

# 1. げっ歯類由来ハンタウイルスとハンタウイルス感染症

荻 和 宏 明

北海道大学大学院獣医学研究院 獣医学部門 衛生学分野 公衆衛生学教室

ブニヤウイルス科のハンタウイルスはげっ歯類などの哺乳類を自然宿主とし、感染動物の排泄物を吸引することにより人が感染する。本稿ではハンタウイルス感染症の疫学ならびにげっ歯類とハンタウイルスの相互関係について概説する。ハンタウイルス感染症は腎症候性出血熱（HFRS）とハンタウイルス心肺症候群（HCPS）の二つの病型が知られている。HFRSは高熱、出血、および腎機能障害などを主徴とし、東アジア、ヨーロッパ、ロシアなどのユーラシア大陸で主に発生が見られる。一方、HCPSは急性の心肺機能障害を特徴とし、南北アメリカ大陸において発生が見られる。日本の近隣諸国では、ロシア、中国、韓国などでHFRSが多発しており、原因ウイルスが複数存在していることが明らかになっている。わが国では1985年以降ハンタウイルス感染症の発生はないものの、北海道に生息するエゾヤチネズミがウイルスを保有している。ハンタウイルスと宿主の間で、長年にわたる共進化が進行してきたものと考えられており、ハンタウイルス感染症の発生地域は病原性のあるハンタウイルスを保有した宿主の生息域と密接に関わっている。

## 1. 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<sup>1)</sup>、糖蛋白質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<sup>2)</sup>。RNAは分子量の大きい順にL、MおよびS遺伝子と呼ばれ、それぞれがRNA依存性RNAポリメラーゼ、糖蛋白質、および核蛋白質をコードしている。1978年に韓国のセスジネズミから初めてハンタウイルスのプロトタイプであるHantaanウイルス（HTNV）が分離されて以来<sup>3)</sup>、様々なげっ歯類が多様なハンタウイルスを保有して

いることが判明した。近年、さらにげっ歯目以外の哺乳類（トガリネズミ形目およびコウモリ目）も本ウイルスの自然宿主となっていることが明らかになってきた<sup>4,5)</sup>。これまでに発見された多くのハンタウイルスのうち、人に病原性を有するウイルスはいずれもげっ歯類を宿主としている。

ハンタウイルス感染症はハンタウイルスを病原とする感染症で、人は感染げっ歯類からの排泄物の吸引や感染動物の咬傷などによって感染する。腎障害や出血傾向などを主徴とする腎症候性出血熱（hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS）と、呼吸困難などの呼吸器障害と心原性ショックなどが特徴的なハンタウイルス心肺症候群（hantavirus cardiopulmonary syndrome: HCPS）の2つの病型が知られている<sup>6)</sup>。

## 連絡先

〒060-0818

北海道札幌市北区北18条西9丁目

北海道大学大学院獣医学研究院 獣医学部門

衛生学分野 公衆衛生学教室

TEL & FAX: 011-706-5211

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

## 2. 疫学

### 1) HFRS

HFRSは主にユーラシア大陸で発生がみられる。最大の流行国は中国で、年間1万人以上の症例が報告されている<sup>7)</sup>。その他にも韓国で年間数百人、ロシアやヨーロッパ各地で数千人の発生が見られる<sup>8)</sup>。感染げっ歯類は全く無症状のままウイルスを長期間保有し、糞尿中にウイルスを排出す

