

ウイルスと宿主との共生から見るウイルス病原性

本田知之

岡山大学学術研究院医歯薬学域 病原ウイルス学

キーワード：ウイルス，宿主，共生，病原性，免疫

Viral pathogenesis and the symbiosis between viruses and hosts

Tomoyuki Honda

Department of Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

私が岡山に赴任してきたのは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のパンデミックの真ただ中であった。パンデミック当初は、多くの人が既存免疫を持たず、ワクチン・治療薬もない状態であり、未知の感染症に対して対策が手探りであった。現在は大きく状況が異なり、ウイルスに対する理解・対策は格段に進んだ。SARS-CoV-2 ワクチンが開発され、積極的なワクチン接種キャンペーンにより、大部分の人がSARS-CoV-2 に対する免疫を多かれ少なかれ持つようになった。ワクチンに加え、複数の治療薬が開発されたこともあり、当初より重症化するリスクはかなり減ったと考えられる。にもかかわらず、社会は相変わらずSARS-CoV-2 感染の波に翻弄され、活動制限と緩和を繰り返し、多くの人々が出口の見えない不安な日々を送っている。

一方で、ウイルス側に目を向けると、感染力が増強する変異やワクチン効果を回避する変異を持った新たな変異株が次々と出現している。社会はそのような変

異株が出現するたびに、予期しない脅威が出現したかのように右往左往する。しかし、そのような変異株の出現は予期できなかった脅威ではない。現在の変異株に対する過敏な反応は、人々にウイルスに対する適切な理解（ウイルスリテラシー）が広まっていないことに起因するものだと考えられる。つまり、ウイルスの生態や変異株出現の原理といったウイルスリテラシーを獲得することは、変異株に対して適切に警戒する前提条件だと言える。

同じ臓器に初期感染するウイルスでは、初期（あるいは、急性期）の症状は類似している。例えば、呼吸器に感染するウイルスならば、感冒様症状である。急性感染では、この症状の後、ウイルスが体内から排除され感染は収束する。一方で、私たちがこれまで主に研究してきたのは、急性感染しすぐに排除されるウイルスではなく、その後も長期間宿主に感染し続けるウイルスである。持続的に感染するウイルスの多くは、感染していても普段は目立った症状を呈さない。言い換えれば、この種のウイルスは、ウイルスと宿主との間である程度の共生関係を成立させているのである。私たちは、このようなウイルスと宿主との共生に興味を持ち、その分子メカニズム及びどんな要因が持続感染ウイルスの病原性につながるのかを解析してきた。本稿では、私たちの研究成果をいくつか紹介しながら、

2022年1月5日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7167 FAX：086-235-7169

E-mail：thonda@okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



1999年3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1999年6月 大阪大学医学部附属病院 医員
 2001年4月 日本学術振興会特別研究員（DC1）
 2004年4月 大阪大学大学院医学系研究科 特任助手
 2005年4月 三重大学大学院医学系研究科 助手
 2006年4月 三重大学医学部附属病院 医員
 2007年4月 日本学術振興会特別研究員（PD）
 2010年2月 東京大学医科学研究所 助教
 2011年10月 京都大学ウイルス研究所 助教
 2016年4月 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
 2016年10月 大阪大学大学院医学系研究科 附属ツインリサーチセンター 准教授（兼任）
 2021年1月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

ウイルスと宿主の共生を軸にウイルスの生態や変異株出現の原理、ウイルスの病原性を再考してみたい。なお、本稿はウイルス感染症の臨床医学的考察というより、ウイルス学としての学問的考察であることをご了承ください。

