

# 조제분유에서 프리바이오틱스(prebiotics) 첨가 효과와 가능성

Effect of Adding Prebiotics in Infant Formula and Its Possibility

박재용\*

Jae-Yong Park

대구가톨릭대학교 식품영양학과

Department of Food Science and Nutrition, Catholic University of Daegu

## 1. 서론

모유는 엄마와 자녀간에 친밀감을 강화하고, 아토피를 예방하고(Gdalevich *et al.*, 2001), 여러 가지 감염으로부터 보호하기(Pettigrew *et al.*, 2003) 때문에 유아에게 가장 이상적인 영양공급원으로 선호되어 왔다(Veereman-Wauters, 2005). 그러나 한국의 모유수유율은 1970년대까지만 해도 90% 정도였으나 전국표본조사에 의한 모유수유율이 꾸준히 감소해 2000년까지 지속적으로 감소하는 추세를 보여왔다. 이후 2000년대 이후로 증가하는 추세를 보여 2009년에 생후 1개월 기준으로 완전모유만 섭취하는 유아는 65.5%로 정점을 찍었다가, 2012년도 조사에서 56.7%로 다시 낮아졌다(김 *et al.*, 2012). 또한 1개월 이후에는 모유와 조제분유를 혼용하는 경우가 증가하

기 때문에, 조제분유를 섭취하는 유아의 비율은 월령이 증가할수록 계속 증가한다. 완전모유 섭취 유아가 아닌 경우 조제분유를 공급받게 되는데, 조제분유는 우유 단백질(또는 두유단백질)에 유당, 지질, 무기질, 비타민 등을 첨가하여 열량, 단백질, 지방, 면역물질, 비타민, 무기물 등 다양한 성분이 영양학적으로 모유성분에 근접하도록 인위적으로 생산된 식품이다. 그러나 조제분유의 원료가 되는 우유와 모유는 그 성분에서 많은 차이가 있으며, 가장 대표적인 것이 모유 올리고당(Human Oligosaccharides: HMOs)라고 불리는 올리고당으로의 존재이다. 이러한 차이로 인해 모유 섭취 유아와 조제분유 섭취 유아 사이의 장내균총의 조성은 차이를 보이게 된다(Azad *et al.*, 2013). 유아기에 형성된 장내균총이 우리 몸과 공생관계를 잘 이룰 때 면역시스템, 장내 항상성,

\* Corresponding author: Jae-Yong Park  
Department of Food Science and Nutrition, Catholic University of Daegu  
13-13 Hayang-ro, Hayng-eup, Gyeongsan-si, Gyeongbuk 712-702  
Tel: +82-53-850-3521  
Fax: +82-53-850-3516  
E-mail: jaepark@cu.ac.kr



건강한 대사작용을 유지 할 수 있게 되나, 장내균총의 불균형이 초래 될 경우에 미래에 아토피, 천식과 같은 면역 질환이나 염증성장질환(Inflammatory bowel disease: IBD), 괴사성 장염, 대장암과 같은 장질환, 당뇨나 비만과 같은 대사성질환을 야기할 수 있다. 따라서, 조제분유에 HMOs를 대체해서 *Bifidobacterium* 등의 프로바이오틱스(probiotics)라 불리는 숙주의 건강에 도움을 주는 미생물의 생육이나 활성을 증가시키는 프리바이오틱스(prebiotics)의 첨가는 유아기의 장내균총의 균형 잡힌 정착을 돕게 만들 수 있다. 본 기고문에서는 유아기 조제분유 섭취 유아의 장내균총을 개선하기 위한 소재들을 소개하고자 한다.

