

소아과학 관점에서 바라본 장내 미생물 연구 동향과 향후 방향

류동렬¹ · 김기봉^{2,3}

¹부산대학교 한의학전문대학원 한의과학과,
²부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ³부산대학교한방병원 한방소아과

Abstract

Current Trends and Future Directions of Gut Microbiota and Their-Derived Metabolite Study in the Pediatric Perspective of Korean Medicine

Ryu Dongryeol¹ · Kim Kibong^{2,3}

¹Department of Korean Medical Science, School of Korean Medicine, Pusan National University,

²Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University,

³Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital

Objectives

The purpose of this study is to highlight recent gut-microbiota studies and to encourage gut-microbiota-related researches in Pediatric science of Korean Medicine.

Methods

We searched gut microbiota related studies and patents via the PubMed database of the US National Institutes of Health (NIH) and the PatentScope database of the UN World Intellectual Property Organization (WIPO) to see current trends of gut microbiota studies.

Results

All searched research and review articles in gut-microbiota studies were analyzed and presented as two charts, showing the recent trends of gut microbiota research. We summarized and discussed the significance of the selected fifty-six articles. Also, we listed reported gut-microbiota-derived small metabolites, impacting on human health and diseases.

Conclusions

This study emphasizes the critical roles of gut-microbiota and their-derived small metabolites in the human physiology and pathology. We know and agree that many natural compounds in Korean Medicine could be converted into small metabolites by gut microbiota in our body. Thus, it is important to encourage physicians and researchers of gut microbiota in the arena of Pediatric Korean Medicine. We believe that researchers will find a lot of unknown metabolites produced by gut microbiota from natural compounds in Korean Medicine.

Key words: Gut microbiota, Gut microbiota-derived metabolite, Obesity, Metabolic disorder

Received: January 15, 2019 • Revised: January 31, 2019 • Accepted: January 31, 2019

Corresponding Author: Kibong Kim

Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital, Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea

Tel: +82-55-360-5952, Fax: +82-55-360-5952

E-mail: kkb2630@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

지난 10년여 사이에 폭발적인 관심과 함께 새로운 연구주제로 대두된 분야가 인체의 소화기관에 군집 형태로 공생하는 미생물에 대한 연구이다. 장내 공생미생물 (gut commensals)은 자연분만 과정과 모유 수유 과정 등을 통해서 직접 어머니로부터 물려받는 것으로 알려져 있다. 인체에 공생하는 미생물은 소화기에서만 발견되는 것은 아니다. 피부, 구강, 생식기 등에 정착하여 일생 동안 공생관계를 유지하며 살아간다. 심지어 일반적으로 공생하는 미생물이 존재하지 않는다고 알려진 호흡계통 (respiratory system)에 공생관계를 유지하는 미생물이 존재하고 생리학적 기능을 한다는 최근 연구결과¹⁾는 내과학 (Internal Medicine) 교과서를 새롭게 집필할 필요성을 보여주기도 한다. 이것은 10년이라는 짧은 기간 동안 인체 공생미생물 관련 학문분야가 얼마나 급격하게 연구되고 발전되어 왔는가를 보여준다.

실제로 미국 국립 보건원 (National Institutes of Health, NIH), 미국 국립 의학 도서관 (National Library of Medicine, NLM)의 PubMed 사이트에서 “(microbiota [Title /Abstract] OR microbiome [Title /Abstract])”를 핵심 단어로 이용하여, 논문의 제목 또는 초록에 포함하는 논문을 검색해보면, 2018년 12월말 현재 약 4만 1천여 편의 논문이 검색된다 (Fig. 1A, grey bar). 또한 동일 조건으로 임상시험 (clinical trial) 관련 논문만 검색해보면 대략 1천 2백여 건이 검색된다. UN 산하 기관인 World Intellectual Property Organization (WIPO) Patent Scope (<https://patentscope.wipo.int/>)에서 동일 방식으로 검색한 결과에서도 미생물 균총 (microbiota) 관련 특허가 급격하게 증가하고 있음을 볼 수 있다 (Fig. 1A, yellow line).

장내 미생물 균총 (gut microbiota)과 인류의 공생관계는 수백만 년의 인류 진화의 역사와 함께 한다. 그 과정에서 인류의 생리와 병리 현상에 깊숙하게 자리 잡게 되었고, 우리의 건강과 질환에 직접 관여하기 시작했을 것이다. 이와 같이 긴 역사를 가지는 장내 미생물의 생리 및 병리학적 기능의 이해는 최근에야 이뤄진 셈이다. 현대 생물학의 구도를 바꾼 차세대 염기서열 분석 (Next Generation Sequencing; NGS) 기술의 개발과 발전을 중심으로 대사체학 (metabolomics)의 기반이 되는 질량분석 (mass spectrometry) 시스템의 발전과 고차원 데이터 (high dimensional data) 분석 기술의 비

약적 발전을 통해 소위 잃어버린 기관 (forgotten organ) 이라고 불리는 장내 미생물의 기능을 이해하게 된 것이다.

장내 미생물 연구는 지난 10여 년간 폭발적으로 이뤄졌다. 급격하게 증가되고 있는 장내 미생물 관련 연구, 임상시험, 특허 동향 등은 장내 미생물 관련 연구가 우리 몸에 얼마나 큰 영향을 줄 수 있는지 보여주는 간접적 근거이기도 하지만, 숙주인 우리 몸과 장내 미생물 사이에 일종의 커뮤니케이션 네트워크가 존재하며, 이를 매개하는 분자 등이 존재할 수 있음을 시사하는 강력한 증거이기도 하다. 그럼에도 불구하고 유아와 소아에서 장내 미생물 연구는 여전히 초기 단계라고 할 수 있다. 실제로 장내 미생물 관련 발표된 임상시험 결과의 13%만이 유아나 소아에서 이뤄진 연구이다 (Fig. 1B). 부족한 연구와 상대적 연구의 어려움에도 유아 및 소아에서 장내 미생물의 중요성은 다양한 이론으로 학계에서 논의되고 있다.

본 논문에서는 다양한 공생미생물 중에서 가장 많은 연구가 이뤄진 분야인 장내 미생물 관련 연구를 개괄적으로 살펴보고, 유아와 소아에서 장내 미생물의 역할 및 인체와 장내 미생물 간의 커뮤니케이션 네트워크의 신호 전달자 (signal messenger)로 작용할 장내 미생물 유래 대사물질 (metabolite)에 관한 최신 연구에 대해서 리뷰하고자 한다.

