

3. エボラ出血熱の予防・治療・診断法開発の現状

古山 若呼, 高田 礼人

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

エボラウイルスはフィロウイルス科に属し、ヒトを含む霊長動物に重篤な出血熱をひきおこす病原体として知られており、その致死率は90%におよぶ事もある。しかし、エボラウイルスに対して効果的なワクチンおよび抗ウイルス薬は実用化されていない。近年、過去に類を見ない大規模なエボラ出血熱の流行が西アフリカで発生し、未承認ながら幾つかのワクチンおよび治療薬が試された。この流行を契機に、エボラ出血熱の予防・治療・診断法の研究開発が加速し、実用化に向け臨床試験も盛んに進められている。本稿では、それらの研究開発の現状を紹介する。

はじめに

フィロウイルス科 (Family *Filoviridae*) は、進化系統的にエボラウイルス属 (Genus *Ebolavirus*)、マールブルグウイルス属 (Genus *Marburgvirus*) およびキュエヴァウイルス属 (Genus *Cuevavirus*) に分類される¹⁾。マールブルグウイルス属およびキュエヴァウイルス属にはそれぞれ1種のみが知られているのに対し、エボラウイルス属は5種 (*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus* および *Reston ebolavirus*) に分けられている。これらのウイルスは抗原的にも大きく異なっており、属間あるいは種間で交差反応する免疫応答の誘導が困難なため、フィロウイルスに対する予防・治療・診断法の開発にとって問題となる。マールブルグウイルスおよびエボラウイルス (*Reston ebolavirus* 以外) はアフリカで見つかっており、ヒトおよびサルに急性で致死率の高い出血熱を惹き起こす病原体として知られている。*Reston ebolavirus* はフィリピンおよび中国で見つかっており、サルに対しては病原性を示すがヒトに対しては不顕性感染のみ

報告されている。キュエヴァウイルス属の *Lloviu cuevavirus* は、ヨーロッパの食虫コウモリから検出されたが、ヒトおよびサルに対する病原性は不明である^{2,3)}。病原性が高いこと、そして効果的な予防・治療法が実用化されていないことから、エボラおよびマールブルグウイルスは Biosafety Level 4 (BSL-4) 施設で取り扱わなければならない病原体である。

エボラ出血熱 (現在はエボラウイルス病ともいう) がコンゴ民主共和国 (旧ザイール) とスーダンで1976年に初めて報告⁴⁾されて以来2013年までに、*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus* および *Bundibugyo ebolavirus* によるエボラ出血熱が中央アフリカ諸国において散発的に報告されてきたが、発生件数は約20件、死者は合計で約1500人程度だった。しかし、2014年にそれまで発生報告がなかった西アフリカのギニア、シエラレオネおよびリベリアにおいて *Zaire ebolavirus* によるエボラ出血熱の流行が発生し、感染者2万人以上、死者1万人以上という史上最大規模となった⁵⁾。この流行はこれらの国だけではなく近隣の国々にまで拡大し、さらに先進諸国の医療従事者などがウイルスに感染し帰国後に発症したため世界的な問題となった。この未曾有の大流行は、本来アフリカの風土病であったエボラ出血熱が、地球規模の公衆衛生上の脅威と成り得ることを世界に知らしめた。

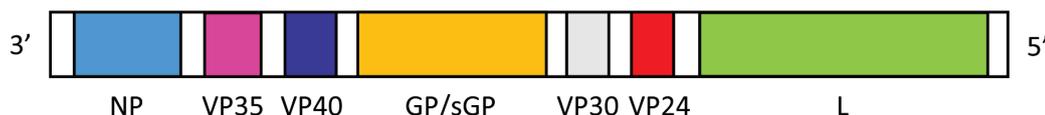
連絡先

〒001-0020
北海道札幌市北区北20条西10丁目
北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
TEL: 011-706-9502
FAX: 011-706-7310
E-mail: atakada@czc.hokudai.ac.jp

エボラウイルス蛋白質と機能

エボラウイルスは、エンベロープに包まれたフィラメント状粒子で、直径はほぼ一定 (約80 nm) であるが長さは多様である。ウイルスゲノムはマイナス鎖の非分節一本鎖RNAであり、少なくとも7つの構造蛋白質をコードして

