

病毒與 先天免疫系統的攻防

知己知彼，百戰百勝，
了解病毒與先天免疫系統間的互動，
有助於疫苗及對抗病毒藥物的發展。

■ 凌斌、陳冠儒、何慈娟

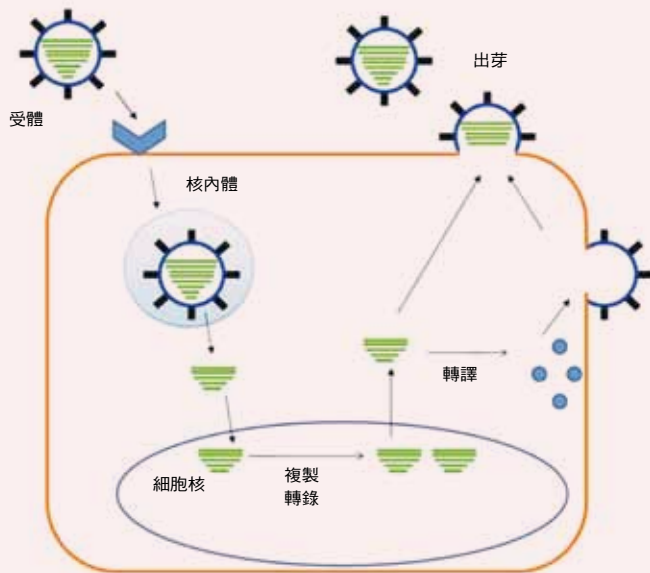
歷史 病毒 傳染病

病毒與人類之間的互動關係從以往至今持續地演化。歷史上，世界各地曾發生多次瘟疫，造成大規模的死亡。其中天花病毒的傳染是歷史上致命且著名的瘟疫，1918年的流行性感冒病毒也造成全球性的感染，並導致兩千萬到五千萬人的死亡。在台灣，近年來由腸病毒七十一型、登革熱、SARS等病毒感染所造成的疫情，都曾危及國人的健康。

因此，如何對抗病毒感染在全球都成為刻不容緩的議題，而疫苗的發展成為拯救人類免受病毒感染的救星。疫苗的接種也能有效預防小兒麻痺、B型肝炎等傳染病的發生，但是仍有許多傳染病例如愛滋病、登革熱等，仍無法利用疫苗來抑制它們的蔓延。

過去的研究主要著重在人類的後天免疫系統如何對抗病毒，但近年來由於科學家對先天免疫系統的了解，開始探討病毒如何感染細胞，而人類的先天免疫系統在感染初期又是如何參與對抗病毒的感染。這些研究有助於未來抗病毒藥物以及更有效的疫苗設計。

如何對抗病毒感染在全球都成為刻不容緩的議題，
而疫苗的發展成為拯救人類免受病毒感染的救星。



流感病毒生活史—病毒顆粒表面與特定受體結合進入細胞，病毒的RNA從核內體釋出至細胞質，再進入細胞核，進行病毒的RNA複製和轉錄。轉錄後的病毒RNA會在細胞質中轉譯出病毒蛋白，然後病毒的RNA與蛋白在細胞質中進行組裝，組裝好的病毒顆粒會以出芽方式離開細胞。

病毒的生活史

病毒必須寄生在宿主細胞中，並利用宿主細胞內的成分幫助它複製本身的核酸才得以大量增殖。病毒一般可以經由外皮的傷口或消化、呼吸系統的內皮細胞入侵人體。不同的病毒主要感染的細胞有所不同，譬如流行性感冒（流感）病毒主要感染呼吸道的細胞，腸病毒則感染腸道的細胞。這些主要被感染的細胞表面有病毒的特異性受體，可以讓病毒進入特定的細胞內開始複製核酸物質，接著組裝完整的病毒顆粒，進而離開細胞繼續感染下一個細胞，甚至經由人類分泌物或排泄物感染其他人。

近世紀最著名的傳染性疾病，便是1918年由流感病毒所造成的大規模流感。這病毒感染呼吸道黏膜上皮細胞，它在宿主細胞內的生活史分為以下幾個步驟：

一、病毒顆粒表面的血凝集素與宿主的唾液酸受體結合，進而啟動宿主細胞進行胞噬作用，使病毒與宿主細胞內的核內體融合；二、病毒的RNA從核內體釋出至細胞質，再進入細胞核，大量進行病毒的RNA複製和轉錄；三、轉錄後的病毒RNA會在細胞質轉譯出病毒蛋白；四、病毒的RNA與蛋白在細胞質進行組裝；五、組裝好的病毒顆粒會以出芽方式離開細胞。病毒入侵及繁殖都會引起宿主的免疫反應，而出現流行性感冒的症狀。

