

未知のウイルスを発見し、パンデミックを未然に防ぐ

Discovery of unknown viruses, and prevention the pandemics

水谷 哲也
Tetsuya Mizutani

東京農工大学農学部附属 感染症未来疫学研究センター (センター長・教授 獣医師・博士(獣医学))
Center for Infectious Diseases Epidemiology and Prevention Research: CEPIR
Tokyo University of Agriculture and Technology (PhD, DVM. Professor, Director)

KEYWORD ▶

新型コロナウイルス

ブニヤウイルス

未来疫学

2019年、中国の武漢市で新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症が発生してから3年以上が経過した。2022年にオミクロン変異株が出現してから日本における致死率は減少したが、感染者数は減少したわけではない。今後、オミクロン株以外の変異株が出現しなければ、数年で終息の兆しがみられると考えられる。しかし、新型コロナウイルス感染症が終息しても次のウイルス感染症は必ず出現してくる。そのときには対策が後手に回らないようにしなければならない。本稿では新型コロナウイルス感染症を振り返りながら、次の新興ウイルスの出現と対策について考察していきたい。

次の新興ウイルス感染症も コロナウイルスなのか

01

21世紀はコロナウイルスの時代である、と言っても過言ではない。もちろん100年ごとに流行する感染症が変わっていくという法則はない。ウイルス感染症はその時代背景や環境に応じて出現し蔓延する傾向がある。2002年に中国の広東省に出現した重症急性呼吸器症候群(Sever acute respiratory syndrome: SARS)は瞬く間に世界に広まった。もともとキクガシラコウモリに感染していたコウモリコロナウイルスが変異してSARSコロナウイルス(SARS-CoV)になったと考えられている。その後、中国に棲息するコウモリには数多くのコウモリコロナウイルスが感染していることが明らかになったが¹⁾、SARSは約8か月間で終息し2度と出現してくることはなかった。このため、SARS-CoVは偶然にコウモリからヒトに感染したという認識が強く、第2のSARSである新型コロナウイルスの出現を予測していた研究者は少なかったと考えられる。しかし、コウモリのコロナウイルスは虎視眈々とヒトに感染するチャンスをうかがい、2019年にパンデミックを起こしたのである。次もまた新たなコロナウイルスが出現すると考えるのは間違いではなさそうである。

新型コロナウイルスが出現する前触れ

02

しかし、新しいコロナウイルスが出現するという警告がなかったわけではない。2012年には中東で中東呼吸器症候群(Middle East respiratory syndrome: MERS) コロナウイルス(MERS-CoV)が出現し、2017年には中国の広東省で豚急性下痢症候群(Swine acute diarrhea syndrome: SADS) コロナウイルス(SADS-CoV)が出現しているのである(図1)²⁾。SADSは豚のコロナウイルス感染症である。SADS-CoVがヒトに感染したという事例はないが、SARS-CoVが出現した広東省の豚農場でSADSが発生したという事実に、我々はいっとも気を配っても良かったのかもしれない。2017年、SADS-CoVは4か所の農場で発生し、24,000頭以上の子豚を死に追いやった。SADS-CoVが発生する前年には、農場付近の洞窟に棲息するキクガシラコウモリからSADS-CoVと98%の相同性を持つコウモリコロナウイルスが分離されていた。今だから言えることかもしれないが、新型コロナウイルス感染症の出現はSADSが前触れになっていたとも考えられる。つまり、中国にはコウモリのコロナウイルスがヒトや動物に感染するための土壌ができあがっていたのである。

