

장내미생물 조절을 통한 신경정신질환 및 인지기능 개선용 프로바이오틱스 개발

Development of Functional Dairy Foods for Prevention of Osteoporosis Using Dietary Genetic Materials Isolated from Bovine Milk

오남수¹, 오상남², 김영훈^{3,*} (Nam Su Oh¹, Sangnam Oh², Younghoon Kim^{3,*})

¹서울우유협동조합 중앙연구소, ²전주대학교 바이오기능성식품학과,

³전북대학교 동물자원과학과 및 우유유전체연구소

¹R&D Center, Seoul Dairy Cooperative

²Department of Functional Food and Biotechnology, Jeonju University

³Department of Animal Science and Institute of Milk Genomics, Chonbuk National University

I. 서론

지난 2008년에 발표된 세계정신건강조사(World Mental Health Survey)는 전 세계 28개국을 대상으로 조사를 수행한 결과, 성인 중 1/3 정도가 정신질환을 앓고 있는 것으로 보고되었다. 미국 질병통제 및 예방센터(Centres for Disease Control and Prevention; CDC)의 새로운 연구결과에 의하면 미국 성인 중 6.8% 정도가 중급에서 심한 정도의 우울증을 앓고 있다고 발표하였으며, 유럽뇌과학위원회(European Brain Council)과 유럽신경정신약학대학(European College of Neuropsychopharmacology)가 발표한 보고서에 의하면 매년 전 유럽인의 38%인 1억 6,000만 명의 사람들이 정신질환을 앓는 것으로 보고되고 있다. 우리 사회도 급속한 산업화와 현대화에 따라 신경정신질환 환자의 수는 꾸준히 증가하고 있다. WHO 연구에 따르면 우울증의 경우, 고소득 국가의 질병 부담원인 1위로 나타났으며, 우리나라의 경우 10만 명당 331명으로 간암 및 위암에 따른 질병부담보다 앞서는 것으로 나타나고 있다(대한의사협회지, 2011). 실제 주요 정신질환(알콜 사용 장애 및 기분장애를 포함) 유병률 및 추정환자 수는 최대 903만 명(전체인구의 약 1/5)에 육박하는 것으로 파악되고 있으며(정신질환실태 역학조사, 2011), 경제협력개발기구(OECD) 국가 중 자살률 1위를 기록하는 불명예스러운 현실에도 정신과적 질환을 방치하는 심각한 상황이다.

이러한 신경정신질환을 막기 위해 신경정신질환 치료약물들이 즉각적이고 직접적 효과를 보이지만, 신경 전도과

*Corresponding author: Younghoon Kim
Department of Animal Science and Institute of Milk Genomics,
Chonbuk National University, Jeonju 54896, Korea
Tel: +82-63-270-2606
Fax: +82-63-270-2612
Email: ykeys2584@jbnu.ac.kr

정에 직접적으로 작용함으로써 많은 종류의 부작용이 빈번하게 나타나고 있다. 실제 많은 항정신병약물/우울증치료제들은 대개 구갈, 변비, 배뇨장애, 심박수 증가, 추체외로증상, 피곤, 성기능 장애 등의 부작용을 보이며, 구약들에 비해 대부분의 신약들은 부작용을 줄이는 약물로 개발되었으나, 여전히 부작용들이 없애지는 못하고 있다. 또한 신경정신과 진료 및 약물투여에 대한 막연한 두려움과 부담감으로 인해 심각한 증상에도 불구하고 치료를 제때 받지 못하는 환자들이 많아 사회적으로 큰 문제가 되고 있는 실정이다. 신경정신질환의 유병률은 세계적으로 지속적인 증가 추세를 보이며, 이는 환자 개인의 고통뿐 아니라, 사회적/경제적 측면에서 국가적 부담이 되고 있다. 신경정신질환 문제로 인한 경제적 부담은 전체 질병 부담의 21%로 압의 1.8배이나, 국가 연구비 투자는 2012년 기준 압에 대한 연구비 지원의 약 1/9에 지나지 않는 실정이다. 선진국의 경우, 향후 최대의 질병부담 경제적 원인인 정신질환 문제 해결을 위해 전체 보건의료비의 6-10%를 투자함으로써 국가가 선도적으로 R&D에 나서고 있다. 한국의 경우, 정신질환에 대한 편견으로 정확한 통계자료는 미비하나, 최근 양극성 장애의 경우 조사를 통해 2006년 4만 2,530명에서 2010년 5만 4,792명으로 30% 증가하였고, 진료비 또한 418억 원에서 668억 원으로 60% 증가한 것으로 집계되었다. 조현병, 자폐증, ADHD 등 다른 신경정신질환을 고려한다면 훨씬 큰 경제적 부담으로 추산된다. 환자의 일생동안 관리해야 하는 신경정신질환의 특성상, 환자 개인과 국가가 부담해야 하는 비용은 갈수록 증가할 것이 명확하며, 치료·관리 약물의 부작용으로 인한 비만과 당뇨 등의 대사질환으로 연결되는 이중의 고통을 받기도 한다. 따라서 장내미생물과 신경정신질환의 상관·인과관계 분석 시스템과 이를 완화하고 예방할 수 있는 프로바이오틱스 개발은 이러한 현안해결에 실마리를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

