

10. ブニヤウイルス

—ウイルスと宿主の相互関係・ハンタウイルスとげっ歯類の共進化—

荻 和 宏 明

ブニヤウイルス科のハンタウイルスはげっ歯類を自然宿主とし、感染動物の排泄物を介してヒトが感染する。本項ではげっ歯類媒介性のハンタウイルス感染症について紹介し、本症の疫学を中心に話題を提供する。ハンタウイルス感染症はこれまでのところ腎症候性出血熱 (Hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) とハンタウイルス肺症候群 (Hantavirus pulmonary syndrome: HPS) の2つの病型が知られている。HFRSは高熱、出血および腎機能障害を主徴とし、おもに東アジアやヨーロッパなどのユーラシア大陸を中心に分布している。これに対し、HPSは迅急性の肺機能障害を特徴とし、発生は南北アメリカ大陸に限局されている。現在、わが国には本症の発生はほとんどないが、ウイルスはげっ歯類集団に常在しており、リスクファクターの高いヒトの集団からはハンタウイルス抗体が検出されている。ハンタウイルスの血清型、媒介動物および重篤度には強い相関があること、ならびにウイルス遺伝子の塩基配列から得られた進化系統樹とげっ歯類の系統分類が一致することから、本ウイルスとげっ歯類は地質学的な長い時間をかけて共進化してきたものと考えられている。北海道のタイリクヤチネズミ (*Clethrionomys rufocanus*) は本ウイルスを保有しているが、極東ロシアにおいても *C. rufocanus* が北海道のウイルスと近縁のウイルスを保有することが最近明らかになった。また、極東ロシアではハントウアカネズミ (*Apodemus peninsulae*) がヒトに重篤な HFRS を引き起こすウイルスの病原巣動物であることも判明した。

はじめに

ハンタウイルスは遺伝子の性状や形態などからブニヤウイルス科の中のハンタウイルス属に分類されている。ウイ

ルス粒子は直径約100nmの球形で、糖蛋白を格子状に配したエンベロープが3本分節のマイナス鎖RNAを包んでいる^{11,19)}。RNAは分子量の大きい方からL, M, S遺伝子と呼び^{15,16)}、それぞれがRNAポリメラーゼ、エンベロープ蛋白、核蛋白をコードしている¹⁴⁾。宿主となるげっ歯類はほとんど無症状でウイルスを長期間保持し、尿中や糞中にウイルスを排出する⁹⁾。ヒトはウイルスを含んだ感染げっ歯類の糞尿を経気道的に吸い込むことによって感染を受けると考えられている。ハンタウイルスはこれまで20以上の血清型もしくは遺伝子型が報告され¹⁰⁾、そのうちHFRSには6つの型が、HPSには9つの型が関与している。HFRSは東アジアから北欧までのユーラシア大陸北部の各地で、高熱、出血傾向、腎臓障害を伴う地方病として今世紀初頭から知られていた¹⁾。一方、HPSが知られるようになったのは比較的最近のことである。1993年、米国の南西部諸州

北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医科学講座公衆衛生学教室 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

Bunyavirus

—Virus and host relationship: The coevolution between hantavirus and rodent—

Hiroaki Kariwa

Laboratory of Public Health, Department of Environmental Veterinary Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

