



궤양성 대장염에서 식이 인자와 장 마이크로비오타의 상호작용

성미경

숙명여자대학교 식품영양학과

Interaction between Dietary Factors and Gut Microbiota in Ulcerative Colitis

Mi-Kyung Sung

Department of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Received May 9, 2022
Accepted May 21, 2022

Corresponding author:
Mi-Kyung Sung
E-mail: mksung@sookmyung.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0002-3575-5628>

Ulcerative colitis (UC) exhibits chronic intestinal inflammatory conditions with cycles of relapse and remission. The incidence is rapidly growing in Asian countries including South Korea possibly due to changes in lifestyles. Although the etiology of inflammatory bowel disease is inconclusive, gut microbiota composition is considered a critical factor involved in the pathogenesis of UC. The overgrowth of pathogenic bacteria evokes hyper-immune responses in gut epithelium causing tissue inflammation and damage. Also, failure to regulate gut epithelium integrity due to chronic inflammation and mucus depletion accelerates bacterial translocation aggravating immune dysregulation. Gut microbiota composition responds to the diet in a very rapid manner. Epidemiological studies have indicated that the risk of UC is associated with low plant foods/high animal foods consumption. Several bacterial strains consistently found depleted in UC patients use plant food-originated dietary fiber producing short chain fatty acids to maintain epithelial integrity. These bacteria also use mucus layer mucin to keep gut microbiota diversity. These studies partly explain the association between dietary modification of gut microbiota in UC development. Further human intervention trials are required to allow the use of specific bacterial strains in the management of UC.

Key Words: Ulcerative colitis; Diet; Gut microbiota; Mucin

INTRODUCTION

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)을 포함하는 질환으로 만성적인 장의 염증을 공통의 특징으로 하며 재발과 완화를 반복한다. 정확한 발병 원인이 규명되어 있지는 않으나 유전적 요인과 환경적 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 보이고 발병률은 증가 추세에 있다. 글로벌 통계에 의하면 전 세계 IBD 환자는 약 6천 8백만 명이고 인구 십만 명 당 79.5명

이었던 1990년에 비해 2017년에는 84.3명으로 증가하였다[1]. 아시아 지역에서의 염증성 장질환 자료 분석 결과에 의하면 우리나라는 특히 도시 지역을 중심으로 발병률을 증가가 뚜렷하며 2006년과 2014년을 비교하면 연평균 인구 십만 명 당 30.8명에서 66.0명으로 증가하였다[2]. 궤양성 대장염의 발병률은 지리학적 위치별로 큰 차이를 보이나 1990년에서 2016년 사이의 기간 중 적어도 5년 이상의 자료가 있는 문헌만을 이용해 분석한 결과 18개 문헌 중 15개 문헌에서(72.7%) 공통적으로 북미와 유럽에서의 발병률은 보합세 혹은 감소세를 보이는 반면 아



시아와 남미의 개발도상국들에서는 보합 또는 증가 추세를 보이는 것으로 보고하고 있다[3].

궤양성 대장염에서 나타나는 대장의 만성 염증은 비정상적인 면역체계 활성화로 인한 장 점막 손상과 이로 인한 과도한 염증 매개물질 증가가 순환 반복되면서 발생하고 이 과정에는 다수의 유전적 요인과 환경적 요인이 관여하게 된다. Genome-wide association studies (GWAS)와 disease atlases를 이용한 연구 결과들을 종합하면 염증성 장질환의 발병과 연관된 유전자들은 epithelial barrier, adaptive immunity, cytokine production, microbe sensing 및 microbicidal mechanisms 등을 포함하는 module에 속하는 것으로 해당 유전자들과 IBD의 연관성에 대한 기전 설명이 일부 가능하게 되었다[4]. 유전적 요인과 IBD 유형 간의 이러한 관련성에도 불구하고 일란성 쌍둥이 집단에서 형제자매 간 유병률의 차이가 큰 것으로 나타나면서[5,6] 환경적 요인의 중요성은 재차 강조되고 있다. 특히 유럽이나 북미 지역에 비해 상대적으로 유병률이 낮았던 우리나라 및 일부 아시아 지역 국가들에서의 증가세는 환경적 요인 중에서도 급격히 변한 식습관 변화와 밀접히 관련되는 것으로 풀이되고 있다. 식품 섭취는 궤양성 대장염의 발생 과정에 관여하는 것으로 잘 알려진 장 마이크로비오타의 조성 변화를 유도하게 되므로 이들 요인의 상호작용에 대한 이해는 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장질환 발생 기전과 원인을 규명하는 데 매우 중요하다.

