

발효 유제품 내 프로바이오틱스의 활용

Current application status of probiotics in fermented dairy products

신동재, 정하얀, 박권철, 신학동* (Dongjae Shin, Hayan Jung, Gwoncheol Park, Hakdong Shin)

세종대학교 생명과학대학 식품생명공학전공

Department of Food Science and Biotechnology, College of Life Science, Sejong University

I. 서론

사람의 장은 미생물, 영양소, 장내세포가 광범위하게 상호작용하는 거대한 복합 생태계이며, 장내 다양한 미생물군(장내균총; Gut Microbiome)은 대사 및 면역 기능을 포함하여 장내세포와 다양한 상호작용을 하고 있는 것으로 보고되고 있다. 최근 장내균총의 변화가 건강에 미치는 영향에 대한 관심이 높아짐에 따라, 프로바이오틱스(Probiotics)가 가지는 장내균총 조절 능력에 기반한 건강 증진 효과에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. 설사, 과민성장질환 및 알레르기 반응에 대한 프로바이오틱스의 개선 기능성 보고는 발효 유제품 내 프로바이오틱스의 미래 가능성을 보여주고 있다. 프로바이오틱스 시장은 전세계적으로 약 33억 달러(2015년 기준) 이상의 규모를 형성하고 있으며, 앞으로도 연평균 7% 이상의 높은 시장 성장률을 보일 것으로 기대하고 있다(Grand View Research 2017). 국내 시장 규모 또한 1,500억원(2015년 기준) 이상으로 최근 5년간 연평균 50% 이상의 급격한 성장이 진행 중이다(연구성과실용화진흥원 2016). 다양한 소비자의 수요에 따라 프로바이오틱스를 기반한 위/장 건강기능식품은 1,200여 개(2016년 기준) 이상이 현재 식품의약품안전처에 등록이 되어 있다. 하지만 실제 프로바이오틱스를 섭취하였을 때, 인체 내에서 건강 개선 기능성을 발휘할 수 있는지에 대한 정확한 규명이 실제 제품화 이전에 필요한 실정이다. 따라서 본고에서는 지금까지 진행되고 있는 프로바이오틱스에 대한 기능성 연구 현황 및 발효 유제품에서 프로바이오틱스의 이용에 대하여 다루어 보고자 한다.

II. 본론

1. 장내 환경에 프로바이오틱스가 미치는 영향

프로바이오틱스는 “적절한 양으로 투여하면 숙주의 건강에 유익함을 주는 생균”으로 정의되며, 계절성 알레르기, 변

*Corresponding author: Hakdong Shin

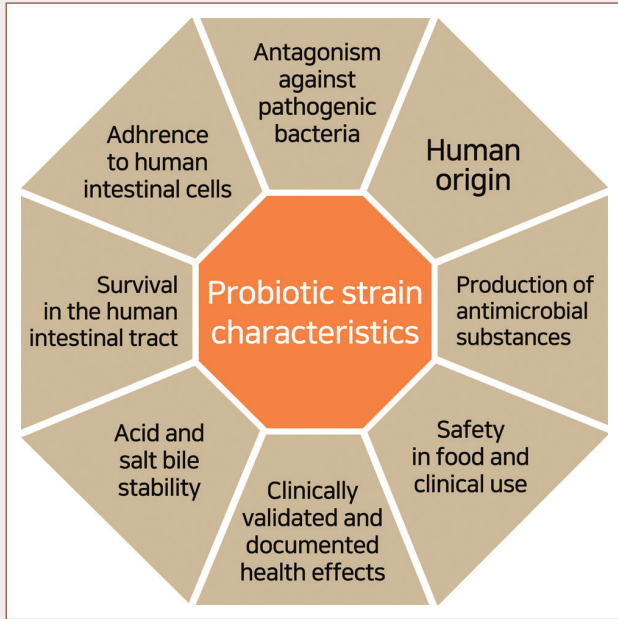
Department of Food Science and Biotechnology, College of Life Science, Sejong University

Tel: +82-2-6935-2525

Fax: +82-2-3408-4319

E-mail: hshin@sejong.ac.kr

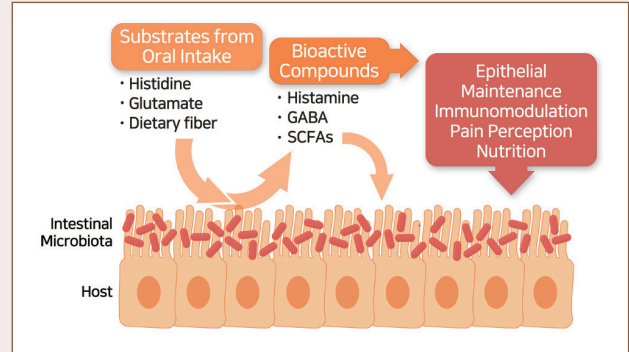
그림 1. 프로바이오틱스 균주 선택에 고려되는 특징 (Adapted from Saarela et al., 2000)



