

1. エゾウイルスと新興オルソナイロウイルス感染症

松野 啓太^{1,2,3)}

1) 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所危機分析・対応部門

2) 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所国際協働ユニット

3) 北海道大学ワンヘルスリサーチセンター

2019年、北海道でマダニ刺咬後に発熱を呈した患者より新規ウイルスが発見された。エゾウイルスと命名されたこのウイルスの感染者は、後方視的調査の結果を含めると、2014年から2020年までの間に7名発生していた。遺伝子系統解析の結果、エゾウイルスはナイロウイルス科オルソナイロウイルス属に分類され、ルーマニアでマダニから発見された Sulina ウイルスと同じ遺伝子群に属することが分かった。また、エゾウイルスは、近年中国で熱性疾患の原因ウイルスとして報告されている Tamdy 遺伝子群のウイルスに比較的近縁である一方で、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどの既知の病原オルソナイロウイルスとは遺伝的に離れていた。エゾウイルス感染症を含む新興オルソナイロウイルス感染症の情報は極めて少なく、今後の発生動向に注視が必要である。

1. はじめに

2019年、マダニ(マダニ科 *Ixodidae* に属するダニ)によって媒介される新たな感染症が北海道で発見された¹⁾。この感染症の病原体はブニヤウイルス目ナイロウイルス科オルソナイロウイルス属に分類される新種のウイルスで、最初に感染者が見つかった地域名にちなみ、エゾウイルス (Yezo virus) と命名された。一般的に感染症の病原体同定においては『コッホの4原則』を満たす必要があると考えられているが、エゾウイルスはこれをほぼ満たしている²⁾。日本国内で新規ダニ媒介性感染症が発見されるのは、2013年に患者が確認された重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS)³⁾ 以来のことである (表)。

いわゆる次世代シーケンサーの普及によって新種の微生物由来遺伝子の検出が極めて容易になってきている。細菌

叢解析で用いられる 16S リボソーム DNA のような共通配列がウイルスには存在しないため、ウイルスの網羅的検出は当初は困難であった。しかし、シーケンスコストの低下と共に大規模な新規ウイルス探索が行われるようになってきた。Global Virome Project⁴⁾ のような地球規模でのウイルス叢解析に加え、既に取得されたシーケンスデータから未知のウイルスを探索する研究^{5,6)} も盛んに行われている。エゾウイルスの発見には、こうした網羅的ウイルス探索技術が不可欠であった。今後、さらに技術開発が進むことで、原因不明の疾患がウイルス感染症であったことが明らかになる例が増えていくと考えられる。

本総説では、エゾウイルス発見の経緯を振り返るとともに、新興オルソナイロウイルス感染症の情報の俯瞰を試みる。また、ウイルスの命名をとりまく現状を整理したい。

2. エゾウイルス感染症の発見

最初に発見されたエゾウイルス感染者は、2019年5月に原因不明の熱性疾患を発症し札幌市内の病院に入院した患者である。この患者は高尿酸血症、高脂血症の既往歴がある札幌市在住の41歳男性で、5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℃台の熱が出現し、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。入院時の所見は、発熱に加え、白血球減少および血小板減少、肝酵素・筋原性酵素上昇に加え、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 (fibrinogen/fibrin degradation

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国際共同研究所

危機分析・対応部門

TEL: 011-706-9495

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

表 日本国内で発生が報告されたダニ媒介性感染症

年	病名	病原体
1984	日本紅斑熱	<i>Rickettsia japonica</i>
1987	ライム病	<i>Borrelia burgdorferi</i>
1993	ダニ媒介脳炎	ダニ媒介脳炎ウイルス
2011	回帰熱	<i>Borrelia miyamotoi</i>
2013	重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)	SFTS ウイルス
2019	エゾウイルス感染症	エゾウイルス

products; FDP) の上昇を伴う活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time; APTT) 延長であり, 出血熱様症状であった. しかし, SFTS や紅斑熱などの節足動物媒介性感染症は各種検査にて陰性であり, 原因の特定には至らなかった. なお, 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, 網羅的ウイルス検出を目的として, 入院日に採取した患者血清を Vero E6 細胞に接種し 14 日間培養した. 細胞変性効果 (CPE) は見られなかった. この培養上清を次世代シーケンサーで解析したところ, 未知のオルソナイロウイルスの遺伝子断片が検出された. さらなる解析により, L, M, および S 分節の 3 分節からなるオルソナイロウイルス遺伝子のほぼ完全長を解読することができた. いずれの分節 RNA の配列も既知のオルソナイロ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. なお, 発見当時, エゾウイルスは系統的に既知のオルソナイロウイルス遺伝子群からは独立していたが, 発表までにエゾウイルスに近縁な *Sulina virus* が報告された⁷⁾ ため, *Sulina* 遺伝子群に含まれる新規ウイルスとして報告された.

3. さらなるエゾウイルス感染者の発見

2 例目のエゾウイルス感染者は, 2020 年 7 月中旬にマダニに刺された後, およそ 2 週間後に発熱し, 病院を受診した 59 歳男性である. 特筆すべき既往歴はなかった. 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, 検査上も同様に出血熱様の徴候が認められた. 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 週間後後遺症なく回復した. この患者の来院時血清および尿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.