## II. 본론

### 1. 모유섭취 유아와 조제분유섭취 유아의 장내균총

모유에 포함된 HMOs의 양은 출산 직후 며칠간 20-25 g/L의 농도로 모유에 존재하고, 이후에도 5-20 g/L로 모유에서 검출된다(Bode, 2012). 반면에 우유에는 올리고당이 0.05 g/L 정도만 존재하여(Gopal and Gill, 2000) 대조적이다. HMOs가 유아의 건강에 미치는 이로운 효과중에 가장 중요한 것은 프리바이오틱스로서의 작용이다. HMOs는 *Bifidobacterium*속을 포함한 특정한 미생물 군집이 유아의 장내에서 잘 생육할 수 있도록 돕는데(Barile and Rastall, 2013), 모유섭취 유아의 장내에서만 주로 발견되는 *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*와 *Bifidobacterium bifidum*의 경우 탄소원으로 HMOs만 존재하는 상황에서 잘 생육하는 반면, *Bifidobacterium breve*나 *Bifidobacterium longum* subsp. *longum*의 경우 생육이 잘되지 않는 것으로 확인되었다(Asakuma et al., 2011).

4개월된 유아를 대상으로 장내균총을 분석한 결과에 따르면, 모유섭취 유아에서 *Bifidobacterium*속 균주들이 42.8%를 차지한 반면, 조제분유 섭취 유아들은 34.4%를 나타내 모유섭취 유아들에서 *Bifidobacterium*의 비율이 높게 나타났다(Azad

et al., 2013). 또한 조제유 섭취 유아들에서 Peptostreptococcaceae과 및 Verrucomicrobiaceae과 세균들의 분포가 높게 나타났으며, 대장염을 일으키는 *Clostridium difficile*을 보유한 유아의 비율도 높았다(Azad et al., 2013). 이러한 장내세균 조성의 차이는 장내발효에 의해 생성되는 단쇄지방산(Short chain fatty acid: SCFA)의 조성에서도 차이를 보여, 모유섭취 유아에서는 Acetate의 비율이 높은 반면, 조제분유섭취 유아에서는 propionate와 butyrate의 비율이 높게 나타나(Knol et al., 2005), 장내균총의 조성의 차이로 인한 장내환경의 차이가 야기된다는 것을 시사한다.

### 2. 프로바이오틱스 첨가 조제분유

모유섭취 유아와 조제분유섭취 유아 사이의 장내세균 균총의 조성의 차이를 극복하기 위한 전략으로는 조제분유에 프로바이오틱스를 첨가하거나 프리바이오틱스를 첨가하는 두 가지 전략을 사용할 수 있다. 프로바이오틱스를 첨가한 분유에 대한 연구를 살펴보면 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 첨가한 조제분유를 섭취한 유아에서 일반조제분유 섭취 유아에 비해 배변횟수가 증가하고 부드러운 변을 보는 비율이 높아지는 것으로 나타났으며(Vendt et al., 2006), *Bifidobacterium lactis*를 첨가한 경우 시험기간 동안 설사를 하는 일수가 줄어들었다는 보고가 있다(Weizman et al., 2005). *B. lactis*와 *Streptococcus thermophilus*를 혼합 첨가한 경우 장내감염의 위험을 줄여주고(Corrêa et al., 2005), 항생제 사용을 경감시킨 것으로 보고되었다(Saavedra et al., 2004).

프로바이오틱스 첨가 조제분유의 유아의 건강 증진 효과에도 불구하고, 인공적인 최적조건에서 배양이 계속됨으로 인해 실제 장에 정착하여 생존하는 능력이 감퇴 될 수 있는 여지가 있다. Lee 등에 따르면, 실험실에서 오랜시간 순수배양된 *B. longum* 균주의 경우 야생형의 균주가 가지고 있는 올리고당 이용관련 유전자 클러스터, Polyol 대사 관련 유전자 클러스터, 박테리옌

Table 1. Characteristics of potential previotic carbohydrates and human milk oligosaccharides (Donovan *et al.*)

