

프로바이오틱스 연구와 산업화의 현재와 미래

The Current Status and Prospect of Probiotic Research and Industrialization

양진오
Jin Oh Yang

매일유업 중앙연구소
R&D Center Maeil Dairies Co., Ltd

서론

인체의 장내 미생물군총은 자궁 내에서 무균상태지만, 출생과 더불어 산모의 생식기 및 주변 환경의 미생물들이 입을 통해 전달되어 형성된다(1). 초기에 정착하는 장내 미생물들은 산소를 이용할 수 있는 혐기성 미생물이 대부분이나, 점차 혐기성 미생물이 서식하기 좋은 장내 환경으로 변하게 된다. 인체의 위장관(Human Gastrointestinal Tract)은 성인 기준으로 길이는 약 7 m이고 면적은 300 평방미터로 알려져 있으며, 인체 세포보다 약 10배 많은 100조 마리의 통성 또는 절대 혐기성 미생물들이 입부터 결장까지 서식하고 있기 때문에 오늘날 많은 연구자들이 미생물군총이 인체의 정상적인 삶 유지 및 질병발생 등에 미치는 영향에 대한 연구를 진행하고 있다(2). 이렇게 형성된 장내 미생물군총은 병원성균의 침입을 방어하고, 장

상피세포 및 정상적인 면역작용을 돕거나 비타민과 단쇄 지방산을 생산하여 영양분 흡수를 촉진하며, 면역체계의 확립에 관여하는 등 사람의 성장과 건강에 필수적인 역할을 함으로써(3, 4), 인체가 독립적인 생명체로서 살아 갈 수 있도록 도와준다(5). 이런 이유로 장내 미생물군총은 장관 생리의 중요한 인자로 인정받고 있으며(6), 미생물군총의 불균형(dysbiosis)은 여러 질병과 연관돼 있다고 입증되어 미생물군총을 조절하여 질병을 예방하거나 치료하기 위한 Probiotics 분리 및 기능성 효과에 대한 연구와 관심이 증대되고 있다(7). 초기 연구들은 기술적인 장벽으로 일부 배양이 가능한 균주의 발견과 제한적인 기능성 연구에 국한되었지만, 최근에는 분자생물학적 기법으로 전체 미생물군총의 생태 및 그 유전체를 밝히는 연구가 진행되고 있다(5). 산업화 측면에서도 인체 실험 등으로 건강효과가 입증된 특정 Probiotics가 발

Corresponding Author: Jin-Oh Yang
Dairy & Beverage R&D Center, Maeil Dairies Co., Ltd,
63, Jinwiseo-ro, Jinwi-myeon, Pyeongtaek-si, Gyeonggi-do, 451-861, Korea
Tel: +82-31-612-3975
Fax: +82-31-668-0247
E-mail: joyang60@maeil.com

Table 1. The US FDA recommended probiotic strains and their source

Strains	Source
<i>L. acidophilus</i> NCFM	Danisco(Madison W)
<i>B. infantis</i> 35264	Procter & Gamble (Mason OH)
<i>L. fermentum</i> VR1003(PCC)	Probiomix, Eveleigh, Australia
<i>L. rhamnosus</i> R0011, <i>L. acidophilus</i> R0052	Institute Rosell (Montreal, Canada)
<i>L. acidophilus</i> LA-1, <i>L. paracasei</i> CRL 431, <i>B. lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen (Milwaukee WI)
<i>L. casei</i> Shirota, <i>B. breve</i> strain Yakult	Yakult (Tokyo, Japan)
<i>L. casei</i> DN114001 (“ <i>L. casei</i> Defensis™”, <i>B. animalis</i> DN173 010 (“ <i>Bifidis regularis</i> ™”))	Danone (Paris, France), Dannon (Tarrytown NY)
<i>L. reuteri</i> RC-14™	Chr. Hansens (Milwaukee WI)
<i>L. rhamnosus</i> GR-1™	Urex Biotech (London, Ontario, Canada)
<i>L. johnsonii</i> Lj-1 (same as NCC533 and formerly <i>L. acidophilus</i> La-1)	Nestlé (Lausanne, Switzerland)
<i>L. plantarum</i> 299V, <i>L. rhamnosus</i> 271	Probi AB (Lund, Sweden)
<i>L. reuteri</i> SD2112	Biogaia (Stockholm, Sweden)
<i>L. rhamnosus</i> GG (“LGG”)	Valio Dairy (Helsinki, Finland)
<i>L. rhamnosus</i> LB21, <i>Lactococcus lactis</i> L1A	Essum AB (Umeå, Sweden)
<i>L. salivarius</i> UCC118	University College (Cork, Ireland)
<i>B. longum</i> BB536	Morinaga Milk Industry Co., Ltd. (Zama-City, Japan)
<i>B. lactis</i> HN019 (DR10)	Danisco (Madison WI)
<i>L. rhamnosus</i> HN001 (DR20)	Fonterra (Wellington, New Zealand)
<i>L. acidophilus</i> LB	Lacteol Laboratory (Houdan, France)
<i>L. paracasei</i> F19	Medipharm (Des Moines, Iowa)

Source: Sanders (2008)

효유 등의 유제품과 유산균 정장제 제품으로 상용되고 있고, 각국의 Probiotics 특성과 제품유형에 따라 5~30%의 성장률을 보이며, 글로벌 시장규모는 약 15조 원으로 추산되고 있다(8). 본 장에서는 장내 미생물군총의 일부분으로 숙주에 유익한 효과를 지니는 Probiotics의 건강증진 효과에 대한 인체 실험 연구 및 산업화 동향을 살펴보고, 새로운 기능성에 대한 미래동향을 살펴보고자 한다.

Probiotics 정의

1세기 전, Elie Metchnikoff가 유산균이 생명 연장에 도움을 줄 수 있다고 제창한 후에 많은 연구자들이 유산균에 대해서 연구를 진행하고 있다. Lilly

and Stillwell은 1965년에 “Probiotics”라는 단어를 최초로 사용하였고, 1989년도에 Roy Fuller는 살아있는 Probiotics가 숙주에 유익한 효과를 줄 수 있다고 강조하였으며(9), FAO/WHO에서는 2001년과 2002년에 적절한 양을 섭취 하였을 때 숙주에 건강효과를 주는 살아있는 미생물로 정의하였다(10). 대표적인 Probiotics 속은 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*이며, *Enterococcus*, *Streptococcus* 및 *Leuconostoc* 속들도 Probiotics로 사용되고 있다(11). 이런 Probiotics는 건강한 성인과 어린이의 분변, 유제품, 모유, 동물의 위장관 및 육고기, 소시지, 야채 등과 같은 비 발효식품에서도 분리되어 사용되고 있으며(11), 미국 FDA는 Table 1과 같은 Probiotics 사용을 추천하고 있다(12).

Table 2. Populations in whom *Lactobacillus rhamnosus* GG has been studied and has shown evidence of safety.