비 완화, 설사 감소 등의 건강에 유익한 기능을 가진다고 알려져 있다. 일반적으로 프로바이오틱스 균주 별로 다른 특성을 가질 수 있어, 본 균주의 안전성, 기능적 및 기술적 측면의 특성들을 종합적으로 고려하여 선택 및 제품에 이용된다(Saarela, Mogensen et al. 2000)(그림1). 최근 인체 장내균총을 출생과 함께 시작되는 공생관계로 인지하며, 본 공생으로 인한 긍정적 상호작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에 따라 프로바이오틱스에 대한 연구 또한 본 장내균총에 미치는 영향에 대하여 진행되고 있으며, 이를 통해 아직까지 잘 정의되지 않았던 프로바이오틱스 작용 기작을 규명할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

프로바이오틱스는 장내에서 다음과 같은 기작으로 건강에 유익한 기능을 보일 수 있다. 첫 번째로는 직접적으로 장내 유해균을 제어하는 방식으로, 이를 장벽효과라고 부를 수도 있다. 병원성 균의 장내 군집 형성을 방해하여 감염을 예방하는 기작으로, 프로바이오틱스 균주는 넓은 범위의 유해균을 저해할 수 있는 박테리오파지 또는 생물계면활성제의 생산 및 장내 pH를 낮아지게하는 단쇄지방산(Short chain fatty acid, SCFA)의 대사능이 있음이 보고되

그림 2. 프로바이오틱스의 장내 유용 대사 산물 형성 (Adapted from Hemarajata et al., 2013)



고 있다. 더불어 장내 상피세포의 부착면에서의 경쟁 혹은 유해균의 부착 억제 등의 기작도 발견되었다.

두 번째 방식으로 프로바이오틱스가 장 점막(mucus) 내 장벽기능의 개선에 기여할 수 있다. 프로바이오틱스가 장내 상피세포의 다양한 신호 전달 체계에 영향을 주어, i) 장 점막을 두껍게 유도, ii) defensin 및 lysozyme의 생성 촉진, iii) tight junction 구조의 생리적 장벽기능을 돕는 단백질 형성 유도 등에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.

세 번째 방식은 면역계 조절 활동이다. 70% 이상의 면역 세포는 장내, 특히 소장 존재하며 림프조직(GALT)을 구성한다. 다양한 장내균총의 미생물 구성 성분 및 이에 반응하는 cytokine의 종류에 따라 조절되는 면역 반응에 차이가 있을 수 있어, 프로바이오틱스 균주마다 제한적인 면역반응 유도 혹은 전반적인 면역반응에 변화를 만드는 등의 차이가 있음이 연구되고 있다. 곧 이에 대한 프로바이오틱스 균주별 규명이 앞으로 필요한 사항이라고 볼 수 있다.

최근 장내균총의 대사과정을 통해 생성되는 유용 대사 산물에 대한 연구가 진행되어, 프로바이오틱스 균주가 섭취된 다양한 영양 성분을 대사하여 유용 대사 산물 형성(Histamine, GABA, SCFA 등)을 통해 다양한 기능성을 보이는 기작이 보고되고 있다(Hemarajata and Versalovic 2013)(그림 2). 추가적으로 프로바이오틱스 균주는 beta-galactosidase 및 소화 효소를 장내 환경에 제공하여 소화 불량 증상을 호소하는 환자들에게 소화 개선 효과가 있음

