

話題の感染症

エゾウイルスと新興・再興ダニ媒介性ブニヤウイルス感染症

Yezo virus and emerging/re-emerging tick-borne bunyavirus infections

まつ の けい た
松 野 啓 太
Keita MATSUNO

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発生からおよそ3年が経過し、先行き不透明な流行が断続的に続く中で、ウイルス感染症への社会的関心がかつてないほどに高まっている。そのような中、2021年に、われわれは北海道で発見された新たなダニ媒介性ウイルス感染症、エゾウイルス感染症を論文発表した¹⁾。極東の小さな島国の、さらにその一部地域で見つかったウイルス感染症の報告ながら、この発表はwebメディアを中心に拡散され、論文の注目度の指標であるオルトメトリクスによると、同時期に発表された論文の中でもトップ1%に入る注目度であるとされている (2022年2月現在)。発表した論文に注目が集まるのは歓迎すべきことではあるものの、COVID-19の流行がなければここまで注目されることもなかったのかと思うと複雑な思いである。

シーケンス技術の発展により、エゾウイルスのみならず、未知のウイルスが次々と発見されている。そのほとんどは病気とは無関係のウイルスと考えられているが、後から病原体であることが判明する例もある。われわれが考えている以上に多種多様なウイルスが地球上に存在しており、公衆衛生を脅かしている。裏を返せば、技術の発展によって、たった1例の症例から未知の病原体を検出できる時代となった。臨床現場で日々患者・患者と向き合う医療関係者・獣医療関係者の方々の気づきが、新興・再興感染症の発見につながる例が今後はさらに増えるだろう。

世界最大の塩基配列データベースであるNCBI GenBankにおけるウイルス遺伝子配列の登録数は、2020年までの10年間、年間25万程度単調増加して

きたが、2021年から爆発的に登録数が増加し、2022年2月現在では約770万の配列が登録されている (図1)。また、国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) が発行する2020年付の最新の分類では、9,110種のウイルス種が承認され、およそ5年で倍以上に増えた。ウイルス全9,110種のうち、590種を占める巨大なウイルス群が、エゾウイルスなどのナイロウイルスが分類されるブニヤウイルス目である。ブニヤウイルスのおよそ半数は蚊やマダニなどの節足動物によって媒介される、あるいは節足動物から見つかったウイルスである。本稿ではエゾウイルス発見の経緯を紹介すると共に、近年報告された新興・再興ダニ媒介性ブニヤウイルス感染症について解説する。

I. ブニヤウイルス

ブニヤウイルス科 (family *Bunyaviridae*) は2017年まで、3分節マイナス鎖RNAをゲノムとして持つ

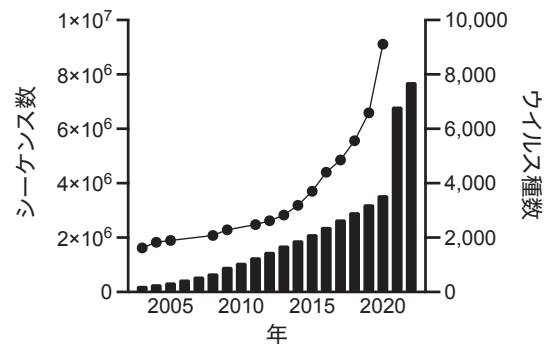


図1 増加し続けるウイルスシーケンスと種

棒グラフでNCBI GenBankにウイルス由来の配列として登録されている総塩基配列数の推移を示した (左縦軸)。2022年の数字は2月14日現在。折れ線グラフでウイルスの種 (species) として登録されている総数の推移を示した (右縦軸)。

エンベロープウイルスの分類群であったが、分類の改訂により目 (order *Bunyavirales*) に昇格し、下位分類群の見直しも行われた。また、2018年の改訂により、ブニヤウイルス目にアレナウイルス科 (2分節アンビセンス鎖^{注1)} RNAゲノムを持つ) やフィモウイルス科 (植物ウイルスで4分節以上のマイナス鎖 RNAゲノムを持つ) が含まれることになったため、現在では、ブニヤウイルスという総称が指すウイルスの性質は極めて多岐にわたっている (表1)。

ブニヤウイルス目に分類される12のウイルス科のうち、ダニ媒介性ウイルスが含まれるのは主にナイロウイルス科 (family *Nairoviridae*) およびフェヌイウイルス科 (family *Phenuiviridae*) の2科であり、この2科のウイルスは3分節マイナス鎖 RNAゲノム (一部の分節はアンビセンス鎖のこともある) を持つ『古典的な』ブニヤウイルスである (図2)。L、M、およびS分節からなるダニ媒介性ブニヤウイルス

