

3. クリミア・コンゴ出血熱

松野 啓太^{1,2,3)}, 西條 政幸^{4,5)}

1) 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所危機分析・対応部門

2) 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所国際協働ユニット

3) 北海道大学ワンヘルスリサーチセンター

4) 札幌市保健所

5) 国立感染症研究所 (名誉所員)

クリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) はクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (CCHF virus, CCHFV) の感染によって引き起こされる致死率の高い急性熱性疾患であり、エボラウイルス病などとともにウイルス性出血熱に分類される疾患である。CCHF 患者はアフリカ、ヨーロッパ、アジアで散発的に発生しており、その発生地域は主な CCHFV の媒介節足動物である *Hyalomma* 属のマダニの分布域と一致する。日本国内での患者発生はない。CCHFV は自然界においては動物とマダニの間で生活環を形成して存在している。家畜を含む幅広い種類の動物種が CCHFV 感染に感受性であり、ヒトは CCHFV を保有するマダニの刺咬、あるいはウイルス血症を伴う動物 (主にヒツジなどの家畜) との直接的接触で感染する。CCHF は人獣共通感染症である。臨床症状は初期では症状が非特異的熱性疾患であり、重症例では出血、意識障害などの症状が出現する。ダニ媒介脳炎、重症熱性血小板減少症候群、さらには最近北海道で新規ブニヤウイルス感染症として発見されたエゾウイルス感染症など、日本でもダニ媒介性ウイルス感染症が相次いで発生している。世界的に最も重要なダニ媒介性ウイルス感染症である CCHF についても、その動向を今後も注視していく必要がある。

1. はじめに

感染症法において、クリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) はエボラウイルス病、マールブルグ病、ラッサ熱とともに一類感染症に分類され、その中で唯一ダニ媒介性感染症でもある。その病原体である CCHF ウイルス (CCHF virus, CCHFV) は一種病原体に指定され、その取り扱いには厳重な管理が求められている。CCHFV はブニヤウイルス目ナイロウイルス科に分類される。CCHFV を媒介するダニは主に *Hyalomma* 属

のマダニ (イボマダニ) で、CCHF 流行地域もイボマダニの分布域とほぼ一致する。CCHF 患者の発生はユーラシアおよびアフリカ大陸の広い地域で報告されている。日本国内にはイボマダニが分布せず、輸入例も含めて CCHF 患者発生がないことから注目を集めることが少ない。しかし、分布域が広く致死率も高いため、海外で野外活動をするなど、マダニや動物と接触する機会のある渡航者にとっては注意すべき疾患である。

最初の CCHF 患者はクリミア (クリム) 半島で報告された。第二次世界大戦終戦間際の 1944 年頃、戦争中に荒廃した農地に進駐した旧ソ連軍兵士の間で発熱性疾患患者が集団発生した報告にさかのぼる。放棄された農地などでは野生動物の数が急増し、それに伴ってマダニの数も増え、はっきりと感染症と分かる形での集団発生に至ったと推測される。本稿では、改めてウイルス発見の歴史を振り返りつつ、CCHF の最新の発生や研究の動向を整理したい。

連絡先

〒 001-0020

北海道札幌市北区北 20 条西 10 丁目

人獣共通感染症国際共同研究所 3 号棟 2 階研究所 1

TEL: 0011-706-9495

E-mail: matsuk@ezc.hokudai.ac.jp

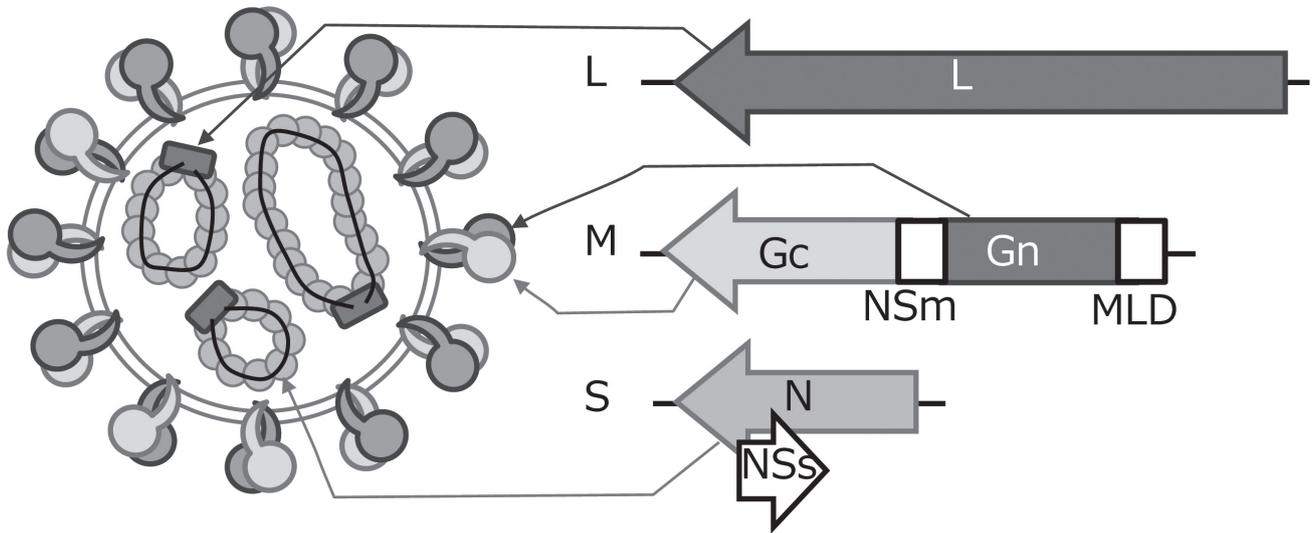


図1 CCHFV 粒子とゲノム構造の模式図. CCHFV の粒子は4つの構造タンパク質と、2重線で示すエンベロープから構成される. L分節RNAにコードされるRNA依存性RNAポリメラーゼのLタンパク質, M分節にコードされる膜タンパク質GnおよびGc, そしてS分節にコードされる核タンパク質Nである. M分節およびS分節には非構造タンパク質NSmおよびNSsがそれぞれコードされている. MLD: ムチン様領域.