II. 본론

1. 장내미생물 연구를 통한 인지기능 및 신경정신질환 연구의 중요성

최근까지 프로바이오틱스를 통해 현재까지 개발된 인지기능을 타겟으로 하는 제품은 대부분 항산화 또는 면역 증강과 같은 단순 기능성을 강조한 제품이 대부분이며, 이러한 식품군의 섭취가 뇌건강과 직접적으로 연관된다는 과학적 입증보고는 미비한 실정이다. 특히 최근 들어 이들 장내균총이 뇌 건강 및 인지기능과 밀접한 연관성을 가지는 것으로 보고됨(Grenham et al., 2011)에 따라 장-뇌축(Gut-Brain axis)의 상호작용 연구와 함께 장내균총 조절을 통한 인지기능 완화 및 예방을 위한, 보다 세부적인 연구가 시급한 실정이다. 하지만 현재의 연구 수준은 기초 원리 규명 수준이며, 이에 대한 본격적인 상관·인과관계 규명 및 기전 연구가 필수적이다. 현재까지 국내 연구는 주로 과민성장증후군, 소화기질환, 아토피 등의 피부과 질환에서 장내 미생물과 질환의 상관관계를 알아본 것이 많다. 접근이 용이한 국내 빅데이터 자료를 활용하여, 한국인의 장내미생물과 정신건강, 정신질환 간 상호작용을 탐색하고, 신경정신질환 치료·관리를 위한 프로바이오틱스 및 기능성 식품의 산업적 개발 및 활용은 극히 초보단계에 있어 관련 분야의 선도적 위치 선점을 위해서는 국가차원의 연구 지원이 시급한 실정이다.

2. 프로바이오틱스를 이용한 장내 미생물 균총 개선과 이에 따른 인지기능 및 정신증상 개선 효과 연구

장내 미생물 균총은 인체의 다양한 질환과 밀접한 관련성이 있다. 뇌 작용을 통해 장 기능이 조절된다는 기전은 익히 알려져 있지만, 장내 미생물과 뇌 건강과의 상호 작용에 대한 연구는 최근 활발하게 진행되고 있다(Turnbaugh et al., 2009).

대표적으로 적용되고 있는 장내미생물 균총 중 유익한 미생물군인 프로바이오틱스는 국제연합의 식량농업

기구와 세계보건기구에서 정의하는 프로바이오틱스란 적절한 양을 체내에 투여하였을 때 체내의 건강에 이로 온 효과를 유발하는 살아있는 미생물로 정의하고 있다.

현재까지 연구에서는 장내미생물에서 유익한 프로바이오틱스로 *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* 속의 세균을 꼽고 있다. Bravo 등 (2011)은 우울상태를 유발시킨 쥐에서 *Lactobacillus rhammosus*를 투여한 후에 우울행동과 불안 행동이 감소하였으며, 이는 미주신경을 통하여 미생물이 신경전달물질의 형성에 영향을 끼쳤을 가능성이 있다고 보고하였다. 2010년 Desbonnet은 *Bifidobacterium infantis*를 사용한 유사한 동물실험에서 프로바이오틱

스가 트립토판 대사와 중추신경계 신경전달물질의 긍정적 변화를 이끌어 내는 항우울효과를 보였음을 보고하였다.

