

—ワンヘルスの実践と今後の可能性 ～動物・人・自然環境(I)—

カエルツボカビと新型コロナにみる感染症の
生態学的研究の意義

五箇公一[†] (国立環境研究所生物多様性領域 生態リスク評価・対策研究室 室長)



はじめに

筆者自身の専門はダニ学であり、また国立環境研究所における専門業務はヒアリをはじめとする外来生物のリスク対策である。そんな感染症の素人である生態学者の端くれが、感染症という深刻かつ喫緊の専門分野に首を突っ込む

など恐れ多いことではあるが、感染症パンデミックという問題の背景には生物多様性やさまざまな環境問題が深く関わっており、感染症問題に対しては分野横断的な議論と研究が必要と考えている。

本稿では、両生類特異的感染症及び新型コロナを題材として、今後の感染症対策に求められる研究及び政策について生態学的観点から論考したい。

両生類の新興感染症カエルツボカビ

筆者が最初に感染症問題に関わるきっかけとなったのは、カエルツボカビという両生類に特異的な真菌症であった。カエルツボカビ菌は1990年代以降、世界中に拡散して、希少両生類が絶滅の危機に陥っていることが生物多様性の危機として問題とされていた [1-3]。2006年、日本国内でも、ペットとして飼育されていた南米産ベルツノガエルから発症が確認され、菌の侵入によって日本の両生類が絶滅するのではないかと危惧された。

ところが、筆者ら研究チームが日本全国及び海外の両生類の感染状況を調査するとともに、菌のDNAサンプルを収集し、分析した結果、日本の固有種オオサンショウウオ及びオキナワシリケンイモリが元々の菌の宿主である可能性が高いことが示され、さらに感染実験を行ったところ、日本のカエル類は本菌に対して抵抗性を保有していることが示された。

これらのデータからわれわれ研究チームは、本菌の起源は日本を含むアジアにあり、日本国内の両生類は本菌との長きにわたる共進化によって本菌に対する抵抗性を

獲得していると結論した(図1) [4, 5]。その後も海外の研究グループによる世界的カエルツボカビのDNA調査が進められているが、これまでの分析結果からも、アジア地域に本菌の起源があることが示唆されている [6, 7]。

食用目的やペット用にさまざまな両生類が国際移送される過程で菌がアジアから持ち出され、世界各地に拡散させたと考えられており、その歴史は、1900年前後の日本からのブラジル移民開始の時代にまで遡ると考えられた(図1) [5, 8, 9]。

一方、ツボカビ症の深刻な被害は、主に中南米やオセアニア等の標高が高い密林地帯に生息する希少両生類集団に集中しており、カエルツボカビ菌が、ジャングル奥地に侵入した原因として、エコツーリズム等の森林エリアに対するオーバーツーリズムが指摘される。

カエルツボカビに関する一連の研究結果は、感染症の生態学的側面に関する重要な示唆を与える。菌やウイルス等病原体にも多様性と固有性があり、本来の生息域がある。そしてその地域固有の生態系の中で共進化の歴史を経てこれらの微生物たちは野生動物たちと共生関係を築いている。ところが、自然生態系に人間が侵食して、そこに潜んでいた病原体を持ち出し、生息域外に広げることで、抵抗性を進化させていない別生態系の動物たちの間で感染爆発が起こる。

これはまさに現在、人間社会にとって脅威となっている新興感染症発生のメカニズムと一致するものであり、感染症を根本的に抑制するためには、われわれは生物多様性や生態系保全の重要性を認識する必要があることを、このカエルの病气から筆者は学んだ。

生物多様性の攪乱と新興感染症

野生生物の世界には菌類や細菌類、ウイルス等さまざまな病原体微生物が存在する。人間側の都合からすれば、病原体は厄介な存在にしか映らないが、彼らもまた生物多様性の一員として、太古の時代より、野生生物集団の中で進化を繰り返しており(例えば [10])、重要

[†] 連絡責任者：五箇公一 (国立環境研究所)