注1) アンビセンス (ambisense; ambiは両方を意味する) 鎖は、1つのRNAがプラス鎖とマイナス鎖のいずれの方向にも open reading frameを持つことを意味する。

スのRNAは、1つまたは2つのタンパク質をコードしている。そのうち、ウイルスの増殖に必要なタンパク質は、L分節にコードされているRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp、Lタンパク質)、M分節にコードされている膜タンパク質 (翻訳後に開裂しGnおよびGcタンパク質となる)、S分節にコードされている核タンパク質 (Nタンパク質) で、いずれもウイルス粒子内に取り込まれる構造タンパク質である。一部のダニ媒介性ブニヤウイルスは、S分節あるいはM分節に非構造タンパク質をコードしている。非構造タンパク質はコードされている分節に応じてNSsタンパク質・NSmタンパク質と呼ばれ、宿主因子との相互作用を介して細胞内環境をウイルス増殖に適するよう調節する役割を持つ。

II. エゾウイルスの発見

2019年5月、札幌市内の病院に入院した患者がいた²⁾。この患者は、同月中旬に山菜採りの最中にマダニに刺され、その5日後の朝から39℃台の発熱

表1 ブニヤウイルス目のウイルス

科 (family)	属	種	分節数*	宿主	代表的な病原ウイルス
<i>Arenaviridae</i>	4	54	2	げっ歯目	ラッサウイルス
<i>Cruliviridae</i>	1	3	3	節足動物	
<i>Fimoviridae</i>	1	21	>4	植物	
<i>Hantaviridae</i>	7	53	3	げっ歯目・トガリネズミ目	ハンタウイルス
<i>Leishbuviridae</i>	1	1	3	リーシュマニア原虫	
<i>Myoviridae</i>	1	1	3	節足動物	
<i>Nairoviridae</i>	7	47	3	節足動物 (主にマダニ)	クリミア-コンゴ出血熱ウイルス
<i>Peribunyaviridae</i>	4	112	3	節足動物 (主に蚊やヌカカ)	アカバネウイルス
<i>Phasmaviridae</i>	6	21	3	節足動物	
<i>Phenuiviridae</i>	20	137	3	節足動物	リフトバレー熱ウイルス、SFTSウイルス
<i>Tospoviridae</i>	2	26	3	植物	
<i>Wupedeviridae</i>	1	1	3	節足動物	

* ウイルス叢解析などで2分節のみ見つかっているウイルスも含まれるが、多数を占めるウイルスのRNA分節数を表記した。

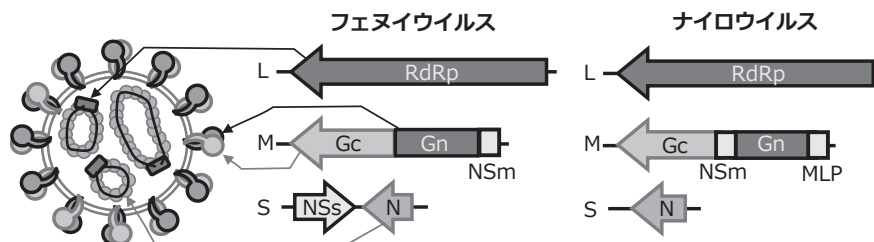


図2 ダニ媒介性ブニヤウイルスのゲノム構造

代表的なダニ媒介性ブニヤウイルスである、SFTSウイルスなどのフェヌイウイルスおよびクリミア-コンゴ出血熱ウイルスなどのナイロウイルスのゲノム構造と、ウイルス粒子を構成する構造タンパク質を模式図で示した。RdRp: RNA依存性RNAポリメラーゼ、N: 核タンパク質、NSmおよびNSs: 非構造タンパク質。NSm/NSs遺伝子をコードしないウイルスもある。

を呈し、さらに両下肢痛により歩行困難となったために入院となった方である。高尿酸血症、高脂血症の既往歴がある札幌市在住の41歳男性で、入院時には、白血球減少および血小板減少、AST・ALT・CKなどの上昇に加え、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物(FDP)の上昇と、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長が見られた。こうした検査所見は急性ウイルス感染症、特に出血熱ウイルスなどのウイルス血症を起こすウイルス感染の際に良く見られる。一方で、各種検査によってダニ媒介脳炎・重症熱性血小板減少症候群(SFTS)や紅斑熱などの既知の節足動物媒介性感染症は否定され、原因は特定されなかった。なお、幸いなことに、患者は入院5日目より症状改善し、後遺症なく入院15日目に退院となった。