Pregnant women
Premature neonates
Elderly individuals
Children with rotavirus diarrhea
Hospitalized children
Hospitalized adults
Finnish and other tourists
Malnourished Peruvian children
Patients with rheumatoid arthritis
Adults with Crohn's disease
Adults with <i>Helicobacter pylori</i> infection
Adults with <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea

Source: David R. Syndman (2008)

Probiotics 안전성

전 세계에서 가장 많이 사용되는 Probiotics인 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*은 발효식품이나 유제품에서 오랜 기간 동안 안전성을 보이고 있어 일반적으로 GRAS(Generally Recognized As Safe)로 분류되어 있고(11), FAO/WHO는 GRAS로 분류되는 미생물 그룹일지라도 ① 항생제 내성, ② D-lactate와 같은 특정 대사물질 생성, ③ 인체실험을 통한 부작용, ④ 독소 생성여부, ⑤ 잠재적 용혈성 등에 대한 최소한의 안전성 평가를 실시할 것에 대해 중요하게 인지하고 있다(10). 몇몇의 논문에서는 짧은 창자 증후군(Short Bowel Syndrome)의 대사물질을 생성하여 Lactic acidosis를 유발할 수 있다고 보고 되지만, 건강한 어린이 대상의 실험에서는 Lactic acidosis는 보고되지 않고 있다(13). 또한, 미생물 간에는 특정 유전자를 상호 교환하여 항생제 내성을 지닌 슈피박테리아의 출현을 야기할 수 있는데, 통상적으로 공생 박테리아에 존재하는 내성 플라스미드인 *erm*과 *tet* vector등이 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*에서도 발견되어 Probiotics 자체가 항

Table 3. Populations in whom safe use of other probiotics has been studied.

Critically ill children (<i>Lactobacillus casei</i> Shirota)
Patients with <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea (<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , and <i>Lactobacillus acidophilus</i> plus <i>Bifidobacterium</i>)
Patients with Crohn's disease (<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA 1, VSL#3)
Adult women with urinary tract infections
Children attending day care
Liver transplant recipients (<i>L. plantarum</i> 299V)
Adults in the intensive care unit (<i>L. plantarum</i> 299 V)
Patients with liver failure (<i>L. plantarum</i> 299 V)
Patients with rotavirus diarrhea (<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12, <i>Lactobacillus reuteri</i> SD 2222, and many others)
Patients with necrotizing enterocolitis (<i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>)
Patients with HIV infection-associated diarrhea (<i>S. boulardii</i>)
Adults with diarrhea (<i>S. boulardii</i> , <i>L. casei</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i>)
Adults with antibiotic-associated diarrhea (<i>L. plantarum</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bulgaricus</i>)
Patients with bacterial vaginosis and candida vaginitis (<i>Lactobacillus fermentum</i> RC-14 plus <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1, <i>L. plantarum</i>)
Patients with <i>Helicobacter pylori</i> infection (many)
Patients with irritable bowel syndrome (many)

Source: David R. Syndman (2008)

생제 내성유전자의 공여체가 될 수 있기 때문에(14), 항생제 내성 plasmid가 없는 Probiotics 사용을 추천하고 있다. 미국 Tufts 의대 David(2008)는 여러 인체실험을 근거로 안전한 Probiotics의 종류와 대상자에 대해서 보고하였고, *Lactobacillus rhamnosus* GG를 섭취하여 안전성이 확인된 인체 실험 대상자는 Table 2와 같고, 다른 여러 종류의 Probiotics와 대상자는 Table 3과 같다(15). Probiotics의 효과는 균주에 의존적이므로 안전성을 갖추고 인체에 적용하기 위하여 유전형 또는 표현형으로 정확한 동정과 특성화 및 비 병원성에 대한 검증 단계가 이루어져야 될 것으로 판단된다.

Table 4. Summary Recommendations for the Use of probiotics in diarrhea in children.

Condition	Patients and Controls	Most Studied Probiotics	Evidence of Efficacy (- to +++)
Prevention of day-care diarrhea	1700	<i>Bifidobacterium lactis</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus</i> GG	+
Prevention of nosocomial diarrhea	356	<i>Lactobacillus</i> GG, <i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	+/-
Antibiotic-associated diarrhea	2000	<i>Lactobacillus</i> GG, <i>Saccharomyces boulardii</i>	+++
Infectious diarrhea	3000	<i>Lactobacillus</i> GG <i>Saccharomyces boulardii</i> possibly <i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	+++
Persistent diarrhea	235	<i>Lactobacillus</i> GG	++

Source: Stefano Guandalni (2008)

Probiotics 기능성 연구동향

1) Diarrhea

환경 오염물질의 증가와 화학 첨가물의 남용, 빈번한 해외여행과 항생제의 처방으로 인한 장내 미생물군총의 불균형으로 가장 빈번하게 발생하는 질병이 설사이며, 전 세계적으로 매년 40억 명이 한번 정도 설사를 경험하고 이 중에 4%가 사망에 이른다고 보고되고 있다. 대개 개발도상국의 어린이 및 유아의 설사발생 주요원인은 *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* 및 *Rotavirus*에 의해서 발병되는 반면(16), 미국 등 선진국에서는 여행자 설사 발생 건수가 대부분을 차지한다고 보고되고 있다. 설사를 치료하거나 예방하기 위해서 Probiotics를 이용한 다양한 연구들이 진행되어 여러 실험에서 효과가 입증되었고, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri* ATCC 55730, *L. casei* DN-114001 및 *Saccharomyces cerevisiae* 균들은 어린이 대상의 인체실험에서 급성설사의 기간과 중증을 경감시키는데 탁월한 도움을 주는 것이 밝혀졌다(9). 급성 설사로 내원한 1개월령에서 3살의 어린이 대상으로 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 하루 기준으로 100억 마리 섭취 시 설사 발병률이 7~10%이었으나, Placebo에서는 33%를 보

여 유의적인 차이를 확인하였다(17). *Bifidobacterium lactis*와 *Lactobacillus reuteri*를 섭취한 유아에서 설사 기간 단축과 발병을 감소시키는 결과를 확인할 수 있었다(18). Oberhelmanis는 *Lactobacillus rhamnosus* GG 섭취가 설사의 발병을 예방하는지 6~24개월 령의 유아를 대상으로 확인한 결과 대조구 대비 연간 설사 발병률이 유의적으로 감소함을 확인하였다(19). 주로 Rotavirus에 기인하는 병원성 설사에 대하여, 5~24개월 령의 유아에 *Bifidobacterium lactis* BB12와 *S. thermophilus*의 투여는 병원성 설사의 발병과 로타바이러스성 감염의 위험을 유의적으로 저감시켰다(20). 또한 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 내원한 1~36개월 령의 유아에 투여 시 대조구 대비 병원성 설사의 위험이 현저히 감소할 뿐만 아니라, 로타바이러스성 질병위험도 감소시켰다(21). 인체실험 연구 결과를 바탕으로 소아 설사에 효율적인 Probiotics는 Table 4와 같이 요약된다(22).

2) Allergy and Atopic Disease

아토피 질환은 알러지 염증반응을 일으키는 환경적인 알러지 유발물질에 면역세포들이 비정상적인 면역 반응을 일으켜 발생된다. 주로 IL-4, IL-5, IL-9과 IL-13을 생성하는 TH2 세포에 의해서 매개되며, 개인의 유전적 요인과 알러지 염

Table 5. Risk of eczema/atopic dermatitis in randomized placebo-controlled primary prevention trials.

