

### 3. リフトバレー熱ウイルス

池上 徹郎, 牧野 伸治

テキサス大学医学部微生物免疫部

リフトバレー熱ウイルスはブニヤウイルス科, フレボウイルス属に属するネガティブ鎖 RNA ウィルスである。このウイルスは蚊によって媒介され, 家畜, 人に感染, 疾病を引き起こす。本ウイルスは3つの分節ゲノム (S, M, L) からなり, S 分節はNおよび NSs 遺伝子がそれぞれアンチウイルスセンス鎖, ウィルスセンス鎖にコードされたアンビセンス鎖である。感染するとウイルス蛋白の合成, ウィルス粒子放出とともに, 宿主細胞の蛋白合成が停止する。NSs が宿主 RNA ポリメラーゼIIの転写因子 TFIIF の機能を阻害することによって mRNA の合成を抑制することが宿主蛋白合成の停止の原因であると思われる。本ウイルスの Reverse genetics system の確立はウイルスの病原性, ウィルスの複製及びウイルスと細胞の相互作用の解析のみならず, 今後のワクチン開発にも重要であると考えられる。

#### はじめに

リフトバレー熱ウイルス (RVFV) は1930年にケニアのナイバシャ湖のほとりの農場の羊より初めて分離同定され<sup>9)</sup>, 1900年初めの多くの流行性疾患が RVFV によるものであることが続いて確認された<sup>32)</sup>。その後, ケニア, 南アフリカ, ナミビア, ジンバブエ, ザンビア, モザンビークなどで大きなリフトバレー熱の流行が起こり<sup>32)</sup>, 特に1977-78年には約2万人が感染, 約600人が死亡した<sup>21)</sup>。RVFV はモーリタニア<sup>10)</sup>, マダガスカル<sup>22)</sup>, ケニア<sup>37)</sup> でヒトの間で致死的な流行を繰り返し, 2000年にはアラビア半島のイエメン<sup>7)</sup>, サウジアラビア<sup>2, 8)</sup> でも流行がみられた (表1)。RVFV は現在アフリカ大陸 (エジプトおよびサハラ砂漠以南の各国) およびアラビア半島に分布している。

RVFV は蚊を媒介して羊, 牛, バッファロー, ラクダなどに感染し, 発熱, 肝炎, 流産などを引き起こし, 成羊, 成牛では致死率は10-30%に至る<sup>2, 32)</sup>。仔羊, 仔牛ではより

表 1

RVF の主な流行国	主な流行年
<Eastern Africa>	
Egypt	1977-8, 1993
Sudan	1973, 1976
Kenya	1912, 1930, 1951, 1968, 1978-9, 1997-8
Somalia	1979, 1997-8
Tanzania	1978-9, 1997-8
<Western Africa>	
Mauritania	1987
<Central Africa>	
Central African Republic	1969
Nigeria	1967
<Southern Africa>	
South Africa	1951, 1953, 1956, 1969, 1974-6, 1999
Rhodesia	1957, 1970, 1978
Zambia	1973-4, 1978
Zimbabwe	1957-8, 1969-70, 1978
Namibia	1955, 1974
Mozambique	1969, 1976
Madagascar	1990-1
<Arabian Peninsula>	
Saudi Arabia	2000
Yemen	2000

Uganda, Ethiopia, Burkina Faso, Cameroon, Mali, Chad, Gabon, Lesotho, Zaire, Angola, Malawi, Botswana, Senegal においても RVFV が存在することが報告されている。

#### 連絡先

University of Texas Medical Branch  
4.142E Medical Research Building, 301 University Blvd.,  
Galveston, Texas 77555-1019, U.S.A.  
TEL : 409-772-2323  
FAX : 409-772-5065  
E-mail : shmakino@utmb.edu