a



b

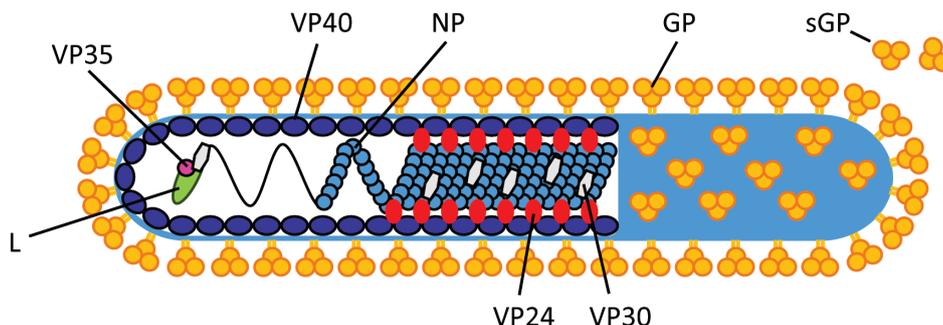


図1 エボラウイルスのゲノム (a) および粒子 (b) の構造

いる (図1)。エボラウイルスの糖蛋白質 (GP) 遺伝子は RNA editing により、レセプターへの結合と宿主細胞膜との膜融合を担う表面糖蛋白質 GP⁶⁾ と分泌型の sGP および ssGP をコードする⁷⁻⁹⁾。GP はエボラウイルスが有する唯一の表面糖蛋白質であるため、宿主特異性、組織指向性および病原性などの重要な決定因子であるとともに、中和抗体の標的となる。sGP および ssGP の機能は不明であるが、少なくとも、GP に対する中和抗体を引きつける囿として作用する可能性が示唆されている¹⁰⁾。エボラウイルスの細胞内増殖過程を図2に示す。エボラウイルスは、細胞表面の T-cell Ig and mucin domain 1 (TIM-1) や C 型レクチンなどの吸着レセプターに結合後¹¹⁻¹⁸⁾、マクロピノサイトーシス等によって細胞内に取り込まれる¹⁹⁾。エンドゾーム内で GP はカセプシン等の宿主プロテアーゼによって分解された後に^{20,21)}、膜融合レセプター Niemann-Pick C1 (NPC1) 分子と結合すると考えられている²²⁻²⁴⁾。その後、ウイルス蛋白質 (NP, VP35, VP30 および L 蛋白質) と RNA ゲノムの複合体が細胞質内に放出される。これらの蛋白質はウイルスゲノムの転写および複製に関与する²⁵⁾。VP40 はマトリックス蛋白質としてウイルス粒子形成を担う²⁶⁻²⁸⁾。VP24 と VP35 は NP と共にヌクレオカプシドの形成に関与していると考えられている。エボラウイルスの VP24 および VP35、マールブルグウイルスの VP40 には、インターフェロン (IFN) の作用を阻害する機能がある²⁹⁻³¹⁾。

VP40 と NP はウイルス粒子中に最も多く含まれる構造蛋白質である。

ワクチン

現在、承認されたエボラ出血熱ワクチンは存在しないが、動物モデルを用いてこれまでに多くの研究が行われてきた。しかし、げっ歯類モデルを用いたモデルでは効果を示すものの、よりヒトの感染に近い病態を示すサルモデルで効果が認められていないものも多い³²⁾。その中で、ウイルスベクターを用いた幾つかのワクチンはサルモデルで有効性が確認されている。ウイルスベクターを用いたワクチンは、細胞内でウイルス遺伝子が複製されウイルス抗原を発現する。そのため、効率よく自然免疫応答を誘導するとともに、抗体と細胞障害性 CD8(+)T 細胞の両方を誘導するので、それらが感染防御免疫に重要である可能性がある。ウイルスベクターを用いたワクチンとして、エボラウイルス蛋白質の一部 (表面糖蛋白質 GP 等) を発現する vesicular stomatitis virus (VSV), adenovirus, human parainfluenza virus type 3, rabies virus および venezuelan equine encephalitis virus などが試されており、サルに接種するとエボラウイルスの致死性の攻撃に対して感染防御効果を示す³³⁻³⁷⁾。特に、組換え VSV ワクチンはウイルス曝露後の投与でも防御効果を発揮することが報告されている^{38,39)}。2014 年の西アフリカでのエボラ出血熱流行中、実際に

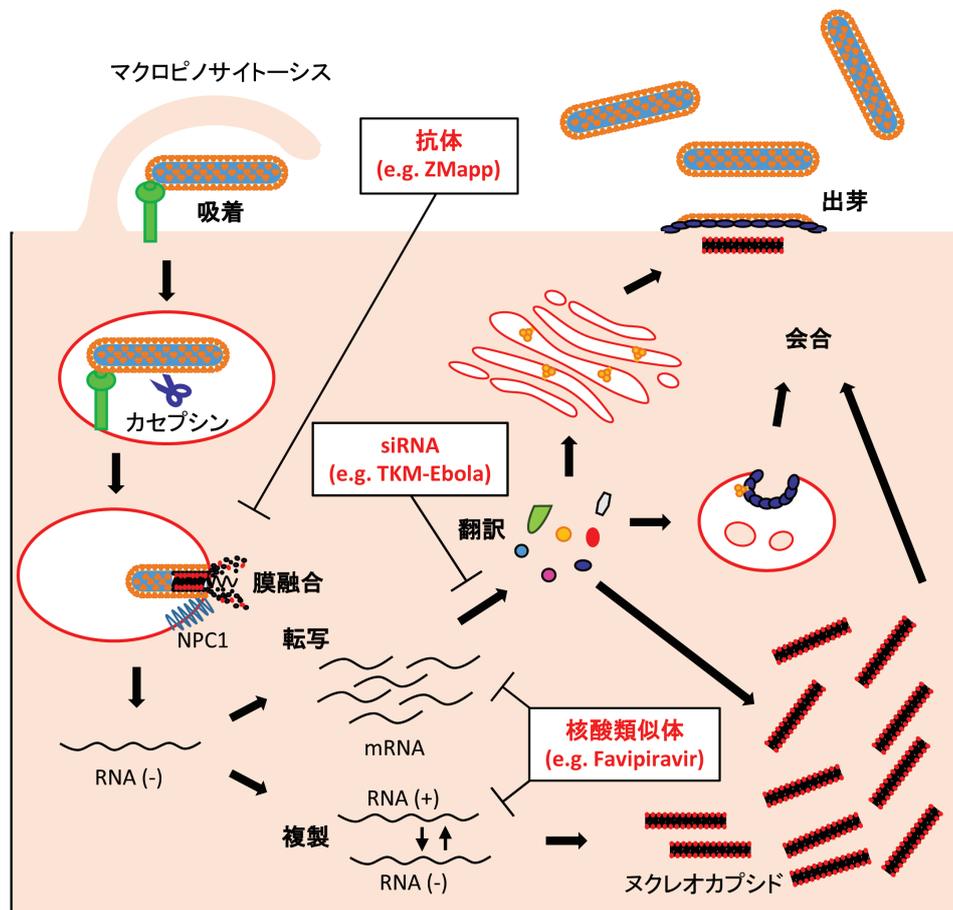


図2 エボラウイルスの細胞内増殖過程および抗エボラウイルス薬の作用点

VSV および chimpanzee adenovirus をベースとしたワクチンが健常な成人ボランティアに使用された⁴⁰⁻⁴²⁾。また、VSV ワクチンは、現在第3相臨床試験の最中であり、2015年4月から7月までの期間にギニアで行ったリングワクチン接種の結果が中間報告されている⁴³⁾。このワクチンは臨床試験により有効性およびある程度の安全性が確認され実用化が期待される。human parainfluenza virus type 3 ワクチンも第1相臨床試験を行っているが、西アフリカでは使用されていない。