病態からウイルス性の急性熱性疾患が強く疑われたため、主治医から北海道大学獣医学部(当時)の松野に依頼があった。当初の依頼内容は、松野らが報告した北海道のマダニに感染しているブニヤウイルスであるムカワウイルス³⁾の検出であったが、これは陰性だった。そこで、ウイルスの分離培養と網羅的ウイルス検出を目的とし、入院日の患者血清をVero E6細胞に接種し培養した。14日間培養したものの細胞変性効果(CPE)は見られなかった。しかし、この培養上清を次世代シーケンサーで解析し得られた塩基配列から、ある程度の長さのコーディング領域を持つものを選抜し、NCBI GenBank上でBLAST検索した結果、ナイロウイルス科に分類されるウイルスのLタンパク質のアミノ配列が検出された。さらなるシーケンス解析により、ナイロウイルスのゲノムを構成する3分節RNAのほぼ完全長を解読することができた。いずれの分節RNAの配列も既知のウイルスとは異なるものだったため、本ウイルスを、発見地である北海道にちなみエゾウイルス(Yezo virus)と呼称することとした。

エゾウイルスはブニヤウイルス目ナイロウイルス科のうち、クリミア-コンゴ出血熱ウイルスなどが含まれるオルソナイロウイルス属(genus *Orthonairovirus*)に分類される。オルソナイロウイルス属には現在、41の種(species)が含まれており、その多くはダニ媒介性ウイルスである。オルソナイロウイルス属の種は血清学的に区別される血清群(serogroup)とほぼ一致している。一方で、遺伝子系統

に基づく遺伝子群(genogroup)は宿主やベクターとの関係と一致しているとされる⁴⁾。エゾウイルスはオルソナイロウイルス属の新たな種となる可能性が高く、既知のオルソナイロウイルス遺伝子群からは独立した遺伝子群をSulinaウイルスと共に形成する。Sulinaウイルスはルーマニアのマダニから検出された新規ウイルスで、ヒトや動物への感染事例は報告されていない⁵⁾。また、エゾウイルスとSulinaウイルスは近縁ではあるものの、独立した別個の種であり、両者の遺伝的関係は不明である。

1例の感染者のみでは、偶発的なウイルス感染の可能性もあり、マダニの関与も不明であったため、引き続き同様の症状を呈した患者を対象にエゾウイルスの検出を試みたところ、2020年7月に2例目となる感染者が発見された。この方は同月中旬にマダニに刺された後、およそ2週間後に発熱し、1例目の患者と同じ札幌市内の病院を受診した特筆すべき既往歴のない59歳男性である。この患者の血清からエゾウイルス遺伝子が検出され、エゾウイルスに感染していたことが確認された。受診時の所見は、1例目の患者と同様に発熱、白血球減少および血小板減少であり、検査上も同様にウイルス性出血熱に似た徴候が認められた。また、立位時にふらつくような感じを訴えていた。一方で、発熱は高い時で38℃台と1例目の患者に比べて低く、他の検査上の異常も比較的軽度のものであり、入院せず発熱から約1週間で後遺症なく回復した。

並行して、北海道衛生研究所においてエゾウイルス感染症の後方視的調査が実施された。これは2014年から2020年までの間に、マダニ媒介性感染症を疑い、同研究所に行政検査の依頼があった北海道内の250検体(1例目および2例目の検体を含む)からエゾウイルス遺伝子の検出を試みたものである。その結果、7検体からエゾウイルス遺伝子が検出され、最も古い検体は2014年のものであった。いずれの感染者も5~7月にマダニに刺されており、発熱・白血球減少、血小板減少、および肝酵素上昇を呈していたと報告されていた。1例目および2例目以外の5名の感染者の転帰については情報がない。

複数のマダニ刺咬歴のある感染者が確認されたことで、エゾウイルス感染症は少なくとも北海道では、ダニ媒介性感染症として罹患リスクがある疾患であることがはっきりしたと言える。

