

1. 節足動物媒介性ウイルス (アルボウイルス)

大場 靖子^{1,2)}, 澤 洋文^{1,2)}, 松野 啓太^{2,3)}

1) 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門

2) 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際協働ユニット

3) 北海道大学大学院獣医学研究院微生物学教室

アルボウイルスは吸血性節足動物によって哺乳動物へと媒介されるウイルスの総称で、節足動物体内でも増殖するものを指す。アルボウイルスの生活環は節足動物に強く依存しているため、一般的に、アルボウイルス感染症対策には媒介節足動物（ベクター）のコントロールが重要であるとされる。医学・獣医学領域で重要な疾病の原因となる様々な病原体がアルボウイルスというカテゴリーに属しており、20世紀前半からアルボウイルス発見の歴史があった。さらに、最近の塩基配列解読技術の進歩と相まって、新しいアルボウイルスが次々と発見されている。本稿では既知のアルボウイルスとその感染症を振り返ってみたい。

1. はじめに

節足動物媒介性ウイルス (arthropod-borne virus) は省略してアルボウイルス (arbovirus) とも呼ばれる。この呼び方は、感染様式に基づくウイルスの分類の中では唯一略称が定着しているものである。アルボウイルスのとする感染様式の最大の利点は、節足動物の吸血行動に乗じて哺乳動物宿主の血管内に直接侵入できてしまうことである。我々の身体は皮膚や粘膜など外からの感染を防ぐ仕組みをいくつも備えているが、それらを飛び越えてウイルスが体内に送り込まれることは想定されていない。一方で、節足動物は一匹一匹が小さく、哺乳動物とは大きく異なる細胞システムを持っているため、哺乳動物に馴化したウイルスが効率良く増殖する場としては魅力に乏しいというデメリットもある。すなわち、節足動物と哺乳動物の間で成立

する生活環に馴化したウイルスが、アルボウイルスと呼ばれる。

吸血性節足動物の大半は昆虫綱に分類されるいわゆる「虫」であるが、そのうち病原ウイルスを媒介することがはっきりと示されているのはハエ目の蚊、サシチョウバエ (sandfly)、ヌカカ (biting midge) である。昆虫以外の吸血性節足動物とはダニ亜綱 (*Acari*) の仲間であり、ウイルスを媒介するのは主にマダニ (hard tick) である。本総説では、蚊とダニに焦点を当ててアルボウイルス感染症の俯瞰を試みる。

2. 蚊媒介性ウイルス感染症

蚊が媒介するアルボウイルスとして最初に見つかったウイルスは yellow fever virus (YFV) で、1902年に当時ヒトで流行していた黄熱は *Aedes* (*Ae.*) *aegypti* によりウイルスが媒介されることが初めて示された¹⁾。蚊媒介性ウイルスによる新興・再興感染症は、世界各地で流行が広がっており、中でも dengue virus (DENV) は、年間3億9千万人が感染し、1億人がデング熱を発症していると推定されている²⁾。グローバル化によるヒトの移動や、温暖化による *Ae. aegypti* や *Ae. albopictus* などの媒介蚊の生息域拡大により、蚊媒介性アルボウイルス感染症は今後も流行地域が拡大することが懸念されている³⁾。ほとんどの蚊媒介性アルボウイルス感染症に対して、特異的な治療薬は無く、ヒトでの使用が認可された有効なワクチンは YFV と

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

分子病態・診断部門

TEL: 011-706-5185

FAX: 011-706-7370

E-mail: h-sawa@czc.hokudai.ac.jp

表 1. アルボウイルスが含まれる分類群

媒介節足動物	ボルチモア分類	目 (order)	科 (family)	属 (genus)	代表的なアルボウイルス (感染症)
蚊など吸血昆虫	Group III (dsRNA)	レオウイルス目	レオウイルス科	オルビウイルス属	Bluetongue virus (ブルータンゲ)
	Group IV (ssRNA+)	マーテリウイルス目	トガウイルス科	アルファウイルス属	Chikungunya virus (チクングニア熱)
		アマリロウイルス目	フラビウイルス科	フラビウイルス属	Japanese encephalitis virus (日本脳炎)
	Group V (ssRNA-)	ブニヤウイルス目	ベリブニヤウイルス科	オルソブニヤウイルス属	Akabane virus (アカバネ病)
フェヌイウイルス科			フレボウイルス属	Rift valley fever virus (リフトバレー熱)	
ダニ	Group I (dsDNA)	アスファウイルス目	アスファウイルス科	アスフィウイルス属	African swine fever virus (アフリカ豚熱)
	Group III (dsRNA)	レオウイルス目	レオウイルス科	コルチウイルス属	Colorado tick fever virus (コロラドダニ熱)
	Group IV (ssRNA+)	アマリロウイルス目	フラビウイルス科	フラビウイルス属	Tick-borne encephalitis virus (ダニ媒介脳炎)
	Group V (ssRNA-)	ブニヤウイルス目	ベリブニヤウイルス科	オルソナイロウイルス属	Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (クリミア・コンゴ出血熱)
			フェヌイウイルス科	バンダウイルス属	Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (重症熱性血小板減少症候群)
			アーティキュラウイルス目	オルソミクソウイルス科	トゴトウイルス属
	モノネガウイルス目	ラプトウイルス科	ベシクロウイルス属	Isfan virus	

Japanese encephalitis virus (JEV) のワクチンのみである。このため、防蚊対策が重要な予防法となる。忌避剤の使用、ボウフラ発生源の除去といった個人で出来る対策の他、感染症流行時には地域での蚊成虫駆除の為に薬剤散布等の対策が必要である⁴⁾。

3. ダニ媒介性ウイルス感染症

最初に発見されたダニ媒介性ウイルスはイギリスで羊の跳躍病の病原体として同定された Loupingill virus (LIV) である。発病した羊から採取したマダニを別の個体に付着させると、その個体が発病することが1918年に報告された⁵⁾。一方、ヒトのダニ媒介性ウイルスの発見は1930年以降で、その歴史には旧ソ連軍が深く関与している。第二次世界大戦直前に極東の森林地帯に派遣された兵士で流行した脳炎の病原体として tick-borne encephalitis virus (TBEV) が⁶⁾、1944-45年にクリミア地方で野外作業に従事していた兵士が次々に罹患した出血熱の病原体として Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) が⁷⁾ 発見された。その後もダニ媒介性アルボウイルスが次々と発見されており、ここ10年だけでも、中華人民共和国など極東諸国で死者が出ている severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)⁸⁾、アメリカで発見された Heartland virus (HRTV)⁹⁾ や Bourbon virus (BRBV)¹⁰⁾ などが報告されている。また、ダニによって媒介されるウイルスには、アルボウイルス全体で唯一のDNAウイルスである African swine fever virus (ASFV; アフリカ豚熱ウイルス) が含まれる。蚊媒介性ウイルス感染症と対照的に、ダニ媒介性ウイルス感染症は各地域に生息するマダニ種との関連が強い