Study location	Number of subjects randomized/ completed	Bacterial strains	Daily bacterial dose (cfu)	Eczema	IgE-associated eczema	Other significant results
Turku, Finland	159/132	LGG	1 × 1010	RR 0.51 (CI, 0.32-0.84)		
Freiburg, Germany	105/94	LGG	1 × 1010	OR, 0.96 (CI, 0.38-2.33)		
Perth, Australia	231/178	<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1	3 × 109	No significant difference	Significantly higher rate	Significantly higher rate of sensitization;
Sweden	232/188	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	1 × 108	No significant difference	OR, 0.36, <i>P</i> = 0.047	
Helsinki, Finland	1223/925	LGG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, <i>P. shermanii</i> JS plus galactooligosaccharides	2.44 × 1010	OR, 0.74 (CI, 0.55-0.98)	OR, 0.66 (CI, 0.46-0.95)	Tended to reduce IgE-associated diseases: OR, 0.71 (0.5-1.00); <i>P</i> = 0.052

Values in bold type designate significant risk reduction

P. shermanii, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*; RR, relative risk; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG

Source: K. Wickens (2008)

증반응을 유발하는 단백질을 암호화 하는 유전자들이 영향을 준다고 보고 되고 있다(23). 서유럽이나 미국의 어린이들에서 흔히 발병하는 아토피 피부염(Atopic Dermatitis, AD) 환자의 결장에는 *S. aureus*와 *Clostridium*이 급격히 증가되고 *Enterococcus*, *Bifidobacteria* 및 *Bacteroides*는 현저히 감소하는 미생물군총의 변화가 보고 되었다(24). 이처럼 건강한 장내 미생물군총이 건강에 미치는 인식이 증가되어 인체실험을 통하여 Probiotics 섭취가 아토피 질환을 예방하거나 치료할 수 있는지에 대한 연구가 진행되었고, 효과가 우수한 유산균들이 보고되고 있다. *Lactobacillus rhamnosus* GG 단독으로 중증 아토피 습진 질환 어린이를 대상으로 한 인체실험에서 아토피 습진의 발병률이 50%나 낮아지는 것을 확인할 수 있었고(25), 무작위 이중맹검 위약대조로 CMA(cow's milk allergy)가 중증인 230명의 유아

환자에서 *Lactobacillus rhamnosus* GG 유산균 섭취 4주 후, 아토피 피부염의 중증도인 SCORAD Index가 감소함을 확인하였으며(26), *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* 및 *Lactococcus lactis* 혼합유산균을 생후 3개월 이내 신생아에 투여 시 최소 2년간 습진발생을 감소시키는 것으로 확인 되었고(27), *Lactobacillus rhamnosus*와 *Lactobacillus reuteri*를 유청 분유와 함께 2개월간 섭취한 어린이에서 피부 컨디션이 개선되는 것을 확인하였다(28). 특히, 아토피 가족력이 있는 임산부의 태아에 Probiotics의 알러지 예방 효과를 확인한 실험에서도 *Lactobacillus rhamnosus* GG는 대조구 대비 알러지 질병 발병률이 50% 정도 감소함을 확인하였고(29), 임산부와 임산부의 신생아에 대해서 *L. rhamnosus* HN001의 섭취는 습진의 재발을 감소시켰다고 보고 되었다(30). Probiotics 섭취가 습진 및 아토피 피부염에 미치는 주

Table 6. Randomized controlled trials of probiotics in IBS since 2000.

Organism(s)	Population Size	Study Duration	Outcome
Multispecies	86	5mo	Reduced IBS composite score
<i>B. animalis</i>	274	6wk	Increased responder rate for HRQoL discomfort and bloating
<i>Lactobacillus</i> GG	37 (of a total of 104 children with FGIDs)	4wk	Reduced pain frequency
<i>B. infantis</i>	362	4wk	Reduced pain and all major IBS symptoms; increased global response rate
Multispecies	48	4 or 8wk	Reduced flatulence
<i>Lactobacillus</i> GG	50 children	6wk	Reduced distension
<i>Lactobacillus reuteri</i>	54	6wk	Negative
Multispecies	103	6mo	Reduced symptom score, borborygmi
<i>B. infantis</i>	77	8wk	Reduced pain and composite score
Multispecies	25	8wk	Reduced bloating
<i>L. plantarum</i>	12	4wk	Negative
<i>Lactobacillus</i> GG	24	6wk	Negative
<i>L. plantarum</i>	40	4wk	Reduced pain
<i>L. plantarum</i>	60	4wk	Reduced flatulence

FGID indicates functional gastrointestinal disorder; HRQoL, health-related quality of life.
Source: Eamonn. M (2008)

요 인체실험은 Table 5와 같이 요약된다(31).

3) IBD (Inflammatory Bowel Disease) and IBS (Irritable Bowel Syndrome)

포유동물의 면역 시스템은 박테리아, 바이러스 및 기생충 등의 병원성 미생물을 공격하거나 방어하기 위해 상호작용을 하는 복잡한 분자물질과 세포의 구조를 포함하며, 골수나 흉선 등의 중추 림프기관은 서로 다른 면역세포의 발생을 유도하는 반면, 말초림프기관인 비장, 림프구, 점막림프구 등은 면역 반응을 조화롭게 하는 역할을 한다(31). 대부분의 항원들은 점막을 통하여 몸으로 들어가기 때문에, 점막의 면역 세포들은 병원성 미생물에 대한 1차 방어막으로써 중요한 역할을 한다. 인체의 장관 내에는 다양하고 복잡한 미생물 군총이 형성돼 있으며(32), 알러지 반응이나 염증성 장 질환에서 염증 반응을 조절하는 것으로 알

려져 있다(31). 이런 미생물군총과 숙주의 정상적인 상호작용에 문제가 생기면 염증성 장 질환(Inflammatory bowel disease, IBD)이나 과민성 장 증후군(Irritable bowel syndrome, IBS) 등의 장 질환이 발생하게 된다. 따라서, 장내 미생물군총의 정상적인 밸런스를 유지하거나 조정하는 것이 이런 질병의 예방과 치료의 잠재적인 대체 치료법으로 부상하게 될 것이다(32). Probiotics VSL#3는 궤양성 대장염 환자의 치료에 차도를 보이게 할 뿐만 아니라, 약물치료에 개선효과가 없는 환자에게서도 효과를 보였다(33). *Lactobacillus rhamnosus* GG는 3~36개월 령의 로타바이러스성 설사환자의 회복 단계에서 혈청 내 sIgA의 분비를 급격히 증가시켰고(34), Niedzielin(2001)은 IBS 환자 20명 대상으로 *Lactobacillus plantarum* 299v의 상부 복통을 줄이는 효과를 확인하였으며(35), IBS 환자 360명을 대상으로 한 인체실험에서도 *Bifidobacterium lactis*의 IBS 치료효과를 확인할 수 있었다(36). IBS 대상자



Table 7. Probiotic influence on different immune functions.

