

1. 近年のジカウイルス感染症流行域の拡大

林 昌 宏

国立感染症研究所ウイルス第1部第2室

ジカウイルスは1947年にウガンダのジカの森で囀動物であるアカゲザルから分離されたフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスであり、主にネッタイシマカやヒトスジシマカ等のシマカ属の蚊によって媒介される。主な症状は発熱、発疹、関節痛であり、その流行域および症状からデング熱およびチクングニア熱の重要な鑑別疾患である。ジカ熱はこれまでにアフリカから東南アジアにかけて散発していたがヒトの症例報告はわずかであった。しかしながら2007年にミクロネシアで再興しその流行は南太平洋諸島から米州に拡大した。近年のジカウイルス感染症の流行ではギラン・バレー症候群との関連および経胎盤感染による先天性ジカウイルス感染症が問題となっており、国内外でジカワクチンの開発が進められている。我が国では2013年末から輸入症例が報告されており、媒介蚊であるヒトスジシマカが本州以南に生息するため、その浸淫の可能性は否定できない。ジカウイルス感染症は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」で4類感染症に指定されており、当該患者を診断した医師はただちに保健所を経由して都道府県知事に届け出ることが求められる。

Key words: ジカ熱, 先天性ジカウイルス感染症, ギラン・バレー症候群, 小頭症, ネッタイシマカ, ヒトスジシマカ

1. はじめに

ジカウイルス (ZIKV) は日本脳炎ウイルスやデングウイルス (DENV) などと同じフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される節足動物媒介性ウイルスであり、1947年にウガンダで初めて分離された^{1,2,3,4)}。主な症状は発熱、発疹、関節痛であり、その流行域および症状からデング熱の重要な鑑別疾患である。本ウイルスは主にシマカ属の蚊によって媒介される人獣共通感染症であり、都市部ではネッタイシマカ (*A. aegypti*) やヒトスジシマカ (*A. albopictus*) によりヒト-カ-ヒトの感染環が成立する (図1)。*A. aegypti* は熱帯・亜熱帯地域の都市部に限局的に生息する

が、*A. albopictus* の生息域は世界の熱帯～温帯地域において拡大している。ジカ熱はアフリカから東南アジアにかけての熱帯、亜熱帯地域を中心にヒトの熱性疾患として散発して来たが、2007年から急速にその流行地域を拡大し、2015年のブラジルでの発生以来その流行地域は中南米諸国からカリブ海地域のほぼ全域に達した⁵⁾。我が国では2013年から輸入症例が報告されており、媒介蚊である *A. albopictus* が本州以南に生息するため、その浸淫の可能性は否定できない。ジカウイルス感染者のほとんどは症状を示さないが、近年の流行においてはギラン・バレー症候群、先天性小頭症との関連が報告されている⁶⁾。現在ジカウイルス感染症に対するワクチンはなく、不活化ワクチンあるいはDNAワクチン等の開発が国内外において進められている。ジカウイルスの流行地域に渡航する場合は蚊に吸血されにくい服装や忌避剤の使用等の予防対策が必須である。本邦への侵入が引き続き懸念されているジカ熱は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」で4類感染症に指定されている。

連絡先

〒162-8640
東京都新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所ウイルス第1部第2室
TEL: 03-5285-1111 (代)
FAX: 03-5285-1188
E-mail: ck@nih.go.jp

2. ジカウイルスの性状

ZIKV はエンベロープを被った一本鎖の (+) RNA ウイ

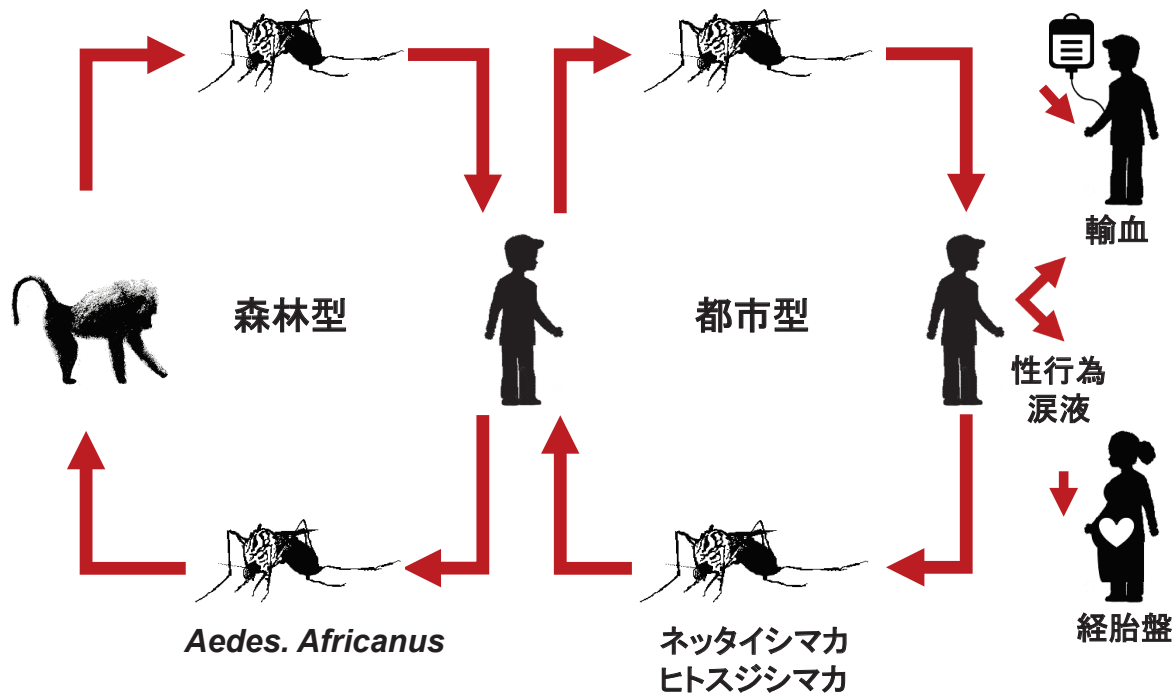


図1. ジカウイルスの感染環

ジカウイルスはアフリカにおいて霊長類と主に *Aedes Africanus* 等のシマカ属の蚊との間で森林型の感染環を形成している。ヒトが森林部でジカウイルスに感染し都市部に移動した場合、主にネッタイシマカやヒトスジシマカとの間でヒト-蚊-ヒトの都市型の感染環を形成し、都市部において流行を起こす。またジカウイルス感染症では性行為による感染、経胎盤感染、輸血を介した感染あるいは涙液を介した感染も報告されている。

ルスであり、フラビウイルス科、フラビウイルス属のなかでもスpondウェニウイルス (SPONV) とともにスpondウェニウイルス (SPONV) 血清型群に分類される^{7,2,4)}。両ウイルスの遺伝子の相同性は約 68% であり、血清学的にも交差するため発見当初は混同されてきた^{8,9)}。系統学的解析によりこれまでに ZIKV にはアフリカ型とアジア型の 2 つの遺伝子型が知られている。ZIKV は直径 40-50nm の球状ウイルスであり、ウイルス RNA は塩基性蛋白質である約 12kDa のコア蛋白質により構成される直径 25-35nm のコア粒子内に存在し、さらにコア粒子は約 8kDa の膜蛋白質 (M 蛋白質) と約 53kDa の糖蛋白質 (E 蛋白質) の 2 種類の蛋白質から構成されるエンベロープによって被われている^{2,10,11,12)}。特に E 蛋白質は宿主親和性、細胞吸着等に関っており、ZIKV に対する防御免疫を誘導する主体となる蛋白質である^{13,14,15)}。感染細胞内の未成熟の ZIKV 粒子は M 蛋白質の代わりにその前駆体である prM 蛋白質 (約 18-20kDa) を有しているが、ウイルス粒子が宿主細胞より放出されるときには prM 蛋白質がフリリンにより切断され M 蛋白質となることにより成熟粒子となる。ZIKV の遺伝情報はウイルスのコア粒子内に存在する 10,794 塩基の一本鎖 RNA にコードされている。一本鎖 RNA 上には 5' 非コード領域に続いて C 蛋白質、prM 蛋白質、E 蛋白質の 3 種類の構造蛋白質がコードされており、さらに

NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 の 7 種類の非構造蛋白質と 3' 非構造領域が存在する (図 2)^{2,10)}。フラビウイルス属のウイルス RNA はウイルスの感染により宿主の細胞内に放出されると mRNA として働くプラス鎖の RNA であり、その 5' 端にはキャップ構造が存在するが 3' 端にポリ A テールは存在しない^{16,17)}。ウイルス RNA は宿主細胞内で翻訳され、1 本の約 3,400 アミノ酸からなるポリ蛋白質を形成する。その後ポリ蛋白質は宿主およびウイルスの酵素により切断され、各ウイルス蛋白質となる。非構造蛋白質は宿主細胞内でウイルス RNA の複製、ウイルスの成熟などに関与している。NS1 と NS4A はウイルスの複製に関与し、NS2A はウイルス粒子の構築と放出、NS3 はウイルス由来のセリンプロテアーゼとして NS2A-NS2B および NS2B-NS3 間をシス切断する¹⁸⁾。また NS3 は NS3-NS4A および NS4B-NS5 間をコファクターである NS2B とともにトランス切断する^{19,20,21)}。NS4A-NS4B 間は NS2B/NS3 によって細胞質側が、宿主のシグナルペプチダーゼによって ER のルーメン側が切断されることにより、ER 膜内に約 2 kDa の 2K ペプチドが残される²²⁾。NS5 には RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ及び 5' キャップ構造のメチル化修飾に関するメチルトランスフェラーゼとしての働きがある^{23,17,24)}。ZIKV の発現する蛋白質のうち、prM, E, NS1, NS3, NS5 蛋白質が液性免疫、細胞性免疫応

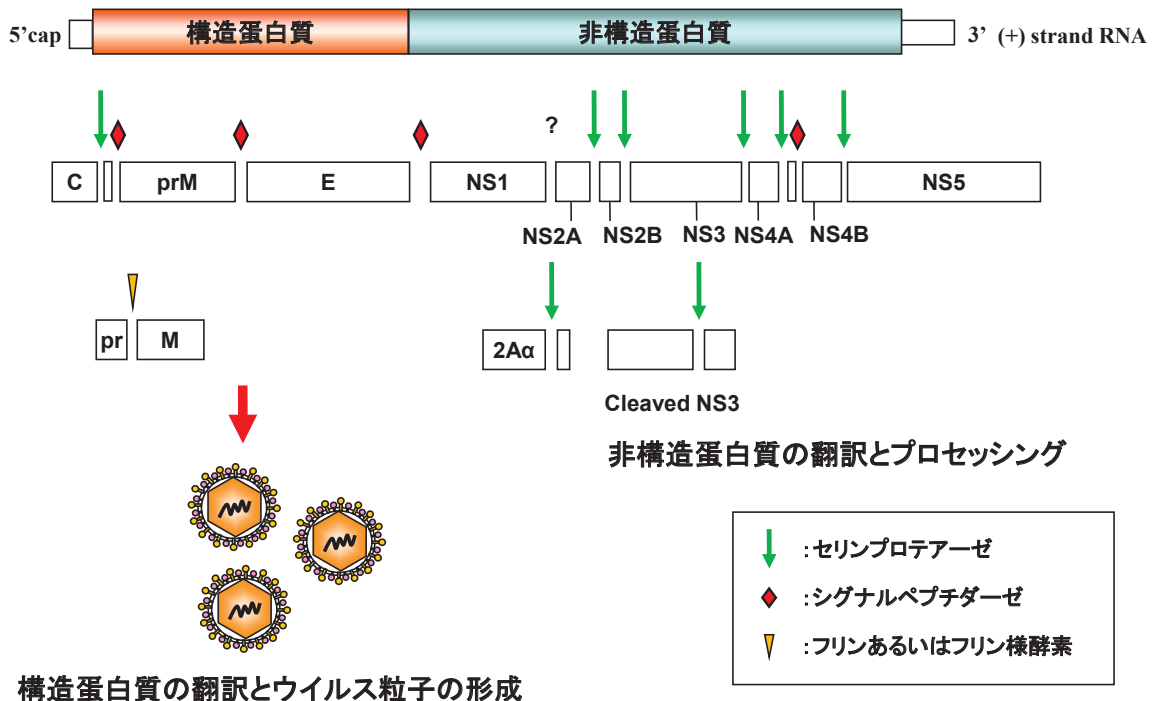


図 2. フラビウイルス RNA の転写機構

フラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスは一本鎖の(+)RNA ウィルスである。ウイルス RNA はキャップ構造をもつが、ポリ A テールを持たない。ウイルス RNA は膜貫通型の 1 本のポリプロテインとして翻訳され、ポリプロテインの ER のルーメン側は宿主のシグナルペプチダーゼにより切断され、ポリプロテインの細胞質側はウイルス由来のセリンプロテアーゼである NS3 タンパク質によって切断される。ウイルス粒子はウイルス RNA と C, prM および E タンパク質によって形成され、非構造タンパク質である NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 はウイルス RNA の複製に関与する。

答に関与している 15,25,26,27,28,29)

3. ジカウイルスの分布状況

3.1. 1947 年から 2006 年までのジカウイルスの分布状況

ビクトリア湖はアフリカ大陸の中東部に位置し、ウガンダ、ケニア、タンザニアに囲まれたアフリカ最大の湖である。ビクトリア湖の北部に位置するウガンダのエンテベ半島先端から北に向かって約 11 km の場所に、ジカの森がビクトリア湖の入り江に沿って広がっている³⁰⁾。ジカの森では黄熱に対する調査が長年実施されておりこれまでに黄熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレーウイルス、チクングニアウイルス (CHIKV)、セムリキ森林熱ウイルス等のウイルスが分離されている^{30,31)}。ZIKV はジカの森に設置された罔動物であるアカゲザル 6 頭のうち、40℃ の発熱が認められた 1 頭のアカゲザルの血清から初めて分離されたウイルス (MR766 株) である^{1,32,5)}。翌年 1948 年 1 月にはジカの森で捕獲された 86 頭の *A. africanus* のプールからも ZIKV が分離 (E/1 株) されている¹⁾。いずれのウイルス分離においても Swiss albino マウスの脳内接種が用いられている^{1,32)}。その後の ZIKV に対するヒトの血清学的調査では、エジプト (1954 年)、ナ

イジェリア (1959 年)、モザンビーク (1960 年)、アンゴラ、中央アフリカ (1965 年)、エチオピア、ケニア、ソマリア (1968 年)、セネガル、ブルキナファソ、コートジボアール、ギニア、トーゴ、カメルーン、マリ、ニジェール、ガボン、リベリア、モロッコ (1970 年) 等のアフリカ諸国において ZIKV の存在が報告された^{33,34,5)}。最初のヒトのジカ熱の症例は 1963 年にジカの森で *A. africanus* から分離された ZIKV の研究に従事した 28 歳男性であった³⁵⁾。患者はエンテベ赴任数か月前に黄熱ワクチンと跳躍病不活化ワクチンを接種しており、ヨーロッパからエンテベに赴任後わずか 2 か月半でジカ熱を発症した。患者の症状は発熱 37.4℃、頭痛、斑点状丘疹、筋肉痛であり第 2 病日に発熱、第 3 病日には解熱し、第 5 病日には発疹も消失した。第 2 病日の血清からはウイルスが分離 (SE5679 株) され中和試験により ZIKV と同定された。以来、2006 年までの間、ヒトの患者からアフリカで ZIKV が分離されたのは、ナイジェリアにおいて 1975 年に報告された 3 株および 1971 年と 1975 年に分離されたそれぞれ 1 株のみである。アジアでは 1954 年にインドで初めてウイルスの存在がヒトの血清学的調査によって報告された。その後マレーシア、フィリピン (1958 年)、ベトナム、タイ (1963 年) インドネシ

