

出國報告（出國類別：國際會議）

出席「2017 年國際微生物學會—
第十七屆國際病毒學大會」心得報告

服務機關：國防醫學院微免學科

姓名職稱：顏莉蓁助理教授

派赴國家：新加坡

出國期間：2017/7/16-7/22

報告日期：2017/8/4

摘要

職於 2017 年 7 月 17~21 日赴新加坡金沙會議中心參與「2017 年國際微生物學會—第十七屆國際病毒學大會」，此為國際病毒學界很重要的學術會議，聚集全球病毒學家與相關研究人員，發表與討論最新研究與成果。參加本次會議是以「Compound 2d reduces dengue virus replication and dengue virus-induced cytokine production」為題之論文獲選於 Antivirals 主題項目下進行壁報論文展示，內容主要探討化合物 2d 能有效抑制登革病毒的複製及細胞激素的表現。在五天的會議過程中，透過多場的演講，學習到其他種病毒的相關知識，有助於未來的研究。

目次

摘要.....	2
目次.....	3
目的.....	4
過程.....	5
心得及建議.....	8

目的

國際病毒學大會隸屬於國際微生物聯合學會 (International Union of Microbiological Societies, IUMS)，與國際細菌學大會、國際真菌學大會一起每三年召開一次。第十七屆國際病毒學大會於2017年7月17~21日在新加坡金沙會議中心舉行，此為國際病毒學界很重要的學術會議，聚集全球病毒學家與相關研究人員，發表與討論最新研究與成果，參加此會讓我增廣見聞開闊眼界。參加本次會議是以「Compound 2d reduces dengue virus replication and dengue virus-induced cytokine production」為題之論文獲選於 Antivirals 主題項目下進行壁報論文展示，展示過程中遇到許多國際專家學者，很開心能與他們討論，除了增進英文對話能力外，也有助於此論文题目的深度與廣度。共5天的會議內容包括許多病毒研究的相關主題:病毒蛋白之3D結構、病毒與寄主間交互反應、新興病毒相關疫苗之最新發展、抗病毒藥物之研發、病毒的診斷與發現等，會議過程中，透過多場的演講，能夠學習到其他種病毒的相關知識，有助於未來的研究。

過程

職從事黃質病毒學研究，參加會議可掌握最先進之病毒觀念及動態。此次大會，也遇見許多來自台灣的中研院、長庚及成大等教授及學生們參與。

第一天，聽相關病毒的演講，講題為「The Long and Winding Road from Poxvirus Tropism to Oncolytic Virotherapy」，McFadden的實驗室研究了痘病毒如何造成免疫抑制且與宿主免疫系統之間的相互作用，尤其是以病毒特性開發以病毒編碼的免疫抑制劑、利用痘病毒作為溶瘤病毒應用於癌症的治療，講者Prof Grant McFadden以利用一種特定的痘病毒進行病毒療法，能改善癌症中造血幹細胞移植治療，與一家名為DNatrix的生物技術公司合作進行臨床試驗；研討會中他講解了溶瘤病毒療法的現狀，並討論如何利用骨髓移植細胞作為載體，將病毒運送至癌症的傳播位置，讓溶瘤病毒可到轉移部位，破壞癌細胞。

