

CASE REPORT

傍腫瘍性辺縁系脳炎を合併し、自然退縮傾向を呈した 肺小細胞癌の1例

小島 弘¹・今井陽子²・西山 薫¹・
菅谷文子¹・小場弘之¹・篠原敏也³

A Case of Spontaneous Regression of Small Cell Carcinoma of the Lung with Limbic Encephalitis

Hiroshi Kojima¹; Yoko Imai²; Kaoru Nishiyama¹;
Fumiko Sugaya¹; Hiroyuki Koba¹; Toshiya Shinohara³

¹Department of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital, Japan; ²Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; ³Department of Pathology, Teine Keijinkai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The spontaneous regression of malignant tumors is rare. Notably, there have been very few reports of spontaneous regression in cases of primary lung cancer, and the mechanism underlying this phenomenon is unknown. **Case.** A 77-year-old male visited the hospital with chief complaints of abdominal pain and constipation in the beginning of February 2011. Chest computed tomography showed a well-circumscribed tumorous lesion in the right S³a segment and mediastinal lymphadenopathy. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) demonstrated significant accumulation at the same site, and the patient was referred to our department in the beginning of March 2011. Small cell carcinoma cells were detected on bronchoscopic exfoliative cytodiagnosis of the right lung tumor. During observation of the patient's clinical course for a poor performance status, the lung tumor and mediastinal lymphadenopathy showed a tendency toward spontaneous regression. However, the patient experienced progression of cognitive dysfunction and nerve disorders, which suggested the development of paraneoplastic limbic encephalitis (PLE). In order to exclude other associated diseases, thoracoscopic mediastinal lymph node removal was performed, and the patient was diagnosed with metastasis of small cell carcinoma. An immunohistochemical investigation revealed a high expression of human leukocyte antigens (HLA)-class IA, B and C in the carcinoma cells and severe infiltration of CD8-positive cells into the cancer nest with relatively dense cleaved caspase-3-positive tumor cells. **Conclusions.** We experienced a case of small cell lung cancer with PLE that exhibited a tendency toward spontaneous regression. Spontaneous regression is presumed to be associated with an immune response.

(JLCC. 2014;54:955-961)

KEY WORDS — Small cell lung carcinoma, Spontaneous regression, HLA class I, CD8-positive cells, Cleaved caspase-3

Reprints: Hiroshi Kojima, Department of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital, 12-1-40 1 Jo, Maeda, Teine-ku, Sapporo 006-8555, Japan (e-mail: ny-eso-1@keb.biglobe.ne.jp).

Received September 9, 2014; accepted October 4, 2014.

要旨 — **背景.** 悪性腫瘍の自然退縮は稀な現象であり、特に原発性肺癌での報告は極めて少なく、その機序も不明確である。 **症例.** 77歳男性。2011年2月上旬、腹痛、便秘の主訴にて近医受診し、胸部CT上、右S³aに境界明瞭な腫瘍性病変と縦隔リンパ節腫大を指摘。FDG-PET

上、同部に有意な集積像を認め、3月上旬当科紹介。右肺腫瘍に対する気管支鏡下擦過細胞診にて小細胞癌細胞検出。PS不良のため経過観察中、肺腫瘍と縦隔リンパ節は自然退縮傾向を呈したが、認知機能障害、神経障害の進行を認め、傍腫瘍性辺縁系脳炎(PLE)の発症が疑われた。

¹手稲溪仁会病院呼吸器科；²札幌医科大学第三内科；³手稲溪仁会病院病理検査科。

別刷請求先：小島 弘，手稲溪仁会病院呼吸器科，〒006-8555

札幌市手稲区前田1条12丁目1-40(e-mail: ny-eso-1@keb.biglobe.ne.jp).

