

コアラレトロウィルスの疫学

誌名	獣医疫学雑誌
ISSN	13432583
著者名	Simmons,G. Young,P. McKee,J. Meers,J.
発行元	獣医疫学会
巻/号	15巻1号
掲載ページ	p. 1-9
発行年月	2011年7月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



Review

The Epidemiology of *Koala Retrovirus*

コアラレトロウィルスの疫学

Greg Simmons^{1*}, Paul Young², Jeff McKee³ and Joanne Meers¹ ;
ed., Tetsuo MIZUNO⁴

¹School of veterinary Science, University of Queensland, Gatton Campus, Queensland, Australia

²School of Chemistry and Molecular Biosciences, The University of Queensland, St Lucia, Queensland, Australia

³Ecosure, West Burleigh, Queensland, Australia

⁴Australia-Japan Wildlife Conservation and Education Foundation, Pullenvale, Queensland, Australia

Summary

A novel *Gammaretrovirus*, named *Koala retrovirus* (KoRV) was identified in koalas in 2000. Subsequent testing has shown that KoRV appears to be widespread throughout the wild koala population in Australia. KoRV is apparently unique in that it is the only known example of an exogenous retrovirus which is actively undergoing the process of endogenisation. While there is currently little direct evidence that KoRV causes overt disease in koalas, it is possible or even likely that KoRV infection plays a significant role in the pathogenesis of various neoplasms and a variety of immunosuppressive disorders which are commonly diagnosed in koalas. It appears that KoRV may have arisen through the cross species transmission of a closely related retrovirus in a native Australian rodent, the grassland melomys. Both of these viruses are closely related to a third retrovirus, *Gibbon ape leukaemia virus* (GALV). GALV was first isolated in the late 1960's from captive gibbons in Thailand that were suffering from leukaemia. To date, the source of GALV remains unknown.

Keywords : Koala, retrovirus, chlamydia, Australia

Introduction

Retroviruses are single-stranded RNA viruses which are unique in that they use their RNA genome as a template to synthesize a cDNA copy through the action of a novel enzyme, reverse transcriptase. After this viral DNA has been synthesised, it is inserted into the hosts' genome through the action of a second viral protein, integrase^{1,2)} (Fig. 1). This integrated form of the viral genome is referred to as proviral DNA. If such an integration process occurs in a germ line cell (sperm or ova), then the provirus may be passed down vertically to future offspring via Mendelian inheritance. In this case the retrovirus is termed endogenous³⁾. Retroviruses that are infectious and spread horizontally are termed exogenous. Endogenous retroviruses are widespread throughout vertebrate hosts, and many appear to be viral "fossils"

that are remnants of ancient infections which occurred millions of years ago⁴⁾. Retroviruses have been shown to cause a range of diseases in their hosts, including neoplasia, central nervous system and immunosuppressive disorders⁵⁻⁷⁾.

Identification of *Koala retrovirus*

It has long been known that koalas are particularly susceptible to a range of disease conditions including chlamydiosis and various neoplastic diseases, particularly lymphoid tumours¹¹⁻¹³⁾. This led to the speculation that a retrovirus may play a role in the pathogenesis of these conditions¹⁴⁾. In 1999 a partial sequence of a koala retrovirus was published¹⁵⁾, and in the following year the full sequence was published. The virus was named *Koala retrovirus* (KoRV)¹⁶⁾.

Prevalence of KoRV.

Based on initial sampling, KoRV was found to be widespread in wild koalas. Animals tested in Queensland and New South Wales were all shown to harbour the provirus, while those from mainland Victoria and from introduced populations on islands off the Victorian coast had a lower prevalence. Twenty-six koalas

* Corresponding author :

Greg Simmons

School of Veterinary Science, University of Queensland, Gatton campus, Gatton, Qld, 4342, Australia

Tel + 61-7-5460 1950, Fax + 61-7-5460 1922

E-mail : g.simmons@uq.edu.au

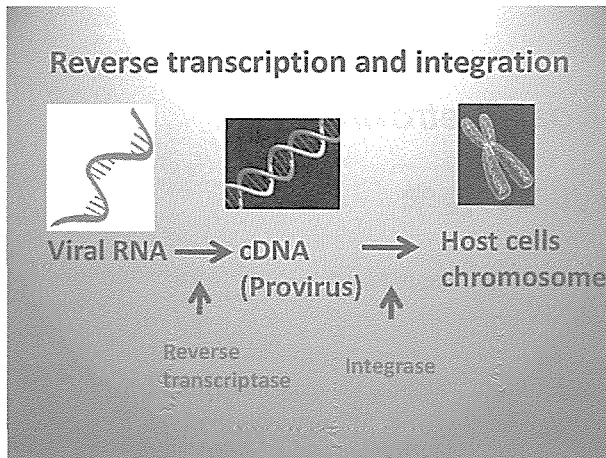


Fig. 1 Schematic depicting reverse transcription and integration. Adapted from⁸⁻¹⁰⁾

