

7. ブニヤウイルスとその生態

吉松 組子, 有川 二郎

北海道大学大学院医学研究科微生物学講座病原微生物学分野

ブニヤウイルスは、ブニヤウイルス科オルソブニヤウイルス属、ハンタウイルス属、ナイロウイルス属、フレボウイルス属およびトスポウイルス属に分類されるウイルスの総称である。植物に病原性を有するトスポウイルス属以外は、脊椎動物に感染し、人や動物に重篤な疾患を引き起こす。いずれも、医学・獣医学・農学領域で重要な疾病であり、その多くが人獣共通感染症である (図1)。ハンタウイルス属以外は、節足動物をベクターとするアルボウイルスであるが、自然界における感染環には属間で相違がある。近年、ハンタウイルスの自然宿主としてげっ歯目以外にトガリネズミ目の動物が重要な役割を担っていることが明らかになった。また、フレボウイルス属のウイルスを原因とし、血小板減少と発熱を特徴とする重篤な疾患が中国で新たに出現し^{1,2)}、その後、米国でも存在が確認され新興感染症として注目されている。

はじめに

ブニヤウイルスは、3分節のマイナス鎖RNAを保有し、4種の構造蛋白をもち、細胞質内で増殖するという共通の性質をもつ一群のウイルスの総称である。人や脊椎動物を宿主とする4属と植物を宿主とする1属の、合わせて5属よりなる、95種のウイルス種 (virus species) と登録されているウイルス株を合わせると300以上になる最大のウイルス科である^{3,4)}。表1に示すようなウイルス学的共通性から、ブニヤウイルスは、共通の祖先ウイルスから分化して来たと考えられるが、それぞれの属間ではウイルスの生物学的性状、複製機構また自然界での生態には大きな相違が認められる。このため、これら近縁のウイルス間での性状の相違をウイルス学的に比較・研究することは、ウイルスの進化と適応のメカニズムを解析する上で興味深い。し

かし、リバーシジェネティクス法の開発は、オルソブニヤウイルス (orthobunyavirus) 属⁵⁾ とフレボウイルス (phlebovirus) 属のウイルス⁶⁾ でのみ報告があり、ウイルス学的解析手法の現状はウイルス属によって大きく異なっている。一方、これまで、ハンタウイルスは、げっ歯類由来のウイルスで、げっ歯類と共進化してきたと考えられて来た^{7,8)}。しかしながら近年になって、げっ歯目とは分類上、目 (order) の段階で異なる、トガリネズミ目 (Soricomorpha, 元の食虫類) のトガリネズミ科やモグラ科に分類される多くの動物に多種類のハンタウイルスが存在していることが明らかになった。このため、ハンタウイルスはトガリネズミ目由来である可能性も示され、ハンタウイルスの生態が大きく見直されようとしている⁹⁾。また、2010年、血小板減少と発熱を特徴とする疾患 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) が中国で報告され、新種のフレボウイルス属に分類されるウイルスが分離された^{1,10)}。同様のウイルスによる疾患が米国にも存在していたことが2012年になって明らかにされ、新興感染症として注目されている¹¹⁾。

本稿では、ブニヤウイルスの各属の特徴について概説したあと、近年のトガリネズミ目由来ハンタウイルスの生態学的な発見と、新興感染症であるSFTSとそのウイルスについての最近の知見をもとに、ブニヤウイルスの生態の多様性について紹介したい。

ブニヤウイルス科の分類

ブニヤウイルス科のウイルスは、RNA分節の大きさ、

連絡先

〒060-8638

北海道札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科微生物学講座病原微生物学分野

TEL: 011-706-6905

FAX: 011-706-6906

E-mail: j_arika@med.hokudai.ac.jp

yosimatu@med.hokudai.ac.jp

表1 プニヤウイルス科に属するウイルスの共通性

1. 球形 (直径 80-120 nm)
2. エンベロープに糖タンパクのスパイク (Gn と Gc) を保有
3. ピリオン内部には、ゲノム RNA、核タンパク質 (N) および RNA ポリメラーゼ (L タンパク質) を保有
4. ゲノムはマイナス一本鎖 RNA で三本の分節 S,M,L に分かれる
5. 各分節の両端の十数塩基が互いに相補的に結合し、パンハンドルと呼ばれる環状構造を形成
6. 複製は細胞室内で行われる
7. ピリオンはゴルジ体内に出芽して形成される
8. 近縁ウイルスが細胞に重感染すると遺伝子の再集合 (リアソートメント) が起きる

表2 人, 動物, 植物に疾患を引き起こすプニヤウイルス科のウイルス

属 (ウイルス種数)	主なウイルス種	ヒト疾患	自然宿主	ベクター	流行地域
オルソプニヤウイルス (48)	ラクロスウイルス	脳炎	げっ歯類	カ (吸血)	北米
	プニヤムウェラウイルス	熱性疾患	げっ歯類	カ (吸血)	アフリカ・北・南米
	アカバネウイルス	ウシ・ヒツジ胎児の奇形	反芻獣	カ (吸血)	東アジア, 中近東, アフリカ, 南米
ハンタウイルス (23)	ハンターウイルス	腎症候性出血熱	げっ歯類	なし	ユーラシア大陸全域
	プーマラウイルス				
	シンノンブレウイルス	ハンタウイルス肺症候群			北米
	アンデスウイルス				南米
ナイロウイルス (7)	クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	出血熱	ウシ・草食動物, 鳥	マダニ (吸血)	アフリカ・中央アジア
フレボウイルス (9)	リフトバレー熱ウイルス	出血熱・脳炎	家畜・げっ歯類	カ (吸血)	東・南・中央アフリカ, 地中海地域・中央アジア, インド, 中南米
	サンドフライフィーバーウイルス	熱性疾患	不明	スナバエ (吸血)	
トスポウイルス (8)	トマト黄化萎縮ウイルス	感染性なし	植物・農作物	アザミウマ	全世界

構造蛋白の大きさ, およびウイルス RNA の 3' と 5' 末端の 8 から 11 塩基の相同性をもとに, オルソプニヤウイルス属, ハンタウイルス属, ナイロウイルス属, フレボウイルス属 およびトスポウイルス属の 5 属に分類される。さらに, それぞれの属に分類されるウイルスは, 抗原性, 遺伝子の相同性, 生態学的相違などによってウイルス種 (virus species) に分類されている (<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>)¹²⁾。各属には, 表 2 に示す様に多数のウイルス種が登録されている。しかし, 十分な解析がされないまま, 経過的に分類されているものもある。一方, 歴史的に, 抗原性をもとにする分類も行われている。オルソプニヤウイルス属では補体結合試験 (CF), 中和試験 (NT), 赤血球凝集阻止試験 (HI) の成績をもとに 18 の血清型 (serogroup) が構成され, 各血清型のウイルスはさらに, “viruses”, “types”, “subtypes”, “varieties” と分類されてきた。また, フレボウイルス属では “antigenic complex” という分類も用いられている。このため, 各属に分類されるウイルスを “species” ではなく, “group” という用語で分類する方式もある⁴⁾。このような分類の複