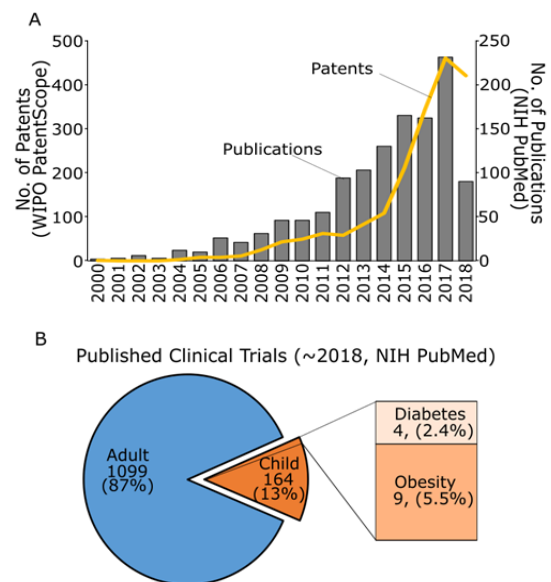


Fig. 1. Trends in microbiota research

A. Trend analysis of gut microbiota-related publications (gray bar) and patents (yellow line) using PubMed (The United States National Library of Medicine at the National Institutes of Health) and PatentScope (The World Intellectual Property Organization) B. Microbiota clinical trials in adults and children (~2018, NIH PubMed)

II. Main body

1. 장내 미생물의 정의

“미생물 군총 (microbiota)”은 인간과 같은 포유류뿐만 아니라 조류, 파충류, 양서류, 어류를 포함하는 대다수의 다세포생물의 기관 (organ)에 존재하는 “공생성 (symbiotic) 또는 병원성 (pathogenic) 미생물총 전체”를 의미한다. 이 중에서도 편리공생 (commensalism) 관계에 있는 미생물총만을 공생미생물 (commensals)이라고 부른다²⁾. “공생 (commensal)”이라는 용어는 중세 라틴어에 “함께 테이블에서 (at the table together)”를 의미하는 “공생 (commensalis)”이라는 단어에서 나온 것이다. microbiota와 동일한 의미로 혼용되는 “microflora”라는 단어도 있다. 그럼, 가장 많이 사용되는 단어 중에 하나인 “microbiome”이란 무엇을 의미하는가? microbiome은 microbiota로 통칭되는 미생물총의 전체 유전자, 즉, 유전체 (genome)를 의미한다³⁾. 즉, 미생물총의 전체 유전체를 의미하는 단어가 microbiome이다. microbiota는 숙주의 생물학적 특징 (인종, 유전 배경, 성별, 연령 등)과 환경적 특징 (식습관, 지리학적 위치 등)에 의해서 차이가 나타난다^{4,5)}. microbiome은 샷건 염기서열 분석 (shotgun sequencing) 방식과 같은 차세대 염기서열 분석 방식으로 microbiome을 평가함으로써 알 수 있다. 다르게 말하자면, 미생물의 16S ribosomal RNA (rRNA) 유전자를 코딩하고 있는 DNA 부분만을 분석하는 방식으로는 microbiota를 속 (genus) 수준에서 분석할 수 있어도, microbiome은 분석할 수 없다는 것이다. 끝으로 metagenome이라는 단어가 있다. 이는 특정 환경에서 유래한 샘플에 존재하는 유전물질 전체 (유전체)를 의미한다. metagenome이라는 단어는 microbiome이라는 단어와 광의의 의미에서는 경우에 따라 사전적 의미의 차이를 가질 수 있지만, 장내 미생물 또는 공생미생물 연구 분야에만 한정해서 본다면, 그 의미가 거의 동일하다고 할 수 있다.

2. 장내 미생물의 분류

영어권에는 “No guts, no glory, man (배짱이 없으면, 영광도 없다.)” 라는 표현이 있다. 매우 중요한 결정을 마치 내장 (gut)이 하는 것과 같은 뉘앙스의 표현이다. 하지만 이와 같은 표현이 틀리거나 혹은 은유적인 표현이 아닐 수도 있다. Clemente 등에 의하면 인간의 소

화기에는 약 100조 (10^{14})개의 장내 미생물과 약 10진 (10^{15})개의 바이러스가 인체에 존재한다⁶⁾. 이는 숙주인 인체의 전체 세포 수의 10배 이상에 해당하며, 장내 미생물이 보유하는 유전자의 수 역시 전체 인간 유전체의 유전자 숫자에 비해 수백 배나 많이 존재한다는 산술적 계산이 나온다. 인체에 존재하는 장내 미생물의 총 무게는 약 0.5~1 kg으로 알려져 있지만, 최근 연구에서는 성인 남성의 장에 약 0.2 kg (몸무게 70 kg의 성인 남성 체중의 0.3% 수준)에 해당하는 장내 미생물이 존재하는 것으로 보고되었다⁷⁾. 기존에는 소화기에 대략 8개의 박테리아 문 (phylum)이 존재하는 것으로 알려져 있었다. 하지만 분변 샘플에서 추출한 DNA를 이용한 microbiome 분석 연구는 사람의 장내 미생물에서 12개의 문으로 분류될 수 있는 총 2,172 미생물 종 (species)이 확인되었으며, 이들 대다수가 Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, 및 Bacteroidetes (93.5%)로 구성되어 있다. 특히, 386개의 종은 일반적으로 구강과 위장관의 점막 내부에 군집을 위치하고 있는 것으로 알려진 혐기성 (anaerobic) 미생물로 보고되었다⁸⁾.

장내 미생물 연구에서 가장 중요한 용어 중 하나가 장유형 (enterotype)이라는 단어이다. enterotype 개념은 2011년도 발표된 Peer Bork 그룹의 논문에 잘 정의되어 있다⁹⁾. 이 논문에서 22명의 프랑스, 이탈리아, 스페인, 덴마크인으로 구성된 유럽인 그룹, 13명의 일본인 그룹과 4명의 미국인 그룹으로 구성된 총 39명의 데이터로 주성분 분석 (Principal Component Assay; PCA)을 수행한 결과, Bacteroides (enterotype I), Prevotella (enterotype II), Ruminococcus (enterotype III)로 군집을 이뤄 통계적 분석으로 나뉘질 수 있는 enterotype 3가지가 존재하는 것을 발견하였다. 흥미롭게도 같은 해 발표된 James D. Lewis 그룹의 논문에서도 동일한 enterotype이 존재할 수 있음이 확인되었다⁹⁾. 특히 장기간 다이어트와 2개의 enterotype이 연관성 (상관관계 분석 기준)을 가지며, enterotype I인 Bacteroides는 단백질과 동물성 지방 섭취와, enterotype II인 Prevotella는 탄수화물 섭취와 상관관계를 가지고 있음이 확인되었다.

