

3. フィロウイルス

高田 礼人

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

フィロウイルス（エボラウイルスおよびマールブルグウイルス）はヒトを含む霊長類に重篤な出血熱をひきおこす病原体として知られている。ワクチンおよび抗ウイルス薬は実用化されていない。近年、ウイルス増殖過程におけるフィロウイルス蛋白質の様々な機能およびウイルス蛋白質と宿主因子との相互作用が明らかになってきた。また、霊長類以外の動物のフィロウイルス感染およびヨーロッパにおける新種のフィロウイルス発見などの報告により、フィロウイルスの宿主域・生態に関する研究も新たな展開をみせている。本稿では、フィロウイルスに関する基礎的な知見と最近の話題を紹介する。

はじめに

フィロウイルス科に属するエボラウイルスおよびマールブルグウイルスはヒトまたはサルに急性で致死率の高い感染症（出血熱）を惹き起こす病原体として知られている。病原性が高いこと、そして効果的な予防・治療法が実用化されていないことから、エボラウイルスおよびマールブルグウイルスは biosafety level 4 (BSL-4) 施設で取り扱わなければならない病原体である。現在のところ、マールブルグウイルスは一属一種のみが知られているのに対し、エボラウイルス属は系統学的に5種 (Zaire, Sudan, Tai Forest, Bundibugyo および Reston) に分けられている (図1)。フィロウイルスによる感染症（エボラおよびマールブルグ出血熱）は主に中央アフリカで散発的な流行を繰り返しているが、近年それらの発生頻度が高くなっている (表1)。また、2008年に、ウガンダでコウモリと接触したオランダ人観光客が、自国に帰国後にマールブルグ出血熱を発症する事例が起きた。アメリカでも同様の事例が確認され、輸入感染症病原体としても、これらのウイルスの危険性が先進各

国で再認識されている。

1. フィロウイルスの病態

フィロウイルスの体内への侵入経路は主に粘膜や傷口である。粘液や血液を介して体内に侵入したフィロウイルスの最初の標的細胞は、マクロファージ、単球および樹状細胞等の抗原提示細胞と考えられている¹⁾。フィロウイルスの感染により、これらの細胞が機能障害あるいは異常反応を起こすことがフィロウイルスの病原性に深く関与している^{1,2,3)}。最終的に感染後期には、ウイルスが全身臓器の血管内皮細胞や実質細胞に感染し、それらの機能を破壊すると同時に、血液凝固障害および血管内皮細胞機能障害を契機とした多臓器不全に陥っていると考えられる。

エボラウイルスを実験的に接種したサルでは、感染したマクロファージが血液凝固系活性化の引き金である tissue factor を過剰に発現する^{1,4)}。tissue factor が過剰に産生されることによって、様々な臓器において末梢血管内での血液凝固反応が起こるので、血液中に循環する血液凝固因子が不足する。その結果、播種性血管内凝固症候群 (DIC) となり、出血傾向に陥る。また、感染したマクロファージから過剰分泌される tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β あるいは IL-6 等のサイトカインは非感染マクロファージあるいは血管内皮細胞における tissue factor の発現量をさらに増加させる。同時に、TNF- α は血管内皮細胞の透過性を促進する⁵⁾。ウイルスが直接感染した血管内皮細胞の障害によって、血液凝固・線溶系の破綻を引き起こす可能性もある。フィロウイルス感染において、以上のような血液凝固制御系の異常および血管内皮

連絡先

〒001-0020

北海道札幌市北区北20条西10丁目

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

TEL: 011-706-9502

FAX: 011-706-7310

E-mail: atakada@czc.hokudai.ac.jp

表1 フィロウイルスによる感染症の発生

属	種	発生年	発生国	感染患者数 (死亡者数)
マールブルグウイルス属	<i>Marburg marburgvirus</i>	1967	ドイツ、ユーゴスラビア	31 (7)
		1975	南アフリカ	3 (1) ^{a)}
		1980	ケニア	2 (1)
		1987	ケニア	1 (1)
		1998-2000	コンゴ民主共和国 (旧ザイール)	154 (128)
		2004-2005	アンゴラ	252 (227)
		2007	ウガンダ	2 (2)
		2008	アメリカ	1 (0) ^{b)}
		2008	オランダ	1 (1) ^{b)}
		2012	ウガンダ	12 (8)
エボラウイルス属	<i>Zaire ebolavirus</i>	1976	コンゴ民主共和国	318 (280)
		1977	コンゴ民主共和国	1 (1)
		1994	ガボン	52 (31)
		1995	コンゴ民主共和国	315 (250)
		1996	ガボン	37 (21)
		1996-1997	ガボン	60 (45)
		1996	南アフリカ	2 (1) ^{c)}
		2001-2002	ガボン、コンゴ共和国	122 (96)
		2002-2003	コンゴ共和国	178 (158)
		2005	コンゴ共和国	12 (9)
		2007	コンゴ民主共和国	264 (187)
		2008-2009	コンゴ民主共和国	32 (15)
		<i>Sudan ebolavirus</i>	1976	スーダン
	1976		イギリス	1 (0) ^{d)}
	1979		スーダン	34 (22)
	2000-2001		ウガンダ	425 (224)
	2004		スーダン	17 (7)
	2011		ウガンダ	1 (1)
	2012		ウガンダ	24 (17)
	<i>Tai Forest ebolavirus</i>	1994	コートジボワール	1 (0)
	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	2007-2008	ウガンダ	149 (37)
		2012	コンゴ民主共和国	62 (34)
	<i>Reston ebolavirus</i>	1989	アメリカ	0 (0) ^{e)}
		1990	アメリカ	4 (0) ^{f)}
		1989-1990	フィリピン	3 (0) ^{f)}
		1992	イタリア	0 (0) ^{e)}
		1996	アメリカ、フィリピン	0 (0) ^{e)}
2008		フィリピン	6 (0) ^{g)}	

a) ジンバブエから南アフリカに到着後発症。看護師にも感染。

b) ウガンダの Queen Elizabeth Park の洞窟で感染し、帰国後発症したとみられる。アメリカの症例は、発症時には原因不明であったが、回復後にマールブルグウイルスによる感染が確認されたもの。

c) ガボンで感染患者の治療を行った医療関係者が南アフリカで発症。看護師にも感染。

d) 研究室で針刺し事故で感染。

e) 発症したのはサルのみ。

f) 発症したのはサルのみ。感染したサルを取り扱った関係者（無症状）に血中抗体の上昇が認められた。

g) 豚生殖器・呼吸器症候群のブタから分離されたが、レストンエボラウイルスの感染と疾病との因果関係は不明。感染したブタと接触した関係者（無症状）にウイルスに対する抗体が検出された。

細胞機能障害が「出血熱」という特徴的な症状を引き起こすのである。

2. フィロウイルスの構造とウイルス蛋白質の機能

フィロウイルスは、直径がほぼ一定（約 80nm）のフィラメント状粒子である（図 2a）。長さはさまざまで、環状、分枝状、U 型、6 字型等様々な形をしている。ウイルス粒

子はエンベロープをもち、粒子内には少なくとも 7 つの構造蛋白質が存在する（図 2b）。ウイルスゲノムはマイナス鎖の非分節 RNA である（図 2c）。エボラウイルスの糖蛋白質遺伝子は RNA editing により、レセプターへの結合と宿主細胞膜との膜融合を担う表面糖蛋白質 GP⁶⁾ と分泌型の sGP をコードする^{7,8,9)}。sGP の機能は不明であるが、少なくとも、GP に対する中和抗体を引きつける囷として

