

2. アレナウイルスの基礎と抗ウイルス薬の現状

谷 英樹¹⁾, 浦田 秀造^{2),3)}

1) 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) ウイルス学講座

2) 長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症学分野

3) 長崎大学感染症共同研究拠点

アレナウイルスはアレナウイルス科に属するウイルスの総称で、ほぼヒトに病原性を示さないリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) から、ヒトに高い病原性を示すラッサウイルス、フニンウイルス、マチュポウイルス、チャパレウイルス、ルジョウイルス、サビアウイルス、グアナリトウイルスまで数多く存在する。上記のうち LCMV 以外は、世界保健機関 (WHO) の定めるリスクグループ4の病原体であり、これに基づき日本でも一種病原体に指定されている。日本ではこれまでにラッサ熱患者の一輸入例を除き、患者の発生は認められていないものの、2014-16年に起こった西アフリカ地域でのエボラウイルス病アウトブレイクのように、いつ我が国で輸入症例が発生しても不思議ではない状況にある。病状や重篤性を考えると、流行地域でのワクチンや治療薬の整備は喫緊の課題であり、流行地域以外の国においてもこれらを整備しておくことは重要である。しかしながら、高病原性アレナウイルス感染症に対する基礎研究や治療薬の開発は、病原体の性質上、高度安全研究施設での取り扱いが必須となり、なかなか進んでいない。本稿では、最近のアレナウイルス全般の基礎研究と抗ウイルス薬の開発状況について概説する。

はじめに

アレナウイルス科マーマアレナウイルス属は、現在、系統学的、血清学的、地理的な分布の違いに基づき、アフリカ大陸を起源とする旧世界 (OW; Old World) アレナウイルスと主に南アメリカ大陸を起源とする新世界 (NW; New World) アレナウイルスに分類され、約35種類のウイルスが同定されている¹⁾。その中で最も感染者が多く見られるラッサ熱は、ラッサウイルスが原因となる出血熱性疾患で、西アフリカの流行地域では年間30万人が感染し、5千人から1万人が死亡していると推定されている²⁾。我が国では現在まで、1987年にシエラレオネからの帰国者がラッサ熱を発症した事例が一件だけ報告されているに

とどまっているが³⁾、ヨーロッパ諸国や米国では輸入感染例が散発的に見受けられている⁴⁻⁶⁾。

リスクグループ4に分類されるアレナウイルスは、同様にリスクグループ4に分類されるエボラウイルスやマールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同様にバイオセーフティレベル (BSL)4 高度安全実験施設での取り扱いが必要とされる。我が国には、国立感染症研究所村山庁舎にBSL4対応の高度安全実験施設が設置されているものの、長らくBSL4としての稼働が認可されてこなかった。しかしながら、近年、先進国では次々とBSL4高度安全実験施設が建設され、検査や研究に使用されていることや、2014年からの西アフリカでのエボラウイルス病アウトブレイクの危機感も後押しして、2015年8月、使用に関しては限定的ではあるものの、国からBSL4施設としての稼働が認可された。また現在、長崎大学では新たにBSL4高度安全実験施設の設置に向けて積極的な準備が行われており、教育・研究施設として近々稼働することが期待される。アレナウイルス感染症をはじめとするリスクグループ4に分類されるウイルスによる感染症に関しては、我が国ではまだ使用できる施設や設備の整備が十分でない状況で、実験室診断に関しては、輸入例に対応するため国

連絡先

〒930-0194

富山県富山市杉谷2630

富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) ウイルス学講座

TEL: 076-434-7256

FAX: 076-434-5020

E-mail: htani@med.u-toyama.ac.jp

立感染症研究所において整備されているが⁷⁻⁹⁾、ウイルスそのものを扱った基礎研究やワクチン・治療薬の開発はまだまだ遅れているのが現状である。

本稿では、こうした状況の中で行なわれている国内外のアレナウイルスに関する基礎研究の最近の知見や抗ウイルス薬の開発状況について、ウイルス学的な観点から概説したい。

アレナウイルス感染症

アレナウイルス科マーマアレナウイルス属には約35種類のウイルスが分類されており、これまでに9種類がヒトに疾患を引き起こすことが知られている^{1, 10)}。抗原性や発生地域の違いから大きく旧世界 (OW) と新世界 (NW) アレナウイルスに細分化され、OW アレナウイルスでは主にラッサウイルスとリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) が知られている。長らくアレナウイルス属とされていたが、近年、哺乳類を宿主とするアレナウイルス属を Mammalian の接頭語と Arenavirus を繋いで Genus *Mammarenavirus* と表記されるようになってきている¹¹⁾。まだ、我が国ではこの表記が浸透しておらず、日本語表記も定着していないため、本稿では暫定的にマーマアレナウイルス属と表記する。ラッサウイルスはラッサ熱の原因ウイルスとして、西アフリカ地域を中心に年間30万人が感染し、5千人から1万人程度が死亡していると考えられている²⁾。感染後、7-18日の潜伏期間を経て発症し、発熱、全身倦怠感に引き続き、咳、頭痛、咽頭痛、嘔吐、下痢などの症状が現れる。重症化すると、点状出血や顔面の腫脹(浮腫)、粘膜出血、脳症、昏睡、肺水腫といった症状が見られ、ショック状態に陥る。ルジョウイルスも同様の症状を引き起こすOWにもNWにも属さないアレナウイルスで、2008年にザンビア共和国のルサカ (Lusaka) で発生し、南アフリカ共和国のヨハネスブルク (Johannesburg) の病院で分離されたため、両地名から命名されたが、一時的な発生で終息し、以降、大規模なアウトブレイクは報告されていない¹²⁾。一方、LCMVは通常、無症候または軽症ではあるものの、宿主がマウス、ラット、シリアンハムスター、モルモットなど多岐にわたるため世界中に分布しており、まれに臓器移植患者などでは髄膜炎、髄膜脳炎などを引き起こし、致命的となる場合もある。母子感染の場合を除き、ヒトからヒトへ伝播したという報告はない。

NW アレナウイルスには、アルゼンチン出血熱を引き起こすフニンウイルス、ポリビア出血熱を引き起こすマチュポウイルスおよびチャパレウイルス、ベネズエラ出血熱を引き起こすグアナリトウイルス、ブラジル出血熱を引き起こすサビアウイルスなどが知られている。どの感染症も致死率は高く、臨床症状も発熱、筋肉痛から始まり、咽頭痛、頭痛、悪心、腹痛、嘔吐、下痢などを経て、重症化すると、粘膜出血、血小板減少症、白血球減少症、血尿、肺水腫、

呼吸困難などといった症状が見られ、ショック状態になり、死に至る¹³⁾。ただ、ラッサウイルスほど感染者数は多くなく、かつては年間数千人の規模で存在したフニンウイルスの感染患者も1990年代初頭のワクチンの導入により年間数十人程度にまで減少している¹⁰⁾。

2008年のルジョウイルスの出現以降、新たにヒトに病原性を示すアレナウイルス種は報告されていないが、近年、へびに感染する新種のアレナウイルスが確認されており¹⁴⁾、いつまたヒトへ病原性を示すウイルスが出現するのか懸念される。

アレナウイルスの一般的性状

アレナウイルスは宿主のエンベロープを被ったエンベロープウイルスであり、直径は40-200 nmで必ずしも球形ではなく多形性のウイルスである。アレナウイルスは1本鎖のマイナス鎖RNAゲノムを二種類 (Sセグメント及びLセグメント) 保有する。それぞれのRNAゲノムは2種類のウイルスタンパク質を非翻訳領域である Intergenic Region (IGR) を挟んで逆向きにコードしていることが一つの特徴である (アンビセンス鎖) (図1)。

