산 · 학 · 연 논단

장내 미생물 연구동향 및 향후 전망(비만을 중심으로)

장경아† · 황유진 · 김행란 · 김기옥 · 이용주 · 황경아

농촌진흥청 국립농업과학원 농식품자원부

Research Trends in Microbiome Response to Diet Focused on Obesity

Kyeong A Jang†, Yu-Jin Hwang, Haeng-Ran Kim, Ki-Ok Kim, Yong-Ju Lee, and Kyung-A Hwang

Department of Agrofood Resources, National Institute of Agricultural Sciences, RDA, Jeonbuk 55365, Korea

수요 맞춤형 장내 미생물 연구의 필요성

우리나라 고령인구(65세 이상) 비율이 15.7%를 기록하면서(Statistics Korea, 2020) 이미 고령화사회를 넘어 고령시대에 살고 있다. 늘어난 수명만큼, 소비자들의 건강에 대한 인식은 개인의 생활습관과 유전정보 등을 반영한 맞춤형 관리로 세분화되고 스마트해졌다.

미국은 Human Genome Project(HGP)를 통해 인간의 모든 유전자 염기서열을 밝혔고(Collins 등, 2003), 더불어 Next Generation Sequencing(NGS) 기술의 발전으로 대용량의 DNA를 동시에 해독할 수 있게 되면서(임과 김, 2013), 개인에 따라 구별되는 식이 섭취에 대한 반응과 질병 감수성을 구명하는 연구와 관련된 시장의 움직임이 활발하다. 최근 이와 관련하여 영양유전체학(Nutrigenomics)을 기반으로(홍, 2007), 섭취하는 음식 내 영양소와 생리활성성분이 개인별 유전자 발현에 미치는 영향과 대사적 분석을 통해서 식이와 유전체 간의 상관성 연구가 많이 보고되고 있다.

이러한 연구의 일환으로, HGP를 통해 인간과 초파리의 유전자가 2만 여 개로 유사함이 밝혀지면서, 인체의 복잡한 기능을 설명하기 위해 체내에 공존하는 미생물과 그 유전자로 연구범위를 확대하였다(삼정KPMG 경제연구원, 2020). 인체 내에 존재하는 미생물은 10,000종 이상으로 약 100조(10^{14}) 개를 보유하고 있으며, 이 중 약 95%가 위장관에 서식하는 장내 미생물이다(정 등, 2020). 장내 미생물의 주요한 역할은 인간이 소화하지 못하는 물질을 분해하여 영양분을 흡수하도록 도와주고, 비만, 당뇨(제2형), 심혈관계 질환, 간 질환 등 다양한 대사질환을 유발 및 개선하는데 관여한다. 이와 같이 장내 미생물은 선천적으로 보유하는 것 외에 식습관과 생활환경 등 후천적 요인에 의해 쉽게 변화하며 특정 식이에 따라 인간의 생리 및 대사과정을 조절하는 핵심 인자로 작용한다. 따라서 식생활의 변화로 급증하는 비만 등 생활습관형 질환을 예방, 개선하기 위해서는 식이에 대한 장내 미생물의 특성과 그로 인한 인간의 신체반응을 규명하는 연구가 필요하며, 결과적으로 개인의 유전적 특성과 목적을 고려한 맞춤형 식이 디자인이 가능해진다.

본 원고에서는 식이가 마이크로바이옴에 미치는 영향에 대한 연구결과를 간략히 소개하고, 특히 비만에 있어 특징적인 마이크로바이옴 특성을 장내 미생물총과 장내 미생물 대사체 측면에서 살펴보고자 한다.

마이크로바이옴의 정의

마이크로바이옴(microbiome)은 미생물을 일컫는 마이크로바이오타(microbiota)와 게놈(genome)의 합성어로서 인간과 토양, 대기 등 모든 환경에 서식하는 미생물과 그 유전정보 전체를 포함하는 미생물 군집이다(이, 2019). 인체 세포 수의 10배 이상에 달하는 미생물총 중 대부분을 차지하는 장내 미생물은 인간의 분변샘플을 16s rRNA 유전자 분석한 결과, 12개의 문(Phylum)으로 분류되고, *Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes*가 대표 우점종으로 나타났다(Thursby와 Juge, 2017; Yang 등, 2009)(그림 1). 이와 같이 방대한 인간의 장내 미생물은 독일 분자생물학 연구팀의 유럽·일본·미국인(39명) 대상 데이터 분석(Principle Component Assay, PCA) 연구(Arumugam 등, 2011)와 미국 펜실베니아 대학 연구팀의 장기간 식이섭취와 장유형의 상관관계 연구(Wu 등, 2011)를 통해서 3가지의 장 유형(enterotype)으로 구분하였다. *Bacteroides* 유형은 고지방 저식이섬유 섭취군에서 주로 나타났고, *Prevotella* 유형은 식이섬유를 많이 섭취하는 채식주의자에게서 나타났으며, *Ruminococcus* 유형은 고지방식이 섭취군에서 주요하게 분포를 이루고 있었다. 그러나 장 유형은 연령과 지역 등에 따라

