프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스 연구동향

Trends in studies on probiotics, prebiotics, and synbiotics

문기성[1*]
Gi-Seong Moon[1*]

[1]한국교통대학교 생명공학전공
[1]Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation

Abstract

Probiotics are very closely related to gut microbiome and recognized as beneficial microorganisms for our health. They have various biological effects such as inhibition of pathogenic bacteria, activation of beneficial bacteria, prevention of diarrhea and constipation, enhanced immune activity etc. Prebiotics, non-digestible carbohydrates such as galactooligosaccharide and fructooligosaccharide, are utilized by beneficial gut bacteria such as bifidobacteria and lactobacilli, resulting in production of short chain fatty acids which inhibit pathogenic bacteria in the gut and function for human health. Synbiotics are introduced for synergistic effects when probiotics are combined with prebiotics and now commercially available. At the moment many functional ingredients are developed and commercialized. Probiotics, prebiotics, and synbiotics might be hot items in the functional food market and the values will increase according to the results of human gut microbiome researches. To meet the situation, systematic and scientific studies as well as marketing effects should be accompanied.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, gut health, gut microbiome

서론

최근 건강에 대한 사람들의 관심이 증대되면서 프로바이오틱스(probiotics), 프리바이오틱스(prebiotics) 및 신바이오틱스(synbiotics)에 대한 연구 및

*Corresponding author: Gi-Seong Moon
Department of Biotechnology,
Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea
Tel: 82-43-820-5251
Fax: 82-43-820-5272
E-mail: gsmoon@ut.ac.kr
Received August 11, 2019; revised September 8, 2019; accepted September 9, 2019

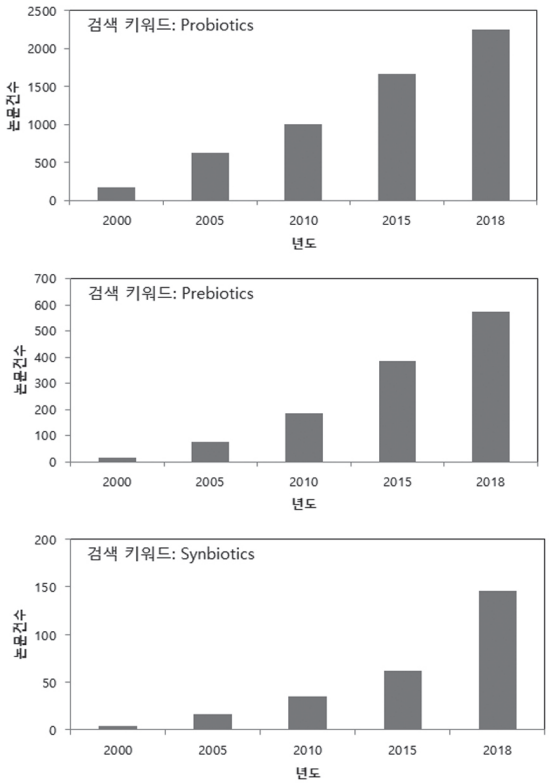

그림 1. 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스 논문게재 추이(Pubmed; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

상업화가 활발하게 진행되고 있다(그림1). 현재 세계적으로 인정되는 프로바이오틱스의 정의는 "적정량 섭취되었을 때 숙주의 건강유지에 기여할 수 있는 생균(live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host)"이다(Sanders, 2008). 따라서 기능성이 입증되었다 하더라고 죽은 미생물은 프로바이오틱스가 아니며 또한 인체 유익작용을 할 것으로 기대되는 장내 미생물 균종도 분리되어 검증되지 않으면 프로바이오틱스로 명명하기 어렵다(Sanders, 2008). 프로바이오틱스로 사용되기 위해서는 기본적으로 다음의 조건을 만족하는 것이 바람직하다. 첫째, 내산성과 내담즙성; 둘째, 장 점막과 상피세포에 대한 부착능; 셋째, 병원성 세균에 대한 항균

그림 2. 프로바이오틱스 선발 조건(Kechagia 등, 2013)

력; 넷째, 담즙산염 분해효소 활성 등이다(Kechagia 등, 2013)(그림2). 이러한 특성들은 프로바이오틱스 균주가 소비자들에 의해 섭취된 후 장까지 살아서 전달되어 그 기능성이 나타날 것을 기대하기 때문이다. 프로바이오틱스는 기본적으로 정장작용(장내 유해균 억제 및 유익균 증식)을 하며 설사 및 변비 예방의 효과도 나타낸다(Miller 등, 2017; Saarela 등, 2000). 그 외에도 항당뇨, 항비만, 항염, 항암, 항알레르기 등의 건강기능성을 나타낸다(Kerry 등, 2018)(그림3).

현대적 개념의 프로바이오틱스는 노벨상을 수상한 메치니코프(Elie Metchnikoff)로부터 1990년대 초에 시작되었다 해도 과언이 아니다. 파스퇴르(Louis Pasteur)가 발효과정에 관여하는 미생물을 발견했다고 하면 메치니코프는 그러한 미생물이 인체건강에 미치는 영향에 대해서 궁금해 하였고 불가리아 지방 사람들의 장수비결이 유익한 미생물

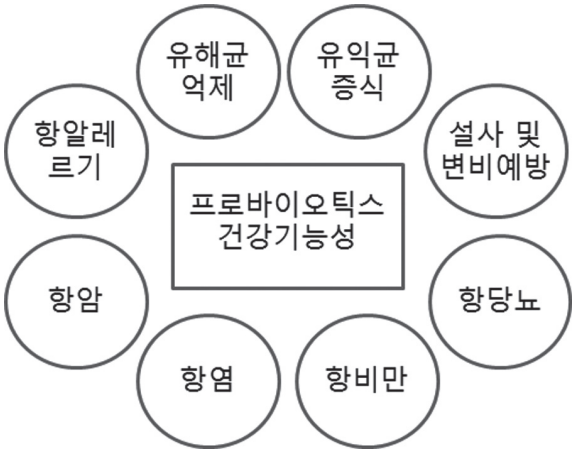

그림 3. 프로바이오틱스의 건강기능성(Kerry 등, 2018; Miller 등, 2017; Saarela 등, 2000)