표 1. 프로바이오틱스의 임상 효능

임상 증상	결과 및 결론
위장질환	일반적으로 위장병의 치료와 예방에 유익 (Ritchie and Romanuk 2012)
급성 전염성 설사의 치료	설사 기간이 짧아지고 배변 빈도가 감소 (Allen, Martinez et al. 2010)
항생제로 인한 설사의 예방 및 치료	항생제로 인한 설사의 감소에 관련이 있음 (Hempel, Newberry et al. 2012)
<i>Clostridium difficile</i> 관련 질병의 예방	성인과 아동의 <i>Clostridium difficile</i> 관련 질병의 유발위험이 64% 감소 (Goldenberg, Ma et al. 2013)
과민성대장증후군의 치료	과민성대장증후군에 효능이 있는 것으로 보여졌으나 가장 큰 효과를 내는 종과 계통은 불확실 (Moayyedi, Ford et al. 2010)
변비	성인에서는 <i>Bifidobacterium lactis</i> DN-173010, <i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>E. coli</i> Nissle 1917의 처치 결과, 배변의 빈도와 대변 일관성에 영향을 주는 것을 확인했고 아동에서는 <i>L. casei rhamnosus</i> Lcr35가 유익한 효과를 나타냄 (Chmielewska and Szajewska 2010)
과사성 장염	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>S. thermophiles</i> 균주를 이용한 연구에서 과사성 장염의 발생 빈도와 전반적인 사망률이 감소 (Deshpande, Rao et al. 2010)
비 알코올성 지방간염 질환	간의 아미노트랜스퍼라제, 총 콜레스테롤, TNF- α 를 감소시키고 비 알코올성 지방간염 환자의 인슐린저항성을 개선 (Ma, Li et al. 2013)

도 보고되었다.

위에서 살펴본 프로바이오틱스가 장내 환경 및 장내 상피 세포와의 긍정적인 상호작용을 통해 건강 증진 효과를 나타내기 위해서는, 장내에서 정착하는 능력이 필수적이다. 하지만 비교유전체를 기반한 연구에서, 기존에 사용되고 있는 대표적인 상업용 프로바이오틱스인 비피더스균이 인체 장내 환경에서 정착하기에 필요한 기능을 잃어버린 것으로 보고가 되었다(Lee and O’Sullivan 2010). 따라서 실제 구강을 통해 프로바이오틱스를 섭취 시, 장까지 생존하여 도달해 장내 환경에서 정착할 수 있는 능력에 대한 규명이 필요한 실정이다.

2. 프로바이오틱스의 안전성

프로바이오틱스의 효과는 각기 균주별로 상이하여, 균주에 대한 정확한 규명이 필수적이다. 더불어 제조/생산 공정을 포함하여 소비자가 섭취하기 전까지 안정적으로 유지가 되어야 하며, 필수적으로 독성 및 병원성을 가지지 않은 균주 이어야 한다.

*Bifidobacteria*와 *Lactobacilli* 종류의 균주는 다양한 발효 식품 내 프로바이오틱스로 오랫동안 안전하게 사용되어 왔다. 본 균주들은 자연계에서 쉽게 마주할 수 있는 미생

물로서 GRAS (일반적으로 안전하다고 여겨지는; Generally Regarded As Safe) 등급에 속한다. 하지만 모든 프로바이오틱스 균주(Enterobacteria 혹은 Enterococci)들이 GRAS 등급에 속하는 것은 아니며, 몇몇 균주의 경우 면역 결핍 환자에게 감염성을 가질 수 있음이 보고가 되었다(Cannon, Lee et al. 2005). 따라서 프로바이오틱스 균주가 안전하게 활용되기 위해서 다음과 같은 사항의 규명이 필요하다. (i) 인체 소화관에서 상피세포 내로의 침투 가능성, (ii) 독성 잠재력이 있는 대사 산물 생산(젖산혈증을 유발할 수 있는 D-lactate 생성 등), (iii) 부정적인 면역반응 유발, (iv) 항생제 저항성 유전자 존재 유무(장내균총과의 유전자 교환 가능성).

3. 임상조건 하의 프로바이오틱스 기능성에 대한 연구 현황

프로바이오틱스 균주가 인체 내에서 효과를 낼 수 있는 최소한의 양(Minimum effective dose)은 대략 10^8 - 10^9 cell/day로 알려져 있으나, 최적의 효과를 낼 수 있는 필요 섭취량에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다(Shiby and Mishra 2013). 더불어 지금 시판되고 있는 많은 제품 내 프로바이오틱스 균주가 산성 조건하의 장내 환경 및 미생

물에 저해효과를 가진 담즙산에 대한 저항성이 상당히 떨어지거나 거의 없음이 보고되어, 실제 장내까지 도달하여 정착하는지에 대한 많은 의문이 던져지는 상황이다. 이에 따라 실제 임상조건 하에서 기능성을 나타낸 프로바이오틱스 균주가 적용된 제품에 대한 소비자 선호도가 높아지는 추세이며, 여러 기업들에서도 제품 내 사용되는 프로바이오틱스 균주가 임상조건에서의 기능성 규명에 대한 다양한 연구를 진행하고 있다(표 1). 지금까지 연구되고 있는 임상조건 하의 프로바이오틱스 기능성에 대한 연구 현황을 다음과 같이 정리하였다.

