

Fig.1 MHC class I分子上に提示される抗原ペプチドのCD8陽性T細胞による認識機構 (文献49より引用)

ペプチドモチーフを有するCTLが証明されている⁵²⁾。

抗原特異的CD8陽性T細胞によるモデル動物の作製には大変な困難を伴うことから、いまだ成功していない。PellkoferらはラットにMa1のリコンビナント蛋白で感作したCD4陽性Th1細胞を用いてtransfer実験を行い、神経系の血管周囲に炎症細胞浸潤が生じたものの、神経症状の出現や神経組織内の病変ははっきりせずsubclinical encephalomyelitis modelとして報告している⁵³⁾。

III. PNSを生じる背景

PNSの発生頻度に関する正確な統計は示されていないが、悪性腫瘍患者の0.1~数%と推定されている。腫瘍の種類によっても異なり、肺小細胞癌や卵巣癌ではやや頻度が高い。しかしながら、PNSを生じる腫瘍として最も多い肺小細胞癌でも、PNSを生じるのは5%程度とされる⁵⁴⁾。同じ腫瘍を有するにもかかわらず、PNSの発症が極めて稀であることの原因は不明のままである。

疾患特異性の高い抗神経抗体を有するPNSの腫瘍には抗原が発現していることが確認されている。特にHu

抗原の場合、肺小細胞癌では100%、神経芽細胞腫では50~78%に検出されている。Yo抗原の場合、卵巣腫瘍の60%に、乳癌の25%に発現している^{55,56)}。

抗体が陽性であるにもかかわらず、腫瘍に抗原が発現していない場合は別の腫瘍が併存する可能性を考えたほうがよい。しかしながら、抗神経抗体が陰性で、神経症状を認めない例の腫瘍にも抗原の発現が確認される場合がある。また、神経症状を伴わない肺小細胞癌の症例で低力価のHu抗体を生じる場合がある。これらの例での腫瘍は、抗体がない例に比べ比較的増大スピードが遅いとされる⁵⁷⁾。一般に、PNSでの腫瘍は小さく、時に潜在性で腫瘍の増大速度や転移が遅いとされる。これには否定的な見解もあり、今後の課題である。

これまでの検討では、抗体や神経症状の有無で、腫瘍の組織学的特徴に差はなく、腫瘍に発現するHu蛋白のDNAにも変異などの異常はなかった⁵⁸⁾。それにもかかわらずPNSが稀なのは、腫瘍のMHC class Iの発現制御が関与する可能性がある。通常、神経細胞はMHC class Iを発現していないが、何らかの契機に局所的にサイトカイン産生が亢進すると、class Iがupregulateされ、PNS抗原に特異的に反応するT細胞がclass Iを発現する標的神経細胞を傷害する可能性がある^{59,60)}。少なくとも腫瘍組織内では、抗原提示細胞である樹状細胞がアポトーシスに陥った腫瘍細胞を取り込んで、class I上に抗原蛋白ペプチドを提示できると考えられ、このような過程で感作されたCD8陽性T細胞が神経傷害に関与する可能性が考えられる^{61,62)}。

筆者らも、腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導する可能性を考え、樹状細胞にYoあるいはHu抗原ペプチドを発現させた細胞でマウスを免疫し、免疫マウスのリンパ節から採取し、活性化させたCD8陽性T細胞が、マウスの神経細胞を攻撃することを確認している (Fig. 2)。

また筆者らは、PNSが多くの担癌患者のごく一部にしか生じない理由の1つの可能性として、患者側の要因についても検討を加えた。自己免疫疾患の発症要因としては、免疫自己寛容の破綻が生じていると考えられる。CD4陽性CD25陽性分画の制御性T細胞(regulatory T cell:Treg)は末梢性免疫寛容に重要な働きをしていることから、PNSにおける免疫動態をTreg分画の機能遺伝子の発現を定量的に評価し、PNSにおけるTregの関与について調べた。すなわち、PNSの患者、神経症状のない癌患者および健常者の3群の末梢血リンパ球からTreg分画を分取し、リアルタイムRT-PCR法でTregの機能遺伝子、FOXP3、TGF- β 1、CTLA-4、GITRの

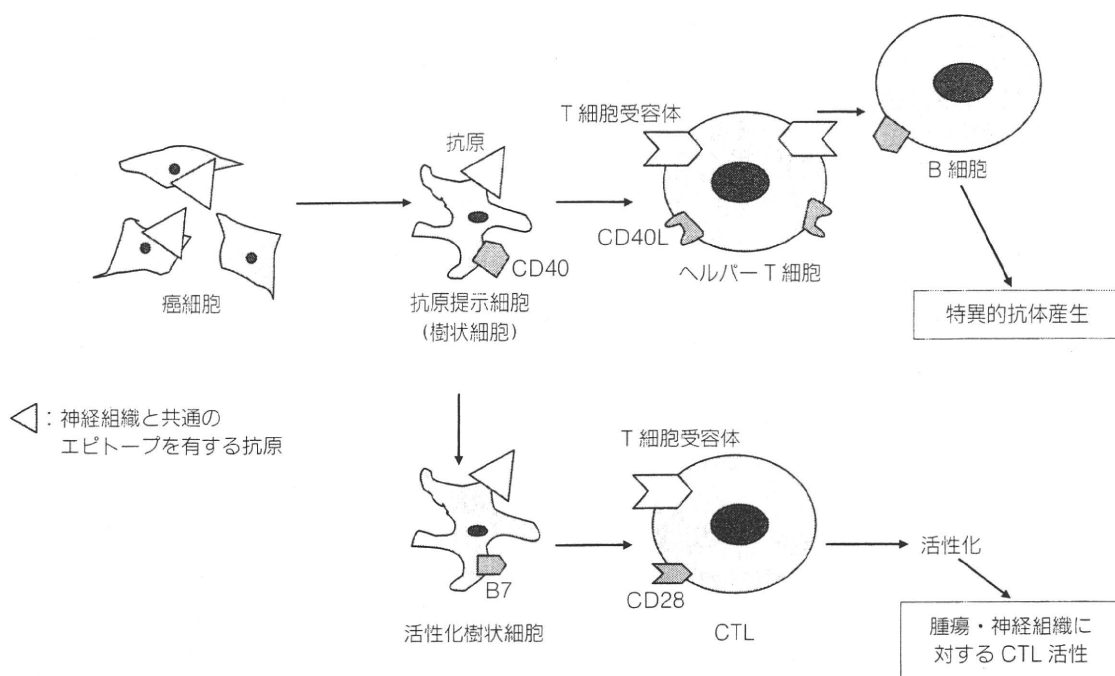


Fig. 2 PNS における腫瘍組織での抗原提示と末梢リンパ球の活性化機構 (仮説)
 腫瘍に発現する PNS 関連抗原が、樹状細胞などの抗原提示細胞を介して末梢血中の T 細胞を刺激し、B 細胞を介した抗体産生および細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化が生じると考えられる。

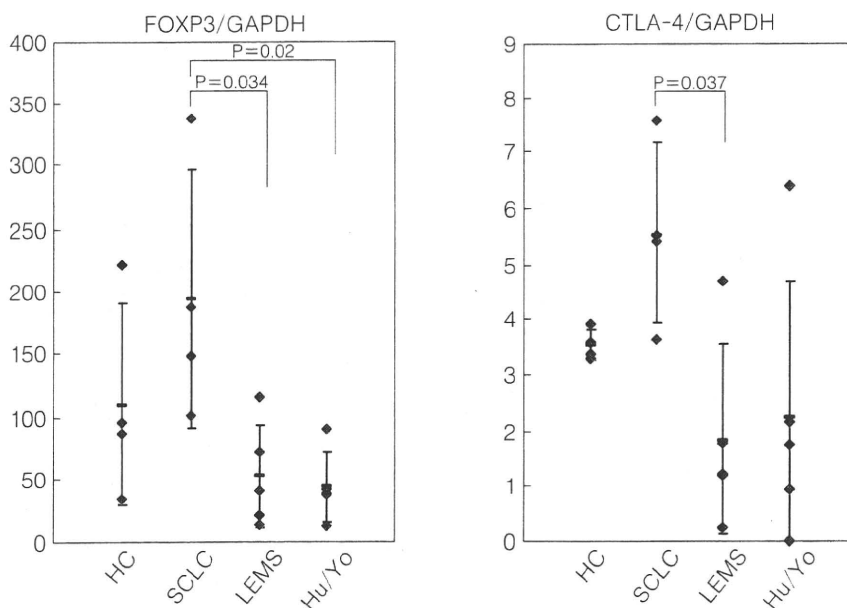


Fig. 3 PNS における末梢血制御性 T 細胞分画での免疫制御に関わる機能分子発現の定量的評価 (文献 63 より引用改変)

末梢血 CD4+CD25+CD62L^{high} 分画を採取し、Treg の機能分子である FoxP3 および CTLA4 の発現を real-time PCR で定量した (GAPDH の発現量との相対比で表示)。神経症状のない SCLC 患者では Treg の機能は亢進しているが、LEMS および Hu/Yo 抗体陽性 PNS 患者ではこれらの機能分子の発現が抑制されていた。[略語] PCR: polymerase chain reaction, GAPDH: glyoeraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, HC: healthy control, SCLC: small cell lung cancer without neurological symptom, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome with small cell lung cancer, Hu/Yo: anti-Hu or anti-Yo antibody positive PNS

mRNA の発現を定量し、PNS 患者末梢血では、免疫制御に関わる Treg の複数の機能遺伝子に発現低下を認めることを確認した。Treg の機能低下は、免疫寛容の破綻を引き起こし、自己免疫機序による組織傷害を生じ得るため、PNS の宿主要因になり得ると考えられた⁶³⁾ (Fig. 3)。

おわりに

生体内には自らの組織を攻撃し得る、自己反応性リンパ球が存在する。通常、これらの細胞は巧妙な機序により、免疫寛容の状態にあるが、その破綻により自己免疫疾患が発症する。

