

REVIEW ARTICLE

장내미생물무리의 조성과 대사가 건강과 질병에 미치는 영향

김정목

한양대학교 의과대학 미생물학교실

Roles of Enteric Microbial Composition and Metabolism in Health and Diseases

Jung Mogg Kim

Department of Microbiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

A complex microbiota colonizes mucosal layers in different regions of the human gut. In the healthy state, the microbial communities provide nutrients and energy to the host via fermentation of non-digestible dietary components in the large intestine. In contrast, they can play roles in inflammation and infection, including gastrointestinal diseases and metabolic syndrome such as obesity. However, because of the complexity of the microbial community, the functional connections between the enteric microbiota and metabolism are less well understood. Nevertheless, major progress has been made in defining dominant bacterial species, community profiles, and systemic characteristics that produce stable microbiota beneficial to health, and in identifying their roles in enteric metabolism. Through studies in both mice and humans, we are recently in a better position to understand what effect the enteric microbiota has on the metabolism by improving energy yield from food and modulating dietary components. Achieving better knowledge of this information may provide insights into new possibilities that reconstitution of enteric microbiota via diet can provide the maintenance of healthy state and therapeutic/preventive strategies against metabolic syndrome such as obesity. This review focuses on enteric microbial composition and metabolism on healthy and diseased states. (**Korean J Gastroenterol 2013;62:191-205**)

Key Words: Diet; Dominant bacterial species; Enteric microbiota; Host metabolism

서론

사람의 장 표면에는 대단히 복잡한 미생물집단이 군집을 이루고 있다. 이들 세균세포의 숫자는 대장 내용물 1 g당 10^{11} 개 이상으로, 사람세포의 10배를 넘는 것으로 추정하고 있다. 이와 같은 미생물집단을 장내미생물무리(enteric microbiota)라 하고, 이들은 장관 내부의 생태계(ecosystem)를 구성하면서 다양한 측면에서 건강에 영향을 미친다.¹ 즉, 건강한 개체에서 장내미생물무리는 소화 불가능한 음식물 성분들을 발효시켜 숙주에게 영양소와 에너지를 공급할 뿐만 아니라 면역계의 균형을 유지시킨다. 그러나 이와 같은 긍정적인 역할뿐만 아니라 부정적인 결과를 초래하는 경우도 있다. 예를 들어

장내미생물무리는 위장관 질환과 관련된 염증과 감염의 원인이 될 수 있고, 비만(obesity) 등의 대사증후군(metabolic syndrome)을 일으킬 가능성도 제기되고 있다. 오늘날 장내미생물무리와 관련된 질환의 연구를 위하여 건강한 사람의 장내미생물무리의 조성과 특정 균들에 의한 장대사(intestinal metabolism)를 규명하는 노력을 하고 있다. 이런 연구결과에서는 식습관이 단기간 또는 장기간에 걸쳐 장내미생물무리의 조성을 변화시킬 가능성을 제시하고 있다. 따라서 식이요법(diet)을 통한 장내미생물무리의 재구성은 건강 관리뿐만 아니라 특정질환의 치료/예방을 위한 새로운 방법으로 떠오르고 있다.

숙주인 인간과 장관에 서식하는 미생물 사이에는 대단히

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김정목, 133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교 의과대학 미생물학교실

Correspondence to: Jung Mogg Kim, Department of Microbiology, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea. Tel: +82-2-2290-0645, Fax: +82-2-2282-0645, E-mail: jungmogg@hanyang.ac.kr

Financial support: This work was supported by Basic Science Research Program (NRF-2013R1A1A2A10004404) and MRC program (NRF-2008-0062287) through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (MEST). Conflict of interest: None.

복잡한 상호 진화과정(co-evolution)을 통해 오늘날과 같은 관계가 성립된 것으로 보고 있다.² 이 과정에서 숙주는 장내미생물무리에 의한 감염의 위협으로부터 자신을 보호하는 능력을 보유하게 되었다. 즉, 인간 숙주는 장내미생물무리가 제공하는 영양분을 얻을 수 있는 능력과 더불어 장관 및 면역계의 발달에 장내미생물무리의 도움을 받게 된 것이다. 그렇지만 균무리의 대사생성물(metabolic product), 유전적 산물, 그리고 균 자체가 갖고 있는 병원성 잠재력 때문에 숙주에게 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 그러므로 숙주의 관점에서 장내미생물무리에 의한 이익과 손해의 균형을 산출하기 위해서는 미생물무리의 분포, 다양성, 종 구성, 대사산물에 관해 종합적으로 분석해야만 한다. 예를 들어, 장내미생물무리에 의한 short-chain fatty acid (SCFA)나 비타민 등의 생성은 우리에게 에너지 공급과 영양이라는 점에서 긍정적인 효과를 나타내지만, 이 과정이 정상을 벗어날 경우에는 질병으로 이어질 가능성도 있다. 본 종설에서는 식이와 장내미생물무리의 종 구성, 미생물 대사 사이의 상호관계를 분석하여 건강과 질병에 미치는 영향에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 장관 환경

체내의 장관은 해부학적으로 구분한 것만큼이나 각 부위의 생리, 소화 속도, 기질 이용능력, 숙주의 분비물, pH, 산소 포화 등에서 큰 차이를 나타낸다. 따라서 사람의 장내미생물무리의 조성은 해부학적 부위별로 집단화되어 있는 경향이 있다. 예를 들어 대장은 유속이 느리고 중성 또는 약산성 환경이기 때문에, 주로 절대무산소균(obligate anaerobes) 집단으로 구성된 거대한 미생물무리의 군집장소가 된다. 본 종설에서는 대장에 분포하는 미생물무리를 중심으로 기술하고자 한다.