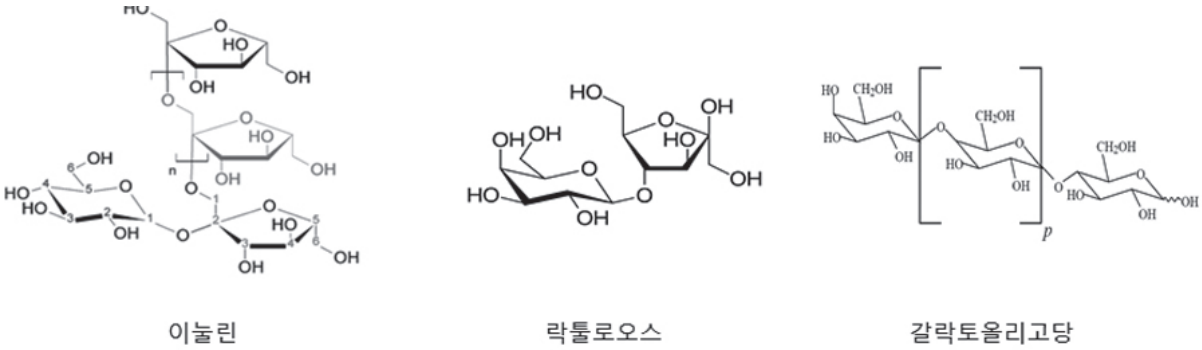

그림 4. 대표적 프리바이오틱스 구조(Wikipedia; https://en.wikipedia.org)

(불가리아 바실러스; Bulgarian *Bacillus*)이 포함된 요거트라고 주장하였다(Gasbarrini 등, 2016). 그 이후로 유산균 프로바이오틱스가 포함된 요거트 등의 발효식품이 건강기능식품으로 자리매김 하였다.

프리바이오틱스의 개념은 1995년에 GIbson과 Roberfroid에 의해 도입되었다(GIbson과 Roberfroid, 1995). 즉, 프리바이오틱스는 "비소화성의 식품소재로서 제한된 장내 박테리아를 선택적으로 증식시켜 숙주의 건강을 향상시키는 것"으로 정의된다. 이러한 정의는 15년 이상 거의 바뀌지 않았으며 여기에는 소수의 탄수화물 β-fructans(프럭토올리고당(fructooligosaccharide, FOS)과 이눌린(inulin)), lactulose와 갈락토올리고당(galactooligosaccharide, GOS)이 해당된다(Davani-Davari 등, 2019)(그림4). 그러다가 2008년에 프로바이오틱스 및 프리바이오틱스 국제학회(international scientific association of probiotics and prebiotics; ISAPP) 제6차 회의에서 "식이 프리바이오틱스"를 "선택적으로 발효되는 소재로써 장내 미생물의 조성 및 활성을 변화시켜 숙주의 건강에 도움을 주는 것"으로 정의되었다(Gibson 등, 2010).

프리바이오틱스는 장내 미생물에 의해 단쇄지방산(short chain fatty acids; SCFAs)으로 대사되는데 젖산(lactic acid), 낙산(butyric acid), 프로피온산(propionic acid) 등이 해당된다. 이는 작은 분자량으로 인해 장관세포 통과 후 혈류를 타고 전신 순환이 가능해 위·장관뿐만 아니라 다른 기관 및 조직에도 영향을 미칠 수 있다(den Besten 등, 2013).

신바이오틱스라는 용어는 프로바이오틱스와 프리바이오틱스를 모두 포함하는 제품에 사용된다. 신바이오틱스는 상승효과(synergism)를 내포하고 있기 때문에 한 제품에 포함된 프리바이오틱스는 동 제품의 프로바이오틱스를 선택적으로 증식시켜야 한다.

표 1. 신바이오틱스의 건강기능성 예시

신바이오틱스	건강기능성	참고문헌
Lactobacillus rhamnosus/ oligofructose/inulin	항비만 효과	Sanchez 등, 2014
Lactobacillus acidophilus/ *Bifidobacterium bifidum*/FOS*	항당뇨 효과	Moroti 등, 2012
Lactobacillus casei/ *Lactobacillus rhamnosus*/ *Streptococcus thermophilus*/ *Bifidobacterium breve*/ *Lactobacillus acidophilus*/ *Bifidobacterium infantis*/ *Lactobacillus bulgaricus*/FOS	아토피 증상 완화	Farid 등, 2011
Lactobacillus rhamnosus/ *Bifidobacterium lactis*/ oligofructose/inulin	항암 효과	Rafter 등, 2007
Bifidobacterium adolescentis/ inulin	항균 효과	Karetkin 등, 2019

*FOS: Fructooligosaccharide

그런 의미에서 올리고프럭토스와 Bifidobacteria는 신바이오틱스이지만 올리고프럭토스와 *Lactobacillus casei*는 그렇지 않다(Schrezenmeir와 de Vrese, 2001). 신바이오틱스는 제품에 첨가되는 유익한 미생물의 생존력을 향상시킬 뿐만 아니라 장내에 서식하는 특정 미생물의 증식도 도울 수 있다(Gourbeyre 등, 2011). 신바이오틱스 제품 관점에서 프로바이오틱스와 프리바이오틱스의 조합에 따라 인체 다양한 건강기능성을 제공할 수 있다(표1). 즉 무수한 조합의 신바이오틱스 제조가 가능하고 이를 통해 인체 장내 미생물 균총의 다양한 변화를 유발할 수 있기 때문에 신바이오틱스의 전망을 밝다고 할 수 있다(De Vrese와 Schrezenmeir, 2008; Scavuzzi 등, 2014).

