

식품 및 의약품의 생리활성 발현에 소화관미생물의 역할과 산업적 활용

The Role of Gut Microbiota in the Pharmacological Effects of Foods
and Drugs and its Industrial Application

김 동 현
Dong-Hyun Kim

경희대학교 약학대학 나노의약생명과학과/약학과
Department of Pharmacy and Department of Life and Nanopharmaceutical Sciences,
College of Pharmacy, Kyung Hee University

소화관미생물이란?

사람이 살고 있는 지구에는 다양한 미생물들이 서식하고 있다. 건강한 사람의 머리에서 발끝까지도 예외 없이 다양한 미생물들이 서식하고 있다. 그러나, 일반적으로 태어나기 전에는 미생물에 감염되어 있지 않으나, 태어나면서 감염되기 시작하여 끊임없이 미생물들의 서식지로 활용되고 있다. 그러므로, 사람의 소화관, 피부 등의 정상미생물총은 출산과정에 따라 차이가 날 수밖에 없다. 자연분만인 경우에는 어머니의 질내미생물총의 세례를 받으면 태어나고, 제왕절개술에 의해 태어나는 경우는 어머니의 피부, 주위(간호사, 공기 등)의 미생물들의 감염에서부터 시작하여 서서히 오염에서부터 사람의 정상미생물총을 갖게 된다. 이렇게 사람의 머리, 피부, 소화관, 여성의 질 등에 정착(소화관 감염)하여 살아가는 미생물군집

을 정상미생물총이라고 한다(24). 이 중에서 소화관미생물총이 가장 많이 건강에 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(24, 26). 게다가 소화관 미생물은 사람의 섭취하는 식품, 의약품(한약 포함) 등의 운명(흡수, 대사, 분포, 배설)에 크게 영향을 미친다.

사람의 소화관미생물과 제어인자

사람의 소화관은 입에서부터 항문까지 보면 터져있는 하나의 기다란 관이며, 성인의 경우 약 8-9 m 정도이며, 입에서부터 시작하여 식도, 위 소장, 대장, 항문 순으로 이어져있다. 소화관에는 소화액을 분비하여 소화를 돕는 수액선, 간장, 췌장이 연결되어 있다. 수액선에서는 α -amylase, mucin 등을 입안으로 분비하고, 췌장에서는 lipase, α -amylase, protease, insulin, glucagon 등을 분비하고, 간장에서는 내외인성물질들의 포함한

Corresponding Author: Dong-Hyun Kim
College of Pharmacy, Kyung Hee University,
1, Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Republic of Korea
Tel: +82-2-961-0374
Fax: +82-2-957-5030
E-mail: dhkim@khu.ac.kr



화합물들과 담낭에서 분비하는 담즙과 함께 소화관으로 분비한다. 소화관의 점막에서는 점액성물질(mucin 등), 소화효소, serotonin 등이 분비된다. 사람의 건강상태와 식이섭취 형태 등에 따라 차이는 있지만, 입안에는 *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides* 등이 중심이 되어 1×10^7 CFU/g의 세균이 살고 있다. 위장은 식사 전후에 pH 차이가 크고, 세균수도 차이가 있다. 그럼에도 불구하고 pH3 이하인 공복시에도 유산균, *Streptococcus*, 효모 등 내산성균이 10^2 – 10^3 CFU/g이 서식하고 있다. 소장의 십이지장/공장에서는 소화효소, 담즙산의 분비, 내용물의 급속한 이동으로 세균이 증가하지 못하고, 위장과 비슷한 유산균, 효모, *Veillonella* 등을 우세균으로 약 1×10^4 CFU/g가 관찰된다. 그러나, 회장에는 내용물의 이동이 늦어지면서 소장의 상부와는 달리 *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella* 등 1×10^8 CFU/g 이상의 세균이 서식한다. 대장/맹장에는 내용물의 이동속도는 소장보다 더 늦어지며, 세균수는 급격하게 증가하여 1×10^{11} CFU/g 이상 서식하고 있다.