ウイルスの病原性発現機構

ウイルスは自身だけで増殖することはできず、生きた宿主（細胞）の生命活動を利用して増殖する。というのも、ウイルスの本体はウイルスの遺伝情報が刻まれたウイルス核酸であり、タンパク質を合成する装置やエネルギー産生装置などを自前で持たないためである。すなわち、ウイルスの増殖には生きた宿主が必須である。通常、ウイルスが感染すると、宿主は感染を検知し、ウイルスを排除しようと免疫システムを起動する。起動された免疫の作用により、ウイルスは最終的に宿主から排除される。宿主の免疫システムとウイルスの増殖システムのせめぎ合い（ここで言う「せめぎ合い」はウイルス増殖についてであり、病原性とは直接関連しない）の結果、免疫システムが勝てばウイルスは排除され、ウイルス側が勝てばウイルス増殖が起こる（図1）。これに基づき、ウイルス対策としては、宿主免疫を増強する目的でワクチンが、ウイルス増殖を抑制する目的で抗ウイルス剤が、それぞれ用いられる。

ウイルスは増殖する際に、自身が持つ遺伝情報を複製する。しかし、ウイルスのゲノム複製装置は、私たちの細胞が利用するものと比較して、格段にエラー（変異）が入りやすい。そのため、ウイルスは増殖するたびに何らかの変異を獲得する。つまり、ウイルスが変異すること自体は何ら珍しいことではない。この時に生じる変異はゲノム複製時のエラーであり、様々な変異がランダムに生じる。生じた変異がウイルス増殖にとって有害な変異であれば、その変異ウイルスは増殖できずにいずれ消滅する。一方、生じた変異がウイルス増殖にとって有益ならば、ウイルスが生存する可能性が高まる。例えば、ウイルス複製が強まる変異ウイルスや免疫を回避できる変異ウイルスは、先ほど説明した宿主とのせめぎ合いにおいて宿主に勝利する可能性が高まり、増殖して蔓延しやすくなる。逆に言うと、宿主に選択されて残ってくる変異ウイルスというのは基本的にはその宿主で広がりやすくなる（感染力は強くなる）傾向にあるわけである。実際、SARS-CoV-2

においても、次々と感染力が高い変異株が生じて前の株を上書きしていくのを目の当たりにしてきたので実感しやすいと思う。

次に、ウイルスの病原性については、大きく分けて2つの要素により生じる（図1）。一つがウイルスを排除しようとして惹起された宿主免疫によるもの、もう一つがウイルス要因によるものである。多くの呼吸器感染ウイルスで認められる感冒様症状は、前者の例である。また、前者の最たるものが免疫の暴走であるサイトカインストームである。サイトカインストームでは、血中サイトカインの異常上昇が起こり、その結果、好中球の活性化や血液凝固系の活性化を引き起こし、最終的に播種性血管内凝固症候群・多臓器不全に至る。例えば、SARS-CoV-2感染症である2019年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）においても重症例でサイトカインストームが起きていることが報告されている¹⁾。

一方、私たちが研究してきた持続的に宿主に感染するウイルスの多くでは、さほど大きな免疫反応を誘導しない。これらのウイルスは宿主に検知されないように、ウイルスとしての活動を最低限にしており、さらに免疫を抑制するような様々な仕組みも獲得しているためである。つまり、持続的に感染するウイルスの病原性は、宿主免疫によるものというよりウイルス要因の直接的な作用の結果であることが多い。また、ウイルスの持続的な感染による病態は、それぞれのウイルス固有の要因に依存するため、そのウイルスに特徴的な病態であることが多い。例えば、中枢神経系に感染するウイルスであるボルナウイルスは、急性感染時にはウイルスに対する免疫反応による非化膿性脳脊髄炎を呈する²⁻⁸⁾。その後、中枢神経系に持続感染すると、免疫反応をほとんど認めないようになり、ウイルスタンパク質の作用として高次脳神経機能異常を引き起こす。具体的には、ボルナウイルスのPタンパク質が、宿主のリン酸化シグナルを阻害することでシナプス機能を阻害したり⁹⁾、宿主の遺伝子発現を変化させ細胞外環境中の神経栄養因子の減少を引き起こすこと^{10,11)}で、高次脳機能障害を引き起こしていると考えられる。このように、ウイルスの持続感染病態というのは、ウイルスの特性が如実に反映される病態であり、ウイルス研究の対象としては非常に魅力的である。ただし、すべての病態がこのように綺麗に説明できるわけではなく、いずれの病態も免疫によるものとウイルス要因

