

グラニューライシン（血清定量検査）

細胞傷害性リンパ球が分泌する血中因子

細胞性免疫と疾患

リンパ球は体内の異物を排除する免疫システムを担っています。その中でもナチュラルキラー細胞（NK）や細胞傷害性 T リンパ球（CTL）は、細菌やウイルスなどに感染した細胞や癌化した細胞など、自己とは違う性質を持った細胞を認識して破壊し、体内より排除する細胞性免疫というシステムにおいて役割を果たしています。標的細胞を認識した NK および CTL は活性化して増殖します。通常この反応は一過性で、生体から異物が排除された後は速やかに定常状態に復帰します。しかしながら、感染が慢性化した場合や自己抗原が標的となった自己免疫性疾患などの場合、活性化が持続して生体に深刻な傷害を与える原因となります。一方で、一部の先天的な免疫不全症では NK や CTL の欠損、減少、機能障害が免疫不全の要因となっています。感染症や、癌、自己免疫性疾患、移植片対宿主病（GVHD）、免疫不全症など、細胞性免疫が変動する疾患において、NK や CTL の体内動態を調べることは、病態の把握、治療方針の決定において有益な情報を与えると考えられます。

グラニューライシン

グラニューライシンは、細胞性免疫で機能するリンパ球（NK および CTL など）において特異的に発現するタンパク質です。これらの細胞の中でグラニューライシンは分子量 15 kDa のタンパク質として恒常的に合成されており、一部はそのまま細胞の外へ恒常的に放出されるため、健常者の血液中においても検出されます¹⁾。さらに NK や CTL が標的細胞を認識して攻撃する際は、細胞内顆粒に残存しているグラニューライシンも細胞外へ放出されることで、その放出量は増加し、血中のグラニューライシン量は上昇します。このことは試験管内実験で確認できます。健常人リンパ球と癌細胞（K562 白血病細胞）を混合培養すると、NK が癌細胞を攻撃することでグラニューライシンの分泌量は増加します（図 1）。この時、NK による癌細胞への傷害度と分泌したグラニューライシン量は正相関を示します（図 2）。この結果は、グラニューライシンの分泌量が細胞性免疫の活動度を表すことを意味します。本検査は体内で分泌したグラニューライシンを血清で定量する研究用検査です。

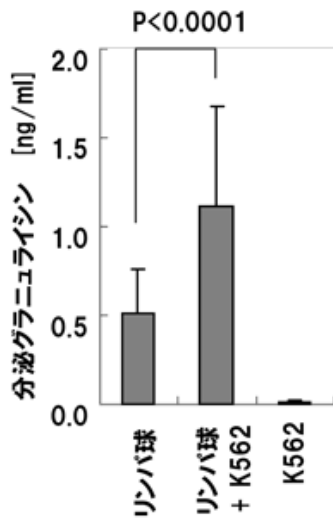


図1 健康人末梢血リンパ球とK562癌細胞の混合培養における分泌グラニューライシンのレベル (n=39)

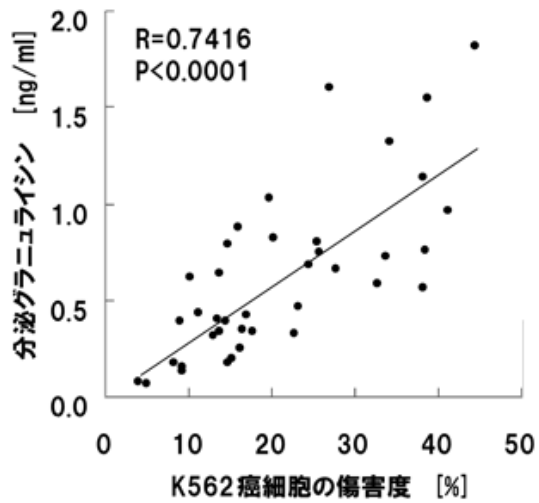


図2 混合培養での健康人末梢血リンパ球によるK562癌細胞への傷害度と分泌グラニューライシンのレベル (n=39)

臨床評価

血中グラニューライシン値の変動を認めた疾患として、これまでに次のようなものが報告されています。

[血中グラニューライシン値の上昇を認めた疾患例]

急性ウイルス感染症¹、妊娠中毒症²、造血幹細胞移植後のGVHD³、胃癌 (Stage II~III)⁴、原発性胆汁性肝硬変⁵、血球貪食症候群⁶、NK型慢性活動性EBウイルス感染症⁷、アグレッシブNK細胞白血病⁸、重症型薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症⁹、薬剤性過敏性症候群¹⁰⁻¹²)、肺動脈高血圧症¹³、肺静脈閉塞症¹³、円形脱毛症¹⁴

[血中グラニューライシン値の低下を認めた疾患例]