雑性は, 多数の多様なウイルスが野生動物を中心に世界的に分布し, 長年にわたり血清学的に分類されて来たという本科のウイルスの特徴を反映していると思われる。今後, 遺伝的解析成績の蓄積と共に, 分類が整理されていくと思われる。

プニヤウイルスによって引き起こされる疾患

表 2 に人, 動物, 植物に疾患を引き起こすプニヤウイルス科のウイルスをまとめて示した。前述したように, トスポウイルス属が植物に病原性を示すがその他は全て人, 野生動物または家畜に感染し, 重篤な疾患を引き起こす場合がある。また, ハンタウイルス属以外は, いずれも節足動物をベクターとするアルボウイルスである。ウイルス種毎に, 媒介節足動物の種類が異なる。しかし, オルソプニヤウイルス属のラクロスウイルス¹³⁾, フレボウイルス属のフレボウイルスおよびリフトバレー熱ウイルス¹⁴⁾, ナイロウイルス属のクリミア・コンゴ出血熱ウイルス¹⁵⁾ では, それぞれ, 蚊やダニがベクターとなり, さらに経卵巣感染 (transovarial transmission) が成立することが報告されて

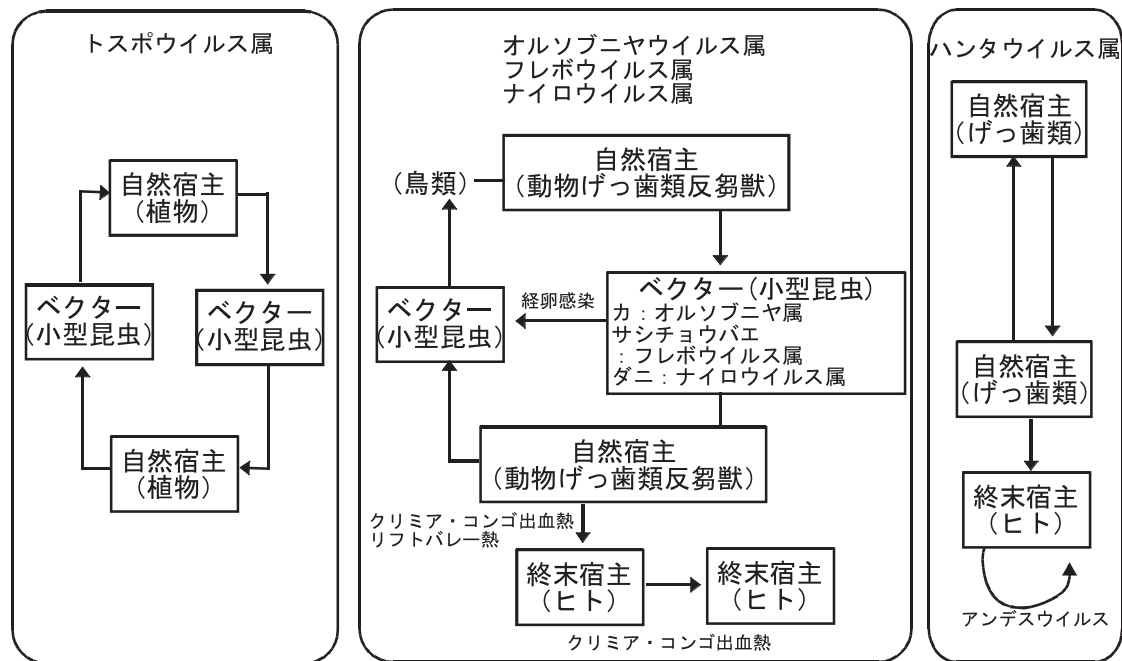


図1 ブニヤウイルスの感染環

いる (図1)。すなわち、ブニヤウイルスは、持続感染している脊椎動物等の自然宿主を必ずしも必要とせずに、ベクター自身を宿主として自然界で存続することができる。しかし、ウイルスの存続における脊椎動物自然宿主の役割については不明な点が多く残されている。一方、ハンタウイルスでは、これまで、節足動物をベクターとする報告はなく、持続感染しているげっ歯類等から排泄される糞尿や唾液を介した飛沫感染によって感染が伝播し、自然宿主動物集団でウイルスが維持されていると考えられている^{16,17}。しかし、流行地で得られた tick や mite がヒトへの感染性を有する成績や¹⁸、それらからハンタウイルスゲノムが検出された報告もある¹⁹。また、中国では実験感染マウスを吸血させた mite においてウイルスの増殖や経卵巣感染が成立したとの報告がある^{20,21}。今後さらなる確認が必要である。

ブニヤウイルスの基本構造

ブニヤウイルスのゲノムは、マイナス鎖 RNA で、長さの異なる3分節に分かれている (図2)。大きさにより L (large) 分節 (6.4~12.2 kb)、M (medium) 分節 (3.5~4.9 kb)、S (small) 分節 (1.0~2.9 kb) と称される。L 分節は L タンパク (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ, 250~450 kDa)、M 分節はエンベロープ糖タンパクである Gn と Gc (35~70 kDa)、S 分節は核タンパク N (25~50 kDa) をコードする。以前、エンベロープ糖タンパクは、分子量の大きいものを G1 小さい方を G2 と呼んでいたが、現在は、翻訳されるときに N 末端側にコードされているものを Gn、C 末端側にコードされているものを Gc と呼ぶようになっ

ている。構造蛋白の大きさは、属によって異なるが、基本的な構造や機能は同一である。また、オルソブニヤウイルス属、フレボウイルス属およびトスポウイルス属のウイルスが非構造蛋白 (NS) をもつが、属によってコード様式が異なる。オルソブニヤウイルスでは、M 分節の Gn と Gc のコード領域の間に位置し、NSm と呼ばれる。また、S 分節では N タンパクのコード領域中にオーバーラップフレームとして存在し、NSs と呼ばれる。また、フレボウイルスでは NSs がアンビセンス (ウイルス RNA の 3' 側からの約半分がマイナス鎖、後半がプラス鎖となっている構造 (アンビ (ambi-) とは両側という意味で、プラスとマイナスの両方のセンスであることによる) として S 分節の 5' 側にコードされている。トスポウイルスでは NSm と NSs がそれぞれ M 分節と S 分節にアンビセンスとして 5' 側にコードされている。ブニヤウイルスのゲノム構造と翻訳の方向を図2にまとめた。

ブニヤウイルスの複製

ブニヤウイルスの細胞に吸着以後の複製の様式について、図3に概要を示した。以下、それぞれのステップでのブニヤウイルスの特徴を記載する。吸着、侵入後の脱殻 (uncoating) は、エンドゾーム膜とウイルスエンベロープの低 pH 下での膜融合によって起こり、その後の転写、翻訳、粒子形成またゲノムの複製は全て細胞質内で行われる。また、転写は、L タンパクのエンドヌクレアーゼ活性によって、宿主細胞の mRNA の 5' 末端のキャップ構造を含む 10~13 塩基を切り出し、それをプライマーとして利用するキャップスナッチによって行われる²²。エンベロープ