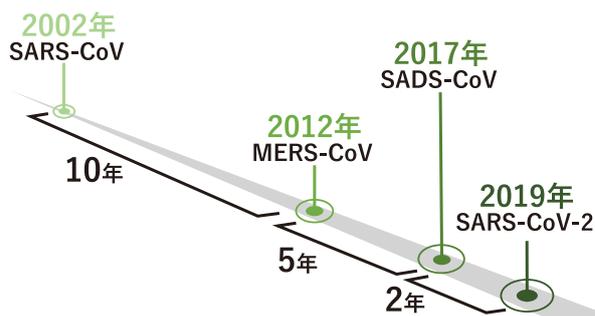


図1 コロナウイルスの出現サイクル

牛にも注意が必要である

03

SADS-CoVは豚からヒトに感染しなかったと書いたが、近い将来には豚とヒトに感染するコロナウイルスが出現しても不思議なことではない。実際にインフルエンザウイルスや日本脳炎ウイルスの感染環では豚が重要な役割を果たしている。豚のような家畜は犬猫などの伴侶動物と同様にヒトに身近な動物である。同じ家畜である牛のコロナウイルスが変異してヒトに感染したと考えられるのがヒトコロナウイルスOC43である。ウシコロナウイルスは多くの動物種が共通して持つシアル酸をレセプターとして利用している。ウシコロナウイルスは変異しながら様々な家畜や野生動物に感染していることが知られている(図2)³⁾。ウシコロナウイルスは成牛にも子牛にも感染するが、冬に成牛が下痢をした場合にはウシコロナウイルスが原因であることが多い。血の混じった便が特徴的なので「冬季赤痢」と呼ばれている。一方、ヒトコロナウイルスOC43は呼吸器に感染し、軽い風邪症状を起こす。ウシコロナウイルスは動物種を越えて感染できるようになったのである。ウシコロナウイルスが再びヒトに感染できるウイルスに変異するかどうかかわからないが、ワクチン接種を含む牛の健康管理を行うことにより、ウシコロナウイルス感染牛の頭数を減らしてウイルスが変異するチャンスを失くすという対策が重要である。

ウイルス複製と体温の密接な関係

04

21世紀がコロナウイルスの時代であるならば、次に出現するコロナウイルスはコウモリ、豚、牛に感染しているウイルスかもしれない、ということを書いてきた。ここで注意しておかなければなら

ないことは、ある動物にウイルスが感染していた場合に、ヒトがその動物の血液に触れたらすぐに感染してしまうのではないだろうか、という誤解があることである。動物種を越えてウイルス感染が成立するための必要条件は、(1)その動物のレセプターを利用できること、(2)細胞の中で効率よく増殖できること、(3)簡単に免疫で駆逐されないこと、(4)体温が一致していること、もしくは体温の差に負けない変異を遂げること、である。(1)から(3)は容易に想像がつくと思われるので、(4)について説明を加える。ウイルスのポリメラーゼ(複製酵素)について図3に示した。恒温動物の体温はほぼ一定に保たれている。たとえば、ヒトは36℃、牛や豚は39℃、鳥は42℃である。ヒトの体温で効率よく複製できるウイルスは、必ずしも牛や豚の体温で増殖できるわけではない。その理由として考えられるのは、ヒトに感染しているウイルスは36℃という環境下で最適なウイルスタンパク質やゲノムの高次構造を保っているが、39℃の牛に感染できたとしても3℃の違いでウイルスのポリメラーゼの構造に微妙な変化が生じてしまい、複製効率が落ちてしまうということが考えられる。複製効率が落ちればウイルス産生量も少なくなり、免疫に駆逐されてしまうのである。この現象を利用したのが弱毒生ワクチンである。ヒトの強毒ウイルスを体温の異なる動物に接種して、その動物の体温で最適に複製できるウイルスに変異させたのが弱毒生ワクチンである。弱毒生ワクチンはヒトの体温ではベストの複製ができないために免疫に駆逐されてしまう。わずか3℃の差でこのようなことが起こるのかという疑問がわくかもしれない。しかし、我々も39℃の熱を出せば寝込んでしまうのと同じように、ウイルスも複製効率が悪くなると考えられないだろうか。このようにウイルスが動物種を越えて感染するためには、その動物の体温に適應できるように変異する必要がある(図3)。図4には中国の湖北省武漢市に出現したコウモリコロナウイルスが変異しながら人類に感染するまでの過程を描いた。



