

乎”為真，而檢定拒絕 $H_{0,class}$ 當檢定統計量大於一個判斷值（此判斷值為 $n^{\frac{-1}{5}}$ 大小若使用帶寬統計量，為 $n^{\frac{-3}{5}}$ 若使用越質統計量），則這檢定傾向於作錯誤的判斷（拒絕 $H_{0,class}$ ）因為 $n^{\frac{-1}{5}} < n^{\frac{-1}{7}}$ 及 $n^{\frac{-3}{5}} < n^{\frac{-4}{7}}$ 。我們提出的以重抽樣刻度的檢定方法並無此問題。



鄭明燕

學經歷：

國立清華大學數學系
學士(1988)

國立清華大學統計學

系碩士(1990)

美國北卡大學教堂山分校統計學博士(1994)

國立中正大學數學系副教授(1994-1998)

國立臺灣大學數學系副教授(1998-迄今)

蚊子媒介之夏日殺手

林宜玲

本院生物醫學研究所助研究員

我們實驗室的研究工作是以兩個在台灣相當重要的黃質病毒：日本腦炎病毒(JEV)以及登革病毒(DEN)為主。JEV會經由蚊子感染人類，引起急性腦炎，有相當高的致死率。DEN可分為四種血清型，會引起登革熱、或是較為嚴重的登革出血熱和登革休克症候群，目前對於其致病機轉仍有相當大的爭議。黃質病毒的基因體為單股正向的RNA，能夠作出一個大蛋白質，經過切割後形成大約11個病毒蛋白質，部份與病毒顆粒有關（結構性蛋白質；C、prM/M、E），而部份則牽涉到病毒的複

製和基因表現的調控等（非結構性蛋白質；NS1-NS5）。目前對於這兩個病毒性疾病並無專一性的治療方法。疫苗方面則有一非活化日本腦炎疫苗，已經使用了三十多年；DEN方面則沒有疫苗可以使用。我們研究方向著重於這兩個病毒的分子生物學、病毒學、致病機轉、免疫學以及疫苗研發等，目標是希望能瞭解病毒與宿主之間的相互關係。

目前所使用的日本腦炎疫苗是由鼠腦萃取物製成的不活化疫苗，其需要施打的次數多，副作用亦大。全面施打以來雖然已大大地降低了日本腦炎的盛行率，相當多的學者仍致力於發展一種有效、危險性小而又經濟的日本腦炎疫苗。近年來我們致力於發展日本腦炎之減毒疫苗株，已成功地由一台灣本土分離之野生病毒株，經處理並在細胞組織中連續培養而得到一減毒株。此減毒株呈現較小之溶菌斑，並且喪失了神經毒性及神經侵犯性。我們更進一步測試其引發免疫反應的能力，發現此減毒株能引發抗JEV主要被膜蛋白質(E)及非結構性蛋白質NS1之抗體。在細胞免疫反應方面，免疫之小白鼠脾臟細胞，對於JEV抗原也有專一性的淋巴細胞增值現象，以及毒殺性淋巴細胞之產生。而且這些只經一次免疫之小白鼠經高毒性的JEV挑戰後，也能存活下來。由以上之實驗結果得知，我們已發展出只需施打一次之日本腦炎減毒活疫苗。除了減毒疫苗之外，我們也研究日本腦炎DNA疫苗的適用性。結果顯示JEV的結構性prM/E以及非結構性蛋白質NS1的表現質體，在老鼠體內能引發免疫反應而保護小白鼠。此外與NS1相類似的質體NS1'其包含有NS1和部份的NS2A則不具有保護力，研究這兩個NS1相關的蛋白質發現NS1會分泌到細胞外、也會表現在細胞表面；而NS1'

則不具有這些特性，推測這些生物特性的不同點，造成了其免疫效果之不同。

在病毒引起細胞病變機制的研究方面，JEV感染人類會造成急性腦炎，感染組織培養細胞後會產生嚴重的細胞病變而導致細胞死亡。我們觀察到JEV感染BHK-21細胞後伴隨有細胞膜通透性的改變。針對JEV的非結構性蛋白質是否會造成膜通透性改變，我們利用細菌的可誘發性蛋白質表現系統來加以研究。結果發現NS2B、NS4A和NS4B但非NS1和NS3可以增加膜通透性。進一步也發現NS2A、NS2B以及NS4A的大量表現可以抑制細菌的生長。而在真核細胞內NS2A、NS2B以及NS4B會抑制報導基因的表現。綜合以上結果，這四個原本功能不明的厭水性非結構性蛋白質（NS2A、2B、4A和4B），在JEV生活中可能扮演膜通透性改變，而造成細胞病變的角色。

在DEN方面目前亟需發展一可被接受的動物感染模式，我們嘗試建立免疫缺失鼠(SCID mice)為DEN的動物感染模式。在免疫缺失鼠中若植入DEN的人類感受性細胞K562後(K562-SCID mice)，DEN可感染植入的K562細胞、經由血液循環帶到不同的器官，並且會通過血腦障壁而進入到腦組織中造成老鼠四肢癱瘓、麻痺以致於死亡等結果。不同毒力的病毒株會造成感染老鼠不同的病程結果，因此感染的結果係取決於病毒本身的毒力。另外抗體增強現象(ADE)被認為在DEN的致病機轉上扮演了重要的角色，我們也測試抗體在K562-SCID mice內對於DEN感染的影響。利用單株抗體在in vitro中發現於U937但非K562細胞上有ADE的現象，而在in vivo K562-SCID mice抗體則有保護的效果。另外我們也

發現了不同於K562細胞，DEN持續感染的K562細胞並無法在免疫缺失鼠內生長，顯示在T細胞和B細胞都缺乏的免疫缺失鼠內，仍可能有對抗DEN感染細胞的免疫力存在。總結我們已建立了K562細胞植入免疫缺失鼠的DEN感染模式，將可更進一步利用它來研究DEN的致病機轉、以及測試各種抗病毒藥劑對DEN在體內複製能力的影響。

回國至今我要感謝各方機構包括有國科會、國家衛生研究院、衛生署、中研院以及國防部所資助的研究計畫，以及前前後後和我一起工作過的夥伴們的努力。今後我們實驗室會繼續從事這兩個重要的本土疾病：日本腦炎病毒與登革病毒的研究。希望能瞭解這些病毒造成感染細胞死亡的機致，包括有其中所牽涉到的病毒致病因子，以及細胞內死亡訊息傳遞的路徑，希望能抑制病毒造成的細胞死亡，或經由抑制病毒的複製等，而達到抗病毒的結果。此外我們也會致力於研究宿主針對這些病毒感染時所能引發的免疫反應，希望能以增進免疫力的方式來達到預防或治療這類病毒的感染。



林宜玲

學經歷：

國立台灣大學動物系
學士(1985)

國立台灣大學微生物

所碩士(1987)

美國加州大學洛杉磯分校微生物及免疫學博士(1992)

美國Wyeth-Ayerst Research, Senior Scientist (1993-1994)

國防醫學院預防醫學研究所副研究員(1994-1998)

中央研究院生物醫學研究所助研究員(1998-date)