表 南北アメリカ諸国におけるジカウイルス感染症累計症例数（2015-2018年1月）

国と地域	国内症例		輸入症例	死亡例	先天性ジカ症例	
	疑い症例	確定症例				
北米	カナダ	0	0	544	0	1
	米国	0	227	5,335	0	102
	バーミューダ	0	0	6	0	0
中米	メキシコ	0	11,805	15	0	20
	中米諸国	63,514	7,802	77	0	190
カリブ	カリブ諸国	113,786	48,979	235	9	172
南米	ブラジル	231,725	137,288	0	11	2,952
	ボリビア	2,672	811	4	0	14
	コロンビア	98,803	9,927	0	0	248
	エクアドル	3,954	2,397	15	0	14
	ペルー	7,597	1,530	22	0	0
	ベネズエラ	60,146	2,413	0	0	0
	アルゼンチン	539	278	41	0	5
	チリ	0	0	34	0	0
	パラグアイ	715	20	0	0	2
	ウルグアイ	0	0	1	0	0
合計	583,451	223,477	6,329	20	3,720	

汎米保健機構（PAHO）発表資料より改変

ア（1969-1983年）、パキスタン（1969-1983年）等においてその存在が報告されており、その症状は比較的穏やかで、いずれも小規模で散発的な流行であったためジカ熱は世界的に認識されてこなかった^{5,9,36)}。

3.2. 西太平洋地域から米州へのジカ熱流行域の拡大

ジカ熱の最初の大きな流行は2007年にミクロネシア連邦のヤップ島で発生した^{37,38)}。ヤップ島での流行株はアジア型であり、フィリピンで分離された株との相同性が高い³⁹⁾。ヤップ島では49人の確定症例と59人の疑い症例が報告されたが、疫学的調査により3歳以上の島民の73%が感染したと推測されている³⁷⁾。2013年～2014年には仏領ポリネシアをはじめとした南太平洋諸島で400人以上のジカ熱の確定例と28,000人の疑い症例が報告された^{40,41,42,43)}。また仏領ポリネシアの流行ではZIKV感染症とギラン・バレー症候群の関連が初めて報告された^{44,45)}。2013年にはチリのイースター島で米州では初めてのジカ熱が発生し、2015年4月にはブラジル東北部で発疹、発熱、関節痛、筋肉痛、結膜炎を伴うデング熱様疾患としてRT-PCRにより初めてジカ熱が確認された^{42,46)}。2015年9月にはブラジル東北部において新生児の小頭症例の増加が報告され、さらに小頭症胎児症例の羊水および先天性異常の認められた胎児の中樞神経系からZIKVのRNAが検出された^{47,48)}。2015年11月にブラジル政府は先天性異常の症例増加を受けて「国家において重要な公衆の保健上の緊急事態（ESPIN）」を宣言した。さらに2015年～2016年には10,232

人の先天性ZIKV感染症疑い症例が報告され、ZIKVの流行域の拡大と先天性ZIKV感染症の増加を受けて、世界保健機構（WHO）も2016年2月1日にZIKV感染症に対して「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態（PHEIC）」を宣言した⁵⁾。ブラジルでは2018年1月までに231,725人のZIKV感染症疑い症例と2,952人の小頭症例が報告されている（表）⁴⁹⁾。ZIKV感染症の流行域はメキシコからアルゼンチンまで拡大し、米国フロリダ州でも小規模な流行が報告され、2017年3月の時点でZIKV感染症は84の国と地域で発生し、その患者数は100万人を超え、23の国と地域でZIKV感染症に関連するギラン・バレー症候群の患者が報告されている（表）。

3.3. 日本におけるジカ熱の輸入症例

これまでに日本においてZIKVが常在していることを示す報告はなく、2013年12月に仏領ポリネシアから初めて輸入症例が報告された⁵⁰⁾。わが国においては2013年～2017年の間に20例のジカ熱の輸入症例が報告されており、患者の渡航先は仏領ポリネシア、タイ、ブラジル、ドミニカ共和国、フィジー共和国、ジャマイカ、ベトナム、キューバ、フィリピン、メキシコと多岐にわたっている（図3）^{51,52,53)}。また2016年にはフィジーからの輸入症例より初めてZIKV（ZIKV/Hu/S36/Chiba/2016株：LC191864）が国内で分離された。その後もドミニカ共和国からZIKV/Hu/Yokohama/1/2016株（LC190723）、ベトナムからZIKV/Hu/NIID123/2016株（LC219720）等が分離されている

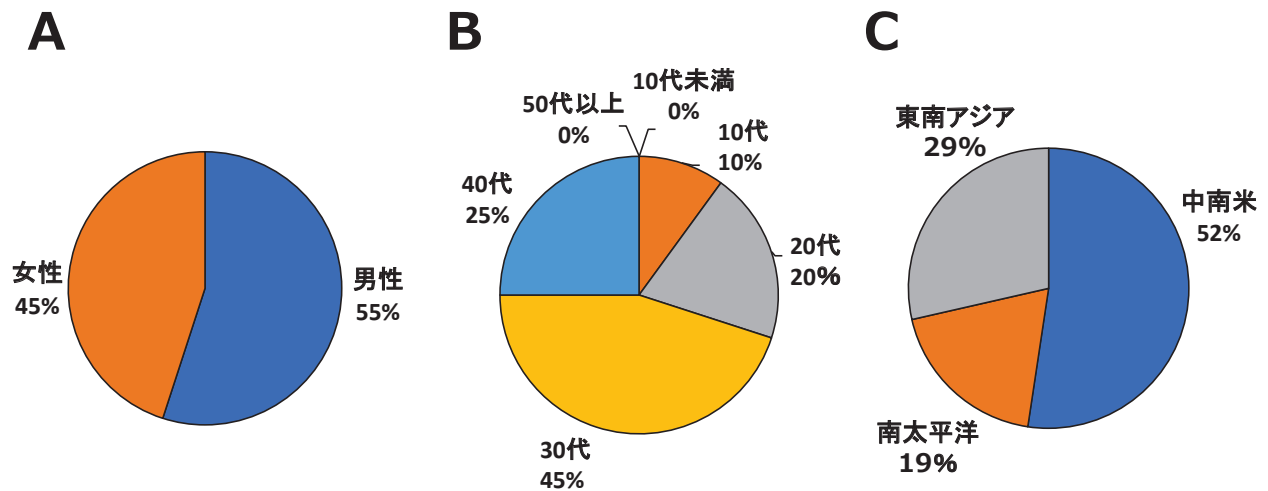


図 3. 2013-2017 年のジカ熱国内輸入症例

わが国においては 2013 年に初めて輸入症例が報告されて以来、2017 年 12 月までに 20 例の輸入症例が確認された。(A) 輸入症例においては男性 55%、女性 45% で性差は認められず、(B) 患者の年齢分布は 10 代から 40 代の一般的に活動的な年齢層であった。輸入症例患者の主な渡航先の約半数は中南米であったが東南アジアからの輸入症例も約 30% 認められた。

53,54,55,56)