図2 ウシコロナウイルスの感染拡大

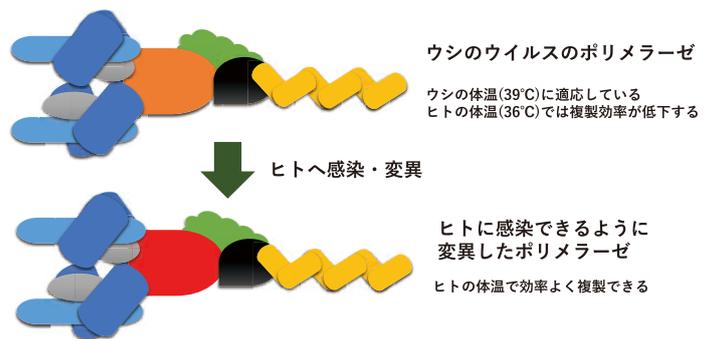


図3 体温の差によるウイルスの適応変異

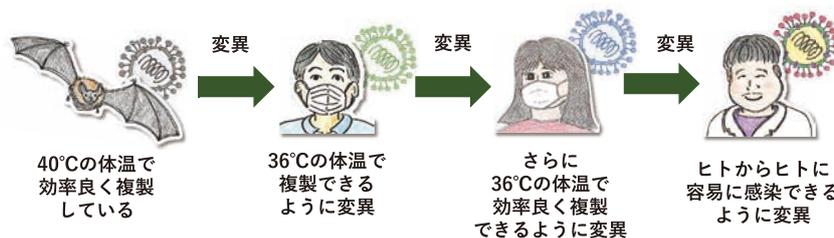


図4 コウモリコロナウイルスが新型コロナウイルスになるまで

物事には例外がある

05

SARS-CoVは起源となるコウモリコロナウイルスとの相同性が約99%である。元のウイルスなら100%の相同性ではないのか、と考えるのが普通であるが、それには理由が少なくとも3つある。1つめはここまで説明してきた体温の不一致による変異である。コウモリの体温は活動期で40℃なので、ヒトとは4℃の差がある。2つめはコウモリコロナウイルスがヒトに感染したときに免疫から逃れるための変異である。3つめは元のコウモリコロナウイルスのコウモリの中での独自の変異である。SARS-CoVとコウモリコロナウイルスのゲノムの1%の違いは300塩基に相当する。種を越えて感染が成立するためにはこれくらいの数の変異が起こることは当然と考えられる。体温の不一致により変異が生じるという説は一見正しいようであるが、実は例外もある。たとえば日本脳炎ウイルスは蚊と豚とヒトで増殖できる。蚊は変温動物であり、豚の体温は39℃、ヒトは36℃である。この3者を容易に渡り歩くことができる日本脳炎ウイルスは体温の制限を受けていない。もしかするとある程度の制限を受けているのかもしれないし、制限を受けないようなメカニズムが存在しているのかもしれない。これは私たちの研究テーマのひとつであるが、答えはまだ出ていない。

新型コロナウイルス感染症の世界的な感染拡大は景気を後退させる

06

新型コロナウイルス感染症は近年まれにみるほどの規模で社会的混乱を起こした。これから出現してくる可能性のあるウイルスは、(1)新型コロナウイルス感染症のように世界的に影響を及ぼすもの、(2)エボラ出血熱のように極地的だが深刻な影響を及ぼすもの、(3)風邪コロナウイルスのように被害はないとはいえないが通常の医療体制で解決できるもの、などに分けられる。ここでは(1)のようなウイルスが起こす社会的な影響について、新型コロナウイルス感染症を例にして考えていきたい。身近なところから話を進めると、ほとんどの人が外出時はマスクをして、建物の入り口では手指の消毒を行っている。密室状態の家庭内ではマスクを着けていないこと、指にウイルスが付着している人がどれくらいいるのか、などの突っ込みどころはあるが、私たちの習慣に大きな変化をもたらしたことに違いはない。次に国内外の移動に関する行動制限が挙げられる。国内の感染者数をゼロにして、海外からの流入を防げば完璧な防疫を達成できる。これを国策として実施していたのが中国である。日本は中国に比べると緩和された政策をとっていたが、すでにコロナの前の状態に戻っていた欧米の影響を受けてさらに緩和を進めた。一方、新型コロナウイルス感染症は経済活動の在り方にも変革をもたらした。中国経済が停滞すると、日本の中国工場の稼働が止まって自動車などの部品が足りなくなった。このようなサプライチェーンの問題はロシアのウクライナ進行でも浮き彫りとなった。農業を含

