

話題の感染症

ハンタウイルス感染症

Hantavirus infections

かり わ ひろ あき
 莉 和 宏 明
 Hiroaki KARIWA

要 旨

ハンタウイルス感染症はハンタウイルスを病原ウイルスとするヒトの感染症で、げっ歯類によって媒介される重篤な人獣共通感染症である。本症には腎症候性出血熱（HFRS）とハンタウイルス肺症候群（HPS）の2つの病型があり、それぞれ腎臓と肺の障害が特徴的である。HFRSの病原ウイルスは東アジア、ヨーロッパ、ロシア、およびわが国などに存在し、HPSの病原ウイルスは南北アメリカ大陸に分布している。ヒトに病原性を有するさまざまなウイルス型が、それぞれ特有のげっ歯類に保有されて自然界で維持されていることから、ハンタウイルス感染症の予防には流行地と病原巣動物の特定が重要である。現在、わが国では国内への強毒型ウイルスの侵入防止や日本国内のウイルスによる感染を防ぐための対策が次第に強化されつつある。

はじめに

ハンタウイルスはげっ歯類を病原巣動物として自然界で維持され、世界各国に分布している。本ウイルスがヒトに感染すると腎症候性出血熱(hemorrhagic fever with renal syndrome : HFRS)やハンタウイルス肺症候群(hantavirus pulmonary syndrome : HPS)などの重篤な感染症を引き起こすため、公衆衛生上非常に重要なウイルス性人獣共通感染症の病原体である。ハンタウイルス感染症はこれまでに腎臓障害や出血などを主徴とするHFRSと急性の呼吸器障害を主徴とするHPSが知られている。本稿ではこ

れら2つのハンタウイルス感染症について概説する。

1930年以降ユーラシア大陸の各地で発熱や出血傾向とともに腎臓の機能障害（蛋白尿）を特徴とする風土病の存在することが報告されていた¹⁾。これらの風土病は流行地ごとに中国では流行性出血熱、韓国では韓国型出血熱、さらに北欧では流行性腎症などと呼ばれていた。1978年、韓国の李は北緯38度線近くを流れるハンターン川の河畔で捕獲されたセスジネズミ（図1）から韓国型出血熱の原因ウイルスを分離することに初めて成功し、ハンターンウイルスと命名した²⁾。本ウイルスの分離と血清学的な診断法の開発によって、これまで異なった名称で呼ばれていた上記疾患は、いずれも近縁のウイルスによって引き起こされることが判明した。そこで、WHOはこれらの疾患を腎症候性出血熱と統一して呼称することを提案した³⁾。これ以後ハンターンウイルスと抗原的に関連性のあるウイルスをハンタウイルスと総称することとなった。

これまでに南北アメリカ大陸ではHFRSの発生



図1 ハンターンウイルスの宿主であるセスジネズミ
 (写真提供：土屋公幸博士)

は報告されていないが、ハンタウイルスに起因する重篤な疾患の存在することが1993年に判明した⁴⁾。1993年5月からアメリカ合衆国の南西部諸州で原因不明の急性の重症型呼吸器疾患が多発し、死亡者が続発した。米国の疾病予防制御センター（CDC）を中心としたチームが病原体の検索にあたり、本症がハンタウイルスの感染によって起こることが判明した。本症は肺の機能障害が特徴的なことからハンタウイルス肺症候群と命名された。

I. 病 因

HFRSとHPSの病原体はハンタウイルスである。本ウイルスは遺伝子の性状や形態などからブニヤウイルス科の中のハンタウイルス属に分類されるRNAウイルスである^{5, 6)}。ウイルス粒子は直径約100nmの球形で（図2）、糖蛋白を格子状に配したエンベロップがマイナス鎖で3本の分節状RNAを包んでいる。RNAは分子量の大きい方からL, M, S遺伝子と呼び、それぞれがRNAポリメラーゼ、エンベロップ蛋白、核蛋白をコードしている。

ハンタウイルスはこれまで少なくとも20の血清型もしくは遺伝子型が報告され（表1）⁷⁾、そのうちHFRSには6つの型が関与している。ウイルスの血清型、媒介動物および重篤度には強い相関があり（表1）、死亡率の高い順にハンター型（5-10%）、ドブラバ型（5-10%）、ソウル型（1%程