4. ジカウイルスの動態

4.1. ジカウイルスの感染環と媒介蚊

これまでに ZIKV は 17 種類の蚊より分離されているが、そのほとんどはヤブカ属 (*Aedes spp.*) の蚊である。ZIKV の感染環には森林部における森林型と都市部における都市型の感染環があると考えられている (図 1)。森林型の感染環は未だ不明な点が多いが、霊長類等と森林部に生息する *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. furcifer* 等の蚊の間で成立していると考えられている^{1,57,58,34,31}。これまでの血清学調査で爬虫類、鳥類、家畜を含む多くの哺乳類から抗 ZIKV 抗体が検出されているが、そのうちウガンダやナイジェリアではアフリカミドリザル (*Chlorocebus aethiops*)、アカオザル (*Cercopithecus Ascanius schmidtii*) やヒヒ (*Papio Anubis choras*) 等でマレーシアではオランウータン (*Pongo pigmaeus*) において、ブラジルではフサオマキザルにおいて血清学的に ZIKV の感染が示されている^{59,32,60}。実験的に ZIKV を霊長類に感染させるとそのほとんどは不顕性感染であるが、比較的高いウイルス血症を呈する^{61,62,57,63}。アジア、アフリカ、中南米における都市型のジカ熱の流行では *A. aegypti* および *A. albopictus* とヒトの間でヒト-ヒトの感染環が成立している⁹。*A. aegypti* および *A. albopictus* は DENV および CHIKV の媒介蚊でもある。ヤップ島では *A. hensilli*、フレンチポリネシアでは *A. polynesiensis* が都市型の流行に関与したと考えられている。*A. aegypti* は人工的な小さな容器でも繁殖することができ、熱帯地域の広い範囲に分布している。

A. albopictus は本州以南の日本、アジア、アメリカ、中央アメリカ、ヨーロッパ、アフリカ、オーストラリアの広い範囲に生息している。その環境適応力は高く、気候変動、人の往来および物流の活発化等の様々な要因によりその生息域を拡大している。

A. aegypti に ZIKV を経口感染させた感染実験では、経口感染 0 日に蚊の体内でウイルスが確認された後、約 10 日間の潜伏期を経て ZIKV が増殖し、感染 15 日～60 日の間には常に *A. aegypti* の体内にウイルスが確認された⁶⁴。さらに乳のみマウスを ZIKV 感染 61 日後の *A. aegypti* に吸血させることにより乳のみマウスに対する ZIKV の感染が確認され、またアカゲザルを ZIKV 感染 72 日後の 3 頭の *A. aegypti* に吸血させることによりアカゲザルに対する ZIKV の感染も成立した⁶⁴。したがって ZIKV は *A. aegypti* の体内で増殖しても蚊に対して致死的な病原性を示すことはなく、ZIKV に感染した蚊は少なくとも 2 か月以上 ZIKV の感染源となることが示された。

4.2. 性行為を介した感染と接触感染

これまでに 14 の国と地域で性行為によるヒト-ヒト感染が報告されている⁶⁵。最初の報告は 2011 年にセネガルから米国に帰国した男性から海外渡航歴のない女性パートナーに感染した症例である⁴⁵。このとき両者の血液からウイルス RNA が検出された。2015 年にはカリブ海諸国から米国に帰国した男性から海外渡航歴のない女性パートナーに感染した例が報告されており、このとき女性の血清からウイルス RNA が検出されている。ヒト-ヒト感染においては、男性から女性パートナーへの感染が最も一般的



図4. ブラジル東北部パイバ州における小頭症患者

2015年9月以来ブラジル東北部を中心に小頭症例数の急激な増加が報告され、ジカウイルスの経胎盤感染による先天性ジカウイルス感染症が小頭症の原因となることが疫学的あるいは病理学的に明らかにされた。一般にヒトがジカウイルスに感染したばあい、ウイルス血症は数日で消失するが、妊婦がジカウイルスに感染すると比較的長くウイルス血症が持続することが知られている。神経向性ウイルスであるジカウイルスが胎児の大脳皮質で増殖した場合、大脳の発育不全を呈し、小頭症を発症すると考えられている。先天性ジカウイルス感染症の特徴として大脳組織の破壊に伴う石灰化があげられる。

であるが、女性から男性パートナー、男性から男性パートナーへの感染も報告されており、ZIKVに感染した男性の精液からは顕性感染、不顕性感染を問わずウイルスRNAが検出された事例が報告された^{66,67,68,65}。またウイルスが精子に吸着して検出された事例もある^{69,70,71}。多くの場合、精液中のウイルスは数週間で消失するが、精液中のウイルスRNAと感染性ウイルス粒子が検出された最長期間はそれぞれ188日および69日であった。精液中の感染性ウイルス粒子を分離・検出することは難しいため、感染性ウイルス粒子が精液中に存在できる期間は明らかではない。またZIKVはヒトの涙液、唾液および尿においても感染後数週間、検出される例が報告されており2016年には涙液を介したと推測される親子間の接触感染も報告されている。

4.3. 母子感染

2015年のブラジルにおけるジカ熱の流行とともに妊娠中にZIKV感染歴がある母体から小頭症等の先天性ZIKV症候群の新生児が多く報告され、疫学的研究によりZIKVの流行と先天異常には関連性が示唆された(図1, 4)⁷²。妊婦がZIKVに感染した場合、母体と胎児において比較的長くウイルス血症が持続することが報告されている^{73,74,61}。2013年～2014年における仏領ポリネシアでのジカ熱流行に対する後ろ向き研究では、妊娠初期(第1三半期)の母体のZIKV感染が胎児の小頭症の発症リスクであることが示唆され、ブラジルのバイア州での疫学調査においても妊娠初期のZIKV感染が小頭症発生リスクと強い相関があることが報告されている^{75,76}。また胎盤、羊水、小頭症を発症した胎児の脳脊髄液・脳組織等からZIKV RNAや抗原が検出されたことからZIKVは血液胎盤関門を通過し、胎児の神経組織で増殖すると考えられている^{77,61}。しかしながらZIKVが血液胎盤関門を通過するメカニズム

については不明な点が多い⁶¹。

4.4. 血液を介した感染

2016年にブラジルにおいて輸血を介したZIKV感染が報告された(図1)。仏領ポリネシアでのジカ熱流行においては、血液ドナーの3%からZIKVのRNAが検出された⁷⁸。またプエルトリコにおけるジカ熱流行においても血液ドナーからZIKVのRNAが検出されている。米国では血液製剤中のウイルスRNAのスクリーニングを核酸検出法を用いて実施している。またZIKVの実験室内感染も報告されており、研究者、保健医療関係者は注意を要する⁷⁹。

5. ジカ熱の臨床症状と実験室診断

5.1. ジカ熱の臨床症状

ZIKV感染者の約50%～80%は不顕性感染であり、発症した場合もその経過は比較的穏やかである。ヒトにおけるジカ熱の潜伏期間は3-12日で、ジカ熱を発症すると発熱、発疹、筋肉痛、関節痛、結膜炎、後眼窩部痛、胃腸障害、頭痛などの症状が1-7日間続く^{80,35,79}。ほとんどは数日で軽快するが、まれに髄膜脳炎や出血熱による死亡例も報告されている(表)。またZIKV感染にともないギラン・バレー症候群を発症する症例も報告されている。ギラン・バレー症候群では適切な治療とともに経過を監視する必要がある。先天性ZIKV感染症の特徴は小頭症、頭蓋内石灰化、大脳萎縮、関節拘縮、湾足、痙攣、子宮内発育遅延、水頭症、難聴、網膜異常、眼内石灰化等の先天性異常である^{81,82,83,84}。

