

## 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<sup>1)~5)</sup>。

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 neuropathy	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 Diagnositic criteria for paraneoplastic neurological syndromes (文献6)より引用改変).

1. Definite PNS				
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)				
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)				
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。				
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。				
2. Possible PNS				
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。				
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。				
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。				
・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				
<病型群>				
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 オブスクロース-ミオクロース	脳幹脳炎 視神経炎/網膜炎 ステッフマン症候群 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		
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。				
<抗体群>				
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
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。				

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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>(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。

## I. 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%、腫瘍が見つからない例が 12%、複数の腫瘍があるものが 10% としている<sup>7)</sup>。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させるとされる<sup>8)</sup>。

### 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。小脳に局限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か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<sup>9)</sup>。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、プ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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

### 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<sup>12)</sup>。

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 T<sub>2</sub>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<sup>12)</sup>。

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注目されている。

#### 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、造血腫瘍にともなって生じる。

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<sup>+</sup> イオンチャネル蛋白で、 $\alpha$ ,  $\beta$  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<sup>+</sup> 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、 $\alpha$  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<sup>13)</sup>。

#### 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注目されている。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。

### 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-myoclonus 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<sup>17)</sup>。対応抗原の Ri は、神経系に特異的に発現する Nova-1<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup>。

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 細胞を標的にした rituximab が有効との報告があり<sup>20)</sup>、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<sup>21)</sup>。

### 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が高くなる。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<sup>22)</sup>。

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)<sup>23)24)</sup>。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 にともない 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<sup>25)</sup>。

### 6. ランバート・イトトン筋無力症候群 (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<sup>26)27)</sup>。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<sup>28)</sup>。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もなうことが多く、PEM/SSN の variant と見なされる。乳癌にともなう例で抗 amphiphysin 抗体をみとめることがある<sup>29)</sup>。amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する  $\alpha$  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<sup>30)</sup>。縦隔腫瘍に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<sup>31)</sup>。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出すばあいが多いことから、チャネル機能を競合的に阻害したり、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<sup>32)33)</sup>。

#### 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<sup>34)35)</sup>、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<sup>36)</sup>。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<sup>37)38)</sup>、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<sup>37)39)~42)</sup>。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<sup>43)44)</sup>、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<sup>45)</sup>。

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 V $\beta$  usage が限定されているとの報告をしている<sup>46)</sup>。

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 抗原特異的な 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<sup>47)</sup>。

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<sup>48)</sup>。

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 分画を分取し、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考えられた<sup>49)</sup>。

#### 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 neuropathy. 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<sup>+</sup> 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-CD 20) 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) Suete 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, Cofield 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<sup>+</sup> 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 systemically 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) Sillevius 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.

**Abstract****Paraneoplastic neurological syndromes with reference to anti-neuronal autoantibodies**

Keiko Tanaka, M.D.

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are thought to be caused by autoimmune processes triggered by the cancer and directed against antigens common to both the cancer and nervous system. There are several clinical phenotypes in combinations with the neurological syndromes, origin of cancer and the specific autoantibodies. In most patients, the neurological disorder develops before the cancer becomes clinically overt together with autoantibodies. As these antibodies are associated with a restricted range of cancers, the presence of the antibodies requires physicians in charge to search the underlying cancers. The early cancer treatment and active immunotherapy tended to ameliorate the neurological symptoms, especially in those harboring antibodies against cell surface antigens like NMDAR, VGKC, VGCC. The group of PNS having antibodies against intracellular antigens might be caused via cytotoxic T cell activation.

(Clin Neurol 2010;50:371-378)

**Key words:** paraneoplastic neurological syndromes, autoantibody, cytotoxic T cells, cell surface antigen, intracellular antigen

---