Kita-18 Nishi-9 Kita-ku, Sapporo 060-0818, Japan

TEL: 011-706-5212, FAX: 011-706-5213

E-mail: kariwa@vetmed.hokudai.ac.jp

表1 ヒトに病原性を有する各種ハンタウイルス^{a)}

ウイルス型	宿主			分布	病型
	亜科	属	種名(和名)		
Hantaan	Murinae	<i>Apodemus</i>	<i>A. agrarius</i> (セスジネズミ)	アジア	HFRS
Dobrava			<i>A. flavicollis</i> (キクビアカネズミ)	ヨーロッパ	HFRS
Saaremaa			<i>A. agrarius</i> (セスジネズミ)	ヨーロッパ	HFRS
Amur			<i>A. peninsulae</i> (ハントウアカネズミ)	アジア	HFRS
Seoul	<i>Rattus</i>	<i>R. norvegicus</i> (ドブネズミ)		アジア	HFRS
Seoul			<i>R. rattus</i> (クマネズミ)	アジア	HFRS
Puumala	Arvicolinae	<i>Clethrionomys</i>	<i>C. glareolus</i> (ヨーロッパヤチネズミ)	ヨーロッパ	HFRS
Sin Nombre	Sigmodontinae	<i>Peromyscus</i>	<i>P. maniculatus</i> (シカシロアシマウス)	北アメリカ	HPS
Monongahehela			<i>P. maniculatus</i> (シカシロアシマウス)	北アメリカ	HPS
New York			<i>P. leucopus</i> (シロアシマウス)	北アメリカ	HPS
Bayou		<i>Oryzomys</i>	<i>O. palustris</i> (サワコメネズミ)	北アメリカ	HPS
Black Creek Canal			<i>Sigmodon</i>	<i>S. hispidus</i> (コットンラット)	北アメリカ
Andes		<i>Oligoryzomys</i>	<i>O. longicaudatus</i> (オナガコメネズミ)	南アメリカ	HPS
Lechiguanas			<i>O. flavescens</i> (キイロコメネズミ)	南アメリカ	HPS
Choclo		<i>Calomys</i>	<i>O. fulvescens</i> (アカキコメネズミ)	南アメリカ	HPS
Laguna Negra			<i>C. laucha</i> (ヨルマウス)	南アメリカ	HPS

^{a)}Lundkvist and Plyusnin (2002)¹⁰⁾を改変

表2 わが国の各種集団におけるハンタウイルス抗体保有率

検査対象	都道府県	採集年	検体数	陽性数	陽性率(%)	
一般健康者	東京	1983	530	5	0.94	
	秋田, 岩手, 宮城, 群馬, 埼玉, 長野, 新潟, 福岡	1991	550	0	0	
	北海道	1993	1,000	0	0	
	合計		2,080	5	0.24	
ハイリスクグループ	東京湾埋立 処分場従業員	1983	732	33	4.5	
	自衛隊員	北海道	1999	207	2	1
	原因不明の 肝疾患患者	東京	1990年代	105	3	2.9
	原因不明の 肝疾患患者	北海道	1990年代	60	1	1.7
	合計		1,104	39	3.5	

で呼吸困難とショックを伴った非常に重篤な疾病が続発した。様々な病原因子の検索が試みられた結果、本症がハンタウイルスの感染によって起こることが明らかにされたため、HPSと名づけられた¹²⁾。その後、米国の南西部諸州のみならず北アメリカの広い地域と南アメリカ大陸からも次々とHPS患者とHPS関連ウイルスが報告されるようになった¹³⁾。ウイルスの血清型、媒介動物、分布域、および

重篤度には強い相関があり(表1)。HFRSを引き起こすウイルスでは致死率の高い順にハンターン型(5~10%)、ドブラバ型(5~10%)、ソウル型(1%程度)、プーマラ型(1%以下)となっている。サアレマ型とアムール型も重篤なHFRSを引き起こすが、致死率は明らかになっていない。HPSは40%以上もの致死率を示すため、南北アメリカ大陸ではハンタウイルス感染症の監視体制が強化さ