5.2. ジカウイルスの実験室診断

ZIKVの日本への侵入は現在まで確認されていないため臨床診断にはZIKV侵淫地域を2週間以内に訪問した経歴

があること、またはこの地域からの訪問者であること等の確認が参考となる。ジカ熱の確定診断には病原体検査法と血清学的検査法があり、前者は血清等からのウイルス分離あるいはウイルス遺伝子の検出を目的とし、後者は抗ウイルス抗体の検出を目的とする。ウイルス分離材料は急性期患者の血清、血漿あるいは尿であり、その分離にはアフリカミドリザル腎由来の Vero 細胞や *A. albopictus* 由来の C6/36 細胞等を用いる⁸⁵⁾。ウイルス遺伝子の検出には RT-PCR 法、リアルタイム RT-PCR 法、RT-Lamp 法等が開発されており、国内外において実用化されている^{86,87,39)}。抗体の測定は抗 ZIKV IgM の検出、急性期（発病後 5 日以内）および回復期（発病後 14 日以上）に得られたペア血清を用いた、抗 ZIKV 中和抗体価の有意な上昇を確認する。急性熱性疾患において複数の ZIKV 検査を実施しても原因が特定できない場合には他のウイルス性疾患を考慮に入れる必要がある。ジカ熱の重要な鑑別疾患は臨床症状、流行地域、媒介蚊が重複するデング熱あるいはチクングニア熱である。その他にスポンドウェニ熱、黄熱、ウエストナイル熱、オニオンニオン熱、西部ウマ脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎あるいは熱帯地域で流行している他の発熱性疾患（マラリア、腸チフス、発疹チフス、インフルエンザ、レプトスピラ症）との鑑別も重要である。

6. 治療と予防

一般に ZIKV 感染に対する特異的治療法はなく、対症療法が中心である⁸⁸⁾。他のフラビウイルスのワクチンと同様に E タンパク質に対する中和抗体の誘導が ZIKV の防御にも有効であることが期待されている^{89,90,91,92,93,94,27)}。したがって現在、不活化ワクチン、DNA ワクチン、mRNA ワクチン、弱毒生ワクチン、キメラワクチン、アデノウイルス、麻疹ウイルスあるいはワクシニアウイルスベクターを利用したワクチン等の開発が国内外で進められている^{92,95,96,97,98,99,100,101,55)}。現在ヒトが ZIKV に感染するリスクを減らす主な手段は蚊に吸血されることを避けることである。そのためには蚊の防除・駆除および蚊の繁殖を抑制することが必要である。ZIKV の浸潤地域においては蚊との接触を防ぐため肌の露出をさけること、N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET: デイート) あるいはイカリジン (ピカリジン) 等を含む忌避剤を適切に使用することなどが重要である。忌避剤は露出した肌や衣服の上から全身に行き渡るように使用し、衣服の下には使用しない。また過剰に使用する必要もない。家屋においては蚊の侵入を防ぐスクリーン (網) の設置、蚊の繁殖する溜まり水の除去等が重要である。地域社会においては蚊の繁殖可能な古タイヤ、空き缶などの廃棄物の除去、屋外イベントでの忌避剤使用の奨励などが必要となる。日本の様にまだ国内感染の認められない地域においても万が一ウイルスが侵入した場合に備え蚊との接触防止と駆除が重要である。2013

年以来毎年日本への輸入症例が発生したことからも流行地域に渡航する場合は特に注意を必要とすることが再確認されるべきである。

7. おわりに

2013 年に初めてチリのイースター島で確認された米州での ZIKV の活動は中南米のほぼ全域からカリブ海諸国に至るまで拡大した。さらに 2013 年には我が国において初めて輸入症例も報告された。したがって発疹、結膜炎、関節痛あるいは筋肉痛を伴う発熱疾患を示す熱帯・亜熱帯地域からの入国者を診察した医師はデング熱、チクングニア熱とともに本疾病を考慮に入れる必要がある。ZIKV の動向には蚊、気候、環境等の要因が複雑に関わり、その状況の予測は困難であるため媒介蚊の生息する我が国への ZIKV の侵入は予断を許さない。先天性 ZIKV 感染症は、症例によりその重症度は様々であるが、重度の後遺症を伴う場合があるためワクチンの開発が急がれる。本感染症は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」で 4 類感染症に指定されており、ワクチンが実用化されていないため、旅行先におけるジカ熱の流行状況を把握し、蚊対策を十分考慮すること及び医療機関、検疫所、地域住民、行政、研究機関の一層の協力体制の確立が求められる。

謝 辞

本総説に含まれる研究の一部は日本医療研究開発機構 (AMED) の課題番号「JP18fk0108035」の支援で行われました。また本研究の遂行にあたってご協力いただいた地方衛生研究所の皆様、医療現場の皆様、多くの共同研究者の皆様、そして国立感染症研究所ウイルス第 1 部の皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反開示について

本稿に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Sakkas H, Economou V, Papadopoulou C. 2016. Zika virus infection: Past and present of another emerging vector-borne disease. *J Vector Borne Dis* 53:305-311.
- 2) Wang A, Thurmond S, Islas L, Hui K, Hai R. 2017. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerg Microbes Infect* 6:e13.
- 3) Yun SI, Lee YM. 2017. Zika virus: An emerging flavivirus. *J Microbiol*.
- 4) Holbrook MR. 2017. Historical perspectives on flavivirus research. *Viruses*.
- 5) Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. 2016. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ* 94:675-686C.

