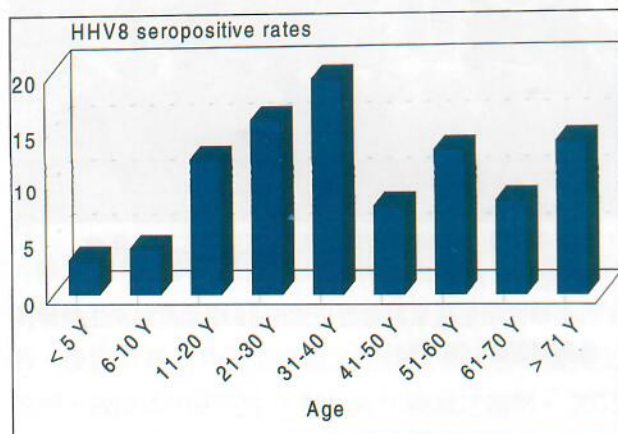


病毒研究的趨勢

文／黃立民（台大醫院兒童感染科主任 醫學院及公衛學院教授）

病毒是當代人類最重要病原之一，最近重要的傳染病，如：愛滋病、流行性感冒，都是病毒感染，病毒的治療目前遠落後於細菌的治療，臨床上針對各種重要致病菌有數十種可以使用的抗細菌抗生素，但是抗病毒藥物卻屈指可數。可是病毒在許多疾病的重要性卻越來越明顯，不論是癌症、老化、免疫疾病等都可看到病毒的蹤影，病毒學研究可說是當代最旺盛且最重要的學問之一。

病毒研究主要有幾個方向，一個是了解病毒在人類疾病的角色，一個是利用病毒來了解人類基因的功能，一個是利用病毒作為治療的工具，尤其在基因治療方面。自從二十世紀上半開始醫學界有能力體外培養病毒後，第一個工作即是了解病毒與人類疾病的關聯。在多數情況下我們都是從罹患特定疾病的病人體內分離出病毒，因此只要有一定數目同類型病人都可以培養出同一種病毒時，很直接的就可以建立出因果關係。這個模式一直相當順利，有相當多的疾病確實因此找到致病的病毒，如流行性感冒、日本腦炎、麻疹、德國麻疹、愛滋病等。但是到了 1980 年代開始，細胞培養分離病毒遇到瓶頸，很難再培養出新的未知病毒。因此科學家開始尋找新的方法來發現新病原包括新病毒。由於近三十年是分子醫學世代，很自然地有許多科學家應用分子生物學技術來尋找病毒，也獲致相當程度的成功，例如 C 型肝炎病毒、G 型肝炎病毒與第八型人類疱疹病毒皆是很顯目的例子。



[尋找病毒與臨床疾病的關聯]

第八型人類疱疹病毒可以做為如何進行新病毒研究的例子。發現此種病毒所使用的方法是種全新的分子生物技術稱為 representational difference analysis (RDA)，這方法可在短時間內由一堆正常基因中找出外來核酸，十分適合用來尋找疾病病原。美國學者利用 RDA 由卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)中發現一段類似人類疱疹病毒的基因，其後許多學者投入此病毒的研究，目前已可在體外成功培養此病毒，也可在電子顯微鏡下觀察到完整的病毒顆粒。對於其細胞內繁殖過程也有相當清楚的了解，目前正確名稱訂為第八型人類疱疹病毒。隨後醫學界面對一種窘境，即是發現了病毒但不知道它會引起那些臨床疾病。除了猜測是從卡波西肉瘤中發現，因此大概與此種癌症脫不了關係，此外毫無線索，因此這幾年來的論文發表，反映了尋找病毒與疾病關聯的軌跡。

首先最需解答的問題是此病毒傳染方式、時間與感染幅度。許多血清流行病學資料陸續發表，涵蓋美洲、歐洲、非洲。而亞洲地區包括台灣則無相關研究。因此我們首先針對台灣一般民眾進行血清流行病學研究。對 1200 名台灣各年齡層居民檢測第八型人類疱疹病毒血清抗體，發現此病毒主要感染 20 到 40 歲台灣居民，到四十歲時血清抗體陽性率達到最高點 (19%)，而兒童之感染率偏低 (3%) (見圖)。因此第八型人類疱疹病毒應以性行為傳染為主，約感染五分之一的台灣總人口。我們的結果與美國及歐洲所得到結果相當接近，而遠低於非洲地區。

至於第八型人類疱疹病毒的臨床表現，醫學界仍所知十分有限。一些癌症如卡波西肉瘤與體腔淋巴瘤 (body cavity based lymphoma) 和癌前病變 (Castleman disease) 似乎與此病毒有密切關係，此外一片空白。我們甚至連初發性感染 (primary infection) 第八型人類疱疹病毒後會引起哪些臨床表現都毫無所知。

