REVIEW ARTICLE
Korean J Clin Lab Sci. 2018;50(1):11-19
https://doi.org/10.15324/kjcls.2018.50.1.11
pISSN 1738-3544 eISSN 2288-1662

KJCLS

Gut Microbiome and Gastrointestinal Diseases

Soonjae Hwang, Sung Hoon Kim, Ki-Jong Rhee

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Sciences, Yonsei University at Wonju, Wonju, Korea

장내 세균총과 위장관 질환

황순재, 김성훈, 이기종

연세대학교 원주캠퍼스 보건과학대학 임상병리학과

The gut microbiome has been studied extensively over the past decade with most scientific reports focused on the adverse role of the gut microbiome on gastrointestinal diseases. For example, the altered gut microbiome exacerbates the development of immune system-mediated damage in many diseases. The most studied pathologies include irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, and colitis-associated cancer. On the other hand, intestinal microflora is also beneficial and contributes to the intestinal physiology by the synthesis of vitamins, production of short chain fatty acids and bile acid metabolism, thereby maintaining gut homeostasis. Therefore, the balance between commensal and pathogenic bacteria populations influences mainly the maintenance of intestinal health. Changes in the intestinal microflora have been suspected to be the underlying causes of multiple diseases. Despite the immense amount of published data, the optimal gut microbiome composition is still controversial. This review briefly outlines the connection between the gut microbiome and critical gastrointestinal diseases focusing on three prominent intestinal disorders: irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, and colitis-associated cancer disorders. Finally, intervention strategies using natural products for the alleviation of these diseases and the maintenance of a health gut microbiome are suggested.

Key words: Gut microbiome, Intestinal health, Gastrointestinal diseases, Metabolic syndrome

Corresponding author: Ki-Jong Rhee
Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Sciences, Yonsei University at Wonju, 1 Yonseidae-gil, Wonju 26493, Korea
Tel: 82-33-760-2445
Fax: 82-33-760-2195
E-mail: kjrhee@yonsei.ac.kr

Received: January 26, 2018
Revised: February 6, 2018
Accepted: February 8, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서 론

인간을 포함한 모든 포유류의 장관계(gastrointestinal tract, GI)내에는 수많은 미생물들이 살고 있다. 수정 이후 발생과 동시에 형성되는 미생물 군집인 장내 세균총(microbiome)은 장내에 존재하는 세균(bacteria), 고세균(archaea), 진핵생물(eukarya), 바이러스를 포함한 미생물 군집(microbial community)을 말한다. 다양한 환경적 노출과 숙주(host)의 영향으로 인해 그 구성이 고유 및 복잡 다양화가 되는데, 성인이 되면서 점차 안정화 된다. 하지만, 성장이 완료된 후에도 식이 습관(diet)과 유전적/후성유전학적 구성(genetic/epigenetic composition) 등에 의해 장내 세균총은 매우 급격한 변화를 겪을 수 있다. 예를 들어, 인슐린이 첨가된 프리바이오틱스(prebiotics) 섭취는 짧은 사슬 지방산(short-chain fatty acids, SCFA)을 생산하는 박테리아의 성장을 촉진하여 장내 세균총에 변형을 가지고 오며, 특정 장내 세균이 분비하는 독소로 인한 장내 염증으로 인해 장내 세균총의 구성이 변하기도 한다. 또한, 지속적으로 여러 종류의 항생제를 투여 받은 사람의 경우, 유익균의 감소로 인해 숙주의 건강에 치명적인 방향으로 특정 감염증이 야기될 수도 있다. 이와 같이, 위장 내 고유한 장내 세균총의 구성이 어떤 이유로든 불균형적으로 변형되어 숙주에게 질병을 야기하는 것을 dysbiosis라고 지칭하는데, 환경적으로 야기된 dysbiosis는 종종

비가역적이고 숙주 대사에 변형을 가져와 기존 질환을 야기 및 악화 시키기도 한다. 이는 특히, 염증성 장질환(inflammatory bowel diseases, IBD)을 포함한 다수의 질병들이 특정 나이 때에 집중적으로 발병하는 이유와 복잡한 질병들이 공통의 염증 경로를 갖는 이유에 대한 해답을 제시할 수 있을 것으로 기대되고 있는 실정이다.

위 해답을 실질적으로 제시하기 위하여 수행되고 있는 대표적 연구 프로젝트 예시로 인간 미생물 프로젝트(The Human Microbiome Project)가 있다. 인간 미생물 프로젝트(The Human Microbiome Project)는 미국 NIH (National Institutes of Health)에서 2008년도부터 시작되었으며, 사람에서 살고 있는 미생물 분석을 통해 미생물계와 사람의 건강 사이의 상호역할을 규명하기 위해 진행된 프로젝트 중에 하나로 이와 연관된 여러 기초 및 임상 연구들이 수행되고 있는 실정이다.

위장관 내 세균총의 dysbiosis는 숙주의 질병에 직간접적으로 연관 되어 있는 것으로 이미 많은 연구에 의해 보고되었으며, 실제 장내 세균총의 dysbiosis는 질병의 원인이든 결과이든, 향후 임상에서 질병을 치료하고 진단, 장내 세균총을 조절함으로써 질병을 치료하고자 하는 바이오 의료기술 분야에도 큰 패러다임을 몰고 올 것으로 예측된다. 본 논문에서는 현재 장내 서식하는 세균총과 이를 조절하는 다양한 요소들과 관련된 최근 장질환 연구에 대해 소개함으로써 현대인들이 겪고 있는 주요 장질환을 치료 및 예방 할 수 있는 방안 및 전략에 대해 모색하고자 한다.

