

2. 南米出血熱ウイルスとその感染予防・治療法の最前線

李明恩^{1,2)}, 駒貴明³⁾, 岩崎正治⁴⁾, 浦田秀造^{1,5)}

1) 長崎大学高度感染症研究センター 人材育成部門

2) 長崎大学医歯薬学総合研究科 細胞制御学分野

3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 微生物病原学分野

4) 大阪大学微生物病研究所 新興ウイルス感染症研究グループ

5) 長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症学分野

南米出血熱とは南米大陸におけるアレナウイルス科マーマアレナウイルス属のウイルスによる出血熱の総称である。南米出血熱には1. フニンウイルス感染によるアルゼンチン出血熱, 2. サビアウイルス感染によるブラジル出血熱, 3. ガナリトウイルス感染によるベネズエラ出血熱, 4. マチュポウイルス感染によるボリビア出血熱, そして5. チャパレウイルス感染による出血熱の計5つが含まれる。これらのウイルスは系統学的, 血清学的, そして地理的にラッサウイルス等が含まれる旧世界アレナウイルスと異なる新世界アレナウイルスに分類される。本稿では, 南米出血熱の原因となる新世界アレナウイルスについてその基礎と感染予防・治療法研究の現状を概説する。

1. はじめに

一般的にアレナウイルスと総称されるウイルスの中ではラッサ熱の原因であるラッサウイルスが良く知られている。アレナウイルスは国際ウイルス分類委員会 (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) において, プニヤウイルス目 (*Bunyavirales*), アレナウイルス科 (*Arenaviridae*) に分類されているウイルスを指す。アレナウイルス科は更に4つのウイルス属に分類され, 哺乳類に感染するマーマアレナウイルス属 (*Genus Mammarenavirus*) と爬虫類に感染するレプタアレナウイルス属 (*Genus Reptarenavirus*), ハートマニウイルス属 (*Genus Hartmanivirus*), そして魚類からゲノム配列が同定されたアンテナウイルス属 (*Genus Antennavirus*) が含まれる (図1A)¹⁻³⁾。マーマア

レナウイルス属は系統学的, 血清学的, そして地理的に旧世界 (Old World, OW) アレナウイルスと新世界 (New World, NW) アレナウイルスに分類される (図1B)。NW アレナウイルスは系統学的に更に clade A-C 及び分類が明確ではない暫定的な clade D に分けられ, 南米出血熱の原因となる NW アレナウイルスは全て clade B に分類される (図1B)。OW アレナウイルスに分類されるラッサウイルス, そして NW アレナウイルスのフニンウイルス, マチュポウイルス, ガナリトウイルス, サビアウイルス, チャパレウイルス, 合計6種のアレナウイルスは感染症法により一種病原体等に分類され, これらのウイルスが引き起こす疾患は一类感染症に指定されている。OW アレナウイルスであるルジョウイルスと合わせてこれらの感染性ウイルスの実験的取扱いはバイオセーフティレベル (BSL-) 4 実験室に限定されている。本稿では南米大陸で発生し問題となっている南米出血熱に焦点を当て, その最新のウイルス学的知見とワクチン開発を含めた予防・治療法の現状を概説したい。尚, ラッサウイルスを含む OW アレナウイルスに関する解説はこれまでに本誌に掲載された総説等を参照していただきたい^{4,6)}。

連絡先

〒852-8523

長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学高度感染症研究センター

TEL: 095-819-7970

FAX: 095-819-7970

E-mail: shuzourata@nagasaki-u.ac.jp

2. アレナウイルス科と南米出血熱ウイルス

アレナウイルスの発見については OW アレナウイルス

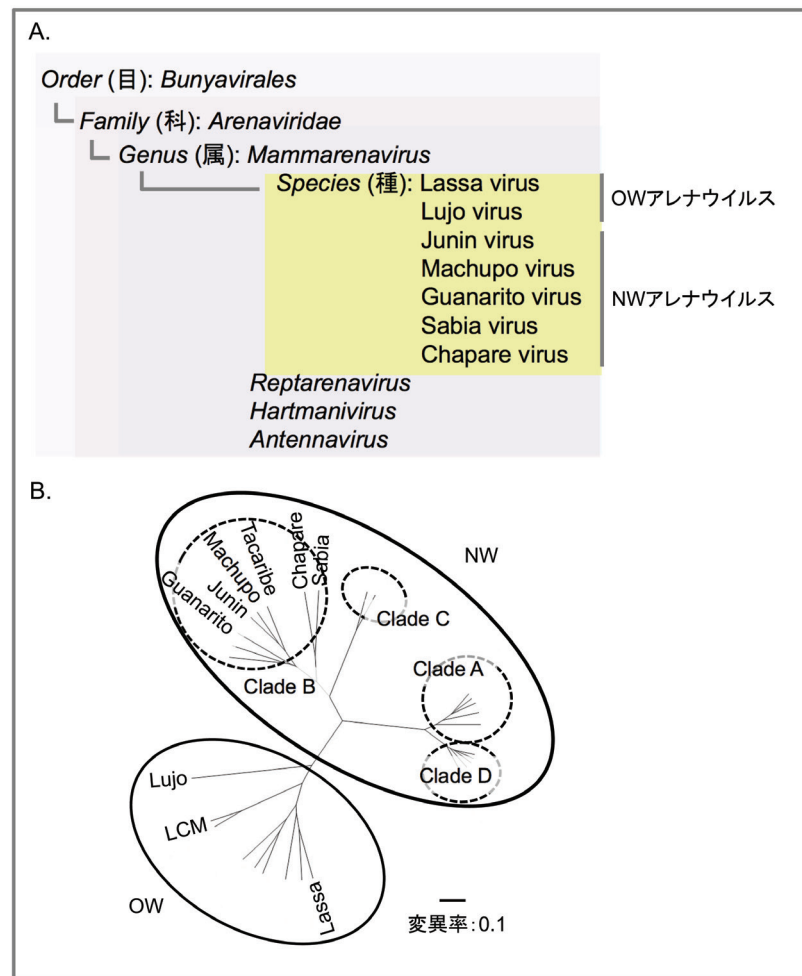


図1 アレナウイルスの分類

A. マーマアレナウイルス属は系統学的、血清学的、地理的に旧世界（OW）アレナウイルスと新世界（NW）アレナウイルスに分類される。B. 主なアレナウイルスのZタンパク質のアミノ酸配列情報(Lassa (NP_694871.1, ラッサ), LCM (ABC96003, リンパ球性脈絡髄膜炎), Lujo (YP_002929492, ルジョ), Guanarito (NP_899220, ガナリト), Junin (NP_899216, フニン), Machupo (NP_899215, マチュポ), Tacaribe (Q88470, タカリベ), Chapare (YP_001816784, チャパレ), Sabia (YP_089659, サビア) ウイルスを元に GENETYX で作成した系統樹。

に分類されるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの1933年に始まるが⁷⁾、南米出血熱ウイルスにおいては、フニンウイルスがアルゼンチンから1958年に⁸⁾、マチュポウイルスがボリビアから1965年に初めて報告されており⁹⁾、OWアレナウイルスのラッサウイルスの1969年での初報告¹⁰⁾以前に同定されている。続いて、ガナリトウイルスがベネズエラから1989年^{11,12)}、サビアウイルスがブラジルから1994年¹³⁾、チャパレウイルスがボリビアから2005年¹⁴⁾に初報告されている(図2)。ヒトへの自然感染の報告がないものの、フニンウイルスのモデルウイルスとしてしばしば利用され、そのユニークなウイルス学的特徴からタカリベウイルスについても付記していきたい。ちなみにタカリベウイルスは1956年にトリニダード・トバゴから初報