장 마이크로비오타의 조성은 출생 시부터 성인이 될 때까지 외부 환경에 의해 지속적으로 변화하고 다양한 질병의 발생 및 진행과 밀접히 관련된다[7,8]. 인체에 서식하는 장 마이크로비오타는 섭취하는 식품의 종류와 양에 단시간 내에 반응하여 그 다양성과 비율이 조절되는 것을 관찰할 수 있다[9]. 한편 마이크로비오타 조성비에 따라 장 내 대사산물의 종류가 변화하게 되고 이는 염증성 장질환 발생에서 가장 중요한 이벤트인 장 점막 integrity의 강화 또는 약화에 영향을 주게 된다.

궤양성 대장염에서 진행되는 만성 염증은 크게 2가지 기전에 의해 설명할 수 있다. 첫째, 장 투과도가 증가하면서 점막층으로부터의 bacterial translocation이 일어나 lamina propria에 위치하고 있던 면역세포가 활성화되면서 염증매개물질이 만들어지고 조직의 염증이 유도되는 기전과 둘째, 장 내에 서식하는 병원성 마이크로비오타가 과다증식하여 염증매개수용체에 결합함으로써 과

도한 염증반응 및 조직의 손상을 일으키고 장 세포의 기능 손실을 초래하는 것으로 보인다. 장 점막의 손상은 장 박테리아들의 순환기계로의 이동도 매개함으로써 전신성 염증(systemic inflammation)에도 관여하게 된다.

본 종설에서는 궤양성 대장염에서 식이 요인과 장 마이크로비오타의 역할을 장 상피 integrity 유지 측면에서 설명하고 요약하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

궤양성 대장염과 연관된 식이 요인

동물성 식품의 양이 많고 식물성식품의 양이 적은 소위 ‘서구형 식단’과 궤양성 대장염의 연관성은 다수의 역학 연구를 통해 밝혀지고 있다. 해당 연구결과들을 종합해보면 총 지방 섭취량, 불포화지방 섭취량, 오메가-6 지방산 섭취량 및 육류 섭취량이 많을수록 궤양성 대장염의 발생률이 높아지는 반면 채소류의 섭취량은 궤양성 대장염 발생과 역의 상관성을 가지는 것으로 보고되었다[10,11]. 역학 연구자료 중에서도 단면적 환자-대조군 연구를 제외하고 전향적 코호트 연구 7편만을 대상으로 식이섬유소, 과일 또는 채소의 섭취량과 염증성 장질환 발생의 연관성 자료를 메타분석한 결과에서는 과일 및 채소류의 섭취는 궤양성대장염 발생의 위험을 유의미하게 감소시켰고(relative risk [RR]: 0.69; 95% confidence interval [CI]: 0.55, 0.86 및 RR: 0.56; 95% CI: 0.48, 0.66) 반면 식이섬유소의 섭취는 유의미한 관련성이 없는 것으로 분석되었다(RR: 1.09; 95% CI: 0.88, 1.34). 대규모 전향적 코호트 연구인 EPIC (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition) Study에서는 설탕과 탄산음료의 소비량과 궤양성 대장염 발생률은 양의 상관성을 보인다는 결과를 제시한 바 있다[12]. 프랑스에서 67,000여 명의 여성을 대상으로 10년간 진행된 코호트 연구에서는 1일 평균 1.08 g/kg의 단백질을 섭취하는 군 대비 1.52 g/kg을 섭취하는 군의 궤양성 대장염 발생 상대위험도가 2.46으로 나타났고 평균 2.07 g/kg을 섭취하는 경우에는 상대위험도가 3.31로 증가하였다[13]. 한편 특정 미량 영양소가 궤양성 대장염의 발생과 연관된다는 연구결과들도 있는데 그 중 223명의 궤양성 대장염 환자를 추적한 자료를 분석한 결과 아연 부족은 재입원, 수술 또는 합병증 유발과 유의미한 연관성을 보이는 것으로 나

타났다[14].

궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 식이 중재 연구는 좀 더 명확한 원인-결과를 알 수 있는 연구이나 질병의 특성 상 식이 중재가 쉽지 않은 면이 있어 매우 제한적으로 이루어지고 있다. 그 중 식이섬유소의 함량이 높은 식품의 중재를 통해 환자의 임상 지표가 호전되는 것을 보고하였는데[15,16] 이 효과 중 일부는 *Bifidobacterium* spp. 및 *Eubacterium limosum*의 증가와 연관성을 보인다는 결론을 제시하였다. 또 다른 중재 연구에서는 식이섬유소의 일종인 carrageenan을 1년간 공급하고 재발률을 측정하였는데 시험군 대비 대조군에서 재발률이 유의적으로 낮게 나타나[17] 식이섬유소의 종류에 따른 효능 평가에 대한 추가 연구가 필요함을 제안하기도 하였다. 특정 소재를 보충하는 대신 특정 식품을 제거하는 연구도 진행되었는데 milk-free diet 및 low FODMAP (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides, and polyols) diet 모두에서 유의미한 효과는 없는 것으로 현재까지는 보고되고 있다[18,19].

궤양성 대장염에서 식이와 연계된 장 마이크로비오타의 역할

위에서 고찰한 바와 같이 식품 혹은 특정 식품 성분의 섭취와 궤양성 대장염의 관련성을 본 인체 대상 연구의 대부분은 식물성 혹은 동물성 식품군 또는 탄수화물, 지방, 단백질, 식이섬유소 등 장 마이크로바이옴의 조성 변화를 유도할 수 있는 다량 영양소의 섭취를 중점적으로 다루고 있다. 장 마이크로비오타는 출생 후 4세 정도 되면 성인기의 다양성을 확보하게 되나 그 이후에도 식이를 포함한 환경적 요인에 의한 영향을 지속적으로 받아 조성이 변하게 되고 조성 차이의 50% 정도가 식이 패턴에 의해 설명될 수 있다고 한다. 따라서 위에서 설명한 식이와 궤양성 대장염 발생의 관련성도 많은 부분 장 마이크로비오타에 의해 매개된다고 볼 수 있고 다수의 전임상 실험에서 특정 식품 성분에 의한 장 마이크로비오타 조성이 변화된다는 것을 증명한 바 있다. 특히 식물성식품 위주의 식단을 이용하는 경우 장 마이크로비오타가 분해하여 이용할 수 있는 식이섬유소의 섭취량이 많아지게 된다. 이렇게 만들어진 분해산물 중에는 장 점막층을 구성하는 mucin과 장 세포의 에너지원으로 활용할 수 있는 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFAs) 등이 포함되는데 이들은 장 상피 integrity 확보에 도움을 주고 유용한 마

이크로비오타와 유해한 마이크로비오타의 균형을 유지시켜주게 된다. 이 과정이 원활하지 않게 되면 장 상피층의 투과도가 증가하게 되고 bacterial translocation 등에 의한 과도한 면역활성화로 인한 조직 손상이 초래되게 된다.

Antonie van Leeuwenhoek가 1600년대 수제 현미경으로 장에 서식하는 박테리아를 관찰한 이후[20] 1990년대 유전체 분석 기술이 발전하면서 인체의 장에는 수천 종 이상의 박테리아가 서식하고 있음이 확인되었다. 이후 여러 단계의 연구과정을 거쳐 1996년에는 16S ribosomal RNA 분석과 meta sequencing을 활용한 장 마이크로바이옴 분석이 가능해졌고 마이크로비오타에 의한 점막 면역 조절 현상이 2004년에 보고되면서 질병과 장 박테리아의 상관관계에 대한 연구가 활성화되었다[21,22].