PNS では、上述のように腫瘍抗原の提示が引き金となって、その後の免疫応答が神経傷害を引き起こす可能性が高い。多くの場合、疾患特異的な自己抗体が検出され、抗体の検出が PNS の診断および潜在する悪性腫瘍の発見に有用である。チャンネルや受容体など、細胞表面に存在する抗原に対する抗体を生じる群では、一般に抗体を除去し産生を抑制する治療が奏功することから、抗体介在性に神経障害が生じると想定されている。一方、細胞内に存在する抗原を認識する抗体を有する場合は、抗体除去療法に抵抗性であることが多く、神経組織・腫瘍への浸潤細胞、末梢血中の T 細胞の解析結果も踏まえて、神経傷害には CTL が関与する可能性が示唆されている。神経症状出現早期に併存する腫瘍が発見され、腫瘍に対する治療が速やかに行われれば、神経症状の予後も比較的よい。なお、神経症状で発症し遅れて腫瘍が発見される例が必ずしも腫瘍の予後がよいわけではない。腫瘍発見に至るまでの経過中は、腫瘍に対する免疫反応によりその増大が抑制されていたものが、腫瘍の抗原性の変化や個体側の免疫制御系の変化などにより腫瘍免疫が破綻してしまう可能性も考えられる。

文献

- 1) Rees J: Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* **11**: 633-637, 1998
- 2) Voltz R: Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* **1**: 293-305, 2002
- 3) Storstein A, Vedeler CA: Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv Clin Chemistry* **44**: 143-185, 2007
- 4) Bataller L, Dalmau JO: Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Sem Neurol* **24**: 461-471, 2004
- 5) Tanaka K, Yamazaki M, Sato S, Toyoshima I, Yamamoto A, et al: Antibodies to brain proteins in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology* **36**: 1169-1172, 1986
- 6) Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-spartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* **61**: 25-36, 2007
- 7) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* **7**: 1091-98, 2008
- 8) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature *Shaker*-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* **129**: 1570-1584, 2006
- 9) Pleasure D: Diagnostic and pathogenic significance of glutamate receptor autoantibodies. *Arch Neurol* **65**: 589-592, 2008
- 10) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Fujiwara T, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* **61**: 891-896, 2003
- 11) Tanaka K, Tanaka M, Onodera O, Igarashi S, Miyatake T, et al: Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* **127**: 153-158, 1994
- 12) Golan TD, Elkou KB, Gharavi AE, James G, Krueger JG: Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B / ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest* **90**: 1067-1076, 1992
- 13) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, et al: Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* **127**: 1831-1844, 2004
- 14) Lang B, Vincent A: Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev* **2**: 94-100, 2003
- 15) Nagoado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Hori-kiri Y, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* **122**: 2057-2066, 1999
- 16) Pint A, Gillard S, Moss F, Whyte K, Brust P, et al: Human autoantibodies specific for α_{1A} calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium channels in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 8328-8333, 1998
- 17) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T,

- Cauley K, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* **265**: 648-651, 1994
- 18) Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, et al: Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* **63**: 43-50, 2004
 - 19) Ganor Y, Goldberg-Stern H, Lerman-Sagie T, Teichberg VI, Levite M: Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-strand DNA. *Epilepsy Res* **65**: 11-22, 2005
 - 20) DeGiorgio LA, Konstantinov K, Lee S, Hardin J, Volpe B, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-react with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* **7**: 1189-1193, 2001
 - 21) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B: Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 678-683, 2006
 - 22) Smitt PS, Kinoshita A, Leeuw BD, Moll W, Coesmans M, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* **342**: 21-27, 2000
 - 23) Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, et al: Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *New Engl J Med* **321**: 1589-1594, 1989
 - 24) Adamus G, Machnicki M, Elerding H, Sugden B, Blocker YS, et al: Antibodies to recoverin induce apoptosis of photoreceptor and bipolar cells *in vivo*. *J Autoimmun* **11**: 523-533, 1998
 - 25) Storstein A, Knudsen A, Borge L, Meri S, Vedeler C: Heterogeneous expression of CD59 on human Purkinje cells. *Neurosci Lett* **362**: 21-25, 2004
 - 26) Hormigo A, Dalmau J, Rosenblum MK, River ME, Posner JB: Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. *Ann Neurol* **36**: 896-902, 1994
 - 27) Furneaux HF, Reich L, Posner JB: Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* **40**: 1085-1091, 1990
 - 28) Srich O, Graus F, Rasiah C, Rauer S: Qualitative evidence of anti-Yo-specific intrathecal antibody synthesis in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* **141**: 165-169, 2003
 - 29) Brashear HR, Caccamo DV, Heck A, Keeney PM: Localization of antibody in the central nervous system of a patient with paraneoplastic encephalomyeloneuritis. *Neurology* **41**: 1583-1587, 1991
 - 30) Greenlee JE, Burns JB, Rose JW, Jaekle KA, Clawson S: Uptake of systematically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol (Berl)* **89**: 341-345, 1995
 - 31) Tanaka M, Tanaka K, Onodera O, Tsuji S: Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with anti-Yo antibody. 1. Mice strains bearing different MHC molecules produced antibodies on immunization with recombinant Yo protein, a T-dependent antigen, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* **97**: 95-100, 1995
 - 32) Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S, Onodera O, Miyatake T, et al: Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with anti-Yo antibody. 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to naive SJL or PCD lymphocytes to severe combined immunodeficiency (SCID) mice. *Clin Neurol Neurosurg* **97**: 101-105, 1995
 - 33) Graus F, Illa I, Agusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, et al: Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* **106**: 82-87, 1991
 - 34) Sillevius Smitt PA, Manley GT, Posner JB: Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* **45**: 1873-1878, 1995
 - 35) Carpentier AF, Rosenfeld MR, Delattre JY, Whalen RG, Posner JB, et al: DNA vaccination with HuD inhibits growth of a neuroblastoma in mice. *Clin Cancer Res* **4**: 2819-2824, 1998
 - 36) Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, et al: Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* **365**: 1406-1411, 2005
 - 37) Okano HJ, Park WY, Corradi JP, Darnell RB: The cytoplasmic Purkinje onconeural antigen cdr2 down-regulates c-Myc function: implications for neuronal and tumor cell survival. *Genes Dec* **13**: 2087-2097, 1999
 - 38) De Giorgio R, Bovara M, Barbara G, Canossa M, Sarnelli G, et al: Anti-HuD-induced neuronal apoptosis underlying paraneoplastic gut dysmotility. *Gastroenterology* **125**: 70-79, 2003
 - 39) Newsom-Davis J: Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* **23**: 191-198, 2003
 - 40) Tanaka K, Ding X, Tanaka M: Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary cultured neurons J

- Neurol Sci **217**: 25-30, 2004
- 41) Bernal F, Graus F, Pifarre A, Saiz A, Benyahia B, et al: Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol (Berl)* **103**: 509-515, 2002
 - 42) Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P, Scaravilli T, Lion A, et al: Sub-acute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* **23**: 468-474, 1997
 - 43) Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, Lieberman F, Pryor A, et al: Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* **91**: 519-525, 1996
 - 44) Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody positive patients. *Neurology* **42**: 1931-1937, 1992
 - 45) Albert ML, Austin LM, Darnell RB: Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* **47**: 9-17, 2000
 - 46) Tanaka M, Tanaka K, Tokiguchi S, Shinozawa K, Tsuji S: Cytotoxic T cells against a peptide of Yo protein in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* **168**: 28-31, 1999
 - 47) Tanaka M, Tanaka K: Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* **201**: 9-12, 2002
 - 48) Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR: T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* **51**: 1146-1150, 1998
 - 49) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Antigen receptors and accessory molecules of T lymphocytes. In *Cellular and Molecular Immunology*, 4th edition, WB Saunders, Philadelphia, 2000, p110
 - 50) Tanaka M, Tanaka K, Miyamoto N, Kamakura K: A peptide with the binding motif for the HLA B7 supertype reacts with CD8-positive cytotoxic T cells in anti-Hu syndrome. *Biomed Res* **21**: 25-29, 2000
 - 51) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, Kawata A, Kojima S, et al: Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* **188**: 61-65, 2001
 - 52) Albert ML, Darnell JC, Bender A, Francisco LM, Bhardwaj N, et al: Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* **4**: 1321-1324, 1998
 - 53) Pellkofer H, Schubart AS, Höftberger R, Schütze N, Pagany M, et al: Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeural antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Brain* **127**: 1822-1830, 2004
 - 54) Van Oosterhout AG, van de Pol M, ten Velde GP, Twijnstra A: Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. Results of a longitudinal study. *Cancer* **77**: 1434-1441, 1996
 - 55) Gultekin SH, Dalmau J, Graus Y, Posner JB, Rosenblum MK: Anti-Hu immunolabeling as an index of neuronal differentiation in human brain tumors: a study of 112 central neuroepithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* **22**: 195-200, 1998
 - 56) Darnell JC, Albert ML, Darnell RB: Cdr2, a target antigen of naturally occurring human tumor immunity, is widely expressed in gynecological tumors. *Cancer Res* **60**: 2136-2139, 2000
 - 57) Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB: Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer-A quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* **27**: 544-552, 1990
 - 58) Carpentier AF, Voltz R, DesChamps T, Posner JB, Dalmau J et al: Absence of HuD gene mutations in paraneoplastic small cell lung cancer tissue. *Neurology* **50**: 1919, 1998
 - 59) Christinck ER, Luscher MA, Barber BH, Williams DB: Peptide binding to class I MHC on living cells and quantitation of complexes required for CTL lysis. *Nature* **352**: 67-70, 1991
 - 60) Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Ohlen C, et al: A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med* **194**: 669-676, 2001
 - 61) Albert ML, Pearce SF, Francisco LM, Sauter B, Roy P, et al: Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alphaVbeta5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* **188**: 1359-1368, 1998
 - 62) Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N: Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* **392**: 86-89, 1998
 - 63) Tani T, Tanaka K, Idezuka J, Nishizawa M: Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes *J Neuroimmunol* **196**: 166-169, 2008

IX. 免疫学的検査 F. 自己抗体

抗プルキンエ細胞質抗体(抗Yo抗体)

Anti-Purkinje cell antibody (Anti-Yo/type 1 antibody)

田中恵子

Key words : 傍腫瘍性神経症候群(PNS), 傍腫瘍性小脳変性症, 抗プルキンエ細胞質抗体(抗Yo抗体), 婦人科領域の癌, 乳癌

1. 概 説

抗プルキンエ細胞質抗体(最初の症例の頭文字をとって抗Yo抗体と呼ばれる)は, 子宮癌・卵巣癌などの婦人科領域の癌および乳癌を有する傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)患者の血清・髄液中に検出される抗体である。