Ⅲ. エゾウイルス感染症の臨床像

わずか7例のみであるが、それらに共通するエゾウイルス感染症の臨床像がある程度浮かび上がってきた(表2)。エゾウイルス感染症はマダニによって媒介され、マダニ刺咬後、数日から2週間程度で発症する急性感染症である。主な症状は発熱であり、高頻度に白血球減少、血小板減少、および肝酵素上昇を伴う。また、関節・筋肉痛や歩行困難などの四肢に関連した報告も見られた。発熱は1週間程度継続し、その間、血中および尿中からウイルス遺伝子が検出される。解熱するとともに一時的な異型リンパ球増多を伴う白血球増多となるが、数日で寛解するようである。解熱後も尿中からウイルス遺伝子が検出されたが、感染性ウイルスが分泌されていたかどうかは不明である。しかし、同じくブニヤウイルスによるダニ媒介性感染症であるSFTSで報告されているように、体液による感染は十分ありうることは留意されたい。

これまでに発見された7名のエゾウイルス感染者は20代から80代の男女で、死者は報告されていない(ただし、後方視的調査の5例については転帰が明らかでなく、死者が発生していないかは不明)。

感染者の発生時期は5～7月で、北海道で特にマダニ属のマダニ(シユルツェマダニ *Ixodes persulcatus*、ヤマトマダニ *Ixodes ovatus*、およびパプロフスキーマダニ *Ixodes pavlovskyi*)が活性化し、ヒト刺咬報告が増える時期⁶⁾と一致している。感染者がマダニ刺咬を受けたと考えられる地域は北海道全域に点在しており、特定の地域や場所に偏ってはいなかった。今後も、この時期に感染者が発生する可能性が高く、突発的な発熱や倦怠感などを主訴とする患者からは、野外活動歴やマダニ刺咬歴を聞き取るなど注意が必要であると思われる。

Ⅳ. エゾウイルスはコッホの原則を満たしたか？

感染症の病原体を証明するためにはコッホの原則を満たす必要があるとされている(図3)。もちろん、分離培養ができない病原体や、宿主域がヒトにのみ限定される病原体、慢性感染症のように病原体と疾患の関係を証明するのが困難な場合など、コッホの

表2 これまでに発見されたエゾウイルス感染者

ID	性別	年齢	年/月	マダニ刺咬歴	発熱	血小板減少	白血球減少	YEZV感染		Borellia感染	
								遺伝子検出	抗体価陽転	<i>B. miyamotoi</i>	<i>B. burgdorferi</i>
HH004	女性	60代	2014/5	+	+	+	+	+	NA	ND	ND
HH007	男性	20代	2016/7	+	+	+	+	+	24日	+	ND
HH008	男性	30代	2017/6	+	39°C	+	+	+	NA	ND	ND
HH009	女性	70代	2017/6	+	38.5°C	+	+	+	NA	ND	+
HH001 (1例目)	男性	41	2019/5	+	39°C	+	+	+	12日～	ND	ND
HH011	男性	80代	2020/5	+	38°C	+	+	+	36日	+	+
HH003 (2例目)	男性	59	2020/7	+	38.5°C	+	+	+	8日～	+	+
合計				7/7	7/7	7/7	6/7	7/7	4/7	4/7	
割合				100%	100%	100%	85.7%	100%	57.1%	57.1%	

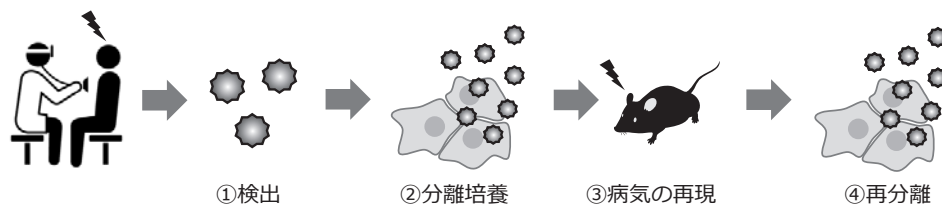


図3 コッホの原則

ある微生物が特定の病気の病原体であることを証明するための原則として提唱されたのがコッホの原則である。①特定の病気から同じ微生物が検出される、②微生物が分離培養できる、③培養された微生物を健康個体に感染させると、同じ病気が再現される、④感染させた個体から同じ微生物が再度分離培養される、の4原則から成る。文献によってバリエーションがあるが、概ね同じ内容である。

原則を満たすことが無理な場合もある。特にウイルスの分離培養には試行錯誤が必要であり、それ自体が研究の大きな障害となることも多い。例えば、1989年に発見されたC型肝炎ウイルスの分離培養成功は2001年のことであり⁷⁾、1968年の集団下痢症から発見された(実際のウイルス発見は1972年)ノロウイルスの培養成功は2016年のことである⁸⁾。