によるものが、程度の違いはあれ共存している。

ウイルスと宿主との共生

上述したように、ウイルスは宿主の中で増殖するたびに変異を獲得していく。この際に出現する変異は様々であるが、ウイルスは生きた宿主が存在しないと自身を増殖させることができないという制約があるため、ウイルス増殖に有益な変異が宿主に対する病原性を低下させる変異を持つウイルスが選択されやすい傾

向にある。突発的にはウイルス増殖に有害な変異や病原性を著しく高める変異が生じる可能性はあるが、そのようなウイルスが選択されて宿主間で蔓延することは極めて稀であると言える。通常、ウイルスは長い時間をかけて最終的に、宿主に感染してもほとんど病原性を示さない共生状態を目指す。

私たちが研究してきた持続的に感染するウイルスは、ある意味そのような共生状態に近い状態にある。しかし、その共生の分子メカニズムはウイルスごとに

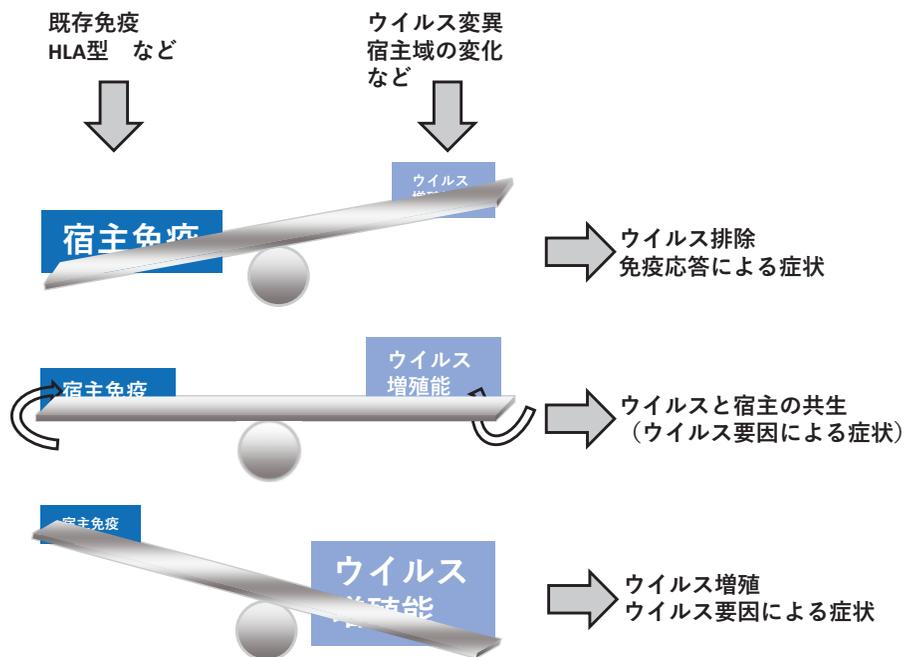


図1 宿主免疫とウイルス増殖能のせめぎ合い
宿主免疫が勝ればウイルス排除となり、ウイルス増殖が勝ればウイルスが増殖する。宿主免疫には、過去の感染やワクチン接種による既存免疫などが、ウイルス増殖能にはウイルス変異などが影響する。ウイルスを排除する免疫反応は同時にそれによる症状の要因となる。宿主免疫とウイルス増殖能がバランスをとった状態が共生状態である。