む産業資源が豊富ではない日本に対して新型コロナウイルス感染症が重要な課題を投げかけてくれたと考えておこう。金融面では2020年3月にコロナショックと呼ばれる世界的な株価大暴落が起こった。リーマンショックなどの金融破綻に端を発する暴落と異なり、感染症が原因の場合には欧米を中心としたゼロ金利政策による経済支援が功を奏して、短期間で奇跡的な回復をみた。しかし、その結果として2021年からインフレが加速し始め、2022年には欧米などで金利を上昇させてインフレを抑え込もうとした結果、2023年には景気の後退がほぼ織り込み済みとなってしまった。風が吹けば桶屋が儲かる的な発想ではあるが、新型コロナウイルス感染症は世界の景気にまで影響を及ぼしたのである。

新型コロナウイルスの教訓を忘れないように

07

次に出現する新興ウイルス感染症が全世界的に影響を及ぼすために必要な条件は、(1)呼吸器感染症や下痢などを起こす水系感染症であること、(2)急性の重症疾患を起こさないこと、(3)これまでに開発された治療薬やワクチンの効果がないこと、などが挙げられる。蚊媒介性のウイルス感染症は、蚊が棲息する環境が必要であるために全世界的に広まる可能性は低い。一方、口や鼻から感染できるウイルスは世界的に蔓延する可能性が高いことは容易に想像できる。ヒトは必ず空気を吸い込み、食べないと生きていけないからである。ある国で感染症が発生したときに、人知れず感染者数が増加していた方がウイルスに有利に働く。エボラ出血熱のように急性で重篤な疾患を起こすウイルス感染症はすぐに隔離されるので蔓延しにくい。新型コロナウイルス感染症では変異株にもよるが2割程度の感染者が無症状で他人に感染させているといわれている⁴⁾。SARSの終息が早かったのはエボラ出血熱のように重症になる割合が高く、すぐに隔離されたからだと考えられている。新型コロナウイルス感染症のように無症状感染者が海外へ行くことを繰り返せば世界的に感染は拡大していく。それでも、インフルエンザウイルスなどのように新型のウイルスが出現しても、ワクチンや治療薬が効くのであれば、感染者数をある程度抑え込むことは可能である。もしSARSの流行時にワクチンや治療薬が開発されていれば、新型コロナウイルス感染症はこれほどの流行を起こさなかったかもしれない。これを教訓として、新型コロナウイルス感染症が終息してもワクチンや治療薬のバージョンアップを継続し、備蓄する体制を整えていくことは重要な課題である。何年後か何十年後なのかはわからないが、私たちの子孫が新型のコロナウイルスに再び遭遇した時に役立つはずである。

次の新興ウイルスはこれだ!

08

ここからは具体的に次にどのような新興ウイルスが出現して世界的に流行するか、について考えていきたい。ウイルスは大きくDNAウイルスとRNAウイルスに分けられる。つまり、DNAをゲノムとしてもつウイルスと、RNAをゲノムとしてもつウイルスである。一般に、DNAウイルスは複製のときに塩基の挿入ミス(変異)が起こっても修復する酵素を持っていることから、変異のスピードは遅い。一方、RNAウイルスは修復酵素を持たないことから、変異のスピードは速い。コロナウイルスはRNAウイルスの中で唯一修復酵素を持っているが、DNAウイルスほどの修復能力がないために変異が起こると考えるのが妥当である。変異スピードが遅いDNAウイルスはゲノムの塩基配列が安定しているので、治療薬に対する耐性ウイルスもできにくく、ワクチン接種で産生された抗体からエスケープするウイルスも出現しにくい。それに対してRNAウイルスは治療薬やワクチンから逃れるように変異していき、必ずしも重症にならないようなRNAウイルスはさらに蔓延しやすい。主なRNAウイルスを挙げると、レトロウイルス科(ヒト免疫不全ウイルス/HIVなど)、レオウイルス科(ロタウイルスなど)、ポルナウイルス科、フィロウイルス科(エボラウイルスなど)、パラミクソウイルス科(麻疹ウイルスなど)、ラブドウイルス科(狂犬病ウイルスなど)、アレナウイルス科(ラッサ熱ウイルスなど)、ハンタウイルス科(腎症候出血熱ウイルスなど)、ナイロウイルス科(クリミア・コンゴ出血熱ウイルスなど)、フェニウウイルス科(重症熱性血小板減少症候群ウイルスなど)、オルトミクソウイルス科(インフルエンザウイルスなど)、アルテリウイルス科(豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスなど)、コロナウイルス科(新型コロナウイルスなど)、ピコルナウイルス科(ポリオウイルスなど)、アストロウイルス科、カリシウイルス科(ノロウイルスなど)、フラビウイルス科(日本脳炎ウイルスなど)、ヘペウイルス科(E型肝炎ウイルスなど)、トガウイルス科(風疹ウイルスなど)がある⁵⁾。このように豊富なウイルス科の中から、今後出現してくるウイルスを予測することは困難である。しかし、上記のようにウイルスはランダムに出現してくるわけではなく、時代背景を背負って出現してくる傾向がある。そのような意味で、世界的な蔓延の可能性を満たすウイルスは、コロナウイルス科とブニヤウイルス目(アレナウイルス科、ハンタウイルス科、ナイロウイルス科、フェニウウイルス科をまとめたもの)であろう。