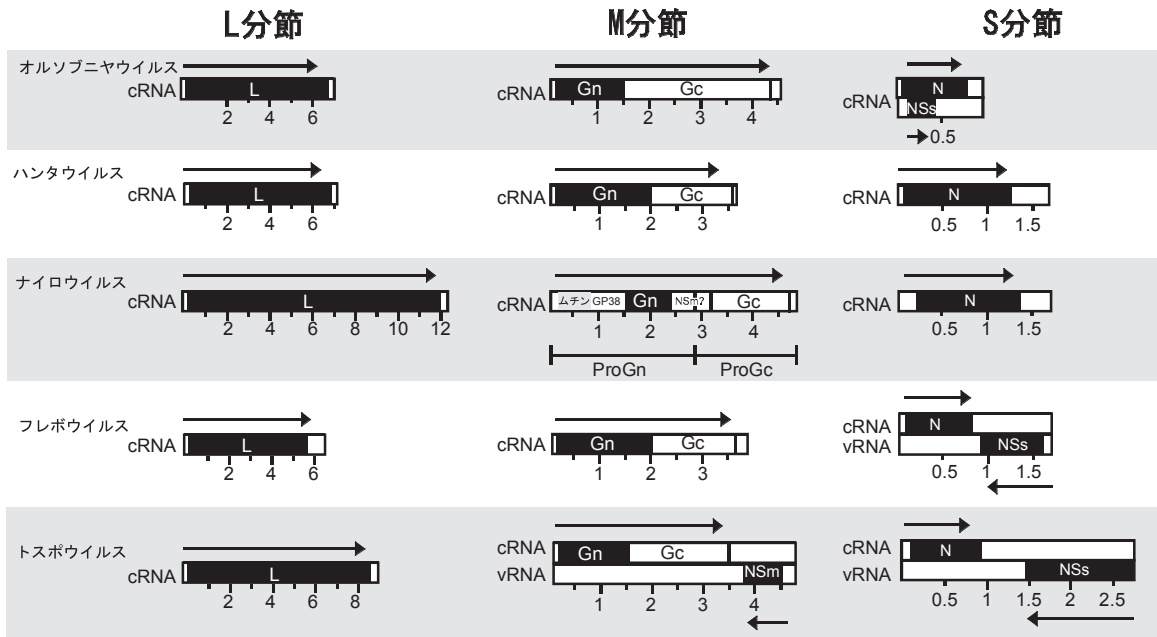


図2 ブニヤウイルスのゲノム構造

図中の数字はそれぞれの分節の塩基数（単位は X 1000 =Kb). 矢印は翻訳の方向を示す. Fields Virology, 5th 51) より引用, 一部改変

糖タンパク (Gn と Gc) は粗面小胞体上で翻訳・合成され、糖鎖付加が行われて合成が完了した後、ゴルジ腔内に蓄積する。同時に、L タンパクと N タンパクの合成並びにウイルスゲノムの複製が細胞質内で行われ、L、N タンパクおよびウイルスゲノムによって構成されるリボヌクレオプロテインである、ヌクレオカプシドが形成される。形成されたヌクレオカプシドは、ゴルジ体膜上に蓄積されたエンペロープ糖タンパクと細胞質側で会合する。その後、ゴルジ体内側に出芽してビリオンとなり、細胞外に放出される²³⁾。

トガリネズミ由来ハンタウイルスの生態

ハンタウイルスは腎症候性出血熱 (hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) とハンタウイルス肺症候群 (hantavirus pulmonary syndrome: HPS) の原因ウイルスである。これら疾患の原因となるハンタウイルスや病原性が現在不明のハンタウイルスも含め、いずれも、不顕性に持続感染しているげっ歯類を自然宿主としていることが特徴である。さらに、宿主げっ歯類のミトコンドリア DNA 塩基配列に基づく進化系統樹とウイルス RNA の塩基配列にもとづく進化系統樹が良く一致することから、ハンタウイルスはげっ歯類と共進化して来た可能性が示唆されている。現在、23 の virus species が ITCV 8th では登録されているが³⁾、それらは、virus species 毎に特有の種のネズミを宿主としている。このため、HFRS と HPS の流行地域は宿主げっ歯類の生息地域と一致し、HFRS はユーラシア大陸全域で、HPS は南北アメリカ大陸の諸国で発生が

みられる²⁴⁾。23 の virus species 中、唯一の例外が、インドで捕獲されたジャコウネズミ (ネズミというが、分類上は、もとの食虫類であるトガリネズミ目 *Suncus murinus*) から分離された Thottaparalam virus (トッタパラヤンウイルス, TPMV) である²⁵⁾。これまでも、トガリネズミ目に分類される小型ほ乳類にハンタウイルス抗体や抗原が検出され、感染が疑われて来た²⁶⁾。しかし、ウイルス分離がなされなかったことから感染を確定することが出来ず、TPMV が例外と考えられて来た。しかし、Yanagihara らは、丹念に PCR 法開発を行い、トガリネズミ目トガリネズミ科およびモグラ科に分類され世界各地に生息する多種類のほ乳類からハンタウイルスゲノムを検出することに成功した。表 3 に、これまでに報告されているトガリネズミ由来ハンタウイルスを示した。ゲノムのみ検出されているものに加え、Imjin virus (MJNV) や Cao Bang virus (CBNV) ではウイルス分離にも成功し、トガリネズミ目の動物の間に多くのハンタウイルスが存在していることが初めて明らかになった。

図 4 に、げっ歯目とトガリネズミ由来ハンタウイルス S 分節の塩基配列に基づく系統樹を示した。それぞれ virus species の略語を太字で、tentative virus species の略語を細字で示した。由来宿主の分類にそった5つのグループに分かれる。すなわち、げっ歯目としては、ネズミ科ネズミ亜科 (マウスやラット) 由来 (Group I), キヌゲネズミ科ハタネズミ亜科 (ハタネズミやレミング) 由来 (Group II), キヌゲネズミ科アメリカネズミ亜科とウッド