下午參加演講分別為「The Pandemic SARS Coronavirus May Have Originated from a Single Horseshoe Bat Habitat after Sequential Recombination Events」推測SARS病毒起源於中國馬蹄蝙蝠，研究嚴重急性呼吸綜合徵冠狀病毒如何傳播以及準備未來的疫情、「MERS-CoV Nucleocapsid Protein Regulates TNF mRNA Expression in Different Human Cell Lines」發現中東呼吸症候群冠狀病毒的核膜蛋白會誘導不同人類細胞株TNF mRNA表現，使中東呼吸症候群冠狀病毒造成免疫失調，減弱先天免疫反應並延遲引發促發炎因子 (pro-inflammatory cytokines)、「Inhibition of Replication and Pathogenesis of Coronaviruses by Targeting Viral 2'-O-Methyltransferase」藉由針對病毒的2'-O-Methyltransferase來抑制冠狀病毒的複製和病情，「Structural and Functional Insights into a Cross-Reactive Antibody That Recognizes Dengue And Zika Virus NS1 Protein and Blocks NS1 Function」，NS1是病毒感染一個主要的抗原標誌物，有人提出它與其他的標誌物一起可作為早期檢測登革熱病毒(DENV)感染的生物標誌物，儘管當前已很好地確立了DENV和西尼羅病毒(WNV) NS1的分子機制，NS1編碼序列被懷疑是黃病毒屬感染導致各種臨床症狀的主要遺傳因子，但目前對於ZIKV的NS1仍知之甚少，「Investigating the Host Restriction of Insect-specific Flaviviruses and Their Potential as New Tools in Biotechnology」，調查黃病毒對於昆蟲特異性的宿主限制及其潛力作為生物技術的新工具，「Newly Discovered Insect-specific Flaviviruses from Anopheles Mosquitoes are Highly Specialised for their Host Mosquito Species」，新發現的昆蟲特異性黃病毒來自瘧蚊具有宿主高度專一性，「A Tale of Providence: An RNA Virus that Infects and Replicates in Insect, Human and Plant Cells」，一種在昆蟲、人類和植物細胞中感染和複製的RNA病毒，「Establishment of Viral Replication Complexes by Providence Virus (Family: CARMOTETRAVIRIDAE)」建立無病毒病毒複製複合物，可以透過這些演講者所講的內容，思考不同的議題。

第二天，上午聽的演講題目為「Ebola Virus - Pathogenesis & Vaccines」探討伊波拉病毒感染症狀和疫苗發展，「New Insight into the Pathogenesis of Zika Virus Infection」，演講者為Michael S. Diamond, M.D., Ph.D.，講解近期爆發的茲卡病毒，開發新的茲卡病毒實驗動物形式：懷孕和垂直傳播模型，病毒可擴散到胎兒大腦並導致細胞死亡、睪丸存在茲卡病毒與乳鼠腦部損傷有關、抗茲卡病毒抗體保護體內防止致命並防止垂直傳播和胎兒疾病。

下午參加演講分別為「Structure, Maturation, and Antibody Binding of Zika and Related Flaviviruses」結構、成熟，和抗體結合茲卡病毒與其他黃質病毒，「A Mutation Identified in Neonatal Microcephaly Destabilizes Zika Virus NS1 Assembly In Vitro」藉由突變破壞了茲卡病毒NS1蛋白二聚體外組裝在新生兒感染胎兒小頭畸形症狀，可作為抗體開發，「Effects of Salivary Gland Proteins in Dengue Virus Replication in the Mosquito Aedes Aegypti」，在埃及伊蚊中登革病毒複製的唾液腺蛋白影響，「The Microbiome Composition of Aedes Aegypti is Not Critical for Wolbachia-mediated Inhibition of Dengue Virus」，埃及伊蚊的微生物成分不是關鍵的沃爾巴克氏體介導抑制登革熱病毒，「Capsid Protein of West Nile Virus is Responsible for Accumulation of Ubiquitinated Denatured Proteins and Neurological Disease」，西尼羅河病毒殼蛋白造成變性的蛋白質泛素化累積使神經系統疾病產生，「Laboratory Analysis of Dengue Virus Infection in The Eye」登革熱病毒感染眼部的實驗室分析，「Development of an Animal Model to Study Ocular Zika Disease」建立茲卡病毒感染眼部動物模型，「Experimental Zika Virus Infection of Neotropical Primates」茲卡病毒感染新熱帶靈長類動物實驗。

√第三天，演講題目為「Neutralization Mechanism of a Highly Potent Antibody against Zika Virus」，對抗茲卡病毒的高效抗體的中和機制；參加本次會議是以「Compound 2d reduces dengue virus replication and dengue virus-induced cytokine production」為題之論文進行壁報論文展示，展示過程中遇到許多國際專家學者，與他們討論有助於此論文題目的深度與廣度，中文摘要如下：