受付日：2014年9月9日，採択日：2014年10月4日。

確定診断目的に胸腔鏡下縦隔リンパ節摘出を施行し、小細胞癌の転移と診断。免疫組織化学的検討で癌細胞のHLA class IA, B, Cの高発現と癌巣へのCD8陽性細胞の高度浸潤を認め、また、cleaved caspase-3陽性腫瘍細胞も比較的高密度に認めた。**結論**。自然退縮傾向を呈

したPLEを伴う肺小細胞癌の1例を経験した。自然退縮には免疫応答の関与が推察された。

索引用語——肺小細胞癌, 自然退縮, HLA class I, CD8陽性細胞, Cleaved caspase-3

はじめに

原発性肺癌の自然退縮は極めて稀な現象であり、その機序についても未だ不明である。今回、原発巣および縦隔リンパ節の自然退縮傾向を認め、経時的に傍腫瘍性辺縁系脳炎(PLE)に伴う症状の増強を呈した、肺小細胞癌の1例を経験した。

症例

症例：77歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：50歳代より糖尿病、高血圧症。70歳代よりCOPDにて加療。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日×55年、飲酒 日本酒2合/日×40年。

現病歴：2011年2月上旬、腹痛、便秘を主訴に前医を受診し、スクリーニングで撮影された胸部CT上、右S³aに腫瘍性病変を認めた。FDG-PETにて同部は、有意な集積(SUV(standardized uptake value)max Early 3.6, Delayed 4.3)を呈し、さらに縦隔リンパ節にも有意な集積

(SUVmax Early 6.3, Delayed 8.5)を認めたため当科に紹介となった。2011年3月上旬施行の胸部CT上、右S³aにφ10mmの腫瘍性病変(Figure 1a)を認め、縦隔リンパ節の著明な腫大も認めた(Figure 1b)。当該腫瘍様病変に対する経気管支擦過細胞診を施行し、small cell carcinoma, class V(Figure 2)を検出した。他の画像所見を考慮し、肺小細胞癌、LD(cT1aN2M0, Stage IIIA)と診断された。

入院時検査所見：血清学的には、Pro-GRP高値(117.6 pg/ml)の他、有意な所見は認めなかった。

入院後経過：3月末、治療目的に入院となったが、明らかにADLは著明に低下傾向にあり、既にPS2以上と判断された。同時期施行の脳MRI T2強調画像にて、両側側頭葉内側域—海馬周辺に若干の高信号域を認めた(Figure 3a)が、Gd造影T1強調画像では、同部位を含めて特に異常な造影効果を認めず(Figure 3b)、脳室開大、脳萎縮も年齢相応と判断された。また、全脊椎MRI上でも、腫瘍性の信号を含め、特に異常所見を認めなかった。進行性の記憶力・認知機能障害、統合失調様症状、せん妄、抑うつ症状などの精神症状の経時的増強傾向を認めることから、少なくとも細胞傷害性抗腫瘍剤の投与

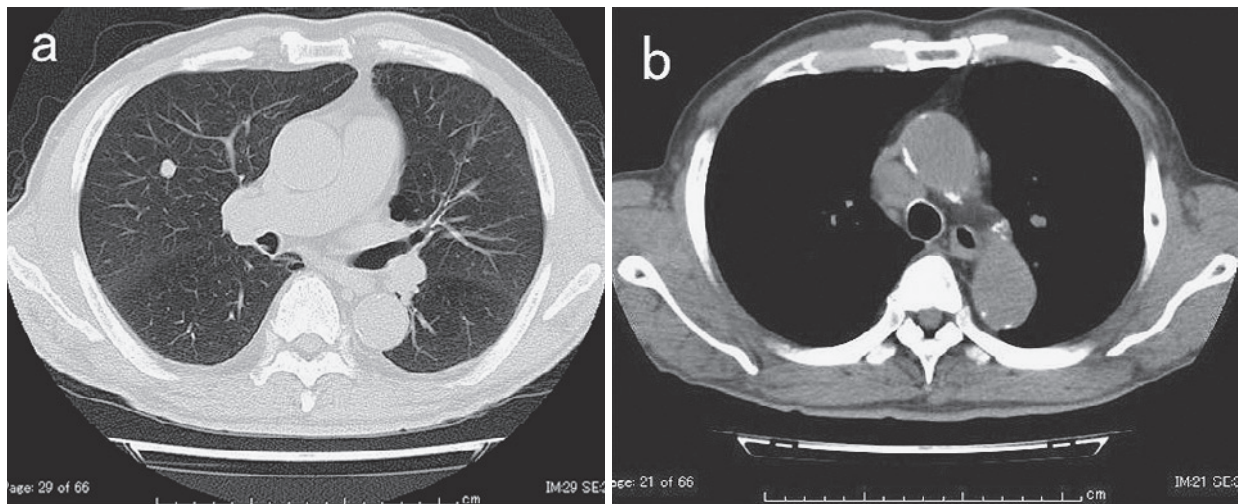


Figure 1. Chest CT scan obtained in the beginning of March 2011 showing a well-circumscribed tumor (φ10 mm) in the right upper lobe (S³a) (a) and swelling of the mediastinal lymph nodes (b).

