

구강 미생물이 치주질환 및 전신건강에 미치는 영향에 관한 연구 현황 고찰

김선미*, 권은자, 최에스더
해전대학교 치기공과

Review of Research Status on the Impact of Oral Microorganisms on Periodontal Disease and Systemic Health

Sun-Mee Kim*, Eun-Ja Kwon, Esther Choi
Dept. of Dental Laboratory Technology, Hyejeon College

요약 구강질환은 전 세계적으로 약 35억 명의 인구에 영향을 미치는 것으로 보고되었고, 국내에서 치은염 및 치주질환이 2019년부터 2021년까지 다빈도 상병 1위를 차지하였다. 구강질환을 일으키는 대표적인 박테리아로 *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gordonii*, *Leptotrichia buccalis*, *Prevotella*, *Treponema* 등이 있고, 진균류로는 *Candida albicans*, 고세균으로 *Methanobrevibacter oralis* 등이 있다. 구강 미생물이 치주질환을 일으키는 과정을 살펴보면, *Streptococcus mutans* 와 같은 박테리아가 먼저 증식하여 바이오필름을 형성하고, 이어서 절대혐기성 미생물, 기회감염균 및 병원균이 부착하여 증식하면서 숙주의 치은연하에 치태를 형성하며 정착하게 된다. 이처럼 마이크로바이옴 군집 내 다양한 상호작용이 구강질환 발생에 중요하다. 나아가서 구강 미생물과 구강질환으로 인하여 생성된 물질 및 염증이 소화기질환, 당뇨병, 심혈관질환, 인지기능, 류마티스 관절염, 조산, 암과 같은 질환 발생과 밀접한 관련성이 있으며, 한편으로 이러한 질환들이 구강질환을 일으키는 원인이 된다.

Abstract Oral diseases have been reported to affect approximately 3.5 billion people worldwide, and in Korea, gingivitis and periodontal disease ranked first in the most frequent diseases from 2019 to 2021. Microorganisms that cause oral diseases include not only some bacteria such as *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gordonii*, *Leptotrichia buccalis*, *Prevotella*, and *Treponema*, but also fungi *Candida albicans* and archaea *Methanobrevibacter oralis*. In the process by which oral microorganisms cause periodontal disease, bacteria such as *Streptococcus mutans* first proliferate to form a biofilm, and then obligate anaerobes, opportunistic bacteria, and pathogens attach, proliferate and settles down, forming plaque in the subgingival area of the host with weakened immunity. In this way, various interactions within the community are important in causing oral disease. Furthermore, substances and inflammation resulting from oral microorganisms and oral diseases are closely related to the occurrence of digestive diseases, diabetes, cardiovascular diseases, cognitive function, rheumatoid arthritis, premature birth, and cancer, and vice versa.

Key Words Oral microorganisms, Microbiome, Periodontal disease, Systemic health

1. 서론

WHO에서 구강건강이란 구강, 치아 및 구강 안면구조가 한 개인의 식사, 호흡, 말하기와 같은 필수적인 기능을 수행할 수 있는 상태임과

*Corresponding Author: Sun-Mee Kim(Hyejeon College)

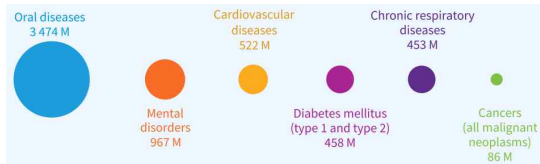
E-mail: mediinfo@hj.ac.kr

Received Sep 08, 2023

Revised Sep 25, 2023

Accepted Oct 15, 2023

동시에, 사회의 일원으로서 자신감을 유지하고 불안감이나 고통이 없이 안정되게 일하며 살아가게 해줄 수 있는 요소라 정의하고 있다[1]. 이러한 구강건강 관리를 위해 전 세계적으로 매년 3,900억 달러가 지출되고 있으며 지역 혹은 국가들의 소득격차에 따라 의료비 지출에 있어 불평등이 매우 심한 상황이다(WHO, 2023). 한편 구강질환은 전 세계적으로 약 35억 명의 인구에 영향을 미치고, 유병율이 평균 45%이며, 동남아시아를 포함한 아시아와 서태평양 지역에 가장 많은 질환자가 발생하고 있다. 그리고 5가지의 주요 비감염성질환 (NCDs: Non-Communicable Diseases)인 뇌혈관질환 (cerebrovascular disease), 심혈관질환 (cardiovascular diseases), 당뇨병 (diabetes mellitus), 만성호흡기질환 (chronic respiratory diseases), 암 (cancers) 질환자 수를 합한 것보다 구강 질환자 수가 약 1억 명이 많은 것으로 보고하였다[1][Fig. 1].



[Fig. 1] Comparison of estimated global case numbers for selected NCDs[1].

*Note. Data are for all ages and both sexes from GBD 2019; oral diseases do not include lip and oral cavity cancer. A standard method has been applied.

우리나라에서는 구강건강법 제9조에 따라 2000년부터 2012년까지 3년 주기로 ‘국민건강실태조사’를 총 5회 실시하여 전 국민의 구강건강 수준을 파악하였다[2]. 그리고 2015년부터는 유치와 영구치를 대표하는 아동 5세 및 청소년 12세를 대상으로 ‘아동구강건강실태조사’를 실시하고 있다[2]. 질병관리청 2021-2022년 자료에 따르면, 12세 아동은(영구치) 2명 중 1명이 충치를 경험하고 10명 중 1명은 치료되지 않은 충치를 가지고 있다. 또한 우식경험영구치지수는 1.9개로 WHO 평균인 1.8개와 비슷

하나 영국(2017) 0.5개, 일본(2016) 0.8개보다는 높은 수준이다. 또한 우리나라의 2004년 `다빈도 상병통계에서 치은염 및 치주질환이 8위(환자수 400만 명)를 차지하였지만 2011년부터 급성 상기도염(감기)에 이어 2위, 2019년부터 2021년까지 다빈도 상병 1위를 차지하였다[3]. 그리고 2022년 외래 다빈도 상병통계를 살펴보면, 치은염 및 치주질환(K05)이 총환자 수 1,800만 명, 요양 급여비용 총액 1조 9천억 원 수준으로, 환자 수 및 요양 급여비 총액에 있어 'U07의 응급 사용(코로나)'에 이어 2위를 차지하였다[4].