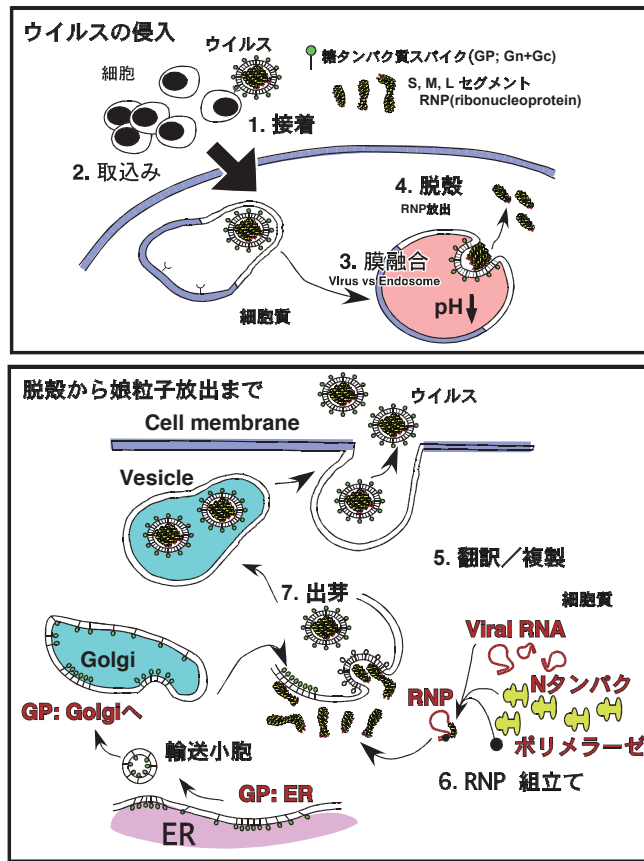


図3 プニヤウイルスの複製

上段にウイルスの侵入過程、細胞接着から脱殻までを示した。下段に脱殻から娘粒子放出までを示した。Fields Virology, 5th 51) より引用、一部改変

表3 トガリネズミ目動物由来ハンタウイルス

ウイルス種	略号	起源	宿主	引用文献	ウイルス分離
Thottapalayam	TPMV	India	<i>Suncus murinus</i> , Asian house shrew	Carey et al (2007) ²⁵⁾	○
Imjin	MUNV	Korea	<i>Crocidura lasiura</i> , Ussuri white-toothed shrew	Song et al (2009) ⁴¹⁾	○
Tanganya	TGNV	Guinea	<i>Crocidura theresae</i> , Therese shrew	Klempa et al (2007) ⁴²⁾	—
Nova	NVAV	Hungary	<i>Talpa europaea</i> , European common mole	Kang et al (2009) ⁴³⁾	—
Asama	ASAV	Japan	<i>Urotrichus talpoides</i> , Japanese shrew mole	Arai et al (2008) ⁴⁴⁾	—
Oxbow	OXBV	USA	<i>Neurotrichus gibbsii</i> , American shrew mole	Kang et al (2009) ⁴⁵⁾	—
Camp Ripley	RPLV	USA	<i>Blarina brevicauda</i> , northern short-tailed shrew	Arai et al (2007) ⁴⁶⁾	—
Cao Bang	CBNV	Vietnam	<i>Anourosorex squamipes</i> , Chinese mole shrew	Song et al (2007) ⁴⁷⁾	○
Seewis	SWSV	Switzerland	<i>Sorex araneus</i> , Eurasian common shrew	Song et al (2007) ⁴⁸⁾	—
Ash river	ARRV	USA	<i>Sorex cinereus</i> , masked shrew	Arai et al (2008) ⁴⁹⁾	—
Jemez Spring	JMSV	USA	<i>Sorex monticolus</i> , dusky shrew	Arai et al (2008) ⁴⁹⁾	—
Kenkeme	—	Siberia	<i>Sorex roboratus</i> , Flat-Skulled Shrew	Kang et al (2010) ⁵⁰⁾	—

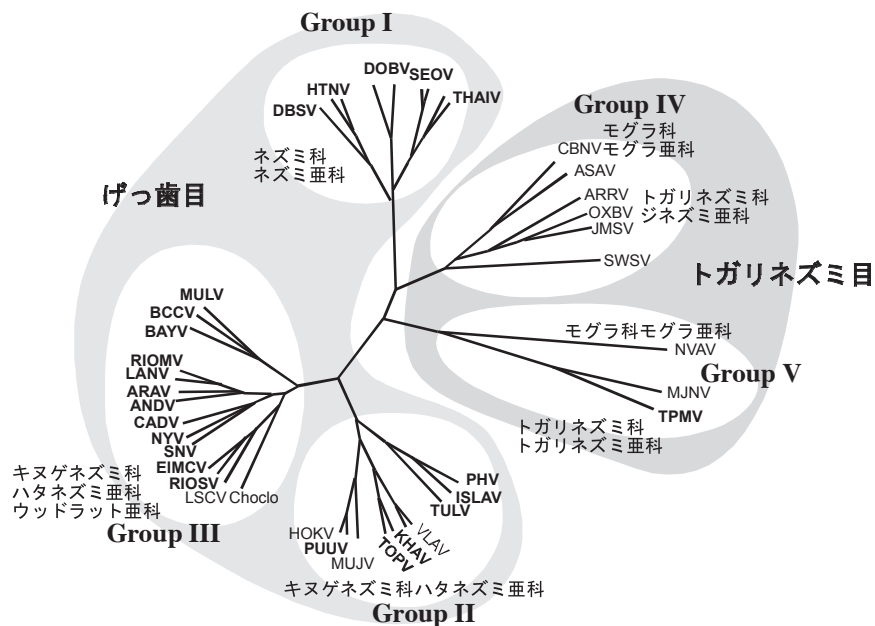


図4 ハンタウイルス属に属するウイルスの系統樹

げっ歯目とトガリネズミ目由来ハンタウイルス S 分節の塩基配列に基づく系統樹を示す. *Bunyaviridae, Molecular and Cellular Biology*⁵²⁾ より引用, 一部改変.

ラット亜科(北・南アメリカのマウスとラット)由来(Group III), トガリネズミ目として, トガリネズミ科ジネズミ亜科とモグラ科モグラ亜科由来(Group IV)と, 同じくトガリネズミ科トガリネズミ亜科とモグラ科モグラ亜科由来(Group V)である. このように, 由来宿主の分類に一致したウイルスの系統樹が描かれることから, ハンタウイルスはげっ歯目のみならず, トガリネズミ目に分類される宿主とも共進化してきたと考えられる.

この図は同時に, トガリネズミ目の祖先がハンタウイルスを保有し, 共進化を遂げながら, トガリネズミ科や一部のげっ歯目にウイルスの感染が拡大して宿主を変えながら適応して来た可能性を示唆する. げっ歯類由来ハンタウイルスの3つの大きなグループの分岐が二つのトガリネズミ目由来ハンタウイルスを挟んだ形でみつかることから, げっ歯類へのハンタウイルスの感染が, トガリネズミ目のウイルスからのホストスイッチであったと考えられる. この仮説では, 膨大なげっ歯目の中で3亜科に属する動物のみからハンタウイルスが検出されていることも説明できる. また, ハンタウイルス属以外の全てのブニヤウイルスが, アルボウイルスである事を考えると, ハンタウイルスの祖先は, 昆虫類のウイルスであり, それが, げっ歯目の祖先に host switching したのかもしれない. トガリネズミ目は, 以前は食虫類と呼ばれていたように, 昆虫類を食餌とすることから, 昆虫ウイルスが感染する機会もあると考えられる. ウイルスと宿主の適応の結果, 昆虫ベクターを必要としない感染環を確立したのかもしれない.