感受性が高く、感染すると100%近くが死亡する<sup>32)</sup>。より軽度の症例では結膜充血、鼻汁排泄、疲労、乳量減少などが観察される。各種実験動物及び家畜の RVFV に対する感受性、病理発生については総説<sup>32)</sup> に詳しく記述されている。ヒトでは 3-6 日の潜伏期の後、発熱、疲労、頭痛、関節痛などのインフルエンザ様症状を示す<sup>12, 24, 31, 32)</sup>。症状は数日続き、完治には数週間を要する。発熱から数日で約 0.5-1 % の患者が黄疸、播種性血管内凝固などの出血熱様症状を示し、脳炎や網膜症に至ることもある<sup>1, 32)</sup>。

流行地ではウイルスを媒介する蚊を特定するために多数の蚊よりウイルス分離が行われ、Aedes 属の subgenera Aedimorphus および Neomelaniconion が流行時のウイルス媒介と関連していると考えられるようになった<sup>11, 36)</sup>。また、Linthicum らはリフトバレー熱が流行していない時期に dambo とよばれるケニヤの水たまりから蚊の幼虫、蛹を収集し、実験室で育成させた蚊よりウイルス分離を試みたところ、Neomelaniconion に属する A. Lineatpennis より RVFV の分離に成功した<sup>16)</sup>。この実験により RVFV が蚊の間で経卵感染を引き起こしている事がわかった。しかし、subgenera Aedimorphus および Neomelaniconion の蚊はめったに人を刺さないといわれており、人と家畜の間でのウイルス増幅にはその他のAdes属、Anopheles属、Culex属の蚊が関係していると考えられている<sup>11, 24, 36)</sup>。

環境の変化に伴い水たまりが増加し、蚊の異常発生を招くことがある。エジプトにおいて、運河建設工事に伴って水たまりが増え、ナイル川デルタ地域の蚊が増殖したことがリフトバレー熱の流行を引き起こした一つの要因として考えられている<sup>20)</sup>。1987年のモーリタニアでのリフトバレー

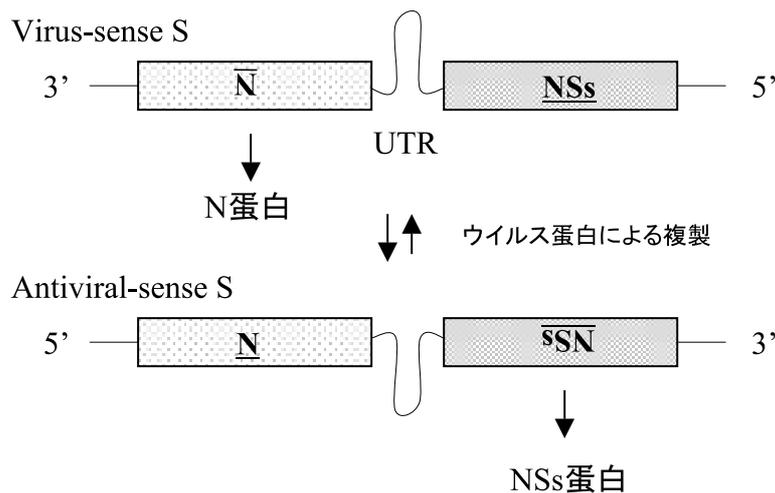
熱流行時にもセネガル川でのダム建設の結果、多雨の後に土手に水があふれ、蚊の増殖を招いていた<sup>10)</sup>。エルニーニョ現象の結果降水量が増えて洪水を引き起こし、蚊を増殖させることも知られている<sup>15)</sup>。このような洪水による蚊の増殖は今後のリフトバレー熱流行の引き金になりうると思われる。

羊や牛を対象にした RVFV ワクチンを用いた予防対策は、流行が非常に不定期的であること、副作用の少ない持続力のあるワクチンが開発されていないことなどから未だに確立されていない。これまで弱毒 Smithburn 株ワクチンが唯一利用可能であったが、新生仔に奇形を起こすことが欠点である<sup>27, 32)</sup>。また、まだ野外での臨床実験はなされていないが、エジプトでの流行時に発熱患者から分離された ZH548 株を変異原とともに12回継代した MP12 ワクチン<sup>6)</sup>、NSs 遺伝子の約70%が欠如した Clone13 株<sup>23)</sup>などが新しい生ワクチンの候補として研究されている。ホルマリン不活化 Entebbe 株ワクチンは唯一、人に対して使用されているワクチンであるが、3回の免疫が必要なことから野外の動物の免疫には向いていない<sup>14, 25, 27)</sup>。

