

2. ダニ媒介性ブニヤウイルスの研究

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

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）とその原因となるダニ媒介性ブニヤウイルス、SFTS ウイルスが報告されて以来、マダニ中の未知のウイルスが引き起こす新興ウイルス感染症への関心が高まっている。本研究では、網羅的なダニ媒介性ブニヤウイルス検出法の開発と、検出されたウイルスのゲノム解析・分離培養・性状解析を実施し、新興感染症の原因となる、あるいはなりうるダニ媒介性ブニヤウイルスを発見した。ダニ媒介性感染症は散発的に発生するために、新たな感染症が発生しているとも認識されにくい。今後も、マダニが保有するウイルスを探索し、人や動物への感染リスクを調べていく必要がある。

1. はじめに

マダニ（マダニ科 *Ixodidae* に属するダニ）は、吸血性節足動物の一種であり、今日では蚊と並び様々な病原体の媒介者として認識されている。ダニ媒介性のウイルス感染症については、本誌 2020 年 6 月号のアルボウイルスについての総説¹⁾で概説した。これまでに見つかったダニ媒介性ウイルスは、アフリカ豚熱ウイルスを除くすべてが RNA ウイルスであり、プラス鎖 RNA ウイルスおよび 2 本鎖 RNA ウイルスによる感染症が古くから知られていた。一方で、マイナス鎖 RNA ウイルスでは唯一、ブニヤウイルス目（*Bunyavirales*）ナイロウイルス科（*Nairoviridae*）のクリミア・コンゴ出血熱ウイルス（Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: CCHFV, *Orthonairovirus haemorrhagiae*）やその近縁ウイルスのみが広く認知されていた。この状況が大きく変わったのは、2012 年の重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS）の病原ウイルスである SFTS ウイルス（SFTSV, ブニヤウ

イルス目フェヌイウイルス科（*Phenuiviridae*, *Bandavirus dabiense*）の報告²⁾や、その後のハートランドウイルス感染症³⁾、バーボンウイルス感染症⁴⁾などの新興ダニ媒介性ウイルス感染症の報告によるところが大きい。また、時を同じくして、高速シーケンサー（次世代シーケンサー）を活用した網羅的ウイルスゲノム探索技術が発展し、マダニ中の多種多様なウイルス叢が明らかになっていった^{5,6)}ことで、新たなダニ媒介性ウイルス感染症が認知されることなく発生している可能性が指摘されるようになった。その後、実際に複数の新興ダニ媒介性ウイルス感染症が発見され、日本において筆者たちがエゾウイルス感染症を報告するに至った⁷⁾ことはご存知の通りである。本稿では、筆者が関わった研究を中心に、ダニ媒介性ブニヤウイルス感染症研究について概説したい。

2. ダニ媒介性ブニヤウイルス

ブニヤウイルス目は分節型マイナス鎖 RNA をゲノムに持つウイルスの巨大な分類群であり、インフルエンザウイルスが含まれるオルソミクスウイルス科（*Orthomyxoviridae*）とティラピアレイクウイルスが分類されるアムヌンウイルス科（*Amnoonviridae*）以外のすべての分節型マイナス鎖 RNA ウイルスを包含している。ブニヤウイルスのゲノム RNA 分節数は最小がアレナウイルス科（*Arenaviridae*）の 2、最大がフィモウイルス科（*Fimoviridae*）の 4～8 であるが、ほとんどのウイルス科では 3 である。ダニ媒介性ブニヤウイルスは、3 分節 RNA をゲノムに持つオーソ