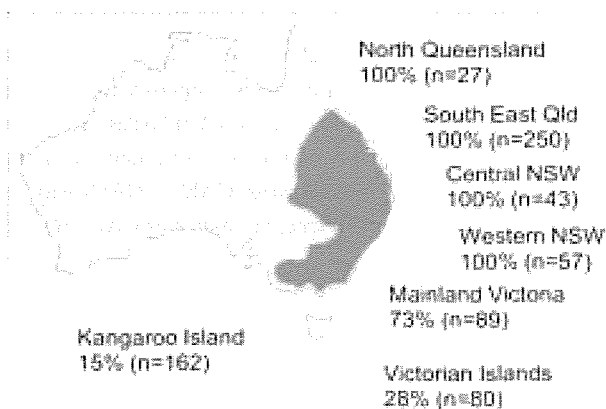


Fig. 2 Prevalence of KoRV provirus in wild koalas in Australia

from Kangaroo Island, off the coast of South Australia, were KoRV provirus-free¹⁷⁾. A later study which screened a larger number of animals on this island found about 15% of koalas were KoRV provirus positive (unpublished observations; Fig. 2). This may have been due to differences in sample size or possibly to the recent spread of the virus through the Kangaroo Island population.

Koalas housed in overseas zoos have also been shown to be KoRV-positive. All five koalas tested at Kobe Municipal Oji Zoo, Japan were found to be KoRV-provirus positive, and lymphocytes from these koalas yielded infectious virions when co-cultured with human embryonic kidney (HEK) 293T cells¹⁸⁾. In addition, mitogen stimulated peripheral blood mononuclear cells isolated from a healthy male koala housed at Duisburg Zoo, Germany produced infectious KoRV.

The role of KoRV in disease.

Koalas, alone among Australian wildlife, appear to be prone to high levels of opportunistic infections such as chlamydiosis and to various neoplastic diseases. As noted above, this initially led to the suggestion that a retrovirus may have some role in the pathogenesis of these diseases. The identification of KoRV intensified this speculation, although to date little has been published on the link between KoRV and disease in koalas. There is anecdotal evidence that southern koala populations, which have a lower prevalence of KoRV, also have a much lower incidence of chlamydiosis and neoplasia (Johnson, G pers.comm). High levels of KoRV viraemia (viral RNA) in captive koalas have been shown to correlate with a significantly higher incidence of lymphoid tumours. This study also demonstrated an increased incidence of chlamydiosis in koalas with high viral RNA loads, although the result was not statistically significant²⁰⁾.

KoRV : endogenous or exogenous

For many known endogenous retroviruses, the initial endogenisation event occurred many thousands or millions of years ago. Once the provirus is fixed in the host organism's genome, it may become subject to genetic change over time via the acquisition of mutations and deletions. Eventually these changes lead to fatal errors in the proviral sequence which renders it incapable of producing intact virions. The provirus thus degrades into so-called "junk" DNA, which tends to become fixed at specific loci within the species' genome^{4,21)}. The situation with KoRV is different in that it appears to be an actively replicating exogenous virus which is currently undergoing the process of endogenisation, at least in some populations.

Evidence for this comes from Southern hybridisation analysis of DNA from related individuals from Queensland, as well as DNA from different tissues from the same animal. Related individuals show banding patterns that suggest they have acquired their proviral insertions from both parents, *i.e.* in a Mendelian fashion. Banding patterns from different tissues in the same animal give an identical pattern, suggesting that the proviral insertions were acquired at the time of fertilisation. In addition, banding patterns between different individuals are unique, indicating there has not been sufficient time for the provirus to become fixed in the koala genome. Thus it appears that KoRV has recently endogenised its host¹⁷⁾.

However, KoRV is also an actively replicating infectious virus. It has been cultured from koala peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and is able to produce active infection in Wistar rats¹⁹⁾. Thus, this is the only currently known example of an infectious retrovirus undergoing endogenisation in real time^{16,19)}.

Transmission and spread of KoRV

By definition, an endogenous retrovirus is spread vertically through simple Mendelian inheritance, and this then is one way KoRV must be transmitted, at least in some animals. However KoRV is also an infectious virus and presumably must be trans-

mitted horizontally. Currently little is known about these mechanisms. Our group has been able to demonstrate the transmission of KoRV *in vitro* from infected blood to an artificial feeding medium using the paralysis tick (*Ixodes holocyclus*). While an interesting finding, this mechanism is unlikely to be a major route for the mechanical transmission of the virus (unpublished observations).