Sセグメントは核蛋白質 (NP) とウイルス表面糖蛋白質前駆体 (GPC) を、LセグメントはRNA依存性RNAポリメラーゼのL蛋白質とマトリックス蛋白質であるZ蛋白質をコードしている (図1)。さらに詳細なゲノム構造や構成蛋白質の特徴に関しては、雑誌ウイルス第62巻のアレナウイルス感染症を参照していただきたい¹⁾。

アレナウイルスの細胞侵入機構と受容体

アレナウイルスの細胞侵入に関しては、感染性ウイルスを利用し難い状況でありながら、レトロウイルスや水疱性口内炎ウイルス (VSV) を基盤としたシュードタイプウイルスシステムやLCMVの複製ユニットを基軸としたキメラウイルスシステムなど、様々な手法を駆使して研究が進められている。

アレナウイルスの細胞表面受容体に関しては、上記システムが確立する以前に、ウイルスのエンベロープ蛋白質を用いた解析により、ラッサウイルスをはじめとするOWアレナウイルス種と一部のNWアレナウイルス種において、細胞膜外表在性糖蛋白質である α ジストログリカン (α -DG) が初期受容体であることが明らかにされた (図2)。 α -DGは、膜貫通糖蛋白質である β ジストログリカン (β -DG) とともに細胞膜に結合しており、細胞外マトリックスと細胞骨格を結ぶ連結軸として細胞膜の安定化に寄与していると考えられている。 β -DGは、細胞骨格のアダプター分子としてだけでなく種々のシグナル伝達分子としても機能しているが、アレナウイルスの細胞侵入には関与していない¹⁵⁾。ウイルスの結合には、 α -DGが高度に糖鎖修飾されている必要があり、cellular like-acetylglucosaminyltransferase (LARGE)

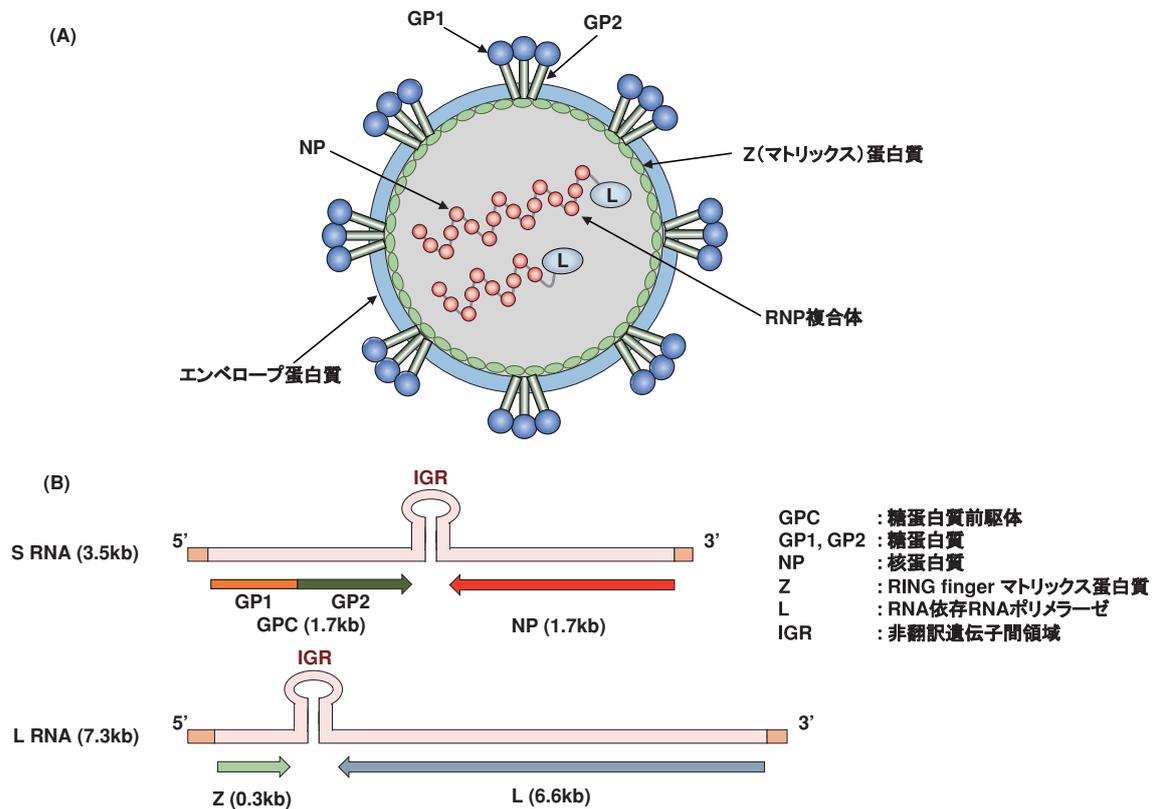


図1 アレナウイルスの粒子構造と遺伝子構成 (ウイルス第62巻第2号 アレナウイルス感染症の項の図を改変)

(A) アレナウイルス粒子の模式図。通常ウイルスサイズは直径40-200nm。ウイルスRNAはウイルス核蛋白質(NP)と共にリボ核蛋白質粒子(RNP)複合体を形成して粒子内に包含される。RNA依存RNAポリメラーゼ(L)は、RNPと結合し、脱殻後、自身のゲノム転写時に作用する。Z蛋白質はマトリックス蛋白としてウイルス膜内に結合し、GP2の膜内領域部分と相互作用し、GP2の成熟に関与している。(B) アレナウイルスのゲノム構造。2つの一本鎖RNA断片SとLは、それぞれ中間部分に位置する非翻訳遺伝子間領域(IGR)によって2分割され、それぞれ反対方向から2種類の蛋白を合成する(アンピセンスコーディングストラテジー)。SセグメントはGPCとNPを、LセグメントはZ蛋白質とL蛋白質をそれぞれコードしている。

や LARGE2, putative glycosyltransferases protein O-mannosyltransferase 1/2 (POMT1/2), protein O-mannose β 1, 2-N-GlcNAc transferase 1 (POMGnT1), フクチン, フクチン関連蛋白質 (fukutin-related protein; FKR) といった酵素が糖鎖修飾に関与していると考えられている¹⁶⁾。ただ、LCMVを用いた動物実験では、必ずしもこうした糖鎖修飾は必要ではなく、*in vivo*においてはまだ未知の代替機構もしくは代替受容体等があると推測されている¹⁷⁾。 α -DG以外にもウイルスの侵入に関与する分子として、C型レクチンファミリーのLSECtinとDC-SIGN, またTAM受容体チロシンキナーゼファミリーのAxlとTyro3が報告され^{18, 19)}, ごく最近、Axlはジストログリカン非依存的なラッサウイルスの侵入に関与していることが報告された²⁰⁾。ただ、AxlはLCMVの動物感染モデルでは必ずしもウイルスの感染に必要なわけではないとの報告もあり²¹⁾、今後、更なる検証が必要であると思われる。