Bork 그룹과 Lewis 그룹의 연구와는 배치되는 논문도 발표되었다. 일부 최근 연구에서는 enterotype의 구분이 항상 명확한 것은 아니라고 보고하였다. 노년층의 식습관과 건강 상태와 장내 미생물의 상호관계를 연구한 Paul W. O'Toole 그룹의 논문에서는 통계학적 방식을 이용한 장내 미생물의 클러스터링 방식에 따라 enterotype의 패턴이 전혀 다른 결과가 나올 수 있

음을 보였다¹⁰⁾. 이 연구에서는 젊은 연령층 (n=13)에서 *Rumniococcus*가 장내에 가장 많이 존재하는 미생물로 관찰되었고, 노년층 (n=178)에서는 피험자의 나이 외에 확인된 모든 조건에 상관없이 *Rumniococcus*가 감소한 것을 확인하였다. 특히, 노년층에서는 재활그룹 (rehabilitation)과 장기요양 (long-stay) 그룹에서 상대적으로 건강하여 지역에 거주하는 커뮤니티 그룹에 비해, *Escherichia*, *Shigella* 종이 유의하게 증가된 것을 발견하였다. 또한, Bork 그룹과 Lewis 그룹이 제시한 enterotype 분류 방식으로는 차이나 클러스터링이 확인되지 않지만, 장기요양 (long-stay) 그룹과 지역 거주 커뮤니티 그룹에서 장내 미생물 종의 차이가 뚜렷함을 관찰하였다. 비록 이 연구결과로 건강한 노인과 장기 요양으로 노쇠한 노인의 장내 미생물이 다르다는 것을 이해할 수 있으나, enterotype은 절대적 기준이 되지 않을 수 있음을 이해하여야 한다.

영아는 출산과정에 산도를 통과하면서 생애 처음으로 장내 미생물에 노출되게 된다. 그래서 당연하게도 생후 1일의 영아의 분변에서 분석된 장내 미생물은 어머니의 질에 위치한 장내 미생물군과 일치한다^{11,12)}. 이후 모유 수유 과정 동안 주로 피부에 서식하는 장내 미생물총이 자리 잡게 되고, 성장과정을 지나면서 약 3년 후에는 건강한 성인에게서 관찰되는 장내 미생물총으로 변화하게 된다. 하지만, 매우 안정적인 성인의 장내 미생물 군집과는 다르게 영아의 장내 미생물총은 매우 불안정해서 장내 미생물 구성이 안정적이지 못하며 미생물 군집의 패턴이 짧은 시간에 급격하게 바뀌기도 하고, 개별 영아마다 차이가 있어 연구에 어려움이 있다. 유아의 공생미생물은 출산과정에 전달받으며, 임신기 자궁 내부는 무균상태로 알려져 있다. 하지만, 최근 연구에 의하면 양수 (amniotic fluid), 태아 세포막 (fetal membrane), 탯줄 (umbilical cord), 태반 (placenta), 태변 (meconium)에 미생물이 일부 존재한다¹¹⁾. 태아의 장내 미생물을 보여주는 태변을 분석한 결과 미생물은 크게 두 종류가 존재하였으며, *Enterobacteriaceae* 문과 *Firmicutes* 문의 박테리아였다. 흥미로운 것은 이 박테리아의 군집은 임신부의 질 내부나 분변에서 발견되는 박테리아 군집과는 다르며, 양수에 존재하는 박테리아 군집과 일치한다. 이는 태아의 장내에도 최소한 발견된 두 종류의 미생물 군집이 존재할 수 있음을 보여준다.

3. 장내 미생물의 기능

장내 미생물은 enterotype 형식으로 군집 또는 작은 생태계 형식으로 존재할 개연성이 높으며, enterotype의 구성형식은 숙주의 개별 생활습관을 포함하는 환경적 배경, 유전적 배경, 질환, 연령 등에 의해서 결정될 것이다. 이는 장내 미생물 군집의 구성이 숙주의 생리 및 병리 현상에 직, 간접적으로 영향을 주고 또한 받을 수 있다는 것을 의미한다. 오랜 진화의 과정에서 구축된 공생관계에서 숙주와 공생미생물의 생물학적 상호결합은 어쩌면 당연하고 필연적인 것이다. 따라서 공생미생물이 숙주의 생리학적 변화, 항상성 유지에 영향을 준다는 다양한 연구결과는 그렇게 놀라운 사실이 아닐 것이다. 다르게는 숙주의 유전적 배경에 의해 차이를 가질 수 있는 위장관계의 환경 (예, 점막의 질적 및 구조적 구성, 위장관계의 운동성 등)이 장내 미생물 커뮤니티 형성에 일종의 생태학적 공생부위인 니치 (niche)로 작용할 수도 있을 것이다.

다양한 숙주 중 유아는 멸균된 또는 매우 낮은 수준의 장내 미생물만을 가지고 태어난다. 출산 및 수유 과정 등을 통해서 미생물에 노출이 되며, 일생 동안 이어질 공생을 시작한다. 실제로 출산 방식이 생애 초기 장내 미생물 군집의 형성과 발달에 영향을 미친다는 연구가 많이 발표되었다^{11,12)}. 이들 연구결과에 의하면 자연 분만으로 태어난 영아의 초기 장내 미생물 구성은 어머니의 질 내 미생물 구성 (*Lactobacillus*, *Prevotella*, 및 *Sneathia*)과 유사하지만, 제왕절개분만으로 태어난 영아의 장내 미생물 구성은 어머니의 피부에 공생하는 미생물 (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, 및 *Propionibacterium*)과 유사하다. 또한, 제왕절개분만으로 태어난 영아의 경우 장내 미생물의 다양성이 상대적으로 낮다. 이러한 연구결과는 위장관에 정착한 장내 미생물이 숙주인 영아의 장내면역 활성화, 장 보호, 에너지대사 등에서 다양한 기능을 하며^{10,13)}, 제왕절개분만으로 태어난 유아에서 알레르기성 비염, 천식, 당뇨, 비만 등과 같은 면역성 및 대사성 질환의 발병률이 자연분만 유아에 비해서 상대적으로 높다는 연구결과와 맥락이 통하는 부분이다¹¹⁻¹⁵⁾.

4. 에너지대사

장내 미생물은 인체에서 소화 분해하지 못하는 섬유질과 관련된 탄수화물을 작은 대사물질 (small metabolite) 형태로 분해하여 제공하며^{13,16)}, 이 과정을 소위 대

장 내 발효 (colonic fermentation)라고 부른다. Enterobacteria (Pyruvate-Acetyl-CoA로부터 Acetate를 생산함), Bifidobacterium (Pyruvate-Acetyl-CoA로부터 Acetate를 생산함), Bacteroides (Succinate로부터 Propionate를 생산함), 및 Faecalibacterium (Acetyl-CoA로부터 Butyrate를 생산함)와 같은 미생물이 단쇄지방산 (Short Chain Fatty Acid; SCFA)을 생산하는 것으로 알려져 있다¹⁶. 생산된 SCFA는 에너지원인 영양소로 세포 내부에서 직접 이용되기도 하며, 다양한 GProtein-Coupled-Receptors (GPCR)에 리간드 (ligand)로 결합해 관련 세포 신호전달경로를 활성화하여 간접적으로 에너지 대사 및 면역반응에 관여한다. 일부 SCFA (Butyrate)는 단백질 탈아세틸화효소 (Protein Deacetylase)의 활성억제제 (inhibitor)로서 작용하는 것으로도 알려져 있다. 이는 장내 미생물이 숙주의 장과 면역세포에서 후성유전학적 변형 (epigenetics modifications)에 관여함으로써 유전자 발현에 영향을 줄 수도 있음을 시사한다.

