
 総 説

悪性腫瘍随伴網膜症

大黒 浩, 高谷 匡雄, 小川 佳一, 鈴木 純一, 中川 喬

札幌医科大学医学部眼科学講座

要 約

悪性腫瘍患者の一部に中枢神経系の異常が随伴するものを悪性腫瘍随伴神経症と総称している。この中で、主に網膜に異変を来し視覚系の障害を呈するものを悪性腫瘍随伴網膜症(cancer-associated retinopathy, CAR)と呼んでいる。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(melanoma-associated retinopathy, MAR)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。また、CARのほとんどの症例では、原発巣の悪性腫瘍が臨床的に検出される以前に網膜症が発見される。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 electroretinogram(ERG)を特徴とする。これら悪性腫瘍随伴網膜症が発症する機序としては、網膜に特異な自己抗体ができるためと考えられており、CARではrecoverin, 70 kDa蛋白質, neurofilamentが自己抗原と考えられている。しかし、MARにおいては、免疫染色で患者血清が特異的に網膜双極細胞を認識するのにもかかわらず、自己抗原の同定には至っていない。(日眼会誌 101:283-287, 1997)

キーワード：悪性腫瘍随伴網膜症, 悪性黒色腫随伴網膜症, 自己免疫, 悪性腫瘍随伴網膜症抗原

 Review

Cancer-associated Retinopathy

 Hiroshi Ohguro, Tadao Takaya, Kei-ichi Ogawa,
 Jun-ichi Suzuki and Takashi Nakagawa

Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine

Abstract

A variety of paraneoplastic syndromes affect the central nervous system including eye. So far, two types of retinopathy are known to be associated with patients with malignancies, cancer-associated retinopathy (CAR), and melanoma-associated retinopathy (MAR). 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. MAR is associated with cutaneous malignant melanoma and is characterized by the relatively sudden onset of photophobia and nyctalopsia. The flash electroretinogram (ERG) of MAR patients shows a negative waveform, reduced b-wave amplitude, and reserva-

tion of a-wave amplitude, suggesting that bipolar cells may be affected. CAR and MAR are believed to result from an autoimmune response. In CAR, a calcium binding protein called recoverin, a 70 kDa protein, and neurofilaments are the retinal antigens recognized by the patient's serum. In contrast, the retinal antigens in MAR have not yet been identified, although patient sera specifically recognized retinal bipolar cells in immunocytochemistry. (J Jpn Ophthalmol Soc 101:283-287, 1997)

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

別刷請求先：060 北海道札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学医学部眼科学教室 大黒 浩
 (平成8年9月2日受付, 平成8年12月12日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Ohguro, M.D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1 W-16, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan

(Received September 2, 1996 and accepted in revised form December 12, 1996)

I 緒 言

肺癌などの悪性腫瘍患者の一部に直接腫瘍の転移がないにもかかわらず、様々な中枢神経系の異常が認められ、これを悪性腫瘍随伴神経症(paraneoplastic neuropathy)と総称している^{1)~3)}。Paraneoplastic neuropathyの中枢神経症状の中で、主に網膜に異変を来し視覚系の障害を呈するものを悪性腫瘍随伴網膜症(cancer-associated retinopathy, CAR)⁴⁾またはparaneoplastic retinopathy⁵⁾と呼んで区別している。CARを引き起こす悪性腫瘍の原発病巣として肺癌が最も多く、次いで消化器系および婦人科系の癌の頻度が多い。最近、皮膚悪性黒色腫に随伴する網膜症が報告されており、CARとは異なる臨床像を呈することから、これをmelanoma-associated retinopathy (MAR)⁶⁾と呼び、狭義のCARと区別している。非常に興味深いことに、CARのほとんどの症例では原発巣の悪性腫瘍が臨床的に検出される数か月から数年前に網膜症が発見されることから、悪性腫瘍の早期発見の指標になる可能性が考えられている。悪性腫瘍随伴神経症あるいは網膜症が発症する機序としては、神経系あるいは網膜に特異な自己抗体ができるため⁵⁾と考えられているが、依然としてCARおよびMARにおいて詳細な網膜症発症の分子機構に関しては不明な点も多い。そこで、本総説では悪性腫瘍随伴神経症の中でも特に悪性腫瘍随伴網膜症について、現在までにわかっている知見について紹介する。

