

総説:

## 癌関連網膜症の分子病態

大黒 浩 前田 亜希子 池田 陽子  
前田 忠郎 丸山 幾代

札幌医科大学医学部眼科学教室 (主任 中川喬 教授)

### Molecular Pathology of Cancer-associated Retinopathy

Hiroshi OHGURO, Akiko MAEDA, Yoko IKEDA, Tadao MAEDA, Ikuyo MARUYAMA  
*Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine*  
(Chief: Prof. Takashi NAKAGAWA)

**ABSTRACT** A variety of paraneoplastic syndrome affects the central nervous system including eye. So far, two types of retinopathy are known to be associated with patients with malignancies, CAR (cancer-associated retinopathy), and MAR (melanoma-associated retinopathy).

CAR is associated with epithelial cancers, mostly lung small cell carcinoma, and is characterized by retinitis pigmentosa-like retinal degeneration. Usually CAR can be found before an underlying primary cancer is diagnosed. While MAR is associated with cutaneous malignant melanoma and is characterized by the relatively sudden onset of photopsia and nyctalopsia. The flash ERG (electroretinogram) of MAR patient shows an negative waveform, reduced b-wave amplitude and reservation of a-wave amplitude, suggesting bipolar cells may be affected.

CAR and MAR are believed to result from autoimmune basis. In CAR, a calcium binding protein called recoverin, 70 kDa protein and neurofilament are found to be the retinal antigens recognized by patient's sera. In contrast, the retinal antigens in MAR have not yet been identified, although patient sera specifically recognized retinal bipolar cells in immunocytochemistry.

(Received September 27, 1999 and accepted October 29, 1999)

**Key words:** Cancer-associated retinopathy, Melanoma-associated retinopathy, Autoimmunity, CAR antigen

### 1 緒 言

癌患者の一部に中枢神経系への腫瘍転移ではなく種々の中枢神経症状を呈することがあり、これを悪性腫瘍随伴神経症 (paraneoplastic neuropathy)<sup>1)</sup> (Table 1) と呼ぶが、この中で網膜視覚系の障害を呈するものを癌関連網膜症 (CAR, carcinoma-associated retinopathy) と区別している<sup>2,3)</sup>。CAR を引き起こす癌の原発病巣として肺癌特に小細胞癌が最も多く、次いで消化器系および婦人科系の癌頻度が多い。これらは臨床的に遺伝性進行性網膜脈絡膜変性症である網膜色素変性に似た症状、即ち桿体視細胞障害に基づく視感

度の低下、視野狭窄等の症状を特徴とする。一方皮膚悪性黒色腫に随伴する網膜症で CAR とは異なり網膜 2 次ニューロンの障害に基づく臨床像を呈する MAR (melanoma associated retinopathy)<sup>4)</sup> が知られている。CAR は欧米および本邦でそれぞれ百例前後および数十例の報告があるが、MAR は欧米で数十例の報告があるのみで本邦での報告例はまだ無い。CAR では、原発巣の癌が臨床的に発見される以前に網膜症を呈することがあることから網膜症が癌の早期発見につながる可能性が示唆されている。CAR および MAR の発症機序は、癌細胞および網膜共通特異抗原に対して自己抗体ができ、それが網膜を傷害するため<sup>3,5)</sup> と考えられて

Table 1 Paraneoplastic Syndromes

Paraneoplastic Syndrome	Associated Malignancy	Associated Antibodies
CAR	SCLC, less commonly cervix	Anti-recoverin, Anti-HSC70
MAR	Cutaneous malignant melanoma	Anti-retinal bipolar cell
Cortical cerebellar degeneration	SCLC, breast, gynecologic, Hodgkin's	Anti-Yo (anti-Purkinje cell)
Encephalomyelitis/pure sensory neuropathy	SCLC, occasionally Hodgkin's	Anti-Hu (ANNA-1)
Limbic encephalitis		
Myelitis		
Brainstem encephalitis		
Cerebellar dysfunction		
Pure sensory neuropathy		
Progressive sensorimotor neuropathy	SCLC, breast, and other tumors	
Guillain-Barre	Hodgkin's disease	
Relapsing-remitting neuropathy	Lung, breast, lymphoma, myeloma	
Subacute motor neuropathy	Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma	
Opsoclonus-myoclonus	Neuroblastoma in children Lung and occasionally breast in adults	Anti-Ri (ANNA-2)
Lambert-Eaton syndrome	SCLC, breast, gastrointestinal, others	Antibodies to voltage-gated calcium channels
Inflammatory myopathy	Breast, lung, ovarian, gastric	