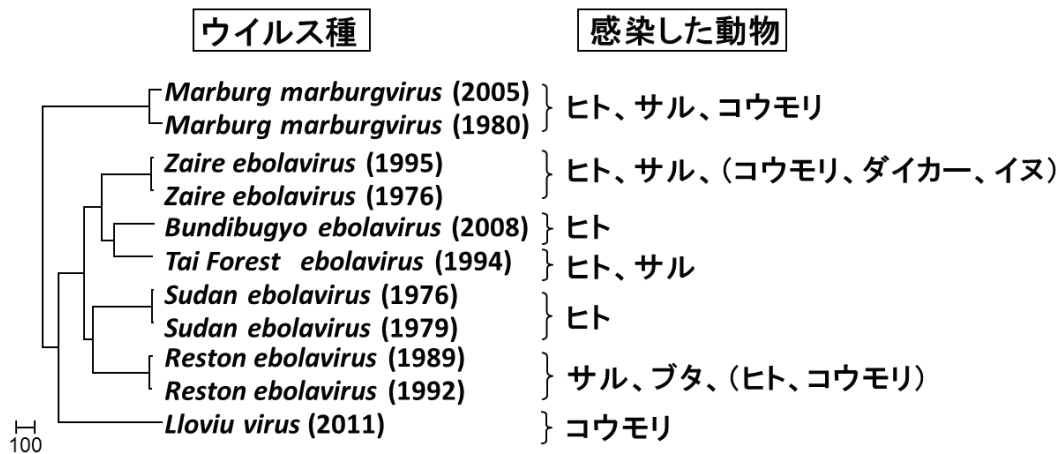


図1 フィロウイルスの分類と宿主域

代表的な株の表面糖蛋白質の塩基配列をもとに作成した系統樹(左)と感染が確認あるいは疑われた動物(右)を示す。ウイルス名の横の括弧は分離された年(表1参照)を示す。括弧内に示した動物からは、感染性ウイルスが分離されていないが、ウイルス遺伝子あるいは特異抗体が検出された。スケールバーは異なる塩基数を示す。

作用する可能性が示唆されている¹⁰⁾。マールブルグウイルスゲノムからのsGPの発現は報告されていない。NP、VP35、VP30およびL蛋白質はウイルスRNAと複合体を形成しており、ウイルスゲノムの転写および複製に関与する¹¹⁾。VP40はマトリックス蛋白質としてウイルス粒子形成を担う^{12,13)}。VP24とVP35はNPと共にヌクレオカプシドの形成に関与していると考えられている¹⁴⁾。エボラウイルスのVP24およびVP35、マールブルグウイルスのVP40には、インターフェロン(IFN)応答阻害作用がある^{15,16,17)}。フィロウイルスはGPを介して細胞表面レセプターに結合した後、主にマクロピノサイトーシスによって細胞内に取り込まれると考えられている^{18,19)}。ウイルスエンベロープと宿主細胞膜の融合後、ウイルスゲノムが細胞内へ放出される。細胞質でウイルスRNAが転写および複製され、ウイルスゲノムRNAとウイルス蛋白質が合成される。合成されたウイルスRNAゲノムおよび蛋白質は新しいウイルス粒子に取り込まれるために細胞膜付近へ運ばれる。子孫ウイルスはGPを含む宿主細胞膜をウイルスエンベロープとして被って細胞表面から放出される。

3. フィロウイルスの宿主細胞への吸着および侵入

これまでに提唱されているフィロウイルスの細胞への吸着・侵入メカニズムを図3に示す²⁰⁾。フィロウイルスのレセプター候補として最初に報告されたのは、肝臓に局在するC型レクチンであるアジアロ糖蛋白質レセプターである²¹⁾。その後、樹状細胞が発現するDC-SIGN、血管内皮細胞が発現するL-SIGNおよびマクロファージが発現するhMGL等のC型レクチンにも同様の性質があることが明らかとなった^{22,23,24,25)}。これらの分子は特定の細胞の表

面に存在し、フィロウイルスのGP上のムチン様領域等に多く存在する糖鎖に結合して、ウイルスの細胞への吸着効率を上げると考えられる。したがって、C型レクチン発現の有無は、フィロウイルスに対する細胞の感受性を左右する重要な因子である。また、C型レクチンを利用した細胞侵入効率とウイルスの病原性の間には相関が認められるため、C型レクチンを発現する細胞への親和性がフィロウイルスの病原性に関わっていると考えられる^{24,25)}。しかし、C型レクチンはGPとの結合に関与するが、その結合のみでは膜融合には至らないことが示されている^{22,26)}。一方、C型レクチンをほとんど発現していない細胞もフィロウイルスに対して感受性があることから、様々な細胞に広く発現するレセプターが存在するはずである。expression cloning法によって、Tyro3 familyに属する一連の蛋白質にフィロウイルスの細胞侵入を増強する機能があることが報告された²⁷⁾。しかし、この現象はこの宿主分子の発現によって、マクロピノサイトーシスが活性化される結果であることが示唆されている²⁸⁾。また近年、宿主細胞表面分子発現と細胞の感受性の相関をバイオインフォマティクス手法で解析することによって、T-cell Ig and mucin domain 1 (TIM-1)分子がレセプターとして同定された²⁹⁾。さらに、エンドゾーム内に存在し脂質代謝に関与する膜蛋白質であるNiemann-Pick C1分子がフィロウイルスの膜融合に重要な宿主因子であることが示唆された^{30,31)}。しかし、これらの分子が、実際のフィロウイルスが生体内で利用している主要なレセプターであるか否かは不明である。細胞侵入メカニズムの解明はフィロウイルスの組織特異性ならびに病原性の理解に必要であるとともに、抗ウイルス薬の開発のためにも重要な課題である。