II 悪性腫瘍随伴網膜症

1. CAR

1976年、Sawyerら⁷⁾は初めて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により失明したことを報告した。3例の共通の眼科臨床所見として網膜色素変性にみられる輪状暗点と網膜動脈の狭細化があり、病理像として広範囲にわたって視細胞の消失と外顆粒層の細胞数の減少があったと報告している。興味深いことに、3例中の2例では臨床的に癌が発見される数か月前から視力障害が出現している。Buchananら⁸⁾は気管支原発のCAR患者の網膜の電子顕微鏡像で、同様に視細胞が障害されていることを報告している。その後、Keltnerら⁹⁾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歳の女性患者で、経過観察中に子宮頸癌が発見された症例を報告している。さらに、この患者の血清を用いて網膜の免疫染色を行ったところ、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報告した。したがって、これらの患者にみられた網膜変性が癌による直接の浸潤などにはならず、何らかの自己免疫機序で発症していることを示唆した。Grunwaldら¹⁰⁾およびKornguthら¹¹⁾は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誤認することが原因ではないかと推定した。さらに、網膜可溶性蛋白質をsodium dodesyl sulphate (SDS) 電気泳動後、患者血清を一次抗体に用いてウエスタンブロット試験を行ったところ、205 kDa、145 kDa、65 kDa および20 kDaの蛋白質が認識された。Thirkillら¹²⁾も4例のCAR患者血清を用いてウエスタンブロット試験を行ったところ、網膜可溶性23 kDa蛋白質を共通に認識する自己抗体の存在を認めたため、これがCARの発症と深くかかわることを示唆した。Jacobsonら⁵⁾は2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、electroretinogram (ERG)の平坦化に加え、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23 kDaのCAR抗原に対する抗体が検出されることから、CAR抗原に対する血清自己抗体の同定が診断上有用であることを併せて強調している。

1991年Polansら¹³⁾¹⁴⁾およびThirkillら¹⁵⁾は23 kDa蛋白質を同定するために網膜から23 kDa蛋白質を蛋白質化学的手法を用いて精製し、アミノ酸配列を決定することに成功した。その結果、23 kDa蛋白質は先にKawamuraら¹⁶⁾、Dizhoorら¹⁷⁾およびLumbrechtら¹⁸⁾が発見した視細胞に豊富に含まれるカルシウム結合蛋白質recoverinと同一のものであることがわかった。Recoverinは構造上、分子内に3か所カルシウムイオンを結合する部位(EF hand構造)を持ち、機能的には視細胞の視興奮からの再生に必須の生体化学反応であるcyclic guanosine monophosphate (cGMP)合成を触媒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蛋白質と考えられた。しかし、後になってこれは間違いであることが判明し、結局recoverin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、または燐酸化されたロドプシンを脱燐酸化させるPrP 2 A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関わるものであることがわかっている¹⁹⁾²⁰⁾。我々のグループは、特に眼症状のない肺小細胞癌患者20例の血清中に抗CAR抗原自己抗体が存在するかどうか調べたところ、抗CAR抗原自己抗体陽性例は1例もなかった(大黒ら未発表データ)。したがって、担癌者の中でCARになる症例は極めて限られているものと推定され、担癌者の中でCARになるためには、少なくとももう一つの何らかの要因が必要であると考えられる。CARの治療に関しては、ステロイドの全身投与²¹⁾やアザチオプリン²²⁾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法は確立していない。