告されており、その発見はNWアレナウイルスの中では最も古い¹⁵⁾ことからかつてNWアレナウイルスはタカリベコンプレックスと総称されていたこともある¹⁶⁾。

フニンウイルスの自然宿主は齧歯類の *Calomys musculus* とされる¹⁷⁾。他の南米出血熱ウイルスが散発的に発生するのに対し、フニンウイルス感染によるアルゼンチン出血熱は、パンパ地方の農夫らに対して毎年のように発生し、農作地に生息するフニンウイルス感染宿主の糞尿等から直接もしくはエアロゾル等を介してヒトに感染が伝播していると考えられる。それ故、パンパ地方においては解決すべき重要な感染症と位置付けられていた。後述するが、結果フニンウイルス弱毒生ワクチンが開発され、パンパ地方で普及したためその感染者数、死者数は大幅に改善された。

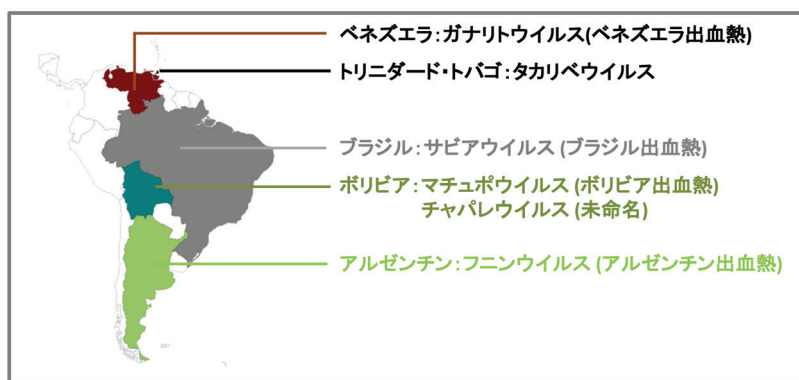


図2 南米出血熱の発生国と原因ウイルス，及び各出血熱名。

マチュポウイルスは齧歯類の *Calomys callosus* が自然宿主と考えられ，マチュポウイルス感染によるボリビア出血熱は，1962-1964年に1000人以上の感染者が報告され，180人が死亡している^{9,18)}。また，2007-2008年においては200例以上の感染が報告されている¹⁹⁾。

ガナリトウイルスは齧歯類の *Zygodontomys brevicauda* 及び *Sigmodon alstoni* が自然宿主とされ，フニンウイルス感染によるアルゼンチン出血熱と同様に農夫への感染が慢性化している¹²⁾。

サビアウイルスは同定された1994年以降，2例の実験室感染（米国及びブラジル）を含め合計4例の感染報告があるのみである²⁰⁾。自然宿主は未同定である。近年，出血熱によりブラジルで死亡した患者の血清からサビアウイルス様の遺伝情報が得られたとの報告があるが，ウイルスは分離されておらず，死因との関連は不明である²¹⁾。

チャパレウイルスは南米出血熱ウイルスの中でも最も直近に同定されたものであり，マチュポウイルスと同じボリビアで報告されたが，サビアウイルスと同様，自然宿主やその詳細は未同定・不明である。最初の報告以来チャパレウイルス感染の報告はなかったが，2019年に2度目のクラスターが発生し，5名の感染が確認され，内3名が亡くなっている²²⁾。

タカリベウイルス発見は古い一方，その自然宿主は不明のままである。発見当初はフルーツコウモリからウイルス分離され¹⁵⁾，自然宿主と考えられていたが，実験感染によりフルーツコウモリは自然宿主ではないとの見解が現在では示されている²³⁾。その後，米国フロリダのダニ (*Amblyomma Americanum*, lone star ticks) からタカリベウイルスが分離され，ウイルス遺伝子も高確率で検出されたことから²⁴⁾，タカリベウイルスはダニ媒介性のアルボウイルスである可能性が指摘され，これらの理由からタカリベウイルスはNWアレナウイルスの中でも特に異質の存在であることが伺える。

3. ウイルスゲノム構成と細胞内複製機構

NWアレナウイルスはOWアレナウイルス同様，マイナス (-) 鎖一本鎖のRNAをウイルスゲノムとして二本 (SセグメントとLセグメント) 保有し，Sセグメントは表面糖タンパク質前駆体 (GPC) とNP, Lセグメントはマトリックスタンパク質 (Z) とRNA依存性RNAポリメラーゼ (L) をコードしている。それぞれの遺伝子は Intergenic Region (IGR) と呼ばれる高次ヘアピン構造を隔てて逆向き (アンビセンス) にコードされていることがアレナウイルスの特徴の一つである (図3)。

3.1 NWアレナウイルスの細胞内侵入過程

フニンウイルスを含むclade Bに分類されるNWアレナウイルスは Transferrin receptor 1 (TfR1) /CD71 を受容体として認識し細胞内に侵入する²⁵⁾。TfR1はトランスフェリンの細胞内への取り込みを担う。ウイルスはTfR1認識後，クラスリン依存性のエンドサイトーシスによって細胞内に侵入する^{26,27)}。細胞内への侵入においてTRIM2²⁸⁾やIL4によって発現増強されCD47と複合体を形成することで細胞内のファゴサイトーシスの抑制する Signal-regulatory protein alpha (SIRPA) といったTRIM2とも相互作用する宿主因子による負の制御も報告されている²⁹⁾。

3.2 NWアレナウイルスの細胞内複製

細胞内に侵入したウイルスは細胞質にてウイルスゲノム複製・転写・翻訳を経て新たなウイルスタンパク質とウイルスゲノムを生成するが，その際，ホスファチジルイノシトール4リン酸 (PIP₄)，翻訳開始因子eIF4A, eIF4Gに加えG3BP1等を含む Replication-transcription complexes (RTCs) と呼ばれる構造体を形成し，効率よい複製・転写を行っていることが提唱されている³⁰⁾。フニンウイルスの複製にeIF4Fは関与するが，eIF4Eが関与しないという報告は³¹⁾，eIF4EがRTCsに集積しないことと一致する³⁰⁾。ラッサウイルスのZタンパク質がその中央部に

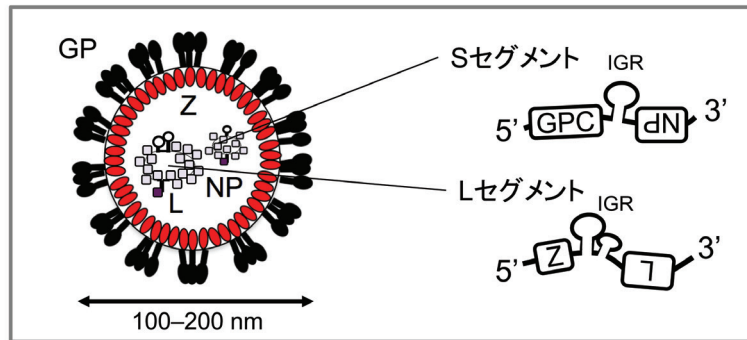


図3 アレナウイルスの形態とウイルスゲノム構成。

アレナウイルスは不定形ではあるが一般的に球状で直径は大よそ100nmであるとされる。ウイルスは脂質二重膜に覆われ、ウイルス外部には表面糖タンパク質 (GP) があり、脂質二重膜はZタンパク質で裏打ちされ、ウイルス粒子内部には二種類のウイルスゲノム (SセグメントとLセグメント) がNP及びLと結合する形で内包されている (左)。SセグメントはGP前駆体 (GPC) とNP遺伝子を、LセグメントはZとL遺伝子を Intergenic region (IGR) を挟み込む形で逆向きにコードしている (右)。