2. ウイルスの発見

CCHF が初めて記録されたのは、1944-45年にクリミア半島で旧ソ連軍兵士約200名が罹患した集団発生事例であり、クリミア出血熱 (Crimean hemorrhagic fever) として報告された¹⁾。一方で、12世紀から中央アジア地域ではマダニ刺咬と出血熱の関連が疑われていたという記録もあり、CCHF が散発的に発生していたものと考えられる。確認されている最古のCCHFVは鉄器時代の埋葬遺体から検出されたウイルスタンパク質の断片だが²⁾、現存しているウイルスとの直接的関連性は不明である。1944年以降、クリミア出血熱流行がアストラハンやロストフ、ブルガリアといった黒海周辺地域で報告されている。また、この頃既に、ダニ媒介性ウイルス感染症であることが主に旧ソ連の研究者らの手によって明らかになっていたとされる。しかし、起因ウイルスの分離培養にはしばらく成功せず、1967年になって乳飲みマウスの脳内接種による分離検査でCCHFVが初めて分離された³⁾。

一方、1956年にウガンダのエンテベにあったロックフェラー財団ウイルス研究所で、コンゴ民主共和国の発熱患者検体から乳飲みマウスの脳内接種により新規ウイルスが分離され、コンゴウイルスと命名され、1967年に報告された^{4,5)}。その後、ニューヨークのロックフェラー財団研究所のコレクションにクリミア出血熱の原因ウイルスとコンゴウイルスが送られ、血清学的に同一のウイルスであることが明らかとなり、両ウイルスともCCHFVと改名された⁶⁾。

ちなみに、このコレクションを引き継いだ米国疾病予防センター(アトランタ, ジョージア)の Arbovirus Catalog (<https://wwwn.cdc.gov/Arbocat/Default.aspx>) には、クリミア出血熱ウイルスおよびコンゴウイルスが、収載された当時のままの名前で掲載されており、分離元検体の情報等も閲覧することができる。

3. クリミア・コンゴ出血熱ウイルス

CCHFVはブニヤウイルス目ナイロウイルス科オルソナイロウイルス属に分類される。CCHFVも含め、オルソナイロウイルスのほとんどはマダニ媒介性感染症患者あるいはマダニから検出されたウイルスである。最近では、北海道で発生したダニ媒介性熱性疾患の原因ウイルスとして、オルソナイロウイルスに分類される新規のウイルス(エゾウイルスと命名された)が報告された⁷⁾。オルソナイロウイルスはL, M, およびSの3分節からなるマイナス鎖RNAをゲノムとして持つエンベロープウイルスで、粒子は直径80-120nmの球形である。各RNA分節には1つの構造タンパク質がコードされている。L分節, M分節, および, S分節には、それぞれRNA依存性RNAポリメラーゼ, GnおよびGcに開裂する膜タンパク質前駆体(glycoprotein precursor; GPC), RNA結合性タンパク質である核タンパク質(N)がコードされている(図1)。また、CCHFVのS分節にはアポトーシス誘導因子とされる非構造タンパク質NSsをプラス鎖方向にコードされている⁸⁾。他のオルソナイロウイルスではCCHFVのNSsに相当する非構造

タンパク質は報告されていない。

CCHFV を含むオルソナイロウイルスの増殖機構においては未知の点が多い。ウイルス粒子表面に発現する2つの膜タンパク質 Gn および Gc のうち、Gc が主要な中和抗体のターゲットであり⁹⁾、fusion loop も Gc に含まれるため¹⁰⁾、細胞侵入においては Gc の寄与が大きいと推定される。C 型レクチンの一種である DC-SIGN が CCHFV の細胞侵入を促進することが分かっているものの¹¹⁾、レセプター分子は同定されていない。CCHFV 粒子の細胞内への侵入はクラスリン依存性エンドサイトーシスであり¹²⁾、初期エンドソームから ESCRT 依存性に多胞体 (multivesicular bodies, MVBs) に輸送され、膜融合により細胞質内に RNA-核タンパク質複合体 (ribonucleoprotein complex; RNP) が放出されると考えられている¹³⁾。オルソナイロウイルスも他のブニヤウイルスと同様に、宿主 mRNA のキャップ構造を L タンパク質のエンドヌクレアーゼ活性によって奪い取って転写を開始するキャップスナッチングを行う¹⁴⁾。また、L タンパク質に加えて N が発現することによって RNA の複製が行われる。まず、RNP に含まれるウイルスゲノム RNA (vRNA) から相補的 RNA (cRNA) が複製され、さらに cRNA を鋳型として新たな vRNA が複製される。新たに合成された vRNA にも N が結合し、RNP となってゴルジ装置周辺に集積する。

CCHFV の M 分節 RNA にコードされている GPC は、翻訳後修飾により特に N 末端領域が糖鎖修飾を受けつつ、宿主のプロテアーゼによって膜タンパク質 Gn および Gc、非構造タンパク質 NSm に開裂する¹⁵⁻¹⁷⁾。開裂後の Gn および Gc から、ゴルジ装置に発現している宿主の SKI-1 (Subtilisin Kexin Isozyme-1, SIP, site-1 protease と同) や類似プロテアーゼによって、分泌タンパク質 GP160/85 および GP38 が切断され、Gn および Gc が成熟する。オルソナイロウイルスはブニヤウイルスの中で唯一分泌タンパク質を産生すると考えられているものの、分泌タンパク質の機能は不明である。Gn および Gc は RNP が集積しているゴルジ装置あるいはトランスゴルジ網に輸送され、子孫粒子が出芽する。

これまで CCHFV の RNA 複製・転写にかかわる研究には、コーディング領域をレポーター遺伝子に置き換えたミニゲノム系¹⁸⁾、およびミニゲノムをウイルス様粒子 (VLP) に取り込ませた翻訳可能な VLP 系 (transcriptionally-competent VLP, tc-VLP) が主に用いられてきた^{19,20)}。また、ウイルスの細胞侵入にかかわる研究には水疱性口炎ウイルス (VSV) を用いたシュードタイプ系が用いられている¹¹⁾。オルソブニヤウイルスやフェヌイウイルスなどで報告がある感染性クローンは 2015 年に報告され²¹⁾、レポータータンパク質を発現する感染性クローンも登場した¹⁹⁾。BSL4 病原体である CCHFV の感染性クローンを扱うことができる研究施設は限られるが、こうした分子ウイ