1 例目・2 例目の 2 名の患者については, 発熱直後から

およそ半年後まで, 血清および尿が保存されていたため, エゾウイルス遺伝子およびエゾウイルス特異抗体の経時的変化が明らかになっている. いずれの患者においても, 発熱していた期間には血中からウイルス遺伝子が検出され, ウイルス血症となっていたと考えられた. また, 血中のウイルス遺伝子は患者回復とともにほぼ検出されなくなった一方で, 尿中からはその後 2 週間程度, ウイルス遺伝子が検出された. 抗体価の推移は標準的な急性感染症と同様で, 発熱直後から IgM 抗体価の上昇が見られ, 回復とともに IgG 抗体価が上昇し, 半年後には IgG 抗体のみが検出された. これらの推移から, エゾウイルスの急性感染であったことは明らかである.

2 例目の患者発生と同時期に北海道衛生研究所において, 行政検査検体を対象とした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, 250 検体中 7 検体からエゾウイルス遺伝子が検出され, 2014 年にはエゾウイルス感染者が発生していたことが明らかになった. いずれの患者も 5~7 月にマダニに刺されており, 発熱・白血球減少および血小板減少に加え, 肝酵素上昇が頻発所見であった (ただし, 行政検査検体であるため, これらの所見は医師から衛生研究所に依頼時に伝えられた限られた情報である). 7 例のエゾウイルス感染者のうち, 先述の 2 例に加え, さらに 2 例についてはペア血清が保存されており, エゾウイルス特異抗体の産生も確認された. なお, 7 例について報告されている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.

非常に興味深いことに, 確認された 7 例のエゾウイルス感染者のうち, 4 例はボレリア属細菌に重感染していた. これらの感染者は行政検査の結果としてはボレリア感染陽性であり, エゾウイルスが発見されていなかった当時はそれぞれのボレリア感染者として治療を受けたものと推察される. 今後の検査では, エゾウイルス感染単体での症状と,

ボレリアとの重感染によって見られる症状を注意深く調べるために、より詳細な症状を聞き取る必要がある(例えば、先述した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)。また、北海道のマダニではライム病ボレリア (*Borrelia burgdorferi*) の陽性率は3~4割程度である一方で、回帰熱ボレリアの一種である *Borrelia miyamotoi* の陽性率は2%程度である⁸⁾。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。したがって、特に *B. miyamotoi* とエゾウイルスの重感染については偶発的事象ではない可能性があるため、マダニにおける重感染の頻度調査が待たれる。

4. エゾウイルス感染症とエゾ熱

ここまでの調査で、エゾウイルス感染症の特徴がある程度把握されてきた。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。感染者は20代から80代の男女で、これまでに死者は報告されていない。ただし、行政検査検体のみの5例については転帰が明らかでないため、死者が発生していないことを意味しない点には留意が必要である。7例の感染者の発生時期である5~7月は、北海道で特にマダニ属のマダニ(シウルツェマダニ *Ixodes persulcatus* およびヤマトマダニ *Ixodes ovatus* が北海道内で普遍的に見られる種であるが、パプロフスキーマダニ *Ixodes pavlovskyi* も分布している)が活性化する時期であり、ヒトの刺咬報告もこの時期が最も多い⁹⁾。

遅くとも2014年には発生していたことが明らかになったエゾウイルス感染症であるが、おそらくもっと以前から少なくとも北海道内で発生していたと考えられる。例えば、似たような経緯で発見された同じブニヤウイルスが原因のマダニ媒介性感染症である SFTS の場合、中国での発見が2009年であり¹⁰⁾、日本国内での発見が2013年であった³⁾が、2005年に日本国内で感染者が発生していたことが後方視的調査により判明している¹¹⁾。ダニ媒介性ウイルス感染症は分布がベクター依存性に一部地域に局限していることがあり、さらに未知のウイルスが原因であればそれを特定することは(たとえ次世代シーケンサーが普及した現代においても)困難である。したがって、これまでに北海道内で発生した原因不明の急性熱性疾患の原因の一部がエゾウイルスであったことは想像に難くない。

北海道では1950年代に『エゾ熱』という感染症が疑われる熱性疾患が報告されている¹²⁾。エゾ熱の症例として報告されている6歳男児の症例では、38度台の発熱に加え、四肢の発疹が所見として挙げられている。エゾ熱はリケッチア属細菌 (*Rickettsia tamiyai*) が病原体として疑われて

いたが、結論には至っていない。エゾ熱患者 (*R. tamiyai* 感染者) は主に血清学的検査によって診断されたものの、患者から *R. tamiyai* が分離された例がないためである。また、マダニとは異なる種のマ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は得られなかった模様である。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。現在ではエゾ熱という病名を耳にすることはあまりないが、エゾウイルス感染症とエゾ熱は別個のものである点に留意されたい。