Butyrate와 Propionate는 GPCR인 GPR41 수용체에 ligand로서 결합하여, 에너지 소비, 세포 호흡률의 증가에 관여하며, 숙주의 음식 섭취량을 감소시킨다. Acetate와 Propionate도 SCFA로 GPCR인 GPR43과 결합하여, 세포내 신호전달을 통하여 식욕을 조절하는 인자로 알려진 PYY와 GLP-1의 분비를 유도하고, 숙주의 에너지 대사율 (metabolic rate)과 인슐린 민감도 (insulin sensitivity)를 증가시키고, 지방전구세포 (preadipocyte) 분화에도 역할을 한다. 식욕감소에 의한 음식 섭취량 감소 및 에너지 대사에 관여하는 장내 미생물의 대사물질인 SCFA에 대한 연구가 영유아 또는 영유아 동물모델에서 아직까지 이뤄지지 않았다. 하지만, 이들 대사물질이나 대사물질을 생산하는 장내 미생물이 영유아에서도 음식 섭취량 감소의 역할을 하고 이를 통해서 소아 비만 예방 및 치료에 적용 가능할 것으로 생각된다.

또한, 장내 미생물과 이들에 의해서 생산된 작은 대사물질 (small metabolites)은 지방세포에서 지단백리파제 (lipoprotein lipase) 활성을 억제함으로써 숙주 체내의 지질대사 (lipid metabolism)를 개선할 수 있다¹³. 일부 Bacteroides는 항당뇨, 항동맥경화, 항비만 효과를 가지는 공액리놀레산 (Conjugated Linoleic Acid; CLA)을 합성하기도 한다. 이 연구는 최근에 405명 중국인을 대상으로 분석한 연구에서 장내 미생물이 심혈관계 질환과 연관되어 있음을 보여준 연구와 맥을 같이 한다¹⁷. 대부분의 비타민 B (Biotin, Cobalamin, Folates, Nicotinic Acid, Panthothenic Acid, Pyridoxine, Riboflavin, Thiamine)

와 K의 합성도 에너지대사와 관련된 장내 미생물의 기능이다^{8,13,18}. 지질대사와 에너지대사 조절에 핵심적인 기여를 하는 것으로 알려진 담즙산 (bile acid) 대사에서도 장내 미생물이 관여하는 것도 알려져 있다.

이와 같은 연구는 장내 미생물이 숙주의 대사 (metabolism)에 핵심적인 역할을 할 가능성을 시사하고 있다. 대사 연구 분야에서 장내 미생물 연구 분야만큼 뜨거운 분야가 비떨림 열생산 (non-shivering thermogenesis) 분야이다. 일명, 브라우닝 (browning)으로 알려진 백색지방세포조직이 갈색지방조직과 유사한 형태로 변화되어 탄수화물과 지방 형식의 에너지원을 소비하여 열을 생산하는 이 현상에도 장내 미생물이 직, 간접적으로 관여할 가능성을 보여주는 연구결과도 지속적으로 발표되고 있다¹⁹⁻²¹. 장내 미생물이 담즙산 대사에 관여하고, 담즙산은 숙주의 생체 대사율을 증가시키는 것이 알려져 있기 때문에 장내 미생물이 숙주의 대사율에 관여하는 것은 어쩌면 이미 예견된 것일 수도 있다²².

Worthmann 등의 연구²¹의 다른 의미는 저온환경에 노출이 장내 미생물 군집의 변화를 유도할 수도 있음을 보여주는 것이다. 다시 말해, 장내 미생물에서 숙주로 영향을 줄 뿐만 아니라 반대로 숙주도 장내 미생물의 니치를 조절하여 장내 미생물 구성의 변화를 유도할 수 있다는 의미이다. 따라서, 숙주에 대한 장내 미생물 역할의 연구만큼 숙주의 장내 미생물에 대한 영향을 밝히는 연구도 반드시 필요하다. 나아가 프로바이오틱스의 역할을 할 수 있거나 장내 미생물의 거주 공간인 장내 환경에 영향을 주는 방식으로 장내 미생물 생장과 다양성 확보에 긍정적인 역할을 할 수 있는 한약제제에 대한 연구도 큰 의미를 가질 수 있다.

5. 장내 면역조절 기능

소아는 어른에 비하여 위장관계 면역체계가 취약하므로 다른 질환에 비해 소화기 질환의 발병이 높은 편이다. 특히 기질적 원인이 불분명한 기능성 위장관 질환은 만성적이고 반복적으로 나타나며, 소화기 질환의 70-75%에 해당된다²³.

장내 미생물은 다양한 형식으로 이러한 취약한 위장관계 면역체계의 구조와 기능에 역할을 할 수 있음이 밝혀졌다. 그 중 하나가 위장관의 구조와 기능 유지에 직접 기여하는 것이다. 예를 들면, 위장관이 외래 병원체에 대한 방어장벽 (barrier)으로써 역할이 가능하게 장상피 융모 (epithelial villus)의 desmosome 구조 유

지에 필요한 Small Proline-Rich Protein 2A (Sprr2A)의 발현을 장내 미생물 중 하나인 *Bacteroides thetaiotaomicron*이 유도한다는 보고가 있다²⁴). 다른 예로 *Lactobacillus rhamnosus*의 경우 상피세포성장인자 수용체 (Epithelial Growth Factor Receptor; EGFR) 신호전달경로와 Protein Kinase C (PKC) 신호전달경로의 활성을 통하여 세포사멸 (cell death)을 막을 수 있다²⁵). 위장관 구조 형성에 장내 미생물이 일부 기여할 수 있다는 실험적 증거는 무균 (germ-free) 동물모델을 이용한 실험에서 제시되었다. 예를 들면, 무균 동물모델의 장 점막 표면 (mucosal surface)의 두께가 얇고²⁶, 용모의 숫자는 감소되어 있으며²⁷, 연동운동이 감소되었다²⁸)는 실험 결과들이다. 또한, 장내 미생물은 Bacteriocin 등과 같은 항미생물 단백질 (antimicrobial peptide)을 직접 생산하거나, Cathelicidin, C-type Lectin 등과 같은 물질을 숙주의 장세포 중에 하나인 파네트 세포 (paneth cell)에서 분비 유도하여, 병원성 미생물의 침입과 증식을 제어한다는 보고도 있다^{13,29}). 또한 앞서 언급한 장내 미생물이 생산하여 분비하는 SCFA 중 하나인 Butyrate는 면역세포의 세포막에 위치한 GPR109A 수용체에 결합하여 항염증반응을 유도하며 대장암 발병율을 낮추기도 한다¹⁶).

