

# 장내미생물 연구분야 신기술동향

New Technology Trends: Human Microbiome

박정민 | 연구전략실

Park Jungmin | Dept. of R&D Strategy

글로벌동향브리핑(GTB)<sup>1)</sup>에서는 100여명의 국내·외 과학기술 전문가가 농림·수산, 생명과학, 보건·의료 등 19개 주제로 해외 과학기술동향을 소개하고 있다. 이를 바탕으로 식품분야의 연구주제를 선정해 최신 해외과학기술 동향을 요약 재정리 하였다.

## 장내미생물 개요

인체의 장은 구강, 식도, 위장, 소장, 결장 또는 말초장(distal gut), 직장의 6부문으로 구별된다. 장은 우리가 섭취한 식품을 가공하고 소화시키며 다양한 미생물의 생육적소를 제공한다. 장관의 각 부위는 특수미생물 집단의 온상이며, 특히 소장과 말초장(대장)에는 100조개, 1,000여종의 미생물이 살고 있으며 무게는 1 kg이 넘는다.

장(gut) 미생물의 유익한 효능은 면역-세포 성장과 항상성, 식품소화, 지방대사, 상피세포 항상성,

장 신경조절, 혈관형성 증진 등이다. 다른 한편으로는 미생물이 인체의 항상성과 생리적 신호를 손상시켜 알레르기, 염증성 장질환, 비만, 암, 당뇨병 등을 포함하는 질병상태를 초래하기도 한다.

최근 건강과 질병 관련 장미생물의 중요성과 역할에 대해 세계적으로 관심이 집중되고 있으나 아직까지 정확한 메커니즘이 밝혀지지 않았다. 따라서 서구와 다른 음식문화를 가지고 있는 한국인 특이 장미생물의 분리와 그 특성연구가 중요할 것이다.

1) 관련사이트, <http://mirian.kisti.re.kr/>

## 사람을 분류하는 새로운 방법, 장형(Enterotype)

유럽분자생물학연구소(European Molecular Biology Laboratory)의 P. Bork박사는 다른 혈액형의 발견이 의학을 실행하는데 많은 영향을 끼쳤듯이 장형(enterotype)은 사람의 건강상태를 구별하는데 영향을 미칠 것이라 주장한다. 장내미생물은 음식의 소화를 돕고, 효소를 이용하여 비타민을 합성하는 등 인간의 건강과 밀접히 관련되어 있다. 미래의학은 개개인의 장형에 맞추어 약물을 투여하거나, 항생제 투여 대신 건강할 때의 장내 환경을 회복하는 등의 새로운 적용을 유도할 수 있다.

Bork 박사가 주도한 연구에 따르면 각기 다른 종이 이러한 효소의 특이한 균형을 이루게 한다는 것이다. 제 1 장형은 비오틴(biotin)으로 알려져 있는 비타민 B<sub>7</sub>을 만들기 위한 효소들을 생산하고, 제 2 장형은 티아민(thiamine)인 비타민 B<sub>1</sub>을 위한 효소를 더 많이 생성한다.

장형은 '인체에 존재하는 미생물의 다양성 분석(the Human Microbiome)'을 바탕으로 발견되었다. 한 사람이 약 10조개의 세포를 지니고 있는 반면 미생물은 약 100조 정도 되므로 그동안 분석이 용이하지 못했으나 최근 유전학의 급격한 발전으로 가능해졌다. 연구진은 인간마이크로바이옴에 어떠한 일관성이 존재하는지 의문을 품고 새로운 미생물을 동정하고 분류하는 작업을 수행한 결과, 장형을 세 가지로 나눌 수 있음을 발견했다. 제 1 장형은 박테리옴(Bacteriodes)라는 박테리아를 많이 지니고 있고, 제 2 장형은 박테리옴드는

낮은 반면 프레보텔라(*Prevotella*)가 많으며, 제 3 장형은 앞의 두 장내미생물은 적고 루미노코쿠스(*Ruminococcus*)가 많다.<sup>2)</sup>

## 먹는 음식이 위장관 세균의 종류 (Enterotype)를 결정

미국 펜실베이니아대학 연구진은 인간이 섭취하는 식품의 종류(고기, 지방, 탄수화물, 알코올)가 위장관에 서식하는 세균의 종류에 영향을 미친다는 연구결과를 발표했다. 아쉽게도 식단을 바꾼다고 장내 세균집단을 다른 집단으로 신속하게 교체할 수는 없다고 한다. 지원자를 선발하여 고정식을 공급한 결과 장내 세균의 구성이 변화하였으나 실험이 끝난 뒤 일정 기간이 지나자 지원자들의 장형은 전과 동일해졌다.

F.D. Bushman 박사는 98명의 건강한 지원자를 모집하여 장기적인 식습관과 최근의 음식섭취를 파악하고 이를 그들의 장형과 비교분석(대변 샘플을 채취하여 위장관세균총(gut flora) 분석)하였다. 분석결과, 인간의 식습관과 위장관에 서식하는 세균의 종류 사이에는 밀접한 상관관계가 있음이 밝혀졌다. 고기와 포화지방을 많이 섭취하는 사람들의 장에는 *Bacteroides*가, 알코올과 불포화지방을 많이 섭취하는 사람들의 장에는 *Ruminococcus*가 많이 서식하는 것으로 나타났다. 한편 탄수화물을 많이 섭취하는 사람들의 장에는 *Prevotella*가 많이 서식하고 있었다. 그러나 장형의 구분이 건강함을 나타내는지의 여부는 아직 밝혀지지 않았다.<sup>3)</sup>