5. エゾウイルスの分離培養と性状解析

エゾウイルスの分離培養は患者血清、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試みられた。Vero E6細胞やHuH-7細胞などの様々なブニヤウイルスの分離培養に実績のある細胞^{13,14)}や、ISE6細胞というマダニ胚由来培養細胞^{15,16)}などである。患者検体を接種した1代目の培養上清を用いることで、エゾウイルスの遺伝子ほぼ完全長の塩基配列を得ることができたのは前述の通りである。しかし、いずれの培養細胞を用いても3代以上の継代培養でウイルス遺伝子の増幅を確認することができなかった。また、検体を接種した培養細胞のいずれにおいても、患者の回復期血清を用いた蛍光抗体法でウイルス抗原を検出することはできなかった。さらに、インターフェロン α / β 受容体ノックアウトマウスに皮下接種したが、体重減少等の症状が見られなかった。

そこで、長崎大学の研究者がマダニから新規ナイロウイルスであるトフラウイルス (Tofla virus) を分離した¹⁷⁾際に用いた方法を参考に、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 (AG129マウス, Marshall Bioresources) 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。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、継代可能な感染性ウイルスを得た。また、感染Vero E6細胞中に患者の回復期血清で染色されるエゾウイルス抗原を検出し、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(図a)。

分離培養されたエゾウイルスはVero E6細胞の他にHuH-7細胞やSW13細胞などのヒト由来培養細胞で増殖することが確認された。また、シカダニ *Ixodes scapularis* 由来培養細胞では、Vero E6細胞よりも高い力価のウイルスが培養上清中に放出されることが分かった。一方で、オウシマダニ *Rhipicephalus microplus* 由来培養細胞ではエゾウイルスは増殖せず、ベクターとして利用可能なマダニ種が限定される可能性が示唆された。また、AG129マウス以外の実験動物(健常マウス、ウサギ)ではエゾウイルスの実験感染後に体重減少等は確認されなかった。最終的

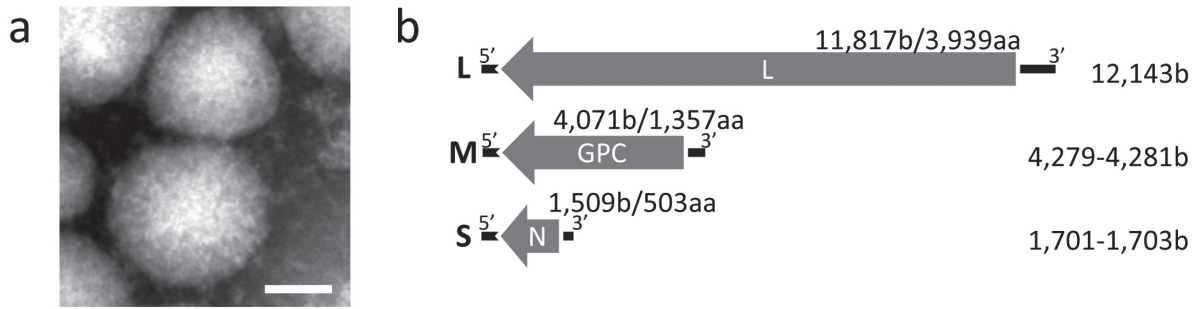


図 a) エボウイルス粒子の透過電子顕微鏡写真 (スケールバーは 100 nm). b) エボウイルス遺伝子を構成する 3 分節 RNA の模式図。

に、AG129 マウス腹腔内接種と Vero E6 細胞を用いた連続継代により、他の患者検体からもエボウイルス株を分離することができた。培養細胞を用いたウイルス分離は比較的簡便な方法であるが、今回のように未知のウイルスの分離培養においては、免疫不全マウスだけでなく、乳飲みマウスや発育鶏卵を用いる方法を併用することを考えるべきであろう。

エボウイルス培養上清から抽出した RNA を用いることで、RACE 法¹⁸⁾によりウイルス遺伝子の末端配列を決定することができ、エボウイルス全長配列の決定に成功した(図 b)。エボウイルスの遺伝子は、他のオルソナイロウイルスと同様に L、M、および S の 3 分節マイナス鎖 RNA からなり、それぞれの分節が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、膜タンパク質前駆体、および核タンパク質をコードしている。クリミア-コンゴ出血熱ウイルス(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus)は、これら 3 つの構造タンパク質に加え、S 分節のプラス鎖方向に非構造タンパク質 NSs を持つことが示されている¹⁹⁾が、今回解析したエボウイルス株間で保存されている NSs 様の ORF は確認できなかった。

6. 新興オルソナイロウイルス感染症

オルソナイロウイルスのうち、病原体として認識されているウイルスは 4 つある。クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ナイロビ羊病ウイルス(Nairobi sheep disease virus)、Dugbe ウイルス、および Kasokero ウイルスである。このうち、前者 3 つのウイルスは 1 つの遺伝子群を形成する互いに近縁なウイルスで、Kasokero ウイルスのみが他とは系統的に異なる病原オルソナイロウイルスと考えられてきた。Kasokero ウイルスはウガンダのコウモリから発見されたオルソナイロウイルスで、実験室内感染によりヒトに病原性があることが判明したものである²⁰⁾。