ルス学研究に必須のツールが揃うことで、CCHFV のみならずオルソナイロウイルス全体の研究が進展することが期待される。

4. 疫学

CCHF 流行地域はアフリカ・アジア・ヨーロッパの広い領域に散在しており、30 か国以上の国で過去に CCHF 患者が報告され、さらに多くの国で、CCHF 患者発生の報告はないものの、マダニや哺乳動物から CCHFV が分離・検出されている (図 2)。特にアフリカはほぼ全域にわたって患者発生国・CCHFV 陽性国があり、ベクターであるイボマダニが広く分布していることから、最もリスクの高い地域のひとつと言える。一方、アジア・ヨーロッパでは CCHF 患者は黒海・地中海近辺の東欧、中近東、中央アジア諸国・地域で発生している。例えば、中華人民共和国では中央アジア地域に位置する新疆ウイグル自治区で患者が発生している。例外はスペインであり、2016 年に 2 例の患者が報告されている。2 例ともスペイン国内でマダニ刺咬により CCHFV に感染したと考えられている²²⁾。イボマダニの北限は北緯 50 度であると言われており、イボマダニが分布していない国・地域での発生報告はこれまでにない。しかしながら、イボマダニ以外のマダニ属も CCHFV に感染し、ウイルスを伝播し得ることは実験的に確認されている²³⁾。かつ、野外でもウイルス遺伝子陽性の非イボマダニが確認されていることから^{24,25)}、イボマダニ分布域外へのウイルス分布域の拡大リスクは決してゼロではない。

自然界における CCHFV の存在様式とヒトへの感染経路を図に示した (図 3)。数多くの種類の野生動物・家畜が CCHFV 感染に感受性であり、抗体陽性となることが報告されている²⁶⁻³⁰⁾。鳥類からも CCHFV 特異抗体が検出されている³¹⁾。これらの動物のほとんどが CCHFV に感染しても不顕性感染あるいは軽度の発熱を呈するのみで、ウイルス陽性マダニの再生産や拡散に寄与している。また、感染動物の体液や臓器等からもヒトに伝播しうる。CCHFV のヒトへの感染経路は、大きく 2 つに分類され、(1) ウイルス陽性マダニに咬まれるダニ媒介感染、(2) 患者や感染動物の体液や臓器と接触する直接感染である。患者の 7 割がマダニ刺咬歴ありと報告されており、痕跡が見つからないケースも含めるとほとんどの症例がダニ媒介感染であると推測される。一方、CCHF 流行地においては、人や動物の体液等は CCHFV に感染している前提で取り扱う必要があり、農業従事者や獣医療従事者などの家畜や野生動物に関わる職業や、病院で患者に接する医療関係者および介護にあたる家族、葬儀関係者は暴露リスクが相対的に高まる。CCHF の院内感染はしばしば起こっており、体液の直接接触により発生し、医師、看護師、同居患者が感染している^{32,33)}。また、流行地ではマダニ中のウイルス

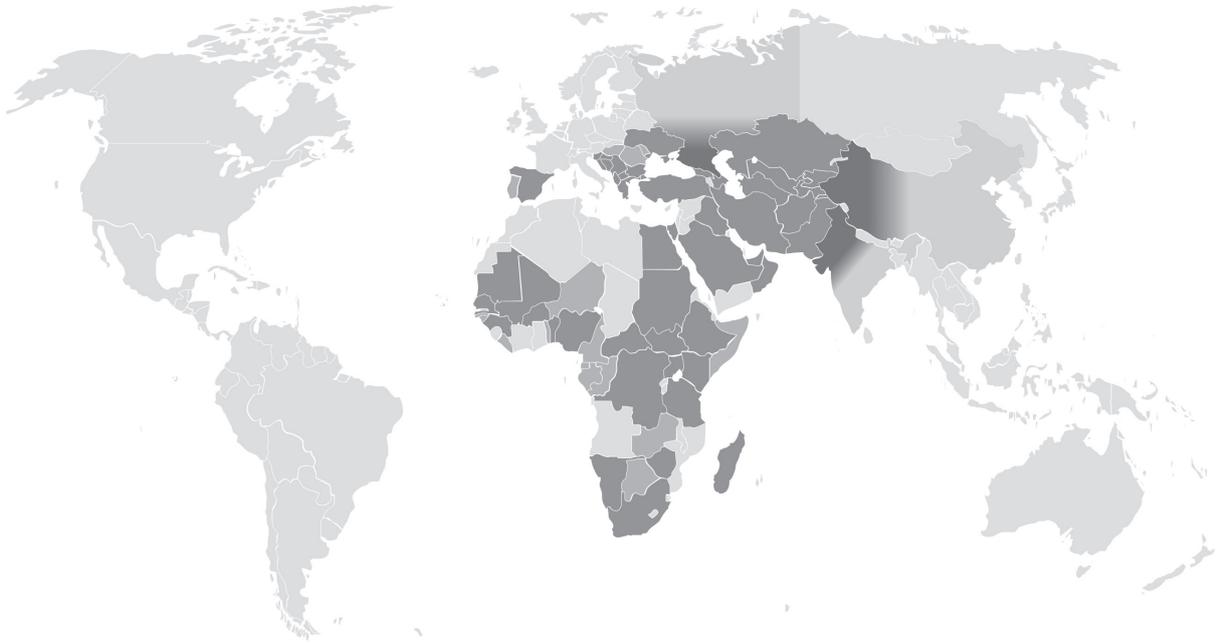


図2 CCHF患者発生地域およびCCHFV存在地域。濃い灰色で示した国で過去に発生が報告されている。ロシア・中華人民共和国・インドは広大な国土のうち、発生地域周辺を同様に示した。中間色の国は、過去にマダニ等からCCHFVが検出された、あるいは動物等から特異抗体が検出され、endemicであることが疑われる地域である。

陽性率やウイルス力価が高くなる可能性があるため、ハイカー等の野外でマダニの暴露を受けやすい行動をとる人はハイリスクであると言える。他の出血熱ウイルス同様、空気感染は否定されている。

CCHFVに暴露された人のおよそ9割が軽度の症状で耐過すると考えられている。CCHFのリスクエリアには30億人が居住しており、年間1万人～1万5千人の感染者が発生し、500人程度が亡くなっていると推定されている。しかしながら、報告されているCCHFの症例数はこれを大きく下回っている。ダニ媒介性感染症の常として、その発生は散発的であることがほとんどで、診断されていない症例が数多く存在していると考えられる。環境の劇的な変化や野外活動従事者の一時的な増加などで集団発生がない限り、CCHFが発生していることすら認識されていない可能性もある。