궤양성 대장염 환자군과 대조군의 장 마이크로비오타 조성을 비교한 연구결과에서 비교적 뚜렷하게 관찰되고 있는 것이 환자군에서는 마이크로비오타의 다양성이 줄고 특히 건강한 장에 서식하고 있는 마이크로비오타의 비율이 현저하게 저하되어 있는 것이다. 2020년 8월까지 발표된 환자-대조군 연구를 체계적으로 분석한 최근의 연구에서 동일한 내용을 보고하고 있고[23] 대장 조직에서의 마이크로비오타 다양성의 감소는 염증성 장질환 환자를 진단하는데 활용할 수 있는 biofilm hallmark라고도 칭한 바 있다[24]. 아프리카 Birkin Faso tribe의 어린이들과 유럽 어린이들을 비교한 연구에서도 쌀, 밀, 옥수수 등 곡류가 많은 Agrarian diet를 하는 아프리카 어린이들의 마이크로비오타 다양성이 유럽 어린이들에 비해 훨씬 더 많이 확보되었고 이는 탄수화물, 섬유소, 식물성 단백질의 섭취량이 상대적으로 많아 이들 성분을 이용하는 다양한 종류의 마이크로비오타가 존재하기 때문인 것으로 보인다[25,26]. 실제로 식이섬유소의 함량과 장 마이크로비오타의 다양성 간에서는 뚜렷한 양의 상관성을 보이는 것이 humanized mouse 실험을 통해 증명된 바 있다[27].

염증성 장질환 환자와 대조군 간 장 마이크로비오타 조성의 차이에 대한 연구는 2010년을 전후로 시작해서 기하급수적으로 증가하고 있다. 그러나 대부분의 연구는 분석대상 환자의 수가 매우 적고 마이크로비오타 분석 방법도 다르며 미생물 분류 체계인 phylum, class, order, family genus, species 중 어떤 level에서 비교해서 분

석했는지에도 차이가 있다. 무엇보다 장 마이크로비오타 구성에 영향을 줄 수 있는 기타 환경 요인들에 대한 제어가 되지 않은 경우도 많아 상반된 연구결과들도 다수 보고되고 있다. 그럼에도 불구하고 지금까지 환자-대조군 연구에서 비교적 일관성 있는 결과는 궤양성 대장염 환자의 경우 박테리아의 genus 및 species 수준에서 보았을 때 *Bacteroides* spp. 감소[23,24,28,29], *Roseburia* spp. 감소[23,30-32], *Clostridium IV* and *XIVa* 감소[23,28,30], *Faecalibacterium prausnitzii* 감소[23,30,32-34], *Eubacterium rectale* 감소[24,35], *Akkermansia muciniphila* 감소[32,35] 등을 들 수 있다. 공교롭게도 위에서 제시된 마이크로비오타들은 모두 식이섬유소를 분해하여 mucin층을 생성하고 단쇄지방산 생산능을 소지한 박테리아들로 장 상피의 integrity 유지와 밀접히 관련되는 박테리아 종들에 속한다(Fig. 1).

장 상피의 Integrity 유지와 마이크로비오타의 역할

인체는 외부 이물질의 침입으로부터 세포와 조직을 보호하기 위해 다양한 방어 기전을 가지고 있고 그 중 하나가 장 상피층(intestinal epithelial layer)을 유지하는 일이다. 장 상피층의 제일 바깥쪽은 장 상피를 구성하는 다양한 세포가 한 겹으로 배치되어 있고 그 아랫쪽에는

lamina propria로 불리는 얇은 결합 조직이 있는데 여기에 T-cell, dendritic cell, monocyte 등이 위치하고 있다[36]. 상피는 enterocyte, Paneth cell, goblet cell, endocyte, microfold cell 등으로 구성되어 있고 상피층의 integrity 유지를 위해 세포와 세포 사이를 메꾸어주는 다양한 종류의 tight junction proteins (TJPs)들이 위치하고 있다. 따라서 TJPs의 항상성은 장 상피 integrity를 위해 매우 중요한 요소이고 다양한 기전에 의해 엄격하게 유지되고 있다[37].