However several biting arthropods have been implicated in the mechanical transmission of other retroviruses, including *Feline leukaemia virus*, *Jembrana disease virus* and *Equine infectious anaemia virus*²²⁻²⁴. Koalas are a relatively sedentary species and are usually solitary except during the breeding season²⁵. There is therefore little direct interaction between individuals that might allow the spread of KoRV between animals. Thus a mechanical vector such as a biting arthropod might play an important role in the horizontal spread of KoRV. High levels of KoRV viral RNA (up to 10¹¹ copies/ml plasma) have been detected in some animals²⁰. If these high viral RNA levels represent a corresponding high titre of infectious virions, it is feasible that a small volume of KoRV-positive blood on the mouthparts of a biting arthropod may be able to transfer an infectious dose to an uninfected koala.

Viral RNA has been detected in milk and semen from infected animals by our group (unpublished observations). However the significance of this finding in relation the transmission of KoRV remains to be determined.

The link between KoRV and Gibbon ape leukaemia virus.

When the complete sequence of the KoRV genome was determined it was found that it shares a very close homology with *Gibbon ape leukaemia virus* (GALV) genome¹⁶. GALV is a *Gammaretrovirus* which has been implicated in an outbreak of leukaemia in white handed gibbons (*Hylobates lar*), which were housed at the SEATO medical research facility in Bangkok in the late 1960's^{26,27}. Subsequent to this initial outbreak, several other strains of GALV have been isolated from captive gibbons and other sub human primates in the US and Bermuda^{28,29}. KoRV and GALV are so closely related that it seems almost certain that these two viruses share a common ancestor, and that there has been a cross species transmission between koalas and white handed gibbons^{16,21}. This then raises the question of how this species jump has occurred given the phylogenetically distinct relationship of the host species and their geographical separation.

Both KoRV and GALV are related to the murine leukaemia viruses¹⁵, and it would appear that at least one rodent species has contributed to this cross species transmission. Another *Gammaretrovirus* sequence with very close homology to both KoRV and GALV has been detected in DNA from the grassland melomys, (*Melomys burtoni*) (unpublished observations). The grassland melomys is a native Australian rodent which inhabits the dry sclerophyll forests from approximately Darwin in the north, extending down the east coast of Australia to about Sydney. The same or a closely related species also occurs in areas of Papua

New Guinea^{30,31} Thus its distribution overlaps with that of koalas for a significant part of its range.

Given the very close homology between KoRV and the melomys retrovirus and the fact that koalas and grassland melomys may be found in the same habitat, it is possible that there has been a species jump between the grassland melomys and koalas by this retrovirus. Whether the spread was from koalas to melomys or vice versa is not known. It is also not known whether the melomys virus is endogenous or exogenous, or perhaps both, as is the case with KoRV. However the sequence isolated from melomys DNA contains intact open reading frames, which suggests that it is exogenous or perhaps only recently endogenised.

While the melomys retrovirus is the possible origin of KoRV, it does not explain the presence of GALV in the captive gibbons in Bangkok in the late 1960's. While the source of GALV remains unknown, it is possible that another vertebrate host, possibly a rodent, was the vector which introduced the virus to the gibbons. This hypothesis requires the agency of a rodent other than the grassland melomys, since this species does not occur in south east Asia.

In the 1970's, retroviruses isolated from Asian feral mouse (*Mus caroli*), and another Asian rodent, *Vandeleuria oleracea*, were shown to be antigenically similar to GALV. This led to the suggestion that the GALV outbreak had occurred through cross species transmission from rodents to gibbons³²⁻³⁴. However, comparison of the genetic sequences of these rodent viruses has demonstrated that they are not sufficiently closely related to GALV for this to be a reasonable hypothesis³⁵.

Discussion

Since the isolation and sequencing of KoRV in 2000 it has become apparent that this retrovirus is widespread throughout wild koalas in Australia. Existing evidence is that the virus may have first entered the koala population only in the past 200 years or even more recently²¹ and has become widespread except in some southern populations.

While there is more research required, the apparent high prevalence of the virus throughout significant areas of wild koala populations is a cause for real concern. As yet there has been little direct evidence that KoRV is a cause of disease in koalas, although one study has shown a positive correlation between levels of KoRV viraemia and the incidence of neoplastic disease in captive koalas.

