

1. ネコにおける重症熱性血小板減少症候群

朴 ウンシル¹⁾, 森川 茂^{1,2)}, 前田 健¹⁾

1) 国立感染症研究所, 獣医科学部, 2) 岡山理科大学, 獣医学部, 微生物学

1. はじめに

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia, SFTS) は SFTS virus (SFTSV) による新興ウイルス性出血熱で, 高熱, 消化器症状, 白血球減少及び血小板減少等が主な臨床症状として現れる. 2011年中国で初めて報告されて以来, 2013年には日本及び韓国, 2018年にはベトナムでも報告され, SFTSVが東アジア及び東南アジアに分布していることが分かってきた¹⁻⁵⁾. 当初, SFTSVはブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されたが, 2019年 ICTVにより, ブニヤウイルス目, フェヌイウイルス科, バンヤンウイルス属に新しく分類された⁶⁾. さらに, Huaiyangshanbanyangvirusに新しく命名されたが, SFTSVの名称が広く用いられている. SFTSはマダニ媒介性感染症で, 中国, 日本や韓国ではフタトゲチマダニやタカサゴキララマダニ等が主に媒介すると考えられている. SFTSVはマダニと動物間で感染環を形成し, 動物は不顕性感染すると考えられてきた⁷⁻¹⁰⁾. しかし, 2016年に疫学的に発症ネコからヒトへの直接感染が強く疑われる事例が報告された. その後, SFTSを発症したネコとイヌ, SFTSによる動物園のチーター2頭の死亡事例が確認され, 動物, 特にネコ科動物においても SFTSが新興感染症であることが明らかとなった¹¹⁻¹²⁾. その後, SFTS発症ネコによる咬傷や血液等の接触による患者が相次いで報告され, マダニ媒介性のみならず, 発症動物からの直接感染することが認識されるようになった¹³⁾. このような背景から, 我々は公衆衛生的及び One health の観点から動物の SFTS の重要性を考え, ネコの SFTS に関して, 疫学調査

や実験感染などを行ってきた. 本稿では, ネコの SFTS について我々の研究結果を含めて紹介する.

2. 疫学

中国の流行地で産業動物やイヌを飼動物としてマダニからの感染の程度を解析した結果, 全ての動物種が一過性のウイルス血症を呈し, 抗体が陽転したと報告されている⁸⁾. 多くの動物ではウイルス血症レベルは低く不顕性感染して抗体陽転することから, 動物は SFTSV に感染しても発症しないと考えられてきた. 日本の SFTS 流行地のイヌの血清疫学調査でも抗体陽性率は数%~15%程度で不顕性感染すると考えられた¹⁴⁾. 一方, ネコは殆どが抗体陰性であり, 健康人の血清疫学調査と同様な結果であった¹⁵⁾. このことから, ネコは SFTSV に非感受性なのか, あるいはヒトと同様容易には感染しないが, 感染すると重篤で致死的であると考えられた. しかし, 2017年にイヌとネコの SFTS 症例を確定診断したことから, これらの動物も SFTS を発症することが明らかとなった. そこで, 2017年9月から, 日本全国のネコやイヌの SFTS が疑われる症例の RT-PCR による SFTSV 遺伝子検出と IgM/IgG 抗体検出等の実験室診断を実施してきた. 2019年9月30日まで2年間の調査で, ネコ171症例, イヌ10症例が確定診断された (図1)¹⁶⁾. SFTS 発症動物の確定診断数は増加傾向が見られ, 主に春から秋にかけてダニの活動期に沿って, ピークになるが冬にも患者が発生している (図1). このことからフタトゲチマダニやタカサゴキララマダニ等の夏型のマダニだけではなく, キチマダニなどの冬型のマダニからも感染する可能性がある. SFTS 発症ネコは室内外飼育か, 完全室外飼育され, 約36%にマダニの寄生が認められていることから, ネコもマダニにより感染が媒介されると考えられる. 動物間での直接感染に関しては現時点では不明である. SFTS 発症動物は, SFTS 流行地の西日本に限定されている (図1). 流行地でも患者の発生頻度の高いホットスポットがあり, ネコやイヌを含む動物とマダニの間で SFTSV の感染環が成立していると考えられる. 発症ネコの年齢は1歳未満から12歳までと年齢差が認められず, 高齢者に SFTS 患者が多いヒトとは異なる.