位置する Zinc Finger ドメインにて eIF4E と結合すること^{32,33)}、Zinc Finger ドメインはアレナウイルスZタンパク質を通して広く保存されていること等を考慮すると³⁴⁾、翻訳開始因子とZタンパク質の相互作用は厳密に制御されていることが示唆されるが、そのウイルス学的・生理学的意義は今後の解明が期待される。この他にも、フニンウイルスの細胞感染はオートファジーを誘導することで、自身の複製を促進させることも報告されている^{35,36)}。

3.3 NW アレナウイルス粒子の形成・出芽・放出

子孫ウイルス生成のためのウイルスタンパク質・ウイルスゲノムは、細胞質で生成後、細胞表面膜直下に集積する。この過程において中心的な役割を果たすのがZタンパク質である。Zタンパク質は単独の細胞内発現でウイルス様粒子 (VLP) を産生する³⁷⁻³⁹⁾。アレナウイルスのZタンパク質はフィロウイルスVP40タンパク質やパラミクソウイルスMタンパク質などと同様にウイルスゲノム複製を負に制御し、他のウイルスタンパク質やウイルスゲノムと相互作用することで感染性ウイルス粒子を形成する⁴⁰⁾。

アレナウイルスのGPCにはStable Signal Peptide (SSP)、GP1そしてGP2がコードされているが、SSPは細胞内シグナルペプチダーゼ (SP) によって、GP1とGP2はsite 1 protease (S1P) /SKI-1によって開裂が行われる。GP1が細胞受容体認識部位であるのに対し、SSP及びGP2は膜貫通タンパク質としてウイルス粒子に取り込まれ、細胞感染時における膜融合に重要な役割を果たす (図4)⁴¹⁾。フニンウイルスGPにおけるSSPとGP2は細胞膜内で相互作用しておりGPの安定性に寄与していると考えられている。近年のラッサウイルスのGPCの構造解析から、マーマアレナウイルスに共通してSSPのN末端は細胞外に位置することが提唱されている⁴²⁾。

4. 免疫応答

OW及びNWアレナウイルスのZタンパク質及びNPは細胞レベルでI型インターフェロン産生のアンタゴニストとして作用することが報告されている⁴³⁾。ラッサウイルスはヒト感染において顕著なインターフェロン産生を誘導しないのに対し、フニンウイルスのヒト感染は多量のインターフェロンを産生する^{44,45)}ことから、アレナウイルス感染におけるインターフェロン応答とその制御はOWとNWアレナウイルスでは異なることが示唆されている⁴⁶⁾。フニンウイルスにおいては、細胞内侵入後のウイルスゲノムの複製がRIG-I依存的にインターフェロン産生を誘導しているという報告がある一方⁴⁷⁾、ウイルスの細胞内複製はインターフェロン産生には関与せず、GPのTLR2による認識が関与するとの報告もある⁴⁸⁾。更にラッサウイルスはヒトや非ヒト霊長類由来の細胞株においてI型インターフェロン感受性が低いのに対し⁴⁹⁾、細胞種依存的ではあるもののNWアレナウイルスはI型インターフェロンに対し感受性が比較的高いことが報告されている⁵⁰⁻⁵²⁾。また、NWアレナウイルス感染では中和抗体産生が誘導されるが、OWアレナウイルスでは誘導されにくい。その原因はOWアレナウイルスの糖鎖修飾と細胞侵入の際のGP三量体と受容体結合後の構造変化にあると考えられる^{53,54)}。

5. ワクチン開発

5.1 アレナウイルス唯一の弱毒生ワクチン：フニンウイルスCandid#1

フニンウイルス感染によるアルゼンチン出血熱に対するワクチン開発の試みは、1959年に遡る。モルモットへのフニンウイルスXJ株 (強毒株) 感染は急性感染を起こし、

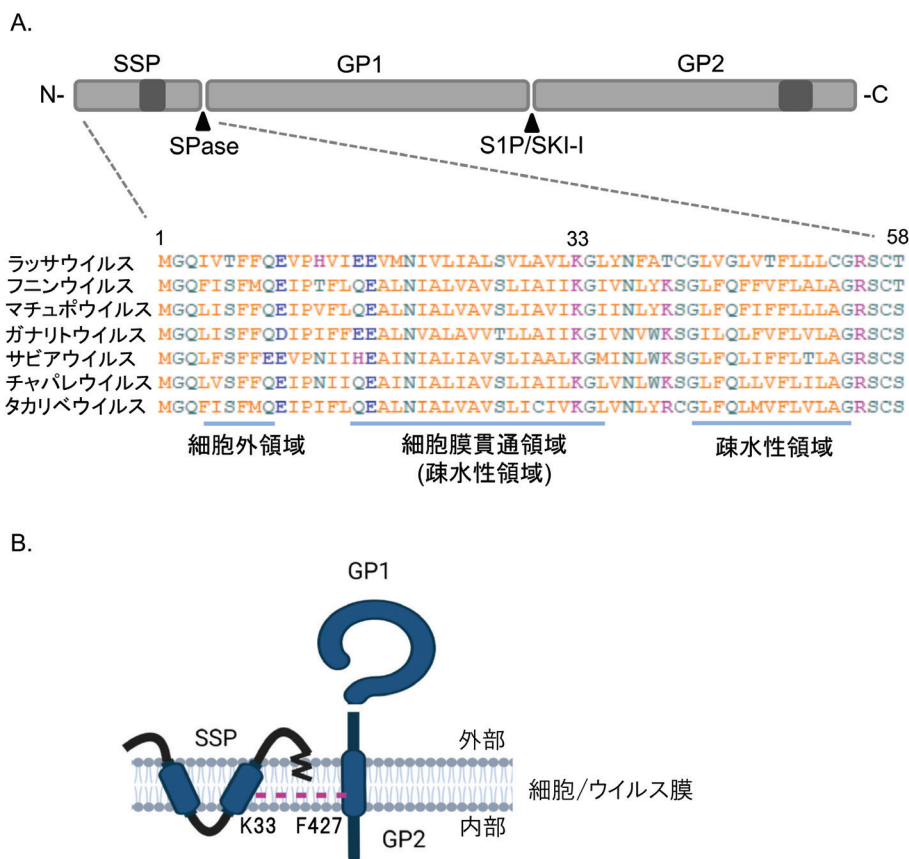


図4 アレナウイルス GP.

(A) アレナウイルス GPC の模式図 (上). N 末端から stable signal peptide (SSP), GP1, GP2. SSP は SPase によって, GP1 と GP2 は S1P/SKI-1 によって開裂される. 本稿で取り上げている NW アレナウイルスとラッサウイルスの SSP のアミノ酸配列 (下). 近年の解析では SSP の N 末端は細胞外に露出していることが提唱されており, 続いて 2 か所の疎水性領域があり, 細胞膜貫通領域であると想定される. 33 番目の K は F427 (フニンウイルス) と相互作用し安定化に寄与すると考えられている. (B) (A) を図として反映させたもの.

感染後 10 ~ 15 日で死亡する. しかし, XJ 株のマウス脳内への接種と数回の継代によって得られるウイルス株はモルモット感染において弱毒であることが分かった. そこで, 親株である XJ 株をモルモットで 2 回継代し, マウスの脳での計 44 回の継代を経て XJ#44 株が得られた. その後, XJ#44 株はアカゲザル肺由来線維芽細胞株である FRhL-2 細胞にて計 14 回の継代後, 最終的に Candid#1 が得られた. その後, 更に FRhL-2 細胞で継代することでマスターシード, セカンドシード, そしてワクチンが生成された^{55, 56)} (図 5). このように開発された Candid#1 のワクチン効果について 6500 人のアルゼンチン出血熱流行地域在住の成人男性に対して検証が行われた. 3,255 名にワクチン (Candid#1), 3,245 名にプラセボが投与された. 一定期間内に 23 名がアルゼンチン出血熱と診断され, 内 22 名がプラセボ接種群, 1 名がワクチン接種群であった. ワクチン接種による深刻な副作用や病原性の復帰は報告されていない⁵⁷⁾.