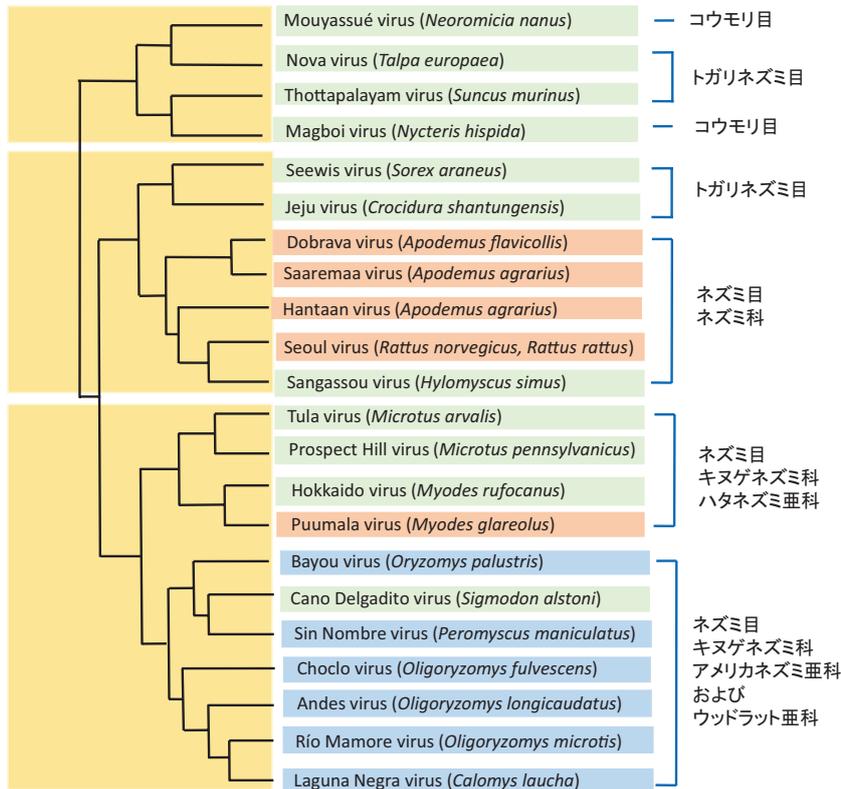


図1 ハンタウイルスの系統と宿主

オレンジ色のハイライトで示されているのが HFRS に関連するウイルスと宿主である。青色のハイライトは HCPS 関連のウイルスと宿主であることを示す。緑色のハイライトは人に対する病原性が不明のウイルスとその宿主である。Vaheri, A. et al (Nat. Rev. Microbiol. 2014)<sup>23)</sup> を改変

る<sup>9)</sup>。人はほとんどの場合ウイルスを含んだ粉塵を吸い込むことによって経気道的に感染する<sup>10)</sup>。重症型の HFRS は高熱、腎障害、出血などを特徴とし、ショックによって死亡する場合もある<sup>11)</sup>。HFRS の人から人への水平感染は報告されていない。致死率は感染したウイルスによって異なり、軽症型の HFRS では 1% 以下であるが、重症型では 15% と幅がある。

我が国では、第二次大戦中、中国東北部において旧日本軍の間で約一万人の患者が発生して 10% が死亡し、「流行性出血熱」と呼ばれた。国内では 1960 年代に大阪梅田駅周辺でドブネズミが感染源と疑われる HFRS の流行が発生し (119 例中 2 例が死亡)、「梅田熱」と呼称された<sup>12)</sup>。さらに 1970 年から 1984 年まで全国の大学や研究機関の実験動物施設で実験用ラットを介した実験室型の流行が発生し、126 例中 1 例が死亡した<sup>13)</sup>。現在は血清診断法の確立による感染動物の摘発淘汰が実施されたため患者発生は認められていない。ドブネズミや野ネズミを対象にした疫学調査で全国 20 箇所の港湾地区で捕獲されたドブネズミや北海道のエゾヤチネズミがハンタウイルスに感染していることが明らかになっている<sup>14,15)</sup>。したがって、日本の住居性ネズミや野ネズミも潜在的な HFRS の感染源とし

て監視体制を強化する必要がある。

近年、ペットのラットを介した HFRS の発生がヨーロッパを中心に増加している<sup>16,17)</sup>。

2) HCPS

1993 年 5 月からアメリカ合衆国の南西部諸州で原因不明の急性の重症型呼吸器疾患が多発し、死亡者が続発した。米国の疾病管理予防センター (CDC) を中心としたチームが病原体の検索にあたり、本症がシカシロアシマウス (*Peromyscus maniculatus*) の保有するハンタウイルス (Sin Nombre ウイルス) の感染によって起こることが判明した<sup>18)</sup>。肺の機能障害と心原性のショックなどが特徴的なことから、本症はハンタウイルス心肺症候群 (HCPS) と命名された。米国では毎年 10 名から 50 名の HCPS 患者が報告されている。1993 年に米国で初めて HCPS が報告された後、カナダ、パナマ、アルゼンチン、チリ、ボリビア、ウルグアイ、パラグアイ、ブラジルなど、南北アメリカ大陸の広範な地域で多数の HCPS 患者が報告されるようになった。2013 年までに南アメリカ大陸で総計 4,000 名以上の HCPS 患者の発生が報告されている<sup>19)</sup>。HCPS の致死率はおおよそ 40% である。Andes ウイルスの感染による HCPS では、人から人への感染が稀に起こることが報告されてい