RVFV は実験室で空気感染することが知られており、高度安全実験室のなかった時代にはしばしば感染事故を引き起こした<sup>12, 33, 35)</sup>。アメリカでは RVFV は CDC によって BSL3 病原体に指定されているとともに Select Agent として扱われており、ウイルスの国内への拡散が厳しく管理されている。

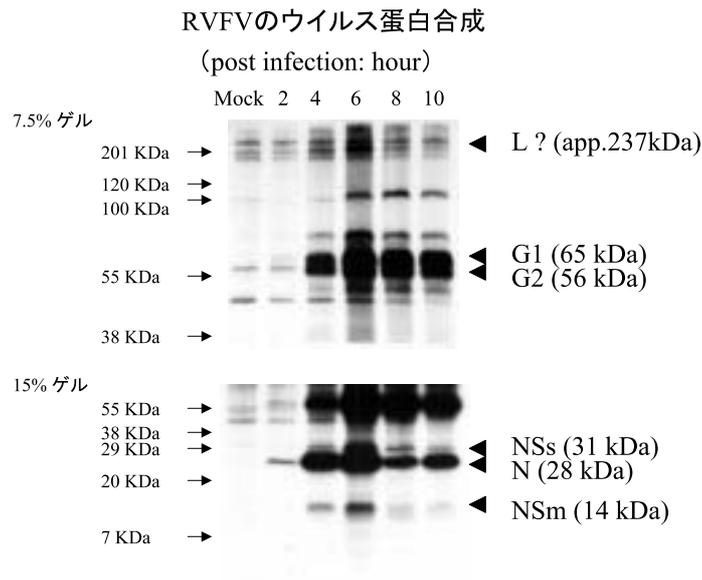
**RVFV の特徴**

RVFV はブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類され



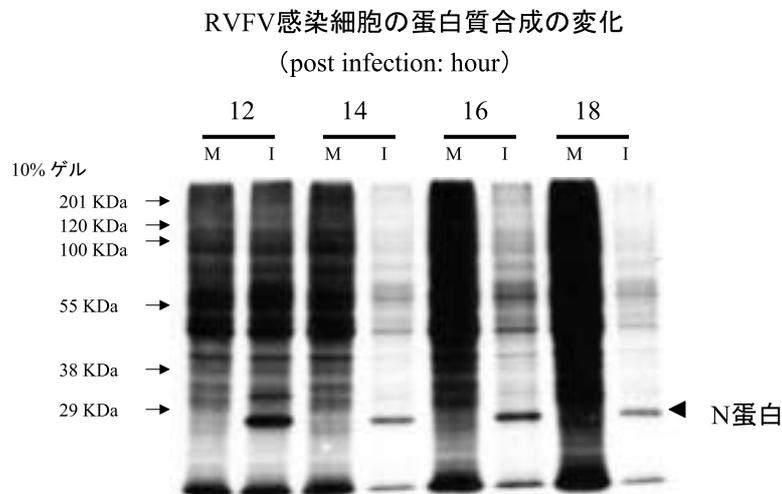
**図 1 RVFV S 分節 (アンピセンス鎖) の構造**

アンチウイルスセンス (ポジティブ鎖) およびウイルスセンス (ネガティブ鎖) の 5' 半分をそれぞれ N 蛋白, NSs 蛋白がコードしている。粒子中のウイルスセンスゲノムは感染後 N mRNA を転写し N 蛋白の翻訳を行った後、新しく作られた蛋白を用いて複製を始めると考えられる