〒305-0053 つくば市小野川16-2 ☎・FAX 029-850-2480 E-mail: goka@nies.go.jp

1 change

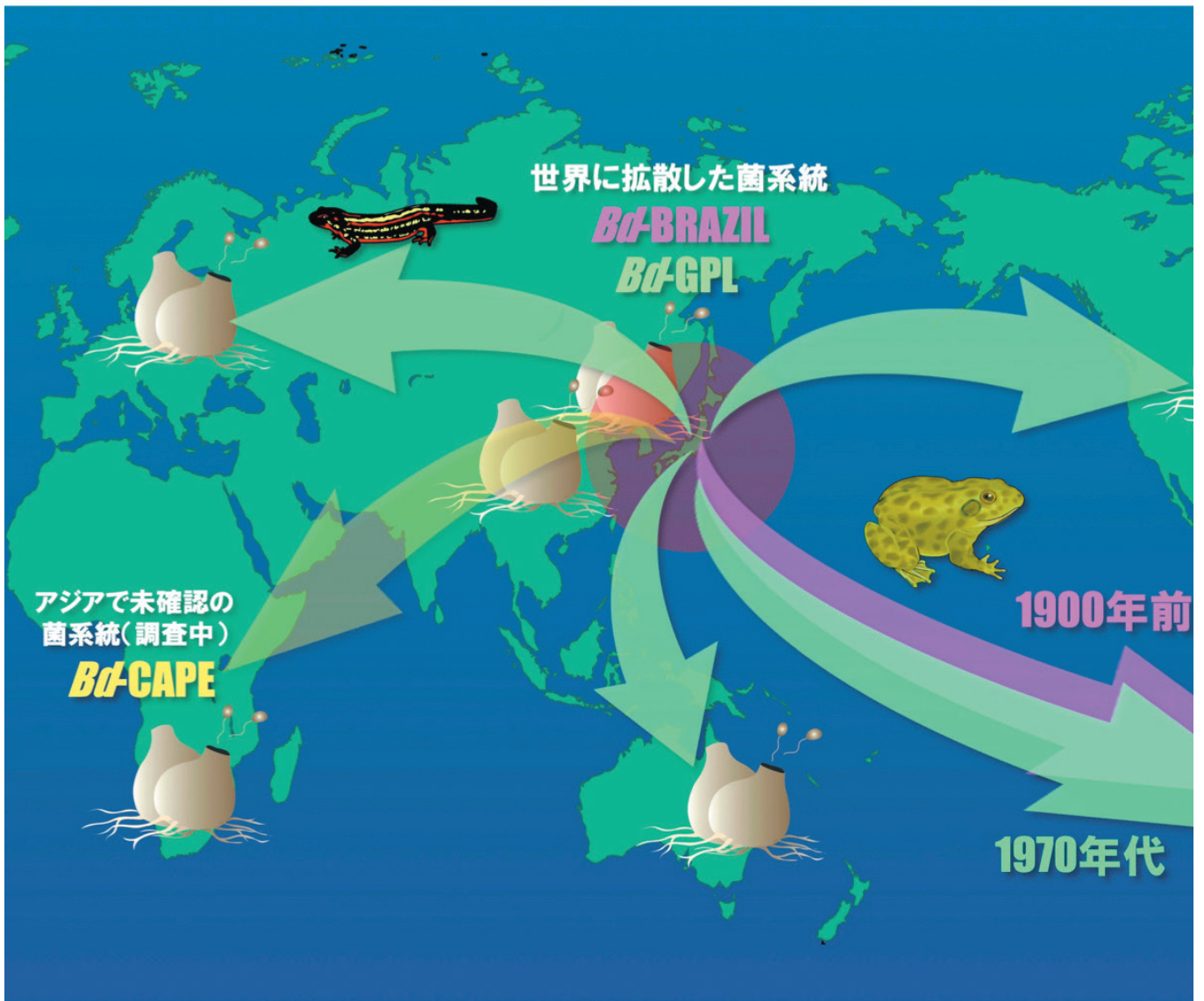
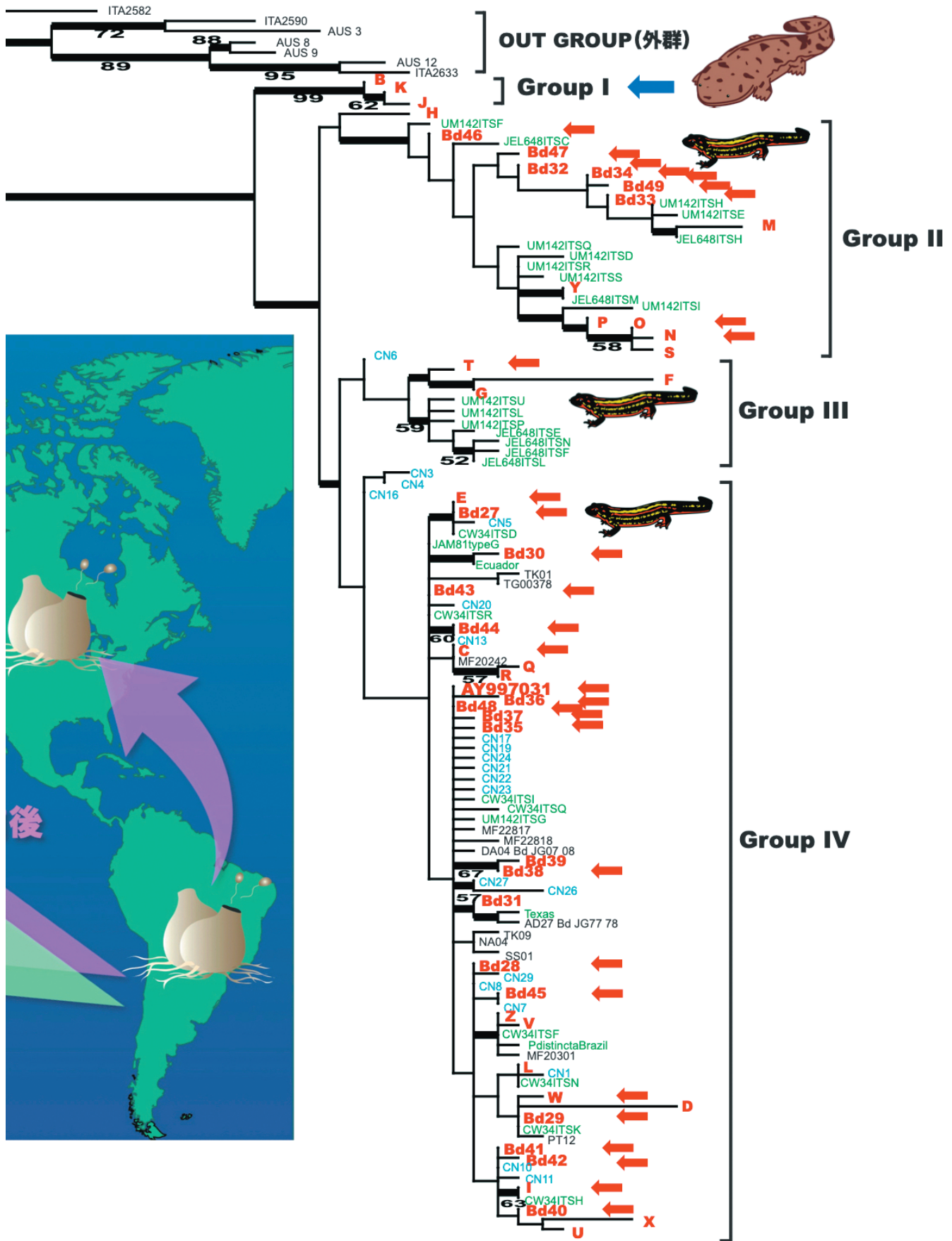


図1 日本列島及び世界のカエルツボカビ菌 DNA 系統樹及び推定分布拡大プロセス

系統樹の赤色で記されたコードが日本列島で検出された DNA 系統で、それ以外の色が世界各地で報告されている系統。日本のカエルツボカビ菌が最も系統多様性が高い。世界の系統は大きく4つのグループに分類され、グループⅡがブラジル系統 (Bd-Brazil)、グループⅢ及びⅣが全球拡大系統 (Bd-GPL) と称される。グループⅠはオオサンショウウオ固有の系統で、それ以外のグループは、全て沖縄固有種シリケンイモリから検出されている。系統関係と標本分析から、両生類の国際移送に伴って菌が世界に分布拡大したプロセスが推定される ([5] より作図)。



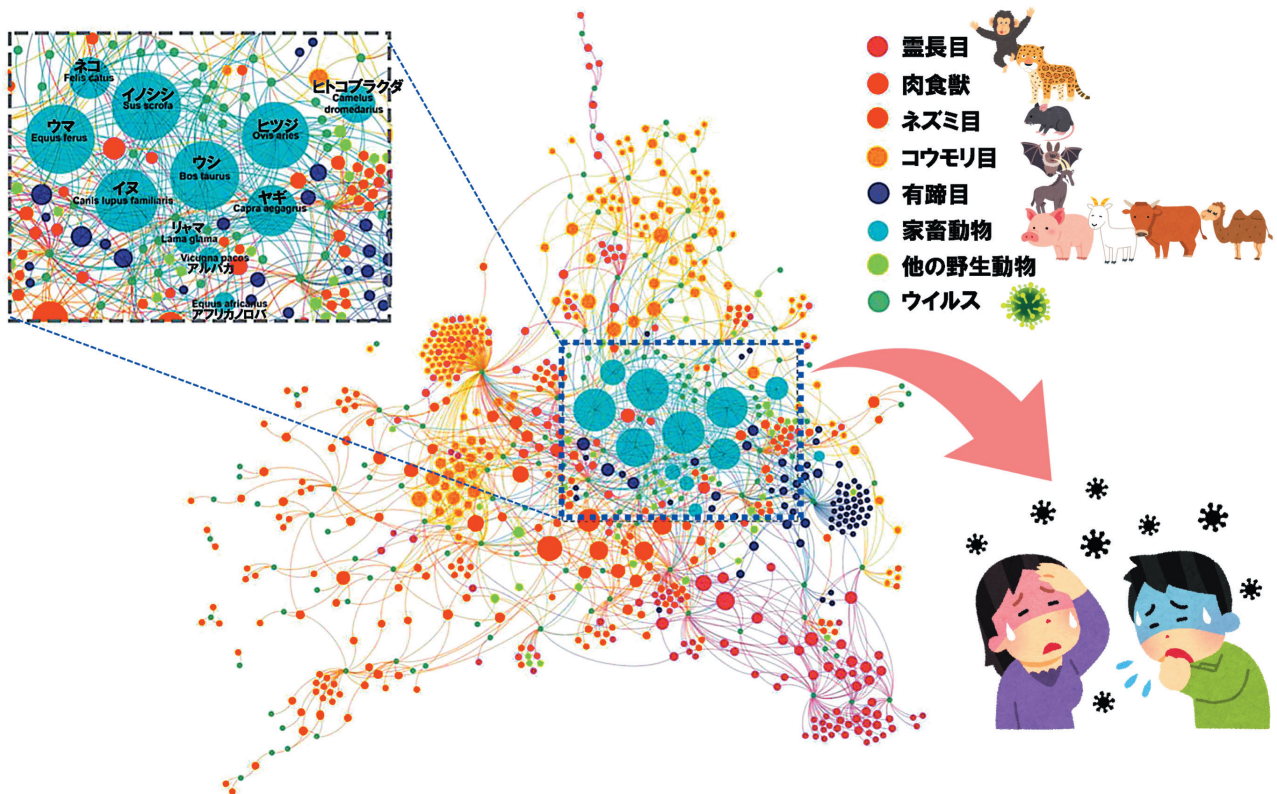


図2 哺乳動物類と人獣共通感染症ウイルスの関連性ネットワーク樹

各動物目に属する種と人獣共通感染症ウイルスの共有関係を線で結んでいる。一つ一つの円が動物目を表し、円の大きさは保有するウイルスの数を相対的に表している。また深緑の小さな円が線で結ばれた動物の体内に寄生するウイルスを表す〔20〕を改変。