連絡先

〒001-0020

北海道札幌市北区北 20 条西十丁目

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

TEL: 011-706-9495

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

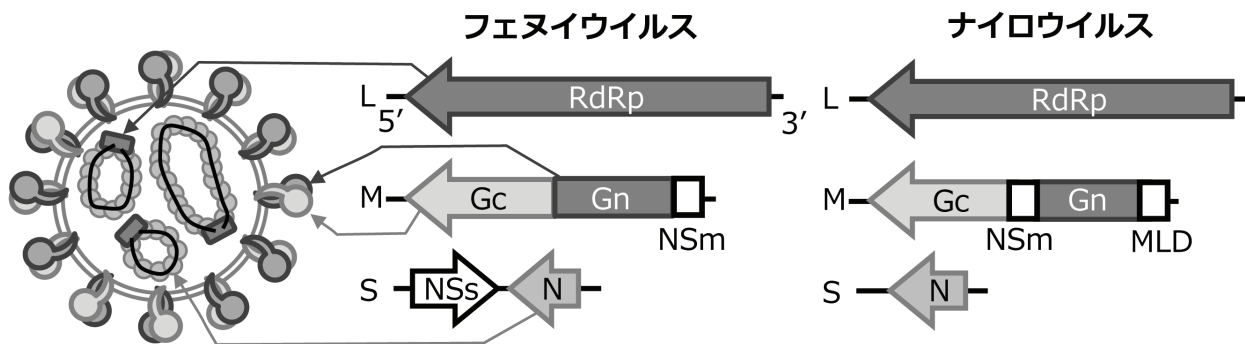


図1 ダニ媒介性ブニヤウイルスの粒子およびゲノム構造の模式図。

RdRp: RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ, Gn および Gc: 膜タンパク質, N: 核タンパク質, NSm および NSs: 非構造タンパク質, MLD: ムチン様領域. NSm/NSs/MLD を持たないウイルスもある。

ドクスのブニヤウイルスであり、前述のナイロウイルス科およびフェヌイウイルス科の2科に分類される。本研究開始時点では、SFTSVは発見されておらず、フェヌイウイルス科（当時の分類ではフレボウイルス属 (*Phlebovirus*) およびテヌイウイルス属 (*Tenuivirus*)）ではリフトバレー熱ウイルス (RVFV, *Phlebovirus riftense*) などの蚊やサシチョウバエによって媒介されるウイルスのみが見つかったため、ダニ媒介性ブニヤウイルスとしてはナイロウイルスのみが知られていた。

ナイロウイルスおよびフェヌイウイルスのいずれもエンベロープウイルスであり、粒子中にはL, M, およびS分節からなる3分節のゲノムRNAがパッケージされている(図1)。これらのウイルスゲノム上には1つまたは2つのタンパク質が、マイナス方向あるいは2つのORFが向かい合う形で両方向にコードされている。そのうち、ウイルスの増殖に必須なタンパク質は、L分節上にコードされているRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp, Lタンパク質)、M分節上の膜タンパク質(翻訳後に開裂しGnおよびGcとなる)、S分節上の核タンパク質(N)で、いずれもウイルス粒子内に取り込まれる構造タンパク質である。一部のダニ媒介性ブニヤウイルスは、S分節あるいはM分節に非構造タンパク質をコードしている。非構造タンパク質はコードされている分節に応じてNSsタンパク質・NSmタンパク質と呼ばれ、宿主因子との相互作用を介して細胞内環境をウイルス増殖に適するよう調節する役割を持つとされる。

3. ダニ媒介性フェヌイ(フレボ)ウイルスの(再)発見

フレボウイルス属は名前の通り、サシチョウバエ(*Phlebotominae*)によって媒介されるウイルスによって代表されるウイルス分類群である。フェヌイウイルス科が新設され、分類が見直されて以降においてもフレボウイルスのほとんどはサシチョウバエや蚊などの吸血性昆虫媒介性あるいは吸血性昆虫由来のウイルスで占められている。

2010年頃まではフレボウイルス属唯一のダニ媒介性ウイルスとして、ウークニエミウイルス(*Uukuniemi virus*; UUKV, *Uukuvirus uukuniemiense*)が見つかった。UUKVは、フィンランドでマダニ(*Ixodes ricinus*)から発見されたウイルスで⁸⁾、血清学的に人や牛への感染が確認されているが病気との関連は不明である。このように、SFTSVの報告までは、病原ダニ媒介性フレボウイルスの存在が示唆されてはいたものの、実際に存在するかどうかは分かっていなかった。

一方で、シーケンス技術が未発達であった時代に、乳飲みマウス脳継代法などで分離されたブニヤウイルス(であると電子顕微鏡像などから示唆されるウイルス)が、分類未決定の状態でテキサス大学医学部(UTMB)や米国疾病予防管理センター(CDC)に保管されていた。UTMBのウイルスライブラリは、ロックフェラー財団によって20世紀初頭に開始されたWorld Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses(WRCEVA)という新興ウイルスのコレクションを引き継いだものであり、現在でも活発に新興ウイルスの蒐集と株の提供を行っている。このコレクションに含まれていた未分類ブニヤウイルスの一部は、マダニや蚊などの吸血性節足動物から分離されたウイルスであり、これらのゲノムを解読しておくことで、今後の新興ウイルス出現に備えることができると考えられたため、筆者たちを含む複数のチームがシーケンス解析に取り組んだ。