人體免疫學的探索

18至19世紀：疫苗發展 18世紀，英國醫生金納發現擠牛奶的婦人因感染牛痘病毒而免於天花病毒的感染，於是利用接種牛痘的方式來預防天花。之後，巴斯德發現把培養多日的菌液注射於雞隻後，

先天免疫系統扮演第一道防線，不但對於清除病原菌很重要，對於發展抗原專一性的後天免疫也很重要。

這些雞隻若再注射新鮮的菌液則不會生病。巴斯德因而證明滅毒的病原菌可以做為疫苗，並以類似的方法製造出狂犬病和炭疽桿菌的疫苗。這兩位科學家發展的疫苗不但拯救人類，也開啟了免疫學的研究，但是疫苗可以保護人類的機制在當時並不清楚。

20世紀：後天免疫的發現 20世紀初，德國醫生貝林與北里柴三郎合作時發現感染白喉的動物血清，可以有效治療其他被白喉感染的動物，而這項研究為人類克服了白喉病。後來的科學家進一步發現，血清裡具有抗體可以對抗病原菌產生的毒素。這利用抗體來防禦病原體的機制，也稱為體液免疫。

隨著細胞培養技術的進步，科學家在雞隻實驗中發現兩種淋巴細胞，分別是B細胞和T細胞，前者負責體液免疫，後者則負責細胞免疫。後來證實這兩種細胞在後天免疫反應中肩負辨識及毒殺外來病原菌的任務。T細胞辨識外來病原菌，主要借助於細胞表面的主要組織相容複合物分子。

Major Histocompatibility Complex (MHC) 分子最先是在器官移植所產生的排斥現象中發現的，它是一種具有基因多型性的分子，而每個個體都有其特定的MHC分子。西元1970年，科學家發現MHC分子呈獻抗原時，只能被具同樣基因型的T細胞辨識，這種現象稱為MHC限制性，攸關後天免疫反應的機制。

後天免疫的機制是由抗原呈獻細胞透過其表面的MHC分子呈獻抗原給T細胞，當T輔助細胞辨識後就產生細胞激素，促使T毒殺細胞活化並辨識而毒殺被感染的

細胞，或使B細胞活化成漿細胞以產生抗體與抗原結合。在這些過程中，T細胞和B細胞分別利用T細胞受器和免疫球蛋白辨識外來分子，並共同消滅外來的致病菌。除此之外，後天免疫另一重要的特性就是具有免疫記憶，當未來再遇到相同抗原時，可以迅速產生免疫反應對抗外來的病原菌。

雖然後天免疫系統可以產生高專一性和記憶性的免疫反應對抗病原菌，但是第一次遇到外來病原菌所引起的後天免疫反應的時間約4到7天，那麼，在第4天之前，宿主如何對抗病原菌的感染呢？當時科學家們認為生物體內的吞噬細胞或補體可以對抗早期病原菌感染，但仍不了解其中的詳細機制。

21世紀：先天免疫的重新認知 西元1883年，俄國科學家梅契尼科夫發現吞噬細胞能吞噬早期入侵的微生物，但是這細胞辨識外來微生物的機制仍不清楚。

1989年，耶魯大學免疫生物學教授詹衛（Charles A. Janeway）提出一個假說—模式辨認理論。他認為外來病原體都具有高度保留的蛋白質，其特徵能被宿主體內的受體所辨識，甚至進一步活化宿主的後天免疫反應，加強病原菌的清除。他把可以辨識病原體特定基因產物的受體稱為模式辨認受體，而被這些受體所辨識的特定基因產物，則稱為病原體相關的分子模式。詹衛為先天免疫反應的發生提出這樣一個概略性的假說，但這個假說在當時並沒有受到科學家的重視。