ブニヤウイルスに注目せよ

09

近年、ブニヤウイルス目に属する新しいウイルスに関する論文が目立っている。学術論文検索ソフトPubMedを使って「novel bunyavirus isolation(新しいブニヤウイルスの分離)」とサーチしてみると、168の論文がヒットしてくる(2022年12月29日現在)。この中には総説も含まれ、同じウイルスを複数の論文が

報じている場合もあるので、必ずしも168の論文すべてが新たに分離されたブニヤウイルスではないことをご承知おきいただきたい。ブニヤウイルス目の新規ウイルスの筆頭は重症熱性血小板減少症候群(Severe fever with thrombocytopenia syndrome)ウイルス(SFTSウイルス)である⁶⁾。SFTSはダニ媒介性で致死率が高く(10%以上)、主な発生国は中国、韓国、日本である。最近、台湾などでも報告されている。日本では山口県で初発例が見つかり、年々北上を続けている。2022年は中部・関東圏での発生が見られた。SFTSウイルスは多くの動物に感染するが、発症するのはヒト、ネコ、イヌに限られている。そのほかマイナーかもしれない新規ブニヤウイルスを列記していく。南アフリカのオオコモリの外部寄生虫(コモリハエ)から分離されたWolkbergウイルスは、ヒトに感染するアルボウイルスのNyandoウイルスに相同性があり、アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来のVero細胞で複製できる⁷⁾ことから、人獣共通感染症になる可能性を秘めている。私たちも日本のコモリに寄生しているマダニからVero細胞を使って、Soft tick ブニヤウイルスを分離した⁸⁾。このウイルスは様々な哺乳類の培養細胞に感染することが明らかになったので、人獣共通感染症の候補となるかもしれない。米国の蚊からはBrazoranウイルス⁹⁾、トリニダードの蚊からはCumutoウイルス¹⁰⁾、インドの鳥からはCat QueウイルスとBalagoduウイルスが新たに分離されている¹¹⁾。ほかにも多くの新しいブニヤウイルスが世界各国から分離されている。これらのウイルスは人獣共通感染症になるかはまだ分からないが、どのウイルスにもその可能性はある。ブニヤウイルスは蚊やダニからヒトや動物に感染するものと、動物から動物に感染するものなど多彩な感染経路をもっている。最も注意すべきことは、蚊やダニに媒介されるウイルスはすでに体温の障壁をクリアしていることである。吸血昆虫によって媒介されるウイルスを総称してアルボウイルスという。アルボウイルスが吸血昆虫を介してヒトに感染したときに、ヒトからヒトへの感染はまれにしか起こらない。吸血という行為は注射することに似ており、ウイルスが直接血中に打ち込まれ体内の臓器に感染していき、その血液が吸血されて次のヒトや動物に感染していく。したがって、アルボウイルスは爆発的な感染拡大を起こしにくいので、エンデミックやエピソードにとどまることが多い。一方、パンデミックを起こしやすい呼吸器感染症や下痢などの水系感染症は、肺や腸管といった体外に面している臓器が標的になっている。したがって、ブニヤウイルスが標的臓器を変えるように変異したときにはパンデミックを起こす可能性があるといえる。いまのところ、そのような例はない。なお、学術論文として学問的に認知された新規ウイルスについては、当センターの安岡潤子特任教授が詳細な解析を行っており論文を投稿する予定である(JRA畜産振興事業)。