細胞表面受容体とは別に、ラッサウイルスのエンドソ-

ム/リソソーム内での膜融合に必要な細胞内受容体としてリソソーム関連膜蛋白質1 (lysosomal-associated membrane protein 1; LAMP1) が同定された (図2)²²⁾。この発見より先に、エボラウイルスでもエンドソーム/リソソーム内での膜融合に必要な細胞内受容体として、コレステロール輸送分子であるNiemann-Pick C1 (NPC1) が同定されており、細胞内での膜融合の段階でも受容体が必要であるというウイルスの細胞侵入機構の新たな概念が提唱されていた²³⁾。ラッサウイルスは後期エンドソームもしくはリソソーム内で低pH環境下にさらされると、エンベロープ蛋白質(GP)の構造が変化し、LAMP1に結合すると膜融合が起こり脱殻する²⁴⁾。また、ラッサウイルスは長らくトリの細胞には感染できないことが知られていたが、これはLAMP1の糖鎖修飾を受ける1アミノ酸が霊長類やマウスなどとは異なっていることが原因であった²²⁾。C型肝炎ウイルスでもNiemann-Pick C1-like 1が同じような機能の受容体として報告されており²⁵⁾、今後は他のウ

ラッサウイルス感染と受容体

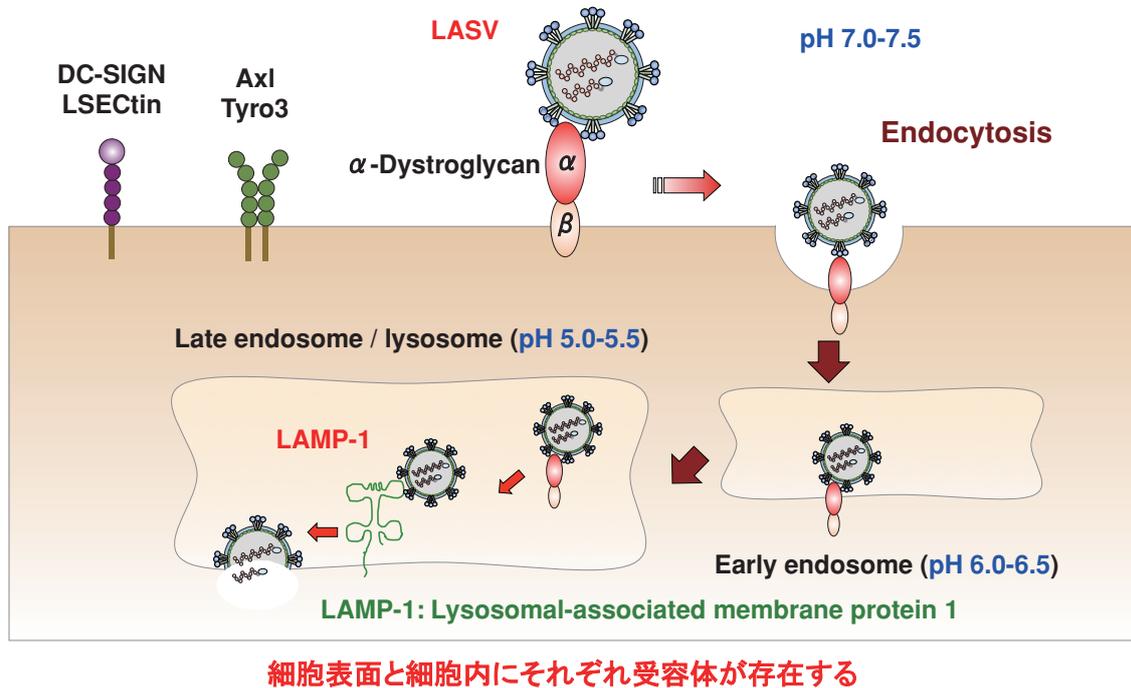


図2 ラッサウイルスの感染と受容体

ラッサウイルスは細胞表面の α ジストログリカンを細胞表面受容体として結合することで細胞内への侵入が始まる。その際に、DC-SIGNやLSECtin、AxlやTyro3といった分子が作用することで、より積極的に細胞内へ取り込まれると考えられている。細胞内に取り込まれた後、酸性pH環境下にある後期エンドソームやリソソーム内で、リソソーム関連膜蛋白質1 (LAMP-1)と結合すると膜融合が誘発され、脱殻が起こり、ウイルスゲノムが細胞内に放出される。

イルスでもこうした細胞内受容体分子が同定されることが期待される。

NWアレナウイルスに関しても、マチュポウイルスのエンベロップ蛋白質を用いた手法により細胞表面受容体としてトランスフェリン受容体1 (TfR1)が同定された²⁶⁾。ほどなくフニンウイルス、グアナリトウイルス、サビアウイルス、チャパレウイルスも同じくTfR1を受容体として利用していることが明らかにされた。NWアレナウイルスに関しては、フニンウイルスで、DC-SIGNとL-SIGNがウイルスの結合と侵入に関与する²⁷⁾という報告以外は、前述のラッサウイルスで同定されたような細胞内受容体の存在も含めて、他の受容体の報告は今のところされていない。

OWにもNWにも属さないアレナウイルスであるルジョウイルスに関しては、これまでルジョウイルスGPを外套するVSVシュードタイプウイルスを用いて行った解析により、 α -DGでもTfR1でもない受容体の存在が示唆されていた²⁸⁾。最近、同じくこのVSVシュードタイプウイルスを用いて行われた研究でルジョウイルスの新たな受容体同定された²⁹⁾。ハプロイド細胞を用いた遺伝子欠損ス

クリーニングによる解析方法を用いることで、細胞表面受容体としてNeuropilin 2 (NRP2)を、細胞内侵入受容体としてCD63を利用していることが明らかにされた²⁹⁾。ルジョウイルスの細胞侵入機構に関しては、我々の先行研究から、膜融合に関してもOWやNWアレナウイルスとは異なる挙動を示し、またコレステロール関連分子との関わりも示唆されており²⁸⁾、今後新たに発見された受容体分子との相関関係について解明する必要があると思われる。

アレナウイルスは、上記の通り、各々の細胞表面受容体に結合した後に、pH依存的なエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、後期エンドソーム内の低pH環境下で細胞内受容体とウイルスGPがさらに結合することで膜融合が起こり、脱殻され、ウイルスリボ核蛋白質 (RNP)複合体が細胞質内に放出される。GPは細胞内で2つのサブユニットに開裂され、GP1とGP2になる。GP2はレトロウイルスやパラミクソウイルスと同様のクラスIの膜融合蛋白質ではあるが、アレナウイルス科に特徴的な、ウイルス間で保存された長いシグナルペプチド (stable signal peptide; SSP)が存在する³⁰⁾。SSPのN末端側の疎水性

領域直後の細胞外領域にある保存された33位のリジンがGP2の膜融合に重要な役割を果たしている³¹⁾。また、OWアレナウイルスの細胞侵入において、後述するEndosomal sorting complex required for transport (ESCRT)機構を利用しているとの報告もある³²⁾。

アレナウイルスのゲノム複製と転写

アレナウイルスの転写および複製は細胞質内で行われる。ゲノムRNA、相補鎖(アンチセンス)ゲノムRNAおよびウイルスmRNAから構成され、アンビセンス鎖の転写戦略の特性から、核タンパク質であるNPおよびポリメラーゼを構成するL遺伝子のmRNAは直接ゲノムRNAより転写される。一方、GPCおよびZ蛋白質のmRNAは相補鎖ゲノムRNAからのみ転写される。このことから、NPおよびL蛋白質はウイルスの転写と複製には必須の蛋白質であり、こうした転写戦略を取ることで、バランスよく構成タンパク質の量比調節を行っていると考えられる(33-35)。アレナウイルスのL蛋白質はRNA依存性RNAポリメラーゼとして作用し、3つないしは4つの領域に分けられる。中央の領域はゲノム転写と複製に、C末側領域はmRNAの合成過程に、N末側領域は転写に必須のエンドヌクレアーゼ活性にそれぞれ関与していると考えられている³⁶⁻³⁹⁾。アレナウイルスはインフルエンザウイルスなどと同じく、細胞由来のmRNAから5'キャップ(m7GpppN)構造を盗み取る、キャップスナッチング機構を有している。近年、ラッサウイルスのNP蛋白質の立体構造が明らかにされ^{40,41)}、より詳細な転写機構が解明されるとともに、他のアレナウイルスにおいてもeIF4F非依存的なキャップ結合機構の存在が推察されている⁴²⁾。