장내 미생물은 공생관계를 유지하기 위해서 숙주 면역계의 대표적인 2가지 특성인 내재성 (innate)과 적응성 (adaptive) 모두와 매우 밀접하게 이어져 있다. 숙주 면역계도 역시 공생을 위해서 장내 미생물에 대한 내성 (tolerance)을 가지고 있어야 하며, 장내 미생물의 과증식을 억제해야 한다. 따라서, 공생이라는 같은 테두리에 위치한 두 집단 사이의 밀접한 교류는 필수적이다. 실제로 앞서 숙주의 에너지대사 부분에서 언급된 SCFA에 직접 상호작용하는 GPR41, GPR43, GPR109A 수용체 등은 호산구 (eosinophil), 호염기구 (basophil), 호중구 (neutrophil), 비만세포 (mast cell) 조절 T 세포 (Treg cell) 등에 발현하여, 공생관계 유지의 최전선에서 역할을 한다. 다시 말해, 장내 미생물로부터 유래하는 SCFA에 의해서 면역반응이 조절 받는 GPCR이 면역세포의 신호전달경로에서 최상위 수용체의 역할을 하는 것이다^{13,16}).

6. 장내 미생물과 소아 질환

장내 미생물과 숙주의 질환과의 관계는 앞서 살펴본 장내 미생물의 기능에서 유추해볼 수 있다. 장내 미생물이 균집을 이루고 있는 곳인 위장관계의 질환, 자

가면역질환을 포함하는 면역계 관련 질환, 대사질환 등이 대표적으로 알려진 질환이다. 최신 연구에 의하면 파킨슨병과 같은 신경계 질환뿐 아니라 소아 자폐증과도 관계가 있다는 연구가 있다^{13,30,31}).

유아와 소아에서 장내 미생물과의 직접 혹은 간접적 관련성을 보이는 질환도 알려지기 시작했다. 제왕절개분만으로 태어난 영아의 경우 장내 미생물의 다양성이 상대적으로 낮으며, 알레르기성 비염, 천식, 당뇨, 비만 등과 같은 면역성 또는 대사성 질환의 발병률이 자연분만에 비해 상대적으로 높다^{11,12,32}). 영아기에 장기간 항생제 치료를 받은 소아에게서 면역성 및 대사성 질환의 발병률이 높다는 사실도 다양한 그룹에 의해서 알려져 있다^{4,32}). 제왕절개분만과 항생제의 공통분모가 장내 미생물이라는 것은 명백하다. 따라서, 영유아의 장내 미생물 균총의 안정과 다양성 확보는 유아기, 소아기, 청소년기의 건강과 직접적으로 이어질 수 있다.

예를 들면, 다양성이 확보된 장내 미생물 균집의 발달이 늦어지면, 천식 발병이 증가한다는 보고가 있으며, *Lactobacillus*의 투여로 위험요인을 낮출 수 있다고 한다³³). 장내 미생물과 소아 질환의 다른 예로 자폐스펙트럼장애 (Autism spectrum disorders, ASD) 연구가 있다. 자폐스펙트럼장애를 가진 아이들은 *Prevotella copri*와 같은 발효성 박테리아 구성 비율이 상대적으로 낮으며, 전체적인 장내 미생물 다양성이 낮고³⁴), 생쥐모델에서 장내 미생물 중 하나인 *Bacteroides fragilis* 증식만으로 장내 미생물 및 혈액 대사 물질 프로파일을 변경하고, 자폐스펙트럼장애 관련 행동을 유발시킬 수 있다³⁵). 이를 배경으로 자폐장애를 나타내는 소아 (7-16세) 18명을 대상으로 약 8주간 장내 미생물 이식치료 (microbiota transfer therapy)를 수행하였으며, 실험결과 장내 미생물의 구성 변화와 자폐 증상의 개선이 확인되었다³⁶). 추가적인 유아 및 소아 질환과 장내 미생물 관계는 Figure 1B에 보이는 164건의 보고된 임상시험에 관한 정보를 살펴볼 것을 권한다.

유아의 장내 미생물 구성은 완벽하지 않기 때문에 성인이나 성인형 실험동물모델에서 확인된 장내 미생물과 장내 미생물 유래 대사물질에 의한 다양한 기능이 완벽하지 않을 수 있다. 이를 위해 프로바이오틱스를 공급하여 다양성이 확보된 장내 미생물 균집 정착을 도움을 주어야 한다. 사실 가장 잘 알려진 프로바이오틱스는 모유이다. 모유 수유 과정에서 장내 미생물 자체가 전달될 뿐만 아니라 모유에 포함된 성분에

의해서 유익한 균총으로 알려진 *Bifidobacterium*이 풍부하게 된다¹¹⁾. 유아기의 장내 미생물 안착과 다양성 확보는 평생 건강과 관련되며, 모유 등과 같은 실질적인 프로바이오틱스가 필요하다는 사실은 장내 미생물 생장과 다양성을 높여 줄 수 있는 한약제제의 발굴과 효능 검증의 필요성을 보여주는 부분이기도 하다.

7. 장 관련 질환

과민성대장증후군 (Irritable Bowel Syndrome)은 병인학적 요인이 다양하며, 소아 기능성 복통 질환의 가장 흔한 원인 질환으로 알려져 있다. 4-18세 소아의 22-45%에서 주로 나타나고, 아직까지 발생기전이 명확하지 않으며 임상증상이 비특이적이고 다양하여 확진까지의 진단 과정이 복잡한 질환이다³⁷⁾. 하지만, 최근 이러한 과민성대장증후군이 장내 미생물 군집의 변화와 질환에서 보이는 낮은 수준의 염증반응과 관련이 있음이 보고되었다³⁰⁾. 비록 발표된 논문들 사이에서 변화되었다고 특정된 장내 미생물 군집이 일치하지는 않지만, 대부분의 연구에서 변화된 미생물이 발견되었다. 과민성대장증후군의 다양한 병인을 고려한다면, 연구별 변화된 군집이나 미생물의 차이도 설명이 가능하다. 보고된 연구마다 병인이 다를 수 있기 때문에 변화된 장내 미생물의 군집 또는 미생물도 다르다고 생각할 수 있다.