PCDは傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)の代表的一病型であるが, PNSとは, 担癌患者に出現する神経障害のうち, 腫瘍の転移, 化学療法・放射線照射の影響, 栄養障害, 日和見感染症などの要因がなく, 自己免疫機序により生じると考えられている一群である。PNSの神経障害には, PCDの他, 亜急性感覚性ニューロパチー(subacute sensory neuropathy: SSN), 傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis: PLE), ランバート-イートン筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS), 傍腫瘍性オプソクローヌス-ミオクローヌス症候群(paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome: POM)など様々な病型があり, それぞれに関連する特徴的な自己抗体(抗Yo/Hu/Ri/Ma-2/collapsin response mediator protein (CRMP)-5/voltage gated calcium channel (VGCC)/voltage gated potassium channel (VGKC)/amphiph-

sin/glutamate receptor抗体など)が認められ, 神経症候と抗体の種類と悪性腫瘍原発巣の間には比較的一定の関連がある。これらの抗体は悪性腫瘍の発見前に神経症状とともに高い力価で検出されることが多く, 抗体の検出がPNSの診断を支持するとともに, 潜在する悪性腫瘍の早期発見のマーカーとしても有用である¹⁻⁴⁾。

抗Yo抗体の特徴は, ヒトやラットの小脳切片を用いた免疫組織化学染色で選択的にPurkinje細胞の細胞質が粗顆粒状に染色され, 免疫電顕では粗面小胞体, リボソーム, ゴルジ体に反応する。神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは58kD(52~62kD)に反応バンドを認める。補体結合性のポリクローナルIgG抗体であり, 神経症状発症早期から血清・髄液中に高力価で認められ, 髄液中の相対力価が高いことから, 中枢神経内でも産生されていると考えられる。この58kDの対応抗原分子は, ロイシンが7アミノ酸ごとに繰り返すleucine zipper motif(LZM)構造を有する蛋白で, その細胞内における機能は十分わかっていないが, LZM構造は同様のLZM構造を有する蛋白と結合して2量体を形成する性質があり, *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*などのproto-oncogeneと結合してDNAの転写に影響を及ぼす可能性が考えられている。Yo抗原のmRNAは末梢臓器にも広く発現しているが, 翻訳後の蛋白としては, 神経系だけに

Keiko Tanaka: Department of Neurology, Kanazawa Medical University 金沢医科大学 脳脊髄神経治療学(神経内科学)

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

特異的に発現する。PCDで検出される抗Yo抗体はこのLZM部分を共通に認識する。

2. 検査の目的

PNSでは、約60~70%の例で腫瘍が発見される前に、腫瘍と神経組織とを共通に認識する特徴的な自己抗体が検出され、一定の神経系統を巻き込む特徴的な神経症候を呈する。しかしながら神経症候そのものは様々な神経変性疾患、脱髄などによる炎症性疾患、脳炎・脊髄炎などの感染性疾患、栄養・代謝障害に伴う神経疾患などと区別できるものではなく、臨床症状のみからPNSの診断に至るのは困難である。神経症候と腫瘍原発巣、抗神経抗体の種類との間には比較的一定の関連があり、自己抗体の検出はPNSの診断のみならず、背景に潜む悪性腫瘍の存在を示唆するものとなる。抗Yo抗体の場合には一般に婦人科領域の癌や乳癌を伴う中高年女性に亜急性に生じる重篤な小脳失調の場合に検出される。抗Yo抗体が陽性の場合には、その小脳失調が傍腫瘍性であること、背景に子宮・卵巣・乳癌などが潜んでいることを示唆することになり、悪性腫瘍の早期発見に有用な情報をもたらす。

3. 試料の採取方法、保存条件

抗Yo抗体は、血清・髄液中ともに検出されることから、通常は血清で測定する。随時普通採血でよく、通常の生化学的検査と同様に遠心分離した血清を用いる。短時日の間に測定可能な場合は4℃保存でよいが、解析まで時間を要する場合は-20~-80℃に保存しておく。

4. 測定法

a. 免疫組織化学

通常マウス・ラットを4% paraformaldehyde/phosphate buffered saline (PBS) (pH 7.4)で灌流固定した脳組織のクリオスタット切片を風乾・冷アセトン固定後、10% BSA(またはgout serum/rat・mouse serumでもよい)加PBSで非特異的結合をブロックした後、血清を各種希釈系列で反応させ、二次抗体としてビオチン

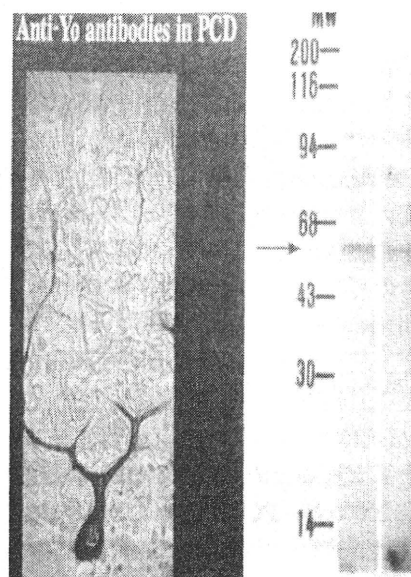


図1 抗Yo抗体

免疫組織化学でヒト小脳Purkinje細胞の細胞質が染色され、マウス小脳ホモジェネート(Cbl)を抗原としたウェスタンブロットで58kDのバンドが染色されている。

化抗ヒトIgG(必要に応じてIgM抗体)またはFITCなどの蛍光色素でラベルした抗ヒトIgGを反応させ、ビオチン化抗体の場合はavidin-biotin-peroxidase complex(ABC)法でジアミノベンチジン/過酸化水素水で発色させて観察する。陽性の場合、小脳Purkinje細胞の細胞質が粗顆粒状に染色される(図1)。

b. ウェスタンブロット

抗原として、ヒトやラット・マウスの大脳・小脳から神経細胞分画を調製してSDS電気泳動を行い、ニトロセルロース膜に電氣的に転写したブロットを用いる。3% skim milk含有PBSでブロッキングを行った後、血清を反応させ、二次抗体としてビオチン化抗ヒトIgG/Mを反応させ、ABC法でクロロナフトール/過酸化水素水で発色させる。陽性の場合、52~62kDに1本の反応バンドが認められる(図1)。

これがYo抗原特異的な反応であることを確定診断するために、抗Yo抗体が特異的に認識するYo蛋白のLZM構造を含む部分のcDNAをプラスミドベクターに組み込んで、宿主細胞に

IX

F
自己抗体

トランスフォームして蛋白の合成を誘導し、抽出・精製した蛋白を抗原としてプロットし、分子サイズが合致する反応バンドが得られれば抗 Yo 抗体陽性と判断できる。

c. 特異抗原蛋白を用いた ELISA

上記のように作製し精製した Yo 抗原の融合蛋白を ELISA の抗原として、吸光度の値から同一患者の病期による抗体価の推移を検討したり、患者間での抗体価の高低を確認する⁶⁾。

5. 臨床的意義

抗 Yo 抗体については、これまで false positive がほとんどないため、Yo 抗原との特異的反応が確認されれば、PCD と診断できる。PCD は、急性(突然～数日)・亜急性(数週)の経過で起立歩行不能に至るほど重篤な小脳失調を呈する例が多い。まれに発症初期には小脳失調が片側性であったり、途中で進行が止まる例や緩徐な経過をとる例もある。眼振、振戦、認知機能障害、腱反射亢進あるいは四肢筋萎縮の目立つ例もある。PCD は全体としてみれば肺小細胞癌 (small cell lung cancer: SCLC) を背景とすることが多い。女性の場合は、卵巣・子宮・卵管の腺癌、乳癌も多く、それらの例では半数に抗 Yo 抗体が検出される。少数ながら、Hodgkin 病、消化器癌、非 Hodgkin リンパ腫などに伴う例が報告されている⁷⁾。これまで抗 Yo 抗体は女性でのみ出現すると考えられていたが、近年数例の男性症例(消化器腺癌が多い)が報告されている。

PCD の病型では抗 Yo 抗体以外の抗体が検出されることもある。SCLC に伴う PCD ではしばしば抗 Hu 抗体が認められ、この場合の PCD は PEM の部分症のこともある。この 20% に抗 VGCC 抗体陽性 LEMS を合併するが、時に LEMS の症候を認めず抗 VGCC 抗体陽性で PCD のみを呈する例もある。乳癌に伴う抗 Ri 抗体陽性例、Hodgkin 病に伴い抗 Tr 抗体あるいは代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR1) に対する抗体を認める例、肺癌に伴い抗 CV2/Ma 抗体を認める例の報告もある。通常の方法では抗体が見つからないものの臨床・病理学的には PCD と診断される例もある。通常 60% 前後の

例では神経症状が腫瘍発見に 6 カ月～2 年以上先行する。発症早期の髄液中に細胞・蛋白増多の目立つ例が多く、経過とともに正常化する。発症後 1 年くらいは頭部画像上、小脳の萎縮は認めず、その後徐々に萎縮してくる。腫瘍そのものは原発巣あるいは所属リンパ節に留まっていることが多く、時には剖検で顕微鏡的によく認められるほどの小さい腫瘍であることもあり、腫瘍に対しては自然免疫療法になっている可能性も考えられている。しかしながら抗 Hu 抗体陽性 PCD の生命予後は不良な場合が多い。神経症状は各種治療に抵抗性であることが多く、急速かつ高度に小脳 Purkinje 細胞が脱落する病態を反映していると考えられている。

病理像は、Purkinje 細胞の広汎な脱落、Bergmann glia 増生や分子層・顆粒層の非薄化が認められる。時に皮質脊髓路、脊髓小脳路の変性がみられることもある。また多くの例で、小脳周囲の軟膜や小脳実質内に軽度の炎症性細胞浸潤を認める。発症早期に剖検された例では小脳実質に広汎な T リンパ球浸潤を認めたとの報告もある。

PNS の神経障害は一般に急速に進行し、副腎皮質ホルモン、血漿交換療法、免疫抑制剤、大量ガンマグロブリン投与などの積極的な治療にも反応しないことが多い。しかし、抗 VGCC 抗体や抗 VGKC 抗体陽性例、あるいは胸腺腫・Hodgkin 病に伴う例では腫瘍に対する治療や血漿交換療法などにより神経症状が改善する例がある。特に辺縁系脳炎型では、抗 VGKC 抗体や抗グルタミン酸 NMDA 型受容体に対する抗体などがみられない場合でも、腫瘍の治療、時には治療と無関係に自然経過と思われる状況で症状の改善をみる場合が他の PNS に比し多いとされる。