본 론

1. 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS)

과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 복통 혹은 복부 불쾌감, 설사, 배변 후 증상의 완화, 배변 빈도 혹은 대변 형태의 변화 등의 특징적인 증상들이 만성적으로 반복되는 대표적인 기능성 장질환이다. 선진국에서는 흔한 질환 중 하나로, 국내에서도 서구화된 식습관으로 인해 과민성 대장 증후군을 가진 환자가 증가하고 있는 추세이다. 생명에 중대한 위협이 되는 암과 같은 질환은 아니지만, 당뇨병과 유사한 낮은 삶의 질 점수를 나타낼 정도로, 반복되는 증상으로 근본적 치료가 잘 이루어 지지 않은 장질환으로 알려져 있다. 근본적인 원인은 아직 잘 모르고 있는 실정이어서 전통적인 약물 치료는 주로 증상을 개선시키는데 초점을 맞추어 왔다. 크게 복통의 완화, 설사의 개선, 변비의 개선으로 약물 종류가 달라지는데 예를 들자면, 복통의 완화를 위해서는 진경제(antispasmodics)와 항우울제, 설사의 개선에는 아편 수용체 작용약물과 세로토닌 작용약물, 변비의 개선에는 부피형성 하제와 삼투성 하제 그리고 세로토닌 제제가 이용된다. 최근 들어 장내 세균총의 불균형이 과민성 대장 증후군의 발병에 주요한 인자로 주목받게 되고, 전통적인 약물 치료를 중단하는 경우에는, 증상이 다시 재발하는 경우가 많으므로, 기존 약물 치료뿐만 아니라, 유산균 제제를 같이 병용하여 치료하려는 시도가 급격히 늘어나고 있다.

Firmicutes/Bacteroidetes 비율은 장내 세균총의 다양성이 감소 및 증가 되었다는 지표로 사용되고 있으며[1], 지금은 다른 장내 균총도 한꺼번에 분석 할 수 있는 분자생물학적 기법과 생물정보학의 발달을 통해 더 광범위한 균총 분석이 가능하게 되었다. 더불어, 장내 세균총 내에 미생물 종류의 분포 뿐만 아니라, 장내 균총이 고유하게 가지는 대사체(metabolomics)의 분석을 통해 장내 세균총이 어떻게 장내 건강에 기여하는지 분자적 수준에서 이해하고자 하는 시도가 늘어나고 있다[2].

과민성 장증후군 성인에서 건강대조군에 비해 Firmicutes가 증가하고 Bacteroidetes가 감소하는 장내 미생물총의 변화가 관찰된다고 임상 연구에서 보고된 바 있다[3-5]. 과민성 장증후군 소아에서는 건강 대조군에 비해 미생물 다양성의 차이는 없지만, Gammaproteobacteria강의 비율이 증가하는데, 그 중에서 *Hemophilus parainfluenzae*종의 증가가 유의하게 증가한 것으로 보고된 바 있다. 또한, 과민성 장증후군 소아에서 Ruminococcus속에 해당하는 새로운 미생물이 통계적으로 유의하게 많이 발견되고, 복통의 빈도가 Alistipes속의 증가와 양의 상관관계가 있다. 또한 변비형의 과민성 장증후군 아형과 변비형과 설사형으로 구분되지 않는 아형 사이에 대변 미생물총의 구성이 다르다[6]. 이는 장증후군 질환 안에 증상에 따른 장내 세균총의 구성 또한 다를 수 있음을 나타낸다. 이는 장질환 치료 전략을 수립하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 장내 세균총의 구성 또한 진단적 가치가 있을 수 있음을 시사한다.

아직까지 주요 증상으로 분류된 과민성 장증후군의 아형에 따라서 미생물 총의 변화가 있는지 뒷받침하는 연구는 보고된 바 없다. 하지만, 항생제 및 probiotics가 도움이 된다는 여러 임상 연구 결과를 통해, 과민성 장증후군의 병인에서 장내 미생물의 변화가 중요한 인자임을 시사하는 간접적인 증거임을 지지한다[7,8]. 예를 들자면, *Saccharomyces boulardii*는 가장 연구가 많이 된 probiotics 균주로 다양한 위장 질병에 성공적으로 사용되어 왔다. 동결 건조된 형태로 섭취했을 때, 원인에 상관 없이 짧은 시간 내에 설사를 진정시켜주는 효과가 있다고 보고된 바 있으며, 염증성 장질환과 궤양성 대장염 치료와 예방에도 효능을 나타내었다[9]. 특히 *S. cerevisiae* EC-1118 균주는

산성 환경에서 다른 probiotics 박테리아(L. Rhamnosus HN001)의 성장을 촉진하는 반면, *Torulaspora delbrueckii*, *Debaromyces hansenii*, *Yarrowia lipolytica*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluyveromyces lodderae*는 병원성 세균의 성장을 강력하게 저해하는 것이 발견되었다[10]. 위 연구결과를 통해, probiotics 균주를 통해 장내 유익균의 수를 보존 및 건강한 장내 세균총을 유지할 수 있는 가능성을 나타낸다.