ため、これまで発見されていないダニ媒介性ウイルスによる疾患が世界各地で発生している可能性は十分にある¹¹⁾。

ウイルス特異的な予防・治療法としては、ダニ媒介脳炎ワクチンが唯一市販されているのみである。CCHFV 感染では抗ウイルス作用を示すとされるリバビリン¹²⁾ を投与することがあるほか、SFTSV 感染に対してはファビピラビルが抗ウイルス作用を示すとされている¹³⁾ が、いずれも治療薬として確立されたものではない。このため、蚊媒介性ウイルス感染症と同様に、ダニ媒介性ウイルス感染症においてもベクターコントロールが主な対策となっている。

4. アルボウイルスの分類

先述の通り、ASFV を除きアルボウイルスはすべて RNA ウイルスである (表 1)。唯一の DNA ウイルスである ASFV は現時点ではアスファウイルス科を構成する唯一の種である。RNA をゲノムに持つアルボウイルスのうち、ヒトや動物において臨床的に重要な蚊媒介性・ダニ媒介性のウイルスの多くがフラビウイルス属およびブニヤウイルス目に分類される。他の蚊媒介性ウイルスは主にアルファウイルス属に属している。一方で、アルファウイルス属に属するダニ媒介性アルボウイルスは報告されていない。ダニ媒介性ウイルスは上の2群に加え、ラプトウイルス属、オルソミクソウイルス属、レオウイルス属に分類されるウイルスが含まれる。ブニヤウイルス目のアルボウイルスは蚊媒介性ウイルスが主にオルソブニヤウイルス属とフレボウイルス属に、ダニ媒介性ウイルスが主にオルソナイロウイルス属とバンダウイルス属に属している。

表 2. フラビウイルス科の主なアルボウイルス

ウイルス名	分布	媒介節足動物	ヒトにおける主症状
Mosquito-borne flavivirus (MBFV)			
Banji virus	南アフリカ	<i>Culex rubinotus</i>	
Bouboui virus	中央アフリカ	<i>Ae. africanus</i>	
Dengue virus 1-4	熱帯・亜熱帯地方	<i>Ae. aegypti</i> , <i>Ae. albopictus</i>	Rash, Haemorrhage
Edge Hill virus	オーストラリア	<i>Ae. aegypti</i> , <i>Ae. albopictus</i>	Arthralgia
Ilheus virus	南北アメリカ	<i>Aedes</i> , <i>Psorophora</i> spp.	Encephalitis
Japanese encephalitis virus	アジア、オーストラリア	<i>Culex</i> spp.	Encephalitis
Kedougou virus	中央アフリカ、セネガル	<i>Aedes</i> spp.	
Kokobera virus	オーストラリア、ニューギニア	<i>Culex</i> spp.	Rash, Arthralgia
Murray Valley encephalitis virus	オーストラリア、ニューギニア	<i>Culex annulirostris</i>	Encephalitis
Spondweni virus	南アフリカ	<i>Aedes</i> , <i>Mansonia</i> spp.	Arthralgia
St Louis encephalitis virus	南北アメリカ	<i>Culex</i> spp.	Rash, Encephalitis
Usutu virus	ヨーロッパ、サハラ以南アフリカ	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> spp.	Rash, Encephalitis
Wesselsbron virus	アフリカ、アジア	<i>Ae. caballus</i> , <i>Ae. circumluteolus</i>	Rash, Encephalitis
West Nile virus	アフリカ、中東、インド、ヨーロッパ、南北アメリカ、オーストラリア	<i>Culex</i> spp.	Rash, Encephalitis
Yellow fever virus	アフリカ、中南米	<i>Ae. aegypti</i> , <i>Ae. africanus</i> , <i>Haemogogus</i> , <i>Sabethes</i> spp.	Haemorrhage
Zika virus	アフリカ、環太平洋地域、中南米、東南アジア	<i>Ae. aegypti</i> , <i>Ae. albopictus</i> , <i>Ae. africanus</i>	Rash, Microcephaly
Tick-borne flavivirus (TBFV)			
Kyasanur Forest disease virus	インド	<i>Haemaphysalis</i> spp.	Haemorrhage, Encephalitis
Langat virus	東南アジア	<i>Ixodes granulatus</i>	Encephalitis
Louping ill virus	イギリス	<i>Ixodes</i> spp.	Encephalitis
Omsk haemorrhagic fever virus	シベリア	<i>Dermacentor pictus</i>	Rash, Haemorrhage
Powassan virus	北アメリカ、ロシア	<i>Ixodes</i> spp.	Encephalitis
Tick-borne encephalitis virus	ユーラシア大陸北部	<i>Ixodes</i> spp.	Encephalitis
Tyulenyi virus	北ヨーロッパ、北アメリカ	<i>Ixodes</i> spp.	Arthralgia

5. アスファウイルス

< Genus *Asfivirus*, family *Asfarviridae* >

アスファウイルスは直径約 200 nm のエンベロープウイルスで、内側から核酸を含むコア、コアシェル、内膜、カプシド、そしてエンベロープの 5 層構造をとり、カプシドは正二十面体を構成する。ゲノムは約 170~190 kbp の二本鎖 DNA であり、150 以上の遺伝子をコードしている¹⁴⁾。

・ African swine fever virus (ASFV)

ASFV は 1921 年にケニアの農場で流行性の熱性疾患を罹患した豚から発見された¹⁵⁾。ブタやイノシシが感受性動物で、病原性の高い株では致死率が 100% になることもある。ヒトには感染しない。動物間ではヒメダニ属 (*Ornithodoros*) によって媒介される。ヒメダニ内では経卵感染や水平感染によって維持されている¹⁶⁾。ダニ非依存性に、環境中に排出されたウイルスや汚染肉による経口

感染によって、哺乳動物宿主のみでウイルス感染環が成立する。そのため、ASFV に感受性のあるヒメダニが分布していない地域においても、ひとたび侵入を許せば清浄化は困難である。アフリカ外では、東ヨーロッパ諸国、ロシア、東アジアにおいて ASFV が確認されており、日本でも検疫で摘発された豚肉製品から感染性ウイルスが検出された¹⁷⁾。ASFV は血清学的に単一であるとされている。遺伝子型は 24 種程度に分けられるとされており、アジアでは主に II 型に属する株が浸潤している。

これまでに様々なワクチンが開発されてきたが、いずれも効果は限定的であった¹⁸⁾。しかし、遺伝子欠損体を用いた弱毒生ワクチンが実験室レベルでは非常に高い防御効果を示したことが報告され¹⁹⁾、実用化への期待が高まっている。

6. フラビウイルス

< Genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae* >

フラビウイルスは直径約 50 nm のエンベロープウイルスで、約 11 kb の一本鎖プラス鎖 RNA をゲノムに持つ。Polyprotein として翻訳される遺伝子上には、3 種の構造タンパク質 (C, preM, E) と 7 種の非構造タンパク質 (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) がコードされており、ウイルスプロテアーゼもしくは宿主のプロテアーゼにより各タンパク質に切断される。RNA ゲノムの 5'-UTR と 3'-UTR 領域はフラビウイルス間で保存された高次構造を持つ²⁰⁾。