이 소화관 미생물들은 사람이 살고 있는 환경, 기후, 먹는 음식물, 정신상태(스트레스 등), 약물복용, 연령, 질병 유무에 따라 상당한 차이가 있다. 예를 들면, 육류를 많이 섭취하는 사람, 야채를 많이 먹는 사람, 대장염이 있는 사람, 비만한 사람, 당뇨병이 있는 사람 사이에 상당한 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이런 특징을 이용하여 질병의 예방, 치료에 활용하기 위해 많은 노력을 해오고 있다. 소화관 미생물총의 증식과 사멸에 영향을 줄 수 있는 물질들 예를 들면 항균제들은 소화관미생물 원인 질병을 예방하거나 치료에 활용할 수 있다. 그 외에도 소화관미생물에 영향을 주는 것으로 유익한 소화관미생물의 성장을 돕는 prebiotics, 소화관의 유해균들의 성장을 제어하는 probiotics, 소화관의 pH를 낮추는 화합물들은 소화관 건강뿐만 아니라 전신질환의 예방과 치료

에도 사용되고 있다. 그러나, 잘못 사용하면, 소화관미생물총을 변화시킴으로서 오히려 질병을 초래하거나 약물의 효과를 낮출 수 있다. 예를 들면 클리다마이신은 주사함에도 불구하고, 담즙배설되어 소화관미생물총의 대다수의 미생물을 사멸시키거나 *Clostridium difficile*을 과도하게 증식시켜 출혈성대장염의 원인이 되기도 한다.

소화관미생물과 의약품의 운명

사람에 식품을 섭취하거나 경구로 의약품을 복용하면, 어떤 형태로든 소화관미생물에 영향을 받는다. 사람이 인삼을 섭취하면 비극성이 높은 알카로이드 등은 위에서 흡수될 수 있으나 대부분의 다당체, 사포닌 등은 흡수되지 않는다. 그러므로 소화관에 서식하고 있던 미생물들이 이 성분들과 접하게 되고, 이 세균들은 이를 이용하거나, 영향을 받게 된다. 예를 들면, 인삼사포닌인 ginsenoside Rb1은 사람의 소화관에서 미생물과 만나 compound K 등으로 전환되고, 이 전환된 compound K가 체내(혈액)로 흡수되어 약효를 발휘한다. 이런 소화관미생물에 의해 생긴 전환체(대사체)들은 전환되기 전의 화합물들과 비교해서 대부분 약효나 독성이 높아진다.

그러면, 소화관에서 이루어지는 생물전환반응(대사반응)은 간장에서 일어나는 대사반응과는 차이가 있을까? 대체로 간장에서는 산화반응, 포합반응이 주로 진행되고 약효나 생리활성이 약화되나, 소화관에서는 환원반응과 탈포합반응이 주로 이루어지며, 약효나 독성이 높아지는 경향이 있다. 이런 소화관 미생물에 의한 생물전환반응은 사람의 나이, 지역에 따라 차이가 있지만, 개인차이는 더 크다.

소화관미생물에 인삼의 사포닌들(ginsenosides)의 대사 반응(3, 5-7, 9, 19, 20, 25)

인삼의 활성성분이며 가장 함량이 높은 사포닌은 protopanaxadiol ginsenoside Rb1, Rb2, Rc, Rd,

Rg3 등과 protopanaxatriol ginsenoside Re, Rg1 등이 알려져 있으며, 대표적인 약리작용으로는 항암활성, 항염증, 항당뇨작용 등이다. 이 사포닌 성분들을 in vitro 연구에서는 항암활성이 거의 없다. 그러나, 이 성분들은 소화관에서 소화관미생물 Bacteroides, Bifidobacterium, Fusobacterium, Prevotella들에 의해 생물전환되어 protopanaxadiol ginsenoside Rb1, Rb2, Rc 등은 ginsenoside F2를 경유하여 compound K로, ginsenoside Rg3는 ginsenoside Rh2로, Protopanaxatriol ginsenoside Re, Rg1 등은 ginsenoside Rh1, F1 또는 protopanaxatriol로 전환된다. 이렇게 전환된 compound K, ginsenoside Rh2, ginsenoside Rh1, protopanaxatriol은 강한 암세포독성, 암전이억제 및 항염증 활성을 갖는다.

소화관미생물에 Laxoferon과 대항의 Sennoside A의 대사반응(4, 10, 11, 23)

변비약으로 사용하는 laxoferon(sodium picosulfate)을 경구투여하면 위장이나 소장에서 흡수가 되지 않는다. 그래서 대장까지 쉽게 전달되고, 그 곳에 서식하는 소화관미생물 Eubacterium 등에 의해 대사되어 사하활성성분인 diphenol(4,4'-(Pyridin-2-ylmethanediyl)diphenol)이 생성된다. 이 화합물이 소화관 세포에 cAMP를 높혀 소화관으로 수분을 저류시켜 통변을 일으킨다.