な生態系機能を担ってきたと考えられる。

すなわち、病原体は、自然界において、特定の生物種の集団サイズが超過し、生態系のバランスを崩すような事態が生じた時に、そうした生物集団に対して寄生もしくは感染することで、集団中の抵抗性や免疫の弱い個体を淘汰し、集団サイズを調整するという内なる天敵としての機能を示すと考えられる。

例えば、海洋において赤潮プランクトン *Heterocapsa circularisquama* が異常発生した際には、「天敵ウイルス」HcRNAVが赤潮プランクトンに感染してその密度を低下させることが知られている〔11〕。筆者が専門とするハダニ（植物を加害するダニ）の世界でも、特異的寄生菌が存在し、ハダニが高密度になると感染が広がり、個体群密度を抑制する〔12, 13〕。

また、病原体と宿主間における病原性と免疫力の軍拡競争型共進化等の相互作用は、病原体及び宿主生物双方の多様性に関わる重要な進化駆動力であったとされる〔14, 15〕。

森林伐採や土地改変等生物多様性に対する人為的侵食は、宿主生物と人間活動圏の接近を意味し、感染症の人間社会への spill over というリスクに結びつくことになる。実際に、1970年代以降、AIDS（後天性免疫不全症

候群）や、エボラ出血熱、ウエストナイル熱、SARS（重症急性呼吸器症候群）、MERS（中東呼吸器症候群）、新型インフルエンザ等、致死性の高いウイルス性新興感染症が世界各地で突発し、人間社会に対して重大な健康問題を引き起こしているが、これら新興感染症に関する病原体の多くは野生動物由来とされ〔16-19〕、その流行の背景には、人間が野生生物の世界に深く入り込んで開発を進めていることがあるとされる。

Johnsonら〔20〕が、さまざまな動物種群が保有する人獣共通感染症ウイルス及びその類縁ウイルスに関する既存データを収集し、統計解析を行った結果、家畜動物やペット動物における人獣共通感染症ウイルス株の保有数は野生動物の8倍も多いことが明らかにされている。また、野生動物及び家畜動物間におけるウイルス共有関係のネットワーク分析においても、家畜動物がさまざまな野生動物と感染症ウイルスを共有していることが示されている。これらの結果は家畜動物の飼育エリアが野生動物の生息域に近接するところまで拡大し、家畜動物類が自然界と人間社会の間におけるウイルス感染のインターフェースとなっていることを意味する（図2）。

一方、このネットワーク分析では、ネズミ目、コウモリ目、及び霊長目動物の一部は家畜とは直接にはウイル

スの共有関係にはなく、これらの野生動物群に関しては、家畜動物というインターフェース抜きにして直接、人間にウイルスを感染し得るハイリスクな動物であることを示唆している。

例えば、サル類を起源とする HIV やコウモリ類を起源とする SARS ウイルス等のスピル・オーバー（噴出）は、狩猟や密売買を通じた野生動物と人間との密接な接触によって引き起こされたことが指摘されている [21-24]。

さらに、Johnson ら [20] の分析結果によれば、開発や乱獲によって急速に個体数が減少してしまった絶滅危惧動物からは通常の 2 倍の感染症ウイルスが検出されており、狩猟・売買の関係者だけでなく、こうした希少動物の保全や保護にあたる研究者や活動家、あるいはこうした動物を観察するエコツーリズム等の自然観光産業に関わる人たち（もちろん観光客も含まれる）に対しても、厳重な感染症対策が求められることが指摘されている。

実際に、われわれ生物学者も、海外の野外調査において、これまで自分の靴の裏に随伴する微生物にまで気を配っていたかと問われれば、答えに窮するケースがほとんどであろうし、また、素手で動物を捕獲してしまったという経験も少なくなく、むしろ最近ではそうした映像が大衆メディアで売りになっているケースすらあるが、野生動物との無闇な直接接触は、われわれが動物から病原体を受け取るリスクのみならず、カエルツボカビのように、人間側から野生動物に対して外来病原体を感染させてしまうリスクがあることを、われわれ研究者も改めて認識し、自戒する必要がある。

新型コロナウイルス感染症にみる生態学的示唆：

起源とスピルオーバー

2019 年末に中国で最初の感染が報告されて以降、われわれ全人類に深刻な影響を与え続けている新型コロナウイルス SARS-CoV-2 も野生動物由来であると推定されている。これまでに中国 [25]、カンボジア [26]、タイ [27] 及び日本 [28] 等アジア地域に生息するさまざまなキクガシラコウモリ属のコウモリ種から SARS-CoV-2 関連のウイルスが報告されており、中国・雲南省で捕獲されたキクガシラコウモリが保有する RaTG13 というウイルス系統が、全ゲノムレベルで新型コロナウイルスに最も近縁とされる [29]。

コウモリ以外の動物では、センザンコウが保有するコロナウイルスに新型コロナと相同の RNA 配列が確認されていることから、この動物も新型コロナウイルスの起源に関わっていると指摘されてきた [30-32]。

新型コロナウイルスは、モザイク状のゲノム構造を有しており、さまざまな前駆体ウイルスの組み換えによって生じたものと考えられていることから、Temmam ら [33] は、ヒト細胞に感染する上で重要な役割を果たす

スパイク・タンパク配列の相同性に注目して、野生動物由来のコロナウイルスをサーベイすることが新型コロナウイルスの起源を探る上では重要であるとして、東南アジアにおいてキクガシラコウモリ類に感染するコロナウイルスを調査した結果、RaTG13 と比較してスパイク・タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）配列がより新型コロナに類似したウイルス系統を複数検出している（図 3）。

以上の結果から、新型コロナウイルスの直接の宿主は、2022 年 5 月現在まだ特定されていないが、新型コロナウイルスの前駆体となるウイルス群がアジア地域のコウモリやセンザンコウ等の野生動物集団の中で、循環と進化を繰り返していることが示唆される。近年、中国及び東南アジアの国々では著しい経済発展のもと、道路開発や鉱床掘削、農地拡大を目的とした森林伐採が急速に進められており、これらの地域における野生動物とウイルスの共生圏が人為的に攪乱されたことで、たまたまヒト型に進化した新型コロナウイルスが人間へとスピルオーバーするチャンスを得てしまったと推察される。

新型コロナウイルス感染症にみる生態学的示唆：

感染拡大と進化

野生動物の世界から人間社会へとスピルオーバーした新型コロナウイルスは、最初の患者が確認されてからわずか数ヶ月で北半球から南半球に至る、全世界の地域に感染を拡大した。その拡大速度からも、このウイルスの感染力の強さと同時に、気候や標高の区別なくあらゆる環境で感染を広げられる順応性・環境耐性の高さがうかがえる。