Immune system effect	Organism	References
Increased phagocytosis capacity	<i>L. acidophilus(johnsonii)</i> La1	(Arunachalam et al., 2000; Donnet-Hughes et al., 1999; Pelto et al., 1998; Perdigon et al., 1988; Schiffrin, 1994; Schiffrin et al., 1997)
	<i>L. casei</i>	
	<i>B. lactis</i> Bb12	
	<i>B. lactis</i> HN019	
	<i>L. rhamnosus</i> GG	
Increased NK cell activity	<i>L. rhamnosus</i> HN001	(Gill et al., 2001a; Ogawa et al., 2006; Sheih et al., 2001)
	<i>B. lactis</i> HN109	
	<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> + dextran	
Stimulation of IgA production	<i>B. bifidum</i>	(Fukushima et al., 1998; Ibnou-Zekri et al., 2003; Isolauri et al., 1995; Kaila et al., 1995; Link-Amster et al., 1994; Majamaa et al., 1995; Park et al., 2002)
	<i>L. acidophilus(johnsonii)</i> La1	
	<i>L. casei rhamnosus</i> GG	
	<i>B. lactis</i> Bb12	
Suppression of lymphocyte proliferation Induction of apoptosis	<i>L. rhamnosus</i> GG	(Carol et al., 2006; Pessi et al., 1999; Sturm et al., 2005; von der Weid et al., 2001)
	<i>L. casei</i> GG	
	<i>B. lactis</i>	
	<i>L. acidophilus</i>	
	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	
	<i>S. thermophilus</i>	
	<i>L. paracasei</i>	
<i>E. coli</i> Nissle 1917		
Increased cellmediated immunity	<i>L. casei</i> Shirota	(de Waard et al., 2003)

Source: K. Wickens (2008)

에 Probiotics의 효과를 확인한 대표적인 인체실험은 Table 6과 같이 요약된다(37).

4) Immunomodulatory Effects

Gut-Associate Lymphoid Tissue(GALT)는 인체에서 가장 큰 림프조직이며, 출생부터 미생물 항원에 최초로 가장 큰 반응을 보이는 조직이다. 이 조직은 식습관, 위생수준 및 의약품의 사용 등에 따라서 다르게 형성되며, 보통 4세가 되면 거의 성인 수준과 동일하게 안정화 된다. 인체의 장내 면역조직은 다른 면역조직과 달리 Peyer's patch 라는 특수한 기관을 가지고 있고, 미생물 항원체는 M cell을 통하여 Peyer's patch 수지상세포(Denteric cells, DCs)로 전달된다. 수지상세포는 분화

전인 naïve T cell을 활성화 시키고, 가장 강한 항원표출세포(Antigen presenting cell, APC)를 가지고 있어서 선천 및 적응 면역에 중요한 역할을 한다(38). 장내 미생물군총은 IgA의 생성과 성숙 및 B와 T cell의 분화를 유도 할 뿐만 아니라, 식품과 미생물 항원체에 대한 면역관용을 유도하여 면역시스템의 기능과 밸런스를 유지할 수 있도록 도와준다고 알려지고 있다(39). 여러 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서 Probiotics가 식세포의 용량을 증강시키거나, NK세포의 활성을 늘리며, IgA의 분비를 촉진하는 등 면역기능에 도움을 주는 것이 Table 7과 같이 알려졌다(31). Probiotics가 면역반응에서 특별히 중요한 것은 염증성 사이토카인의 생성을 억제하거나, 항 염증성 사이토카인의 생성을 촉진하고, 선천성 면역을 활성화를 통하

Table 8. Regulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut by probiotics.

Study	Probiotic strain	Genes involved
Intestinal cultured cells		
	DNA from <i>L. rhamnosus</i> GG and <i>B. longum</i>	<i>TLR-9</i> and <i>IL-8</i>
	<i>E. coli</i> Nissle 1917 and VSL#3	Mucins genes
	<i>L. plantarum</i> 299v and <i>L. rhamnosus</i> GG	<i>MUC2</i> and <i>MUC3</i>
	<i>L. plantarum</i> MB452	Tight junction-related genes
	Lactobacilli and bifidobacteria strains	MAPK signaling pathway
	Bifidobacteria strains	NF- κ B activation, <i>IL-8</i> , <i>TNF-α</i> , <i>COX-2</i> , and <i>ICAM-1</i>
	<i>B. lactis</i> BB12	NF- κ B, MAPK signaling, and <i>IL-6</i>
	<i>B. lactis</i> HN019	<i>IL-8</i>
	Bifidobacteria	<i>IL12p40</i> , <i>IL-1β</i> , <i>TNF-α</i> , and <i>SOCS1</i>
	<i>B. breve</i> strain Yakult and <i>B. bifidum</i> strain Yakult	<i>IL-8</i> and <i>IκB-zeta</i>
	<i>B. breve</i> strains M-16V, NR246 and UCC2003	<i>CASP7</i> , <i>IRF3</i> , <i>A4</i> , <i>APBA1</i> , <i>NOX5</i> , and <i>LIFR</i>
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> FC	<i>IL-8</i>
	<i>L. acidophilus</i>	NF- κ B signaling
	Bifidobacteria, lactobacilli, and <i>P. freudenreichii</i>	<i>FCERIA</i> , <i>FCER1G</i> , <i>IL-8</i> , <i>TNF-α</i> , and <i>IL-10</i>
	<i>L. plantarum</i> 2142 and bifidobacteria	<i>IL-8</i> and <i>TNF-α</i>
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	<i>PPAR-γ</i>
	<i>Lactobacillus</i> and <i>Streptococcus</i> species	<i>SOCS3</i>
	<i>E. coli</i> Nissle 1917	<i>MCP-1</i> , <i>MIP-2alpha</i> and <i>MIP-2beta</i>
	<i>L. casei</i> Zhang	<i>TLR2</i> , <i>TLR3</i> , <i>TLR4</i> , and <i>TLR9</i>
	<i>L. plantarum</i> genomic DNA	<i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , and <i>TLR9</i>
	<i>L. plantarum</i> DSMZ 12028	<i>TLR2</i> and <i>TLR4</i>
	Eleven different probiotic strains	MAPK and NF- κ B pathways
	<i>C. butyricum</i>	<i>IL-8</i> , <i>IL-6</i> , and <i>TNF-α</i>
	<i>C. butyricum</i> TO-A	<i>TLR-4</i>
	<i>Bacillus</i> species	<i>TLR-2</i> and <i>TLR-4</i>
Dendritic cells		
	<i>L. paracasei</i> CNCM I-4034	<i>TLR9</i> , <i>CASP8</i> , and <i>TOLLIP</i>
	<i>L. acidophilus</i>	Genes encoding <i>IFN</i> , <i>TLR-3</i> , and <i>IL-12</i>
	<i>S. boulardii</i> and <i>B. subtilis</i> B10	<i>MyD88</i> , <i>NF-κB</i> , <i>TLR-1</i> , <i>2</i> , <i>4</i> , and <i>15</i>
	Bifidobacteria, lactobacilli, and <i>S. thermophilus</i> THS	<i>TNF-α</i> , <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-10</i> , <i>IL-12</i> , and <i>IFN-γ</i>
	<i>L. rhamnosus</i> 35	<i>IL12</i> , <i>TNF-α</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>TGFB1</i> , <i>IL-23</i> , and <i>IL-8</i>
	<i>B. breve</i> CNCM I-4035	<i>TLR-9</i> and <i>TOLLIP</i>
	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	<i>TLR-4</i> , <i>p38</i> , and <i>IκB</i>
	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> LKM512	Aging-associated and inflammation-associated genes
	<i>B. breve</i> M-16V	<i>LBP</i>
	<i>B. animalis</i>	<i>TLR-2</i> and <i>TLR-4</i>
	Bifidobacteria and lactobacilli	<i>MUC2</i> , <i>MUC3</i> , <i>NAIP</i> , <i>HIAP1/cIAP2</i> , and <i>HIAP2/cIAP1</i>