사람을 대상으로 한 프로바이오틱스 투여 실험은 아직까지 상대적으로 적지만, 몇몇 긍정적 결과를 보고하는 임상연구가 있다. 2011년 건강한 성인을 대상으로 한 이중맹검 무작위대조군 연구에서 *Lactobacillus helveticus* R0052와 *Bifidobacterium longum* R0175 균이 혼합된 프로바이오틱스 제제와 위약을 각 군에 30일간 투약한 결과, 우울, 불안, 분노, 스트레스 등 전반적인 심리지표의 호전이 나타났다고 보고하였다 (Messaoudi et al., 2011). 2016년 Bogovič Matijašić

그림 1. 장내 미생물과 질환과의 관련성



(Meropol et al., 2015)

등(2106)의 연구에서도 프로바이오틱스(*Lactobacillus acidophilus* LA5 + *Bifidobacterium lactis* BB12)를 투여한 군에서 Depression anxiety stress scale, General health questionnaire로 측정한 우울, 불안, 스트레스반응에 관한 척도 수치가 유의미하게 감소하는 것으로 보고되었다(Mohammadi et al., 2016). 또한, 장내 미생물 균총이 신경전달물질을 생산하여 사람의 기분에도 영향을 미친다는 보고들이 있다. 특히 프로바이오틱스 제품에 함유된 *Lactobacillus casei* 균주를 건강한 노인에게 복용시킨 결과, 3주 후 우울한 기분이 개선되었고, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* 등의 유익균이 함유된 유제품을 먹은 사람들과 그렇지 않은 사람들을 fMRI를 찍어 비교해 본 결과, 전자의 경우 중뇌부위에 변화가 관찰되었고(midbrain connectivity), 감정과 내장의 감각을 통제하는 뇌의 부위에서 task-related response가 감소한다는 연구결과가 발표되었다(Galland, 2014).

이러한 연구결과를 바탕으로 선진국에서는 이미 대규모 자원이 투자되어 장내미생물과 신경정신질환 및 인지기능의 상호작용 연구가 활발하게 진행되고 있다. 2016년 미국국립보건원에서 향후 2년 간 1,400억원 가량을 투자하는 대규모 인간미생물프로젝트(Human Microbiome Project)를 시작하여, 대체로 동물연구에 주로 머물러 있었던 장내미생물 관련 연구를 임상연구로 확대해 나가고 있다. 또한, 유럽연합에서도 대규모 기금을 투입하여 MyNewGut이라는 프로젝트를 시작하여, 마찬가지로 장내미생물 연구의 새 지평을 마련하고 있다. 하지만 아직 정신의학 영역에서 프로바이오틱스 연구는 시작단계인 것으로 판단되고 있다. 현재 프로바이오틱스의 효용성을 확인하기 위한 동물 및 전임상단계 연구는 대학 및 연구기관에서 활발히 수행되고 있으며, 그중 일부는 정신증상 및 인지기능 개선에 관한 연구이며, 사전 연구(preliminary study)에서 긍정적 결과가 계속해서 보고되고 있다.

최근 신경정신질환 및 인지기능 개선에 도움이 되는 지 몇 가지 임상시험을 통해 확인하였다. 이로써 균주를 구체적으로 찾기 위한 임상 시험도 진행되었고, 일부 긍정적인 결과를 보고한 연구도 있다. 하지만 아직 이를 입증할 수 있는 생애주기별 대규모 임상연구는 거의 수행되지 않아 이를 식품에 적용하기 위한 연구는 아직 많은 한계점을 가지고 있다.