However the high prevalence of certain diseases in koala populations that also have a high prevalence of KoRV-positive animals is suggestive that KoRV may play an important role in the pathogenesis of these diseases. Immunosuppressive disorders and neoplasia have been shown to be caused by *Gammaretroviruses* in other species and GALV, a close relative of KoRV has been shown to be highly oncogenic in gibbons and other sub human primates. These diseases appear to be rare in some southern koala popula-

tions where the prevalence of KoRV is much lower. If it can be clearly demonstrated that KoRV plays a direct role in the pathogenesis of these diseases in koalas then urgent action is warranted in order to restrict the spread of the virus and to pursue possible therapeutic and/or prophylactic strategies for KoRV-positive animals.

While the source of GALV probably does not impact directly on koala biology it remains an intriguing mystery in the field of retrovirology and is clearly related in some way to the origins of KoRV. Further work should be done, particularly screening of DNA from rodents endemic to Thailand in order to determine if the source of the GALV outbreak can be found.

KoRV is unique in that it apparently exists both as an exogenous and endogenous virus in some koalas. While the spread of an endogenous virus is vertical, the mechanisms by which KoRV is transmitted horizontally remain to be determined. Biting arthropods are possibly involved and may be a significant mechanism for transmission. This is important where there are populations of both KoRV-positive and KoRV-negative koalas living in close proximity.

The koala is an iconic member of Australia's unique fauna, and has suffered significant reduction in both its numbers and habitat since the advent of European settlement of Australia. The apparent recent introduction and spread of a potentially pathogenic retrovirus raises significant questions about the long term viability of koalas in the wild, and warrants significant additional research in this field.

References

- 1) Telesnitsky, A. and Goff, S.P. : Reverse transcriptase and the generation of retroviral DNA. In: Coffin, J.M., et al., editor. *Retroviruses*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, 121-160, 1997.
- 2) Brown, P.O., Integration. In: Coffin, J.M., et al., editor. *Retroviruses*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, 161-203, 1997.
- 3) Coffin, J.M., et al. : The interactions of retroviruses and their hosts. In: Coffin JM, Hughes, S.H., and Varmus, H.E., editor. *retroviruses*. Cold Spring Harbour Press, New York, 335-342, 1997.
- 4) Boeke, J.D. and Stoye, J.P. : Retrotransposons, Endogenous Retroviruses and the Evolution of Retroelements. In: Coffin, J.M., Hughes, S.H., and Varmus, H.E., editor. *Retroviruses*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, 343-436, 1997.
- 5) Bendinelli, M., et al. : Retrovirus-induced acquired immunodeficiencies. *Adv. Cancer Res.*, **45**, 125-181, 1985.
- 6) Rosenberg, N. and Jolicoeur, P. : Retroviral Pathogenesis. In : Coffin, J.M., et al., editor. *Retroviruses*. Cold Spring Harbour Press, 1997.
- 7) Bishop, J.M. : The molecular genetics of cancer. *Science*, **235**, 305-311, 1987.
- 8) Quantum Scientific reagents http://www.quantum-scientific.com.au/qsdocuments/newsletter/1011_5PrimePromo/index_web.html. n.d. Retrieved 20 May, 2011.
- 9) ribbons-demo -n dna http://www.csb.yale.edu/userguides/graphics/ribbons/help/dna_rgb.html. n.d. Retrieved 20 May, 2011.
- 10) Skatsson, J. : Death of Y may spawn new human specis. http://www.abc.net.au/science/news/health/HealthRepublsh_1710838.htm. 2006. Retrieved 20 May, 2011.
- 11) Ladds, P. : *Pathol. Aust. Nat. Wild.* CSIRO, Collingwood, 2009.
- 12) Brown, A.S., et al. : Chlamydial disease in koalas. *Aust. Vet. J.*, **64**, 346-350, 1987.
- 13) Handasyde, K.A., et al. : *Australian Wildlife. The John Keep refresher course for Veterinarians.* Post Graduate Committee in Veterinary Science, Sydney, 1988.
- 14) Canfield, P.J., et al. : Virus particles associated with leukaemia in a koala. *Aust. Vet. J.*, **65**, 327-328, 1988.
- 15) Martin, J., et al. : Interclass transmission and phyletic host tracking in murine leukemia virus-related retroviruses. *J. Virol.*, **73**, 2442-2449.
- 16) Hanger, J.J., et al. : The nucleotide sequence of koala (*Phascolarctos cinereus*) retrovirus: a novel type C endogenous virus related to Gibbon ape leukemia virus. *J. Virol.*, **74**, 4264-4272, 2000.
- 17) Tarlinton, R.E., et al. : Retroviral invasion of the koala genome. *Nature*, **442**, 79-81, 2006.
- 18) Miyazawa, T., et al. : Isolation of koala retroviruses from koalas in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, **73**, 65-70, 2011.
- 19) Fiebig, U., et al. : Transspecies transmission of the endogenous koala retrovirus. *J. Virol.*, **80**, 5651-5654. 2006.
- 20) Tarlinton, R., et al. : Real-time reverse transcriptase PCR for the endogenous koala retrovirus reveals an association between plasma viral load and neoplastic disease in koalas. *J. Gen. Virol.*, **86**, 783-787, 2005.
- 21) Bromham, L. : The human zoo: endogenous retroviruses in the human genome. *Trends Eco. Evol.*, **17**, 91-97, 2002.
- 22) Vobis, M., et al. : Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol. Res.*, **91**, 467-470, 2003.
- 23) Soeharsono, S., et al. : The transmission of Jembrana disease, a lentivirus disease of *Bos javanicus* cattle. *Epidemiol. Infect.*, **115**, 367-374, 1995.
- 24) Issel, C.J., et al. : A perspective on equine infectious anemia with an emphasis on vector transmission and genetic analysis. *Vet. Microbiol.*, **17**, 251-286, 1988.
- 25) Martin, R.W. : Koalas and Wombats. In: Strahan S, editor. *Complete book of Australian mammals*. Angus and Robertson, London, Sydney, Melbourne, 111-116, 1983.
- 26) Johnsen, D.O., et al. Malignant lymphoma in the gibbon. *J. Am. Vet. Med.*, **159**, 563-566, 1971.