連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所獣医科学部 第1室

TEL: 03-4582-2751

FAX: 03-5285-1179

E-mail: peunsil@niid.go.jp

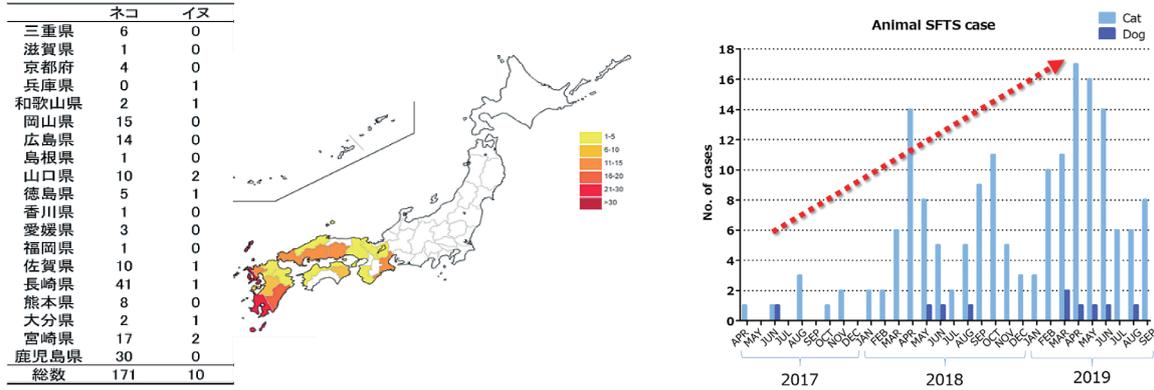


図1 ネコ及びイヌのSFTS確定症例と分布

表1 SFTS発症ネコの症状及び陽性率

	陽性率 (%)		陽性率 (%)
元気・食欲低下	100	白血球減少	78.1
発熱 (≥39℃)	78.2	血小板減少	98
嘔吐	56.9	ALT/GPT高値	43.1
下痢	10.3	AST/GOP高値	91
黄疸	95	CK/CPK高値	100
死亡	59.7	T-bil高値	96.9
ダニ寄生	36		

また、致死率もネコでは60%とヒト（26%）と比べて高い（表1）¹⁶⁾。また、性差や種差は認められない。

3. 臨床症状

発症ネコは元気・食欲低下、39℃以上の発熱、黄疸、白血球減少及び血小板減少を主徴とし、嘔吐や下痢などの消化器症状も認められる¹⁷⁾。生化学検査では、発症ネコの90%以上でAST/GOT、CK/CPK及びT-bilが高値を示した。これらはSFTS患者と類似するが、臨床症状はヒトの患者よりも重篤である。また、SFTS患者では急性炎症マーカーのCRPの上昇は見られないが、SFTS発症ネコではほぼ全ての症例で血清アミロイドA (serum amyloid A; SAA)の上昇が見られる。共同研究者らの研究によると、ネコではウイルス血症、臨床症状や各種マーカーは、発症7日目でピークになる¹⁷⁾。回復症例では発症2週間前後でウイルスが検出されなくなるが、まれに4週間検出された症例もある。One healthの観点から飼育者への感染リスクを考慮すると、発症ネコの回復症例の退院時期の判断は難しい。発症ネコの発熱の程度とCK/CPK値は、死亡症例と回復症例で有意差が認められる。また、発症ネコの多くは来院時にIgM抗体陽性であるが、IgG抗体の上昇は死亡症例では認められず、中和抗体応答も認められない。死亡症例では、これらの免疫応答が機能不全をおこしてい

ると考えられる。

4. ネコのSFTSV感染実験及び発症機序

ネコのSFTSV感受性と発症病理学的解析のために感染実験を行った¹⁸⁾。発症ネコのウイルス血症が10⁴～10⁹ copies/mLであることから、6頭のネコに10⁷ TCID₅₀のSFTSVを静脈内接種し4週間観察した。期間中、6頭中4頭が人道的エンドポイントに達するか死亡し、致死率は66.6%と自然感染によるネコ症例の致死率と同程度であった。発症ネコは、高熱、元気・食欲低下、沈鬱及び白血球及び血小板減少などを呈した。血清、唾液、眼スワブ及び直腸スワブから高コピー数のウイルスRNAが検出され、感染性ウイルスも分離されことから、発症ネコの血液、体液、便等はヒトへの感染源になり得ることが示唆された。上記の現象は実験感染後1日～3日目から観察され、感染後7日～8日目でピークに達した（図2）。白血球の中では、リンパ球が有意に減少していた。生化学検査では、T-bil、BUN及びCREの上昇、血清Na⁺及びK⁺の減少が見られた。尿検査では、urobilinogen、bilirubin、尿蛋白質及びspecific gravityが有意に上昇していた。これらの結果から、致死ネコでは黄疸等の肝機能や腎機能が低下したことが分かった。IgM、IgG抗体応答は感染後7日目には検出できたが、中和抗体は4頭中3頭で検出限界以下、1頭が10