- 6) Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Županc T. 2016. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 374:951–958.
- 7) Haddow AD, Woodall JP. 2016. Distinguishing between Zika and Spondweni viruses. *Bull World Health Organ* 94:711–711A.
- 8) MacNamara F. N. 1954. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 48:139–145.
- 9) Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. 1969. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 18:411–415.
- 10) Barrows NJ, Campos RK, Liao K-C, Prasanth KR, Soto-Acosta R, Yeh S-C, Schott-Lerner G, Pompon J, Sessions OM, Bradrick SS, Garcia-Blanco MA. 2018. Biochemistry and Molecular Biology of Flaviviruses. *Chem Rev* 118:acs.chemrev.7b00719.
- 11) Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, Kuhn RJ. 2016. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* (80-) 352:467–470.
- 12) Kostyuchenko VA, Lim EXY, Zhang S, Fibriansah G, Ng TS, Ooi JSG, Shi J, Lok SM. 2016. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature* 533:425–428.
- 13) Annamalai AS, Pattnaik A, Sahoo BR, Muthukrishnan E, Natarajan SK, Steffen D, Vu HLX, Delhon G, Osorio FA, Petro TM, Xiang S, Pattnaik AK. 2017. Zika Virus Encoding Non-Glycosylated Envelope Protein is Attenuated and Defective in Neuroinvasion. *J Virol* 91:JVI.01348-17.
- 14) Fontes-Garfias CR, Shan C, Luo H, Muruato AE, Medeiros DBA, Mays E, Xie X, Zou J, Roundy CM, Wakamiya M, Rossi SL, Wang T, Weaver SC, Shi PY. 2017. Functional Analysis of Glycosylation of Zika Virus Envelope Protein. *Cell Rep* 21:1180–1190.
- 15) Abbinck P, Stephenson KE, Barouch DH. 2018. Zika virus vaccines. *Nat Rev Microbiol* 1.
- 16) Egloff MP, Benarroch D, Selisko B, Romette JL, Canard B. 2002. An RNA cap (nucleoside-2'-O)-methyltransferase in the flavivirus RNA polymerase NS5: Crystal structure and functional characterization. *EMBO J* 21:2757–2768.
- 17) Ray D, Shah A, Tilgner M, Guo Y, Zhao Y, Dong H, Deas TS, Zhou Y, Li H, Shi P-Y. 2006. West Nile Virus 5'-Cap Structure Is Formed by Sequential Guanine N-7 and Ribose 2'-O Methylations by Nonstructural Protein 5. *J Virol* 80:8362–8370.
- 18) Preugschat F, Yao C-W, Strauss JH. 1990. In Vitro Processing of Dengue Virus Type 2 Nonstructural Proteins NS2A, NS2B, and NS3. *J Virol* 64:4364–4374.
- 19) Liu M, Wang Y, Lu G, Zhang Z. 2014. Logit-Based Merging Behavior Model for Uncontrolled Intersections in China. *J Transp Eng* 140:04014059.
- 20) FALGOUT B, PETHEL M, ZHANG YM, LAI CJ. 1991. Both Nonstructural Proteins Ns2B and Ns3 Are Required for the Proteolytic Processing of Dengue Virus Nonstructural Proteins. *J Virol* 65:2467–2475.
- 21) Zhang L, Maruthi Mohan P, Padmanabhan R. 1992. Processing and Localization of Dengue Virus Type 2 Polyprotein Precursor NS3-NS4A-NS4B-NS5. *J Virol* 66:7549–7554.
- 22) Cahour A, Falgout B, Lai CJ. 1992. Cleavage of the dengue virus polyprotein at the NS3/NS4A and NS4B/NS5 junctions is mediated by viral protease NS2B-NS3, whereas NS4A/NS4B may be processed by a cellular protease. *J Virol* 66:1535–42.
- 23) Zhou Y, Ray D, Zhao Y, Dong H, Ren S, Li Z, Guo Y, Bernard KA, Shi P-Y, Li H. 2007. Structure and Function of Flavivirus NS5 Methyltransferase. *J Virol* 81:3891–3903.
- 24) Issur M, Geiss BJ, Bougie I, Picard-Jean F, Despins S, Mayette J, Hobdey SE, Bisailon M. 2009. The flavivirus NS5 protein is a true RNA guanylyltransferase that catalyzes a two-step reaction to form the RNA cap structure. *Rna* 15:2340–2350.
- 25) Heinz FX, Stiasny K. 2012. Flaviviruses and their antigenic structure. *J Clin Virol* 55:289–295.
- 26) Muller DA, Young PR. 2013. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Res* 98:192–208.
- 27) Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, Graham V, Cassotta A, Bianchi S, Vanzetta F, Minola A, Jaconi S, Mele F, Foglierini M, Pedotti M, Simonelli L, Dowall S, Atkinson B, Percivalle E, Simmons CP, Varani L, Blum J, Baldanti F, Cameroni E, Hewson R, Harris E, Lanza-vecchia A, Sallusto F, Corti D. 2016. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science* (80-) 353:823–826.
- 28) Elong Ngono A, Vizcarra EA, Tang WW, Sheets N, Joo Y, Kim K, Gorman MJ, Diamond MS, Shresta S. 2017. Mapping and Role of the CD8+ T Cell Response During Primary Zika Virus Infection in Mice. *Cell Host Microbe* 21:35–46.
- 29) Wen J, Tang WW, Sheets N, Ellison J, Sette A, Kim K, Shresta S. 2017. Identification of Zika virus epitopes reveals immunodominant and protective roles for dengue virus cross-reactive CD8+T cells. *Nat Microbiol* 2:17036.
- 30) Dick GWA. 1953. Paper: Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 47:13–48.
- 31) McCrae AWR, Kirya BG. 1982. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:552–562.
- 32) Dick GW. WA. 1952. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 46:521–534.
- 33) Geser A, Henderson BE, Christensen S. 1970. A multi-purpose serological survey in Kenya. 2. Results of arbovirus serological tests. *Bull World Health Organ* 43:539–552.
- 34) Fagbami AH. 1979. Zika virus infections in Nigeria:

- Virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* 83:213–219.
- 35) Simpson DIHIH. 1964. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 58:335–337.
 - 36) Jung NR. 2016. Clarifying the legal ambiguity in article 2.2.2(III) of the anti-dumping agreement: A proposed set of interpretative guidelines for “Any other reasonable method.” *Asian J WTO Int Heal Law Policy* 11:369–394.
 - 37) Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. 2009. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360:2536–2543.
 - 38) Hayes EB. 2009. Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*.
 - 39) Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. 2008. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 14:1232–1239.
 - 40) Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, Guillaumot L, Souarès Y. 2014. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance* 19.
 - 41) Cao-Lormeau V-M, Musso D. 2014. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet* 384:1571–1572.
 - 42) Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, Parra B, Mora J, Becerra N, Lagos N, Vera L, Olivares B, Vilches M, Fernández J. 2016. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 161:665–668.
 - 43) Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon J-P, Gourinat A-C. 2015. Coinfection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis* 21:381–382.
 - 44) Cao-Lormeau V-MM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial A-LL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra J-CC, Despres P, Fournier E, Mallet H-PP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F. 2016. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet* 387:1531–1539.
 - 45) Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, da Rosa AT, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. 2011. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 17:880–882.
 - 46) Zanoluca C, De Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. 2015. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110:569–572.
 - 47) Microcephaly Epidemic Research Group. 2016. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 22:1090–1093.
 - 48) de Araújo TVB, Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Souza WV, Montarroyos UR, de Melo APL, Valongueiro S, de Albuquerque M de FPM, Braga C, Filho SPB, Cordeiro MT, Vazquez E, Cruz D di CS, Henriques CMP, Bezerra LCA, Castanha PM da S, Dhalia R, Marques-Júnior ETA, Martelli CMT, Rodrigues LC. 2017. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*.
 - 49) Hennessey M, Fischer M, Staples JE. 2016. Zika Virus Spreads to New Areas — Region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:55–58.
 - 50) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. 2014. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill* 19.
 - 51) Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, Moi ML, Ikeda M, Kotaki A, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kato Y, Ohmagari N. 2016. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J Travel Med* 23:tav011.
 - 52) Kutsuna S, Kato Y, Nakayama E, Taniguchi S, Takasaki T, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. 2017. A case of consecutive infection with Zika virus and Chikungunya virus in Bora Bora, French Polynesia. *J Infect Chemother* 23:114–116.
 - 53) Hashimoto T, Kutsuna S, Tajima S, Nakayama E, Maeki T, Taniguchi S, Lim CK, Katanami Y, Takeshita N, Hayakawa K, Kato Y, Ohmagari N. 2017. Importation of Zika virus from Vietnam to Japan, November 2016. *Emerg Infect Dis* 23:1222–1225.
 - 54) Kato F, Tajima S, Nakayama E, Kawai Y, Taniguchi S, Shibasaki K, Taira M, Maeki T, Lim CK, Takasaki T, Saijo M. 2017. Characterization of large and small-plaque variants in the Zika virus clinical isolate ZIKV/Hu/S36/Chiba/2016. *Sci Rep* 7:16160.
 - 55) Taira M, Ogawa T, Nishijima H, Yamamoto K, Hotta C, Akita M, Tajima S, Saijo M. 2017. The First Case of Zika Virus Isolated from a Japanese Patient Who Returned to Japan from Fiji in 2016. *Jpn J Infect Dis* 70:586–589.
 - 56) Ozawa H, Tajima S, Nakayama E, Kato K, Yamashita A, Sekizuka T, Kuroda M, Usuku S. 2018. Isolation and Complete Genome Sequencing of Zika Virus Imported from the Dominican Republic to Japan. *Jpn J Infect Dis* 71:72–74.
 - 57) Weinbren M. P, Williams M. C. 1958. Zika virus: Further isolations in the zika area, and some studies on the strains isolated. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 52:263–268.
 - 58) HADDOW AJ, WILLIAMS MC, WOODALL JP, SIMPSON DI, GOMA LK. 1964. Twelve Isolations of Zika Virus From *Aedes (Stegomyia) Africanus* (Theobald) Taken in and Above a Uganda Forest. *Bull World*