구강에서 발생하는 대표적인 질병은 충치, 치주질환 및 치수염이 있으며, 이외에도 구강건조증, 아프타성 궤양, 구취 등 다양한 질병이 구강에서 발생한다[5]. 이들 중 치아우식증으로도 불리는 충치는 치아 표면 세균막에서 분비되는 산으로 인해 법랑질이 파괴되면서 생기고, 치료받지 않고 방치하면 충치가 깊어져서 치아 표면에 구멍이 생길 수 있는 구강질환이다. 치주질환은 치아와 잇몸 사이에 치석이 원인이 되는 경우가 많으며 잇몸이 빨갛게 변하여 부어올라서 출혈이 자주 발생하는 구강질환이다. 질환이 잇몸에만 있으면 치은염(잇몸병)이라 하고 악화하여 염증이 치조골(치아를 받쳐주는 뼈)까지 확산하면 치주염(풍치)이 발생하고 이가 흔들리면서 빠지기 쉬운 상태에 이른다. 치수는 치아에 있는 혈관과 신경으로 구성된 조직으로 발치 또는 세균이 치수 부분에 감염 시 염증이 발생하며, 처음에는 찬물을 삼키면 통증이 느껴지고 점차 뜨거운 음식에도 통증이 심해지는 상태를 치수염이라고 한다. 치수염을 방치하면 염증이 치아 끝으로 확대되어 치근단 조직까지 염증을 일으키고 고름이 축적되는 치근단농양이 형성되고 치아가 흔들리거나 빠질 수 있어 조기 발견과 치료가 필수적이다[6].

치주질환 발병의 위험 원인은 조절 가능 여부에 따라 수정이 가능한 위험 요인 (Modifiable Risk Factors)과 수정 불가능한 위험 요인 (Nonmodifiable Risk Factors)으로 구분할 수

있다[7]. 수정이 가능한 위험 요인으로는 구강 미생물 조성, 흡연, 당뇨병, 심혈관질환, 약물복용, 스트레스, 비만 등이 있으며, 수정 불가능한 요인으로는 골다공증, 혈액장애, 유전적 특성, 여성 호르몬 변화, 임신 등이 있다. 특히 치주질환 발생의 주요 원인으로 우리 구강 내 있는 세균을 지목하고 있는데, 우리가 섭취한 당분의 영향으로 치아 표면에 세균막이 형성되고 이런 세균막이 체때 제거되지 않거나 구강 상태를 악화시키는 조건이 발생할 경우, 치아 표면에서는 치아우식증이, 치아를 둘러싸고 있는 치주조직에서는 염증성 치주질환이 발생하는 것으로 설명되고 있다[8]. 최근 구강미생물에 관한 많은 연구 결과가 축적됨에 따라, 구강 내 미생물은 잇몸질환과 충치를 일으킬 뿐만 아니라, 우리 몸 전체에 영향을 주어 심혈관질환 등 다양한 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다[9].

본 논문에서는 구강미생물이 구강질환과 전신건강에 미치는 영향에 관한 최근 연구 동향을 파악하는 데 있다.

2. 본론

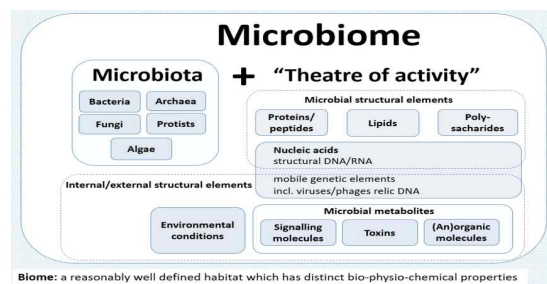
2.1 구강 미생물과 마이크로바이옴 연구

마이크로바이옴이란 특정 환경에 존재하는 미생물 군집뿐만 아니라 그들의 활동무대("theatre of activity")를 포함하고, 활동무대는 미생물이 생산하는 구조물(핵산, 단백질, 지질, 다당류), 대사체(신호전달 물질, 독소, 유기 및 무기분자) 및 숙주에 의해 생성되어 주변 환경을 구성하는 물질(파지, 바이러스, 세포외 DNA 등)을 포함한다[Fig. 2] [10].

인체 미생물은 위장관, 호흡기, 피부, 구강, 생식기 등에 광범위하게 분포하고 있고, 그 수는 인체 세포에 비해 1.3배 많으며, 위장관에 가장 많고 다양한 종류의 미생물이 존재하는 것으로 보고되고 있다[11]. 미국 국립보건원(NIH)과 민간의 주도로 2007년부터 2016년까지 진행된 휴먼마이크로바이옴 프로젝트(HMP)에서 인체의 위장관, 호흡기, 피부, 구강, 생식기 등에서

식하고 있는 미생물군의 검체 31,596개에 대한 유전체 데이터베이스를 구축하였다. 구강 부위에서 가장 많은 9,324개의 검체를 분석하였고 다음으로 위장기관 부위가 9,189개로 2위를 차지하였다. 이는 구강 내 시료 채취 용이성과 함께 구강 내 세부 부위별로 다양한 미생물이 분포하기 때문에 가능했던 것으로 보인다[12].

우리가 음식을 섭취하거나 호흡 활동을 할 때 반드시 구강을 거치므로 외부 미생물이 구강에 정착할 가능성을 갖게 된다. 이 과정에서 정착한 미생물은 구강 내에서 바이오필름을 형성하면서 자신들끼리 또는 숙주와 끊임없이 상호작용을 하는 것으로 알려졌다[13]. 최근 분석기술이 발달함에 따라 구강 내 마이크로바이옴의 종류 및 세부 기전에 관한 연구 결과들이 다수 축적되고 있다[14].



[Fig. 2] A schematic highlighting the composition of the term microbiome containing both the microbiota (community of microorganisms) and their "theatre of activity" [10].