中国²⁷⁾, タイ²⁸⁾, インドネシア²⁹⁾ およびベトナム^{30,31,32)} で行われた調査では TPMV に対する抗体陽性あるいはゲノム陽性トガリネズミが報告され, 東アジアを中心に広く TPMV が分布していると思われる. しかし, ヒトの感染例の報告は, ラオスの熱性疾患例, 1例で TPMV に対する抗体陽性例が報告されているのみである²⁹⁾. しかし, この症例も IgM 抗体は陰性であり疾患との関連は不明である. TPMV と他の HFRS 原因ハンタウイルスとは抗原的に大きく隔たっているため, これまでの不明熱患者を対象としたハンタウイルス血清疫学的調査では, TPMV 抗体陽性例を発見出来ない可能性がある. 今後, TPMV やトガリネズミ目由来ハンタウイルスを抗原とした調査が, この新たに発見されたハンタウイルスの人への病原性を明らかにするためには必要である.

血小板減少症を伴う重症熱性症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTSV)

2007年5月以降, 中国河南省において, 発熱, 血小板減少, 胃腸症状, 白血球減少を特徴とする疾患が多数発生し, 2007年中に合計79例が報告され, 内, 10例が死亡した³³⁾. その後も発生は続き, 2009年3月末から7月半ばにかけて, 湖北省中心部と河南省の農村部でも同様の疾患が多数発生し, 当初の死亡率は30%に達した¹⁾. 2009年6月の時点では, 症状の類似性からアナプラズマ症(別名, ヒト顆粒球アナプラズマ症, Human granulocytic anaplasmosis, グラム陰性桿菌である *Anaplasma phagocytophilum* を原因

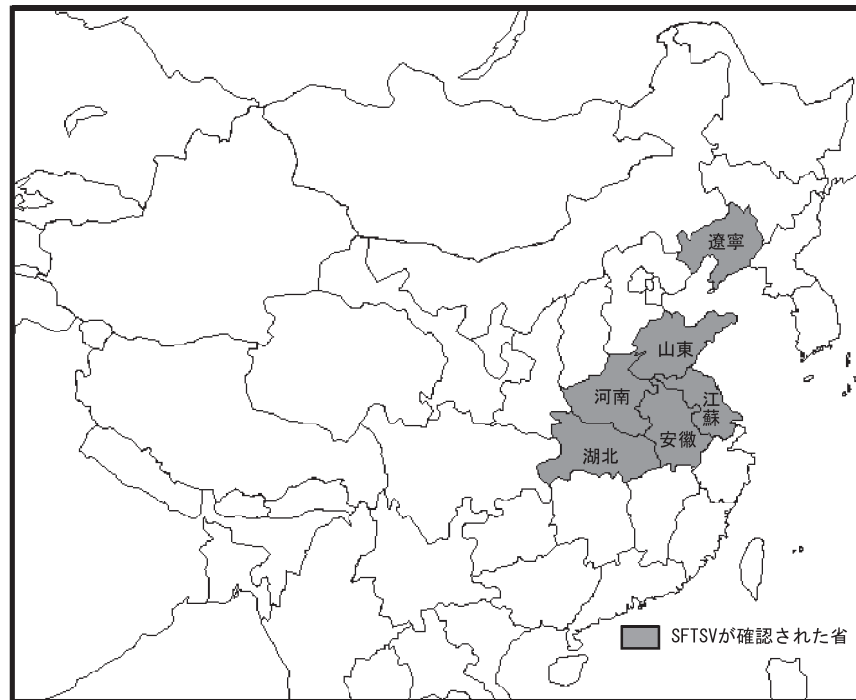


図5 中国でSFTSV感染が確認された省

とする)が疑われたが、抗体検査やPCR診断の結果から否定され、原因の特定に至らなかった。その後、2010年3月までに、中国中央部から東北部にかけての6省(遼寧、湖北、山東、江蘇、河南、安徽省)(図5)で同様の疾患の発生が確認された。このため、中国疾病予防対策センター(Chinese CDC)はこの疾患を血小板減少症を伴う重症熱性症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS)と命名し、上記のそれぞれの省の疾病予防対策センター(Province CDC)と共同で原因病原体の解明にあたった。最終的に、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新たなウイルス(SFTSV)が分離された¹⁾。最初のウイルス分離は、河南省の42歳の男性から得られた、発症7日後の白血球をヒト由来HL60細胞、動物由来、DH82, L929, Vero, Vero E6 およびダニ由来細胞ISE6細胞と共培養することで行われた。その結果、イヌ由来単球細胞DH82細胞で細胞の円形化を示すCPEが出現し、細胞質内に顆粒状のものが認められた。また、患者血清を用いたIFA法で細胞質中にSFTSV抗原の存在が確認された。SFTSVはその他の細胞にも感染したが、CPEを起こすのは、DH82細胞のみであった。その後、近隣の省の患者より得られた急性期血清より、Vero細胞を用いて11株の分離に成功した。感染細胞の透過型電子顕微鏡による観察から、ブニヤウイルスの形態学的特徴を示す、直径80~100nmの球形のウイルス粒子がゴルジ体と思われる器官内の小胞中に認められた。

それら12株の感染細胞上清からVIDISCA法³⁴⁾と

SISPA法³⁵⁾によって、RNAの塩基配列が決定され、ブニヤウイルス科フレボウイルス属のL, M, およびS分節RNAと最も相同性高い(96%)配列であることが明らかになった。さらに、S分節ではフレボウイルスで認められるような、NとNSsに相当する2種の蛋白がアンピセンスとしてコードされていた。また、ウイルスゲノムの末端配列はフレボウイルス属のものと一致していた。塩基配列とアミノ酸配列に基づく系統樹解析でも既存のフレボウイルス属のウイルスと最も近縁であることが確認された(図6)。しかし、SFTSVはフレボウイルス属中の既存の2つのウイルスグループ(サンドフライフィーバーウイルス(Sandfly fever virus)およびウークニエミウイルス(Uukuniemi virus))のいずれとも同程度に隔たっており、また、フレボウイルスの中で唯一ダニをベクターとするなどの相違からも、第3のウイルスグループとなることが示されている。

急性期と回復期血清が得られた症例のうち、RT-PCR法でウイルスゲノムが検出された35例は、IFA, ELISA および中和試験で全例が抗体陽性であった。特に、高い中和抗体価が回復期血清には認められ、さらに1年間以上持続する事も明らかになった。

SFTSV感染が確認された81例についての臨床症状は、発熱、胃腸症状、リンパ節腫脹等の一般的症状が中心であったが、臨床検査では、95%に血小板減少、86%に白血球減少が認められた。多臓器不全が多くの例で認められ、84%に蛋白尿が、59%に血尿が認められた。また、2009年6月から2010年9月までに入院した患者のうち、中国