SCLC: small cell carcinoma of the lung

いる。しかし依然として CAR および MAR に関して特異な自己抗原を含め詳細な網膜症発症の分子機構に関しては明らかでないが、これらを解明することは遺伝性に視細胞傷害を引き起こす網膜色素変性などの眼科臨床的に類似の変性疾患の病態の理解と新しい治療法のデザインにも役立つことが予想される。そこで本総説では癌関連網膜症について最新の知見と我々の研究グループが得た結果を中心に紹介する。

## 2 CAR (carcinoma associated retinopathy)

### 2.1 CAR の臨床像

Sawyer ら<sup>9)</sup> は 3 例の担癌者 (65 歳男性: 肺扁平上皮癌, 76 歳女性: 肺小細胞癌および 62 歳女性: 子宮内膜肉腫) が原因不明の網膜変性より失明したことを報告した。これら 3 例の共通の眼科臨床的に網膜色素変性にみられる輪状暗点と網膜動脈の狭細化, 病理学的に広範囲にわたる視細胞の消失と外顆粒層の細胞数の減少を報告した。興味深いことに 3 例中の 2 例で, 視力障害の出現は臨床的に癌が発見される数カ月も前であった。Buchanan<sup>7)</sup> は気管支原発の CAR 患者網膜の電顕像において視細胞の変性を報告した。その後, Keltner ら<sup>8)</sup> は, 原因不明の進行性の視力障害, 輪状暗点および網膜色素変性様の眼底像を呈した 61 歳の女

性患者の経過観察中に子宮頸癌が発見された症例を報告した。網膜の免疫染色で, この患者血清中に抗網膜視細胞および神経節細胞抗体が存在することを発見した。従ってこの患者に見られた網膜変性は癌による直接の浸潤にはよらず自己免疫機序の関与によることを示唆した。Grunwald ら<sup>5)</sup> および Korngruth ら<sup>6)</sup> が, CAR 患者血清は免疫組織化学的に網膜および腫瘍細胞の両者を認識することから腫瘍に対する自己抗体が, 網膜に存在する類似の蛋白質を認識すること (molecular mimicry) が網膜変性の原因であると推定した。さらに網膜可溶性蛋白質を SDS 電気泳動後, 患者血清を 1 次抗体に用いたウエスタンブロットで, 205 kDa, 145 kDa (neurofilament), 65 kDa および 20 kDa の蛋白質が認識された。Thirkill ら<sup>10)</sup> も 4 症例の CAR 患者の血清を用いてウエスタンブロットを行ったところ網膜可溶性 26 kDa 蛋白質を共通に認識する自己抗体が認められ, これが CAR の発症と深く係わることを示唆した。Jacobson ら<sup>9)</sup> は 2 症例の肺小細胞癌患者に随伴した網膜症を報告し, CAR の診断に際し, 光過敏症, 輪状暗点, 網膜中心動脈の狭細化, ERG の平坦化および網膜症が癌の診断に先行することが重要であると報告している。さらに本疾患のほとんどで血清中の 26 kDa の CAR 抗原に対する抗体が検出されることから血清診断

が有用であることを併せて強調している。

文献的に本邦で CAR に関しては、1992 年大平ら<sup>11)</sup> が肺癌 (well differentiated adenocarcinoma) に随伴した 1 例および大原らが<sup>12)</sup> それぞれ肺小細胞癌および原発巣不明の未分化癌に随伴した 2 例、Ohnishi ら<sup>13)</sup> が網膜血管炎を呈した 1 例、Suzuki ら<sup>14)</sup> が肺癌に随伴した 1 例、Ohkawa ら<sup>15)</sup> が子宮内膜癌に随伴した 1 例および今泉らが<sup>16)</sup> 肺小細胞癌に随伴した 1 例を報告している。これに加えわれわれの施設においても最近 CAR の症例を経験している<sup>17)</sup>。