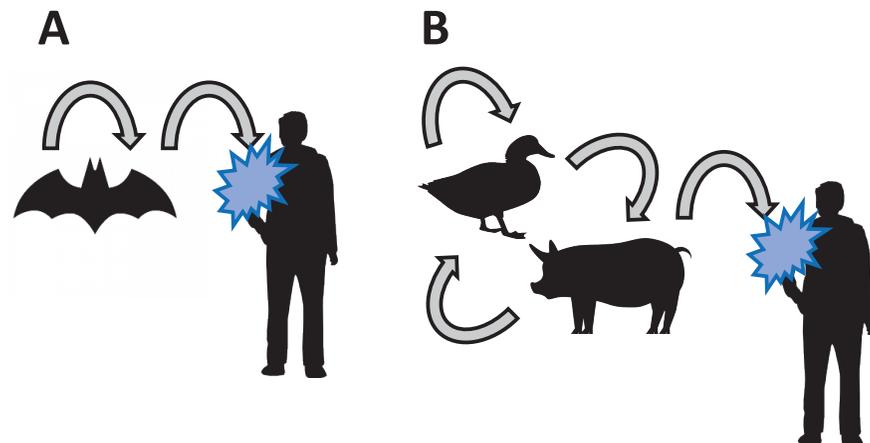


図2 ウイルスの宿主との共生
(A) エボラウイルス：コウモリを共生宿主とすると考えられており、コウモリに感染しても重篤な症状は示さない。ウイルスが共生宿主ではない宿主（ヒト）に感染した場合、重篤な症状（エボラ出血熱）を呈する。SARS-CoV-2も同様の関係だと考えられる。(B) 新型インフルエンザウイルス：インフルエンザウイルスは通常は水禽類を共生宿主として、重篤な症状を呈さず共生状態にある。水禽類とウイルスのやりとりがあるブタにおいてもインフルエンザウイルスは重篤な症状を引き起こさず、共生状態に近い。ブタで生じた新型インフルエンザウイルスが共生宿主でないヒトに感染すると、重篤な症状が引き起こされる。

異なる。例えば、ヘルペスウイルスは、ほとんどの人にすでに感染しており、共生状態である潜伏感染という感染様式を取っている。潜伏感染では、ウイルスゲノム DNA は環状化されたエピゾームという形態で染色体と相互作用して存在する。潜伏感染中は、限定されたウイルス遺伝子のみがエピゾームから発現しており、子孫ウイルス粒子は産生されない。宿主細胞の分裂と運動して、娘細胞にウイルスエピゾームが均等に分配され、感染が維持されている。

一方、RNA ウイルスが持続感染することは稀である。しかしその例外が、私たちが研究してきた麻疹ウイルスやボルナウイルスである。麻疹ウイルスは感冒様症状と発疹を呈する急性感染を経て、体内の未確定のどこかに持続感染する場合があると考えられている。持続感染したウイルスは、その後数年から十数年の潜伏期間を経て、進行性の神経症状を呈する亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis : SSPE) の原因となると考えられている。SSPE 患者の脳から分離されるウイルスでは、ウイルスの表面にあるウイルス糖タンパク質 (F, H タンパク質) やウイルス膜を裏打ちするウイルス M タンパク質に変異があり、それらがウイルスの持続感染に関係すると考えられている¹²⁾。私たちは、ウイルス変異以外の持続感染メカニズムを探索して、培養細胞で麻疹ウイルスが持続感染に至る過程を再現してみた。その結果、ウイルス複製に必須のウイルスタンパク質 N, P, L のうち P と L タンパク質だけが急性感染後に発現量が減少することにより、ウイルス複製が抑えられ、持続感染に至ることが明らかになった¹³⁾。つまり、ウイルスは感染後、複製レベルを自己調整することで細胞と共生するようになることがわかる。ボルナウイルスは RNA ウイルスとしては例外的に、細胞核の中でウイルス複製単位であるウイルスリボタンパク質複合体 (viral ribonucleoprotein complex : vRNP) が維持される。細胞分裂時の vRNP の挙動を観察したところ、ヘルペスウイルスのエピゾーム同様、染色体と相互作用し、娘細胞に均等に分配され感染が維持されることが明らかとなった¹⁴⁾。つまり、ボルナウイルスは RNA ウイルスであるにも関わらず、DNA ウイルスであるヘルペスウイルスのように、宿主の染色体に擬態化することで持続感染していると考えられた。このように、ウイルスの持続感染メカニズムは実に精巧にできており、ウイルスがいかに細胞を知り尽くした上で共生し