대항 및 센나잎을 경구투여하면, 사하작용을 갖는 주성분인 sennoside A는 극성이 높아 쉽게 체내로 흡수되지 않아 소화관(소장하부 및 대장)에서 소화관미생물 *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* 등에 의해 Sennidin A 또는 8-glucosyl-rheinanthrone을 경유하여 rheinanthrone로 대사된다. 이 rheinanthrone은 소화관 세포에 cAMP를 높혀 소화관으로 수분을 저류시켜 통변을 일으킨다. 만약, 처음부터 rheinanthrone을 만들어 투약하면 쉽게 산화되어 활성이 없는 rhein이 되고 만다. 그러므로, sennoside A와 같은 배당체는 위와 소장에서 흡수되지 않게 하여 작용부위 대장까지 잘 전달되도

록 하면서도, 대장 서식하는 소화관미생물에 의해 전환되어 약효를 발휘하는 전구약물(prodrug)이다.

소화관미생물에 감초의 Glycyrrhizin의 대사반응(2, 16, 28)

감초는 한방에서는 모든 처방에 함유될 정도로 한약방의 감초인 썸이며, 그 외에도 감미료, 의약품(항염증제) 등으로 사용되고 있으며, 주성분인 글리치리진은 항알러지, 항염증, 항바이러스, 스테로이드상승작용 등을 갖고 있다. 이 감초 또는 글리치리진을 경구투여하면 극성이 높아 쉽게 흡수되지 않아 소화관미생물 *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* 등에 대사되어 18 β -glycyrrhetic acid로 대사되어 체내로 흡수된다. 그러나, 일부는 소화관미생물인 *Streptococcus*에 의해 대사되어 감미가 글리치리친보다도 5배 이상 높은 3 β -monoglucuronyl 18 β -glycyrrhetic acid를 경유하여 18 β -glycyrrhetic acid로 대사된다. 이 최종대사체가 항알러지, 항염증, 항바이러스 활성 등이 있어 의약품으로도 사용되고 있으나, 스테로이드상 작용을 갖고 있어 가성알로스테론증 부작용을 나타내기도 한다.

소화관미생물에 플라보노이드의 대사반응(1, 18, 14, 27, 29, 30)

자연식품에 가장 널리 분포하고 있는 화합물은 플라보노이드이다. 이 플라보노이드는 그 자체로도 극성이 높지만, 많은 플라보노이드에는 glucose, galactose, rhamnose 등의 당류가 결합하고 있어 더욱 극성이 높은 배당체 형태로 자연계에 존재하고 있다. 그러므로 사람이나 동물이 섭취하면 원형대로 체내흡수가 되지 않는다. 즉 생체이용율이 매우 낮다(대부분이 < 5%). 그러므로 소화관미생물과 접하고 생물전환된다. 배당체는 비당체로 전환되고, 비당체들의 C환이 개열되어 페놀성화합물들로 전환된다. 이 비당체는 배당체에 비



해 일반적으로 생리활성이 높아지고, 일부의 페놀성화합물들도 원화합물들에 비해 우수한 항염, 항산화, 항혈액응고, 항암효과 등을 나타낸다. 이러한 효능은 플라보노이드 함유식품을 성인병예방식품으로 사용하는 것과 무관하지 않다.

이외에도 많은 식품, 의약품들이 소화관에서 소화관미생물에 의해 대사되어 체내로 흡수되어 생리활성을 발휘하는 것으로 알려져있다. 그러나, 흥미로운 것은 이런 반응이 사람마다 현저하게 차이가 있다는 점이다. 게다가 소화관미생물에 영향을 줄 수 있는 약물 예를 들면 항생제 등을 복용하게 되면 그 생물전환활성은 급격하게 감소하게 되고 전구약물에 경우에는 약효를 기대할 수 없으나, 반대로 로바스타틴과 같은 약물의 경우에는 약물의 흡수를 높여 더 강한 약효를 나타낼 수 있다. 이러한 결과는 한방에게 체질에 따라 받는 약이 다르다는 것과 상관성이 있는 것으로 추정되고 있다.