## 2・2 CAR 抗原

Polans ら<sup>18,19)</sup> および Thirkill ら<sup>20)</sup> は 26 kDa 蛋白質を網膜から精製し、アミノ酸配列を決定することに成功した。その結果 26 kDa 蛋白質は先に Kawamura and Murakami<sup>21)</sup>, Dizhool ら<sup>22)</sup> および Lumbrecht ら<sup>23)</sup> が発見した視細胞に存在するカルシウム結合蛋白質リカバリンと同一のものであることがわかった。リカバリンは分子内に 3 カ所カルシウムを結合する部位 (EF hand 構造) を持ち、最初 GTP から cGMP を合成するグアニル酸シクラーゼという酵素を特異的に活性化させる因子と考えられた。しかしあとになって間違いであることが判明し、結局リカバリンはロドプシンのリン酸化を触媒する酵素であるロドプシンキナーゼまたは、磷酸化されたロドプシンを脱磷酸化させる PrP2A 型のフォスファターゼをカルシウム依存的に制御することにより視覚の順応に深く係わるものであるとわかった<sup>24,25)</sup>。Yamaji<sup>26)</sup> らおよび Polans ら<sup>27)</sup> は、肺癌細胞およびその cell line においてリカバリンが発現されていることを発見した。従って、癌細胞が本来網膜特異蛋白であるリカバリンを発現し、これに対して免疫系が反応し結果的に自己免疫が成立するものと考えられている。しかしそのほかにも種々の CAR 抗原の存在が示唆されているがこれらの相互関連など詳しいことはわかっていない。

最近我々のグループは、本邦の 4 症例の CAR 患者 (肺小細胞癌 2 例、肺腺癌 1 例、および胃癌 1 例) について血清学的検討を行ったところいずれの症例においてもウエスタンブロット法で網膜可溶性画分中の 26 kDa (リカバリン) および 70 kDa 蛋白質に対して自己抗体を有することがわかった<sup>28)</sup> (Fig. 1)。この 70 kDa 蛋白質は蛋白質化学的手法により hsc70 (heat shock cognate protein 70) あることが判明した (Fig. 2)。さらに症例によりリカバリンまたは hsc70 に対する抗体価に違いが認められた。すなわち、リカバリンに対する抗体価が高い症例では、hsc70 に対する抗体価が低く、

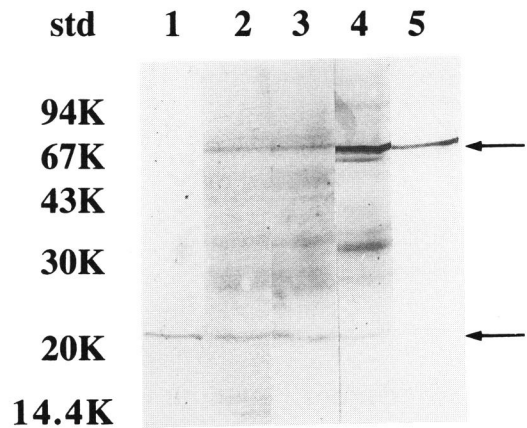


Fig. 1 Western blot analysis of sera from four patients with cancer-associated retinopathy. Anti-recoverin serum (lane 1, 1:3000 dilution) and sera from CAR patients (lanes 2-5, 1:500 dilution) were tested with bovine retinal soluble extract. 23 kDa and 70 kDa proteins are commonly probed by patients' sera (indicated by arrows).

逆にリカバリンに対する抗体価が低い症例では、hsc70 に対する抗体価が高かった。リカバリンは網膜特異な蛋白質であるのに対し、hsc70 はほとんどすべての組織に存在すると考えられている。しかし、CAR 以外にもリウマチ (RA) や (SLE) 等の自己免疫疾患においても hsc70 をはじめ多くの熱ショック蛋白質に対する自己抗体の出現が知られている<sup>29-33)</sup>。従って以上のことを考えあわせると、CAR におけるリカバリンまたは hsc70 に対する自己免疫反応の役割としては、網膜特異的なリカバリンに対する自己免疫が網膜変性を直接引き起こし、これを hsc70 に対する自己免疫が補助するものと考えられる。hsc70 は細胞内における蛋白質の合成および成熟過程において、未熟な蛋白質を各細胞小器官に送り出す物質輸送や未熟な蛋白質を正常にフォールディングするのを介助するいわゆる分子シャペロンの役割を担っていることがわかっている。これに加え hsc70 は、細胞が何らかのストレスにさらされた時に蛋白質が変性するのを防ぐ役割を併せ持つと考えられている<sup>34)</sup> (Fig. 3)。従って、hsc70 に対する自己抗体がこれらの細胞防御機構を脆弱化するように作用していれば、たとえリカバリンに対する自己免疫反応が弱い場合であっても視細胞障害が起きることが予想される。