2.2 구강미생물과 구강질환

2.2.1 구강미생물 분포

구강 마이크로바이옴 데이터베이스 (eHOMD)에 따르면 구강을 포함한 호흡소화관에 총 772개 미생물종이 서식하고 있다. 이들 중에서 57%는 배양되어 명명되었고 13%는 배양되었지만 명명되지 않았으며 30%는 배양이 어려운 것으로 알려져 있다[15]. 건강한 구강에는 수백종의 박테리아, 바이러스, 고세균, 진균들이 마이크로바이옴 공동체를 형성하여 서식하고 있으며, 마이크로바이옴 다양성은 개인별, 구강 내 위치별로 특정 미생물 군집을 형성하고 있다

[16]. 입천장 또는 볼 점막에는 다양성이 낮지만, 수많은 유두 모양의 표면 특성 때문에 혀의 표면에는 혐기성 세균을 포함한 매우 다양한 마이크로바이옴 조성을 갖는다[16].

2.2.2 박테리아와 구강질환

구강에 존재하는 박테리아의 96%는 분류군 기준으로 *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* 문에 속하며 나머지 4%는 *Euryarchaeota*, *Chlamydia*, *Chloroflexi*, *Absconditabacteria*(SR1), *Synergistetes*, *Tenericutes*, *Saccharibacteria* 문에 속한다[17].

*Firmicutes*에 속하는 구강 상재 박테리아인 *Streptococcus mutans*는 진균류인 *C. albicans*와 함께 바이오필름을 형성하고 충치를 일으키는 대표적인 미생물이다[18].

*Bacteroidetes*에 속하는 대표적인 구강 박테리아인 *Porphyromonas gingivalis*는 염증반응을 활성화시키는 기전을 이용하여 미생물 군집의 불균형(dysbiosis)을 유발함으로써 치주질환을 가속화 한다[19]. 예를 들면, *P. gingivalis*에 의해 분비되는 엔도펩티다아제 효소인 Arg-gingipain (Rgp) 및 lys-gingipain(Kgp)은 *P. gingivalis*가 숙주 내에서 생존을 위한 영양분을 모으거나 집락형성에 있어 중요한 역할을 하고 숙주의 면역 반응의 여러 신호를 저해함으로써 자신의 생존과 숙주의 병독성 진행에 중요한 역할을 한다[20]. 또한 *P. gingivalis*는 세포 표면에 부착할 수 있는 선모 또는 단백질로 된 부착 돌기를 갖고 있어 숙주 세포에 침입할 수 있고 구강 및 소화기관에 암을 유발하는 원인이 되며, 구강악안면 영역의 악성 종양 중 약 80~90% 이상이 구강 편평세포암(Oral squamous cell carcinoma) 병변에서 이 박테리아가 자주 발견되기도 한다[21, 22]. *Bacteroidetes*에 속하는 다른 구강 상재 박테리아로서 *Prevotella*의 몇 가지 종들 (*P. dentalis*, *P. enoeca*, *P. fusca*, *P. melaninogenica*, *P.*

denticola, *P. intermedia*, *P. intermedia*)은 인체의 선천 면역에서 중요한 역할을 하는 단백질인 Toll-like receptor 2 (TLR2)를 자극하여 염증반응을 유도함으로써 치주질환을 일으킨다[23].

*Fusobacterium nucleatum*은 건강인과 질환자의 구강에 가장 풍부하게 존재하고 치주질환 발병에 가장 큰 영향을 주며 구강 이외의 장기에서도 수시로 질환을 유발하는 병원균이다[24]. 최근 연구에서는 *F. nucleatum*이 *Pseudomonas aeruginosa*와 상호작용을 통하여 항생제 내성을 획득하는 기전이 알려졌다. 또한 *F. nucleatum*와 *P. gingivalis*가 구강암 병변에서 함께 분리되는 경우가 많은데 동물실험 및 염증 관련 바이오마커 분석을 통하여 이들이 구강암 발생을 촉진하는 기전을 입증한 연구 결과도 발표되었다[25]. *Fusobacteria* 문에 속하는 또 다른 구강 상재 박테리아인 *Leptotrichia buccalis*는 치은염 환자에서 분리될 수 있고 젖산을 생성하는 특성과 함께 염증 생성 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다[26].

위궤양이나 위암과 관련 있는 박테리아인 *Campylobacterota*에 속하는 *Helicobacter pylori*가 구강 내에 정착하면 제거하기 매우 어렵기 때문에, 이 미생물이 위에 재감염되거나 질병을 일으키는 것을 방지하기 위해 지속적인 플라크 관리가 필요하다[27].

2.2.3 진균류와 구강질환

Ghannoum M 등의 최신 유전체 분석 방법을 이용한 연구 결과에서 건강한 성인의 구강에 약 85속 100종의 진균류가 존재하는 것으로 밝혀졌다[28].

이들 중 건강한 구강 점막에 존재하는 기회감염 진균류인 *Candida albicans*는 *Streptococci*와 같은 박테리아 분비하는 젖산을 영양원으로 이용하고 이들이 형성하는 바이오필름에 부착하여 증식함으로써 충치를 악화시키거나 병원 면역력이 약한 개인에서 병원성을 갖게 된다[29, 30]. 그리고 *Candida albicans*가 증식함에 따라 산소

분압이 낮아지면 절대 혐기성 기회감염균인 *Streptococcus gordonii* 증식이 촉진됨으로써 치근단 치주염과 충치가 형성되고, 혈액을 통해 침투하여 감염성 심내막염을 일으키는 원인이 되기도 한다[31]. 또한 바이오필름 환경에서 자라는 *C. albicans*는 병원균인 *Staphylococcus aureus*가 인체에서 분비되는 천연 항균물질에 대한 내성을 갖도록 도움을 주는 것으로 알려졌다[32].