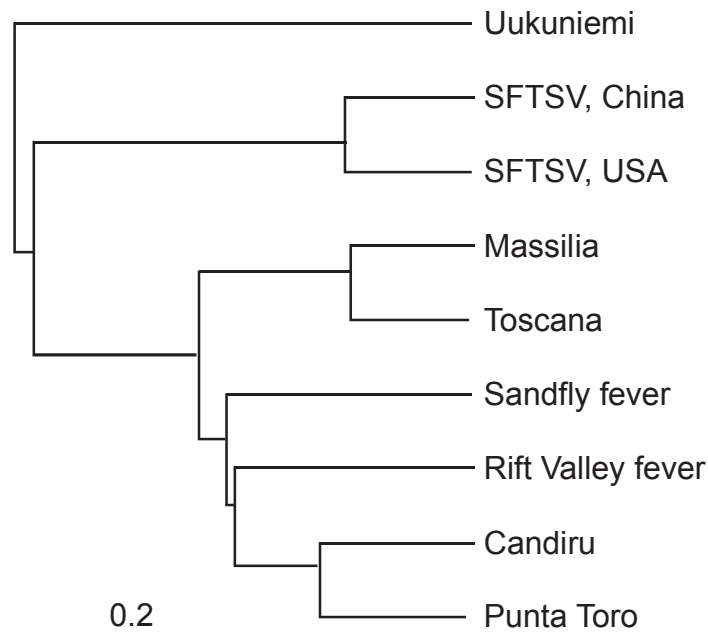


図6 フレボウイルス属に属するウイルスの系統樹

フレボウイルス M 分節の塩基配列に基づく系統樹を示す。MacMullan (2012)¹¹⁾ より引用，一部改変。

が2010年に定めた本疾患診断のガイドラインによって SFTSV 感染が疑われた241例について再検査すると、171例がウイルス RNA もしくは抗体の検出によって SFTSV 感染が確認され、うち、21例(12%)が死亡した。これら171例中、2010年に感染した154例では、それらの148例(96%)が5月から7月に報告され、年齢は39から83歳、115人(75%)が50歳以上、56%が女性で、患者の97%が農民であった。患者の住居近辺で5,900匹の蚊を採取して解析したがウイルス RNA は検出されなかった。しかし、家畜から得られたダニ(フタトゲチマダニ, *Haemaphysalis longicornis*)186匹中10匹から SFTSV の RNA が検出され、Vero 細胞を用いてウイルスの分離も成功した。分離ウイルス塩基配列は SFTS 患者由来株と高い相同性を示したが、わずかな相違も認められた。Zhang らの報告でも流行地由来のフタトゲチマダニのプールから18の陽性が検出されており、陽性率は4.9%であった。すなわち、ダニがベクターと考えられ、その繁殖期に一致して5月から7月にかけて流行が拡大したものと考えられる³⁶⁾。

中国 CDC によるこの発表に前後して、河南省の感染症予防研究所でも、中国 CDC との共同研究として、河南省准陽山(ファイヤンシャン, Huaiyangshan)近郊や湖北省の流行地のウシ、ヤギ、イヌおよび茶畑で採取されたダニ(フタトゲチマダニ(*Haemaphysalis longicornis*)とオウシマダニ(*Rhipicephalus microplus*))のプール(各20匹)の約1%からウイルス RNA を検出し、ウイルス分離にも成功した。分離場所の地名にならって疾患名を

Huaiyangshan hemorrhagic fever (HYSHF)、ウイルスには、Huaiyangshan virus (HYSV) という名称を提唱した¹⁰⁾。分離ウイルスは先の SFTSV とも96%以上の相同性を示した。江蘇省では、ヤギ(57%)、ウシ(32%)、イヌ(5%)またニワトリ(1%)に SFTSV 抗体陽性、山東省では、2011年8月に134匹のヤギの抗体測定を行い、111例(83%)が抗体陽性であった³⁷⁾。それら抗体陽性のヤギを飼育している村に生活する人々237例の抗体検査では、2例に抗体陽性例を認めた。いずれも、SFTS 発症の記録はなく不顕性感染したものと考えられている。このように、SFTSV はヤギ等の家畜を宿主として、ダニによって感染が伝播するものと考えられている。一方、患者血液との接触が原因によるヒトからヒトへの直接伝播を示唆する報告がある^{38,39)}。伝播ルートには不明な点も残されている。

また、最近になって、SFTSV を実験感染させた C57/BL6 マウスにおいても、血小板が減少することが報告された⁴⁰⁾。SFTSV が吸着した血小板がマクロファージ中に多数観察され、ウイルス吸着血小板がマクロファージによって取り込まれるためとする血小板減少のメカニズムが提唱された。このように、コッホの4原則にほぼ則る形で原因ウイルスが特定された。

この SFTSV の発見を契機として、同一ウイルスによる感染例が米国ミズーリ州で発見された¹¹⁾。2009年6月、ダニに吸血された5から7日後に発熱、倦怠、下痢、血小板減少および白血球減少を示した2例で、いずれもダニ媒介性の細菌性疾患、エーリキア症(*Ehrlichia chaffeensis*)

が疑われながら抗体検査, PCR 検査のいずれでも否定された症例である。保存されていた, 急性期の好中球を, 中国での報告で用いられたと同じ, イヌ由来 DH82 細胞に接種し, ウイルス分離に成功した。電子顕微鏡像でも SFTSV と類似の分布と粒子形状を示し, さらに遺伝子系統樹解析でも SFTSV とのみ同一のクラスターを形成したことから, SFTSV 感染によるものであることが示された。さらに, 発症後, 2年を経過した 2011 年 10 月に, 抗体価を測定したところ, 2例いずれも 6,400 倍の高い ELISA 抗体価を維持し, 感染が持続する可能性も示唆されている。症状も SFTS と類似していることから, 米国での症例も SFTS と考えている。患者の生活圏で採取されたダニからはウイルスは検出されていないが, ダニがベクターとして推察され, 特に, 主要な生息種であるキララマダニ属の一種 (*Amblyomma americanum*) が, ベクターと推察されている。このダニは米国の南部中央から東部にかけて広く分布していることから未診断の本症が存在する可能性があり, さらなる疫学的調査が必要であるとしている。

終わりに

ブニヤウイルス科ウイルスの概要と, 近年明らかになった新たなブニヤウイルスについて紹介した。ブニヤウイルス科は, 様々な種の動物を自然宿主とし, 多数のウイルス種を保有する RNA ウイルス中最大の科である。今回, 新たなブニヤウイルスとして, トガリネズミ由来ハンタウイルスおよびダニをベクターとする初めてのフレボウイルスとして SFTSV が発見された。この事実は, 未知のウイルスが, 現在もなお野生動物の間に存在していることを改めて認識させるものである。野生動物由来の病原体による新興感染症としての人獣共通感染症の重要性が指摘されて久しい。これからも, サーベイランスの実施と迅速な解析・情報共有による病原体の封じ込めが重要である。

