこれらの蛋白とRRM領域での高い相同性がみられた。筆者らもヒト海馬由来cDNAライブラリーからクローニングを試み、Type IIa 抗体/ANNA/抗Hu抗体の標的となる神経抗原PLE21を同定した²⁹⁾ (図3)。この蛋白は推定分子量38kdの神経系に特異的な蛋白であり、推定アミノ酸配列の上でHuD抗原と高い相同性を示すRRM配列が見られた。その後、Furneaux らのグループによってデータベースに登録されたHuC抗原と極めて類似していることが判明し、この抗原とHuCは同一の蛋白あるいは極めて類似した蛋白と推定される。なお、このPLE21蛋白は第19染色体上に位置している。このほかにも、Levineらは、RRMを有する蛋白を得る目的で、変性オリゴヌクレオタイドを用いたPCRにより、ANNA/Type IIa抗体/抗Hu抗体の新たな認識抗原であるHel-N1(human elav-like neuronal protein 1)蛋白をクローニングした³⁰⁾。この蛋白ではRNA結合性が証明されており、myc mRNAの3' 端非翻訳部分(3' UTR)の配列がC末端のRRMと結合することがわかっている。この抗原においてはRNAの結合部位と抗体の認識部位とは異なる。これら肺小細胞癌に関連する抗原蛋白はいずれも神経系に特異的な蛋白であり、いずれもそのアミノ酸配列中にElavやSxlと類似したRRMを有している。相同性の高いRRMを有する蛋白は機能の面でも類似性がみられることから、Elav蛋白のようにRNAの splicing に作用して組織分化の調節に関与している可能性が推察される。最近の研究では、この蛋白は神経細胞に分化す際に出現することが証明されている。一つの仮説として、この抗原蛋白が増殖因子のRNAの3' UTRに結合することによって、幹細胞の増殖を抑制し、そのことによって神経細胞に分化させる可能性が考えられている。

傍腫瘍性 opsoclonus-myooclonus 症候群にみられる抗Ri抗体が認識する神経抗原については、近年 Nova と呼ばれる神経蛋白がクローニングされた³¹⁾。

5. 膠原病との関連

全身性の膠原病であるSLEおよびその類縁疾患に関連するU1-snRNP 70K蛋白、U1 snRNP-A、U1 snRNP-B⁷⁷、La、Ro といった自己抗原もまた同様の RRM を有するRNA 結合蛋白であることから、RRM に対する免疫系の

認識が自己免疫の発症に関与している可能性も考えられている。最近では、Mollらは³²⁾Sjogren症候群の患者で神経症状の合併をみた患者の血清を調べた結果、神経症状を伴った患者の55%に抗神経細胞抗体の出現を認め、一方、神経症状を伴わないSjogren症候群患者の11%に抗神経細胞抗体が出現していることを報告した。このうち、神経症状を伴ったSjogren症候群の患者の30%に抗Hu抗体と思われる38 kd抗原を認識する抗神経細胞抗体の存在が報告され、Ro/SS-A抗原とHu抗原とのエピトープが共有されている可能性が考えられている。このように病因論の上で肺小細胞癌を伴う傍腫瘍性神経症候群と全身性の自己免疫疾患との関連が示唆されている。

7. 自己抗体の病因との関わり

亜急性小脳変性症にみられる抗体と病因との関わりについては明らかでない。これまでのところLambert-Eaton症候群で証明されたような患者抗体を動物に受身移入あるいは抗原による能動免疫よりの臨床症状或いは病理所見を惹起する試みは成功していない。抗神経細胞抗体が抗原を認識することによって発症が惹起されるとした場合、細胞表面に存在していない抗原蛋白を抗体が認識する必要があるが、この点については小脳Purkinje細胞がIgGを取り込むという実験事実より、抗体が細胞内の抗原を認識できると考えられる。実際にType IIa抗体/ANNA/抗Hu抗体では、患者の剖検脳の神経細胞内に抗体が沈着していることが証明されている³³⁾。沈着している抗体のisotypeは主にIgG1とIgG3であった。ラット小脳顆粒細胞の培養系にType IIa抗体を補体と加えて培養すると小脳顆粒細胞が溶解する実験事実が報告されており³⁴⁾、補体と抗体による細胞障害が起こっている可能性が考えられる。しかしながら、剖検脳において病変の浸潤細胞の大部分が細胞障害性T細胞を示すCD8+CD11b-の表面マーカーを示していることから、病変の形成に細胞性免疫が関与していることも推定される。これまでに、クローニングされた組換え体蛋白を用いて、実験動物を感作する実験が試みられたが、ヒトの抗体と極めて類似した抗神経細胞抗体をマウスの系統に差なく血清中に誘導することが可能であり、抗体が誘導された動物の小脳Purkinje細胞にIgGの沈着を確認することはできたが、臨床的にも病理学的にも小脳神経変性症を惹起することはできなかつた³⁵⁾。このことは、この抗体が疾患を惹起する為には他の要因が必要である