†Corresponding author
E-mail: jka1213@korea.kr, Phone: 063-238-3581

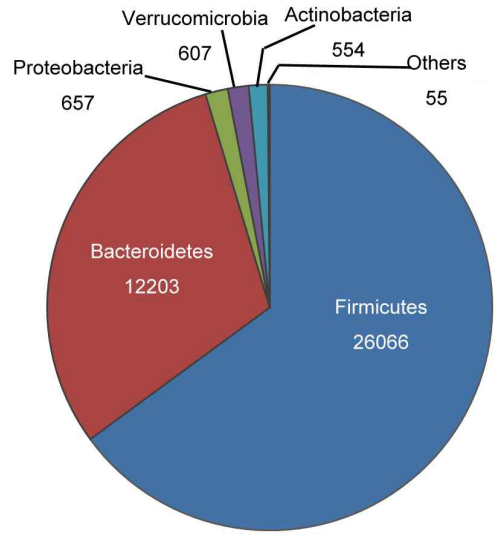


그림 1. 인체 장내 미생물의 구성(Yang 등, 2009).

구분이 명확하지 않아 절대적 기준이 될 수는 없다.

장내 미생물을 건강지표로서 확인하는 대표적인 방법 중 하나가 다양성(diversity)이다. 하나의 개체에 다양한 미생물종의 분포도를 나타내는 alpha-diversity, 여러 개체들 간의 다양성 군집의 유사도를 나타내는 beta-diversity가 있다. 이러한 미생물 다양성과 관련하여, 장내 미생물 조성의 균형이 깨져 다양성이 감소된 dysbiosis 상태가 되면 위장관의 감염성 질환, 항생제 관련 설사 질환, IBD 등의 장 질환, 당뇨와 비만 등 대사성 질환, 아토피와 알레르기성 질환을 유발할 가능성이 있다는 연구도 보고되고 있다(Kim, 2013; Clauson과 Crawford, 2015; Dai 등, 2013; Choi와 Cho, 2016; Bamforth, 2019)(그림 2).

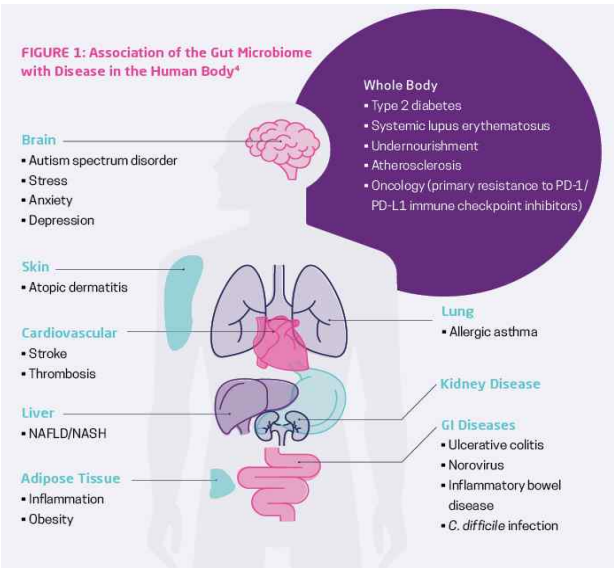


그림 2. 다양한 질환에 영향을 미치는 장내 미생물(Bamforth, 2019).

식이에 의한 마이크로바이옴 변화

앞서 언급한 인간의 장 유형 분류에 가장 큰 영향을 줄 수 있는 요인으로 식이습관을 들 수 있다. *Bacteroides*는 단백질과 동물성 포화지방, *Prevotella*는 탄수화물 섭취와 상관성을 보이는 등 식이성분에 따라 반응하는 마이크로바이옴이 다르고, 이것은 개인의 생리학적 변화로 나타난다. 동물실험 결과에서도 고지방식이를 섭취한 비만 쥐에서 체중 증가와 함께 *Bacteroidetes* 감소, *Proteobacteria*와 *Firmicutes*가 증가하는 마이크로바이옴 변화를 확인했고, 또한 인체적용시험을 통해서도 비만형 마이크로바이옴과 항비만형 마이크로바이옴을 확인하였다. 우리나라 국민들이 가장 많이 섭취하는 영양소인 탄수화물의 경우 구성 물질과 양에 따라 장내 미생물총을 변화시킬 수 있고, 다양한 기능성으로 주목받는 비소화성 탄수화물, 즉 식이섬유가 많은 식단은 *Ruminococci*와 *Roseburia* 종, *Firmicutes* 문을 유의적으로 증가시킨다고 보고되고 있다. 반대로 비소화성 탄수화물이 적은 식단은 *Firmicutes* 문을 감소시키고, 단순당의 섭취 시에는 *Bacteroidetes* 감소를 통해 비만을 촉진한다(Kolodziejczyk 등, 2019).