인삼에는 앞에서 소개한 것과 같이 다양한 생리활성이 보고되고 있으나 이러한 약리효과는 인삼의 이차대사산물에 기인하며 이 이차대사산물 중 사포닌은 장내세균에 의해 대사되었을 때 비로서 약효를 나타내며 사람에 따라 장내세균의 인삼 사포닌 활성화능이 없는 경우도 상당수 있다(21). 이러한 경우에는 인삼이 받지 않는다 또는 인삼체질이 아니라는 등의 이제까지 해석해왔다고 생각된다. 이러한 사람들에게도 인삼을 이용할 수 있다면 많은 사람들의 건강을 증진시킬 수 있는 새로운 기능을 부여할 수 있고 인삼에 대한 신뢰도도 높이고 인삼시장도 넓혀나갈 수 있다고 생각된다. 인삼 외에도 사포닌을 함유하는 더덕, 도라지 등도 비슷하게 소화관 미생물에 의해 약효가 발현된다(12, 13, 15).

산업에 활용

사람들은 발효하면 먼저 떠올리는 것은 김치, 된장, 청국장, 고추장과 같은 건강에 좋은 음식의 대명사로 사용되고 있다. 이 발효식품들은 그 자

체의 소재에도 건강에 좋은 소재이지만, 여기에 발효미생물이 함께 함으로서 더욱 건강에 좋을 것이라고 생각하여 사용해오고 있다. 그러나, 앞에서 소개한 것과 같이 한약, 천연물, 의약품 등의 소화관미생물에 의한 생물전환과 약효의 상관성을 고려하여 새로운 개념에서 활용한 발효는 없었다. 그래서 저자는 연구결과들을 토대로 1990년대 초반에 한약(천연물의약품) 발효를 제안하고, 산업화를 시작했다(17, 18). 처음 발효를 도입하면서 2가지를 제안하였다. 첫째는 천연물 소재의 생리활성을 소화관미생물에 의존하지 않고 효능을 발휘하도록 함이고, 둘째는 늦게 약효가 발현되는 천연물소재의 기능성을 신속하게 발현시키기 위함이었다. 그래서 사람의 소화관에서 분리한 유익하면서 독성이 없는 유익균들(예 유산균)을 이용하여 세계에서 맨 처음 개발한 것이 발효녹용, 발효인삼, 발효홍삼이었다.

그러나, 최근에 많은 사람들이 마구잡이로 발효한약, 발효기능성식품 등을 만들고 있다. 이때 가장 먼저 생각했으면 좋은 것은 첫째는 한약을 발효할 때는 가장 중요한 것이 사용하는 미생물이다. 특히 이 미생물들의 안전성에 대해서 아무리 강조해도 부족함이 없다. 아무리 안전한 미생물도 사람의 소화관에 정착하는 순간 이는 감염증이 유발되는 것이기 때문이다. 둘째는 식품 및 의약품의 어떤 성분들이 어떻게 전환되는지 및 약효에는 어떤 영향을 미치는지를 밝혀야 한다. 그렇지 않은 경우에는 아무런 의미를 갖지않기 때문이다. 셋째는 발효물의 안전성에 대해 검증이 이루어져야 한다. 이런 과정을 거쳐 발효식품들이 개발된다면 다양한 분야에서 응용할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Akao T, Kawabata K, Yanagisawa E, Ishihara K, Mizuhara Y, Wakui Y, Sakashita Y, Kobashi K. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of scutellariae radix, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form. *J. Pharm. Pharmacol.* 52: 1563-1568 (2000)
2. Akao T, Hayashi T, Kobashi K, Kanaoka M, Kato H, Kobayashi

