



Title	Reverse Genetics System for a Human Group A Rotavirus
Author(s)	Nuridin, Ali Jeffery
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/87918">https://hdl.handle.net/11094/87918</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	Jeffery Ali Nurdin
論文題名 Title	Reverse Genetics System for a Human Group A Rotavirus (ヒトロタウイルスにおけるリバースジェネティクス系の確立)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Group A Rotavirus (RVA) is a major cause of acute gastroenteritis in infants and young children worldwide. Recently, we established the first entirely plasmid-based reverse genetics system for simian RV. Although the system was robust enough to generate reassortant RV strain with human RV gene segments, a complete reverse genetics system for human RV strains is required to improve the current understanding of biological differences between RV strains in human and other animals. Therefore, we established a reverse genetic system for RVA human strain Odelia G4P [8] and used for NSP1 protein study.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Eleven gene segments from Odelia strain were cloned between T7 promoter and hepatitis delta virus ribozyme sequence and transfected into BHK cells expressing T7 RNA polymerase, as well as expression plasmid encoding vaccinia capping enzyme subunits D1R and D12L, Nelson Bay reovirus fusion associated small transmembrane (FAST) protein, and SA11 NSP2 and NSP5. Following transfection, cell lysates were transferred to MA104 for rescue of recombinant virus.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>A recombinant strain of human RVA Odelia strain (rsOdelia) was rescued. RNA electropherotypes of dsRNA genome and viral growth kinetics were indistinguishable between rsOdelia and parental virus. To examine the versatility of the reverse genetics system, mono-reassortant viruses were generated in both the SA11 backbone and Odelia backbone. Replication of some viruses was similar to rsOdelia, while the others showed lower replication. We generated an Odelia NSP1 that lacked 13 C-terminal amino acids (rsOdelia-NSP1-<math>\Delta</math>c13), thus abolishing the DSG<math>\Phi</math>S motif. <math>\beta</math>-TrCP was found to be degraded by full length rsOdelia-NSP1, but not by rsOdelia-NSP1-<math>\Delta</math>c13, implying that DSG<math>\Phi</math>S is important for <math>\beta</math>-TrCP degradation. However, the deletion of DSG<math>\Phi</math>S did not affect virus replication compared to rsOdelia. This result suggests that another interferon evasion mechanism may occur during human strain RVA infection, besides <math>\beta</math>-TrCP degradation.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)    JEFFERY ALI NURDIN			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主　　査	大阪大学教授	小林 剛
	副　　査	大阪大学特任教授	松浦 善治
	副　　査	大阪大学教授	埴田 達彦

論文審査の結果の要旨

　　ロタウイルスは11分節の二本鎖RNAゲノムを有し、乳幼児に重篤な下痢症を引き起こす。発展途上国を中心に年間約20万人の死亡例が報告されている。ウイルス遺伝子に任意の改変を加えることができるリバーシジェネティクス系はウイルスの複製機構や病原性を理解する上で必須の技術である。ロタウイルスにおいてはサルロタウイルスを用いた実用的なリバーシジェネティクス系が開発されている。しかし、サルロタウイルスはヒトロタウイルスと比較してウイルス学的性状が異なる点も知られており、ヒトロタウイルスの性状解析にはヒトロタウイルスの完全なリバーシジェネティクス系の開発が望まれている。

　　申請者は主な流行型の一つであるG4P [8] 遺伝子型のヒトロタウイルスOdelia株のリバーシジェネティクス系を開発した。この技術を用いて、サルロタウイルスとヒトロタウイルス間のモノリアソータントウイルスを作製した。さらに、インターフェロン応答を阻害することが知られているロタウイルスNSP1タンパク質の変異ウイルスを作製し、解析した。その結果、C末端側166アミノ酸残基を欠損した組換えウイルスでは複製能が顕著に低下しており、この領域がウイルス複製において重要な役割を担っていることを明らかにした。本技術の開発により、ヒトロタウイルスの増殖機構の解明や予防・治療法の開発が飛躍的に進むと期待される。

　　以上の内容は学位論文に値する。