フラビウイルスは mosquito-borne flaviviruses (MBFV), tick-borne flaviviruses (TBFV), no-known vector flaviviruses (NKFV), dual-host affiliated insect specific flaviviruses (dISFs) classical insect-specific flaviviruses (cISFs) に大別され、MBFV, TBFV には多くの臨床的に重要なウイルスが含まれている²¹⁾ (表 2)。

・ Yellow fever virus (YFV)

YFV による黄熱はアフリカと南アメリカの熱帯・亜熱帯地域で流行が見られる。熱帯雨林では森林型サイクルと呼ばれる感染環がサルと蚊 (*Ae. africanus*, *Haemogogus*, *Sabethes* 属) の間で維持されている。中間型では、森林とヒトが住む地域との境界においてサルとヒトの両方を吸血する蚊により感染が起こり、アフリカの農村地域での流行はこの中間型である場合が多い。大流行に繋がる都市型では、感染者が都市に入って主に *Ae. aegypti* が媒介蚊となりヒトの間で爆発的に流行が広がる。

YFV は有効な弱毒化ワクチン (17D) があり現在では 1 回接種で終生免疫が得られるとしている²²⁾。流行地への渡航にはワクチン接種が必要な場合が多い。現在でもワクチン接種が不十分な熱帯地域において流行が発生しており、年間 8 ~ 20 万人の黄熱患者が発生していると推定される。2016 年にはアンゴラと隣国のコンゴ民主共和国において大規模な都市型の流行が発生し、500 名近い死者が報告された²³⁾。YFV 感染では 20~60% の患者で出血熱症状、黄疸を伴う肝炎、腎不全等により重症化しショック症状を起こし死亡する^{24, 25)}。

・ Dengue virus (DENV)

DENV は *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* が媒介蚊となりヒト-蚊-ヒトの感染環で維持されている。これらのベクター蚊の生息域拡大により DENV 感染症は世界中で劇的に増加しており、現在も 100 か国以上で流行している。最も深刻なのは東南アジア、西太平洋、アメリカである。日本においても、*Ae. albopictus* が生息していることから流行のリスクがあり、2014 年には東京で国内流行が見られた²⁶⁾。

DENV は DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 の 4 つの血清型があるが、これらのウイルス間の相同性は 60~80% である。DENV 感染症は、デング熱および重症型デング熱に分けられ、重症型では、血漿漏出、出血症状、臓器不全等により死亡する場合もある。一つの血清型 DENV に感染した後、他の血清型 DENV に感染すると、不十分な交差免疫反応により起こる抗体依存性感染増強 (ADE) により重症型デング熱になるリスクが高まる^{27, 28)}。

DENV の流行地域では、2015 年に YFV 17D ワクチンをベースとした DENV キメラウイルスの弱毒化生ワクチン (CYD-TDV) の使用が承認され、ワクチン接種前に DENV に感染歴があり抗体陽性の人には有効であることが示されているが、ワクチン接種後に初回の DENV 感染をした人ではより重症化するリスクが高まるというデータが得られており、使用には注意を要する²⁹⁾。エンベロープタンパク質の相同性が高いことから起こるフラビウイルス間の抗体交差性の問題は、DENV 間のみならず、他のフラビウイルスにおいても、ワクチン開発における ADE のリスクや、血清診断における特異的診断を困難にしている³⁰⁾。

・ ZIKA virus (ZIKV)

ZIKV は 1947 年にウガンダにおいてサルから初めて同定された。YFV での森林型のように、サル-蚊で感染環があると考えられるが、ヒトでの流行時はヒトと *Aedes* 属の蚊の間で感染が拡大する。ZIKV 感染症は 1952 年にアフリカでヒトから ZIKV が検出されて以降、散発的にアフリカやアジアで確認されていたが、2007 年のヤップ島での流行に始まり太平洋の各国へと流行が拡大した³¹⁾。2015 年からはブラジルで大流行し、南北アメリカ大陸へ広まった³²⁾。2016 年にはアメリカ大陸における ZIKV 感染症例は疑い例を含め約 65 万人に上った。2 月には WHO は ZIKV 感染症の流行について「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」と宣言した。この時ブラジルでは新生児の小頭症例の増加が報告され、妊婦からの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た。性行為によるヒト-ヒト感染も報告された。妊娠中に ZIKV に感染し誕生した小児のうち、推定 5~15% で ZIKV 関連合併症が認められている。また、ZIKV 感染に伴い、ギラン・バレー症候群、脊髄炎等の神経合併症のリスクが増加する^{33, 34)}。

ZIKV は African lineage と Asian lineage の 2 つの遺伝子型があり、2007 年からの太平洋、アメリカでの流行株は Asian lineage 由来である。Asian lineage は 1966 年にマレーシアで最初に見つかり、東南アジアで維持されていたと考えられる。大流行を起こした Asian lineage と病原性の関りは明らかではなく、むしろ African lineage の方が病原性が高いとの報告がある^{35, 36)}。

ZIKV ワクチンは、DNA ワクチン、不活化ワクチン、

弱毒化ワクチンなど多数のワクチンの開発が進んでいるが未だ承認されたものは無い³⁷⁾。

・ Japanese encephalitis virus (JEV)

JEV はアジア、オーストラリアに分布し、自然界では鳥類と *Culex* 属の蚊によって感染環が維持されている。ウイルスの主な増幅動物となるブタと *Culex* の感染環で増幅し、感染蚊の吸血によりヒトやウマは週末宿主として感染症を発症する³⁸⁾。

JEV は I-V 型の遺伝子型があり、東アジアでは、以前主流であった III 型 JEV に代わり、1990 年以降 I-b 型の JEV が主流となっている³⁹⁾。JEV のヒトへの感染は、主にアジアにおいて年間 68,000 人が発症していると推定されている。JEV 感染の多くが不顕性であるが、脳炎、髄膜炎を発症することがあり、発症した場合の致死率は約 30% と高い。また回復した場合でも 20~30% で神経後遺症が残る⁴⁰⁾。

JEV ワクチンは、1954 年から、マウス脳由来不活化ワクチンが使用されていたが、副反応による脳脊髄炎が懸念されたことから、2009 年には Vero 細胞由来不活化ワクチンが承認されている^{41,42)}。

・ West Nile virus (WNV)

WNV はアフリカ、ヨーロッパ、中東、北アメリカに主に分布し、野鳥と *Culex* 属、主に *Culex (Cx.) pipiens* との間で感染環が成立している。ヒトやウマは終末宿主となり、WNV 感染により約 80% は不顕性感染であるが、1% 未満の感染者で脳炎や髄膜炎を発症することがあり、重症化例の致死率は約 10% である⁴³⁾。鳥類は自然宿主で、通常 WNV 感染で病原性を示さないことが多いが、1999 年にアメリカではじめて WNV が流行した際には、カラスをはじめ多種の野鳥で病原性を示した⁴⁴⁾。アメリカ合衆国では近年でも毎年 2,000 人を超える発症者が確認されている⁴⁵⁾。