このウイルスは人間の体内でも突然変異と遺伝子組み換えによる進化を繰り返しており [34]、感染力や病原性、免疫に対する抵抗性をさらに増強させた変異株が生み出され続けている [35]。

このウイルスは、世界的流行が始まって以降、新規感染者数は、国や地域ごとに変動はあるものの、全球レベルでは、常に数十万人以上の数値が維持されており、世界のどこかで必ず感染が広がっているという状態が続いている。この状況を個体群生態学的に捉えれば、ウイルスの地域個体群が、それぞれ個体数を増減しながら相互に遺伝子流動でつながっているメタ個体群構造を形成していることになる。このメタ個体群構造が、ウイルスの膨大な有効集団数及び遺伝的多様性を支え、新たな変異型ウイルスの進化と拡散を持続することにつながっていると考えられる。

有効な治療薬が全世界に普及するまでは、新たな変異株の出現を阻止して医療現場を守るためにも、まずはウイルスの有効集団数を低く抑える必要があり、感染予防策を継続することが対ウイルス戦略として重要と結論さ

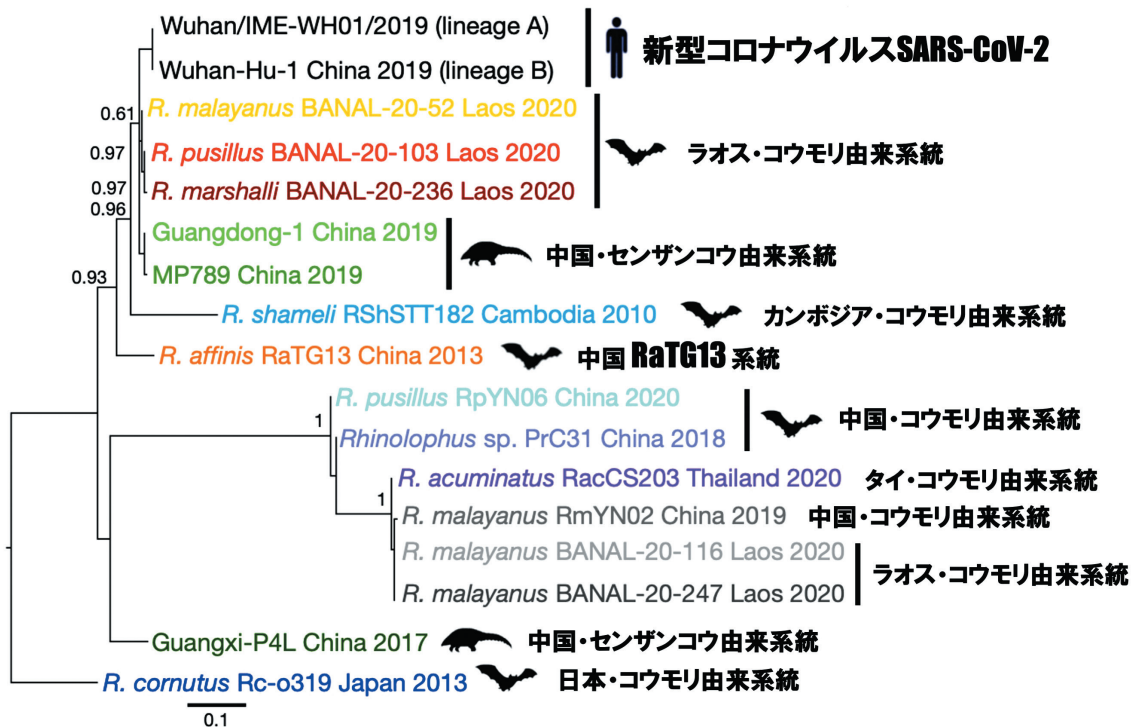


図3 新型コロナウイルス及び中国・東南アジアにおける野生動物由来のコロナウイルスのRBDタンパク質配列系統樹 ([33] より抜粋・改変)

れる。

さらに最近では、新型コロナウイルスが人から飼育動物や野生動物に感染している事例が多数確認されており、2022年にはカナダのオジロジカ体内で特異的に進化したウイルス系統が人に感染していることが報告されている(図4) [36]。このことから新型コロナウイルスは、野生動物体内で進化を繰り返し、再び人間に感染するスパル・バックを生じ得ることが示唆され、今後、野生動物種における新型コロナウイルス・サーベイランスの強化が求められる。

新型コロナウイルス感染症から得る社会学的教訓：

国家及び国際社会に求められる自立性と平等性

新型コロナウイルスが、感染症史上最速と言っていいほど急速に全世界に拡大した背景には、ウイルス自体の感染力の強さに加えて、過度に進行したグローバル経済があると考えられる。全世界に張り巡らされた高速の人流ネットワークとオーバー・ツーリズムに便乗して、このウイルス感染はアマゾンの奥地や南北の局地にまで瞬時に広がった。(個人的に興味深かったのは、2020年、新型コロナがブラジルの少数民族にまで感染が広がっているという報道の脇で、日本の岩手県が感染者数ゼロを死守していたという事実。)

全世界がグローバル経済に依存していたあまり、ウイルスまん延後の人流及び物流の停滞は世界各国の経済に甚大なダメージを与える結果となった。Lenzenら [37]

が、新型コロナ・パンデミックの第1波による各国のサプライチェーンの損失額を分析した結果、特に中国、アメリカ及びヨーロッパを起点としたサプライチェーンの損失額が大きく、裏を返せばこれらの国及び地域が国際経済の主軸であったことが示されている(図5)。

効率性が優先されるグローバル経済においては、農業・工業問わず、多くの製品生産が製造コストを低く抑えられる地域に集中しており、医療用品の大部分も中国での生産に全世界が依存していた。そのため新型コロナによって中国からの輸出がストップした瞬間に全世界がマスクや人工呼吸器不足に陥り、感染者数の急増に対して治療が追いつかず、医療体制が脆くも崩壊する事態につながったと考えられる。新型コロナによる被害は、行き過ぎたグローバル・サプライチェーンの脆弱さが招いた人災であったとも言える。

さらにこの経済及び医療の危機は、多くの国々をナショナリズム(自国優先主義)に走らせ、天然資源やワクチンの買い占め、利益の独占等、国及び個人の経済の優先が加速することで、国及び国民の間の格差・不平等を一層拡大させる結果を招いた。貧困により医療を受けられない人、あるいは感染リスクの高い仕事に従事せざるを得ない人等、社会的弱者に対して新型コロナは容赦なく襲いかかり、感染拡大に拍車をかけたとされる [38]。

