

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

Speaker: Meng-Chieh Hsu (徐夢婕)

Time: 15:10-16:00, May. 24, 2023

Commentator: Dr. Yuan-Pin Hung (洪元斌 醫師)

Place: Lecture room 601

Title : *Akkermansia muciniphila* protects mice against an emerging tick-borne viral pathogen

Authors : Jinyan Xie, Hao Li, Xiaoi Zhang, Tong Yang, Mengjia Yue, Yunfa Zhang, Shuxian Chen, Ning Cui, Chun Yuan, Jingyun Li, Shu Jeffrey Zhu, Wei Liu.

Journal : Nature microbiology. 2023 Jan;8(1):91-106.

Background Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) 是一種 Bunyaviridae family 的 *phlebovirus* 藉由 tick 叮咬後所產生的疾病症狀，其感染後所引起的全身系統性免疫反應綜合徵常造成病人發生細胞因子風暴，並導致廣泛的組織損傷，死亡率高達 12-50%。儘管 SFTSV 已經成為亞洲國家的流行病，然而目前並沒有良好的治療方法以及疫苗。微生物菌群在近幾年被廣泛研究，並被表明可能與宿主對全身病毒感染的易感性和疾病結果有關，然而腸道微生物菌群在宿主受 SFTSV 感染中的腳色仍然不明確。

Methods 從醫院取得受 SFTSV 感染患者的樣本，其中糞便樣本透過 16s rRNA 基因擴增，以利分析腸道微生物菌組差異、細菌定植情形；血清樣本則用於宿主發炎因子的表達量分析。使用 antibiotic treatment 以及 germ free 小鼠，給予小鼠受 SFTSV 感染的人類或小鼠糞便進行 FMT，並藉由預處理 bile acids 系列代謝物觀察 *A. muciniphila* 與宿主受病毒感染所引起的發炎反應的關係。使用 LC-MS/MS 質譜儀分析 *A. muciniphila* 上清液中的有效代謝產物，並測定人類及小鼠血清中 bile acid 以及 harmaline 濃度。最後使用 siRNA 以及基因剔除小鼠技術觀察 bile acid 抑制發炎反應的機制。

Results 從康復者糞便中發現 *Akkermansia* 比例明顯提升，並且在小鼠模型中顯著降低 SFTSV 感染後的 pro-inflammatory cytokine 以及組織損傷。透過非靶向代謝組學分析發現 bile acid 系列代謝物在康復患者中的表達量顯著上升，其中 TCDCA 及 GCDCA 在有 *A. muciniphila* 的定植下濃度顯著提高，BAAT 的表達也有顯著的上升，並能夠降低宿主發炎反應。接著透過 LC-MS/MS 分析發現 *A. muciniphila* 分泌的 Harmaline 能夠顯著增加宿主 BAAT 表達，消耗 CDCA 並增加 TCDCA 以及 GCDCA 的產生，並且此現象是藉由 G-protein-coupled bile acid receptor 5 (TGR5)-NF- κ B 的信號傳導路徑，從而抑制 SFTSV 感染所引起的全身性炎症，對宿主產生保護效果。

Conclusion *A. muciniphila* 能夠在 SFTSV 的感染中保護宿主引起全身性發炎症狀，並減輕小鼠組織受損情形，表明 *A. muciniphila* 在病毒感染時作為益生菌的開發潛力。

References

1. Commensal microbiota modulation of natural resistance to virus infection. *Cell*. 2020 Nov 25;183(5):1312-1324.
2. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(1):1127-1137.