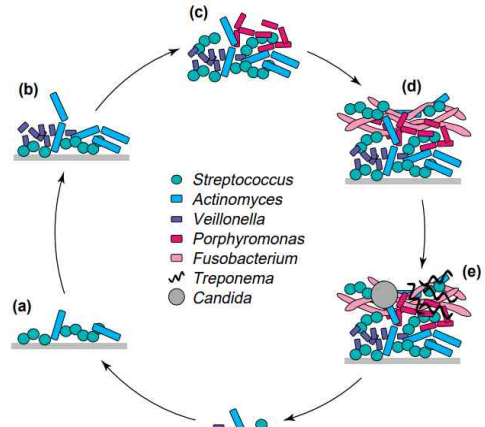
2.2.4 고세균과 구강질환

건강한 구강에는 생합성 과정을 통해 메탄을 생성하는 고세균(Archaea)의 비율이 낮지만, 치주염 환자에서 *Methanobrevibacter oralis*, *Methanobacterium curvum/congolense* 및 *Methanosarcina mazei*를 포함하는 고세균이 유의미하게 증가한 것으로 확인되었다[33]. 또한 메탄 생성균과 대장암 발병 사이에 상관관계가 있다는 최근 연구가 발표되기도 하였다[34].

2.2.5 구강질환에서 미생물 군집 변화

구강질환은 숙주와 수많은 미생물의 상호작용 및 정상 마이크로바이옴의 불균형 (dysbiosis)에 의해 유발된다[35]. 예를 들어 치아 표면에 바이오필름을 생성하는 *Streptococcus mutans*와 같은 미생물을 포함하는 마이크로바이옴 군집(플라크)이 형성되면 *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Treponema*와 같은 절대혐기성 미생물들이 잇몸 틈새나 치주낭까지 침투하여 증식하게 된다[16]. 또 다른 예로서 구강에 *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces*와 같은 박테리아가 증식하면 *Porphyromonas* 또는 *Fusobacterium*과 같은 절대혐기성 미생물이 증식하게 된다. 이어서 *Streptococcus mutans* 등에 의해 생성된 바이오필름이 기회감염성 진균인 *Candida albicans*의 부착을 돕는다. 한편 *Porphyromonas*와 *Fusobacterium*은 대표적 치주 병원균인 *Treponema*의 성장을 촉진하게 되고, 면역력이

손상된 환자에서는 *Candida albicans*이 치은연하 치태(Subgingival plaque)에 완전히 정착하게 된다[36][Figure 3].



[Fig. 3] A day in the life of an oral microbial community[36].

2.3 구강미생물과 전신질환

휴먼마이크로바이옴 프로젝트가 완결되면서 구강 마이크로바이옴이 충치, 치주염 등의 구강 질환뿐만 아니라 다른 전신질환에도 영향을 미칠 수 있다는 Miller의 ‘oral focal infections’ 이론이 더욱 설득력을 얻게 되었다[37]. 치주염에서 치주낭 상피세포 근처에 있는 연결조직에서 염증성 세포의 광범위한 침윤에 따라 유발되는 ‘Chronic Low-grade inflammation’은 인체의 건강 또는 전신질환을 악화시키는 것으로 보고되었다[38].

2.3.1 소화기 질환

건강한 성인이 하루에 생산하는 1000ml 이상의 타액의 대부분이 위장관으로 들어가기 때문에 악성 구강 미생물은 위장관의 마이크로바이옴 군집을 변화시킬 수 있으며, 특히 치주질환자에서는 구강 미생물을 포함한 대사물질 등이 혈류를 통해 이동하여 다른 장기에서 다양한 염증성질환을 유발할 수 있다[39].

염증성장질환(IBD : Inflammatory bowel disease)은 장에 발생하는 원인 불명의 만성적

인 염증으로 유전적 또는 환경적 요인에 의해 발병하며, 최근 연구에서 구강 미생물과 IBD 사이에는 밀접한 상관관계가 있는 것으로 밝혀지고 있다[40]. 구강 상재 미생물인 *P. gingivalis*가 위장관에 들어가면 장내 마이크로바이옴 불균형을 유발하고 내독소혈증(endotoxemia) 및 전신 염증반응을 유발할 수 있다[41]. 또한 *F. nucleatum*은 건강인 위장관에서 발견되기 어렵지만 몇 가지 경로를 통해 장내로 이동하면 T 세포 매개 염증반응을 유발하여 IBD의 진행을 촉진하게 된다[42]. *Streptococcus mutans*가 생성하는 단백질을 콜라겐 및 혈관내피세포에 부착할 수 있는 단백질인 collagen-binding protein(CBP)은 발치 이후 세균혈증(bacteremia)이 있는 개인이나 감염성 심내막염 환자에서 발현이 증가하며, IBD를 유발한 마우스에 CBP를 주입하였을 때 염증을 현저히 증가시켰고 임상적으로 건강인보다는 IBD 환자에서 *Streptococcus mutans* TW295의 검출률이 증가하였다[43, 44]. *Campylobacter*와 *F. nucleatum*은 IBD 환자의 조직에서 검출되며, 구강에 존재하는 *Klebsiella pneumoniae*는 위장관으로 들어가 장 점막에서 T 세포 활성을 증가시켜 IBD를 유발한다[45, 46].

간암 환자의 구강 마이크로바이옴 조성은 건강인과 다르며 *Bacillus*, *Leptotrichia*, *Actinomyces*, *Campylobacter* 등이 훨씬 많은 분포를 갖는다[47]. 또한 간 섬유화가 진행된 환자에서 장내에 구강 미생물인 *P. gingivalis*가 침투하여 장내 마이크로바이옴을 변화시키고 장 점막의 투과성 및 인슐린 내성을 증가시키는 한편 장내미생물이 간으로 유입되어 간 중성지방 함량을 증가시키는 관찰 되었다[41, 48].

2.3.2 당뇨병

혈당 조절이 어려운 당뇨병은 치주질환에 위험 요인이며, 치주염은 당뇨병의 여섯 번째 합병증인 것으로 보고되고 있다[49]. 당뇨가 없는 사람에 비해 당뇨병 환자에서 치주염의 위험성이 2~3배 높은 것으로 알려져 있다[50]. 치주

염 환자의 치주낭에 있는 구강 미생물은 만성 염증을 유발할 수 있고, 치주염만 있는 환자에 비하여, 당뇨와 함께 치주염이 있는 환자의 치은연하 마이크로바이옴 조성이 현저히 다르다[51]. 치주염 환자의 구강에 있는 그람음성 세균과 이들의 대사물질은 치주조직을 뚫고 들어가서 염증세포 및 혈관내피세포에서 많은 양의 활성 산화물질을 만들어낸다. 활성 산화물질들은 인슐린 신호전달 경로를 방해하여 인슐린 내성을 일으키고 인슐린 내성은 다시 활성 산화물질들을 증폭함으로써 악순환이 계속될 수 있다[52].