염증성 장 질환 (Inflammatory Bowel Disease)의 경우 환자의 25%는 소아, 청소년기에 증상이 발현되는데, 성인기에 발병한 크론병과 차이가 있다. 남자에서 발생 빈도가 높고, 초기부터 광범위한 장 침범을 보이며, 염증의 진행 속도가 빠르고, 1차 약제에 대한 치료 반응이 상대적으로 떨어지는 등 성인과는 다른 임상 양상을 보인다³⁸⁾. 이는 소아, 청소년기에 발병하는 크론병과 성인기에 발병하는 크론병의 병태생리 기전이 다를 수 있다. 또한 환경적 요인에 노출되는 기간이 짧은 소아는 면역학적 요인이 중요할 것으로 생각되나 아직까지 밝혀진 바는 없다.

염증성 장 질환과 장내 미생물의 관계를 보여주는 연구는 매우 많다. 인과론적 관점에서 장내 미생물 군집 변화가 원인인지 불분명한 경우도 있지만, 많은 염증성 장 질환에서 장내 미생물의 변화를 볼 수 있다. 흥미로운 것은 염증성 장 질환에서 장내 미생물 군집의 다양성이 감소했다는 보고가 있다는 것이다³⁰⁾. 이는 장내 미생물이 위장관 구조 형성에 기여한다는 점을

고려해본다면, 확인되지 않은 1차적 이유 (감염, 유전적 요인 등)로 장내 미생물의 다양성이 감소되고 이로 부터 위장관 구조 형성에 문제가 생김으로써 염증반응이 유발될 가능성이 있다.

8. 비만 및 대사질환

소아 비만은 전 세계적으로 급격하게 증가하고 있다. 한국은 영유아 및 취학 전 아동의 비만 유병률이 2008년 1.4%에서 2015년 2.8%로 증가했으며, 7-18세에서는 2008년 8.36%에서 2016년에 14.3%로 증가했다³⁹⁾. 최근 연구에서는 비만이 아토피피부염, 알러지성 비염, 천식과 같은 염증성 질환의 발병률을 증가시키며^{40,41)}, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B), Th2 cytokines 등의 염증 인자와 경로를 촉진시킴으로써 염증을 유발한다고 보고하고 있다^{42,43)}.

비만 및 대사질환과 장내 미생물의 관련성 연구도 증가하고 있다. SCFA에 의한 대사율 조절, 장내 미생물에 의한 2차 담즙산의 생산, 비떨림 열생산 (non-shivering thermogenesis)과 장내 미생물 군총의 상관관계 등 다양한 연구로부터 장내 미생물과 이들 질환 사이의 관련성을 추론할 수 있다. Jeffrey Gordon 그룹의 연구에 의하면, 장내 미생물 군집은 정상 생쥐와 렙틴유전자 결함으로 비만한 생쥐 (ob/ob mouse)에서 매우 뚜렷한 차이가 있다. 특히, 비만한 ob/ob 생쥐는 약 50% 수준으로 감소된 *Bacteroidetes* 구성 비율을 보였고, *Firmicutes*는 약 25% 증가한 것으로 확인되었다⁴⁴⁾. 사람에서도 완전히 동일하지는 않지만 유사한 변화가 관찰되었다⁴⁵⁾. 이 연구는 *Bacteroidetes*와 *Firmicutes*의 전체 장내 미생물에서 구성 비율이 비만과 명확한 연관성이 있음을 나타낸다. 하지만, 아쉽게도 사람의 분변을 대상으로 한 실험에서 비만 생쥐모델에서 확인된 변화가 동일하게 또는 유사하게 관찰되지 않았다. 따라서, 유전자 같은 숙주의 내재적 인자뿐만 아니라 외재적 요인 (환경적인 요인으로 거주지, 식습관 등) 모두에 포함될 수 있는 다양한 변수를 모두 변수로 포함하는 빅데이터 연구가 필요한 상황이다.

제2형 당뇨병의 경우에도 장내 미생물의 변화가 보고되었다. 물론, 이와 같은 장내 미생물 차이의 비교연구는 인과관계를 설명하지 못하는 한계가 있다. 제2형 당뇨병 환자의 분변에서 확인된 장내 미생물 군집은 *Firmicutes*와 *Clostridia*의 비율 감소를 보였고, *Bacteroidetes*

와 Betaproteobacteria의 비율은 증가되어 있음이 관찰되었다³⁰. 다른 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 SCFA의 한 종류이고 장내 면역계에 영향을 주는 것으로 알려진 Butyrate를 생산하는 장내 미생물 군집의 비율이 감소되어 있음을 발견하였다. 이러한 결과들은 장내 미생물로부터 만들어지는 SCFA가 숙주의 비만이나 제2형 당뇨병 같은 대사 및 관련 질환에 기여할 수 있음을 의미한다.

또한 장내 미생물은 제1형 당뇨병, 류마티스성 관절염 등의 자가면역질환, 신경계 질환에도 관여하거나 뚜렷한 상관관계를 보인다. 장내 미생물이 1차 병인(primary cause)이 아닐 가능성이 높은 질환에서도 유사한 양 또는 음의 상관관계를 보이는 것은 숙주와 장내 미생물 사이에 양방향의 신호전달 체계가 존재함을 보여주는 증거라고 할 수 있을 것이다. 숙주와 장내 미생물 사이의 신호전달에 대한 연구의 필요성과 약물의 표적으로서 응용 가능성을 보여주는 부분이다.

9. 장내 미생물 유래 대사물질

지난 20여 년간 수백여 편의 연구 논문으로 그 효능이 증명된 많은 천연물 또는 천연물 유래 약물이 다양한 질환의 예방 및 치료, 건강한 삶을 위한 보조제, 항노화 물질로 주목받았다. 그럼에도 불구하고, 임상시험에서 의미 있는 성공을 보여준 약물은 거의 전무하다고 할 수 있다. 이러한 기초연구와 비임상 및 임상 연구 사이의 채울 수 없는 간극은 많은 학자들을 천연물 기반의 신약 분야에 대하여 회의적이게 만들었다. 하지만, 장내 미생물 관련 연구의 붐으로 새로운 희망을 보여줄 수 있는 가능성이 태동하고 있다. 최근 연구에 따르면 많은 천연 물질이 장내 미생물에 의해서 더욱 단순한 형태의 화합물로 변환된다고 한다⁴⁶⁻⁴⁸.