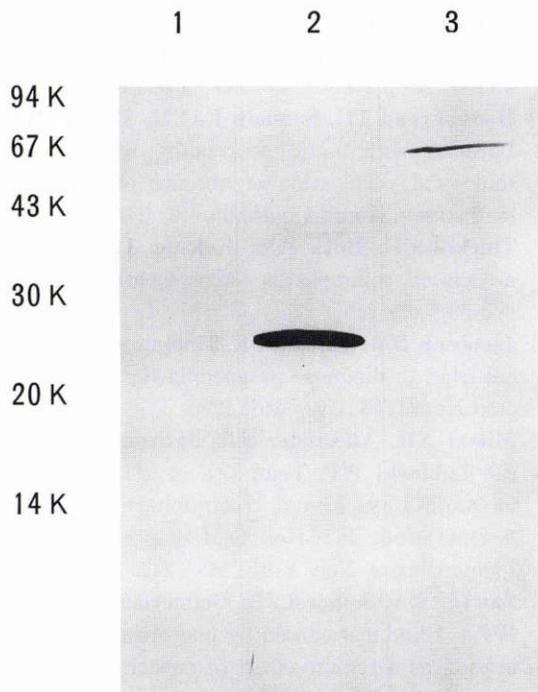


図1 Cancer associated retinopathy (CAR)のイムノプロットテストの結果。

lane 1: 正常人血清, 2: 抗ウシ recoverin 血清(23 kDa の位置にバンドがみられる), 3: 札幌医大眼科の CAR 患者血清(約 70 kDa の位置にバンドがみられる)。

方法: 患者血清は研究内容の説明と同意により採取された。血清は採血後直ちに分離され -80°C で保存された。イムノプロットテストは抗原としてラット網膜可溶性画分を用い, Ohguro ら⁴⁵⁾の方法に従って行った。蛋白試料約 20 μg (ラット可溶性画分)を sodium dodesyl sulphate(SDS)ポリアクリルアミドゲル電気泳動後, polyvinylidene difluoride (PVDF)膜に転写した。転写後 PVDF 膜を 2% スキムミルクを含むリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で blocking を行った。一次抗体正常対照血清または CAR 患者血清(200 倍希釈)および抗ウシ recoverin ウサギ血清(1,500 倍希釈)を用い, 膜を室温で 1 時間インキュベートした。膜を 0.05% Tween 20 を含む PBS で 5 回(各 5 分)洗浄後ペルオキシダーゼでラベルされた二次抗体(3,500 倍希釈)と室温で 1 時間インキュベートした。再び膜を 0.05% Tween 20 を含む PBS で 5 回洗浄後, 抗原抗体複合体をジアミノベンチジン/ H_2O_2 を基質に用いて検出した。

2. 本邦における CAR の報告例

文献的には本邦において眼科関連の paraneoplastic syndrome として, 1990 年大平ら²³⁾が甲状腺癌に随伴した paraneoplastic optic neuropathy, 1991 年長井ら²⁴⁾が肺小細胞癌に随伴した paraneoplastic opsoclonus の症例をそれぞれ 1 例ずつ報告している。CAR に関しては, 1992 年大平ら²⁵⁾が肺癌(well differentiated adenocarcinoma)に随伴した 1 例, 大原ら²⁶⁾が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, 1996 年鈴木ら²⁷⁾が肺癌に随伴した 1 例および大川ら²⁸⁾が子宮内