- 27) Kawakami, T.G., et al. : C-type virus associated with gibbon lymphosarcoma. *Nat. New Biol.* **235**, 170–171, 1972.
- 28) Reitz, M.S., et al. : Gibbon ape leukemia virus-Hall's Island: new strain of gibbon ape leukemia virus. *J.Virol.*, **29**, 395–400, 1979.
- 29) Todaro, G.J., et al.: Infectious primate type C viruses: Three isolates belonging to a new subgroup from the brains of normal gibbons. *Virology*, **67**, 335–343, 1975.
- 30) Breed, BaFF. : *Native rats and Mice*. CSIRO publishing, Collingwood, 2007.
- 31) Rowe, K.C., et al. : Pliocene colonization and adaptive radiations in Australia and New Guinea (Sahul): multilocus systematics of the old endemic rodents (Muroidea: Murinae). *Mol. Phylogenet. Evol.*, **47**, 84–101, 2008.
- 32) Lieber, M.M., et al. : Isolation from the asian mouse *Mus caroli* of an endogenous type C virus related to infectious primate type C viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 2315–2319, 1975.
- 33) Callahan, R., et al. : A new class of genetically transmitted retravirus isolated from *Mus cervicolor*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 3579–3583, 1976.
- 34) Callahan, R., et al. : Isolation of an endogenous type C virus related to the infectious primate type C viruses from the Asian rodent *Vandeleuria oleracea*. *J. Virol.*, **30**, 124–131, 1979.
- 35) Delassus, S., et al. : Genetic organization of gibbon ape leukemia virus. *Virology*, **173**, 205–213, 1989.

<和文要約>

コアラレトロウィルスの疫学

シモンズ グレック^{1*}・ヤング ポール²・マッキー ジェフ³・メアーズ ジョーン¹
 監修:水野哲男⁴

要 旨

新奇なコアラレトロウィルス (KoRV) と呼ばれるガンマレトロウィルスが2000年にコアラより分離された。残念なことに引き続き行われた調査から、KoRVはオーストラリアのコアラの個体群に広く拡がっているようである。現在KoRVは、活発に内因性化する過程にある外因性レトロウィルスの唯一の知られている例であり、非常にユニークなウイルスである。現在KoRVが病気の原因となる直接的で明確な証拠はわずかであるが、KoRV感染がコアラの临床上、通常よく診断される種々の新生物や、様々な免疫不全症の病因として重要な役割を果たしている可能性があるか、もしくはその確率が高い。KoRVは、近縁であるオーストラリア固有のげっ歯類であるバートンメロミス (*Melomys burtoni*) のレトロウィルスの異種間交差感染を介して出現した可能性がある。これら2種のウィルスは、第三番目のレトロウィルスであるテナガザル白血病ウィルス (GALV) に対しても近縁である。GALVは白血病を罹患していたタイの捕獲下のテナガザルから1960年代後半に最初に分離された。しかし、現在に至るまでGALVの感染源は不明である。