가. 감염성 설사

프로바이오틱스 사용의 첫 번째 권장사항 중 하나는 설사의 예방 및 치료이다. 급성설사 증상에 프로바이오틱스 섭취가 4일이상 지속될 수 있는 증상을 1일로 단축시키거나 변의 양이 줄어들게 하는 효과가 있음이 보고되었으며(Allen, Martinez et al. 2010), 또 다른 연구에서는 병원성 rotavirus 감염으로 인한 설사 증상에도 효과가 있음이 보고되었다(Szajewska, Wanke et al. 2011). 특히 대중적으로 많은 제품에 사용중인 *Lactobacillus* GG 균주는 1,000명 이상의 어린이들을 대상으로 한 무작위 대조연구에서 rotavirus 감염으로 인한 설사 증상 완화에 효과가 있음을 확인하였다.

더불어 항생제 투여로 유도될 수 있는 장내 세균 불균형 상태인 *Clostridium difficile* 군집 형성에도 프로바이오틱스 섭취가 설사 완화에 효과가 있음이 보고되었다(Goldenberg, Ma et al. 2013). 이에 효과적인 프로바이오틱스 균주로는 *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus* GG, 효모균 *Saccharomyces boulardii* 인 것으로 보고되었다.

나. 염증성 장질환(IBD; inflammatory bowel diseases)

아직 발병원인이 명확하지 않은 염증성 장질환(IBD)은 최근 지속적으로 발병률이 증가하고 있다. 위장이나 결장 점막에 궤양이 발생하거나, 일부 IBD 환자에게는 장내

균총의 불균형 및 균총 다양성이 보고되고 있다. 점막 염증 완화 효과에서 IBD 증세의 치료 보완제로서 프로바이오틱스 사용에 대한 관심이 높아지고 있으나, 아직까지는 몇몇 긍정적인 효과들 정도만 보고되고 있다(Sha, Xu et al. 2013). 프로바이오틱스 균주가 IBD 환자의 장내균총 성분 변화에 미치는 영향 및 IBD 유발 가능 균주로 예상되는 *Faecalibacterium prausnitzii* 균주 저해 효과 등에 대한 추가적인 연구가 진행되고 있다.

다. 과민성 대장증후군

과민성 대장증후군은 복부 통증과 경련, 설사나 변비 증상을 나타내는 만성 장 질환으로, 아직 구체적으로 본 질환을 유발하는 균에 대한 규명은 되지 않았으나 장내균총 불균형과 높은 연관 관계가 보고되고 있다(Salonen, de Vos et al. 2010). 이에 따라 프로바이오틱스 섭취가 본 과민성 대장증후군 완화에 가능성이 있는지 관심이 높아지고 있다. 몇몇 임상시험에서 bifidobacteria를 기반한 프로바이오틱스 활용 가능성을 증명했지만, 시험법(사용 균주, 투여량 등)에 따라 그 효과가 다른 것으로 보여 추가적인 규명이 진행되고 있다(Moayyedi, Ford et al. 2010). 더불어 만성 질환이기 때문에 위약효과가 비교적 높게 나타날 수 있음이 보고되어 보완적인 임상 실험이 요구되지만, 본 질환에 대한 대체치료법으로 프로바이오틱스는 유망할 것으로 예상된다.

라. 알레르기(Allergy)

프로바이오틱스 균주가 장내 면역계에 적절한 자극을 줄 수 있다는 점에서 연구들이 진행되고 있다. 그 연구 사이에 모순되는 결과가 보고되어 일반적인 알레르기 예방에 프로바이오틱스가 보이는 효과는 아직 불명확하나, 고 위험군에 속하는 알레르기 질환에는 임상 조건 하에서 명확한 효과가 있음이 보고되었다(Ozdemir 2010).