は不適と判断し、対症的療法にて経過観察を行った。経過にて胸部 X 線上、右上葉の腫瘍性陰影は縮小傾向を認め、4 月初旬での Pro-GRP も 18.9 pg/ml と正常化し、4

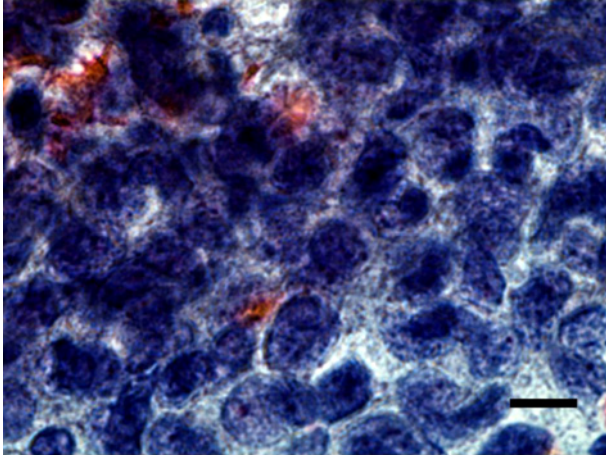


Figure 2. A fragment of small cell carcinoma acquired via fiberoptic bronchoscopy demonstrating the classic features of a high nuclear/cytoplasmic ratio, scant delicate cytoplasm, nuclear molding, a finely granular “salt and pepper” appearance and inconspicuous nucleoli (Papanicolaou staining, scale bar: 10 μ m).

月中旬に撮影した胸部 CT 上、右上葉の腫瘍性病変は癒痕像と表現できるまでに縮小し (Figure 4a)、縦隔リンパ節の著明な縮小傾向も認めた (Figure 4b)。悪性腫瘍としては経過が奇異的なため、4 月下旬、感染性疾患などの他疾患の関与否定目的に、縮小傾向にある縦隔リンパ節を胸腔鏡下にて摘出した。病理学的検討にて、少量であるがクロマチン凝集した腫大核とやや好塩基性の細胞質の異型細胞が、上皮様のつながりを呈して胞巣を形成し増生する像を認め、免疫組織学的に TTF-1 陽性、AE1/AE3 陽性、chromogranin 陽性、synaptophysin 陽性、さらに CD20 陰性が確認され、肺小細胞癌のリンパ節転移 (Figure 5a) と診断した。胸腔鏡下縦隔リンパ節生検施行直前に採取した髄液所見は、細胞数 4/mm³、蛋白定量 54 mg/dl (正常域: 10~40 mg/dl) であり、軽度の上昇を認めた他は特に異常所見なく、髄液中抗 Hu 抗体も検出されなかった。また、血清中抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、さらに抗 Ri 抗体も検出限界以下であった。その時点での神経所見は、四肢筋緊張の低下を認め、両側 Babinski, Chaddock 反射陽性で両下肢の振動覚の低下も認め、神経伝道速度検査では、脛骨、腓骨神経において運動神経で速度、振幅が中等度の低下 (腓腹神経では軽度低下) を呈することから、少なくとも多発神経炎の存在が考えられた。その後も亜急性に精神症状 (精神運動興奮状態、行動異常、