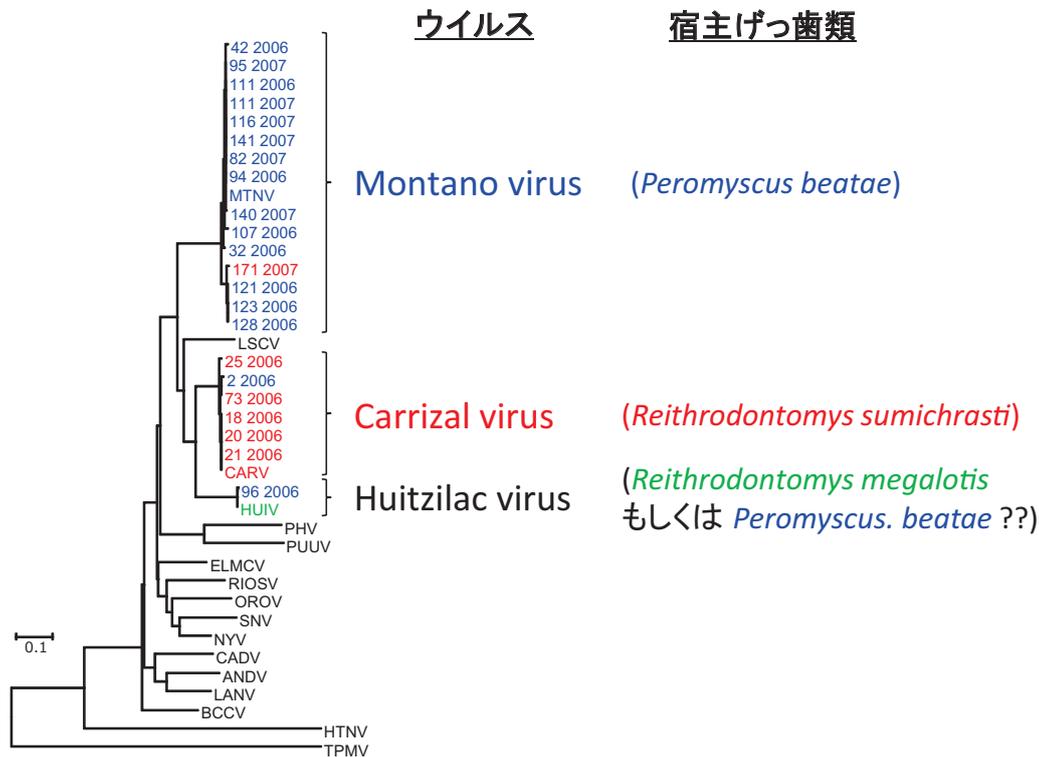


図2 メキシコで検出されたハンタウイルスの系統樹解析と感染げっ歯類

系統樹中の青色で示された塩基配列番号は *Peromyscus beatae* 由来、赤色で示された配列は *Reithrodontomys sumichrasti* 由来であることを示している。Saasa et al. (Virus Res. 2012)<sup>27)</sup> を改変

るが<sup>20)</sup>、それ以外のウイルスの感染では HCPS の人-人感染は報告されていない<sup>21)</sup>。

2012年6月中旬から8月下旬にかけて、米国カリフォルニア州ヨセミテ国立公園での感染が疑われる HCPS 患者が次々に発生した。本アウトブレイクにおける患者の合計は10名で、これらのうち3名が死亡した<sup>22)</sup>。調査の結果、10名中9名の患者は、ヨセミテ公園内の Curry Village の中にある、Signature Tent Cabins で感染を受けたと考えられた。Signature Tent Cabins のキャビンには外壁と内壁の間に断熱材部分があり、この部分にげっ歯類が出没しているのが確認された。本アウトブレイクは著明な観光地における発生であったことに加え、3ヶ月ほどの間に10名がほぼ同地点で感染を受けたことが明らかになったことで、社会的な注目が集まった。このアウトブレイク例のように、げっ歯類の侵入が考えられる家屋内ではハンタウイルスの感染が起こり得ることに十分注意する必要がある。HCPSは南北アメリカ大陸でしか発生が見られないが、これは HCPS の原因ウイルスを保有する宿主（アメリカネズミ亜科およびウッドラット亜科のげっ歯類）が南北アメリカ大陸以外では生息していないことに起因している。

### 3. ハンタウイルスと宿主の相互関係

ハンタウイルスと宿主は互いに強い相互関係があり、ウ

イルス種と自然宿主の種は一对一関係となる場合が多い。ウイルスと宿主の系統関係はおおよそ一致していることから、ハンタウイルスと宿主は長年にわたって共進化してきたと考えられている (図1)<sup>23)</sup>。しかし、ウイルスと宿主の系統関係が一致しない場合もしばしば見られる。たとえばネズミ亜科 (Murinae) 由来のウイルスとトガリネズミ目 (Soricomoprha) 由来のウイルスが同じクラスター内に含まれる場合などである。これはおそらくネズミ亜科 (Murinae) 由来のウイルスが太古の昔にトガリネズミ類の祖先に宿主を乗り換えたものと考えられている。ハンタウイルスの長い進化の道筋の途中ではこのような宿主の乗り換え (host-switching) が起こったようである<sup>24)</sup>。げっ歯類由来のハンタウイルスについては、明らかに宿主特異性がみられる。本来の宿主以外の動物にウイルスが感染しても、免疫系が活性化されて、比較的短期間のうちに排除されるものと考えられている<sup>25)</sup>。ハンタウイルスの宿主特異性の機序についてはほとんど未解明のままである。

ハンタウイルスの病原性についても宿主の系統とおおまかな関連が見られる (図1)。ネズミ亜科由来のウイルス (Dobrava, Saaremaa, Hantaan, および Seoul ウイルスなど) が HFRS に関連しているのに対し、アメリカネズミ亜科 (Sigmodontinae) とウッドラット亜科 (Neotominae) 由来のウイルス (Bayou, Sin Nombre, Choclo, Andes,