**図 2 RVFV の細胞内でのウイルス蛋白合成**

BHK-21 細胞に RVFV-MP12 株を m.o.i.=5 で感染させ、細胞回収前に30分間、 $[^{35}\text{S}]$ -メチオニンによるラベルを行った。細胞溶解後、抗 RVFV マウスポリクローナル抗体にて免疫沈降後、SDS ゲルで泳動し、オートラジオグラフィーを行った。N 蛋白は感染後 1-2 時間で、NSs 蛋白、NSm、G1、G2 蛋白は感染後 3-4 時間より確認された。L 蛋白は非特異的なバンドの存在により確認できなかった。



**図 3 RVFV 感染細胞の蛋白質合成の変化**

BHK-21 細胞に RVFV-MP12 株を m.o.i.=30 で感染させ、細胞回収前に30分間、 $[^{35}\text{S}]$ -メチオニンによるラベルを行った。非感染細胞 (M)、感染細胞 (I)。感染後13時間より宿主細胞の蛋白質合成 ( $[^{35}\text{S}]$ -メチオニンの取り込み) の低下がみられた。ウイルスの N 蛋白の合成は停止していなかった。

ている<sup>30)</sup>。RVFV は直径約 90-110 nm<sup>34)</sup> のエンベロープをもつウイルスで、3 本分節のマイナス鎖 RNA (大きい方から L, M, S 分節) を含んでおり、L, M 分節はそれぞれ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (L 蛋白)、エンベロープ蛋白 (NSm, 78kDa 蛋白、G1, G2) をコードしている。S 分節は核蛋白 (N 蛋白)、NSs 蛋白をそれぞれアンチウイ

ルスセンス鎖、ウイルスセンス鎖の 5' 端にコードしている (アンピセンス鎖) (図 1)。各分節は末端 8 塩基が完全に相補的であり、おそらく末端が二重鎖となったパンハンドル様の構造をとり、ウイルスの転写、複製のプロモーターとして働いていると考えられている。