エボラウイルスの GP 遺伝子をコードするプラスミドをそのまま接種する DNA ワクチンも、ウガンダなどのアフリカの地域で第1相臨床試験が行われており、GP 特異的抗体および T 細胞応答を誘導することが示されているが、単独使用では効果が低いためその他のワクチンとの併用が求められる^{44,45)}。また、新規エボラワクチンとして、VP30 遺伝子のみを欠損させたエボラウイルス粒子を過酸化水素で不活化したワクチンの有効性がサルモデルで確認されている⁴⁶⁾。このワクチンは GP に加え、他のウイルス蛋白質および RNA 遺伝子も含んでいるため、より高い免疫効果が期待されるが、安全性ならびに感染防御メカニズ

ムは不明である。

一方、フィロウイルスの GP に対して誘導される抗体の一部は、in vitro でウイルスの感染を増強することが知られている^{47,48)}。この現象は抗体依存性感染増強現象 (ADE) と呼ばれ、抗体がウイルスと細胞とを架橋することによってウイルスの感染効率を高めていると考えられている⁴⁹⁾。ADE 抗体の in vivo における重要性は明らかとなっていないが、実際の感染やワクチンによって血清中に誘導される抗体には、中和抗体、ADE 抗体および中和も ADE も起こさない抗体が混在しており、ADE 抗体の存在は、少なくとも血清中の中和活性を in vitro で相殺することが分かっている⁵⁰⁾。また、ワクチン開発における問題点の一つとして、エボラウイルス種間の抗原性の違いが挙げられる。GP の抗原性は5種のエボラウイルスで大きく異なっており、それぞれのウイルスに対する抗血清中の抗体は殆ど交差反応性を示さない⁵¹⁾。上述のワクチンの殆どは *Zaire ebolavirus* の遺伝子を用いて作られているが、他の種のエボラウイルスには殆ど効果がないと考えられる。将来的には、交差反応性免疫を誘導する方法の確立が望まれる。

表1 エボラ出血熱の治療薬候補¹

薬剤名 (会社名)	種類	作用機序	動物モデルでの効果 ²⁾	臨床試験
ZMapp (Mapp Bio)	抗体カクテル	侵入過程阻害 ³⁾	サル 50mg/kg を感染 3, 6 および 9 日後に投与 生残率 100% (6/6) ⁴⁾	第1相
Favipiravir (富士フイルム / 富山化学工業)	核酸類似体	複製・転写阻害 ⁵⁾	マウス 30mg/kg または 300mg/kg を感染 2 日から 9 日後まで毎日投与 生残率 100% (5/5) ⁶⁾	第2相
TKM-Ebola (Tekmira)	siRNA	翻訳阻害 ³⁾	サル 2mg/kg を感染 30 分後および 1 日から 6 日後まで毎日投与 生残率 100% (4/4) ⁷⁾	第1相
AVI-7537 (Sarepta)	アンチセンス核酸	複製・転写阻害 ³⁾	サル 40mg/kg を感染 0.5-1.5 時間後および 1 日から 14 日後まで毎日 投与 生残率 75% (6/8)	第1相
BCX-4430 (BioCryst)	核酸類似体	複製・転写阻害 ⁸⁾	サル 25mg/kg を感染 0.5-2 時間後および 1 日から 14 日後まで毎日 2 回投与 生残率 100% (6/6) ⁹⁾	第1相
rNAPc2 ¹⁰⁾ (ARCA Biopharma)	抗血液凝固剤	トロンビン産生阻害	サル 30 μg/kg を感染 10 分後および 1 日から 14 日後まで毎日投与 生残率 33% (2/6)	- ¹¹⁾
IFNs ¹⁰⁾	免疫刺激剤	抗ウイルス応答誘導 免疫応答の調節	マウス, サル 生残率への効果なし	- ¹²⁾

¹ WHO, Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola, Category A and B 参照.

² Zaire ebolavirus に対して行った実験結果.

³ Zaire ebolavirus のみで効果が確認されている.

⁴ 感染 4, 7 および 10 日後あるいは 5, 8 および 11 日後に投与しても効果が認められている.

⁵ RNA ウイルスに広く効果が期待されている.

⁶ ただし, 同条件でプラセボ群でも 8 匹中 6 匹が生残. 300mg/kg を感染後 4 ~ 11 日または 6 ~ 13 日に毎日投与しても同様の効果が認められている.

⁷ 2mg/kg を感染 30 分後, 1 日, 3 日および 5 日後に投与しても効果が認められるが生残率は減少する.

⁸ エボラおよびマールブルグウイルスの両方に対して効果が確認されている.

⁹ 16mg/kg を同条件で投与しても効果が認められるが生残率は減少する.

¹⁰ ウイルス因子ではなく宿主因子に作用する.

¹¹ 血栓症の治療薬として第 2 相臨床試験まで終了. エボラ出血熱に対しては予定されていない.

¹² B 型・C 型肝炎およびいくつかの腫瘍および白血病などの治療薬として市販されている. エボラ出血熱に対して臨床試験は行われていないが, ギニアでの試験が議論されている.

治療法

エボラ出血熱に対して承認された治療薬は無く, 補液を中心とする古典的な支持療法が行われてきた. 一方, サルの感染モデルを用いた実験では, ある程度の治療効果が血液凝固系の破綻を制御する薬物である recombinant nematode anticoagulant protein c2 (rNAPc2) および敗血症の治療薬として欧米を始め多くの国で認可されている活性型プロテイン C で認められていたが⁵²⁻⁵⁴⁾, 臨床応用には至っていなかった. しかし, 2014 年の西アフリカにおけるエボラ出血熱の大流行を契機に, 世界保健機関 (WHO) は, これまでの基礎研究の実験で抗ウイルス作用のあった抗体や低分子化合物などの治療薬候補リストを公表しており⁵⁵⁾ (表 1), 実用化に向けて研究開発および臨床試験が現在進められている^{56,57)}. 主な治療薬の作用点を図 2 に示す.