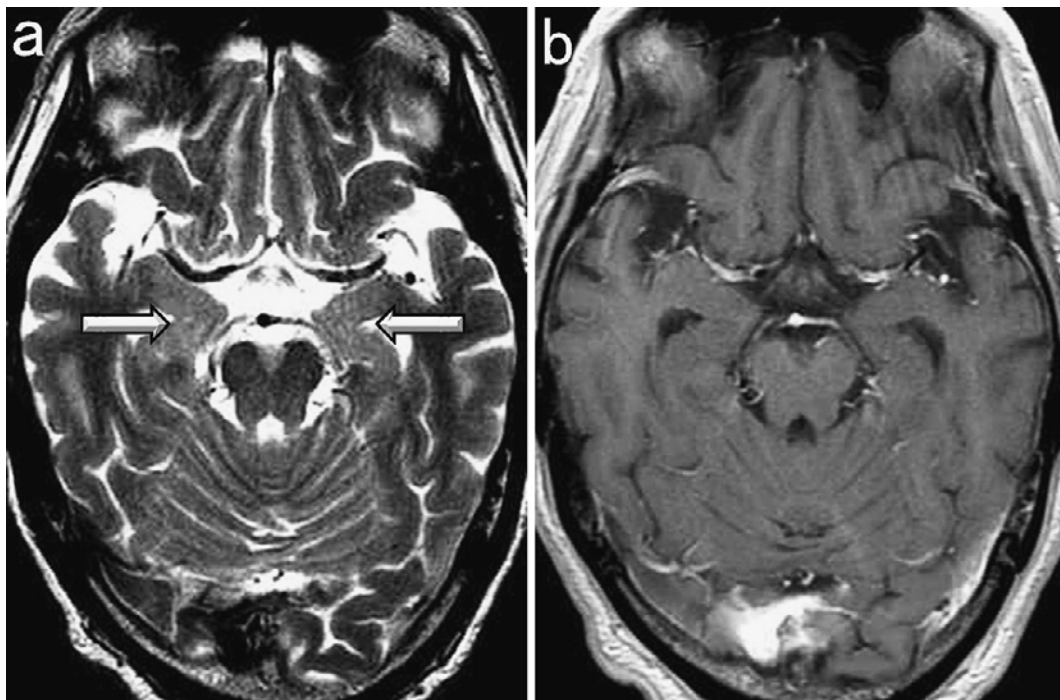


Figure 3. T2-weighted brain magnetic resonance imaging (MRI) performed in late March 2011 showing slight high-intensity signals in the bilateral mesial temporal lobes, including the hippocampus (a). Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI (T1WI) showed no abnormal enhancement (b).

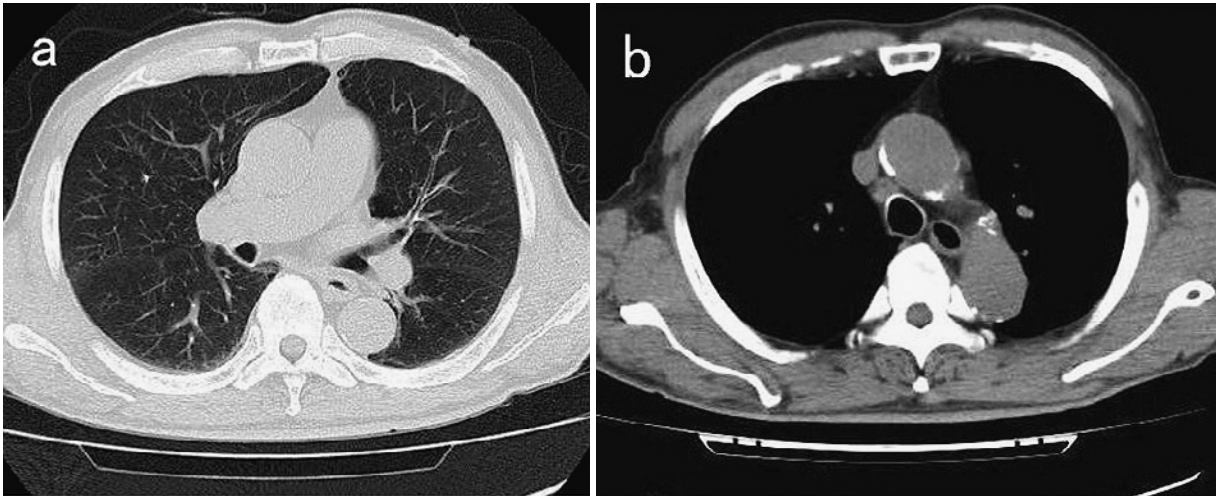


Figure 4. Chest CT scan obtained in late April 2011 showing regression of the tumor in the right upper lobe (S³a) (a) and mediastinal lymph node swelling (b).