最近 adamus らは CAR 抗原が、液性および細胞性免疫のいずれを強く惹起しているかを検討したところ、CAR の病態においては細胞性免疫の関与は非常に軽微

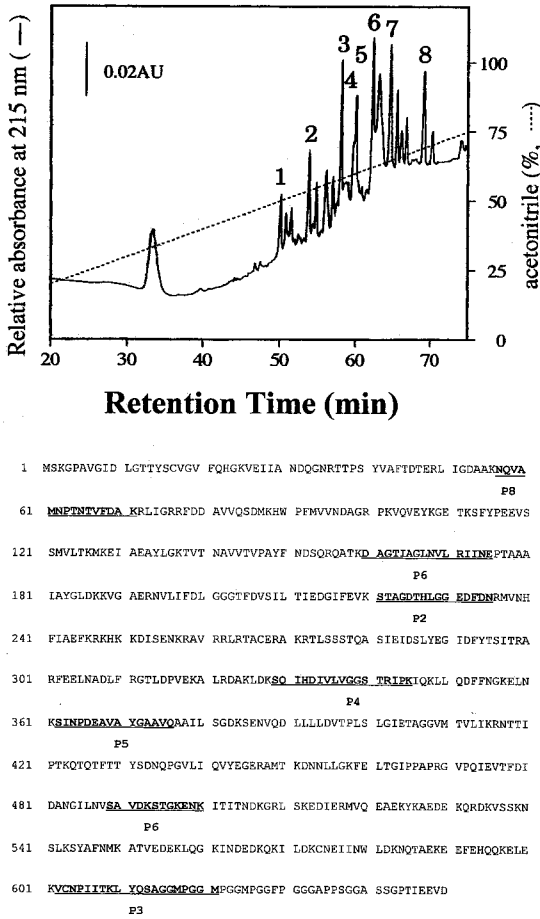


Fig. 2 Identification of 65 kDa autoantigen recognized by CAR patients.

Upper panel: HPLC separation of proteolytic peptides of 70 kDa protein after in-gel digestion by endoproteinase Lys C. The 70 kDa protein immunoreactive to CAR patient's serum in second-dimension polyacrylamide gels was treated with 1  $\mu$ g of endoproteinase Lys C. Digested peptides were separated from each other by a reverse-phase HPLC C8 column. Major peaks designated as 1 through 8 were subjected to Edman sequencing analysis.

Lower panel: Amino Acid sequence of 70 kDa proteolytic peptides and their homology with heat shock cognate protein 70. The amino acid sequences of eight proteolytic peptides from 70 kDa protein are indicated in bold letters with underlines in the amino acid sequence of bovine heat shock cognate 70 (37). The peptide designations (P1-P8) correspond with those in the upper panel.