但我們實驗室近來的研究倒是對第八型人類疱疹病毒的致病力提供一個新方向：它可以幫助別的病毒產生嚴重的臨床疾病。由於罹患第一型人類免疫不全病毒（愛滋病毒）感染後，出現卡波西肉瘤的機會暴增。研究發現除了免疫抑制的程度外，第一型人類免疫不全病毒繁殖量也是卡波西肉瘤的獨立危險因子，因此我們懷疑在細胞內這兩型病毒會互相影響對方的繁殖。當我們將兩株病毒送入同一細胞內時，在第一型人類免疫不全病毒繁殖時也會激發第八型人類疱疹病毒的繁殖，反之當第八型人類疱疹病毒繁殖後也會激發第一型人類免疫不全病毒的繁殖。更進一步分析發現第八型人類疱疹病毒的一種極早期基因（immediate early gene）KIE2 扮演活化第一型人類免疫不全病毒 LTR 啟動子（promoter）的主要角色，而其作用機轉是 KIE2 可幫助第一型人類免疫不全病毒的 tat 基因，發揮出倍數的效果來活化 HIV-1 LTR。

我們的結果顯示在細胞內第一型人類免疫不全病毒與第八型人類疱疹病毒會互相活化。這應可以解釋在多種免疫力不全病人中，為何愛滋病人罹患卡波西肉瘤的機會還是顯著增加。也可幫忙解釋為何一個愛滋病人經雞尾酒療法後，身上的卡波西肉瘤會跟著消失。此外也透露在尋找病毒致病性時，除了病毒直接致病外，還要考慮可能做為輔助性角色，加重其他病菌感染的嚴重程度。

[利用病毒研究基因功能]

當人類所有基因圖譜被完成後，確定基因功能將是未來研究的主流。有不少方法可用以研究基因功能，其中之一是由病毒著手。病毒缺乏足夠的基因來完成其生活史，必須利用細胞的基因來完成病毒複製。在此過程中病毒自己的基因擔任指揮的角色，使得整個細胞的工廠改組為病毒繁殖生產線。因此研究病毒基因功能往往可以得知細胞基因功能，尤其是研究細胞內那些基因會與病毒基因交互作用往往是深具科學價值的。例如致癌病毒的基因會與細胞內腫瘤抑制基因（cancer suppressor gene）交互作用進而導致癌症生成，而腫瘤抑制基因的發現其實來自科學家研究病毒基因功能所致。因此我們實驗室最近專注於尋找會與愛滋病毒基因

作用的細胞蛋白，除了解愛滋病毒基因功能外，也探討細胞蛋白的可能功能。而最適合用的方法是酵母菌雙混種系統（yeast two-hybrid system）。

酵母菌雙混種系統是目前鑑定蛋白與蛋白作用之利器，我們已利用酵母菌雙混種系統成功地尋找到一些會與愛滋病毒 R 蛋白（Vpr）作用之細胞蛋白質。這些蛋白包括 HAX-1, HHR-23A 及 Dnaj 及數個功能未知的新蛋白，這也暗示 Vpr 可能與 DNA 修補，細胞訊號傳遞及蛋白傳送成形有關。在 1999 年中我們挑選了 HAX-1 進一步研究，以了解 Vpr 如何與 HAX-1 作用，及其可能的功能。目前證據顯示 HAX-1 對 Vpr 的異味活化（transactivation）功能有增強效果，而且 Vpr 也可加強 HAX-1 異味活化（transactivation）功能。因此我們可以推論 HAX-1 是一種異味活化蛋白（transactivator）或基因轉訊的轉接蛋白（transcription adaptor）。這個例子說明病毒研究的另一個可行方向：同時探討病毒基因並剖析相互作用之細胞蛋白的功能。

總之隨著新的科技進展，新病毒還會陸續發現，而第八型人類疱疹病毒只是一個最新的例子之一。新的病毒發現代表研究領域中又開出一個窗口，研究病毒除了幫助臨床家治療病毒感染外，也可同時解開人類基因的迷團，並對醫學的各個領域做出實質的貢獻。Ω

參考文獻

1. Huang LM. Recent Advance in the study, prevention, and treatment of infectious diseases. J Formosan Med Assoc 2000;99:92-99.
2. Huang LM, Huang SY, Chen MY, Chao MF, Lu CY, Tien HF, Lee CY, Jeang KT. Geographical differences in Human herpesvirus 8 seroepidemiology: A survey of 1201 individuals in Asia. J Med Virol 2000;60:290-293.
3. Huang LM, Chao MF, Chen MY, Shih Hm, Chiang YP, Chuang CY, Lee CY. Reciprocal Regulatory Interaction between Human Herpesvirus 8 and Human Immunodeficiency virus type 1. J Biol Chem 2001; 276: 13427-13432.
4. Wang WK, Chen MY, Chuang CY, Jeang KT, Huang LM. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. J Microbiol Immunol Infect 2000; 33:131-140.