WNV は 9 つの遺伝子型が提唱されているが、ヒトでのウエストナイル熱の流行は主に lineage 1a と lineage 2 による。Lineage 1a はヨーロッパ、アフリカ、アメリカの広範囲に分布し、アメリカでの流行株も lineage 1a である。オーストラリアで検出されている Kunjin 株は lineage 1b である。Lineage 2 は南アフリカで主に分布していたが、2004 年にハンガリーで確認されて以来、ヨーロッパ各国で流行しており 2018 年には約 1,600 例のヒトへの感染が報告されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。Lineage 1 の WNV は、ワニ等の爬虫類にも感染し、皮膚病変や神経症状を示すことが報告されている^{49,50)}。

WNV ワクチンは、不活化ワクチンがウマで使用されているが、ヒトでの使用が承認されたワクチンは未だない。DNA ワクチン、YFV とのキメラワクチン、不活化ワクチン等が開発中である⁵¹⁾。

・ Tick-borne encephalitis virus (TBEV)

TBEV はヨーロッパから中央アジア北部、そして日本にいたるユーラシア大陸の比較的冷涼な気候の地域のマダニに幅広く分布している。各地域で異なる種類のマダニ属 (*Ixodes*) をベクターとしており、日本ではヤマトマダニ (*I. ovatus*) から分離されている⁵²⁾。TBEV は極東亜型、シベリア亜型、ヨーロッパ亜型に分類され、極東亜型は病原性が高く急性髄膜脳炎を引き起こすため、致死率も高い⁵³⁾。寒冷地でマダニは主に春から夏にかけて活発になるため、患者の発生もこの時期が多く、ロシア春夏脳炎という名称でも知られる⁵⁴⁾。野生動物とマダニの間で感染環が成立していると考えられている。日本では 1993 年に北海道で 1 例目の確定診断症例⁵⁵⁾ が発見されて以降、しばらく報告がなかったが、2016 年から 2018 年まで連続して北海道内で患者が発生⁵⁶⁾ している。

ダニ媒介性アルボウイルスの中では、TBEV はワクチンで防御可能な唯一のウイルスである。その歴史は古く、1937 年には旧ソ連でマウス脳乳剤をホルマリン処理したワクチンが開発され、実際に林業従事者に接種された⁵⁷⁾。現在ではより免疫原性が高く安全な精製不活化ウイルスを用いたワクチンがヨーロッパで市販されている。日本国内で承認されたダニ媒介脳炎ワクチンはないが、各亜型間で交差反応性があるため、ヨーロッパで作られたワクチンを輸入して接種している医療機関が複数ある。

・ Kyasanur forest disease virus (KFDV)

KFDV はインド南部で 1957 年に発見されたダニ媒介性アルボウイルスである。インド外での報告はない。当初はロシア春夏脳炎がインドで発生したと報告されたが、後に異なるウイルスであることが判明し、最初に野生の猿の大量死が報告された森の名前から命名された⁵⁸⁾。サルとヒトは感受性が高く、疾患の重篤度も高い。キャサナル森林病の特徴として、1~2 割程度の患者が急性期から回復後に再度熱性疾患を発症することがある点が挙げられる⁵⁹⁾。チマダニの一種である *Haemaphysalis spinigera* が媒介する。ヤマアラシやドブネズミなどが自然宿主と考えられている。ワクチンや治療法は存在しない。

7. アルファウイルス

< Genus *Alphavirus*, Family *Togaviridae* >

アルファウイルスは直径約 70 nm のエンベロープウイルスで、約 11~12 kb の一本鎖プラス鎖 RNA をゲノムに持つ。RNA ゲノム 5' 末端に cap 構造と 3' 末端に poly A 構造を持つ。ゲノム上には 5' 端から非構造タンパク質 (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) コード領域と、構造タンパク質 (C, E3, E2, 6K, E1) コード領域があり、それぞれ polyprotein として翻訳された後にウイルスプロテアーゼもしくは宿主

のプロテアーゼにより各タンパク質に切断される。構造タンパク質は、中間のUTRから転写されるサブゲノムから翻訳される。

アルファウイルスは抗原性から7つのcomplex [Barmah Forest virus, Eastern equine encephalitis (EEE), Middelburg virus, Ndumu virus, Semliki Forest virus (SFV), Venezuelan equine encephalitis (VEE), Western equine encephalitis (WEE)]に分けられる。Chikungunya virus (CHIKV), Mayaro virus, O'nyong'nyong virusはSFV complexに含まれる⁶⁰⁾。

・Chikungunya virus (CHIKV)

CHIKVはアフリカにおいて、*Aedes*属の蚊と霊長類動物の間での森林型サイクルで維持されていたと考えられるが、都市でのCHIKVの流行は*Ae. aegypti*や*Ae. albopictus*とヒトとの間で感染環が維持されている。CHIKV感染はアフリカ、アジア、インド洋で流行していたが、2007年にはヨーロッパ、2013年からはアメリカ大陸へ急速に広がった⁶¹⁾。アメリカでは2017年に100万人以上の症例が報告された。

CHIKVは4つの遺伝子型(lineages), West African (WA), East/Central/South African (ECSA), Asian, Indian Ocean Lineage (IOL)に分けられる。IOLは2005年のインド洋地域での大規模流行時にECSA lineageから派生し、IOLのいくつかの株では、E1タンパク質のA226V変異が*Ae. albopictus*での感受性を上げ、ウイルス伝播の増加につながったとの報告がある⁶²⁾。感染者の大部分がチクングニヤ熱を発症し、発熱、関節痛、筋肉痛、発疹が主症状である。感染者の致死率は約0.1%であるが、CHIKV感染者の約半数で、慢性の関節痛が数か月や数年にわたり続く後遺症が残る⁶³⁾。

CHIKVに対する治療薬、ワクチンは現時点で無く、リコンビナント measles virus (MV) -CHIKV ワクチンやVLPワクチンの開発が進んでいる⁶⁴⁾。

・Eastern, Western, Venezuelan equine encephalitis viruses (EEEV, WEEV, VEEV)

EEEV, WEEV, VEEVは感染により脳炎を起こすことがあるアルファウイルスで、中南米を中心にアメリカ大陸に広く存在している。

EEEVは*Culiseta melanura*, WEEVは*Cx. tarsalis*と鳥類で感染環が維持されており、*Aedes*, *Coquillettidia*属等の蚊がベクターとなりヒトや動物に感染する。EEEVはSouth America (SA)株に比べてNorth America (NA)株で病原性が高く、Envelope glycoprotein 2 (E2)とHeparan sulfateとの結合性が関与しているとの報告がある^{65, 66)}。ヒトがEEEVに感染した場合、多くは不顕性が軽症であるが、脳炎を発症した場合の致死率は33%以上