WRCEVAなどのウイルスライブラリから、筆者たちのチームではバンジャウイルス(*Bhanja virus*; BHAV, *Bandavirus bhanjanagarensis*)とシルバーウォーターウイルス(*Silverwater virus*, *Uukuvirus silverwaterense*)、およびそれらの類縁ウイルスを再分離、全ゲノムシーケンスを解読し、新規ダニ媒介性フレボウイルスとして報告した^{9,10)}。特にBHAVは中央アジアからアフリカ、南ヨーロッパにかけて広く分布することが確認されており、ヒトへの感染性が自然感染例と実験室内感染例から証明されている¹¹⁾ことから、

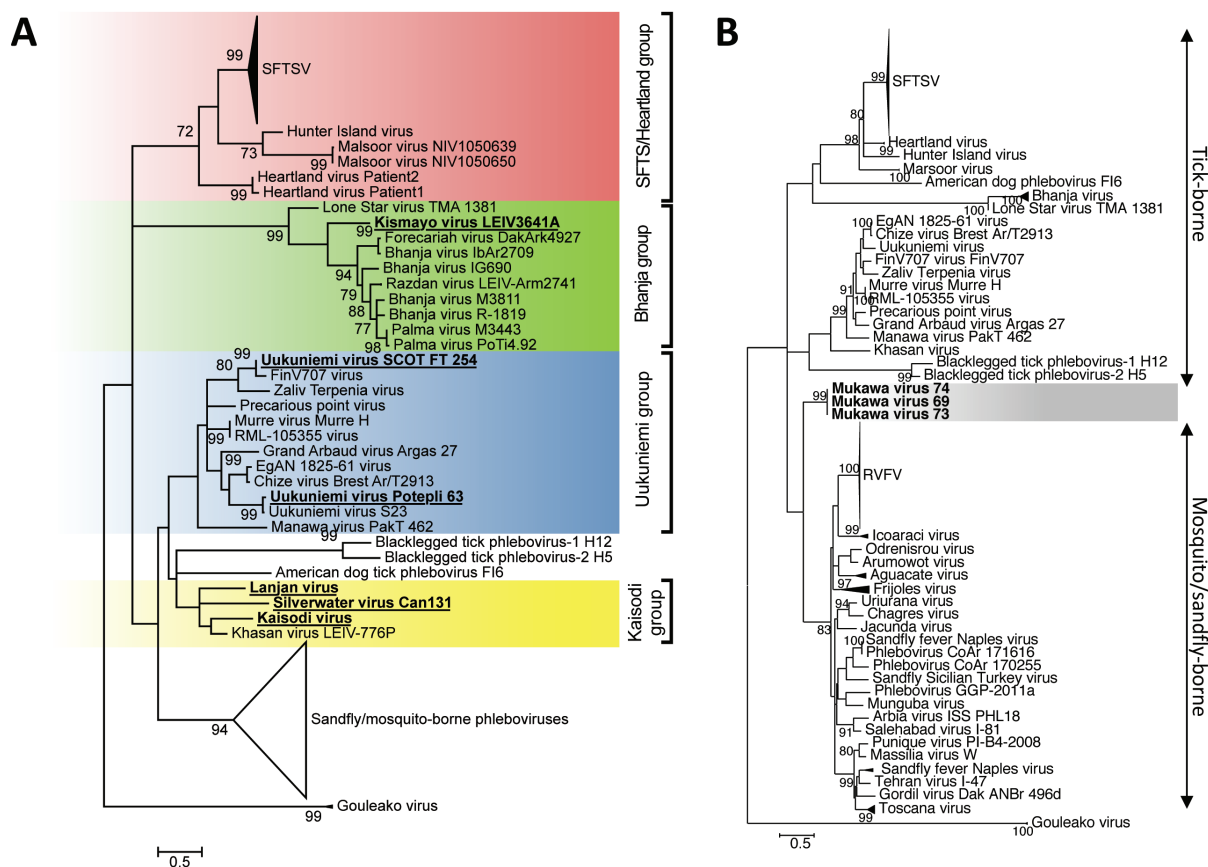


図2 フェヌイウイルスの遺伝子系統樹。

A) ダニ媒介性フェヌイウイルス（当時はフレボウイルス）は系統的に4群に分けられる。Matsuno et al., J Virol 2015 より。B) ムカワウイルス（Mukawa virus）の遺伝子系統樹上の位置は、ダニ媒介性ウイルスと蚊・サシチョウバエ（昆虫）媒介性ウイルスの間であり、昆虫媒介性ウイルスにより近縁である。Matsuno et al., mSphere 2018 より。