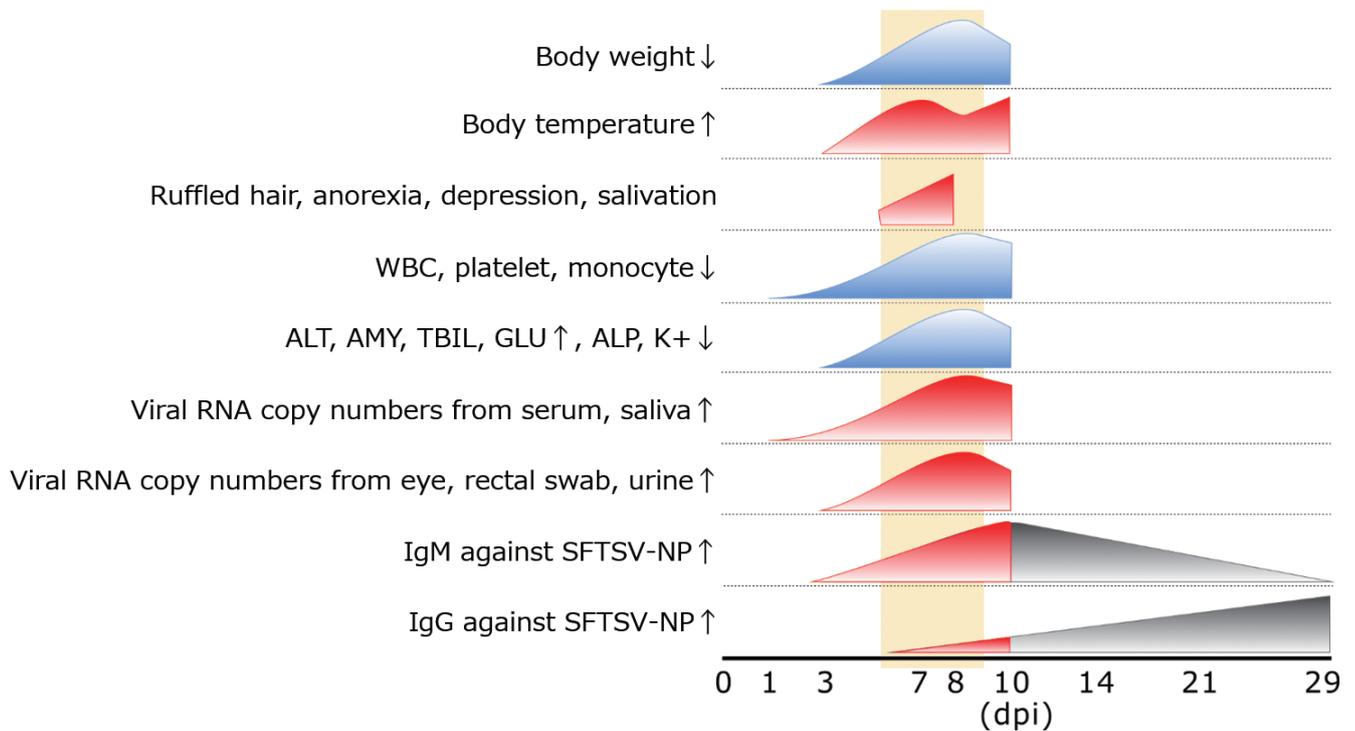


図2 SFTSV 感染実験ネコの臨床症状経過

倍で検出されたが翌日死亡した。生存ネコ2頭では感染後7日目に中和抗体の10倍で検出され、その後上昇した。

病理学的には、肉眼所見では眼球の強膜や皮膚において中から重度の黄疸、全腸にかける黒色泥状内容物の充満及び出血斑、胃潰瘍、リンパ節の腫大、膀胱における褐色液体の充満が認められた(図3)。組織学的には脾臓や腸管を含む主要臓器のリンパ装置、リンパ節等のリンパ組織において急性壊死性リンパ節炎が主に観察された。脾臓においては白脾髄の脱落が顕著に観察された。また、細胞質淡明、核小体明瞭で好酸性を示す大型の芽球系細胞の浸潤が特徴的に認められた。その他、マクロファージやリンパ球の浸潤も観察された。このような炎症像は壊死性濾胞を中心に周辺の組織へ波及される傾向を示した。リンパ組織、肝臓及び骨髄では顕著な血球貪食症候像が認められ、最も重篤な症状を示したネコでは髄膜内の血管においても血球貪食症候像が観察された。免疫染色により、SFTSV-NP陽性細胞はB細胞系のマーカーの中でもMUM-1及びCD20陽性を示し、形質芽細胞(plasmablast)に近い表現型を有することが分かった(図3)¹⁹⁻²²。ちなみに、この細胞は上記の大型芽球系細胞と形態学的に一致している。電子顕微鏡により形質芽細胞様の細胞の細胞質においてウイルス粒子が観察されたことから、SFTSVはこれらの細胞の中で増えていることが推測された。SFTSVの受容体は、C-type lectin dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN), DC-SIGN-