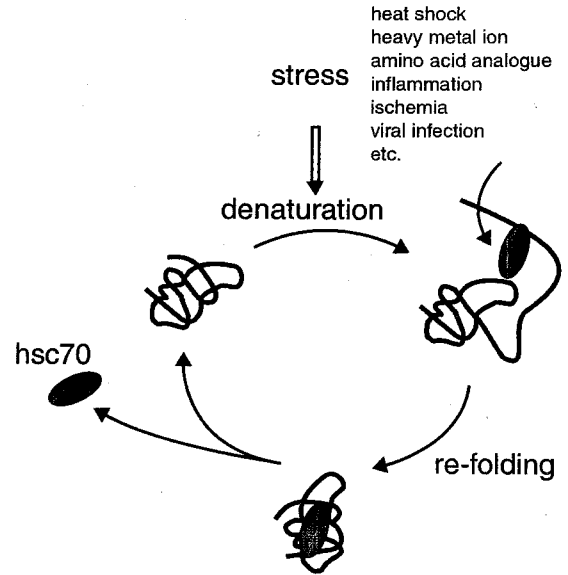
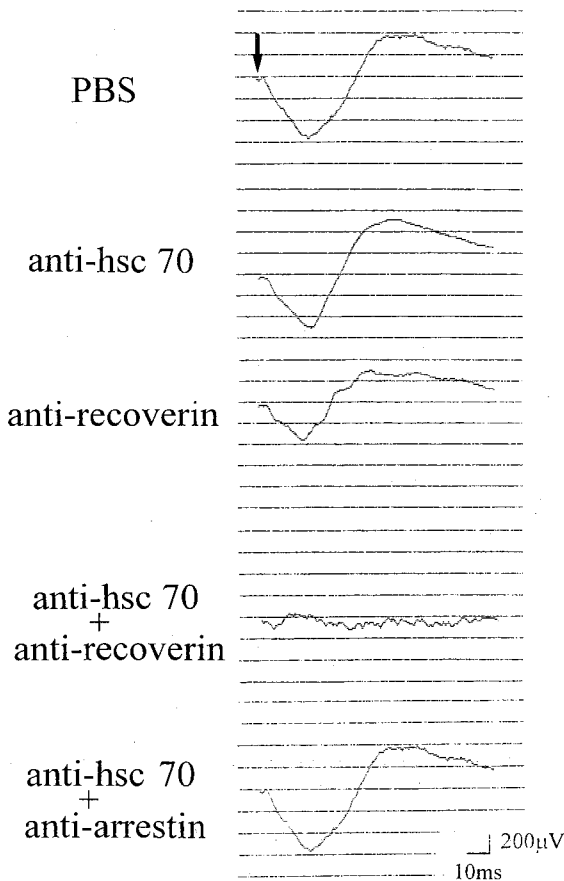


Fig. 3 The possible roles of heat shock protein as molecular chaperons

であり、主体は液性免疫であると報告している<sup>35)</sup>。

### 2・3 CARの分子病態

最近我々のグループは、先に発見した抗リカバリン抗体と抗 hsc70 抗体の網膜症への関与を明らかにするために、affinity 精製した抗リカバリン抗体または抗 hsc70 抗体をラットの硝子体中に注入し、網膜への影響を網膜電位にて検討した。コントロールとして PBS を注入したものと比べて抗 hsc70 抗体のみを注入したものは何の影響もみられなかったが、抗リカバリン抗体を注入したものでは a および b 波の振幅が約 50% に抑制された。さらに抗リカバリン抗体および抗 hsc70 抗体の両者を注入したものでは a および b 波は消失した。これらの変化は今までにヒトの患者で報告されている網膜電位の変化とほぼ同じである。抗リカバリン抗体および抗 hsc70 抗体の網膜電位に対する効果が特異的であるかどうかを検討するためにコントロールとして抗 hsc70 抗体および抗アレステチン抗体を注入したものでは波形に変化が認められなかった (Fig. 4)。以上の結果から抗リカバリン抗体および抗 hsc70 抗体が協動的に網膜傷害を引き起こすことが証明された。次に抗リカバリン抗体および抗 hsc70 抗体によって傷害された網膜がどのような組織変化をおこしているかを検討したところ、明らかな細胞破壊や炎症細胞浸潤は認められなかったが、コントロールに比べ抗リカバリン抗体および抗 hsc70 抗体注入したものでは外顆粒層の厚さ



**Fig. 4** Effects of intravitreal penetration of antibodies against recoverin, hsc 70, and/or arrestin on scotopic electroretinogram. PBS, anti-hsc 70 serum (5  $\mu$ g of IgG), anti-recoverin IgG (5  $\mu$ g), a mixture of anti-hsc 70 serum (5  $\mu$ g of IgG) and anti-recoverin IgG (5  $\mu$ g), or a mixture of anti-hsc 70 serum (5  $\mu$ g of IgG) and anti-arrestin IgG (5  $\mu$ g) was injected intravitreally into Lewis rat eyes. Three weeks after the injection, scotopic ERG was recorded. The arrow indicates the timing of the light flash.