인체 건강기능 측면에서 중요한 역할을 하고 있는 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스는 장내 마이크로바이옴 연구와 더불어 학계, 산업계 및 소비자에게 집중적인 관심을 받고 있다. 이러한 시점에서 세 가지 기능성 인자의 연구동향을 살피는 것은 의미 있는 일이다. 본 논문에서는 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스의 연구동향을 살펴보고자 한다.

본론

1. 프로바이오틱스 연구동향

인체 장내 건강기능성과 관련한 프로바이오틱스의 역할은 장내 균총 개선과 관련이 있다. 프로바이오틱스는 일종의 "장벽(barrier)"을 제공하여 병원성 세균의 장내 정착을 억제한다. 억제에 관여하는 주요인자로는 광범위 항균 박테리오신(bacteriocin), pH를 저하시키는 단쇄지방산, 항균 활성을 가지는 생물계면활성제(biosurfactant) 등이다. 또한 프로바이오틱스는 장 상피세포의 밀착연접(tight junction)을 유도하거나 점막의 기능을 강화한다. 즉, 장 점막세포 등에 신호를 전달하여 점막을 강화하거나 항균물질(디펜신(defensins), 리소자임(lysozyme))을 생산한다. 마지막으로 면역활성이다. 인체 면역세포의 70%가 장내(특히 소장)에 위치하고 있고 장내 미생물과 면역세포의 접촉은 다양한 신호전달물질(사이토카인 등)을 생산해 국부적 혹은 전신적 면역반응을 유도한다(Butel, 2014; Menard 등, 2008; Round와 Mazmanian, 2009). 이러한 장내 건강기능성과 연계해서 주로 대상이 되는 질환은 설사(diarrhea), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD), 알레르기(allergy) 등 이다(Butel, 2014). 프로바이오틱스가 추천되는 주요 질환 중에 하나는 설사이다. 여러 임상시험을 통해서 프로바이오틱스 섭취 시 설사기간 및 배변 횟수가 줄어드는 것으로 확인되었다(Allen 등, 2010). 어린이의 경우 설사 및 발열기간은 줄어들었으나 입원기간 및 배변 횟수에는 영향을 미치지 않았다(Salari 등, 2012). 염증성 장 질환(크론병, 궤양성 대장염 등)의 경우 아직 인과관계가 밝혀지지 않았기 때문에 치료하기가 쉽지 않다. 일부 학자는 염증성 장 질환 환자의 경우 장내 미생물 균총의 다양성 감소와 변화가 그 원인일 수 있다고 주장하고 있어 더 많은 연구가 필요한 실정이나 프로바이오틱스를 이용한 염증성 장 질환 개선 효과를 기대할 수 있다(Meijer와 Dieleman, 2011; Sha 등, 2013). 과민성대장증후군(irritable bowl syndrome, IBS)은 스트레스, 경도의 염증, 비정상적 장운동, 감염 등에 의해 일어날 수 있다. 또한 과민성대장증후군은 정상적 미생물 균총의 파괴에 의해서도 발생할 수 있다고 알려져 있다(Salonen 등, 2010). 이러한 측면에서 프로바이오틱스의 섭취를 통한 장내 미생물 균총의 회복으로 과민성대장증후군 증상 완화 및 개선에 효과적일 수 있다는 주장도 있다(Hoveyda 등, 2009; Moayyedi 등, 2010). 선진국을 중심으로 알레르기로 고통 받는 사람들이 증가하는 추세인데 이는 깨끗해진 환경과 항생제 남용에 기인하는 것으로 알려져 있다. 실제 알레

르기 증상을 보이는 어린이와 그렇지 않은 어린이의 장내 균총을 분석해보면 차이가 나타나며 많은 임상시험에서 프로바이오틱스가 알레르기 증상 개선에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Okada 등, 2010; Waligora-Dupriet와 Butel, 2012).

장내 마이크로바이옴 관련 연구가 활발해지면서 장-두뇌 축(gut-brain axis)에서의 장내 미생물의 기능이 규명되고 있으며 중추신경계(central nervous system)를 통하여 숙주의 기분이나 행동의 변화를 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있다(Cryan과 Dinan, 2012; Farmer 등, 2014; Wang 등, 2016). 최근 사람의 장내 미생물 균총과 중추신경계 관련 질환(예, 파킨슨 병, 자폐 등)의 상관관계가 규명되었는데 미생물의 전반적인 다양성과 특정 미생물의 비율이 그러한 증상과 연계되어 있는 것으로 나타났다(Kang 등, 2013; Scheperjans 등, 2015). 프로바이오틱스에 의해 변화되는 중추신경계의 기능은 정신질환 및 기억력과 관련된 것으로 프로바이오틱스는 직·간접적으로 중추신경계에 작용하는데 신경전달호르몬(corticosteroid, adrenocorticotropic hormone)의 변화를 일으켜 시상하부-뇌하수체-부신계열(hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 축에 영향을 미친다. 또한 프로바이오틱스는 염증 반응에 관여하여 면역계를 움직이고 이는 중추신경계에 영향을 준다. 프로바이오틱스는 중추신경계 생화학적 인자에도 관여하는데 brain-derived neurotrophic factor(BDNF), c-Fos, γ-aminobutyric acid(GABA), 5-hydroxytrptamine(5-HT) 및 dopamine(DA)이 그 인자에 해당되며 궁극적으로 사람의 기분과 행동에 영향을 미친다(Wang 등, 2016). 또한 프로바이오틱스는 장내 균총의 다양성과 유익균의 비율을 증가시켜 장내 균총을 조절하며 이는 장내 단쇄지방산과 트립토판의 함량을 변화시켜 간접적으로 중추신경계의 기능을 향상시킨다.