related (DC-SIGNR), liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin (LSECtin)等が報告されているが、発症動物でのウイルス感染細胞は受容体では説明できないため、形質芽細胞様の細胞に特異的に感染しているのには他の因子が関与していると考えられ、今後解明すべき重要な課題である^{23,24}。

ネコのSFTS発症機序は以下のように推測される(図4)。形質芽細胞等のB細胞系がSFTSVの標的となり、急性壊死性リンパ節炎を引き起こす。その後、リンパ装置がある臓器(主に消化管、肺等)に胃炎、腸炎、肺炎等二次的病変が現れる。さらに、リンパ装置が発達した腸管にかけては出血も引き起こされる。血小板減少により重度の出血に繋がる可能性が高くなる。また、IgGや中和抗体等を産生する形質細胞の前段階である形質芽細胞が標的になることによって、SFTSVに対する中和抗体誘導が不完全、または、不全になり、特異免疫の誘導が阻害されることも推定される。致死的なSFTS患者のB細胞はSFTSV感染によりclass switchが抑制されるとの報告があり、ネコにおいても同様の現象が考えられる²⁵。

5. 鑑別診断

ネコに血小板減少を引き起こすウイルスには猫白血病ウイルス(feline leukemia virus; FeLV)、猫伝染性腹膜炎ウイルス(feline infectious peritonitis virus; FIPV)、猫後天性免疫不全ウイルス(feline immunodeficiency virus; FIV)、