エボウイルス感染症の発見に前後して、中国から 2 つの新興オルソナイロウイルス感染症の報告が相次いだ^{21,22)}。これらのウイルスはエボウイルスが属する 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。

Tamdy 遺伝子群の中で最も古い Tamdy ウイルスはウズベキスタンの Tamdymsky で採集されたマダニから発見されたウイルスで²³⁾、羊などの哺乳動物に感染することが分かっていたほか、一例のみであるが熱性疾患を発症した患者より検出されたと報告されている²⁴⁾。Tamdy ウイルスとその近縁である Burana ウイルス^{25,26)}は中央アジアに分布していると考えられていたが、大規模な節足動物中のウイルス探索²⁷⁾やその後のマダニのスクリーニング²⁸⁾で中国にも分布していることが明らかとなった。

Tamdy 遺伝子群のオルソナイロウイルスによる熱性疾患の最初の報告は、2018 年に新疆ウイグル自治区で発熱し、病院を受診した農業従事者の 62 歳女性から Tacheng tick ウイルス-1 を検出したというものである²¹⁾。Tacheng tick ウイルス-1 は、先述の大規模な節足動物中のウイルス探索²⁷⁾にてマダニより検出された Tamdy 遺伝子群のウイルスである。Tacheng tick ウイルス-1 は周辺地域のマダニだけでなく牛や羊からも見つかっており、新疆ウイグル自治区ではこのウイルスによる感染症が風土的に定着していると考えられる。また、周辺地域の住民を対象とした血清調査でも、地域によっては中和抗体陽性率が 10% を超えており、さらに年齢が上がるに従って抗体陽性率も高くなることから²⁹⁾この地域では Tacheng tick ウイルス-1 に暴露される機会が多いと思われる。

2 番目の Tamdy 遺伝子群のオルソナイロウイルスによる熱性疾患の報告では、2017 年に黒龍江省で発熱し、内モンゴル自治区の病院を受診した農業従事者の 47 歳男性から未知のオルソナイロウイルスを分離培養し、Songling ウイルスと命名している²²⁾。この症例に加え、2017 年 4 月～2018 年 12 月の間に入院したマダニ刺咬歴のある 658 人のうち、42 人の患者から 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龍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。また、患者が発生した地域のマダニからは数%の陽性率で Songling ウイル

ス遺伝子が検出されている。

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。また、中国以外の国や地域からの報告もないが、発生地域がいずれも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。エゾウイルス感染症と併せて極東地域における新興オルソナイロウイルス感染症として調査研究が進む過程で、これらのウイルスの病原性や宿主域などの実態が明らかになっていくだろう。

7. エゾウイルス命名の経緯とウイルス・ 感染症の命名事情

エゾウイルス感染症の発見をプレスリリースした際、地名をウイルス名（あるいは病名）に付すことの是非についての議論がインターネット上で散見された。そのため、命名者として、この場を借りて命名に至るまでの経緯を記録として残しておきたい。

ウイルスの命名については強制力のあるルールは存在しない。ウイルスの種より上位の分類は国際ウイルス分類委員会 International Committee on Taxonomy of Viruses が決定するが、ウイルスそのものは発見者が命名する。ブニヤウイルスの多くのウイルス科では、ウイルス名に発見地の地名が慣習的に付されており、種名にも採用されている（例：群馬県赤羽村（現在は館林市）から命名されたアカバナウイルス）。あるいは、病名が先に付されていた場合は、病名をウイルス名とするのが通例である（例：リフトバレー熱の原因となるリフトバレー熱ウイルス）。エゾウイルスの場合、発見されたのは病名が付く前であったため、ブニヤウイルスの慣習に従い地名を付すこととした。先に紹介した、エゾウイルスに近縁なオルソナイロウイルスである Sulina ウイルス（ルーマニアの町の名前に由来）や Songling ウイルス（内モンゴル自治区フルンボイル市松嶺区に由来）が地名を冠していたため、近縁ウイルス間で一貫性のある名前を付けるのが適切だと考えたためである。

北海道の地名に由来するウイルスとしてホッカイドウウイルス Hokkaido virus という名は、道内でタイリクヤチネズミから発見されたハンタウイルスの名前として既に用いられている³⁰⁾。また、札幌市の名を冠したサッポロウイルス Sapporo virus³¹⁾ はウイルス性胃腸炎を引き起こすサポウイルスとして、Norwalk virus（ノロウイルス）と共に広く知られている。他の北海道の地名に由来するウイルス名としては、エゾ熱の病原体探索の際にアポイ岳周辺のげっ歯類から発見されたアポイウイルス Apoi virus¹²⁾ や、むかわ町のマダニから見つかったムカワウイルス Mukawa virus¹⁶⁾、栗山町のマダニから見つかったクリヤマウイルス Kuriyama virus¹⁵⁾ が挙げられる。ウイルス名に地名をつけるという慣習が広く浸透していることをご理解いただけたらと思う。