Prebiotic carbohydrate	Abbreviation	Chemical structure	Degree of Polymerization
Galactooligosacchride	GOS	$\alpha\text{-D-Glu-(1}\rightarrow\text{4)-}[\beta\text{-D-Gal-(1}\rightarrow\text{6)]}^n$	2-8 2-4 Average
Polydextrose	PDX	Random, highly branched glucose polymer + sorbitol	3-30 12 Average
Lactulose	LOS	4-O- $\beta\text{-D-Gal-D-Fru}$	2
Inulin	IN	$\text{Glu-}[\beta\text{-Fru-(2}\rightarrow\text{1)]}^n$	3-60 10-12 Average
Fructooligosacchrides	FOS	$\text{Glu-}[\beta\text{-Fru-(2}\rightarrow\text{1)]}^n$ $\text{Fru-}[\beta\text{-Fru-(2}\rightarrow\text{1)]}^n$	2-8 4 Average
Human milk gologosaccharides	HMOs	Complex and highly variable	3-32 (Estimated)

생산 유전자 클러스터, 비소 저항성 유전자 클러스터 등의 장내환경에서 생육하며, 다른 장내세균과 경쟁에 필요한 유전자들이 탈락되어 있는 것이 확인되었다(Lee *et al.*, 2008). 이는 조제분유에 첨가되는 프로바이오틱스뿐만 아니라 건강기능성식품으로 섭취되고 있는 프로바이오틱스 균주들이 실제 장내에서 생육하지 못하게 변이되었거나 변이 될 가능성을 내포하고 있다는 것을 보여준다.

### 3. 프리바이오틱스 첨가 조제분유

유아의 경우 장내균총에서 가장 우세한 균총이 Bifidobacteria이기 때문에 이를 대상으로 한 프리바이오틱스에 관한 많은 연구가 있었다. 갈락토올리고당(galactooligosacchraide: GOS), Polydextrose (PDX), Lactulose (LOS), 이눌린(inulin), 프락토올리고당(fructooligosacchraide: FOS)식품으로 사용 가능한 많은 올리고당들과 이들을 조합하여 조제분유에 첨가될 프리바이오틱스로서 평가되어 왔다. 이러한 올리고당들은 천연원료로부터 추출하거나, 미생물을 통해 합성하거나, 효소적인 합성방법으로 산업적으로 생산된다(Mussatto and Mancilha, 2007). 몇 가지 프리바이오틱스와 HMOs의 특성을 표 1에서 요약하여 나타내었다.

모유에 포함된 HMOs는 다양한 구조를 띠고 있

기 때문에 한 종류의 올리고당을 이용하는 것보다는 여러종류의 올리고당을 복합적으로 사용하는 것이 효과적이라고 인식되고 있다(Ghisolfi, 2003). GOS와 FOS는 많은 연구가 진행되어 Bifidobacteria의 성장을 돕고, 장내균총을 모유섭취 유아와 유사하게 변화시키는 것으로 보고되었다(Boehm *et al.*, 2004). 유아의 분변 미생물을 이용한 *In vitro* 발효실험에서 PDX나 이눌린 분자량이 크고, 여러종류의 올리고당이 혼합되어 있는 경우 LOS, FOS, GOS와 같은 짧은 올리고당에 비해 발효속도가 완만하고 완전하게 발효되지 않는 것으로 나타나 길이가 긴 올리고당과 길이가 짧은 올리고당을 조합할 경우 분변 미생물에 의한 장내 발효가 완만하게 이루어 질 것을 예측해 볼 수 있다.

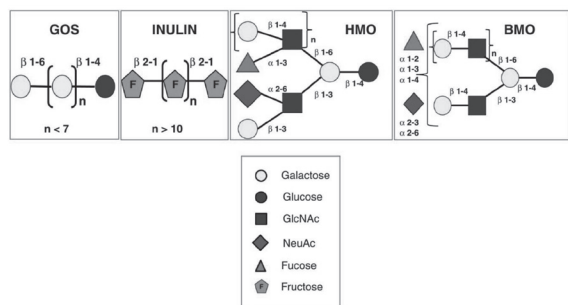


Fig 1. Structural comparison of HMO, BMO and prebiotics (Barile and Rastall, 2013)