キーワード: コアラ, レトロウィルス, クラミジア, オーストラリア

諸 言

レトロウィルスは、新奇な酵素である逆転写酵素の働きにより、cDNAをコピーし合成するため、レトロウィルスのRNAゲノムを鋳型として使用するという点でユニークな単鎖のRNAウイルスである。このウィルスのDNAが合成された後、2番目のウィルス蛋白であるインテグラーゼの作用により、合成されたDNAが宿主のゲノムに挿入される^{1,2)} (Fig. 1)。この結合された形のウィルスゲノムは、プロウィルスDNAと呼ばれる。もし、そのような結合過程が生殖系細胞 (精子または卵子) で起こると、そのプロウィルスはメンデル遺伝を通じて、将来の子孫に垂直に受け継がれる可能性がある。この場合、レトロウィルスは内因性ウイルスと呼ばれる³⁾。一方、水平に感染し、拡がるレトロウィルスは外因性ウイルスと呼ばれる。内因性レトロウィルスは、脊椎動物の宿主全体に広く拡がり、多くは何百万年も前に起きた古代の感染の名残のようにも見ることができ⁴⁾。また、レトロウィルスはその宿主に、新生物や中枢神経系及び免疫抑制性の疾患を含む一連の疾患を起こすことが証明されている⁵⁻⁷⁾。

コアラレトロウィルスの同定

コアラは、クラミジア症や腫瘍性疾患、特にリンパ性腫瘍を含む一連の病的状態に特に感受性が高いことが長く知られている¹¹⁻¹³⁾。このことから、レトロウィルスがこれらの状態の病因に重要な役割を果たしているかもしれないと考えられる¹⁴⁾。1999年にはコアラレトロウィルスの一部の塩

基配列が発表され¹⁵⁾、翌年には全塩基配列が発表された。その結果、このウィルスはコアラレトロウィルス (KoRV) と命名された¹⁶⁾。

KoRVの有病率

初めての野生個体からのサンプリングにより、KoRVが野生のコアラに広く拡がっていることが判明した。クイーンズランド州とニューサウスウェールズ州で検査された動物は、すべてプロウィルスを保有していたが、本土のビクトリア州と、ビクトリア州沖のコアラが導入された島々では有病率は低めであった。ニューサウスウェールズ沖のカンガルー島の26頭のコアラでは、KoRVのプロウィルスは陰性であった¹⁷⁾。その後、この島のさらに多くの個体の検査において、コアラの約15%がKoRVプロウィルス陽性であることが判明した (未発表データ; Fig. 2)。このことは、検体数の差異か、または、カンガルー島の個体群へもウィルスが近年広まった可能性があることを意味している。一方、海外の動物園で飼育されているコアラにおいてもKoRV陽性が判明している。日本の神戸市立王子動物園でテストされた5頭すべてのコアラが、KoRVプロウィルス陽性であることが示され、これらのコアラ由来のリンパ球は、人の胎児腎臓細胞 (HEK) 293T細胞と共存培養した場合、感染性のビリオンを産出した¹⁸⁾。加えて、有糸分裂促進剤により刺激された、ドイツのドゥイスブルグ動物園で飼育されている健康なオスのコアラの末梢血単核細胞は、組織培養中で感染性KoRV粒子を生産した¹⁹⁾。

疾病における KoRV の役割

オーストラリアにおける野生のコアラは、クラミジア症のような日和見感染の高いレベルの発生や、種々の腫瘍性疾患を起こす傾向があるようである。前述したように、このことはレトロウイルスがこれらの疾病の病因において何らかの役割を果たしている可能性の示唆に基づいている。現在に至るまで KoRV とコアラの疾病間の関係に関連する報告は、ほとんど無いが、KoRV の同定が進むことになり、この様な考え方が強くなった。比較的 KoRV の有病率の低い南部のコアラ個体群では、クラミジア症や新生物形成の発生が非常に低い傾向にあるという逸話的証拠がある (Johnson, G pers. comm)。高いレベルのウイルス血症 (ウイルス RNA) を示している捕獲下のコアラは、リンパ球性腫瘍の発生と有意に高い相関関係があることが示されている。また、この調査では高いウイルス RNA の存在によりクラミジア症の発症が増加することも示されたが、その結果は統計学的には有意ではなかった²⁰⁾。

内因性と外因性 KoRV

多くの知られている内因性レトロウイルスでは、内因性化の始まりは何千年、何百万年も前に起こっている。プロウイルスが、一旦宿主生物のゲノムに固定されると、それは突然変異や欠失を介して遺伝子的な変化を長年にわたって受けることになる。結局これらの変化は、プロウイルスの塩基配列に完全なビリオンを生産することが、不可能になるような致命的な誤りを起こす。そのようなプロウイルスは、結果としてその宿主のゲノム内の特定の遺伝子座に固定される傾向にある、いわゆる“ジャンク”DNA に分解する^{4, 21)}。一方、KoRV では、少なくともいくつかの個体群で、現在内因性化の過程にあるが、活発に増殖している外因性ウイルスのようであるという点も明らかになり、一般のレトロウイルスとは異なっている。