농촌진흥청과 서울대학교가 공동으로 수행한 연구에서도 식단이 장내 마이크로바이옴 구성에 영향을 미치는 것을 확인하였다. 본 연구에서는 한식, 미국식사(권장식, 일반식)를 4주간 섭취한 후, 각 식단 섭취에 따른 유전체와 대사체 변화, 장내 미생물 구성을 분석하였다(Shin 등, 2019).

한식 섭취에 의해 특이적으로 발현이 변화되는 바이오마커를 분석한 결과, 발현 증가 유전자 32종과 감소 유전자 53종을 선별하였다. 또한 혈청 내 수용성 대사체의 경우, 밥·국·반찬류·김치류 등으로 구성된 한식 섭취군에서 인슐린 저항성 지표인 가지형 아미노산(branched-chain amino acids, BCAA)이 유의적으로 감소하였고(그림 3), 장내 미생물의 다양성도 미국식사 섭취군 대비 유의적으로 증가됨을 확인하였다(그림 4). 이러한 결과를 통해, 식단의 구성에 따라 장내 마이크로바이옴 분포가 구별되어지는 것을 확인하였다. 따라서 균형 잡힌 장내 미생물 조성을 형성하기 위해 다양한 기능성 소재를 활용한 맞춤형 식단 설계 연구 및 장내 미생물과 유전체·대사체 변화의 상관관계를 통합적으로 규명하는 오믹스(omics) 분석 연구가 매우 중요하다.

마이크로바이옴과 비만

앞서 식이가 마이크로바이옴에 미치는 영향을 살펴보았다. 그리고 마이크로바이옴은 소화기, 호흡기, 구강, 피부 등 모든 신체에 존재하면서 영양분 흡수와 면역작용 조절 등을 통해 다양한 질환 제어 가능성이 제기되고 있다. 그중에서도 특히, 섭취한 음식 내 식이섬유와 같은

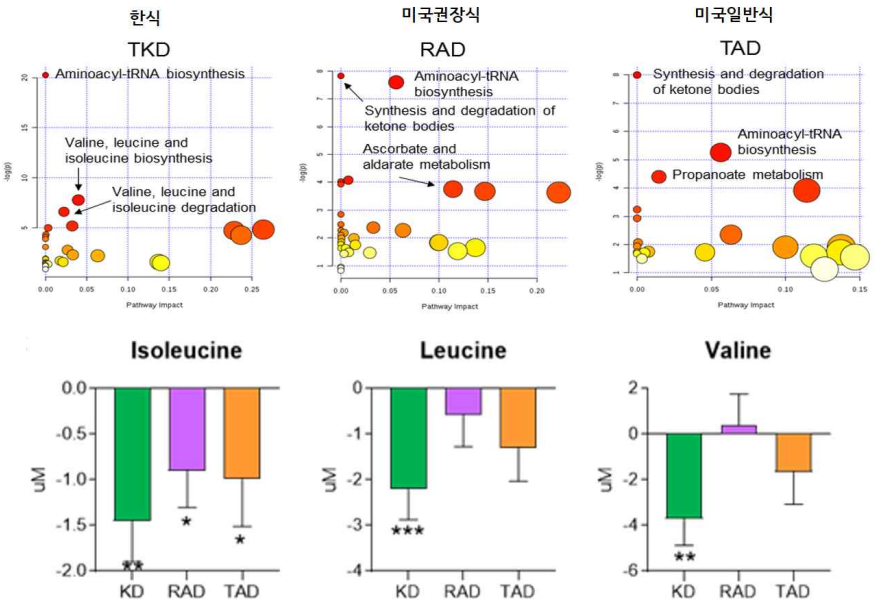


그림 3. 한식 섭취에 의해 특이적으로 변화하는 수용성 대사체 탐색(Shin 등, 2019).