サルの実験において高い効果が認められ, 治療薬として現在最も注目されているのは抗体療法である⁵⁸⁾. しかし, これまでに試された古典的な受動免疫法 (エボラ出血熱から回復したヒトの血清・血漿あるいは馬抗血清等の投与) の有効性は実際の症例および動物モデルいずれにおいても不明瞭であった⁵⁹⁻⁶¹⁾. 2014 年の西アフリカでの流行時にも試されたが, 十分な効果が認められなかった⁶²⁾. 中和抗体の力価が低い血清・血漿の場合, 上述の分泌型 sGP/ssGP あるいは ADE 抗体の存在によって中和活性が十分に発揮されていない可能性がある⁵⁹⁾. したがって, sGP や ssGP に吸収されず, かつ ADE を起こさない中和抗体のみを利用できるという点でモノクローナル抗体による治療法が有利であると考えられ, 2012 年に GP に対する複数の異なる中和モノクローナル抗体カクテルの有効性がサルの感染モデルで相次いで証明された⁶³⁻⁶⁵⁾. 特に, 異な

るエピトープを認識する3つのモノクローナル抗体のカクテルである ZMapp は、発症後（感染5日目）の投与でもサルに対して100%の防御効果を示した⁶⁶⁾。この抗体医薬は実際に、2014年の西アフリカにおけるエボラ出血熱流行の際に、未承認薬ながら感染者の治療に使用された⁶⁷⁾。ZMapp は現在第1相試験の最中であり⁶⁸⁾、治療効果については更に検証が必要であるが、有力な治療薬の候補となり得るだろう。しかし、現在臨床試験に用いられているモノクローナル抗体は *Zaire ebolavirus* に対してのみ有効である。近年、複数のエボラウイルス種を中和する抗体が作出され、マウスを用いた実験によって治療効果が認められた⁶⁹⁻⁷¹⁾。今後はこれらの抗体を用いて、汎用性の高い治療薬の開発が期待される。

他の感染症の治療薬として開発された核酸類似体である Favipiravir も有力な治療薬候補であり、2014年の西アフリカでのエボラ出血熱流行時に実際に治療に用いられた⁵⁶⁾。抗インフルエンザウイルス薬として開発された Favipiravir（アビガン®錠）は、すぐに日本から供給可能で効果が期待できる薬剤として注目された。Favipiravir は、広域な RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤であり、フィロウイルスを含む複数の RNA ウイルスに有効である可能性がある^{72,73)}。マウスを用いた感染実験では、エボラウイルス感染後6日目に投与しても防御効果が確認されている^{74,75)}。しかし、エボラウイルス感染サルモデルにおける効果は確認されていない。現在この薬剤は、第2相臨床試験まで進んでおり⁷⁶⁾、ギニアにおける試験の結果、感染初期の Favipiravir 投与により致死率が低く抑えられたことが報告されている⁵⁶⁾。これらの患者は他にも高度な対症療法を受けていたと考えられるため、Favipiravir の治療効果の判定にはサルモデルの実験を含めさらに詳細な検証が必要である。Favipiravir と同様に核酸類似体である BCX4430 は、エボラおよびマールブルグウイルス両方の RNA ポリメラーゼに作用し、サルモデルでどちらのウイルスに対しても高い治療効果が認められている^{77,78)}。

その他にも、L、VP24 および VP35 を標的とした siRNA の複合体である TKM-Ebola (TKM-100802) がサルモデルを用いた感染実験で治療効果を示すことが報告されている⁷⁹⁾。この薬剤は第1相臨床試験で強い副作用が誘導されたため、早急な改良が求められている。アンチセンス核酸である AVI-7537 は、*Zaire ebolavirus* の VP24 を標的としている⁸⁰⁾。AVI-7537 もサルモデルでの効果が認められており^{81,82)}、第1相臨床試験で安全性が確認されているが、2014年の流行時には使用されていない。また、IFN α および β の投与は、サルモデルにおいて生存期間を延長させることが報告されており^{83,84)}、IFN β は実際にギニアで9人の患者に使用された⁸⁵⁾。最近では、IFN γ の投与による治療効果がマウスモデルで報告された⁸⁶⁾。これらの IFN はすでに米食品医薬品局 (FDA) から B 型・C 型肝炎およびいくつ

かの腫瘍などの治療薬として承認を受けている。

診断法

エボラ出血熱の一般的な症状は、発熱、脱力感、嘔吐、下痢および筋肉痛などであり、インフルエンザやマラリアの症状と類似するため、臨床症状による診断は困難である。したがって、エボラ出血熱の確定診断には、咽頭拭い液、血液および尿などを用いたウイルス分離、あるいはそれらの検体から抽出した核酸 (RNA) からウイルス遺伝子を検出する RT-PCR およびリアルタイム RT-PCR 法などが用いられている。これらの診断法は WHO から推奨されている⁸⁷⁾。現在、WHO の取り組みとして、いくつかの診断キットが西アフリカで試されている⁸⁸⁻⁹²⁾。また、FDA では、10種類の診断キットが緊急時に使用できるよう承認されている⁹³⁾。

一次診断では、主にリアルタイム RT-PCR 法が用いられている。リアルタイム RT-PCR のキットとして、フィロウイルスの L 蛋白を標的とした RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0、*Zaire ebolavirus* 遺伝子 (GP および NP) のみを標的とした Xpert® Ebola Assay および核蛋白を標的とした Liferiver™-EBOV Kit が市販されている。実際にこれらの診断キットは西アフリカのエボラ出血熱流行時に使用されたが⁸⁸⁻⁹⁰⁾、検査結果が判明するまでに少なくとも1時間以上を要するため、検体の移動時間も合わせると検体採取から検査終了までに1日以上必要とする場合もある。また、これらの検査には特別な施設・装置および技術的な訓練が必要であるため、遠隔地での使用は困難である。

エボラウイルス感染者の早期発見および隔離は、感染拡大の防止に重要であるため、迅速で簡便な診断が求められる。そのための検査法として、10~20分程度で結果を判定できる抗原検出 (イムノクロマト法) を原理とした簡便な迅速診断キットが開発されている。OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test は、エボラウイルスの VP40 に対する抗原を検出し、*Zaire ebolavirus* だけでなく、*Sudan ebolavirus* および *Bundibugyo ebolavirus* の診断にも使用できるが、感度が85%程度であり改良が求められる⁹⁴⁾。ReEBOV Antigen Rapid Test kit も、エボラウイルスの VP40 を標的としており、シエラレオネで114名のエボラ出血熱疑いの患者に使用された^{87,91,92,95)}。その感度は高く、医療現場での使用が期待されるが、このキットは冷却状態で保たなければならない、アフリカでの長時間の保存は難しい。