これらの証拠は、クイーンズランド州においてある個体と血縁のある他の個体から採取した異なった組織を用いて解析した DNA のサザンハイブリダイゼーションの解析の結果が裏付けている。血縁のある個体のバンドパターンは、それらの個体へのプロウイルスの挿入が両親から、すなわちメンデルの方法によって起こったことを示唆していた。同一個体の異なった組織からのバンドの形態は同一であったことから、プロウイルスの挿入は受精時におこったことが示唆された。また、異なった個体のバンドパターンは個体ごとに特異的であり、このことはプロウイルスがコアラのゲノムに固定されるまでの十分な時間がまだ経過していないことを示している。よって、KoRV は最近、宿主であるコアラ内に内因性化したと思われる¹⁷⁾。

しかし、KoRV は活発に増殖する感染性ウイルスである。KoRV はコアラの末梢血中の単核細胞 (PBMCs) から培養

され、ウイスターラットに活発な感染を起こすことができた。よって、これが内因性化を進行している感染性レトロウイルスの現在知られている唯一の例であると考えられる^{16, 19)}。

KoRV の伝播と蔓延

定義上、内因性レトロウイルスは単純にメンデル遺伝により垂直に拡がり、それは一部の動物において KoRV が伝播する一つの経路であるに違いない。しかし、KoRV は感染性のウイルスでもあり、おそらく水平にも伝播されることもあるに違いないと思われる。現在のところこれらの機構についてはほとんど知られていない。我々のグループでは麻痺ダニ (*Ixodes holocyclus*) を使用して、感染した血液から人工的に栄養補給されている培地への KoRV 伝播を立証することができた。これは興味深い結果であるが、この機構はこのウイルスの機械的伝播の主な経路ではなさそうである (未発表観察データ)。

一方、数種の刺咬性節足動物は、猫白血病ウイルス、ジェンブラナ病ウイルスおよび馬伝染性貧血ウイルスを含む他のレトロウイルスの機械的伝播に関係している²²⁻²⁴⁾。コアラは繁殖期を除いて、比較的定着性で独居性の動物である²⁵⁾。そのため、動物間の KoRV の拡散を起こさせる可能性のある個体同士の直接的な接触は非常に少ない。これらのことから、KoRV の水平感染において、刺咬性節足動物のような機械的媒介動物が重要な役割を果たしている可能性がある。ある動物においては、高いレベルの KoRV ウイルス RNA (最高 10^{11} コピー/ml 血漿) が検出されている²⁰⁾。もし、これらの高いウイルス RNA レベルが、ウイルスレベルに相当する高い力価の感染性ビリオンを表していると仮定すると、刺咬性節足動物の口部上の少量の KoRV 陽性の血液が、未感染のコアラに感染量を運ぶことは十分考えられる。

我々のグループによって、ウイルス RNA が感染した動物の母乳や精液から発見されている (未発表観察データ)。しかし、KoRV の伝播との関係に関してこの発見の有意性はまだ確定していない。

KoRV とテナガザル白血病ウイルスとの関係

KoRV のゲノムの全塩基配列が確定されたとき、それは GALV のゲノムと非常に近い相同性を共有していることが分かった¹⁶⁾。GALV は 1960 年代後半に、バンコクの SEATO 医療研究施設で飼育されていたシロテナガザル (*Hylobates lar*) の白血病の発生に関係しているのはガンマレトロウイルスであることが明らかになった^{26, 27)}。この最初の発生に続き、テナガザルやアメリカとバーミューダの他の類人猿からさらに数種の GALV 株が分離されている^{28, 29)}。KoRV と GALV は非常に近縁であり、この 2 つのウイルスが共通の祖先を持っていること、さらにコアラとシロテナ

ナガザルの間で異種交差感染があったことはほとんど確実なようである^{16,21)}。このことは、これらの宿主動物種の系統発生的に異なった関係や、それらの宿主の地理的な隔たりに関わらず、これらの種間でのジャンプがどのようにして起こったのかという疑問が生じた。

KoRV と GALV の両方ともネズミ白血病ウイルスと近い関係にある¹⁵⁾。さらに少なくとも 1 種類のげっ歯類がこの異種交差感染に貢献した可能性がある。KoRV と GALV に非常に類似した塩基配列を持つもう一つのガンマレトロウイルスは、バートンメロミスの DNA から発見された (未発表観察データ)。バートンメロミスは、北はダーウィンあたりからオーストラリアの東海岸を南下してシドニーあたりまでの乾燥した硬葉植物の森に生息するオーストラリア固有のげっ歯類である。同じまたは近縁種がパプアニューギニアでも発見されている^{30,31)}。このようにバートンメロミスの分布は、コアラの生息地の範囲とかなりの部分で一致している。