2.3.3 심혈관 질환

치주염 환자의 치주낭에 있는 치은상피는 쉽게 손상되기 때문에, 박테리아가 전신 순환계에 유입되는 통로를 제공함으로써 균혈증을 일으키거나 박테리아가 다른 장기에 정착하도록 돕는 역할을 한다[53, 54]. 또한 치주염 환자가 치료 받은 후에 죽상동맥경화증의 진행이 억제된다는 많은 임상 연구 결과들이 있다[55]. 미국과 유럽의 치주학회에서는 치주에 생기는 염증이 심혈관질환의 위험인자이며, 치주 병원균이나 박테리아 대사체가 혈액 내로 유입되어 죽상동맥경화증을 일으키는 것으로 보고 있다[56].

2.3.4 인지기능

여러 임상 연구에서 치주염과 알츠하이머 치매 사이에 인과관계가 있는 것으로 확인되고 있다. 50대에서 70대 범위의 노인을 20년 동안 추적조사한 결과, 치아 상실이 10개 이하인 개인에서 치주염의 중증도와 인지기능 정도는 반비례 관계에 있는 것으로 밝혀졌다[57]. Werber, T 등의 연구에서 치아 상실, 치주낭 깊이 및 치조골 손상 정도가 인지기능 손상과 관련이 있었고 규칙적이지 않은 칫솔질이 알츠하이머 질환과 연관되어 있음을 확인하였다[58].

치주염 동물모델에서 *P. gingivalis* 또는 이 미생물이 생성하는 gingipains을 22주 동안 투

여했을 때 실험 마우스는 알츠하이머와 유사한 퇴행성 뇌질환을 보여주었으며, 세포외 아밀로이드 베타를 축적하였다[59]. 저분자 화합물을 이용하여 gingipains 생성을 억제하면 뇌조직에 *P. gingivalis* 정착을 감소시키고 에밀로이드 베타 생성을 억제하며 뇌염증 및 해마의 손상을 감소시키는 것으로 확인되었다[60].

2.3.5 류마티스 관절염

류마티스 관절염 환자는 치주염 유병률이 높고 심각한 치주염증을 보유하고 있으며, 치주염을 효과적으로 치료하면 류마티스 관절염 개선에 도움이 되기 때문에, 두 질환은 유사한 위험인자를 갖는다[61]. 치주염은 구강 미생물 감염으로 유발되는 면역 염증반응이기 때문에 환경요인으로서 구강 미생물이 류마티스 관절염의 진행 과정에 영향을 미치는 것으로 보인다. 그리고 류마티스 관절염 환자의 구강 마이크로바이옴 조성은 건강인의 마이크로바이옴 조성과는 다르며 임상 지표로 활용될 가능성이 있다[62].

2.3.6 조산

태반에서 검출된 미생물을 구강, 소화기관, 호흡기관 및 질 구성 마이크로바이옴과 비교한 결과 구강 미생물과 가장 유사하였다. 그리고 전 세계적으로 신생아 사망률 35%는 조산과 관련이 있는데, 조산의 원인이 임신한 여성의 구강 상태와 연관이 있는 것으로 보인다[63]. 동물실험에서 *P. gingivalis*는 임신한 생쥐의 급성 및 만성 염증반응을 개시하였고 결과적으로 태아의 성숙을 제한하는 것으로 확인되었다[64]. 치은염과 상기도감염이 있는 상태로 임신한 여성으로 사산을 한 경우에, 태반과 자궁의 마이크로바이옴을 분석한 결과 *F. nucleatum*이 검출되었으며 임신부의 치은에 존재하는 *F. nucleatum*과 같은 종류로 확인되었다[65]. 또한 *F. nucleatum*을 마우스 정맥에 주입한 결과 바이오필름의 형태로 마우스 태반에 정착하였고 조산 또는 사산을 유발하기도 하였다[66].

2.3.7 암

식도편평세포암종은 치아 상실 및 칫솔질 빈도와 같은 구강 상태와 밀접한 연관이 있으며 건강인보다 치주염 환자에서 증가하는 경향을 보인다[67]. 치주질환을 일으키는 *T. denticola*는 식도암 환자의 조직에서 발견되고 염증반응을 통해 종양 형성을 더욱 촉진하였다[68]. 대부분의 중증 식도암 환자 병변에서 *P. gingivalis*가 검출되고 정상 부위에서는 발견되지 않기 때문에, 이 미생물이 식도편평세포암종의 중증도와 밀접한 관련성이 있는 것으로 보인다([69].

췌장암 환자와 건강인 구강 미생물을 비교한 Fan 등의 연구 결과에 따르면, *P. gingivalis*와 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*의 검출률이 췌장암 환자 구강에서 훨씬 높은 것으로 나타났다[70]. 또 다른 연구에서는 췌장암 환자의 경우 *Leptotrichia*의 비율이 높고 *Porphyromonas*의 비율이 낮아지는 것을 관찰하였기 때문에, 두 미생물의 비율 (*Leptotrichia*: *Porphyromonas*L:P)을 췌장암의 진단 마커로 활용할 가능성을 제시하였다[71].

대장암에서 *Clostridium*과 *F. nucleatum*이 풍부하게 존재한다는 수많은 임상데이터로부터, 대표적 구강 미생물인 *F. nucleatum*이 대장암 발병과 밀접한 연관이 있음을 시사한다[72]. 구체적으로 *F. nucleatum*의 생산하는 단백질이 면역세포 표면과 상호작용을 통해 T 세포 또는 자연살해세포의 활성을 억제함으로써 면역세포의 대장암 세포에 대한 식세포 작용을 억제하고 암종의 발달을 촉진하는 것으로 보인다[73].

3. 결론

구강건강은 나이가 증가함에 따라 악화되는 전형적인 현상을 보이고, 손상된 구강조직은 회복이 어려우며 이로 인한 영향이 구강뿐만 아니

라 온몸의 건강에도 악영향을 주게 된다. 따라서 젊어서부터 적절한 구강 관리를 통해 구강을 건강하게 유지함으로써 구강건강은 물론이고 온몸을 건강하게 유지하는 것이 매우 중요하다.