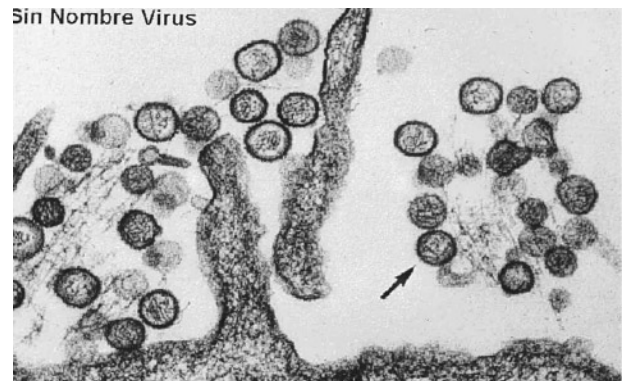


図2 ハンタウイルス肺症候群の病原ウイルスであるシンノンブレウイルス（写真提供：CDC）

度）、プーマラ型（1%以下）となっている。アムール型は強毒型、サーレマ型は弱毒型とされるが、死亡率については明らかにされていない。また、HPSには少なくとも9つの型が関与していることが判明している。ウイルス遺伝子の塩基配列から得られた進化系統樹とげっ歯類の系統分類が一致することから、ハンタウイルスとげっ歯類は地質学的な長い時間をかけて共進化してきたものと考えられている^{8, 9)}。

II. 歴史と疫学

HFRSは、ユーラシア大陸の広い地域で発生が見られ、特に東アジアとヨーロッパ、ロシアなどで多発している。HFRSの最大の流行国は中国で、年間

表1 ヒトに病原性を有する各種ハンタウイルス^{a)}

ウイルス型	宿 主		種 名 (和 名)	分布	病型		
	亜 科	属					
Hantaan	Murinae	<i>Apodemus</i>	<i>A. agrarius</i>	(セスジネズミ)	アジア	HFRS	
Dobrava			<i>A. flavicollis</i>	(キクビアカネズミ)	ヨーロッパ	HFRS	
Saaremaa			<i>A. agrarius</i>	(セスジネズミ)	ヨーロッパ	HFRS	
Amur			<i>A. peninsulae</i>	(ハントウアカネズミ)	アジア	HFRS	
Seoul	<i>Rattus</i>	<i>Rattus</i>	<i>R. norvegicus</i>	(ドブネズミ)	アジア	HFRS	
Seoul			<i>R. rattus</i>	(クマネズミ)	アジア	HFRS	
Puumala			Arvicolinae	<i>Clethrionomys</i>	<i>C. glareolus</i>	(ヨーロッパヤチネズミ)	ヨーロッパ
Sin Nombre	Sigmodontinae	<i>Peromyscus</i>	<i>P. maniculatus</i>	(シカシロアシマウス)	北アメリカ	HPS	
Monongahela			<i>P. maniculatus</i>	(シカシロアシマウス)	北アメリカ	HPS	
New York			<i>P. leucopus</i>	(シロアシマウス)	北アメリカ	HPS	
Bayou			<i>Oryzomys</i>	<i>O. palustris</i>	(サワコメネズミ)	北アメリカ	HPS
Black Creek Canal			<i>Sigmodon</i>	<i>S. hispidus</i>	(コットンラット)	北アメリカ	HPS
Andes			<i>Oligoryzomys</i>	<i>O. longicaudatus</i>	(オナガコメネズミ)	南アメリカ	HPS
Lechiguanas			<i>O. flavescens</i>	(キイロコメネズミ)	南アメリカ	HPS	
Choclo			<i>O. fulvescens</i>	(アカキコメネズミ)	南アメリカ	HPS	
Laguna Negra			<i>Calomys</i>	<i>C. laucha</i>	(ヨルマウス)	南アメリカ	HPS