5. 臨床症状と診断

CCHFVに感染したヒトの88%が不顕性あるいは軽症で経過し、残りの12%が重症化するとされる。重症化した患者の15%が死亡するとされ、流行によっては致命率が最大で40%となることもある。CCHF患者の初期症状は発熱や非特異的な症状で、特に感染初期においては症状から診断を下すのは不可能である。潜伏期間は2-14日で、

突発的に発症することが多い。発熱の他には頭痛、筋肉痛、腰痛を含む関節痛が出現し、発症から1-7日で点状出血や紫斑のような出血症状が出現する。出血症状は重症例でよく見られる。また、死亡例では肝不全、腎不全、および消化管出血に至る。発症直後の血中からウイルスが検出され、重症化例では血中ウイルス量が有意に高く、CCHFV特異抗体の産生も少ない^{34,35)}。死亡例では、interleukin-6やtumor necrosis factor- α といった炎症性サイトカインが多く分泌され、播種性血管内凝固から多臓器不全に至る。

類症鑑別上は他のウイルス性出血熱や、マラリアや腸チフスなどの急性熱性感染症が鑑別疾患となる。患者のマダニ刺咬歴・刺咬痕や野外活動などでの動物との接触、あるいはCCHF発生地域での滞在歴が診断上重要である。マダニに刺されたとしても明瞭に認識せず、虫体を自己抜去して廃棄してしまう患者もいる。そのため、マダニ刺咬歴の聞き取りのみに頼ることがないように注意すべきである。また、中華人民共和国などでは重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)の発生地域とCCHFの発生地域の両方が国内にあるため、詳細な滞在地域も重要な情報となる。

確定診断はRT-PCR法やqRT-PCR法などのウイルス遺伝子検出系のほか、抗原検出enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)も樹立されている³⁶⁾。いずれも診断キッ

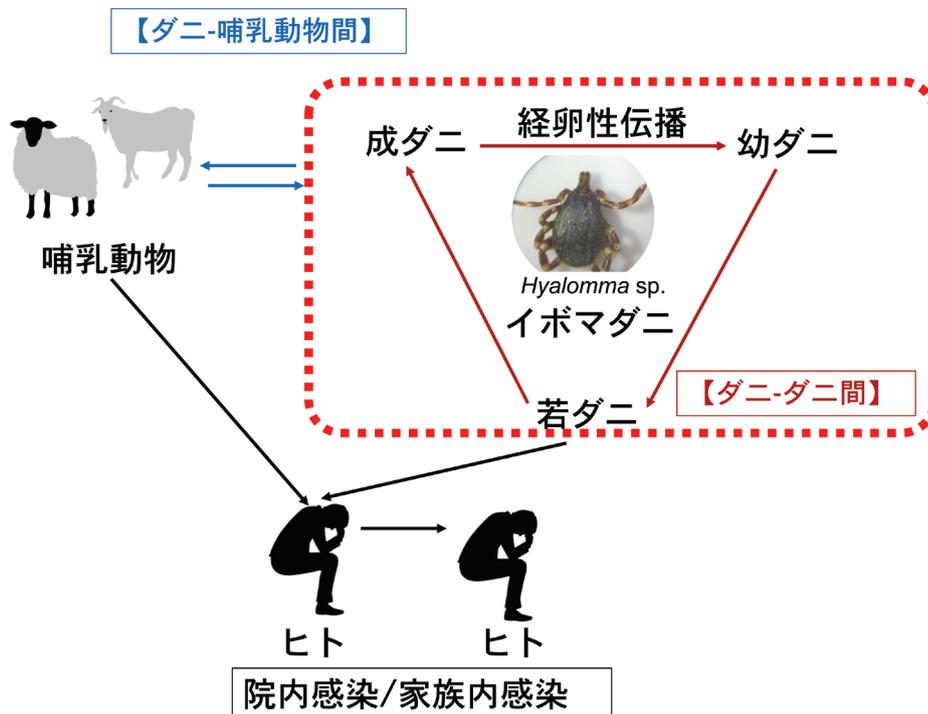


図3 CCHFV の自然界における存在様式とヒトへのCCHFV 感染経路。CCHFV はマダニおよび哺乳動物の間で生活環を維持されながら存在している。ヒトはウイルスを有するマダニに刺されて感染する場合が多い。また、ウイルス血症を伴う哺乳動物、特にヒツジなどに直接接触することにより感染する場合と患者との直接的接触により感染する場合がある。イボマダニ写真：国立感染症研究所 邱先生提供。

トが市販されている。ウイルス遺伝子検出系は、CCHFV の遺伝子型によって検出感度が低下するおそれがあることから、感染したと思われる地域で流行している株の情報に留意して系を選定するか、遺伝子型の異なるCCHFV を広く検出できることが確認されている系を用いるのが良い³⁷⁾。抗体検出ELISA、特に感染早期から検出されるIgM 抗体の検出が可能なキットは診断上有用である。

国立感染症研究所にはCCHFV の組換え核蛋白質(NP) を抗原としたIgG-ELISA、IgM-ELISA、間接蛍光抗体法、CCHFV のGP を粒子表面に有するシュードタイプを用いた中和抗体測定法、さらには感染性CCHFV を用いた中和抗体測定システムが整備されている³⁸⁻⁴³⁾。回復した患者においては、急性期と回復期における抗体価の上昇を確認することで血清学的診断が可能である。さらに、RT-PCR 法やqRT-PCR による遺伝子検査法、CCHFV のNP を検出する抗原検出ELISA が整備されている^{39,44)}。疑い患者を診た場合には最寄りの保健所、国立感染症研究所 (info@niid.go.jp) に相談されたい。

一方で、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により、多くの病院の検査部にqPCR 装置が導入されたことで、院内検査においてqRT-PCR 法が用いるハードルは劇的に低くなった。様々な迅速かつ簡易なウイルス検出法が開発されているが⁴⁵⁻⁴⁸⁾、今後はqRT-PCR 法が主

流となっていくと予想される。

感染性CCHFV を取り扱うためにはBSL-4 施設が必要であるため、CCHF を疑い、CCHF の診断のためにウイルス分離培養が行われることは稀である。一方、患者に感染しているCCHFV の遺伝子型やウイルス学的性状を確認するためには分離培養がなされることが望ましい。分離には培養細胞普及以前は乳飲みマウスが用いられてきたが、現在ではウイルス分離検査にはVero 細胞が用いられている。また、Vero 細胞よりも感受性の高い細胞株も存在する⁴⁹⁾。近年では次世代シーケンサーの普及によって、分離培養を経なくても完全長に近いウイルス遺伝子配列を得ることができるようになった。しかし、最新の流行株の動向を把握するなどの研究開発上の重要性から、ウイルスの分離培養が今も基本的検査法であることに変わりはない。

