

Airway-delivered short-chain fatty acid acetate boosts antiviral immunity during rhinovirus infection

気道に投与された短鎖脂肪酸酢酸はライノウイルス感染時における抗ウイルス免疫を高める

Krist Helen Antunes, Ph.D,

Journal of Allergy and Clinical Immunology

DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.026

近年腸内細菌が免疫恒常性において中心的な役割を果たし、喘息、大腸炎、細菌およびウイルス感染を含む炎症および感染に対して重要な役割をしていることが明らかになってきています。短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸、プロピオン酸）が腸内細菌と宿主細胞と関連しています。**短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸、プロピオン酸等）は腸内細菌によって、食事により摂取した繊維から産生**されています。最近では、下気道内の微生物叢の存在が明らかになっています。これら**短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸、プロピオン酸等）**は腸内で**T制御性細胞を増加**させることが知られています。この作用によって**アレルギーを制御**されます。このような**善玉細菌**と言われるのが**ビフィズス菌（ヨーグルト、ビオフェルミン）、乳酸菌（ビオフェルミン）、酪酸菌（ミヤリサン）**です。

喘息・慢性閉塞性気管支炎（COPD）患者は風邪に罹患すると悪化し、喘息発作・慢性閉塞性気管支炎の憎悪となります。その理由は**風邪のウイルスであるライノウイルスに感染すると、正常の人ではウイルスの増殖**

を抑制するインターフェロンガンマ (INF- γ) が産生されます。ところが**喘息・COPD 患者ではこの INF- γ の産生が十分ではなく、そのためにウイルスが増殖して、気管の浮腫・粘液の増加**を起こします。現在このライノウイルスに対する治療法はありません。また予防注射もありません。

著者らは既に高繊維食または短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸、プロピオン酸）の投与がマウスにおいて RS ウイルスの感染を予防し、IFN- β を誘導し、肺におけるインターフェロン刺激遺伝子を増加することを既に報告しています。今回の論文はマウスに酢酸を投与し抗ウイルス作用のある INF を増加させ、ライノウイルス増殖による免疫病態を緩和出来るかを研究した報告です。

方法：抗ウイルスの基底発現に対する SCFA（短鎖脂肪酸）である酢酸、酪酸、プロピオン酸の鼻腔内投与の影響、および RV（ライノウイルス）感染のマウスモデルと RV（ライノウイルス）感染肺上皮細胞株における酢酸の影響を研究した。さらに、分化したヒト気管支上皮細胞の RV 感染に対する酢酸、酪酸、およびプロピオン酸の影響を評価した。

結果：鼻腔内酢酸投与は、IFN- β を誘発した。酪酸は、RIG-I（訳注：ヒトの自然免疫系で働くタンパク質の分子。ウイルスが細胞内に進入した時にウイルス由来の RNA を認識し、抗ウイルス作用を示す I 型インターフェロン産生の誘導を引き起こす）**発現を誘導した。マウスの鼻腔内酢酸処理（投与）は、RV（ライノウイルス）感染中にインターフェロン刺激遺伝子（ISG）および IFN- λ 発現を増加させ、感染後 8 時間で肺のウイルスを減少させた。酢酸は、感染後 4 日目と 6 日に観察された肺ムチン（粘液）と IL-6 発現の減弱により、ウイルス誘発性炎症反応を改善した。この酢酸のインターフェロン増強効果は、ヒトの気管支および肺胞上皮細胞株でも確認された。**

SCFA（短鎖脂肪酸）が IFN を誘導する分子メカニズムを研究するために、抗ウイルス経路センシング遺伝子の発現をさらに測定した。酪酸、および程度は低い酢酸が、ナイーブマウスの肺上皮細胞で RIG-I 発現を誘導できることを観察した。

著者等のデータは、これらの **SCFA（短鎖脂肪酸）がウイルス感知反応を増加させ、ウイルス感染に対する自然免疫反応の増強を準備していることを示唆**している。

結論：SCFA（短鎖脂肪酸）は抗ウイルス免疫を増強し、RV（ライノウイルス）感染時のウイルス増殖と炎症誘発性反応を軽減した。

この論文からは将来下気道に善玉細菌、または短鎖脂肪酸（酢酸・酪酸・プロピオン酸）を投与する方法が考えられるが、実際には酢酸・酪酸・プロピオン酸は酸味・悪臭がするために投与は困難です。善玉菌を与える方法も考えられます。喘息や COPD で観察された微生物の dysbiosis が酢酸や他の SCFA（短鎖脂肪酸）の相対的な欠乏につながるかどうかを判断するには、動物モデルや細胞培養システムを使用したさらなる研究が必要であると著者等は述べています。なお短鎖脂肪酸とは、油脂を構成する成分のひとつで、数個から数十個の炭素が鎖のように繋がった構造をしています。そのうち炭素の数が 6 個以下のものが短鎖脂肪酸と呼ばれ、酢酸、プロピオン酸、酪酸などが含まれます。短鎖脂肪酸は、ヒトの大腸において、消化されにくい食物繊維やオリゴ糖を腸内細菌が発酵することにより生成されます。