a) Lundkvist and Plyusnin(2002)⁷⁾を改変

5万～10万人の症例が報告されている¹⁰⁾。その他にも韓国で年間数百人、ロシアやヨーロッパ各地で数千人の発生が見られる。感染げっ歯類は全く無症状のままウイルスを長期間保有し、糞尿中にウイルスを排出する¹¹⁾。ヒトはウイルスを含んだ粉塵を吸い込むことによって経気道的に感染する¹²⁾。ヒトからヒトへの水平感染は報告されていない。わが国では第二次世界大戦中、中国東北部において旧日本軍の間で約1万人の患者が発生して10%が死亡し、「流行性出血熱」と呼ばれた。国内では1960年代に大阪梅田駅周辺でドブネズミが感染源と疑われるHFRSの流行が発生し(119例中2例が死亡)、「梅田熱」と呼称された¹³⁾。さらに1970～1984年まで全国の大学や研究機関の実験動物施設で実験用ラットを介した実験室型の流行が発生した(126例中1例が死亡)¹⁴⁾。現在は血清診断法の確立による感染動物の摘発淘汰が実施されたため患者発生は認められていない。しかし、ドブネズミや野ネズミを対象にした疫学調査で全国20カ所の港湾地区で捕獲されたドブネズミや北海道のエゾヤチネズミがハンタウイルスに感染していることが明らかになった^{15, 16)}。幸い、ヒトにおける流行は現在確認されていないが、何らかの原因でヒトとげっ歯類の接触機会が増加すれば、一般市民にもHFRSの再流行が起こる可能性がある。さらに、米国においてHPSが新たに出現したように、日本においても野ネズミが新型のハンタウイルスを保有しており、新型ウイルスに起因する新たなHFRSの流行が発生する可能性も否定できない。最近、われわれは原因不明の肝炎患者にハンタウイルスの抗体を検出した¹⁷⁾。現在、本ウイルス感染と肝炎発症との関係について検討中である。以上のように、日本の住居性ネズミや野ネズミも潜在的なHFRSの感染源として監視体制を強化する必要がある。

1993年、米国の南西部諸州で報告された原因不明の致死的な呼吸器感染症がこれまで知られていなかった新型のハンタウイルスの感染によって起こることが初めて明らかにされ、HPSと名づけられた⁴⁾。その後の調査と研究により、原因ウイルスはシカシロアシマウス(図3)という北アメリカ大陸に固有のげっ歯類が病原巣動物であることが明らかになり¹⁸⁾、シンノンブレウイルスと名付けられた。さらに、ウイルスは以前からシカシロアシマウスに保有されてお

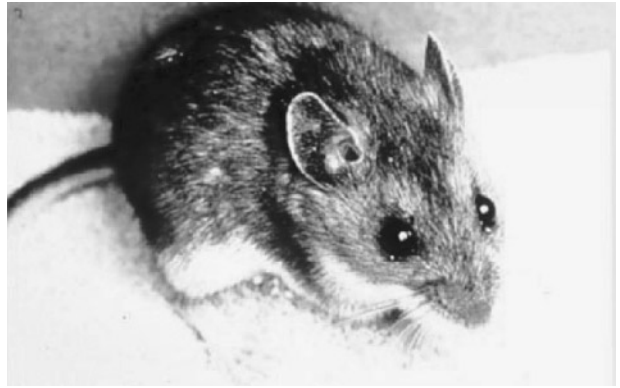


図3 シンノンブレウイルスの宿主であるシカシロアシマウス (写真提供: CDC)

り¹⁹⁾、古くからHPSの散発的発生があったことも確認された²⁰⁾。1993年のHPSの多発は地球規模の気象変動が原因だったと考えられている²¹⁾。1992～1993年にかけて発生したエルニーニョ現象による降雨量の増加のため、北米大陸の南西部の砂漠地帯が緑地化したことが知られている。これにより、げっ歯類の爆発的な繁殖が起こり、ヒトと感染げっ歯類との接触機会が増加したために、HPSが多発したものと考えられる。このように、環境の変化によって人獣共通感染症の発生状況が激変することがあるため、自然界における病原体の存続や伝播の様式を事前に解明しておくことが重要である。1993年の流行後も継続的なHPSの発生が見られており、2004年3月までに米国だけで363名の患者が報告されている。また、シカシロアシマウスの他にも北米大陸でHPSを媒介するげっ歯類が複数存在することが明らかになり、これらのげっ歯類がシンノンブレウイルスに近縁ではあるものの異なったハンタウイルスを保有していることも次第に明らかにされた^{22～24)}。米国以外のアメリカ大陸でもHPSの発生が相次いでいる^{25～27)}。2002年までにカナダ、アルゼンチン、チリ、パラグアイ、ウルグアイ、ブラジル、ボリビアなどから合計1,254名の患者が報告されている。HPSもHFRSと同様に感染げっ歯類の排泄物を吸い込むことによって感染が起こるが、HFRSと同様にヒトからヒトへの感染は起こらないと考えられていた。しかし、1996年アルゼンチンで発生した流行ではヒトからヒトへの空気感染が起こったことが判明した²⁸⁾。しかし、これ以後一度もヒトからヒトへのHPSの感染は報告されていないことから、このアルゼンチンの事例は非常に