2. 염증성 장 질환(inflammatory bowel diseases, IBD)

염증성 장 질환(inflammatory bowel diseases, IBD)은 장에서 염증이 만성적으로 일어나는 질환을 지칭한다. 염증성 장 질환은 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)과 크론병(Crohn's disease, CD)으로 나뉜다. 조직학적인 특징으로 궤양성 대장염은 병변이 연속적이고 대장에만 국한되어 있으며 표재성 염증을 보이는 특징이 있는 반면에 크론병은 병변이 비연속적이고 위 장관 어디에나 침범하며 전층성염증을 보인다는 점에서 차이가 있다[11]. 염증성 장질환의 임상적 특징으로는 설사와 혈변이 동반되기도, 배변 습관의 변화와 복통이 수반된다고 알려져 있다. 염증성 장 질환의 발병율은 주로 선진국에서 높으며 국내에서도 염증성 장 질환의 발병율이 크게 증가하고 있다[12]. 염증성 장 질환의 발병 연령은 20대부터 40대에 이르며 남성보다 여성에서 발병율이 높다는 보고가 있다. 염증성 장 질환의 정확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않지만, 최근에 주목받는 염증성 장질환의 발병에 주요인자로는 환경적 요인 및 장내 세균총의 불균형에 의해 매개된다고, 여러 연구결과에 의해서 보고된 바 있다[13,14].

장내 세균총의 분포는 매일 섭취하는 음식의 성분에 따라서 변화한다. 식습관은 장내세균총의 분포 변화에 기여하는 대표적인 환경적 요인으로 알려져 있다. 특히, 서구화된 식습관은 가공식품이 많이 포함되어 있으며 가공된 식품은 안정되게 보관하기 위해 소금이 많이 함유된다는 특징을 가지고 있다. Miao 연구 그룹에 의해 진행된 연구결과에 의하면, 미국에서 소비되는 대표적인 가공식품에 함유된 소금의 함유정도는 수분을 제외한 식품 중량의 약 4% (w/w) 해당되는 소금이 중간값으로 포함되어 있음을 보고한 바 있다[15]. 위 실험 그룹은, 4% 소금이 함유된 사료를 염증성 장질환 마우스 모델에 적용하여 현대인들의 고염식 식습관이 대장 내 염증에 있어서, 어떤 역할을 하는지 실험을 진행 하였다. 위 연구 그룹에 의해 진행된 실험 결과에 의하면, 마우스의 장내 상재균을 매개로 야기되는 자연적 대장염이 발병되는, IL-10 Knock-out (KO) 마우스 모델에서, 고염식이 대장염의 발병 시기를 앞당기며 발생된 장내 염증 또한 증가하였음을 보고한 바 있다[15]. 다른 고염식 연구그룹들에 의한 실험결과에서는, 고염식이 세포 내 p38→SGK1경로를 통해 장내 염증성 macrophage의 분화를 촉진시키며, 염증을 완화시켜주는 regulatory T cell의 기능이 고염식에 의해 억제 및 장내 염증을 촉진시키는 Th17 면역반응을 강화시킨다고 보고된 바 있다[16-18].

소금은 가공된 식품마다 함유되어 있는 양이 조금씩 다르지만, 여러 원료를 섞어 특정한 형태는 크기로 식품을 가공하기 위해 사용되는 대표적 식품첨가물으로는 유화제(dietary emulsifier)가 있다. 최근 Gewirtz 그룹에 의해 수행된 연구결과에서는, 식품 유화제를 마우스에 장기적으로 음수를 통해 먹이게 되면, 대변 내 염증 지표가 유의하게 증가하며, 대사 증후군(metabolic syndrome)또한 증가시킨다고 보고된 바 있다[19]. 식품유화제로 섭취로 인한 마우스의 대장 내 염증은 장내 세균총의 다양성이 감소할수록 증가하는 연관성을 나타내었으며, 장내 세균을 제거하는 항생제를 식품유화제를 처리 중인 마우스에 처리해주었을 때, 장내 염증 지표가 감소함을 보고한 바 있다[20]. DNA mutagen으로 작용하는 azoxymethane (AOM)과 대장 내 염증을 야기하는 dextran sulfate sodium (DSS) 화학물질을 마우스에 처리해주면 대장 용종이 발생하게 되는데, AOM/DSS 처리 마우스에 식품 유화제를 처리시 주었을 때, 대장 용종 발생과 대장 내 염증 수치가 증가하였음을 보고한 바 있다[21]. 또한, 식품 유화제는 장내 미생물의 생태계를 모방하는 M-SHIME in vitro 모델을 통하여, 직접적으로 toll-like receptor 5 (TLR5) 수용체를 매개로 하여 면역시스템을 염증 경로를 활성화 시키는 ligand인 염증성 flagellin을 생성하는 세균을 증가시킴으로써 마우스의 체내에서 염증을 야기하는 기전을 밝힌 바 있다[22].

종합하여 보자면, 장내 세균총의 불균형으로 인한 야기된 dysbiosis는 염증성 물질을 분비하는 특정 장내 세균의 증가를 억제하는 유익균의 감소 및 염증 반응을 억제 및 완화시킬 수 있는 기능을 가지는, 장내 세균에서 분비되는 유익한 대사 물질의 감소로 연관 지어 생각될 수 있다.