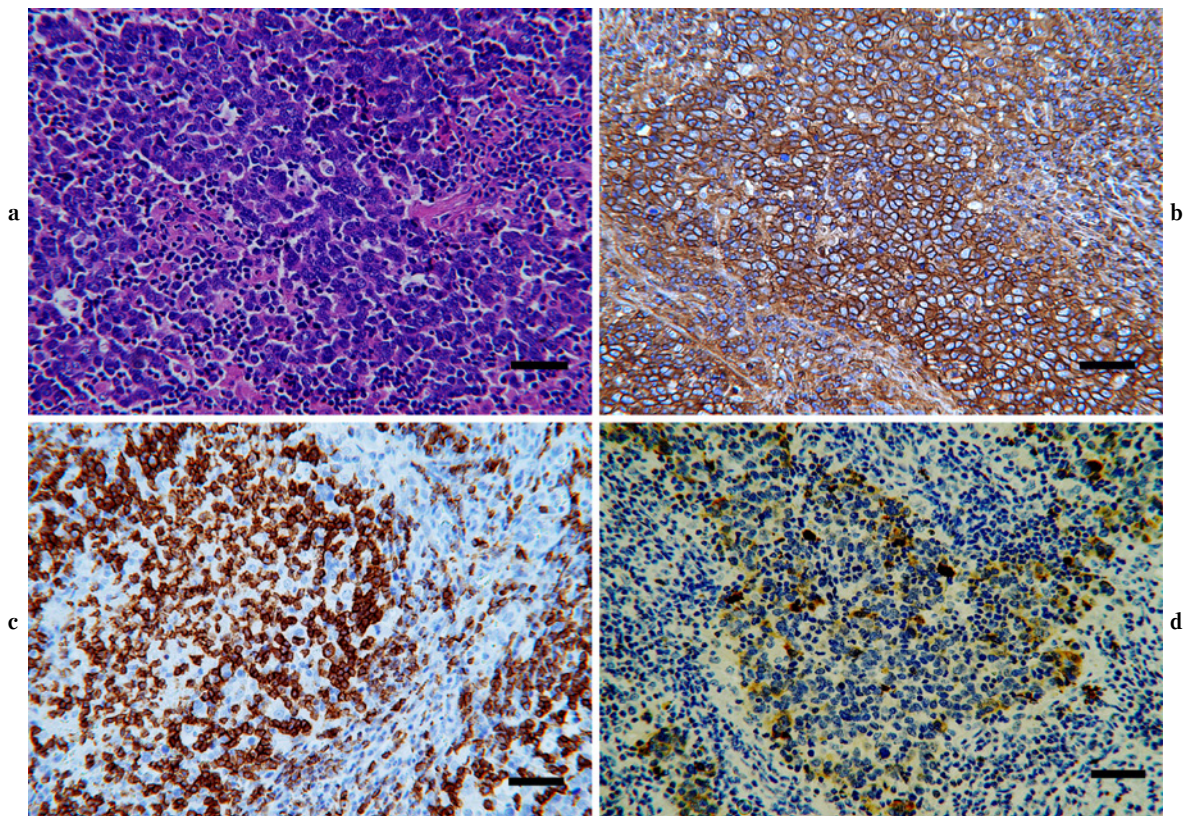


Figure 5. a. Microscopic image of the resected mediastinal lymph node demonstrating a small cell cancer nest (Hematoxylin and eosin staining, scale bar: 50 μ m). b-d. Representative images of immunostaining with EMR8-5 anti-human leukocyte antigen (HLA) class I heavy chain antibodies, anti-CD8 antibodies and anti-cleaved caspase-3 antibodies, respectively (scale bar: 50 μ m). (b) The cytoplasmic membrane of the cancer and stromal cells displayed strong immunoreactivity for HLA class I heavy chain A, B and C. (c) Oligoclonal high-grade infiltration of CD8-positive cells was observed, especially in the cancer nest. (d) Cleaved caspase-3-positive tumor cells with relatively high density were detected in the cancer nest.

Table 1. Spontaneous Remission of Lung Cancer: Review of the Literature Published Since 2002