- Health Organ 31:57–69.
- 59) Bueno MG, Martinez N, Abdalla L, Duarte dos Santos CN, Chame M. 2016. Animals in the Zika Virus Life Cycle: What to Expect from Megadiverse Latin American Countries. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0005073.
 - 60) de Oliveira-Filho EF, Oliveira RAS, Ferreira DRA, Laroque PO, Pena LJ, Valença-Montenegro MM, Mota RA, Gil LHV. 2018. Seroprevalence of selected flaviviruses in free-living and captive capuchin monkeys in the state of Pernambuco, Brazil. *Transbound Emerg Dis*.
 - 61) Nguyen SM, Antony KM, Dudley DM, Kohn S, Simmons HA, Wolfe B, Salamat MS, Teixeira LBC, Wiepz GJ, Thoong TH, Aliota MT, Weiler AM, Barry GL, Weisgrau KL, Vosler LJ, Mohns MS, Breitbach ME, Stewart LM, Rasheed MN, Newman CM, Graham ME, Wieben OE, Turski PA, Johnson KM, Post J, Hayes JM, Schultz-Darken N, Schotzko ML, Eudailey JA, Permar SR, Rakasz EG, Mohr EL, Capuano S, Tarantal AF, Osorio JE, O'Connor SL, Friedrich TC, O'Connor DH, Golos TG. 2017. Highly efficient maternal-fetal Zika virus transmission in pregnant rhesus macaques. *PLoS Pathog* 13:e1006378.
 - 62) Aid M, Abbink P, Larocca RA, Boyd M, Nityanandam R, Nanayakkara O, Martinot AJ, Moseley ET, Blass E, Borducchi EN, Chandrashekar A, Brinkman AL, Molloy K, Jetton D, Tartaglia LJ, Liu J, Best K, Perelson AS, De La Barrera RA, Lewis MG, Barouch DH. 2017. Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. *Cell* 169:610–620.e14.
 - 63) Chiu CY, Sánchez-San Martín C, Bouquet J, Li T, Yagi S, Tamhankar M, Hodara VL, Parodi LM, Somasekar S, Yu G, Giavedoni LD, Tardif S, Patterson J. 2017. Experimental Zika Virus Inoculation in a New World Monkey Model Reproduces Key Features of the Human Infection. *Sci Rep* 7:17126.
 - 64) Boorman JPT, Porterfield JS. 1956. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 50:238–242.
 - 65) Stassen L, Armitage CW, van der Heide DJ, Beagley KW, Frentiu FD. 2018. Zika virus in the male reproductive tract. *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
 - 66) Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, Kwit N, Mead P. 2016. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:372–374.
 - 67) Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. 2016. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:716–717.
 - 68) Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lorme VM. 2015. Potential sexual transmission of zika virus. *Emerg Infect Dis* 21:359–361.
 - 69) Mansuy JM, Pasquier C, Daudin M, Chapuy-Regaud S, Moinard N, Chevreau C, Izopet J, Mengelle C, Bujan L. 2016. Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. *Lancet Infect Dis*.
 - 70) Bagasra O, Addanki KC, Goodwin GR, Hughes BW, Pandey P, McLean E. 2017. Cellular Targets and Receptor of Sexual Transmission of Zika Virus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25:679–686.
 - 71) Joguet G, Mansuy JM, Matusali G, Hamdi S, Walschaerts M, Pavili L, Guyomard S, Prisant N, Lamarre P, Dejucq-Rainsford N, Pasquier C, Bujan L. 2017. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 17:1200–1208.
 - 72) Rubin R. 2016. A young woman contemplating travel abroad: What she needs to know about Zika virus infection. *Consultant* 56:1024–1025.
 - 73) Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LBC, Suzuki T, Ritter J, Keating MK, Hale G, Gary J, Muehlenbachs A, Lambert A, Lanciotti R, Oduyebo T, Meaney-Delman D, Bolaños F, Saad EAP, Shieh WJ, Zaki SR. 2017. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerg Infect Dis* 23:405–414.
 - 74) Miner JJ, Cao B, Govero J, Smith AM, Fernandez E, Cabrera OH, Garber C, Noll M, Klein RS, Noguchi KK, Mysorekar IU, Diamond MS. 2016. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell* 165:1081–1091.
 - 75) Ioo S, Mallet H-PP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. 2014. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Medecine et Maladies Infectieuses*.
 - 76) Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guilletmette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet HP. 2016. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: A retrospective study. *Lancet* 387:2125–2132.
 - 77) Lazear HMM, Govero J, Smith AM, Platt DJJ, Fernandez E, Miner JJJ, Diamond MSS. 2016. A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. *Cell Host Microbe* 19:720–730.
 - 78) Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lorme VM, Brout J. 2014. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance* 19:20761.
 - 79) Filipe AR, Martins CMV V., Rocha H. 1973. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch* 43:315–319.
 - 80) Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TML, Parreira V, Wittlin BB, Durovni B, Lemos MCF, Vizzoni A, Bispo de Filippis AM, Sampaio SA, de Santis Gonçalves B, Bozza FA. 2016. Clinical manifestations of zika virus infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 22:1318–1320.
 - 81) Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo De Filippis AM. 2016. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:6–7.