3. 국내외 신경정신질환 및 인지기능 개선용 프로바이오틱스 개발 현황

프로바이오틱스 시장은 전 세계적으로 매우 빠른 속도로 성장 중에 있다. 2015년 기준 약 330억 달러(한화 약 36조 원)에 달하며, 2020년까지 매년 7%씩 증가하여 470억 불(한화 53조 원)에 이를 것으로 예측될 정도로 빠른 성장세를 나타내고 있다. 프로바이오틱스의 생산 업체는 전 세계적으로 다수의 군소 업체들이 존재하나, 선진 시장에서 주요 기업이라 함은 유산균 강국인 덴마크의 다니스코, 크리스찬한센, 프랑스 라레망-로셀, 일본 모리나가 등을 들 수 있다. 특히, 유산균이 죽지 않고

그림 2. 국내 프로바이오틱스 시장






살아서 생유산균 형태로 전달되어 효능을 발휘하는 것이 중요한데, 상기 주요 업체들은 이러한 생산기술을 인정받아 전 세계 1,000개 이상의 Dairy Food & Beverage 회사에 원료를 공급하고 있다. 아시아 시장의 경우, 일본 업체들의 점유율이 높고, 각 업체별로는 일본 야쿠르트 35%, 일본 메이지 유업 19.8%, 덴마크 크리스 한센 15.7%, 일본 모리나가 10.7%로 상위 4개사가 차지하는 비중이 81.2%로 과점시장이 형성되어 있다.

이러한 추세에 발맞추어 국내 프로바이오틱스 시장은 2013년 800억 원에서 2014년 1,400억 원까지 가파르게 성장한 데 이어 2017년까지 연평균 19.4%로 성장할 것으로 전망되고 있다. LG생명과학의 프로바이오틱스 건강기능식품 ‘리튬 프로바이오 밸런스’는 LG생명과학의 연구진들과 스카이병원장 강세훈 박사가 공동으로 제품화한 것으로 한 캡슐에 유산균 500억 마리가 존재한다고 홍보하고 있다. 이 제품은 ‘프로바이오캡(Probio cap)’의 미국 특허 코팅캡슐 유산균을 사용했으며, 10종의 혼합 균주를 배합한 것으로 보고되고 있다. 렉스진바이오텍 사의 ‘프로바이오330’은 7종의 혼합 유산균이 1

포에 330억 마리가 들어 있고, 엠에스바이오텍 사의 ‘프로바이오캡 착한유산균’은 7종의 혼합 유산균 230억 마리가 알로에베라, 홍삼, 초유분말 등의 부원료와 함께 들어 있다. 또한, 쉐바이오텍이 4세대 원천 코팅 기술을 인정받아 유산균 업체로 활약하고 있다. 이외 중소기업들의 성과는 미비한 실정으로 추가적인 업체들의 진입이 요구되고 있으나, 바이오, 건강기능식품 특성상, 낮은 성공확률 및 장기간 R&D 투자에 대한 부담, 특허 및 제품 인증 프로세스의 복잡성 및 국가별 차별화 포인트가 존재하기 때문에, 중소기업이 시장에 진입함에 있어 큰 장벽으로 작용하고 있다.

신경정신질환 의약품의 세계시장 규모는 약 460억 US\$로 항암제 다음으로 큰 규모인 것으로 파악되고 있으며, 신경정신질환의 새로운 의약품 수요는 지속적으로 증가하여 세계 의약품 시장의 성장을 선도할 것으로 전망되고 있다. 미국이나 유럽의 선진국의 경우, 정신건강관리 및 행동치료 서비스 산업이 크게 발달되어 있으며, 2015년 현재 약 140-150억 달러 규모에 달할 것으로 조사되고 있다. 산업의 규모에도 불구하고, 현재 신

그림 3. 국내 생산된 인지기능 관련 제품 출시 제품

제품명	생산업체	판매가격 (원)	기능성
 메모리플러스 (BF-7)	바이오그랜드	각 400 mg * 120 캡셀 = 150,000	기억력 개선에 도움을 줄 수 있습니다.
 브레인300	브레인트로피아	150 mg * 30 캡셀 * 4개입 = 273,000	성인의 기억력 개선에 도움을 줄 수 있습니다.
 브레인슈타인	CJ뉴트라	500 mg * 240 캡셀 * 2개입 = 198,000	노인의 인지능력 개선에 도움을 줄 수 있습니다.