Case	Histological feature	Age/Gender	Location of primary lesion	SR duration	Precipitating events	Author	References
1.	Small cell	65/M	RLL	2 months	NK cell activation	Nakanishi	Jpn J of Lung cancer 42: 55, 2002
2.	Small cell	43/F	Rt. hilus	ND	PNS (anti-Hu antibody)	Gill	Can J Neurol Sci 30: 269, 2003
3.	Adenocarcinoma	68/M	RML	3.5 years	ND	Cafferata	Lung Cancer 45: 263, 2004
4.	Adenocarcinoma	82/M	RUL	4 months	Immune response	Kimura	Jpn J of Clin Radiology 50: 174, 2005
5.	Adenocarcinoma	60/M	RUL	7 years	Tuberculosis	Kato	Jpn J of Lung Cancer 45: 127, 2005
6.	Small cell	86/M	RLL	8 months	PNS	Horino	Lung Cancer 53 (2): 249, 2006
7.	Small cell	55/F	RLL	1 month	PNS	Hirano	Lung Cancer 58: 291, 2007
8.	Non-small cell	75/F	Rt. hilus	6 months	PNS (anti-Hu antibody)	Pujol	J Thorac Oncol 2: 168, 2007
9.	Large cell	45/M	LLL	6 months	CD8-positive cell	Moriyama	Jpn J Lung Cancer 48: 112, 2008
10.	Small cell	70/F	RUL	7 years	Infection?	Lee YS	Respirology 13 (4): 615, 2008
11.	Squamous cell	55/M	LLL	4 months	ND	Lee JK	Tuberc Respir Dis 66 (1): 42, 2009
12.	Adenocarcinoma	68/M	LUL	22 months	ND	Hong	Tuberc Respir Dis 66 (2): 132, 2009
13.	Adenocarcinoma	71/M	RLL	17 months	NY-ESO-1 immunity	Isobe	Cancer Immun 9: 8, 2009
14.	Small cell	70/M	RLL	7 months	Immune response	Agarwal	Indian J Thorac Cardiovasc Surg 26 (2): 173-175, 2010
15.	Adenocarcinoma	69/F	RLL	4 months	Immune response	Haruki	Surg Today 40 (12): 1155, 2010
16.	Small cell	75/M	LUL	21 months	LEMS	Nakamura	Journal of Jpn Res Society 48 (12): 918, 2010
17.	Squamous cell	81/F	LLL	8 months	ND	Gladwish	BMJ Case Rep: published on line 29 Dec 2010
18.	Adenocarcinoma	57/F	RUL	20 days	ZOL	Nagano	Hiroshima J Med Sci 60 (1): 7, 2011
19.	Large cell	62/M	RUL	2 months	Embolization of feeding artery	Mizuno	Chest 140 (2): 527, 2011
20.	Squamous cell	56/M	RUL	2 months	Emphysematous bulla	Furukawa	Ann Thorac Cardiovasc Surg 17 (6): 577, 2011
21.	Pleomorphic	65/M	RUL	3 months	CD8-positive cell	Muranishi	Ann of Jpn Res Society 1 (6): 498, 2012
22.	Small cell	56/F	Mediastinum	2 years	CD8-positive cell	Iwakami	Intern Med 52: 2249, 2013
23.	Squamous cell	71/M	RUL	10 months	Tuberculosis	Choi	Am J Respir Crit Care Med 188: e5, 2013
24.	Large cell	55/M	RUL	14 months	CD8-positive cell, HLA class I	Kawai	Jpn J Lung Cancer 53: 227, 2013
25.	Small cell	77/M	RUL	3 months	PNS	This case	

SR: spontaneous remission, RUL: right upper lobe, RML: right middle lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, PNS: paraneoplastic neurological syndrome, LEMS: Lambert-Eaton syndrome, ZOL: zoredoron, ND: not described.

興奮状態、せん妄など)、見当識障害、記憶障害、感情障害などの辺縁系症状の増強傾向を呈したため、脳MRI所見も鑑み、PLEに随伴する症状の顕在化を考えた。また、同時に神経学的所見および電気生理学的所見から多発性神経炎の合併が示唆されることから、特に傍腫瘍性感覚性運動失調型ニューロパチーの併発を考慮した。

記憶力、認知機能障害、さらに多発神経炎・小脳失調などの神経障害は、さらに進行し、5月上旬には歩行は不可能となり、中旬には意思疎通も困難な状態となった。緩和的治療目的に他院へ5月下旬転院となったが、精神・神経症状のさらなる増悪を認め、最終的には肺炎を併発し、6月下旬永眠された。経過中、肺小細胞癌の再燃は認められなかった。

免疫組織化学的検討：自然退縮の原因究明のため、摘出された縦隔リンパ節を用いて、HLA class I, CD8, および cleaved caspase-3 の発現性に関し、それぞれに対し