표 2. 상업용 프로바이오틱스의 임상 연구

제조사 (제품명)	프로바이오틱스 종류	임상 조건의 기능성 검증
Yoplait Inc (Yo-Plus yogurt)	<i>B. animalis subsp lactis</i> Bb-12, <i>S. thermophilus</i> and <i>L. bulgaricus</i>	- Antioxidant activity (Amaretti, di Nunzio et al, 2013) - Antitumor activity (Borowicki, Michelmann et al, 2011) - Mucosal adhesion (Moussavi and Adams 2010)
Yakult Honsha Co. (Yakult cultured milk)	<i>L. casei</i> Shirota	- Immunomodulatory activity (Zhang, Du et al, 2012)
Swanson Health Products (Ultimate Probiotic Formula)	<i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. sporogenes</i>	- Antitumor activity (Ohigashi, Hoshino et al, 2011) - Activity against pathogens bacteria (Teapaisan, Piwat et al, 2011) - Immunomodulatory activity (Yesilova, Calka et al, 2012) - liver steatosis reduction (Xu, Wan et al, 2012) - Activity in arthritis (So, Song et al, 2011)
Nestle (Powdered infant milk formula)	<i>B. lactis</i> Bb-12	- Adhesion mucosal (Moussavi and Adams 2010) - Antitumor activity (Borowicki, Michelmann et al, 2011)
Sigma-Tau Pharmaceuticals (VSL#3 saket)	<i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> and <i>S. thermophilus</i>	- Antitumor activity (Ohigashi, Hoshino et al, 2011, Zhang, Du et al, 2012) - Immunomodulatory activity (Yesilova, Calka et al, 2012)
Amerifit Nutrition, Inc (Culturelle capsules)	<i>L. rhamnosus</i> GG	- Antitumor activity (Borowicki, Michelmann et al, 2011) - Activity against toxins (Skopinska, Lachowicz et al, 2012) - Antioxidant activity (Sun, Hu et al, 2010) - Immunomodulatory activity (Ghadimi, de Vrese et al, 2010)
Lifeway foods Inc (Kefir drinks)	<i>L. acidophilus</i> , <i>Lb. Brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lb. paracasei</i> , <i>Lb. delbrueckii</i> , <i>L. kefiranofaciens</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. mesenteriodes</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. tenuis</i> , <i>K. marxianus</i> , <i>K. Bulgaricus</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. Carlsbergensis</i> , <i>S. Unisporus</i> , <i>D. hansenii</i> , <i>Z. rouxii</i>	- Cholesterol lowering effect (Xie, Cui et al, 2011) - Activity against pathogens bacteria (Karska-Wysocki, Bazo et al, 2010, Teapaisan, Piwat et al, 2011) - Immunomodulatory effect (Lyons, O'Mahony et al, 2010) - Gut survival (Xu, Wan et al, 2012)

4. 발효 유제품 내 프로바이오틱스의 다양한 이용

일반적으로 프로바이오틱스는 유제품에 활용되어 제품화되고 있으며, 특히 발효 식품이 가지는 높은 영양가치 및 풍미로 인하여 요거트 형, 우유 제품 및 캡슐화, 파우더 형태 등의 다양한 발효 유제품에서 활용되고 있다. 발효 유제품의 제조, 보관, 유통 과정에서 안정적인 상태를 유지하는 프로바이오틱스 균주가 선호되며, Lactic bacteria 종류인 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*을 가장 일반적으로 사용하며, 일부 다른 종류의 균주(*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* 및 효모 등)도 활용이 되고 있다. 대부분 제품에 활용되는 프로바이오틱스 균주들은 여러 발효 유제품 유래 혹은 건강한 사람의 장내에서 분리 되어

규명된 균주들이 사용되고 있다.

Lactobacillus 및 *Bifidobacterium* 균주의 경우, 과일이 혼합된 요거트 형태(딸기, 복숭아, 망고, berry 혼합물 등)의 제품에서 균주 농도에 상관없이 유통기간동안 안정하게 유지됨이 확인되어, 요거트 기반의 발효 유제품에서 프로바이오틱스 균주로 폭넓게 활용되고 있다(Kailasapathy, Harmstorf et al. 2008). 더불어 요거트 기반 제품에 기존 유산균 뿐만이 아니라 효모를 프로바이오틱스 균주로 도입한 제품도 출시되고 있다. 프로바이오틱스로 활용이 가능한 효모인 *Saccharomyces boulardii*의 경우, 과일이 첨가된 요거트 제품에서 안정적으로 생존 및 성장도 가능함이 확인되었다(Lourens-Hattingh and Viljoen 2001). 더불어 발효유 제품은 산도를 가지고 있어, *Bifidobacterium* 균

주의 사용보다는 *Lactobacillus acidophilus* 및 *Lactobacillus casei* 등의 산성 환경에서 생존이 가능한 유산균이 일반적으로 첨가되어 제품화되고 있다(Sendra, Fayos et al. 2008).