6. 関連検査項目

傍腫瘍性神経症候群では、複数の病型が overlap することがあり、本症候群関連の抗体を広く解析する必要がある。以下に関連抗体の特徴を示す。

a. 抗 Hu (type II, ANNA-1) 抗体

ほとんどが肺小細胞癌に関連し、PLE, SSN, PEMなどの病型で見られる。Hu抗原は神経細胞核に存在する35~40kDのRNA結合蛋白である。

b. 抗 Ri (type IIb, ANNA-2) 抗体

乳癌に伴うPOMや小脳失調を呈した例で報告されたもので、対応抗原は中枢神経細胞核の55kD/80kDに特異的に発現するNova-1と命名されたRNA結合蛋白である。

c. 抗 voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体

SCLCに伴うLEMSで高率に、時にLEMSの症候のないSCLCに伴うPCDでも認められる。P/Q型VGCCはpresynaptic cholinergic synapseのactive zoneでアセチルコリン放出に必要なカルシウムの流入に関与する。

d. 抗 amphiphysin 抗体

乳癌に伴うstiff-person症候群、SCLCに伴うPEMで報告された抗体で、神経終末に局在する128kDの蛋白である。

e. 抗 Ma (Ma-1/Ma-2) 抗体

脳幹脳炎の症状を呈した肺癌/乳癌/耳下腺癌/

大腸癌例で見いだされた37kDの神経細胞核を認識する抗体が抗Ma-1抗体といわれ、精巣癌・卵巣癌に伴うPEMでは抗Ma-2(Taともいわれる)抗体が検出される。Ma-2は神経細胞核・核小体および細胞質・精巣のspermatogenic cellに発現しており、ウェスタンブロットで40kDのバンドに対応する。脳幹・小脳に広がる多彩な症候を呈する。

f. 抗 CV2/CRMP-5 (collapsin response mediator protein-5) 抗体

SCLCまたは胸腺腫に伴い、亜急性の小脳失調、認知機能障害、脳神経麻痺、舞踏病、味覚・嗅覚障害、視神経障害などの症候を呈する一群で報告された抗体で、出現頻度は抗Hu抗体に次いで多く、抗Yo抗体と同頻度とされる。免疫組織化学で中枢および末梢神経ニューロンの細胞質やシナプスが染色され、ラットの脳を抗原としたウェスタンブロットで62kDのバンドが染色される。

g. 抗 cancer-associated retinopathy (CAR) 抗体

SCLCに伴い亜急性の視力低下を生じる一群に認められる。

■ 文献

- 1) Graus F, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1135-1140, 2004.
- 2) Storstein A, Vedeler CA: Adv Clin Chem 44: 143-185, 2007.
- 3) Bataller L, Dalmau JO: Semin Neurol 24: 461-471, 2004.
- 4) 田中恵子ほか: 神経内科 53: 191-198, 2000.
- 5) Sakai K, et al: Ann Neurol 33: 373-380, 1993.
- 6) 田中恵子ほか: 脳神経 46: 47-51, 1994.
- 7) Perterson K, et al: Neurology 42: 1931-1937, 1992.

抗 NMDA 受容体抗体

Anti-NMDA receptor antibody

田中恵子

Key words : 傍腫瘍性神経症候群, 辺縁系脳炎, 細胞表面抗原, NR1/NR2 heteromer, 奇形腫

1. 概 説

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する自己抗体は, 2007 年に米国の Dalmau らにより見いだされたもので, 卵巣奇形腫を伴う若年女性の辺縁系脳炎との関連で報告された¹⁾. 以前から, 我が国では, 若年女性に好発し, 高度の意識障害やけいれんを伴うものの, 長期予後が比較的良好とされる非ヘルペス性辺縁系脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis と呼称) が注目され, その位置付けについての議論がなされていた²⁾. その後, 同様の臨床症状を呈する女性で卵巣奇形腫の併存が多く, 腫瘍の切除により神経症状が早期に改善する例があることが明らかになり, 傍腫瘍性または自己免疫性辺縁系脳炎として位置づけられる可能性が議論されていた.

2005 年, Dalmau らはこれらの本邦例を含めて, 精神症状, けいれん, 記憶障害, 中枢性低換気の特徴とし, 卵巣奇形腫を合併する一群をまとめ, 神経細胞の細胞膜表面に存在する抗原に反応する自己抗体を有することを発表³⁾. 2007 年にはその対応抗原が, NMDA 受容体すなわち NR1/NR2 heteromer が形成するチャネル分子の立体構造を認識するものであることを明らかにした⁴⁾. その後, Dalmau のもとに, 急速に本抗体陽性例が集積し, 2008 年には抗体

陽性 100 例の臨床的特徴のまとめが示された. 彼らの 100 例での解析では, 女性が 91 % を占め, 平均発症年齢が 23 歳, 70-80 % が精神症状, てんかん, 不随意運動, 中枢性低換気, 自律神経症状などの症状を呈し, 55 % で何らかの頭部 MRI 異常所見を呈し, 59 % に奇形腫が確認された⁴⁾. 2009 年には更に若年発症 80 例のまとめが報告⁵⁾されるなど, 人種を越えてかなり頻度の高い疾患であると考えられるにいたっている.

2. 検査の目的

NMDA 受容体抗体を有する辺縁系脳炎は, 若年女性に好発し, 急性経過で精神症状, けいれん, 意識障害, 特徴的な不随意運動, 高度の自律神経症状を生じ, 卵巣などに潜在する奇形腫を伴うことが多い一群である. 腫瘍の摘除により神経症状の速やかな改善が得られる場合があることから, 特徴的な自己抗体の早期診断が重要である⁴⁾. また, NMDA 受容体抗体陽性例の典型像は明らかになったものの, その臨床スペクトラムや陰性例との対比については十分に検討されていない. これまで, NMDA 受容体 heteromer に対する抗体検査が国内では施行できなかったため, 本症における適切な抗体検出系の確立が望まれていたが, 著者らは Dalmau の方法に準じて NMDA 受容体 NR1 および NR2 サブユニットを共発現させた培養細

Keiko Tanaka: Department of Neurology, Kanazawa Medical University 金沢医科大学 脳脊髄神経治療学(神経内科学)

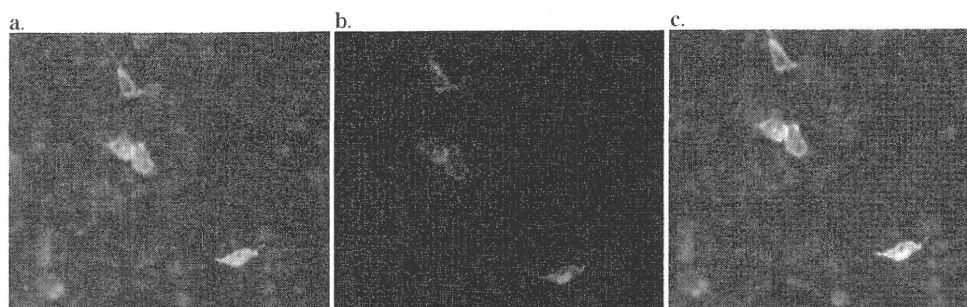


図1 NMDA受容体NR1およびNR2サブユニットを共発現させたHEK細胞に対する抗NMDA受容体抗体の染色パターン

a: 患者髄液(1:4), b: 抗NMDA NR1抗体(1:20), c: aおよびbのmerge画像.

胞および培養海馬ニューロンを用いての本抗体検出系を確立した。今後、より広い病型についても抗体測定を行い、本症の臨床病型スペクトラムを明らかにするとともに、本症病態における抗体の関与についても検討が必要と考えられる。

3. 試料の採取方法, 保存条件

抗NMDA受容体抗体は、血清・髄液ともに検出されるが、髄液の方が抗体の力価が高く、検出しやすい。通常の方法で採取された髄液および随時普通採血後、遠心分離した血清を用いる。短時日の間に測定可能な場合は4℃保存でよいが、解析まで時間を要する場合は-80℃~-20℃に保存しておく。

4. 測定法

a. NMDA受容体NR1およびNR2各サブユニットを共発現させた細胞を用いる cell-based assay

NR1(GluR ζ 1/GluN1)およびNR2(GluR ϵ 1/GluN2AまたはGluR ϵ 2/GluN2B)それぞれのcDNAを発現ベクターに挿入したプラスミドを、human embryonic kidney(HEK)293細胞にtransfectして、NMDA受容体のアンタゴニストを添加したメジウム中で培養し、それぞれに患者髄液または血清を反応させ、FITC-抗ヒトIgGを二次抗体として検出する。

患者検体に抗NMDA受容体抗体が存在す

れば、HEK細胞の表面に発現した、NR1/NR2 heteromerのNR1部分を認識してHEK細胞の辺縁に沿った染色パターンが得られる(図1)。

b. 海馬ニューロンを用いた染色

ラット胎児脳から分離・培養した海馬ニューロンに患者髄液または血清を添加し、FITC-抗ヒトIgGを二次抗体として検出する。

患者検体に抗NMDA受容体抗体が存在すれば、ニューロンおよびその突起の周囲にドット状の染色パターンが得られる。

c. NR1 transfected HEK cellを用いた sandwich ELISA

NR1を組み込んだプラスミドcDNAをHEK細胞にtransfectした後、細胞を遠心操作にて分離・破碎・可溶化し、抗原として用いる。本症ではNR1サブユニットの細胞外ドメインが抗体結合部位として重要とされるため、ELISA plateをNR1抗体で被覆した後、上記の細胞抽出液を反応させ、その上に患者検体を反応させて、抗ヒトIgGを二次抗体として加え、発色させてからELISA plate readerで計測する。

5. 臨床的意義

奇形腫を伴う辺縁系脳炎においては、著明な精神症状が発現した時点では腫瘍の存在に気づかれないことが多い。腫瘍の早期摘出により神経症状の改善が得られうることから、抗NMDA受容体抗体の早期診断は重要である。抗体診断が可能になって以来、国内外で本症と

診断される症例が増加している。しかし、臨床の現場で、病初期にどのような例について積極的に抗体診断を施行するべきかは、まだ十分明らかになっていない。その判断の材料として有用な、抗体陽性・陰性例の詳細な臨床的特徴については、今後更に症例が蓄積することで明らかになっていくものと思われる。