膜癌に随伴した 1 例を報告しているのみである。これに加え, 我々の施設においても最近 CAR の症例を経験している²⁹⁾。

札幌医大の CAR 患者血清を用いてイムノプロットテストを行ったところ, 従来報告のある分子量 23 kDa の CAR antigen(recoverin)ではなく, 網膜可溶性 70 kDa に対する自己血清抗体の存在を認めた。興味深いことに, 鈴木ら²⁷⁾の症例でも類似の分子量の自己抗原が報告されていることから, 両者が同一物質である可能性がある。また, これに加え大川らは分子量が 34 kDa の自己抗原の存在を示唆している。したがって, これらは新しい CAR 抗原であることが示唆されるが, これらに対する血清抗体も recoverin のそれ同様に, 網膜症の原因となっているかどうかについては現時点で確証はない。しかし, 70 kDa に対する自己血清抗体は, 明らかに対照血清では認められないことから, 本症例の病因に強くかかわるもので, 23 kDa 蛋白質以外にも他の CAR 抗原が存在することを強く示唆する。興味深いことに, Kornguth ら¹¹⁾も CAR 患者血清中に分子量が 65 kDa の抗 neurofilament 抗体を認めたと報告しているが, 我々の見出した 70 kDa 自己抗体がこれと同一であるかについては今後の研究課題である。

3. MAR

最初 MAR は, 悪性黒色腫患者の経過観察中に夜盲が認められたことが発見のきっかけであった。Ripps ら³⁰⁾はこの夜盲の原因が治療に使われた抗癌剤ビンクリスチンによるものと考えたが, その後, Benson ら³¹⁾はこれが CAR と類似の疾患であると指摘した。以後, 欧米で 10 数例の MAR 患者が報告^{32)~42)}されている(本邦での報告例はない)。MAR の臨床症状は CAR と類似するものの, 電気生理検査から明らかに区別される。すなわち, MAR の臨床上的特徴としては,

1) 男性の症例がほとんどであり, 女性の MAR 報告例は 1 例のみである。

2) 悪性黒色腫患者で他臓器に転移が発見されてから, 数週から 1 年と比較的早い時期に夜盲と羞明感が出現する。

3) 典型的な MAR 患者では, 暗順応の低下および中心暗点(CAR では輪状暗点)が認められる。

4) ERG で先天性停止性夜盲などの患者で認められる異常所見を示す(a 波はほぼ正常で, b 波の著しい低下)。これは網膜の病巣が第 2 ないし第 3 ニューロン(双極細胞または神経節細胞)レベルであることを示唆している。

Milam ら⁶⁾⁴³⁾は MAR の責任病巣がどこであるか調べるために, MAR 患者の血清を一次抗体に用いて免疫組織学的検討を行った(図 2)。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ことを示唆している。同様の結果を Weinstein ら⁴⁴⁾も報告している。この結果は, ERG の異常所見と一致し, これが

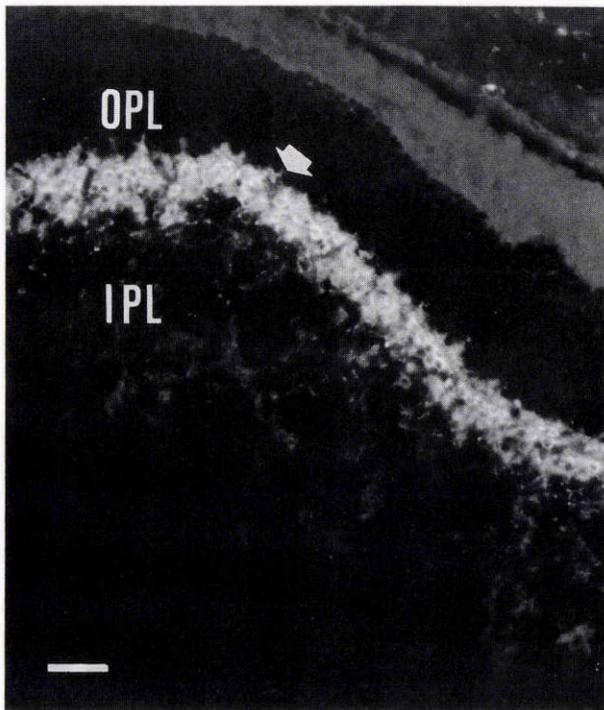


図2 悪性黒色腫随伴網膜症(MAR)患者血清を用いた免疫組織学的検討。

未固定のラット網膜凍結切片をMAR患者IgG(200倍希釈)で2時間室温でインキュベートしたのち、蛍光色素(シアニン3)でラベルした二次抗体により抗原抗体反応を検出した。MAR患者IgGは網膜双極細胞を特異的に認識している。OPL: outer plexiform layer(外網状層), IPL, inner plexiform layer(内網状層)。