SFTSV とは遺伝的に異なる病原ダニ媒介性フレボウイルスが発見されたということになる。また、他の研究チームによる報告¹²⁻¹⁶⁾も合わせると、ダニ媒介性フレボウイルスは血清学的分類と遺伝子系統が一致しており、同時期に中国で発見された SFTSV のグループも含め4群に分けられることが明らかとなった（図2A）。これまで UUKV しかなかったダニ媒介性フレボウイルスに続々と新種が加わっていったのである。

4. ダニ媒介性フェヌイ（フレボ）ウイルス網羅的検出系の開発とムカワウイルスの発見

BHAV などのゲノムが解読できたと同時に我々は、新たに解読されたウイルスのゲノム情報を元に、ダニ媒介性フレボウイルスを網羅的に検出する系の開発に取り組んだ。タンパク質のアミノ酸配列からウイルス間で保存された領域を探し、縮重オリゴやイノシンを活用して同義置換に対応する古典的な方法で設計したプライマーと、各社の one-step RT-PCR 系を総当たりでスクリーニングし、最も

感度・網羅性の高い組み合わせを報告した¹⁰⁾。この網羅的検出系を用いることで、マダニ中から新規フレボウイルスが容易に検出できた。なお、本検出系は世界中の研究者に使われており、各地で新たなダニ媒介性フレボウイルスの発見に貢献している¹⁷⁻¹⁹⁾。

筆者たち自身も、開発したダニ媒介性フレボウイルス網羅的検出系を用いて日本国内外のマダニのスクリーニングを実施した。その中で、北海道むかわ町で採集されたシュルツェマダニ (*Ixodes persulcatus*) から遺伝的に非常に興味深いフレボウイルスが見つかった。マダニ乳剤からマダニ由来培養細胞 ISE6 を用いることでこのウイルスを分離培養することができ、全ゲノムシーケンスも解読した²⁰⁾。ムカワウイルス (Mukawa virus; MKWV, *Phlebovirus mukawaense*) と命名したこのウイルスは、その類縁ウイルスと共に北海道内のシュルツェマダニに感染しており、マダニと野生動物間で感染環が維持されていると推測されている²¹⁾。MKWV は遺伝子系統的にここまでで解説したダニ媒介性フレボウイルスとは異なり、RVFV などの吸血性昆虫媒

介性フレボウイルスに近縁であった (図3)。したがって、フレボウイルスは本来マダニのウイルスであり、吸血性昆虫媒介性フレボウイルスは、マダニ媒介性ウイルスから派生したグループであることが示唆された。分類改訂によりダニ媒介性フレボウイルスの大半がフェヌイウイルス科の異なる属に分類されたが、MKWVは現在も唯一のダニ媒介性フレボウイルスとして、フレボウイルス属に含まれている。

5. ヒト以外の致死性 SFTS 発症例の発見

SFTSVはダニ媒介性フェヌイウイルスではヒトに最も高い病原性を示し、SFTSV感染による致死率は30%近いとする報告もある。中国で2011年に報告されて以来、韓国²²⁾、日本²³⁾、台湾²⁴⁾、ミャンマー²⁵⁾、ベトナム²⁶⁾、タイ²⁷⁾から患者が報告されている。一方で、ヒト以外の動物では、免疫不全マウスや新生仔マウスを除いては致死的な病気を起こさないことが分かっていた²⁸⁾。その後、ヒトと同様に高齢になるとSFTSV感染によって致死的な病態を示すフェレットモデルが樹立され²⁹⁾、ワクチン開発などに用いられるようになった³⁰⁾。自然感染では、野生動物や家畜でのSFTSV特異抗体陽性の報告はあったが、これらの動物に対するSFTSVの病原性は低いと考えられている。唯一、ネコがSFTSV感染によって、年齢に関わらず、ヒトと同様の重篤な症状を示すことが報告されている³¹⁾。