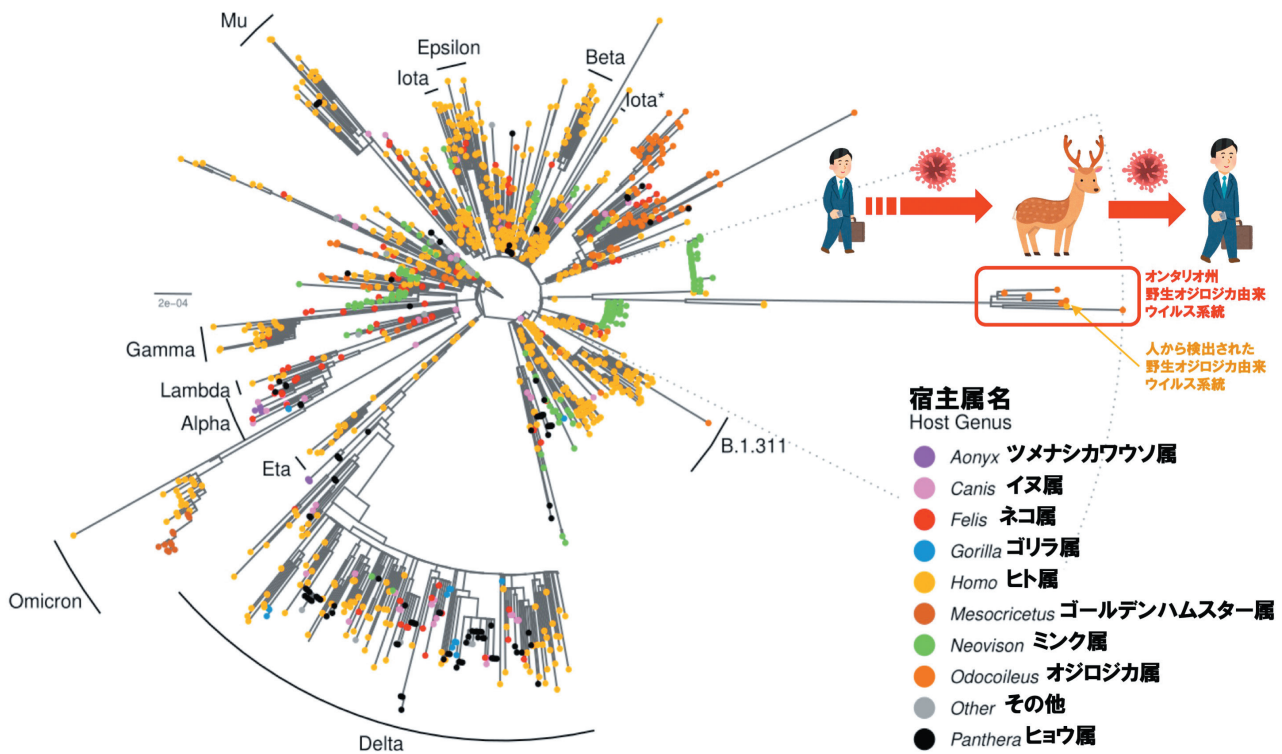


図4 人及び家畜動物・野生動物類から検出された新型コロナウイルス RNA 系統樹
 新型コロナウイルスの武漢型以降に人間社会で進化したさまざまな変異型系統が、複数の動物種から検出されており、人から動物への感染が生じていることが示唆される。（[36] より改変）

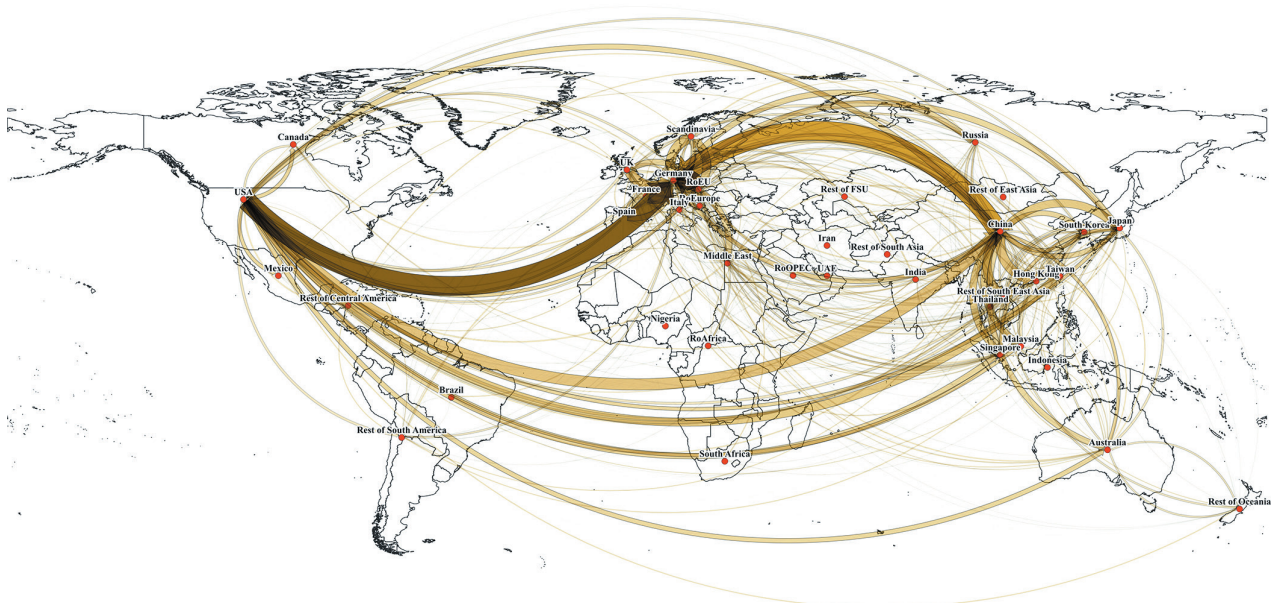
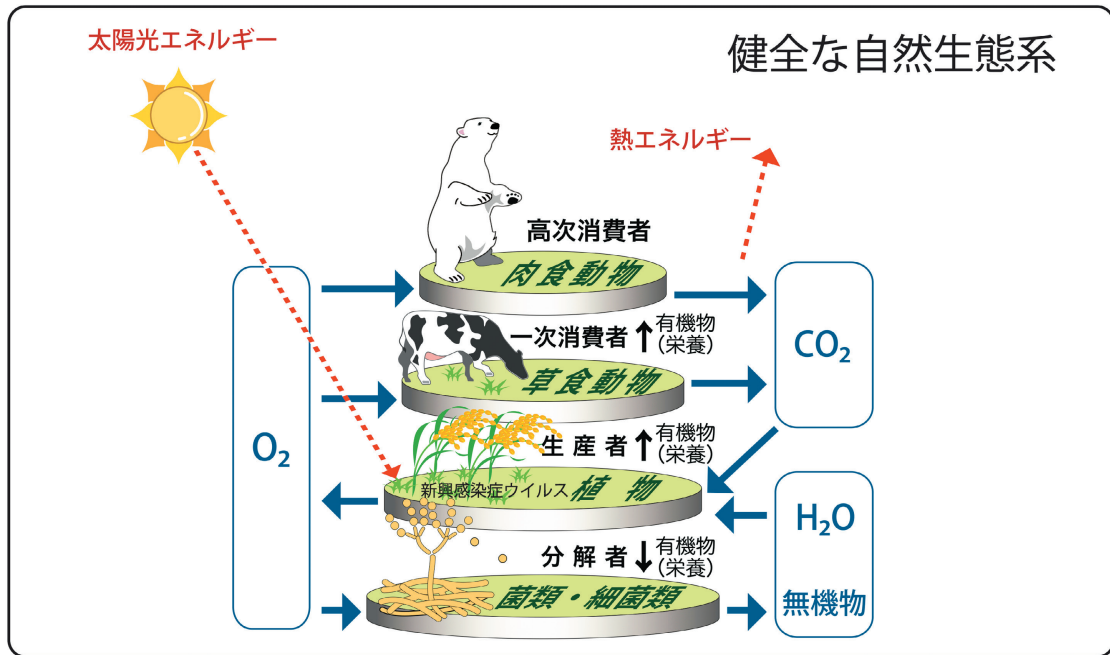


図5 世界的な COVID-19 効果をもたらした国際的サプライチェーンにおける貿易量の減少による賃金・給与所得の損失
 ベクトルは、直接及びマルチノードのサプライチェーンの最終的な起点と終点を接続する。ベクトルの太さは各サプライチェーンにおける失われた取引量を表す。（[37] より引用）

新型コロナウイルス感染症にみる生態学的示唆：
 新興感染症と地球環境問題

地球レベルの生態系システムという巨視的視点に立てば、この新型コロナのパンデミックも、起こるべくして

起こった自然現象と捉えることができる。本来の自然生態系では、外界から供給されるエネルギーは太陽光エネルギーのみで、植物の光合成から始まり、動物相の食う—食われる関係（食物網）で栄養流動と生命活動エネルギー



人間が増えたことで ...