未来疫学が地球を救う

10

ここまで、次に出現する新興ウイルスはコロナウイルスかブニヤウイルスの可能性あることを述べてきた。そもそも未知のウイルスはこの世界にいくつ存在しているのだろうか。「生物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学政策プラットフォーム(Intergovernmental science-policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services:IPBES)」によれば、哺乳類や鳥類に感染している未知のウイルスは約170万種類存在しており、そのうち約半数が人獣共通感染症になる可能性があるという。にわかには信じがたい数値であるが、人類はこれからも相当数のウイルスと闘っていかねばならないようである。感染症の防疫は水際対策が基本であるが、新型コロナウイルス感染症を含めほとんどの防疫は後手に回っているために容易に蔓延を許してしまうことになる。そこで、あらかじめ未知のウイルスを発見し検査系だけでも確立しておけば、感染症が発生したときにすぐに原因ウイルスをあぶり出すことが可能になる。このような先回り防疫を真剣に考える学問を東京農工大学では「未来疫学」と呼んでいる。「未来疫学」は東京農工大学の登録商標であり、筆者が所属する「農学部附属感染症未来疫学研究センター」にも組み込んでいる。図5には次の新興ウイルス感染症に立ち向かうために必要な研究全般を示し、その中で当センターが取り組んでいる事業を四角で囲んだ。

- ・ 万能ワクチンの開発
- ・ 万能治療薬の開発
- ・ 野生動物のコントロール
- ・ 食品中の抗ウイルス効果
- ・ 未知のウイルスの発見
- ・ 未来に出現するウイルスの予測
- ・ 動物感染症のリアルタイム把握
- ・ 文系理系関係ない感染症学の発展



図5 新興ウイルス感染症に立ち向かうための研究

鏡によってウイルスの形や大きさ(直径)からウイルス科を想像することも重要である。また、当センターでは牛・豚・鶏・犬・猫に感染するウイルスの網羅的PCR(Dembo-PCRシリーズ)を開発している¹²⁾。このDembo-PCRを用いれば、検体中の既知のウイルスを確認できる。ウイルス分離に成功した場合にはその培養上清から、分離できなかったときには検体から核酸を抽出して、次世代シーケンサー(NGS)による解析を実施する。当センターではMiSeqとMiniSeq(ともにイリミナ株式会社)によりシーケンス解析を行い、得られたリードをNCBIのGenBankに登録されている既知のウイルス遺伝子と相溶性検索を行う。既知のウイルスに近いリードがあれば、さらに解析を進めていく。未知のウイルスといっても既知のウイルス科のどれかに当てはまることが多い。それでは、既知のウイルスとどれくらいの相違があれば新しいウイルスといえるのであろうか。ウイルス科によって基準は異なるが、一般に既知のウイルスの塩基配列と80%以下の相溶性であれば、新しいウイルスとして解析を進めてよいと考えている。一方、どのウイルス科にも属していないウイルスをGenBankの相溶性検索で発見するのは不可能である。しかし、相溶性検索でウイルスを発見できなかった場合でも、これまでに見たことのないようなウイルスゲノムがNGSで得られたリードの中に隠れているかもしれない。ウイルス分離と電子顕微鏡写真は検体中に未知のウイルスが存在しているという根拠になる。そして、ひとつひとつのリードをつなぎ合わせる地道な作業が新しいウイルスの発見の近道となる。

次のパンデミックが出現したときには医学だけでなく獣医学も制圧に貢献すべきと考えている。なぜならば、これから出現してくるパンデミックを起こすウイルスは動物由来であるからである。そこでAMEDの研究班の中で「獣医療ネットワーク」の構築を目指している。動物感染症はリアルタイムで情報を共有するシステムがない。そのため、パンデミックに対応することができない。「獣医療ネットワーク」は街の動物病院、全国の獣医師と東京農工大学、国立感染症研究所、日本獣医師会と地方獣医師会、東京大学などの獣医系大学を結びネットワークになる予定である。