본 논문에서 구강질환을 일으키는 구강 미생물인 박테리아 및 고세균과 진균류 등의 종류와 특징에 대해 살펴보고 군집으로서의 마이크로바이옴 특성이 중요함을 확인하였다. 특히 개별 미생물 단독으로 구강질환을 일으키기보다는 마이크로바이옴 군집 내 다양한 상호작용으로 인하여 특정 구강질환이 유발됨을 알 수 있었다. 또한 소화기질환, 당뇨병, 심혈관질환, 인지기능, 류마티스 관절염, 조산, 암과 같이 구강 미생물과 관련이 있는 대표적인 전신질환 7가지에 대한 최근 연구 결과들을 고찰하였다. 향후 구강 마이크로바이옴 연구를 통해 구강 관련 질환 예방 및 치료뿐만 아니라, 구강 미생물과 관련이 있는 전신질환 치료를 위해 구강 마이크로바이옴 변화를 유도하는 기술의 개발을 기대할 수 있을 것이다.

References

[1] WHO Report. Global oral health status report Towards universal health coverage for oral health by 2030 Executive summary. <https://www.who.int/publications/>

[2] Korea disease control and prevention agency. 2021-2022년 아동구강건강실태조사, 2023, <https://www.kdca.go.kr>

[3] HW Jung, JY Yang, and HJ Park, 'Research trend of health life expectancy using oral health indicators (2010-2020)', *The Journal of Korean Society for School & Community Health Education*, Vol.22 no.2, pp. 75-91, 2021.

[4] Korea disease control and prevention agency. 보건의료 빅데이터 2022년 외래 다빈도 상병통계, 2023, <https://opendata.hira.or.kr>

[5] P Dubey, and N Mittal, 'Periodontal

diseases- A brief review', *International Journal of Oral Health Dentistry*, Vol.6 no.3, pp. 177-187, 2020.

[6] 코메디닷컴, 충치, 잇몸병...주요 구강질환, 2018, <https://kormedi.com>

[7] YA AlJehani, 'Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, Vol.2014, pp. 1-9, 2014.

[8] MS Kwon, 'Oral Microbiome and Its Association with Oral Diseases', *Korean Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol.60 no.2, pp. 49-54, 2017.

[9] R Siddiqui, Z Badran, A Boghossian, AM Alharbi, H Alfahemi, and NA Khan, 'The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease', *Future Science OA*, Vol.9 no.8, pp. 1-14, 2023.

[10] G Berg, D Rybakova, D Fischer, T Cernava, MCC Vergès, T Charles, X Chen, L Cocolin, K Eversole, GH Corral, M Kazou, L Kinkel, L Lange, N Lima, A Loy, JA Macklin, E Maguin, T Mauchline, R McClure, B Mitter, M Ryan, I Sarand, H Smidt, B Schelkle, H Roume, GS Kiran, J Selvin, RSC de Souza, L van Overbeek, BK Singh, M Wagner, A Walsh, A Sessitsch, and M Schloter, 'Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges', *Microbiome* Vol.8 no.103, pp. 1-22, 2020.

[11] R Sender, S Fuchs, and R Milo, 'Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body', *PLOS Biology*, Vol.14 no.8, pp1-14, 2016.

[12] The Integrative HMP (iHMP) Research

- Network Consortium, 'The Integrative Human Microbiome Project', *Nature*, Vol.569, pp. 641–64,8 2019.
- [13] WG Wade, 'The oral microbiome in health and disease', *Pharmacological Research*, Vol.69 no.1, pp. 137–143, 2013.
- [14] JS McLean, 'Advancements toward a systems level understanding of the human oral microbiome', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Vol.4 no.98, pp. 1–13, 2014.
- [15] D Verma, PK Garg, and AK Dubey, 'Insights into the human oral microbiome', *Archives of Microbiology*, Vol.200, pp. 525–540 2018.
- [16] M Avila, DM Ojcius, and O Yilmaz, 'The oral microbiota: Living with a permanent guest', *DNA and Cell Biology*, Vol.28 no.8, pp. 405–411, 2009.
- [17] A Benn, N Heng, J Broadbent, and W Thomson, 'Studying the human oral microbiome: Challenges and the evolution of solutions', *Australian Dental Journal*, Vol.63, pp. 14–24 2018.
- [18] ML Falsetta, MI Klein, PM Colonne, K Scott–Anne, S Gregoire, CH Pai, M Gonzalez–Begne, G Watson, DJ Krysan, WH Bowen, and H Koo, 'Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms *in vivo*', *Infection and Immunity*, Vol.82, pp. 1968–1981, 2014.
- [19] I Olsen, JD Lambris, and G Hajishengallis, '*Porphyromonas gingivalis* disturbs host–commensal homeostasis by changing complement function', *Journal of Oral Microbiology*, Vol.9 no.1, pp. 1–11, 2017.
- [20] K Bao, GN Belibasakis, T Thurnheer, JA Opoku, MA Curtis, and N Bostanci, 'Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi–species biofilm formation', *BMC Microbiology*, Vol.14 no.258, pp. 1–8, 2014.
- [21] KY How, KP Song, and KG Chan, '*Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line', *Frontiers in Microbiology*, Vol.7 no.53, pp. 1–14, 2016.
- [22] L Xiao, Q Zhang, Y Peng, D Wang, and Y Liu, 'The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer: A systematic review and meta–analysis', *Medicine*, Vol.99 no.15, pp. 1–10, 2020.
- [23] M Ibrahim, A Subramanian, and S Anishetty, 'Comparative pan genome analysis of oral *Prevotella* species implicated in periodontitis', *Functional & Integrative Genomics*, Vol.17, pp. 513–536, 2017.
- [24] YW Han, '*Fusobacterium nucleatum*: A commensal–turned pathogen', *Current Opinion in Microbiology*, Vol.23, pp. 141–147, 2015.
- [25] A Binder, S Fischman, B Revach, R Bulvik, A Maliutina, AM Rubinstein, G Nussbaum, and M Elkin, 'Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral–specific chemical carcinogenesis model', *Oncotarget*, Vol.6, pp. 22613–22623, 2015.
- [26] ERK Eribe, and I Olsen, '*Leptotrichia* species in human infections II', *Journal of Oral Microbiology*, Vol.9 no.1, pp. 1–31, 2017.
- [27] CL Jia, GS Jiang, CH Li, and CR Li,