프로바이오틱스로 사용되기 위해서는 GRAS(generally recognized as safe) 균주로 인정되어야 하며 사람에게 주로 사용되는 프로바이오틱스 균주는 *Lactobacillus* 속, *Bifidobacterium* 속, *Enterococcus* 속 등이다(Kechagia 등, 2013; Rastogi 등, 2011; Syngai 등, 2016). 그럼에도 불구하고 프로바이오틱스에 의한 건강기능성은 속(genus)이나 종(species) 특이적인 것이 아니라 균주 특이적(strain specific)이다(Figueroa-Gonzalez 등, 2011). 일반적으로 프로바이오틱스 균주들의 분리원은 요거트, 치즈, 템페, 김치, 케피어 등이며 주로 요거트나 발효유에서 분리된다(Anandharaj 등, 2014). 이렇게 분리된 프로바이오틱스 균주가 사람에게 적용되기 위해서는 다음의 여러 가지 조건을 만족해야 한다. 1) 정확한 균주 동정; 2) 안전성 확보; 3) 산이나 담즙에 대한 내성; 4) 장 점막 부착능; 5) 항균물질 생산; 6) 인체 적용 시험 결과 및 효과; 7) 가공공정 및 보관상의 안정성 등이다(Borchers 등, 2009; Syngai 등, 2016). 이러한 조건을 만족하는 프로바이오틱스 균주들을 활용하여 다양한 제품을 생산하는데 제품 종류에 따라 사용하는 균주, 투입량, 제형 등에서 차이가 난다(Islam, 2016).

최근에는 프로바이오틱스가 피부건강 소재로도 활용되는데 특히 아토피피부염이나 습진 치료법은 광범위하게 연구되고 있고 탈모나 여드름 관리를 위한 연구도 활발하다(Foligné 등, 2013; Levkovich 등, 2013; Lew와 Liong, 2013; van der Aa 등, 2010). 그럼에도 불구하고 "코스메슈티컬(cosmeceuticals)"이라는 미명 아래 검증되지 않은 제품(예, 프로바이오틱 바디로션, 샴푸 등)들이 출시되어 소비자들을 현혹하는 상황은 경계해야 한다(Foligné 등, 2013).

지금까지 "프로바이오틱스"라고 하면 대부분 유산균이 주요 균종이었고 소비자들에게 건강기능식품이라는 인식이 강하게 자리 잡고 있다. 그러나 최근 인체 마이크로바이옴 분석 기술에 힘입어 지금까지 부각되지 않았던 균속에 대한 장내 역할에 대해 보다 체계적이고 과학적인 연구가 진행되면서 차세대 프로바이오틱스(next generation probiotics; NGPs)에 대한 논의가 활발하다. 특히 지금까지 유

산균 중심의 프로바이오틱스가 건강기능식품의 범주에서 사업화 되었다면 인체 마이크로바이옴 유래 차세대 프로바이오틱스는 의약품의 범주에서 사업화 될 가능성이 크다(O'Toole 등, 2017). 차세대 프로바이오틱스는 크게 두 가지 개념으로 구분할 수가 있는데 첫째는 기존의 프로바이오틱스 균속 외에 장내 미생물 중에서 인체 건강기능성 있다고 검증된 균속(예, *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* 등)이고 둘째는 기존의 프로바이오틱스를 활용한 장내 유용물질 전달용 유전자재조합미생물(genetically modified microorganisms; GMMs)이다(O'Toole 등, 2017).

2. 프리바이오틱스 연구동향

프리바이오틱스는 다음의 조건을 만족하는 비소화성 탄수화물이다. 즉, 프리바이오틱스는 첫째, 위산이나 소화효소에 대한 내성; 둘째, 장내 세균에 의한 발효 가능; 셋째, 유익한 미생물에 대한 증식능 등의 조건을 갖추어야 한다(Al-Sheraji 등, 2013; Rastall과 Gibson, 2006). 일반적으로 많이 알려진 프리바이오틱스는 갈락토올리고당, 프럭토올리고당, 이눌린 등이다. 미생물과 올리고당(프리바이오틱스)의 종류(선형 혹은 분지형)에 따라 그 이용도에 차이가 있다. 즉, 선형의 탄수화물은 분지형 탄수화물에 비해 상대적으로 긴 사슬로 분해되며 비피도박테리아는 중합도(degree of polymerization)가 낮은 탄수화물을 선호하고 박테로이데스는 중합도가 높은 탄수화물을 선호한다(Cummings 등, 2001). 난소화성 탄수화물을 생산하기 위해서는 탄수화물의 가수분해나 이당류를 활용한 효소 및 화학적 합성 그리고 원료(예, 콩)로부터 올리고당을 직접적으로 추출하는 방법 등을 사용한다(Mussatto와 Mancilha, 2007).

프리바이오틱스의 중요한 기능은 장내 유익균을 증식시키는 것인데 모유 수유를 하는 유아의 경우 비피도박테리아가 우세한 반면 분유를 먹인 유아는 그렇지 않다. 그 이유는 모유 속에 올리고당을 포함하여 비피도박테리아를 증식시키는 인자가 존재하는데 이를 "비피더스 인자(bifidus factor)" 혹은 "천연의 프리바이오틱스(nature's prebiotic)"라고 한다(Al-Sheraji 등, 2013). 프리바이오틱스는 화학구조 때문에 소수의 박테리아에 의해서만 이용 가능하며 여기에 프로바이오틱스 균주가 포함된다. 특히 장내 균총의 일부인 비피도박테리아와 락토바실러스는 올리고당을 가장 잘 이용하는 것으로 알려져 있고 그 결과로써 인체 건강에 영향을 미친다(Bielecka 등, 2002). 또한 프리바이오틱스는 병원성 세균의 장관 부착을 막아 급성 위장염을 예방한다. 그 기작은 병원성 세균들이 장관 조직에 부착하기 위해서는 수용체(receptor)를 인지해야 하는데 주로 단당이나 작은 올리고당을 인식하는 경우가 많아 프리바이오틱스가 그 인식부위를 대체함으로써 궁극적으로 장관 부착을 억제한다(Karlsson, 1989). 프리바이오틱스를 섭취할 경우 암을 일으킬 수 있는 유전독성 효소의 활성을 감소시키는 것으로도 알려져 있다. 즉 갈락토올리고당을 사람이 섭취할 경우 발암물질 대사 활성자인 니트로환원효소(nitroreductase)의 활성을 감소시키고 단백질가수분해와 탈아미노반응의 산물인 인돌(indole)과 이소발레르산(isovaleric acid)의 수준을 감소시킨다(Ito 등, 1990). 칼슘과 마그네슘의 흡수는 뼈 건강 및 골다공증 예방에 아주 중요한데 Chonan 등 (2001)은 쥐 실험을 통해 갈락토올리고당이 포함된 식이를 할 경우 칼슘과 마그네슘의 흡수가 증가됨을 확인하였고 정확한 기작은 규명되지 않았지만 갈락토올리고당을 요구하는 장내 미생물에 기인하는 것으로 추론하였다.