KoRV とメロミスレトロウイルスが非常に類似していること、およびコアラとバートンメロミスが同じ生息地で発見される可能性が高い事実から、これらのレトロウイルスによるバートンメロミスとコアラの間で種の飛び越しが起こった可能性がある。その様な伝播がコアラからメロミスへ起こったのか、その反対なのかはまだ明らかになっていない。また、メロミスウイルスは内因性か、または外因性か、もしくは KoRV の場合のようにその両方か、についてもまだ知られていない。しかし、メロミス DNA から分離された塩基配列は完全なオープン・リーディング・フレームを含んでおり、このことはメロミスのウイルスが外因性であるか、または、おそらくごく最近内因性化したことを示唆している。メロミスレトロウイルスが KoRV の起源である可能性があるとしても、1960 年代のバンコクの捕獲飼育中のテナガザルにおける GALV 出現を説明することはできない。GALV の感染源はいまだ不明であるが、他の脊椎動物宿主、おそらくげっ歯類がテナガザルにウイルスを広めた媒介動物であった可能性がある。これらの仮説では、バートンメロミスが東南アジアに生息していないため、バートンメロミス以外のげっ歯類の媒介を必要としている。

1970 年代に、オキナワハツカネズミ (*Mus caroli*) や、他のアジアのげっ歯類、シュロマウス (*Vandeleuria oleracea*) から分離されたレトロウイルスは、GALV に抗原的に類似している。このことは、GALV の発生が、げっ歯類とテナガザルの異種交差感染を通じて起こったという示唆を導く³²⁻³⁴⁾。しかし、これらのげっ歯類のウイルスの遺伝子配列の比較から、これを正当な仮説とするに足りるだけ十分なほど、これらのウイルスは GALV に近縁ではな

かった³⁵⁾。

まとめ

2000 年に KoRV が分離、塩基配列決定されて以来、このレトロウイルスがオーストラリアの野生のコアラ全般に広く拡がっていることが明らかになった。現在までに得られた証拠から、このウイルスが最初にコアラの個体群に侵入したのは、わずか過去 200 年前か、またはそれよりも近年²¹⁾ であり、オーストラリア南部の一部の個体群を除き広くオーストラリア全土に拡がっている。更なる調査が必要であるが、野生のコアラの全個体群の相当な範囲において、KoRV ウイルスが明らかに蔓延しているということは真に憂慮することである。一部の調査報告であるが、捕獲飼育下のコアラにおいて KoRV によるウイルス血症のレベルと、腫瘍性疾患の発生に正の相関関係があることが証明されたが、KoRV がコアラにおいて疾病の原因になるという直接的な証拠は今までのところほとんどない。

しかし、KoRV 有病率の高いコアラの個体群では、また特定の疾病の有病率も高いということは、KoRV がこれらの疾病の病因において重要な役割を果たしていることを示唆している。他の動物種において免疫抑制性疾患や新生物形成は、ガンマレトロウイルスが起因することが証明されており、KoRV に近縁の GALV はテナガザルや他の類人猿において高い腫瘍原性を有することがすでに明らかにされている。これらの疾病は、KoRV の有病率が非常に低い南部の一部のコアラの個体群では稀なようである。もし、コアラにおいて KoRV がこれらの疾病の病因に直接関わっているということが明らかになれば、KoRV ウイルスの拡散を制限し、KoRV 陽性の動物に対して可能な治療や予防を実行するための緊急的な措置を行うことが妥当である。

GALV の感染源がコアラの生物学に対し直接影響を与えることはおそらく無いが、それはレトロウイルス学の分野において興味のある謎であり、また明らかに KoRV の起源に何らかの関係があると考えられる更なる調査として特に GALV の勃発の感染源を発見できるかどうかを判定するための調査を、タイ固有のげっ歯類からの DNA のスクリーニングとして行う必要である。

KoRV は一部のコアラにおいて、明らかに外因性と内因性の両方が存在している点はユニークである。内因性ウイルスの広がりには垂直的であるが、KoRV が水平的に伝播される機構も確かめなければならない。刺咬性節足動物はその伝播に関わっている可能性があり、重要な伝搬機構の可能性もある。KoRV 陽性と KoRV 陰性の両方のコアラが非常に近接して住んでいる個体群がある事実はこの問題を解決する上で重要である。

コアラはオーストラリアのユニークな動物相の象徴的な

メンバーであり、オーストラリアのヨーロッパ系の定住者の到来以来、その生息数と生息地の有意な減少に見舞われている。潜在的に病原性のあるレトロウイルスの明らかな

近年の移入と広がり、野生のコアラの長期的な生存力に関して重要な問題を生じており、このことは、KoRVを研究する分野を進めるための正当な根拠となっている。