

# ウイルス性呼吸器感染症における腸内細菌叢とその代謝産物の役割

Ana Paula Duarte de Souza

リオグランデ・ド・スル・カトリック大学 ブラジル

## 略歴

2003年、ブラジル・サンタマリアのサンタマリア連邦大学を卒業、薬剤師の資格を取得。2006年、ブラジル・フロリアポリスのサンタカタリーナ連邦大学においてバイオテクノロジーの修士課程を修了。2009年、ブラジルのリオグランデ・ド・スル・カトリック大学 (PUCRS) において分子生物学の博士号を取得。2009年、オーストラリアのメルボルン大学において Willian Heath 教授のもとで研究員。2009-2012年、Renato Stein 教授のもとで小児呼吸器ウイルス感染症に関してポスドク研修。2013年から現在まで、PUCRS の助教。2020年、インペリアル・カレッジ・ロンドンの客員教授。

## 要約

我々は、高繊維食がマウスの RS ウイルス (Respiratory syncytial virus: RSV) 感染を防ぐことができ、その防御機構には腸内細菌叢の調節と短鎖脂肪酸 (SCFA) の生成が関与していることを報告した<sup>1)</sup>。SCFA である酢酸の感染防御効果は、肺での 1 型インターフェロン産生が関与した<sup>1)</sup>。さらに、RSV に感染した子供の腸内細菌叢と重症度との関連性を解析した<sup>2)</sup>。酢酸は、RSV 感染前の経口投与または感染後の経鼻投与により感染を防御する。酢酸ナトリウムも、経鼻投与によりマウスの RSV 再感染を防ぐ効果がある。我々は、RSV 感染小児および SARS-CoV-2 感染患者の鼻咽頭細胞に対する酢酸の効果を検討した<sup>2)</sup>。その結果、酢酸の RSV 感染に対する防御効果は RIG-I 依存的であったが、SARS-CoV-2 感染では異なることを明らかにした。インペリアル・カレッジ・ロンドンと共同で、ライノウイルス (Rhinovirus: RV) 感染に対する SCFA の効果をさらに評価した結果、酢酸が RV 感染時の抗ウイルス反応を高めることを見出した<sup>3)</sup>。細菌叢と免疫系の相互作用研究の流れに沿って、現在は気道投与により RSV 感染防御効果を発揮する免疫調節剤として細菌溶解物 (ポストバイオティック) の使用について検討している<sup>4)</sup>。自分の研究が、呼吸器感染症を予防・治療するための細菌叢に基づいた将来の手頃な免疫調節介入法に光をもたらすことができると信じている。

## 参考文献

1. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun.* 2019; 10: 3273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11152-6>.
2. Antunes KH, Stein RT, Franceschina C, et al. Short-chain fatty acid acetate triggers antiviral response mediated by RIG-I in cells from infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *EBioMedicine.* 2022; 77: 103891. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103891. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35220042; PMCID: PMC8871125.
3. Antunes KH, Singanayagam A, Williams L, et. al. Airway-delivered short-chain fatty acid acetate

boosts antiviral immunity during rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151: 447-457. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.026. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36216081.

4. Antunes KH, Cassão G, Santos LD, Borges SG, Poppe J, Gonçalves JB, Nunes EDS, Recacho GF, Sousa VB, Da Silva GS, Mansur D, Stein RT, Pasquali C, De Souza APD. Airway Administration of Bacterial Lysate OM-85 Protects Mice Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol.* 2022; 13: 867022. doi: 10.3389/fimmu.2022.867022. PMID: 35603159; PMCID: PMC9118194.

# Role of microbiota and its metabolites during viral respiratory infections

Ana Paula Duarte de Souza

Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul - PUCRS, Brazil

## Brief curriculum vitae

Graduated Pharmacist from Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil (2003). Master in Biotechnology from Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil (2006). PhD in Molecular Biology from Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Brazil (2009). Research fellow at Melbourne University, Australia, under supervision of Prof. Willian Heath (2009). Postdoctoral training on Respiratory virus infection in children under de supervision of Prof. Renato Stein (2009-2012). Assistant Professor at PUCRS (2013-present). Visitor Professor at Imperial College London, UK (2020).

## Abstract

We described that a high-fiber diet can protect against RSV infection in mice and the mechanism of protection is associated with microbiota modulation and the production of Short-Chain Fatty Acids (SCFA)<sup>1</sup>. The mechanism of the SCFA acetate protection against infection was dependent on the production of type-1 interferon in the lung<sup>1</sup>. We further analyzed the gut microbiota of children infected with RSV and associated with the severity status of the disease<sup>2</sup>. Acetate protects against RSV infection when administered orally before infection and intranasally after infection. Intranasal administration of Sodium Acetate can also have an effect protecting mice from RSV reinfection. We tested the effect of the SCFA acetate on nasopharyngeal cells from RSV-infected children and SARS-CoV-2-infected patients<sup>2</sup>. We found that acetate protects against RSV infection dependent on RIG-I but has a distinct effect during SARS-CoV-2 infection. We additional tested the effect of the SCFA during Rhinovirus infection in collaboration with the Imperial College London and we found that acetate can boost antiviral response during RV infection<sup>3</sup>. In agreement with the research line of the microbiota and immune system interaction, we are current investigating the use of a bacterial lysate (postbiotic) administered the airways, as an immunomodulator to protect against RSV infection<sup>4</sup>. I believe that my research focus can bring light to future affordable immunomodulatory interventions, based on microbiota, to prevent or treat the respiratory infection.

## References

1. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun.* 2019; 10: 3273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11152-6>.

2. Antunes KH, Stein RT, Franceschina C, et al. Short-chain fatty acid acetate triggers antiviral response mediated by RIG-I in cells from infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103891. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103891. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35220042; PMCID: PMC8871125.
3. Antunes KH, Singanayagam A, Williams L, et. al. Airway-delivered short-chain fatty acid acetate boosts antiviral immunity during rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151: 447-457. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.026. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36216081.
4. Antunes KH, Cassão G, Santos LD, Borges SG, Poppe J, Gonçalves JB, Nunes EDS, Recacho GF, Sousa VB, Da Silva GS, Mansur D, Stein RT, Pasquali C, De Souza APD. Airway Administration of Bacterial Lysate OM-85 Protects Mice Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol*. 2022; 13: 867022. doi: 10.3389/fimmu.2022.867022. PMID: 35603159; PMCID: PMC9118194.