3. 대장암(colorectal cancer, CRC)

대장암은 일반적으로 대장 상피세포에 축적된 DNA 돌연변이에 의해 용종이 발생하게 되고, 용종이 커지면서 결합조직을 뚫거나 타 장기로 전이 능력을 가지게 된 것이 용종의 생검을 통해 조직학적 지표에 근거하여 판별되거나, 전이성 병변이 영상장비를 통해 확인되는 경우 대장암이라 지칭하게 된다[23]. 대장암은 환경적 요인들에 의해 많은 영향을 받는다고 알려져 있

는데, 그 중에 잘 알려진 요인으로는 염증(inflammation)이 있다. 염증이 병리학적 정의로는 체내 조직에 침입한 미생물을 제거함과 동시에 손상을 입은 숙주세포를 제거하는 생리적 과정을 지칭한다. 하지만, 지나친 염증 반응은 오히려 숨어있던 작은 암세포의 진행 및 크기를 촉진시킨 다고 알려져 있다[24]. 염증 반응에서 분비되는 여러 염증성 사이토카인중에서도 IL-6 사이토카인은 암 세포의 IL-6 수용체에 결합하여 JAK/STAT3 경로를 활성화시켜, 활성화형태의 phospho-STAT3가 세포의 핵 안으로 들어가 세포의 분열 주기를 진행시켜 주는 cyclin D1 단백질의 발현을 증가시킴과 동시에, 암 세포의 세포사멸(apoptosis)을 저해하는 Bcl-2 단백질의 발현 또한 증가시킨다고 알려진 바 있다[25]. 염증 경로 활성화로 촉진되는 대표적인 다른 고형 암은 위암, 간암, 자궁 경부암 등으로 알려져 있다.

최근 많은 연구들에 의하면, 장내 세균총의 dysbiosis 또는 특정 장내 세균 보유로 인해 대장암이 촉진 되는 것으로 보고된 바 있다. 예를 들자면, Schloss 그룹에 의해 진행된 동물 실험 연구에서는 AOM/DSS 대장 용종 형성 마우스 모델에서 대장 염증을 야기하는 DSS를 처리할 때마다, 대장 내 장내 세균총의 분포의 다양성이 점차 사라짐으로써, 결과적으로 dysbiosis가 발생함을 확인하였다. 장내 세균총에 의해 대장 용종이 촉진된다는 실험 가설을 세우고 위 가설을 증명하기 위하여, 마우스의 음수에 장내 세균을 제거하는 여러 항생제를 단독 및 복합으로 처리해 주었을 때, 대장 용종 형성이 급격히 발생함을 확인 하였다. 대장 용종이 많은 마우스의 대변을 장내 세균이 전혀 없는 germ-free 마우스에 이식시켜 주고 AOM/DSS 시스템을 이용하여 대장 용종을 야기 시켜 주었을 때, 용종이 없는 건강한 마우스의 대변을 이식한 실험군에 비해 대장 용종의 수 및 크기가 유의하게 증가하였음을 보고한 바 있다[26]. 미생물에 의한 대장암 형성을 연구하는 특정 그룹들은 Fusobacterium이나, 독소(toxin)을 분비하는 *E. coli* 및 *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*)를 대장암을 촉진하는 원인으로 보고한 바 있다. 예를 들자면, $APC^{Min/+}$ mice 모델은 자연적으로 대장에 용종이 생성되는 모델로 알려져 있는데, 위 마우스에 특정 Fusobacterium strain을 꾸준히 구강 투여하면, 대장 용종의 발생이 증가함이 보고된 바 있다[27]. Colibactin toxin을 분비하는 *E. coli*도 AOM/DSS 마우스 모델에 접종시켜 주었을 때, 대장 용종의 수와 크기가 증가하였음이 보고된 바 있으며, 앞서 Fusobacterium 연구결과와 달리 colibactin toxin을 분비하는 *E. coli*와 장내 용종 형성을 연구한 결과들에서는, 장내 염증이 용종 형성과 양의 상관관계가 있음을 나타내었다[28]. 또한, Sears 그룹에 의해 진행된 연구결과에 의하면, *Bacteroides fragilis* toxin (BFT)를 분비하는 *B. fragilis*를 $APC^{Min/+}$ mice 모델에 구강으로 감염시켜 주었을 때, 대장 내 야기되는 Th17 면역반응으로 주로 분비되는 IL-17 사이토카인 때문에 대장 용종 형성이 촉진된다고 알려진 바 있다[29].

위에서 언급된 모든 동물실험 결과들은 장내 미생물이 대장암과 밀접한 연관성이 있음을 말하고 있다. 하지만 대장 내 염증을 야기하는 DSS 화학물질은 사람이 따로 섭취할 일이 없으며, 특정 Fusobacterium strain, 독소를 분비하는 *E. coli* 및 *B. fragilis*가 장내에 존재하지 않는, 많은 현대인들 중에서 최근 급격히 높아진 국내 대장암 발병률은 어떻게 설명할 수 있을까? 강력히 추측되는 다른 환경적 요인으로는 식습관이 주요한 인자로 보고 있으며, 이와 관련한 연구결과들도 충분히 보고되어 있는 실정이다[30,31]. 고지방식의 경우, 대장 용종을 촉진시킨다고 이전부터 보고된 바 있으며, 고염식의 경우 대장 용종 형성과의 관계가 뚜렷하게 연구된 바는 없지만, 여러 대장염 모델(DSS, IL-10 KO mice, TNBS)에서 대장 내 염증을 악화시킨 다고 보고된 바 있으며, 이는 Müller 연구 그룹에 의해 진행된 최근 연구에 의해 진행된 결과에 의해 일부 지지 되기도 한다[32]. 위 연구 그룹에 의하면, 고염식으로 인한 마우스 내에 장내 세균총 내에 급격히 감소되는 유익균(probiotics)은 고염식을 중단하고, 저염식으로 전환하게 되면, 감소하였던 유익균이 수가 다시 회복한다는 실험결과를 비추어 보았을 때, 장내 상재하고 있는 유익균의 조절이 장내 세균총으로 인한 장질환 개선에 주요 치료 표적이 될 것으로 사료된다.