登革病毒(DENV)是最普遍的蚊媒病毒之一。當宿主被登革病毒感染時，大多數的人會傾向發展成輕微的症狀，像是登革熱；但是少部分的人感染後會引發COX-2的表現以及增加相關下游產物PGE2的產生，並且也會誘發與調控細胞內的cytokines，造成細胞傷害，並增加血管擴張及提高血管通透性，造成嚴重的疾病，例如登革出血熱或登革休克症候群，而一般治療登革熱的方式只能在感染後進行支持性治療，目前僅有一個疫苗順利在墨西哥、巴西等國家上市，臺灣尚未許可上市，且目前並無直接抗登革病毒的藥物。2d是一種具有強效及長效抗發炎效果的化合物，此研究主要測試2d的抗發炎反應是否可以抑制登革病毒感染所造成的嚴重發炎疾病。實驗結果顯示在HEK-293細胞和Raw264.7細胞加入2d之後，發現可以抑制登革病毒感染所引發的COX-2之表現和PGE2的產生，以及抑制IL-8、IP-10、MIF等等Cytokines，並且使登革病毒蛋白質表現減少，降低登革病毒的生產量。在動物實驗結果中，2d提升感染登革小鼠存活率和降低病毒血症程度，根據實驗結果證實2d有效的抑制登革病毒以及減少登革病毒引起的發炎相關因

子，具有可作為新穎抗登革病毒藥物的潛力。

第四天，演講題目為「Modular Design and Assembly of Synthetic Virus Vectors, Diagnostics and Cancer Therapies」合成病毒載體的模塊化設計和裝配，診斷和癌症治療，「Plenary - Viruses as Trojan Horses II」病毒作為特洛伊木馬II，「Viruses & Cancer」病毒和癌症的關聯性，「Oncolytic Measles Virotherapy: Preclinical and Clinical Insights」溶瘤麻疹病毒療法：臨床前和臨床見解，「Epstein-Barr Virus Infection is Related to the Development and Local Recurrence of Laryngeal Cancer in Taiwanese Patients」人類疱疹病毒第四型感染與台灣患者喉癌發病和局部復發有關，「Vesicular Stomatitis Virus as an Oncolytic Agent」水疱性口炎病毒作為溶瘤病毒，「Oncolytic Virotherapy Potentiated by Phosphatase Inhibitor」由磷酸酶抑制劑加強的溶瘤藥物治療，「Antiviral Immunity」抗病毒免疫，「PD-1+ CD8+ T CELLS Predict Hepatitis B Virus Control Upon Anti-Viral Therapy Discontinuation」PD-1+ CD8+ T細胞預防乙型肝炎病毒控制在抗病毒治療，「Characterisation of RIG-I-Like Receptor Agonists for Dengue Virus Therapy」用於登革熱病毒治療的RIG-I樣受體激動劑的表徵，「Novel Consensus DNA Vaccine Induces Protective Immunity Against Zika Virus」新型共識DNA疫苗誘導針對Zika病毒的保護性免疫，「Glycosylation of C-Terminal Tail of Immunoglobulin A Confers Direct Antiviral Activity Against Enveloped Sialic Acid-Binding Viruses」免疫球蛋白A的C-末端尾的糖基化賦予針對包膜的唾液酸結合病毒的直接抗病毒活性。

第五天，演講題目為「The Use of Wolbachia to Control the Transmission of Aedes Aegypti Associated Viruses: The Eliminate Dengue Program」使用Wolbachia控制埃及伊蚊相關病毒的傳播：消除登革熱計劃，「Plenary - Novel Approaches to Virus Control II」病毒控制的新方法II，「Antivirals, A Lot Has Been Achieved, Yet A Long Way To Go」抗病毒藥物已經實現了很多，但還有很長的路要走，探討許多藥物設計，「Exploiting the Host miRNA Machinery to Control RNA Biology」利用宿主miRNA機制控制RNA生物學。

心得及建議

登革病毒(Dengue virus)是目前臺灣最重要的蚊蟲媒介病毒(arthropod-borne viral)傳染病，主要由埃及斑蚊及白線斑蚊所傳播。登革病毒為黃病毒科(Flaviviridae)，黃病毒屬(Flavivirus)的單股正向RNA病毒(single-stranded, positive-sense RNA)，全長約11 kb，依抗原性的不同可分為1-4型血清型(serotypes)。登革病毒的感染可從沒病癥的不顯性症狀感染(asymptomatic infection)、病毒症候群(如兒童的類流感或成人的消化道病癥)、輕微的登革熱(dengue fever)至嚴重的登革出血熱(dengue hemorrhagic fever, DHF)、登革休克症候群(dengue shock syndrome, DSS)及死亡。全球每年約有三億九千萬人感染登革熱，五十萬人因登革熱重症住院，兩萬五千人因而死亡。而在臺灣2015年於臺南市爆發近年來最嚴重的登革熱疫情，主要為第二型登革病毒造成大流行，確診病例超過4萬人，死亡病例218人。