まれなことであると考えられている。

Ⅲ. 症状、診断および検査法

HFRS の診断に有効な臨床症状を以下に列記する。1) 突然の発熱と3～7日間の高熱の稽留とその後の解熱, 2) 蛋白尿(第6日頃をピーク), 3) 白血球減少(第3病日)の後増加(第6病日), 4) 血清 GOT, GPT, LDH, CPK 値の上昇, 5) 点状出血(上口蓋粘膜, 躯幹部)などがあげられる。このように典型的な HFRS は腎臓障害や出血が主な症状となる。一方, HPS は頻呼吸を特徴とする呼吸困難が急速に出現し, 重症例では入院8日目以内で死亡する。発症例の死亡率は約40%といわれている。死因は肺浮腫, 肺水腫, 低血圧およびショックで, 胸腔内浸出液の貯留が顕著となる。HPS 患者の血液像は白血球数の増加, 血液濃縮と特に血小板の著しい減少が特徴である。各種臓器の上皮細胞にウイルス抗原が確認されているが, 中でも肺の上皮細胞に多量の抗原が分布する。しかし, ウイルスの局在部位に細胞障害が認められないことから, HPS の発症にはウイルス側の因子だけでなく, 免疫担当細胞の活性化や血小板の消費による肺の微小血管の透過性の亢進など, 患者の免疫反応が関係していると考えられている。HFRS も HPS も確定診断は抗体検出や PCR によるウイルス遺伝子の検出による。抗体検出はこれまで簡便で感度の高い方法として間接蛍光抗体法が広く使われてきた。最近では組み換え蛋白を用いたウェスタンブロット法²⁹⁾や ELISA 法³⁰⁾なども普及しつつある。わが国における診断キットは実験動物用のものが発売されているが, ヒト用のものは市販されていない³¹⁾。血清学的な確定診断には IgM 抗体の検出か, 急性期と回復期のペア血清で抗体価の上昇を確認することが必要となる。抗体価は数年以上高い価を維持する。

Ⅳ. 予防方法

ハンタウイルス感染症はげっ歯類によって媒介されることから, まずげっ歯類集団において抗体調査を行って, 流行地と病原巣動物を特定することが予防対策上重要である。流行地ではげっ歯類をヒトに近づけないことが最大の対策となる。すなわち, ネ

ズミの駆除や衛生的な環境整備(ネズミの餌となるようなものを長期間保存しない, 残飯などを放置しない)などに心がけるべきである。また, HPS では長期間使用しなかった家屋の清掃などで感染しやすいことがわかっているので, 清掃時にはマスクや手袋の着用, 粉塵発生の防止などに心がける必要がある。ワクチンは中国や韓国で不活化ワクチンが製造され, 実用化されている。組み換え蛋白を抗原としたワクチンや DNA ワクチンなどの開発が米国等で試みられているが, 実用化されていない。

Ⅴ. 治療法

抗ウイルス剤のリバビリンの有効性が試験的に検討されているが, おもに対症療法による治療が行われる。HFRS では解熱前後に起こる低血圧性ショックが主要な死亡原因となるので, 嚴重な安静が必要とされる。わが国ではワクチンが実用化されていないため, 対症療法以外の有効な予防・治療法がない。患者発生時に迅速な対応が可能のように, ヒト用の診断キットや抗ハンタウイルス剤の開発が重要な課題である。