表3 日本の小型哺乳類におけるハンタウイルス抗体保有状況

捕獲地	年代	種名(和名)	検体数	陽性数	陽性率(%)
北海道	1985-2000	<i>Clethrionomys rufocanus</i> (タイリクヤチネズミ)	385	36	9.4
		<i>Clethrionomys rutilus</i> (ヒメヤチネズミ)	5	0	0
		<i>Apodemus speciosus</i> (アカネズミ)	274	4	1.5
		<i>Apodemus argenteus</i> (ヒメネズミ)	223	0	0
		<i>Sorex spp.</i> (トガリネズミ類)	48	0	0
		合計	935	40	4.3
本州以南	1988-2000	<i>Eothenomys smithii</i> (スミスネズミ)	35	0	0
		<i>Eothenomys andersoni</i> (ヤチネズミ)	4	0	0
		<i>Apodemus speciosus</i> (アカネズミ)	163	1	0.6
		<i>Apodemus argenteus</i> (ヒメネズミ)	102	0	0
		<i>Urotrichus talpoides</i> (ヒミズ)	7	0	0
		<i>Crocidura dsinezumi</i> (ジネズミ)	3	0	0
		<i>Microtus montebelli</i> (ハタネズミ)	43	0	0
		<i>Suncus murinus</i> (ジャコウネズミ)	4	0	0
		合計	361	1	0.3

表4 ハバロフスクで捕獲されたげっ歯類のハンタウイルス抗体保有状況

種名(和名)	抗体陽性率(%)	
	PUU ^{a)}	HTN ^{b)}
<i>Clethrionomys rufocanus</i> (タイリクヤチネズミ)	8/36(22.2)	1/36(2.8)
<i>Clethrionomys rutilus</i> (ヒメヤチネズミ)	3/13(23.2)	0/13(0)
<i>Microtus fortis</i> (ヨシハタネズミ)	1/1(100.0)	0/1(0)
<i>Apodemus agrarius</i> (セスジネズミ)	0/4(0)	0/4(0)
<i>Apodemus peninsulae</i> (ハントウアカネズミ)	2/5(13.4)	2/15(13.4)
<i>Rattus norvegicus</i> (ドブネズミ)	0/1(0)	0/1(0)
<i>Micromys minutus</i> (カヤネズミ)	1/1(100.0)	0/1(0)
<i>Tamias sibiricus</i> (シマリス)	1/1(100.0)	0/1(0)
合計	16/72(22.2)	3/72(4.2)

^{a)} プーマラ型を抗原とした場合の抗体陽性率

^{b)} ハンター型を抗原とした場合の抗体陽性率

れつつある。

日本における疫学

わが国では1960年代から1970年代にかけて大阪市の梅田地区の住民の間で流行性のHFRS様疾患が多発し、119名の患者発生のうち、2名が死亡した¹⁸⁾。感染源として住家性のドブネズミが疑われたが、確認される前に流行は自然消滅した。本疾患は回復患者の回顧的検査によって、血清学的にHFRSであることが確認された⁸⁾。また、1970年代から1980年代のはじめにかけて全国の動物実験施設で実験室のラットを介したHFRSの流行が起こり、126名の患者が発生して1名が死亡した⁶⁾。これらの流行はいずれもドブネズミあるいは実験室のラットである*Rattus norvegicus*に起因するソウル型の感染であったと考えられている。現在では上に述べたような流行としての発生をみることはないが、最近行われたヒトを対象にした血清疫学調査で、本ウイルスの感染は日本においても依然として起こっていることが判明した²⁾(表2)。ハンタウイルスの感染は健常者の集団では抗体保有率は0.3%以下の低率である。しかし、ハイリスクグループと考えられる集団では1.0~4.5%の抗

体陽性率であり、明らかに有意差が存在する($p < 0.01$)。日本国内の10以上の港湾地区で、ハンタウイルス抗体陽性のドブネズミが捕獲されていることから²⁾、ドブネズミがわが国におけるヒトのソウル型感染の病原巣動物となっている可能性が考えられる。実際、ハイリスクグループの抗体保有例では中和試験でソウル型のウイルスに対する抗体が確認されている⁵⁾。

野ネズミや小型哺乳類を対象とした疫学調査の成績では(表3)、北海道とその他の地域では明らかにハンタウイルスの分布状況が異なっている。北海道ではタイリクヤチネズミ(*C. rufocanus*)の約10%が抗体を保有しており³⁾、感染ウイルスは遺伝子解析の結果から北欧のヨーロッパヤチネズミ(*C. glareolus*)が媒介して、北欧型のHFRSの原因となっているプーマラ型ウイルスに近縁であることが明らかになった⁴⁾。しかし、本ウイルスがヒトのHFRSを実際に引き起こすかどうかについては現在のところ不明である。一方、北海道以外の地域ではハンタウイルス抗体陽性のネズミはこれまでのところほとんど検出されていない。今後、個体数、調査地を増やし、本州以南のげっ歯類におけるウイルス感染の有無についてさらに詳細に検討する必