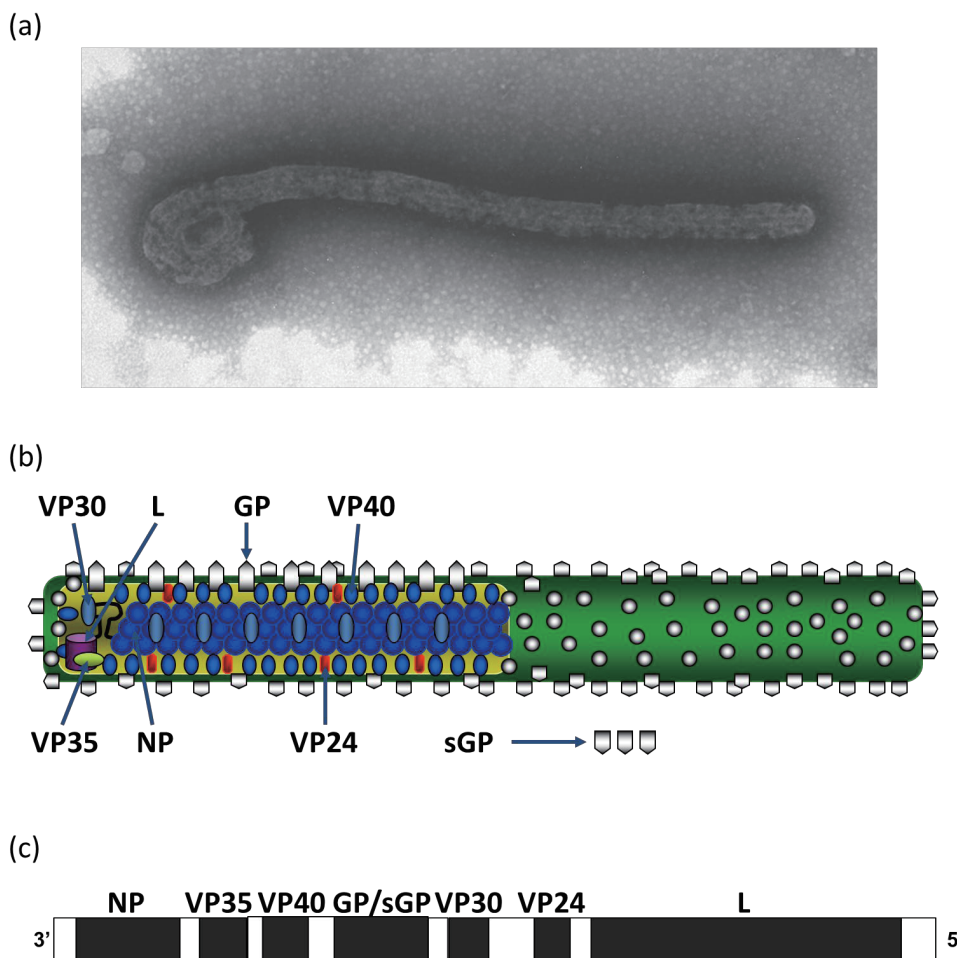


図2 フィロウィルスの構造と増殖
エボラウイルスの電子顕微鏡写真 (a). エボラウイルスの粒子構造と蛋白質 (b). エボラウイルス遺伝子の配置 (c).

4. ウイルスの細胞侵入における宿主プロテアーゼの役割

エンベロープウイルスの多くは、表面糖蛋白質が宿主の蛋白質分解酵素によって開裂活性化され膜融合活性を獲得しないかぎり、細胞に感染できない。また、例えばインフルエンザウイルスにとっては、表面糖蛋白質の開裂活性化は病原性発現に深く関わっている。フィロウィルスのGPも全身に広く存在する furin 等の蛋白質分解酵素によって開裂される³²⁾。しかし、その開裂部位に変異を導入したGPをもつウイルスも、培養細胞あるいは実験動物で増殖可能であることが示されており^{10,25,33,34)}、GPの開裂はフィロウィルスの感染性に必須ではないと考えられる。しかし、GPの開裂部位の furin 認識配列は全ての既知のフィロウィルスの中で保存されている事から、ウイルスの増殖・感染環において何らかの生物学的意義があると推測されている。

一般に、ウイルスエンベロープが宿主細胞膜と融合するためには、ウイルスの表面糖蛋白質が構造変化 (conformational change) を起こす必要がある。これまでに、構造変化の

メカニズムとして、低 pH によって引き起こされるもの (インフルエンザウイルス等) およびコレセプターとの結合によって引き起こされるもの (エイズウイルス等) が知られていた。近年、エボラウイルスの GP はエンドゾーム内でカセプシン等のプロテアーゼによって分解され、それが膜融合に必要な構造変化が起こるといふ新しいメカニズムが提唱された^{35,36)}。すなわち、宿主のプロテアーゼがエンドゾーム内で GP 分子の立体構造を分断することによってはじめて、膜融合に必要な構造変化が起こるといふものである。上述の Niemann-Pick C1 分子は、プロテアーゼによって分解された後の GP 分子に結合し、膜融合を仲介すると考えられている³⁷⁾ (図3)。また、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリンが、エンドゾーム内のカセプシンの活性を制御することによって、フィロウィルスの細胞侵入に関わっている事が示唆されている^{38,39)}。一方、これらのカセプシンへの依存性は、フィロウィルス種間で異なることも示されている^{40,41)}。今後、これらのプロテアーゼの役割が様々な感受性細胞間で比較され、ウイルスの組織特異性や病原性との関連が見出されれば興味深い。

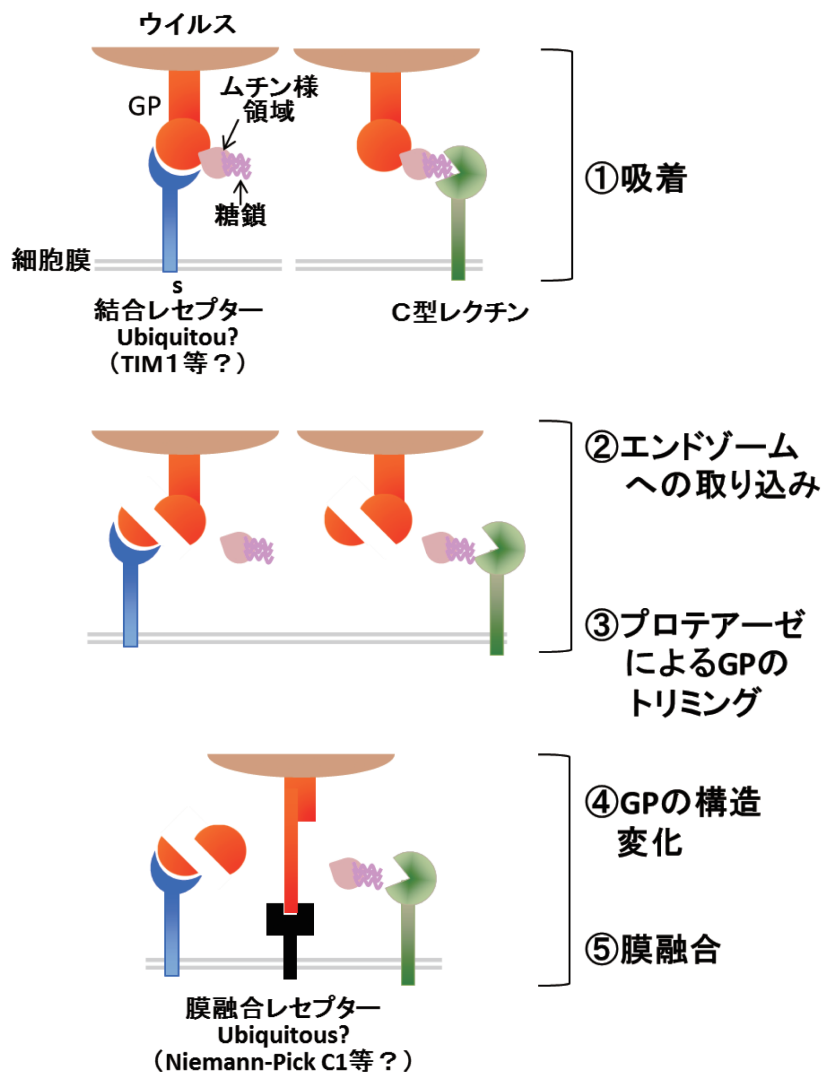


図3 フィロウイルスの細胞内侵入機構

フィロウイルスは様々な宿主細胞蛋白質を利用して細胞内に吸着・侵入する。GPのムチン様領域に多く存在する糖鎖は、C型レクチンによって認識され、ウイルスの吸着効率が上がると考えられる。GPはエンドゾーム内で、カセプシン等のプロテアーゼによる分解によってトリミングされ、膜融合レセプターへの結合に必要な領域が露出すると考えられている。

