



Title	Tropism of pandemic 2009 H1N1 influenza A virus
Author(s)	Ramadhany, Ririn
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/51988">https://hdl.handle.net/11094/51988</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	Ririn Ramadhany
論文題名 Title	Tropism of pandemic 2009 H1N1 influenza A virus (2009年パンデミックA型インフルエンザウイルスH1N1のトロピズム)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Receptor-binding site (RBS) specificity of Hemagglutinin (HA) divines host-specificity of Influenza virus. Human and swine Influenza virus binds to glycosylated sialic acid (SA) <math>\alpha 2,6\text{Gal}</math>, whereas most avian Influenza virus bind to <math>\text{SA}\alpha 2,3\text{Gal}</math>. Substitution at RBS of HA gene may be critical whether a virus binds to <math>\text{SA}\alpha 2,3\text{Gal}</math> or <math>\text{SA}\alpha 2,6\text{Gal}</math> receptors. Previous reports suggest that HA Gly(222) and/or Arg(223) cause shift from <math>\text{SA}\alpha 2,6\text{Gal}</math> receptors into mix specificity of <math>\text{SA}\alpha 2,6\text{Gal}</math> and <math>\text{SA}\alpha 2,3\text{Gal}</math> receptors. The objective of this study is to analyze genotype shift of pandemic 2009 H1N1/Influenza A virus HA gene after passaging in chicken eggs.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>We obtained 3 nasal swab from H1N1pdm cases in Osaka, Japan at 1<sup>st</sup> pandemic wave (May 2009) and 5 nasal swabs from 2<sup>nd</sup> pandemic wave (December, 2010). Furthermore, these samples were passaged in embryonated eggs and Mardin-Carby Canine Kidney (MDCK) cells and subjected to high-throughput pyrosequencing analysis, and direct Sanger analysis. Virus titer was measured by Hemagglutinin assay.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>The result showed that minor genotype of <math>\text{SA}\alpha 2,3\text{Gal}</math>-linkage-tropic viruses, which were found minor in pandemic 2009 H1N1 cases, became dominant after several passaging in embryonated eggs. We also detected several mutations occurred in HA gene of 1<sup>st</sup> pandemic wave samples; N125D-Q223R, N125D-D187E-Q223R, K119N-D222G, and K119N-N129S-D222G. In 2<sup>nd</sup> pandemic wave samples, we detected mutation D223G and Q223R after only one passaging in egg. Taken together, these results suggested egg-adapted viruses are likely to carry <math>\text{SA}\alpha 2,3\text{Gal}</math>-linkage-tropic virus as minor population during outbreak of H1N1pdm and became dominant after passaging in eggs. Therefore, development of alternative approaches using cell-based method for virus propagation is needed to maintain genetic stability of Influenza viruses.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)    リリン   ラマダニ   (Ririn Ramadhany)		
論文審査担当者	(職)	氏                      名
	主    査	大阪大学招へい教授    生田 和良
	副    査	大阪大学教授            松浦 美沙
	副    査	大阪大学教授            堀 口 幸 三
論文審査の結果の要旨		
<p>インフルエンザウイルス ヘマグルチニン (HA) のレセプター糖鎖結合部位における変異導入は、ウイルスがヒト型レセプター糖鎖 (<math>\alpha 2, 6</math> Sia) または鳥型レセプター糖鎖 (<math>\alpha 2, 3</math> Sia) のどちらを認識するかを決定づける。これまでに、HAの222番目および223番目のアミノ酸残基がそれぞれグリシンおよびアルギニンに置換されることは、ウイルスが鳥型レセプター糖鎖を認識するために重要であると報告されている。申請者らは、2009年に発生したパンデミック (H1N1pdm) ウイルス感染患者 (第一波および第二波) の鼻腔スワブに含まれるウイルスの遺伝子解析と発育鶏卵における継代実験を実施することで、第一波のウイルス中には、鳥型レセプター糖鎖認識に重要なG222およびR223を保有するvariantが含まれており、発育鶏卵での継代によりドミナントとなることを明らかにした。また、ヒトーヒト間伝播が繰り返された後の第二波のウイルスは全てD222およびQ223型であった。HA-G222D/R223Q変異の存在は、H1N1pdmウイルスのレセプター糖鎖親和性が鳥型からヒト型へと変化したことを示している。以上の解析結果は、パンデミック発生初期において、パンデミックウイルスがさらにヒト適応性を獲得することを示唆しており、パンデミック発生機構の解明に有益な情報を提起する。これらの解析結果は、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。</p>		