Z蛋白質は、Zinc finger蛋白質で、他の非分節型RNAウイルスのM(マトリックス)蛋白質に似た多機能な性状を持ち、L蛋白質のRNAパンハンドル構造部分に直接結合し、ウイルスRNAの転写や複製の調節阻害、蛋白質合成阻害の他、ウイルス粒子の成熟や出芽などにも関与していることが明らかにされている⁴³⁻⁴⁵⁾。

アレナウイルスの粒子形成および出芽

細胞質でのウイルスゲノム複製に伴いZ蛋白質の合成量が増加し、このZ蛋白質がウイルスゲノム複製を直接抑制する。そしてZ蛋白質はNP、L蛋白質とウイルスゲノムより構成されるRNP複合体をウイルス出芽の場まで輸送する。ウイルス出芽の場ではZ蛋白質とRNP複合体のほか、開裂されたGPC(SSP/GP1/GP2)が集合し、適切にウイルス粒子内に取り込まれて出芽することで、感染性の粒子が産生される。Z蛋白質は多くのエンベロープウイルスのマトリックス蛋白質同様、自身でウイルス様粒子を産生する能力を保有し、粒子形成・出芽において中心的な役割を果たす。最近、BHK-21細胞においてZ蛋白質を

保有しない組換えアレナウイルスが感染性を保有することが報告されたが、産生効率や細胞種依存性を考慮すると、Z蛋白質はやはりアレナウイルスの効率的な粒子産生に重要であると考えられる⁴⁶⁾。

Z蛋白質は100アミノ酸程度の小さい蛋白質である。全てのアレナウイルス科に共通し、ウイルス粒子産生に関する2つのアミノ酸配列がある。1つ目は、Z蛋白質の2位のアミノ酸であるグリシン(G2)で、このグリシンはミリスチル化されることでZ蛋白質は細胞膜に結合する。G2に変異を加えると粒子は産生されず⁴⁷⁻⁴⁹⁾、加えてZ蛋白質のG2に続く3-10番目のアミノ酸もミリスチル化に関与し、粒子産生を制御する⁵⁰⁾。ミリスチル化阻害剤である2-OHMの添加によっても粒子産生は阻害される^{48,49)}。2つ目は、Z蛋白質のC末端に位置するレイト(L; late)ドメインである。アレナウイルスに限らず、多くのマトリックス蛋白質にはPPXY、PT/SAP、YPXnL(YXXL)、 θ PXV(Xはすべてのアミノ酸、 θ は疎水性アミノ酸が当てはまる)といったアミノ酸配列が存在し、これらの配列はウイルス複製の後期過程を制御することからLドメインと総称される⁵¹⁻⁵³⁾。Lドメインは、主に宿主のESCRT機構内の特定の蛋白質と直接的に相互作用し、ウイルス出芽を促進させる。例えば、PT/SAP配列はTsg101とYPXnL配列はAIP1/ALIXと、そしてPPXY配列はNedd4ユビキチンリガーゼ(ESCRT機構への関与は不明)と相互作用する。ESCRT機構は、宿主エンドソーム内でのMulti-vesicular body(MVB)形成を制御する分子機構として同定・解析され⁵⁴⁾、更にこのESCRT機構がウイルス出芽の他^{55,56)}、細胞質分裂⁵⁷⁾、細胞膜修復⁵⁸⁾、核膜修復^{59,60)}など多くの膜切断・修復機構に共通して用いられることが報告されている。Vps4A/Bは、ESCRT関連蛋白質複合体をATP依存的に分解し、これらの再利用を促すと考えられている。アレナウイルスのZ蛋白質にも、PT/SAP、YXXLおよびPPXY配列が様々なパターンで存在し^{53,61)}、それ故、多くのアレナウイルスはESCRT機構に依存して出芽すると考えられる。PTAP配列を保有するラッサウイルスおよびフニンウイルスのZ蛋白質は、ESCRT機構の構成因子であるTsg101とVps4A/Bに依存して出芽する⁶²⁻⁶⁴⁾。一方でルジョウイルスのZ蛋白質のPSAPとYREL配列は粒子産生に重要であるにも関わらずTsg101、AIP1/ALIX、Vps4A/Bは粒子産生に関与しない⁴⁹⁾。タカリベウイルスのZ蛋白質においては完全なLドメインはなく、PT/SAP配列と類似したASAP配列のみが存在するが、粒子産生には関与せず、Tsg101も粒子産生に関与しない一方、Vps4A/Bは関与する⁶⁵⁾。タカリベウイルスのZ蛋白質と結合するNPにはLドメインが保存されており、Z蛋白質による粒子産生はNPのLドメインを介してTsg101と相互作用することで促進される⁶⁶⁾。モペイウイルスのZ蛋白質はYLCL配列とALIX/AIP1との結合を介してNPを粒子内

へ取り込むことが報告されている⁶⁷⁾。LCMVにおいて、Z蛋白質による粒子産生におけるLドメインの重要性が報告されているものの⁶⁴⁾、リバーズジェネティクス法^{68, 69)}によって作製されたLドメイン変異組換えLCMVを用いた解析の結果、LCMVのZ蛋白質のPPPY配列のYがリン酸化されることで欠陥干渉粒子(Defective interfering particle; DI particle)を産生することが示唆されている^{70, 71)}。ピチンデウイルスにおいてはLドメイン(PTAPPEY)がウイルスの増殖に重要であることが、同様に組換えウイルスの作製によって示されている⁷²⁾。これらのことから、アレナウイルスのZ蛋白質は各々異なる分子機構によって粒子を産生することが示されており、それぞれについて詳細な解析が待たれる。

Z蛋白質の細胞膜までの輸送に関しては、いまだに不明な点が多く残っているが、上記のLドメインと相互作用するESCRT関連因子のほか、Z蛋白質と相互作用する宿主因子としてはKIF13Aがある⁷³⁾。宿主のphosphoinositide 3-kinase (PI3K)がZ蛋白質による粒子産生に関与することも報告されているが、その詳細な分子機構は明らかとされていない⁷⁴⁾。

Z蛋白質は他のアレナウイルス蛋白質全てと相互作用し、粒子内に効率的にウイルス蛋白質を取り込む。Z蛋白質とGPCの相互作用においては、Z蛋白質のG2がGPCのSSPと結合することが報告されている⁷⁵⁾。GPCの粒子内への取り込みはGPCが適切にGP1/GP2に開裂されることが必須である。GPCはsite 1 protease (S1P) /SKI-1によって開裂されGP1/GP2となる⁷⁶⁾。S1Pは小胞体/ゴルジ体に存在するセリンプロテアーゼの一種で、コレステロールや脂質合成を制御する転写因子(Sterol regulatory element binding protein; SREBP-1/2)の開裂による活性化を担う。GPCの開裂阻害はGPCの細胞膜までの輸送には影響しないが、粒子への取り込みが阻害される^{15, 49)}。S1Pはコレステロール・脂質合成にも関わることから、メタボリック症候群治療薬の標的としても注目されている。これを受けてS1P阻害剤(PF-429242)が合成され⁷⁷⁾、細胞レベル、マウスレベルで脂質合成の低下が確認されている⁷⁸⁾。PF-429242はアレナウイルスの増殖も抑制することが確認されている^{49, 79, 80)}。アレナウイルスGPCの細胞内輸送にERGIC-53が関与することも報告されている⁸¹⁾。一方、Z蛋白質はNPのC末端と相互作用し⁸²⁻⁸⁴⁾、Z蛋白質-L蛋白質の相互作用はZ蛋白質の中央部に位置するRINGドメインとL72が重要であるとされる^{85, 86)}。