未知のウイルスを発見する方法

11

私たちのセンターが取り組んでいる未知のウイルスを発見する事業について紹介していきたい(図6)。運び込まれた検体について最初に行うのはウイルス分離である。ウイルス分離はVero細胞のように多くのウイルスが感染できる培養細胞に検体を添加し、感染細胞中でウイルスが増殖してアポトーシスを起こすのを待つ。検体中にはしばしば宿主由来のプロテアーゼが含まれていることがあり、このプロテアーゼが培養細胞を破壊すると、ウイルスによるアポトーシスと見間違えることがある。そのため、2から3回継代してもアポトーシスが起これば、ウイルス分離に成功した可能性が高い。ウイルスを分離している間に、電子顕微

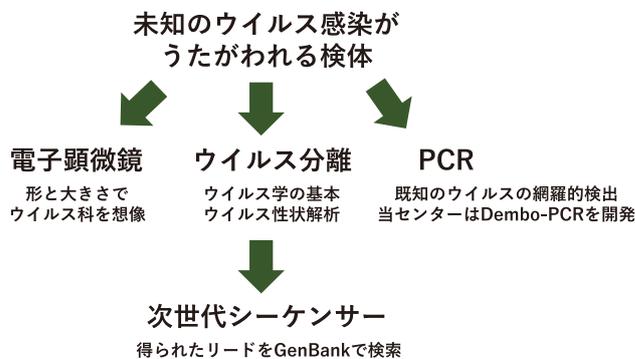


図6 未知のウイルスを発見するためのストラテジー

未知のウイルスに抵抗するために

12

ウイルス感染症を制御するための3種の神器は、ワクチン・検査・治療薬である。インフルエンザはこの3つのツールがそろっているため、人類にとって大きな脅威とはならない。未知のウイルスを発見したときには、何年後、何十年後に人獣共通感染症になる可能性に備えてPCRなどの検査方法だけでも確立しておきたいと考えている。さらに、ウイルスを分解できるプロテアーゼが含まれている食品による感染防御という新しい発想のもとに、当センターの大場真己特任准教授とタカノフーズ株式会社が共同研究を実施している。納豆菌のセリンプロテアーゼが新型コロナウイルスや牛・豚のヘルペスウイルスを分解して感染を阻止できることを論文や学会で報告している(図7)¹³⁾。これも「未来疫学」の研究である。