ネコがSFTSV感染によって死亡することが知られ始めた頃、筆者の元に大学時代の同級生で、動物園獣医師から連絡があった。チーターが立て続けに2頭、SFTS様の症状で死亡したというものである。いずれの個体も食欲不振や発熱、著しい白血球減少・血小板減少を経て死亡しており、剖検では消化管出血などの致死性SFTSに特徴的な所見が認められた³²⁾。それぞれのチーターの血液や臓器、スワブからSFTSV遺伝子が検出され、遺伝子系統解析により同じ地域でヒトSFTS症例から検出されたウイルスと近縁であることを確認した。口腔スワブからは感染性粒子も検出されたことから、ダニ-チーター感染のみならず、チーター間伝播が成立し得ることが示唆された。このチーターの症例は、国際誌に発表されたヒト以外の致死性SFTS発症例としては初の報告となった。

6. エゾウイルス感染症

エゾウイルス (Yezo virus; YEZV, *Orthonairovirus yezoense*) 感染症発見の経緯については昨年に本誌で記した³³⁾ため、本稿では簡単に紹介するに留めたい。

YEZV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ウイルスであり、北海道でマダニ刺咬後に熱性疾患を呈した患者より筆者らのグループが発見、報告した⁷⁾。CCHFVとは異なる遺伝子系統のウイル

スで、最も近縁なウイルスはルーマニアのマダニから検出されたサリナウイルス (*Sulina virus*; SULV, *Orthonairovirus sulinaense*) である³⁴⁾。SULVの人や動物への感染は報告されておらず、YEZVとの関連も不明である。YEZVとSULVに近縁なナイロウイルスとして、タムディウイルス (*Tamdy virus*; TAMV, *Orthonairovirus tomdienne*) とその類縁ウイルスがあり、これらのウイルスは中央～東アジアのマダニに広く分布している。YEZV感染症の報告に前後して、中国からTAMV類縁ウイルスが原因のウイルス感染症の報告が相次いだ^{35,36)}。また、YEZVは中国のマダニから検出されており³⁷⁾、患者も報告されている³⁸⁾。YEZV感染症を含め、これら新興オルソナイロウイルス感染症による死者はこれまでのところ報告されていない。

YEZV感染症は、マダニ刺咬と共にウイルス感染が成立し、数日から2週間程度で発症する急性感染症であると考えられる。YEZV感染症の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も見られた。患者の発生時期は、北海道で特にヒトを好んで刺咬するシュルツェマダニ *Ixodes persulcatus* が活性化す5-7月が主である³⁹⁾。北海道内ではシュルツェマダニを含む複数のマダニ種からYEZV遺伝子が検出されており、エゾシカやアライグマからYEZV特異抗体が検出されていることから、マダニ-野生動物間で感染環が成立していると推測される。中国と日本の間でのYEZVの移動については続報を待たたい。

YEZVは患者血清を直接Vero E6細胞などに接種しても分離培養することができず、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) を用いることで分離培養することができた。感染マウス血清をVero E6細胞に接種することで、継代可能な感染性ウイルスが得られ、ウイルスゲノムの全長配列解読や各種細胞での増殖性比較、動物モデルの樹立などの研究に用いることができている。未知の病原ウイルスの発見という点は人々の耳目を集めるものであるが、その背後には古典的なウイルス分離培養の試行錯誤があったことを強調しておきたい。

後方視的調査により2014年には発生していたことが明らかになったYEZV感染症であるが、おそらくもっと以前から発生していたと考えられる。中国からのYEZV患者報告も、報告自体は2023年であるが、患者発生は2018年であった。また、SFTSの場合は中国での発見が2009年であり²⁾、日本国内での発見が2013年であった²³⁾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⁴⁰⁾。ダニ媒介性ウイルス感染症は分布がベクター依存性に限局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困難である。したがって、あらかじめマダニ中のウイルス

叢を明らかにしておき、各ウイルスの感染リスクを解析しておくことが必要であると考えられる。

7. 終わりに

ダニ媒介性ブニヤウイルスの研究は、米国 NIH でのポストドク時代に海老原秀喜先生（現・国立感染症研究所）の指導の元で開始したものである。当時は、SFTSV もまだ報告されておらず、ダニ媒介性ブニヤウイルスと言えば CCHFV であり、古いガラスバイアルを切っては凍結乾燥されたウイルスを起こしながら、研究の行き先を不安に思っていたこともあった。日本に帰国後もダニ媒介性ブニヤウイルスの研究を続けられ、新たなウイルス感染症の報告を果たすことができ、さらには杉浦奨励賞という荣誉ある賞を拝受できたのは、ひとえに海老原先生と、帰国後の上司である迫田義博先生（北海道大学）のご理解の賜物である。また、マダニの素人である筆者にフラッキングや種鑑別の手解きをしてくださった Tom Schwan 先生（NIH）ならびに中尾亮先生（北海道大学）はじめ、多くの共同研究者に恵まれたことも、ここまで研究を続けられた原動力であることは間違いない。