MARの病因に深く関わることを示唆している。しかし、CAR患者で認められたCAR antigenのような原因となる抗原に関しては、今のところ同定されるまでには至っておらず、この同定が待たれる。

III まとめ

悪性腫瘍患者の一部に網膜に異変を来し、視覚系の障害を呈するものにCAR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MAR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, 70 kDa蛋白質, 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。

文献

- 1) Brain WR, Norris F: The remote effect of cancer on the nervous system. In: Brain WR, et al (Eds): Grune and Stratton, New York, 24, 1965.
- 2) Boghen D, Sebag M, Michaud J: Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis. Report of a case. Arch Neurol 45: 353-356, 1988.
- 3) Hoogenraad TU, Sanders EACM, Tan KEWP: Paraneoplastic optic neuropathy with histopathological verification of absence of meningeal metastases. Neuro Ophthalmol 9: 247-250, 1989.
- 4) Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL: Cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 105: 372-375, 1987.
- 5) Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ: A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. Ann Neurol 28: 162-167, 1990.
- 6) Milam AH, Alexander KR, Jacobson SG, Saari JC, Lubinski WP, Feun LG, et al: Cutaneous melanoma-associated retinopathy. Retinal degeneration. In: Hollyfield JG, et al (Eds): Plenum Press, New York, 335-342, 1993.
- 7) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF: Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. Am J Ophthalmol 81: 606-613, 1976.
- 8) Buchanan TAS, Gardiner TA, Archer DB: An ultrastructural study of retinal photoreceptor degeneration associated with bronchial carcinoma. Am J Ophthalmol 97: 277-287, 1984.
- 9) Keltner JL, Roth AM, Chang RS: Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. Arch Ophthalmol 101: 564-569, 1983.
- 10) Grunwald GB, Klein R, Simmonds MA, Korngruth SE: Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small-cell lung carcinoma. Lancet 1985: 658-661, 1985.
- 11) 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 50: 1289-1293, 1982.
- 12) 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 321: 1589-1594, 1989.
- 13) 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 112: 981-989, 1991.
- 14) 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 34: 81-90, 1993.
- 15) Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK, Roth AM, Keltner JL: The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 2768-2772, 1992.
- 16) Kawamura S, Murakami M: Calcium-dependent regulation of cyclic GMP phosphodies-