ウイルス粒子は核蛋白で包まれた S, M, L 分節と L 蛋

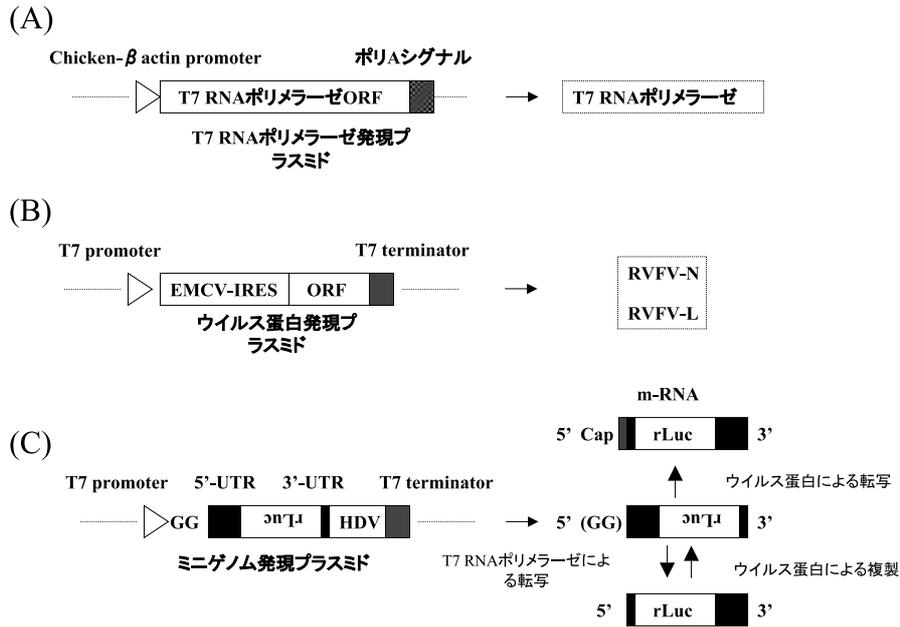


図 4 RVFVのミニゲノム系の作製

(A) : T7 RNA ポリメラーゼ発現プラスミドの構造. Chicken-β actin promoterの下流に T7 RNA ポリメラーゼの ORF を挿入してある. (B) : ウイルス蛋白発現プラスミドの構造. T7 promoter の下流に脳心筋炎ウイルス (EMCV) の Internal Ribosome Entry Site (IRES) を配置し, 各ウイルス蛋白 (N 蛋白, L 蛋白) の ORF をその下流に挿入した. IRES によって転写物は Cap 非依存的に蛋白質に翻訳される. (C) : ミニゲノム発現プラスミドの構造. T7 promoter (最後の GGG は 1 つまで削ることができるが今回は 2 つとした) の下流に RVFV の M 分節の ORF をウミシイタケルシフェラーゼ (rLuc: Renilla luciferase) の ORF に置換したものを挿入した. ミニゲノムRNAがT7 RNAポリメラーゼによって発現すると, RVFV の N蛋白, L 蛋白が存在する時だけミニゲノムの複製, 転写が起こる.

白を含んでおり, 細胞に感染すると各分節 (ウイルスセンス) より N, G, L-mRNA が転写される (一次転写). 転写時には宿主の mRNA が 5' 端より 10-20塩基のところまで切断されウイルス mRNA のプライマーとして用いられる (cap snatching 機構). 次に, 新しく合成されたN蛋白, L蛋白が新たなウイルス RNA 複製酵素として作用し, S, M, L分節が複製によって増幅すると考えられている. 複製したウイルスゲノムから, さらに mRNA が転写され (二次転写), 各種蛋白質の合成, ウイルスゲノムのさらなる複製が行われる.

ウイルスの生活環の概要を理解するために, 我々は RVFV MP12 ワクチン株を用いて感染実験を行った. [<sup>35</sup>S]-メチオニンを用いて感染 BHK 細胞を, 各時間において 30 分間ラベルした後に細胞を回収し, 抗 RVFV 特異抗体で免疫沈降法を行ったところ, 感染後約 6 時間でウイルス蛋白が最も盛んであることがわかった (図 2). また, 同条件下では感染後 10 時間以内に感染性ウイルス粒子を放出がみられた.

一方, ラベルされた細胞溶解液を調べると感染後 12-14 時間で宿主細胞の蛋白質合成が停止していることがわかった (図 3). このような宿主細胞の蛋白質合成の停止はおそら

く NSs 蛋白が関与しているものと考えられる. RVFV の NSs 蛋白はこれまでインターフェロン α / β のアンタゴニストであるといわれてきたが<sup>24)</sup>, 最近の報告で, NSs 蛋白は細胞の RNA ポリメラーゼ II の転写因子である TFIIH に結合することが示された<sup>19)</sup>. 真核細胞の RNA ポリメラーゼ II には 5 つの基本転写因子 (TFII-A, B, D, E, F, H) があり, これらは RNA ポリメラーゼ II がプロモーターと結合して転写を開始するのに必須である. TFIIH は 5 つのサブユニット (XPB, p62, p52, p44, p34) をもつリング様構造, 3 つのサブユニット (cdk7, cyclinH, MAT1) より成る CAK 複合体, および XPD より構成される複合体である. NSs 蛋白は p44 と結合し TFIIH の形成を妨げる結果, 宿主細胞の RNA 合成を抑制するものと思われる (宿主細胞 RNA 合成は感染後 8 時間より減少を始める). 同じブニヤウイルス科に属するブニヤンベラウイルス (BUNV)<sup>26)</sup>, ラクロスウイルス (LACV)<sup>18)</sup> も同様に宿主細胞の蛋白質合成を停止させ, BUNV では NSs 蛋白が関与することがわかっている.