エゾウイルスという名称を用いるまで、実は研究チーム内では、最初の患者がマダニに刺されたと思われる山の名前を用いて「X mountain virus」と呼称していた。しかし、特定の狭い場所を指し示すことはウイルスの分布についての誤った印象を与える可能性があったため、別の名前を考えることにした。患者発生地と入院地の頭文字を合わせた Lujo virus³²⁾ のように地名の組み合わせなども検討したが、覚えやすく呼びやすい名称を思い出すことができず、最終的に、エゾシカ *Cervus nippon yesoensis* やエゾナキウサギ *Ochotona hyperborea yesoensis* など、北海道に分布する生物の和名・学名に用いられているエゾを用いることにしたのである。

一方で病名については、2015年にWHOが新規感染症の命名におけるベストプラクティスを発行し、以降に命名される感染症名についての方針を示している。その中で、病名で避けるべき単語として地名、人名、動物や食物の名前、特定の文化やグループ・職業などを指す言葉、恐怖をおおる言葉の4つが挙げられた。このベストプラクティス発行には、2012年に発生した中東呼吸器症候群（Middle East respiratory syndrome; MERS）や2009年にパンデミックを起こしたブタ由来インフルエンザ（swine flu）によるステイグマが背景にあるとされる。WHOは、このベストプラクティスをこれまでに既に使われてきた病名には適用しないとしながらも、クリミア-コンゴ出血熱やリフトバレー熱などの例を挙げて、このような命名は避けるべきだとしている。

さて、ここで一つ問題が起きる。エゾウイルスのように、先に病原体に地名を冠する名前が付けられた場合、そのウイルスが起こす感染症の病名をどう呼称するのが正しいのだろうか？WHOのベストプラクティスによれば、一般的な症状などの病気を表す単語や、病気を特徴づけるような単語を用いるべきとされており、さらに病原体が明らかである場合はその名称を含めるよう書かれている。エゾウイルス感染症の特徴は高熱であるから、エゾウイルス熱とプレスリリースには記載したものの、果たしてこれは『正しい』病気の命名なのだろうか？もちろん、ステイグマや風評被害を避けることは重要であるが、病気の存在が周知され、人々が正しい情報にアクセスできることも大事である。他の病気との識別や検索用語としての利便性を考えると、現時点では単にエゾウイルス感染症と呼称するのが、最適ではないものの、より適切だと考える。あるいは、エゾウイルス・Tacheng tick ウイルス-1・Songling ウイルスなど、比較的近縁な病原オルソナイロウイルスの発見が相次いでいることから、症状やウイルスの病原性が明らかになるまでは、ダニ媒介性新興オルソナイロウイルス感染症と総称するのがいいだろう。

今年、国際ウイルス分類委員会はウイルス分類にラテン語をベースにした二名法を採用することを決定した^{33,34)}。

これは主に分類上の表記ゆれを解消するためであり、ウイルス名そのものに影響する決定ではない。例えば、エゾウイルスの分類は *Orthonairovirus yesoense* のようになるかもしれないが、エゾウイルスというウイルス名はそのまま使われる。しかし、二名法が普及することでステイグマを誘導するおそれのある名称が使われる機会は減るかもしれない。

8. 終わりに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的流行とそれに伴う多大なる生活への影響により、一般市民のウイルス感染症への興味関心がこれまでになく高まっている。そのような中で、新たなウイルス感染症の発見を論文として報告することは、非常に緊張感のある体験であった。論文の影響を評価する altmetric スコアは本原稿執筆時点で 554 となっており、同時期に発表された論文のうちトップ 1% に入るスコアとされている。日本国内・国外を含め、多くの媒体に取り上げていただき、責任著者としての最初の責務は果たせたのではないかと考えている。

技術の発展により、今後さらに多くの未知のダニ媒介性ウイルスが発見されると予想される。そのうちの一部は、実はヒトや動物に病気を起こしていたということもあるだろう。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、我々の社会生活の脅威であることは間違いない。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

I have no potential conflicts of interest to declare.