4. 천연물을 이용한 장질환 치료 연구

최근 의약학 분야에서 천연물 이용은 생리활성을 지닌 화학물을 분리하여 각종 건강관리, 다이어트나 만성질환의 예방을 위해 연구 및 이용되고 있는 실정이다. 천연물로부터 생리활성물질의 기능성과 화학구조의 규명, 생물활성의 탐색, 효과적인 생산 및 재료를 이용한 기술 연구는 18세기 말부터 본격적으로 시작되었으며, 스웨덴의 약사 Scheele가 포도에서 tartartic acid, 레몬에서 citric acid, 우유에서 lactic acid를 분리한 것이 천연물 화학분야에서 연구 시초로 볼 수 있다. 19~20세기를 거쳐, 미량의 원소 분석법 발명 및 chromatography법이 개발됨으로써, 천연물에 함유되어 있는 생리활성물질이 발견 가능함에 따라 천연물의 중요성이 인식되어 천연물을 이용한 화학적 연구가 시작되게 되었다[33,34].

현대인이 가지는 대부분의 질환은 만성적인 특징을 가지고 있으며, 합성 의약품이 가지는 치료적 한계 및 부작용으로 인해, 고가의 합성 의약품 없이도 생활 속에서 쉽게 구할 수 있고 접근성이 높은 천연물을 이용하여 만성 질환을 치료가 아니라 예방

및 관리하자는 인식의 패러다임 전환을 통해, 현재 많은 제약회사들이 천연물에 함유된 항암 및 항염 효능을 가지는 천연물 유래 화합물을 이용한 새로운 계열의 제제를 개발하고자 부단히 노력하고 있는 실정이다[35]. 앞서 장질환과 연관된 여러 연구들을 간단히 요약하자면, 장질환의 발병 및 진행은 인접해 있는 장내 세균총을 통해 매개될 수 있으며, 발생한 장질환의 치료 및 예방 역시 장내 세균총을 통해 해결될 수 있음을 강력히 시사한다[36]. 천연물을 이용하여 장질환을 개선한 몇몇 연구결과에 대해 살펴보고자 한다.

프로폴리스는 수지(resin) 성분과 꿀벌이 분비하는 타액과 효소를 섞은 복합물을 지칭한다. 수지는 나무가 외부의 미생물이나 바이러스로부터 스스로를 보호하기 위해 분비하는 물질로 알려져 있는데, 프로폴리스에는 여러 생리활성 물질이 다수 존재하는 것으로 알려져 있다[37]. 대표적으로는 프로폴리스를 이루고 있는 가장 중요한 성분으로는 flavonoids, caffeic acid phenethyl ester (CAPE), quercetin으로 알려져 있다[38]. Flavonoids 성분은 주로 항바이러스, 항균 작용과 항산화 효과가 있다고 알려 있으며[39,40], CAPE 성분의 경우 항염증과 항암 효과[41,42], quercetin은 in vitro상에서 T 세포의 활성을 억제시키고 염증이 일어나는 동안 활성화되어 여러 염증성 사이토카인의 발현을 조절하는 NF-κB 경로를 억제하는 것으로 알려져 있다[43]. 앞서 언급된 3가지 성분은 대장염 및 대장암 동물 모델에서 장내 염증 완화 및 용종 형성을 억제 효능은 보고된 바 있다[44]. 기존에 보고되었던 대장염에 대한 프로폴리스의 항염증 및 항암 효능은 장내 염증 때문에 장내 세균총이 바뀐다는 연구 보고도 존재하므로, 프로폴리스가 장내 염증을 감소시킴으로써, 장내 세균총을 결과적으로 개선시키는지, 또는 장내 세균총을 개선시킴으로써 장내 염증을 감소시키는지 정확히 감별하여 보고되지는 않았다. 하지만, 최근 Hu 그룹에 의한 프로폴리스 연구에서는 프로폴리스가 고지방식으로 유도된 랫트의 장내 dysbiosis가 유발된 장내 세균총을 건강하게 개선시킨다는 실험 연구 결과 또한 보고한 바 있다[45]. 그러므로, 단순히 프로폴리스가 장질환 개선을 위한 천연물 후보로 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 장내 세균총의 불균형으로 야기되는 타 장기의 질환에도 적용될 수 있음을 시사한다.

하지만 프로폴리스가 보통 에탄올을 용매로 하여 프로폴리스 수용액을 만들어내므로, 이에 대해 일부 장내 세균총 개선을 위해 에탄올 추출 프로폴리스가 좋은 천연물 후보가 아님을 지지하는 연구 결과 또한 존재한다[46]. 에탄올 추출을 하는 이유로는, 유효한 생리성분들을 안정된 상태로 분리 및 보관이 용이하기 때문에 대부분의 천연물들은 에탄올 추출을 선호하고 있는 실정인데 반해, 장기간으로 프로폴리스를 섭취하게 되면, 동시에 에탄올 성분 또한 같이 섭취하게 된다는 점이다[47]. 기존 실험 연구들에 의하면, 만성적인 에탄올 섭취는, 사람에게서 장내 세균총의 불균형을 통해 장 내강을 덮고 있는, 장 상피세포의 투과성을 증가시켜, 그람음성 세균이 가지고 있는 내독소(endotoxin)가 틈이 벌어진 장 상피세포 사이로 되어 metabolic endotoxemia를 통해 여러 만성 염증 질환을 야기 및 악화시킨다고 보고된 바 있다[48-50]. 실제로, 만성적인 에탄올 섭취는 사람의 혈액 내에 내독소의 수치가 에탄올 섭취는 하지 않는 실험군에 비해 내독소의 농도가 높다고 알려져 있으며, 실험 동물에서도 같은 경향의 연구결과가 보고된 바 있다[51].