か、或いは抗体が疾患の発症に直接関与していない可能性が考えられる。少なくとも、現時点では、抗体と抗原の直接的な関与は証明されていないが、診断的な価値については揺るぎないところである。最近では、これらの抗神経細胞抗体とは別に、傍腫瘍性神経症候群患者の血清中には抗Caイオンチャンネル抗体の出現が高いこと³⁶⁾や、Type I/抗Yo抗体の出現する疾患において抗グルタミン酸受容体抗体の出現が証明されること³⁷⁾などから、それぞれの抗体が疾患の発症機序に関与する可能性も示唆されている。

抗体が病因に直接関与しているとの仮説に立脚して、抗体を除く意味で血漿交換療法が試みられてきたが、Grausらは亜急性感覚性ニューロパチーの患者に血漿交換療法を試みた結果、臨床上の改善も髄液中の抗Hu抗体の抗体価の減少も観察されなかつたと報告している³⁸⁾。他方、亜急性小脳変性症の患者に血漿交換療法を試みたところ神経症状の改善がみられたとの報告もある³⁹⁾。また、腫瘍に対する治療の神経症状に対する効果については腫瘍の摘除後に小脳失調症状の改善をみたとの報告もみられるが、これまでのところ一致した見解はない。

傍腫瘍性opsoclonus-myooclonus症候群については、Dropchoらは、opsoclonus-myooclonusと失調症状を呈し、その血清と髄液中に抗Ri抗体が出現していながら、3年間の追跡調査にもかかわらず腫瘍がみつかつていない症例を報告しており、その経過として症状は寛解増悪を示しステロイドに良く反応する特徴がみられたことを報告した⁴⁰⁾。この特徴的な経過は小児のopsoclonusにはしばしば観察されるものの、通常の成人の特異性や傍腫瘍性のopsoclonusは単相性の経過を示す点で異なる。いくつかの傍腫瘍性のopsoclonusで同様の症状の変動がみられるとの報告もある。原因が明らかでない成人とりわけ女性のopsoclonus-myooclonusの患者に対しては、たとえ腫瘍の存在が明らかでないにせよ抗Ri抗体の測定が重要である点を強調している。

8. おわりに

抗神経細胞抗体の出現を認める傍腫瘍性神経症候群は、発症機序の解明といった点ではまだ不明な点が多いが、自己抗原の遺伝子レベルでのクローニングにより大量の組換え体蛋白が得られることが可能となった現在、これらの疾患の診断が正確かつ容易となり、同時に、抗原蛋白の機能の解析を進めることが可能な状況となつ

た。今後、これらの抗原蛋白の in vivo の神経細胞や神経系全体における生理機能を明らかにしていくことが、本症候群の病態解明につながり、ひいては難病とされる神経変性症の機序の一端の解明につながることが期待される。

表 1

I.	傍腫瘍性神経症候群に関連する腫瘍 肺小細胞癌 精巣癌 胸腺腫 乳癌 卵巣癌 子宮癌 胃癌 食道癌 SYNOVIOMA Hodgkinリンパ腫 肺扁平上皮癌 肺未分化癌 Chondromyxosarcoma
II.	肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性神経症候群 亜急性感覚ニューロン障害 辺縁系脳炎 亜急性小脳変性症 脳幹脳炎 脊髄炎 亜急性感覚性ニューロパチー 自律神経ニューロパチー 感覚運動性ニューロパチー 運動性ニューロパチー 運動ニューロン障害 筋無力症候群 筋強直症 腸偽閉塞症
III.	抗Hu抗体/Type II抗体が関連する腫瘍 肺小細胞癌 神経芽腫 肺未分化癌 Chondromyxosarcoma
IV.	抗Yo抗体/Type I抗体が関連する腫瘍 子宮及びその付属器(Flopian管を含む)癌 卵巣癌 乳癌

