



Title	Broad-spectrum antiviral activity of antisense oligonucleotides targeting GBF1 against SARS-CoV-2 and influenza viruses
Author(s)	Simanihuruk, Victoria
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105752
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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 N a m e	Victoria Simanihuruk
論文題名 Title	Broad-spectrum antiviral activity of antisense oligonucleotides targeting GBF1 against SARS-CoV-2 and influenza viruses (GBF1を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドのSARS-CoV-2およびインフルエンザウイルスに対する広域抗ウイルス効果)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 Respiratory pathogens, such as influenza virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), continue to pose a global threat due to their high transmissibility and ability to evade virus-targeted therapies. Current countermeasures rely on virus-specific drugs and vaccines, which target specific viral proteins. Since each pathogen requires a separate development pipeline, there are no effective antiviral treatments available for newly emerging or re-emerging viruses. The emergence of drug-resistant variants is also diminishes the effectiveness of existing therapies. These challenges underscore the need to develop antivirals that exhibit broad-spectrum activity and resilience to viral resistance. As an alternative approach, targeting host factors essential for viral replication might minimize the risk of antiviral resistance. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Here, I performed a targeted siRNA screen of 91 host factors previously reported to participate in influenza virus replication and identified seven that were also required by SARS-CoV-2. Of these, GBF1, a guanine nucleotide exchange factor involved in COPI vesicle trafficking, was also required for human coronavirus 229E (HCoV-229E) replication. Using SARS-CoV-2 as a model, I aim to identify which stage of the viral life cycle involves GBF1. I found that GBF1 plays an important role in the viral replication/transcription step, as GBF1 knockdown impaired viral growth kinetics and reduced the expression of viral subgenomic mRNAs. GBF1 importance was also supported by an immunofluorescence analysis that showed co-localization of GBF1 with double-stranded RNA, a marker of active replication, and its relocalization from the Golgi to viral replication sites in SARS-CoV-2-infected cells. To translate these findings into a therapeutic strategy, I evaluated antisense oligonucleotides (ASOs) targeting GBF1. The lead ASO candidate, GBF1-ASO#1502 demonstrated broad-spectrum activity across two viral families (<i>Orthomyxoviridae</i> and <i>Coronaviridae</i>) at nanomolar values and a favourable safety profile compared to Golgicide A (GCA), a well-characterized small molecule inhibitor of GBF1. 〔総 括(Conclusion)〕 GBF1 plays a key role in the replication of respiratory RNA viruses and highlight the potential of ASOs targeting GBF1 as a host-targeted therapy against multiple respiratory RNA viruses.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Victoria Simanihuruk				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	渡辺 登喜子	署 名
	副 査	大阪大学教授	小林 剛	署 名
	副 査	大阪大学教授	松浦 善弘	署 名

論文審査の結果の要旨

本論文は、インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2をはじめとする呼吸器RNAウイルスに対し、ウイルス複製に必須な宿主因子に着目した抗ウイルス戦略の基盤を明らかにすることを目的とした研究である。申請者は、インフルエンザウイルス複製に関与すると報告されている91種の宿主因子を対象としたsiRNAスクリーニングを行い、SARS-CoV-2にも共通して必要な因子としてGBF1を同定した。さらに、ウイルス増殖解析、サブゲノムRNA解析および免疫蛍光解析により、GBF1がウイルスの複製・転写過程において重要な役割を果たすことを明確に示した。加えて、GBF1を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた解析により抗ウイルス効果が示され、本因子が治療標的となり得る可能性が示唆された。本研究は、複数の呼吸器RNAウイルスに共通する宿主依存的複製機構の理解を深めるものであり、新興・再興ウイルス感染症対策に資する重要な基礎的知見を提供している。以上より、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。