表1 メキシコのげっ歯類における抗ハンタウイルス抗体保有率

動物種 (げっ歯類)	捕獲数	抗体陽性率 (%)
<i>Peromyscus aztecus evides</i>	1	1 (100.0)
<i>Peromyscus beatae</i>	127	31 (24.4)
<i>Peromyscus megalops</i>	41	1 (2.4)
<i>Reithrodontomys megalotis</i>	25	2 (8.0)
<i>Reithrodontomys sumichrasti</i>	15	6 (40.0)
<i>Megadontomys thomasi</i>	9	1 (11.1)
<i>Neotoma picta</i>	6	1 (16.7)
<b>Other species</b>	<b>186</b>	<b>0 (0)</b>
合計	410	43 (10.5%)

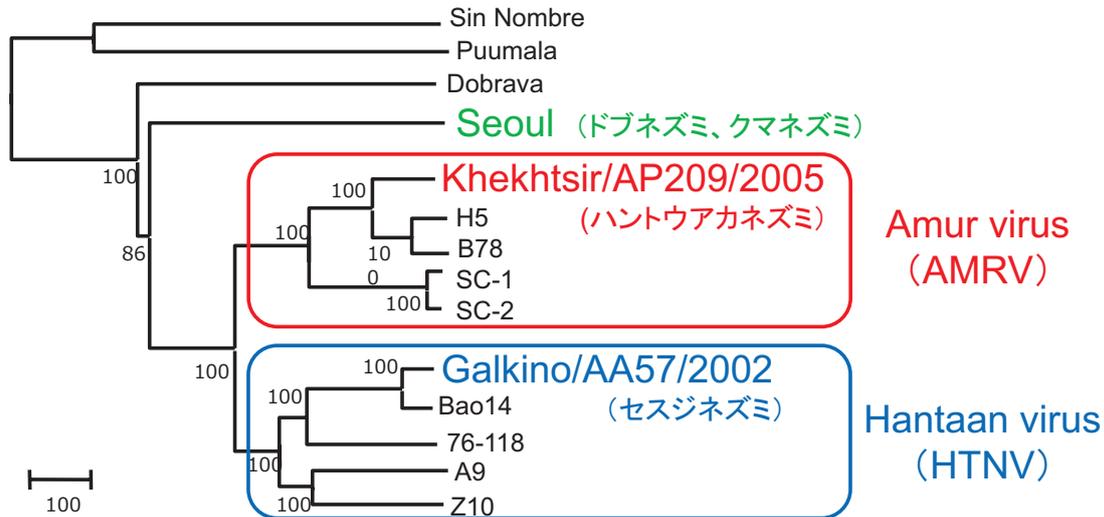


図3 ハントウアカネズミとセズジネズミから分離されたハンタウイルス株の系統樹 y 解析 (M 遺伝子 41 ~ 3,445nt) Kariwa et al. (Am. J. Trop. Med. Hyg. 2012)<sup>29)</sup> を改変

Río Mamore, および Lanuna Negra ウイルスなど) は HCPS に関連している。ハタネズミ亜科 (Arvicolinae) 由来のウイルスは Puumala ウイルス (PUUV) を除き、人に対して非病原性であると考えられている。PUUV は、ヨーロッパやロシアにおける HFRS の主要な原因ウイルスとなっている。トガリネズミ目およびコウモリ目 (Chiroptera) 由来ウイルスの人への病原性は明らかになっていない。

#### 4. メキシコにおけるハンタウイルスの宿主動物の探索

近年、メキシコのげっ歯類において3種類の新規ハンタウイルスが検出され、Montano virus (MTNV), Carrizal virus (CARV), および Huitzilac virus (HUIV) と名付けられた<sup>26)</sup>。これらのウイルスの宿主を明らかにするために、メキシコの Guerrero 州と Morelos 州で捕獲された410匹のげっ歯類について、抗体検出とウイルス RNA 検出を行い、さらにウイルス遺伝子とチトクローム b 遺伝子 (*cytb*) の塩基配列を決定して動物種を特定した。捕獲された32種類のげっ歯類種のうち、7種類のげっ歯類が抗体を保有していた (表1)。すなわち、抗体保有率はげっ歯類ごとに、

*Peromyscus beatae* が 24.4% (31/127), *Reithrodontomys sumichrasti* が 40% (6/15), *R. megalotis* が 8% (2/25), *P. aztecus evides* が 100% (1/1), *P. megalops* が 2.4% (1/41), *Megadontomys thomasi* が 11.1% (1/9), および *Neotoma picta* が 16.7% (1/6) であり、全体の抗体保有率は 10.5% (43/410) であった。ウイルス遺伝子と *cytb* の系統樹解析から Guerrero 州と Morelos 州のハンタウイルスは MTNV, CARV, および HUIV の3つの系統に区分され、さらに MTNV と CARV は、それぞれほとんどの例が *P. beatae* と *R. sumichrasti* から検出された (図2)。したがって、MTNV と CARV の宿主は *P. beatae* と *R. sumichrasti* であることが示唆された<sup>27)</sup>。HUIV については感染げっ歯類の例数が少ないため、宿主を特定するためにはさらなる調査が必要である。また、MTNV の1例が *R. sumichrasti* から、CARV の1例が *P. beatae* から検出されたように、ハンタウイルスは宿主の集団内で伝播しているだけでなく、宿主以外のげっ歯類にも感染が波及していた。なお、今回検出された3種類のハンタウイルスが人に対して病原性を有するかどうかについては不明である。