Z蛋白質による粒子形成および産生を、負に制御する宿主因子としてBST-2/Tetherinがある。BST-2/Tetherinはインターフェロン誘導性の宿主蛋白質で、アレナウイルスのみならず多くのエンベロープウイルス様粒子の産生を細胞膜に繋ぎとめる形で阻害する。一方で、一部のウイルスはこの阻害から逃れるためにBST-2/Tetherinに対するア

ンタゴニストを保有する。例えば、HIV-1のVpuはBST-2/Tetherinをプロテアソーム依存的に分解し、BST-2/Tetherinからの粒子放出抑制から逃れる⁸⁷⁾。ラッサウイルスやマチュポウイルスにおいては、ウイルス様粒子産生及びウイルス増殖はBST-2/Tetherinによって阻害される^{26, 88)}。アレナウイルスがBST-2/Tetherinに対するアンタゴニストを保有するかは現在のところ不明である。

アレナウイルスの候補治療薬

アレナウイルスの治療に関しては、未だ確立されていないのが現状である。ただ、これまでに実験室レベルでは、いくつかの候補治療薬の効果が検証されてきた。リバビリンは、今から40年以上前に開発された、核酸アナログ薬である。当初、抗インフルエンザ薬として開発されたものの、その後、C型肝炎の治療薬として本格実用化された。並行して、様々なウイルスに対しても抗ウイルス効果を示すことがわかり、アレナウイルスに対しても、ラッサウイルス、フニンウイルス、マチュポウイルス、ピチンデウイルスなどで、*in vitro*でのウイルス複製を抑制することが明らかとなっている。しかしながら、感染モデル動物を用いた*in vivo*での効果は弱く、ASTやALTの上昇は多少抑えられるものの生存率はプラセボ群と比べて有意な差は見られていない⁸⁹⁾。現在、リバビリンに代わる薬剤として注目されているのが、富山化学工業株式会社(現、富士フィルムホールディングス)で開発されたファビピラビルである⁹⁰⁾。ファビピラビルもリバビリンと同じく核酸アナログ薬として、今から20年前に抗インフルエンザ薬として開発されたが、インフルエンザウイルス以外にもリバビリンを上回る効率で*in vitro*だけでなく*in vivo*においても抗ウイルス効果を示すことが明らかとなっている⁹¹⁻⁹³⁾。アレナウイルスに対しては、ラッサウイルスをはじめフニンウイルス、ピチンデウイルス、タカリベウイルス等で抗ウイルス効果が報告されている⁹⁴⁻⁹⁸⁾。また、いくつかのアレナウイルス種において、リバビリンとファビピラビルを併用することで、より抗ウイルス効果を発揮することも明らかとなっている^{89, 99)}。しかしながら、これらのウイルスでは、ウイルス接種とほぼ同時に薬剤を予防的に投与すれば、生存率は高まるものの、体重減少などのウイルス感染による症状が現れてからは、高濃度のファビピラビルを投与しても防御効果はほぼ認められていない。これは、ラッサウイルスだけでなくエボラウイルスやクリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどでも同様で、マウスやハムスター、モルモット等動物種が異なっても変わらない¹⁰⁰⁾。この治療効果に関しては、今のところ動物実験においては重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSウイルス)のみ発症後にファビピラビルを投与しても感染防御効果が認められており¹⁰¹⁾、これはウイルスの動物内での増殖効率の問題なのか、ウイルスに対する薬効の効率の問題なのかは不明

であるが、ファビピラビルの詳細な作用機序と併せて、今後解明すべき課題である。

おわりに

アレナウイルスによる感染症は、我が国においてはかなり稀な感染症であるため、一般の方々はもとより、ウイルスの専門家でも馴染みのない方が多いと思われる。ただ、病原性のあるウイルスの感染によって、重篤な疾患や死亡にまで至ることが多く、病原体の多くは、リスクグループ4 (WHO 基準, 国内では一種病原体) の病原体として、最高レベルのカテゴリーに属している。わが国でも、3年前に国立感染症研究所村山庁舎のBSL4施設の稼働が認可され、アレナウイルスをはじめとするこうしたウイルス感染疑い症例が起こった場合には、いち早く対応できるように整備されている。約30年前のラッサ熱患者の輸入例以降、現在まで、新たにアレナウイルス感染による患者輸入例は報告されていないが、疑い患者は全国規模では年間数人程度発生している。どうしても新たに発見される最新の新興感染症や実際に多くの患者が発生している感染症ばかりに対策が講じられているのが現実ではあるが、こうした我が国では稀なウイルス感染症にも常に対応できるような診断体制や研究体制を整備しておくことは重要である。また今後、施設や建物といったハード面の整備と併せて、BSL4施設の管理運営や対象ウイルスを十分に扱えるような人材育成等、ソフト面での対策も行われることが期待される。

本稿に関し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Tani H, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S. 2012. [Arenavirus infections]. *Uirusu* **62**:229-238.
- 2) Gunther S, Lenz O. 2004. Lassa virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* **41**:339-390.
- 3) Hirabayashi Y, Oka S, Goto H, Shimada K, Kurata T, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. 1989. [The first imported case of Lassa fever in Japan]. *Nihon Rinsho* **47**:71-75.
- 4) Amorosa V, MacNeil A, McConnell R, Patel A, Dillon KE, Hamilton K, Erickson BR, Campbell S, Knust B, Cannon D, Miller D, Manning C, Rollin PE, Nichol ST. 2010. Imported Lassa fever, Pennsylvania, USA, 2010. *Emerg Infect Dis* **16**:1598-1600.
- 5) Grahn A, Brave A, Lagging M, Dotevall L, Ekqvist D, Hammarstrom H, Karlberg H, Lagerqvist N, Sansone M, Tegnell A, Ulleryd P, Studahl M. 2016. Imported Case of Lassa Fever in Sweden With Encephalopathy and Sensorineural Hearing Deficit. *Open Forum Infect Dis* **3**:ofw198.
- 6) Lehmann C, Kochanek M, Abdulla D, Becker S, Boll B, Bunte A, Cadar D, Dormann A, Eickmann M, Emmerich P, Feldt T, Frank C, Fries J, Gabriel M, Goetsch U, Gottschalk R, Gunther S, Hallek M, Haussinger D, Herzog C, Jensen B, Kolibay F, Krakau M, Langebartels G, Rieger T, Schaade L, Schmidt-Chanasit J, Schomig E, Schuttfort G, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M, Wieland U, Wiesmuller G, Wolf T, Fatkenheuer G. 2017. Control measures following a case of imported Lassa fever from Togo, North Rhine Westphalia, Germany, 2016. *Euro Surveill* **22**.
- 7) Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, Romanowski V, Fukushi S, Mizutani T, Georges AJ, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. 2007. Development of recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever. *Clin Vaccine Immunol* **14**:1182-1189.
- 8) Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romanowski V, Kurane I, Morikawa S. 2009. Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. *Clin Vaccine Immunol* **16**:1132-1138.
- 9) Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S. 2012. Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Viruses* **4**:2097-2114.
- 10) Enria DA, Briggiler AM, Sanchez Z. 2008. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* **78**:132-139.
- 11) King AMQ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams MJ, Dutilh BE, Gorbalenya AE, Harrach B, Harrison RL, Junglen S, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Nibert ML, Rubino L, Sabanadzovic S, Sanfacon H, Siddell SG, Simmonds P, Varsani A, Zerbini FM, Davison AJ. 2018. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). *Arch Virol*.
- 12) Briese T, Paweska JT, McMullan LK, Hutchison SK, Street C, Palacios G, Khristova ML, Weyer J, Swanepoel R, Egholm M, Nichol ST, Lipkin WI. 2009. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog* **5**:e1000455.
- 13) Shao J, Liang Y, Ly H. 2015. Human hemorrhagic Fever causing arenaviruses: molecular mechanisms contributing to virus virulence and disease pathogenesis. *Pathogens* **4**:283-306.
- 14) Stenglein MD, Sanders C, Kistler AL, Ruby JG, Franco JY, Reavill DR, Dunker F, Derisi JL. 2012. Identification, characterization, and in vitro culture of highly divergent arenaviruses from boa constrictors and annulated tree boas: candidate etiological agents for snake inclusion body disease. *MBio* **3**:e00180-00112.
- 15) Kunz S, Edelmann KH, de la Torre JC, Gorney R, Oldstone MB. 2003. Mechanisms for lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein cleavage, transport, and incorporation into virions. *Virology* **314**:168-178.
- 16) Rojek JM, Perez M, Kunz S. 2008. Cellular entry of lymphocytic choriomeningitis virus. *J Virol* **82**:1505-1517.