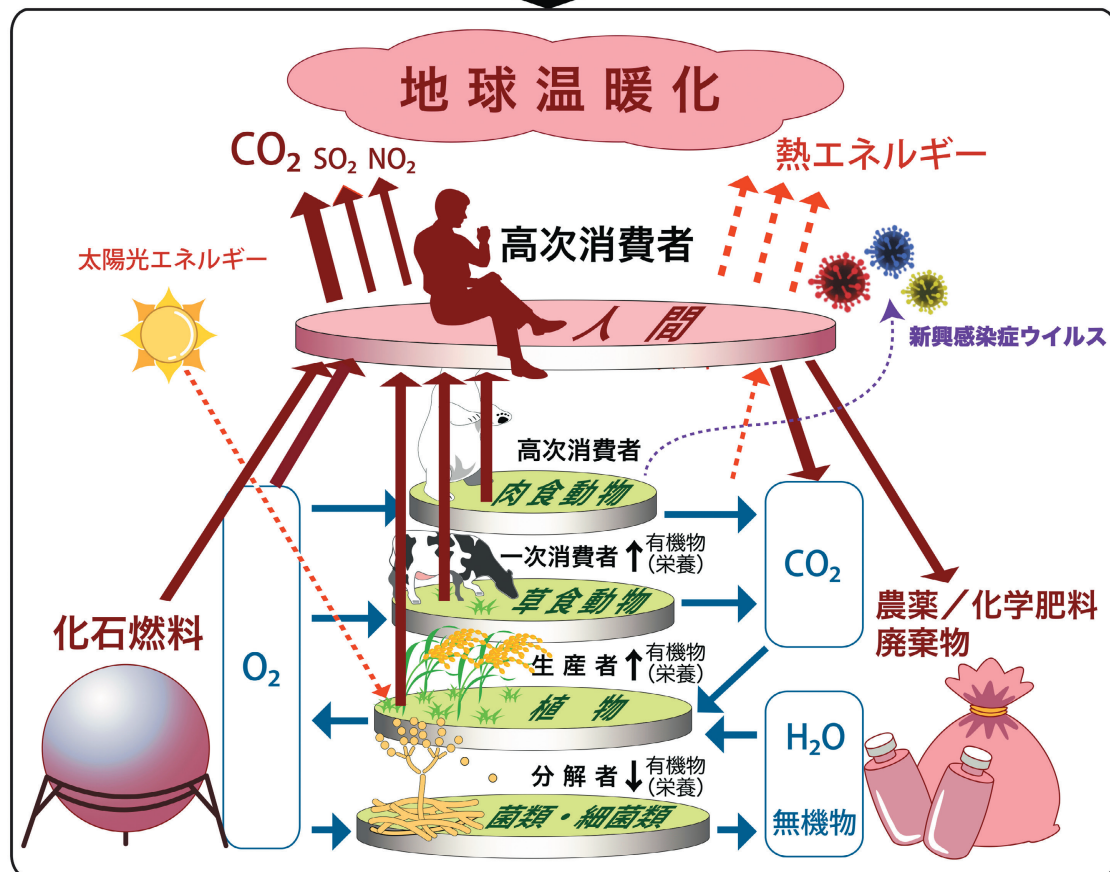


図6 生態系ピラミッドの崩壊と新興感染症ウイルス

自然生態系では、各生物種が利用・消費できる資源量に応じて、そのバイオマス（生物量）が制限されており、ピラミッド構造が形成されることで安定した循環システムが維持される（上）。しかし、人間は化石燃料を利用してエネルギー補填及び生活物資の生産を行い、巨大なバイオマスとして生態系の頂点に君臨することで生態系のバランスを崩し、さまざまな地球環境問題を引き起こしている。その結果、密度超過となっている人間集団に対して天敵として新興感染症ウイルスが進化してくることとなる（下）。

（原図出典：国立環境研究所「ここが知りたい温暖化」）

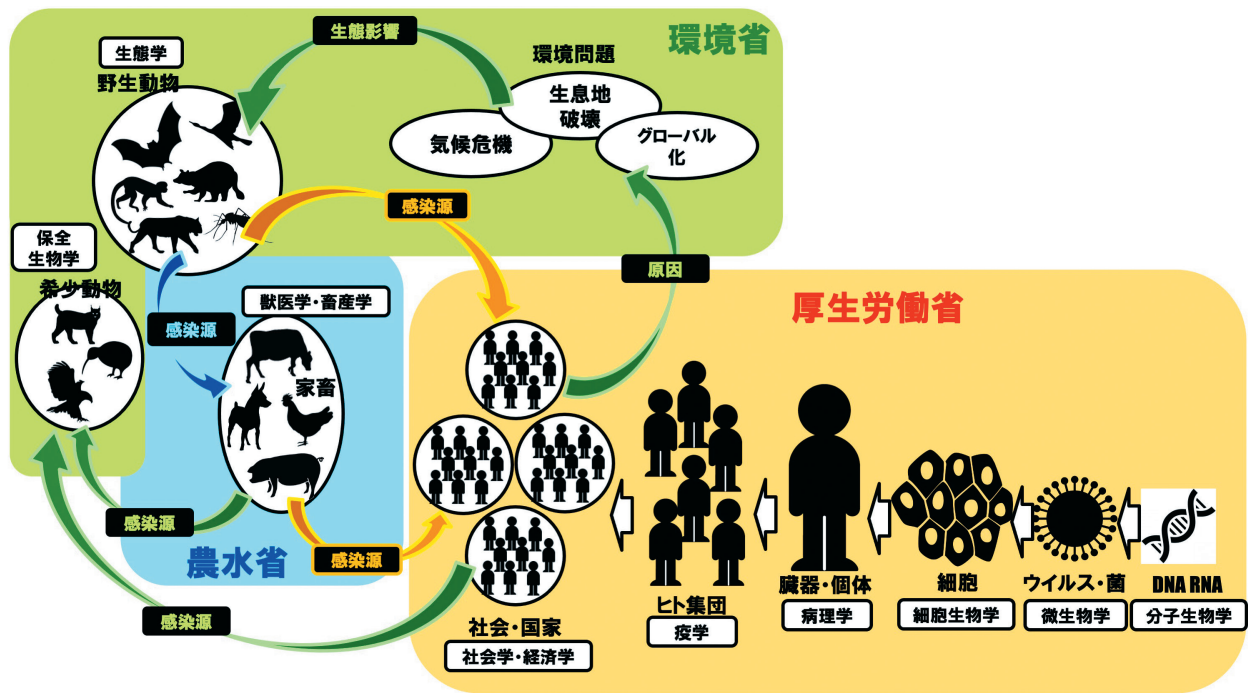


図7 わが国におけるワンヘルス・アプローチ政策課題と所管省庁の関係

ギーの生産が行われ、全ての動植物は死ねば屍と化して、微生物相によって無機物へと分解され、再び植物の光合成の原料となる、という完全循環型のシステムが維持されてきた。