1996年，霍夫曼（Jules Hoffmann）在只有先天免疫系統的果蠅中，發現Toll

在病毒和先天免疫的互動關係中，雖然有第一型干擾素做為抗病毒的武器，但病毒為了增殖，已有多套逃脫機制對抗干擾素所點燃的戰火。

基因在對抗真菌感染中的重要性。隔年，詹衛和梅澤妥夫（Ruslan Medzhitov）在人類細胞中發現與 Toll 具高度同源性的蛋白質，稱它為類鐸受體（toll-like receptor, TLR）。隨後比尤特勒（Bruce A. Beutler）以 TLR4 突變的小鼠進行實驗，發現 TLR4 能辨識細菌的脂多醣體。這些研究證實詹衛先前提出的假說，顯示先天免疫系統中存在著能辨識病原體相關的致病性分子模式的模式辨認受體。

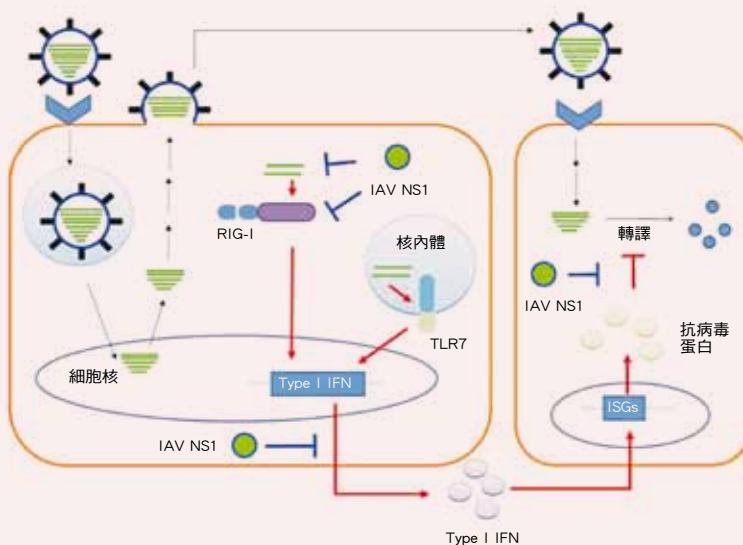
至今陸續發現許多病原辨識受體，這些受體以不同模式表現於細胞膜、細胞質和核內體，用以辨識病原體的成分，包含細菌細胞壁成分以及病毒與細菌的核酸成分，來促進先天免疫反應的活化。因此，先天免疫系統不僅扮演第一道防線，對於清除病原菌很重要，對於發展抗原專一性的後天免疫也很重要。

先天免疫如何對抗病毒

先天免疫是對抗病毒的最前線防護，反應的時間在幾分鐘到幾小時之內，包含物理性、化學性及細胞性屏障，其中最重要的是細胞性屏障。

參與先天免疫的有巨噬細胞、樹突細胞等免疫細胞，和內皮細胞或上皮細胞等非免疫細胞，當受到病毒感染時，這些細胞可以利用模式辨認受體偵測入侵的病毒，例如類鐸受體 7 主要辨識病毒的單股 RNA，RIG-I 則辨識病毒 5' 端帶有三個磷酸根的單股 RNA 或短片段的雙股 RNA。當模式辨認受體辨識病毒成分後，對抗病毒最重要的第一型干擾素會被表現，同時會表現發炎相關的細胞激素，產生發炎反應，以吸引更多的免疫細胞來清除病原菌。

第一型干擾素的表現會促使鄰近的細胞活化對抗病毒的基因，如具有分解病毒



先天免疫的訊號傳導（紅線）—當病毒進行 RNA 複製時（黑線），細胞的 RIG-I 與類鐸受體 7（TLR7）可以偵測病毒 RNA，經由訊號傳導的方式活化第一型干擾素（Type I IFN）。第一型干擾素可以使鄰近的細胞產生對抗病毒的蛋白，抑制病毒複製。病毒的拮抗機制（藍線）—流感病毒為了躲避干擾素的攻擊，流感可以利用 NS1 蛋白防止細胞的 RIG-I 偵測到病毒 RNA，阻礙訊號傳導及第一型干擾素的生成。NS1 也可以進一步影響抗病毒的蛋白，避免抑制病毒的複製。

的 RNA 或抑制蛋白質合成的基因，最後阻斷病毒的複製。此外，藉由偵測到病毒而活化的成熟樹突細胞，可把抗原呈獻給 T 淋巴細胞，以啟動專一性的後天免疫反應，反應時間約數天至一個禮拜。當未來再遇到相同致病原時，可以透過免疫細胞的記憶性，快速產生免疫反應對抗致病菌。