녹차(green tea)에 함유된 polyphenol을 이용한 최근 연구결과에 의하면, 건강에 문제가 없는 정상 사람의 장내 세균총을 마우스에 이식한 다음에, 고지방식을 주게 되면, 장내 세균총의 다양성이 감소하게 되는데, 고지방식을 시킨 마우스가 먹는 음수에 특정 비율로 녹차 유래 polyphenol를 타주게 되면, 감소한 장내 세균총의 다양성이 회복하게 되며, 장내 유익균의 수도 증가하게 되었다[52]. 또한, 고지방식으로 인한 지방 축적 감소 및 체중 증가 또한 감소하게 된다고 보고된 바 있다. 녹차뿐만 아니라, 대부분의 천연물들은 다양한 생리활성을 가지는 polyphenol을 다량 함유하고 있으며, 같은 종류의 천연물이라도, 재배하고 키운 환경에 따라 특정 생리 성분의 양이 달라지기도 하며, 추출하고 보존하는 방법에 따라서도 함유량이 차이가 나기도 한다[53].

장질환은 만성질환으로 인식되고 있으며, 만성질환은 생활습관과 밀접한 연관이 있다[54]. 생활 습관중에서도 식이 습관은 장내 세균총 형성 및 변화에 가장 큰 영향을 주는 요인이며, 한국인의 식습관은 소금이 많이 함유된 전통 식단을 대부분 선호함과 동시에 최근엔 서구화 및 가공식품으로 인해 소금이 많이 함유된 패스트푸드 또한 많이 섭취하고 있는 실정이다[55]. 한국인에 최적화된 식이요법 및 차세대 건강기능식품 개발을 위해서는, 일반적으로 한국인의 식습관 분석을 통해, 장내 세균총이 공통적으로 어떠한 식이환경에 노출되어 있는지 이해되어야, 기존 식이 환경에도 어떠한 형태의 건강기능식품이 가장 효능이 뛰어날지 모색할 수 있다. 전통적 한식과 서구화된 식단에 노출됨으로써 고염식 환경에 선진국보다 더 많이 노출되어 있으며, 고염식에 장기간에 노출 시, 장내에 존재하고 있는 이로운 probiotics 세균들이 감소한다고 최근 연구결과에 의해 보고된 바 있다[32].

본 연구실에서 진행된 선행 연구결과에 의하면, *B. fragilis* 장내 세균은 오랜 고염식을 시켜주어도, 마우스의 대변에 감소하지 않고, 높은 수를 유지됨을 확인한 바 있다(unpublished

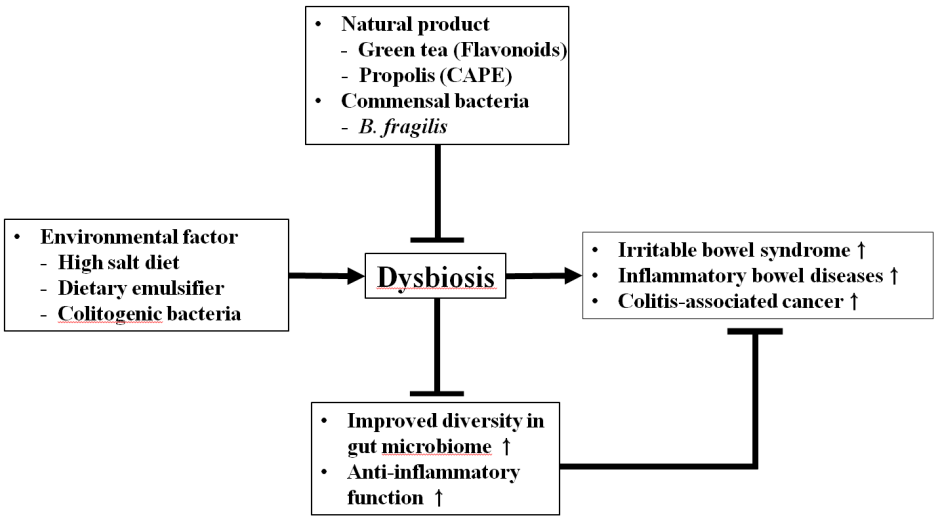

Figure 1. Selective or simultaneous treatment using natural products and specific bacteria may improve gastrointestinal health through modulation of dysbiotic flora. Abbreviation: CAPE, caffeic acid phenethyl ester.

data). BFT 장독소가 없는 *B. fragilis*는 세균의 겉에 존재하는 capsule의 성분인 polysaccharide A (PSA)라는 다당류를 통해 장내 점막 내 regulatory T cell의 생성 및 항염증 사이토카인인 IL-10의 분비를 촉진 시키며, 장내 염증을 염증성 장질환이 유발된 마우스 모델에서 완화시켜 준다는 연구결과가 여러 보고된 바 있다[49,56-58]. 독소가 없는 *B. fragilis*은 고염식으로 인해 장내에 감소하는 유익균들을 대체 및 보조할 수 있는 치료용 장내 세균으로 사용되기에 좋은 후보군이다.

식이습관을 바꾸기 보다, 고염 장내 환경을 극복할 수 있는 염에 저항성을 가지는 유익 균주의 발굴과 유익 균주들의 조합에 대해 추후 연구되어야 하며, 염에 저항성을 가지는 치료용 균주의 체내 수를 증가시킬 수 있는 천연물의 조합도 같이 병행하여 연구되면, 한국인의 식습관에 최적화된 새로운 건강기능식품과 연관된 산업발전에도 도움이 될 것으로 사료된다(Figure 1).