Study	Probiotic strain	Genes involved
	<i>L. acidophilus</i>	<i>IL-10</i> and <i>TGF-β</i>
	<i>B. subtilis</i> RJGP16 and <i>L. salivarius</i> B1	<i>IL-6</i> and <i>pBD-2</i>
	<i>L. casei</i>	<i>IFN-γ</i> and <i>IL-2</i>
	<i>L. plantarum</i> , <i>L. lactis</i> , and <i>L. mesenteroides</i>	<i>IL-1β</i> , <i>IL-8</i> , <i>IL-10</i> , <i>TNF-α</i> , <i>IL-8</i> , <i>TLR5</i> , and <i>IgT</i>
Human studies		
	<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>TNF-α</i> and <i>IL-1</i>
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , and <i>L. rhamnosus</i>	Gene-regulatory networks and pathways in human mucosa
	VSL#3	<i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>IFN-γ</i> , <i>TNF-α</i> , <i>IL-12</i> , <i>IL-10</i> , <i>TGF-β</i> , and <i>IL-8</i>
	<i>B. clausii</i>	Genes involved in the immune response and inflammation

A4: Amyloid beta; APBA1: Precursor protein-binding family A member 1; CASP7: Cysteine protease caspase 7; COX2: Cyclooxygenase 2; FCER1A: Allergy-related high-affinity IgE receptor subunits α ; FCER1G: Allergy-related high-affinity IgE receptor subunits γ ; HIAP1/cIAP2: Human inhibitor of apoptosis protein 1/cellular inhibitor of apoptosis 2; HIAP2/cIAP1: Human inhibitor of apoptosis protein 2/cellular inhibitor of apoptosis 1; ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1; IFN- γ : Interferon gamma; IL: Interleukin; IRF3: Interferon regulatory factor 3; LBP: Lipopolysaccharide-binding protein; LIFR: Leukemia inhibitory factor receptor; MAPK: Mitogen-activated protein kinases; MCP-1: Monocyte chemo-attractant protein-1; MIP-2 α : Macrophage inflammatory protein-2 alpha; MIP-2 β : Macrophage inflammatory protein-2 beta; MUC: Mucins; MyD88: Myeloid differentiation primary response protein 88; NAIP: Neuronal apoptosis inhibitor protein; NF- κ B: Nuclear factor-kappa beta; NOX5: NADPH oxidase; PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; SOCS: Suppressor of cytokine signaling; p-BD2: Porcine beta-defensins 2; TGF- β : Transforming growth factor beta; TLR: Toll-like receptor; TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha; TOLLIP: Toll-interacting protein; VSL#3: mixture of *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, and *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.

Source: Julio Plaza-Diaz (2014)

여 면역조절 효과를 수행한다는 점이다(32). Julio (2014)는 *in vitro*와 인체실험에서 확인된 Probiotics의 면역조절에 관한 실험결과를 Table 8과 같이 요약하였다(40).

5) Respiratory Infection

감기, 급성 축농증, 급성 후두개염 및 중이염 등을 포함하는 급성 상기도 감염(Acute upper respiratory tract infection, URTIs)은 장년층과 어린이에 있어서 주요한 사망 원인이나(41), 며칠 안에 바이러스성 감염증상이 가라 앉는 것이 일반적이다. 선진국에서는 75% 이상이 항생제 처방을 하고 있고(42), 바이러스성 급성 URTIs를 가진 환자

에 대해서 항생제 내성 미생물의 출현을 일으키는 등의 부작용이 보고되고 있지만 여전히 빈번한 오남용이 발생되고 있다(43). Kendaly (2013)는 항생제의 처방에 대한 인체실험을 리뷰 한 결과, 항생제의 처방은 어린이와 성인의 감기와 화농성비염 환자에 있어서 효과가 없을 뿐만 아니라, 성인 감기 환자 및 급성비염 환자의 전 연령층에서 유의적인 부작용을 유발한다고 보고했다(44). 반면에 Hao (2011)는 상층부 호흡기 감염에 대한 Probiotics의 효과에 대한 리뷰에서, URTIs의 환자수를 줄이거나 항생제의 처방을 줄이며 부작용이 없는 것으로 확인되었지만 성인에 대한 데이터가 없는 한계점을 지적하면서도 Probiotics가 감기의 예방에는 효과가 있다고 결론 지으

Table 9. Characteristics of the included studies.

Country of study	Population group	Condition	Intervention		Comparator	
			Detail(s)	Number randomised (included in the analysis)	Details	Number randomised (included in the analysis)
Germany	Adults at an increased risk of infection (at least two episodes in the previous 6 months)	Common cold	<i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL9 and <i>L. paracasei</i> 8700:2 in maltodextrin	155 (146)	Placebo: sachet containing maltodextrin without living cultures	155 (138)
Sweden	Healthy adults aged 18-65 years	Common cold	<i>L. plantarum</i> HEAL9 and <i>L. paracasei</i> 8700:2 in maltodextrin	159 (137)	Placebo: sachet containing maltodextrin without living cultures	159 (135)
Chile	Chile Children (aged 1-5 years) attending day-care centres	Acute respiratory tract infections	<i>L. rhamnosus</i> HN001	203 (170)	Placebo: milk product with no probiotic	195 (179)
France	Children (aged 3-7 years) attending school	Common winter diseases (URTI, LRTI and gastrointestinal tract infections)	<i>L. helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium infantis</i> R0033 and <i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071	52 (62)	Placebo: contained only common excipients	73 (50)
Germany	Healthy adults (aged 18-67 years)	Common cold	<i>L. gasserii</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3 and <i>B. bifidum</i> MF 20/5	238 (225)	Placebo: vitamin mineral preparation without probiotic	241 (229)
Germany	Healthy shift workers	CID*	Actimel, <i>L. paracasei</i> subsp. <i>casei</i> DN-114001 combined with <i>Streptococcus thermophilus</i> p <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	500 (500)	Placebo: dairy drink without active components	500 (500)
France	Elderly (not living in an institution)	URTI	Actimel, <i>L. paracasei</i> subsp. <i>casei</i> DN-114001 combined with <i>S. thermophilus</i> p <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	537 (535)	Placebo: dairy drink without active components	535 (535)
Finland	Children (aged 1-6 years) attending day-care centres	Gastrointestinal and respiratory infections	<i>L. rhamnosus</i> GG	Unclear (282)	Placebo: milk without probiotic	Unclear (289)
Croatia	Hospitalised children aged 12 months and older	Respiratory symptoms	<i>L. rhamnosus</i> GG	376 (376)	Placebo: fermented milk product without <i>L. rhamnosus</i> GG	366 (366)
Croatia	Children attending day-care centres	Respiratory symptoms	<i>L. rhamnosus</i> GG	139 (139)	Placebo: fermented milk product without <i>L. rhamnosus</i> GG	142 (142)
Norway	Children (aged 12-36 months) attending day-care centres	Gastrointestinal and respiratory symptoms	Biola with <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> LA-5 and <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	117 (97)	Placebo: fermented milk drink without probiotic bacteria	123 (102)
Finland	Finland Children (aged 2-6 years) attending day-care centres	Respiratory symptoms	<i>L. rhamnosus</i> GG	261 (251)	Placebo: fresh milk without <i>L. rhamnosus</i>	262 (250)

Source: Sarah King and Danielle Várley (2014)