5.2 Candid#1 以外のワクチン開発研究

上記の様に, Candid#1 はワクチンとしての効果が示されているものの, Candid#1 のワクチン使用はアルゼンチン国内でのみ承認されており, 他国での接種は自由診療となっている. 理由としては, Candid#1 は病原性が非常に高いフニンウイルスの弱毒生ワクチンであり, 病原性が戻る復帰変異の可能性が完全に否定できないことやアルゼンチン以外では発生していないことなどが考えられる. しかしながら, 我が国も含め実験目的での Candid#1 の使用が BSL-2 で認められていることに加え, 米国では Candid#1 接種により BSL-4 のフニンウイルスの使用が BSL-3 で行われているなど^{58, 59)}, その病原性・安定性の理解は進んでいる. 他のウイルス感染症と同様に, 弱毒生ワクチン以外のワクチン研究開発も進んでいる. 実際, Candid#1 開発以前も不活化ワクチンや弱毒生ウイルスワクチンの開発は進められていたが, これらの臨床使用は行われていない⁵⁵⁾.

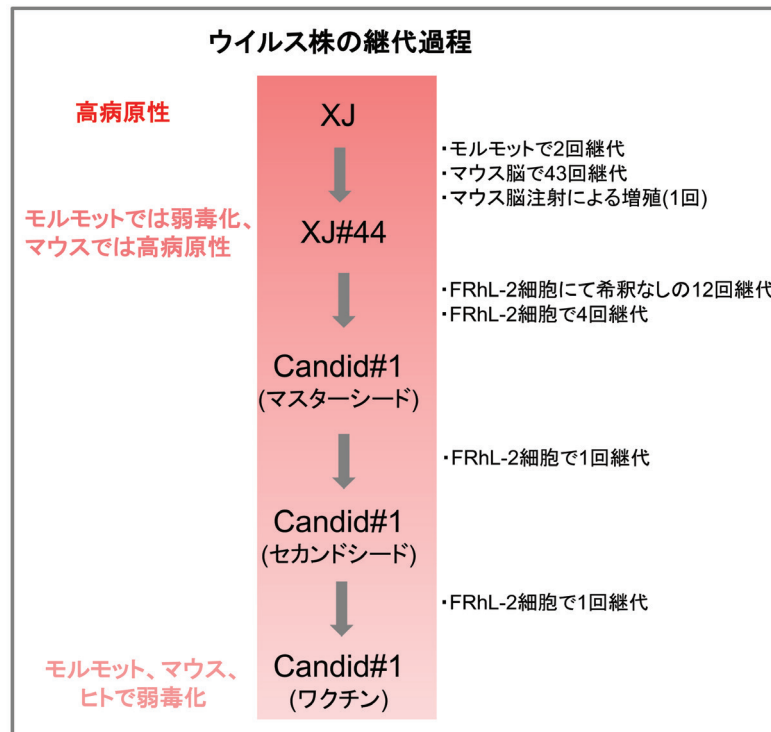


図5 Candid#1の作製工程.

高病原性の強毒株 XJ 株から弱毒株 (ワクチン株) 作製までの工程.

近年で言及すると、例えばワクチン開発のプラットフォームとしてその手法が確立されている水泡性口炎ウイルス (Vesicular Stomatitis Virus Indiana, VSV) を骨組みとした組換え VSV ワクチンが挙げられる。エボラ出血熱に対して、VSV の表面糖タンパク質 G の代わりにエボラウイルス (EBOV) GP を VSV ゲノム遺伝子に組み込んだ組換え VSV (rVSV Δ G-EBOVGP) はワクチンとして米国食品医薬品局 (FDA) で認可されており、同手法は SARS-CoV-2 を含む他のヒト病原性ウイルス感染に対しても有効であることが示されている⁶⁰⁾。フニンウイルス (JUNV) についても、rVSV Δ G-JUNVGP の単回投与が、モルモットのフニンウイルス感染致死を予防することが報告されている⁶¹⁾。しかし同時に、rVSV Δ G-EBOVGP においては関節炎等の副反応が報告されていることも留意する必要がある⁶²⁾。その他にも、ウサギへの投与で広く NW アレナウイルスに対する中和抗体誘導が確認された DNA ワクチン⁶³⁾ や、組換え GP1 投与による中和抗体誘導⁶⁴⁾、更にはフニンウイルス、マチュポウイルスに共通する抗原の投与が中和抗体を産生することが報告されている⁶⁵⁾。ウイルス特異的な T 細胞と B 細胞の活性化を誘導するペプチドワクチン開発のためのエピトープも予測されており、T 細胞エピトープとしては GWPYIGSRS (フニンウイルスとサビアウイルスで保存)、B 細胞エピトープとして NLLYKICLSG (マチュポウイルスとサビアウイルスで保

存) が有効であることが予想されている⁶⁶⁾。

Candid#1 の弱毒要因の分子レベルでの理解や遺伝子組換え技術を応用した復帰変異耐性のワクチンの開発研究も進んでいる。これまでの研究により、フニンウイルス GP2 の膜貫通領域に位置する F427I が Candid#1 の弱毒化に大きく関与していることが明らかとなっている (図4)。しかし、フニンウイルス GP の F427I 単独変異では乳飲みマウスへの感染で 10% の致死率⁶⁷⁾、そしてモルモット感染では軽い症状を示すことから⁶⁸⁾、F427I の単独の変異では病原性欠失は不完全である。Candid#1 GP の F427I 同様、マチュポウイルスの当該変異 GP F438I も弱毒化し、ヒトおよびマウスの神経細胞でも増殖効率が著減する⁶⁹⁻⁷¹⁾。しかし、感染個体の 30-40% で復帰変異が認められる^{70,71)}。Candid#1 の乳飲みマウスへの接種でも復帰変異が観察されることが報告されている⁵⁸⁾。これら F427 が位置する GP2 の膜貫通領域一か所のアミノ酸変異による弱毒ウイルス株を第一世代ワクチンとすると、GP2 の膜貫通領域の弱毒変異に加え、SSP の K33S 変異を追加したものを第二世代ワクチンと呼ぶことがある。フニンウイルスの場合 F427 と K33 が細胞膜内で相互作用しているとされ (図4)、両アミノ酸に弱毒変異を導入することで復帰変異が回避され、アミノ酸配列として弱毒型で安定したままとなることが示されている⁵⁸⁾。フニンウイルス以外の NW アレナウイルスでも同様の手法が応用できると考