결 론

배양하지 않고 미생물총의 모든 유전자를 분석하는 metagenomics가 발달하면서, 인간의 건강과 질병에서 장내 세균총이 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지고 있다[59]. 장내 세균총은 출산 방법, 식사 종류, 항생제 사용 등과 같은 환경적 요인들에 의해 고유한 구성이 달라진다고 알려져 있으며, 위 본문에서 언급되지는 않았지만, 자가면역성 뇌척수염과이나 제2형 당뇨병의 같은 장 이외의 다른 장기에서의 질환에서도 장내 세균총의 역할이 병의 발생에 있어서 중요하다고 보고된 바 있다.

천연물은 현대인들의 만성 장질환을 치료 및 예방하기 위한 선택이 아닌, 필수적 요소로 자리잡아가고 있으며, 이와 관련된 연구는 증가하고 있는 추세이다[60]. 하지만, 일반적인 천연물은 생리 활성 성분의 양이 적게 존재하므로, 단기간에 치료적 효능을 나타내게 하기 위해서는 고용량으로 사용하거나, 매우 많은 양의 천연물을 꾸준히 섭취해야 한다는 부담이 존재한다. 고용량으로 생리활성 성분이 함유된 약물 형태는 신장의 여과에 문제가 있는 환자에게는 부담이 될 수 있다. 그러므로, 추후 천연물을 이용한 장내 세균총 개선을 위해서는, 기능성 식품으로의 천연물과 천연물에서 정제된 화합물의 병용 요법 및 원하는 치료효과가 '시너지(synergy)'로 나타내는 천연물의 최적의 조합을 찾는 기초 및 임상 연구뿐만 아니라, 쉽게 천연물 내에 존재하는 생리 활성 물질의 양도 순도 높게 보존 및 추출하는 방법에 대한 연구 또한 수반되어야, 추후 기존에 사용되는 전통적 장질환 치료제의 효능을 증진 및 대체할 수 있는 차세대 치료 제제로 대체될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

본 연구에서는 최근에 연구되어 온 장내 세균총이 특히 주요 장질환의 발병에 있어서, 어떠한 역할을 하는지 보고된 여러 문헌들을 중심으로 연구 결과들을 요약 하였다. 예를 들자면, 면역체계를 매개하여 병이 악화되는 여러 질환에서 정상일 때와 달리 바뀐 장내 세균총을 통해 악화된다고 보고된 바 있다. 장내 세균총의 역할에 대해 많이 연구된 장질환 중에서, 많이 연구된 3개의 질환은 과민성 장 증후군, 염증성 장질환, 대장암이다. 그러나, 사람의 장내에 존재하는 세균총은 몸에 이로우며, 비타민 A 합성, 단사슬지방산의 생산, 담즙산 대사과정과 같은 장내 생리적 기능 매개를 통해 장내 항상성을 유지한다고 알려져 있다. 이와 같이, 장내에 존재하는 이로운 세균 군집과 해로운 세균 군집의 균형은 장내 건강에 주요한 영향을 미친다. 장질환을 포함

한 여러 질환의 발병 및 진행에서 장내 세균총의 변화가 주요 원인으로 추측되고 있는 실정이다. 현재까지 보고된 많은 연구 결과에도 불구하고, 어떤 장내 세균총 구성이 몸에 가장 이로운 지 학계에서도 의견이 분분한 상태이다. 본 논문에서는, 주요 장질환으로 알려진 과민성 장 증후군, 염증성 장질환, 대장암과 장내 세균총과의 관계에 대해 연구한 논문들에 대해 연결 지어 요약하였다. 마지막으로, 장내 세균총을 매개로 악화되는 장질환을 완화하며, 장내 건강을 지키기 위한 수단으로 천연물을 이용한 치료 전략을 제시하고자 한다.

Acknowledgements: This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2017R1D1A1A02018088) and partially supported by the Bio & Medical Technology Development Program (2016M3A9B4919711). In addition, this work was supported in part by the Yonsei University Wonju Campus Future-Leading Research Initiative of 2017 (2017-52-0078).
Funding: None
Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444(7122):1022-1023.
2. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(10):3698-3703.
3. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, Rinttila T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology. 2007;133(1):24-33.
4. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut. 2012;61(7): 997-1006.
5. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011;141(5):1792-1801.
6. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011; 141(5):1782-1791.
7. Farup PG, Jacobsen M, Ligaarden SC, Rudi K. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:214102.
8. Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. J Neurogastroenterol Motil. 2011;17(3):252-266.
9. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: Effect on quality of life. J Clin Gastroenterol. 2011;45(8):679-683.
10. Kumura H, Tanoue Y, Tsukahara M, Tanaka T, Shimazaki K. Screening of dairy yeast strains for probiotic applications. J Dairy Sci. 2004;87(12):4050-4056.
11. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1989;170:2-6.
12. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: A comparison with developed countries and regional differences. J Dig Dis. 2010;11(3):134-147.
13. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007;369(9573):1641-1657.
14. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol. 2012; 13(9):R79.
15. Tubbs AL, Liu B, Rogers TD, Sartor RB, Miao EA. Dietary salt exacerbates experimental colitis. J Immunol. 2017;199(3):1051-1059.
16. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N, et al. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. J Clin Invest. 2015; 125(11): 4212-4222.
17. Wei Y, Lu C, Chen J, Cui G, Wang L, Yu T, et al. High salt diet stimulates gut Th17 response and exacerbates TNBS-induced colitis in mice. Oncotarget. 2017;8(1):70-82.
18. Zhang WC, Zheng XJ, Du LJ, Sun JY, Shen ZX, Shi C, et al. High salt primes a specific activation state of macrophages, M(Na). Cell Res. 2015; 25(8):893-910.
19. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015; 519(7541):92-96.
20. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. Cancer Res. 2017;77(1):27-40.
21. Cougnoux A, Dalmasso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. Gut. 2014;63(12):1932-1942.
22. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. Gut. 2017;66(8):1414-1427.
23. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. Annu Rev Pathol. 2011;6:479-507.
24. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, im-