以先天免疫反應對抗流感病毒為例，當流感病毒感染呼吸道黏膜上皮細胞或免疫細胞，在這些細胞內進行核酸複製時，上皮細胞的細胞質的 RIG-I 可以辨識流感病毒帶有 5' 端三個磷酸根的 RNA，而由類漿細胞衍生的樹突細胞則透過 TLR7 辨識病毒單股 RNA。

病毒一旦被模式辨認受體所辨識，則會經由訊號傳導的方式活化基因，促使這些細胞產生第一型干擾素，以及發炎相關的細胞激素來對抗流感病毒，同時促使樹突細胞成熟，並把病毒的抗原呈獻給 T 及 B 細胞。接受到抗原的 T 及 B 細胞就被活化，活化的 B 細胞會產生抗體，T 毒殺細胞則能毒殺被感染的細胞，引導後天免疫系統對流感病毒進行有效的清除反應。

病毒大逃脫

在病毒和先天免疫的互動中，雖然有第一型干擾素做為抗病毒的武器，但病毒為了增殖，發展出多套逃脫機制以對抗干擾素所點燃的戰火。這些多套防護機制的共同點，就是阻礙第一型干擾素抗病毒的反應。

其機制分為幾項：一、干擾宿主細胞內整體基因的表現或蛋白質的合成；二、降低被模式辨認受體辨識的機會；三、阻礙模式辨認受體調控第一型干擾素表現的訊號傳導；四、抑制第一型干擾素的訊號

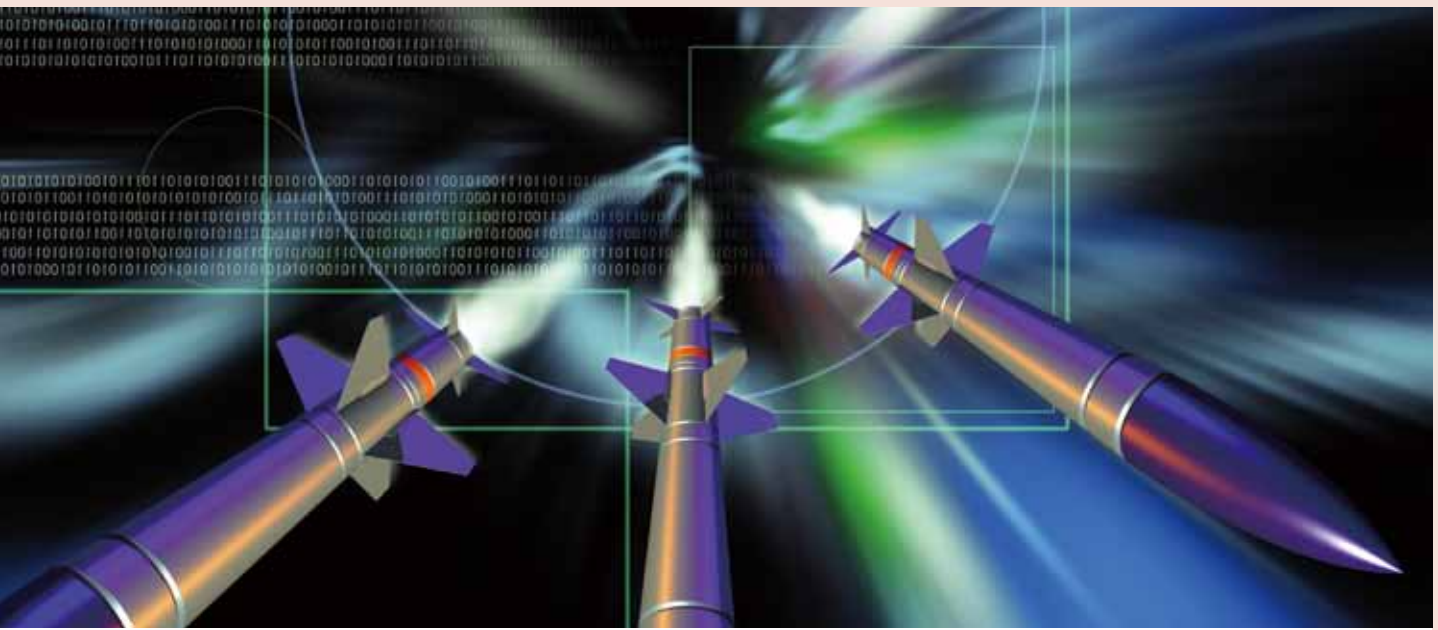
傳遞，或影響其所調控的基因產物的抗病毒作用。病毒種類繁多，不同病毒會利用不同的機制抑制第一型干擾素的表現。