要があると思われる。

極東ロシアにおけるハンタウイルスの疫学調査

極東ロシアは毎年200名以上の患者が発生する HFRS の

流行地である²⁰⁾。極東ロシアと北海道は小型哺乳類の動物相が非常に似かよっているにもかかわらず、HFRS の発生はロシアで多発するのに北海道ではまったく報告されない。この発生状況の差がどのような要因によるのかを明らかにするために、ハバロフスクとウラジオストックを中心に極東ロシアで疫学調査を実施している。ハバロフスク近郊でのげっ歯類の疫学調査では、タイリクヤチネズミとミカドネズミで約22%の抗体保有率が認められた(表4)。抗体陽性のタイリクヤチネズミの1例からS 遺伝子が検出され、これを解析したところ日本のタイリクヤチネズミ由来ウイルスと最も近縁であり、ヨーロッパヤチネズミ由来ウイルスとは系統が異なることが明らかになった(図1)。したがって、ハンタウイルスは *Clethrionomys* 属のネズミを宿主としながら、げっ歯類の種分化に応じて進化してきたと推測される。しかし、日本と極東ロシアのウイルスでは遺伝子の一致率が81.4%と比較的低いこと、プーマラ型のウイルスの進化速度が $0.7 \times 10^{-7} \sim 2.2 \times 10^{-6}$ nt/site/year と非常に遅いと報告されていることなどから¹⁷⁾、両者

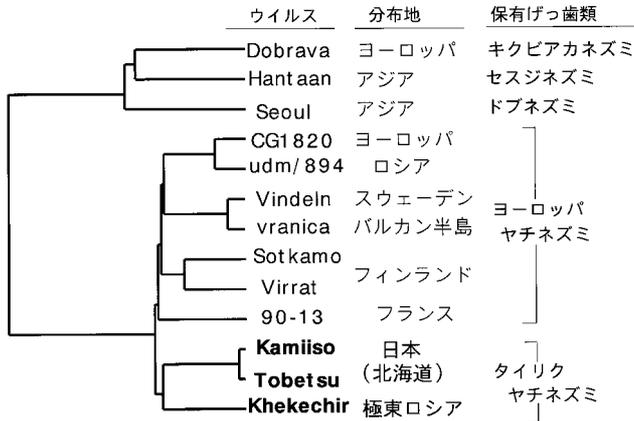


図1 ハンタウイルス S 遺伝子の系統樹解析

表5 ウラジオストックで捕獲されたげっ歯類のハンタウイルス抗体保有状況

種名(和名)	陽性率(%)	
	HTN ^{a)}	PUU
<i>Apodemus peninsulae</i> (ハントウアカネズミ)	4/70(5.7)	0/70(0)
<i>Apodemus agrarius</i> (セスジネズミ)	1/39(2.5)	0/39(0)
<i>Clethrionomys rufocanus</i> (タイリクヤチネズミ)	1/8(12.5)	1/8(12.5)
<i>Microtus fortis</i> (ヨシハタネズミ)	0/3(0)	0/3(0)
<i>Tamias sibiricus</i> (シマリス)	0/2(0)	0/2(0)
合計	6/122(4.9)	1/122(0.8)

^{a)}プーマラ型を抗原とした場合の抗体陽性率

^{b)}ハンター型を抗原とした場合の抗体陽性率

表6 ウラジオストックで検出されたハンタウイルスと他のウイルスとの一致率 (M 遺伝子の2737-2969nt)

