



ARTICLE

장내 마이크로바이옴과 치매

설국환 · 김현욱 · 유자연 · 윤정희 · 오미화 · 함준상*

농촌진흥청 국립축산과학원

Gut Microbiome and Alzheimer's Disease

Kuk-Hwan Seol, Hyoun Wook Kim, Jayeon Yoo, Jeong-hee Yun, Mi-Hwa Oh, and Jun-Sang Ham*

National Institute of Animal Science, Rural Development Administration, Wanju, Korea



Received: September 1, 2021
Revised: September 14, 2021
Accepted: September 17, 2021

*Corresponding author :

Jun-Sang Ham
National Institute of Animal Science,
Rural Development Administration,
Wanju, Korea
Tel : +82-63-238-7366
Fax : +82-63-238-7397
E-mail : hamjs@korea.kr

Copyright © 2021 Korean Society of Dairy Science and Biotechnology. 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.

ORCID

Kuk-Hwan Seol
<https://orcid.org/0000-0002-0907-882X>
Hyoun Wook Kim
<https://orcid.org/0000-0002-2979-345X>
Jayeon Yoo
<https://orcid.org/0000-0003-3593-5191>
Jeong-hee Yun
<https://orcid.org/0000-0001-5929-0055>
Mi-Hwa Oh
<https://orcid.org/0000-0001-7838-5260>
Jun-Sang Ham
<https://orcid.org/0000-0003-4966-6631>

Abstract

The lack of an effective treatment for Alzheimer's disease (AD) stems primarily from incomplete understanding of AD's causes. A rapidly growing number of scientific reports highlight important roles played by peripheral infections and intestinal bacterial flora in pathological and physiological functions involving the microbiome-intestine-brain axis. The microbiome controls basic aspects of the central nervous system (CNS), immunity, and behavior, in health and disease. Changes in the density and composition of the microbiome have been linked to disorders of the immune, endocrine, and nervous systems, including mood changes, depression, increased susceptibility to stressors, and autistic behaviors. There is no doubt that in patients with AD, restoration of the intestinal microbiome to a composition reminiscent of that found in healthy adult humans will significantly slow the progression of neurodegeneration, by ameliorating inflammatory reactions and/or amyloidogenesis. In the near future, better understanding of bidirectional communication between the brain and microbiota will allow the development of functional diets using specific probiotic bacteria.

Keywords

microbime, Alzheimer, amyloid

서론

알츠하이머(Alzheimer's disease, AD)는 노인 치매의 가장 일반적 형태로 공중보건의 주요한 문제이고, 질병 발달을 예방하거나 감소시키는 활동이 없다면 급격한 발병이 예상되고 있다[1]. 90년대 초반에 아밀로이드 폭포 가설은 AD 병리생리 관련 주요 가설이었다[2]. 현재, 아밀로이드 병리가 인지 저하와 AD 진단에 10-20년 앞서 시작된다는 것은 널리 인정되고 있다. 그런데, 뇌에 아밀로이드 침착이 치매 발생의 유일한 원인은 아니다. 뇌에 아밀로이드 침착의 결과 중 하나로 뇌에서 면역 반응의 활성화가 일어난다. β -아밀로이드($A\beta$) 침착은 뇌속 면역세포인 소신경교세포(microglia)를 활성화하여 중추신경계(CNS)에서 염증반응을 일으킨다(신경염증). 급성 자가제한 신경염증 반응은 신경보호에 유익한 $A\beta$ 정리를 유발한다[3]. 그런데, 노화과정 동안 뇌의 특정 변화가 면역체계(면역 노화)와 microglia 관련 면역반응에서 일어난다[4]. 지속적인 microglia 활성화는 뇌 손상과 뉴런 사멸을 유발하는 신경독성 과정을 지원하는 만성적 염증반응을 일으킨다[5,6]. 게다가, 활성화 microglia는 뉴런 기능을 지원하는 다른 중요한 신경교세포인 astrocytes(별아교세포)를 활성화한다. 활성화 microglia뿐만 아니라 활성화 astrocytes는 신경염증 부담과 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 기능장애를 일으키는 데 일조한다. 중요한 중추신경 보호체계인 BBB는 뇌의 물질