- 'Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa', *Texas Dental Journal*, Vol.129, pp. 1069–1073 2012.
- [28] M Ghannoum, R Jurevic, P Mukherjee, F Cui, M Sikaroodi, A Naqvi, and PM Gillevet, 'Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals', *PLOS Pathogens*, Vol.6 no.1, pp. 1–8, 2010.
- [29] KH Metwalli, SA Khan, BP Krom, and JMA abra–Rizk, '*Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: A sticky situation', *PLOS Pathogens*, Vol.9 no.10, pp. 1–5, 2013.
- [30] MA Jabra–Rizk, E Kong, C Tsui, M Nguyen, C Clancy, P Fidel Jr, and M Noverr, '*Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host–microbe damage response framework', *Infection and Immunity*, Vol.84 no.10, pp. 2724–2739, 2016.
- [31] OJ Park, YK Kwon, CY Park, YJ So, TH Park, SH Jeong, JT Im, CH Yun, and SH Han, '*Streptococcus gordonii*: Pathogenesis and Host Response to Its Cell Wall Components', *Microorganisms*, Vol.8 no.12, pp. 1–22, 2020.
- [32] E Kong, C Tsui, S Kucharikova', D Andes, P Van Dijck, and MA Jabra–Rizk, 'Commensal protection of *Staphylococcus aureus* against antimicrobials by *Candida albicans* biofilm matrix', *mBio*, Vol.7 no.5, pp. 1–12, 2016.
- [33] F Matarazzo, AC Ribeiro, M Feres, M Faveri, and MP Mayer, 'Diversity and quantitative analysis of *Archaea* in aggressive periodontitis and periodontally healthy subjects', *Journal of Clinical Periodontology*, Vol.38, pp. 621–27, 2011.
- [34] NN Liu, N Jiao, JC Tan, Z Wang, D Wu, AJ Wang, and J Chen, L Tao, C Zhou, W Fang, IH Cheong, W Pan, W Liao, Z Kozlakidis, C Heesch, GG Moore, L Zhu, X Chen, G Zhang, R Zhu, H Wang, 'Multi–kingdom microbiota analyses identify bacterial–fungal interactions and biomarkers of colorectal cancer across cohorts', *Nature Microbiology*, Vol.7 no.238–250, 2022.
- [35] M Kozak, and A Pawlik, 'The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, Vol.24 no.6, pp. 1–16, 2023.
- [36] HF Jenkinson, and RJ Lamont, 'Oral microbial communities in sickness and in health', *Trends in Microbiology*, Vol.13 no.12, pp. 589–595, 2005.
- [37] WD Miller, 'The human mouth as a focus of infection', *Lancet*, Vol.138, pp. 340–342, 1981.
- [38] EC Zuza, JR Pires, AA Almeida, BEC Toledo, MR Guimaraes–Stabili, and C Rossa Junior, EM Barroso, 'Evaluation of recurrence of periodontal disease after treatment in obese and normal weight patients: two–year follow–up', *Journal of Periodontology*, Vol.91, pp. 1123–1131, 2020.
- [39] Li Bolei, Ge Yang, L Cheng, B Zeng, J Yu, X Peng, J Zhao, W Li, B Ren, M Li, H Wei, and X Zhou, 'Oral bacteria colonize and compete with gut microbiota in gnotobiotic mice', *International Journal of Oral Science*, Vol.11 no.1, pp. 1–9, 2019.
- [40] E Read, MA Curtis, and JF Neves, 'The role of oral bacteria in inflammatory

- bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Vol.18, pp. 731–742, 2021.
- [41] T Kato, K Yamazaki, M Nakajima, Y Date, J Kikuchi, K Hase, H Ohno, and K Yamazaki, Oral administration of *Porphyromonas gingivalis* alters the gut microbiome and serum metabolome. *mSphere*, Vol.3 no.5, pp. 1–11, 2018.
- [42] H Liu, XL Hong, TT Sun, XW Huang, JL Wang, and H Xiong, *Fusobacterium nucleatum* exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. *Journal of Digestive Diseases*, Vol. no.21, pp. 385–398, 2020.
- [43] S Ito, T Misaki, S Naka, K Wato, Y Nagasawa, R Nomura, M Otsugu, M Matsumoto–Nakano, K Nakano, H Kumagai, and N Oshima, Specific strains of *Streptococcus mutans*, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. *Scientific Reports*, Vol.9 no.20130, pp. 1–10, 2019.
- [44] Y Qi, HM Wu, Z Yang, YF Zhou, L Jin, MF Yang, and FY Wang, New insights into the role of oral microbiota dysbiosis in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol.67, pp. 42–55, 2022.
- [45] S Kitamoto, HN Kitamoto, Y Jiao, MG Gilliland, A Hayashi, J Imai, K Sugihara, M Miyoshi, JC Brazil, P Kuffa, BD Hill, SM Rizvi, F Wen, S Bishu, N Inohara, KA Eaton, A Nusrat, YL Lei, WV Giannobile, and N Kamada, The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont–driven colitis. *Cell*, Vol.182, pp. 447–462, 2020.
- [46] N Inohara, Route connection: mouth to intestine in colitis. *Cell Host & Microbe*, Vol.22, pp. 730–731, 2017.
- [47] H Lu, Z Ren, A Li, H Zhang, J Jiang, S Xu, Q Luo, K Zhou, X Sun, S Zheng, and L Li, Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Scientific Reports*, Vol.6 no.33142, pp. 1–11, 2016.
- [48] N Sasaki, S Katagiri, R Komazaki, K Watanabe, S Maekawa, T Shiba, S Udagawa, Y Takeuchi, A Ohtsu, T Kohda, H Tohara, N Miyasaka, T Hirota, M Tamari, and Y Izumi, Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non–alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Frontiers in Microbiology*, Vol.9 no.2470, pp. 1–16, 2018.
- [49] RJ Genco, F Graziani, and H Hasturk, Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology*, Vol.83, pp. 59–65, 2020.
- [50] ATM Nguyen, R Akhter, S Garde, C Scott, SM Twigg, S Colagiuri, S Ajwani, and J Eberhard, The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol.165, pp. 1–16, 2020.
- [51] TE Matsha, Y Prince, S Davids, U Chikte, RT Erasmus, AP Kengne, and GM Davison, Oral microbiome signatures in diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of Dental Research*,