프리바이오틱스는 유제품, 음료, 제과, 당류, 육제품, 사료 등 식품 관련 산업에 다양하게 적용되고 있다(Singla와 Chakkaravarthi, 2017). 프리바이오틱스는 요거트의 신맛을 줄이고 당을 대체하기 위해

서 첨가되거나 신바이오틱스 제조 시 유산균(락토바실러스)과 함께 첨가되는데 이 경우 유산균의 세대시간을 줄여 발효시간을 단축시키고 또한 보존기간 동안 유산균의 생존력에도 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다(Desai 등, 2004; Irvine과 Hekmat, 2011). 갈락토올리고당은 용액의 색상이 맑고 제품의 점도에 크게 영향을 미치지 않아 음료에 많이 사용된다. 또한 높은 가공온도, 낮은 pH에서도 안정하게 유지되는 장점이 있으며 낮은 혈당지수(glycemic index)로 인해 당뇨병이나 심혈관계 질환이 있는 환자에게 적합하다. 갈락토올리고당은 대사되어 단쇄지방산이 생성되는데 이는 콜레스테롤과 혈중 지질을 감소시킨다(Sangwan 등, 2011). 제과에서 지방은 필수적인데 이는 빵의 부피, 부드러운 조직감 및 노화(staling) 지연에 영향을 미친다. 프리바이오틱스는 이러한 지방이나 당 대체재(replacer)로 사용될 수 있다. 특히 트랜스지방 등 지방에 대한 부정적 이미지로 인해 제과산업에서 프리바이오틱스의 비중이 점점 커지고 있다(Singla와 Chakkaravarthi, 2017). 제과산업에 사용되는 프리바이오틱스의 또 다른 장점은 전분입자의 체내 소화율을 떨어뜨리는 것이다. 이는 프리바이오틱스(예, 이눌린)가 전분입자를 감싸(encapsulation) 소화를 방해하는 것으로 알려져 있다(Brennan과 Samyue, 2004). 대체 감미료로 프리바이오틱스 소재들이 사용되는 경우가 있는데 대표적인 것이 자일리톨(xylitol)이다. 자일리톨은 다양한 과일이나 야채에 포함되어 있는데 혈중 포도당, 중성지질, 콜레스테롤을 낮추고 구강건강에도 도움을 주는 것으로 알려져 있다(Singla와 Chakkaravarthi, 2017). 프리바이오틱스가 중요하게 활용되는 제품 중에 하나는 유아용 분유이다. 분유는 모유의 주요 영양성분들을 포함해야하기 때문에 모유 유래의 올리고당(human milk oligosaccharide; HMO)과 비슷한 형태나 기능의 프리바이오틱스가 필요하다. 이러한 용도로 짧은 사슬의 갈락토올리고당과 긴 사슬의 프럭토올리고당 혼합물이 사용되었을 때 장내 미생물에 미치는 영향이 모유 유래의 올리고당에 상당했다(Scholtens 등, 2008). 갈락토올리고당과 유당유래 올리고당은 병원성 세균의 글리칸 결합 단백질(glycan-binding proteins)이나 세균의 부착인자(adhesins) 및 독소의 글리칸 결합 영역(glycan-binding domains)에 결합하여 면역을 제어하는 기능을 가진다(Chen과 Gänzle, 2017). 상업적으로 판매되는 유아용 분유 속에 포함된 프럭토올리고당, 갈락토올리고당 및 갈락토올리고당/프럭토올리고당 함량은 분유 100g 당 각각 1.5-5.0g, 1.7-3.2g, 0.08-0.25/2.3-3.8g으로 확인되었으며 이는 제품 표기와 일치하였다(Sabater 등, 2016). 프리바이오틱스는 애완용 동물의 사료에도 첨가되는데 이유는 크게 장내 미생물 균총 개선과 배변 상태의 개선이다. 서양의 경우 주인이 불량식품들을 애완용 동물들에게 먹임으로써 비만, 심혈관계 질환, 신장질환, 그리고 암 등이 발생한다(Singla와 Chakkaravarthi, 2017). 개 사료에 1.5% 프럭토올리고당을 첨가했을 때 장 내강에 존재하는 발암물질에 과도하게 노출된 대장세포의 증식을 억제시켜 암 발생 빈도를 줄이는 것으로 보고되었다(Howard 등, 1999).