출납을 엄격히 통제하는 책임을 맡고 있다. 나이가 들면서 이것이 약해져서 다양한 병원균(바이러스, 박테리아, 곰팡이), 면역세포, 그리고 산물들의 통과가 용이해진다[5]. 염증 매개 BBB 쇠퇴와 불안정한 뇌의 내피층 성숙은 장내 마이크로바이옴 변화와 관련될지 모르고, 이는 만성 감염이 AD 같은 신경퇴화 또는 신경발달 질환이 관계가 있다는 가설을 지지한다[7].

아밀로이드 폭포 가설에 대한 많은 의문과 반론이 있으며, 점점 $A\beta$ 침착과 질환의 임상적 징후와 관련이 없다는 결과가 증가하고 있다[8,9]. 많은 치매 환자들이 뇌에 $A\beta$ 침착이 없고 반대로, 치매가 아닌 노령의 뇌에 치매 환자처럼 플라그를 보이기도 한다[10,11]. $A\beta$ 침착이 노화 관련 현상이며, AD와 관련이 없다는 아밀로이드 가설과 반대되는 주장도 있다[11]. 최근에, AD의 염증 가설이 더욱 중요해지고 있다[12]. AD는 뇌에서 신경염증뿐만 아니라, 주변부 염증반응도 관련되기 때문에 전신 질병으로 생각된다. 비록 뇌에 염증 과정이 시작되고 망령 플라그가 나타나기 수년 전에 작동할지라도[12], $A\beta$ 생산은 항미생물 반응과 관련이 있다. $A\beta$ 의 곰팡이, 박테리아, 그리고 HHV-1 같은 바이러스에 대한 항미생물 활성(항미생물 펩타이드로 작용-AMP)이 보고되었다[13]. 그러므로, 이들 연구는 AD의 감염 가설과 신경염증에 감염성 물질의 역할에 대해 설명했다. $A\beta$ 는 모든 새로운 감염(주변에서 뇌로 미생물 통과)에서 생산되거나 뇌조직에 잠재적 감염에서 미생물의 재활성이 뇌에 주기적으로 영향을 미친다고 가정할 수 있다. 게다가, 연령은 면역노화, 전체 면역 반응 감소, 그리고 microglia의 $A\beta$ 제거 조정 능력 감소 또는 병원균 식균 감소의 원인이 된다. 그러므로, 이들 조건은 염증 반응 스위치를 유익에서 해로움(만성염증)으로 유도한다[5]. $A\beta$ 침착뿐만 아니라, 다른 미생물과 뇌로 침투하는 그 산물들(예, LPS, amyloids)은 AD에서 관찰되는 신경염증과 신경퇴화의 시작요인이고, $A\beta$ 침착($A\beta$ 과생산)은 신경염증의 시작요인이다. 최근에, AD 발병 및 신경염증 유발과 장내 마이크로바이옴의 역할 평가에 대한 관심이 증가하고 있다. 본 원고에서는 이에 대한 뛰어난 연구와 고찰에 대해 소개하고자 한다.