そこに人間が登場したことで、生態系のバランスと持続性は崩れた。人間は、今や78億にもものぼる巨大な人口で生態系の頂点に立ち、自然生態系からあらゆる資源を搾取しながら、石油等の化石燃料に依存したエネルギー生産及び物質生産を繰り返し、大量の廃棄物と温室効果ガスを自然界に放出し続けている。

生態系に大きな負荷を与えるほどまでに過剰に肥大化した動物集団に対しては、生態系のレジリエンス（回復に向かわせる）機能が働き、天敵が進化してくる。環境負荷をもたらしているわれわれ人間にとっての現代の天敵がまさに新興感染症ウイルス群である（図6）。

比喩的な表現にはなるが、病原性ウイルスたちからみれば膨大なエネルギーを蓄えている人間とその社会は格好の獲物であり、感染しない手はない。新興感染症が人間社会を襲ってくる現象は起こるべくして起こる自然の摂理であり、新型コロナの出現も人為による環境破壊絶頂時代の申し子と言っていい。

新興感染症対策としてのワンヘルス・アプローチに求められる課題

本誌でいまさら、記すまでもないが、感染症から人間社会の安心・安全を守るためには、ワンヘルス・アプローチが重要とされる。ワンヘルスとは、①人間の健康、②動物の健康、及び③環境の健全性、という「3つの健

康・健全性」は相互に密接に関連しているため、人間社会の持続性を確保するためには三者は欠かすことができないとする概念であり、この概念を基に、人獣共通感染症や薬剤耐性菌等の公衆衛生上の重要課題を、医師、獣医師、及び環境分野の研究者等の関係者が緊密な協力関係を構築して解決を図ることがワンヘルス・アプローチとされる。

新型コロナウイルスのパンデミックを契機として、ワンヘルスというキーワードが国内外で多用されるようになったが、行政及び研究いずれのレベルにおいても現時点で具体的なシステムは実装されていない。わが国においても、これまで厚生労働省が主な感染症関連課題の所管セクターとして機能してきたが、本稿でも論考したように、新興感染症問題の根本には、温暖化をはじめとする地球環境変動や生物多様性が関わっていることから、今後は、環境省が主体となって、環境保全を入り口とした感染症対策に取り組むことが重要と考えられる。また人間社会及び家畜動物における感染症問題と環境は相互に密接に関連していることから、環境省、厚労省及び農水省のセクトを超えた連携も必要となる（図7）。

さらに新型コロナのパンデミックから得られた教訓として、ワンヘルスには、4つ目の「健康・健全性」に「国家及び国際社会の健全性」を加えるべきであり、ワンヘルス・アプローチにおける為政者の責務も重大となる。

国立環境研究所では、現在、生物多様性管理から持続的社会的システムに至る総合的な感染症対策研究の強化を目指している。

参 考 文 献

- [1] Berger L, Speare R, Daszak P, Green DE, Cunningham AA, Goggin CL, Slocombe R, Ragan MA, Hyatt AD, McDonald KR, Hines HB, Lips KR, Marantelli G, Parkes H : Chytridiomycosis causes amphibian mortality associated with population declines in the rainforests of Australia and Central America, *Proc Natl Acad Sci*, 95, 9031-9036 (1998)
- [2] Weldon C, Du Preez LH, Hyatt AD, Muller R, Speare R : Origin of the amphibian chytrid fungus, *Emerg Infect Dis*, 10, 2100-2105 (2004)
- [3] Lips KR, Brem F, Brenes R, Reeve JD, Alford RA, Voyles J, Carey C, Livo L, Pessier AP, Collins JP : Emerging infectious disease and the loss of biodiversity in a Neotropical amphibian community, *P Natl Acad Sci USA*, 103, 3165-3170 (2006)
- [4] Goka, K, Une Y, Kuroki T, Suzuki K, Nakahara M, Kobayashi A, Yokoyama J, Mizutani T, Hyatt AD : Amphibian chytridiomycosis in Japan: distribution, haplotypes, and possible route of entry into Japan, *Molecular Ecology*, 18, 4757-4774 (2009)
- [5] Goka K, Yokoyama J, Tominaga A : Distribution, Genetic Diversity of the Amphibian Chytrid in Japan, *J Fungi*, 7, 522 (2021), (<https://doi.org/10.3390/jof7070522>), (accessed 2021-7-30)
- [6] O'Hanlon SJ, Rieux A, Farrer RA, Rosa GM, Waldman B, Bataille A, Kosch TA, Murray KA, Brankovics B, Fumagalli M, Martin MD, Wales N, Alvarado-Rybak M, Bates KA, Berger L, Böll S, Brookes L, Clare F, Courtois EA, Cunningham AA, Doherty-Bone TM, Ghosh P, Gower DJ, Hintz WE, Höglund J, Jenkinson TS, Lin CF, Laurila A, Loyau A, Martel A, Meurling S, Maud C, Minting P, Pasmans F, Schmeller DS, Schmidt BR, Shelton JMG, Skerratt LF, Smith F, Soto-Azat C, Spagnoletti M, Tessa G, Toledo LF, Valenzuela-Sánchez A, Verster R, Vörös J, Webb RJ, Wierzbicki C, Wombwell E, Zamudio KR, Aanensen DM, James TY, Gilbert MTP, Weldon C, Bosch J, Balloux F, Garner TWJ, Fisher MC : Recent Asian origin of chytrid fungi causing global amphibian declines, *Science*, 360, 621-627 (2018)
- [7] Byrne AQ, Vredenburg VT, Martel A, Pasmans F, Belle RC, Blackburn DC, Bletz MC, Boschi J, Briggs CJ, Brown RM, Catenazzin A, López MF, Figueroa-Valenzuela R, Ghose SL, Jaeger JR, Jani AJ, Jirku M, Knapp RA, Muñoz A, Portik DM, Richards-Zawacki CL, Rockney H, Rovito SM, Stark T, Sulaeman H, Tao NT, Voyles J, Waddle AW, Yuan Z, Rosenblum EB : Cryptic diversity of a widespread global pathogen reveals expanded threats to amphibian conservation, *P Natl Acad Sci USA*, 116, 20382-20387 (2019)
- [8] Rodriguez D, Becker CG, Pupin NC, Haddad CFB, Zamudio KR : Long-term endemism of two highly divergent lineages of the amphibian-killing fungus in the Atlantic Forest of Brazil, *Mol Ecol*, 23, 774-787 (2014), (doi: 10.1111/mec.12615), (accessed 2022-4-29)
- [9] Fisher MC, Garner TWJ : Chytrid fungi and global amphibian declines, *Nature Reviews, Microbiology*, 18, 332-343 (2020)
- [10] Polinar G : Evolutionary history of terrestrial pathogens and endoparasites as revealed in fossils and subfossils, *Advances in Biology*, 181353 (2014), (<https://doi.org/10.1155/2014/181353>), (accessed 2022-4-29)
- [11] 長崎慶三, 高尾祥丈, 白井葉子, 水本祐之, 外丸裕司 : 2. プラントンに感染するウイルスに関する分子生態, *ウイルス*, 55, 127-132 (2005)
- [12] Elliot SL, de Moraes GJ, Delalibera Jr I, da Silva CAD, Tamai MA, Mumford JD : Potential of the mite-pathogenic fungus *Neozygites floridana* (Entomophthorales: Neozygiteaceae) for control of the cassava green mite *Mononychellus tanajoa* (Acari: Tetranychidae), *Bulletin of Entomological Research*, 90, 191-200 (2007), (DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007485300000316>), (accessed 2022-4-29)
- [13] 石川 巖 : 茶園のカンザワハダニに寄生する昆虫疫病菌 (*Neozygites* sp.) の発生, *茶研報*, 109, 65-72 (2010)
- [14] Sacristan S, Goss EM, Akker SE : How do pathogens evolve novel virulence activities?, *MPMI*, 34, 576-586 (2021), (<https://doi.org/10.1094/MPMI-09-20-0258-IA>), (accessed 2022-4-29)
- [15] Seal S, Dharmarajan G, Khan I : Evolution of pathogen tolerance and emerging infections: A missing experimental paradigm, *eLife*, 10, e68874 (2021), (DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.68874>), (accessed 2022-4-29)
- [16] Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Cramer G, Hu Z, H Zhang, J Zhang, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang S, Wang LF : Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses, *Science*, 310, 676-679 (2005)
- [17] Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT : Review of bats and SARS, *Emerg Infect Dis*, 12, 1834-1840 (2006)
- [18] Sharp PM, Hahn BH : Origins of HIV and the AIDS Pandemic, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1, a006841 (2011)
- [19] Saéz AM, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Düx A, Kühl H, Kaba M, Regnaut S, et al : Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic, *EMBO Mol Med*, 7, 17-23 (2014)
- [20] Johnson CK, Hitchens PL, Pandit PS, Rushmore J, Evans TS, Young : CCW and Doyle MM : Global shifts in mammalian population trends reveal key predictors of virus spillover risk, *Proc R Soc B*, 287, 20192736 (2020)
- [21] Karesh WB, Cook RA, Bennett EL, Newcomb J : Wildlife trade and global disease emergence, *Emerg Infect Dis*, 11, 1000-1002 (2005), (doi: 10.3201/eid1107.050194), (accessed 2022-4-29)
- [22] Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS : Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonot-