경정신질환에 사용되는 의약품들은 많은 경우 심각한 부작용을 수반하는 단점을 가지고 있다. 따라서 근본적인 치료보다 관리에 치중하는 질환의 특성상 장기투여의 어려움이 존재하므로 이로 인해 새로운 의약품 개발에 중소기업의 기업 참여는 높은 실패의 위험성으로 장벽이 높은 것으로 분석되고 있다. 따라서 최근 신경정신질환 및 인지기능의 치료가 아닌 완화 및 예방의 측면에서 상시 섭취가 가능하며, 식품으로 장내미생물 균총의 조절이 가능한 새로운 기능성을 보유한 프로바이오틱스 개발이 시도되고 있다. 국외에서도 인지기능 및 정신증상 개선에 대한 프로바이오틱스가 출시되기 전이기 때문에 아직 시장이 형성되지 않았다. 인지기능 개선 건강식품(2016년, 12조 3,500억 원) 시장의 일부 대체할 수 있다고 전망되고 있다.

최근 많은 대형 식품기업에서 프로바이오틱스 시장을 선점하기 위한 프로바이오틱스 관련 연구를 진행하고 있다. 그러나 현재까지 신경정신질환 및 인지기능에 대한 프로바이오틱스 연구 개발을 중점적으로 진행하는 기관의 동향은 거의 없는 실정이며, 일부 기억력 개선을 위한 건강기능식품이 선보이고 있는 실정이다. 종근당의 자회사 종근당바이오는 바이오벤처 고바이오랩과 프로바이오틱스 개발에 대한 협약을 맺고 휴먼 마이크로바이옴 공동 연구 중이며, 연구결과, 바탕으로 마이크로바이옴 맞춤형 프로바이오틱스 제품과 함께 장 질환 치료를 위한 대변이식술 시료를 개발한다는 계획을 가지고 있다. CJ는 지난 2015년부터 프로바이오틱스 유산균 전문기업으로 선언한 뒤, 유산균 전문 브랜드 'ByO 유산균'을 시장에 출시하였으며, 쉐바이오틱은 국내 프로바이오틱스 매출 1위로, 수출에도 적극적으로 나서고 있다. 균주 배양 독자 기술을 바탕으로 이미 일본, 덴마크, 핀란드, 스페인, 싱가포르에 진출하고 있다. 또한, 동아제약과 동국제약 등 제약회사들도 새롭게 프로바이오틱스 시장에 도전하고 있다. 하지만 국내에 사용되고 있는 종균의 경우 극히 일부 업체를 제외하고는 수입 종균에 의존하고 있으며, Chr. Hansen, Danisco의 두 회사가 약 70% 이상을 차지하고 있어 새롭게 국내 자체

기술을 통해 한국인 맞춤형 장내미생물 조절을 통한 신경정신질환 및 인지기능 프로바이오틱스 균주의 개발은 매우 중요하면서도 시급한 과제라고 판단된다.

III. 결론

세계 건강기능식품의 시장규모는 지속적으로 늘어나고 있고, 특히 프로바이오틱스의 점유율 증가가 두드러지고 있다. 국내 프로바이오틱스 시장 규모도 2011년에서 2015년까지 연 58%의 빠른 속도로 성장하며 커지고 있다. 최근 연구결과들은 장내미생물이 다양한 인간질환과 직간접적으로 영향을 미치고 있다고 보고하고 있으며, 특히 신경정신계와 밀접한 연관관계를 가질 것으로 예측하고, 이에 대한 연구 확대를 기대하고 있다. 따라서 성공적으로 장내미생물 조절을 통해 신경정신질환 및 인지기능의 연관관계를 밝히는 연구로 확장이 되었을 때, 1) 장내미생물이 퇴행성 신경질환(예, 치매, 파킨슨 병)에 미치는 영향 및 효용성, 2) 기억력 증진 및 뇌기능 향상에 관련된 연구 및 제품 개발, 3) 신경계-면역계 연관 난치질환의 예방 및 개선 신소재의 개발 연구로 확장되어 더 큰 파급효과를 가져올 것으로 예측된다. 아직까지 신경질환 및 인지기능 개선을 위한 프로바이오틱스 제품이 출시되지 않았기 때문에 시장 현황을 알 수는 없으나, 2016년 현재 국내에서 유통되는 기억력 및 인지기능 개선 건강식품의 시장 규모가 1조 500억이었으며(2016 건강기능식품 국내 시장 규모 동향 분석, 2017 한국식품안전관리진흥원), 그 중 일부를 대체한다고 하여도 향후 시장 전망은 매우 밝다고 할 수 있다.