본 론

1. 장내 마이크로바이옴

Lederberg와 McCray가 2001년에 최초로 “마이크로바이옴”이라는 용어의 특별한 정의를 제공했고 현재 인체 공간을 공유하는 공생, 유익, 그리고 병원성 미생물의 생태계를 기술하는 데 사용되고 있다[14]. 이 용어는 미생물과 일련의 활동을 모두 말한다. 각 개인은 수천 종의 10-100조에 달하는 공생 미생물 세포가 주로 장내에 위치하고 있다[15]. 인체 마이크로바이옴에 균총(박테리아, 고세균, 진핵생물, 바이러스, 박테리오파지, 그리고 진핵성 미생물 포함), 유전체 그리고 미생물 유전자(최소 2천만의 독특한 미생물 유전자), 그리고 유전자 산물이 목록화되었다[16]. 2007년에 공생미생물의 역할과 인체 건강에 어떻게 영향을 미치는지 이해하기 위한 목표로 인체 마이크로바이옴 프로젝트가 창설되었으나, 아직 마이크로바이옴이 인체 건강 유지와 일차 면역에 어떻게 영향을 미치는지 거의 알려지지 않고 있다[17, 18]. 구강, 피부, 그리고 위장관뿐만 아니라, 여성의 질에 마이크로바이옴이 서식하고 있다. 인체 마이크로바이옴 프로젝트의 일부로 위치 특이적 미생물 연합 속이 연구되었다[19].

인체 위장관(gastrointestinal, GI)은 미생물이 가장 풍부하게 서식하고 있다. 그 이유는 GI가 인체에서 가장 큰 표면적(250-400 m²)을 갖고 있기 때문이다[20]. 몇몇 연구에서 5,000분류군 이상의 박테리아가 장내에 거주한다고 주장하였다. 그들은 대부분 박테리아 Firmicutes 문과 박테로이드에 속한다[20]. 유아에서 장내 정착은 생후 즉시 시작되고 출생 방법에 따라 달라진다. *Lactobacillus*와 *Prevotella*는 자연분만아에서 우세하고 엄마의 질내와 유사한 균총을 함유한다. 제왕절개아는 피부와 관련된 형태와 유사한 균총(즉, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, 그리고 *Corynebacterium*)을 획득한다[19]. 자연분만아 72%의 분변 미생물은 엄마의 분변 미생물과 닮는다. 제왕절개아에서는 이 비율이 41%로 감소된다[20]. 첫돌까지 장내 미생물총 발달은 식이(분유 또는 모유)에 의존

하고 다양성이 증가한다. 2.5세까지 유아 미생물총의 조성, 다양성, 그리고 기능성은 성인 미생물총과 유사하다[19]. 성년 동안 장내 미생물총은 상대적으로 안정하지만 65세부터 *Bacteroides* 문과 *Clostridium cluster IV*(젊은이는 *Clostridium cluster XIVa*가 더 우세)가 증가한다.

2. 장내 세균 불균형

감염으로 인한 장내 균총과 바이러스의 불균형은 간 질환, 위장 압, 대사질환, 호흡질환, 심리 또는 정신 질환, 그리고 자가면역 질환을 일으킨다[21]. David et al.[22]은 2명에 대해 1년 이상 건강과 행동을 10,000번 이상 측정하여 장과 타액 미생물 변화와 장과 타액 미생물 균총 변동과 관련지었다. 이 연구는 전체 미생물균총이 수개월 동안 안정함을 보였다. 그런데, 각자의 미생물균총에 빠르고 넓게 영향을 미치는 사건이 있었다. 선진국에서 개발도상국으로의 여행은 *Bacteroidetes/Firmicutes* 비율을 거의 2배 증가시켰으나 귀국 후 반대가 되었다. 다른 피험자의 장내 감염은 대부분 장내 박테리아 군의 영구적 감소를 가져왔고 유전적으로 유사한 종으로 대체되었다. 전체적 안정기 동안에 선별 미생물 군의 변화는 특정한 숙주 행동과 관련이 있다. 가장 현저하게 숙주의 섬유소 섭취 변화는 다음날 장내 미생물 균총의 15% 변화와 관련이 있다. David et al.[22]의 발견은 인체 관련 미생물 균총이 안정하지만 일반적인 활동 및 경험에 의해 빠르고 심하게 변화된다는 것을 제안한다.