9. 参考文献

- 1) 児玉文宏, 枝川峻二, 永坂敦, 松野啓太, 好井健太郎, 澤洋文, 山岸彩沙, 古澤弥, 山口亮, 矢野公一, 山口宏樹, 後藤明子, 駒込理佳, 三好正浩, 伊東拓也, 小山内佑太, 角千春, 堀田明豊, 前田健, 安藤秀二 & 西條政幸. 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* 41, 11-13 (2020).
- 2) Kodama, F., Yamaguchi, H., Park, E., Tatamoto, K., Sashika, M., Nakao, R., Terauchi, Y., Mizuma, K., Orba, Y., Kariwa, H., Hagiwara, K., Okazaki, K., Goto, A., Komagome, R., Miyoshi, M., Ito, T., Yamano, K., Yoshii, K., Funaki, C., Ishizuka, M., Shigeno, A., Itakura, Y., Bell-Sakyi, L., Edagawa, S., Nagasaka, A., Sakoda, Y., Sawa, H., Maeda, K., Saijo, M. & Matsuno, K. A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido, Japan. *Nat Commun* 12, 5539 (2021).
- 3) Takahashi, T., Maeda, K., Suzuki, T., Ishido, A., Shigeoka, T., Tominaga, T., Kamei, T., Honda, M., Ninomiya, D., Sakai, T., Senba, T., Kaneyuki, S., Sakaguchi, S., Satoh, A., Hosokawa, T., Kawabe, Y., Kurihara, S., Izumikawa, K., Kohno, S., Azuma, T., Suemori, K., Yasukawa, M., Mizutani, T., Omatsu, T., Katayama, Y., Miyahara, M., Ijuin, M., Doi, K., Okuda, M., Umeki, K., Saito, T., Fukushima, K., Nakajima, K., Yoshikawa, T., Tani, H., Fukushi, S., Fukuma, A., Ogata, M., Shimojima, M., Nakajima, N., Nagata, N., Katano, H., Fukumoto, H., Sato, Y., Hasegawa, H., Yamagishi, T., Oishi, K., Kurane, I., Morikawa, S. & Saijo, M. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209, 816-827 (2014).
- 4) Carroll, D., Daszak, P., Wolfe, N. D., Gao, G. F., Morel, C. M., Morzaria, S., Pablos-Méndez, A., Tomori, O. & Mazet, J. A. K. The Global Virome Project. *Science* 359, 872-874 (2018).
- 5) Kawasaki, J., Kojima, S., Tomonaga, K. & Horie, M. Hidden Viral Sequences in Public Sequencing Data and Warning for Future Emerging Diseases. *mBio* 12, e01638-21 (2021).
- 6) Kumata, R., Ito, J., Takahashi, K., Suzuki, T. & Sato, K. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol* 18, 55 (2020).
- 7) Tomazatos, A., Possel, R. von, Pekarek, N., Holm, T., Rieger, T., Baum, H., Bialonski, A., Maranda, I., Erdelyi-Molnár, I., Spinu, M., Lühken, R., Jansen, S., Emmerich, P., Schmidt-Chanasit, J. & Cadar, D. Discovery and genetic characterization of a novel orthonairovirus in *Ixodes ricinus* ticks from Danube Delta. *Infect Genetics Evol* 88, 104704 (2021).
- 8) Takano, A., Toyomane, K., Konnai, S., Ohashi, K., Nakao, M., Ito, T., Andoh, M., Maeda, K., Watarai, M., Sato, K. & Kawabata, H. Tick Surveillance for Relapsing Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *Plos One* 9, e104532 (2014).
- 9) Miyamoto, K. & Nakao, M. Frequent occurrence of human tick bites and monthly fluctuation of ixodid ticks in Hokkaido, Japan. *Jpn J Sanit Zool* 42, 267-269 (1991).
- 10) Yu, X.-J., Liang, M.-F., Zhang, S.-Y., Liu, Y., Li, J.-D., Sun, Y.-L., Zhang, L., Zhang, Q.-F., Popov, V. L., Li, C., Qu, J., Li, Q., Zhang, Y.-P., Hai, R., Wu, W., Wang, Q., Zhan, F.-X., Wang, X.-J., Kan, B., Wang, S.-W., Wan, K.-L., Jing, H.-Q., Lu, J.-X., Yin, W.-W., Zhou, H., Guan, X.-H., Liu, J.-F., Bi, Z.-Q., Liu, G.-H., Ren, J., Wang, H., Zhao, Z., Song, J.-D., He, J.-R., Wan, T., Zhang, J.-S., Fu, X.-P., Sun, L.-N., Dong, X.-P., Feng, Z.-J., Yang, W.-Z., Hong, T., Zhang, Y., Walker, D. H., Wang, Y. & Li, D.-X. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *New Engl J Medicine* 364, 1523-1532 (2011).
- 11) Kurihara, S., Satoh, A., Yu, F., Hayasaka, D., Shimojima, M., Tashiro, M., Saijo, T., Takazono, T., Imamura, Y., Miyazaki, T., Tsukamoto, M., Yanagihara, K., Mukae, H., Saijo, M., Morita, K., Kohno, S. & Izumikawa, K. The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother* 22, 461-465 (2016).