エゾウイルスの分離培養は、ウイルス遺伝子陽性であることが確認された患者の血清、全血あるいは尿を用いて、発見当初よりさまざまな培養細胞を用いて行われた。Vero E6細胞やHuH-7細胞などの哺乳動物由来培養細胞や、マダニ胚由来培養細胞など、様々なウイルスの分離培養に実績のある培養細胞に検体を接種しては、培養上清中のウイルスRNA量をリアルタイムPCRで測定したが、いずれの培養細胞でも1代目はウイルスRNAが検出されるものの、3代以上の継代培養ではウイルスRNAが検出されず、感染性のウイルス粒子が得られている可能性は低いと考えられた。

そこで、培養細胞を用いたエゾウイルスの分離培養を諦め、実験動物を用いて分離培養を試みた。徳島県および長崎県で採集されたマダニから発見された新規ナイロウイルスであるトフラウイルス(Toflavirus)を分離した方法⁹⁾を参考に、インターフェロン α/β 受容体およびインターフェロン γ 受容体のダブルノックアウトマウスに2例目の患者血清を腹腔内接種したところ、体重減少を示した。インターフェロン受容体ノックアウトマウスは、インターフェロンによって誘導される抗ウイルス反応を欠き、野生型マウスに感染しないウイルスにも感受性を示す。そのため、特に出血熱を起こすウイルスの感染モデルとして利用されている^{10~13)}。接種後5日目のマウス血清からはエゾウイルス遺伝子が検出されたため、この血清をVero E6細胞に接種したところ、経時的に培養上清中のウイルス遺伝子量が増加し、培養上清中にはブニヤウイルス様のウイルス粒子が観察された。また、感染Vero E6細胞においてエゾウイルスタンパク質が産生されており、ウイルスの複製がVero E6細胞中で行われていることが確認できた。

Vero E6細胞の培養上清をインターフェロン受容体ノックアウトマウスに接種したところ、体重減少を呈し、一部のマウスは死亡した。また、肝臓およ

び脾臓の腫大が見られ、血液、肝臓および脾臓からウイルス遺伝子が検出され、再び分離培養することもできた。ここまでの実験により、エゾウイルスはコホの原則をほぼ満たすことができたと言える。ほぼ、としたのは、感染者の数が少ないために、エゾウイルス感染症のヒトでの病態をマウスモデルで再現できているか不明だからである。エゾウイルス感染患者は散発的に発生していると考えられるため、情報の集積に期待したい。

V. エゾウイルス感染症と細菌感染症

エゾウイルス感染者に話を戻す。既知のダニ媒介性感染症の検査結果から、エゾウイルス感染者の7例中4例はボレリア属細菌に重感染していたことが判明している。特に、2例目の患者では遊走性紅斑と思われる発疹が認められたが、これはライム病の特徴的な所見である。エゾウイルス報告以前に見つかった感染者は、当時はボレリア感染患者として治療を受けたものと推察される。ボレリア感染症としては*Borrelia burgdorferi*が原因となるライム病と*Borrelia miyamotoi*などが原因となる回帰熱があるが、いずれの場合も発病初期には発熱や、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛、全身の倦怠感などのインフルエンザ様症状を呈することがあり、急性ウイルス感染症との区別は難しい。したがって、過去にボレリア感染症と診断された患者の中にも、エゾウイルスに罹患していた方が一定数いたのではないかと考えられる。北海道のマダニでは、ライム病ボレリアの陽性率は3~4割程度である一方で、回帰熱ボレリア*B. miyamotoi*の陽性率は2%程度である¹⁴⁾。エゾウイルスのマダニ中の陽性率も*B. miyamotoi*同様に約2%であった。エゾウイルス感染症の全貌を把握するためには、マダニの重感染率調査を含め、ボレリア感染症との関係を慎重に検討していくべきだと認識している。

一方、1950年代に北海道では「エゾ熱」という熱性疾患が報告されている¹⁵⁾。エゾ熱はリケッチア属細菌(*Rickettsia tamiyai*)が病原体として考えられているが、今に至るまで結論は出ていない。エゾ熱の症例では、発熱および四肢の発疹が所見として挙げられている。患者(*R. tamiyai*感染者)は血清学的検査によって発見されたものの、患者から