えられるが、マチュポウイルスに関してはCandid#1を利用した新たなアプローチによるワクチン開発の可能性が検討されている。病原性決定因子であるフニンウイルスGP⁶⁸⁾のCandid#1由来の配列をマチュポウイルスGPに置換した組換えウイルスはマウスモデルにおいて完全に病原性が失われ、かつワクチンとして機能しマチュポウイルス感染による致死からの防御能を示している⁷²⁾。この弱毒化はCandid#1 GPの細胞外領域だけでは不完全で、マチュポウイルスGPのF438I変異もしくはCandid#1 GP2の膜貫通領域が必要であることが明らかとなっている⁷³⁾。また、マチュポウイルスGP1 N83/N166の糖鎖修飾部位の欠損のみでもマチュポウイルスは弱毒化するが、感染マウスの脳からはウイルスRNAが検出される⁷⁰⁾。この2箇所の糖鎖欠損にF438I変異を加えるとマウスおよびモルモットで一切病原性を示さなくなり、感染個体の脳からウイルスRNAも検出されなくなる⁶⁹⁾。またワクチンとして野生型マチュポウイルス感染致死からの防御効果も認められている。そしてGP1のN166の糖鎖修飾部位を欠損したマチュポウイルスは親(野生)株よりも免疫原性が高く、高い中和抗体誘導能を有する。理由の一つとして、マチュポウイルスGP1 N166のN型糖鎖修飾がヒトTfR1結合部位に近接しており、中和エピトープを覆っている可能性が指摘されている^{69,70)}。フニンウイルスGPに対する中和抗体はマチュポウイルスやサビアウイルスなどと同じくTfR1を利用するNWアレナウイルスに対して中和活性がないことから⁷⁴⁾、Candid#1接種によるマチュポウイルスなど他のNWアレナウイルスに対する交差防御は期待できない。しかし、マチュポウイルスGP1 N166のN型糖鎖修飾部位はフニンウイルス、サビアウイルス、チャパレウイルスのGP1にも存在しており⁵⁴⁾、これらのウイルスへの中和抗体を誘導するワクチンの開発はTfR1結合部位周辺のN型糖鎖修飾を除くことで、隠れていた中和エピトープが露出し、免疫原性が向上することが期待される。また、GPに加えZのV64G変異もフニンウイルスを弱毒化することが報告されており⁷⁵⁾、これらの情報を基とした効果的なワクチン開発が期待される。

6. 南米出血熱ウイルスに対する治療薬開発

南米出血熱が発生した際にはリバビリン等の使用が考慮されるが、現在確立され認可された治療法はない。アルゼンチン出血熱患者に対しては抗血清治療が有効であることが実証されており、抗体陽性患者からの高容量の中和抗体を含む血清の投与治療が唯一特異的な治療法となっている⁷⁶⁾。しかし、抗血清は大量生成ができないことが問題となっているため、抗体医薬や低分子化合物に代表される新たな予防・治療法開発が望まれている。

一般的なウイルスに対する抗体医薬同様、ウイルスの表面糖タンパク質に対する中和抗体の投与はNWアレナウ

イルス感染防御に有効である。フニンウイルスGP⁷⁷⁾、マチュポウイルスGP⁷⁸⁾に対する中和能を保有するモノクローナル抗体によるウイルス増殖抑制効果については報告がある。特に、フニンウイルス感染に対するモノクローナル抗体であるJ199の投与治療は非常に有効であることが示されている⁷⁹⁾。マウスへの感染実験よりマウス-ヒトキメラ抗体3種類が防御効果を示し(感染2日後で100%防御)、内J199は感染6日後でも100%、7日後投与で92%防御し、キメラ抗体(cJ199)によるモルモット感染致死の防御も報告されている⁷⁹⁾。更にヒト化モノクローナル抗体(hu199)が非ヒト霊長類(cynomolgus monkey)へのフニンウイルス感染致死を防御したことが報告されている(感染6日後投与100%、8日後投与50%)⁸⁰⁾。その他にもフニンウイルスのNPに対するVHH(可変領域)抗体が中和活性を示すことや⁸¹⁾、中和活性やウイルス増殖抑制は認められないがラッサウイルスとマチュポウイルス双方のGP2を認識するモノクローナル抗体が報告されており⁸²⁾、これらを改変・応用することで今後のヒトへの治療が可能な抗体作成が期待される。

一方で細胞の受容体側に結合し、ウイルス感染を抑制する抗体の作製も試みられている。NWアレナウイルスの細胞受容体であるTfR1のGP1結合部位を認識するch128.1/IgG1抗体はTfR1の本来の機能であるトランスフェリンの細胞内取り込みにほとんど影響せず、ウイルス感染を有意に阻害し、TfR1発現トランスジェニックマウスでのフニンウイルス感染致死を防御することが報告されている⁸³⁾。同様に、TfR1のGP1結合部位を阻害するOKT9抗体はフニンウイルスのみならず、clade Bに分類される他のNWアレナウイルスの細胞侵入も阻害する⁸⁴⁾。

抗体医薬とは別に、低分子化合物もウイルス増殖抑制に有効である。細胞侵入においては、エボラウイルス侵入阻害効果が報告されているTetrandrine⁸⁵⁾及び3種類の新規化合物によるNWアレナウイルス感染抑制効果が示されている⁸⁶⁾。抗インフルエンザウイルス薬として開発されたSARS-CoV-2増殖抑制効果も報告されたT-705(ファビピラビル)の抗フニンウイルス効果も報告されている⁸⁷⁻⁸⁹⁾。更にその効果はリバビリンによって増強することも報告されている⁹⁰⁾。また、siRNAを用いたスクリーニング解析から電位依存性カルシウムチャネルが抗ウイルス標的となることが報告されている⁹¹⁾。カルシウム流入に関与するOrai1の低分子化合物Synta66による機能阻害はウイルス粒子産生を阻害する⁹²⁾。Leflunomideの転写産物、A771726はピリミジン枯渇によりフニンウイルス増殖を抑制する。フニンウイルス感染によってp38リン酸化抑制が起きるが、p38特異的阻害剤であるSB203580、SB202190はフニンウイルス産生とウイルスタンパク質発現を抑制する⁹³⁾。その他、ウイルス粒子産生過程において、Compound 0013がZタンパク質による粒子産生をZタンパク質のPTAP配列と

宿主因子 Tsg101 の相互作用を阻害することで抑制することが報告されている⁹⁴⁾。また、GPC の開裂を担う site 1 protease (S1P) /SKI-I (図 4) を標的とした低分子化合物 (PF-429242) も NW アレナウイルスのみならず OW アレナウイルスを含めアレナウイルス全般の増殖抑制に有効であることが示されている^{95,96)}。

7. 終わりに

アレナウイルスは数年に 1 度、新種のウイルスが報告されている。ヒト病原性の場合、2009 年にアフリカからルジョウイルス感染が報告されたのを最後に新規ヒト病原性アレナウイルスの報告はない。これまでに報告されているアレナウイルスはもちろん、今後発見されるだろう新規ヒト病原性アレナウイルスに迅速に対応するためには、既知のアレナウイルスの疫学、分子生物学、そしてウイルス学研究を通じてアレナウイルス全般を理解することが重要である。また、急性感染症と考えられていたエボラウイルス病においては持続感染の可能性が指摘されていること、ワクチンや治療薬の投与・使用については副反応や副作用があることから、病原性ウイルスの制圧を目指す我々は、ウイルス感染そのものに加え、治療法の確立においてもこれらの影響を中長期的な視点で観察・検証していくことが求められる。