- 82) Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Pereira IO, Pessoa A, Melo F, Santelli ACF e S, Boyle CA, Peacock G. 2017. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66:1347–1351.
- 83) Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, Wiley CA, Camacho AHS, Lopes VS, Machado HN, Andrade C V., Dock DCA, Moreira ME, Tovar-Moll F, Oliveira-Szejnfeld PS, Carvalho ACG, Ugarte ON, Batista AGM, Amorim MMR, Melo FO, Ferreira TA, Marinho JRL, Azevedo GS, Leal JIBF, da Costa RFM, Rehen S, Arruda MB, Brindeiro RM, Delvechio R, Aguiar RS, Tanuri A. 2017. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol* 133:983–999.
- 84) Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS de O, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, Tanuri A, Aguiar RS, Malinger G, Ximenes R, Robertson R, Szejnfeld J, Tovar-Moll F. 2016. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 281:203–218.
- 85) Way HJ, Bowen ETW, Platt GS. 1976. Comparative studies of some African arboviruses in cell culture and in mice. *J Gen Virol* 30:123–130.
- 86) Pierre V, Drouet MT, Deubel V. 1994. Identification of mosquito-borne flavivirus sequences using universal primers and reverse transcription/polymerase chain reaction. *Res Virol* 145:93–104.
- 87) Kurosaki Y, Martins DBG, Kimura M, Catena ADS, Borba MACSM, Mattos SDS, Abe H, Yoshikawa R, De Lima Filho JL, Yasuda J. 2017. Development and evaluation of a rapid molecular diagnostic test for Zika virus infection by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *Sci Rep* 7:13503.
- 88) Kamiyama N, Soma R, Hidano S, Watanabe K, Umekita H, Fukuda C, Noguchi K, Gendo Y, Ozaki T, Sonoda A, Sachi N, Runtuwene LR, Miura Y, Matsubara E, Tajima S, Takasaki T, Eshita Y, Kobayashi T. 2017. Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication in vitro and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice. *Antiviral Res* 146:1–11.
- 89) Kyle Austin S, Dowd KA. 2014. B cell response and mechanisms of antibody protection to west Nile virus. *Viruses*.
- 90) Lim CK, Takasaki T, Kotaki A, Kurane I. 2008. Vero cell-derived inactivated West Nile (WN) vaccine induces protective immunity against lethal WN virus infection in mice and shows a facilitated neutralizing antibody response in mice previously immunized with Japanese encephalitis vaccine. *Virology* 374:60–70.
- 91) Xu M, Zuest R, Velumani S, Tukijan F, Toh YX, Appanna R, Tan EY, Cerny D, MacAry P, Wang CI, Fink K. 2017. A potent neutralizing antibody with therapeutic potential against all four serotypes of dengue virus. *npj Vaccines* 2:2.
- 92) Larocca RA, Abbink P, Peron JPS, de A. Zanotto PM, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, Boyd M, Ng'ang'a D, Kirilova M, Nityanandam R, Mercado NB, Li Z, Moseley ET, Bricault CA, Borducchi EN, Giglio PB, Jetton D, Neubauer G, Nkolola JP, Maxfield LF, De La Barrera RA, Jarman RG, Eckels KH, Michael NL, Thomas SJ, Barouch DH, Zanotto PMDA, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, Boyd M, Ng'ang'a D, Kirilova M, Nityanandam R, Mercado NB, Li Z, Moseley ET, Bricault CA, Borducchi EN, Giglio PB, Jetton D, Neubauer G, Nkolola JP, Maxfield LF, De La Barrera RA, Jarman RG, Eckels KH, Michael NL, Thomas SJ, Barouch DH. 2016. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 536:474–478.
- 93) Robbiani DF, Bozzacco L, Keeffe JR, Khouri R, Olsen PC, Gazumyan A, Schaefer-Babajew D, Avila-Rios S, Nogueira L, Patel R, Azzopardi SA, Uhl LFK, Saeed M, Sevilla-Reyes EE, Agudelo M, Yao K-H, Golijanin J, Gristick HB, Lee YE, Hurley A, Caskey M, Pai J, Oliveira T, Wunder EA, Sacramento G, Nery N, Orge C, Costa F, Reis MG, Thomas NM, Eisenreich T, Weinberger DM, de Almeida ARP, West AP, Rice CM, Bjorkman PJ, Reyes-Teran G, Ko AI, MacDonald MR, Nussenzweig MC. 2017. Recurrent Potent Human Neutralizing Antibodies to Zika Virus in Brazil and Mexico. *Cell* 169:597–609.e11.
- 94) Wang Q, Yang H, Liu X, Dai L, Ma T, Qi J, Wong G, Peng R, Liu S, Li J, Li S, Song J, Liu J, He J, Yuan H, Xiong Y, Liao Y, Li J, Yang J, Tong Z, Griffin BD, Bi Y, Liang M, Xu X, Qin C, Cheng G, Zhang X, Wang P, Qiu X, Kobinger G, Shi Y, Yan J, Gao GF. 2016. Molecular determinants of human neutralizing antibodies isolated from a patient infected with Zika virus. *Sci Transl Med* 8:369ra179-369ra179.
- 95) Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, Kirilova M, Li Z, Nganga D, Nanayakkara O, Nityanandam R, Mercado NB, Borducchi EN, Agarwal A, Brinkman AL, Cabral C, Chandrashekar A, Giglio PB, Jetton D, Jimenez J, Lee BC, Mojta S, Molloy K, Shetty M, Neubauer GH, Stephenson KE, Peron JPS, Zanotto PM d. A, Misamore J, Finneyfrock B, Lewis MG, Alter G, Modjarrad K, Jarman RG, Eckels KH, Michael NL, Thomas SJ, Barouch DH, Ng'ang'a D, Nanayakkara O, Nityanandam R, Mercado NB, Borducchi EN, Agarwal A, Brinkman AL, Cabral C, Chandrashekar A, Giglio PB, Jetton D, Jimenez J, Lee BC, Mojta S, Molloy K, Shetty M, Neubauer GH, Stephenson KE, Peron JPS, De Zanotto PMA, Misamore J, Finneyfrock B, Lewis MG, Alter G, Modjarrad K, Jarman RG, Eckels KH, Michael NL, Thomas SJ, Barouch DH. 2016. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* (80-) 353:1129–1132.
- 96) Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, Julander JG, Tang WW, Shresta S, Pierson TC, Ciaramella G, Diamond MS. 2017. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell* 169:176.
- 97) Muthumani K, Griffin BD, Agarwal S, Kudchodkar

- SB, Reuschel EL, Choi H, Kraynyak KA, Duperret EK, Keaton AA, Chung C, Kim YK, Booth SA, Racine T, Yan J, Morrow MP, Jiang J, Lee B, Ramos S, Broderick KE, Reed CC, Khan AS, Humeau L, Ugen KE, Park YK, Maslow JN, Sardesai NY, Joseph Kim J, Kobinger GP, Weiner DB. 2016. In vivo protection against ZIKV infection and pathogenesis through passive antibody transfer and active immunisation with a prMEnv DNA vaccine. *npj Vaccines* 1:16021.
- 98) Brault AC, Domi A, McDonald EM, Talmi-Frank D, McCurley N, Basu R, Robinson HL, Hellerstein M, Duggal NK, Bowen RA, Guirakhoo F. 2017. A Zika Vaccine Targeting NS1 Protein Protects Immunocompetent Adult Mice in a Lethal Challenge Model. *Sci Rep* 7:14769.
- 99) Shan C, Muruato AE, Nunes BTDD, Luo H, Xie X, Medeiros DBAA, Wakamiya M, Tesh RB, Barrett AD, Wang T, Weaver SC, Vasconcelos PFCC, Rossi SL, Shi P-YY. 2017. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat Med* 23:763–767.
- 100) Abbink P, Larocca RA, Visitsunthorn K, Boyd M, De La Barrera RA, Gromowski GD, Kirilova M, Peterson R, Li Z, Nanayakkara O, Nityanandam R, Mercado NB, Borducchi EN, Chandrashekar A, Jetton D, Mojta S, Gandhi P, Lesuer J, Khatiwada S, Lewis MG, Modjarad K, Jarman RG, Eckels KH, Thomas SJ, Michael NL, Barouch DH. 2017. Durability and correlates of vaccine protection against Zika virus in rhesus monkeys. *Sci Transl Med* 9:eaa04163.
- 101) Kwek S Sen, Watanabe S, Chan KR, Ong EZ, Tan HC, Ng WC, Nguyen MTX, Gan ES, Zhang SL, Chan KWK, Tan JH, Sessions OM, Manuel M, Pompon J, Chua C, Hazirah S, Tryggvason K, Vasudevan SG, Ooi EE. 2018. A systematic approach to the development of a safe live attenuated Zika vaccine. *Nat Commun* 9:1031.

The Recent Epidemic Spread of Zika Virus Disease

Chang-Kweng Lim

Laboratory of Arboviruses, Department of Virology I,
National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Mailing address

1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Laboratory of Arboviruses, Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Zika virus (ZIKV) is one of the members of the Spondweni serocomplex within the genus *Flavivirus* of the family *Flaviviridae*. The virus was first isolated from a serum specimen from a sentinel non-human primate in the Zika forest of Uganda in 1947. ZIKV is transmitted by *Aedes aegypti* and *A. albopictus* in an urban cycle and maintained in a sylvatic cycle between *Aedes* mosquitoes and monkeys in Africa and Asia. Initially, the virus was thought to cause only mild and nonspecific clinical symptoms in humans. However, ZIKV became a serious public health concern in recent years due to an association with congenital malformation known as microcephaly in newborns as well as Guillain-Barré syndrome and other neurologic disorders in adults. The severe nature of complications of ZIKV infection have led to an urgent need for a safe and effective vaccine worldwide including Japan. The first large outbreak of disease caused by ZIKV infection was reported from the island of Yap, Micronesia in 2007. It was followed by outbreaks in French Polynesia, Cook Islands, Ester Island, and New Caledonia in 2013 and 2014. In 2015, ZIKV outbreak was reported in Brazil and has spread across the Latin America, and the Caribbean. The exact prevalence of ZIKV infection has not been reported because of the absence of a standardized protocol for differential diagnosis and its clinical resemblance to dengue virus and other flavivirus infections. In Japan, the first human case of ZIK fever, who developed illness soon after returning from French Polynesia, was reported in 2013, and until 2017, 20 imported cases were documented. Currently, research on ZIKV has progressed remarkably thus this article aims to review recent progress in virology, epidemiology, and pathology of ZIKV infection.