3. 신바이오틱스 연구동향

보완적인 개념의 신바이오틱스(complementary synbiotics)는 독립적으로 선택된 프로바이오틱스와 프리바이오틱스가 함유되어 각각 건강상의 이점을 제공하는 것이다. 그런 측면에서 가장 바람직하게는 프로바이오틱스나 프리바이오틱스가 첨가되어 각각의 유익한 효과를 만들어 내고 그 효과가 합쳐졌을 때 부수적인 효과가 나타나는 것이다. 그럴 경우 신바이오틱스에 함께 첨가되는 프리바이오틱스가 프로바이오틱스에 의해 반드시 이용될 필요는 없는 것이며 다른 장내 미생물에 도움이 되면 된다. 따라서 신바이오틱스에 함유된 프로바이오틱스는

함께 포함된 프리바이오틱스에 의해 생태학적 이점을 얻지 못할 수도 있고 실제 전혀 이용을 못하는 상황이 발생할 수도 있다(Krumbeck 등, 2018). 반대로 상승작용성의 신바이오틱스(synergistic synbiotics)는 보완적인 개념의 신바이오틱스와 마찬가지로 프로바이오틱스와 프리바이오틱스가 신바이오틱스에 포함되며 이때 프리바이오틱스는 함께 첨가된 프로바이오틱스의 성장을 도우도록 설계된다(Kolida와 Gibson, 2011). 따라서 장내 미생물 균총에서 첨가된 프리바이오틱스를 이용할 수 있는 미생물이 반드시 존재할 필요는 없다(Krumbeck 등, 2018). 신바이오틱스에 함께 사용되는 프리바이오틱스를 프로바이오틱스가 이용할 수 없다면 그 효과를 예측하기 어렵고 또한 개인의 장내 균총 조성에 따라 좌우될 것이다. 임상시험의 결과에서도 프리바이오틱스를 섭취했을 때 비피도박테리아 증식능이 확인된 사람도 있지만 그렇지 않은 사람도 존재한다(Krumbeck 등, 2018). 프로바이오틱스 균주가 장내 정착하기 위해서는 영양소를 확보해야하는 점과 동시에 기존의 장내 정착 미생물과 경쟁에서 이겨야 한다. 그런 측면에서 프로바이오틱스 균주가 선택적으로 이용 가능한 프리바이오틱스를 함께 사용할 경우 장내 경쟁에서 유리할 수 있고 지속성도 향상된다(Kolida와 Gibson, 2011). 지금까지 신바이오틱스와 관련한 많은 논문들이 발표되었는데 프로바이오틱스 균주로는 락토바실러스와 비피도박테리아가 주로 사용되고 프리바이오틱스는 이눌린, 각종 올리고당, 그리고 식이섬유가 주로 사용되었다(Shukla 등, 2011). 신바이오틱스에 사용되는 프로바이오틱스와 프리바이오틱스의 시너지 효과가 동물실험에서는 다수 증명되었으나 인체실험에서는 드물다. 그 이유는 프로바이오틱스 균주가 이용할 수 없는 프리바이오틱스를 첨가하거나 *in vivo* 상황을 고려하지 않아 첨가된 프리바이오틱스를 프로바이오틱스와 이미 서식하고 있는 장내 미생물이 경쟁적으로 이용하는 상황이 일어날 수 있기 때문이다(Davis 등, 2011; Sonnenburg 등, 2010; Ventura 등, 2009). 따라서 상승작용성의 신바이오틱스 조합을 만들기 위한 새로운 전략은 *in vitro*나 *in situ* 검증이 아닌 *in vivo* 검증을 통해 확인하는 것이다(Krumbeck 등, 2015). 신바이오틱스의 인체 건강기능성 중 장내 건강기능성과 관련해서는 대사증후군 치료, 대장암 위험 감소, 장 조직에서의 세포증식 감소, 병원성 미생물의 장내 정착 및 감염 억제, 과민성 대장증후군 및 염증성 장 질환의 예방 및 치료, 장내 미생물 균총 변화 유도 등이 있으며 전신 건강기능성과 관련해서는 식품 알레르기 조절, 항산화 활성, 약물 대사 변화, 심장병 위험 감소, 혈중 지질 조절, 골다공증 예방, 천식 및 아토피 치료 등이 있고 장-두뇌 축과 관련해서는 자폐증 치료, 스트레스 감소 등의 효과가 있다(Krumbeck 등, 2018). 신바이오틱스의 구성요소인 프로바이오틱스와 프리바이오틱스 시장이 급성장 하면서도 한편으로 과학적 혹은 산업적으로 겪는 장벽은 그것들의 임상효과를 명확히 하는 것으로 극복해야한다(van den Nieuwboer 등, 2016). 지금까지 유럽식품안전청(European Food Safety Authority, EFSA)나 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 경우 프로바이오틱스나 신바이오틱스가 포함된 제품에 대해서 건강정보표시(health claim)를 허용하지 않고 있으며 미국식품의약국 안내서에도 프로바이오틱스를 질병치료, 예방, 진단 등의 목적으로 섭취할 경우 약으로 분류되어 신약과 같은 규제 절차를 밟아야 한다(Krumbeck 등, 2018). 신바이오틱스 제품은 일반적으로 식품(유제품 등)의 형태로 소비자들에게 공급된다. 프리바이오틱스는 식품 적용성이 우수하지만 프로바이오틱스나 신바이오틱스의 경우 비냉장식품에 적용하는데 한계가 있을 수 있다(Saulnier, 2008). 그러나 미세캡슐화(microencapsulation) 등과 같은 식품 신기술의 개발은 다양한 형태의 신바이오틱스 제품 개발이 가능해져 그 활용성이 커지고 있다(Krumbeck 등, 2018).

결 론

현대사회로 접어들면서 사람들의 건강에 대한 관심이 증대되고 과학기술의 발전과 연구개발 역량의 향상으로 다양한 형태의 건강기능식품이 개발되고 있다. 특히 세계적으로 인체 마이크로바이옴에 대한 연구가 활발해지면서 장내 미생물이 장 건강은 물론이고 인체 다양한 생리(뇌 기능 포함)에도 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있다. 이러한 장내 미생물의 기능과 연계해서 프로바이오틱스에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있고 다양한 효과(유해균 억제, 유익균 증식, 설사 및 변비 예방, 면역 활성, 항염 및 항암 등)가 과학적으로 검증되어 이를 근거로 건강기능식품으로 상업화 되고 있다.

