



趙玫 (Mei Chao)

教授 Professor

電話：03-2118800 ext 5134

傳真：03-2118956

信箱：pa0728@mail.cgu.edu.tw

個人網頁：<https://gibms.cgu.edu.tw/p/404-1079-7683.php?Lang=zh-tw>

學經歷

Education:

PhD Molecular Biology, Biomedical Graduate Group, University of Pennsylvania, USA, 1991.

BS Department of Agricultural Chemistry, National Taiwan University, Taiwan. 1985.

Research Experience:

Professor

Department of Microbiology and Immunology / Graduate Institute of Biomedical Sciences, College of Medicine, Chang Gung University (2020-)

Associate Professor

Department of Microbiology and Immunology / Graduate Institute of Biomedical Sciences, College of Medicine, Chang Gung University (1998-2020)

Associate Professor

Graduate Institute of Clinical Medicine Sciences, College of Medicine, Chang Gung University (1996-1998)

Associate Research Fellow

Liver Research Center, Department of Hepato-Gastroenterology, Chang Gung Memorial Hospital (1994-1996)

Postdoctoral Fellow

Department of Microbiology, University of Southern California / Howard Hughes Medical Institute (1992-1993)

研究方向

本實驗室目前從事D型肝炎病毒 (hepatitis delta virus ; HDV) 之分子生物學研究。HDV為B型肝炎病毒的衛星病毒，於覆加感染時，易引起嚴重慢性肝病。人類RNA病毒中，只有HDV基因體為環狀、不分支的桿狀結構；其產生之唯一病毒蛋白D型抗原，並無酵素活性，因此複製須利用寄主細胞核中RNA聚合酶來執行。實驗室目前由先前著重的，以HDV為模型探討RNA重組 (RNA

recombination)，及RNA編輯對病毒演化之重要性，轉換成探討不同基因型之HDV之生物功能之差異，及HDV如何重新引導寄主RNA聚合酶，使其可認識病毒RNA，以其為模板來執行複製RNA的目的。

由全球分離出的HDV序列進行分析，共可分八種基因型，台灣病例中即可找到三種基因型 - 第一、第二、及第四基因型，並以第二基因型占數最多；第一基因型分布於世界各角落，而第二、及第四基因型只在亞洲出現。本實驗室為第一個擁有第四基因型的HDV細胞培養複製系統的實驗室，也有先前建立的第一基因型的複製系統，近日更與長庚醫院合作，由四個慢性HDV病人身上分離出六個第二基因型的複製表達載體，使得我們可以以本土特有檢體，研究病毒不同基因型間、與相同基因型但不同病毒株間，是否會因RNA序列或結構之不同，而有功能上的差異。

在擁有這些實驗系統的優勢下，也讓我們有機會發現HDV也具有RNA重組(recombination)的現象，這也是由寄主酵素執行複製的動物病毒有能力進行RNA重組之首例，其背後的分子機制不僅為病毒學，也是基礎分子生物學의有趣課題，目前以此主題已以通訊作者發表有關HDV RNA重組之期刊、專書計九篇，其中一篇為受邀寫的 review article；2019年以HDV RNA重組為主題，在HDV發現四十年後，在HDV發現者Dr. M. Rizzetto等出版的專書中書寫一章節。

HDV基因體變異，與其他RNA病毒相比，其特異處是皆涉及寄主酵素。除了熟知的mis-incorporation及RNA重組，是由寄主RNA聚合酶來執行外，寄主酵素ADAR1也參與病毒反基因股amber/W點上之 RNA 編輯 (RNA editing)。如其名所示，此點變異可讓D型抗原的amber termination codon (UAG)，轉換成tryptophan (W) codon (UGG)，使蛋白合成可繼續，直到遇到下一個termination codon，而延長了19個胺基酸。這是HDV只有一個open reading frame，卻有大、小兩種D型抗原的原因。小型D型抗原負責支持病毒複製，而RNA編輯後產生的大型D型抗原，則負責病毒包裝，故RNA 編輯的調控在HDV生活史上扮演不可或缺的角色。實驗室近期也首次發現

RNA 編輯點之上游區域的RNA結構，扮演著調控HDV RNA 編輯的角色。除此之外，本篇由基因資料庫，搜尋並預測自然界的病毒株的不分枝桿狀結構，設計突變株並分析結果，推論HDV演化出的RNA不分枝桿狀結構 - 尤其是上面連續鹼基配對的長度 - 是為了達到一個最適合，而非最高的RNA編輯效率，使病毒複製、包裝、與傳播可達一最佳平衡點。這個結果已發表，且是實驗室在研究主題的一個重要轉折點，接下來運用新構築的台灣本土第二及第四基因型病毒株為工具，對其調控已有新的發現，正整理發表中。

除了HDV RNA編輯外調控特性之探討，還心繫HDV長久未解之議題，即HDV如何重新引導寄主RNA聚合酶，使其可認識病毒RNA為模板來執行複製RNA的目的？本計畫前驅實驗由台灣已知臨床及病毒特性的病人血清中，構築六個第二基因型HDV的複製載體，並發現同基因型內，不同病毒株間的D型抗原的氨基酸序列差異，與RNA啟動子結構的不同，皆對病毒RNA複製力的調控有顯著影響。基於多株第二基因型病毒複製載體的構築，及定量質譜分析技術的進展，因此提出可用結構不同、功能也有差異的多種病毒RNA啟動子為釣餌，以敏感且可定量的質譜技術iTRAQ，鑑定出與強弱不同、或方向性不同的RNA因子，有差異性結合的細胞核蛋白，再由其中篩選與細胞轉錄機器、及主導核內次結構分布有關的寄主蛋白，來探討細胞機器在HDV複製的分子調控上所扮演的角色。綜言之，運用台灣分離出的多株第二基因型D型肝炎病毒複製載體，系統性研究病毒遺傳特性與複製功能的關聯，是目前實驗室主要研究方向，希望與有興趣者一起努力，將有助於對D型肝炎病毒分子病毒學及病理之瞭解。