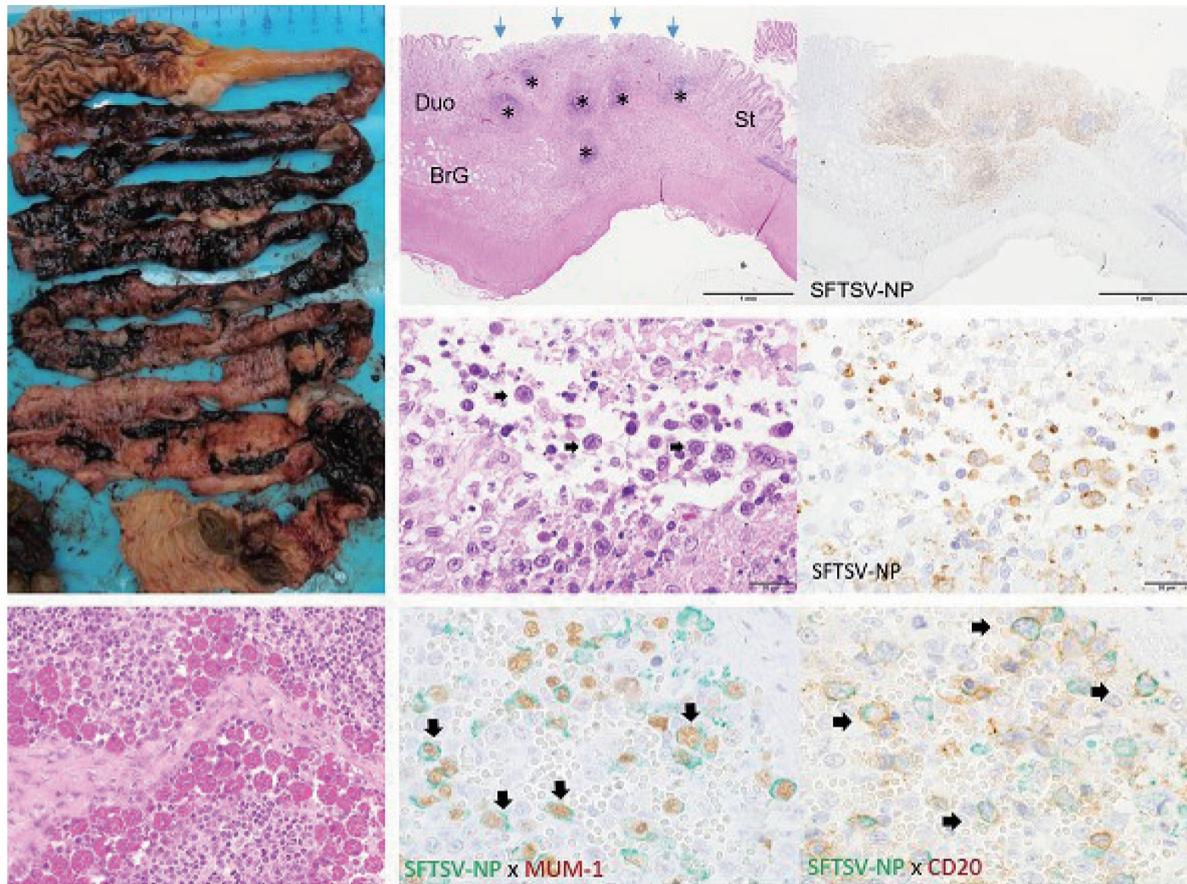


図3 SFTSV感染実験ネコの病理組織学検査（一部文献17より引用）

猫汎白血球減少症ウイルス (feline panleukopenia virus; FPV) 等が挙げられる²⁶⁾。これらのウイルスは血小板等の造血系細胞やリンパ球等の免疫系細胞を標的にする場合が多く、リンパ装置における重度の炎症、白血球や血小板減少を引き起こすため、ネコのSFTSと鑑別診断が必要になる。FeLV及びFIPV感染症ではSFTS同様黄疸が見られる。しかし、FeLVによる猫白血病は幼ネコで発症率が高く、リンパ肉腫、白血病、貧血等に繋がる²⁷⁾。また、血小板へ感染し、凝固病変が見られる^{26, 28)}。神経系への侵入も見られるのも、SFTSとは異なる²⁹⁾。FIPVによる猫伝染性腹膜炎は腹部膨満、呼吸困難、ブドウ膜炎や神経症状を引き起こす。組織学的には全身性に血管炎や肉芽腫等の炎症反応が特徴で、FIPVは主にマクロファージを標的にする³⁰⁾。一方、FIV及びFPVによる感染症では黄疸は稀である。FIVによる猫後天性免疫不全症候群は非特異的な症状が現れるが、慢性的に再発を繰り返す場合もある³¹⁾。持続的な下痢や眼の病変、腎障害、神経症状も報告される。FIVは主にT細胞を標的にするが、B細胞やT細胞のリンパ腫の原因になる症例もある³²⁾。FPVは幼猫が高い感受性を示し、垂直感染する場合は小脳形成不全になる症例がある³³⁾。細胞分裂が活発な腸管陰窩上皮、リンパ節を

標的にし、非再生性貧血を含む重篤な症状を示す。近年はこれらの感染症は診断キット等により、迅速な診断が可能となってきた。黄疸や貧血等の臨床症状や地域性等を入れて、SFTSとの鑑別診断ができる。

その一方、稀ではあるが、流行地ではリンパ腫との鑑別診断も重要である。SFTS発症ネコで、腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) や脾臓等で形質芽細胞様の大型芽球系細胞の浸潤が顕著に認められた症例があり、組織像だけで診断するとリンパ腫と思われた。しかし、免疫染色の結果、腫瘍細胞と思われた芽球系細胞はSFTSVの抗原陽性で実験感染ネコの病理組織像とよく一致した。また、脾臓細胞の塗抹標本からSFTSV遺伝子も検出された。FeLV、FIPV、FIV、FPV感染症とリンパ腫との関連は多くの報告があるが、ネコのSFTSに関してはまだ不明である。SFTS患者ではhemophagocytic lymphohistiocytosis, peripheral blood plasmacytosis等が報告されている³⁴⁻³⁵⁾。そのため、流行地においては血小板減少や白血球減少が見られるネコのリンパ腫を診断する場合は鑑別診断としてSFTSを考慮する必要がある。