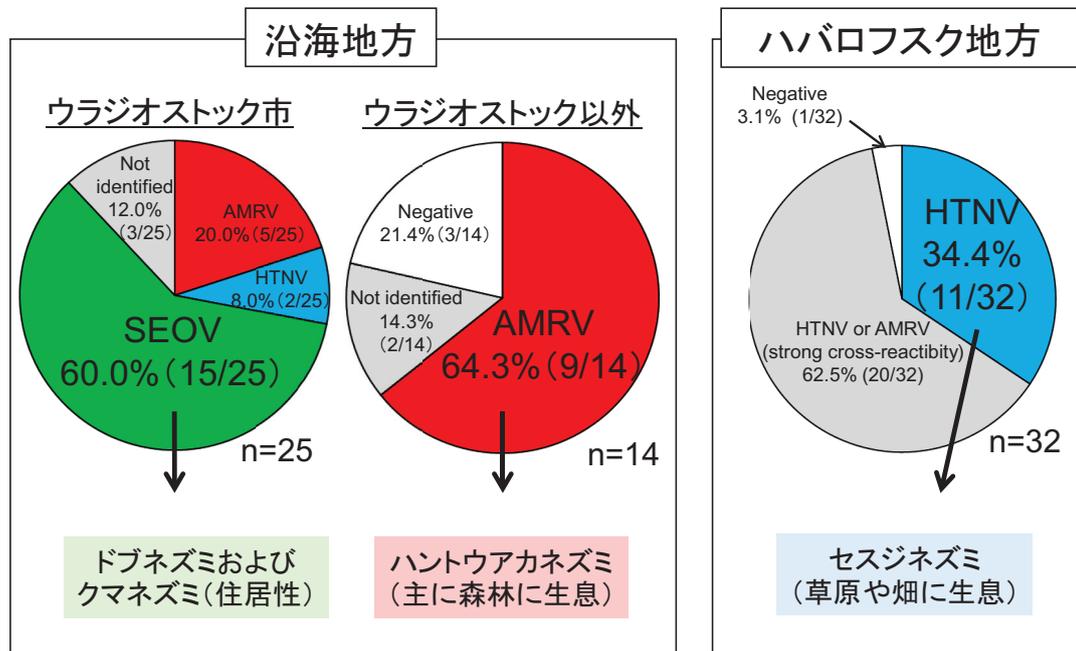


図4 交差中和試験による HFRS の原因ウイルスの推定

Sanada, et al. (J. Gen. Virol. 2012)<sup>31)</sup> を改変

## 5. 極東ロシアにおける HFRS の疫学

当研究室では、1996年より HFRS の流行地である極東ロシアにおいてハンタウイルス感染症の疫学調査を継続的に行い、この地域の HFRS が複数の異なったハンタウイルスの感染によって起こっていることを明らかにした<sup>28)</sup>。2002年と2005年にハバロフスク近郊において、それぞれセスジネズミ (*Apodemus agrarius*) 47匹とハントウアカネズミ (*A. peninsulae*) 29匹が捕獲され、ウイルス遺伝子陽性の個体からそれぞれ Hantaan ウイルス (HTNV) Galkino/AA57/2002株と Amur ウイルス (AMRV) Khekhtsir/AP209/2005株が分離された (図3)<sup>29)</sup>。このことは、HTNVとAMRVがそれぞれセスジネズミとハントウアカネズミを宿主とするというこれまでの報告を裏付けるものであった。極東ロシアでは両ウイルス以外にもドブネズミ (*Rattus norvegicus*) が Seoul ウイルス (SEOV) を保有していることが知られている。そこで、これらの分離株と SEOV を用いてウラジオストック、ウラジオストック以外の沿海州、およびハバロフスクの HFRS 患者血清の交差中和試験を行い、各ウイルスに対する中和抗体価を比較して感染ウイルスの推定を行った。あるウイルスに対する中和抗体価がそれ以外のウイルスに対する抗体価よりも4倍以上高い場合にウイルス特異的な抗体が検出されたものと見なした。その結果、ウラジオストック市では患者の60%以上が SEOV の感染が原因であったが、HTNVとAMRVの感染もあることが判明した (図4)<sup>29)</sup>。これに対し、ウラジオストック市以外の沿海地方では患者の64%がAMRVの

感染が原因であり、ハバロフスク地方では34%がHTNVの感染を受けていたことが明らかになった。このように、同じ極東ロシアでも地域によって HFRS の原因ウイルスが異なっていることから、それぞれの地域に即した感染予防対策が必要であることが判明した。すなわち、ウラジオストック市では都市に生息するドブネズミやクマネズミ、沿海州では森林に生息するハントウアカネズミ、ハバロフスクでは畑や草原に生息するセスジネズミに対する対策がそれぞれ重要である。