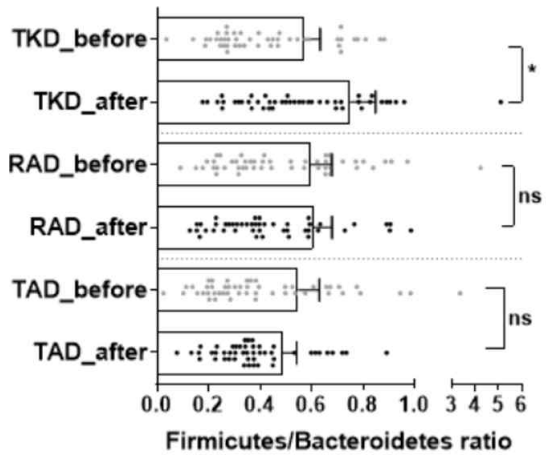


그림 4. 식단 섭취에 따른 장내 미생물 구성 변화(Shin 등, 2019).

비소화성 탄수화물을 분해하여 에너지대사에 관여하는 등(Jandhyala 등, 2015; Koh 등, 2016) 식이와 높은 관련성을 보이는 비만과 관련된 연구가 주를 이루고 있다. 따라서 마이크로바이옴이 비만에 미치는 영향에 대해 장내 미생물총과 장내 미생물 대사체로 구분하여 살펴보고자 한다.

비만인의 장내 미생물총(microbiota)

2006년 Jeffery Gordon 박사의 연구(Turnbaugh 등, 2006)를 시작으로, 마이크로바이옴이 비만에 큰 영향을 미친다는 인식이 확산되었다. 비만 쥐와 마른 쥐의 분변을 각각 무균 쥐에 주입한 결과, 비만 쥐의 분변을 주입한 쥐가 더 급속히 비만이 되고, 사람에서도 비만과 마른 사람의 장내 마이크로바이옴의 구성이 다르다는 연구 결과였다. 이후 계속해서 비만인과 마른 사람의 장내 미생물총을 분석 및 분류하고, 역할을 규명하는 연구가 다수 수행되었다. 그 결과, 비만형 마이크로바이옴에는 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acids, SCFA) 생산균인 *Eubacterium ventriosum*, *Roseburia intestinalis*가 증가되어 있었고, 글루타메이트(glutamate) 생산균인 *Bacteroides thetaiotaomicron*은 감소되어 있음을 확인하였다. 또한 마른 사람의 경우 낙산염(butyrate) 생산균인 *Oscillospira* spp.와 *Methanobrevibacter smithii*가 많은 것을 확인하였다(Fan과 Pedersen, 2021). 이와 같이 비만인은 정상인과 마이크로바이옴의 차이를 보이지만, 비만을 유도하거나 개선하는 기작에 대해 해당 장내 미생물이 어떠한 기능을 담당하는지는 명확히 규명되지 않았다. 다시 말해, 비만을 비롯한 여러 대사질환에 영향을 주는 것은 장내 미생물 자체보다는 장내 미생물이 생산하는 대사체에 의한 것일 가능성이 높을 수 있다는 것을 의미한다. 프로바이오틱스의 건강 효능이 입증된 경우에도 모든 사람들에게 적용되지는 않는 것처럼, 질환 개선 효과를 나타내는 장내 미생물 대사체를 동정한 후 유전체와의 상관성을 분석하고, 이와 관련된 장내 미생물총을 제시하는 과정이 필요하다.

비만 개선 장내 미생물 대사체

장내 미생물은 비만과 에너지대사에 관련된 대표물질인 SCFA를 생산한다(표 1). SCFA를 생산하는 장내 미생물로는 *Enterobacteria*(acetate 생산), *Bifidobacterium*(acetate 생산), *Bacteroides*(propionate 생산), *Faecalibacterium*(butyrate 생산) 등이 알려져 있다(Koh 등, 2016). SCFA는 종류별로 수용체 특이적 결합을 통해 담즙산 대사 및 갈색지방 전환에 따른 열 생산 등 지방대사를 조절한다(Suárez-Zamorano 등, 2015; Chevalier 등, 2015; Worthmann 등, 2017; Ziętak 등, 2016). 그러나 위의 결과가 사람의 분변을 대상으로 한 실험에서는

표 1. 비만에 영향을 주는 마이크로바이옴 대사체 SCFA

SCFA	결합 수용체	기능
Acetate	GPR43	● GLP-1과 PYY 분비 촉진 ● 에너지 대사 및 인슐린 민감성 증가
Propionate	GPR41, GPR43	● 에너지 소비 및 미토콘드리아 호흡률 증가 ● GLP-1과 PYY 분비 촉진 ● 에너지대사 및 인슐린 민감성 증가
Butyrate	GPR41, GRP199A	● 에너지 소비 및 미토콘드리아 호흡률 증가 ● 장 염증 반응 및 암 생성 완화

공통적으로 관찰되지 않음에 따라 선천적인 신체지표 외에 후천적인 환경요인(식습관, 생활습관 등)을 고려한 인체적용 시험연구가 필요하다.