5. 粒子形成過程

出芽過程で重要な役割を演じているのはマトリックス蛋白質VP40である。多くのエンベロープウイルスにとって、マトリックス蛋白質はウイルスの構造の保持および出芽に必須である。フィロウイルスに特徴的なフィラメント状の形態は、このVP40によって決定されている^{12,13}。すなわち、VP40を単独で培養細胞に発現させると、実際のウイルス同様のフィラメント状粒子が形成され、細胞外へ放出される。GPを同時に発現させると粒子形成（放出）効率が上がることが知られており、これは宿主細胞が発現するテザリンによる出芽抑制作用を阻害するためと考えられている^{42,43,44}。

VP40のアミノ末端付近には、Lドメインと呼ばれるアミノ酸配列がある。この配列は多くのウイルスのマトリックス蛋白質に共通して存在している。VP40はLドメインを介してユビキチンリガーゼ Nedd4 および E2 ユビキチン結合酵素類似構造を持つ tsg101 と相互作用することが示されている^{45,46,47}。これらの蛋白質は細胞内の膜輸送系、特に endosomal sorting complex required for transport (ESCRT) に関わっているため、ウイルスの出芽に関与する宿主因子であると考えられている。しかし、エボラウイルスVP40のLドメインに変異を導入したウイルスも、培養細胞で増殖可能であるため⁴⁸、これらの宿主蛋白質との相互作用は、出芽効率を高める作用はあるが、フィロウイルスの増殖にとって本質的なものではないか、あるいは他にも多

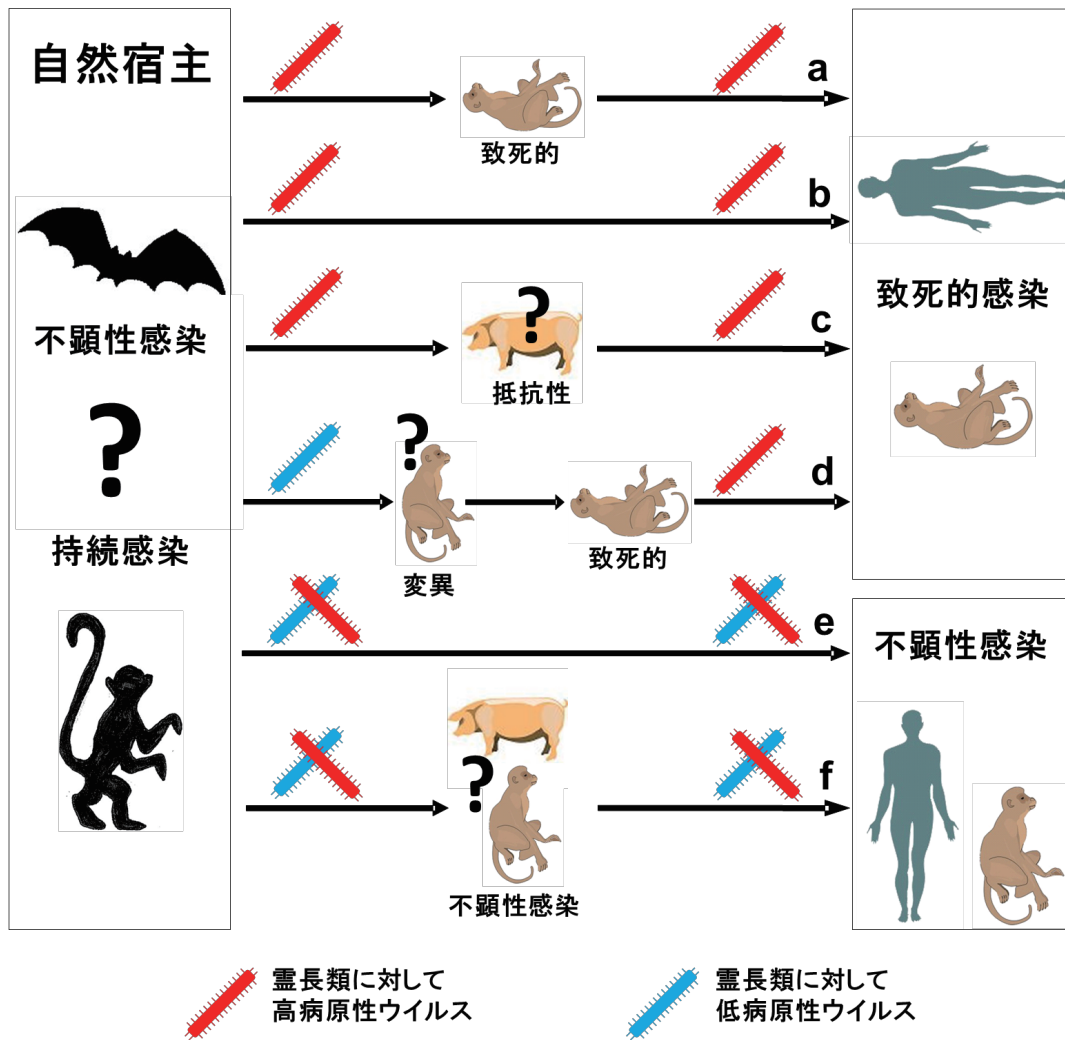


図4 推定されるフィロウィルスの伝播経路

フィロウィルスに感染したサル(a)あるいはコウモリ(b)からの伝播が報告されている。仮説としては、霊長類に対して病原性が高いウイルスが抵抗性動物の不顕性感染を介して感受性霊長類に伝播する(c)、霊長類に対して病原性が低いウイルスが自然宿主に維持されており、病原性を獲得した変異ウイルスが病気を引き起こす(d)、などが挙げられる。また、霊長類の不顕性感染が頻繁に起きている可能性もある(eおよびf)。

数の宿主蛋白質と相互作用して出芽していると考えられる。例えば、小胞体からゴルジ体を経由した蛋白質の分泌に関わっている coat protein complex I および II 輸送系を担う宿主蛋白質がフィロウィルス VP40 の細胞内輸送に関与していることが示唆されている^{49,50}。ウィルス出芽過程におけるこれらのメカニズムも、新規抗ウィルス薬のターゲットとして注目されている⁵¹。

6. 宿主免疫応答回避のメカニズム

他の多くのウィルス同様に、フィロウィルスを感染させた培養細胞において、IFN 応答阻害が起こる。エボラウィルスでは、これに関与しているのは VP35 および VP24 である。VP35 は、interferon regulatory factor 3 (IRF3) を介した IFN の誘導を阻害することが知られている^{15,52}。また、

VP24 は、蛋白質を細胞核の中に運び込む役割を担う輸送蛋白質である karyopherin alpha1 と相互作用し、リン酸化された signal transducers and activators of transcription (STAT1) の核移行を阻害すると考えられている¹⁶。また、VP24 が直接 STAT1 に結合する可能性も近年示されている⁵³。一方、マールブルグウィルスでは、エボラウィルスのものとは異なったメカニズムで、VP40 がインターフェロン応答を阻害することが報告されている¹⁷。しかし、エボラウィルスの感染で死亡した患者でも、血中に高レベルの IFN 産生が誘導されていることから⁵⁴、培養細胞で認められる IFN 応答阻害活性がフィロウィルスの強い病原性に関与しているかどうかは定かではない。

エボラウィルスの GP を培養細胞に発現させることによって、インテグリンや MHC class I 等の細胞接着分子の

機能が抑制されることが示唆されていたが^{38,55)}、近年これは、GP分子上のムチン様領域等の糖鎖を多く含む構造が宿主細胞分子に細胞表面で覆い被さり、リガンドとの相互作用を阻害する現象（立体的遮蔽効果）によることが明らかになった⁵⁶⁾。これらの接着分子は、ウイルスに感染した細胞が直接あるいは間接的に免疫担当細胞と相互作用し免疫応答を活性化するために必要である。したがって、これらの宿主細胞接着分子の機能阻害も宿主の免疫反応の抑制に関わっていると推測される。