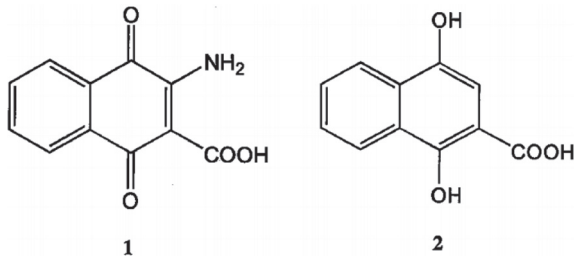


Fig 2. Chemical structure of ACNQ and DHNA. 1. ACNA, 2. DHNA

이눌린과 FOS가 프리바이오틱스로 많은 연구가 되어 왔으나, 최근에는 GOS 대한 관심이 증대되고 있다. GOS는  $\beta$ -galactosidase를 이용해 lactose로부터 제조되어지며(Gänzle, 2012),  $\beta$ -1,3,  $\beta$ -1,4,  $\beta$ -1,6 결합이 혼합된 2-5개 정도의 단당으로 구성된다(그림 1). GOS는 FOS나 이눌린보다 조금 더 HMOs와의 구조적인 유사성을 가지기 때문에, Bifidobacteria의 생육을 촉진하는 프리바이오틱스로의 잠재력이 높다. Knol 등에 따르면, GOS와 FOS를 9:1의 비율로 첨가한 조제분유를 섭취한 유아들의 분변샘플로 장내 세균을 조사하였을 때 Bifidobacteria의 비율이 늘어나고, 분변의 pH가 낮아졌으며, 분변의 acetate 비율이 증가하고 propionate와 butyrate의 비율이 감소하여, 모유섭취 유아와 유사한 경향을 나타냈다(Knol et al., 2005).

가장 최근에 프리바이오틱스로 관심을 받고 있는 올리고당은 panose이다. Panose(그림 2)는 포도당으로 구성된 삼탄당으로 1-4와 1-6결합을 가지고 있으며, 이소말토올리고당(isomaltooligosaccharide: IMO)의 한 종류이다. In vitro 대장모델에서 건강한 성인으로부터 얻은 분변을 배양하였을 때 panose의 공급은 B. lactis를 포함한 Bifidobacterium의 증식효과와 Bacterioides와 Clostridium속 세균의 증식억제 효과가 확인되었다(Mäkeläinen et al., 2009). 또한 panose를 함유한 쌀발효 추출물(Fermented Rice extract: FRe)을 순수배양시에 첨가하였을 때 B. lactis, S. thermophiles, Lactobacillus acidophilus의 생육이 촉진되는 것이 확인되었다(Lee et al., 2014). 또한 이 발효추출물이 포함

된 조제분유를 섭취한 유아들의 장내균총을 조사한 결과 B. longum의 비율이 증가하여 모유섭취 유아의 장내 우세세균과 그 조성이 비슷하게 변화함을 확인하였다(unpublished data).

#### 4. 조제분유 첨가제로서 Bifidogenic growth stimulator의 가능성

올리고당이나 식이섬유와 같은 탄수화물이 아닌 bifidobacterium의 증식을 촉진하는 물질을 Bifidogenic growth stimulator (BGS)라고 칭하는데, 2-amino-3-carboxy-1,4-naphthoquinone (ACNQ)와 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA)가 대표적인 BGS이다. 이 두 가지 화합물은 Propionibacterium freudenreichii가 생산하는 것이 최초로 확인되었다(Kaneko et al., 1994). ACNQ는 전자수용체로서 작용하는데, Bifidobacteria는 이를 통해 NAD<sup>+</sup>를 재생하게 된다(Yamazaki et al., 1994). DHNA는 menaquinone 생합성 경로의 중간 대사산물로 알려져 있다(Bentley, 1999).