그러나 과다한 지방 혹은 동물성 단백질을 섭취하는 경우 혹은 식이섬유소 섭취량이 적어지는 등 또 다른 이유에 의해 유해한 마이크로비오타의 비율이 높아지게 되면 염증 매개 물질 등의 생성량이 증가하게 되고[22] 이는 TJP의 소실로 인한 integrity의 약화 및 장 상피의 투과도 증가를 초래하게 된다. 반면 건강한 장에 상주하고 있으며 장 상피의 integrity 유지에 도움을 주고 있는 마이크로비오타는 일반적으로 장 상피 위에 존재하는 mucus layer에 안착되어 있는데 이 mucus layer 역시 장 상피를 보호하는 일종의 방어막 역할을 담당하고 있으며 이들 마이크로비오타에 의해 활용되어 다양한 종류의 마이크로비오타가 살 수 있는 환경을 조성하는 데 도움을 주게 된다. Mucus layer는 O-glycosylated glycoprotein인 mucin을 주요 성분으로 하고 있다.

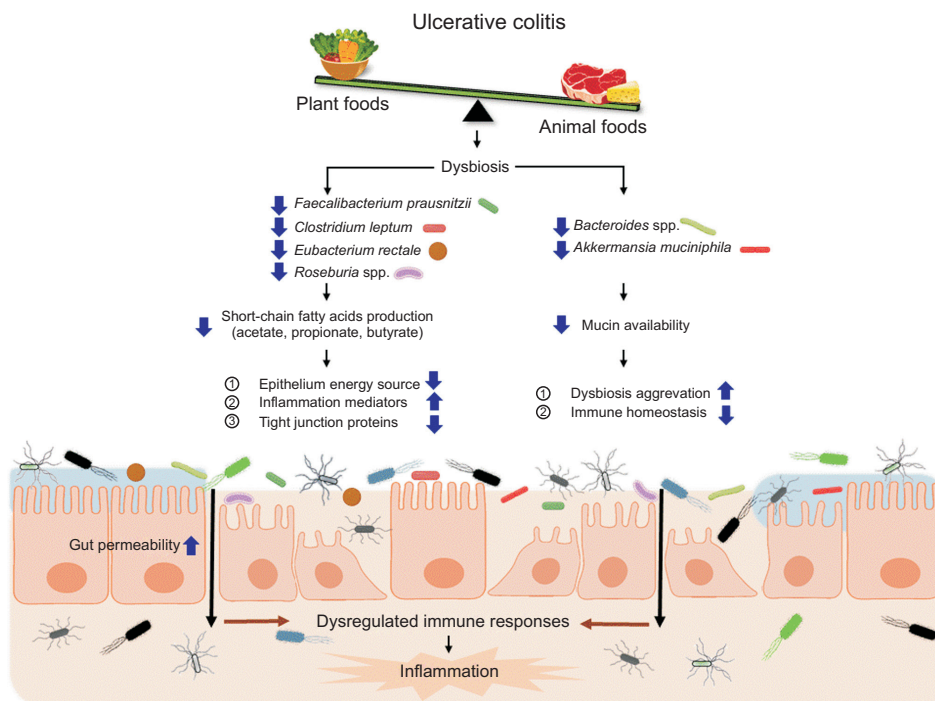


Fig. 1. Diet-associated dysbiosis in the development of ulcerative colitis. Western-style diet deprived of plant foods provides less non-digestible carbohydrates (e.g., dietary fiber) for bacterial use. Several bacterial strains become less abundant producing less short-chain fatty acids and reducing mucin availability. Decreased short-chain fatty acids production and mucin availability weakens epithelium integrity and aggravates dysbiosis and immune dysregulation contributing to gut inflammation.

장 상피의 기능을 보호할 수 있는 또 다른 기전으로는 장 상피층을 구성하고 있는 세포의 정상적인 분열과 분화를 유지시켜주는 것이다. 우리가 섭취한 식품 중 대부분의 영양소는 소장에서 흡수가 이루어지나 소장의 소화효소에 의해 분해되지 않아 흡수되지 않고 대장으로 이동하는 대표적인 식품성분이 식이섬유소이고 식이섬유소에 결합된 칼슘 등의 일부 미량무기질도 대장으로 이동하여 흡수될 수 있다. 식이섬유소가 대장에 서식하는 박테리아에 의해 분해되어 만들어지는 단쇄지방산은 대장 상피세포의 열량원으로 사용되고 그 중에서도 butyric acid는 장 상피세포에 정상적인 분열을 돕는 것으로 잘 알려져 있다.