以流感病毒為例，主要是利用它的非結構蛋白 1 (NS1) 拮抗先天免疫反應。流感病毒的 NS1 所主導的病毒逃脫先天免疫攻擊的機制如下：一、與病毒的 RNA 結合，降低 RIG-I 辨識病毒的機會；二、與調控 RIG-I 活化的分子結合，抑制先天免疫訊號的傳導；三、阻礙宿主訊息 RNA (mRNA) 的多腺苷酸化作用，導致宿主的訊息 RNA 被降解，得以降低抗病毒第一型干擾素的表現；四、結合病毒複製時的雙股 RNA 產物，以干擾抗病毒蛋白辨認的機會，進而減少病毒核酸物質被降解。

由此可知當受到病毒感染時，部分的病毒會被先天免疫系統偵測到，其複製因此受到抑制，然而也有部分病毒可以依上述的機制躲過先天免疫的活化。對宿主而言，可以利用第二道更專一性的後天免疫防線，對抗躲過先天免疫防禦的病毒。宿主免疫系統和入侵病毒感染的關係就是如此，互有攻防。

未來展望

研發抗病毒藥物或疫苗能抑制傳染病的擴散，讓人類免於病毒的威脅。儘管如此，有些疫苗使用純化的抗原，在人體內仍無法產生很好的免疫反應。因此，在疫苗發展過程中，科學家們發現佐劑的使用可以加強疫苗的免疫反應，以及促進免疫記憶性的產生，而鋁鹽是最早使用的疫苗佐劑。但一開始人們並不了解鋁鹽如何增強免疫反應，之後有研究指出鋁鹽可以協助延長抗原的持續性，近來更發現鋁鹽也能經由 TLR 家族或 NLRP3 等模式，辨識



病毒與先天免疫的互動關係，就如同一場長期的攻防戰。（圖片來源：種子發）

受體活化先天免疫的反應，增強樹突細胞呈獻抗原的能力。

此外，如今已核准上市的佐劑 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL)，是一種沙門氏菌的脂多醣體衍生物，目前發現它主要能促進類 TLR4 下游訊號傳導的活化，並增強抗體的產生，已運用於對抗 B 型肝炎或人類乳頭狀瘤病毒的疫苗。目前已知這些佐劑的使用能經由先天免疫訊號傳導，使得樹突細胞成熟或增強其吞噬能力，進一步產生更多的細胞激素增強後天免疫反應的活化。善加利用先天免疫的知識所設計的疫苗，在未來一定可以增進人類福祉。

利用先天免疫對抗病毒的藥物研發，目前有施打干擾素的療法，已運用在 B 型肝炎或 C 型肝炎的治療上，能有效降低病患的病毒量。臨床上干擾素治療雖有效，但副作用極大。此外，病毒也能影響干擾素的訊號傳導而躲過免疫反應，使得治療的效果有限。若能減少副作用，並避免病毒逃脫干擾素引起的免疫反應，會有助於提升

干擾素在臨床上治療傳染病患者的療效。

病毒與先天免疫的互動關係，就如同一場長期的攻防戰。病毒為了繁殖而寄生，並利用宿主細胞的成分幫助複製；宿主則為了抵禦外來的微生物，而發展先天免疫的偵測系統。但病毒逃脫宿主免疫系統的機制，以及先天免疫對病毒的偵測機制，仍需要進一步釐清。在未來幾年，科學家應能找到更多參與活化干擾素的分子，而更了解活化的詳細機制，或了解病毒是否有其他躲過免疫反應的策略，以及了解如何利用先天免疫促進後天免疫的活化。這些都有助於未來疫苗以及抗病毒藥物的發展。

凌斌

成功大學微生物暨免疫學研究所

陳冠儒、何慈娟

成功大學基礎醫學研究所