6. 治療・予防

現時点では、CCHF には特異的治療法・予防法は存在しない。核酸アナログで広範なRNA ウイルスに抗ウイルス効果のあるリバビリンが有効であるとの報告もあるが^{50,51)}、ランダム化比較試験や、システマティックレビュー・メタアナリシスによって、リバビリンの治療効果は認められないとする信頼度の高い報告が相次いでいる^{52,53)}。一方、ファ

ビピラビル (T-705) は CCHFV に高い効果を示すことがマウスモデルおよびサルモデルで確認されている⁵⁴⁻⁵⁶⁾。ファビピラビルが投与された CCHF 患者一例が報告されている⁵⁷⁾。ファビピラビル以外の抗ウイルス薬候補としては、2'-フルオロ-2'-デオキシシチジンなどの核酸類似体や^{19,58)}、抗マラリア薬のクロロキンなどが候補薬となっているほか⁵⁹⁾、モノクローナル抗体の開発も進んでいる^{60,61)}。さらに、*in silico* スクリーニングによる抗ウイルス薬候補スクリーニングの研究も行われている^{62,63)}。治療薬開発の進展が待たれる。

CCHF の予防のためのワクチンも現時点で使用可能なものはない。旧ソ連およびブルガリアでは CCHFV 感染乳飲みマウスの脳乳剤から不活化ウイルスワクチンを作成し、実際に人に接種していたことがあるが、人で効果は確認されていない。不活化ワクチン⁶⁴⁾、DNA ワクチン⁶⁵⁻⁶⁷⁾、ファイザー社の COVID-19 メッセンジャー RNA ワクチン (コミナティTM) などと同じ技術を使った mRNA ワクチン^{68,69)}、1 段階複製可能な組換え VLP ワクチン⁷⁰⁾、植物由来の組換えタンパク質ワクチン⁷¹⁾、組換え VSV ワクチン⁷²⁾ が報告されている。しかし、これまでに臨床試験まで進んだ CCHF ワクチンは、アストラゼネカ社の COVID-19 ワクチン (バキスゼブリアTM) と同様のチンパンジーアデノウイルスベクターを用いた ChAdOx2 CCHF と⁷³⁾、ワクシニアウイルスを改変して作られた MVA-GP である⁷⁴⁾。

CCHF に対する治療薬およびワクチンの開発は長らくタイプ株である IbAr 10200 を用いて行われてきた。しかし、IbAr 10200 はマダニから分離された株であり、ヒトや哺乳動物に対する病原性は臨床分離株に比較して弱いと考えられている^{75,76)}。近年は、野生型マウスやカナクイザルに病原性を示す Hoti 株などが見出されており^{77,78)}、より確実なスクリーニングが実施できるようになってきている。また、CCHFV の環境中での維持には家畜の役割が大きいと、ヒト用ワクチンと並行して動物用ワクチンの開発も進んでいる。

7. 終わりに

COVID-19 の発生とその後の世界的流行によって、ウイルス研究への関心がこれまでになく高まっている。感染症には国境はなく、島国の日本と言えど日本では流行していないが、海外で流行しているウイルスによる感染症が流行するリスクから逃れることはできないことが、改めてはつきりとした。また、SFTS に続いてエゾウイルス感染症が発見されたことで、日本国内にも知られざるダニ媒介性感染症が存在していることも明らかとなった。こうした状況下で、世界で最も問題となっているダニ媒介性ウイルス感染症である CCHF についての見識を改め、日本にいつ侵入しても対策が可能な体制を構築することは重要な課題である。

2022 年 5 月現在、日本国内には稼働中の BSL-4 施設が国立感染症研究所・村山庁舎に存在している。この施設は 1981 年に建設され各種病原体の研究に使用されてきたものの、長らく BSL-4 施設として感染性のある CCHFV 等を取り扱われることはなかった。2019 年にエボラウイルスなどによる感染症検査や治療に関する研究を目的として病原体が輸入され、BSL-4 施設として本格的に稼働され始めた。また、長崎大学に 2021 年 7 月 30 日に完成した BSL-4 施設は、稼働に向けて準備中であり、設備整備や研究者のトレーニングが実施されている。CCHFV のような致命率の高い疾患を引き起こすウイルスの研究は、研究者自身の安全を守るために多重の備えが必要で、得てして遅々として進まないことがある。しかし、CCHF は日本に流行していないからと言って日本で研究がなされる必要がないということではなく、むしろ積極的に研究されるべきである。日本国内でも、活発な CCHFV 研究が行われることを願っている。

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。

8. 参考文献

- 1) Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 15(4):307-417, 1979.
- 2) Wiktorowicz CJ, Arnold B, Wiktorowicz JE, Murray ML, Kurosky A. Hemorrhagic fever virus, human blood, and tissues in Iron Age mortuary vessels. *J Archaeol Sci.* 78:29-39, 2017.
- 3) Chumakov MP, Butenko AM, Shalunova NV, Mart'ianova LI, Smirnova SE, Bashkirtsev IuN, Zavadova TI, Rubin SG, Tkachenko EA, Karmysheva VIa, Reingol'd VN, Popov GV, Savinov AP. [New data on the viral agent of Crimean hemorrhagic fever]. *Vopr Virusol.* 13(3):377, 1968. Russian.
- 4) Simpson DI, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbren MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations--clinical notes. *E Afr Med J.* 44(2):86-92, 1967.
- 5) Woodall JP, Williams MC, Simpson DI. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. II. Identification studies. *E Afr Med J.* 44(2):93-98, 1967.
- 6) Casals J. Antigenic Similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo Virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 131(1):233-236, 1969.
- 7) Kodama F, Yamaguchi H, Park E, Tatemoto K, Sashika M, Nakao R, Terauchi Y, Mizuma K, Orba Y, Kariwa H, Hagiwara K, Okazaki K, Goto A, Komagome R, Miyoshi M, Ito T, Yamano K, Yoshii K, Funaki C, Ishizuka M, Shigeno A, Itakura Y, Bell-Sakyi L, Edagawa S, Nagasaka A, Sakoda Y, Sawa H, Maeda K, Saijo M, Matsuno K. A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido,