ているかが伺える。

さらに、ある意味究極的に私たちに共生しているウイルスとして、内在性ウイルスが存在する。内在性ウイルスは、太古に祖先ウイルスが私たちの祖先動物に感染した際に、その遺伝配列が祖先動物ゲノムに取り込まれ、代々遺伝してきたゲノム内配列群である¹⁵⁾。そのほとんどは、太古のレトロウイルス由来の内在性レトロウイルスであるが、他にも DNA ウイルスや RNA ウイルスに由来した配列も存在する^{16,17)}。このようなウイルス由来配列をコードするゲノム領域は、ヒトゲノムにおいては全体の約10%程度であり¹⁵⁾、他の遺伝子群をコードする領域が数%に過ぎないことを考えると、無視できない存在であることは明らかである。多くの内在性レトロウイルスには変異が蓄積し、タンパク質をコードできなくなっているが、それらの配列の大部分からは RNA が転写されている¹⁸⁾。また、内在性レトロウイルスがコードするウイルス遺伝子・ウイルス配列の一部には、類縁レトロウイルス感染を抑制するものや転写制御配列として機能するもの、胎盤形成に関わるものなど、宿主の多彩な生理現象に関わるものがあることが明らかとなってきた^{19,20)}。私たちが世界に先駆けて発見した内在性 RNA ウイルス配列¹⁷⁾も、内在性レトロウイルス同様、類縁ウイルスの感染抑制²¹⁾や宿主の遺伝子発現制御²²⁾など、多彩な生命現象に関与することが明らかになってきている²³⁾。このように、内在性ウイルスは、持続感染するウイルスが宿主と「片利共生」しているとするならば、「相利共生」というべき一歩進んだ共生状態にあると言えるだろう。

共生の破綻とウイルス病原性

さて、先ほど述べたようにウイルスは最終的に宿主と共生状態に至る。ここで重要なのが、その共生状態はその特定の宿主に対しての共生であるという点である。一旦、その特定の宿主と共生状態を確立したウイルスであっても、宿主が変われば共生状態は破綻する (図2)。その視点で近年のウイルス感染症を見てみると、納得していただけるだろう。今回の SARS-CoV-2 では、近縁ウイルスとしてコウモリのコロナウイルスが報告されている²⁴⁾。正確な起源は未だ不明だが、コウモリをはじめとする何らかの動物に共生していたコロナウイルスが、突発的にヒトに感染したことから始まったと考えるのが有力である。つまり、他の動物で

共生していたコロナウイルスが、ヒトという異なる宿主に感染するようになったために、ウイルスと新しい宿主間で軋轢が生じて疾病を引き起こしていると考えられる。別の例を挙げるとすると、エボラ出血熱が挙げられる。エボラ出血熱（エボラウイルス病）はエボラウイルス感染症であるが、エボラウイルスはコウモリと共生状態にあると考えられている²⁵⁾。コウモリから直接あるいは他の動物を介して間接的にヒトにウイルスが感染することで、サイトカインストームを病態とするエボラ出血熱を発症する。これも SARS-CoV-2 同様、共生していたコウモリと異なる宿主に感染することにより、疾病を引き起こしていると考えられる。つまり、多くの重篤なウイルス感染症は、ウイルスが共生していた宿主を乗り換えた際に引き起こされているという図式が浮かび上がる。