RVFV の Reverse genetics system

多くのウイルスにおいて, Reverse genetics system を

用いて、変異を任意の部位に導入したウイルスを作製することが可能になっている。ネガティブ鎖RNAウイルスでは、T7 RNA プロモーターもしくはRNAポリメラーゼIプロモーターなどの下流にウイルスゲノムをクロニングしたプラスミドと各種ウイルス蛋白を発現させるプラスミドを細胞に導入し、発現させたウイルス蛋白により構成されたウイルスのRNAポリメラーゼによって、細胞内でT7 RNAポリメラーゼもしくはRNAポリメラーゼI依存的に生成したウイルスゲノムRNAから転写、ウイルス複製が引き起こされ、その結果合成された感染性粒子を回収するという方法論がとられる。ブニヤウイルス科の中ではBUNVのみで、プラスミドより感染性ウイルスの回収が報告されている<sup>5)</sup>。一方、ウイルス蛋白のORFをグリーン・フルオレセント蛋白やクロラムフェニコール・アセチルトランスフェラーゼ、ルシフェラーゼなどのORFと置換したミニゲノムを用いた実験系は多くのブニヤウイルスで開発されており、ウイルスの転写、複製に関するシグナルやゲノムの粒子への取り込み条件の解析などに使われている。

RVFVでは1995年にLopezらによってin vitroで転写したミニゲノムRNAを細胞内に導入し、N蛋白を発現するプラスミドとL蛋白を発現する組み換えワクチニアウイルスを用いてウイルスゲノムを転写、複製させることに成功した<sup>17)</sup>。また、同様の系を用いて、ウイルスゲノムの3'末端の塩基配列(5'-... (G/A)NNNNCUUUGUGU-3')が転写に必要なシグナルであることが証明された<sup>28)</sup>。我々は最近、T7 RNAポリメラーゼを発現するプラスミド(図4A)、N蛋白、L蛋白を発現するプラスミド(図4B)とミニゲノムRNA(ルシフェラーゼ)を発現するプラスミド(図4C)を同時に293T細胞に導入して、ウイルスのNおよびL蛋白によってミニゲノムRNAが転写、複製することを確認した<sup>13)</sup>。興味深いことに、さらにNSs蛋白を発現するプラスミドを導入することによって、複製および転写が促進することがわかった<sup>13)</sup>。その機序については不明であるが、将来RVFVの感染性ウイルスを作製するために重要な性質であると思われる。

#### おわりに

これまでの研究から、RVFVの分子学的特徴、病理学的特徴、そしてリフトバレー熱の流行を引き起こす要因などが明らかになりつつある。一方、他のRNAウイルスに比べて未だに解明されていない事柄も多い。RVFVの出現が不定期的であることや、RVFVを用いたバイオテロ(ヒト、家畜)の可能性<sup>3)</sup>があることから、効果的なワクチンを用いた予防法の開発は重要である。RVFVのReverse genetics systemを確立し、そのsystemを用いて様々な変異株を作出し、ウイルスの病原性に関与するゲノム領域を同定することが今後のワクチン開発の第一歩になるであろう。

#### 謝 辞

本稿の内容はテキサス大学ガルベトン校のC.J. Peters博士との共同研究で行われました。抗RVFV抗体を分与していただいた同校のR.B. Tesh博士およびT7 RNAポリメラーゼ発現プラスミド(pCT7pol)を分与していただいたSt. Jude Children's Research HospitalのT. Takimoto博士に感謝致します。また、このような執筆の機会を与えて下さった国立感染症研究所の佐多徹太郎博士並びに本誌編集委員の方々に感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Alraihi AA, Al-Semari A, Al-Watban J. : Rift Valley fever encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.* 10. 554-555, 2004.
- 2) Balkhy HH, Memish ZA. : Rift Valley fever: an uninvited zoonosis in the Arabian peninsula. *Int. J. Antimicrob. Agent* 21. 153-157, 2003.
- 3) Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, Ksiazek T, Johnson KM, Meyerhoff A, O'Toole T, Ascher MS, Bartlett J, Breman JG, Eitzen EM Jr, Hamburg M, Hauser J, Henderson DA, Johnson RT, Kwik G, Layton M, Lillibridge S, Nabel GJ, Osterholm MT, Perl TM, Russel P, Tonat K. : Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *Medical and public health management.* *JAMA* 287. 2391-2405, 2002.
- 4) Bouloy M, Janzen C, Vialat P, Khun H, Pavlovic J, Huerre M, Haller O. : Genetic evidence for an interferon-antagonistic function of Rift valley fever virus non-structural protein NSs. *J. Virol.* 75:1371-1377, 2001.
- 5) Bridgen A, Elliott RM. : Rescue of a segmented negative-strand RNA virus entirely from cloned complementary DNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:15400-15404, 1996.
- 6) Caplen H, Peters CJ, Bishop DHL. : Mutagen-directed attenuation of Rift Valley fever virus as a method for vaccine development. *J. Gen. Virol.* 66. 2271-2277, 1985.
- 7) Centers for Disease Controls and Preventions. : Outbreak of Rift Valley fever, Yemen, August-October, 2000. *MMWR.* 49. 1065-1066, 2000.
- 8) Centers for Disease Controls and Preventions. : Update: outbreak of Rift Valley fever, Saudi Arabia, August-November, 2000. *MMWR.* 49. 982-985, 2000.
- 9) Daubney R, Hudson JR, Garnham PC. : Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: An undescribed virus disease of sheep cattle and man from East Africa. *J. Path. Bact.* 34. 545-579, 1931.
- 10) Digoutte JP, Peters CJ. : General aspects of the 1987 Rift Valley fever epidemic in Mauritania. *Res. Virol.* 140. 27-30, 1989.
- 11) Fontenille D, Traore-Lamizana M, Diallo M, Thonnon J, Digoutte JP, Zeller HG. : New vectors of Rift Valley fever in west Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 4. 289-293, 1998.
- 12) Francis T, Magill TP. : A report of three cases of labo-