R. tamiyai が分離された例はない。また、マダニとは異なる種のダニであるツツガムシが媒介動物と考えられていたが、こちらも確定的な証拠が得られたとする文献はない。記録に残るエゾ熱は細菌感染症が疑われるような病態であるため、エゾウイルス感染症とは異なる疾病であったと推測されるが、エゾウイルスとリケッチアの重感染による症状だった可能性もある。今後、エゾウイルス感染症症例の解析が進めば、エゾ熱の原因が明らかになるかもしれない。

Ⅵ. 新興・再興ダニ媒介性 ブニヤウイルス感染症

近年、ダニ媒介性ブニヤウイルスが原因の新興・再興感染症の報告が相次いでいる（図4）。特に中国からの報告が多いのは、生活圏にマダニとの接点が多い、患者検体から積極的にウイルス叢解析しているなどの理由が考えられる。一方で、2011年に中国で報告されたSFTSウイルス¹⁶⁾が、今では日本¹⁷⁾、韓国¹⁸⁾、台湾¹⁹⁾、ベトナム²⁰⁾、ミャンマー²¹⁾で報告されていることを考えると、単に他の地域で発見されていないウイルスを見つけることができているという見方もできる。

Heartlandウイルスは、唯一、アジア地域外から報告された新規病原ダニ媒介性ブニヤウイルスである²²⁾。SFTSウイルスとHeartlandウイルスは共に

フェヌイウイルス科バンダウイルス属（genus *Bandavirus*）に分類される近縁なウイルスであり、報告されている症状も類似しているが、Heartlandウイルス感染症の患者数はSFTSに比べて圧倒的に少ない。もう1つの新規病原フェヌイウイルスであるTacheng Tickウイルス-2は、元々は中国で行われた節足動物を対象とする大規模なウイルス叢解析でマダニから発見されたウイルスである²³⁾。Tacheng Tickウイルス-2の感染例は、新疆ウイグル自治区石河子市で高熱や吐き気などを主徴とする患者が2019年に1例発見されたのみであり²⁴⁾、続報が待たれる。

エゾウイルス以外の新規病原ナイロウイルスはいずれも中国から報告されている。そのうち3ウイルスは、エゾウイルスが属する *Sulina* 遺伝子群に最も近縁な *Tamdy* 遺伝子群に属するウイルスである。最初の報告は、2018年に新疆ウイグル自治区で発熱を呈した62歳女性から *Tamdy* 遺伝子群の Tacheng Tickウイルス-1を検出したものである²⁵⁾。名前から推察されるように、このウイルスは Tacheng Tickウイルス-2と同じウイルス叢解析によって、マダニから発見されたウイルスである。リケッチア *Rickettsia raoultii* との重感染例も報告されているが²⁶⁾、臨床像の詳細は不明である。2番目の報告は、2017年に黒龍江省で発熱を呈した47歳男性から、*Tamdy* 遺伝子群の新規ウイルスである Songlingウイルスを検出したものである²⁷⁾。この症例に加え、2017年4