さらに、エボラウイルスに感染した個体では、リンパ球がアポトーシス (bystander apoptosis) を起こし、その数が著しく減少する^{57,58)}。リンパ球そのものはエボラウイルスにほとんど感受性がないので、リンパ球への直接の感染が原因ではない。エボラウイルスに暴露されたマクロファージから分泌される tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)、あるいは GP 分子上の immunosuppressive peptide の関与が示唆されているが⁵⁹⁾、詳細なメカニズムは明らかではない。

7. 動物モデル

フィロウイルスによる出血熱のモデル動物として、アカゲザルあるいはカニクイザル等の霊長類が用いられてきた。これらの動物は、ヒトから分離されたフィロウイルスに対して高い感受性を示し、実験的に感染させるとヒトの出血熱と同様の病態を示す。一方、霊長類以外では、モルモットあるいはマウスといった齧歯類感染モデルが用いられている。しかし、ヒトから分離されたウイルスを直接モルモットやマウスに感染させても、体内で増殖するものの発症には至らない。ウイルスをこれらの動物で継代し馴化させ、ウイルス遺伝子に数箇所の変異が蓄積しなければ、齧歯類に致死感染を引き起こすようにならない^{60,61,62,63)}。さらに、マウスおよびモルモットモデルでは、ウイルスは致死感染を起こすが、血液凝固障害が霊長類における病態と異なっており、ワクチンや治療薬の試験に適しているとは言えない側面がある。しかし、マウスに馴化したウイルスをハムスターに感染させると、霊長類のエボラ出血熱と類似した病態を引き起こすことが確認されている⁶⁴⁾。一方、重要なことは、ヒトから分離されたウイルスが、これらのげっ歯類動物に馴化させる前でも、病気を起こすことなく体内である程度増殖でき、たった数個の遺伝子変異だけでこれらの動物に対する病原性を獲得することである。致死感染と不顕性感染の違いはごく限られたアミノ酸変異で決定され、それはフィロウイルスの増殖力と宿主の免疫反応の微妙なバランスによって制御されていると考えられる。

8. 予防・治療法の開発

現在、有望なワクチン候補として期待されているものに、エボラウイルス NP あるいは GP 遺伝子を導入した遺伝子

組換え adenovirus および vesicular stomatitis virus ワクチンが挙げられる^{65,66)}。しかし、疫学的な発生子予測が難しいため、ワクチン接種対象者が限られる。したがって、フィロウイルス感染症の対策としては治療法の開発が重要となるが、霊長類モデルの感染実験で十分な治療効果が認められる薬剤は今のところ見つからない。ある程度の効果は、血液凝固系の破綻を制御する薬物である nematode anticoagulant protein c2 および敗血症の治療薬として欧米を始め多くの国で認可されている活性型プロテイン C で認められている^{67,68,69)}。また、L、VP24 および VP35 の発現を抑制する small interfering RNA の投与にも効果があることが実験的に示されている⁷⁰⁾。一方近年、中和抗体による受動免疫の感染防御効果が霊長類のフィロウイルス感染モデルで相次いで証明された^{71,72,73,74)}。また、マールブルグウイルスの GP に対する抗体の中には、通常の中和活性は持たないが、細胞の外側からウイルスの出芽を抑えるものが存在することが明らかとなり⁷⁵⁾、抗体によるウイルス増殖阻害活性の新しい可能性が示された。今後は、抗体療法を中心に、数種類の方法を組み合わせる用いる治療法の検討が期待される。

9. フィロウイルスの自然宿主と宿主域

アフリカにおける過去のマールブルグ出血熱流行時の疫学情報から、コウモリあるいは小型齧歯類がフィロウイルスの自然宿主として疑われていた。実際に、ウガンダでのマールブルグ出血熱流行時（2007年）に感染者が作業していた鉱山の洞窟に住む食果コウモリから、複数のマールブルグウイルスが分離された^{76,77)}。一方、感染性のエボラウイルスがコウモリから実際に分離されたことはないが、ガボンおよびコンゴ共和国でヒトおよび大型野生霊長類の間でエボラ出血熱の大規模な流行（2001-2003年）が起きた際に、その周辺で捕獲された食果コウモリから Zaire エボラウイルス遺伝子の一部およびエボラウイルス特異抗体が検出されたことから⁷⁸⁾、食果コウモリがエボラウイルスの自然宿主として有力視されている。Zaire エボラウイルス特異抗体は、その後も複数の調査で食果コウモリから検出されているが^{79,80)}、ウイルス遺伝子が検出された報告は上述の一例のみである。また、最近 Reston エボラウイルスに対する抗体がフィリピンおよび中国のコウモリから検出された^{81,82)}。これらの事実から、コウモリがエボラウイルス感染に感受性であることは間違いないと思われる。しかし、コウモリが自然宿主あるいはレゼルポアであることを証明するには、長期的・持続的に感染性のあるウイルスが個体あるいは個体群から分離され、他の動物への感染源になっていることを、疫学的に検証する必要がある。

四足動物もフィロウイルスに自然感染する事も報告されている（**図 1**）。2008-2009年にフィリピンで、豚繁殖・呼吸障害症候群のブタから Reston エボラウイルスが偶然分

離された⁸³⁾。さらに近年、中国でも、同症候群のブタから Reston エボラウイルス遺伝子が検出された⁸⁴⁾。一方、2001-2003年のエボラ出血熱の流行（ガボンおよびコンゴ民主共和国）の際には、ゴリラやチンパンジー等の大型野生霊長類だけでなく、ウシ科ダイカー亜科に属する動物の感染も PCR による遺伝子検出で確認されている⁸⁵⁾。さらに、この流行地域の村に住むイヌの約 25% がエボラウイルスに対する抗体を保有していたという報告がある⁸⁶⁾。これらのイヌに症状は認められなかったため、不顕性感染であったと推測されている。

10. フィロウイルスの分布

エボラおよびマールブルグ出血熱の発生は主に中央アフリカに集中しているが、上に述べたように、フィリピンおよび中国で Reston エボラウイルスの存在が確認されている。しかし、Reston エボラウイルスのヒトあるいは家畜に対する病原性は明らかでない（これまでの報告では、ヒトおよびブタに感染しても不顕性感染であることが示唆されている）^{87,88)}。一方、アフリカ、フィリピンおよび中国以外にも、フィロウイルスの存在が近年示唆されている。例えば、2002年、フランス、スペインおよびポルトガルの洞窟で、ヒナコウモリ科に属するコウモリの大量死が起きた。死んだコウモリからフィロウイルス科に属すると予想されるウイルスの遺伝子が検出された⁸⁹⁾（既知のマールブルグウイルスやエボラウイルス属には分類されない新種のフィロウイルス、Cuevavirus 属 Lloviu cuevavirus 種として ICTV Taxonomy 委員会で審議中）。しかし、このウイルスがヒトを含む霊長類に病原性を示すか否かは不明である。さらに、インドネシア、カリマンタン島に生息するボルネオオラウータンの血清中にフィロウイルスに対する特異 IgG 抗体が検出された⁹⁰⁾。検出された殆どの特異抗体は、アジアで確認されている唯一のフィロウイルスである Reston エボラウイルスに対してではなく、現在までにアフリカでしか見つかっていないエボラウイルスに対して特異性を示した。これらの報告は、アジア・ヨーロッパを含め広範囲に、未知のものも含めて複数種のフィロウイルスが分布していることを示唆している。