NMDA 受容体は、グリシンに結合する NR1 およびグルタミン酸に結合する NR2 が重合して形成される陽イオンチャンネルであり、シナプス伝達や可塑性にかかわるものである。NMDA 受容体の活動性亢進は neurotoxic となりけいれんなどの症候につながる。

NMDA 受容体のように、細胞表面に抗原がある場合は、流血中の抗体が結合しやすい条件にあると考えられる。この場合、抗原の多くは細胞膜に存在して、機能分子を細胞外に表出する機会が多いことから、チャンネル機能を競合的に阻害するなどの可能性が考えられる。このような抗体を保有する疾患では、早期に抗体を除去し、抗体産生抑制療法を行うことで、迅速な症状改善をもたらす可能性がある。

6. 関連検査項目

急性辺縁系脳炎の病因としては、第一にウイルス感染による可能性を考慮する。特に、単純ヘルペスウイルス脳炎は頻度が高く、治療が遅れることで重篤化しやすいことから、まずは髄液中のヘルペスウイルスを PCR を用いて検出する。

非感染性の可能性が高い場合は、自己免疫性、傍腫瘍性の病態を考えることになる。この場合は、自己免疫性・傍腫瘍性神経症候群で急性脳症・脳炎と関連して検出される。以下の抗体の検索を行う。

a. 抗 Hu 抗体

傍腫瘍性神経症候群では、抗 Hu 抗体陽性で肺小細胞癌を伴う病型が多く、約 30% が辺縁系に局限した脳炎の病像を呈する^{6,7)}。抗 Hu (type II, ANNA-1) 抗体は、免疫組織化学でヒトやラットの中枢および末梢神経細胞核に広く反応し、神経細胞を抗原としたウェスタンブ

ロットでは 35-40kDa に複数のバンドが染色される。対応抗原には数種の isotype があり、Hu family (HuD, PLE21/Hel N1/HuC, HuR) をなす。いずれも 3 個の RNA recognition motif (RRM) を有し、細胞増殖を制御する分子 (*c-fos*, *c-myc*, Gap43, GM-CSF など) の mRNA 3'-非翻訳領域 AU-rich element に結合する⁸⁾。Hu 蛋白は神経発生の早期から神経細胞に発現し、神経細胞の分化増殖などに重要な役割を担うと考えられている。

b. 抗 Ma 抗体

抗 Ma-2 (Ta) 抗体陽性例は anti-Ma-2 associated encephalitis と呼称され、数週から 6 カ月程度の間進行する過眠・高体温などの視床下部症状 (70%)、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。本抗体陽性の若年男性では睾丸腫瘍が潜在する場合が多く、癌の摘出・免疫療法により 30% の例で症状の軽快が得られている⁹⁾。

Ma-2 は神経細胞核および細胞質・精巣の spermatogenic cell に発現しており、ウェスタンブロットで 40kDa のバンドに対応する。

c. 抗 VGKC 抗体

本抗体が関連する神経疾患としては、後天性ニューロミオトニア、Isaacs 症候群、Morvan 症候群、辺縁系脳炎が知られている。抗 VGKC 抗体陽性例の 1/3 が傍腫瘍性とされ、胸腺腫や肺小細胞癌、前立腺癌、乳癌、造血腫瘍を伴う。

VGKC は、中枢神経系では神経細胞やグリアの細胞膜に発現するチャンネル蛋白で、 α 、 β サブユニットからなる 4 量体を形成し、 K^+ イオンチャンネルを形成する。 α サブユニットの構造の違いで、Kv1.1 から KV1.6 までのサブタイプがあり、辺縁系脳炎では Kv1.1 に対する抗体を有する例が多く、ニューロミオトニアを呈する場合は末梢運動神経終末に発現が多い Kv1.2 および Kv1.6 に対する抗体が多いとされる¹⁰⁾。

抗 VGKC 抗体の病態に及ぼす作用については、patch-clamp 法を用いた研究から、補体非存在下で神経細胞の K^+ 電流を抑制すること、細胞膜上で VGKC と抗体が結合することにより、チャンネル蛋白が変性し VGKC 密度が低下する、などの結果が報告されている。

d. 抗 amphiphysin 抗体

抗 amphiphysin 抗体陽性で、肺小細胞癌が潜在する例では、亜急性経過の記憶力低下、認知障害、けいれんなどの症状を呈し、癌の治療で神経症状も軽快する場合がある。amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存す

る α adaptin や GTPase の 1 つである dynamin と結合しエンドサイトーシスにかかわることが知られている¹¹⁾。免疫組織化学では大脳・小脳の神経細胞および neuropil が染色され、大脳神経細胞を抗原としたウェスタンブロットで 128 kDa 付近に 2 本のバンドが認められる。

■ 文献

- 1) Dalmau J, et al: *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
- 2) 亀井 聡: *神経研究の進歩* 48: 827-836, 2004.
- 3) Vitaliani R, et al: *Ann Neurol* 58: 594-604, 2005.
- 4) Dalmau J, et al: *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008.
- 5) Florance NR, et al: *Ann Neurol* 66: 11-18, 2009.
- 6) Alamowitch S, et al: *Brain* 120: 923-928, 1997.
- 7) Graus F, et al: *Brain* 124: 1138-1148, 2001.
- 8) Liu J, et al: *Neurology* 45: 544-550, 1995.
- 9) Dalmau J, et al: *Brain* 127: 1831-1844, 2004.
- 10) Kleopa KA, et al: *Brain* 129: 1570-1584, 2006.
- 11) David C, et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 331-335, 1996.

傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体

田中 恵子*

要旨：悪性腫瘍患者には様々な神経障害が合併するが、自己免疫学的機序により生じると考えられる一群が傍腫瘍性神経症候群であり、多くは腫瘍の発見に先んじて発症する。神経症状発症早期から、病型と関連して血清および髄液に特徴的な自己抗体が検出され、本症の診断・悪性腫瘍の早期発見マーカーとして有用と考えられる。現在も様々な手法により、新たな診断のマーカーとなる抗体の検索が進められており、最近、NMDA 受容体抗体、電位依存系カリウムチャンネル抗体をともなう病型などが明らかになった。また、抗原の局在と治療反応性、予後との関連にも一定の特徴がみられることが明らかになってきている。

(臨床神経 2010;50:371-378)

Key words: 傍腫瘍性神経症候群, 自己抗体, 細胞傷害性T細胞, 細胞表面抗原, 細胞内抗原

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は、担癌患者に合併する神経障害のうち、免疫学的機序により生じると考えられる多様な症候群である。主たる症候から臨床病型が分けられ、多くのばあい、患者の血清および髄液に、それぞれの病型に関連する特徴的な自己抗体が検出され、また各病型に関連して比較的一定の腫瘍がみいだされる (Table 1)。一般に、神経症状は亜急性に進行し、高度の身体機能障害を生じる傾向がある。約 80% の例で神経症状の発症と抗体の検出が、腫瘍発見に数カ月から数年先行する。このため、抗体の検出が PNS の診断および腫瘍の早期発見のマーカーとして有用である^{1)~3)}。

PNS の頻度についての正確な統計はないが、悪性腫瘍患者全体の 0.01~1% 前後に生じると考えられる比較的にまれな病

態である。しかしながら、診断のマーカーとなる自己抗体の検出法の進歩や、PET-CT などによる腫瘍診断技術の進歩にともない、多様な神経症状を生じうる様々な症例が知られるようになった。一方、PNS で抗体が検出されるのは 50% 以下とされ、神経症候自体も PNS に特異的というわけではないため、PNS の診断には困難をともなうことが少なくない。このようなばあい、腫瘍の治療により神経症状の改善がえられるばあいは PNS を強く示唆することになる。

また、PNS との関連で知られる自己抗体の一部は、悪性腫瘍をともなわない自己免疫疾患でみいだされるばあいもある。このばあいは、何らかの原因による免疫寛容の破綻が自己反応性リンパ球の活性化をきたし、抗体が産生されると考えられる。

PNS に併存する腫瘍として、成人では肺小細胞癌 (small cell lung cancer: SCLC)、小児では神経芽細胞腫 (neuroblastoma: NB) がもっとも多いが、他の臓器を原発とする未分化

Table 1 Main paraneoplastic neurological syndromes and associated antibodies.

PNS	frequency of PNS	main associated tumors	main associated antibodies
encephalomyelitis	10%	SCLC	Hu, CRMP5, Ri, Ma-2, amphiphysin
cerebellar ataxia	50%	ovary, breast, SCLC	Yo, Tr, VGCC, Ri, Hu, CRMP5, Ma-2,
limbic encephalitis	20%	SCLC,	Ma2, Hu, CRMP5, amphiphysin, VGKC,
	59%	testicular, teratoma	NMDAR
opsoclonus-myoclonus	20%	neuroblastoma	Ri, Hu, Ma2, Yo
		breast, lung	
sensory neuronopathy	20%	SCLC	Hu, CRMP5
LEMS	60%	SCLC	VGCC
stiff-person syndrome	20%	breast	amphiphysin

(文献 5) より引用改変)

LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, SCLC: small cell lung cancer, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, VGKC: voltage gated potassium channel, VGCC: voltage gated calcium channel

*Corresponding author: 金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学) [〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1]
金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)
(受付日: 2010 年 3 月 9 日)

Table 2 Diagnostc criteria for paraneoplastic neurological syndromes (文献6) より引用改変).