筆者は現所属で PI として研究室を運営する立場になり、これまでお世話になった先生方に少しでも近づけるよう奮闘している。今後も新興ウイルス感染症を研究の主軸として、未知のものを既知にする喜びを次世代に繋げていけたらと思う。

8. 参考文献

- 1) ORBA, Y., SAWA, H. & MATSUNO, K. Arthropod-borne viruses (arboviruses). *Viruses* 70, 3–14 (2020).
- 2) 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 Med* 364, 1523–1532 (2011).
- 3) McMullan, L. K., Folk, S. M., Kelly, A. J., MacNeil, A., Goldsmith, C. S., Metcalfe, M. G., Batten, B. C., Albariño, C. G., Zaki, S. R., Rollin, P. E., Nicholson, W. L. & Nichol, S. T. A New Phlebovirus Associated with Severe Febrile Illness in Missouri. *New Engl J Med* 367, 834–841 (2012).
- 4) Kosoy, O. I., Lambert, A. J., Hawkinson, D. J., Pastula, D. M., Goldsmith, C. S., Hunt, D. C. & Staples, J. E. Novel Thogotovirus Associated with Febrile Illness and Death, United States, 2014 - Volume 21, Number 5—May 2015 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg Infect Dis* 21, 760–764 (2015).
- 5) Tokarz, R., Williams, S. H., Sameroff, S., Leon, M. S., Jain, K. & Lipkin, W. I. Virome analysis of *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, and *Ixodes scapularis* ticks reveals novel highly divergent vertebrate and invertebrate viruses. *J Virol* 88, 11480–11492 (2014).
- 6) 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).
- 7) 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).
- 8) OKER-BLOM, N., SALMINEN, A., BRUMMER-KORVENKONTIO, M., KAEAEERIAEINEN, L. & WECKSTROEM, P. Isolation of some Viruses other than Typical Tick-Borne Encephalitis Viruses from *Ixodes ricinus* Ticks in Finland. (1964). at <<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19652701301>>.
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) Calisher, C. H. & Goodpasture, H. C. Human infection with Bhanja virus. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 24, 1040–1042 (1975).
- 12) Alkhovvskii, S. V., Lvov, D. K., Shchelkanov, M. I., Shchetinin, A. M., Krasnoslobodtsev, K. G., Deriabin, P. G., Samokhvalov, E. I., Botikov, A. G. & Zakarian, V. A. [Molecular-genetic characterization of the Bhanja virus (BHAV) and the Razdan virus (RAZV) (Bunyaviridae, Phlebovirus) isolated from the Ixodes ticks *Rhipicephalus bursa* (Canestrini and Fanzago, 1878) and *Dermacentor marginatus* (Sulzer, 1776) in transcaucasus]. *Voprosy virusologii* 58, 14–19 (2013).
- 13) Dilcher, M., Alves, M. J., Finkeisen, D., Hufert, F. & Weidmann, M. Genetic characterization of Bhanja virus and Palma virus, two tick-borne phleboviruses. *Virus Genes* 45, 311–315 (2012).
- 14) Palacios, G., Savji, N., Rosa, A. T. da, Guzman, H., Yu, X., Desai, A., Rosen, G. E., Hutchison, S., Lipkin, W. I.