11. フィロウイルスの生態とヒトへの伝播経路

これまでの殆どのアウトブレイクでは、最初の感染者への直接の感染源は不明である。しかし幾つかの事例では、フィロウイルスに感染したサルが感染源となっていた⁹¹⁾（図 4a）。また、コウモリから伝播したケースもある^{76,77)}（図 4b）。その他、仮説としては、霊長類に対して病原性が高いウイルスが自然宿主に維持されており、抵抗性動物の不顕性感染を介して感受性霊長類に伝播する（図 4c）、あるいは自然宿主（特定の種のコウモリあるいは霊長類？）に維持されているのは霊長類に対して病原性が低いウイルス

であり、まず霊長類に不顕性感染し、病原性を獲得した変異ウイルスが病気を引き起こす（図 4d）、などが考えられる。また、フィロウイルスが自然宿主から直接あるいは間接的に霊長類に伝播し、頻繁に不顕性感染を引き起こしている可能性もある^{92,93)}（図 4e および f）。いずれにせよ、フィロウイルスの生態の全体像解明のためには、フィロウイルスによる出血熱の発生地域以外も含めて広範な調査を実施する必要がある。

おわりに

フィロウイルスの研究には BSL-4 施設が必要であるが、日本には稼動している BSL-4 施設が存在しない。中国およびインドにも BSL-4 施設が設置され、本格稼働に向けた準備が進んでいる一方で、先進国の中で BSL-4 施設が使えないのは日本だけである。したがって我が国には、感染症法上の一種病原体に関して、病原性ならびに感染宿主応答の詳細な解析、効果的なワクチンおよび治療法の開発ならびに感染性ウイルスの分離・性状解析等の疫学研究が出来ないというハンディキャップがある。また、輸入感染症病原体あるいはバイオテロに用いられる可能性のある病原体として一種病原体の危険性が国際的に認識されており、我が国がアジアの先進国として感染症対策における役割を果たすためにも BSL-4 施設は必須である。

参考文献

- 1) Geisbert TW, Hensley LE. Ebola virus: new insights into disease aetiopathology and possible therapeutic interventions. *Expert Rev Mol Med* 6:1-24, 2004.
- 2) Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends Microbiol* 9:506-511, 2001.
- 3) Hoenen T, Groseth A, Falzarano D, Feldmann H. Ebola virus: unravelling pathogenesis to combat a deadly disease. *Trends Mol Med* 12:206-215, 2006.
- 4) Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 188:1618-1629, 2003.
- 5) Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. *J Virol* 70:2208-2214, 1996.
- 6) Takada A, Robison C, Goto H, Sanchez A, Murti KG, Whitt MA, Kawaoka Y. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14764-14769, 1997.
- 7) Volchkov VE, Becker S, Volchkova VA, Ternovoj VA, Kotov AN, Netesov SV, Klenk HD. GP mRNA of Ebola virus is edited by the Ebola virus polymerase and by T7 and vaccinia virus polymerases. *Virology* 214:421-430, 1995.
- 8) Sanchez A, Trappier SG, Mahy BW, Peters CJ, Nichol

- ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3602-3607, 1996.
- 9) Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, Hu X, Carpenter MS, Schnittler HJ, Feldmann H. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol* 85:5406-5414, 2011.
 - 10) Ito H, Watanabe S, Takada A, Kawaoka Y. Ebola virus glycoprotein: proteolytic processing, acylation, cell tropism, and detection of neutralizing antibodies. *J Virol* 75:1576-1580, 2001.
 - 11) Mühlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk HD, Becker S. Comparison of the transcription and replication strategies of marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol* 73:2333-2342, 1999.
 - 12) Timmins J, Scianimanico S, Schoehn G, Weissenhorn W. Vesicular release of ebola virus matrix protein VP40. *Virology* 283:1-6, 2001.
 - 13) Noda T, Sagara H, Suzuki E, Takada A, Kida H, Kawaoka Y. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J Virol* 76(10):4855-4865, 2002.
 - 14) Bharat TA, Noda T, Riches JD, Kraehling V, Kolesnikova L, Becker S, Kawaoka Y, Briggs JA. Structural dissection of Ebola virus and its assembly determinants using cryo-electron tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:4275-4280, 2012.
 - 15) Basler CF, Wang X, Mühlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, Garcia-Sastre A, Palese P. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:12289-12294, 2000.
 - 16) Reid SP, Leung LW, Hartman AL, Martinez O, Shaw ML, Carbonnelle C, Volchkov VE, Nichol ST, Basler CF. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation. *J Virol* 80:5156-5167, 2006.
 - 17) Valmas C, Grosch MN, Schumann M, Olejnik J, Martinez O, Best SM, Krähling V, Basler CF, Mühlberger E. Marburg virus evades interferon responses by a mechanism distinct from ebola virus. *PLoS Pathog* 6:e1000721, 2010.
 - 18) Nanbo A, Imai M, Watanabe S, Noda T, Takahashi K, Neumann G, Halfmann P, Kawaoka Y. Ebolavirus is internalized into host cells via macropinocytosis in a viral glycoprotein-dependent manner. *PLoS Pathog* 6:e1001121, 2010.
 - 19) Saeed MF, Kolokoltsov AA, Albrecht T, Davey RA. Cellular entry of ebola virus involves uptake by a macropinocytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. *PLoS Pathog* 6:e1001110, 2010.
 - 20) Takada A. Filovirus tropism: cellular molecules for viral entry. *Front Microbiol* 3:34, 2012.
 - 21) Becker S, Spiess M, Klenk HD. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus. *J Gen Virol* 76:393-399, 1995.
 - 22) Simmons G, Reeves JD, Grogan CC, Vandenberghe LH, Baribaud F, Whitbeck JC, Burke E, Buchmeier MJ, Soilleux EJ, Riley JL, Doms RW, Bates P, Pöhlmann S. DC-SIGN and DC-SIGNR bind ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. *Virology* 305:115-123, 2003.
 - 23) Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Möller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, Geier M, Eisemann J, Turza N, Saunier B, Steinkasserer A, Becker S, Bates P, Hofmann H, Pöhlmann S. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 78:12090-12095, 2004.
 - 24) Takada A, Fujioka K, Tsuiji M, Morikawa A, Higashi N, Ebihara H, Kobasa D, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y. Human macrophage C-type lectin specific for galactose and N-acetylgalactosamine promotes filovirus entry. *J Virol* 78:2943-2947, 2004.
 - 25) Matsuno K, Kishida N, Usami K, Igarashi M, Yoshida R, Nakayama E, Shimojima M, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y, Takada A. Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains. *J Virol* 84:5140-5147, 2010.
 - 26) Matsuno K, Nakayama E, Noyori O, Marzi A, Ebihara H, Irimura T, Feldmann H, Takada A. C-type lectins do not act as functional receptors for filovirus entry into cells. *Biochem Biophys Res Commun* 403:144-148, 2010.
 - 27) Shimojima M, Takada A, Ebihara H, Neumann G, Fujioka K, Irimura T, Jones S, Feldmann H, Kawaoka Y. Tyro3 family-mediated cell entry of Ebola and Marburg viruses. *J Virol* 80:10109-10116, 2006.
 - 28) Hunt CL, Kolokoltsov AA, Davey RA, Maury W. The Tyro3 receptor kinase Axl enhances macropinocytosis of Zaire ebolavirus. *J Virol* 85:334-347, 2011.
 - 29) Kondratowicz AS, Lennemann NJ, Sinn PL, Davey RA, Hunt CL, Moller-Tank S, Meyerholz DK, Rennert P, Mullins RF, Brindley M, Sandersfeld LM, Quinn K, Weller M, McCray PB Jr, Chiorini J, Maury W. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:8426-8431, 2011.
 - 30) Carette JE, Raaben M, Wong AC, Herbert AS, Obernosterer G, Mulherkar N, Kuehne AI, Kranzusch PJ, Griffin AM, Ruthel G, Dal Cin P, Dye JM, Whelan SP, Chandran K, Brummelkamp TR. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* 477:340-343, 2011.
 - 31) Côté M, Misasi J, Ren T, Bruchez A, Lee K, Filone CM, Hensley L, Li Q, Ory D, Chandran K, Cunningham J. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature* 477:344-348, 2011.
 - 32) Volchkov VE, Feldmann H, Volchkova VA, Klenk HD. Processing of the Ebola virus glycoprotein by the pro-protein convertase furin. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:5762-5767, 1998.
 - 33) Neumann G, Feldmann H, Watanabe S, Lukashevich I, Kawaoka Y. Reverse genetics demonstrates that pro-