と高い。2019年にはアメリカ合衆国において36例のヒト症例が報告され、内14名が死亡しており、さらなる流行が懸念されている⁶⁷⁾。

VEEVは主に*Culex*と齧歯類動物の間で維持されているが、Epizooticsでは*Ochlerotatus taeniorhynchus*や*Psorophora*, *Aedes*属が主要なベクター蚊と考えられている。VEEVのsubtype I~VIのうち、I-ABおよびI-C株がウマやヒトに病原性が高く、主に中南米で流行が見られ、北米でも発生している。これらの株では、I-D, I-E株からのE2遺伝子中のアミノ酸変異がウマでの病原性の増加に関与していることが示されている⁶⁸⁾。VEE流行時のウマでの死亡率は19~83%と推定されている。ヒトでのVEEV感染では、約4~14%の感染患者に神経症状が見られ、致死率は1%以下である⁶⁹⁾。VEEVはヒトの唾液中からも検出されており、EEEV, WEEVと共にエアロゾルを介した感染も示されていることから、生物兵器としての使用も危惧されている。ヒトでの使用が承認されているEEEV, WEEV, VEEVに対するワクチンは無く、アメリカ合衆国において軍や一部の研究者に対し不活化ワクチンが使用されているのみである⁷⁰⁻⁷²⁾。

8. ブニヤウイルス< Order *Bunyavirales* >

ウイルスの分類を決定する機関である国際ウイルス分類委員会 (ICTV) は、2016年にこれまでのブニヤウイルス科をブニヤウイルス目 (*Bunyavirales*) とし、細分類の大幅改訂を実施した⁷³⁾。フレボウイルス属 (*Phlebovirus*) に属していたダニ媒介性のSFTSVは、新しく設置されたバンヤンウイルス属 (*Banyangvirus*, 2019年の改訂でさらにバンダウイルス属 (*Bandavirus*) に名称変更) に分類されることとなり、同じフレボウイルス属分類のままの蚊媒介性のRift Valley fever virus (RVFV) やサシチョウバエ媒介性のsandfly fever virus (SFV) とは異なる属に分類されることとなった (表3)。また、CCHFVなどのダニ媒介性ウイルスが属していたナイロウイルス属はナイロウイルス科 (*Nairoviridae*) となった他、数多くの蚊・ヌカカ媒介性ウイルスが分類されるオルソブニヤウイルス属 (*Orthobunyavirus*) を包含するペリブニヤウイルス科 (*Peribunyaviridae*) が新設された。また、アルポウイルスではないが、Lassa virusなどの重要な出血熱ウイルスを含むアレナウイルス科もブニヤウイルス目に含まれることになり、多様なウイルスを含む巨大な分類群となった。

ブニヤウイルスは直径約100~120 nmのエンベロープウイルスで、ゲノムは1本鎖マイナス鎖RNAの3セグメント [large (L), medium (M), small (S)] から構成されている (アレナウイルスを除く)。LセグメントはRNA依存性RNAポリメラーゼを、Mセグメントは2~4個のタンパク質 (ほとんどのブニヤウイルスに共通の糖タンパク質 Gn と Gc に加え、非構造タンパク質のNSm および糖

表 3. プニヤウイルス目の主なアルボウイルス

ウイルス名	分布	媒介節足動物	ヒトにおける主症状
オルソプニヤウイルス属			
Akabane virus	アフリカ、アジア、オーストラリア	<i>Culicoides</i> , Mosquitoes	
Bunyamwera virus	アフリカ、南北アメリカ	<i>Ae. circumluteolus</i> , <i>Ae. mcintoshi</i>	Encephalitis
Cache Valley virus	北アメリカ	<i>Aedes</i> , <i>Ochlerotatus</i> spp.	Encephalitis
Bwamba virus	アフリカ	<i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i> , <i>Mansonia</i> spp.	
California encephalitis virus	北アメリカ	<i>Aedes</i> spp.	Encephalitis
Jamestown canyon virus	北アメリカ	Mosquitoes	Encephalitis, Meningitis
La Crosse virus	北アメリカ	<i>Aedes</i> spp.	Encephalitis
Tahyna virus	ヨーロッパ、中国	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> spp.	
Caraparu virus	南北アメリカ、パナマ	<i>Culex</i> spp.	
Guama virus	南アメリカ	<i>Culex</i> spp.	
Guaroa virus	中南米	<i>Culex</i> spp.	
Marituba virus	中南米	<i>Culex</i> spp.	
Oriboca virus	南アメリカ	<i>Culex</i> spp.	
Oropouche virus	南アメリカ	<i>Culicoides</i> , Mosquitoes	Encephalitis, Arthralgia
Wyeomyia virus	南アメリカ	<i>Wyeomyia</i> , <i>Psorophora</i> spp.	
オルソナイロウイルス属			
Crimean-Congo haemorrhagic fever virus	アフリカ、ヨーロッパ、中東、アジア	<i>Hyalomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.	Rash, Haemorrhage
Nairobi sheep disease virus	アフリカ、インド	<i>Amblyomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Culicoides</i>	Arthralgia
バンダウイルス属			
Bhanja virus	インド、アフリカ、南ヨーロッパ	<i>Haemaphysalis</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.	
Dabie Mountain virus (SFTSV)	東アジア	<i>Haemaphysalis</i> , <i>Amblyomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.	Haemorrhage
Heartland virus	アメリカ	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>	
フレボウイルス属			
Candiru virus	南アメリカ		
Naples virus	アフリカ、アジア、ヨーロッパ	Sandflies	
Punta Toro virus	中央アメリカ	Sandflies	
Rift Valley fever virus	アフリカ、中東	<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp.	Haemorrhage, Encephalitis
Toscana virus	地中海沿岸	Sandflies	Encephalitis, Meningitis

タンパク質である 78-kD タンパク質) を, S セグメントはスクレオカプシドプロテイン (N) と非構造タンパク質の NSs をそれぞれコードしている⁷⁴⁾.

・ Akabane virus and Aino virus (AKAV and AINV)

AKAV および AINV は共に牛の異常産の原因となるアルボウイルスである。AKAV は 1959 年に群馬県赤羽村 (現館林市) で⁷⁵⁾, AINV は 1964 年に長崎県愛野町 (現雲仙市) で⁷⁶⁾ それぞれ採取された蚊より分離された。その後, 1970 年代に牛の異常産の大流行において病原体として AKAV が同定され, オルソプニヤウイルスによる牛の異常産が世界各地で散発していることが明らかとなるきっかけとなった⁷⁷⁾。牛の異常産の原因となるアルボウイルスとしては AKAV および AINV の他に 1985 年に鹿児島県鹿児島市中山で牛の血

液およびヌカカから分離された Chuzan virus (レオウイルス科オルビウイルス属)⁷⁸⁾ がある。オルビウイルス属には 1959 年に茨城県で牛の急性熱性疾患の原因として同定された Ibaraki virus⁷⁹⁾ や, 1940 年に分離培養された bluetongue virus (疾患の報告自体は 1901 年)⁸⁰⁾ など, 獣医領域において重要なアルボウイルスが属している。ここで挙げたウイルスは, 日本では重要な牛のアルボウイルスとして, おとり牛を用いたモニタリングが続けられている。