	ヌクレオチドの一致率 (%)										
	SL/AP61 ^{a)}	SL/AP63 ^{a)}	PRI/H 1 ^{b)}	PRI/H 2 ^{b)}	AMR/4313 ^{c)}	A 9 ^{d)}	HTN76-118 ^{d)}	FE ^{d)}	DOB/Slo ^{e)}	SR-11 ^{b)}	Sotkamo ^{d)}
SL/AP61	—	99.5	96.1	98.2	94.3	85.7	84.4	82.7	79.3	79.7	60.3
SL/AP63	100	—	92.2	94.3	94.3	85.3	84	83.1	80.1	81.4	60.7
PRI/H 1	100	100	—	96.9	92.2	83.6	83.1	80.6	78.8	79.3	60.3
PRI/H 2	98.7	98.7	98.7	—	94.3	85.3	84	81.4	79.3	78.8	59.4
AMR/4313	98.7	98.7	98.7	97.4	—	85.3	83.6	82.7	78	78.8	59.9
A 9	93.5	93.5	93.5	92.2	92.2	—	86.2	87.5	75.4	81.8	50.6
HTN76118	94.8	94.8	94.8	93.5	93.5	96.1	—	88.7	78.4	76.7	59.9
FE	92.2	92.2	92.2	90.9	90.9	87.5	97.4	—	73.7	78.4	59.9
DOB/Slo	88.3	88.3	88.3	87	87	87	87	84.4	—	75	59.9
SR11	83.1	83.1	83.1	81.8	81.8	81.8	81.8	83.1	80.5	—	56
Sotkamo	53.2	53.2	53.2	51.9	51.9	62.5	51.9	53.2	49.4	61.2	—

アミノ酸の一致率 (%)

^{a)}ウラジオストックのハントウアカネズミから検出されたウイルス

^{b)}ウラジオストックのHFRS患者から検出されたウイルス

^{c)}アムール型のウイルス

^{d)}ハンター型のウイルス

^{e)}極東ロシアで検出されたハンター型のウイルス

^{a)}ドブラバ型のウイルス

^{b)}ソウル型のウイルス

^{c)}プーマラ型のウイルス

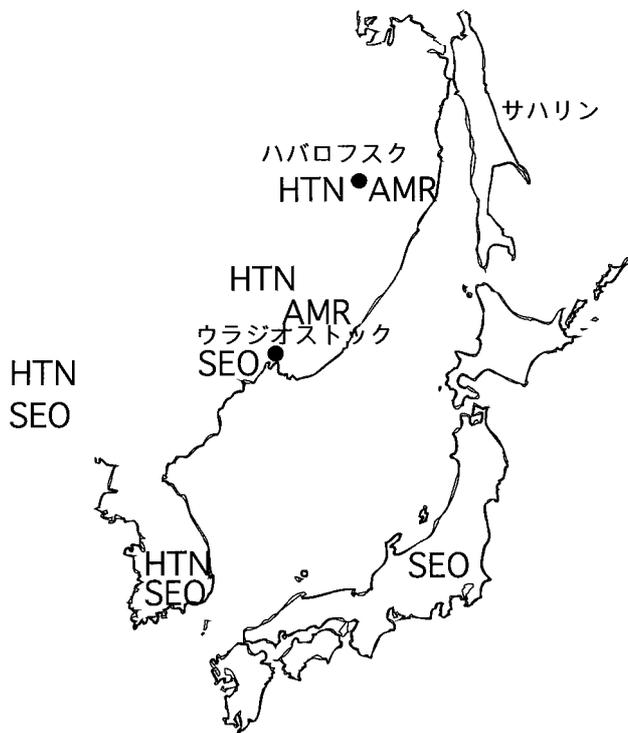


図3 東アジアにおける病原性ハンタウイルスの分布
HTN：ハンターン型，AMR：アムール型，SEO：ソウル型

ことが判明した⁷⁾(表6)。また、ウラジオストックで死亡したHFRS患者2例からもウイルス遺伝子が検出され、これらについても解析を加えたところ、今回ハントウアカネズミから検出されたウイルスと遺伝子がヌクレオチドレベルで92～98%と高い一致率を示した。さらに、系統樹解析では今回検出されたウイルスがアムール型と近縁でしかも同一の系統に属していることが示された(図2)。したがって、ハントウアカネズミは強毒型のアムール型ウイルスを保有する病原巣動物であることが判明した。ハントウアカネズミは極東ロシアをはじめ、中国、韓国、および北海道にも生息していることから、アムール型によるHFRSは東アジアで広く発生している可能性がある。今後、わが国のハントウアカネズミがウイルスを保持しているかどうか早急に明らかにする必要があると思われる。