여전히 장내 미생물 연구에는 차세대 염기서열 분

석을 이용한 연구가 중심을 이루고 있지만, 해당 연구의 다른 축으로 질량분광법 (mass spectrometry)과 전산생물학 (computational biology)이 도입되면서 장내 미생물이 천연물로부터 생산하는 작은 대사산물 (small metabolite)의 발굴과 기능에 대한 연구가 진행되고 있다⁴⁶ (Table 1). 하지만, 이와 같이 새로이 발굴된 대사물질과 장내 미생물과 관련성을 보이는 것으로 보고된 질환과의 상관관계와 인과관계를 증명하는 연구는 아직도 초기 단계라고 할 수 있다. 정상군과 특정 환자군의 분변 등을 이용한 메타유전체학 (metagenomics) 연구에 환자의 혈청 및 분변 등의 추출물을 이용한 질량분석법을 적용한 대사체학 (metabolomics) 연구를 결합하여, 질환의 증상 및 장내 미생물의 enterotype (또는 특정 미생물)과 상관관계를 보이는 대사물질을 동정한다면 새로운 질환의 바이오마커, 질환을 매개하는 병인, 질환을 치료할 수 있는 약물 등의 다양한 가능성을 가질 수 있을 것으로 믿어진다. 최근에 숙주의 세포에서 자가포식 (autophagy) 및 미토콘드리아-자가포식 (mitophagy)를 유도한다고 알려진 urolithin이라는 장내 미생물 유래 물질이 발견되었다⁴⁹. urolithin은 ellagitannin, punicalagin과 ellagic acid 등과 같은 폴리페놀로부터 장내 미생물에 의해서 생성되는 작은 대사물질이다. Johan Auwerx 그룹의 보고에 따르면, 식이로 공급된 urolithin A가 선충 (*C. elegans*)에서는 최대수명을 약 50% 연장하고, 노화된 생쥐와 쥐 모델에서 근육기능 (muscle performance)을 개선하였다. 연구결과는 장내 미생물 유래 대사체 urolithin A가 근육세포 내부에 autophagy와 mitophagy를 증가하였기 때문이라고 설명하고 있다. urolithin은 현재 임상 1상시험 (NCT02655393; <https://clinicaltrials.gov>)이 성공리에 마무리되었고, 임상 2상시험이 진행 중인 것으로 알려져 있으며, 노령층의 근육강화를 위한 약물 또는 식품을 목표로 진행하고 있다. 이와 유사한 형식의

Table 1. List of Reported Gut Microbiota-Derived Metabolites

Potentially Beneficial	Potentially Baneful	Inconclusive
Butyrate and propionate (short chain fatty acid)		
Indol (tryptophan metabolite)		Succinate
Some of Bacteriocins		γ-Aminobutyric acid
Vitamins (B, K)	Imidazole propionate	α-Aminobutyric acid
Urolithins	Some Bacteriocins	3-Aminoisobutyric acid
Deoxycholic acid	Hydrogen sulfide	Tryptamine
Lithocholic acid (bile acid)	Trimethylamine (trimethylamine N-oxide, TMAO)	Phenyllactic acid
Muricholic acid (bile acid)	Indoxyl sulfate(tryptopan metabolite)	Phenethylamine
Enterolactone		3-(4-hydroxyphenyl) lactate
O-Desmethylangolensin		
Equol		

장내 미생물이 생산하는 대사물질에는 콩에 풍부한 isoflavone인 daidzein으로부터 생산되는 equol이 있다. 이 역시 장내 미생물에 의해서 생산되며, 항산화제로 암에 대한 효능 등 다양한 연구가 진행 중이다⁵⁰.

사람의 혈중 urolithin과 equol 등과 같은 장내 미생물 유래 대사물질의 농도는 사람마다 차이가 있다. 즉, 장내 미생물의 구성에 따라서 이들 작은 대사물질의 생산량이 다를 수 있다는 것이다. 이는 대사질환에서 관찰되는 장내 미생물 구성 비율이 변화되어 있는 것과 일치할 개연성이 높다. 이러한 개인별 차이는 한의학적 접근을 용이하게 할 수 있을 것이다. 천연물인 한약제재도 경구 투여 후 위장관계에서 다양한 형태의 장내 미생물 유래 대사물질로 변형되어 약효를 만드는 것에 기여할 수 있을 것이다. 또한, 인체 내부는 아니지만 미생물에 의해서 변형이 일어날 수밖에 없는 발효 한약에도 아직 밝혀지지 않은 미생물이 생산하는 작은 대사물질이 존재할 수 있을 것이다. 이와 같은 한약제재를 이용하여 장내 미생물 또는 발효 미생물에서 유래될 수 있는 작은 대사물질의 발굴은 근거 중심 한의학 연구에 새로운 장을 제시할 수도 있을 것이다. 장내 미생물 연구는 OMICS 기술에 발전으로 새로운 바람을 맞이하고 있다. 이 바람을 기준에 알려진 여러 천연물 신약과 한약제재에 적용한다면, 새로운 신약을 확보할 가능성을 높일 것으로 기대된다.

III. Conclusion

OMICS로 대표되는 현대 의생명과학 실험 도구의 발전으로 말미암아 지난 20여 년 동안 장내 미생물 관련 연구 분야는 새로운 장을 열었다. 그 과정에 등장한 수많은 연구는 숙주인 우리 몸보다 더 많은 수의 세포와 유전체를 포함하는 장내 미생물이 오히려 우리 몸의 숙주라는 우스개 이야기도 있을 만큼 우리 몸과 공생미생물의 관계를 재정립하고 있다. 앞서 언급된 것처럼 공생관계의 장내 미생물이 숙주의 체내에서 일어나는 많은 생리 및 병리 현상에 직접 또는 간접적으로 작용할 수 있으며, 공생의 균형 붕괴가 질병의 병인으로 깊숙하게 이어져 있음을 알고 있다. 이는 숙주와 장내 미생물의 역동적인 신호전달 체계의 존재를 시사하는 것이기도 하다. 하지만, 장내 미생물 연구는 많은 경우 인과관계 연구 대신 상관관계만을 보여주는 경우

가 대부분이었으며, 장내 미생물 유래 대사물, 펩타이드 등과 같은 숙주와 장내 공생미생물 사이의 신호전달 체계를 매개하는 분자 전달자 (molecular messenger)에 대한 연구는 여전히 부족한 실정이다. 생리 및 병리 현상에서 변화하거나 작용할 것으로 추정되는 장내 미생물 유래 대사물질의 동정은 이미 많은 학자들이 주장하는 것처럼 잊혀진 천연물로부터 새로운 형태의 신약의 가능성을 가져올 것으로 믿어진다.