<p>1. Definite PNS</p> <p>1) 典型的な病型I群(下表)の症候があり,かつ神経症状発現の前後5年以内に悪性腫瘍が出現している。(抗体の有無は問わない)</p> <p>2) 病型II群(下表)の症候が腫瘍の治療後に著明に改善,または神経症状の進行停止が明らかである。(免疫抑制療法は併用せず,また自然寛解のある症候は除く)</p> <p>3) 病型II群ながら,自己抗体I群またはII群(下表)が見いだされ,かつ前後5年以内に悪性腫瘍が見いだされている。</p> <p>4) 病型I群またはII群の症候があり,悪性腫瘍が発見されていないものの自己抗体I群を伴っている。</p> <p>2. Possible PNS</p> <p>1) 病型I群の症候を呈するものの,自己抗体・腫瘍とも見いだされていない,しかし喫煙その他癌のリスクが高いと考えられる例である。</p> <p>2) 病型I群またはII群の症候を呈し,自己抗体II群を有するが悪性腫瘍は発見されていない。</p> <p>3) 病型II群の症候があり,自己抗体は陰性であるが,2年以内に悪性腫瘍が発見されている。</p> <p>・注)・特徴的抗体があってもPNS以外の病態をrule outした上で判断することが基本</p>																																																																										
<p><病型群></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">PNSとして認知度の高い病型(病型I群)</th> <th colspan="3">PNSとして生じうる病型(病型II群)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>脳脊髄炎 辺縁系脳炎 亜急性小脳変性症 オプソクローヌス-ミオクローヌス</td> <td>脳幹脳炎 視神経炎/網膜炎 ステイツマン症候群 壊死性脊髄炎 運動ニューロン病</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢神経系</td> <td>感覚性ニューロン症 chronic gastrointestinal pseudo-obstruction</td> <td>急性・亜急性感覚/運動ニューロパチー パラプロテインを伴うニューロパチー 血管炎性ニューロパチー 急性汎自律神経異常症</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経筋接合部・筋</td> <td>LEMS 皮膚筋炎</td> <td>重症筋無力症 ニューロミオトニア 急性壊死性ミオパチー</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>病型I群:悪性腫瘍との合併が多いため,抗体の有無に関わらず腫瘍検索すべき群であり,合併頻度の高い腫瘍と異なる腫瘍が見いだされた場合はさらに腫瘍の検索が必要である。非典型的腫瘍の場合は腫瘍に抗原が発現しているか否かを確認する。</p>					PNSとして認知度の高い病型(病型I群)		PNSとして生じうる病型(病型II群)			中枢神経系	脳脊髄炎 辺縁系脳炎 亜急性小脳変性症 オプソクローヌス-ミオクローヌス	脳幹脳炎 視神経炎/網膜炎 ステイツマン症候群 壊死性脊髄炎 運動ニューロン病			末梢神経系	感覚性ニューロン症 chronic gastrointestinal pseudo-obstruction	急性・亜急性感覚/運動ニューロパチー パラプロテインを伴うニューロパチー 血管炎性ニューロパチー 急性汎自律神経異常症			神経筋接合部・筋	LEMS 皮膚筋炎	重症筋無力症 ニューロミオトニア 急性壊死性ミオパチー																																																				
PNSとして認知度の高い病型(病型I群)		PNSとして生じうる病型(病型II群)																																																																								
中枢神経系	脳脊髄炎 辺縁系脳炎 亜急性小脳変性症 オプソクローヌス-ミオクローヌス	脳幹脳炎 視神経炎/網膜炎 ステイツマン症候群 壊死性脊髄炎 運動ニューロン病																																																																								
末梢神経系	感覚性ニューロン症 chronic gastrointestinal pseudo-obstruction	急性・亜急性感覚/運動ニューロパチー パラプロテインを伴うニューロパチー 血管炎性ニューロパチー 急性汎自律神経異常症																																																																								
神経筋接合部・筋	LEMS 皮膚筋炎	重症筋無力症 ニューロミオトニア 急性壊死性ミオパチー																																																																								
<p><抗体群></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>抗体</th> <th>報告例数</th> <th>複数施設からの報告</th> <th>非腫瘍者での抗体陽性率</th> <th>神経症状のない担癌者での抗体陽性率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><対応抗原分子特性が既知の抗体(抗体I群)></td> </tr> <tr> <td>Hu (ANNA1)</td> <td>> 600</td> <td>+</td> <td>2% (200)</td> <td>16% (196 SCLC)</td> </tr> <tr> <td>Yo (PCA1)</td> <td>> 200</td> <td>+</td> <td>2% (125)</td> <td>1% (107)</td> </tr> <tr> <td>CV-2 (CRMP5)</td> <td>> 100</td> <td>+</td> <td>4% (47)</td> <td>9% (74 SCLC)</td> </tr> <tr> <td>Ri (ANNA2)</td> <td>61</td> <td>+</td> <td>3% (61)</td> <td>4% (181 卵巣癌)</td> </tr> <tr> <td>Ma2 (Ta)</td> <td>55</td> <td>+</td> <td>4% (55)</td> <td>0% (350)</td> </tr> <tr> <td>Amphiphysin</td> <td>20</td> <td>+</td> <td>5% (20)</td> <td>0% (25 婦人科領域癌) 1% (146 SCLC)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><対応抗原分子特性が充分明らかになっていない抗体(抗体II群)></td> </tr> <tr> <td>Tr (PCA-Tr)</td> <td>28</td> <td>+</td> <td>11% (28)</td> <td>0% (30)</td> </tr> <tr> <td>ANNA3</td> <td>11</td> <td>-</td> <td>9% (11)</td> <td>0% (58)</td> </tr> <tr> <td>PCA2</td> <td>9</td> <td>-</td> <td>0% (8)</td> <td>2% (58)</td> </tr> <tr> <td>Zic4</td> <td>8</td> <td>-</td> <td>12% (8)</td> <td>16% (74)</td> </tr> <tr> <td>mGluR1</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>50% (2)</td> <td>not evaluated</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)抗体I群:1)特異的なリコンビナント蛋白と反応し,特徴的組織染色パターンがある。2)腫瘍と密接に関連して発症した複数例の報告がある。3)抗体と密接に関連する特徴的神経症状を呈する。4)複数の施設から矛盾のない報告がある。5)腫瘍のない例での抗体の頻度が低い。</p>					抗体	報告例数	複数施設からの報告	非腫瘍者での抗体陽性率	神経症状のない担癌者での抗体陽性率	<対応抗原分子特性が既知の抗体(抗体I群)>					Hu (ANNA1)	> 600	+	2% (200)	16% (196 SCLC)	Yo (PCA1)	> 200	+	2% (125)	1% (107)	CV-2 (CRMP5)	> 100	+	4% (47)	9% (74 SCLC)	Ri (ANNA2)	61	+	3% (61)	4% (181 卵巣癌)	Ma2 (Ta)	55	+	4% (55)	0% (350)	Amphiphysin	20	+	5% (20)	0% (25 婦人科領域癌) 1% (146 SCLC)	<対応抗原分子特性が充分明らかになっていない抗体(抗体II群)>					Tr (PCA-Tr)	28	+	11% (28)	0% (30)	ANNA3	11	-	9% (11)	0% (58)	PCA2	9	-	0% (8)	2% (58)	Zic4	8	-	12% (8)	16% (74)	mGluR1	2	-	50% (2)	not evaluated
抗体	報告例数	複数施設からの報告	非腫瘍者での抗体陽性率	神経症状のない担癌者での抗体陽性率																																																																						
<対応抗原分子特性が既知の抗体(抗体I群)>																																																																										
Hu (ANNA1)	> 600	+	2% (200)	16% (196 SCLC)																																																																						
Yo (PCA1)	> 200	+	2% (125)	1% (107)																																																																						
CV-2 (CRMP5)	> 100	+	4% (47)	9% (74 SCLC)																																																																						
Ri (ANNA2)	61	+	3% (61)	4% (181 卵巣癌)																																																																						
Ma2 (Ta)	55	+	4% (55)	0% (350)																																																																						
Amphiphysin	20	+	5% (20)	0% (25 婦人科領域癌) 1% (146 SCLC)																																																																						
<対応抗原分子特性が充分明らかになっていない抗体(抗体II群)>																																																																										
Tr (PCA-Tr)	28	+	11% (28)	0% (30)																																																																						
ANNA3	11	-	9% (11)	0% (58)																																																																						
PCA2	9	-	0% (8)	2% (58)																																																																						
Zic4	8	-	12% (8)	16% (74)																																																																						
mGluR1	2	-	50% (2)	not evaluated																																																																						

腺癌の報告も散見される。最初に発見された腫瘍とは別に,本症に関連するきわめて小さな腫瘍が併存する二重癌のばあいも知られている。腫瘍の発見に数年を要した例もあるが,多くは2年以内に発見され,4年を経ると腫瘍が発見される頻度は低い⁵⁾。

2004年に欧米のPNS研究グループから,腫瘍の有無・特

徴的な神経症候・自己抗体の組み合わせで,PNSをdefiniteとpossibleに分ける診断基準が作成された⁶⁾(Table 2)。

以下に,この診断基準でも取り上げられた古典的PNSの代表的病型を中心として,そのマーカーとなる本症特異的な自己抗体についても概説する。

1. PNS の代表的病型

1. 脳脊髄炎：paraneoplastic encephalomyelitis (PEM)

PEM は、悪性腫瘍を背景として中枢神経系の広汎な症候を様々な組み合わせで呈する群の総称的呼称である。通常は、中枢神経系での解剖学的病巣が特定できる神経症候を呈するばあいは少なく、認知機能障害や軽度の意識障害・せん妄、錐体路徴候、不随意運動に加え、下位運動ニューロン徴候、感覚・自律神経症候などを様々な組み合わせで生じる。腫瘍および抗体の種類は多様であるが、肺小細胞癌 (small cell lung cancer : SCLC) にともなうことがもっとも多い。その他、睾丸癌、胸腺腫、乳癌など多様な癌が報告されている。出現する頻度の高い自己抗体は、抗 Hu 抗体が最多で、その他 CRMP-5, Ma-2, amphiphysin, 電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) に対する抗体も報告されている。

Dalmau らは抗 Hu 抗体陽性 71 例の 73% が PEM の病型をとり、多くは亜急性発症。SCLC 合併が 77.5%、腫瘍がみつからない例が 12%、複数の腫瘍があるものが 10% としている⁷⁾。10~16% の例では Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) を合併する。また神経症状のない SCLC で低力価の抗 Hu 抗体がみいだされることがあり、このばあいは腫瘍に対する治療が奏功することを予測せるとされる⁸⁾。