- terase by a protein from frog retinal rods. *Nature* 349: 420—423, 1991.
- 17) **Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, Niemi G, Spencer M, Brolley D, et al**: Recoverin: A calcium sensitive activator of retinal guanylate cyclase. *Science* 251: 915—918, 1991.
 - 18) **Lumbrecht H-G, Koch K-W**: A 26 kD calcium-binding protein from bovine rod outer segments as modulator of photoreceptor guanylate cyclase. *EMBO J* 10: 793—798, 1991.
 - 19) **Kawamura S**: Rhodopsin phosphorylation as a mechanism of cyclic GMP phosphodiesterase regulation by S-modulin. *Nature* 362: 855—857, 1993.
 - 20) **Ohguro H, Rudnicka-Nawrot M, Buczylo J, Zhao X, Taylor JA, Walsh KA, et al**: Structural and enzymatic aspects of rhodopsin phosphorylation. *J Biol Chem* 271: 5215—5224, 1996.
 - 21) **Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM**: Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 110: 48—53, 1992.
 - 22) **Klingale TG, Burde RM, Rappazzo JA, Isserman MJ, Burgess D, Kantor O**: Paraneoplastic retinopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 4: 239—245, 1984.
 - 23) 大平明彦, 井上 泰, 福田直子, 内田研一: Paraneoplastic optic neuropathy の1例. *眼科* 32: 1519—1522, 1990.
 - 24) 長井 篤, 小林祥泰, 山下一也, 岡田和悟, 恒松徳五郎: 肺小細胞癌の遠隔効果によると思われる opsoclonus の1剖検例. *神眼* 8: 378—382, 1991.
 - 25) 大平明彦, 玉置泰裕, 永原 幸: Paraneoplastic retinopathy の1例. *眼科* 34: 1501—1506, 1992.
 - 26) 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* 46: 850—851, 1992.
 - 27) 鈴木利根, 佐藤洋子, 藤田恒明, 小原喜隆, 一和多俊男, 斉藤元護, 他: 血清自己抗体が証明された Cancer-associated retinopathy. *臨眼* 50: 577—580, 1996.
 - 28) 大川多永子, 川島秀俊, 牧野伸二, 清水由花, 清水昊幸, 関口 勲, 他: 子宮内膜癌に伴う癌関連性網膜症(Cancer-associated retinopathy)の1例. *あたらしい眼科* 13: 1137—1140, 1995.
 - 29) 高橋健二, 鈴木純一, 大黒 浩, 大谷地裕明, 吉田和浩, 高橋弘毅, 他: 網膜可溶性 70kDa 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* 101: 92—96, 1997.
 - 30) **Ripps H, Carr RE, Siegel IM, Greenstein VC**: Functional abnormalities in vincristine-induced night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 787—794, 1984.
 - 31) **Berson EL, Lessell S**: Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 106: 307—311, 1988.
 - 32) **DuBois LG, Sadun AA, Lawton TB**: Inner retinal layer loss in complicated migraine. *Arch Ophthalmol* 106: 1035—1037, 1988.
 - 33) **DuBois LG, Sadun AA**: Retinitis pigmentosa misdiagnosed as complicated migraine. *Arch Ophthalmol* 109: 175, 1991.
 - 34) **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* 33: 477—483, 1992.
 - 35) **Mackey CJ, Gouras P, Yamamoto S**: S-cone and rod ERGs in paraneoplastic retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1074, 1992.
 - 36) **Andreasson S, Ponjavic V, Ehinger B**: Full-field electroretinogram in a patient with cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol* 71: 487—490, 1993.
 - 37) **Kim RY, Retsas S, Fitzke FW, Arden G, Bird AC**: Cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* 101: 1837—1843, 1994.
 - 38) **Rush JA**: Paraneoplastic retinopathy in malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 115: 390—391, 1993.
 - 39) **Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH**: Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 79: 746—752, 1995.
 - 40) **Singh AD, Milam AH, Shields CL, De-Potter P, Shields JA**: Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 119: 369—370, 1995.
 - 41) **Rumulla JFC, Pineda R, Gaudio AR, Milam AH**: Cutaneous melanoma-associated retinopathy with retinal periphlebitis. *Arch Ophthalmol* 113: 854—855, 1995.
 - 42) **Rougier MB, Hostyn P, Bret-Dibat C, Delaunay MM, Riss I, Le-Rebeller MJ**: Paraneoplastic retinopathy associated with cutaneous melanoma. *J Fr Ophthalmol* 18: 396—403, 1995.
 - 43) **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* 34: 91—100, 1993.
 - 44) **Weinstein JM, Kelman SE, Bresnick GH, Kornuth SE**: Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology* 101: 1236—1243, 1994.
 - 45) **Ohguro H, Chiba S, Igarashi Y, Matsumoto H, Akino T, Palczewski K**: β -arrestin and arrestin are recognized by autoantibodies in sera from multiple sclerosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3241—3245, 1993.