が特異的に薄くなっており、TUNEL染色で陽性細胞が認められたことから、抗リカバリン抗体および抗hsc 70抗体が視細胞のアポトーシスを引き起こしていることが示唆された<sup>36)</sup>。

癌患者の一部においてなぜひカバリンに対する自己抗体が産生されCARを引き起こすかに関しては、CAR症例の腫瘍細胞に異所性に網膜特異蛋白質であるリカバリンが発現されるためと考えられている。そこで我々のグループが種々の培養ガン細胞を約30種類調べたところ、約半数に異所性のリカバリンの発現があること

がわかった(投稿中)。リカバリンをコードする遺伝子の局在は癌抑制遺伝子であるp53のそれとほぼ同一の部位であることが知られている<sup>37)</sup>。従ってリカバリンの異所性発現はp53の役割と何らかの関係があるかもしれない。

#### 2.4 CARの治療

CARの治療に関しては、ステロイドの全身投与やアザチオプリン<sup>38)</sup>が有効であったとの報告があるがそれらに抵抗性のももあり現在のところ決定的な治療は確率していない。最近我々が抗リカバリン抗体および抗hsc70抗体を用いて確立したCARモデルラットを用いて検討を行ったところ、副腎皮質ステロイドおよびシクロスポリンAがそれぞれ発症のonsetとcourseにそれぞれ有効であることがわかり<sup>36)</sup>、さらに検討を加えることにより現在はまだ有効な治療のない本疾患の治療法の確立に本モデル動物が有効であることが示唆された。

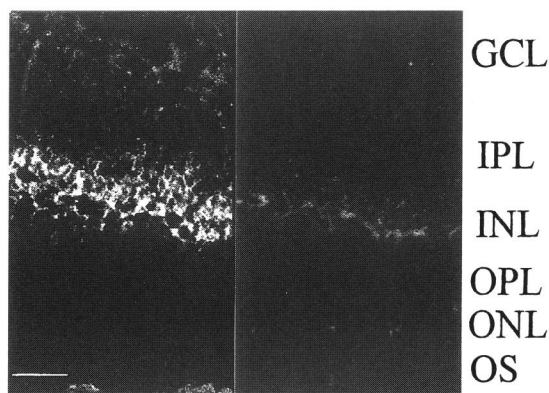
#### 3 MAR (melanoma associated retinopathy)

皮膚悪性黒色腫の患者の中に夜盲や羞明を主訴とするMAR患者がRippsら<sup>39)</sup>により報告されて以来、欧米で数十例の報告がある<sup>40-48)</sup>(しかし本邦では報告例はない)。MARの臨床症状の特徴は以下に示すが、CARのそれとは異なる。

- 1) 皮膚悪性黒色腫患者で他臓器に転移が発見されてから比較的はやい時期(数週から1年)に発症することが多い。
- 2) 夜盲および羞明感を訴え、著しい暗順能の低下が認められる。
- 3) 網膜電位(electroretinogram, ERG)で先天性停止性夜盲(congenital stationary night blindness, CSNB)患者で認められる異常と非常に似た所見を示す(b波の低下)。しかしCSNB患者と異なりoscillation potentialの異常も認められる(CSNB患者ではほぼ正常である)。

4) 視野検査ではMAR患者において著しい視感度(特に視細胞桿体機能)の低下が認められる。

Milamら<sup>4)</sup>、およびWeinsteinら<sup>49)</sup>は、MAR患者の血清を一次抗体を用いて免疫組織学的検討を行ったところ、MAR患者の血清には網膜の双極細胞を特異的に認識する自己抗体が存在する(Fig.5)ことを見いだした。これは先に示したMAR患者に認められるERG所見で網膜2次ニューロンが障害されていることを裏付けるものである。しかしMARにおいてはCARで認められたCAR antigenのような原因となる抗原に関し



**Fig. 5** Detection of the presence of MAR antigen using immunocytochemistry.

Cryostat sections of unfixed rat retina processed for indirect immunofluorescence. Sections processed with MAR patient's IgG (left panel) or control IgG (right panel) (1:150) followed by incubation with second antibody (Cy3 labeled anti-human IgG, 1:400 dilutions). GCL, layer of the ganglion cells; IPL, inner plexiform layer; INL, inner nuclear layer; OPL, outer plexiform layer; ONL, outer nuclear layer; OS, outer segment.