## 6. 北海道に生息するエゾヤチネズミを宿主とする Hokkaido ウイルス

北海道に生息するエゾヤチネズミ (*Myodes rufocanus bedfordiae*) が、ヨーロッパヤチネズミ (*Myodes glareolus*) に保有される PUUV に近縁なハンタウイルスを保有していることが明らかになり (図5)<sup>15)</sup>、このウイルスが Hokkaido ウイルス (HOKV) と名付けられた<sup>30)</sup>。感染エゾヤチネズミの臓器からウイルス RNA は検出されるものの、臓器乳剤の Vero E6 細胞への接種ではウイルスが分離できなかった。そこで、エゾヤチネズミの肺から細胞株 (MRK101 細胞) を樹立し、本細胞株を用いて感染ウイルスの分離を試みたところ、臓器乳剤接種14日目で細胞内に抗原が検出された<sup>31)</sup>。さらに、感染 MRK101 細胞の培養上清中に感染性のウイルスが検出されたことから、MRK101 細胞を用いれば HOKV の分離や生物性状の解析が可能になることが明らかになった。しかし、分離された HOKV を Vero E6 細胞や A549 細胞に接種しても、まった

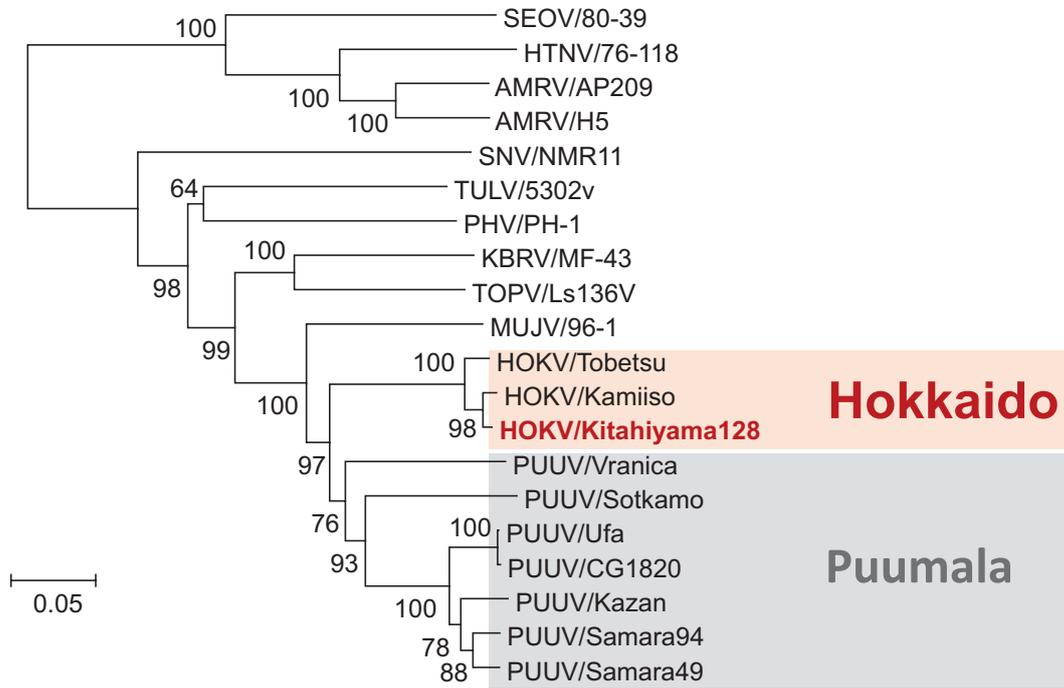


図5 Hokkaido ウイルスと Puumala ウイルスの系統樹解析 (S 遺伝子 ORF) Sanada, et al. (J. Gen. Virol. 2012)<sup>31)</sup> を改変

