

に腹水貯留、右第3肋骨、左第12肋骨、腰椎多発肋骨骨折が確認され、肝損傷 (IIIb) に対し IVR を施行した。第6病日に腹部 CT にて肝実質内に free air を認め、第9病日の DICCT および MRCP で B6,7 に胆管損傷が確認され ERCP で ENBD を B6 に挿入した。第14病日に腹腔ドレナージを施行し Morrison 窩と Douglas 窩に留置し第28病日に ENBD 抜去となった。第33病日から発熱を認め、第44病日の造影 CT で肝膿瘍を発症し穿刺ドレナージを施行した。その後の造影 CT で肝後区域の血流低下と萎縮が確認され肝部分切除の必要性を認めたが排液量の減少と全身状態良好であることから保存加療で第60病日に退院となった。その後の外来でも排液量が少なく第85病日に tube 交換施行し現在も有害事象なく経過している。本症例は重症肝損傷にも関わらず保存的加療が奏功した一症例である。肝損傷の治療戦略について外科的治療、IVR、保存的加療の選択の基準について考察した。

### P3-53

#### A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-23p19 promotes the differentiation into GM-CSF-producing CD4<sup>+</sup> T cells

(大学院博士課程3年医学総合研究所免疫制御)

○長谷川英哲、折井 直子、溝口 出  
善本 隆之

Interleukin (IL)-23, a member of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family, is composed of a p19 subunit and the p40 subunit in common with IL-12. IL-23 is produced by activated macrophages and dendritic cells, and plays a critical role in the expansion and maintenance of pathogenic Th17 cells. Recently, we found that the p19 is secreted from CD4<sup>+</sup> T cells after activation by T-cell receptor (TCR) ligation. CD4<sup>+</sup> T cell-specific p19-deficient mice showed significantly attenuated experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) with reduced frequency of GM-CSF<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in the central nervous system. Similar reduced frequency of GM-CSF<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells was observed in p19-deficient naïve CD4<sup>+</sup> T cells after activation by TCR ligation in vitro. To investigate the molecular mechanism whereby p19 increases the frequency of GM-CSF<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>

T cells, Western blotting following immunoprecipitation revealed that p19 can associate with another secreted molecule, tentatively called X, from activated CD4<sup>+</sup> T cells. We then prepared purified recombinant protein of a single chain-chain fusion of p19 and X. This p19/X protein induced proliferation of cytokine dependent cell line BaF/3 expressing IL-12Rs, IL-23Rs and IL-27Rs, and induced phosphorylation of STAT5. These results suggest that IL-23p19 can alternatively form a novel heterodimeric protein secreted from activated CD4<sup>+</sup> T cells, and contribute to the differentiation into GM-CSF-producing CD4<sup>+</sup> T cells in the development of EAE.

〔2018年度東京医科大学研究助成金による研究〕

### P3-54

#### 胸腺選択における c-SMAC の機能的意義の解明

(免疫学)

○秦 喜久美、町山 裕亮、矢那瀬紀子  
古畑 昌枝、豊田 博子、若松 英  
横須賀 忠

【目的】 胸腺選択は TCR シグナルの強弱や長さによって決定され、その強弱や長さは TCR と自己抗原 + MHC との親和性、自己抗原の量、TCR の発現量などによって規定される。OT-I Tg 選択前 DP 胸腺 T 細胞を用いた免疫シナプス解析において、正の選択を誘導する低親和性ペプチドによる刺激では、中心部に移動し一部インターナリゼーションされる TCR の集積、いわゆる c-SMAC が形成されず、活性化シグナルとインターナリゼーションの均衡が正の選択の条件と予想された。TCR のインターナリゼーションは、TCR/CD3 複合体のユビキチン化と分解を制御する E3 ユビキチンリガーゼ Cbl ファミリー分子により制御されている。我々は、TCR の発現維持が胸腺 TCR シグナルと胸腺選択にどう影響するか検討した。