면서 말초혈액 백혈구의 phagocytic capacity를 증강시키거나, phagocytic activity를 개선하는 등 조직면역과 국소면역의 조절을 통하여 건강을 증진시킨다고 역설했다(45). 8~13세의 어린이 대상으로 *Lactobacillus acidophilus*와 *Bifidobacterium bifidum* 혼합체를 하루 두 번씩 3개월 동안 투여한 결과, 학교 결석률과 감기 증상이 낮아졌으며(46), 2~6세의 어린이 523명에게 *Lactobacillus rhamnosus* GG 유산균이 함유된 우유를 하루 3번 28주간 투여 시 호흡기 질환의 증상이 개선됨을 확인하였으며(46), *Lactobacillus rhamnosus* GG 단독 또는 *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenteichii* subsp. *shermanii* JS, *Bifidobacterium lactis* BB12 혼합체를 18~30세의 만성 또는 편도선염의 편도선 수술환자에 대해서 하루 2캡슐 3주간 섭취 시 편도선 조직이 회복됨을 확인하였다(48). 또한, 최근의 5편의 인체실험에 대한 Meta-analysis에서는 *Lactobacillus plantarum*과 *Lactobacillus rhamnosus* 단독 또는 *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 및 *Lactobacillus plantarum*의 혼합체가 호흡기로 감염된 폐렴의 감염률을 낮출 뿐만 아니라, *Pseudomonas aeruginosa*의 호흡기 감염을 저감시키는 것으로 확인되었다(49). Sarah (2014)는 호흡기 질환에 대한 인체실험을 리뷰 하면서, Probiotics가 호흡기 질환 발생 기간을 저감시킨다는 증거를 제시하였고, Table 9와 같이 Probiotics를 이용한 호흡기 질환에 대한 인체실험을 요약하였다(50).

Probiotics의 산업화 및 전망

경제적인 안정화와 삶의 질 개선으로 건강과 식습관의 연관성에 대한 중요성이 증가되면서 소비자의 식품선택에 대한 트렌드는 질적인 변화의 추세에 있고, *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*이 기능성 요구르트와 같은 유제품에 함유되어 건강식품의 새로운 장을 개척하고 있다. 이런 소

Table 10. Commercial probiotic microorganisms.

Microorganism	Strain	Company (product)
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	ATCC 15703	
<i>Bifidobacterium animalis</i>	Bb-12	Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Bb-11	Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i>		
<i>Bifidobacterium essencis</i>		Danone® (Activia)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Shirota	Yakult
	Immunitas®	Danone®
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Bb-02, Lafi™ B94	DSM
<i>Bifidobacterium</i>	CRL 431	
<i>Bifidobacterium longum</i>	BB536	Morinaga Milk Industry
	SBT-2928	Snow Brand Milk Products
	UCC 35624	UCCork
<i>Bacillus lactis</i>	DR10	Danisco (Howaru™)
<i>Enterococcus faecium</i>		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA-1/LA-5	Chr. Hansen
	NCFM	Rhodia
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	DDS-1	Nebraska Cultures
	SBT-2062	Snow Brand Milk Products
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Lb12	
<i>Lactobacillus casei</i>	Shirota	Yakult (Yakult®)
<i>Lactobacillus casei</i>	Immunitas®	Danone®
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>		
<i>Lactobacillus fermentum</i>	RC-14	Urex Biotech
<i>Lactobacillus GG</i>		
<i>Lactobacillus helveticus</i>	B02	
<i>Lactobacillus lactis</i>	L1A	Essum AB
<i>Lactobacillus paracasei</i>	CRL 431	Chr. Hansen
	GG	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	GR-1	Urex Biotech
	LB21	Essum AB
	271	Probi AB

Source: Carlos Ricardo Soccol (2010)

비자의 요구는 유럽, 일본 및 호주 등에서 Probi-

Table 11. Probiotic products with targeted health benefits available in the US

Indication	Strains	Products
Infant diarrhea	<i>L. rhamnosus</i> GG	Culturelle (capsule) Danimals (drikable yogurt)
	<i>L. casei</i> DN-114001 (aka "Immunitas™")	DanActive (fermented milk)
Inflammatory bowel conditions	8-strain combination of 3 <i>Bifidobacterium</i> strains, 4 <i>Lactobacillus</i> strains and <i>S. thermophilus</i>	VSL#3 (powder)
	<i>S. boulardii</i>	Florastor (powder)
Antibiotic associated diarrhea; <i>C. difficile</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG	Culturelle (capsule) Danimals (drikable yogurt)
	<i>L. casei</i> DN114001	DanActive (fermented milk)
Gut transit time	<i>B. animalis</i> DN-173 010 (aka "Bifidus regularis™")	Activia (yogurt)
Keeping healthy	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Stonyfield yogurt
	<i>L. casei</i> DN-114001	DanActive (fermented milk)
	<i>L. casei</i> Shirota	Yakult
Allergy (atopic dermatitis in infants)	<i>L. rhamnosus</i> GG	Culturelle (capsule) Danimals (drikable yogurt)
Lactose intolerance	<i>L. bulgaricus</i> and/or <i>S. thermophilus</i> (most strains)	All yogurts with live, active cultures
Colic in infants	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Reuteri drops
	<i>B. lactis</i> HN019 (aka HOWARU™ or DR10)	Naked Juice Probiotic Juice Smoothie Strain sold as an ingredient for dairy and supplement products - contact Danisco
	<i>B. lactis</i> Bb-12	Good Start Natural Cultures (infant formula) Nestle; Strain also sold as an ingredient for dairy and supplement products - contact Chr. Hansens (800-558-0802)
	<i>L. casei</i> DN114001	DanActive (fermented milk)
	<i>L. rhamnosus</i> GG	Culturelle (capsule) Danimals (drikable yogurt)
Vaginal applications	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Stonyfield yogurt
	<i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> RC-14	Fem-Dophilus (capsules)
Irritable bowel syndrome symptoms	<i>B. infantis</i> 35264 (aka "Bifantis™")	Align (capsules)

Source: Bhadoria PBS (2011)

otics 요구르트의 판매 급 성장으로 반영된다(37). 시장의 성장과 더불어 지난 20년 동안 Probiotics의 질병 치료나 예방에 대한 잠재적인 효과 검증 연구가 꾸준히 진행되어 오고 있고, Table 10과 같이 여러 종류의 Probiotics가 개발 및 판매되고 있다(51). Probiotics가 함유된 유제품이나

정장제 시장은 각국의 특성과 제품유형에 따라 5~30%의 성장률을 보이고, 글로벌 시장규모는 약 15조 원으로 추산되고 있으며, Table 11과 같이 미국시장에서 Probiotics가 함유된 다양한 기능성 제품이 출시되었다(8). 최근에, 일본 메이지사는 *Lactobacillus bulgaricus* OLL1073R-1균을 함

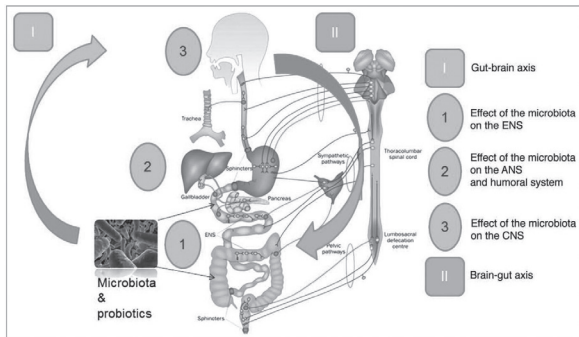


Fig. 1. Interaction of the gut microbiome, probiotics and prebiotics on the brain gut axis. Source : Delphine (2013)