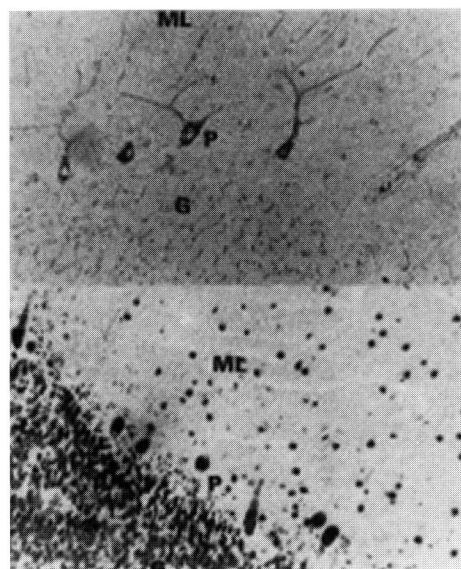


図1 Type I抗体/抗Yo抗体/PCAb(A)とType II抗体/抗Hu抗体/ANNA-1(B)によるヒト小脳組織の免疫組織化学所見。

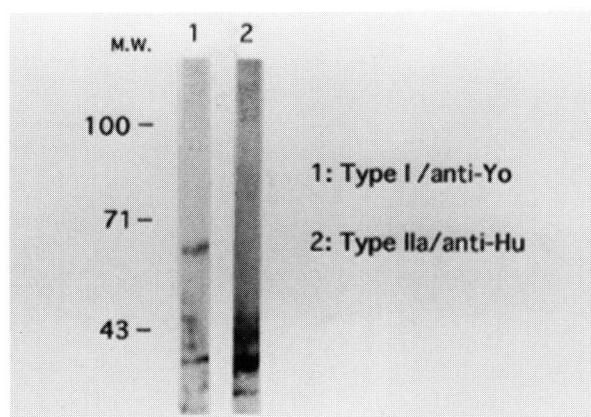


図2 ヒト小脳抗原に対するType I抗体/抗Yo抗体(1)とType II抗体/抗Hu抗体(2)のWestern blot。

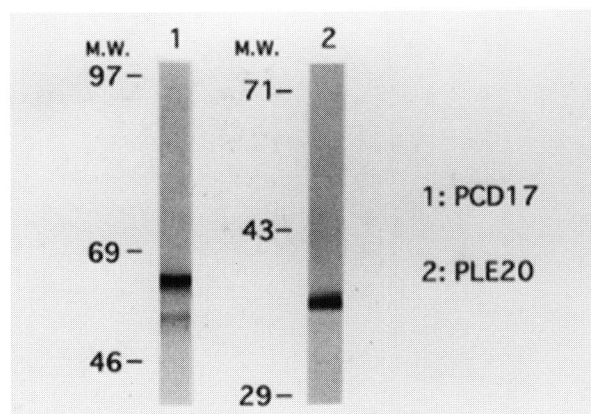


図3 Type I抗体/抗Yo抗体に対するPCD17抗原(1)とType II抗体/抗Hu抗体に対するPLE20抗原(2)のWestern blot。

文 献

- 1) Brain WR, Norris F Jr.: In: *The Remote Effects of Cancer on the Nervous System*. Grune & Stratton, New York, 1965
- 2) Greenfield JG: Subacute spino-cerebellar degeneration occurring in elderly patients. *Brain* 57: 161, 1934
- 3) Croft PB, Wilkinson M: The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 88: 427, 1965
- 4) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy -A clinical study of 71 patients-. *Medicine* 71: 59, 1992
- 5) Denny-Brown D: Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 11: 73, 1948
- 6) Evans BK, Fagan C, Arnold T, et al: Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: Improvement after nephrectomy. *Neurology* 40: 960, 1990
- 7) Greenlee JE, Brashear HR: Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 14: 609, 1983
- 8) Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 35: 538-543, 1985
- 9) Lennon VA: Paraneoplastic autoantibodies: The case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 44: 2236, 1994
- 10) Dalmau J, Posner JB: Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): The case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 44: 2241, 1994
- 11) Dropcho EJ, Chen YT, Posner JB, et al: Cloning of a brain protein identified by autoantibodies from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci, USA* 84: 4552, 1987.
- 12) Sakai K, Mitchell DJ, Tsukamoto T, et al: Isolation of a complementary DNA clone encoding an autoantigen recognized by an anti-neuronal cell antibody from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 28: 692, 1990
- 13) Fathallah-Shaykh H, Wolf S, Wong E, et al: Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci, USA* 88: 3451, 1991
- 14) Szabo A, Dalmau J, Manley G, et al: HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. *Cell* 67: 325, 1991
- 15) Altermatt HJ, Williams CL, Lennon VA: Paraneoplastic cerebellar autoantibodies associated with gynecological cancer bind to myenteric plexus neurons. *Ann Neurol* 29: 687, 1991
- 16) Altermatt HJ, Rodriguez M, Scheithauer BW, et al: Paraneoplastic anti-Purkinje and Type I anti-neuronal nuclear autoantibodies bind selectively to central, peripheral, and autonomic nervous system cells. *Lab Invest* 65: 412, 1991
- 17) Dropcho EJ, Stanton C, Oh SJ: Neuronal antinuclear antibodies in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Neurology* 39: 249, 1989
- 18) Grisold W, Drlicek M, Popp W, et al: Antineuronal antibodies in small cell lung carcinoma --a significance for paraneoplastic syndromes? *Acta Neuropathol* 75: 199, 1987
- 19) Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, et al: Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer --a quantitative Western blot analysis. *Ann Neurol* 27: 542, 1990
- 20) Chalk CH, Lennon VA, Stevens JC, et al:

- Seronegativity for type 1 antineuronal nuclear antibodies ('anti-Hu') in subacute sensory neuronopathy patients without cancer. *Neurology* 43: 2209, 1993
- 21) Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al: Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *New Engl J Med* 322: 1884, 1990
 - 22) Sakai K, Negami T, Yoshioka A, et al: The expression of a cerebellar degeneration-associated neural antigen in human tumor line cells. *Neurology* 42: 361, 1992.
 - 23) Budde-Steffen C, Anderson NE, Rosenblum MK, et al: Expression of an antigen in small cell lung carcinoma lines detected by antibodies from patients with paraneoplastic dorsal root ganglionopathy. *Cancer Res* 48: 430, 1988
 - 24) Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al: Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 29: 241, 1991
 - 25) Cunningham J, Graus F, Anderson N, et al: Partial characterization of the Purkinje cell antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology* 36: 1163, 1986
 - 26) Tsukamoto T, Yoshie O, Tada K, et al: Anti-Purkinje cell antibody producing B-cell lines from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arc Neurol* 44: 833, 1987
 - 27) Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al: Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Neurology* 38: 1391, 1988
 - 28) Sakai K, Ogasawara T, Hirose G, et al: Analysis of autoantibody binding to 52-kd paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen expressed in recombinant proteins. *Ann Neurol* 33: 373, 1993
 - 29) Sakai K, Gofuku M, Kitagawa Y, et al: A hippocampal protein associated with paraneoplastic limbic encephalitis. *Biochem. Biophys Res Comm* 199: 1200, 1994
 - 30) Levine TD, Gao F, King PH, et al: Hel-N1: an autoimmune RNA-binding protein with specificity for 3' uridylate-rich untranslated regions of growth factor mRNAs. *Mol Cell Biol* 13: 3494, 1993.
 - 31) Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB: Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron* 11: 657, 1994.
 - 32) Moll JWB, Markusse HM, Pijnenburg JJJM, et al: Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 43: 2574, 1993
 - 33) Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, et al: Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology* 41: 1757, 1991
 - 34) Greenlee JE, Parks TN, Jaekle KA: Type Iia ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology* 43: 2049, 1993
 - 35) Sakai K, Gofuku M, Kitagawa Y, et al: Induction of anti-Purkinje cell antibodies in vivo by immunizing with a recombinant 52-kDa paraneoplastic cerebellar degeneration-associated protein. *J Neuroimmunol* 60: 135, 1995
 - 36) Lennon VA, Krytzer TJ, Griesmann GE, et al: Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *New Engl J Med* 332: 1467, 1994.
 - 37) Gahring LC, Twyman RE, Greenlee JE, et al: Autoantibodies to neuronal glutamate receptors in patients with paraneoplastic neurodegenerative syndrome enhance receptor activation. *Mol Med* 1: 245, 1995
 - 38) Graus F, Abos J, Roququer J, et al: Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody level in CNS paraneoplastic syndromes.

Neurology 40: 1621, 1990

- 39) Paone JF, Jeyasingham K: Remission of cerebellar dysfunction after pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *New Engl J Med* 302: 156, 1980.
- 40) Dropcho EJ, Kline LB, Riser J: Antineuronal (anti-Ri) antibodies in a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. *Neurology* 43: 207, 1993.