先ほど述べた内在性ウイルスはゲノムの約10%を占めるため、多彩なサブクラスの内在性ウイルスが存在する。細胞内ではこれらから RNA が発現し、内在性ウイルス叢として宿主細胞と共生していると考えられる。近年、常在細菌叢がヒトの様々な生理現象に関与することが明らかになってきているが、この内在性ウイルス叢も様々な生理現象に関与すると推察される。この内在性ウイルス叢と宿主との共生状態は、様々な要因で崩れることがある。実際、いくつかの疾患において、特定の内在性ウイルスの発現量の変化と疾患との関連が示唆されている²⁶⁾。私たちは、ワクチン接種により内在性レトロウイルス叢がどのように変化するかを解析し、ワクチンで誘導される特定の内在性レトロウイルスのサブクラスを同定した²⁷⁾。このサブクラスの内在性レトロウイルスを過剰発現し、ウイルス叢のバランスを破綻させると宿主細胞で常時起動していた自然免疫が抑制された。このことから、この内在性レトロウイルスサブクラスは、自然免疫を抑制することで共生状態を作り出しており、ワクチン接種などで自然免疫が過剰に活性化した際には再び共生状態に戻すために、発現誘導がかかると考えられる。これらの内在性ウイルス叢の破綻と生理機能異常との関連性の例は氷山の一角であり、まだ多くの未知の関連性があると想定される。私たちを含めた今後の活発な研究を期待したい。

おわりに

ここ10年間でも、2009年の新型インフルエンザパン

デミックやジカウイルスの流行、エボラ出血熱の大流行、そして現在の SARS-CoV-2 パンデミックなどいくつかのウイルス感染症が世界的な問題となってきた。現在の SARS-CoV-2 騒動が収まったとしても、今後再び未知の感染症が発生し社会問題となることは避けられない。その時に、適切な対策を講じるのに必要となるのがウイルス学の知識である。これまで、ウイルス学はその重要性にもかかわらずどちらかというと人気のない分野であり、研究室への学生の勧誘にも一苦勞していた。しかし、SARS-CoV-2 パンデミック以来、少なくともその重要性が理解され、ウイルス学に興味を持ってくれる学生が増えた印象がある。今後の我が国のウイルス感染症対応力を高める上でも、今がウイルスリテラシーを持った若い医療人を育成する好機である。

従来のウイルス感染症に対する理解に、本稿で解説した考え方を新機軸として加えることで、ウイルス感染症やウイルスの病原性がより捉えやすくなるのではないだろうか。病気を起こすウイルスはヒトにとっての「敵」であるが、よく使われる「ウイルスに打ち勝つ」という考えは軍拡競争を招くことになる。似たような事例は、抗生剤開発と耐性菌の出現という図式ですでに多くの先生方が経験されているであろう。もちろん、短期的には抗ウイルス剤というものは有効であるが、長期的な視点では「ウイルスに打ち勝つ」という考え方から「ウイルスと共生する」という考え方にシフトし、大きな害がなければウイルスを許容するという姿勢が必要なかもしれない。

最後に、現在、常在細菌叢と疾病との関連性が大きな注目を集めている。今後はそれに加えて、本稿で説明した内在性ウイルス叢と疾病との関連性にも研究の裾野が広がっていくと予想される。私たちの研究室では、内在性ウイルス叢の多様性解析を行っており、特定の疾病と内在性ウイルス叢との関連性を抽出したいと考えている。もし本稿を読んで興味をお持ちになった先生がおられたら、ぜひお声がけいただき、一緒にこの新しい研究分野を盛り上げていただきたいと思います。

謝 辞

研究者の基礎を叩き込んでくださった神戸大学の高井義美先生、ウイルス学の基礎をご教授いただいた京都大学の朝長啓造先生をはじめとするこれまで研究協力いただいた諸先生方にこの場を借りて深謝申し上げます。