추가적으로 프로바이오틱스 배양액을 치즈 생성 공정 중에 첨가하는 방식의 제품 또한 프로바이오틱스의 시장 범위를 넓이는 방법으로 제시되고 있다. 치즈가 가진 다양한 화학 및 물성적 특성(적정한 산도, 높은 완충력 및 견고성)으로 인해, 프로바이오틱스 균주를 인체 장까지 전달하기에 잠재력이 높은 유제품으로 여겨지고 있다(Karimi, Mortazavian et al. 2011). 앞으로 치즈 제조 공정 및 숙성 과정에서 프로바이오틱스 균주의 생존도를 보존하는 것이 중심 기술이 될 것으로 보이며, 높은 농도/밀도의 배양액이 필요할 것으로 예상된다. 이를 위해 프로바이오틱스 배양액을 분무건조법으로 제조하여 파우더 형태를 체다 치즈 제조 과정 중 접종하는 방식 등이 연구되고 있으며, 분무건조법을 통한 균주 접종이 치즈 숙성과정에서 프로바이오틱스 균주의 보존도를 높이는데 좋은 방법이 될 수 있음이 보고되고 있다(Gomes da Cruz, Alonso Burity et al. 2009). 더불어 치즈의 품질 저하(단백질 분해 및 지방 분해 등)를 유발하지 않는 프로바이오틱스 균주의 확보가 요구된다.

발효 유제품의 소비층이 건강에 유익한 식품을 선호하는 경향이 있어 실제 유익한 가능성을 가진 프로바이오틱스 제품에 대한 선호도가 높으며, 이에 따라 세계 각국의 유제품 업계 및 관련 학계에서도 임상 조건에서의 기능성 검증 및 안전한 프로바이오틱스 균주를 확보하려는 연구가 활발히 진행되고 있다(표 2).

더불어 프로바이오틱스 제품에 대한 소비자의 수요가 점차 증가함에 따라 아이스크림, 유아용 분유 및 과일 주스 등과 같은 프로바이오틱스를 안정하게 전달할 수 있는 매트릭스의 개발에도 많은 노력을 기울이고 있다. 아이스크림의 경우도 프로바이오틱스 균주의 안정성을 유지할 수 있는 적절한 성분(우유 단백질 및 지방 등)을 가지고 있으며, 실제 냉동저장 기간 동안 첨가된 프로바이오틱스(*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* 등) 생존 수가

유지됨이 보고되었다(Davidson, Duncan et al. 2000).

프로바이오틱스의 효과 증 설사 증상을 완화시키는 것이 가장 잘 규명이 되었으나, 실제 설사 환자 비율이 높은 아프리카 지역의 개발도상국까지 유제품을 운송이 어려운 것이 큰 장벽으로 작용하였다. 유통 안정성을 높인 프로바이오틱스 유제품의 건조 형태가 앞으로 취약 계층에게 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대하고 있다. 다양한 유제품에서 활용되는 *L. rhamnosus* GG 와 *L. casei* Shirota 균주는 개발 도상국 대상 임상 시험 결과, 설사 예방 및 억제에 효과적임이 밝혀졌다(Sur, Manna et al. 2011). 그러나 최근까지도 이 두 종의 균주는 보호된 지적 재산권으로 인해 개발도상국에서는 판매 될 수 없었다. 이러한 측면에서 취약 계층에게 프로바이오틱스 제품의 실제 보급을 위한 관련 산업계, 학계의 협력된 연계가 필요하다고 볼 수 있다. 이를 위해 비교적 저렴하게 사용이 가능하며, 열악한 기후에서 생존능이 높은 프로바이오틱스 균주 개발 및 건조 분말화 기술을 통한 최적 유통 방안 확보 등이 필요할 것으로 예상된다.

III. 결론

최근 장내균총이 사람의 건강에 많은 영향을 끼친다는 연구 결과들이 발표되고 있으며, 이에 따라 프로바이오틱스나 프리바이오틱스 섭취를 통한 장내 환경 개선 가능성에 대한 기대가 높아지고 있다. 그러나 아직까지 프로바이오틱스의 기능성에 대하여, i) 다양한 미생물간의 상호작용 가능성, ii) 프로바이오틱스 균주의 다양성, iii) 연구의 신뢰성/재현성, iv) 상업용 프로바이오틱스 균주의 실제 인체 내 정착 정착 불능 등의 문제로 여러 의문점들이 제시되고 있다. 그러나 최근 프로바이오틱스 시장은 전례 없는 성장이 진행되고 있으며, 이에 따라 신뢰할 수 있는 임상 시험 결과를 위해 큰 집단, 환자간의 다양성 고려 및 장내균총에 대한 포괄적인 접근이 적용된 체계적인 연구가 필요한 시점이다. 이로써 인체 장내 환경에서 정착하여 고기능성을 나타내는 균주의 개발 및 프로바이오틱스를 안정하게 전달할 수 있는 식품 매트릭스의 개발 등을

통한 유제품 프로바이오틱스의 발전은 인간의 건강을 유지 및 개선 할 수 있는 무한한 잠재력을 가지고 있다.