- ratory infection and the experimental transmission of the disease to ferrets. *J. Exp. Med.* 62. 433-448, 1935.
- 13) Ikegami T, Peters CJ, Makino S. : Rift Valley fever nonstructural protein NSs promotes viral replication and transcription in a minigenome system. Submitted for publication.
  - 14) Kark JD, Aynor Y, Peters CJ. : A Rift Valley fever vaccine trial. I. Side effects and serologic response over a six-month follow-up. *Am. J. Epidemiol.* 116. 808-820, 1982.
  - 15) Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Kelley PW, Myers MF, Peters CJ. : Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science* 285. 397-400, 1999.
  - 16) Linthicum K, Davies FG, Kairo A. : Rift Valley fever virus (family Bunyaviridae, genus Phlebovirus) . Isolation from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya. *J. Hyg.* 95. 197-209, 1985.
  - 17) Lopez N, Muller R, Prehaud C, Bouloy M. : The L protein of Rift Valley fever virus can rescue viral ribonucleoproteins and transcribe synthetic genome-like RNA molecules. *J Virol.* 69:3972-3979, 1995.
  - 18) Madoff DH, Lenard J. : A membrane glycoprotein that accumulates intracellularly: cellular processing of the large glycoprotein of La Crosse virus. *Cell.* 28. 821-829, 1982.
  - 19) May NL, Dubaele S, De Santis LP, Billecocq A, Bouloy M, Egly J-M. : TFIIF Transcription factor, a target for the Rift Valley haemorrhagic fever virus. *Cell.* 116: 541-550, 2004.
  - 20) Meegan JM. : The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 2. Ecological and entomological studies. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73. 624-629, 1979.
  - 21) Meegan JM. : The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 3. Epidemic Rift Valley fever in Egypt: observation of the spectrum of human illness. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73. 630-633, 1979.
  - 22) Morvan J, Rollin PE, Laventure S, Rakotoarivony I, Roux J. : Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res. Virol.* 143. 407-415, 1992.
  - 23) Muller R, Saluzzo J-F, Lopez N, Dreier T, Turell M, Smith J, Bouloy M. : Characterization of clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift valley fever virus, which is altered in the small segment. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 53: 405-411, 1995.
  - 24) Nichol ST. : Bunyaviruses pp1603-1633. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE. (Eds.), *Fields of Virology*, fourth ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
  - 25) Niklasson B, Peters CJ, Bengtsson E, Norrby E. : Rift Valley fever virus vaccine trial: study of neutralizing antibody response in humans. *Vaccine.* 3. 123-127, 1985.
  - 26) Pennington TH, Pringle CR, McCrae MA. : Bunyamwera virus-induced polypeptide synthesis. *J. Virol.* 24. 397-400, 1977.
  - 27) Peters CJ. : Emergence of Rift Valley fever pp253-264. In Saluzzo JF, Dodet B, (eds.), *Factors in the Emergence of Arbovirus Diseases*, Elsevier, Paris, 1997.
  - 28) Prehaud C, Lopez N, Blok MJ, Obry V, Bouloy M. : Analysis of the 3' terminal sequence recognized by the Rift Valley fever virus transcription complex in its ambisense S segment. *Virology.* 227:189-97, 1997.
  - 29) Saluzzo JF, Smith JF. : Use of reassortant viruses to map attenuating and temperature-sensitive mutations of the Rift Valley fever virus MP-12 vaccine. *Vaccine* 8. 369-375, 1990.
  - 30) Schmaljohn CS, Hooper JW. : Bunyaviridae: the viruses and their replication. pp1581-1602. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE. (Eds.), *Fields of Virology*, fourth ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
  - 31) Schwentker FF, Rivers TM. : Rift Valley fever in man. *J. Exp. Med.* 59. 305-313, 1933.
  - 32) Shimshony A, Barzilai R. : Rift Valley fever. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 27. 347-425, 1983.
  - 33) Smithburn KC, Mahaffy AF, Haddow AJ, Kitchen SF, Smith JF. : Rift Valley fever: Accidental infections among laboratory workers. *J. Immunol.* 62. 213-227, 1949.
  - 34) Smith JF, Pifat D. : Morphogenesis of sandfly fever viruses (Bunyaviridae family). *Virology.* 121. 61-81, 1982.
  - 35) U.S. Department of Health and Human Services. : Arboviruses and Related Zoonotic Viruses. pp183-199. In Richmond JY, McKinney RW. (Eds.), *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, fourth ed., U.S. government printing office, Washington, 1999.
  - 36) Wilson M. : Rift Valley fever virus ecology and the epidemiology of disease emergence. *Annals. New York Academy of Sciences.* 740. 164-180, 1994.
  - 37) Woods CW, Karpati AM, Grein T, McCarthy N, Gaturuku P, Muchiri E, Dunster L, Henderson A, Khan AS, Swanpoel R, Bonmarin I, Martin L, Mann P, Smoak BL, Ryan M, Ksiazek TG, Arthur RR, Ndikuyeze A, Agata NN, Peters CJ, the World Health Organization hemorrhagic fever task force. : An outbreak of Rift Valley fever in northern Kenya, 1997-98. *Emerg. Inf. Dis.* 8. 138-144, 2002.