**VeroE6 細胞**  
(アフリカミドリザル由来)

**A549 細胞 (ヒト由来)**

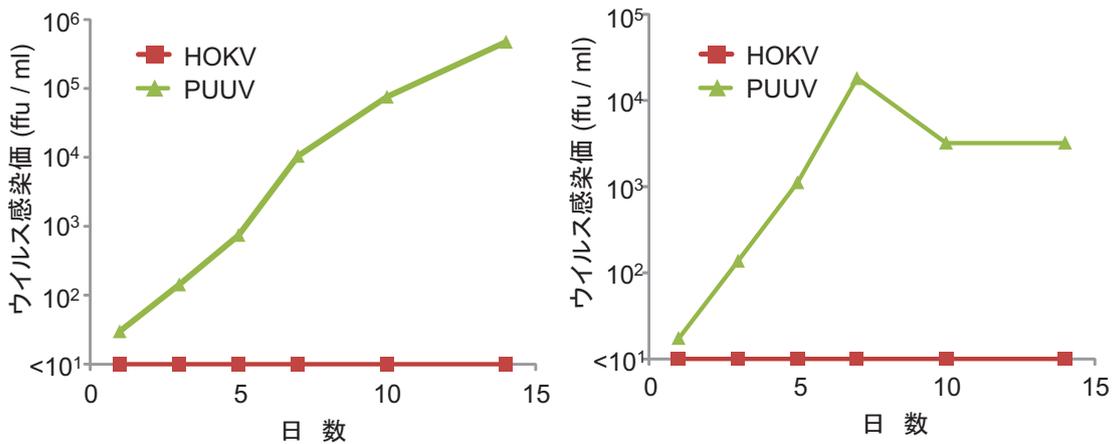


図6. HOKV と PUUV の培養細胞における増

く感染性のウイルスは検出されなかった (図6)。核蛋白質のアミノ酸の一致率がPUUVとの間で95%という近縁なウイルスであるにも関わらず、HOKVはPUUVと明らかに異なった in vitro での増殖性を示した。両ウイルス間の培養細胞での増殖性の差を規定する因子について現在探索中である。

これまで検出された多数のハンタウイルスのうち、人に

病原性を有するものはその一部であり、分離できずに遺伝子しか検出されていないウイルスは多い。HOKVのように宿主由来もしくは宿主に近縁な動物由来の細胞でなければ分離できないようなハンタウイルスが多数存在しているのかもしれない。ハンタウイルスの宿主特異性を解明する上で、HOKV と MRK101 細胞の組合せは良いモデルとなることが期待される。

## 7. おわりに

ハンタウイルスとげっ歯類の相互関係とハンタウイルス感染症の疫学について、我々の研究成果も紹介しながら概説してきた。ハンタウイルスと哺乳類間の長年の共進化の結果、現在みられるような多様なハンタウイルスが生じてきたものと考えられる。人にとって病原性のあるハンタウイルスはげっ歯類が保有するものに限られるため、ハンタウイルス感染症の発生地域は病原性のあるハンタウイルスを保有したげっ歯類の生息域と密接に関わっている。わが国では1985年以降HFRSの発生が報告されていないが、今後、げっ歯類の生息数の増加に伴うげっ歯類と人との接触機会の増加などによって、日本においてもハンタウイルス感染症の発生が再び起こる可能性は十分に考えられる。また、日本の近隣国である韓国、中国、極東ロシアはHFRSの流行国であることから、感染げっ歯類の侵入や輸入症例にも十分注意する必要があると考えられる。

## 謝辞

本稿の執筆の機会を与えていただきました「ウイルス」誌編集委員長の渡邊雄一郎先生に深く感謝申し上げます。本研究の遂行にあたってご協力いただいた多くの共同研究者の皆様へ心より感謝いたします。本研究は科学研究費補助金および厚生労働科学研究費等の補助を受けて行ったものです。

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

- McCormick JB, Sasso DR, Palmer EL, Kiley MP: Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the *Bunyaviridae*. *Lancet*. 1(8275):765-758, 1982.
- Schmaljohn CS, Hasty SE, Harrison SA, Dalrymple JM: Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 148:1005-1012, 1983.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 137:298-308, 1978.
- Zhang YZ: Discovery of hantaviruses in bats and insectivores and the evolution of the genus *Hantavirus*. *Virus Res*. 187: 15-21, 2014
- Holmes EC, Zhang YZ: The evolution and emergence of hantaviruses. *Curr Opin Virol*. 10:27-33, 2015.
- Peters CJ, Simpson GL, Levy H: Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med*. 50: 531-545, 1999.
- Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A: Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis*. 16:1195-1203, 2010.
- Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B: Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 64:128-136, 2015.
- Lee HW, Lee PW, Baek LJ, Song CK, Seong IW: Intra-specific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am J Trop Med Hyg*. 30:1106-1112, 1981.
- Lee HW, Johnson KM: Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 146: 645-651, 1982.
- 李文鎬: 韓国型出血熱 - 腎症候性出血熱 - pp. 32-36, 近代出版, 東京, 1983.
- Lee HW, Lee PW, Tamura M, Tamura T, Okuno Y: Etiological relation between Korean hemorrhagic fever and epidemic hemorrhagic fever in Japan. *Biken J*. 22:41-45, 1979.
- Kawamata J, Yamanouchi T, Dohmae K, Miyamoto H, Takahashi M, Yamanishi K, Kurata T, Lee HW: Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci*. 37:431-436, 1987.
- Arikawa J, Yoshimatsu K, Kariwa H: Epidemiology and epizootiology of hantavirus infection in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 54:95-102, 2001.
- Kariwa H, Yoshizumi S, Arikawa J, Yoshimatsu K, Takahashi K, Takashima I, Hashimoto N: Evidence for the existence of Puumala-related virus among *Clethrionomys rufocanus* in Hokkaido, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 53: 222-227, 1995.
- Jamieson LJ, Taori SK, Atkinson B, Levick P, Featherstone CA, van der Burgt G, McCarthy N, Hart J, Osborne JC, Walsh AL, Brooks TJ, Hewson R: Pet rats as a source of hantavirus in England and Wales, 2013. *Euro Surveill*. 18(9). pii: 20415, 2013.
- Lundkvist A, Verner-Carlsson J, Plyusnina A, Forslund L, Feinstein R, Plyusnin A. Pet rat harbouring Seoul hantavirus in Sweden, June 2013. *Euro Surveill*. 18(27). pii: 20521, 2013.
- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 262:914-917, 1993.
- Figueiredo LT, Souza WM, Ferrés M, Enria DA: Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Res* 187:43-54, 2014.
- Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD: Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*. 241:323-330, 1998.
- Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G: Epidemiology of Hantavirus infections in humans: a comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol*. 40:261-72, 2014.
- Núñez JJ, Fritz CL, Knust B, Buttke D, Enge B, Novak MG, Kramer V, Osadebe L, Messenger S, Albariño CG, Ströher U, Niemela M, Amman BR, Wong D, Manning