- ic disease emergence, *Emerg Infect Dis*, 11, 1822–1827 (2005), (doi: 10.3201/eid1112.040789), (accessed 2022-4-29)
- [23] Karesh WB, Noble E : The bushmeat trade: increased opportunities for transmission of zoonotic disease, *Mt Sinai J Med*, 76, 429–434 (2009), (doi: 10.1002/msj.20139), (accessed 2022-4-29)
- [24] Johnson CK, Hitchens PL, Evans TS, Goldstein T, Thomas K, Clements A, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh WB, Mazet JK : Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity, *Sci Rep*, 5, 14830 (2015), (doi: 10.1038/srep14830), (accessed 2022-4-29)
- [25] Zhou H, Ji J, Chen X, Bi Y, Li J, Wang Q, Hu T, Song H, Zhao R, Chen Y, Cui M, Zhang Y, Hughes AC, Holmes EC, Shi W : Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses, *Cell*, 184, 4380–4391 (2021)
- [26] Delaune D, Hul V, Karlsson EA, Hassanin A, Ou TP, Baidaliuk A, Gámbaro F, Prot M, Tu VT, Chea S, Keatts L, Mazet J, Johnson CK, Buchy P, Dussart P, Goldstein T, Simon-Lorière E, Duong V : A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia, *Nat Commun*, 12, 6563 (2021)
- [27] Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, Duengkae P, Zhu F, Joyjinda Y, Kaewpom T, Chia WN, Ampoot W, Lim BL, Worachotsueptrakun K, Chen VCW, Sirichan N, Ruchisrisarod C, Rodpan A, Noradechanon K, Phaichana T, Jantararat N, Thongnumchaima B, Tu C, Crameri G, Stokes MM, Hemachudha T, Wang LF : Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia, *Nat Commun*, 12, 972 (2021)
- [28] Murakami S, Kitamura T, Suzuki J, Sato R, Aoi T, Fujii M, Matsugo H, Kamiki H, Ishida H, Takenaka-Uema A, Shimojima M, Horimoto T : Detection and characterization of bat sarbecovirus phylogenetically related to SARS-CoV-2, Japan, *Emerg Infect Dis*, 26, 3025–3029 (2020)
- [29] Rahalkar MC, Bahulikar RA : Lethal pneumonia cases in Mojiang miners (2012) and the mineshaft could provide important clues to the origin of SARS-CoV-2, *Front Public Health*, 8, 581569 (2020), (<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.581569>), (accessed 2022-4-29)
- [30] Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, Wang X, Hou F, Chen J, Zou J, Chen J : Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)?, *PLoS Pathog*, 16, e1008421 (2020)
- [31] Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, Li N, Guo Y, Li X, Shen X, Zhang Z, Shu F, Huang W, Li Y, Zhang Z, Chen RA, Wu YJ, Peng SM, Huang M, Xie WJ, Cai QH, Hou FH, Chen W, Xiao L, Shen Y : Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malaysian pangolins, *Nature*, 583, 286–289 (2020)
- [32] Wahba L, Jain N, Fire AZ, Shoura MJ, Artiles KL, McCoy MJ, Jeong DE : An extensive meta-metagenomic search identifies SARS-CoV-2-homologous sequences in pangolin lung viromes, *mSphere*, 5, e00160–20 (2020)
- [33] Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B, Douangboubpha B, Karami Y, Chrétien D, Sanamxay D, Xayaphet V, Paphaphanh P, Lacoste V, Somlor S, Lakeomany K, Phommavanh N, Pérot P, Dehan O, Amara F, Donati F, Bigot T, Nilges M, Rey FA, van der Werf S, Brey PT, Eloit M : Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells, *Nature*, 604, 330–336 (2022), (<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>), (accessed 2022-4-29)
- [34] Jackson B, Boni MF, Bull MJ, Colleran A, Colquhoun RM, Darby AC, Haldenby S, Hill V, Lucaci A, McCrone JT, Nicholls SM, O’Toole Á, Pacchiarini N, Poplawski R, Scher E, Todd F, Webster HJ, Whitehead M, Wierzbicki C, COVID-19 GeOnomics UK (COG-UK) Consortium, Loman NJ, Connor TR, Robertson DL, Pybus OG, Rambaut A : Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic, *Cell*, 184, 5179–5188 (2021)
- [35] Rochman ND, Wolf YI, Faure G, Mutz P, Zhang F, Koonin EV : Ongoing global and regional adaptive evolution of SARS-CoV-2, *P Natl Acad Sci USA*, 118, e2104241118 (2021)
- [36] Pickering B, Lung O, Maguire F, Kruczkiewicz P, Kotwa JD, Buchanan T, Gagnier M, Guthrie JL, Jardine CM, Marchand-Austin A, Massé A, McClinchey H, Nirmalarajah K, Aftanas P, Blais-Savoie J, Chee HYao, Chien E, Yim W, Goolia M, Suderman M, Pinette M, Smith G, Sullivan D, Rudar J, Adey E, Nebroski M, Côté M, Laroche G, McGeer AJ, Nituch L, Mubareka S, Bowman J : Highly divergent white-tailed deer SARS-CoV-2 with potential deer-to-human transmission, *bioRxiv* (2022), (doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481551>), (accessed 2022-4-29)
- [37] Lanzen M, Li M, Malik A, Pomponi F, Sun YY, Wiedmann T, Faturay F, Fry J, Gallego B, Geschke A, Gomez-Paredes J, Kanemoto K, Kenway S, Nansai K, Prokopenko M, Wakiyama T, Wang Y, Yousefzadeh M : Global socio-economic losses and environmental gains from the Coronavirus pandemic, *PLoS ONE*, 15, e0235654 (2020), (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235654>), (accessed 2022-4-29)
- [38] Davies JB : Economic inequality and COVID-19 deaths and cases in the first wave: A cross-country analysis, *Canadian Public Policy*, 47, 537–553 (2021)