・ Rift Valley fever virus (RVFV)

RVFV は重症例で脳炎や出血傾向が見られるリフトバレー熱の原因ウイルスで, アフリカ, 中東で流行が発生している。近年においても, 2019 年にマダガスカル島に近いフランス領マヨットでアウトブレイクが発生し, 142 例

のヒト症例が確認された⁸¹⁾。RVFVは*Ae. mcintoshi*などの*Aedes*属の蚊で維持され、流行時には様々な蚊種がベクターとなる。蚊以外にも、ヌカカ等の吸血性節足動物からもウイルスが検出されている。*Aedes*属の蚊では、成虫から卵への垂直伝播が起こる。*Aedes*は、季節的な浅い湿地の水溜りに卵を産み、卵は耐乾性であるので乾燥した土壤中で維持される。雨期の冠水が引き金となって、リフトバレー熱が流行する場合が多い。湿地では*Culex*等の蚊がさらに媒介蚊となり感染が拡大する^{82,83)}。

RVFVのヒトへの感染では、軽傷例がほとんどであるが、感染者の1~2%で中枢神経症状、出血傾向、黄疸などを示す重症例が見られる。重症化した場合の致死率は数%~50%と高い⁸⁴⁾。反芻動物であるヒツジ、ヤギ、ウシ等の動物に感染し、特にヒツジは感受性が高く、生まれたばかりの仔ヒツジは急性壊死性肝炎を発症し、致死率は90%以上である。成獣の致死率は10~30%であるが、流産率は40~100%である。感染動物の血液を介したヒトへの感染例も多い⁸⁵⁾。

RFVワクチンは、現時点でヒトに対して承認されたものは無く、アフリカの流行地でのみ家畜に対して弱毒化ワクチンが用いられている⁸⁶⁾。

• Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)

SFTSVは2009年より中華人民共和国で流行していた重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の原因ウイルスとして2011年に報告された⁸⁾。その後、日本⁸⁷⁾・韓国⁸⁸⁾・ベトナム⁸⁹⁾から患者の報告があり、台湾でもウイルスRNA検出の報告があった⁹⁰⁾ことでSFTSVが東アジア一帯に広く分布していることが明らかとなった。SFTSVはマダニによって媒介されるアルボウイルスで、チマダニやキララマダニ、マダニから検出の報告がある^{91,92)}。SFTSVの生活環は野生動物とマダニの間で維持されていると考えられている。また、犬や猫もSFTSを発症することが分かっており⁹³⁾、特にネコ科動物では重篤になりやすく、動物園のチーターが死亡した例もある⁹⁴⁾。

SFTSVのヒトへの感染ルートはマダニ刺咬以外に、イヌ・ネコによる咬傷も報告されている⁹⁵⁾。ヒトでの抗体保有率は低いことから、ウイルスに感染した場合はほとんどの例で発症すると思われる。また、高齢者の重篤率が極めて高く、死亡例の大部分が60代以上の高齢者である。こうした傾向は国ごとで多少の差異は認められるものの、基本的には同様で、ウイルスの遺伝子型などによる病原性の違いは明らかでない。承認されたワクチンや抗ウイルス薬はないが、ファビピラビルの抗ウイルス作用がマウスで報告されており¹³⁾、臨床研究が行われている⁹⁶⁾。

9. 終わりに

アルボウイルスと一括りにされているが、節足動物によって媒介されるウイルスは多種多様であり、その性質も、病原性も、あるいは対処法もウイルスごとに大きく異なる。一方で、節足動物の吸血行動が生活環の要であることは共通しており、アルボウイルス対策にはベクターコントロールが必須である。新興・再興感染症の原因としてのアルボウイルスの重要性は今も昔も変わっておらず、遺伝子解析技術の進歩により、これまでに見つかっていなかったウイルスが次々と発見されている。我々のチームでは、ザンビアで初のWNV分離培養⁹⁷⁾や、チーターからのSFTSV分離培養⁹⁴⁾、そしてマダニ刺咬後に急性熱性疾患を発症した患者より新規オルソナイロウイルス遺伝子を検出⁹⁸⁾するなど、多角的なアルボウイルス研究を進めてきた。引き続き、未知のアルボウイルスとアルボウイルス感染症の発見と、その実態解明に貢献していきたい。

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) Reed W. Recent Researches concerning the Etiology, Propagation, and Prevention of Yellow Fever, by the United States Army Commission. J Hyg (Lond). 1902;2(2):101-19.
- 2) Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7.
- 3) Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(3):e0007213.
- 4) 江下優樹, 大場靖子. 蚊のうつつ病気蚊のはなしー病気との関わりー. 編集: 上村 清. 日本: 朝倉書店; 2017. 82-97 p.
- 5) Stockman S. Louping-ill. J Comp Pathol Ther. 1918;31:137-93.
- 6) Zlobin VI, Pogodina VV, Kahl O. A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). Ticks Tick Borne Dis. 2017;8(6):813-20.
- 7) Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. Antiviral Res. 2013;100(1):159-89.
- 8) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011;364(16):1523-32.
- 9) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, MacNeil A, Goldsmith CS, Metcalfe MG, et al. A new phlebovirus asso-