上述のように、2014年の流行を機にエボラ出血熱の様々な診断法およびキットが開発されたが、多くのキットは特別な環境、装置、試薬あるいは専門的な訓練が必要であるため、遠隔地でエボラ出血熱が最初に発生した際にその医療現場で即座に利用できるものではない。現在日本では、東芝と長崎大学が持ち運び可能な小型機器を用いた迅速診

断キット (LAMP 法) を共同で開発し、実証試験をギニアで行っている。また、デンカ生研と北海道大学は共同で、常温で長期保存可能なイムノクロマト法による迅速診断キットを開発し、中央アフリカのエボラ出血熱多発国における通常の検査体制への導入を検討している。これらのキットは遠隔地でも使用可能なため、今後の有効活用が期待される。

終わりに

2014 年のエボラ出血熱の大流行は、その予防・治療・診断法に関する研究を加速させ、幾つかのワクチンおよび治療薬は臨床試験に至っている。しかし、エボラ出血熱の発生は散発的で、ワクチンや治療薬の承認に必要なヒトでの臨床検体数が少ない事が予想され、予防・治療効果を評価するための十分なデータが得られない可能性がある。この西アフリカでの流行を教訓に、今後もエボラ出血熱対策のための研究開発を長期的視野で継続する必要がある。エボラウイルスの取り扱いに必要な BSL-4 施設は世界に 40 箇所以上存在しており、日本でも 2015 年に国立感染研究所のグローブボックスタイプ実験室が BSL-4 施設に指定され、エボラ出血熱感染者の検体の診断が可能になった。しかし、研究開発のために使用するには充分とは言えないため、学術研究および予防・治療・診断法開発のためのスータイプタイプの BSL-4 施設を新たに設置し、先進国の一員としてエボラ出血熱対策に貢献できる体制を整備しなければならない。

・本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Bukreyev AA, Chandran K, Dolnik O, Dye JM, Ebihara H, Leroy EM, Muhlberger E, Netesov SV, Patterson JL, Paweska JT, Saphire EO, Smither SJ, Takada A, Towner JS, Volchkov VE, Warren TK, Kuhn JH. Discommissions and decisions of the 2012-2014 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Filoviridae Study Group. January 2012-June 2013. *Arch Virol* 159:821-830, 2014.
- 2) Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog* 7:e1002304, 2011.
- 3) Maruyama J, Miyamoto H, Kajihara M, Ogawa H, Maeda K, Sakoda Y, Yoshida R, Takada A. Characterization of the envelope glycoprotein of a novel filovirus, Lloviu virus. *J Virol* 88(1): 99-109, 2014.
- 4) Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bulletin of the World Health Organization* 56(2):271-293, 1978.
- 5) Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H, Tiffany A, Dominguez G, Loua M, Traoré A, Kolié M, Malano ER, Heleze E, Bocquin A, Mély S, Raoul H, Caro V, Cadar D, Gabriel M, Pahlmann M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Impouma B, Diallo AK, Formenty P, Van Herp M, Günther S. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Eng J Med* 371:1418-1425, 2014.
- 6) Takada A, Robison C, Goto H, Sanchez A, Murti KG, Whitt MA, Kawaoka Y. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14764-14769, 1997.
- 7) Volchkov VE, Becker S, Volchkova VA, Ternovoj VA, Kotov AN, Netesov SV, Klenk HD. GP mRNA of Ebola virus is edited by the Ebola virus polymerase and by T7 and vaccinia virus polymerases. *Virology* 214:421-430, 1995.
- 8) Sanchez A, Trappier SG, Mahy BW, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3602-3607, 1996.
- 9) Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, Hu X, Carpenter MS, Schnittler HJ, Feldmann H. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol* 85:5406-5414, 2011.
- 10) Ito H, Watanabe S, Takada A, Kawaoka Y. Ebola virus glycoprotein: proteolytic processing, acylation, cell tropism, and detection of neutralizing antibodies. *J Virol* 75:1576-1580, 2001.
- 11) Takada A. Filovirus tropism: cellular molecules for viral entry. *Front Microbiol* 3:34, 2012.
- 12) Simmons G, Reeves JD, Grogan CC, Vandenberghe LH, Baribaud F, Whitbeck JC, Burke E, Buchmeier MJ, Soilleux EJ, Riley JL, Doms RW, Bates P, Pöhlmann S. DC-SIGN and DC-SIGNR bind ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. *Virology* 305:115-123, 2003.
- 13) Takada A, Fujioka K, Tsuiji M, Morikawa A, Higashi N, Ebihara H, Kobasa D, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y. Human macrophage C-type lectin specific for galactose and N-acetylgalactosamine promotes filovirus entry. *J Virol* 78:2943-2947, 2004.
- 14) Matsuno K, Nakayama E, Noyori O, Marzi A, Ebihara H, Irimura T, Feldmann H, Takada A. C-type lectins do not act as functional receptors for filovirus entry into cells. *Biochem Biophys Res Commun* 403:144-148, 2010.
- 15) Kondratowicz AS, Lennemann NJ, Sinn PL, Davey RA, Hunt CL, Moller-Tank S, Meyerholz DK, Rennert P, Mullins RF, Brindley M, Sandersfeld LM, Quinn K, Weller M, McCray PB Jr, Chiorini J, Maury W. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:8426-8431, 2011.
- 16) Jemielity S, Wang JJ, Chan YK, Ahmed AA, Li W, Monahan S, Bu X, Farzan M, Freeman GJ, Umetsu DT,

