



Title	Intrahepatic Exhausted Antiviral Immunity in an Immunocompetent Mouse Model of Chronic Hepatitis B
Author(s)	滋野, 聰
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101482">https://hdl.handle.net/11094/101482</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	滋野 聰
論文題名 Title	Intrahepatic Exhausted Antiviral Immunity in an Immunocompetent Mouse Model of Chronic Hepatitis B (免疫系を保持したB型慢性肝炎マウスモデルにおける抗ウイルス免疫疲弊)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>Targeting exhausted immune systems would be a promising therapeutic strategy to achieve a functional cure for HBV infection in patients with chronic hepatitis B (CHB). However, animal models recapitulating the immuno- kinetics of CHB are very limited. We aimed to develop an immunocompetent mouse model of CHB for intrahepatic immune profiling.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p><b>Methods</b></p> <p>CHB mice were created by intrahepatic delivery of the Sleeping Beauty transposon vector tandemly expressing the hepatitis B virus (HBV) genome and fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) cDNA into C57BL/6J congenic FAH knockout mice via hydrodynamic tail vein injection. We profiled the viral and intrahepatic immune kinetics in CHB mice with or without treatment with recombinant IFNa or the hepatotropic Toll-like receptor 7 agonist SA-5 using single-cell RNA-seq.</p>	
<p><b>Results</b></p> <p>CHB mice exhibited sustained HBV viremia and persistent hepatitis. They showed intrahepatic expansion of exhausted CD8<math>\beta</math> T (Tex) cells, the frequency of which was positively associated with viral load. Recruited macrophages increased in number but impaired inflammatory responses in the liver. The cytotoxicity of mature natural killer (NK) cells also increased in CHB mice. IFNa and SA-5 treatment both resulted in viral suppression with mild hepatic flares in CHB mice. Although both treatments activated NK cells, SA-5 had the capacity to revitalize the impaired function of Tex cells and liver-recruited macrophages.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Our novel CHB mouse model recapitulated the intrahepatic exhausted antiviral immunity in patients with CHB, which might be able to be reinvigorated by a hepatotropic TLR7 agonist.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 滝野 聰			
論文審査担当者	(職)	氏 名	署 名
	主 査 大阪大学教授	竹原 伸之	
	副 査 大阪大学教授	上田 啓次	
副 査 大阪大学教授	江口 英利		
論文審査の結果の要旨			
<p>HBVゲノムとフマリルアセト酢酸ヒドローゼ (FAH) cDNAを単一のSleeping Beauty (SB) トランスポゾンベクターにクローニングし、NTBCを飲用しなければ致死的な肝障害を生じるFAH欠損マウスへ、SB転移酵素と共に尾静脈急速静注法により肝細胞に導入した。NTBCの中止によりFAH/HBV発現肝細胞で肝全体を置換することで、ウイルス血症の持続、肝内pgRNA及産生が認められ、血清ALT持続高値を呈した。肝内免疫細胞の解析ではHBV特異的CTLの疲弊と、単球由来マクロファージの機能不全、およびNK細胞の細胞傷害活性の上昇を認めた。本マウスモデルにIFN <math>\alpha</math> もしくは肝指向性Toll様受容体7 (TLR7) 作動薬 (SA-5) を投与したところ、血清HBV-DNA及び肝内pgRNAの低下を認めた。CTLのIFN <math>\gamma</math> 産生能、マクロファージの炎症応答能、NK細胞の細胞傷害活性は、IFN <math>\alpha</math> と比しSA-5でより強く誘導された。以上の論文内容は、博士（医学）の学位授与に値する。</p>			