IV. 참고문헌

1. Allen, S. J., E. G. Martinez, G. V. Gregorio and L. F. Dans (2010). "Probiotics for treating acute infectious diarrhoea." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd003048.
2. Amaretti, A., M. di Nunzio, A. Pompei, S. Raimondi, M. Rossi and A. Bordoni (2013). "Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities." Appl Microbiol Biotechnol **97**(2): 809–817.
3. Borowicki, A., A. Michelmann, K. Stein, D. Scharlau, K. Scheu, U. Obst and M. Gleis (2011). "Fermented wheat aleurone enriched with probiotic strains LGG and Bb12 modulates markers of tumor progression in human colon cells." Nutr Cancer **63**(1): 151–160.
4. Cannon, J. P., T. A. Lee, J. T. Bolanos and L. H. Danziger (2005). "Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **24**(1): 31–40.
5. Chmielewska, A. and H. Szajewska (2010). "Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation." World J Gastroenterol **16**(1): 69–75.
6. Davidson, R. H., S. E. Duncan, C. R. Hackney, W. N. Eigel and J. W. Boling (2000). "Probiotic culture survival and implications in fermented frozen yogurt characteristics." J Dairy Sci **83**(4): 666–673.
7. Deshpande, G., S. Rao, S. Patole and M. Bulsara (2010). "Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates." Pediatrics **125**(5): 921–930.
8. Ghadimi, D., M. de Vrese, K. J. Heller and J. Schrezenmeir (2010). "Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN- γ) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen." Int Immunopharmacol **10**(6): 694–706.
9. Goldenberg, J. Z., S. S. Ma, J. D. Saxton, M. R. Martzen, P. O. Vandvik, K. Thorlund, G. H. Guyatt and B. C. Johnston (2013). "Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children." Cochrane Database Syst Rev(5): Cd006095.
10. Gomes da Cruz, A., F. C. Alonso Buriti, C. H. Batista de Souza, J. A. Fonseca Faria and S. M. Isay Saad (2009). "Probiotic cheese: Health benefits, technological and stability aspects." Trends in Food Science & Technology **20**(8): 344–354.
11. Grand View Research (2017). "Probiotics Dietary Supplements Market Analysis By Application, By Regions, And Segment Forecasts, 2014 – 2025." Market Reserch Report: GVR-1-68038-68380-68035.
12. Hemarajata, P. and J. Versalovic (2013). "Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation." Therap Adv Gastroenterol **6**(1): 39–51.
13. Hempel, S., S. J. Newberry, A. R. Maher, Z. Wang, J. N. Miles, R. Shanman, B. Johnsen and P. G. Shekelle (2012). "Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis." Jama **307**(18): 1959–1969.
14. Kailasapathy, K., I. Harmstorf and M. Phillips (2008). "Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in stirred fruit yogurts." LWT - Food Science and Technology **41**(7): 1317–1322.
15. Karimi, R., A. M. Mortazavian and A. G. Da Cruz (2011). "Viability of probiotic microorganisms in cheese during production and storage: a review." Dairy Science & Technology **91**(3): 283–308.
16. Karska-Wysocki, B., M. Bazo and W. Smoragiewicz (2010). "Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)." Microbiol Res **165**(8): 674–686.
17. Lee, J. H. and D. J. O'Sullivan (2010). "Genomic insights into bifidobacteria." Microbiol Mol Biol Rev **74**(3): 378–416.
18. Lourens-Hattingh, A. and B. C. Viljoen (2001). "Growth and survival of a probiotic yeast in dairy products." Food Research International