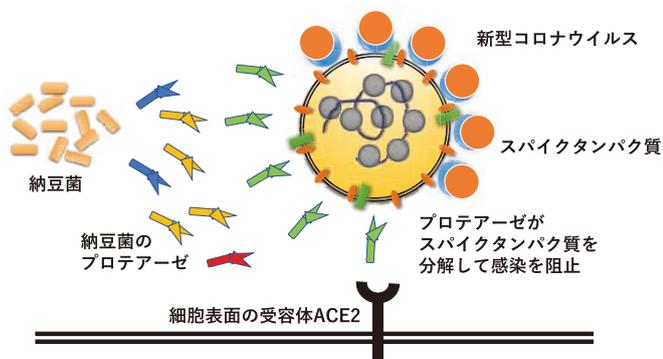


図7 納豆菌のプロテアーゼがウイルスを分解

参考文献

1. Yi Fan, Kai Zhao, Zheng-Li Shi and Peng Zhou. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*, 2019, 11, 3, 209.
2. Fabio Scarpa, Daria Sanna, Ilenia Azzena, Piero Cossu, Marta Giovanetti, Domenico Benvenuto, Elisabetta Coradduzza, Ivailo Alexiev, Marco Casu, Pier Luigi Fiori and Massimo Ciccozzi. Update on the Phylodynamics of SARS-CoV. *Life*, 2021, 11, 8, 820.
3. Haitham Mohamed Amer. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev*, 2018, 19, 2, 113-124.
4. NHK, コロナ感染 2割は陽性判明時に無症状 60代以降も高い割合 東京, <https://www3.nhk.or.jp/news/html/20210120/k10012824261000.html>(参照 2023-02-06)
5. 緒方 靖哉, 西山 孝, 土居 克実. 改訂 ウイルス分類. 化学と生物. 2020, 58, 1, 20-33.
6. Xue-Jie Yu, Mi-Fang Liang, Shou-Yin Zhang, Yan Liu, Jian-Dong Li, Yu-Lan Sun, Lihong Zhang, Quan-Fu Zhang, Vsevolod L. Popov, Chuan Li, Jing Qu, Qun Li, Yan-Ping Zhang, Rong Hai, Wei Wu, Qin Wang, Fa-Xian Zhan, Xian-Jun Wang, Biao Kan, Shi-Wen Wang, Kang-Lin Wan, Huai-Qi Jing, Jin-Xin Lu, Wen-Wu Yin, Hang Zhou, Xu-Hua Guan, Jia-Fa Liu, Zhen-Qiang Bi, Guo-Hua Liu, Jun Ren, Hua Wang, Zhuo Zhao, Jing-Dong Song, Jin-Rong He, Tao Wan, Jing-Shan Zhang, Xiu-Ping Fu, Li-Na Sun, Xiao-Ping Dong, Zi-Jian Feng, Wei-Zhong Yang, Tao Hong, Yu Zhang, David H. Walker, Yu Wang and De-Xin Li. Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *N Engl J Med*. 2011, 364, 16, 1523-1532.
7. Petrus Jansen van Vuren, Michael R. Wiley, Gustavo Palacios, Nadia Storm, Wanda Markotter, Monica Birkhead, Alan Kemp and Janusz T. Paweska. Isolation of a novel orthobunyavirus from bat flies (*Eucampsipoda africana*). *J Gen Virol*. 2017, 98, 5, 935-945.
8. Mami Oba, Tsutomu Omatsu, Ai Takano, Hiromi Fujita, Kozue Sato, Atsushi Nakamoto, Mamoru Takahashi, Nobuhiro Takada, Hiroki Kawabata, Shuji Ando and Tetsuya Mizutani. A novel Bunyavirus from the soft tick, *Argas vespertilionis*, in Japan. *J Vet Med Sci*. 2016, 78, 3, 443-445.
9. Robert S. Lanciotti, Olga I. Kosoy, Angela M. Bosco-Lauth, Jan Pohl, Olga Stuchlik, Matthew Reed and Amy J. Lambert. Isolation of a novel orthobunyavirus (Brazoran virus) with a 1.7 kb S segment that encodes a unique nucleocapsid protein possessing two putative functional domains. *Virology*, 2013, 444, 55-63.
10. Albert J. Auguste, Christine V. F. Carrington, Naomi L. Forrester, Vsevolod L. Popov, Hilda Guzman, Steven G. Widen, Thomas G. Wood, Scott C. Weaver and Robert B. Tesh. Characterization of a novel Negevirus and a novel Bunyavirus isolated from *Culex* (*Culex*) declarator mosquitoes in Trinidad. *J Gen Virol*. 2014, 95, 2, 481-485.
11. Shannon L. M. Whitmer, Pragya D. Yadav, Prasad Sarkale, Gouri Y. Chaulbal, Alicia Francis, John Klena, Stuart T. Nichol, Ute Ströher and Devendra T. Mourya. Characterization of Unknown Orthobunya-Like Viruses from India. *Viruses*. 2018, 10, 9, 451.
12. Shinobu Tsuchiaka, Tsuneyuki Masuda, Satoshi Sugimura, Suguru Kobayashi, Natsumi Komatsu, Makoto Nagai, Tsutomu Omatsu, Tetsuya Furuya, Mami Oba, Yukie Katayama, Shuhei Kanda, Tadashi Yokoyama and Tetsuya Mizutani. Development of a novel detection system for microbes from bovine diarrhea by real-time PCR. *J Vet Med Sci*. 2016, 78, 3, 383-389.
13. Mami Oba, Wen Rongduo, Akatsuki Saito, Tamaki Okabayashi, Tomoko Yokota, Junko Yasuoka, Yoko Sato, Koji Nishifuji, Hitoshi Wake, Yutaka Nibu and Tetsuya Mizutani. Natto extract, a Japanese fermented soybean food, directly inhibits viral infections including SARS-CoV-2 in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 570, 21-25.