- Vol.99, pp. 658–665, 2020.
- [52] H Yaribeygi, T Sathyapalan, SL Atkin, and A Sahebkar, Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2020, pp. 1–13, 2020.
- [53] GR Persson, and RE Persson, Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *Journal of Clinical Periodontology*, Vol.35, pp. 362–379, 2008.
- [54] A BBrun, H Rangé, B Prouvost, M Mazighi, Y Kapila, P Bouchard, and JB Michel, Innovative application of nested PCR for detection of *Porphyromonas gingivalis* in human highly calcified throthrombotic plaques. *Journal of Oral Microbiology*, Vol.12 no.1, pp. 1–10, 2020.
- [55] F Zardawi, S Gul, A Abdulkareem, A Sha, and J Yates, Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Vol.7, pp. 1–17, 2021.
- [56] D Herrera, A Molina, K Buhlin, and B Klinge, Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology*, Vol.83, pp. 66–89, 2020.
- [57] AR Kamer, RG Craig, R Niederman, J Fortea, and MJ Leon, Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology*, Vol.83, pp. 242–271, 2020.
- [58] T Werber, Z Bata, ES Vaszine, DB Berente, A Kamondi, and AA Horvath, The association of periodontitis and Alzheimer's disease: how to hit two birds with one stone. *Journal of Alzheimer's Disease*, Vol.84, pp. 1–21, 2021.
- [59] F Zeng, Y Liu, W Huang, H Qing, T Kadowaki, H Kashiwazaki, J Ni, and Z Wu, Receptor for advanced glycation end products up-regulation in cerebral endothelial cells mediates cerebrovascular-related amyloid beta accumulation after *Porphyromonas gingivalis* infection. *Journal of Neurochemistry*, Vol.158, pp. 724–736, 2021.
- [60] A Stephan, and AG Phillips, A case for a non-transgenic animal model of Alzheimer's disease. *Genes, Brain and Behavior*, Vol.4, pp. 157–72, 2005.
- [61] JA Hollenbach, PJ Norman, LE Creary, V Damotte, GM Martin, S Caillier, KM Anderson, MK Misra, N Nemat-Gorgani, K Osoegawa, A Santaniello, A Renschen, WM Marin, R Dandekar, P Parham, CM Tanner, SL Hauser, M Fernandez-Viña, and JR Oksenberg, A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol.116, pp. 7419–7424, 2019.
- [62] X Zhang, D Zhang, H Jia, Q Feng, D Wang, D Liang, X Wu, J Li, L Tang, Y Li, Z Lan, B Chen, Y Li, H Zhong, H Xie, Z Jie, W Chen, S Tang, X Xu, X Wang, X Cai, S Liu, Y Xia, J Li, X Qiao, JY Al-Aama, H Chen, L Wang, QJ Wu, F Zhang, W Zheng, Y Li, M Zhang, G Luo, W Xue, L Xiao, J Li, W Chen, X Xu, Y Yin, H Yang, J Wang, K Kristiansen, L Liu, T Li, Q Huang, and Y Li & Jun, The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature*

- Medicine*, Vol.21, pp. 895–905, 2015.
- [63] Y Fardini, P Chung, R Dumm, N Joshi, and YW Han, Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infection and Immunity*, Vol.78, pp. 1789–1796, 2010.
- [64] D Lin, K Moss, JD Beck, A Hefti, and S Offenbacher, Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *Journal of Periodontology*, Vol.78, pp. 833–841, 2007.
- [65] S Barak, O Oettinger–Barak, EE Machtei, H Sprecher, and G Ohel, Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *Journal of Periodontology*, Vol.78, pp. 670–676, 2007.
- [66] H Liu, RW Redline, and YW Han, *Fusobacterium nucleatum* induces fetal death in mice via stimulation of TLR4–mediated placental inflammatory response. *The Journal of Immunology*, Vol.179, pp. 2501–2508, 2007.
- [67] N Nwizu, J Wactawski–Wende, and RJ Genco, Periodontal disease and cancer: epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontology*, 2000, Vol.83 no.1, pp. 213–233, 2021.
- [68] ZR Fitzsimonds, CJ Rodriguez–Hernandez, J Bagaitkar, and RJ Lamont, From beyond the pale to the pale riders: the emerging association of bacteria with oral cancer. *Journal of Dental Research*, Vol.99, pp. 604–612, 2020.
- [69] S Gao, S Li, Z Ma, S Liang, T Shan, M Zhang, XJ Zhu, P Zhang, G Liu, F Zhou, X Yuan, R Jia, J Potempa, DA Scott, RJ Lamont, H Wang, and Xiaoshan Feng, Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infectious Agents and Cancer*, Vol.11 no.3, pp. 1–9, 2016.
- [70] X Fan, AV Alekseyenko, J Wu, BA Peters, EJ Jacobs, SM Gapstur, MP Purdue, CC Abnet, R Stolzenberg–Solomon, G Miller, J Ravel, RB Hayes, and J Ahn, Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population–based nested case–control study. *Gut*, Vol.67, pp. 120–127, 2018.
- [71] S Wang, Y Liu, J Li, L Zhao, W Yan, B Lin, and X Guo, *Fusobacterium nucleatum* acts as a pro–carcinogenic bacterium in colorectal cancer: from association to causality. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, Vol.9, pp. 1–15, 2021.
- [72] CA Brennan, and WS Garrett, *Fusobacterium nucleatum*–symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nature Reviews Microbiology*, Vol.17, pp. 156–166, 2019.
- [73] NH Goradel, S Heidarzadeh, S Jahangiri, B Farhood, K Mortezaee, N Khanlarkhani, and B Negahdari, *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a mechanistic overview. *Journal of Cellular Physiology*, Vol.234 no.3, pp. 1–8, 2018.