# Rift Valley fever virus

**Tetsuro Ikegami, Shinji Makino**

Department of Microbiology and Immunology,  
University of Texas Medical Branch

4.142E Medical Research Building, 301 University Blvd., Galveston, Texas 77555-1019, U.S.A.

E-mail : shmakino@utmb.edu

Rift Valley fever virus (RVFV) causes massive mosquito-borne epidemics among humans and decimates ruminants in which the mortality rate is about 1% and 10-30%, respectively. Morbidity in RVFV-infected humans is high largely due to the effects of hemorrhagic fever and encephalitis. This virus is native to sub-Saharan Africa; yet if this virus is introduced into the environment, virus transmission appears to occur whenever sheep and cattle are present with abundant mosquito populations. RVFV is a negative-strand RNA virus which belongs to the family Bunyaviridae, genus Phlebovirus, and contains tripartite-segmented genomes (S, M, and L). S-segment is the ambisense genome, where N and NSs genes are coded in an antiviral-sense and viral sense S-segment, respectively. The inhibition of host mRNA synthesis, which is induced by the binding of NSs protein to RNA polymerase II transcription factor TFIID, is the primary reason for the host-protein shut-off in RVFV-infected cells. Development of a RVFV reverse genetics system, which has not been accomplished yet, is important for the study of viral replication mechanisms, host virus interaction, viral pathogenicity as well as vaccine evaluation and development.