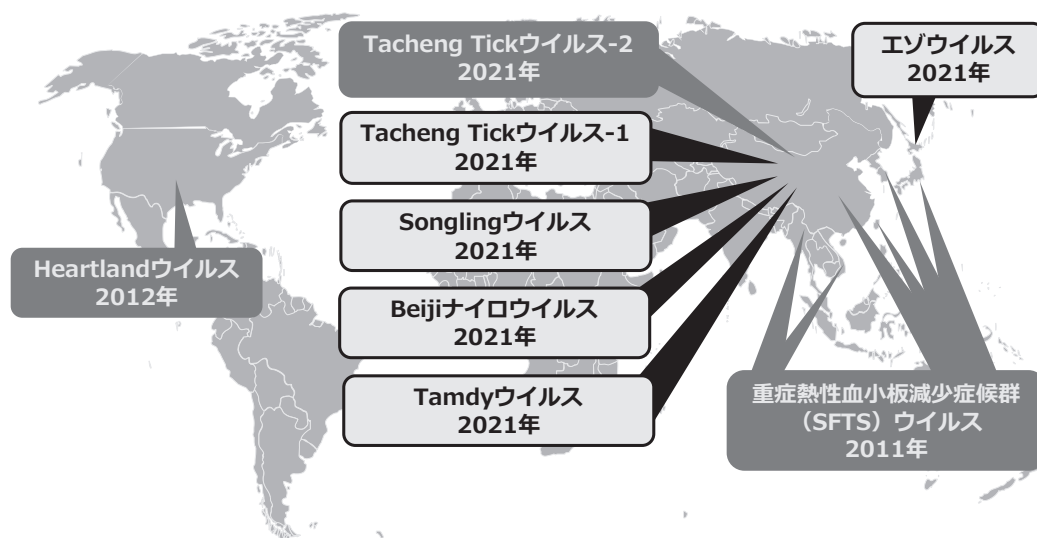


図4 新興・再興感染症の原因ダニ媒介性ブニヤウイルス

近年発見された病原ダニ媒介性ブニヤウイルス。ナイロウイルスは黒枠黒字で、フェヌイウイルスは灰色四角白字で示す。本文中とは異なり、図中では初報告の年を付した。

月～2018年12月の間に入院したマダニ刺咬歴のある658名のうち、42名の患者からSonglingウイルスが検出されたことで、患者がマダニ刺咬を受けたとされる黒竜江省や内モンゴル地域ではSonglingウイルス感染症がごく一般的なダニ媒介性感染症となっていることが分かった。42名の患者の主徴は頭痛や発熱だと報告されているが、血液検査などの所見は明らかになっていない。3番目の報告は新疆ウイグル自治区での後方視的調査により、87名の原因不明の熱性疾患を呈した患者のうち38名の検体からTamdyウイルスに対する抗体が検出されたというものである²⁸⁾。これらのTamdy遺伝子群のオルソナイロウイルスによる感染症による死者はこれまで報告されていない。残る1つの新規病原ナイロウイルスはBeijiナイロウイルスである。Beijiナイロウイルスもやはりウイルス叢解析によりマダニから発見されたウイルスで²⁹⁾、2017年に内モンゴルでマダニ刺咬後に発熱を呈した患者より検出された³⁰⁾。その後、2017-2018年の間に合計で129例が発見され、うちBeijiナイロウイルスの単独感染は67症例であった。ほぼすべての患者で発熱や頭痛が、半数以上の患者で抑うつや昏睡が報告されている。これらの新興・再興ナイロウイルス感染症は、発生地域がいずれも中国北部であることから、ロシアやモンゴルなどで今後患者が見つかる可能性が高いと思われる。

おわりに

ダニ媒介性ウイルス感染症はコロナウイルス感染症のような呼吸器感染症とは異なり、伝播も遅く感染者も散発的にしか発生しないが、われわれの社会生活の脅威であることは間違いない。農林畜産業関係者やレンジャー、猟師など、マダニとの接点が多い野外業務従事者は特にリスクが高い。また、1回のマダニ刺咬で感染した例もあることから、レンジャー等で山林に入る場合も注意が必要である。各地域によってマダニが活発に活動する季節は異なるため、自治体のウェブサイトを確認するなどしてマダニに刺されないよう予防することが一番の防衛策である。

研究者の目線で見ると、エゾウイルス感染症の発見で一番重要だったのは、臨床医から研究者へ連絡

していただいたことである。北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所と獣医学研究院では、医療・獣医療関係者からもっと簡単に様々な分野の研究者に相談・依頼できるようワンヘルスリサーチセンターを設立した (<https://ohrc.vetmed.hokudai.ac.jp>)。ぜひご連絡いただければと思う。

文 献

- 1) Kodama F, Yamaguchi H, Park E, et al. A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido, Japan. *Nat Commun.* 2021; **12**(1): 5539.
- 2) 児玉文宏, 枝川峻二, 永坂敦, 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**: 11-13.
- 3) Matsuno K, Kajihara M, Nakao R, et al. The Unique Phylogenetic Position of a Novel Tick-Borne Phlebovirus Ensures an Ixodid Origin of the Genus *Phlebovirus*. *mSphere.* 2018; **3**(3): e00239-18.
- 4) Walker PJ, Widen SG, Wood TG, et al. A Global Genomic Characterization of Nairoviruses Identifies Nine Discrete Genogroups with Distinctive Structural Characteristics and Host-Vector Associations. *Am J Tropical Medicine Hyg.* 2016; **94**(5): 1107-1122.
- 5) Tomazatos A, Possel R von, Pekarek N, et al. Discovery and genetic characterization of a novel orthonairovirus in *Ixodes ricinus* ticks from Danube Delta. *Infect Genetics Evol.* 2021; **88**: 104704.
- 6) Miyamoto K, Nakao M. Frequent occurrence of human tick bites and monthly fluctuation of ixodid ticks in Hokkaido, Japan. *Med Entomol Zool.* 1991; **42**(3): 267-269.
- 7) Kato T, Furusaka A, Miyamoto M, et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J Med Virol.* 2001; **64**(3): 334-339.
- 8) Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science.* 2016; **353**(6306): 1387-1393.
- 9) Shimada S, Aoki K, Nabeshima T, et al. Tofla virus: A newly identified Nairovirus of the Crimean-Congo hemorrhagic fever group isolated from ticks in Japan. *Sci Rep.* 2016; **6**(1): 20213.
- 10) Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, et al. Animal Models of Emerging Tick-Borne Phleboviruses: Determining Target Cells in a Lethal Model of SFTSV Infection. *Front Microbiol.* 2017; **8**: 104.
- 11) Zivcec M, Safronetz D, Scott D, et al. Lethal Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection in Interferon α/β Receptor Knockout Mice Is Associated With High Viral Loads, Proinflammatory Responses, and Coagulopathy. *J Infect Dis.* 2013; **207**(12): 1909-1921.
- 12) Zust R, Toh Y-X, Valdes I, et al. Type I Interferon Signals in Macrophages and Dendritic Cells Control Dengue Vi-