- & Tesh, R. Characterization of the Uukuniemi Virus Group (Phlebovirus: Bunyaviridae): Evidence for Seven Distinct Species. *J Virol* 87, 3187–3195 (2013).
- 15) Mourya, D. T., Yadav, P. D., Basu, A., Shete, A., Patil, D. Y., Zawar, D., Majumdar, T. D., Kokate, P., Sarkale, P., Raut, C. G. & Jadhav, S. M. Malsoor Virus, a Novel Bat Phlebovirus, Is Closely Related to Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Heartland Virus. *J Virol* 88, 3605–3609 (2014).
 - 16) Wang, J., Selleck, P., Yu, M., Ha, W., Rootes, C., Gales, R., Wise, T., Cramer, S., Chen, H., Broz, I., Hyatt, A., Woods, R., Meehan, B., McCullough, S. & Wang, L.-F. Novel phlebovirus with zoonotic potential isolated from ticks, Australia. *Emerg Infect Dis* 20, 1040–1043 (2014).
 - 17) Rudolf, I., Betášová, L., Bischof, V., Venclíková, K., Blažejová, H., Mendel, J., Hubálek, Z. & Kosoy, M. Molecular survey of arthropod-borne pathogens in sheep keds (*Melophagus ovinus*), Central Europe. *Parasitol. Res.* 115, 3679–3682 (2016).
 - 18) Papa, A., Kontana, A., Tsioka, K., Saratsis, A. & Sotiraki, S. Novel phlebovirus detected in *Haemaphysalis parva* ticks in a Greek island. *Ticks Tick-borne Dis* 8, 157–160 (2017).
 - 19) Klimentov, A. S., Belova, O. A., Kholodilov, I. S., Butenko, A. M., Bespyatova, L. A., Bugmyrin, S. V., Chernetsov, N., Ivannikova, A. Y., Kovalchuk, I. V., Nafeev, A. A., Oorzhak, N. D., Pilikova, O. M., Polienko, A. E., Purmak, K. A., Romanenko, E. N., Romanova, L. Iu., Saryglar, A. A., Solomashchenko, N. I., Shamsutdinov, A. F., Vakalova, E. V., Lukashev, A. N., Karganova, G. G. & Gmyl, A. P. Phlebovirus sequences detected in ticks collected in Russia: Novel phleboviruses, distinguishing criteria and high tick specificity. *Infect. Genet. Evol.* 85, 104524 (2020).
 - 20) 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. The Unique Phylogenetic Position of a Novel Tick-Borne Phlebovirus Ensures an Ixodid Origin of the Genus Phlebovirus. *mSphere* 3, e00239-18 (2018).
 - 21) 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).
 - 22) Yoo, J. R., Heo, S. T., Song, S. W., Bae, S. G., Lee, S., Choi, S., Lee, C., Jeong, S., Kim, M., Sa, W., Lee, Y., Choi, H., Kee, S.-H. & Lee, K. H. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Ticks and SFTS Incidence in Humans, South Korea - Volume 26, Number 9—September 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2292–2294 (2020).
 - 23) Takahashi, T., Maeda, K., Suzuki, T., Ishido, A., Shi-geoka, T., Tominaga, T., Kamei, T., Honda, M., Ninomiya, D., Sakai, T., Senba, T., Kaneyuki, S., Saka-guchi, S., Satoh, A., Hosokawa, T., Kawabe, Y., Kurihara, S., Izumikawa, K., Kohno, S., Azuma, T., Suemori, K., Yasukawa, M., Mizutani, T., Omatsu, T., Katakayama, 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).
 - 24) Peng, S.-H., Yang, S.-L., Tang, S.-E., Wang, T.-C., Hsu, T.-C., Su, C.-L., Chen, M.-Y., Shimojima, M., Yoshikawa, T. & Shu, P.-Y. Human Case of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection, Taiwan, 2019 - Volume 26, Number 7—July 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 1612–1614 (2020).
 - 25) Win, A. M., Nguyen, Y. T. H., Kim, Y., Ha, N.-Y., Kang, J.-G., Kim, H., San, B., Kyaw, O., Htike, W. W., Choi, D.-O., Lee, K.-H. & Cho, N.-H. Genotypic heterogeneity of *Orientia tsutsugamushi* in scrub typhus patients and coinfection with thrombocytopenia syndrome virus, Myanmar. *Emerg Infect Dis* 26, 1878–1881 (2020).
 - 26) Tran, X. C., Yun, Y., An, L. V., Kim, S.-H., Thao, N. T. P., Man, P. K. C., Yoo, J. R., Heo, S. T., Cho, N.-H. & Lee, K. H. Endemic Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 25, 1029–1031 (2019).
 - 27) Rattanakomol, P., Khongwicht, S., Linsuwanon, P., Lee, K. H., Vongpunsawad, S. & Poovorawan, Y. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection, Thailand, 2019–2020 - Volume 28, Number 12—December 2022 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg. Infect. Dis.* 28, 2572–2574 (2022).
 - 28) Matsuno, K., Orba, Y., Maede-White, K., Scott, D., Feldmann, F., Liang, M. & Ebihara, H. Animal Models of Emerging Tick-Borne Phleboviruses: Determining Target Cells in a Lethal Model of SFTSV Infection. *Front Microbiol* 8, 104 (2017).
 - 29) Park, S.-J., Kim, Y.-I., Park, A., Kwon, H.-I., Kim, E.-H., Si, Y.-J., Song, M.-S., Lee, C.-H., Jung, K., Shin, W.-J., Zeng, J., Choi, Y., Jung, J. U. & Choi, Y. K. Ferret animal model of severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus for human lethal infection and pathogenesis. *Nat Microbiol* 4, 438–446 (2019).
 - 30) Yu, K.-M., Park, S.-J., Yu, M.-A., Kim, Y.-I., Choi, Y., Jung, J. U., Brennan, B. & Choi, Y. K. Cross-genotype protection of live-attenuated vaccine candidate for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in a ferret model. *Proc National Acad Sci* 116, 26900–26908 (2019).
 - 31) Matsuu, A., Momoi, Y., Nishiguchi, A., Noguchi, K., Yabuki, M., Hamakubo, E., Take, M. & Maeda, K. Natural severe fever with thrombocytopenia syn-