- 12) エゾ熱調査研究委員会. エゾ熱の研究. 日本医事新報別冊 第 1611・1612 号, (1955).
- 13) Matsuno, K., Weisend, C., Kajihara, M., Matysiak, C., Williamson, B. N., Simuunza, M., Mweene, A. S., Takada, A., Tesh, R. B. & Ebihara, H. Comprehensive molecular detection of tick-borne phleboviruses leads to the retrospective identification of taxonomically unassigned bunyaviruses and the discovery of a novel member of the genus phlebovirus. *J Virol* 89, 594-604 (2015).
- 14) Matsuno, K., Weisend, C., Rosa, A. P. A. T. da, Anzick, S. L., Dahlstrom, E., Porcella, S. F., Dorward, D. W., Yu, X.-J., Tesh, R. B. & Ebihara, H. Characterization of the Bhanja serogroup viruses (Bunyaviridae): a novel species of the genus Phlebovirus and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. *J Virol* 87, 3719-3728 (2013).
- 15) Torii, S., Matsuno, K., Qiu, Y., Mori-Kajihara, A., Kajihara, M., Nakao, R., Nao, N., Okazaki, K., Sashika, M., Hiono, T., Okamatsu, M., Sakoda, Y., Ebihara, H., Takada, A. & Sawa, H. Infection of newly identified phleboviruses in ticks and wild animals in Hokkaido, Japan indicating tick-borne life cycles. *Ticks Tick-borne Dis* 10, 328-335 (2019).
- 16) Matsuno, K., Kajihara, M., Nakao, R., Nao, N., Mori-Kajihara, A., Muramatsu, M., Qiu, Y., Torii, S., Igarashi, M., Kasajima, N., Mizuma, K., Yoshii, K., Sawa, H., Sugimoto, C., Takada, A., Ebihara, H. & Pipas, J. M. The Unique Phylogenetic Position of a Novel Tick-Borne Phlebovirus Ensures an Ixodid Origin of the Genus *Phlebovirus*. *mSphere* 3, e00239-18 (2018).
- 17) Shimada, S., Aoki, K., Nabeshima, T., Fuxun, Y., Kurosaki, Y., Shiogama, K., Onouchi, T., Sakaguchi, M., Fuchigami, T., Ono, H., Nishi, K., Posadas-Herrera, G., Uchida, L., Takamatsu, Y., Yasuda, J., Tsutsumi, Y., Fujita, H., Morita, K. & Hayasaka, D. Tofla virus: A newly identified Nairovirus of the Crimean-Congo hemorrhagic fever group isolated from ticks in Japan. *Sci Rep* 6, 20213 (2016).
- 18) Li, Z., Yu, M., Zhang, H., Wang, H.-Y. & Wang, L.-F. Improved rapid amplification of cDNA ends (RACE) for mapping both the 5' and 3' terminal sequences of paramyxovirus genomes. *J Virol Methods* 130, 154-156 (2005).
- 19) Barnwal, B., Karlberg, H., Mirazimi, A. & Tan, Y.-J. The Non-structural Protein of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Disrupts the Mitochondrial Membrane Potential and Induces Apoptosis. *J Biol Chem* 291, 582-592 (2016).
- 20) Kalunda, M., Mukwaya, L. G., Mukuye, A., Lule, M., Sekyalo, E., Wright, J. & Casals, J. Kasokero Virus: a New Human Pathogen from Bats (*Rousettus Aegyptiacus*) in Uganda. *Am J Tropical Medicine Hyg* 35, 387-392 (1986).
- 21) Liu, X., Zhang, X., Wang, Z., Dong, Z., Xie, S., Jiang, M., Song, R., Ma, J., Chen, S., Chen, K., Zhang, H., Si, X., Li, C., Jin, N., Wang, Y. & Liu, Q. A Tentative Tamdy Orthonairovirus Related to Febrile Illness in Northwestern China. *Clin Infect Dis* 70, 2155-2160 (2019).
- 22) Ma, J., Lv, X.-L., Zhang, X., Han, S.-Z., Wang, Z.-D., Li, L., Sun, H.-T., Ma, L.-X., Cheng, Z.-L., Shao, J.-W., Chen, C., Zhao, Y.-H., Sui, L., Liu, L.-N., Qian, J., Wang, W. & Liu, Q. Identification of a new orthonairovirus associated with human febrile illness in China. *Nat Med* 27, 434-439 (2021).
- 23) Lvov, D. K., Sidorova, G. A., Gromashevsky, V. L., Kurbanov, M., Skvoztsova, L. M., Gofman, Yu. P., Berezina, L. K., Klimentko, S. M., Zakharyan, V. A., Aristova, V. A. & Neronov, V. M. Virus "Tamdy" — A new arbovirus, isolated in the Uzbee S.S.R. and Turkmen S.S.R. from ticks *Hyalomma asiaticum asiaticum* Schulce et Schlottke, 1929, and *Hyalomma plumbeum plumbeum* Panzer, 1796. *Arch Virol* 51, 15-21 (1976).
- 24) Karas, F., Vargina, S., Steblyanko, S., Kolpakov, V. & Seropolko, A. Ecology of Tamdy virus in Kyrgyzstan. (1976).
- 25) L'vov, D. K., Al' khovskii, S. V., Shchelkanov, M. I., Shchetinin, A. M., Deriabin, P. G., Gitel' man, A. K., Aristova, V. A. & Botikov, A. G. Taxonomic status of the Burana virus (BURV) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*, Tamdy group) isolated from the ticks *Haemaphysalis punctata* Canestrini et Fanzago, 1877 and *Haem. concinna* Koch, 1844 (*Ixodidae*, *Haemaphysalinae*) in Kyrgyzstan. *Vop Virusol* 59, 10-5 (2014).
- 26) Alkhovsky, S. V., Lvov, D. K., Shchetinin, A. M., Deriabin, P. G., Shchelkanov, M. Y., Aristova, V. A., Morozova, T. N., Gitelman, A. K., Palacios, G. F. & Kuhn, J. H. Complete Genome Coding Sequences of Artashat, Burana, Caspiy, Chim, Geran, Tamdy, and Uzun-Agach Viruses (*Bunyavirales: Nairoviridae: Orthonairovirus*). *Genome Announc* 5, e01098-17 (2017).
- 27) Li, C.-X., Shi, M., Tian, J.-H., Lin, X.-D., Kang, Y.-J., Chen, L.-J., Qin, X.-C., Xu, J., Holmes, E. C. & Zhang, Y.-Z. Unprecedented genomic diversity of RNA viruses in arthropods reveals the ancestry of negative-sense RNA viruses. *elife* 4, 8783 (2015).
- 28) Zhou, H., Ma, Z., Hu, T., Bi, Y., Mamuti, A., Yu, R., Carr, M. J., Shi, M., Li, J., Sharshov, K., Gao, G. F. & Shi, W. Tamdy Virus in Ixodid Ticks Infesting Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2018. *Emerg Infect Dis* 25, 2136-2138 (2019).
- 29) Moming, A., Shen, S., Fang, Y., Zhang, J., Zhang, Y., Tang, S., Li, T., Hu, Z., Wang, H., Zhang, Y., Sun, S., Wang, L.-F. & Deng, F. Evidence of Human Exposure to Tamdy Virus, Northwest China. *Emerg Infect Dis* 27, 3166-3170 (2021).
- 30) Daud, N. H. A., Kariwa, H., Tanikawa, Y., Nakamura, I., Seto, T., Miyashita, D., Yoshii, K., Nakauchi, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J. & Takashima, I. Mode of Infection of Hokkaido Virus (Genus *Hantavirus*) among Grey Red - Backed Voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol* 51, 1081-1090 (2007).
- 31) Chiba, S., Sakuma, Y., Kogasaka, R., Akihara, M.,