- rus Infection: Implications for a New Mouse Model To Test Dengue Vaccines. *J Virol.* 2014; **88**(13): 7276-7285.
- 13) Rieger T, Merkler D, Günther S. Infection of Type I Interferon Receptor-Deficient Mice with Various Old World Arenaviruses: A Model for Studying Virulence and Host Species Barriers. *Plos One.* 2013; **8**(8): e72290.
 - 14) Takano A, Toyomane K, Konnai S, et al. Tick Surveillance for Relapsing Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *Plos One.* 2014; **9**(8): e104532.
 - 15) エゾ熱調査研究委員会. エゾ熱の研究. 日本医事新報別冊. 1955; 第1611・1612号:
 - 16) Yu X-J, Liang M-F, Zhang S-Y, et al. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *New Engl J Med.* 2011; **364**(16): 1523-1532.
 - 17) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis.* 2014; **209**(6): 816-827.
 - 18) Kim K-H, Yi J, Kim G, et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2013; **19**(11): 1892-1894.
 - 19) Lin T-L, Ou S-C, Maeda K, et al. The first discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Taiwan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; **9**(1): 148-151.
 - 20) Tran XC, Yun Y, An LV, et al. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2019; **25**(5): 1029-1031.
 - 21) Win AM, Nguyen YTH, Kim Y, et al. Genotypic heterogeneity of *Orientia tsutsugamushi* in scrub typhus patients and coinfection with thrombocytopenia syndrome virus, Myanmar. *Emerg Infect Dis.* 2020; **26**(8): 1878-1881.
 - 22) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, et al. A New Phlebotomus Associated with Severe Febrile Illness in Missouri. *New Engl J Med.* 2012; **367**(9): 834-841.
 - 23) Li C-X, Shi M, Tian J-H, et al. Unprecedented genomic diversity of RNA viruses in arthropods reveals the ancestry of negative-sense RNA viruses. *Elife.* 2015; **4**: 8783.
 - 24) Dong Z, Yang M, Wang Z, et al. Human Tacheng Tick Virus 2 Infection, China, 2019. *Emerg Infect Dis.* 2021; **27**(2): 594-598.
 - 25) Liu X, Zhang X, Wang Z, et al. A Tentative Tamdy Orthonairovirus Related to Febrile Illness in Northwestern China. *Clin Infect Dis.* 2019; **70**(10): 2155-2160.
 - 26) Zhang Y, Jiang L, Yang Y, et al. A tick bite patient with fever and meningitis co-infected with *Rickettsia raoultii* and Tacheng tick virus 1: a case report. *Bmc Infect Dis.* 2021; **21**(1): 1187.
 - 27) Ma J, Lv X-L, Zhang X, et al. Identification of a new orthonairovirus associated with human febrile illness in China. *Nat Med.* 2021; **27**(3): 434-439.
 - 28) Moming A, Shen S, Fang Y, et al. Evidence of Human Exposure to Tamdy Virus, Northwest China. *Emerg Infect Dis.* 2021; **27**(12): 3166-3170.
 - 29) Meng F, Ding M, Tan Z, et al. Virome analysis of tick-borne viruses in Heilongjiang Province, China. *Ticks Tick-borne Dis.* 2019; **10**(2): 412-420.
 - 30) Wang Y-C, Wei Z, Lv X, et al. A new nairo-like virus associated with human febrile illness in China. *Emerg Microbes Infect.* 2021; **10**(1): 1200-1208.