原発性免疫不全患者¹、正常妊娠²、胃癌 (Stage IV)⁴、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫¹⁵、結核¹⁶⁻¹⁸

機能解析

グラニューライシン (15 kDa) の機能に関しては次のような報告があります。

- 重症型薬疹の患者皮膚病変部位で高濃度のグラニューライシン (15 kDa) が検出され、皮膚の角化細胞を殺す働きが認められたことから、皮膚病変の形成に関与していると考えられています¹⁹。

- ・ グラニューライシン（15 kDa）が白血球の一種である単球を樹状細胞（抗原提示細胞）に分化誘導する働きを示したことから、抗原特異的免疫応答を促進する機能を持つと考えられています²⁰⁻²²。

・ グラニューライシン（15 kDa）が特定の細菌に対して殺菌作用を示したことから、特定の組織や環境下において抗菌機能を果たすと考えられています²³。

今後の期待

多様な疾患での評価に加えて今後の機能解析の更なる進展によって、グラニューライシンと疾患との関連がより明確となれば、臨床での有用性および発展性が期待できます。

参考文献

1. Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K, et al. Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. *Eur J Immunol.* 2003;**33**(7):1925-1933.
2. Sakai M, Ogawa K, Shiozaki A, et al. Serum granulysin is a marker for Th1 type immunity in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2004;**136**(1):114-119.
3. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S, et al. Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am J Hematol.* 2006;**81**(5):340-348.
4. Saigusa S, Ichikura T, Tsujimoto H, et al. Serum granulysin level as a novel prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;**22**(8):1322-1327.
5. Qian C, Chen S, Yao D, et al. Increased granulysin expression in peripheral blood cells of patients with primary biliary cirrhosis and its clinical implications. *J Clin Immunol.* 2008;**28**(5):520-527.
6. Nagasawa M, Ogawa K, Imashuku S, Mizutani S. Serum granulysin is elevated in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2007;**86**(5):470-473.

7. Nagasawa M, Ogawa K, Nagata K, Shimizu N. Serum granulysin as a possible biomarker of natural killer cell neoplasms. *Br J Haematol.* 2010;**148**(5):812-4.
8. Sekiguchi N, Asano N, Ito T, et al. Elevated serum granulysin and its clinical relevance in mature NK-cell neoplasms. *Int J Hematol.* 2012;**96**(4):461-468.
9. Abe R, Yoshioka N, Murata J, et al. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;**151**(7):514-515.
10. Saito N, Abe R, Yoshioka N, et al. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2012;**167**(2):452-453.
11. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, et al. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res.* 2015;**45**(8):837-845.
12. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* 2015;**74**(12):2157-2164.
13. Perros F, Cohen-Kaminsky S, Gambaryan N, et al. Cytotoxic cells and granulysin in pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;**187**(2):189-196.
14. Ono S, Otsuka A, Yamamoto Y, et al. Serum granulysin as a possible key marker of the activity of alopecia areata. *J Dermatol Sci.* 2014;**73**(1):74-79.
15. Park Y, Choi YJ, Park SJ, et al. Pretreatment serum level of 15-kDa granulysin might have a prognostic value in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Haematol.* 2011;**126**(2):79-86.
16. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, Buccheri S, et al. Plasma granulysin levels and cellular interferon-gamma production correlate with curative host responses in tuberculosis, while plasma interferon-gamma levels correlate with tuberculosis disease activity in

Adults. *Tuberculosis*. 2007;**87**(4):312-321.

17. Di Liberto D, Buccheri S, Caccamo N, et al. Decreased serum granulysin levels in childhood tuberculosis which reverse after therapy. *Tuberculosis*. 2007;**87**(4):322-328.
18. Pitabut N, Mahasirimongkol S, Yanai H, et al. Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. *Microbiol Immunol*. 2011;**55**(8):565-573.
19. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;**14**(12):1343-1350.
20. Tewary P, Yang D, de la Rosa G, et al. Granulysin activates antigen-presenting cells through TLR4 and acts as an immune alarmin. *Blood*. 2010;**116**(18):3465-3474.
21. Castiello L, Stroncek DF, Finn MW, et al. 15kDa Granulysin versus GM-CSF for monocytes differentiation: analogies and differences at the transcriptome level. *J Transl Med*. 2011;**9**:41.
22. Clayberger C, Finn MW, Wang T, et al. 15kDa granulysin causes differentiation of monocytes to dendritic cells but lacks cytotoxic activity. *J Immunol*. 2012;**188**(12):6119-6126.
23. Wei HM, Lin LC, Wang CF, et al. Antimicrobial Properties of an Immunomodulator -15 kDa Human Granulysin. *PLoS One*. 2016 **11**(6):e0156321.

2013.07 第 1 版

2017.03 第 2 版