- drome virus infection in domestic cats in Japan. *Vet. Microbiol.* 236, 108346 (2019).
- 32) Matsuno, K., Nonoue, N., Noda, A., Kasajima, N., Noguchi, K., Takano, A., Shimoda, H., Orba, Y., Muramatsu, M., Sakoda, Y., Takada, A., Minami, S., Une, Y., Morikawa, S. & Maeda, K. Fatal Tickborne Phlebovirus Infection in Captive Cheetahs, Japan. *Emerg Infect Diss* 24, 1726–1729 (2018).
 - 33) 松野啓太. エゾウイルスと新興オルソナイロウイルス感染症. ウイルス 71, 117–124 (2023).
 - 34) Tomazatos, A., Possel, R. von, Pekarek, N., Holm, T., Rieger, T., Baum, H., Bialonski, A., Maranda, I., Erdelyi-Molnár, I., Spínu, M., Lühken, R., Jansen, S., Emmertich, 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).
 - 35) 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).
 - 36) 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).
 - 37) Ni, X.-B., Cui, X.-M., Liu, J.-Y., Ye, R.-Z., Wu, Y.-Q., Jiang, J.-F., Sun, Y., Wang, Q., Shum, M. H.-H., Chang, Q.-C., Zhao, L., Han, X.-H., Ma, K., Shen, S.-J., Zhang, M.-Z., Guo, W.-B., Zhu, J.-G., Zhan, L., Li, L.-J., Ding, S.-J., Zhu, D.-Y., Zhang, J., Xia, L.-Y., Oong, X.-Y., Ruan, X.-D., Shao, H.-Z., Que, T.-C., Liu, G.-Y., Du, C.-H., Huang, E.-J., Wang, X., Du, L.-F., Wang, C.-C., Shi, W.-Q., Pan, Y.-S., Zhou, Y.-H., Qu, J.-L., Ma, J., Gong, C.-W., Chen, Q.-Q., Qin, Q., (TIGMIC), T. G. and M. C., Lam, T. T.-Y., Jia, N. & Cao, W.-C. Metavirome of 31 tick species provides a compendium of 1,801 RNA virus genomes. *Nat Microbiol* 8, 162–173 (2023).
 - 38) Lv, X., Liu, Z., Li, L., Xu, W., Yuan, Y., Liang, X., Zhang, L., Wei, Z., Sui, L., Zhao, Y., Hou, Z., Wei, F., Han, S., Liu, Q. & Wang, Z. Yezo Virus Infection in Tick-Bitten Patient and Ticks, Northeastern China - Volume 29, Number 4—April 2023 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg Infect Dis* 29, 797–800 (2023).
 - 39) 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).
 - 40) 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).

Research on tick-borne bunyaviruses

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

Since the identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and its pathogen, a tick-borne bunyavirus, SFTS virus, there has been increasing interest in emerging viral infections caused by previously unknown viruses in ticks. This study aims to develop a comprehensive detection method for tick-borne bunyaviruses, conduct genetic analysis, isolate the detected viruses, and perform biological characterization. Through these studies, novel tick-borne bunyaviruses that have caused or may cause emerging infectious diseases were discovered. Tick-borne infections often occur sporadically, making their occurrence difficult to recognize. Therefore, continuous exploration of viruses in ticks and assessment of their potential risks causing human and animal diseases is required.