2. 小脳変性症：paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

小脳症状は PEM の一症候としてもみられ、このばあいは SCLC をともない抗 Hu 抗体が陽性というばあいが多く、電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) 抗体陽性で LEMS を合併する例、乳癌で抗 Ri 抗体がみられる例、多様な癌を背景に Ma1/Ma2 抗体が陽性である例などがある。小脳に限局した症候を呈する女性のばあいは、その半数以上が婦人科癌が乳癌のいずれかを有し、抗 Yo 抗体が陽性である。小脳症状は亜急性に進行した後は安定化するものの、癌そのものが予後を左右し、平均生存期間は乳癌で 100 カ月、婦人科癌で 22 カ月とされる⁹⁾。しかし、自験卵管癌患者で、癌発見時にすでに腹腔内播種があったにもかかわらず、原発巣の摘出のみで、癌の再発なく 15 年生存した例もある。一般に、病初期には腫瘍そのものは原発巣あるいは所属リンパ節に留まっていることが多く、時には剖検で顕微鏡的によくみとめられるほどの小さい腫瘍であるばあいもあり、腫瘍に対する免疫反応が腫瘍を退縮させる可能性も考えられる。

Yo 抗体陽性例の中には、まれながら、消化器腺癌にともなう男性例の報告もある。Hodgkin 病で小脳症状を呈するばあいは Tr 抗体や代謝調節型グルタミン受容体抗体がみいだされた例もある。病理像は、ブルキンエ細胞の広汎な脱落をみとめる一方、Hu 抗体陽性群に比し炎症細胞浸潤が乏しいとされるが、発症早期の剖検例では小脳実質に広汎な T リンパ球浸潤をみとめた¹⁰⁾。また、抗 Hu 抗体陽性小脳失調症の剖検例

で、小脳歯状核に CD8 陽性 T 細胞の浸潤をみとめた報告がある¹¹⁾。

3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎：paraneoplastic limbic encephalitis (PLE)

PLE は、数日から 3 カ月ほどの経過で急性・亜急性に進行する記憶力・認知機能障害、精神症状、痙攣、意識障害などを呈する。潜在する腫瘍は、肺癌 (50%)、睾丸癌 (20%)、乳癌 (8%)、Hodgkin 病、未分化奇形腫、胸腺腫が多い¹²⁾。

脳脊髄液で軽度のリンパ球および蛋白の増加、IgG 上昇がみられる。頭部 MRI では、一側または両側の側頭葉内側面に T₂強調画像や FLAIR 画像で高信号病変をみとめ、しばしば造影効果をともなう。てんかん発作をともなう PLE では MRI が正常でも FDG-PET で側頭葉内側部に高信号を呈するばあいがある。

PLE では自然に、あるいは腫瘍の治療で寛解にいたることがあるが、一般に神経症状は各種免疫療法や血漿交換などの治療に抵抗性である。

PLE の 60% に自己抗体がみられ、抗 Hu 抗体が 36%、抗 Ma/Ta 抗体が 24%、その他 CV2/CRMP5, amphiphysin, VGKC や NMDA 受容体に対する抗体がみられる¹²⁾。

PLE を主徴とし、近年新たにみいだされた抗体をともなう、比較的予後のよい一群が目ざされている。

1) 抗 VGKC 抗体関連 PNS

抗 VGKC 抗体が関連する神経疾患としては、後天性ニューロミオトニア、Isaacs 症候群、Morvan 症候群、辺縁系脳炎が知られている。抗 VGKC 抗体陽性例の 1/3 が PNS とされ、胸腺腫や SCLC、前立腺癌、乳癌、造血腫瘍にともなう生じる。

VGKC は、中枢神経系では神経細胞やグリアの細胞膜に発現する K⁺イオンチャネル蛋白で、 α , β サブユニットからなる 4 量体を形成する。本抗体をふくむ患者血清 IgG を動物に投与しミオトニアを再現できたことや、patch-clamp 法をもちいて、補体非存在下で神経細胞の K⁺電流を抑制するなどの実験結果から、抗 VGKC 抗体はミオトニアに直接的にかかわると考えられるようになった。病型の差違については、 α サブユニットの構造の違いが関係すると考えられ、辺縁系脳炎では Kv1.1 に対する抗体を有する例が多く、ニューロミオトニアを呈するばあいは末梢運動神経終末に発現が多い Kv1.2 および Kv1.6 に対する抗体が多いとされる¹³⁾。

2) 抗 NMDA 受容体抗体関連 PNS

卵巣奇形腫を有し、腫瘍摘出や免疫療法に反応して予後が良好な若年女性の辺縁系脳炎が目ざされている。2007 年、J. Dalmau らは、患者血清および髄液にグルタミン受容体 NMDA 型の NR1 および NR2 subunit を共発現させた細胞を認識する抗体を有する例をみだし、共通の臨床的特徴を呈する多数例で本抗体 (NMDA receptor heteromer 抗体) が陽性であったことから、これらを anti-NMDA-receptor encephalitis として報告した¹⁴⁾。彼らの 100 例での解析では、女性が 91% を占め、平均発症年齢が 23 歳、70~80% が精神症状、てんかん、不随意運動、中枢性低換気、自律神経症状などを呈し、55% で何らかの頭部 MRI 異常所見を呈し、59% に奇

形腫をみとめている¹⁵⁾。早期の腫瘍摘出により症状の改善が良好であることも示された。

NMDA 受容体は、グリシンに結合する NR1 およびグルタミン酸に結合する NR2 が重合して形成される陽イオンチャネルであり、シナプス伝達や可塑性にかかわる。NMDA 受容体の機能の変化は、痙攣などの症候に繋がると考えられている。本症では NR1 subunit の細胞外ドメインが抗体結合部位として重要とされる。

3) 抗 Ma-2 抗体関連 PNS

抗 Ma-2 (Ta) 抗体陽性例 (anti-Ma2 associated encephalitis) は、数週から6カ月程度で進行する過眠・高体温などの視床下部症状(70%)、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。MRI では側頭葉内側面、視床下部、基底核、視床、四丘体領域に信号異常をみとめ、CSF は軽度の炎症反応を呈する。45歳以下の男性では睾丸腫瘍が多く、癌の摘出・免疫療法により30%の例で症状の軽快がえられている¹⁶⁾。

4. 傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群：paraneoplastic opsoclonus-myoelonus syndrome (POMS)

POMS は文字通り、眼球のオプソクローヌスと四肢のミオクローヌスおよび小脳失調を呈するもので、小児では神経芽細胞腫にともなうことが多く、成人では抗 Ri 抗体陽性乳癌がよく知られている¹⁷⁾。対応抗原の Ri は、神経系に特異的に発現する Nova-1¹⁸⁾と命名された RNA 結合蛋白であり、抗 Ri 抗体は Nova-1 の RNA 結合活性を阻害することが示された¹⁹⁾。

また、SCLC を有する POMS で、特定の自己抗体が検出できない例も多い。少数ながら、婦人科癌、膀胱癌、甲状腺癌、胸腺腫をとともなう例の報告もある。自己抗体は、Ri 以外、Hu、CRMP5、amphiphysin、Yo、Ma2 に対する抗体が報告されている。神経芽細胞腫をとともなう小児例や、自己免疫疾患に生じるオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群は、副腎皮質ホルモンや大量ガンマグロブリン投与や B 細胞を標的とした rituximab が有効との報告があり²⁰⁾、抗体が関与する病態が考えられている。一方で、成人発症 POMS では、免疫療法への反応が不良とされる²¹⁾。

5. 感覚性運動失調型ニューロパチー：sensory ataxic neuropathy/sensory neuronopathy (SSN)

PNS では末梢神経障害の頻度をもっとも高く、その中で SSN は PNS に特徴的なものである。女性に多く、SSN の 90% に SCLC を合併、異常感覚・深部感覚障害を中心とした多発単ニューロパチーが上肢から全肢に広がり、高度障害にいたる例が多い。抗 Hu 抗体をとともなうことが多い。広汎な脳脊髄炎型に進展したり、LEMS を合併することもある²²⁾。

病理学的には後根神経節にリンパ球浸潤、神経細胞変性、衛星細胞増殖をみとめる。末梢神経は軸索変性および脱髄所見が混在していることが多い。感覚運動型ポリニューロパチーを呈するばあいの背景は様々であり、単クローン症を呈する血液細胞由来の腫瘍にとともなうばあいや、起立性低血圧やイレウスなどの自律神経症状を前景とすることもある (chronic gastrointestinal pseudo-obstruction : CGP)²³⁾²⁴⁾。CGP は腸管

粘膜の神経叢が主病巣となる PNS とされ、抗 Hu または CV2 抗体を有する SCLC 患者でみられる。交感神経・副交感神経系が広汎に障害されるばあいは、胸腺腫あるいは SCLC にともなう neuronal autonomic ganglion-type of acetylcholine receptors (nAChR antibodies) に対する抗体が検出される例がある²⁵⁾。

6. ランバートイートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS)

易疲労性、下肢近位筋力低下と口渇・陰萎などの自律神経症状を呈する。約 60% が腫瘍を背景とし、その 60% 以上は SCLC である。SCLC からみると、その 3% に LEMS が合併するといわれ、LEMS 合併例では SCLC の予後が良いとされる²⁶⁾²⁷⁾。男性が女性の 2 倍で、時に嚥下障害・外眼筋麻痺・呼吸筋麻痺を呈する。深部腱反射は低下しているが、強収縮後あるいはくりかえしの打腱で増強する。LEMS の 80~90% に P/Q 型抗 VGCC 抗体が陽性となるが、本抗体の有無で腫瘍のあるなしは区別できない。一方、抗 Hu 抗体が併存する例があり、このばあいは腫瘍を背景とするとともに、治療に対する反応が良好ことが多い²⁸⁾。腫瘍の治療または血漿交換療法、ガンマグロブリン療法で LEMS の症状が軽快するばあいが多い。

7. 傍腫瘍性全身硬直症候群：paraneoplastic stiff-person syndrome

体幹筋・四肢近位筋に運動や感覚刺激で増強するこわばりや硬直を呈し、ジアゼパムが著効するもので、SCLC や乳癌・胸腺腫などにともなう。SCLC にともなうものは感覚性ニューロパチーなど他の神経症候をとともなうことが多く、PEM/SSN の variant と見なされる。乳癌にとともなう例で抗 amphiphysin 抗体をみとめることがある²⁹⁾。amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する α adaptin や GTPase の一つである dynamin と結合し、エンドサイトーシスにかかわることが知られている³⁰⁾。縦隔腫瘍にとともなう例で抑制性シナプス後膜の gephyrin に対する抗体を有するものがある³¹⁾。I 型糖尿病などをともなう自己免疫性のばあいは glutamic acid decarboxylase (GAD) に対する抗体が検出される。傍腫瘍性のばあいは、腫瘍の治療とIVIg療法の組み合わせが有効である可能性が指摘されている。