Ⅵ. わが国におけるハンタウイルス感染症発生の可能性

これまでげっ歯類媒介性のハンタウイルス感染症について概説してきた。他の危険度の高い新興・再興感染症と同様, ハンタウイルス感染症の発生は本来げっ歯類の生息域に人間が新たに侵入したり, 人間の生活環境でげっ歯類が生息数を増やしたり, あるいは, 温暖化などの影響で感染げっ歯類が大繁殖したことが原因と考えられる。したがって, 今後, 人間の活動様式や自然環境の変化によって, げっ歯類とヒトとの接触の機会が増加すれば, 日本においてもハンタウイルス感染症の突発的発生がいつ何時起こっても不思議ではない状況にあると考えられる。

わが国では感染例が極めてまれであるため, 本症は外来性感染症でウイルス自体が日本に存在しないかのように錯覚されやすい。しかし, 北海道の広い範囲でエゾヤチネズミが本ウイルスに感染しているばかりでなく¹⁶⁾, 日本各地の港湾地区でも陽性ドブネズミが検出される¹⁵⁾。これらのウイルスはい

ずれも HFRS の原因ウイルスに極めて近縁である^{32,33)}。さらに、ハンタウイルスに対する抗体も低率ではあるがわが国のヒトにおいて検出されている。したがって、ハンタウイルスの感染はわが国においても発生していることが示唆される。また、極東ロシアや中国ではハンター型以外にもヒトに重篤な HFRS を引き起こすアムール型と呼ばれるハンタウイルスが存在し、本ウイルスがハントウアカネズミを病原巣動物として存在することが遺伝子解析の結果から明らかになった(図4, 5)³⁴⁾。したがって、これらの地域で野外活動する予定の旅行者は HFRS に感染する可能性がある。また、これらの地域からのげっ歯類の輸入や持ち込みも非常に危険であり、HFRS の侵入に対してさらに対策を強化する必要がある