숙주 관련 미생물 균총의 일시적 변화는 건강 관련 때문에 관심이 증가하고 있다[23-27]. 일반적으로 인체 미생물 균총은 여러달, 심지어 수 년 동안 안정하다[28,29]. 그런데, 실험동물과 인체 실험 연구를 통해 항생제[30,31]와 고지방식[24]을 포함하는 서구 생활방식은 공생 미생물 균총을 변화시킬 수 있음을 제안한다. 반대로, 이들 미생물 간섭은 병원균 민감성[26], 비만[25,32], 그리고 자가면역 증질환[27]을 증가시킬 수 있고, 질환은 선진국에서 더 빈발한다. 잠재적인 건강 영향에도 불구하고, 전체적 생활양식 요인들이 인체 미생물 균총이 불완전하게 유지되도록 변화시킬 수 있다. 미생물 변화에 영향을 주는 숙주 행동을 알아내기 위한 연구가 수행되고, 장내 미생물이 항생제[30,31], 창자 수술[33], 그리고 단기 식이 변화[34,35]에 민감함을 보였다. 그런데, 고안된 실험은 단지 몇 개의 가설을 시험하였다. 그러므로, 다양한 인체 활동과 행동을 모두 탐색할 수 있는 대규모의 연구가 필요하다. 수 많은 숙주 요인에 대한 미생물 반응을 효과적으로 연관 짓는 대안적 접근은 숙주와 미생물 균총을 장기적으로 관찰하고, 그들 사이의 관계를 추정하는 것이다. 그러한 관찰 연구는 생리주기가 여성에서 장내 미생물 변화의 일차 요인이라는 것과[36], 유아의 장내 미생물이 이유 후에 성인 균총으로 전환된다는 것을[37] 보이기 위해 최근에 수행되었다. 숙주 생활양식 변수의 양은 추적할 수 있는 숙주 요인의 수에 달린 미생물 변화와 관련될 수 있다. 숙주 추적은 참가자를 지속적으로 조사하고 준수를 강제하는 등 윤리 및 논리적 이유로 쉽지 않다. 그러므로, 많은 마이크로바이옴 시계열은 제한된 기간 동안 숙주 metadata로 미생물 변화를 숙주 행동과 연관짓기 어렵다[29,38].

장내 미생물 변화는 상기에 언급한 생활양식 관련 또는 환경 요인뿐만 아니라, 병원균에 노출로 가능하다. 미생물 불균형을 일으키는 가장 큰 잠재요인은 장내 병원균이다. 그런데, 장내 마이크로바이옴은 구강 미생물 균총과 다양성 및 조성에서 관련이 있다. 치주염 환자가 삼킨 타액에는 다량의 박테리아(최대 10^{12} /일)가 함유된다[39]. 그러므로, 최근의 증거는 구강 병원균과 장내 미생물 조성 변화뿐만 아니라, 뇌 조직을 포함하는 다양한 조직과 기관에서의 염증성 변화와 인과적 관련이 있음이 보고되었다[40]. 건강한 구강에서 *Actinomycetes*와 *Streptococci* 같은 공생균은 생리적 균형을 유지하고 질환을 일으키지 않는다(공생적 미생물 균총). 이러한 생태적 상태의 방해는 *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, 그리고 *Bacteroidetes*로 구성된 불균형 미생물군의 존재로 치주염 같은 질환을 유발했다[41]. 치주염은 심혈관 질환(동맥경화), 비만, 호흡기 감염, 임신 부작용 결과, 류마티스 관절염, 그리고 당뇨병[41,42]뿐만 아니라, 장내 균총 불균형 같은 여러가지 구조적 질환 및 조건과 관련이 있다. 게다가 치주질환 동안 과활성된 전신염증 반응은 결국 신경염증 및 AD에 기여한다[43]. 그러므로 치주염은 구강병원균과 지질다당질, flagellin, 펩티도글리칸, 또는