- M, Takeda S, Oyama T. Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18 beta-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 46: 135-137 (1994)
3. Akao T, Kida H, Kanaoka M, Hattori M, Kobashi K. Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from *Panax ginseng*. *J. Pharm. Pharmacol.* 50: 1155-1160 (1998)
 4. Akao T, Che QM, Kobashi K, Hattori M, Namba T. A purgative action of barbaloin is induced by *Eubacterium* sp. strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. *Biol. Pharm. Bull.* 19:136-138 (1996)
 5. Bae EA, Park SY, Kim DH. Constitutive beta-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. *Biol. Pharm. Bull.* 23: 1481-1485 (2000)
 6. Bae EA, Yoo YI, Lee IA, Han MJ, Kim DH. The anti-inflammatory effect of fermented red ginseng in experimental colitic mice. *Food Agric. Immunol.* 19: 313-323 (2008)
 7. Bae EA, Hyun YJ, Choo MK, Oh JK, Ryu JH, Kim DH. Protective effect of fermented red ginseng on a transient focal ischemic rats. *Arch. Pharm. Res.* 27: 1136-1140 (2004)
 8. Braune A, Blaut M. Deglycosylation of puerarin and other aromatic C-glucosides by a newly isolated human intestinal bacterium. *Environ. Microbiol.* 13:482-494 (2011)
 9. Hasegawa H, Sung JH, Benno Y. Role of human intestinal *Prevotella oris* in hydrolyzing ginseng saponins. *Planta Med.* 63: 436-440 (1997)
 10. Hattori M, Sakamoto T, Kobashi K, Namba T. Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora. *Planta Med.* 48: 38-42 (1983)
 11. Hattori M, Kim G, Motoike S, Kobashi K, Namba T. Metabolism of sennosides by intestinal flora. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 30: 1338-1346 (1982)
 12. Joh EH, Lee IA, Han SJ, Chae S, Kim DH. Lancemaside A ameliorates colitis by inhibiting NF-kappaB activation in TNBS-induced colitis mice. *Int. J. Colorectal. Dis.* 25: 545-551 (2010)
 13. Joh EH, Kim DH. A sensitive liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometric method for lancemaside A and its metabolites in plasma and a pharmacokinetic study in mice. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 878: 1875-1880 (2010)
 14. Jung HR, Kim SJ, Ham SH, Cho JH, Lee YB, Cho HY. Simultaneous determination of puerarin and its active metabolite in human plasma by UPLC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 971C: 64-71 (2014)
 15. Jung IH, Jang SE, Joh EH, Chung J, Han MJ, Kim DH. Lancemaside A isolated from *Codonopsis lanceolata* and its metabolite echinocystic acid ameliorate scopolamine-induced memory and learning deficits in mice. *Phytomedicine* 20: 84-88 (2012)
 16. Kim DH, Hong SW, Kim BT, Bae EA, Park HY, Han MJ. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Arch. Pharm. Res.* 23: 172-177 (2000)
 17. Kim DH, Han SB, Yu KU, Kim YS, Han MJ. Antitumor activity of fermented antler on Sarcoma 180 in mice. *Yakhak Hoeji* 38: 795-799 (1994)
 18. Kim DH, Han SB, Park JS, Han MJ. Fermentation of antler and its biological activity. *Kor. J. Pharmacogn.* 25: 233-237 (1994)
 19. Kim DH. Metabolism of ginsenosides to bioactive compounds by intestinal microflora and its industrial application. *J. Ginseng Res.* 33: 165-176 (2009)
 20. Kim DH. Chemical Diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng* *J. Ginseng Res.* 36: 1-15 (2012)
 21. Kim KA, Jung IH, Park SH, Ahn YT, Huh CS, Kim DH. Comparative analysis of the gut microbiota in people with different levels of ginsenoside Rb1 degradation to compound K. *PLoS One* 8: e62409 (2013)
 22. Kim DH, Yu KU, Bae EA, Han MJ. Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity. *Biol. Pharm. Bull.* 21: 628-630 (1998).
 23. Kobashi K, Nishimura T, Kusaka M, Hattori M, Namba T. Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Planta Med.* 140: 225-236 (1980)
 24. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: implications for health. *J. Nutr. Health Aging* 18: 773-786 (2014)
 25. Lee J, Lee E, Kim D, Lee J, Yoo J, Koh B. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. *J. Ethnopharmacol.* 122: 143-148 (2009)
 26. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.* 34: 15490-15496 (2014)
 27. Setchell KD, Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr.* 140: 1355S-1362S (2010)
 28. Takeda S, Ishihara K, Wakui Y, Amagaya S, Maruno M, Akao T, Kobashi K. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats: relevance to the intestinal bacterial hydrolysis. *J. Pharm. Pharmacol.* 48: 902-905 (1996)
 29. Yasuda T, Ohsawa K. Urinary metabolites of daidzin orally administered in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 21: 953-957 (1998)
 30. Yokoyama S, Suzuki T. Isolation and characterization of a novel equol-producing bacterium from human feces. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72: 2660-2666 (2008)