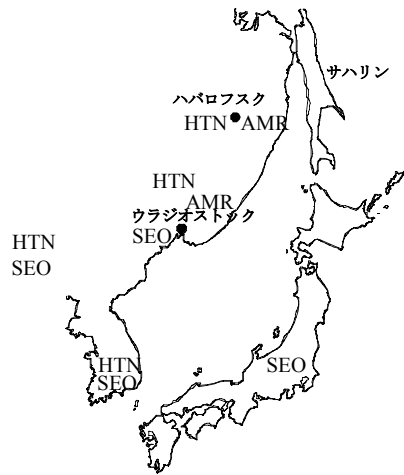


図4 東アジアにおける病原性ハンタウイルスの分布
HTN：ハンター型, AMR：アムール型, SEO：ソウル型

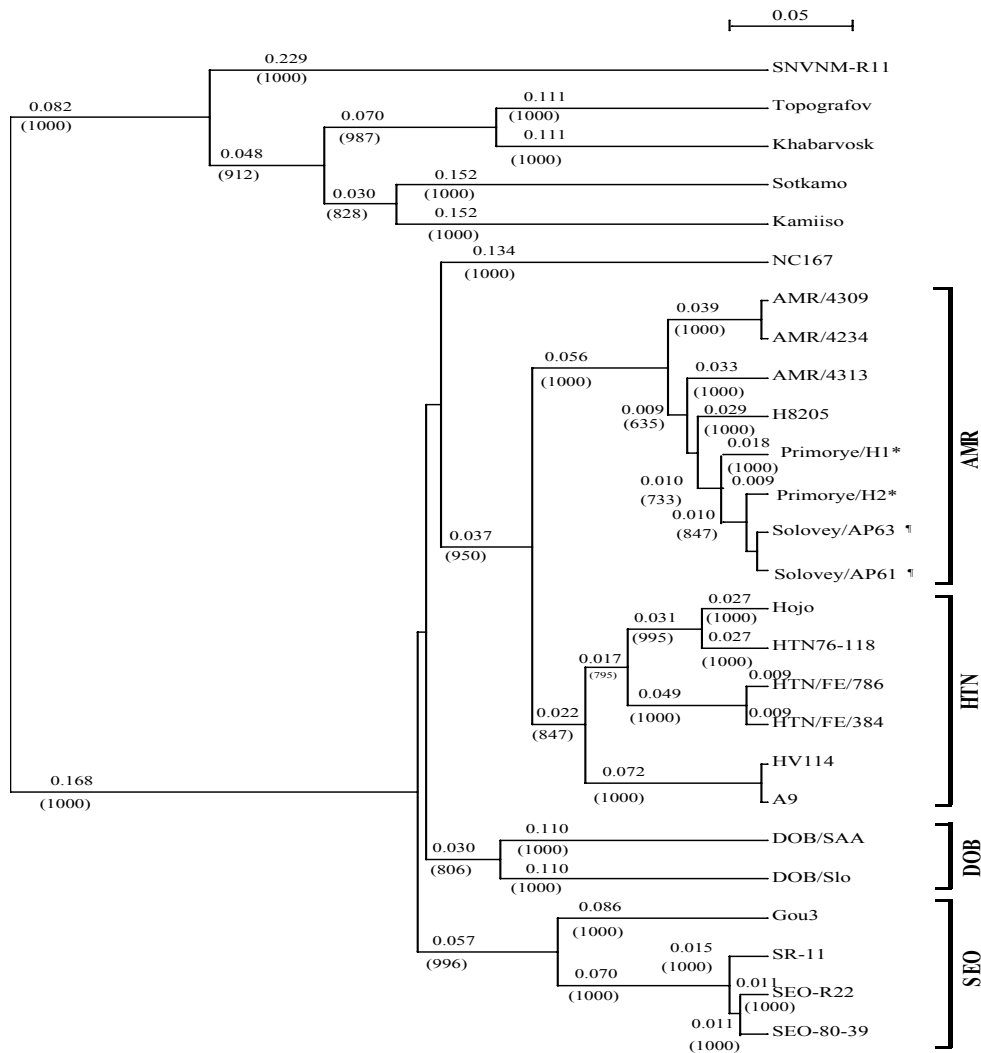


図5 ハンタウイルスの M 遺伝子の系統樹解析

ウラジオストックの HFRS 患者から検出されたウイルス (*) とハントウアカネズミから検出されたウイルス (¶) がアムール型のウイルスと共通の系統に属するのがわかる。AMR：アムール型, HTN：ハンター型, DOB：ドブラバ型, SEO：ソウル型

ある。日本国内には HPS を媒介するげっ歯類が生息していないことから、幸いこれまでに HPS の患者発生は認められていない。しかし、南北アメリカ大陸には HPS の媒介動物が広く分布していることから、アメリカ大陸で野外活動を行う人は HPS の感染に注意を払う必要がある。

おわりに

財務省の貿易統計によれば平成 14 年には約 75 万匹のげっ歯類がわが国に輸入されている。このうち人獣共通感染症を媒介する可能性のある野生げっ歯類は推定で約 5 万匹ほどと考えられる。これまではラッサ熱やペストの媒介動物であるマストミス、およびペストと野兎病を媒介するプレーリードッグが輸入禁止となっていたが、その他の種類については法的な規制ができなかった。しかし、平成 15 年に感染症法が改正されたことから、野生げっ歯類の輸入に対しても法的な規制が行われるよう厚生労働省が現在検討を行っている。近年、野生げっ歯類の飼育が社会的な流行になっているが、外国産野生げっ歯類をみだりに飼育することは大変危険な行為である。HFRS や HPS のみならずげっ歯類媒介性の人獣共通感染症についてさらに注意を喚起する必要があると思われる。

謝 辞

本稿の執筆にあたりましてご協力をいただきました北海道大学大学院獣医学研究科の高島郁夫教授、北海道大学大学院医学研究科 有川二郎教授、ならびに吉松組子助手に深謝いたします。

文 献

- 1) 有川二郎, 橋本信夫: 腎症候性出血熱. ウイルス **36**: 223-251, 1986.
- 2) Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. : Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. J Infect Dis. **137**: 298-308, 1978.
- 3) World Health Organization: Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO. Bull WHO **61**: 269-275, 1983.
- 4) Nichol S.T., Spiropoulou C.F., Morzunov S., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Feldmann H., Sanchez A., Childs J., Zaki S., Peters C.J. : Genetic identification of a hantavirus associ-