DNA, 그리고 염증 전구 물질같은 박테리아 물질의 추가적 공급원이고 AD 위험요인으로 고려된다 [44,45]. 치주 염증은 장내 미생물 균총 변화를 확대하여 이후에 숙주의 전신염증 반응을 악화시킨다. 치주 박테리아를 삼키는 것은 장내 미생물 조성에 영향하여 다양한 조직과 기관에서 염증을 유발할 뿐만 아니라, 장내 미생물을 간으로 이동시킬 수도 있다. 마우스 모델에서 *P. gingivalis*의 급여는 이상적인 미생물 조성에 변화[39,46], 내독소혈증을 일으키고, 당내성과 인슐린 감수성 감소뿐만 아니라, 지방조직에 macrophage 침투와 더 많은 지방 및 triglycerides 축적을 증가시켰다. *A. actinomycetemcomitans* 처리 마우스는 당 내성 및 인슐린 저항성 손상이 나타났다. 이러한 연구들은 치주염이 저도의 전신 염증을 유발할 수 있음을 보였다. 그러므로 낮은 강도의 자극 요인(만성질환)을 갖는 만성 염증이 전신염증을 유발하고, 이후에 신경염증을 증가시켜 신경변성과 AD를 유발할 수 있다는 것은 명확해지고 있다. 구강 건강상태가 염증 질환에 잠재적 기여자라는 최근 연구들이 정리되어 있다[47].

3. 장-뇌 축과 알츠하이머병

장내 미생물은 인체 마이크로바이옴의 95%를 함유하며, cytokine, 면역, 호르몬, 신경 신호를 통해 양방향 소통하는 마이크로바이옴-장 축을 형성한다[48-50]. 장내 점막 림프 조직이 신체의 70%~80%의 면역체계를 포함하기 때문에 인체에서 가장 크고 중요한 면역기관이고, 이 커다란 점막 관련 림프 조직은 인체 장내 방대한 수의 박테리아(100조 이상)와 지속적으로 밀접한 접촉을 하고 있다. 박테리아가 생산하여 분비하는 다양한 물질들이 장내 장벽의 견고함을 낮춰 장내 마이크로바이옴이 점막내 림프 조직과 접촉하기 용이하게 한다는 것은 잘 알려졌다[51]. 그 결과 전신 염증반응이 BBB를 손상하고 신경염증을 증진하여 결국에는 신경퇴화가 일어난다[51-53]. 공생미생물은 세로토닌, kynurenine, 멜라토닌, GABA, 카테콜아민, 히스타민, 그리고 아세틸콜린 같은 다양한 신경 활성 물질을 생산한다[54,55]. 특히, 트립토판의 대사에서 장내 마이크로바이옴의 역할이 잘 정리되었고, 몇몇 연구는 세로토닌과 kynurenine 경로의 조절장애가 다양한 신경손상 장애와 AD에서 나타남을 보였다[56]. 트립토판의 kynurenine 경로의 조절장애는 AD의 주요인으로 제안되었다[57]. 다양한 대사물질이 BBB를 거쳐 운반되었다: 커다란 중성 아미노산 운반체(L-kynurenine, 3 hydroxykynurenine)를 포함하는 능동수송뿐만 아니라, 수동 확산(anthranilic acid kynurenine acid, 그리고 quinolinic acid)이 kynurenines가 뇌로 운반되는 데 중요한 역할을 하였다[58]. 반대로, 장내 미생물 균총의 조절장애가 장내 장벽과 BBB 수용도를 증가시켜 장에서 유도된 물질이 뇌로의 통과가 증가된다는 것은 설명되어야 한다[51]. 장내 세균이 생산한 많은 대사물질이 뇌 기능에 직간접적으로 영향을 미친다. 그 중에 아세트산, 뷰티르산, 그리고 프로피온산을 포함하는 단쇄지방산은 말초 및 중추 효과를 변경시킬 수 있다. 아세트산은 혈-뇌 장벽을 지나 뇌에 포만 신호를 줄 수 있다. 또한, microglia에 영향하고 BBB에서 투과도를 감소시킨다[59,60]. 뷰티르산은 다기능 물질로 신경보호에 유익한 효과를 주고 뇌 건강을 개선한다[61].