ての抗体：抗 HLA class IA, B, C 抗体 (Clone : EMR8-5, Hokudo, Japan), 抗 CD8 抗体 (Clone : C8/144B, DAKO, Denmark), さらに抗 cleaved caspase-3 抗体 (Clone : Asp175, Cell Signaling Technology, USA) を用いて免疫組織学的検討を行った。腫瘍細胞膜および間質細胞には HLA class IA, B, C の強い発現を認め (Figure 5b), 腫瘍胞巣内には高密度な CD8 陽性細胞の浸潤を認めた (Figure 5c)。また、腫瘍胞巣内には比較的高密度に cleaved caspase-3 陽性腫瘍細胞を認め (Figure 5d), apoptosis の亢進が示唆された。

考 察

自然退縮とは、spontaneous regression の意であり、日本癌治療学会用語集¹⁾によると、“適当とされる治療を受けることなく、悪性腫瘍が部分的にあるいは全部消失すること。自然治癒癌ともいう”とされている。この定義

により自験例においても“自然退縮”という表現を使った。2002年以後原著論文として発表された肺癌自然退縮25例をTable 1に示した。組織別では、扁平上皮癌4例、腺癌7例、大細胞癌3例、小細胞癌9例、非小細胞癌1例、多形癌1例と、一般肺癌の組織別頻度と比して扁平上皮癌が低く、小細胞癌が高率である。自然退縮の原因を明確に究明し得た例は寡少であるが、傍腫瘍随伴性症候群を含め何らかの免疫反応の関与が示唆される例が25例中15例にも上り、中でも小細胞癌に限ると9例中8例に何らかの免疫応答の関与が示唆されている。抗神経抗体が同定されない例においても傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)の発症が考えられ、何らかの免疫応答の結果、自然退縮に至ったことが示唆される。

PNSの病態に対する理解の転機は、1980年代になり神経組織に対する自己抗体が発見されたことであり、免疫学的機序を起因とした病態と考えられるに至っている。² そのPNSの疾患概念は、免疫反応による遠隔作用により神経徴候を来す特異的な自己免疫疾患の1つと考えられ、何らかの神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する抗腫瘍神経抗体(onconeural antibodies)による液性免疫反応、あるいは、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell: CTL)による細胞性免疫反応が自己の神経組織をも障害することで発症に至ると考えられている。³ PLEは、PNSの1つの病型として分類されているが、PNSにおいて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を有し、約80%の症例で神経症状の発症と抗体の検出が腫瘍発見に数か月から数年先行するとされ、特異抗体の検出がPNSの診断、腫瘍の早期発見のマーカーとして有用とする報告もあるが、実際にはPNSで抗体が検出されるのは50%以下とされ、PNSの診断には困難を伴うことが多い。⁴ 自験例において、特異的精神・神経症状が顕在化した時点での脳脊髄液所見も、軽度蛋白上昇の他は特に特異的所見を認めず、血清および髄液中抗Hu抗体、血清中抗Yo抗体、さらに抗Ri抗体を検出することはできなかったが、2004年に提唱された欧米のPNS研究グループによる臨床診断基準⁵に従い、Definite PNSと診断可能であり、特異的臨床症状・経過および脳MRI所見を鑑み、PLEの発症を考えた。PLEの60%に自己抗体を認め、抗Hu抗体が36%、抗Ma/Ta抗体が24%、その他、抗CV2/CRMP5抗体、抗amphiphysin、抗VGKC抗体や抗NMDA受容体抗体を認めることが報告されている。⁶ 特に自験例では、抗Hu抗体が検出されず、感覚性運動失調型ニューロパチーの併発も考えられることから、測定し得なかったCV2/CRMP5抗体が関わっていた可能性は否定できない。

一般的に癌細胞は、その遺伝子変異によって癌特異抗

原が新たにつくられ、HLA class Iとともに細胞表面に現れた癌特異抗原によって、CD8陽性T細胞を誘導して腫瘍免疫に関与すること⁷が明らかにされている。したがって、癌細胞においてその表面上のHLA class I分子がCTLの標的となることから、癌細胞膜上のHLA class Iの発現が殺腫瘍作用の効率を決定する可能性が考えられる。一般的に固形癌においてはHLA class Iの発現が減少、もしくは消失することが知られており、⁸ 殊に原発性肺癌では約70%にHLA class Iの発現低下、もしくは消失を認め、⁸ 癌微小環境では、腫瘍細胞が宿主の免疫監視機構からの逃避現象(immunological escape, sneaking through)の存在が考えられている。⁹ 一方、PNS発症の要因として、神経細胞のHLA class Iの発現が関与している可能性もある。通常、神経細胞はHLA class Iを発現していないが、何らかの要因でその発現が増強し、感作されたPNS抗原特異的なCD8陽性T細胞がHLA class Iを発現している標的細胞—神経細胞を攻撃・傷害することで神経障害を誘導した可能性も考えられ、¹⁰ 自験例でも同様な機構が働きPLEなどの発症に至ったと推察した。