프리바이오틱스는 프로바이오틱스를 비롯하여 장내 유익균을 선택적으로 증식시키는 효과가 있다. 산업적으로도 프로바이오틱스와 더불어 프리바이오틱스 제품의 시장이 점점 확대되는 추세이다. 프리바이오틱스는 인체 소화효소에 의해 소화되지 않는 올리고당(갈락토올리고당, 프럭토올리고당) 등이 그 소재로 활용되며 이는 장내 유익균의 효소에 의해 분해 및 대사되어 장내 단쇄지방산의 생산을 촉진한다. 그 결과로 장내 pH를 떨어뜨려 유해균들의 증식을 억제하고 인체에 흡수되어 다양한 생리활성을 나타낸다.

신바이오틱스는 프로바이오틱스와 프리바이오틱스 기능의 상승효과를 기대하는 개념으로 최근 제품화 되어 판매되고 있다. 바람직하게는 프리바이오틱스가 함께 사용하는 프로바이오틱스의 증식과 장내 정착을 선택적으로 도와 그 기능성을 극대화하는 것이 중요하다. 그럼에도 불구하고 사람마다 장내 균총의 구성과 인체 생리 기능에 차이가 있기 때문에 보다 정밀한 제품의 개발을 위해서는 광범위한 인체 시험이 수행되어야 한다.

지금까지 다양한 형태의 건강기능성 소재들이 개발되어 제품화 되고 있으며 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스는 그 중심에 있다고 해도 과언이 아니다. 특히 최근 장내 마이크로바이옴 연구와 더불어 그 가치가 폭발적으로 상승하고 있다. 그 추세를 지속적으로 유지하기 위해서는 마케팅 효과에 의한 산업적 성장도 중요하지만 인체 적용 시험을 비롯하여 체계적이고 과학적인 연구가 수반되어야 한다.

참고문헌

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst. Rev. CD003048 (2010)

Al-Sheraji SH, Ismail A, Manap MY, Mustafa S, Yusof RM, Hassan FA. Prebiotics as functional foods: A review. J. Funct. Foods 5: 1542-1553 (2013)

Anandharaj M, Sivasankari B, Rani RP. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hypercholesterolemia: a review. Chin. J. Biol. Article ID 572754 (2014)

Bielecka M, Biedrzycka E, Majkowska A, Juskiewicz J, Wroblewska M. Effect of non-digestible oligosaccharides on gut microecosystem in rats. Food Res. Int. 35: 139-144 (2002)

Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. J. Gastroenterol. 44: 26-46 (2009)

Brennan C, Samyue E. Evaluation of starch degradation and textural characteristics of dietary fiber enriched biscuits. Int. J. Food Prop. 7: 647-657 (2004)

Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. Med. Mal. Infect. 44: 1-8 (2014)

Chen XY, Gänzle MG. Lactose and lactose-derived oligosaccharides: More than prebiotics? Int. Dairy J. 67: 61-72 (2017)

Chonan O, Takahashi R, Watanuki M. Role and activity of gastrointestinal microflora in absorption of calcium and magnesium in rats fed β1-4 linked galactooligosaccharides. Biosci. Biotechnol. Biochem. 65: 1872-1875 (2001)

Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat. Rev. Neurosci. 13: 701-712 (2012)

Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. Am. J. Clin. Nutr. 73: 415S-420S (2001)

Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, Berenjian A, Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Foods 8: 92 (2019)

Davis LMG, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Barcoded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides

results in a highly specific bifidogenic response in humans. PLos One 6: e25200 (2011)

den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J. Lipid Res. 54: 2325-2340 (2013)

Desai A, Powell I, Shah N. Survival and activity of probiotic lactobacilli in skim milk containing prebiotics. J. Food Sci. 69: FMS57-FMS60 (2004)

De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. pp. 1-66. In: Food Biotechnology, Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology Stahl U, Donalies UEB, Nevoigt E (eds.). Springer, Berlin, Germany (2008)

Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: A randomized-controlled trial. Iran. J. Pediatr. 21: 225-230 (2011)

Farmer AD, Randall HA, Aziz Q. It's a gut feeling: how the gut microbiota affects the state of mind. J. Physiol. 592: 2981-2988 (2014)

Figueroa-Gonzalez I, Quijano G, Ramirez G, Cruz-Guerrero A. Probiotics and prebiotics-perspectives and challenges. J. Sci. Food Agric. 91: 1341-1348 (2011)

Foligné B, Daniel C, Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. Curr. Opin. Microbiol. 16: 284-292 (2013)

Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. J. Clin. Gastroenterol. 50: S116-S119 (2016)

Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 125: 1401-1412 (1995)

Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann R, Lenoir-Wijnkoop I, Walker C, Buddington R. Dietary prebiotics: current status and new definition. Food Sci. Technol. Bull.: Func. Foods 7: 1-19 (2010)

Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. J. Leukoc. Biol. 89: 685-95 (2011)

Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 9: 15 (2009)

Howard M, Kerley M, Mann F, Sunvold G, Reinhart G. Blood flow and epithelial cell proliferation of the canine colon are altered by source of dietary fiber. Vet. Clin. Nutr. 6: 8-15 (1999)

Irvine SL, Hekmat S. Evaluation of sensory properties of probiotic yogurt containing food products with prebiotic fibres in Mwanza, Tanzania. Food Nutr. Sci. 2: 434-439 (2011)

Islam SU. Clinical uses of probiotics. Medicine (Baltimore) 95: e2658 (2016)

Ito M, Deguchi Y, Miyamori A, Matsumoto K, Kikuchi H, Matsumoto K, Kobayashi Y, Yajima T, Kan T. Effects of administration of galactooligosaccharide on the human feacal microflora, stool weight and abdominal sensation. Microb. Ecol. Health Dis. 3: 285-292 (1990)

Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. PLos One 8: e68322 (2013)