DHNA와 GOS를 첨가한 조제분유와 발효유를 노인환자에게 투여한 실험에서 장내균총에서 Bifidobacteria의 비율이 확연하게 증가하였으며, 실험중간에 투여한 인플루엔자 백신에 의한 면역력 유지 기간이 증가하는 것이 확인된 바 있다(Nagafuchi et al., 2015). 따라서 DHNA와 같은 BGS를 첨가한 조제분유를 유아가 섭취할 경우에도 장내 Bifidobacteria의 증가와 면역조절기능을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

최근에, DHNA를 생산하는 Leuconostoc mesenteroides 균주가 국내에서 분리된 바 있는데(Eom and Moon, 2010), 국내 시판되는 일부 막걸리에서도 DHNA가 검출된 바가 있어(Eom et al., 2012), 다른 유산균들도 BGS를 생산할 가능성이 있을 것으로 추정되므로, 새로운 BGS 생산균주에 대한 탐색 또한 요구되어 진다.

### III. 결론

모유는 유아기에 있어서 가장 이상적인 영양공



급원이자 유아의 장내 균총형성에 지대한 영향을 끼치는 요소이다. 맞벌이 증가 등의 사유로 모유만을 유아에게 제공하기 어려운 경우가 증가함으로써 모유만큼 유아의 건강에 도움을 줄 수 있는 조제분유에 대한 수요가 늘고 있다. 유아기에 형성된 건전한 장내균총은 청소년기와 성인에 이르기까지 건강에 지대한 영향을 끼칠 수 있기 때문에, 건전한 장내균총을 형성시킬 수 있는 조제분유의 개발이 필요하다. 따라서 본 기고에서 프리바이오틱스를 중심으로 장내균총개선을 위한 조제분유 첨가물에 대해서 개략적으로 살펴보았다. 앞으로 새로운 프리바이오틱스의 개발과 산업적용의 노력은 미래의 자산인 유아의 건강을 증진시키는데 중요한 연구가 될 것이다.