本稿に関し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

引用文献

- 1) Radoshitzky, S. R. *et al.* Past, present, and future of arenavirus taxonomy. *Arch Virol*, doi:10.1007/s00705-015-2418-y (2015).
- 2) Hepojoki, J. *et al.* Characterization of Haartman Institute snake virus-1 (HISV-1) and HISV-like viruses-The representatives of genus Hartmanivirus, family Arenaviridae. *PLoS Pathog* **14**, e1007415, doi:10.1371/journal.ppat.1007415 (2018).
- 3) Shi, M. *et al.* The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature* **556**, 197-202, doi:10.1038/s41586-018-0012-7 (2018).
- 4) Tani, H. & Urata, S. [Arenavirus research and antiviral candidate]. *Uirusu* **68**, 51-62, doi:10.2222/jsv.68.51 (2018).
- 5) Tani, H., Fukushi, S., Yoshikawa, T., Saijo, M. & Morikawa, S. [Arenavirus infections]. *Uirusu* **62**, 229-238, doi:10.2222/jsv.62.229 (2012).
- 6) Urata, S. Molecular mechanisms of highly pathogenic viruses' replication and their applications for a novel drug discovery. *Uirusu* **70**, 69-82 (2020).
- 7) Armstrong C., L. R. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Report* **49**, 1019-1027 (1934).
- 8) Parodi, A. S. *et al.* [Concerning the epidemic outbreak in Junin]. *Dia Med* **30**, 2300-2301 (1958).
- 9) Johnson, K. M. *et al.* Virus Isolations from Human Cases of Hemorrhagic Fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* **118**, 113-118, doi:10.3181/00379727-118-29772 (1965).
- 10) Frame, J. D., Baldwin, J. M., Jr., Gocke, D. J. & Troup, J. M. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg* **19**, 670-676 (1970).
- 11) Salas, R. *et al.* Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* **338**, 1033-1036, doi:10.1016/0140-6736(91)91899-6 (1991).
- 12) Tesh, R. B., Jahrling, P. B., Salas, R. & Shope, R. E. Description of Guanarito virus (Arenaviridae: Arenavirus), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* **50**, 452-459, doi:10.4269/ajtmh.1994.50.452 (1994).
- 13) Lisieux, T. *et al.* New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* **343**, 391-392, doi:10.1016/s0140-6736(94)91226-2 (1994).
- 14) Delgado, S. *et al.* Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog* **4**, e1000047, doi:10.1371/journal.ppat.1000047 (2008).
- 15) Downs, W. G., Anderson, C. R., Spence, L., Aitken, T. H. & Greenhall, A. H. Tacaribe virus, a new agent isolated from Artibeus bats and mosquitoes in Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg* **12**, 640-646 (1963).
- 16) Buchmeier, M. J., de la Torre, J.C., Peters, C.J. **Arenaviridae**. *Fields Virology* **2**, 1283-1303 (2013).
- 17) Radoshitzky, S. R., Buchmeier, M.J., de la Torre, J.C. Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. *Fields Virology* **1**, 784-809 (2020).
- 18) Johnson, K. M., Kuns, M. L., Mackenzie, R. B., Webb, P. A. & Yunker, C. E. Isolation of Machupo virus from wild rodent Calomys callosus. *Am J Trop Med Hyg* **15**, 103-106, doi:10.4269/ajtmh.1966.15.103 (1966).
- 19) Aguilar, P. V. *et al.* Reemergence of Bolivian hemorrhagic fever, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* **15**, 1526-1528, doi:10.3201/eid1509.090017 (2009).
- 20) Ellwanger, J. H. & Chies, J. A. Keeping track of hidden dangers - The short history of the Sabia virus. *Rev Soc Bras Med Trop* **50**, 3-8, doi:10.1590/0037-8682-0330-2016 (2017).
- 21) de Mello Malta, F. *et al.* Sabia Virus-Like Mammarenavirus in Patient with Fatal Hemorrhagic Fever, Brazil, 2020. *Emerg Infect Dis* **26**, 1332-1334, doi:10.3201/eid2606.200099 (2020).
- 22) Escalera-Antezana, J. P. *et al.* Clinical features of fatal cases of Chapare virus hemorrhagic fever originating from rural La Paz, Bolivia, 2019: A cluster analysis. *Travel Med Infect Dis* **36**, 101589, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101589 (2020).
- 23) Cogswell-Hawkinson, A. *et al.* Tacaribe virus causes fatal infection of an ostensible reservoir host, the

- Jamaican fruit bat. *J Virol* **86**, 5791-5799, doi:10.1128/JVI.00201-12 (2012).
- 24) Sayler, K. A. *et al.* Isolation of Tacaribe virus, a Caribbean arenavirus, from host-seeking *Amblyomma americanum* ticks in Florida. *PLoS One* **9**, e115769, doi:10.1371/journal.pone.0115769 (2014).
 - 25) Radoshitzky, S. R. *et al.* Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* **446**, 92-96, doi:nature05539 [pii] 10.1038/nature05539 (2007).
 - 26) Rojek, J. M., Sanchez, A. B., Nguyen, N. T., de la Torre, J. C. & Kunz, S. Different mechanisms of cell entry by human-pathogenic Old World and New World arenaviruses. *J Virol* **82**, 7677-7687, doi:10.1128/JVI.00560-08 (2008).
 - 27) Moraz, M. L. *et al.* Cell entry of Lassa virus induces tyrosine phosphorylation of dystroglycan. *Cell Microbiol* **15**, 689-700, doi:10.1111/cmi.12078 (2013).
 - 28) Sarute, N. *et al.* TRIM2, a novel member of the anti-viral family, limits New World arenavirus entry. *PLoS Biol* **17**, e3000137, doi:10.1371/journal.pbio.3000137 (2019).
 - 29) Sarute, N. *et al.* Signal-regulatory protein alpha is an anti-viral entry factor targeting viruses using endocytic pathways. *PLoS Pathog* **17**, e1009662, doi:10.1371/journal.ppat.1009662 (2021).
 - 30) Baird, N. L., York, J. & Nunberg, J. H. Arenavirus infection induces discrete cytosolic structures for RNA replication. *J Virol* **86**, 11301-11310, doi:10.1128/JVI.01635-12 (2012).
 - 31) Linero, F., Welnowska, E., Carrasco, L. & Scolaro, L. Participation of eIF4F complex in Junin virus infection: blockage of eIF4E does not impair virus replication. *Cell Microbiol* **15**, 1766-1782, doi:10.1111/cmi.12149 (2013).
 - 32) Volpon, L., Osborne, M. J., Capul, A. A., de la Torre, J. C. & Borden, K. L. Structural characterization of the Z RING-eIF4E complex reveals a distinct mode of control for eIF4E. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 5441-5446, doi:0909877107 [pii] 10.1073/pnas.0909877107 (2010).
 - 33) Kentsis, A. *et al.* The RING domains of the promyelocytic leukemia protein PML and the arenaviral protein Z repress translation by directly inhibiting translation initiation factor eIF4E. *J Mol Biol* **312**, 609-623, doi:10.1006/jmbi.2001.5003 S0022-2836(01)95003-X [pii] (2001).
 - 34) Urata, S. & Yasuda, J. Molecular mechanism of arenavirus assembly and budding. *Viruses* **4**, 2049-2079, doi:10.3390/v4102049 v4102049 [pii] (2012).
 - 35) Roldan, J. S., Candurra, N. A., Colombo, M. I. & Delgui, L. R. Junin Virus Promotes Autophagy To Facilitate the Virus Life Cycle. *J Virol* **93**, doi:10.1128/JVI.02307-18 (2019).
 - 36) Perez Vidakovich, M. L. A., Ure, A. E., Arrias, P. N., Romanowski, V. & Gomez, R. M. Junin virus induces autophagy in human A549 cells. *PLoS One* **14**, e0218730, doi:10.1371/journal.pone.0218730 (2019).
 - 37) Urata, S., Noda, T., Kawaoka, Y., Yokosawa, H. & Yasuda, J. Cellular factors required for Lassa virus budding. *J Virol* **80**, 4191-4195, doi:80/8/4191 [pii] 10.1128/JVI.80.8.4191-4195.2006 (2006).
 - 38) Urata, S., Yasuda, J. & de la Torre, J. C. The z protein of the new world arenavirus tacaribe virus has bona fide budding activity that does not depend on known late domain motifs. *J Virol* **83**, 12651-12655, doi:JVI.01012-09 [pii] 10.1128/JVI.01012-09 (2009).
 - 39) Urata, S. *et al.* Analysis of Assembly and Budding of Lujo Virus. *J Virol* **90**, 3257-3261, doi:10.1128/JVI.03198-15 (2016).
 - 40) Urata, S. & de la Torre, J. C. Arenavirus budding. *Adv Virol* **2011**, 180326, doi:10.1155/2011/180326 (2011).
 - 41) Nunberg, J. H. & York, J. The curious case of arenavirus entry, and its inhibition. *Viruses* **4**, 83-101, doi:10.3390/v4010083 viruses-04-00083 [pii] (2012).
 - 42) Katz, M. *et al.* Structure and receptor recognition by the Lassa virus spike complex. *Nature* **603**, 174-179, doi:10.1038/s41586-022-04429-2 (2022).
 - 43) Fan, L., Briese, T. & Lipkin, W. I. Z proteins of New World arenaviruses bind RIG-I and interfere with type I interferon induction. *J Virol* **84**, 1785-1791, doi:JVI.01362-09 [pii] 10.1128/JVI.01362-09 (2010).
 - 44) Huang, C. *et al.* Highly Pathogenic New World and Old World Human Arenaviruses Induce Distinct Interferon Responses in Human Cells. *J Virol* **89**, 7079-7088, doi:10.1128/JVI.00526-15 (2015).
 - 45) Levis, S. C. *et al.* Endogenous interferon in Argentine hemorrhagic fever. *J Infect Dis* **149**, 428-433, doi:10.1093/infdis/149.3.428 (1984).
 - 46) Koma, T., Huang, C., Kolokoltsova, O. A., Brasier, A. R. & Paessler, S. Innate immune response to arenaviral infection: a focus on the highly pathogenic New World hemorrhagic arenaviruses. *J Mol Biol* **425**, 4893-4903, doi:10.1016/j.jmb.2013.09.028 (2013).
 - 47) Huang, C. *et al.* Junin virus infection activates the type I interferon pathway in a RIG-I-dependent manner. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1659, doi:10.1371/journal.pntd.0001659 (2012).
 - 48) Cuevas, C. D., Lavanya, M., Wang, E. & Ross, S. R. Junin virus infects mouse cells and induces innate immune responses. *J Virol* **85**, 11058-11068, doi:10.1128/JVI.05304-11 (2011).
 - 49) Asper, M. *et al.* Inhibition of Different Lassa Virus Strains by Alpha and Gamma Interferons and Comparison with a Less Pathogenic Arenavirus. *Journal of Virology* **78**, 3162-3169, doi:10.1128/jvi.78.6.3162-3169.2004 (2004).
 - 50) Huang, C. *et al.* Potent inhibition of Junin virus infection by interferon in murine cells. *PLoS Negl Trop Dis* **8**, e2933, doi:10.1371/journal.pntd.0002933 (2014).
 - 51) Mantlo, E., Paessler, S. & Huang, C. Differential Immune Responses to Hemorrhagic Fever-Causing Arenaviruses. *Vaccines (Basel)* **7**, doi:10.3390/vaccines7040138 (2019).
 - 52) Moreno, H., Moller, R., Fedeli, C., Gerold, G. & Kunz, S. Comparison of the Innate Immune Responses to Pathogenic and Nonpathogenic Clade B New World