- 17) **Imperiali M, Sporri R, Hewitt J, Oxenius A.** 2008. Post-translational modification of {alpha}-dystroglycan is not critical for lymphocytic choriomeningitis virus receptor function in vivo. *J Gen Virol* **89**:2713-2722.
- 18) **Goncalves AR, Moraz ML, Pasquato A, Helenius A, Lozach PY, Kunz S.** 2013. Role of DC-SIGN in Lassa virus entry into human dendritic cells. *J Virol* **87**: 11504-11515.
- 19) **Shimajima M, Stroher U, Ebihara H, Feldmann H, Kawaoka Y.** 2012. Identification of cell surface molecules involved in dystroglycan-independent Lassa virus cell entry. *J Virol* **86**:2067-2078.
- 20) **Fedeli C, Torriani G, Galan-Navarro C, Moraz ML, Moreno H, Gerold G, Kunz S.** 2018. Axl Can Serve as Entry Factor for Lassa Virus Depending on the Functional Glycosylation of Dystroglycan. *J Virol* **92**.
- 21) **Sullivan BM, Welch MJ, Lemke G, Oldstone MB.** 2013. Is the TAM receptor Axl a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus? *J Virol* **87**:4071-4074.
- 22) **Jae LT, Raaben M, Herbert AS, Kuehne AI, Wirchnianski AS, Soh TK, Stubbs SH, Janssen H, Damme M, Saftig P, Whelan SP, Dye JM, Brummelkamp TR.** 2014. Virus entry. Lassa virus entry requires a trigger-induced receptor switch. *Science* **344**:1506-1510.
- 23) **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.** 2011. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* **477**:340-343.
- 24) **Li S, Sun Z, Pryce R, Parsy ML, Fehling SK, Schlie K, Siebert CA, Garten W, Bowden TA, Strecker T, Huisken JT.** 2016. Acidic pH-Induced Conformations and LAMP1 Binding of the Lassa Virus Glycoprotein Spike. *PLoS Pathog* **12**:e1005418.
- 25) **Sainz B, Jr., Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA, Uprichard SL.** 2012. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med* **18**: 281-285.
- 26) **Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulou CF, Kuhn JH, Nguyen D, Li W, Nagel J, Schmidt PJ, Nunberg JH, Andrews NC, Farzan M, Choe H.** 2007. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* **446**:92-96.
- 27) **Martinez MG, Bialecki MA, Belouzard S, Cordo SM, Candurra NA, Whittaker GR.** 2013. Utilization of human DC-SIGN and L-SIGN for entry and infection of host cells by the New World arenavirus, Junin virus. *Biochem Biophys Res Commun* **441**:612-617.
- 28) **Tani H, Iha K, Shimajima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S.** 2014. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol* **88**:7317-7330.
- 29) **Raaben M, Jae LT, Herbert AS, Kuehne AI, Stubbs SH, Chou YY, Blomen VA, Kirchhausen T, Dye JM, Brummelkamp TR, Whelan SP.** 2017. NRP2 and CD63 Are Host Factors for Lujo Virus Cell Entry. *Cell Host Microbe* **22**:688-696 e685.
- 30) **York J, Nunberg JH.** 2007. Distinct requirements for signal peptidase processing and function in the stable signal peptide subunit of the Junin virus envelope glycoprotein. *Virology* **359**:72-81.
- 31) **Nunberg JH, York J.** 2012. The curious case of arenavirus entry, and its inhibition. *Viruses* **4**:83-101.
- 32) **Pasqual G, Rojek JM, Masin M, Chatton JY, Kunz S.** 2011. Old world arenaviruses enter the host cell via the multivesicular body and depend on the endosomal sorting complex required for transport. *PLoS Pathog* **7**:e1002232.
- 33) **Hass M, Golnitz U, Muller S, Becker-Ziaja B, Gunther S.** 2004. Replicon system for Lassa virus. *J Virol* **78**: 13793-13803.
- 34) **Lee KJ, Novella IS, Teng MN, Oldstone MB, de La Torre JC.** 2000. NP and L proteins of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) are sufficient for efficient transcription and replication of LCMV genomic RNA analogs. *J Virol* **74**:3470-3477.
- 35) **Lopez N, Jacamo R, Franze-Fernandez MT.** 2001. Transcription and RNA replication of tacaribe virus genome and antigenome analogs require N and L proteins: Z protein is an inhibitor of these processes. *J Virol* **75**:12241-12251.
- 36) **Poch O, Sauvaget I, Delarue M, Tordo N.** 1989. Identification of four conserved motifs among the RNA-dependent polymerase encoding elements. *EMBO J* **8**: 3867-3874.
- 37) **Lehmann M, Pahlmann M, Jerome H, Busch C, Lelke M, Gunther S.** 2014. Role of the C terminus of Lassa virus L protein in viral mRNA synthesis. *J Virol* **88**: 8713-8717.
- 38) **Morin B, Coutard B, Lelke M, Ferron F, Kerber R, Jamal S, Frangeul A, Baronti C, Charrel R, de Lamballerie X, Vonnrhein C, Lescar J, Bricogne G, Gunther S, Canard B.** 2010. The N-terminal domain of the arenavirus L protein is an RNA endonuclease essential in mRNA transcription. *PLoS Pathog* **6**:e1001038.
- 39) **Wallat GD, Huang Q, Wang W, Dong H, Ly H, Liang Y, Dong C.** 2014. High-resolution structure of the N-terminal endonuclease domain of the Lassa virus L polymerase in complex with magnesium ions. *PLoS One* **9**: e87577.
- 40) **Qi X, Lan S, Wang W, Schelde LM, Dong H, Wallat GD, Ly H, Liang Y, Dong C.** 2010. Cap binding and immune evasion revealed by Lassa nucleoprotein structure. *Nature* **468**:779-783.
- 41) **Hastie KM, Liu T, Li S, King LB, Ngo N, Zandonatti MA, Woods VL, Jr., de la Torre JC, Saphire EO.** 2011. Crystal structure of the Lassa virus nucleoprotein-RNA complex reveals a gating mechanism for RNA binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**:19365-19370.
- 42) **Linero F, Welnowska E, Carrasco L, Scolaro L.** 2013. Participation of eIF4F complex in Junin virus infection: blockage of eIF4E does not impair virus replication. *Cell Microbiol* **15**:1766-1782.
- 43) **Cornu TI, de la Torre JC.** 2002. Characterization of the