다양한 마이크로바이옴내 박테리아와 곰팡이는 상당한 양의 LPS, 아밀로이드, 그리고 다양한 미생물 분비물을 생산한다[50,62,63]. 많은 박테리아는 지속적으로 세포의 단백질 섬유를 생산하고 방출하여 환경적 스트레스로부터 보호할 뿐만 아니라, 표면에 부착할 수 있는 섬유같은 바이오피لم을 만들고 유지한다[63,64]. 미생물과 뇌의 아밀로이드는 생물학적 그리고 이화학적으로 유사하다. 그런데, 건강한 상태에서 사람은 마이크로바이옴에 의해 지속적으로 생산되는 대단히 많은 양의 LPS와 아밀로이드 단백질에 노출된다[50]. 그러한 노출은 특히 나이가 들면서 위장관 점막뿐만 아니라, BBB가 재구성되고, 투과도가 높아지면 건강에 위협할 수 있다[50,62]. 요약하면, 전체 마이크로바이옴 유래 분비물은 매우 강력한 염증 전구물질과 면역 활성물을 구성하고 뇌에서 염증 전구 cytokines 증진, 보체 활성화, 그리고 면역원성 변화를 일으킬 수 있다. 이러한 발병 활동은 아밀로이드 침적을 일으키고 염증 반응을 높인다. 아밀로이드 단백질과 LPS는 AD에서 만성 염증을 일으키는 중요한

동인이 되는 염증 신호를 증폭한다[65]. 노화는 인체 마이크로바이옴에서 뚜렷한 변화와 관련이 있고 장내 미생물총에서 노화 관련 변화는 미생물 다양성 감소와 비피도박테리아 감소 및 Proteobacteria 증가로 단쇄지방산 감소가 나타난다[66,67]. 장내 마이크로바이옴 조성의 노화 관련 변화는 만성적 염증 반응과 관련 있고 이는 노인에서 일반적이다[66]. AD를 포함하여 신경장애 진행을 억제하는 치료법 개발에 대한 긴급한 필요는 건강한 사람의 장내 마이크로바이옴을 환자에 이식하는 옛날 방식에 대한 관심을 증가시켰다. 예를 들어, 분변 미생물 균총 이식은 재발하는 *Clostridium difficile*의 감염자 치료에 매우 효과가 좋아 사용이 증가하고 있다[68]. 또한, 실험동물 연구에서 분변 이식으로 행동특성 전환이 가능함을 보였다[69]. 무균 실험동물에 분변 이식은 뇌의 화학과 행동을 바꿔 중추신경계의 장애자에 장내 마이크로바이옴 복구에 이 방법의 사용가능성이 높아지고 있다[66,69]. 건강한 사람에서 AD 환자로 분변 이식은 장내 미생물 균총 회복을 도울 수 있고, 마이크로바이옴 불균형으로 인한 장 및 뇌 기능에 부정적 영향을 줄일 수 있다. 노화와 AD의 시작 및 진전에서 미생물의 역할은 최근에 알려졌다. 실험동물에서 세균요법에 의한 장내 미생물 균총의 변경은 염증과 신경 기능에 긍정적 영향을 미치는 신경 가소성 관련 유전자 변화를 일으킨다[70]. 프로바이오틱스 급여시 미생물 균총의 변경으로 항염증효과가 확인되었다. 처리된 AD 마우스는 전신 면역반응을 조절하는 granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)가 높아 염증 cytokines 전구물질을 억제하고 A β 침적을 감소시키고 인지 손상을 개선하였다[71].

