

Title	Ponesimod suppresses hepatitis B virus infection by inhibiting endosome maturation
Author(s)	Fauzyah, Yuzy
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82348
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Yuzy Fauzyah)

Title

Ponesimod suppresses hepatitis B virus infection by inhibiting endosome maturation
(Ponesimodはエンドソーム成熟阻害によりHBV感染を抑制する)

Abstract of Thesis

The discovery of novel antivirals to treat hepatitis B virus (HBV) infection is urgently needed, as the currently available drugs mainly target viral proteins at replication step, whereas host factors also play significant roles in HBV infection. Although numerous studies have reported candidate drugs for HBV treatment, there remains a need to find a new drug that may target other steps of the HBV life cycle. In this study, by drug screening of a 533 G-protein-coupled receptors (GPCRs)-associated compound library, I identified ponesimod, a selective agonist of sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P₁), as a drug candidate for the suppression of HBV infection. However, the anti-HBV effect of ponesimod is independent of S1P₁ and other sphingosine-1-phosphate receptors (S1PRs), because HepG2-hNTCP-C4 cells with knockout of multiple S1PRs permit levels of HBV replication comparable to those of control cells. Treatment with ponesimod at an early step of infection but not at a post-entry step significantly reduced the HBV relaxed circular DNA (rcDNA) level in a dose-dependent manner. Ponesimod treatment did not inhibit attachment, binding, or internalization of HBV particles via endocytosis through an interaction with sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) or epidermal growth factor receptor (EGFR). Importantly, during the transportation of HBV particles to the nucleus, co-localization of HBV with early endosomes but not with late endosomes and lysosomes was induced by the treatment with ponesimod, suggesting that ponesimod interferes with the conversion of early endosomes to late endosomes without significant damage to cellular growth. *Conclusion:* Ponesimod is a promising anti-HBV drug targeting the endosome maturation of HBV. This finding can be applied to the development of novel antivirals that target the trafficking pathway of HBV particles.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Yuzy Fauzyah)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	教 授
副 査	教 授	甲斐 歳恵
副 査	教 授	飯田 哲也
副 査	教 授	

論文審査の結果の要旨

Yuzyさんは、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）を標的とした化合物スクリーニングによるB型肝炎ウイルス（HBV）の阻害薬探索において見出された、スフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1PR）1のアゴニストであるponesimodの抗HBV活性の作用機序を明らかにした。まず、ponesimodの標的分子はS1PRと考えられたが、ノックアウト細胞を用いてその抗HBV効果がS1PR非依存的であることを示した。一方で、ponesimodがHBVの感染初期に作用していることが示唆されたため、HBVの細胞侵入への影響について詳細に調べたところ、NTCPやEGFRを介したHBV粒子の接着・受容体結合・細胞内侵入といった一連の感染初期過程を阻害せず、細胞内輸送におけるHBV粒子を含んだエンドソームに対して、初期エンドソームから後期エンドソームへの成熟を阻害していることが明らかとなった。この阻害効果はHBVの様々な遺伝子型に対しても認められ、HBVのスパイクタンパク質を粒子に取り込むD型肝炎ウイルス（HDV）の感染も阻害可能であった。以上の結果から、ponesimodはHBVやHDVのみならず、同様に感染成立がエンドソーム成熟に依存する他のウイルス感染や、LDL輸送などの細胞内輸送を標的とした新規薬剤の開発に適用可能であることが示唆された。また、本研究成果をまとめた学術論文はYuzyさんを筆頭共著者としてAntiviral Researchに発表された。よって、Yuzyさんを博士の学位を授与するに値するものと認める。