- CR, Nichol ST, Rollin PE, Xia D, Watt JP, Vugia DJ; Yosemite Hantavirus Outbreak Investigation Team.: Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerg Infect Dis.* 20:386-393, 2014.
- 23) Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J: Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* 11:539-550. 2013.
- 24) Yanagihara R, Gu SH, Arai S, Kang HJ, Song JW: Hantaviruses: rediscovery and new beginnings. *Virus Res.* 187:6-14, 2014.
- 25) Spengler JR, Haddock E, Gardner D, Hjelle B, Feldmann H, Prescott J: Experimental Andes virus infection in deer mice: characteristics of infection and clearance in a heterologous rodent host. *PLoS One.* 2013;8(1):e55310.
- 26) Kariwa H, Yoshida H, Sánchez-Hernández C, Romero-Almaraz Mde L, Almazán-Catalán JA, Ramos C, Miyashita D, Seto T, Takano A, Totani M, Murata R, Saasa N, Ishizuka M, Sanada T, Yoshii K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I: Genetic diversity of hantaviruses in Mexico: identification of three novel hantaviruses from Neotominae rodents. *Virus Res.* 163:486-494, 2012.
- 27) Saasa N, Sánchez-Hernández C, de Lourdes Romero-Almaraz M, Guerrero-Ibarra E, Almazán-Catalán A, Yoshida H, Miyashita D, Ishizuka M, Sanada T, Seto T, Yoshii K, Ramos C, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Takashima I, Kariwa H: Ecology of hantaviruses in Mexico: genetic identification of rodent host species and spill-over infection. *Virus Res.* 168:88-96, 2012.
- 28) Lokugamage K, Kariwa H, Lokugamage N, Miyamoto H, Iwasa M, Hagiya T, Araki K, Tachi A, Mizutani T, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I. Genetic and antigenic characterization of the Amur virus associated with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Virus Res.* 101:127-134, 2004.
- 29) Kariwa H, Yoshikawa K, Tanikawa Y, Seto T, Sanada T, Saasa N, Ivanov LI, Slonova R, Zakharycheva TA, Nakamura I, Yoshimatsu K, Arikawa J, Yoshii K, Takashima I: Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. *Am J Trop Med Hyg.* 86:545-553, 2012.
- 30) Daud NH, Kariwa H, Tanikawa Y, Nakamura I, Seto T, Miyashita D, Yoshii K, Nakauchi M, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I: Mode of infection of Hokkaido virus (Genus *Hantavirus*) among grey red-backed voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol.* 2007;51(11):1081-1090.
- 31) Sanada T, Seto T, Ozaki Y, Saasa N, Yoshimatsu K, Arikawa J, Yoshii K, Kariwa H: Isolation of Hokkaido virus, genus *Hantavirus*, using a newly established cell line derived from the kidney of the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus bedfordiae*). *J Gen Virol.* 93:2237-2246, 2012.

## Rodent associated hantaviruses and hantavirus infections

**Hiroaki KARIWA**

Laboratory of Public Health, Department of Preventive Veterinary Medicine  
Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University

Hantaviruses belongs to the genus *Hantavirus* in the family *Bunyaviridae* are maintained in rodents and infects to humans by inhalation of the aerosol of infected rodent excreta. In this article, the epidemiology of hantavirus infection and the special relationship between rodent and hantavirus are described. Hantavirus infections include hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS). HFRS is characterized high fever, hemorrhage, and renal disorder. HFRS is distributed in East Asia, Europe, and Russia. While HCPS is characterized acute respiratory dysfunction and cardiogenic shock. The distribution of HCPS is limited in North and South Americas. In Japan's neighboring countries, such as Russia, China, and Korea, large numbers of HFRS patients are reported in association with multiple hantaviruses. In Japan, hantavirus infection has not been reported since 1985 but grey red-backed vole (*Myodes rufocanus bedfordiae*) inhabiting Hokkaido maintain one of the hantaviruses. Coevolution between hantavirus and host may have been occurred during a long period. The endemic areas of hantavirus infection are strongly associated with the distribution of host animal carrying pathogenic hantaviruses.