- Japan. *Nat Commun.* 12(1):5539, 2021.
- 8) Barnwal B, Karlberg H, Mirazimi A, Tan YJ. The non-structural protein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus disrupts the mitochondrial membrane potential and induces apoptosis. *J Biol Chem.* 291(2):582–592, 2016.
 - 9) Bertolotti-Ciarlet A, Smith J, Strecker K, Paragas J, Altamura LA, McFalls JM, Frias-Stäheli N, Garcia-Sastre A, Schmaljohn CS, Doms RW. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J Virol.* 79(10):6152–6161, 2005.
 - 10) Garry CE, Garry RF. Proteomics computational analyses suggest that the carboxyl terminal glycoproteins of Bunyaviruses are class II viral fusion protein (beta-penitrenes). *Theor Biol Med Model.* 1(1):10, 2004.
 - 11) Suda Y, Fukushi S, Tani H, Murakami S, Saijo M, Horimoto T, Shimojima M. Analysis of the entry mechanism of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, using a vesicular stomatitis virus pseudotyping system. *Arch Virol.* 161(6):1447-1454, 2016.
 - 12) Garrison AR, Radoshitzky SR, Kota KP, Pegoraro G, Ruthel G, Kuhn JH, Altamura LA, Kwilas SA, Bavari S, Haucke V, Schmaljohn CS. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus utilizes a clathrin- and early endosome-dependent entry pathway. *Virology.* 444(1-2):45–54, 2013.
 - 13) Shtanko O, Nikitina RA, Altuntas CZ, Chepurnov AA, Davey RA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry into host cells occurs through the multivesicular body and requires ESCRT regulators. *PLoS Pathog.* 10(9):e1004390, 2014.
 - 14) Devignot S, Bergeron E, Nichol S, Mirazimi A, Weber F. A virus-like particle system identifies the endonuclease domain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Virol.* 89(11):5957–5967, 2015.
 - 15) Sanchez AJ, Vincent MJ, Nichol ST. Characterization of the glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Virol.* 76(14):7263–7275, 2002.
 - 16) Sanchez AJ, Vincent MJ, Erickson BR, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein precursor is cleaved by furin-like and SKI-1 proteases to generate a novel 38-kilodalton glycoprotein. *J Virol.* 80(1):514–525, 2006.
 - 17) Vincent MJ, Sanchez AJ, Erickson BR, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein proteolytic processing by subtilase SKI-1. *J Virol.* 77(16):8640–8649, 2003.
 - 18) Bergeron E, Albariño CG, Khristova ML, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-encoded ovarian tumor protease activity is dispensable for virus RNA polymerase function. *J Virol.* 84(1):216–226, 2010.
 - 19) Welch SR, Scholte FEM, Flint M, Chatterjee P, Nichol ST, Bergeron E, Spiropoulou CF. Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus. *Antiviral Res.* 147:91–99, 2017.
 - 20) Zivcec M, Guerrero LIW, Albariño CG, Bergeron E, Nichol ST, Spiropoulou CF. Identification of broadly neutralizing monoclonal antibodies against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.* 146:112–120, 2017.
 - 21) Bergeron E, Zivcec M, Chakrabarti AK, Nichol ST, Albariño CG, Spiropoulou CF. Recovery of recombinant Crimean Congo hemorrhagic fever virus reveals a function for non-structural glycoproteins cleavage by furin. *PLoS Pathog.* 11(5):e1004879, 2015.
 - 22) Negrodo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, Bermejo Lopez E, Menárguez J, Fernández-Cruz A, Sánchez-Artola B, Keough-Delgado E, Ramirez de Arellano E, Lasala F, Milla J, Fraile JL, Ordobás Gavín M, Martínez de la Gándara A, López Perez L, Diaz-Diaz D, López-García MA, Delgado-Jimenez P, Martín-Quirós A, Trigo E, Figueira JC, Manzanares J, Rodríguez-Baena E, García-Comas L, Rodríguez-Fraga O, García-Arenzana N, Fernández-Díaz MV, Cornejo VM, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Arribas JR; Crimean Congo Hemorrhagic Fever@Madrid Working Group. Autochthonous Crimean-Congo hemorrhagic fever in Spain. *N Engl J Med.* 377(2):154–161, 2017.
 - 23) Shepherd AJ, Mathee O, Cornel AJ, Swanepoel R. Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species. *Am J Trop Med Hyg.* 40(3):326–331, 1989.
 - 24) Tekin S, Bursalı A, Mutluay N, Keskin A, Dundar E. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in various ixodid tick species from a highly endemic area. *Vet Parasitol.* 186(3–4):546–552, 2012.
 - 25) Hekimoglu O, Ozer N, Ergunay K, Ozkul A. Species distribution and detection of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) in field-collected ticks in Ankara Province, Central Anatolia, Turkey. *Exp Appl Acarol.* 56(1):75–84, 2012.
 - 26) González Gordon L, Bessell PR, Nkongho EF, Ngwa VN, Tanya VN, Sander M, Ndip L, Morgan KL, Handel IG, Mazeri S, Bronsvoort BM, Kelly RF. Seroepidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever among cattle in Cameroon: Implications from a One Health perspective. *PLoS Negl Trop Dis.* 16(3):e0010217, 2022.
 - 27) Balinandi S, Brömssen C von, Tumusiime A, Kyondo J, Kwon H, Monteil VM, Mirazimi A, Lutwama J, Mugisha L, Malmberg M. Serological and molecular study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in cattle from selected districts in Uganda. *J Virol Methods.* 290:114075, 2021.
 - 28) Qing T, Saijo M, Lei H, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Xinjung W, Kurane I, Morikawa S. Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *J Virol Methods.* 108(1):111–