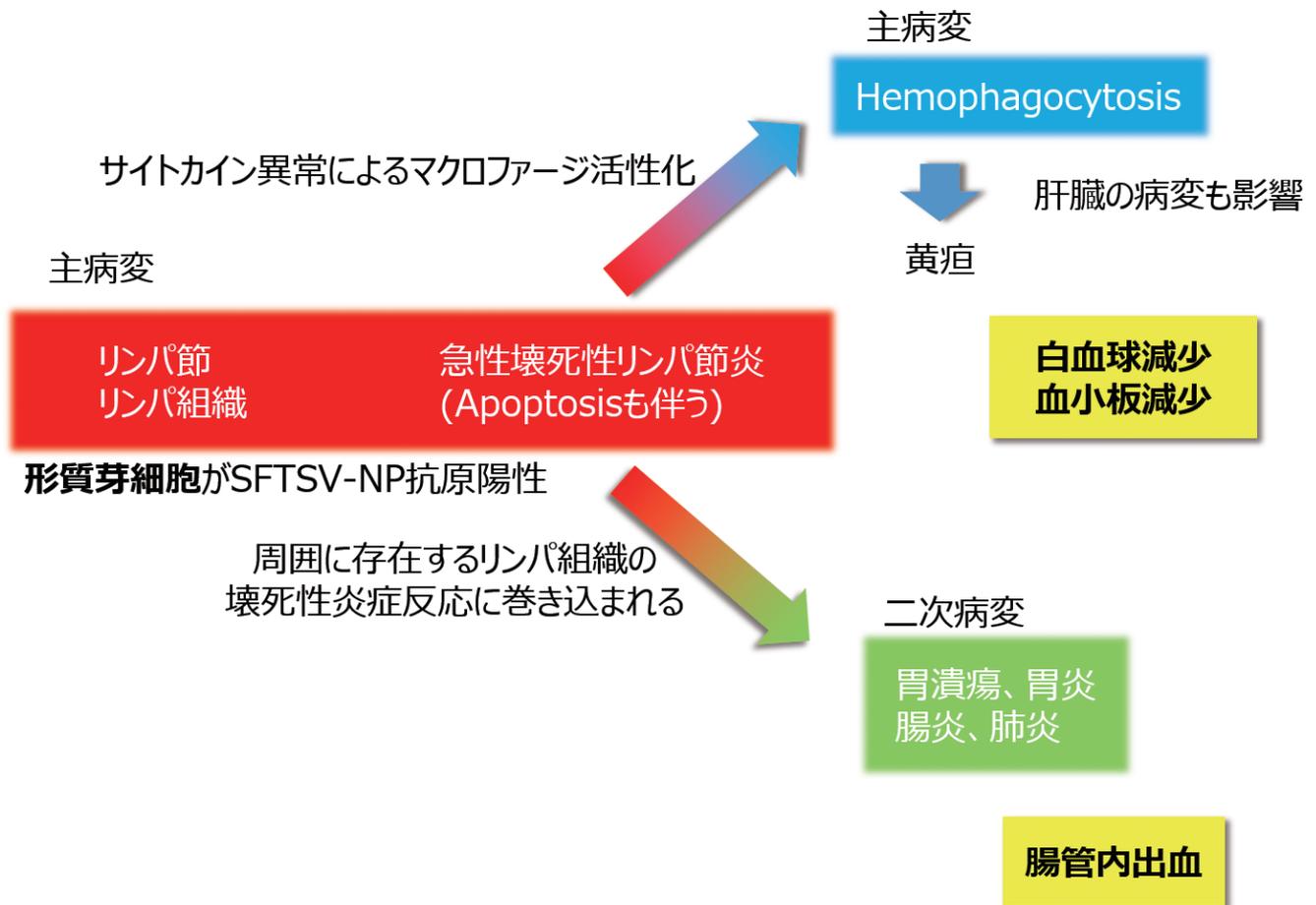


図4 ネコにおける SFTS 病理発生機序の考察

6. 治療及び予防

現時点では動物の SFTS に有効な治療法はまだ確立されていない。ヒトの SFTS ではファビピラビルの臨床試験が開始されているが、ネコの SFTS の場合は確定診断された時点ではファビピラビル治療は間に合わないと考えられる。治療法としては免疫グロブリン製剤等を検討する必要がある。SFTS 発症ネコは、同居ネコが感染源になった症例以外は、室内外飼育や完全室外飼育された症例が殆どであり、ダニの寄生が認められた症例も 50% を超えるため、ダニ媒介で感染すると思われる。そのため、駆除薬等により定期的にマダニ対策を実施するのは重要である。ネコ対象のマダニに効果のある薬剤としてはフィプロニルが有効成分であるフェニルピラゾール系（滴下薬）、セラメクチンスピノサドの大環状ラクトン（滴下、経口）、サロラネルとセラメクチンの合剤（滴下薬）等がある。

SFTS 発症ネコはヒトへの感染源にもなるので、動物の SFTS 発症を予防することは公衆衛生学的にも重要である。そこで、ネコを対象に不活化ワクチンの有効性を試し