おわりに

極東ロシアとわが国のハンタウイルス感染の比較疫学的な研究により、両国に生息する同じ種のげっ歯類がともに近縁なウイルスを保有することが明らかになるとともに、極東ロシアで強毒型のアムール型ウイルスの存在が確認された。ハンタウイルスは、げっ歯類の生息域の変化や種の分化に伴ってウイルス型ごとに分布域が決定されると考えられる。わが国ではHPSの発生はなく、またHFRSの感染例も極めて稀であるため、ハンタウイルス感染症は外来

性感染症でウイルス自体が日本に存在しないかのように錯覚しやすい。しかし、北海道の広い範囲でタイリクヤチネズミが本ウイルスに感染しているばかりでなく、日本各地の港湾地区でも陽性ドブネズミが検出される。また、ヒトからもソウル型ウイルスに対する中和抗体が検出されたことから、ハンタウイルス感染がわが国にも存在していることが確認された。さらに、これまで述べたように中国、韓国、および極東ロシアなどの東アジアの広大な地域にはハンターン型やアムール型などの強毒型ウイルスが存在している(図3)。他の危険度の高い新興・再興感染症と同様、HFRSやHPSの発生は本来げっ歯類の生息域に人間が新たに侵入したり、人間の生活環境でげっ歯類が生息数を増したり、あるいは、温暖化などの影響で感染げっ歯類が大繁殖したことが原因と考えられる。したがって、今後、人間の社会活動や自然環境の変化によって、げっ歯類と人との接触の機会が増加すれば、日本においてもハンタウイルス感染症の突発的発生がいつ何時起こっても不思議ではない状況にあると考えられる。ハンタウイルス感染症の早期発見と流行の拡大防止のために、監視体制の強化が不可欠であろう。

謝 辞

本研究は北海道大学大学院獣医学研究科の高島郁夫教授、水谷哲也助手、岩佐真宏博士、Lokuamange Kumari氏、前田顕司氏、北海道大学医学研究科の有川二郎教授、吉松組子助手、橋本信夫北海道大学名誉教授、長崎大学熱帯医学研究所の岩崎琢也教授、国立感染症研究所の倉田毅博士、ハバロフスク抗バネスト研究所のLeonid A. Ivanov博士、およびロシア科学アカデミーシベリア支局疫学微生物学研究所のRaisa Slonova博士のご協力により行われました。心よりお礼申し上げます。げっ歯類の捕獲調査ならびに情報提供にご協力いただいた東京農業大学の土屋公幸教授、鳥根県保健環境科学研究所の福島博博士、富山県衛生研究所の安藤秀二博士、および北海道大学地球環境科学研究所の鈴木仁助教授に深謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金等の支援によって遂行されました。

引用文献

- 1) 有川二郎, 橋本信夫 (1986) : 腎症候性出血熱. ウイルス 36, 223-251.
- 2) Arikawa, J., Yoshimatsu, K., Kariwa, H. (2001) Epidemiology and epizootiology of hantavirus infection in Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 54, 95-102.
- 3) Kariwa, H., Yoshizumi, S., Arikawa, J., Yoshimatsu, K., Takahashi, K., Takashima, I., Hashimoto, N. (1995) Evidence for the existence of Puumala-related virus among Clethrionomys rufocanus in Hokkaido, Japan. Am. J. Trop. Med. Hyg. 53, 222-227.
- 4) Kariwa, H., Yoshimatsu, K., Sawabe, J., Yokota, E.,