- ated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. **262**: 914-917, 1993.
- 5) McCormick J.B., Sasso D.R., Palmer E.L., Kiley M.P. : Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. Lancet **1**: 765-768, 1982.
- 6) Schmaljohn C.S., Hasty S.E., Harrison S.A., Dalrymple J.M. : Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis. **148**: 1005-1012, 1983.
- 7) Lundkvist A., Plyusnin A. : Molecular epidemiology of hantavirus infections. In The Molecular Epidemiology of Human Viruses; Leitner, T. ed. Kluwer Academic Publishers. 2002 In Press.
- 8) Antic D., Kang C.Y., Spik K., Schmaljohn C., Vapalahti O., Vaheri A. : Comparison of the deduced gene products of the L, M. and S. genome segments of hantaviruses. Virus Res. **24**: 35-46, 1992.
- 9) Plyusnin A., Vapalahti O., Lankinen H., Lehvaslaiho H., Apekina N., Myasnikov Y., Kallio-Kokko H., Henttonen H., Lundkvist A., Brummer-Korvenkontio M., et al. : Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common. J Virol. **68**: 7833-7839, 1994.
- 10) Song G., Hang C.S., Liao H.X., Fu J.L. : Antigenic difference between viral strains causing classical and mild types of epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in China. J Infect Dis. **150**: 889-894, 1984.
- 11) Lee H.W., Lee P.W., Baek L.J., Song C.K., Seong I.W. : Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent Apodemus agrarius. Am J Trop Med Hyg. **30**: 1106-1112, 1981.
- 12) Lee H.W., Johnson K.M. : Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis. **146**: 645-651, 1982.
- 13) Lee H.W., Lee P.W., Tamura M., Tamura T., Okuno Y. : Etiological relation between Korean hemorrhagic fever and epidemic hemorrhagic fever in Japan. Biken J. **22**: 41-45, 1979.
- 14) Kawamata J., Yamanouchi T., Dohmae K., Miyamoto H., Takahashi M., Yamanishi K., Kurata T., Lee H.W. : Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. Lab Anim Sci. **37**: 431-436, 1987.
- 15) 有川二郎: わが国の野生げっ歯類におけるハンタウイルス感染の疫学的研究と血清診断. 臨床とウイルス別冊 **23**: 12-18, 1995.
- 16) Kariwa H., Yoshizumi S., Arikawa J., Yoshimatsu K., Takahashi K., Takashima I., Hashimoto N. : Evidence for the existence of Puumala-related virus among Clethrionomys rufocanus in Hokkaido, Japan. Am J Trop Med Hyg. **53**: 222-227, 1995.
- 17) Kariwa H., Yoshimatsu K., Araki K., Chayama K., Kumada H., Ogino M., Ebihara H., Murphy M.E., Mizutani T.,