결론

AD 원인에 대한 이해 부족으로 효과적인 치료법이 부족하다. 현재, AD 발병의 초기 분자 기작을 설명하려는 여러가지 가설이 있다. 현재 병리생태적 접근은 비정상적 tau와 A β , 미토콘드리아 기능 장애, 산화스트레스, 손상된 인슐린 신호, 칼슘 항상성 조절장애, 신경전달물질의 불균형, 그리고 microglia의 기능장애로 인한 중추신경계 신경염증을 포함하는 신경퇴화의 일반 기작에 기초한다. AD 병리생태 문제는 말단의 중요한 영향 없이 단지 중추신경계의 질환으로 오랫동안 고려되어 왔다. 빠르게 증가되는 과학적 보고는 말단 감염과 장내 박테리아가 마이크로바이옴-장-뇌 축의 생리적 기능에 중요한 역할을 한다는 것에 초점을 맞추고 있다. 마이크로바이옴은 건강과 질환의 중추신경계, 면역, 그리고 행동의 기초적 측면을 조절한다. 마이크로바이옴의 양과 조성에 변화(불균형)는 감정 변화, 우울, 스트레스 감수성 증가, 그리고 자폐적 행동을 포함하는 면역, 내분비, 그리고 신경계 장애와 관련될 수 있다. 초기 임상 연구는 유익균이나 프로바이오틱스로 균총을 변경하면 인지 기능을 포함한 뇌 기능 변화를 유발할 수 있음을 제안했다. 최근에, metagenomics와 대사체학 방법을 이용한 위장 미생물의 동정은 숙주와 마이크로바이옴 사이의 좀더 미묘한 상호작용을 설명하는 데 도움이 되고 있다. 위장은 환경(마이크로바이옴을 포함)과 자신과의 가장 큰 접촉 장소를 제공한다. 미생물 균총과 뇌 사이의 양방향 정보 교환은 뇌 발달, 기능, 기분, 그리고 인지가 위장 내용물에 의해 영양 받을 수 있음을 의미한다. 미래에는 뇌와 미생물의 양방향 소통, 숙주-미생물 상호작용, 그리고 특정 프로바이오틱 박테리아의 역할에 대한 이해 증진은 기능성 식이의 개발과 질병 치료에 장내 마이크로바이옴의 사용이 가능하게 할 것이다. 또한, AD 환자에서도 건강한 성인에서 발견되는 장내 마이크로바이옴의 회복이 염증 반응과/또는 아밀로이드 생성 수준을 낮춰 신경 퇴행의 진전을 늦출 수 있을 것이다.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명: 항산화 유산균주 선발 및 유제품 적용 연구, PJ01480301)에 의해 이루어진 것임.

References

1. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review. *Mol Neurobiol*. 2019;56:1841-1851.
2. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:383-388.
3. Penke B, Bogár F, Fülöp L. β -Amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: a comprehensive view. *Molecules*. 2017;22:1692.
4. Pawelec G. Age and immunity: what is “immunosenescence”? *Exp Gerontol*. 2018; 105:4-9.
5. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol Neurobiol*. 2017;54:8071-8089.
6. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14:388-405.
7. Tohidpour A, Morgun AV, Boitsova EB, Malinovskaya NA, Martynova GP, Khilazheva ED, et al. Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:276.
8. Castellani RJ, Smith MA. Compounding artefacts with uncertainty, and an amyloid cascade hypothesis that is 'too big to fail'. *J Pathol*. 2011;224:147-152.
9. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018;12:25.
10. Tse KH, Herrup K. Re-imagining Alzheimer's disease - the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *J Neurochem*. 2017;143:432-444.
11. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58:376-388.
12. Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*. 2016;9:199-208.
13. Bourgade K, Le Page A, Bocti C, Witkowski JM, Dupuis G, Frost EH, et al. Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J Alzheimers Dis*. 2016;50:1227-1241.
14. Prescott SL. History of medicine: origin of the term microbiome and why it matters. *Hum Microbiome J*. 2017;4:24-25.
15. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70 Suppl 1:S38-S44.
16. Proctor LM. The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe*