引用文献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX, 2011. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364: 1523-32.
- 2) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, Li J, Sun Q, Luo XL, Cheng YL, Qin XC, Tian JH, Chen XP, Yu B, Jin D, Guo WP, Li W, Wang W, Peng JS, Zhang GB, Zhang S, Chen XM, Wang Y, Li MH, Li Z, Lu S, Ye C, de Jong MD, Xu J, 2011. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* 54: 527-33.
- 3) Nichol ST, Beaty BJ, Elliott RM, Goldbach R, Plyusnin A, Schmaljohn CS, Tesh RB, 2005. Bunyaviridae. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. San Diego, London, Tokyo: Elsevier Academic Press., 695-716.
- 4) Schmaljohn CS, Nichol ST, 2007. Bunyaviridae. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1741-1789.
- 5) Lowen AC, Noonan C, McLees A, Elliott RM, 2004. Efficient bunyavirus rescue from cloned cDNA. *Virology* 330: 493-500.
- 6) Bouloy M, Flick R, 2009. Reverse genetics technology for Rift Valley fever virus: current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral Res* 84: 101-18.
- 7) Plyusnin A, Vapalahti O, Lundkvist A, 1996. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol* 77: 2677-2687.
- 8) Jackson AP, Charleston MA, 2004. A cophylogenetic perspective of RNA-virus evolution. *Mol Biol Evol* 21: 45-57.
- 9) Kang HJ, Bennett SN, Hope AG, Cook JA, Yanagihara R, 2011. Shared ancestry between a newfound mole-borne hantavirus and hantaviruses harbored by cricetid rodents. *J Virol* 85: 7496-503.
- 10) Zhang YZ, Zhou DJ, Xiong Y, Chen XP, He YW, Sun Q, Yu B, Li J, Dai YA, Tian JH, Qin XC, Jin D, Cui Z, Luo XL, Li W, Lu S, Wang W, Peng JS, Guo WP, Li MH, Li ZJ, Zhang S, Chen C, Wang Y, de Jong MD, Xu J, 2011. Hemorrhagic fever caused by a novel tick-borne Bunyavirus in Huaiyangshan, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 32: 209-20.
- 11) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, MacNeil A, Goldsmith CS, Metcalfe MG, Batten BC, Albarino CG, Zaki SR, Rollin PE, Nicholson WL, Nichol ST, 2012. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 367: 834-41.
- 12) 2008. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy List*, <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- 13) Tesh RB, Gubler DJ, 1975. Laboratory studies of trans-ovarial transmission of La Crosse and other arboviruses by *Aedes albopictus* and *Culex fatigans*. *Am J Trop Med Hyg* 24: 876-80.
- 14) Linthicum KJ, Davies FG, Kairo A, Bailey CL, 1985. Rift Valley fever virus (family Bunyaviridae, genus Phlebovirus). Isolations from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya. *J Hyg (Lond)* 95: 197-209.
- 15) Wilson ML, Gonzalez JP, Cornet JP, Camicas JL, 1991. Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol* 142: 395-404.
- 16) Kariwa H, Kamimura M, Arikawa J, Yoshimatsu K, Takashima I, Hashimoto N, 1995. Characterization of the mode of Hantaan virus infection in adult mice

- using a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction: transient virus replication in adult mice. *Microbiol Immunol* 39: 35-41.
- 17) Arikawa J, Ito M, Yao JS, Kariwa H, Takashima I, Hashimoto N, 1994. Epizootiological studies of hantavirus infection among urban rats in Hokkaido, Japan: evidences for the persistent infection from the sero-epizootiological surveys and antigenic characterizations of hantavirus isolates. *J Vet Med Sci* 56: 27-32.
 - 18) 笠原四郎, 北野政次, 菊地斉, 作山元治, 金沢謙一, 根津尚光, 吉村済夫, 工藤忠雄, 1944. 流行性出血熱の病原体決定. *日本病理学会誌* 34: 3-5.
 - 19) Houck MA, Qin H, Roberts HR, 2001. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 1: 75-9.
 - 20) Song G, Hang CS, Qui XZ, Ni DS, Liao HX, Gao GZ, Du YL, Xu JK, Wu YS, Zhao JN, Kong BX, Wang ZS, Zhang ZQ, Shen HK, Zhou N, 1983. Etiologic studies of epidemic hemorrhagic fever (hemorrhagic fever with renal syndrome). *J Infect Dis* 147: 654-9.
 - 21) Song G, 1999. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Chin Med J (Engl)* 112: 472-7.
 - 22) Garcin D, Lezzi M, Dobbs M, Elliott RM, Schmaljohn C, Kang CY, Kolakofsky D, 1995. The 5' ends of Hantaan virus (Bunyaviridae) RNAs suggest a prime-and-realign mechanism for the initiation of RNA synthesis. *J Virol* 69: 5754-62.
 - 23) Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O, 2010. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 23: 412-41.
 - 24) Young JC, Mills JN, Enria DA, Dolan NE, Khan AS, Ksiazek TG, 1998. New World hantaviruses. *British Medical Bulletin* 54: 659-673.
 - 25) Carey DE, REuben R, Panicker KN, Shope RE, Myers RM, 1971. Thottapalayam virus: A presumptive arbovirus isolated from a shrew in India. *Ind J Med Res* 59: 1758-1760.
 - 26) 橋本信夫, 森田千春, 1985. 腎症候性出血熱 ソ連の野生小動物の抗原保有. *獣医学* 1985: 199-227.
 - 27) Guo WP, Lin XD, Wang W, Zhang XH, Chen Y, Cao JH, Ni QX, Li WC, Li MH, Plyusnin A, Zhang YZ, 2011. A new subtype of Thottapalayam virus carried by the Asian house shrew (*Suncus murinus*) in China. *Infect Genet Evol* 11: 1862-7.
 - 28) Pattamadilok S, Lee BH, Kumperasart S, Yoshimatsu K, Okumura M, Nakamura I, Araki K, Khoprasert Y, Dangsupa P, Panlar P, Jandrig B, Kruger DH, Klempa B, Jakel T, Schmidt J, Ulrich R, Kariwa H, Arikawa J, 2006. Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus. *Am J Trop Med Hyg* 75: 994-1002.
 - 29) Okumura M, Yoshimatsu K, Kumperasart S, Nakamura I, Ogino M, Taruishi M, Sungdee A, Pattamadilok S, Ibrahim IN, Erlina S, Agui T, Yanagihara R, Arikawa J, 2007. Development of serological assays for Thottapalayam virus, an insectivore-borne Hantavirus. *Clin Vaccine Immunol* 14: 173-81.
 - 30) Koma T, Yoshimatsu K, Yasuda PS, Li TC, Amada T, Shimizu K, Isozumi R, Mai le TQ, Hoa NT, Nguen T, Yamashiro T, Hasebe F, Arikawa J, 2012. A survey of rodent-borne pathogens carried by wild *Rattus* spp. in Northern Vietnam. *Epidemiol. Infect.* in press.
 - 31) Vu Dinh L, Yoshimatsu K, Endo R, Taruishi M, Vo Thi H, Dang Tuan D, Pham Cong TS, K., Koma T, Yasuda PS, Nhi L, Vu Thi Que H, Arikawa J, 2012. Studies on hantavirus infection in small mammals captured in Southern and Central Highland area of Vietnam. *J Vet Med Sci* 74: 1155-1162.
 - 32) Truong T-T, Yoshimatsu K, Araki K, Lee B-H, Nakamura I, Endo R, Shimizu K, Yasuda PS, Koma T, Taruishi M, Okumura M, Truong U-N, Arikawa J, 2009. Molecular epidemiological and serological studies of hantavirus infection in Northern Vietnam. *J Vet Med Sci* 71: 1357-1363.
 - 33) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, Wang P, Tang X, Wang H, Kang K, Zhang S, Zhao G, Wu W, Yang Y, Chen H, Mu F, Chen W, 2011. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 7: e1002369.
 - 34) Pirc K, Jebbink MF, Berkhout B, van der Hoek L, 2008. Detection of new viruses by VIDISCA. Virus discovery based on cDNA-amplified fragment length polymorphism. *Methods Mol Biol.* 454.
 - 35) Victoria JG, Kapoor A, Dupuis K, Schnurr DP, Delwart EL, 2008. Rapid identification of known and new RNA viruses from animal tissues. *PLoS Pathog* 4: e1000163.
 - 36) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, Tian JH, Xiong Y, Wang JB, Chen XP, Gao DY, He YW, Jin D, Sun Q, Guo WP, Wang W, Yu B, Li J, Dai YA, Li W, Peng JS, Zhang GB, Zhang S, Chen XM, Wang Y, Li MH, Lu X, Ye C, de Jong MD, Xu J, 2012. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* 86: 2864-8.
 - 37) Zhao L, Zhai S, Wen H, Cui F, Chi Y, Wang L, Xue F, Wang Q, Wang Z, Zhang S, Song Y, Du J, Yu XJ, 2012. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 18: 963-5.
 - 38) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, Li C, Li XY, Zhang QF, Bian PF, Zhang LH, Wang B, Zhou N, Liu JX, Song XG, Xu A, Bi ZQ, Chen SJ, Li DX, 2012. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 206: 1095-102.
 - 39) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, Walker DH, Ren J, Yu XJ, 2012. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12: 156-60.
 - 40) Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D, 2012. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 10053-8.
 - 41) Song JW, Kang HJ, Gu SH, Moon SS, Bennett SN,