- Arenaviruses. *J Virol* **93**, doi:10.1128/JVI.00148-19 (2019).
- 53) Cohen-Dvashi, H., Cohen, N., Israeli, H. & Diskin, R. Molecular Mechanism for LAMP1 Recognition by Lassa Virus. *J Virol* **89**, 7584-7592, doi:10.1128/JVI.00651-15 (2015).
 - 54) Sommerstein, R. *et al.* Arenavirus Glycan Shield Promotes Neutralizing Antibody Evasion and Protracted Infection. *PLoS Pathog* **11**, e1005276, doi:10.1371/journal.ppat.1005276 (2015).
 - 55) Enria D.A., O. B. J. G. *Junin Virus Vaccines*. 239-261 (Springer, 2002).
 - 56) Goni, S. E. *et al.* Genomic features of attenuated Junin virus vaccine strain candidate. *Virus Genes* **32**, 37-41, doi:10.1007/s11262-005-5843-2 (2006).
 - 57) Maiztegui, J. I. *et al.* Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis* **177**, 277-283 (1998).
 - 58) Gowen, B. B. *et al.* Second-Generation Live-Attenuated Candid#1 Vaccine Virus Resists Reversion and Protects against Lethal Junin Virus Infection in Guinea Pigs. *J Virol* **95**, e0039721, doi:10.1128/JVI.00397-21 (2021).
 - 59) Potts, P. J. M. a. J. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 6th edn, (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, 2020).
 - 60) Furuyama, W. *et al.* Rapid Protection from COVID-19 in Nonhuman Primates Vaccinated Intramuscularly but Not Intranasally with a Single Dose of a Vesicular Stomatitis Virus-Based Vaccine. *mBio*, e0337921, doi:10.1128/mbio.03379-21 (2022).
 - 61) Sorvillo, T. E. *et al.* Single dose rVSVDeltaG-JUN-VGP vaccine protects guinea pigs against lethal Junin virus challenge. *NPJ Vaccines* **6**, 96, doi:10.1038/s41541-021-00361-0 (2021).
 - 62) Regules, J. A. *et al.* A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. *N Engl J Med* **376**, 330-341, doi:10.1056/NEJMoal414216 (2017).
 - 63) Golden, J. W., Maes, P., Kwilas, S. A., Ballantyne, J. & Hooper, J. W. Glycoprotein-Specific Antibodies Produced by DNA Vaccination Protect Guinea Pigs from Lethal Argentine and Venezuelan Hemorrhagic Fever. *J Virol* **90**, 3515-3529, doi:10.1128/JVI.02969-15 (2016).
 - 64) Roman-Sosa, G. *et al.* Immunization with GPI but Not Core-like Particles Displaying Isolated Receptor-Binding Epitopes Elicits Virus-Neutralizing Antibodies against Junin Virus. *Vaccines (Basel)* **10**, doi:10.3390/vaccines10020173 (2022).
 - 65) Clark, L. E. *et al.* Vaccine-elicited receptor-binding site antibodies neutralize two New World hemorrhagic fever arenaviruses. *Nat Commun* **9**, 1884, doi:10.1038/s41467-018-04271-z (2018).
 - 66) Azim, K. F. *et al.* Combination of highly antigenic nucleoproteins to inaugurate a cross-reactive next generation vaccine candidate against Arenaviridae family. *Heliyon* **7**, e07022, doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07022 (2021).
 - 67) Albarino, C. G. *et al.* The major determinant of attenuation in mice of the Candid#1 vaccine for Argentine hemorrhagic fever is located in the G2 glycoprotein transmembrane domain. *J Virol* **85**, 10404-10408, doi:10.1128/JVI.00856-11 (2011).
 - 68) Seregin, A. V. *et al.* The glycoprotein precursor gene of Junin virus determines the virulence of the Romero strain and the attenuation of the Candid #1 strain in a representative animal model of Argentine hemorrhagic fever. *J Virol* **89**, 5949-5956, doi:10.1128/JVI.00104-15 (2015).
 - 69) Mantlo, E. K. *et al.* Machupo Virus with Mutations in the Transmembrane Domain and Glycosylation Sites of the Glycoprotein Is Attenuated and Immunogenic in Animal Models of Bolivian Hemorrhagic Fever. *J Virol*, e0020922, doi:10.1128/jvi.00209-22 (2022).
 - 70) Koma, T. *et al.* Glycoprotein N-linked glycans play a critical role in arenavirus pathogenicity. *PLoS Pathog* **17**, e1009356, doi:10.1371/journal.ppat.1009356 (2021).
 - 71) Patterson, M. *et al.* A substitution in the transmembrane region of the glycoprotein leads to an unstable attenuation of Machupo virus. *J Virol* **88**, 10995-10999, doi:10.1128/JVI.01007-14 (2014).
 - 72) Koma, T. *et al.* Machupo Virus Expressing GPC of the Candid#1 Vaccine Strain of Junin Virus Is Highly Attenuated and Immunogenic. *J Virol* **90**, 1290-1297, doi:10.1128/JVI.02615-15 (2016).
 - 73) Koma, T. *et al.* The Ectodomain of Glycoprotein from the Candid#1 Vaccine Strain of Junin Virus Rendered Machupo Virus Partially Attenuated in Mice Lacking IFN- α / β / γ Receptor. *PLoS Negl Trop Dis* **10**, e0004969, doi:10.1371/journal.pntd.0004969 (2016).
 - 74) Leske, A. *et al.* Assessing cross-reactivity of Junin virus-directed neutralizing antibodies. *Antiviral Res* **163**, 106-116, doi:10.1016/j.antiviral.2019.01.006 (2019).
 - 75) Hallam, S. J. *et al.* A single mutation (V64G) within the RING Domain of Z attenuates Junin virus. *PLoS Negl Trop Dis* **14**, e0008555, doi:10.1371/journal.pntd.0008555 (2020).
 - 76) Enria, D. A., Briggiler, A. M. & Sanchez, Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* **78**, 132-139, doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.010 (2008).
 - 77) Pan, X., Wu, Y., Wang, W., Zhang, L. & Xiao, G. Novel neutralizing monoclonal antibodies against Junin virus. *Antiviral Res* **156**, 21-28, doi:10.1016/j.antiviral.2018.06.002 (2018).
 - 78) Amanat, F. *et al.* Monoclonal Antibodies with Neutralizing Activity and Fc-Effector Functions against the Machupo Virus Glycoprotein. *J Virol* **94**, doi:10.1128/JVI.01741-19 (2020).
 - 79) Zeitlin, L. *et al.* Monoclonal antibody therapy for Junin virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, 4458-4463, doi:10.1073/pnas.1600996113 (2016).
 - 80) Zeitlin, L. *et al.* Therapy for Argentine hemorrhagic fever in nonhuman primates with a humanized monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* **118**,