2) KISTI 미리안 글로벌동향브리핑, 2011년 4월 26일자 "장내세균에 따라 인간을 세종류로 분류" 재인용

3) KISTI 미리안 글로벌동향브리핑, 2011년 9월 7일자 "우리가 먹는 음식이 위장관 세균의 종류(enterotypes)를 결정한다" 재인용

## 장내미생물은 인간의 든든한 동맹군일까?

과학자들은 인체 내의 우호적 세균(microbiome)이 외부에서 침투한 병원성 세균을 몰아냄으로써 감염을 예방해준다고 여겨 마이크로바이옴을 ‘충실한 동맹군(staunch allies)’이라고 생각했다. 그러나 Science에 게재된 2편의 연구결과가 사실이라면 위장관 세균은 숙주의 든든한 동맹군이 아니라 숙주 몰래 바이러스와 내통해서 감염시키는 이중스파이인 셈이다.

10여년전 미국의 잭슨연구소에서는 흥미로운 연구결과가 미완의 과제로 제시되었다. 실험용 마우스를 MMTV(mouse mammary tumor virus, 암유발 바이러스)에 노출시킨 결과, 예상과 달리 암에 걸리지 않았던 것이다. 이의 원인을 추적하던 T. Golovkina 박사(현 시카고대학)는 최근 MMTV는 마우스의 장내미생물로부터 유래하는 분자로 자신을 감싼 다음 이 분자를 이용해 마우스 면역계의 TLR4 수용체와 상호작용하여 마우스를 감염시킨다는 결과를 공개했다. 과거 문제의 마우스에는 TLR4가 없었기 때문에 암에 걸리지 않은 것으로 분석되었는데, 당시 MMTV와 TLR4는 상호작용하지 않는다는 것이 정설이었다.

한편 텍사스대학 사우스웨스턴메디컬센터의 J. Pfeiffer 박사는 폴리오바이러스를 포함한 두 종류 이상의 바이러스가 MMTV와 동일한 전략을 구사하여 숙주를 감염시킨다는 결과를 공개했다.

이 연구들은 미생물군집(microbiome)이 바이러스의 감염에 미치는 영향을 처음으로 밝혀낸 개가를 올린 것으로 마이크로바이옴의 중요성이 더욱

부각될 것으로 보인다. 또한 바이러스 감염경로를 이해하여 치료방법을 개발하는 데에도 시사점이 많을 뿐 아니라 위장관 세균을 매개로 바이러스의 증식에 영향을 미치는 방향으로 항생제의 개념도 달라질 것으로 기대된다.<sup>4)</sup>

## 질병진단에 도움이 되는 장내 미생물 염기서열 분석

미NIH는 2007년 인간 체내에 존재하는 미생물을 분석하는 인간 마이크로바이옴 프로젝트(Human Microbiome Project, HMP)를 US\$ 140M을 들여 시작하였다. 이어 2008년 EU집행위원회도 US\$ 29M을 들여 인간 위장관 메타게놈(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT) 프로젝트를 시작하였고, 지난 국제 인간마이크로바이옴 회의(12.3.19.~21./Paris 개최)에서 두 가지 프로젝트의 결과를 발표하였다.

스웨덴 찰머스 공대 J. Nielsen 박사(시스템 생물학)는 위장관 세균의 유전자를 이용하여 2형 당뇨병을 예측하는 방법을 제시했다. 이 방법은 기존의 위험지표인 허리-엉덩이 비율(waist-hip ratio)이나 체질량지수(BMI)보다 우수할 뿐만 아니라 어떠한 유전자 돌연변이보다도 비만을 정확하게 진단할 수 있다고 한다. 한편 미국 콜로라도 볼더대학의 R. Knight(미생물학) 박사는 사람마다 증세가 달라 오진율이 높았던 염증성 장질환을 마이크로바이옴을 이용하여 진단하는 방법을 발표했다.

메타게놈이 질병진단의 수단으로 사용될 잠재력이 높은 핵심이유로 MetaHIT의 코디네이터인 D.

4) KISTI 미리안 글로벌동향브리핑, 2011년 10월 21일자 "장내미생물은 인간의 든든한 동맹군일까? - 장내미생물과 바이러스의 검은 커넥션" 재인용

Ehrlich는 계놈에 비해 개인별 다양성이 크기 때문이라고 말했고, Knight 박사는 계놈보다 조작하기 쉽다는 장점을 언급한다.<sup>5)</sup>

● 자료출처 ●

1. <http://mirian.kisti.re.kr/>
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rimini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P, Enterotypes of the human gut microbiome, *Nature*, 473(7346), 174-180, 2011
3. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD, Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes, *Science*, 334(6052), 105-108, 2011
4. Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDearmid C, Chervonsky AV, Golovkina TV, Successful Transmission of a Retrovirus Depends on the Commensal Microbiota, *Science*, 334(6053), 245-249, 2011
5. Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, Pruijssers AJ, Frierson JM, Hooper LV, Dermody TS, Pfeiffer JK, Intestinal Microbiota Promote Enteric Virus Replication and Systemic Pathogenesis, *Science*, 334(6053), 249-252, 2011

**박정민** 경제학박사

소 속 : 한국식품연구원 연구전략실

전문분야 : 기술혁신, 기술가치평가

E-mail : parkjm@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9397

5) KISTI 미리안 글로벌동향브리핑, 2012년 3월 29일자 "인간 질병의 진단에 도움이 되는 장내미생물의 염기서열 분석" 재인용