- 116, 2003.
- 29) Kajihara M, Simuunza M, Saasa N, Dautu G, Mori-Kajihara A, Qiu Y, Nakao R, Eto Y, Furumoto H, Hang'ombe BM, Orba Y, Sawa H, Simulundu E, Fukushi S, Morikawa S, Saijo M, Arikawa J, Kabilika S, Monze M, Mukonka V, Mweene A, Takada A, Yoshimatsu K. Serologic and molecular evidence for circulation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks and cattle in Zambia. *PLoS Negl Trop Dis.* 15(6):e0009452, 2021.
 - 30) Oluwayelu D, Afrough B, Adebisi A, Varghese A, Eun-Sil P, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Neumann E, Morikawa S, Hewson R, Tomori O. Prevalence of Antibodies to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ruminants, Nigeria, 2015. *Emerg Infect Dis.* 26(4):744-747, 2020.
 - 31) Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in birds: field investigations in Senegal. *Res Virol.* 145:105-109, 1994.
 - 32) Altaf A, Luby S, Jamil A, Zaidi N, Khan AJ, Mirza S, McCormick J, Fisher-Hoch S. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health.* 3(11):878-882, 1998.
 - 33) Gürbüz Y, Sencan I, Öztürk B, Tütüncü E. A case of nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever from patient to patient. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):e105-e107.
 - 34) Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, Ongürü P, Kubar A. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis.* 45(7):e96-e100, 2007.
 - 35) Kaya S, Elaldi N, Kubar A, Gursoy N, Yilmaz M, Karakus G, Gunes T, Polat Z, Gozel MG, Engin A, Dokmetas I, Bakir M, Yilmaz N, Sencan M. Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *BMC Infect Dis.* 14(1):416, 2014.
 - 36) Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMI Global Health.* 4(Suppl 2):e001114, 2019.
 - 37) Jääskeläinen AJ, Kallio-Kokko H, Ozkul A, Bodur H, Korukruoglu G, Mousavi M, Pranav P, Vaheri A, Mirazimi A, Vapalahti O. Development and Evaluation of a Real-Time RT-qPCR for Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus representing different genotypes. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(12):870-872.
 - 38) Saijo M, Tang Q, Shimaya B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J Med Virol.* 75(2):295-9, 2005
 - 39) Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Han L, Shimaya B, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. *Clin Diagn Lab Immunol.* 10(3):489-91, 2003.
 - 40) Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 40(5):1587-91, 2002.
 - 41) Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Sakai K, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 40(2):372-5, 2002.
 - 42) Saijo M, Tang Q, Shimaya B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis.* 57(2):55-57, 2004.
 - 43) Suda Y, Chamberlain J, Dowall SD, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The Development of a novel diagnostic assay that utilizes a pseudotyped vesicular stomatitis virus for the detection of neutralizing activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Jpn J Infect Dis.* 71(3):205-208, 2018.
 - 44) Saijo M, Tang Q, Shimaya B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of crimean-congo hemorrhagic fever using a novel monoclonal antibody. *J Med Virol.* 77(1):83-88, 2005.
 - 45) Jalali T, Salehi-Vaziri M, Pouriayevali MH, Gargari SLM. Aptamer based diagnosis of crimean-congo hemorrhagic fever from clinical specimens. *Sci Rep.* 11(1):12639, 2021.
 - 46) Bonney LC, Watson RJ, Afrough B, Mullojonova M, Dzhuraeva V, Tishkova F, Hewson R. A recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 11(10):e0006013, 2017.
 - 47) Kumar JS, Parida M, Shete AM, Majumdar T, Patil S, Yadav PD, Dash PK. Development of a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification [RT-LAMP] as a early rapid detection assay for Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *Acta Trop.* 231:106435, 2022.
 - 48) Baniyasi V, Pouriayevali MH, Jalali T, Fazlalipour M, Azadmanesh K, Salehi-Vaziri M. Evaluation of first rapid diagnostic kit for anti-Crimean-Congo hemorrhagic fever virus IgM antibody using clinical samples from Iran. *J Virol Methods.* 265:49-52, 2019.
 - 49) Dai S, Wu Q, Wu X, Peng C, Liu J, Tang S, Zhang T, Deng F, Shen S. Differential cell line susceptibility to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:648077, 2021.
 - 50) Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mizra S, Khushid M, McCormick J. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 346

- (8973):472–475, 1995.
- 51) Espy N, Pérez-Sautu U, Arellano ER de, Negredo A, Wiley MR, Bavari S, Díaz Menendez M, Sánchez-Seco MP, Palacios G. Ribavirin had demonstrable effects on the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) population and load in a patient with CCHF infection. *J Infect Dis.* 217(12):1952–1956, 2018.
 - 52) Koksai I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, Akcay K, Erensoy S, Caylan R, Aydin K. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 47(1):65–68, 2010.
 - 53) Johnson S, Henschke N, Maayan N, Mills I, Buckley BS, Kakourou A, Marshall R. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 6(6):CD012713, 2018.
 - 54) Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, Williamson B, Hanley PW, Rosenke K, Komeno T, Furuta Y, Gowen BB, Feldmann H. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res.* 157:18–26, 2018.
 - 55) Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, Wurr S, Emmerich P, de Lamballerie X, Ölschläger S, Günther S. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (Favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 8(5):e2804, 2014.
 - 56) Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, Nardone G, Feldmann F, Hanley PW, Lovaglio J, Scott D, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Gowen BB, Feldmann H. Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques. *Antiviral Res.* 181:104858, 2020.
 - 57) Dülger AC, Yakarişik M, Uzun YE, Şahin AM. Treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever by favipiravir in a patient with novel coronavirus co-Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 7(12):002042, 2020.
 - 58) Tchesnokov EP, Bailey-Elkin BA, Mark BL, Götte M. Independent inhibition of the polymerase and deubiquitinase activities of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus full-length L-protein. *PLoS Negl Trop Dis.* 14(6):e0008283, 2020.
 - 59) Ferraris O, Moroso M, Pernet O, Emonet S, Ferrier Rembert A, Paranhos-Baccalà G, Peyrefitte CN. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules. *Antiviral Res.* 118:75–81, 2015.
 - 60) Golden JW, Shoemaker CJ, Lindquist ME, Zeng X, Daye SP, Williams JA, Liu J, Coffin KM, Olschner S, Flusin O, Altamura LA, Kuehl KA, Fitzpatrick CJ, Schmaljohn CS, Garrison AR. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Sci Adv.* 5(7):eaaw9535, 2019.
 - 61) Fels JM, Maurer DP, Herbert AS, Wirchnianski AS, Vergnolle O, Cross RW, Abelson DM, Moyer CL, Mishra AK, Aguilan JT, Kuehne AI, Pauli NT, Bakken RR, Nyakatura EK, Hellert J, Quevedo G, Lobel L, Balinandi S, Lutwama JJ, Zeitlin L, Geisbert TW, Rey FA, Sidoli S, McLellan JS, Lai JR, Bornholdt ZA, Dye JM, Walker LM, Chandran K. Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Cell.* 184(13):3486–3501.e21, 2021.
 - 62) Nayab H, Ali R, Sarwar T, Khan MA, Ul Hassan M, Ur Rehman T. A structure-based virtual screening and molecular docking by using potent inhibitors against nucleoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Vector Dis.* 2021;58(2):126–134.
 - 63) Mirza MU, Vanmeert M, Froeyen M, Ali A, Rafique S, Idrees M. In silico structural elucidation of RNA-dependent RNA polymerase towards the identification of potential Crimean-Congo hemorrhagic fever virus inhibitors. *Sci Rep.* 9(1):6809, 2019.
 - 64) Pavel STI, Yetiskin H, Kalkan A, Ozdarendeli A. Evaluation of the cell culture based and the mouse brain derived inactivated vaccines against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in transiently immune-suppressed (IS) mouse model. *PLoS Negl Trop Dis.* 14(11):e0008834, 2020 .
 - 65) Garrison AR, Shoemaker CJ, Golden JW, Fitzpatrick CJ, Suschak JJ, Richards MJ, Badger CV, Six CM, Martin JD, Hannaman D, Zivcec M, Bergeron E, Koehler JW, Schmaljohn CS. A DNA vaccine for Crimean-Congo hemorrhagic fever protects against disease and death in two lethal mouse models. *PLoS Negl Trop Dis.* 11(9):e0005908, 2017.
 - 66) Hawman DW, Ahlén G, Appelberg KS, Meade-White K, Hanley PW, Scott D, Monteil V, Devignot S, Okumura A, Weber F, Feldmann H, Sällberg M, Mirazimi A. A DNA-based vaccine protects against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus disease in a cynomolgus macaque model. *Nat Microbiol.* 6(2):187–195, 2021.
 - 67) Suschak JJ, Golden JW, Fitzpatrick CJ, Shoemaker CJ, Badger CV, Schmaljohn CS, Garrison AR. A CCHFV DNA vaccine protects against heterologous challenge and establishes GP38 as immunorelevant in mice. *NPJ Vaccines.* 6(1):31, 2021.
 - 68) Appelberg S, John L, Pardi N, Végvári Á, Bereczky S, Ahlén G, Monteil V, Abdurahman S, Mikaeloff F, Beattie M, Tam Y, Sällberg M, Neogi U, Weissman D, Mirazimi A. Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Protect IFNAR^{-/-} Mice against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *J Virol.* 96(3): e01568–21, 2021.
 - 69) Shahrear S, Islam ABMMK. Immunoinformatics guided modeling of CCHF_GN728, an mRNA-based universal vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Comput Biol Med.*140:105098, 2022.
 - 70) Scholte FEM, Spengler JR, Welch SR, Harmon JR, Coleman-McCray JD, Freitas BT, Kainulainen MH, Pegan SD, Nichol ST, Bergeron É, Spiropoulou CF.