ては今のところ同定されるまでには至っていない。

#### 4 要 約

癌患者の一部に網膜に異変を来たし視覚系の障害を呈するものを悪性腫瘍随伴網膜症 (CAR, cancer-associated retinopathy) がある。これには、上皮由来の悪性腫瘍 (特に肺小細胞癌が最も多い) に随伴する狭義の CAR と、CAR とは異なる臨床像を呈し、悪性黒色腫に随伴する悪性黒色腫随伴網膜症 MAR (melanoma-associated retinopathy) の2種類が現在までに知られている。CAR は網膜色素変性様の進行性の網膜変性を特徴とする。一方、MAR は比較的ゆっくりした臨床経過をとり、先天性停止性夜盲にみられる negative ERG を特徴とする。これら悪性腫瘍随伴網膜症の発症機序としては、網膜に特異な自己抗体 (CAR では recoverin, neurofilament, 70kDa 蛋白質 (hsc70), MAR では、網膜双極細胞由来の何らかの自己抗原) ができるためと考えられている。

#### 参考文献

- Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994, 44: 2236-2240.
- Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987, 105: 372-375.
- Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990, 28: 162-167.
- Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, Lubinski WP, Feun LG, Alexander KR. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34: 91-100.
- Grunwald GB, Klein R, Simmonds MA, Korngruth SE. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1985, 1985: 658-661.
- Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 1976, 81: 606-613.
- Buchanan TAS, Gardiner TA, Archer DB. An ultrastructural study of retinal photoreceptor degeneration associated with bronchial carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1984, 97: 277-287.
- Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 1983, 101: 564-569.
- Korngruth SE, Klein R, Appen R, Choate J. Occurrence of anti-retinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982, 50: 1289-1293.
- Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with autoantibodies reacting with retinal, optic nerve, cancer cells. *N Engl J Med* 1989, 321: 1589-1594.
- 大平明彦, 玉置泰裕, 永原 幸. Paraneoplastic retinopathy の1例. *眼科* 1992, 34: 1501-1506.
- 大原 進, 坂本泰二, 右田雅義, 向野利彦, 大西克尚. 悪性腫瘍に伴う網膜症 (cancer associated retinopathy) と思われる2例. *臨眼* 1992, 46: 850-851.
- Ohnishi Y, Ohara S, Sakamoto T, Kohno T, Nakao F. Cancer-associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br J Ophthalmol* 77: 795-798.
- Suzuki T, Obara Y, Sato Y, Saito G, Ichiwata T, Uchiyama T. Cancer-associated retinopathy with presumed vasculitis. *Am J Ophthalmol* 1996, 122: 125-127.
- Ohkawa T, Kawashima H, Makino S, Shimizu Y, Shimizu H, Sekiguchi Y, Tsuchida S. Cancer-associated retinopathy in a patient with en-