- 2011;20:287-291.
17. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci.* 2017;62:414-420.
 18. The Forsyth Institute. Human Oral Microbiome Database (HOMD) [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 30]. Available from <http://www.homd.org/>
 19. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:151-170.
 20. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017; 474:1823-1836.
 21. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering.* 2017;3:71-82.
 22. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol.* 2014;15:R89.
 23. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488:621-626.
 24. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1:6ra14.
 25. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-1031.
 26. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun.* 2012; 80:62-73.
 27. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *IL10^{-/-}* mice. *Nature.* 2012;487:104-108.
 28. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341:1237439.
 29. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol.* 2011;12:R50.
 30. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:4554-4561.
 31. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLOS Biol.* 2008;6:e280.
 32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023.
 33. Hartman AL, Lough DM, Barupal DK, Fiehn O, Fishbein T, Zasloff M, et al. Human gut microbiome adopts an alternative state following small bowel transplantation.

- Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:17187-17192.
34. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334:105-108.
 35. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-563.
 36. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4:132ra52.
 37. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4578-4585.
 38. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326:1694-1697.
 39. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828.
 40. Kodukula K, Faller DV, Harpp DN, Kanara I, Pernokas J, Pernokas M, et al. Gut microbiota and salivary diagnostics: the mouth is salivating to tell us something. *Biores Open Access*. 2017;6:123-132.
 41. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:30-44.
 42. Slocum C, Kramer C, Genco CA. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med*. 2016;280:114-128.
 43. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:996-1009.
 44. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLOS One*. 2016;11:e0151081.
 45. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015;7:29143.
 46. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of Enterobacteria to the liver. *PLOS One*. 2015;10:e0134234.
 47. Lira-Junior R, Boström EA. Oral-gut connection: one step closer to an integrated view of the gastrointestinal tract? *Mucosal Immunol*. 2018;11:316-318.
 48. Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2014;5:43.
 49. Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:153.

50. Zhao Y, Lukiw WJ. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD). *J Nat Sci.* 2015;1:e138.
51. Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:94.
52. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595:489-503.
53. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev.* 2016;74:624-634.
54. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012;113:411-417.
55. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays.* 2011;33:574-581.
56. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SLL, Rook GAW, Lowry CA, et al. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-27.
57. Gulaj E, Pawlak K, Bien B, Pawlak D. Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Adv Med Sci.* 2010;55:204-211.
58. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem.* 1991;56:2007-2017.
59. Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener.* 2018;7:2.
60. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev.* 2015; Suppl 1 73:28-31.
61. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016;625:56-63.
62. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front. Aging Neurosci.* 2015;7:9.
63. Taylor JD, Matthews SJ. New insight into the molecular control of bacterial functional amyloids. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:33.
64. Romero D, Aguilar C, Losick R, Kolter R. Amyloid fibers provide structural integrity to *Bacillus subtilis* biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:2230-2234.
65. Gąsiorowski K, Brokos B, Echeverria V, Barreto GE, Leszek J. RAGE-TLR crosstalk sustains chronic inflammation in neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2018;55:1463-1476.
66. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016;21:738-748.

67. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:59-69.
68. Rogers GB, Bruce KD. Challenges and opportunities for faecal microbiota transplantation therapy. *Epidemiol Infect.* 2013;141:2235-2242.
69. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16:240-245.
70. Distrutti E, O'Reilly JA, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, et al. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. *PLOS One.* 2014;9:e106503.
71. Sanchez-Ramos J, Song S, Sava V, Catlow B, Lin X, Mori T, et al. Granulocyte colony stimulating factor decreases brain amyloid burden and reverses cognitive impairment in Alzheimer's mice. *Neuroscience.* 2009;163:55-72.