- Single-dose replicon particle vaccine provides complete protection against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Emerg Microbes Infect.* 8(1):575–578, 2019.
- 71) Ghiasi SM, Salmanian AH, Chinikar S, Zakeri S. Mice orally immunized with a transgenic plant expressing the glycoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Clin Vaccine Immunol.* 18(12):2031–2037, 2011.
- 72) Rodriguez SE, Cross RW, Fenton KA, Bente DA, Mire CE, Geisbert TW. Vesicular stomatitis virus-based vaccine protects mice against Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Sci Rep.* 9(1):7755, 2019.
- 73) Jones SM, Ströher U, Fernando L, Qiu X, Alimonti J, Melito P, Bray M, Klenk HD, Feldmann H. Assessment of a vesicular stomatitis virus-based vaccine by use of the mouse model of Ebola virus hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 196(s2): S404-S412, 2007.
- 74) Dowall SD, Graham VA, Rayner E, Hunter L, Watson R, Taylor I, Rule A, Carroll MW, Hewson R. Protective effects of a Modified Vaccinia Ankara-based vaccine candidate against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus require both cellular and humoral responses. *PLoS One.* 11(6):e0156637, 2016.
- 75) Fajs L, Resman K, Avšič-Županc T. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein suppresses IFN-beta-promoter-mediated gene expression. *Arch Virol.* 159(2):345–348, 2014.
- 76) Zivcec M, Metcalfe MG, Albariño CG, Guerrero LW, Pegam SO, Spiropoulou CF, Bergeron E. Assessment of inhibitors of pathogenic Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains using virus-like particles. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(12):e0004259, 2015.
- 77) Hawman DW, Meade-White K, Leventhal S, Feldmann F, Okumura A, Smith B, Scott D, Feldmann H. Immunocompetent mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Elife.* 10:e63906, 2021.
- 78) Cross RW, Prasad AN, Borisevich V, Geisbert JB, Agans KN, Deer DJ, Fenton KA, Geisbert TW. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains Hoti and Afghanistan cause viremia and mild clinical disease in cynomolgus monkeys. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):e000837, 2020.

Crimean-Congo hemorrhagic fever

Keita MATSUNO^{1,2,3)}, Masayuki SAIJO^{4,5)}

- 1) Division of Risk Analysis and Management, International Institute for Zoonosis Control, Hokkaido University
- 2) International Collaboration Unit, International Institute for Zoonosis Control, Hokkaido University
- 3) One Health Research Center, Hokkaido University
- 4) Sapporo City Public Health Office
- 5) National Institute of Infectious Diseases

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute febrile illness with a high case fatality rate caused by the infection with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). The disease is endemic to a wide regions from the African continent to Asia through Europe. CCHFV is maintained in nature between *Hyalomma* species ticks and some species of animals. Humans are infected with CCHFV from CCHFV-positive tick bite or through a close contact with viremic animals including human patients with CCHF. The CCHF-endemic regions depend on the distribution of the species of ticks such as *Hyalomma* species ticks, main vectors for CCHFV. There have been no confirmed cases of CCHF patients in Japan so far. CCHF is one of the zoonotic virus infections. Main clinical signs of the disease in humans are fever with nonspecific symptoms, and hemorrhage and deterioration in consciousness appear in severe cases. CCHF is classified in the disease category of viral hemorrhagic fevers, which include ebolavirus disease. Viral tick-borne diseases including tick-borne encephalitis, severe fever with thrombocytopenia syndrome, and Yezo virus infection, which has recently been discovered as a novel bunyavirus infection in Hokkaido, Japan, are becoming major concerns for public health in Japan. Trends of CCHF in terms of epidemiology should closely be monitored.