登革病毒在當第一次感染會對該感染血清型有免疫力，對其他血清型的登革病毒則沒有免疫力，因此在第二次感染其他型血清型病毒後會造成更嚴重的疾病，像是登革出血熱及登革休克熱，其致死率可高達四至五成。其嚴重併發症之致病機轉最常見的說法為「抗體依賴性免疫加強反應」(antibody dependent enhancement, ADE)第一次感染登革熱病毒後所產生的抗體，不能夠中和這不同型的登革病毒，反而與病毒結合形成抗原-抗體複合體，經由的單核球細胞或巨噬細胞細胞膜上的Fc γ 受體結合而進入其細胞內進行大量複製，導致釋放大量cytokines，引起細胞激素風暴(Cytokine storm)，使血管通透性增加而引起休克。

茲卡病毒(Zika virus)也是由埃及斑蚊所傳播的蟲媒病毒屬黃病毒科，造成的症狀病例類似輕度登革熱病例，發熱、肌痛、關節痛、頭痛、結膜炎和皮疹，病毒可藉由性行為傳染把病毒傳給其性伴侶，在懷孕期間的女性經由垂直感染病毒給與胎兒使嬰兒患有小頭症(Microcephaly)，而曾有病例出現茲卡病毒感染神經系統引起急性多發性神經炎(Guillain-Barre Syndrome)。

茲卡病毒首先於1947年在烏干達由發燒的獼猴中分離出來，直到2007年於密克羅尼西亞及2013年於法屬玻里尼西亞出現大規模疫情，並在2015年於中南美洲迅速擴散，而茲卡病毒流行的區域又與登革病毒流行地區有重疊，茲卡病毒迄今多國已出現疫情，自2007年以來已累計69國具茲卡病毒本土病例紀錄，臺灣與美洲或東南亞等具茲卡病毒流行國家互動頻繁，且又存在可傳播茲卡病毒之斑蚊，並且臺灣已出現境外移入茲卡確定病例，不排除臺灣未來再次出現散發病例，另東南亞流行區若出現大規模疫情，恐提高臺灣高屏地區出現群聚感染事件可能性。

黃病毒的外套膜蛋白(Envelope protein)為中合性抗體主要結合反應的目標蛋白，在最近文獻中指出茲卡病毒的外套膜蛋白與登革病毒有高度的相似結構，又以登革病毒二型最為相似。在第二次經由不同型的登革病毒感染引起的ADE可導致病毒血症增加(viremia)、臨床症狀增加和死亡率升高。研究顯示登革病毒

專一性抗體或經由登革病毒免疫後的血清會與茲卡病毒有交叉反應 (cross-reaction)，並具中合(neutralization)茲卡病毒的活性，而部分抗體或血清會增強茲卡病毒的感染能力，在in vivo經由登革病毒免疫後的血清會增加感染茲卡病毒小鼠的發病率及死亡率，包括發燒、病毒血症及在脊髓和睪丸中病毒的數量，代表登革抗體能引起茲卡病毒的ADE反應。

已了解登革病毒的抗體會與茲卡病毒有交叉反應，並且會引起茲卡病毒更嚴重的疾病，登革病毒與茲卡病毒流行區域又為相近，因此登革病毒的抗體有潛力在感染茲卡病毒後會引起更嚴重的併發症，近年來台南爆發。

4萬例已確診登革病毒的病患又以登革二型居多，與茲卡病毒最為相似，是否在爾後臺灣或其他先前感染過登革病毒的區域在感染茲卡病毒後會引起更嚴重的症狀，在未來疫苗設計上除了針對登革四型病毒外，對茲卡病毒受影響地區的設計和使用須非常謹慎。

病毒學範圍很廣，不同屬之間的研究都不同，參加國際性的病毒學研討會，能同時接觸吸收到不同的病毒研究領域，有助於現階段與未來的研究，另外，也深深感覺英文能力的重要性，有良好的英文表達能力，才能將自己辛苦的研究成果發表的淋漓盡致，並且與國際交流並開闊視野。希望像這一類的國際頂級學術大會能有機會在臺灣召開，讓世界多認識台灣的努力和成就。如若正式的大型會議不易爭取到，政府對比較小型、題材較專門的學術會議應多鼓勵支持，努力爭取一些專門性的小型尖端國際會議來台灣舉辦，相信其效益比正式的大型國際會議還要來的深遠。