유한 발효유 “R-1”을 출시하였고, 이 발효유를 음용한 초중학생들이 비 음용 초중학생들 보다 감기 바이러스 감염률이 현저히 낮아져서, 유산균이 만든 EPS다당체가 선천성 면역세포인 NK 세포를 활성화 하였다는 NHK 언론보도 후 선풍적인 매출 상승을 보이고 있다(52). Probiotics를 함유한 주스제품의 세계 시장에서는 *Lactobacillus plantarum* 299v를 함유한 미국 Nextfoods 사의 ‘Goodbelly’와 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 함유한 핀란드 Valio 사의 ‘Gefilus’가 유산균 주스시장을 선도하고 있다. 또한 Probiotics 정장제 시장에서는 미국의 Culturelle 사가 *Lactobacillus rhamnosus* GG 유산균을 사용하여 설사, 아토피, 면역증진 등의 효과를 강조한 food supplement를 출시하고 있다. Probiotics가 시장에서 더욱 지속적인 성장과 소비자의 인정을 받기 위해서는 Probiotics 평가의 글로벌 표준인 안전성과 기능성이 과학적으로 입증되어야 할 것이다. 또한, 항생제의 오남용으로 슈퍼박테리아의 출현 등 부작용이 있지만, 뚜렷한 대체제가 없는 현 상황에서 Probiotics의 연구가 좋은 대안이 될 것으로 판단된다. 최근에 장내 미생물군총의 생태뿐만 아니라, 인체 및 미생물간 유전자의 상호작용 및 질병과의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있어 식품과 유제품을 넘어선 질병치료제의 새로운 시장도 개척될 것으로 생각된다.

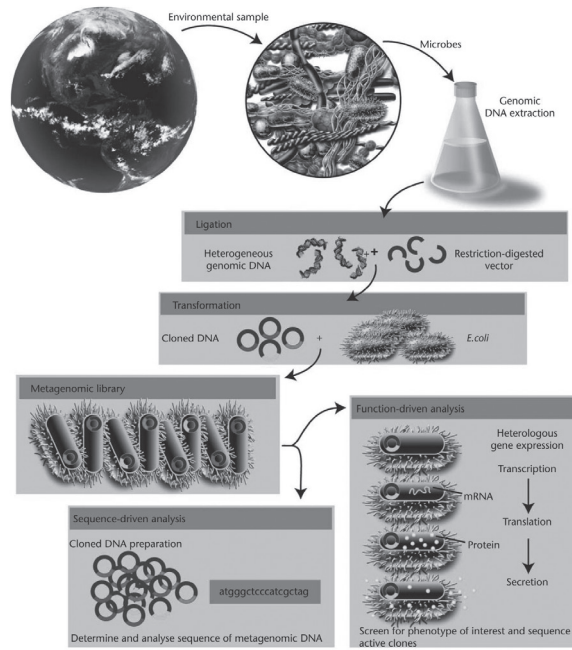


Fig. 2. Construction and analysis of metagenomic libraries. Source : Jo Handelsman (2007)

Probiotics 연구의 미래

1) Gut-Brain and Behavior

인간 미생물 유전체(Human Microbiome)는 중추신경계(central nervous system, CNS)와 장 활동간에 있어서 중요한 장과 뇌의 축 역할을 담당한다. 신경과 면역 및 신경과 정신의학 사이에서 여러 종류의 질병들이 다양한 미생물 유전체, 미생물군총의 대사산물, 항생제 및 Probiotics와 어떤 연관성이 있는지에 관한 연구가 진행되고 있다(53). 우울증의 정도를 예측하기 위한 모델인 FST(Forced Swimming Test)를 이용한 쥐 실험에서, *Bifidobacterium infantis*가 항우울제인 citalopram과 비슷한 수준의 개선효과를 보여서 Probiotics가 Mental state에도 효과가 있음을 암시하였고(54), 많은 인체실험에서 과민성 장 증후군(IBS)은 과민한 장과 과민한 뇌의 상호작용

으로 발생된다고 보고되고 있다(55). 또한, Novel Object Test를 이용한 기억력 테스트에서 Germ-free 실험 쥐는 정상적인 장내 미생물군총을 형성한 쥐와 비교했을 때 기억력이 많이 손상돼 있다고 보고되었다(56). 이와 같이, 신경과 내분비계 및 신진대사 기전은 미생물 유전체와 중추신경계(CNS) 신호전달 체계에서의 중요한 매개체로 작용하며(53), 스트레스, 자폐증, 불안감 및 우울증 등의 중추신경계 관련 질병에 관한 미생물유전체의 역할이 대두되고 있으며, Tillisch (2013)는 장 질환 및 정신병 증상이 없는 건강한 여자 대상으로 4주간의 인체실험을 통하여 Probiotics 발효 유 섭취로 발생된 미생물군총의 변화가 감성과 감각을 담당하는 뇌 영역의 활성화에 영향을 준다고 보고하였다(57). 장내 미생물군총과 Probiotics가 장과 뇌의 축 역할의 모델은 Fig. 1과 같이 설명될 수 있다(58). 앞으로도 양방향성의 장과 뇌의 축 역할을 하는 미생물군총과 Probiotics에 대한 연구는 급속하게 진행될 것으로 사료된다.

2) Metagenomic and Microbial Communities

장내 미생물에 대한 연구는 1970년대 전후로 암의 발생빈도와 식생활 습관의 상관관계가 알려지면서 본격적으로 진행되었으며, 현재까지 30여 년간 이어져 왔으나 기술적인 장벽으로 일부 배양이 가능한 균주의 발견과 이들의 일부 제한적인 기능연구에 국한되어 오고 있다. 최근 들어 배양에 따른 오류 없이 전체 미생물 군집의 특징을 자연상태로 대량 분석하는 것을 가능하게 한 염기서열 분석법과 Metagenomics가 차세대 시퀀싱 기술로 인정받으면서 장내 미생물군총의 생태와 기능에 대한 세부적인 연구에 활력이 불고 있으며, Metagenomics libraries의 구축과 분석은 Fig. 2와 같다(5, 59). 1998년 Handelsman과 Rodon에 의해서 최초로 도입된 Metagenomics 기술을 이용하여 유럽에서는 건강한 사람, 과체중 및 염증성 장 질환 환자 등 124명을 대상으로 Metagenomics of

Human Intestinal Tract Project를 시행하여 장내 미생물군총을 분석하여 99%의 유전체가 세균성이었고, 전체 코호트에서 미생물의 종은 1,000~1,150 종임을 밝혀내었다(60). 2007년부터, 미국 국립보건원에서 242명의 사람을 대상으로 15~18개의 인체부위(피부, 비강, 구강, 장, 비뇨생식기 등)에서 채취한 시료에 대해서 Human Microbiome Project를 시작하였고, 2010년 178개 미생물 유전체의 염기서열을 발표하였다(61). 최근에, 한국에서는 사상체질별 대상자의 장내 미생물군총에 대해서 연구가 진행되었으며, 소음인에서는 태음인과 소양인에 비해서 *Bacteroides*와 *Ruminococcus*균이 많고, 소음인의 20대, 30대, 50대 연령별에서는 50대는 *Firmicutes*가 많고, *Actinobacter*와 *Tenericutes*가 감소됨을 밝혀냈다(62). 하지만, 장내 미생물에 대한 연구는 이제 시작 단계에 불과하며 건강한 장내 미생물군총의 공통점을 파악하고 건강에 도움을 주거나 문제를 야기하는 구조와 기능적 차이에 대한 연구가 더욱 가속화 될 것으로 보인다. 즉, 미래에는 장내 미생물군총을 이해하고 그 구조와 기능을 꾸준히 점검하여 연령별, 성별, 개인별 Probiotics를 이용하여 장내 미생물군총의 회복을 통한 각종 질병의 예방 및 치료의 날이 올 것으로 기대된다.