비록 완벽한 인과관계를 규명하는 연구는 아니지만, 유아와 소아에서 장내 미생물과 관련성을 보이는 질환도 알려지고 있다. 영유아기의 장내 미생물 군총의 안착과 다양성 확보는 유아기, 소아기, 청소년기의 건강과 직접적으로 이어질 수 있다. 일부 연구 그룹에서는 정상과 질환을 나타내는 영유아의 장내 미생물 군집구성 (metagenomics)에 대한 연구뿐만 아니라 장내 미생물 유래 대사체학 (metabolomics)에 대한 연구도 진행하고 있다. 이 외에도 장내 미생물이 안착하고 다양성을 유지할 수 있는 프로바이오틱스에 대한 개발연구도 증가 추세이다. 한약제재 유래 장내 미생물 대사체 연구의 필요성만큼이나 장내 미생물의 생장과 다양성을 돕는 한약제재의 발굴 및 개발연구의 추진도 필요하다.

장담컨대, 장내 미생물 유래 대사물질 연구가 천연물 신약 연구 및 개발에 새로운 전기를 가져올 것이다.

Acknowledgements

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업 (2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259-70.
2. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292(5519):1115-8.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-9.

4. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
5. 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'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebroeck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
6. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70.
7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.
8. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
9. 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*. 2011;334(6052):105-8.
10. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Hamedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178-84.
11. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515-22.
12. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4578-85.
13. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803.
14. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):665-70.
15. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-35.
16. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45.
17. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, Zhong H, Liu Z, Gao Y, Zhao H, Zhang D, Su Z, Fang Z, Lan Z, Li J, Xiao L, Li J, Li R, Li X, Li F, Ren H, Huang Y, Peng Y, Li G, Wen B, Dong B, Chen JY, Geng QS, Zhang ZW, Yang H, Wang J, Wang J, Zhang X, Madsen L, Brix S, Ning G, Xu X, Liu X, Hou Y, Jia H, He K, Kristiansen K. The gut microbiome

- in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845.
18. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160-8.
 19. Suarez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanovic O, Colin DJ, Stevanovic A, Veyrat-Durebex C, Tarallo V, Tarallo D, Germain S, Ilievska M, Montet X, Seimbille Y, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med.* 2015;21(12):1497-501.
 20. Chevalier C, Stojanovic O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, Rigo D, Fabbiano S, Stevanović A, Hagemann S, Montet X, Seimbille Y, Zamboni N, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015;163(6):1360-74.
 21. Worthmann A, John C, Ruhlemann MC, Baguhl M, Heinsen FA, Schaltenberg N, Heine M, Schlein C, Evangelakos I, Mineo C, Fischer M, Dandri M, Kremoser C, Scheja L, Franke A, Shaul PW, Heeren J. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis. *Nat Med.* 2017;23(7):839-49.
 22. Watanabe M, Houten SM, Matakı C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439(7075):484-9.
 23. Lee EJ, Kim HJ, Lee SH, Chang GT. The relationship between children's temperament and character to functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Korean Med.* 2015;29(1):60-8.
 24. Lutgendorff F, Akkermans LM, Soderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastrointestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008;8(4):282-98.
 25. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, Chaturvedi R, Peek RM Jr, Wilson KT, Polk DB. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2242-53.
 26. Gordon HA, Bruckner-Kardoss E. Effect of normal microbial flora on intestinal surface area. *Am J Physiol.* 1961;201:175-8.
 27. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(6):3031-4.
 28. Husebye E, Hellstrom PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci.* 1994;39(5):946-56.
 29. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512-9.
 30. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):295-308.
 31. Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, Al-Bizri H, Aliu AF, Ambeaghen TU, Avetisyan L, Bahar I, Baird A, Begum F, Ben Soussan H, Blondeau-Éthier V, Bordaries R, Bramwell H, Briggs A, Bui R, Carnevale M, Chancharoen M, Chevassus T, Choi JH, Coulombe K, Couvrette F, D'Abreu S, Davies M, Desbiens MP, Di Maulo T, Di Paolo SA, Do Ponte S, Dos Santos Ribeiro P, Dubuc-Kanary LA, Duncan PK, Dupuis F, El-Nounou S, Eyangos CN, Ferguson NK, Flores-Chinchilla NR, Fotakis T, Gado Oumarou H D M, Georgiev M, Ghiassy S, Glibetic N, Grégoire Bouchard J, Hassan T, Huseen I, Ibuna Quilatan MF, Iozzo T, Islam S, Jaunky DB, Jeyasegaram A, Johnston MA, Kahler MR, Kaler K, Kamani C, Karimian Rad H, Konidis E, Konieczny F, Kurianowicz S, Lamothe P, Legros K, Leroux S, Li J, Lozano Rodriguez ME, Luponio-Yoffe S, Maalouf Y, Mantha J, McCormick M, Mondragon P, Narayana T, Neretin E, Nguyen TTT, Niu I, Nkemazem RB, O'Donovan M, Oueis M, Paquette S, Patel N, Peci E, Peters J, Pettorelli A, Poirier C, Pompa VR, Rajen H, Ralph RO, Rosales-Vasquez J, Rubinshtein D, Sakr S, Sebai MS, Serravalle L, Sidibe F, Sinnathurai A, Soho D, Sundarakrishnan A, Svistkova V, Ugbeye TE, Vasconcelos MS, Vincelli M, Voitovich

- O, Vrabel P, Wang L, Wasfi M, Zha CY, Gamberi C. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Front Microbiol.* 2017;8:1265.
32. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2): 109-17.
 33. Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, Panzer AR, Mar JS, Cabana MD, Lynch SV. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun.* 2018;9(1):707.
 34. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One.* 2013;8(7):e68322.
 35. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7): 1451-63.
 36. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Lipson KS, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017;5(1):10.
 37. Hwang JB, Jeong SH. Practical diagnostic approaches to chronic abdominal pain in children and adolescents. *J Korean Med Assoc.* 2009;52(3):271-84.
 38. Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):346-61.
 39. Kang KS. Nutritional counseling for obese children with obesity-related metabolic abnormalities in Korea. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(2):71-8.
 40. Lim MS, Lee CH, Sim S, Hong SK, Choi HG. Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Yonsei Med J.* 2017;58(5):1040-6.
 41. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of childhood obesity and the immune system: a systematic review of reviews. *Child Obes.* 2017;13(4):332-46.
 42. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1(1):29-38.
 43. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol.* 2018; 27(4):409-17.
 44. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070-5.
 45. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(7):2365-70.
 46. Brown JM, Hazen SL. Targeting of microbe-derived metabolites to improve human health: the next frontier for drug discovery. *J Biol Chem.* 2017;292(21):8560-8.
 47. Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, Elinav E. Microbiome-modulated metabolites at the Interface of host immunity. *J Immunol.* 2017;198(2):572-80.
 48. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull.* 2017;42(3):226-35.
 49. Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, Katsyuba E, Moullan N, Nicolet-Dit-Felix AA, Williams EG, Jha P, Lo Sasso G, Huzard D, Aebischer P, Sandi C, Rinsch C, Auwerx J. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat Med.* 2016;22(8):879-88.
 50. Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzein to equol. *Metabolites.* 2015;5(1):56-73.