- ciated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med.* 2012;367(9):834-41.
- 10) Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, Pastula DM, Goldsmith CS, Hunt DC, et al. Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):760-4.
 - 11) Wikel SK. Ticks and Tick-Borne Infections: Complex Ecology, Agents, and Host Interactions. *Vet Sci.* 2018;5(2).
 - 12) Espy N, Perez-Sautu U, Ramirez de Arellano E, Negredo A, Wiley MR, Bavari S, et al. Ribavirin Had Demonstrable Effects on the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Population and Load in a Patient With CCHF Infection. *J Infect Dis.* 2018;217(12):1952-6.
 - 13) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere.* 2016;1(1).
 - 14) Revilla Y, Perez-Nunez D, Richt JA. African Swine Fever Virus Biology and Vaccine Approaches. *Adv Virus Res.* 2018;100:41-74.
 - 15) Montgomery RE. On A Form of Swine Fever Occurring in British East Africa (Kenya Colony) I. *J Comp Pathol Ther.* 1921;34:159-91.
 - 16) Kleiboeker SB, Burrage TG, Scoles GA, Fish D, Rock DL. African swine fever virus infection in the argasid host, *Ornithodoros porcinus porcinus*. *J Virol.* 1998;72(3):1711-24.
 - 17) Ito S, Bosch J, Jurado C, Sanchez-Vizcaino JM, Isoda N. Risk Assessment of African Swine Fever Virus Exposure to Sus scrofa in Japan Via Pork Products Brought in Air Passengers' Luggage. *Pathogens.* 2020;9(4).
 - 18) Sang H, Miller G, Lokhandwala S, Sangewar N, Waghela SD, Bishop RP, et al. Progress Toward Development of Effective and Safe African Swine Fever Virus Vaccines. *Front Vet Sci.* 2020;7:84.
 - 19) Borca MV, Ramirez-Medina E, Silva E, Vuono E, Rai A, Pruitt S, et al. Development of a Highly Effective African Swine Fever Virus Vaccine by Deletion of the I177L Gene Results in Sterile Immunity against the Current Epidemic Eurasia Strain. *J Virol.* 2020;94(7).
 - 20) Ng WC, Soto-Acosta R, Bradrick SS, Garcia-Blanco MA, Ooi EE. The 5' and 3' Untranslated Regions of the Flaviviral Genome. *Viruses.* 2017;9(6).
 - 21) Blitvich BJ, Firth AE. Insect-specific flaviviruses: a systematic review of their discovery, host range, mode of transmission, superinfection exclusion potential and genomic organization. *Viruses.* 2015;7(4):1927-59.
 - 22) International Health Regulations (2005) Third edition. World Health Organization; 2016.
 - 23) Yellow fever situation report 28: WHO; 2016 [<https://www.who.int/emergencies/yellow-fever/situation-reports/28-october-2016/en/>].
 - 24) Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends Microbiol.* 2018;26(11):913-28.
 - 25) Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015;64:160-73.
 - 26) デング熱・デング出血熱 2011～2014年. *IASR.* 2015;36(3月号):33-35.
 - 27) Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J Exp Med.* 1977;146(1):201-17.
 - 28) Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science.* 2017;358(6365):929-32.
 - 29) Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - Recommendations. *Vaccine.* 2019;37(35):4848-9.
 - 30) Rey FA, Stiasny K, Vaney MC, Dellarole M, Heinz FX. The bright and the dark side of human antibody responses to flaviviruses: lessons for vaccine design. *EMBO Rep.* 2018;19(2):206-24.
 - 31) Musso D, Bossin H, Mallet HP, Besnard M, Brout J, Baudouin L, et al. Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):e172-e82.
 - 32) Metsky HC, Matranga CB, Wohl S, Schaffner SF, Freije CA, Winnicki SM, et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature.* 2017;546(7658):411-5.
 - 33) Lim CK. [The Recent Epidemic Spread of Zika Virus Disease]. *Uirusu.* 2018;68(1):1-12.
 - 34) Zika total cases: Pan American Health Organization (PAHO); [<https://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/zika.html>].
 - 35) Liu ZY, Shi WF, Qin CF. The evolution of Zika virus from Asia to the Americas. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):131-9.
 - 36) Tripathi S, Balasubramaniam VR, Brown JA, Mena I, Grant A, Bardina SV, et al. A novel Zika virus mouse model reveals strain specific differences in virus pathogenesis and host inflammatory immune responses. *PLoS Pathog.* 2017;13(3):e1006258.
 - 37) Pierson TC, Diamond MS. The emergence of Zika virus and its new clinical syndromes. *Nature.* 2018;560(7720):573-81.
 - 38) Scherer WF, Moyer JT, Izumi T, Gresser I, McCown J. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1959;8:698-706.
 - 39) Schuh AJ, Ward MJ, Leigh Brown AJ, Barrett AD. Dynamics of the emergence and establishment of a newly dominant genotype of Japanese encephalitis virus throughout Asia. *J Virol.* 2014;88(8):4522-32.
 - 40) Campbell GL, Hills SL, Fischer M, Jacobson JA, Hoke CH, Hombach JM, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2011;89(10):766-74, 74A-74E.
 - 41) Halstead SB, Thomas SJ. New Japanese encephalitis vaccines: alternatives to production in mouse brain. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(3):355-64.
 - 42) Ishikawa T, Konishi E. [Flaviviruses]. *Uirusu.* 2011;61(2):221-38.
 - 43) Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV,

- Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1174-9.
- 44) Anderson JF, Andreadis TG, Vossbrinck CR, Tirrell S, Wakem EM, French RA, et al. Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's hawk in Connecticut. *Science.* 1999;286(5448):2331-3.
 - 45) West Nile virus: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); [<https://www.cdc.gov/westnile/stats-maps/index.html>].
 - 46) West Nile virus infection. Annual epidemiological report for 2018.: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2019 [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infection-annual-epidemiological-report-2018>].
 - 47) Ciota AT, Kramer LD. Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses.* 2013;5(12):3021-47.
 - 48) Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, Freire CCM, Loucoubar C, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(11):e0006078.
 - 49) Jacobson ER, Ginn PE, Troutman JM, Farina L, Stark L, Klenk K, et al. West Nile virus infection in farmed American alligators (*Alligator mississippiensis*) in Florida. *J Wildl Dis.* 2005;41(1):96-106.
 - 50) Simulundu E, Ndashe K, Chambaro HM, Squarre D, Reilly PM, Chitanga S, et al. West Nile Virus in Farmed Crocodiles, Zambia, 2019. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(4):811-4.
 - 51) Ulbert S. West Nile virus vaccines - current situation and future directions. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(10):2337-42.
 - 52) Takeda T, Ito T, Chiba M, Takahashi K, Niioka T, Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from *Ixodes ovatus* (Acari: Ixodidae) in Japan. *J Med Entomol.* 1998;35(3):227-31.
 - 53) Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One.* 2014;9(4):e94946.
 - 54) Daniel M, Danielova V, Fialova A, Maly M, Kriz B, Nuttall PA. Increased Relative Risk of Tick-Borne Encephalitis in Warmer Weather. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:90.
 - 55) Takashima I, Morita K, Chiba M, Hayasaka D, Sato T, Takezawa C, et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the the virus. *J Clin Microbiol.* 1997;35(8):1943-7.
 - 56) Tajima Y, Yaguchi H, Mito Y. Fatal Meningoencephalomyelitis due to the Tick-borne Encephalitis Virus: The First Detailed Neurological Observation in a Japanese Patient from the Central Part of Hokkaido Island. *Intern Med.* 2018;57(6):873-6.
 - 57) Lehrer AT, Holbrook MR. Tick-borne Encephalitis Vaccines. *J Bioterror Biodef.* 2011;2011(Suppl 1):3.
 - 58) Work TH. Russian spring-summer virus in India: Kyasanur Forest disease. *Prog Med Virol.* 1958;1:248-79.
 - 59) Munivenkatappa A, Sahay RR, Yadav PD, Viswanathan R, Mourya DT. Clinical & epidemiological significance of Kyasanur forest disease. *Indian J Med Res.* 2018;148(2):145-50.
 - 60) Powers AM, Brault AC, Shirako Y, Strauss EG, Kang W, Strauss JH, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol.* 2001;75(21):10118-31.
 - 61) Coffey LL, Failloux AB, Weaver SC. Chikungunya virus-vector interactions. *Viruses.* 2014;6(11):4628-63.
 - 62) Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3(12):e201.
 - 63) Ganesan VK, Duan B, Reid SP. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses.* 2017;9(12).
 - 64) Ghildiyal R, Gabrani R. Antiviral therapeutics for chikungunya virus. *Expert Opin Ther Pat.* 2020:1-14.
 - 65) Adams AP, Aronson JF, Tardif SD, Patterson JL, Brasky KM, Geiger R, et al. Common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a nonhuman primate model to assess the virulence of eastern equine encephalitis virus strains. *J Virol.* 2008;82(18):9035-42.
 - 66) Gardner CL, Ebel GD, Ryman KD, Klimstra WB. Heparan sulfate binding by natural eastern equine encephalitis viruses promotes neurovirulence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16026-31.
 - 67) Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Eastern Equine Encephalitis Virus - Another Emergent Arbovirus in the United States. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1989-92.
 - 68) Greene IP, Paessler S, Austgen L, Anishchenko M, Brault AC, Bowen RA, et al. Envelope glycoprotein mutations mediate equine amplification and virulence of epizootic venezuelan equine encephalitis virus. *J Virol.* 2005;79(14):9128-33.
 - 69) Weaver SC, Ferro C, Barrera R, Boshell J, Navarro JC. Venezuelan equine encephalitis. *Annu Rev Entomol.* 2004;49:141-74.
 - 70) Juarez D, Guevara C, Wiley M, Torre A, Palacios G, Halsey ES, et al. Isolation of Complete Equine Encephalitis Virus Genome from Human Swab Specimen, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1578-80.
 - 71) Reed DS, Lind CM, Sullivan LJ, Pratt WD, Parker MD. Aerosol infection of cynomolgus macaques with enzootic strains of venezuelan equine encephalitis viruses. *J Infect Dis.* 2004;189(6):1013-7.
 - 72) Wolfe DN, Heppner DG, Gardner SN, Jaing C, Dupuy LC, Schmaljohn CS, et al. Current strategic thinking for the development of a trivalent alphavirus vaccine for human use. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(3):442-50.
 - 73) Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AM, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, et al. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2016). *Arch Virol.* 2016;161(10):2921-49.
 - 74) 澤洋文, 江下優樹, 大場靖子. リフトバレー熱フレボウイルス感染症 グローバル時代のウイルス感染症. 編集: 西條 政幸. 本医事新報社; 2019: 101-105..