- doi:10.1073/pnas.2023332118 (2021).
- 81) Linero, F. *et al.* Neutralization of Junin virus by single domain antibodies targeted against the nucleoprotein. *Sci Rep* **8**, 11451, doi:10.1038/s41598-018-29508-1 (2018).
 - 82) Amanat, F. *et al.* Antibodies to the Glycoprotein GP2 Subunit Cross-React between Old and New World Arenaviruses. *mSphere* **3**, doi:10.1128/mSphere.00189-18 (2018).
 - 83) Hickerson, B. T. *et al.* Host receptor-targeted therapeutic approach to counter pathogenic New World mammarenavirus infections. *Nat Commun* **13**, 558, doi:10.1038/s41467-021-27949-3 (2022).
 - 84) Ferrero, S. *et al.* Antibody-Based Inhibition of Pathogenic New World Hemorrhagic Fever Mammarenaviruses by Steric Occlusion of the Human Transferin Receptor 1 Apical Domain. *J Virol* **95**, e0186820, doi:10.1128/JVI.01868-20 (2021).
 - 85) Sakurai, Y. *et al.* Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment. *Science* **347**, 995-998, doi:10.1126/science.1258758 (2015).
 - 86) Rathbun, J. Y. *et al.* Novel Arenavirus Entry Inhibitors Discovered by Using a Minigenome Rescue System for High-Throughput Drug Screening. *J Virol* **89**, 8428-8443, doi:10.1128/JVI.00997-15 (2015).
 - 87) Gowen, B. B. *et al.* Treatment of late stage disease in a model of arenaviral hemorrhagic fever: T-705 efficacy and reduced toxicity suggests an alternative to ribavirin. *PLoS One* **3**, e3725, doi:10.1371/journal.pone.0003725 (2008).
 - 88) Gowen, B. B. *et al.* In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* **51**, 3168-3176, doi:10.1128/AAC.00356-07 (2007).
 - 89) Gowen, B. B. *et al.* Efficacy of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models. *Antiviral Res* **86**, 121-127, doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.015 (2010).
 - 90) Westover, J. B. *et al.* Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses. *Antiviral Res* **126**, 62-68, doi:10.1016/j.antiviral.2015.12.006 (2016).
 - 91) Lavanya, M., Cuevas, C. D., Thomas, M., Cherry, S. & Ross, S. R. siRNA screen for genes that affect Junin virus entry uncovers voltage-gated calcium channels as a therapeutic target. *Sci Transl Med* **5**, 204ra131, doi:10.1126/scitranslmed.3006827 (2013).
 - 92) Han, Z. *et al.* Calcium Regulation of Hemorrhagic Fever Virus Budding: Mechanistic Implications for Host-Oriented Therapeutic Intervention. *PLoS Pathog* **11**, e1005220, doi:10.1371/journal.ppat.1005220 (2015).
 - 93) Brunetti, J. E., Quintana, V. M., Scolaro, L. A. & Castilla, V. Inhibitors of the p38 cell signaling pathway as antiviral compounds against Junin virus. *Arch Virol* **167**, 935-940, doi:10.1007/s00705-022-05388-9 (2022).
 - 94) Lu, J. *et al.* A host-oriented inhibitor of Junin Argentine hemorrhagic fever virus egress. *J Virol* **88**, 4736-4743, doi:10.1128/JVI.03757-13 (2014).
 - 95) Urata, S. *et al.* Antiviral activity of a small-molecule inhibitor of arenavirus glycoprotein processing by the cellular site 1 protease. *J Virol* **85**, 795-803, doi:JVI.02019-10 [pii] 10.1128/JVI.02019-10 (2011).
 - 96) Pasquato, A. *et al.* Evaluation of the anti-arenaviral activity of the subtilisin kexin isozyme-1/site-1 protease inhibitor PF-429242. *Virology* **423**, 14-22, doi:S0042-6822(11)00536-8 [pii] 10.1016/j.virol.2011.11.008 (2012).

South American Hemorrhagic Fever viruses and the cutting edge of the vaccine and antiviral development

Meion LEE^{1,2)}, Takaaki KOMA³⁾, Masaharu IWASAKI⁴⁾, Shuzo URATA^{1,5)}

- 1) National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases (CCPID), Nagasaki University
- 2) Department of Cell Regulation, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
- 3) Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, Tokushima University
- 4) Laboratory of Emerging Viral Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
- 5) Department of Emerging Infectious Diseases, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN), Nagasaki University

South American Hemorrhagic Fever is caused by the Arenavirus, which belong to the *Family Arenaviridae*, *genus mammarenavirus*, infection at South America. South American Hemorrhagic Fever includes 1. Argentinian Hemorrhagic fever caused by Junin virus, 2. Brazilian hemorrhagic fever caused by Sabia virus, 3. Venezuelan Hemorrhagic fever caused by Guanarito virus, 4. Bolivian Hemorrhagic fever caused by Machupo virus, and 5. Unassigned hemorrhagic fever caused by Chapare virus. These viruses are classified in New World (NW) Arenavirus, which is different from Old World Arenavirus (ex. Lassa virus), based on phylogeny, serology, and geographic differences. In this review, the current knowledge of the biology and the development of the vaccines and antivirals of NW Arenaviruses which cause South American Hemorrhagic Fever will be described.