著作(2015-present)

(*corresponding author)

期刊論文

1. **Chao, M.***, H. N. Wang, Y. J. Lu, Y. S. Chang, and J. S. Yu. 2015. The V-val subtype Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 promotes cell survival after serum withdrawal. *Oncol. Rep.* 33(2):958-966.
2. Fang, Y. K., K. Y. Huang, P. J. Huang, R. Lin, **M. Chao***, and P. Tang*. 2015. Gene-expression analysis of cold-stress response in the sexually transmitted protist *Trichomonas vaginalis*. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 48(6):662-675.

3. Hsu, C. W., M. Chao*, Y. C. Chen, M. L. Chang, S. F. Huang, and C. T. Yeh*. 2015. Detection of hepatitis D virus RNA carrying large fragment deletions in patients with severe hepatitis B/D receiving oral antiviral therapy. *J. Med. Virol.* 87(4):634-641.
4. Lin, C. C., Z. W. Yang, S. B. Iang, and **M. Chao***. 2015. Reduced genetic distance and high replication levels increase the RNA recombination rate of hepatitis delta virus. *Virus Res.* 195:79-85.
5. **Chao, M.***, C. C. Lin, F. M. Lin, H. P. Li, and S. B. Iang. 2015. Whole-genome analysis of genetic recombination of hepatitis delta virus: molecular domain in delta antigen determining trans-activating efficiency. *J. Gen. Virol.* 96(12):3460-3469.
6. **Chao, M.***, T. C. Wang, C. C. Lin, R. Yung-Liang Wang, W. B. Lin, S. E. Lee, Y. Y. Cheng, C. T. Yeh, and S. B. Iang. 2017. Analyses of a whole-genome inter-clade recombination map of hepatitis delta virus suggest a host polymerase-driven and viral RNA structure-promoted template-switching mechanism for viral RNA recombination. *Oncotarget* 8(37):60841-60859.
7. Lin, C. C., C. C. Lee, S. H. Lin, P. J. Huang, H. P. Li, Y. S. Chang, P. Tang, and **M. Chao***. 2017. RNA recombination in hepatitis delta virus: Identification of a novel naturally occurring recombinant. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 50(6):771-780.
8. Chiang, K. C., S. W. Yang, K. P. Chang, T. H. Feng, K. S. Chang, K. H. Tsui, Y. S. Shin, C. C. Chen, **M. Chao***, and H. H. Juang*. 2018. Caffeic acid phenethyl ester induces N-myc downstream regulated gene 1 to inhibit cell proliferation and invasion of human nasopharyngeal cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* 19(5): 1397.
9. Chung, A. K., C. N. Ou Yang, H. Liu, **M. Chao**, J. D. Luo, C. Y. Lee, Y. J. Lu, I. C. Chung, L. C. Chen, S. M. Wu, N. M. Tsang, K. P. Chang, C. L. Hsu, H. P. Li, and Y. S. Chang. 2019. Targeted sequencing of cancer-related genes in nasopharyngeal carcinoma identifies mutations in the TGF-beta pathway. *Cancer Med.* 8(11):5116-5127.
10. Huang, P. H., C. C. Hu, C. H. Chien, L. W. Chen, R. N. Chien, Y. S. Lin, **M. Chao**, C. L. Lin, and C. T. Yeh. 2019. The defective allele of aldehyde dehydrogenase 2 gene is associated with favorable postoperative prognosis in hepatocellular carcinoma. *J. Cancer* 10(23):5735-5743.
11. Hsu, C. W., H. H. Juang, C. Y. Kuo, H. P. Li, S. B. Iang, S. H. Lin, C. T. Yeh, and **M. Chao***. 2019. Structural pattern differences in unbranched rod-like RNA of hepatitis delta virus affect RNA editing. *Viruses* 11(10):934.
12. Lee, K. C., C. L. Lin, C. W. Hsu, M. L. Chang, Y. C. Chen, W. R. Lin, M. W. Lai, K. H. Lin, **M. Chao**, R. N. Chien, and C. T. Yeh. 2020. Decreasing seroprevalence of anti-hepatitis D virus antibodies in the antiviral era with inverse association with hepatitis B virus DNA, Taiwan, 2006 to 2019. *J. Med. Virol.* 92(1):124-127.
13. Chiang, K. C., K. S. Chang, S. Y. Hsu, H. C. Sung, T. H. Feng, **M. Chao***, and H. H. Juang*. 2020. Human heme oxygenase-1 induced by interleukin-6 via JAK/STAT3 pathways is a tumor suppressor gene in hepatoma cells. *Antioxidants.* 9 (3):251.

專書章節

1. **Chao, M.**, Y. Y. Lin, and P. J. Chen. 2019. Chapter 7. Recombination Between Hepatitis D Viruses. In *Hepatitis D Virology, Management and Methodology*. Edited by Rizzetto, M. and A. Smedile. (ISBN 978-88-490-0646-9)