- 75) Oya A, Okuno T, Ogata T, Kobayashii, Matsuyama T. Akabane, a new arbor virus isolated in Japan. *Jpn J Med Sci Biol.* 1961;14:101-8.
- 76) Takahashi K, Oya A, Okazda T, Matsuo R, Kuma M. Aino virus, a new a new member of simbu group of arbovirus from mosquitoes in Japan. *Jpn J Med Sci Biol.* 1968;21(2):95-101.
- 77) 松本稔. アカバネ病とアカバネウイルス. ウイルス. 1980;30(1):1-10.
- 78) Miura Y, Goto Y, Kubo M, Kono Y. Isolation of Chuzan virus, a new member of the Palyam subgroup of the genus *Orbivirus*, from cattle and *Culicoides oxystoma* in Japan. *Am J Vet Res.* 1988;49(12):2022-5.
- 79) Omori T, Inaba Y, Morimoto T, Tanaka Y, Kono M. Ibaraki virus, an agent of epizootic disease of cattle resembling bluetongue. II. Isolation of the virus in bovine cell culture. *Jpn J Microbiol.* 1969;13(2):159-68.
- 80) Walton TE. The history of bluetongue and a current global overview. *Vet Ital.* 2004;40(3):31-8.
- 81) Youssouf H, Subiros M, Denetiere G, Collet L, Dommergues L, Pauvert A, et al. Rift Valley Fever Outbreak, Mayotte, France, 2018-2019. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(4):769-72.
- 82) Davies FG, Linthicum KJ, James AD. Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bull World Health Organ.* 1985;63(5):941-3.
- 83) Linthicum KJ, Britch SC, Anyamba A. Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease. *Annu Rev Entomol.* 2016;61:395-415.
- 84) Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM, et al. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis.* 2003;37(8):1084-92.
- 85) Mansfield KL, Banyard AC, McElhinney L, Johnson N, Horton DL, Hernández-Triana LM, et al. Rift Valley fever virus: A review of diagnosis and vaccination, and implications for emergence in Europe. *Vaccine.* 2015;33(42):5520-31.
- 86) Faburay B, LaBeaud AD, McVey DS, Wilson WC, Richt JA. Current Status of Rift Valley Fever Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2017;5(3).
- 87) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis.* 2014;209(6):816-27.
- 88) Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1892-4.
- 89) Tran XC, Yun Y, Van An L, Kim SH, Thao NTP, Man PKC, et al. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):1029-31.
- 90) Lin TL, Ou SC, Maeda K, Shimoda H, Chan JP, Tu WC, et al. The first discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Taiwan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):148-51.
- 91) Yang L, Zhao Z, Hou G, Zhang C, Liu J, Xu L, et al. Genomes and seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and Nairobi sheep disease virus in *Haemaphysalis longicornis* ticks and goats in Hubei, China. *Virology.* 2019;529:234-45.
- 92) Jo YS, Kang JG, Chae JB, Cho YK, Shin JH, Jheong WH, et al. Prevalence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Ticks Collected from National Parks in Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019;19(4):284-9.
- 93) Matsuu A, Momoi Y, Nishiguchi A, Noguchi K, Yabuki M, Hamakubo E, Take M, Maeda K. Natural severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in domestic cats in Japan. *Vet Microbiol.* 2019;236:108346.
- 94) Matsuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, et al. Fatal Tickborne Phlebovirus Infection in Captive Cheetahs, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(9):1726-9.
- 95) Kida K, Matsuoka Y, Shimoda T, et al. A Case of Cat-to-Human Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Jpn J Infect Dis.* 2019;72(5):356 - 358.
- 96) 安川正貴, 西條政幸. SFTS に対するファビピラビル治療効果を調べるための医師主導型臨床研究. *IASR.* 2019;40(7月号):121
- 97) Orba Y, Hang'ombe BM, Mweene AS, Wada Y, Anindita PD, Phongphaew W, et al. First isolation of West Nile virus in Zambia from mosquitoes. *Transbound Emerg Dis.* 2018;65(4):933-8.
- 98) 児玉文宏, 枝川峻二, 永坂敦, 松野啓太, 好井健太郎, 澤洋文, et al. 北海道における新規オルソナイロウイルス (エゾウイルス:Yezo virus) によるマダニ媒介性急性発熱性疾患の発見. *IASR.* 2020;41(1月号):11-3.

Arthropod-borne viruses (arboviruses)

Yasuko ORBA^{1,2)}, Hirofumi SAWA^{1,2)}, Keita MATSUNO^{2,3)}

1) Division of Molecular Pathobiology, Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University

2) International Collaboration Unit, Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University

3) Laboratory of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University

“Arbovirus” is a term for a virus transmitted to mammals by hematophagous arthropods; arboviruses; replicate in both mammals and arthropods. Since the life cycle of arboviruses is highly dependent on arthropods, control of the arthropods (vectors) is generally considered important for the control of arbovirus infection. Various pathogens that cause diseases in the medical and veterinary fields are grouped into arboviruses with a history of their discoveries since the early 20th century. Furthermore, because of recent advances in sequencing technology, new arboviruses have been discovered one after another. Here we would like to overview the known arboviruses and their infections.