- 34(9): 791–796.
19. Lyons, A., D. O'Mahony, F. O'Brien, J. MacSharry, B. Sheil, M. Ceddia, W. M. Russell, P. Forsythe, J. Bienenstock, B. Kiely, F. Shanahan and L. O'Mahony (2010). "Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models." *Clin Exp Allergy* **40**(5): 811–819.
 20. Ma, Y. Y., L. Li, C. H. Yu, Z. Shen, L. H. Chen and Y. M. Li (2013). "Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis." *World J Gastroenterol* **19**(40): 6911–6918.
 21. Moayyedi, P., A. C. Ford, N. J. Talley, F. Cremonini, A. E. Foxx-Orenstein, L. J. Brandt and E. M. Quigley (2010). "The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review." *Gut* **59**(3): 325–332.
 22. Moussavi, M. and M. C. Adams (2010). "An in vitro study on bacterial growth interactions and intestinal epithelial cell adhesion characteristics of probiotic combinations." *Curr Microbiol* **60**(5): 327–335.
 23. Ohigashi, S., Y. Hoshino, S. Ohde and H. Onodera (2011). "Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer." *Surg Today* **41**(9): 1200–1206.
 24. Ozdemir, O. (2010). "Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data." *Clin Exp Immunol* **160**(3): 295–304.
 25. Ritchie, M. L. and T. N. Romanuk (2012). "A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases." *PLoS One* **7**(4): e34938.
 26. Saarela, M., G. Mogensen, R. Fonden, J. Matto and T. Mattila-Sandholm (2000). "Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties." *J Biotechnol* **84**(3): 197–215.
 27. Salonen, A., W. M. de Vos and A. Palva (2010). "Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives." *Microbiology* **156**(Pt 11): 3205–3215.
 28. Sendra, E., P. Fayos, Y. Lario, J. Fernandez-Lopez, E. Sayas-Barbera and J. A. Perez-Alvarez (2008). "Incorporation of citrus fibers in fermented milk containing probiotic bacteria." *Food Microbiol* **25**(1): 13–21.
 29. Sha, S., B. Xu, X. Wang, Y. Zhang, H. Wang, X. Kong, H. Zhu and K. Wu (2013). "The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease." *Diagn Microbiol Infect Dis* **75**(3): 245–251.
 30. Shiby, V. K. and H. N. Mishra (2013). "Fermented milks and milk products as functional foods—a review." *Crit Rev Food Sci Nutr* **53**(5): 482–496.
 31. Skopinska, E., D. Lachowicz, D. Wultanska, J. Pawlowska, A. Jedrzejewska, P. Obuch-Woszczatynski and H. Pituch (2012). "[Assessment of antagonistic activity in vitro *Lactobacillus* spp. strains againsts *Clostridium difficile* strains isolated from gastrointestinal tract of patients hospitalized in three hospitals in region Mazovia]." *Med Dosw Mikrobiol* **64**(2): 109–114.
 32. So, J. S., M. K. Song, H. K. Kwon, C. G. Lee, C. S. Chae, A. Sahoo, A. Jash, S. H. Lee, Z. Y. Park and S. H. Im (2011). "*Lactobacillus casei* enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis." *Life Sci* **88**(7–8): 358–366.
 33. Sun, J., X. L. Hu, G. W. Le and Y. H. Shi (2010). "Lactobacilli prevent hydroxy radical production and inhibit *Escherichia coli* and *Enterococcus* growth in system mimicking colon fermentation." *Lett Appl Microbiol* **50**(3): 264–269.
 34. Sur, D., B. Manna, S. K. Niyogi, T. Ramamurthy, A. Palit, K. Nomoto, T. Takahashi, T. Shima, H. Tsuji, T. Kurakawa, Y. Takeda, G. B. Nair and S. K. Bhattacharya (2011). "Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum." *Epidemiol Infect* **139**(6): 919–926.
 35. Szajewska, H., M. Wanke and B. Patro (2011). "Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children." *Aliment Pharmacol Ther* **34**(9): 1079–1087.
 36. Teanpaisan, R., S. Piwat and G. Dahlen (2011). "Inhibitory effect of oral *Lactobacillus* against oral pathogens." *Lett Appl Microbiol* **53**(4): 452–459.
 37. Xie, N., Y. Cui, Y. N. Yin, X. Zhao, J. W. Yang, Z. G. Wang, N. Fu, Y. Tang, X. H. Wang, X. W. Liu, C. L. Wang and F. G. Lu (2011). "Effects of two *Lactobacillus* strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet." *BMC Complement Altern Med* **11**: 53.

38. Xu, R. Y., Y. P. Wan, Q. Y. Fang, W. Lu and W. Cai (2012). "Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model." *J Clin Biochem Nutr* **50**(1): 72-77.
39. Yesilova, Y., O. Calka, N. Akdeniz and M. Berktaş (2012). "Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis." *Ann Dermatol* **24**(2): 189-193.
40. Zhang, J. W., P. Du, J. Gao, B. R. Yang, W. J. Fang and C. M. Ying (2012). "Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer." *Am J Med Sci* **343**(3): 199-205.
41. 연구성과실용화진흥원 (2016). "건강기능식품 시장 동향." S&T Market Report 41.