

Title	Studies on the functional domains involved in hepatitis B virus early infection machinery
Author(s)	刘, 秋实
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/72621">https://doi.org/10.18910/72621</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 (劉秋実)

## 論文題名

Studies on the functional domains involved in hepatitis B virus early infection machinery  
(B型肝炎ウイルス初期感染機構を担う機能性ドメインの解析)

## 論文内容の要旨

Hepatitis B virus (HBV) is an approx. 42-nm envelope DNA virus that can infect human hepatic cells specifically. While heparan sulfate proteoglycan (HSPG) and sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) were recently identified as low-affinity and high-affinity HBV receptor, respectively, the early infection machinery including cell attachment, cell entry, endosomal escape, and uncoating has not been fully elucidated on the molecular basis. In this thesis, I identified a novel HSPG-interacting domain in the pre-S1 region, pre-S1(30-42). The domain preferentially attaches with human hepatic cells, which is indispensable for the cell attachment of HBV. Furthermore, I analyzed the low pH-dependent fusogenic domain in the pre-S1 region, pre-S1(9-24), by using mutated peptides and an endosomal membrane model. Unlike conventional fusogenic domains which require positively charged residues, the fusogenic activity of pre-S1(9-24) is dependent on the hydrophobicity of whole structure. Taken together, HBV could interact with HSPG on human hepatic cells via pre-S1(30-42), enter cells by endocytosis, transfer to NTCP, and then initiate endosomal escape (including subsequent uncoating) through the fusion with endosomal membrane by pre-S1(9-24) under acidic conditions in late endosomes. On the other hand, the nanoparticles consisting of HBV envelope L protein exclusively (i.e., bio-nanocapsules (BNCs)) have been developed as an efficient drug delivery system (DDS) nanocarrier equipped with the HBV early infection machinery. Due to complicated CMC (chemistry, manufacturing, and controls) caused by the nature of biologics, the application of BNCs has been severely restricted. The results described in this thesis would shed light on the molecular basis of HBV early infection machinery, and thereby could contribute to the development of HBV-mimicking DDS nanocarriers with simple CMC by reconstituting the machinery on the conventional chemical DDS nanocarriers.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 劉 秋 実 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	黒 田 俊 一
	副 査	教授	石 井 優
	副 査	教授	中 川 敦 史
	副 査	教授	永 井 健 治
	副 査	教授	松 浦 善 治
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>B型肝炎ウイルス (HBV) は、ヒト肝臓細胞表面の低親和性HBV受容体 (ヘパラン硫酸プロテオグリカン ; HSPG) と結合することで感染プロセスを開始する。申請者は、HBV外皮Lタンパク質に含まれるHSPG結合領域の同定に成功し、ヒト肝臓細胞に対する親和性が高いことを見出した。また、HBVはエンドサイトーシスにより細胞内に侵入し、酸性環境のエンドソーム内においてHBV外皮膜とエンドソーム膜を融合させ、脱殻してゲノムを細胞質内に放出して複製プロセスを開始する。申請者は、HBV外皮Lタンパク質に含まれる低pH依存性膜融合ドメインの低pHセンサーとして機能するアミノ酸残基を同定し、同ドメイン全体の疎水性が膜融合活性に重要なことを見出した。これらの成果は、HBVの初期感染機構を分子レベルで解き明かす端緒となるとともに、HBV治療薬の新規創薬ポイントを提供するものである。また、HBVの初期感染機構を搭載した新規薬剤送達用ナノキャリアの開発にも貢献すると考えられる。以上から、本論文は博士 (理学) の学位授与に値するものと認められた。</p>			