결론

인체의 장에는 매우 다양한 미생물들이 서식하며, 숙주의 성장과 건강을 유지하는데 도움을 주는 것으로 알려져서 서식형태, 균수 및 균 조성의 불균형이 다양한 질병을 유발하는 것은 놀라운 일이 아니다. 특히, 미생물군총의 일부분인 Probiotics는 설사, 소화, IBD와 같은 장 질환, 호흡기 질환 및 알러지 질환 등에 임상학적으로 효과가 검증되고 있으며, 이를 함유한 다양한 기능성 유제품과 정장제 제품들이 산업화되고 있다. 미래에는 Metagenomics 등과 같은 분자생물학적 기법들에 의한 장내 미생물군총과 그들이 인체에 미치는 기능적 역할을 밝히는 연구가 잠재적

인 과학의 한 분야가 될 것이며, 산업적인 측면에서도 기존에 알려진 기능성 제품 외에 뇌와 정신 건강 및 호흡기 질환의 예방과 치료에 도움을 주는 Probiotics 제품이나 개인 맞춤형 치료제 등도 상업화 될 가능성이 있을 것으로 판단된다.

Reference

- Mander R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 69: 30-35 (1996)
- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 57: 1605-1615 (2008)
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptor is required for intestinal homeostasis. *Cell* 118: 229-241 (2004)
- Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* 12: 562-58 (2004)
- Kim HS. Our genome and our other genome: understanding humans as symbionts with microbes. *J. Bacteriol. Virol.* 42: 101-107 (2012)
- Ko JS. The intestinal microbiota and human disease. *Korean J. Gastroenterol.* 62: 85-91 (2013)
- Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med. Maladies Infect.* 4: 1-48 (2014)
- Bhadoria PBS, Mahapatra SC. Prospects, technological aspects and limitations of probiotics- a worldwide review. *Eur. J. Food Res.* 1: 23-42 (2011)
- Guarner F et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. October (2011)
- FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk with live lactic acid bacteria. Report from FAO/WHO Expert Consultation, 1-4 October 2001, Cordoba, Argentina.
- Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med. Maladies Infect.* 44: 1-8 (2014)
- Sanders ME (2008). Products with probiotics. Available at: www.usprobiotics.org.
- Connolly E, Abrahamsson T, Bjorksten B. Safety of D-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 41: 489-492 (2005)
- Egervarn M, Roos S, Lindmark H. Identification and characterization of antibiotic resistance genes in *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*. *J. Appl. Microbiol.* 107: 1658-1668 (2009)
- David R, Syndman. The Safety of Probiotics. *Clin. Infect. Dis.* 46: S104-111 (2008)
- Dubravka S. et al. Probiotic bacteria in prevention and treatment of diarrhea. *Mljekarstvo* 59: 28-32 (2009)
- Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzacara A, Gianino P. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 35: 527-31 (2002)
- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotics infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotics agents. *Pediatrics* 115: 174-177 (2005)
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P et al. A placebo controlled trial of lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished pervian children. *J. Pediatr.* 134: 15-20 (1999)
- Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. Feeding of *Bifidobacteria bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of *Rotavirus*. *Lancet* 344: 1046-1049 (1994)
- Szajewska E, Longo P, Laccisaglia A et al. Effect of lactobacillus GG and breast-feedign in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J. Pediatr.* 138: 361-365 (2001)
- Guandalini S. Probiotics for Children with Diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* 42: S53-S57 (2008)
- Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immun.* 111: S495-501 (2003)
- Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Milelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin. Exper. Allergy* 29: 342-346 (1999)
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, and Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 1076-1079 (2001)
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: A double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 60: 494-500 (2005)
- Niers L, Martin R, Rijkers G et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 64: 1349-1358 (2009)
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD et al. Effect of probiotic lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immun.* 111: 389-395 (2003)
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 1076-1079 (2001)
- Wickens L, Black PN, Stanley TV et al. A differential effects of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placed-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immun.* 122: 788-794 (2008)
- Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal track. *Curr. Issues Mol. Biol.* 10: 37-54 (2008)
- Yan F, Polk DB. Probiotics: progress toward novel therapies for

- intestinal disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 26: 95-101 (2010)
33. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 110: 1539-1546 (2005)
 34. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 20: 333-338 (1995)
 35. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1143-1147 (2001)
 36. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Colins JK, Fitzgerald G, Lynch PB, Ross RP. Market potential for probiotics. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 476-483 (2001)
 37. Quigley EM. The efficacy of probiotics in IBS. *J. Clin. Gastroenterol.* 42: S85-90 (2008)
 38. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 767-811 (2000)
 39. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and Immunity. *J. Gastroenterol.* 44: 26-46 (2009)
 40. Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J. Gastroenterol.* 20: 15632-15649 (2014)
 41. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;3[DOI:10.1002/14651858.CD006821.pub2]
 42. Fendrick AM, Saint S, Brook I, Jacobs MR, Pelton S, Sethi S. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin. Ther.* 23: 1683-1706 (2001)
 43. Steiman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann. Intern. Med.* 738: 525-533 (2003)
 44. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis(Review). *The Cochrane collaboration.* 2013. Issue 6. [Http://www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).
 45. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infection(Review). *The cochrane collaboration.* 2001. Issue 9. [Http://www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).
 46. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatric Inter.* 54: 682-687 (2012)
 47. Kumpu M et al. The use of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Viral Findings in the nasopharynx of children attending day care. *J. Med. Virol.* 85: 1632-1638 (2013)
 48. Kumpu M et al. Recovery of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in tonsil tissue after oral administration: randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Br. J. Nutr.* 109: 2240-2246 (2013)
 49. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 38: 954-962 (2010)
 50. King S, Varley D et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Nutr.* 112: 41-54 (2014)
 51. Socol CR et al. The Potential of Probiotics: A Review. *Food Technol. Biotechnol.* 48: 413-434 (2010)
 52. http://www.youtube.com/watch?v=bf-xHo4I_kA&feature=player_detailpage.
 53. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.* 38: 1-12 (2014)
 54. Lee YK. What could probiotic do for us? *Food Sci. Human Wellness.* 3: 47-50 (2014)
 55. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20: 14126-14131 (2014)
 56. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 60: 307-317 (2011)
 57. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 144: 1394-1401 (2013)
 58. Delpigne M, Guarner F et al. The intestinal microbiome, Probiotics and Prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 4: 17-27 (2013)
 59. Handelsman J. *Metagenomics and Microbial Communities.* Encyclopedia of Life Sciences. 2007, John Wiley & Sons, Ltd. www.Els.Net.
 60. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65 (2010).
 61. Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science* 328: 994-999 (2010)
 62. Kim BS, Bae HS, Lim CY, Kim MJ, Seo JG, Kim JY, Kim JE, Kim H. Comparison of Gut Microbiota between Sasang Constitutions. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013: 171643, 9 (2013).