



Title	Study of the guanine/cytosine content in hepatitis C virus
Author(s)	森岡, 佑平
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96353
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について

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

氏 名 (森 岡 佑 平)

論文題名

Study of the guanine/cytosine content in hepatitis C virus

(C型肝炎ウイルス遺伝子のGC含量の意義に関する研究)

論文内容の要旨

Guanine/cytosine (GC) content: the amount of guanine and cytosine in the genome is one of the important indexes of biology. Indeed, previous studies reported a relationship between GC content in the DNA methylation of the mammalian genome and in the codon usage of bacteria. However, the significance of GC content in virology remains unknown. My doctoral research aims to investigate the roles of GC content in the viral genome and the viral life cycle using hepatitis C virus (HCV), an RNA virus possessing high GC content ($G + C = 59\%$). In this study, an HCV mutant (HCV_{AT}: $G + C = 50\%$) possessing a low GC content in the genome was generated for comparisons with wild type HCV (HCV_{WT}: $G + C = 59\%$) to evaluate differences in viral propagation, stability of viral particles, entry into target cells, RNA replication and translation, and viral particle formation. To compare the dynamics of HCV_{WT} and HCV_{AT}, infection of cells with either HCV was visualized and the number of HCV-positive cells was counted. The findings suggested HCV_{AT} had a lower propagation ability than HCV_{WT}. Then, both HCVs were evaluated at the RNA level and by examining the luciferase activity of viral proteins. The results showed that the replication and translation of HCV were affected by low GC content. In addition, deep sequence analysis conducted to investigate the frequency of mutations during serial passages of HCV_{AT} indicated that the amount of GC content within the viral genome tended to be increased. In addition, using an HCV animal model (mice engrafted with human hepatocytes), HCV_{AT} exhibited a lower replication ability than HCV_{WT} *in vivo*. Together, these results suggest that the GC content of HCV is significant for HCV propagation through its effects on genome replication and translation. Moreover, the amount of GC content in the HCV genome might be related to HCV evolution.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (森岡 佑平)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	特任教授	松浦 善治
	副 査	教授	廣瀬 哲郎
	副 査	教授	小林 剛
	副 査	教授	渡邊 登喜子

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)はプラス鎖RNAウイルスの中で、グアニンとシトシンの含有量(GC含量)が非常に高いウイルスとして知られているが、そのウイルス学的意義は解明されていない。森岡さんは、GC含量を低下させたHCVを多数作製し、GC含量のウイルス学的意義の解明を試みた。ウイルスゲノムの4重縮重したコドンの3rdヌクレオチドをGCからAUに10個ずつ同義変異を導入したウイルスを96種作製し、増殖性に影響を示さない変異ウイルスを取得した。GC含量を58%から50%まで低下させたところ、GC含量の低下に伴いウイルス増殖能が低下した。変異型HCV(GC含量50%)はRNA複製能だけでなく、翻訳活性も低下していた。また、変異ウイルスを90代継代したところ、継代を重ねるにつれてGC含量が増加する傾向が認められた。森岡さんの研究は、オリジナリティーが高く博士の学位を授与するに値するものと判断する。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。