- Takashima I., Arikawa J. : Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol Immunol.* **44**: 357-362, 2000.
- 18) Childs J.E., Ksiazek T.G., Spiropoulou C.F., Krebs J.W., Morzunov S., Maupin G.O., Gage K.L., Rollin P.E., Sarisky J, Ensore R.E., et al. : Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis.* **169**: 1271-1280, 1994.
- 19) White D.J., Means R.G., Birkhead G.S., Bosler E.M., Grady L.J., Chatterjee N., Woodall J., Hjelle B., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Morse D.L. : Human and rodent hantavirus infection in New York State: public health significance of an emerging infectious disease. *Arch Intern Med.* **156**: 722-726, 1996.
- 20) Zaki S.R., Albers R.C., Greer P.W., Coffield L.M., Armstrong L.R., Khan A.S., Khabbaz R., Peters C.J. : Retrospective diagnosis of a 1983 case of fatal hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet.* **343**: 1037-1038, 1994.
- 21) Engelthaler D.M., Mosley D.G., Cheek J.E., Levy C.E., Komatsu K.K., Ettestad P., Davis T., Tanda D.T., Miller L., Frampton J.W., Porter R., Bryan R.T. : Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United States. *Emerg Infect Dis.* **5**: 87-94, 1999.
- 22) Morzunov S.P., Feldmann H., Spiropoulou C.F., Semenova V.A., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Peters C.J., Nichol S.T. : A newly recognized virus associated with a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome in Louisiana. *J Virol.* **69**: 1980-1983, 1995.
- 23) Song J.W., Baek L.J., Gavrillovskaia I.N., Mackow E.R., Hjelle B., Yanagihara R. : Sequence analysis of the complete S genomic segment of a newly identified hantavirus isolated from the white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*): phylogenetic relationship with other sigmodontine rodent-borne hantaviruses. *Virus Genes.* **12**: 249-256, 1996.
- 24) Khan A.S., Gavia M., Rollin P.E., Hlady W.G., Ksiazek T.G., Armstrong L.R., Greenman R., Ravkov E., Kolber M., Anapol H., Sfakianaki E.D., Nichol S.T., Peters C.J., Khabbaz R.F. : Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus. *Am J Med.* **100**: 46-48, 1996.
- 25) Lopez N., Padula P, Rossi C., Lazaro M.E., Franze-Fernandez M.T. : Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology.* **220**: 223-226, 1996.
- 26) Johnson A.M., Bowen M.D., Ksiazek T.G., Williams R.J., Bryan R.T., Mills J.N., Peters C.J., Nichol S.T. : Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology.* **238**: 115-127, 1997.
- 27) Vincent M.J., Quiroz E., Gracia F., Sanchez A.J., Ksiazek T.G., Kitsutani P.T., Ruedas L.A., Tinnin D.S., Caceres L., Garcia A., Rollin P.E., Mills J.N., Peters C.J., Nichol S.T. : Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology.* **277**: 14-19, 2000.
- 28) Wells R.M., Sosa Estani S., Yadon Z.E., Enria D., Padula P., Pini N., Mills J.N., Peters C.J., Segura E.L. : An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis.* **3**: 171-174, 1997.
- 29) Yoshimatsu K., Arikawa J., Yoshida R., Li H., Yoo Y.C., Kariwa H., Hashimoto N., Kakinuma M., Nobunaga T., Azuma I. : Production of recombinant hantavirus nucleocapsid protein expressed in silkworm larvae and its use as a diagnostic antigen in detecting antibodies in serum from infected rats. *Lab Anim Sci.* **45**: 641-646, 1995.
- 30) Morii M., Yoshimatsu K., Arikawa J., Zhou G., Kariwa H., Takashima I. : Antigenic characterization of Hantaan and Seoul virus nucleocapsid proteins expressed by recombinant baculovirus: application of a truncated protein, lacking an antigenic region common to the two viruses, as a serotyping antigen. *J Clin Microb.* **36**: 2514-2521, 1998.
- 31) Takakura A., Goto K., Itoh T., Yoshimatsu K., Takashima I., Arikawa J. : Establishment of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hantavirus antibody of rats using a recombinant of nucleocapsid protein expressed in *Escherichia coli*. *Exp Anim.* **52**: 25-30, 2003.
- 32) Kariwa H., Isegawa Y., Arikawa J., Takashima I., Ueda S., Yamanishi K., Hashimoto N. : Comparison of nucleotide sequences of M genome segments among Seoul virus strains isolated from eastern Asia. *Virus Res.* **33**: 27-38, 1994.
- 33) Kariwa H., Yoshimatsu K., Sawabe J., Yokota E., Arikawa J., Takashima I., Fukushima H., Lundkvist A., Shubin F.N., Isachkova L.M., Slonova R.A., Leonova G.N., Hashimoto N. : Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Res.* **59**: 219-228, 1999.
- 34) Lokugamage K., Kariwa H., Hayasaka D., Cui B.Z., Iwasaki T., Lokugamage N., Ivanov L.I., Volkov V.I., Demenev V.A., Slonova R., Kompanets G., Kushnaryova T., Kurata T., Maeda K., Araki K., Mizutani T., Yoshimatsu K., Arikawa J., Takashima I. : Genetic characterization of hantaviruses transmitted by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*), Far East Russia. *Emerg Infect Dis.* **8**: 768-776, 2002.