- arenavirus RING finger Z protein regions required for Z-mediated inhibition of viral RNA synthesis. *J Virol* **76**:6678-6688.
- 44) **Cornu TI, Feldmann H, de la Torre JC.** 2004. Cells expressing the RING finger Z protein are resistant to arenavirus infection. *J Virol* **78**:2979-2983.
 - 45) **Kranzusch PJ, Whelan SP.** 2011. Arenavirus Z protein controls viral RNA synthesis by locking a polymerase-promoter complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**:19743-19748.
 - 46) **Zaza AD, Herbreteau CH, Peyrefitte CN, Emonet SF.** 2018. Mammarenaviruses deleted from their Z gene are replicative and produce an infectious progeny in BHK-21 cells. *Virology* **518**:34-44.
 - 47) **Strecker T, Maisa A, Daffis S, Eichler R, Lenz O, Garten W.** 2006. The role of myristoylation in the membrane association of the Lassa virus matrix protein Z. *Virology* **3**:93.
 - 48) **Perez M, Greenwald DL, de la Torre JC.** 2004. Myristoylation of the RING finger Z protein is essential for arenavirus budding. *J Virol* **78**:11443-11448.
 - 49) **Urata S, Weyer J, Storm N, Miyazaki Y, van Vuren PJ, Paweska JT, Yasuda J.** 2015. Analysis of Assembly and Budding of Lujo Virus. *J Virol* **90**:3257-3261.
 - 50) **Urata S, Yasuda J.** 2015. Cis- and cell-type-dependent trans-requirements for Lassa virus-like particle production. *J Gen Virol* **96**:1626-1635.
 - 51) **Bieniasz PD.** 2006. Late budding domains and host proteins in enveloped virus release. *Virology* **344**:55-63.
 - 52) **Freed EO.** 2002. Viral late domains. *J Virol* **76**:4679-4687.
 - 53) **Urata S, Yasuda J.** 2012. Molecular mechanism of arenavirus assembly and budding. *Viruses* **4**:2049-2079.
 - 54) **Katzmann DJ, Babst M, Emr SD.** 2001. Ubiquitin-dependent sorting into the multivesicular body pathway requires the function of a conserved endosomal protein sorting complex, ESCRT-I. *Cell* **106**:145-155.
 - 55) **Garrus JE, von Schwedler UK, Pornillos OW, Morham SG, Zavitz KH, Wang HE, Wettstein DA, Stray KM, Cote M, Rich RL, Myszka DG, Sundquist WI.** 2001. Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell* **107**:55-65.
 - 56) **Morita E, Sundquist WI.** 2004. Retrovirus budding. *Annu Rev Cell Dev Biol* **20**:395-425.
 - 57) **Carlton JG, Martin-Serrano J.** 2007. Parallels between cytokinesis and retroviral budding: a role for the ESCRT machinery. *Science* **316**:1908-1912.
 - 58) **Jimenez AJ, Maiuri P, Lafaurie-Janvore J, Divoux S, Piel M, Perez F.** 2014. ESCRT machinery is required for plasma membrane repair. *Science* **343**:1247136.
 - 59) **Vietri M, Schink KO, Campsteijn C, Wegner CS, Schultz SW, Christ L, Thoresen SB, Brech A, Raiborg C, Stenmark H.** 2015. Spastin and ESCRT-III coordinate mitotic spindle disassembly and nuclear envelope sealing. *Nature* **522**:231-235.
 - 60) **Olmos Y, Hodgson L, Mantell J, Verkade P, Carlton JG.** 2015. ESCRT-III controls nuclear envelope reformation. *Nature* **522**:236-239.
 - 61) **Loureiro ME, D'Antuono A, Levingston Macleod JM, Lopez N.** 2012. Uncovering viral protein-protein interactions and their role in arenavirus life cycle. *Viruses* **4**:1651-1667.
 - 62) **Urata S, Noda T, Kawaoka Y, Yokosawa H, Yasuda J.** 2006. Cellular factors required for Lassa virus budding. *J Virol* **80**:4191-4195.
 - 63) **Strecker T, Eichler R, Meulen J, Weissenhorn W, Dieter Klenk H, Garten W, Lenz O.** 2003. Lassa virus Z protein is a matrix protein and sufficient for the release of virus-like particles [corrected]. *J Virol* **77**:10700-10705.
 - 64) **Perez M, Craven RC, de la Torre JC.** 2003. The small RING finger protein Z drives arenavirus budding: implications for antiviral strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**:12978-12983.
 - 65) **Urata S, Yasuda J, de la Torre JC.** 2009. The z protein of the new world arenavirus tacaribe virus has bona fide budding activity that does not depend on known late domain motifs. *J Virol* **83**:12651-12655.
 - 66) **Groseth A, Wolff S, Strecker T, Hoenen T, Becker S.** 2010. Efficient budding of the tacaribe virus matrix protein z requires the nucleoprotein. *J Virol* **84**:3603-3611.
 - 67) **Shtanko O, Watanabe S, Jasenosky LD, Watanabe T, Kawaoka Y.** 2011. ALIX/AIP1 is required for NP incorporation into Mopeia virus Z-induced virus-like particles. *J Virol* **85**:3631-3641.
 - 68) **Flatz L, Berghaler A, de la Torre JC, Pinschewer DD.** 2006. Recovery of an arenavirus entirely from RNA polymerase I/II-driven cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**:4663-4668.
 - 69) **Emonet SE, Urata S, de la Torre JC.** 2011. Arenavirus reverse genetics: new approaches for the investigation of arenavirus biology and development of antiviral strategies. *Virology* **411**:416-425.
 - 70) **Ziegler CM, Eisenhauer P, Bruce EA, Beganovic V, King BR, Weir ME, Ballif BA, Botten J.** 2016. A novel phosphoserine motif in the LCMV matrix protein Z regulates the release of infectious virus and defective interfering particles. *J Gen Virol* **97**:2084-2089.
 - 71) **Ziegler CM, Eisenhauer P, Bruce EA, Weir ME, King BR, Klaus JP, Kremontsov DN, Shirley DJ, Ballif BA, Botten J.** 2016. The Lymphocytic Choriomeningitis Virus Matrix Protein PPXY Late Domain Drives the Production of Defective Interfering Particles. *PLoS Pathog* **12**:e1005501.
 - 72) **Wang J, Danzy S, Kumar N, Ly H, Liang Y.** 2012. Biological roles and functional mechanisms of arenavirus Z protein in viral replication. *J Virol* **86**:9794-9801.
 - 73) **Fehling SK, Noda T, Maisner A, Lamp B, Conzelmann KK, Kawaoka Y, Klenk HD, Garten W, Strecker T.** 2013. The microtubule motor protein KIF13A is involved in intracellular trafficking of the Lassa virus matrix protein Z. *Cell Microbiol* **15**:315-334.
 - 74) **Urata S, Ngo N, de la Torre JC.** 2012. The PI3K/Akt pathway contributes to arenavirus budding. *J Virol* **86**:4578-4585.
 - 75) **Capul AA, Perez M, Burke E, Kunz S, Buchmeier MJ, de la Torre JC.** 2007. Arenavirus Z-glycoprotein asso-