결 론

지금까지 식이가 마이크로바이옴에 미치는 영향과 이를 통한 비만 개선 효능 연구를 살펴보았다. 연구를 종합해 보면, 식이는 장내 미생물 조성에 큰 영향을 미칠 수 있으며, 조성된 장내 미생물이 생산하는 대사체로 인해 비만 등의 질환도 개선될 수 있는 가능성이 있음에 따라 각각의 상호작용이 중요함을 확인하였다. 현재까지는 상관관계를 보여주거나, 프로바이오틱스와 같은 특정 미생물의 기능성을 구명하는 연구가 주를 이루었으나, 향후 장내 미생물 대사체를 중심으로 마이크로바이옴과 질환 간의 명확한 기전 제시, 장 내에 정착하지 못하는 프로바이오틱스의 한계점을 보완하기 위해 마이크로바이옴을 조절하는 식단 개발 및 인체를 대상으로 한 효능연구가 필요할 것이다. 이러한 연구를 통해 전통 발효식품 유래 프로바이오틱스, 한식의 건강 우수성을 입증한 농식품소재 유래 프리바이오틱스, 유용 대사체를 활용함으로써 맞춤형 식품시장 활성화와 나아가 국가식품산업 발전에도 활력을 불어넣을 수 있기를 기대해본다.

참고문헌

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011. 473:174-180.

Bamforth M. Supporting commercialization of live biotherapeutic products for microbiome-based therapies. Pharma's Almanac. 2019. PAP-Q4-19-CL-009.

Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, et al. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. Cell. 2015. 163:1360-1374.

Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. Clin Endosc. 2016. 49:257-265.

Clauson ER, Crawford P. What you must know before you recommend a probiotic. J Fam Pract. 2015. 64:151-155.

Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. Science. 2003. 300:286-290.

Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2013. 19: 5973-5980.

Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nat Rev Microbiol. 2021. 19:55-71.

Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015. 21:8787-8803.

Kim JM. Roles of enteric microbial composition and metabolism in health and diseases. Korean J Gastroenterol. 2013. 62:191-205.

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. 165:1332-1345.

Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. Nat Rev Microbiol. 2019. 17:742-753.

Shin JH, Jung S, Kin SA, Kang MS, Kim MS, Joung H, et al. Differential effects of typical Korean versus American-style diets on gut microbial composition and metabolic profile in healthy overweight Koreans: a randomized crossover trial. Nutrients. 2019. 11: 2450. https://doi.org/10.3390/nu11102450

Statistics Korea. 2020 Statistics for older people. 2020 [cited 2020 Sep 28]. Available from: https://www.kostat. go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=385322

Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. Nat Med. 2015. 21:1497-1501.

Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 2017. 474:1823-1836.

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.

Worthmann A, John C, Rühlemann MC, Baguhl M, Heinsen FA, Schaltenberg N, et al. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis. Nat Med 2017. 23: 839-849.

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.

Yang X, Xie L, Li Y, Wei C. More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: estimating gene num-

bers inside a human body. PLoS ONE. 2009. 4:e6074. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006074

Ziętak M, Kovatcheva-Datchary P, Markiewicz LH, Ståhlman M, Kozak LP, Bäckhed F. Altered microbiota contributes to reduced diet-induced obesity upon cold exposure. Cell Metab. 2016. 23:1216-1223.

삼정KPMG 경제연구원. 마이크로바이옴이 몰고 올 혁명. Issue Monitor. 2020. Vol 120, p 4-7.

이정숙. 장내미생물의 재발견: 마이크로바이옴. BioINpro. 2019. Vol 68, p 1-12.

임예슬, 김근배. 장내미생물 균총 연구를 위한 차세대 염기서열 분석 기법의 응용. 축산식품과학과 산업. 2013. 2(2):24-35

정재연, 강대경, 윤요한, 임정미, 강신호. 항 비만 및 장내 균총 개선 프로바이오틱스 적용 기능성 유제품 개발. 축산식품과학과 산업. 2020. 9(1):35-43.

홍경희. 맞춤식품의 현재와 미래; 식품개발에서의 영양유전체학 및 개인별 맞춤영양학의 적용. 식품산업과 영양. 2007. 12(2):37-43.