- teolytic processing of the Ebola virus glycoprotein is not essential for replication in cell culture. *J Virol* 76(1):406-410, 2002.
- 34) Neumann G, Geisbert TW, Ebihara H, Geisbert JB, Daddario-DiCaprio KM, Feldmann H, Kawaoka Y. Proteolytic processing of the Ebola virus glycoprotein is not critical for Ebola virus replication in nonhuman primates. *J Virol* 81:2995-2998, 2007.
 - 35) Chandran K, Sullivan NJ, Felbor U, Whelan SP, Cunningham JM. Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science* 308:1643-1645, 2005.
 - 36) Brecher M, Schornberg KL, Delos SE, Fusco ML, Saphire EO, White JM. Cathepsin cleavage potentiates the Ebola virus glycoprotein to undergo a subsequent fusion-relevant conformational change. *J Virol* 86:364-372, 2012.
 - 37) Miller EH, Obernosterer G, Raaben M, Herbert AS, Deffieu MS, Krishnan A, Ndungo E, Sandesara RG, Carette JE, Kuehne AI, Ruthel G, Pfeffer SR, Dye JM, Whelan SP, Brummelkamp TR, Chandran K. Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular receptor. *EMBO J* 31:1947-1960, 2012.
 - 38) Takada A, Watanabe S, Ito H, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. Downregulation of beta1 integrins by Ebola virus glycoprotein: implication for virus entry. *Virology* 278:20-26, 2000.
 - 39) Schornberg KL, Shoemaker CJ, Dube D, Abshire MY, Delos SE, Bouton AH, White JM. Alpha5beta1-integrin controls ebolavirus entry by regulating endosomal cathepsins. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:8003-8008, 2009.
 - 40) Misasi J, Chandran K, Yang JY, Considine B, Filone CM, Côté M, Sullivan N, Fabozzi G, Hensley L, Cunningham J. Filoviruses require endosomal cysteine proteases for entry but exhibit distinct protease preferences. *J Virol* 86:3284-3292, 2012.
 - 41) Gnirss K, Kühl A, Karsten C, Glowacka I, Bertram S, Kaup F, Hofmann H, Pöhlmann S. Cathepsins B and L activate Ebola but not Marburg virus glycoproteins for efficient entry into cell lines and macrophages independent of TMPRSS2 expression. *Virology* 424:3-10, 2012.
 - 42) Kaletsky RL, Francica JR, Agrawal-Gamse C, Bates P. Tetherin-mediated restriction of filovirus budding is antagonized by the Ebola glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:2886-2891, 2009.
 - 43) Jouvenet N, Neil SJ, Zhadina M, Zang T, Kratovac Z, Lee Y, McNatt M, Hatzioannou T, Bieniasz PD. Broad-spectrum inhibition of retroviral and filoviral particle release by tetherin. *J Virol* 83:1837-1844, 2009.
 - 44) Sakuma T, Sakurai A, Yasuda J. Dimerization of tetherin is not essential for its antiviral activity against Lassa and Marburg viruses. *PLoS One* 4:e6934, 2009.
 - 45) Martin-Serrano J, Zang T, Bieniasz PD. HIV-1 and Ebola virus encode small peptide motifs that recruit Tsg101 to sites of particle assembly to facilitate egress. *Nat Med* 7:1313-1319, 2001.
 - 46) Yasuda J, Nakao M, Kawaoka Y, Shida H. Nedd4 regulates egress of Ebola virus-like particles from host cells. *J Virol* 77:9987-9992, 2003.
 - 47) Timmins J, Schoehn G, Ricard-Blum S, Scianimanico S, Vernet T, Ruigrok RW, Weissenhorn W. Ebola virus matrix protein VP40 interaction with human cellular factors Tsg101 and Nedd4. *J Mol Biol* 326:493-502, 2003.
 - 48) Neumann G, Ebihara H, Takada A, Noda T, Kobasa D, Jasenosky LD, Watanabe S, Kim JH, Feldmann H, Kawaoka Y. Ebola virus VP40 late domains are not essential for viral replication in cell culture. *J Virol* 79:10300-10307, 2005.
 - 49) Yamayoshi S, Noda T, Ebihara H, Goto H, Morikawa Y, Lukashevich IS, Neumann G, Feldmann H, Kawaoka Y. Ebola virus matrix protein VP40 uses the COPII transport system for its intracellular transport. *Cell Host Microbe* 3:168-177, 2008.
 - 50) Yamayoshi S, Neumann G, Kawaoka Y. Role of the GTPase Rab1b in ebolavirus particle formation. *J Virol* 84:4816-4820, 2010.
 - 51) Liu Y, Harty RN. Viral and host proteins that modulate filovirus budding. *Future Virol* 5:481-491, 2010.
 - 52) Basler CF, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, Paragas J, Mühlberger E, Bray M, Klenk HD, Palese P, Garcia-Sastre A. The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 77:7945-7956, 2003.
 - 53) Zhang AP, Bornholdt ZA, Liu T, Abelson DM, Lee DE, Li S, Woods VL Jr, Saphire EO. The ebola virus interferon antagonist VP24 directly binds STAT1 and has a novel, pyramidal fold. *PLoS Pathog* 8:e1002550, 2012.
 - 54) Villinger F, Rollin PE, Brar SS, Chikkala NF, Winter J, Sundstrom JB, Zaki SR, Swanepoel R, Ansari AA, Peters CJ. Markedly elevated levels of interferon (IFN)-gamma, IFN-alpha, interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 179 Suppl 1:S188-191, 1999.
 - 55) Simmons G, Wool-Lewis RJ, Baribaud F, Netter RC, Bates P. Ebola virus glycoproteins induce global surface protein down-modulation and loss of cell adherence. *J Virol* 76:2518-2528, 2002.
 - 56) Francica JR, Varela-Rohena A, Medvec A, Plesa G, Riley JL, Bates P. Steric shielding of surface epitopes and impaired immune recognition induced by the ebola virus glycoprotein. *PLoS Pathog* 6:e1001098, 2010.
 - 57) Geisbert TW, Hensley LE, Gibb TR, Steele KE, Jaax NK, Jahrling PB. Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab Invest* 80:171-186, 2000.
 - 58) Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P, Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Georges AJ. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 5:423-426, 1999.
 - 59) Dolnik O, Kolesnikova L, Becker S. Filoviruses: Inter-