- dometrial cancer. *Am J Ophthalmol* 1996, 122: 740-742.
16. 今泉雅資, 中塚和夫, 松本惣一セルソ, 八塚陽子. Cancer-associated retinopathy の 1 例. *日眼紀* 1998, 49: 381-385.
  17. 高橋健二, 鈴木純一, 大黒 浩, 大谷地裕明, 吉田和浩, 高橋弘毅, 中川 喬. 網膜可溶性 70 kDa 蛋白質に対する血清抗体の出現を認めた paraneoplastic retinopathy の 1 例. *日眼会誌* 1997, 101: 92-96.
  18. Polans AS, Buczylo J, Crabb J, Palczewski K. A photoreceptor calcium-binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J Cell Biol* 1991, 112: 981-989.
  19. Polans AS, Burton MD, Harley TL, Crabb JW, Palczewski K. Recoverin, but not visinin is an autoantigen in the human retina identified with a cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34: 81-90.
  20. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK, Roth AM, Keltner JL. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, 33: 2768-2772.
  21. Kawamura S, Murakami M. Calcium-dependent regulation of cyclic GMP phosphodiesterase by a protein from frog retinal rods. *Nature* 1991, 349: 420-423.
  22. Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, Niemi G, Spencer M, Brolley D, Walsh KA, Philipov PP, Hurley JB, Stryer L. Recoverin: a calcium sensitive activator of retinal guanylate cyclase. *Science* 1991, 251: 915-918.
  23. Lumbrecht H-G, Koch K-W. A 26kD calcium-binding protein from bovine rod outer segments as modulator of photoreceptor guanylate cyclase. *EMBO J* 1991, 10: 793-798.
  24. Kawamura S. Rhodopsin phosphorylation as a mechanism of cyclic GMP phosphodiesterase regulation by S-modulin. *Nature* 1993, 362: 855-857.
  25. Ohguro H, Rudnicka-Nawrot M, Buczylo J, Zhao X, Taylor JA, Walsh KA, Palczewski K: Structural and enzymatic aspects of rhodopsin phosphorylation. *J Biol Chem* 1996, 271: 5215-5224.
  26. Yamaji Y, Matsubara S, Yamadori I, Sato M, Fujita T, Fujita J, Takahara J. Characterization of a small-cell-lung-carcinoma cell line from a patient with cancer-associated retinopathy. *Int J Cancer* 1996, 65: 671-676.
  27. Polans AS, Witkowska D, Haley TL, Amundson D, Baizer L, Adamus G. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 9176-9180.
  28. Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T: Recoverin and hsc70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40: 82-89.
  29. Minota S, Cameron B, Welch WJ, Winfield JB. Autoantibodies to the constitutive 73-kD member of the hsp70 family of heat shock proteins in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1988, 168: 1475-1480.
  30. Minota S, Koyasu S, Yahara I, Winfield JB. Autoantibodies to the heat shock protein Hsp90 in SLE. *J Clin Invest* 1988, 81: 106-109.
  31. Jarjour W, Jeffries B, Welch JW, Miura T, Winfield JB. Autoantibodies to human stress proteins. *Arthritis Rheum* 1991, 34: 1133-1138.
  32. Dhillion VB, McCallum S, Norton P, Twomey BM, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Isenberg DA, Latchman DS. Differential heat shock protein over expression and its clinical relevance in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993, 52: 436-442.
  33. Latchman DS. Heat shock proteins and human diseases. *JR Coll Physicians* 1991, 25: 295-299.
  34. Lindquist S, Craig EA. The heat shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988, 22: 631-677.
  35. Adamus G, Amundson D, Mackay C, Gouras P. Long-term persistence of antirecoverin antibodies in endometrial cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 251-253.
  36. Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, Maeda A, Maruyama I. Cancer-associated retinopathy induced by both antirecoverin and anti-hsc70 antibodies in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40: 3160-3167.
  37. McGinnin J. F., Austin B., Klisak I., Kojis T., Sparks R. S., Bateman J. B., and Lerious V. Chromosomal assignment of the human gene for cancer-associated retinopathy protein (recoverin) to chromosome 17p13. 1. *J Neurosci Res* 1995, 40: 165-168.
  38. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992, 110: 48-53.
  39. Ripps H, Carr RE, Siegel IM, Greenstein VC. Functional abnormalities in vincristine-induced night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, 25: 787-794.

40. Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1988, 106, 307-311.
41. DuBois LG, Sadun AA, Lawton TB. Inner retinal layer loss in complicated migraine. *Arch Ophthalmol* 1988, 106: 1035-1037.
42. Alexander KR, Fishman GA, Peachey NS, Marchese AL, Tso MOM. On response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, 33, 477-483.
43. Andreasson S, Ponjavic V, Ehinger B. Full-field electroretinogram in a patient with cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1993, 71: 487-490.
44. Kim RY, Retsas S, Fitzke FW, Arden G, Bird AC. Cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* 1994, 101: 1837-1843.
45. Rush JA: Paraneoplastic retinopathy in malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1993, 115: 390-391.
46. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1995, 79: 746-752.
48. Singh AD, Milam AH, Shields CL, De-Potter P, Shields JA. Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995, 119: 369-370.
49. Weinstein JM, Kelman SE, Bresnick GH, Kornuth SE: Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology* 1994, 101: 1236-1243.

---

別刷り請求先

(〒060-8543) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部眼科学教室 大黒 浩