- Horino, K., Nakao, T. & Fukui, S. An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home. *J Med Virol* 4, 249-254 (1979).
- 32) Paweska, J. T., Sewlall, N. H., Ksiazek, T. G., Blumberg, L. H., Hale, M. J., Lipkin, W. I., Weyer, J., Nichol, S. T., Rollin, P. E., McMullan, L. K., Paddock, C. D., Briese, T., Mnyaluza, J., Dinh, T.-H., Mukonka, V., Ching, P., Duse, A., Richards, G., Jong, G. de, Cohen, C., Ikalafeng, B., Mugeru, C., Asomugha, C., Malotle, M. M., Nteo, D. M., Misiani, E., Swanepoel, R., Zaki, S. R. & Teams, I. Nosocomial Outbreak of Novel Arenavirus Infection, Southern Africa. *Emerg Infect Dis* 15, 1598-1602 (2009).
- 33) Walker, P. J., Siddell, S. G., Lefkowitz, E. J., Mushegian, A. R., Adriaenssens, E. M., Alfenas-Zerbini, P., Davison, A. J., Dempsey, D. M., Dutilh, B. E., Garcia, M. L., Harrach, B., Harrison, R. L., Hendrickson, R. C., Junglen, S., Knowles, N. J., Krupovic, M., Kuhn, J. H., Lambert, A. J., Lobočka, M., Nibert, M. L., Oksanen, H. M., Orton, R. J., Robertson, D. L., Rubino, L., Sabanadzovic, S., Simmonds, P., Smith, D. B., Suzuki, N., Doerslaer, K. V., Vandamme, A.-M., Varsani, A. & Zerbini, F. M. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch Virol* 166, 2633-2648 (2021).
- 34) Siddell, S. G., Walker, P. J., Lefkowitz, E. J., Mushegian, A. R., Dutilh, B. E., Harrach, B., Harrison, R. L., Junglen, S., Knowles, N. J., Kropinski, A. M., Krupovic, M., Kuhn, J. H., Nibert, M. L., Rubino, L., Sabanadzovic, S., Simmonds, P., Varsani, A., Zerbini, F. M. & Davison, A. J. Binomial nomenclature for virus species: a consultation. *Arch Virol* 165, 519-525 (2020).

Yezo virus and emerging orthonairovirus diseases

Keita MATSUNO^{1,2,3)}

- 1) Division of Risk Analysis and Management, International Institute for Zoonosis Control, Hokkaido University
 2) International Collaboration Unit, International Institute for Zoonosis Control, Hokkaido University
 3) One Health Research Center, Hokkaido University

A new etiological agent of an acute febrile illness following tick bite has been found in Hokkaido, Japan, in 2019 and designated as Yezo virus. Seven cases of Yezo virus infection were identified from 2014 to 2020 by passive and retrospective surveillance. Yezo virus is classified into the genus *Orthonairovirus*, family *Nairoviridae* and forms Sulina genogroup together with Sulina virus, which was identified in ticks in Romania. The Sulina genogroup viruses are closely related to the Tamdy genogroup viruses recently reported as causative agents of febrile illness in China and distant from known orthonairovirus pathogens, such as Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Since only limited information is available for the emerging orthonairovirus diseases, including Yezo virus infection, their occurrence should be carefully monitored.