- Dekruyff RH, Choe H. TIM-family proteins promote infection of multiple enveloped viruses through virion-associated phosphatidylserine. *PLoS Pathog* 9:e1003232, 2013.
- 17) Moller-Tank S, Kondratowicz AS, Davey RA, Rennert PD, Maury W. Role of the phosphatidylserine receptor TIM-1 in enveloped-virus entry. *J Virol* 87:8327-8341, 2013.
 - 18) Morizono K., Chen IS. Role of phosphatidylserine receptors in enveloped virus infection. *J Virol* 88:4275-4290, 2014.
 - 19) Nanbo A, Imai M, Watanabe S, Noda T, Takahashi K, Neumann G, Halfmann P, Kawaoka Y. Ebola virus is internalized into host cells via macropinocytosis in a viral glycoprotein-dependent manner. *PLoS Pathog* 6:e1001121, 2010.
 - 20) Chandran K, Sullivan NJ, Felbor U, Whelan SP, Cunningham JM. Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science* 308:1643-1645, 2005.
 - 21) Brecher M, Schornberg KL, Delos SE, Fusco ML, Saphire EO, White JM. Cathepsin cleavage potentiates the Ebola virus glycoprotein to undergo a subsequent fusion-relevant conformational change. *J Virol* 86:364-372, 2012.
 - 22) Miller EH, Obernosterer G, Raaben M, Herbert AS, Deffieu MS, Krishnan A, Ndungo E, Sandesara RG, Carette JE, Kuehne AI, Ruthel G, Pfeffer SR, Dye JM, Whelan SP, Brummelkamp TR, Chandran K. Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular receptor. *EMBO J* 31:1947-1960, 2012.
 - 23) arette JE, Raaben M, Wong AC, Herbert AS, Obernosterer G, Mulherkar N, Kuehne AI, Kranzusch PJ, Griffin AM, Ruthel G, Dal Cin P, Dye JM, Whelan SP, Chandran K, Brummelkamp TR. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* 477:340-343, 2011.
 - 24) Côté M, Misasi J, Ren T, Bruchez A, Lee K, Filone CM, Hensley L, Li Q, Ory D, Chandran K, Cunningham J. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature* 477:344-348, 2011.
 - 25) Mühlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk HD, Becker S. Comparison of the transcription and replication strategies of marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol* 73:2333-2342, 1999.
 - 26) Timmins J, Scianimanico S, Schoehn G, Weissenhorn W. Vesicular release of ebola virus matrix protein VP40. *Virology* 283:1-6, 2001.
 - 27) Noda T, Sagara H, Suzuki E, Takada A, Kida H, Kawaoka Y. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J Virol* 76(10):4855-4865, 2002.
 - 28) Bharat TA, Noda T, Riches JD, Kraehling V, Kolesnikova L, Becker S, Kawaoka Y, Briggs JA. Structural dissection of Ebola virus and its assembly determinants using cryo-electron tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:4275-4280, 2012.
 - 29) Basler CF, Wang X, Mühlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, Garcia-Sastre A, Palese P. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:12289-12294, 2000.
 - 30) Reid SP, Leung LW, Hartman AL, Martinez O, Shaw ML, Carbonnelle C, Volchkov VE, Nichol ST, Basler CF. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation. *J Virol* 80:5156-5167, 2006.
 - 31) Valmas C, Grosch MN, Schumann M, Olejnik J, Martinez O, Best SM, Kräling V, Basler CF, Mühlberger E. Marburg virus evades interferon responses by a mechanism distinct from ebola virus. *PLoS Pathog* 6:e1000721, 2010.
 - 32) Nakayama E, Takada A. Ebola and Marburg Viruses. *J Disaster Res* 6:381-389, 2011.
 - 33) Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang ZY, Nabel GJ. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature* 408:605-609, 2000.
 - 34) Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, Klenk HD, Sullivan NJ, Volchkov VE, Fritz EA, Daddario KM, Hensley LE, Jahrling PB, Geisbert TW. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 11:786-790, 2005.
 - 35) Bukreyev A, Rollin PE, Tate MK, Yang L, Zaki SR, Shieh WJ, Murphy BR, Collins PL, Sanchez A. Successful topical respiratory tract immunization of primates against Ebola virus. *J Virol* 81:6379-6388, 2007.
 - 36) Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Ortiz RA, Nichols DK, Zak SE, Stonier SW, Muhammad MA, Bakken RR, Prugar LI, Olinger GG, Groebner JL, Lee JS, Pratt WD, Custer M, Kamrud KI, Smith JF, Hart MK, Dye JM. Venezuelan equine encephalitis virus replicon particle vaccine protects nonhuman primates from intramuscular and aerosol challenge with ebolavirus. *J Virol* 87:4952-4964, 2013.
 - 37) Blaney JE, Marzi A, Willet M, Papaneri AB, Wirblich C, Feldmann F, Holbrook M, Jahrling P, Feldmann H, Schnell MJ. Antibody quality and protection from lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates immunized with Rabies virus based bivalent vaccine. *PLoS Pathog* 9:e1003389, 2013.
 - 38) Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, Bray M, Fritz EA, Fernando L, Feldmann F, Hensley LE, Geisbert TW. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 3:e2, 2007.
 - 39) Geisbert TW, Hensley LE, Geisbert JB, Leung A, Johnson JC, Grolla A, Feldmann H. Postexposure treatment of Marburg virus infection. *Emerg Infect Dis* 16:1119-1122, 2010.
 - 40) Rampling T, Ewer K, Bowyer G, Wright D, Imoukhuede EB, Payne R, Hartnell F, Gibani M, Bliss C, Minhinnick A, Wilkie M, Venkatraman N, Poulton I, Lella N, Roberts R, Sierra-Davidson K, Kräling V, Berrie E, Roman F, De Ryck I, Nicosia A, Sullivan NJ, Stanley DA, Ledgerwood JE, Schwartz RM, Siani L,