- Song KJ, Baek LJ, Kim HC, O'Guinn ML, Chong ST, Klein TA, Yanagihara R, 2009. Characterization of Imjin virus, a newly isolated hantavirus from the Ussuri white-toothed shrew (*Crocidura lasiura*). *J Virol* 83: 6184-91.
- 42) Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Barriere P, Koivogui L, ter Meulen J, Kruger DH, 2007. Novel hantavirus sequences in Shrew, Guinea. *Emerg Infect Dis* 13: 520-2.
- 43) Kang HJ, Arai S, Hope AG, Song JW, Cook JA, Yanagihara R, 2009. Genetic diversity and phylogeography of Seewis virus in the Eurasian common shrew in Finland and Hungary. *Virol J* 6: 208.
- 44) Arai S, Ohdachi SD, Asakawa M, Kang HJ, Mocz G, Arikawa J, Okabe N, Yanagihara R, 2008. Molecular phylogeny of a newfound hantavirus in the Japanese shrew mole (*Urotrichus talpoides*). *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 16296-301.
- 45) Kang HJ, Bennett SN, Dizney L, Sumibcay L, Arai S, Ruedas LA, Song JW, Yanagihara R, 2009. Host switch during evolution of a genetically distinct hantavirus in the American shrew mole (*Neurotrichus gibbsii*). *Virology* 388: 8-14.
- 46) Arai S, Song JW, Sumibcay L, Bennett SN, Nerurkar VR, Parmenter C, Cook JA, Yates TL, Yanagihara R, 2007. Hantavirus in northern short-tailed shrew, United States. *Emerg Infect Dis* 13: 1420-3.
- 47) Song JW, Kang HJ, Song KJ, Truong TT, Bennett SN, Arai S, Truong NU, Yanagihara R, 2007. Newfound hantavirus in Chinese mole shrew, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 13: 1784-7.
- 48) Song JW, Gu SH, Bennett SN, Arai S, Puorger M, Hilbe M, Yanagihara R, 2007. Seewis virus, a genetically distinct hantavirus in the Eurasian common shrew (*Sorex araneus*). *Virol J* 4: 114.
- 49) Arai S, Bennett SN, Sumibcay L, Cook JA, Song JW, Hope A, Parmenter C, Nerurkar VR, Yates TL, Yanagihara R, 2008. Phylogenetically distinct hantaviruses in the masked shrew (*Sorex cinereus*) and dusky shrew (*Sorex monticolus*) in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 78: 348-51.
- 50) Kang HJ, Arai S, Hope AG, Cook JA, Yanagihara R, 2010. Novel hantavirus in the flat-skulled shrew (*Sorex roboratus*). *Vector Borne Zoonotic Dis* 10: 593-7.
- 51) caption F, 2007. Bunyaviridae. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 52) Sironene T, Plyusnin A, 2011. Genetics and evolution of hantaviruses. Plyusnin A, Elliott RM, eds. *Bunyaviridae, Molecular and cellular biology*. Norfolk: Caister Academic Press, 61-94.

Bunyavirus and its ecology

Kumiko YOSHIMATSU, Jiro ARIKAWA

Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Graduate School of Medicine, Hokkaido University
Kita-15, Nishi-7, Kita-ku, Sapporo 060-8637, Japan
E-mail: j_arika@med.hokudai.ac.jp
yosimatu@med.hokudai.ac.jp

The family *Bunyaviridae* consists of over 300 virus species and strains that are divided into 5 genera: *orthobunyavirus*, *hantavirus*, *nairovirus*, *phlebovirus*, and *tospovirus*. All members of family *Bunyaviridae* possess a negative-sense, single stranded tripartite RNA genome, consisting of large (L), medium (M) and small (S) segments, which encode an RNA-dependent RNA polymerase, two envelope glycoproteins (Gn and Gc) and nucleocapsid (N) protein, respectively. Insects and arthropods serve as vectors of viruses in the *Bunyaviridae*, except for hantaviruses, which instead are harbored by rodents. However, phylogenetically distinct soricomorph-associated hantaviruses have been discovered in widely separated geographical regions spanning four continents. This new finding strongly suggests that evolutionary record of hantaviruses is far more complex and ancient than originally expected. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging infectious disease recently described in northeast and central China. The causative agent of SFTS is phylogenetically classified to genus *phlebovirus*, but unlike to other member in genus *phlebovirus*, SFTV transmit by ticks. This review provides a brief overview of hantavirus and hantavirus infection and describes about two newly appeared viruses in the family *Bunyaviridae*.