II. PNS における神経障害機序

1. 神経傷害におよぼす抗体の役割

1) 主に細胞表面抗原に対する抗体が検出される群

一般に、細胞表面に抗原があるばあいは、流血中の抗体が結合しやすいと考えられる。このような抗原の多くは細胞膜に存在し、機能分子を細胞外に表出するばあいが多くことから、チャネル機能を競動的に阻害したり、受容体蛋白を補体介在性に破壊してその代謝回転に影響をおよぼす可能性が考えられる。このような抗体を保有する一群では、早期に抗体を除去し、抗体産生を抑制する治療が有効と考えられる。

該当する疾患として、卵巣奇形腫を有し若年女性に多い、抗

NMDAR 抗体陽性脳炎、胸腺腫が併存し抗アセチルコリン受容体 (Acetylcholine receptor : AChR) 抗体を有する重症筋無力症、肺小細胞癌があり抗 VGCC 抗体を有する LEMS、抗 VGKC 抗体を生じる辺縁系脳炎やニューロミオトニアなどがある。これらの一部では、抗体をふくむ血清をもちいて刺激伝導ブロックや、細胞膜電位が変化するなどの病態が再現されることより、抗体の直接的関与が示されている^{32,33}。

2) 主に細胞内抗原を認識する抗体が検出される群

細胞内抗原である Hu/Yo/Ri などに反応する抗体を生じる群では、罹患神経組織と密接に関連する抗体が、病初期から高い力価で検出され、抗体が中枢神経内で産生されると考えられること^{34,35}、剖検組織では神経細胞や腫瘍に IgG が沈着しているなどの知見がある³⁶。しかしながら、血漿交換や免疫療法では神経症状の改善がえられにくい。

動物の脳内に抗体を投与すると、神経細胞に IgG が取り込まれるが^{37,38}、神経細胞の変性消失はみられない。また、動物を抗原で免疫し、持続的に抗体を産生させても、疾患モデルは作製されない^{37,39-42}。これらの結果を踏まえ、細胞内抗原に対する抗体を有する PNS では、抗体のみでの組織傷害は生じない可能性が高い。

2. PNS の病態における細胞傷害性 T 細胞の役割

抗 Hu/Yo/Ri 抗体を有する群では、病初期には罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell : CTL) のマーカーである CD8 陽性 CD11b 陰性 T リンパ球が浸潤しており、CTL を介する組織傷害の可能性が考えられている。

PCD では Yo 抗原特異的 T 細胞が末梢血、および髄液で増加し^{43,44}、抗 Hu 抗体陽性群の血中にも Hu 抗原特異的に反応する CTL が検出されている⁴⁵。

PNS 患者の腫瘍および罹患神経組織に浸潤している T 細胞受容体 (T cell receptor : TCR) のレパトアを解析すると、いずれの組織でも特定の抗原を認識して集積したと考えられる一定の受容体モチーフ構造を持った T 細胞が検出される (未発表データ)。VOLTZ らも抗 Hu 抗体陽性 PNS の神経組織内に免疫組織化学で T 細胞受容体の Vβ usage が限定されているとの報告をしている⁴⁶。

このようなデータを踏まえ、PNS の一部では神経組織傷害に CTL の関与が考えられる。筆者らは、各病型でそれぞれの主要組織適合抗原 (Major histocompatibility complex : MHC) class I 分子に結合して細胞表面に呈示されうるペプチドを探索し、CD8 陽性 T 細胞の TCR が MHC class I 分子とともに抗原ペプチドを認識して T 細胞が活性化されうることを示してきた。

III. PNS を生じる背景

同じ腫瘍を有するにもかかわらず、PNS の発症はきわめてまれである。これまでの検討では、抗体や神経症状の有無で、腫瘍の組織学的特徴に差はなく、腫瘍に発現する Hu 蛋白の DNA にも変異はみられていない。PNS 発症の要因として、腫

瘍の MHC class I 発現が関与する可能性も考えられる。通常、神経細胞は class I を発現していないが、局所的なサイトカイン産生により発現が増強し、感作された PNS 抗原特異的 T 細胞が class I を発現する標的細胞を傷害し、神経障害を誘導する可能性もある⁴⁷。

一方、腫瘍組織内では、抗原提示細胞である樹状細胞がアポトーシスに陥った腫瘍細胞を取り込んで、class I 上に抗原蛋白ペプチドを提示できると考えられる⁴⁸。

これにより、腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、活性化された CD8 陽性 T 細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し、一方では CD4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞も刺激され抗体を産生する可能性が考えられる。

筆者らは、PNS が多くの担癌患者のごく一部にしか生じない理由の一つの可能性として、患者側の要因を検討した。自己免疫疾患の発症要因としては、免疫自己寛容の破綻が生じていると考えられている。CD4+CD25+ T 細胞分画の制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg) は末梢免疫寛容に重要な働きをしていることから、PNS における免疫動態を Treg 分画の機能遺伝子の発現を定量的に評価した。PNS、神経症状のない癌患者および健康者の末梢血リンパ球から Treg 分画を分離し、リアルタイム RT-PCR 法で FOXP3 を代表とする Treg の機能遺伝子の mRNA の発現を定量し、PNS 患者末梢血では、免疫制御にかかわる Treg の複数の機能遺伝子に発現低下がみられた。Treg の機能低下は、免疫寛容の破綻をひきおこし、自己免疫機序による組織傷害を生じうるため、PNS の宿主要因になりうると思われた⁴⁹。

おわりに

PNS は、上述のように腫瘍抗原の呈示が引き金となってその後の免疫応答が神経傷害をひきおこす可能性が高い。多くのばあい、疾患特異的な自己抗体が検出され、抗体の検出が PNS の診断および潜在する悪性腫瘍の発見に有用である。チャンネルや受容体など細胞表面抗原に対する抗体を生じる群では、一般に抗体を除去し産生を抑制する治療が奏功し、抗体介在性に神経障害が生じると想定されている。一方、細胞内抗原を認識する抗体を有するばあいは、抗体除去療法に抵抗性であることが多く、神経組織、浸潤腫瘍細胞、末梢血中の T 細胞の解析結果も踏まえて、神経障害には CTL が関与する可能性が示唆されている。神経症状出現早期に併存する腫瘍が発見され、腫瘍に対する治療がすみやかにおこなわれれば、神経症状の予後も比較的良好とされる。

文 献

- 1) Rees J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1998;11:633-637.
- 2) Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:293-305.

- 3) Storstein A, Vedeler CA. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv Clin Chemistry* 2007;44:143-185.
- 4) Bataller L, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: Update on diagnostic criteria and treatment. *Sem Neurol* 2004;24:461-471.
- 5) Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22-31.
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 7) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis / sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72.
- 8) Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2866-2872.
- 9) Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-715.
- 10) Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol* 1996;91:519-525.
- 11) Aye MM, Kasai T, Tashiro Y, et al. CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2009;208:136-140.
- 12) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-1494.
- 13) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006;129:1570-1584.
- 14) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-spartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 15) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 16) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
- 17) Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29:241-251.
- 18) 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* 1993;11:657-672.
- 19) Buckanovich RJ, Yang YYZ, Darnell RB. The onconeural antigen Nova 1 is a neuron-specific RNA binding protein, the activity of which is inhibited by paraneoplastic antibodies. *J Neurosci* 1996;16:1114-1122.
- 20) Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:585-593.
- 21) Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437-443.
- 22) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- 23) Winkler AS, Dean A, Hu M, et al. Phenotypic and neuropathologic heterogeneity of anti-Hu antibody-related paraneoplastic syndrome presenting with progressive dysautonomia: report of two cases. *Clin Auton Res* 2001;11:115-118.
- 24) Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001;96:373-379.
- 25) Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, et al. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998;50:1806-1813.
- 26) Wirt PW, Smallegange TM, Wintzen AR, et al. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndromes with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:359-363.
- 27) Sueti T, Leffers P, Ten Velde GP, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;100:801-806.
- 28) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton syndrome: clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:823-826.
- 29) Folli F, Solimena M, Cofell R, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546-551.
- 30) David C, McPherson PS, Mundigl O, et al. A role of amphiphysin in synaptic vesicle endocytosis suggested by

- its binding to dynamin in nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:331-335.
- 31) Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Autoimmunity to gephyrin in stiff-man syndrome. *Neuron* 2000;26:307-312.
- 32) Lang B, Newsom-Davis J, Vincent A, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981;ii:224-226.
- 33) Braber P, Anderson N, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K⁺ channel antibodies. *Neurology* 2000;54:771-772.
- 34) Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085-1091.
- 35) Srich O, Graus F, Rasiah C, et al. Qualitative evidence of anti-Yo-specific intrathecal antibody synthesis in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2003;141:165-169.
- 36) Brashear HR, Caccamo DV, Heck A, et al. Localization of antibody in the central nervous system of a patient with paraneoplastic encephalomyeloneuritis. *Neurology* 1991;41:1583-1587.
- 37) Tanaka K, Tanaka M, Onodera O, et al. Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 1994;127:153-158.
- 38) Greenlee JE, Burns JB, Rose JW, et al. Uptake of systematically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;89:341-345.
- 39) Tanaka M, Tanaka K, Onodera O, et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with anti-Yo antibody. I. Mice strains bearing different MHC molecules produced antibodies on immunization with recombinant Yo protein, a T-dependent antigen, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:95-100.
- 40) Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S, et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with anti-Yo antibody 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to naive SJL or PCD lymphocytes to severe combined immunodeficiency (SCID) mice. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:101-105.
- 41) Graus F, Illa I, Agusti M, et al. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* 1991;106:82-87.
- 42) Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995;45:1873-1878.
- 43) Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000;47:9-17.
- 44) Tanaka M, Tanaka K, Tokiguchi S, et al. Cytotoxic T cells against a peptide of Yo protein in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* 1999;168:28-31.
- 45) Tanaka M, Tanaka K. Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* 2002;201:9-12.
- 46) Voltz R, Dalmau J, Posner JB, et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998;51:1146-1150.
- 47) Christinck ER, Luscher MA, Barber BH, et al. Peptide binding to class I MHC on living cells and quantitation of complexes required for CTL lysis. *Nature* 1991;362:67-70.
- 48) Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998;392:86-89.
- 49) Tani T, Tanaka K, Idezuka J, et al. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2008;196:166-169.