腫瘍組織内において抗原提示細胞である樹状細胞がapoptosisに陥った腫瘍細胞を取り囲み、HLA class I上に抗原蛋白ペプチドを提示できると考えられており、¹¹ 腫瘍組織内において免疫原性の高い、ある種の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も攻撃し、同時に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病態機序が提唱されている。¹² 自験例においても、特異的な抗体は同定できなかったが、同様な機序が作用したと推測した。しかし、癌胞巣に高密度に浸潤したCD8陽性細胞が腫瘍特異的なCTLであることは証明できていない。また、実験動物に抗原特異的なCTLを誘導してもPNSを発症させることはできなかった¹³ことから、その病態発生機序については未だ不明点が多い。

癌治療においてapoptosisは抗腫瘍効果発現に重要な役割を担っており、化学療法および放射線療法はapoptosis誘導因子として理解されている。¹⁴ Apoptosisにおいて生じる生化学的・形態学的変化の多くは、システインプロテアーゼの一種であるcaspasesによる特定蛋白質の限定分解に依存することが解明され、caspase-3は、apoptosis実行過程における中心的酵素であり、活性化されたcaspase-3(cleaved caspase-3)を検出することで、組織・細胞内のapoptosisをより早い段階でとらえることが可能である。¹⁵ 自験例においてcleaved caspase-3陽性細胞が癌胞巣内に比較的多数散見されることから、apoptosisの亢進が示唆され、以上のような機序により自

然退縮に至ったと推察した。自験例は、抗腫瘍免疫応答と自然退縮との関わりの理解を深める興味深い例と考え、報告した。

結 論

PLE を合併し、自然退縮を呈した肺小細胞癌を経験した。自然退縮の機序として、PLE の随伴症状の進行と腫瘍病変の退縮傾向はほぼ相関することから、何らかの腫瘍および神経に発現する共通抗原を標的とした CTL の関与が示唆され、CTL と腫瘍抗原との免疫応答の結果、腫瘍細胞の apoptosis が進行し、腫瘍の自然退縮が生じたと考えた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本癌治療学会. 一般社団法人日本癌治療学会用語・ICD-11 委員会：用語集（2013年版）. 2013:8.
2. Cunningham J, Graus F, Anderson N, Posner JB. Partial characterization of the Purkinje cell antigens in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology*. 1986;36:1163-1168.
3. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol*. 2002;1:294-305.
4. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経学. 2010;50:371-378.
5. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-1140.
6. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-1494.
7. Browning M, Dunnion D. HLA and cancer: implications for cancer immunotherapy and vaccination. *Eur J Immunogenet*. 1997;24:293-312.
8. Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Pérez-Villar JJ, López-Botet M, Duggan-Keen M, et al. Implications for immunosurveillance on altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today*. 1997;18:89-95.
9. Vicari AP, Caux C, Trinchieri G. Tumour escape from immune surveillance through dendritic cell inactivation. *Semin Cancer Biol*. 2002;12:33-42.
10. 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*. 1991;352:67-70.
11. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*. 1998;392:86-89.
12. Tanaka M, Maruyama Y, Sugie M, Motizuki H, Kamakura K, Tanaka K. Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci*. 2002;201:9-12.
13. Saiki M, Sakai K, Saiki S, Kitagawa Y, Nakanishi M, Hirose G. Induction of humoral responses specific for paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen by whole recombinant yeast immunization. *J Autoimmun*. 2005;24:203-208.
14. Newton K, Strasser A. Ionizing radiation and chemotherapeutic drugs induce apoptosis in lymphocytes in the absence of Fas or FADD/MORT1 signaling. Implications for cancer therapy. *J Exp Med*. 2000;191:195-200.
15. Gown AM, Willingham MC. Improved detection of apoptotic cells in archival paraffin sections: immunohistochemistry using antibodies to cleaved caspase 3. *J Histochem Cytochem*. 2002;50:449-454.