た。UV 照射により不活化された SFTSV と SFTSV の N 蛋白質及び GpC 蛋白質を共発現する組換えワクチニアウイルス由来のウイルス様粒子（virus like particle; VLP）を alum アジュバントと混合し、4 回免疫した後 SFTSV をチャレンジした結果、軽度から中度に発症したネコもいたが、生存率は有意に上昇した³⁶⁾。これまでの予備実験から、中和抗体により致命的 SFTS は防御できると推測されている。そのため、不活化/VLP ワクチンのアジュバントの改良や DNA ワクチン等、中和抗体誘導能向上について検討している。今後は、組換えウイルスワクチンも検討する必要がある。

7. おわりに

2017 年 SFTS 発症ネコの報告以降、SFTSV はネコに重篤な感染症を引き起こすことが明らかになった。流行地ではマダニと動物の間で SFTSV の感染環が成立していると示唆されている。特に、SFTS 発症ネコから獣医療関係者や飼育者が感染する等、発症動物から直接感染するリスクのある動物由来感染症と認識する必要がある。動物 SFTS

の迅速な診断のために、LAMP法によるウイルス遺伝子検出やイムノクロマト法による抗体あるいは抗原検出等の研究も進んでいる。動物のSFTSは鑑別診断が必要であるため、確定診断には実験室診断が必要である。検査にはRT-PCRによるSFTSVの遺伝子検出とELISAによるSFTSVに対するIgM及びIgG検出が実施されている。

謝辞

この内容の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) からの研究費によって実施された。

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) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. 2011. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* **364**:1523-1532.
- 2) Yun SM, Lee WG, Ryou J, Yang SC, Park SW, Roh JY, Lee YJ, Park C, Han MG. 2014. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* **20**: 1358-1361.
- 3) Jin C, Jiang H, Liang M, Han Y, Gu W, Zhang F, Zhu H, Wu W, Chen T, Li C, Zhang W, Zhang Q, Qu J, Wei Q, Qin C, Li D. 2015. SFTS virus infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* **211**:915-925.
- 4) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsumu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. 2014. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* **209**:816-827.
- 5) Tran XC, Yun Y, Van An L, Kim SH, Thao NTP, Man PKC, Yoo JR, Heo ST, Cho NH, Lee KH. 2019. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg Infect Dis* **25**:1029-1031.
- 6) ICTV. https://talk.ictvonline.org//taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201850166. Accessed
- 7) Liu S, Chai C, Wang C, Amer S, Lv H, He H, Sun J, Lin J. 2014. Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev Med Virol* **24**:90-102.
- 8) Niu G, Li J, Liang M, Jiang X, Jiang M, Yin H, Wang Z, Li C, Zhang Q, Jin C, Wang X, Ding S, Xing Z, Wang S, Bi Z, Li D. 2013. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg Infect Dis* **19**:756-763.
- 9) Xing X, Guan X, Liu L, Zhan J, Jiang H, Liu L, Li G, Xiong J, Tan L, Xu J, Jiang Y, Yao X, Zhan F, Nie S. 2016. Natural Transmission Model for Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus in Villages of Hubei Province, China. *Medicine (Baltimore)* **95**:e2533.
- 10) Ding S, Yin H, Xu X, Liu G, Jiang S, Wang W, Han X, Liu J, Niu G, Zhang X, Yu XJ, Wang X. 2014. A cross-sectional survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection of domestic animals in Laizhou City, Shandong Province, China. *Jpn J Infect Dis* **67**:1-4.
- 11) Lee SH, Kim HJ, Byun JW, Lee MJ, Kim NH, Kim DH, Kang HE, Nam HM. 2017. Molecular detection and phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in shelter dogs and cats in the Republic of Korea. *Ticks Tick Borne Dis* **8**:626-630.
- 12) Matsuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, Shimoda H, Orba Y, Muramatsu M, Sakoda Y, Takada A, Minami S, Une Y, Morikawa S, Maeda K. 2018. Fatal Tickborne Phlebovirus Infection in Captive Cheetahs, Japan. *Emerg Infect Dis* **24**:1726-1729.
- 13) 西條政幸, 鶴政俊, 大島寛彰, 奥村博信, 前田健. 2019. ペットからSFTSウイルスに感染し, SFTSを発症した事例報告. *IASR* **40**:117-118.
- 14) 前田健. 2016. 動物におけるSFTSウイルス感染状況. *IASR* **37**:51-53.
- 15) Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M, Shinomiya H. 2018. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *Journal of Infection and Chemotherapy* **24**:802-806.
- 16) 前田健野, 立本完吾, 坂井祐介, 下田宙, 高野愛, 森川茂, 松鶴彩, 岡林環樹, 早坂大輔, 水谷哲也, 松野啓太, 白永伸行, 鈴木和男. 2019. 動物におけるSFTSV感染の疫学調査. *IASR* **40**:116-117.
- 17) Matsuo A, Momoi Y, Nishiguchi A, Noguchi K, Yabuki M, Hamakubo E, Take M, Maeda K. 2019. Natural severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in domestic cats in Japan. *Vet Microbiol* **236**: 108346.
- 18) Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Kataoka M, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Hanaki K, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda K, Morikawa S. 2019. Severe Fever with Thrombocytopenia Syn-