- actions with the host cell. *Cell Mol Life Sci* 65:756-776, 2008.
- 60) Volchkov VE, Chepurinov AA, Volchkova VA, Ternovoj VA, Klenk HD. Molecular characterization of guinea pig-adapted variants of Ebola virus. *Virology* 277:147-155, 2000.
 - 61) Ebihara H, Takada A, Kobasa D, Jones S, Neumann G, Theriault S, Bray M, Feldmann H, Kawaoka Y. Molecular determinants of Ebola virus virulence in mice. *PLoS Pathog* 2:e73, 2006.
 - 62) Lofts LL, Ibrahim MS, Negley DL, Hevey MC, Schmaljohn AL. Genomic differences between guinea pig lethal and nonlethal Marburg virus variants. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S305-312, 2008.
 - 63) Lofts LL, Wells JB, Bavari S, Warfield KL. Key genomic changes necessary for an in vivo lethal mouse marburgvirus variant selection process. *J Virol* 85:3905-3917, 2011.
 - 64) Ebihara H, Zivcec M, Gardner D, Falzarano D, Lacasse R, Rosenke R, Long D, Haddock E, Fischer E, Kawaoka Y, Feldmann H. A syrian golden hamster model recapitulating Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* (in press).
 - 65) Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang ZY, Nabel GJ. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature* 408:605-609, 2000.
 - 66) Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, Klenk HD, Sullivan NJ, Volchkov VE, Fritz EA, Daddario KM, Hensley LE, Jahrling PB, Geisbert TW. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 11:786-790, 2005.
 - 67) Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Young HA, Formenty P, Fritz EA, Larsen T, Hensley LE. Marburg virus Angola infection of rhesus macaques: pathogenesis and treatment with recombinant nematode anticoagulant protein c2. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S372-381, 2007.
 - 68) Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, Young HA, Fredeking TM, Rote WE, Vlasuk GP. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet* 362:1953-1958, 2003.
 - 69) Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, Daddario-DiCaprio KM, Cassell GH, Jahrling PB, Geisbert TW. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S390-399, 2007.
 - 70) Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, Johnson JC, de Jong S, Tavakoli I, Judge A, Hensley LE, Maclachlan I. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet* 375:1896-1905, 2010.
 - 71) Dye JM, Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Muhammad MA, Zak SE, Ortiz RA, Prugar LI, Pratt WD. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:5034-5039, 2012.
 - 72) Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, Ishijima M, Suzuki Y, Higuchi M, Matsuyama Y, Igarashi M, Nakayama E, Kuroda M, Saijo M, Feldmann F, Brining D, Feldmann H, Takada A. Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. *PLoS One* 7:e36192, 2012.
 - 73) Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, Strong JE, Plummer F, Corbett CR, Alimonti JB, Koberinger GP. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 4:138ra81, 2012.
 - 74) Olinger GG Jr, Pettitt J, Kim D, Working C, Bohorov O, Bratcher B, Hiatt E, Hume SD, Johnson AK, Morton J, Pauly M, Whaley KJ, Lear CM, Biggins JE, Scully C, Hensley L, Zeitlin L. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).
 - 75) Kajihara M, Marzi A, Nakayama E, Noda T, Kuroda M, Manzoor R, Matsuno K, Feldmann H, Yoshida R, Kawaoka Y, Takada A. Inhibition of Marburg virus budding by nonneutralizing antibodies to the envelope glycoprotein. *J Virol* 86:13467-13474, 2012.
 - 76) Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A, Swanepoel R, Paddock CD, Balinandi S, Khristova ML, Formenty PB, Albarino CG, Miller DM, Reed ZD, Kayiwa JT, Mills JN, Cannon DL, Greer PW, Byaruhanga E, Farnon EC, Atimnedi P, Okware S, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Ksiazek TG, Nichol ST, Rollin PE. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog* 5:e1000536, 2009.
 - 77) Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R, Kemp A, Erickson BR, Comer JA, Campbell S, Cannon DL, Khristova ML, Atimnedi P, Paddock CD, Kent Crockett RJ, Flietstra TD, Warfield KL, Unfer R, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST, Towner JS. Seasonal Pulses of Marburg Virus Circulation in Juvenile *Rousettus aegyptiacus* Bats Coincide with Periods of Increased Risk of Human Infection. *PLoS Pathog* 8:e1002877, 2012.
 - 78) Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Dèlicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 438:575-576, 2005.
 - 79) Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez JP, Leroy E. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect Dis* 9:159, 2009.
 - 80) Pourrut X, Dèlicat A, Rollin PE, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Leroy EM. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S176-183, 2007.

- 81) Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 17:1559-1560, 2011.
- 82) Yuan J, Zhang Y, Li J, Zhang Y, Wang LF, Shi Z. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China. *Virology* 9:236, 2012.
- 83) Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST, Rollin PE, Towner JS, Shieh WJ, Batten B, Sealy TK, Carrillo C, Moran KE, Bracht AJ, Mayr GA, Sirios-Cruz M, Catbagan DP, Lautner EA, Ksiazek TG, White WR, McIntosh MT. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science* 325:204-206, 2009.
- 84) Pan Y, Zhang W, Cui L, Hua X, Wang M, Zeng Q. Reston virus in domestic pigs in China. *Arch Virol* (in press).
- 85) Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment JM, Bermejo M, Smit S, Karesh W, Swanepoel R, Zaki SR, Rollin PE. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 303:387-390, 2004.
- 86) Allela L, Boury O, Pouillot R, Délicat A, Yaba P, Kumulungui B, Rouquet P, Gonzalez JP, Leroy EM. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg Infect Dis* 11:385-390, 2005.
- 87) Marsh GA, Haining J, Robinson R, Foord A, Yamada M, Barr JA, Payne J, White J, Yu M, Bingham J, Rollin PE, Nichol ST, Wang LF, Middleton D. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis* 204 Suppl 3:S804-809, 2011.
- 88) Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis* 204 Suppl 3:S757-760, 2011.
- 89) Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog* 7:e1002304, 2011.
- 90) Nidom CA, Nakayama E, Nidom RV, Alamudi MY, Daulay S, Dharmayanti IN, Dachlan YP, Amin M, Igarashi M, Miyamoto H, Yoshida R, Takada A. Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One* 7:e40740, 2012.
- 91) Bausch DG, Sprecher AG, Jeffs B, Boumandouki P. Treatment of Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: a strategy for testing new drugs and vaccines under outbreak conditions. *Antiviral Res* 78:150-161, 2008.
- 92) Becker S, Feldmann H, Will C, Slenczka W. Evidence for occurrence of filovirus antibodies in humans and imported monkeys: do subclinical filovirus infections occur worldwide? *Med Microbiol Immunol* 181:43-55, 1992.
- 93) Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, Fisher-Hoch SP, Georges-Courbot MC, Lansoud-Soukate J, Capron M, Debré P, McCormick JB, Georges AJ. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 355:2210-2215, 2000.

Filoviruses

Ayato TAKADA

Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control

Filoviruses (Ebola and Marburg viruses) cause severe hemorrhagic fever in humans and nonhuman primates. No effective prophylaxis or treatment for filovirus diseases is yet commercially available. Recent studies have advanced our knowledge of filovirus protein functions and interaction between viral and host factors in the replication cycle. Current findings on the ecology of filoviruses (i.e., natural infection of nonprimate animals and discovery of a new member of filoviruses in Europe) have also provided new insights into the epidemiology of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. This article reviews the fundamental aspects of filovirus biology and the latest topics on filovirus research.