文 献

- 1) Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R: The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* (2020) 11, 1446.
- 2) Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM: Borna disease virus infection of the neonatal rat: developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Front Biosci* (2002) 7, d593-607.
- 3) Staeheli P, Sauder C, Hausmann J, Ehrensperger F, Schwemmler M: Epidemiology of Borna disease virus. *J Gen Virol* (2000) 81, 2123-2135.
- 4) Gosztonyi G, Ludwig H: Borna disease-neuropathology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* (1995) 190, 39-73.
- 5) Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G: Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Prog Med Virol* (1988) 35, 107-151.
- 6) Ludwig H, Bode L: Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev Sci Tech* (2000) 19, 259-288.
- 7) Hornig M, Solbrig M, Horscroft N, Weissenböck H, Lipkin WI: Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* (2001) 253, 157-177.
- 8) Honda T: Bornavirus infection in human diseases and its molecular neuropathology. *Clin Exp Neuroimmunol* (2022) in press.
- 9) Chu Y, Fioravante D, Leitges M, Regehr WG: Calcium-dependent PKC isoforms have specialized roles in short-term synaptic plasticity. *Neuron* (2014) 82, 859-871.
- 10) Honda T, Fujino K, Okuzaki D, Ohtaki N, Matsumoto Y, et al.: Upregulation of insulin-like growth factor binding protein 3 in astrocytes of transgenic mice that express Borna disease virus phosphoprotein. *J Virol* (2011) 85, 4567-4571.
- 11) Kamitani W, Ono E, Yoshino S, Kobayashi T, Taharaguchi S, et al.: Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003) 100, 8969-8974.
- 12) Billeter MA, Cattaneo R, Spielhofer P, Kaelin K, Huber M, et al.: Generation and properties of measles virus mutations typically associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* (1994) 724, 367-377.
- 13) Doi T, Kwon HJ, Honda T, Sato H, Yoneda M, et al.: Measles virus induces persistent infection by autoregulation of viral replication. *Sci Rep* (2016) 6, 37163.
- 14) Matsumoto Y, Hayashi Y, Omori H, Honda T, Daito T, et al.: Bornavirus closely associates and segregates with host chromosomes to ensure persistent intranuclear infection. *Cell Host Microbe* (2012) 11, 492-503.
- 15) Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, et al.: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* (2001) 409, 860-921.
- 16) Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM: Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog* (2010) 6, e1001030.
- 17) Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, et al.: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* (2010) 463, 84-87.
- 18) Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, et al.: Landscape of transcription in human cells. *Nature* (2012) 489, 101-108.
- 19) Kassiotis G, Stoye JP: Immune responses to endogenous retroelements: taking the bad with the good. *Nat Rev Immunol* (2016) 16, 207-219.
- 20) Mi S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, et al.: Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* (2000) 403, 785-789.
- 21) Fujino K, Horie M, Honda T, Merriman DK, Tomonaga K: Inhibition of Borna disease virus replication by an endogenous bornavirus-like element in the ground squirrel genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2014) 111, 13175-13180.
- 22) Sofuku K, Parrish NF, Honda T, Tomonaga K: Transcription Profiling Demonstrates Epigenetic Control of Non-retroviral RNA Virus-Derived Elements in the Human Genome. *Cell Rep* (2015) 12, 1548-1554.
- 23) Honda T, Tomonaga K: Endogenous non-retroviral RNA virus elements evidence a novel type of antiviral immunity. *Mob Gentic Elem* (2016) 6, e1165785.
- 24) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* (2020) 579, 270-273.
- 25) Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, et al.: Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* (2005) 438, 575-576.
- 26) Mager DL, Stoye JP: Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiol Spectr* (2015) 3, MDNA3-0009-2014.
- 27) Honda T, Takemoto K, Ueda K: Identification of a Retroelement-Containing Human Transcript Induced in the Nucleus by Vaccination. *Int J Mol Sci* (2019) 20, 2875.