- drome Phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci Rep* **9**:11990.
- 19) **Meuten DJ.** 2017. Tumors in domestic animals, 5th ed ed. p. 989. Wiley Blackwell.
 - 20) **Cattoretti G, Shakhovich R, Smith PM, Jack HM, Murty VV, Aloheid B.** 2006. Stages of Germinal Center Transit Are Defined by B Cell Transcription Factor Coexpression and Relative Abundance. *The Journal of Immunology* **177**:6930-6939.
 - 21) **Falini B, Fizzotti M, Pucciarini A, Bigerna B, Marafioti T, Gambacorta M, Pacini R, Alunni C, Natali-Tanci L, Ugolini B, Sebastiani C, Cattoretti G, Pileri S, Dalla-Favera R, Stein H.** 2000. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells. *Blood* **95**:2084-2092.
 - 22) **Felisberto R, Matos J, Alves M, Cabeçadas J, Henriques J.** 2017. Evaluation of Pax5 expression and comparison with BLA.36 and CD79 *a cy* in feline non-Hodgkin lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* **15**:1257-1268.
 - 23) **Hofmann H, Li X, Zhang X, Liu W, Kuhl A, Kaup F, Soldan SS, Gonzalez-Scarano F, Weber F, He Y, Pohlmann S.** 2013. Severe fever with thrombocytopenia virus glycoproteins are targeted by neutralizing antibodies and can use DC-SIGN as a receptor for pH-dependent entry into human and animal cell lines. *J Virol* **87**:4384-4394.
 - 24) **Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Morikawa S, Saijo M.** 2016. Characterization of Glycoprotein-Mediated Entry of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *J Virol* **90**:5292-5301.
 - 25) **Song P, Zheng N, Liu Y, Tian C, Wu X, Ma X, Chen D, Zou X, Wang G, Wang H, Zhang Y, Lu S, Wu C, Wu Z.** 2018. Deficient humoral responses and disrupted B-cell immunity are associated with fatal SFTSV infection. *Nat Commun* **9**:3328.
 - 26) **Jordan HL, Grindem CB, Breitschwerdt EB.** 1993. Thrombocytopenia in cats: a retrospective study of 41 cases. *J Vet Intern Med* **7**:261-265.
 - 27) **Hartmann K.** 2012. *Infectious Diseases of the dog and cat, Fourth Edition ed.* p. 108-136. ELSEVIER SAUNDERS.
 - 28) **Hartmann K.** 2012. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses* **4**:2684-2710.
 - 29) **Carmichael KP, Bienze D, McDonnell JJ.** 2002. Feline leukemia virus-associated myelopathy in cats. *Vet Pathol* **39**:536-545.
 - 30) **Addie DD.** 2012. *Infectious Diseases of the dog and cat, Fourth Edition ed.* p. 92-108. ELSEVIER SAUNDERS.
 - 31) **Sellon RK, Hartmann K.** 2012. *Infectious Diseases of the dog and cat, Fourth Edition ed.* p. 136-149. ELSEVIER SAUNDERS.
 - 32) **Pedersen NC.** 2014. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet J* **201**:133-141.
 - 33) **Greene CE.** 2012. *Infectious Diseases of the dog and cat, Fourth ed.* p. 80-88. ELSEVIER SAUNDERS.
 - 34) **Nakano A, Ogawa H, Nakanishi Y, Fujita H, Mahara F, Shiogama K, Tsutsumi Y, Takeichi T.** 2017. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Fatal Case of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Intern Med* **56**:1597-1602.
 - 35) **Wada T, Iwata Y, Kamikawa Y, Wada T, Yachie A.** 2017. Peripheral Blood Plasmacytosis in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Jpn J Infect Dis* **70**:470-471.
 - 36) 朴ウンシル, 下島昌幸, 吉河智城, 永田典代, 岩田奈織子, 鈴木忠樹, 相内章, 渡辺俊平, 黒須剛, 網康至, 野口章, 和田雄治, 今岡浩一, 西條政幸, 長谷川秀樹, 前田健, 森川茂. 2019. O3-3-08 ネコの SFTS ワクチン開発, abstr 第 67 回日本ウイルス, 東京,