mune cells and microorganisms. Nat Rev Cancer. 2013; 13(11): 759-771.
25. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Cancer Cell. 2009;15(2):103-113.
26. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, Sadler WD, Petrosino JF, Chen GY, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. MBio. 2013;4(6):e00692-00613.
27. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microbe. 2013;14(2):207-215.
28. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science 2012; 338 (6103):120-123.
29. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med. 2009; 15(9):1016-1022.
30. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009;22(4):191-197.
31. Park Y, Lee J, Oh JH, Shin A, Kim J. Dietary patterns and colorectal cancer risk in a Korean population: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3759.
32. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates Th17 axis and disease. Nature. 2017;551(7682):585-589.
33. Bernardini S, Tiezzi A, Laghezza Masci V, Ovidi E. Natural products for human health: An historical overview of the drug discovery approaches. Nat Prod Res. 2017;27:1-25.
34. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. Metabolites. 2012;2(2):303-336.
35. David B, Wolfender JL, Dias DA. The pharmaceutical industry and natural products: Historical status and new trends. Phytochem Rev. 2015;14(2):299-315.
36. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. Dig Liver Dis. 2015;47(12):1007-1012.
37. Kuropatnicki AK, Szliszka E, Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:964149.
38. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. Molecules. 2014;19(12): 19610-19632.
39. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr. 2001;74(4):418-425.
40. Vezza T, Rodriguez-Nogales A, Algieri F, Utrilla MP, Rodriguez-Cabezas ME, Galvez J. Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review. Nutrients. 2016;8(4):211.
41. Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). Exp Ther Med. 2015;9(5):1582-1588.
42. Ozturk G, Ginis Z, Akyol S, Erden G, Gurel A, Akyol O. The anticancer mechanism of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): Review of melanomas, lung and prostate cancers. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(15):2064-2068.
43. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. Pharmacogn Rev. 2016;10(20):84-89.
44. Sawicka D, Car H, Borawska MH, Niklinski J. The anticancer activity of propolis. Folia Histochem Cytobiol. 2012;50(1):25-37.
45. Wang K, Jin X, You M, Tian W, Le Leu RK, Topping DL, et al. Dietary propolis ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis and modulates the gut microbiota in rats fed a western diet. Nutrients. 2017;9(8):875
46. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The gastrointestinal microbiome: Alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. Alcohol Res. 2015;37(2):223-236.
47. Kaufmann B, Christen P. Recent extraction techniques for natural products: microwave-assisted extraction and pressurised solvent extraction. Phytochem Anal. 2002; 13(2):105-113.
48. Adedara IA, Ajayi BO, Awogbindin IO, Farombi EO. Interactive effects of ethanol on ulcerative colitis and its associated testicular dysfunction in pubertal Balb/c mice. Alcohol. 2017; 64:65-75.
49. Ferrier L, Berard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Bueno L, et al. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. Am J Pathol. 2006;168(4):1148-1154.
50. Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. World J Gastroenterol. 2010;16(11):1304-1313.
51. Liangpunsakul S, Toh E, Ross RA, Heathers LE, Chandler K, Oshodi A, et al. Quantity of alcohol drinking positively correlates with serum levels of endotoxin and markers of monocyte activation. Sci Rep. 2017;7(1):4462.
52. Wang L, Zeng B, Zhang X, Liao Z, Gu L, Liu Z, et al. The effect of green tea polyphenols on gut microbial diversity and fat deposition in C57BL/6J HFA mice. Food Func. 2016;7(12):4956-4966.
53. Brglez Mojzer E, Knez Hrncic M, Skerget M, Knez Z, Bren U. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. Molecules. 2016; 21(7):901.
54. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2014;7(1):17-44.
55. Shim E, Ryu HJ, Hwang J, Kim SY, Chung EJ. Dietary sodium intake in young Korean adults and its relationship with eating frequency and taste preference. Nutr Res Pract. 2013;7(3):192-198.
56. Jiang F, Meng D, Weng M, Zhu W, Wu W, Kasper D, et al. The symbiotic bacterial surface factor polysaccharide A on Bacteroides fragilis inhibits IL-1β-induced inflammation in human fetal enterocytes via toll receptors 2 and 4. PLoS One. 2017;12(3):e0172738.
57. Chang YC, Ching YH, Chiu CC, Liu JY, Hung SW, Huang WC, et

al. TLR2 and interleukin-10 are involved in *Bacteroides fragilis*-mediated prevention of DSS-induced colitis in gnotobiotic mice. PLoS One. 2017;12(7):e0180025.
58. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(27):12204-12209.
59. Lee KT, Kim SM, Chong MS. Epidemiological study on acute diarrheal disease of children and adolescents in the Jeju region using a multiplex-PCR. Korean J Clin Lab Sci. 2017;49(2):141-149.
60. Kim YH, Park H. Study on the anti-inflammatory activity and mechanism of medicinal plants used in the treatment of arthritis. Korean J Clin Lab Sci. 2016;48(3):176-182.