- ciation requires Z myristoylation but not functional RING or late domains. *J Virol* **81**:9451-9460.
- 76) **Beyer WR, Popplau D, Garten W, von Laer D, Lenz O.** 2003. Endoproteolytic processing of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein by the subtilase SKI-1/S1P. *J Virol* **77**:2866-2872.
- 77) **Hay BA, Abrams B, Zumbunn AY, Valentine JJ, Warren LC, Petras SF, Shelly LD, Xia A, Varghese AH, Hawkins JL, Van Camp JA, Robbins MD, Landschulz K, Harwood HJ, Jr.** 2007. Aminopyrrolidineamide inhibitors of site-1 protease. *Bioorg Med Chem Lett* **17**:4411-4414.
- 78) **Hawkins JL, Robbins MD, Warren LC, Xia D, Petras SF, Valentine JJ, Varghese AH, Wang IK, Subashi TA, Shelly LD, Hay BA, Landschulz KT, Geoghegan KF, Harwood HJ, Jr.** 2008. Pharmacologic inhibition of site 1 protease activity inhibits sterol regulatory element-binding protein processing and reduces lipogenic enzyme gene expression and lipid synthesis in cultured cells and experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* **326**:801-808.
- 79) **Urata S, Yun N, Pasquato A, Paessler S, Kunz S, de la Torre JC.** 2011. Antiviral activity of a small-molecule inhibitor of arenavirus glycoprotein processing by the cellular site 1 protease. *J Virol* **85**:795-803.
- 80) **Pasquato A, Burri DJ, Traba EG, Hanna-El-Daher L, Seidah NG, Kunz S.** 2011. Arenavirus envelope glycoproteins mimic autoprocessing sites of the cellular proprotein convertase subtilisin kexin isozyme-1/site-1 protease. *Virology* **417**:18-26.
- 81) **Klaus JP, Eisenhauer P, Russo J, Mason AB, Do D, King B, Taatjes D, Cornillez-Ty C, Boyson JE, Thali M, Zheng C, Liao L, Yates JR, 3rd, Zhang B, Ballif BA, Botten JW.** 2013. The intracellular cargo receptor ERGIC-53 is required for the production of infectious arenavirus, coronavirus, and filovirus particles. *Cell Host Microbe* **14**:522-534.
- 82) **Ortiz-Riano E, Cheng BY, de la Torre JC, Martinez-Sobrido L.** 2011. The C-terminal region of lymphocytic choriomeningitis virus nucleoprotein contains distinct and segregable functional domains involved in NP-Z interaction and counteraction of the type I interferon response. *J Virol* **85**:13038-13048.
- 83) **Shtanko O, Imai M, Goto H, Lukashevich IS, Neumann G, Watanabe T, Kawaoka Y.** 2010. A role for the C terminus of Mopeia virus nucleoprotein in its incorporation into Z protein-induced virus-like particles. *J Virol* **84**:5415-5422.
- 84) **Levingston Macleod JM, D'Antuono A, Loureiro ME, Casabona JC, Gomez GA, Lopez N.** 2011. Identification of two functional domains within the arenavirus nucleoprotein. *J Virol* **85**:2012-2023.
- 85) **Iwasaki M, de la Torre JC.** 2018. A Highly Conserved Leucine in Mammarenavirus Matrix Z Protein Is Required for Z Interaction with the Virus L Polymerase and Z Stability in Cells Harboring an Active Viral Ribonucleoprotein. *J Virol* **92**.
- 86) **Loureiro ME, Wilda M, Levingston Macleod JM, D'Antuono A, Foscaldi S, Marino Buslje C, Lopez N.** 2011. Molecular determinants of arenavirus Z protein homo-oligomerization and L polymerase binding. *J Virol* **85**:12304-12314.
- 87) **Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD.** 2008. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* **451**:425-430.
- 88) **Sakuma T, Noda T, Urata S, Kawaoka Y, Yasuda J.** 2009. Inhibition of Lassa and Marburg virus production by tetherin. *J Virol* **83**:2382-2385.
- 89) **Oestereich L, Rieger T, Ludtke A, Ruibal P, Wurr S, Pallasch E, Bockholt S, Krasemann S, Munoz-Fontela C, Gunther S.** 2016. Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination With Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. *J Infect Dis* **213**:934-938.
- 90) **Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Minami S, Watanabe Y, Narita H, Shiraki K.** 2002. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:977-981.
- 91) **Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, Gowen BB, Julander JG, Morrey JD.** 2009. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res* **82**:95-102.
- 92) **Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL.** 2013. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* **100**:446-454.
- 93) **Delang L, Abdelnabi R, Neyts J.** 2018. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res* **153**:85-94.
- 94) **Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, Furuta Y, Sidwell RW.** 2007. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* **51**:3168-3176.
- 95) **Mendenhall M, Russell A, Juelich T, Messina EL, Smee DF, Freiberg AN, Holbrook MR, Furuta Y, de la Torre JC, Nunberg JH, Gowen BB.** 2011. T-705 (favipiravir) inhibition of arenavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* **55**:782-787.
- 96) **Mendenhall M, Russell A, Smee DF, Hall JO, Skirpstunas R, Furuta Y, Gowen BB.** 2011. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* **5**:e1342.
- 97) **Gowen BB, Juelich TL, Sefing EJ, Brasel T, Smith JK, Zhang L, Tigabu B, Hill TE, Yun T, Pietzsch C, Furuta Y, Freiberg AN.** 2013. Favipiravir (T-705) inhibits Junin virus infection and reduces mortality in a guinea pig model of Argentine hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* **7**:e2614.
- 98) **Gowen BB, Sefing EJ, Westover JB, Smee DF, Hagloch J, Furuta Y, Hall JO.** 2015. Alterations in favipiravir (T-705) pharmacokinetics and biodistribution in a hamster model of viral hemorrhagic fever. *Antiviral Res* **121**:132-137.
- 99) **Westover JB, Sefing EJ, Bailey KW, Van Wettene AJ,**

- Jung KH, Dagley A, Wandersee L, Downs B, Smee DE, Furuta Y, Bray M, Gowen BB.** 2016. Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses. *Antiviral Res* **126**: 2-68.
- 100) **Safronetz D, Rosenke K, Westover JB, Martellaro C, Okumura A, Furuta Y, Geisbert J, Saturday G, Komeno T, Geisbert TW, Feldmann H, Gowen BB.** 2015. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep* **5**:14775.
- 101) **Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M.** 2016. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere* **1**.

Arenavirus research and antiviral candidate

Hideki TANI¹⁾ and Shuzo URATA^{2), 3)}

1) Department of Virology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama,

2) Department of Emerging Infectious Diseases, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN),

3) National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

Arenavirus is a genetic term for viruses belonging to the family *Arenaviridae* and is presented from lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), which shows almost no pathogenicity to humans, to Lassa virus, Junin virus, Machupo virus, Chapare virus, Lujo virus, Sabia virus, and Guanarito virus, which shows high pathogenicity to humans. These viruses except for LCMV are risk group 4 pathogens specified by World Health Organization. Based on this designation, it is designated as Class I pathogens in Japan. Although there have been no reports excluding one imported case of the Lassa fever patient, it is not surprising whenever imported cases occur in our country. Considering the disease severity and mortality rate, it is an urgent matter to develop vaccines and therapeutic drugs in endemic areas, and maintenances of these are also important in countries other than endemic areas. However, basic research on highly pathogenic arenavirus infections and development of therapeutic drugs are not easily progressed, because handling in highly safe research facilities is indispensable. In this article, we will outline the current knowledge from the recent basic research on arenavirus to the development situation of antivirals against arenaviruses.