【方法・結果】 OT-I Tg b2m<sup>-/-</sup> Cblb<sup>-/-</sup> および Cbl<sup>-/-</sup> (c-Cbl 欠損) 選択前 DP 胸腺 T 細胞を、抗原提示可能な人工平面脂質二重膜上に静置し、免疫シナプスとそれを構成するシグナルソーム = TCR マイクロクラスターの形成を、超解像ユニット N-SIM 搭載全反射蛍光顕微鏡を使って観察した。c-Cbl を欠損すると、TCR マイクロクラスターの K63 ポリユビ

キチン化が消失し、c-SMACが低形成となった。負の選択を誘導する高親和性ペプチド刺激でもc-SMACは形成されず、TCRには活性化したシグナル分子が共局在していた。

【結論・考察】 選択前DP胸腺T細胞におけるTCRのインターナリゼーションは、c-Cblが責任分子でK63ポリユビキチン化を介して誘導していると考えられた。負の選択を誘導する高親和性ペプチド刺激でもc-Cbl欠損によるTCRの取り込み低下によりc-SMACは低形成となりTCRシグナルが持続していた。負の選択では一過性の強いTCRシグナルが、正の選択では弱いTCRシグナル持続していると考えられており、c-Cbl欠損によるこのTCRシグナルの持続により胸腺選択がどう変化するのか、OT-I Tg Cbl<sup>-/-</sup>選択前DP胸腺細胞を用いて検討中である。

### P3-55

#### Differences in cytokine and chemokine levels among various diseases and between serum and plasma samples

(社会人大学院博士課程2年小児科・思春期科学)

○山田 舞

(小児科・思春期科学)

柏木 保代、税所 純也、加藤 幸子

赤松 信子、河島 尚志

【Introduction】 The measurement of cytokines and chemokines play a large role in elucidation of the pathology of autoinflammatory and immune diseases. Although at present, cytokine and chemokine levels are measured using multiplex immunoassays, there has not been much discussion about the differences in results between plasma and serum samples. Therefore, in this study, we compared the results of cytokine and chemokine levels measured in blood serum and plasma samples.

【Subjects and Methods】 The following patients (15 in total) were analyzed: 4 patients with periodic fever, 2 patients with acute encephalopathy, and patient each with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, Familial mediterranean fever, Crohn's disease, scleroderma, Juvenile idiopathic arthritis, West syndrome, lissencephaly, norovirus infection, Positive occipital sharp

transients of sleep, and food allergy. At the time of blood collection, both plasma and serum with EDTA-2Na were collected. Measurements were performed using the 27-plex Human Cytokine Assay from Biorad.

【Results】 Levels of PDGF, G-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-8, IL17, and MIP-1 $\alpha$ , and MIP-1 $\beta$  were found to be different between serum and plasma.

【Discussion】 We demonstrated that patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis, and FMF have high serum and plasma levels of various chemokines and cytokines compared with patients with other diseases. These results suggest the possibility of platelet function and macrophage involvement in the pathology of PFAPA and FMF.

### P3-56

#### Molecular imaging of the hCD19 CAR signalosomes, "CAR microclusters"

(免疫学)

○矢那瀬紀子、町山 裕亮、若松 英

豊田 博子、古畑 昌枝、秦 喜久美

横須賀 忠

CAR-T cell therapy is certainly one of the recent remarkable advantages in tumor immunotherapy. Human CD19 CAR is particularly shown to possess anti-tumor effects against CD19-positive B cell lymphomas and already applied for clinical use in the United States. In comparison with its worthwhile evaluation, little is known about the molecular mechanisms how CAR introduces the activation signaling by T cells to kill the target cells and to develop into effector/memory CAR-T cells. To address these issues, we newly established hCD19 CAR imaging system by the combination of single molecule-based total internal reflection fluorescence microscopy (TIRFM) and hCD19-expressing lipid bilayers. We've really defined the distinct signalosomes, we-called "microclusters", and demonstrated that T cell activation is harmoniously regulated by microclusters constructed by not only TCRs but also immune checkpoint receptors in a spatio-temporal fashion. We this time identified "hCD19 CAR microclusters" by using that new imaging technique and