### 참고문헌

- Asakuma, S., Hatakeyama, E., Urashima, a., Erina Yoshida, Katayama, T., Yamamoto, K., Kumagai, H., Ashida, H., Hirose, J., and Kitaoka, M. (2011) Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated Bifidobacteria. *J. Biol. Chem.* **286(40)**, 34583-34592.
- Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., Sears, M. R., Becker, A. B., Scott, J. A., and Kozyrskyj, A. L. (2013) Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* **185(5)**, 385-394.
- Barile, D., and Rastall, R. A. (2013) Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Curr. Opin. Biotechnol.* **24(2)**, 214-219.
- Bentley, R. (1999) Vitamin K biosynthesis in bacteria-precursors, intermediates, enzymes, and genes. *J. Nat. Prod.* **46**, 44-59.
- Bode, L. (2012) Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiol.* **22(9)**, 1147-1162.
- Boehm, G., Jelinek, J., Stahl, B., Laere, K. v., Knol, J., Fanaro, S., Moro, G., and Vigi, V. (2004) Prebiotics in infant formulas. *J. Clin. Gastroenterol.* **38(S6)**, S76-79.
- Corrêa, N. B. O., Luciano A. Pêret Filho, Penna, F. J., Lima, F. M. L. S., and Lima, J. R. (2005) A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in Infants. *J. Clin. Gastroenterol.* **39(5)**, 385-389.
- Donovan, S., Gibson, G., and Newgurg, D. Prebiotics in infant nutrition. Mead Johnson Nutrition, CA, USA.
- Eom, J. E., Kwon, S. C., and Moon, G. S. (2012) Detection of 1,4-Dihydroxy-2-Naphthoic Acid from Commercial Makgeolli Products. *Prev. Nutr. Food Sci.* **17(1)**, 83-86.
- Eom, J.-E., and Moon, G.-S. (2010) Leuconostoc mesenteroides Producing Bifidogenic growth stimulator via why fermentation. *Food Sci. Biotechnol.* **19(1)**, 235-238.
- Gänzle, M. G. (2012) Enzymatic synthesis of galacto-oligosaccharides and other lactose derivatives (hetero-oligosaccharides) from lactose. *Int. Dairy J.* **22(2)**, 116-122.
- Gdalevich, M., Mimouni, D., David, M., and Mimouni, M. (2001) Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* **45(4)**, 520-527.
- Ghisolfi, J. (2003) Dietary fibre and prebiotics in infant formulas. *Proc. Nutr. Soc.* **62(1)**, 183-185.
- Gopal, P. K., and Gill, H. S. (2000) Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *Br. J. Nutr.* **84(S1)**, S69-S74.
- Kaneko, T., Mori, H., Iwata, M., and Meguro, S. (1994) Growth Stimulator for Bifidobacteria Produced by Propionibacterium freudenreichii and Several Intestinal Bacteria. *J. Dairy Sci.* **77(2)**, 393-404.
- Knol, J., Scholtens, P., Kafka, C., Steenbakkers, J., Gro, S., Helm, K., Klarczyk, M., Schöpfer, H., Böckler, H.-M., and Wells, J. (2005) Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: More like breast-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **40(1)**, 36-42.
- Lee, J.-H., Karamychev, V., Kozyavkin, S., Mills, D., AR Pavlov, Pavlova, N., Polouchine, N., Richardson, P., Shakhova, V., Slesarev, A., Weimer, B., and O'Sullivan, D. (2008) Comparative genomic analysis of the gut bacterium *Bifidobacterium longum* reveals loci susceptible to deletion during pure culture growth. *BMC Genomics* **9**, 247.
- Lee, J. K., Cho, H.-R., Kim, K.-Y., Lim, J. M., Jung, G. W., Sohn, J. H., and Choi, J.-S. (2014) The growth-stimulating effects of fermented rice extract(FRe) on lactic acid bacteria and *Bifidobacterium spp.*. *Food Sci. Technol. Res.* **20(2)**, 479-483.
- Mäkeläinen, H., Hasselwander, O., Rautonen, N., and Ouwehand, A. C. (2009) Panose, a new prebiotic candidate. *Lett. Appl. Microbiol.* **49**, 666-672.
- Mussatto, S. I., and Mancilha, I. M. (2007) Non-digestible oligosaccharides: A review. *Carbohydr. Polym.* **68(3)**, 587-597.
- Nagafuchi, S., Yamaji, T., Kawashima, A., Saito, Y., Takahashi, T., Yamamoto, T., Maruyama, M., and Akatsu, A. H. (2015) Effects of a Formula Containing Two Types of Prebiotics, Bifidogenic Growth Stimulator and Galacto-oligosaccharide, and Fermented Milk Products on Intestinal Microbiota and Antibody Response to Influenza Vaccine in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *Pharmaceuticals* **8(2)**, 351-365.
- Pettigrew, M. M., Khodae, M., Gillespie, B., Schwartz, K., Bobo, J. K., and Foxman, B. (2003) Duration of Breastfeeding, Daycare, and Physician Visits among Infants 6 Months and



- Younger. *Ann. Epidemiol.* **13(6)**, 431-435.
23. Saavedra, J. M., Abi-Hanna, A., and Yolken, N. M. R. H. (2004) Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* **79(2)**, 261-267.
24. Veereman-Wauters, G. (2005) Application of prebiotics in infant foods. *Br. J. Nutr.* **91(S1)**, S57-S60.
25. Vendt, N., Grünberg, H., Tuure, T., Malminiemi, O., Wuolijoki, E., Tillmann, V., Sepp, E., and Korpela, R. (2006) Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J. Hum. Nutr. Diet.* **19(1)**, 51-58.
26. Weizman, Z., Asli, G., and Alsheikh, A. (2005) Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatr.* **115(1)**, 5-9.
27. Yamazaki, S.-i., Kano, K., Ikeda, T., Isawa, K., and Kaneko, T. (1994) Role of 2-amino-3-carboxy-1,4-naphthoquinone, a strong growth stimulator for bifidobacteria, as an electron transfer mediator for NAD(P)<sup>+</sup> regeneration in *Bifidobacterium longum*. *Biochim Biophys Acta* **1428(2-3)**, 241-259.
28. 김승권, 김유경, 김혜련, 박중서, 손창균, 최영준, 김연우, 이가은, 윤아름 (2012) 2012년 전국 출산력 및 가족보건·복지 실태조사. (한국보건사회연구원, ed.).