Karetkin BA, Guseva EV, Evdokimova SA, Mishchenko AS, Khabibulina NV, Grosheva VD, Menshutina NV, Panfilov VI. A quantitative model of *Bacillus cereus* ATCC 9634 growth inhibition by bifidobacteria for synbiotic effect evaluation. World J. Microbiol. Biotechnol. 35: 89 (2019)

Karlsson, KA. Animal glycosphingolipids as membrane attachment sites for bacteria. Annu. Rev. Biochem. 58: 309-350 (1989)

Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. Health benefits of probiotics: a review. ISRN Nutr. 2013: 481651 (2013)

Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. J. Food Drug Anal. 26: 927-939 (2018)

Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 2: 373-393 (2011)

Krumbeck JA, Maldonado-Gomez MX, Martinez I, Frese SA, Burkey TE, Rasineni K, Ramer-Tait AE, Harris EN, Hutkins RW, Walter J. In vivo selection to identify bacterial strains with enhanced ecological performance in synbiotic applications. Appl. Environ. Microbiol. 81: 2455-2465 (2015)

Krumbeck JA, Walter J, Hutkins RW. Synbiotics for improved human health: Recent developments, challenges, and opportunities. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 9: 451-479 (2018)

Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, Alm EJ, Erdman SE. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. PLos One 8: e53867 (2013)

Lew LC, Liong MT. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. J. Appl. Microbiol. 114: 1241-1253 (2013)

Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. J. Clin. Gastroenterol. 45(Suppl.): S139-144 (2011)

Menard O, Butel MJ, Gaboriau-Routhiau V, Waligora-Dupriet AJ. Gnotobiotic mouse immune response induced by *Bifidobacterium* sp. strains isolated from infants. Appl. Environ. Microbiol. 74: 660-666 (2008)

Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing

products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann. Gastroenterol. 30: 629-639 (2017)

Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 59: 325-332 (2010)

Moroti C, Souza Magri LF, Rezende-Costa M, Cavallini D, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. Lipids Health Dis. 11: 29 (2012)

Mussatto SI, Mancilha IM. Non-digestible oligosaccharides: A review. Carbohydr. Polym. 68: 587-597 (2007)

Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. Clin. Exp. Immunol. 160: 1-9 (2010)

O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat. Microbiol. 2: 17057 (2017)

Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. Am. J. Clin. Nutr. 85: 488-496 (2007)

Rastall B, Gibson G. Prebiotics: Development and application. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England (2006)

Rastogi P, Saini H, Dixit J, Singhal R. Probiotics and oral health. Natl. J. Maxillofac. Surg. 2: 6-9 (2011)

Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat. Rev. Immunol. 9: 313-323 (2009)

Saarela M, Mogensen G, Fondén R, MättöJ, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. J. Biotechnol. 84: 197-215 (2000)

Sabater C, Prodanov M, Olano A, Corzo N, Montilla A. Quantification of prebiotics in commercial infant formulas. Food Chem. 194: 6-11 (2016).

Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. Inflamm. Allergy Drug Targets 11: 3-14 (2012)

Salonen A, De Vos WM, Palva A. Gastro-intestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. Microbiology 156: 3205-3215 (2010)

Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, Ngom-Bru C, Berger B, Philippe L, Ammon-Zuffrey C, Leone P, Chevrier G, St-Amand E, Marette A, Doré J, Tremblay A. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. Br. J. Nutr. 111: 1507-1519 (2014)

Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. Clin. Infect. Dis. 46 Suppl 2: S58-61 (2008)

Sangwan V, Tomar S, Singh R, Singh A, Ali B. Galactooligosaccharides: novel components of designer foods. J. Food Sci. 76: R103-R111 (2011)

Saulnier DMA. Synbiotics: making the most of probiotics by their combinations? pp. 9-19. In: Food science and technology bulletin: Functional foods vol. 4. Gibson GR (ed). IFIS Publishing, Reading, UK (2008)

Scavuzzi BM, Henrique FC, Miglioranza LHS, Simão ANC, Dichi I. Impact of prebiotics, probiotics and synbiotics on components of the metabolic syndrome. Ann. Nutr. Disord. Ther. 1: 1009 (2014)

Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. Mov. Disord. 30: 350-358 (2015)

Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, Knippels LM, Knol J, Vandenplas Y. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. J. Nutr. 138: 1141-1147 (2008)

Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. Am. J. Clin. Nutr. 73(Suppl 2): 361S-364S (2001)

Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, Wu K. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 75: 245-51 (2013)

Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. Aliment. Pharmacol. Ther. 33: 662-671 (2011)

Singla V, Chakkaravarthi S. Applications of prebiotics in food industry: A review. Food Sci. Technol. Int. 23: 649-667 (2017)

Sonnenburg ED, Zheng H, Joglekar P, Higginbottom SK, Firbank SJ, Bolam DN, Sonnenburg JL. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. Cell 141: 1241-1252 (2010)

Syngai GG, Gopi R, Bharali R, Dey S, Lakshmanan GM, Ahmed G. Probiotics - the versatile functional food ingredients. J. Food Sci. Technol. 53: 921-933 (2016)

van den Nieuwboer M, van de Burgwal LHM, Claassen E. A quantitative key-opinion-leader analysis of innovation barriers in probiotic research and development: Valorisation and improving the tech transfer cycle. Pharma Nutr. 4: 9-18 (2016)

van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. Pediatr. Allergy Immunol. 21: e355-e367 (2010)

Ventura M, O'Flaherty S, Claesson MJ, Turroni F, Klaenhammer TR, van Sinderen D, O'Toole PW. Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. Nat. Rev. Microbiol. 7: 61-71 (2009)

Waligora-Dupriet AJ, Butel MJ. Microbiota and allergy: from dysbiosis to probiotics. pp. 413-434. In: Allergic diseases-highlights in the clinic, mechanisms and treatment. Pereira C (ed). InTech Europe, Rijeka, Croatia (2012)

Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. J. Neurogastroenterol. Motil. 22: 589-605 (2016)