- Colloca S, Folgori A, Di Marco S, Cortese R, Becker S, Graham BS, Koup RA, Levine MM, Moorthy V, Pollard AJ, Draper SJ, Ballou WR, Lawrie A, Gilbert SC, Hill AV. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine - Preliminary Report. *N Eng J Med* (in press).
- 41) ClinicalTrials.gov. A study to find out if the new Ebola vaccine is safe and stimulates immunity that might protect adults in Kilifi, Kenya. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02296983>, 2015.
 - 42) Ebola test vaccines appear safe in Phase 2 Liberian clinical trial. <http://www.nih.gov/news/health/mar2015/niaid-26a.htm>, 2015.
 - 43) Henaou-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, Carroll MW, Doumbia M, Draguez B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Hossmann S, Kondé MK, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Watson CH, Kéita S, Kieny MP, Röttingen J-A. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 386:857-866, 2015.
 - 44) Sarwar UN, Costner P, Enama ME, Berkowitz N, Hu Z, Hendel CS, Sitar S, Plummer S, Mulangu S, Bailer RT, Koup RA, Mascola JR, Nabel GJ, Sullivan NJ, Graham BS, Ledgerwood JE. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebolavirus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J Infect Dis* 211:549-557, 2015.
 - 45) Kibuuka HN, Berkowitz M, Millard M, Enama ME, Tindikahwa A, Sekiziyivu AB, Costner P, Sitar S, Glover D, Hu Z, Joshi G, Stanley D, Kunchai M, Eller LA, Bailer RT, Koup RA, Nabel GJ, Mascola JR, Sullivan NJ, Graham BS, Roederer M, Michael NL, Robb ML, Ledgerwood JE. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: a phase Ib, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 385:1545-1554, 2014.
 - 46) Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, Feldmann F, Shupert WL, Neumann G, Feldmann H, Kawaoka Y. Vaccines. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science* 348:439-442, 2015.
 - 47) Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Virol* 77:7539-7544, 2003.
 - 48) Nakayama E, Tomabechi D, Matsuno K, Kishida N, Yoshida R, Feldmann H, Takada A. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection. *J Infect Dis* 204 Suppl 3:S978-985, 2011.
 - 49) Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol* 13:387-398, 2003.
 - 50) Takada A, Ebihara H, Feldmann H, Geisbert TW, Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S347-356, 2007.
 - 51) Nakayama E, Yokoyama A, Miyamoto H, Igarashi M, Kishida N, Matsuno K, Marzi A, Feldmann H, Ito K, Saijo M, Takada A. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 17:1723-1728, 2010.
 - 52) Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Young HA, Formenty P, Fritz EA, Larsen T, Hensley LE. Marburg virus Angola infection of rhesus macaques: pathogenesis and treatment with recombinant nematode anticoagulant protein c2. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S372-381, 2007.
 - 53) Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, Young HA, Fredeking TM, Rote WE, Vlasuk GP. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet* 362:1953-1958, 2003.
 - 54) Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, Daddario-DiCaprio KM, Cassell GH, Jahrling PB, Geisbert TW. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S390-399, 2007.
 - 55) World Health Organization. Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola. (http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015-0218_tables_of_ebola_drugs_updated.pdf), 2015.
 - 56) Kupferschmidt K, Cohen J. Ebola drug trials lurch ahead. *Science* 347:701-702, 2015.
 - 57) Cardile AP, Mayers DL, Bavari S. Current status of chemically synthesized inhibitors of Ebola virus. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 9:97-103, 2014.
 - 58) Zeitlin L, Whaley KJ, Olinger GG, Jacobs M, Gopal R, Qiu X, Kobinger GP. Antibody therapeutics for Ebola virus disease. *Current Opinion in Virology* 17:45-49, 2016.
 - 59) Takada A. Do therapeutic antibodies hold the key to an effective treatment for Ebola hemorrhagic fever? *Immunotherapy* 5:441-443, 2013.
 - 60) Matsuno K, Takada A. Antibody Therapy as a future treatment option for Ebola virus infection. *Future Virol* 2:607-614, 2007.
 - 61) Dye JM, Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Muhammad MA, Zak SE, Ortiz RA, Prugar LI, Pratt WD. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:5034-5039, 2012.
 - 62) van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba NF, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Franzen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Eng J Med* 374:33-42, 2016.
 - 63) Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, Ishijima M, Suzuki Y, Higuchi M, Matsuyama Y, Igarashi M, Nakayama E, Kuroda M, Saijo M, Feldmann F, Brining D, Feldmann H, Takada A. Protective efficacy of neutralizing

- monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. *PLoS One* 7:e36192, 2012.
- 64) Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, Strong JE, Plummer F, Corbett CR, Alimonti JB, Koberinger GP. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 4:138ra81, 2012.
 - 65) Olinger GG Jr, Pettitt J, Kim D, Working C, Bohorov O, Bratcher B, Hiatt E, Hume SD, Johnson AK, Morton J, Pauly M, Whaley KJ, Lear CM, Biggins JE, Scully C, Hensley L, Zeitlin L. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:18030-18035, 2012.
 - 66) Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, Fausther-Bovendo H, Wei H, Aviles J, Hiatt E, Johnson A, Morton J, Swope K, Bohorov O, Bohorova N, Goodman C, Kim D, Pauly MH, Velasco J, Pettitt J, Olinger GG, Whaley K, Xu B, Strong JE, Zeitlin L, Koberinger GP. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 514:47-53, 2014.
 - 67) McCarthy M. US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ* 349:g5488, 2014.
 - 68) ClinicalTrials.gov. Safety and pharmacokinetics of a single ZMapp™ administration in healthy adult volunteers. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02389192>, 2016.
 - 69) Furuyama W, Marzi A, Nanbo A, Haddock E, Maruyama J, Miyamoto H, Igarashi M, Yoshida R, Noyori O, Feldmann H, Takada A. Discovery of an antibody for pan-ebolavirus therapy. *Sci Rep* 6:20514, 2016.
 - 70) Holtsberg FW, Shulenin S, Vu H, Howell KA, Patel SJ, Gunn B, Karim M, Lai JR, Frei JC, Nyakatura EK, Zeitlin L, Douglas R, Fusco ML, Froude JW, Sapphire EO, Herbert AS, Wirchnianski AS, Lear-Rooney CM, Alter G, Dye JM, Glass PJ, Warfield KL, Aman MJ. Pan-ebolavirus and Pan-filovirus mouse monoclonal antibodies: protection against Ebola and Sudan viruses. *J Virol* 90:266-278, 2016.
 - 71) Flyak Andrew I, Shen X, Murin Charles D, Turner Hannah L, David Joshua A, Fusco Marnie L, Lampley R, Kose N, Ilinykh Philipp A, Kuzmina N, Branchizio A, King H, Brown L, Bryan C, Davidson E, Doranz Benjamin J, Slaughter James C, Sapparapu G, Klages C, Ksiazek Thomas G, Sapphire Erica O, Ward Andrew B, Bukreyev A, Crowe Jr James E. Cross-reactive and potent neutralizing antibody responses in human survivors of natural ebolavirus infection. *Cell* 164:392-405, 2016.
 - 72) Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Shiraki K. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 49:981-986, 2005.
 - 73) Sangawa I, Komeno T, Nishikawa H, Yoshida A, Takahashi K, Nomura N, Furuta Y. Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 57:5202-5208, 2013.
 - 74) Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Postexposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 104:153-155, 2014.
 - 75) Oestereich L, Ludtke A, Wurr S, Rieger T, Munoz-Fontela C, Gunther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105:17-21, 2014.
 - 76) ClinicalTrials.gov. Efficacy of Favipiravir against severe Ebola virus disease. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662855>, 2016.
 - 77) Press Releases. BioCryst Pharmaceuticals Inc. BioCryst announces study results for BCX4430 in a non-human primate model of Ebola virus infection. <http://investor.shareholder.com/biocryst/releasedetail.cfm?ReleaseID=888802>, 2015.
 - 78) Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA, Dong L, Retterer CJ, Eaton BP, Pegoraro G, Honnold S, Bantia S, Kotian P, Chen X, Taubenheim BR, Welch LS, Minning DM, Babu YS, Sheridan WP, Bavari S. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 508:402-405, 2014.
 - 79) Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, Johnson JC, de Jong S, Tavakoli I, Judge A, Hensley LE, Maclachlan I. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet* 375:1896-1905, 2010.
 - 80) Iversen PL, Warren TK, Wells JB, Garza NL, Mourich DV, Welch LS, Panchal RG, Bavari S. Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses* 4:2806-2830, 2012.
 - 81) Warren TK, Warfield KL, Wells J, Swenson DL, Donner KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Dong L, Mourich DV, Crumley S, Nichols DK, Iversen PL, Bavari S. Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. *Nat Med* 16:991-994, 2010.
 - 82) Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, Sazani P, Charleston JS, Axtelle T, Wong M, Smith WB, Vutikullird A, Kaye E. Safety and pharmacokinetic profiles of phosphorodiamidate morpholino oligomers with activity against Ebola virus and Marburg virus: Results of two single-ascending-dose studies. *Antimicrob Agents Chemother* 58:6639-6647, 2014.
 - 83) Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, Swearingen JR, Bray M, Jaax NK, Huggins JW, LeDuc JW, Peters CJ. Evaluation of immune globulin and recombinant interferon- α 2b for treatment of experimental Ebola virus infections. *J Infect Dis* 179 Suppl 1:S224-S234, 1999.
 - 84) Smith LM, Hensley LE, Geisbert TW, Johnson J, Stosel A, Honko A, Yen JY, Geisbert J, Paragas J, Fritz E, Olinger G, Young HA, Rubins KH, Karp CL. Interferon- β therapy prolongs survival in rhesus macaque

- nodels of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 208:310-318, 2013.
- 85) Cohen J, Enserink M. Special report: Ebola's thin harvest. *Science News* <http://www.sciencemag.org/news/2015/12/special-report-ebolas-thin-harvest>, 2015.
 - 86) Rhein BA, Powers LS, Rogers K, Anantpadma M, Singh BK, Sakurai Y, Bair T, Miller-Hunt C, Sinn P, Davey RA, Monick MM, Maury W. Interferon- γ inhibits Ebola virus infection. *PLoS Pathog* 11:e1005263, 2015.
 - 87) World Health Organization. Laboratory diagnosis of Ebola virus disease. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_eng.pdf, 2014.
 - 88) World Health Organization. WHO Emergency Quality Assessment Mechanism for EVD IVDs. Product: Real-Star® Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0 http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/141125_evd_public_report_altona_v1.pdf?ua=1, 2015.
 - 89) World Health Organization. WHO emergency use assessment and listing procedure for EVD IVDs. Product: Liferiver™ - Ebola Virus (EBOV) Real Time RT-PCR Kit. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/150427_liferiver_china_public_report.pdf, 2015.
 - 90) World Health Organization. WHO emergency use assessment and listing for EVD IVDs. Product: Xpert® Ebola Assay. http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/150508FinalPublicReportExpertEbola_Cepheid.pdf, 2015.
 - 91) World Health Organization. WHO emergency use assessment and listing for Ebola virus disease IVDs. Product: ReEBOV™ Antigen Rapid Test Kit http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/150219_reebov_antigen_rapid_test_public_report.pdf?ua=1, 2015.
 - 92) Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, Semper A, Bailey D, Gropelli E, Simpson A, Brooks T, Hula S, Nyoni W, Sankoh AB, Kanu S, Jalloh A, Ton Q, Sarchet N, George P, Perkins MD, Wonderly B, Murray M, Pollock NR. ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study. *Lancet* 386:867-874, 2015.
 - 93) Food and Drug Administration. Ebola virus emergency use authorizations. <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/emergencysituations/ucm161496.htm#ebola>, 2014.
 - 94) World Health Organization. WHO emergency use assessment and listing for Ebola virus disease IVDs. Product: OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/160324_final_public_report_ea_0023_021_00.pdf?ua=1, 2016.
 - 95) Corgenix. ReEBOV Antigen Rapid Test (Ebola virus VP40 antigen detection) instructions for use. <ftp://ftp.corgenix.com/Intra/ReEBOV/14005.pdf>, 2015.

Ebola vaccine, therapeutics, and diagnostics

Wakako FURUYAMA, Ayato TAKADA

Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control

Ebolaviruses, members of the family *Filoviridae*, cause severe hemorrhagic fever in humans and nonhuman primates, with human case fatality rates of up to 90%. No effective prophylaxis or treatment for Ebola virus disease (EVD) is yet commercially available. During the latest outbreak of EVD in West Africa, several unapproved drugs were used for the treatment of patients. This outbreak has indeed accelerated efforts to develop antiviral strategies and some of the vaccine and drug candidates have undergone clinical trials. This article reviews previous researches and recent advances on the development of vaccine, therapeutics, and diagnostics for EVD.