- Arikawa, J., Takashima, I., Fukushima, H., Lundkvist, A., Shubin, F. N., Isachkova, L. M., Slonova, R. A., Leonova, G. N., Hashimoto, N. (1999) Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Res.* **59**, 219–228.
- 5) Kariwa, H., Yoshimatsu, K., Araki, K., Chayama, K., Kumada, H., Ogino, M., Ebihara, H., Murphy, M. E., Mizutani, T., Takashima, I., Arikawa, J. (2000) Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol Immunol.* **44**, 357–362.
 - 6) Kawamata J., Yamanouchi, T., Dohmae, K., Miyamoto, H., Takahashi, M., Yamanishi, K., Kurata, T., Lee, H. W. (1987) Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci.* **37**, 431–436.
 - 7) Kumari, L., Kariwa, H., Hayasaka, D., Cui, B. Z., Iwasaki, T., Lokugamage, N., Ivanov, L. I., Volkov, V. I., Demenev, V. A., Slonova, R., Kompanets, G., Kushnaryova, T., Kurata, T., Maeda, K., Araki, K., Mizutani, T., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Takashima, I. (2002) Genetic characterization of hantaviruses carried by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*) in Far East Russia. *Emerg. Infect. Dis.* In press.
 - 8) Lee, H. W., Lee, P. W., Tamura, M., Tamura, T., Okuno, Y. (1979) Etiological relation between Korean hemorrhagic fever and epidemic hemorrhagic fever in Japan. *Biken J.* **22**, 41–45.
 - 9) Lee, H. W., French, G. R., Lee, P. W., Baek, L. J., Tsuchiya, K., Foulke, R. S. (1981) Observations on natural and laboratory infection of rodents with the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **30**, 477–482.
 - 10) Lundkvist, A., Plyusnin, A. (2002) Molecular epidemiology of hantavirus infections. In *The Molecular Epidemiology of Human Viruses*; Leitner, T. ed. Kluwer Academic Publishers. In Press.
 - 11) McCormick, J. B., Sasso, D. R., Palmer, E. L., Kiley, M. P. (1982) Morphological identification of the agent of Korean hemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. *Lancet* **1** (8275), 765–768.
 - 12) Nichol, S. T., Spiropoulou, C. F., Morzunov, S., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Feldmann, H., Sanchez, A., Childs, J., Zaki, S., Peters, C. J. (1993) Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* **262**, 914–917.
 - 13) Peters, C. J., Khan, A. S. (2002) Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.* **34**, 1224–1231.
 - 14) Plyusnin, A., Vapalahti, O., Vaheri, A. (1996) Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J. Gen. Virol.* **77**, 2677–2687.
 - 15) Schmaljohn, C. S., Dalrymple, J. M. (1983) Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of bunyaviridae. *Virology* **131**, 482–491.
 - 16) Schmaljohn, C. S., Hasty, S. E., Harrison, S. A., Dalrymple, J. M. (1983) Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* **148**, 1005–1012.
 - 17) Sironen, T., Vaheri, A., Plyusnin, A. (2001) Molecular evolution of Puumala hantavirus. *J. Virol.* **75**, 11803–11810.
 - 18) Tamura, M. (1964) Occurrence of epidemic hemorrhagic fever in Osaka City: first cases found in Japan with characteristic feature of marked proteinuria. *Biken J.* **7**, 79–94.
 - 19) White, J. D., Shirey, F. G., French, G. R., Huggins, J. W., Brand, O. M., Lee, H. W. (1982) Hantaan virus, aetiological agent of Korean haemorrhagic fever, has Bunyaviridae-like morphology. *Lancet* **1**, 768–771.
 - 20) Yashina, L. N., Patrushev, N. A., Ivanov, L. I., Slonova, R. A., Mishin, V. P., Kompanez, G. G., Zdanovskaya, N. I., Kuzina, I. I., Safronov, P. F., Chizhikov, V. E., Schmaljohn, C., Netesov, S. V. (2000) Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the far east of Russia. *Virus Res.* **70**, 31–44.