Mucin 활용 및 마이크로비오타 다양성 확보에 관여하는 박테리아

장 상피층의 mucus layer를 구성하는 주요성분은 O-glycan 구조를 가지는 올리고당류로 만들어진 mucin이다. 궤양성대장염 환자에서 그 비율이 낮아지는 것으로 관찰된 *Bacteroides* spp.는 mucin을 분해하여 에너지원으로 공급하고 장 정착에 필요한 마이크로비오타 외막 capsular polysaccharide 합성을 할 수 있게 함으로써 장에 서식하고 있는 마이크로비오타가 정상적으로 colonize 할 수 있는 환경을 조성하게 된다[38]. 최근까지 알려진 mucin 분해 *Bacteroides* spp.는 *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides caccae* 등이 있다. 성인의 경우 *Bacteroides* spp.의 양을 결정하는 가장 중요한 요인은 식사를 서구식-비서구식 식단의 이용 비율로 서구식 식단을 하는 경우 *Bacteroides* spp.의 비율이 낮아지게 된다[39,40]. 한편 궤양성 대장염 환자에서 그 비율이 낮아지는 것으로 관찰된 *Akkermansia muciniphila*는 *Verrucomicrobia* phylum에 속하는 종으로 비만하거나 대사질환이 있는 경우 분변 내 비율이 감소한다는 연구결과들이 발표되면서 항비만 박테리아로 알려지기 시작했고 염증성 장질환 환자에서도 감소되어 있다고 보고되고 있다[41]. *Akkermansia muciniphila* 역시 mucin 분해를 통해 장 마이크로비오타 조성의 균형을 유지하는 데 관여하게 되고[42] 그 이외에도 면역 반응의 항상성 유지에 필요한 유전자 발현을 조절하고 박테리아의 외피 단백질이 면역반응 조절을 유도하는 것으로 알려져 있다[43,44].

단쇄지방산의 생성에 관여하는 박테리아

Acetic acid (acetate), propionic acid (propionate), butyric acids (butyrate) 등을 포함하는 단쇄지방산은 대장 상피세포에 열량을 공급하는 주요 기질이고 특히 butyrate는 장 세포의 분열, 분화 및 유전자 발현 조절에도 관여하게 된다[45]. Butyrate를 생성하는 박테리아는 대부분 소화되지 않은 탄수화물을 이용해 단쇄지방산을 생성하고 일부 아미노산 혹은 유기산을 이용하기도 한다[46]. 지금까지 알려진 butyrate의 기능은 regulatory T-cell을 활성화하고, 염증 반응을 유도하는 NF- κ B 활성화를 억제하며 mucus 생성, TJP rearrangement에도 관여하게 된다. 궤양성 대장염 환자와 대조군의 분변 중 단쇄지방산의 양을 측정하여 비교한 연구 12개를 메타분석하여 발표한 최근 보고에 의하면 대조군 대비 active 궤양성 대장염 환자의 acetate, propionate, butyrate의 standard mean difference (SMD) 수치가 각각 -1.75, -2.42, -1.99로 환자군에서 단쇄지방산의 양이 감소되어 있음을 알 수 있었다[47]. 11개 연구를 대상으로 한 메타분석 결과에서도 active 환자에서의 수치가 -0.54, -2.51, -0.37로 나타나 유사한 결과를 보였다[48]. 그러나 두 연구 모두에서 remission 상태의 환자에서는 단쇄지방산 농도가 오히려 증가하는 경향을 보였다.

대장에서 생성되는 단쇄지방산 중 가장 많은 양을 차지하는 것이 acetate인 것으로 관찰되나 butyryl-CoA:acetyl-CoA transferase 활성을 가지고 있는 장 박테리아들에 의해 butyrate가 생성되게 되고 해당 박테리아에 속하는 종이 궤양성 대장염 환자에서 감소한 것으로 관찰되었던 *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp. 등이다[46,49].