최근까지는 국내 장내미생물 및 프로바이오틱스 실용화 및 산업화 연구가 주로 선진국 추격형에 의한 것으로 농업 및 바이오 소재들은 특허에 의해 생산자가 보호받을 수 없거나, 보호 받는 범위가 매우 제한적이어서 부가가치 창출에 뚜렷한 한계가 있었다. 하지만 장내미생물 조절을 위한 프로바이오틱스 개발 연구는 대표적인 First-In-Class(혁신형) 연구이어서 개발 성공자가 최소 17년, 경우에 따라서 34년간 전 세계적으로 배타적

표 1. 기존 신경정신건강 관련 정부 출연 과제 목록(2012-2014)

연도	부처	과제명
2014	미래창조과학부	치매(뇌기능항진 조절) 치료 천연신물질 소재개발: 나노담체 적합형 약물 기술개발
2014	중소기업청	질경이와 인삼 혼합물을 이용한 뇌신경세포 손상에 의한 치매 예방 및 개선용 소재 개발 및 제품화
2014	농림축산식품부	장생도라지 및 농산자원을 활용한 고령화 대응 노인성 질환(암, 치매, 당뇨병) 예방 및 개선용 건강지향성 및 건강기능식품 복합제품의 상품화
2014	미래창조과학부	자생 양치식물로부터 성분-활성 통합 플랫폼 기법을 활용한 퇴행성 뇌신경계 질환 치료제 후보 물질 발굴
2014	미래창조과학부	뇌신경 기반 대사질환 연구
2014	보건복지부	내인성 신경줄기세포 조절을 통한 알츠하이머병 적중 치료법 개발
2014	미래창조과학부	가족성 알츠하이머병에서 유전자 교정 신경전구세포를 이용한 세포유전자 치료법 개발
2014	보건복지부	(임상2a상) BL153의 치매치료제 개발을 위한 제2a상 임상연구
2012	미래창조과학부	Aβ 펩타이드 신호전달에 관련된 카이네이즈를 표적으로 하는 선택적인 알츠하이머병 억제제 개발

인 독점권을 행사할 수 있어 우리나라에 막대한 부가가치를 창출할 수 있을 것으로 판단되며, 장내미생물에 기반한 소재들은 향후 20년 이내에 최소 연 수 백조원 규모의 시장을 형성할 수 있으리라 예측된다.

최근 신경정신과학 분야 연구와 관련하여 우리나라는 제1차 뇌연구촉진기본계획(1999-2007)에 이어 제2차 뇌연구촉진기본계획(2008-2017)을 통해 뇌연구 분야 간 통합 및 융합연구 추세가 강화되고 있다. 따라서 장내 미생물을 이용한 신경정신질환 및 인지기능 개선 프로바이오틱스 개발은 학문적으로 식품과 의학의 융복합

을 통해 동반 성장하게 이끌 수 있으며, 아울러 관련 식품산업에 새로운 성장 동력을 제공하여 기술과 산업의 발전을 함께 도모할 수 있을 것으로 판단된다.

사사

이 논문은 2018년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 전통문화연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2016M3C1B5907057).

참고문헌

1. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. 2011. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(38):16050-16055.
2. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. 2010. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 170:1179-1188.
3. Galland L. 2014. The gut microbiome and the brain. *J Med Food* 17:1261-1272.
4. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. 2011. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2:94.

5. Meropol SB, Edwards A. 2015. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth Defects Res C Embryo Today* 105:228-239.
6. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 105:755-764.
7. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, Adab Z, Djalali M, Tehrani-Doost M, Hosseini M, Egtesadi S. 2016. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci* 19:387-395.
8. Turnbaugh, PJ, Hamady, M, Yatsunenko, T, Cantarel, BL, Duncan, A, Ley, RE, Sogin, ML, Jones, WJ, Roe, BA, Affourtit, JP, Egholm, M, Henrissat, B, Heath, AC, Knight, R, Gordon, JI. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 457(7228):480-484.
9. 박준혁, 김기웅. 2011. 한국의 우울증 역학에 대한 고찰. *대한의사협회지*. 54:362-369.
10. 보건복지부. 2011. 2011년도 정신질환실태 역학조사.