CONCLUSION

우리나라를 비롯한 아시아 국가들에서 그 발병률이 증가하고 있는 궤양성 대장염은 환경적 요인 특히 식생활의 서구화에 의한 영향을 받고 있는 것으로 보이고 장 마이크로비오타가 이를 매개하는 주요 인자로 고려되고 있다. 특히 궤양성 대장염 환자에서 비율이 감소하는 것으로 일관성 있게 관찰되고 있는 마이크로비오타는 mucin 분해와 단쇄지방산 생성 등을 통해 건강한 장 상피를 유지하는 데 필요한 기능을 수행하게 된다. 그러나 그동안의 기

전 설명을 위한 대부분의 연구가 전임상 실험이었음을 감안할 때 향후에는 프로바이오틱스 또는 fecal transplantation 등을 활용한 임상 연구가 진행되어 환자에서의 효과 검증이 필요하다. 궁극적으로 이를 활용하면 궤양성 대장염의 관리 범위를 확대할 수 있을 것으로 보인다.

FUNDING

This study was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2022R1A2C1004626).

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5: 17-30.
2. Park J, Cheon JH. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia. *Yonsei Med J* 2021;62:99-108.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769-2778. Erratum in: *Lancet* 2020; 396:e56.
4. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* 2020;578:527-539.
5. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29: 990-996.

6. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081.
7. Kåhrström CT, Pariente N, Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature* 2016;535:47.
8. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-2379.
9. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535: 56-64.
10. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 563-573.
11. Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27: 623-630.
12. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:345-354.
13. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2195-2201.
14. Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc deficiency is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:152-157.
15. Kanauchi O, Suga T, Tochiwara M, et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol* 2002;37 Suppl 14:67-72.
16. Casellas F, Borrueal N, Torrejón A, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1061-1067.

17. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging* 2017;4:181-192.
18. Wright R, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *Br Med J* 1965;2:138-141.
19. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, et al. Low-FOD-MAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23:3356-3366.
20. Pariente N. A field is born. 2019. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d42859-019-00006-2/d42859-019-00006-2.pdf> (accessed April 23, 2022).
21. Tang L. Sequence-based identification of human-associated microbiota. 2019. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d42859-019-00011-5/d42859-019-00011-5.pdf> (accessed April 23, 2022).
22. Bondar T. Regulation of mucosal immunity by the microbiota. 2019. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d42859-019-00014-2/d42859-019-00014-2.pdf> (accessed April 23, 2022).
23. Aldars-García L, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review: the gut microbiome and its potential clinical application in inflammatory bowel disease. *Microorganisms* 2021;9:977.
24. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-693.
25. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
26. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014;146:1564-1572.
27. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529:212-215.
28. Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, et al. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2955-2964.
29. Santoru ML, Piras C, Murgia A, et al. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep* 2017;7:9523. Erratum in: *Sci Rep* 2018;8:4993.
30. Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol* 2013;19:3404-3414.
31. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012;13:R79.
32. Guo X, Huang C, Xu J, et al. Gut microbiota is a potential biomarker in inflammatory bowel disease. *Front Nutr* 2022;8:818902.
33. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63:1275-1283.
34. Wang W, Chen L, Zhou R, et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:398-406.
35. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gastroenterology* 2020;158:930-946.e1.
36. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med* 2018;50:1-9.
37. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 2010;5:119-144.
38. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet* 2015;6:81.
39. Nakayama J, Zhang H, Lee YK. Asian gut microbiome. *Sci Bull* 2017;62:816-817.
40. Pareek S, Kurakawa T, Das B, et al. Comparison of Japanese and Indian intestinal microbiota shows diet-

- dependent interaction between bacteria and fungi. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2019;5:37.
41. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog* 2017;106:171-181.
 42. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol* 2011;2:166.
 43. Ottman N, Huuskonen L, Reunanen J, et al. Characterization of outer membrane proteome of Akkermansia muciniphila reveals sets of novel proteins exposed to the human intestine. *Front Microbiol* 2016;7:1157.
 44. Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, et al. Pili-like proteins of Akkermansia muciniphila modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One* 2017;12: e0173004.
 45. Mariadason JM, Corner GA, Augenlicht LH. Genetic reprogramming in pathways of colonic cell maturation induced by short chain fatty acids: comparison with trichostatin A, sulindac, and curcumin and implications for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Res* 2000;60: 4561-4572.
 46. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2017;19:29-41.
 47. Zhuang X, Li T, Li M, et al. Systematic review and meta-analysis: short-chain fatty acid characterization in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1751-1763.
 48. Xu HM, Zhao HL, Guo GJ, et al. Characterization of short-chain fatty acids in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2022;22:117.
 49. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294:1-8.