소장은 음식물이 머무르는 시간이 짧고(3-5시간) 담즙 농도가 높기 때문에 미생물들이 군집을 이루기에 좋지 않은 환경이라고 할 수 있다.^{3,4} 분자학적 연구결과 공장(빈창자, jejunum)과 회장(돌창자, ileum)의 미생물무리는 조건무산소성균(facultative anaerobes) 집단이 주종을 이루고 있다. 즉, 그람양성균으로 *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp.와 그람음성균으로 *Proteobacteria*, *Bacteroides* spp. 등이 분포한다.^{3,4}

SCFA는 장내미생물무리로부터 생성되는 대표적인 대사산물이다. 일반적으로 대변에서 SCFA는 acetate : propionate : butyrate의 분자량적 비율(molar proportion)이 3 : 1 : 1을 이루고 있다. 그런데 돌창자창념술(회장창념술, ileostomy)을 시행한 환자에서 얻은 장액에서는 SCFA 비율이 20 : 1 : 4로 바뀐 것이 관찰된다.⁴ 따라서 해부학적 위치에 따라 미생물무

리의 구성이 다를 것이라는 점을 제시해 준다. 한편 말단부 회장(terminal ileum)의 미생물무리는 상부 대장(proximal colon)의 것과는 다르지만 해부학적으로 연결되어 있기 때문에 비교적 유사한 분포를 나타낸다.^{5,6} 장내미생물무리의 구성에 영향을 미치는 인자들을 간단히 기술하기로 한다.

1) 장내 수소이온(intestinal pH gradient)

상부 대장은 약산성 pH 환경을 보이고, 이 부위로부터 멀어질수록 중성 pH로 변화한다. *Bacteroides* spp.의 성장은 pH가 6.0 이하일 때 감소한다.⁷ 그러나 Firmicutes는 능동적으로 기질을 발효(active substrate fermentation)시킬 수 있기 때문에 산성 조건에서도 잘 견딜 수 있다. 이 때문에 pH가 낮은 환경에서 다른 균과의 경쟁에 유리하다. 실험실 연구결과, 장내미생물무리의 종 구성과 대사생성물은 pH 5.5와 pH 6.5 사이에서 유의하게 변화한다.⁸ 따라서 pH 6.0±0.5를 경계로 장내미생물무리 조성 변화가 크게 나타나는 것으로 추정된다.

2) 장내 산소농도(intestinal oxygen gradient)

장내미생물무리를 공간적으로 나누는 데 영향을 주는 요인 중의 하나는 장관(colonic lumen) 내의 산소 농도이다. 대장에 정착해 있는 조건무산소균들이 산소를 먼저 소비하기 때문에 무산소 환경을 만들게 된다. 대장에 분포하는 대부분의 세균들은 산소농도가 5×10^{-3} 대기압(atm oxygen) 이하에서는 성장하지 못하는 절대무산소균이다. 그 이유는 산소대사에 필요한 사이토크롬계가 없고 과산화 디스뮤타제(superoxide dismutase)와 카탈라아제(catalase)도 거의 없어서 절대무산소균은 과산화 라디칼(superoxide free radical)과 과산화수소를 완전히 제거하지 못하기 때문이다. 그러나 *Bacteroides* spp.는 cytochrome *bd* oxidase라는 효소를 보유하고 있기 때문에 나노몰 농도의 산소가 존재하는 조건(nanomolar oxygen concentration)에서는 성장이 가능하다.⁹ 이런 균들을 'nanaerobes'라고 부르기도 한다. 한편 대부분의 Firmicutes는 공기 중에 노출되면 몇 분내에 사멸하는 절대무산소균이다.¹⁰ 그러나 *Faecalibacterium prausnitzii*는 flavin과 thiol을 통해 전자를 산소로 이동시키는 능력을 보유하고 있기 때문에, 매우 낮은 산소농도에서 성장이 촉진되기도 한다. 이러한 결과들은 *B. fragilis*와 *F. prausnitzii*는 산소에 다소 노출되는 장점막 부위에 존재할 것이라는 점을 시사해 준다.

3) 담즙산(bile acid)

간의 콜레스테롤로부터 유래되는 담즙산은 결합 담즙산(conjugated bile acid) 형태로 소장 분비된 후, 미생물의 bile salt hydrolase에 의해 탈결합(deconjugation)이 일어난다.¹¹ 담즙산 농도가 낮을 경우에는 소장에서의 재흡수가 일어나기도 한다. 담즙산은 강력한 항-미생물 기능을 나타낸다. 이 기능은 균에 따라 다르게 나타난다. 예를 들어, cholic acid를

먹인 쥐의 장내미생물무리 구성을 검사한 결과, Bacteroidetes의 수는 감소하고 Firmicutes의 분포는 높아졌다.¹² 한편, 대장 내에서의 담즙산은 잠재적 발암성분인 2차 담즙산 형태로 변화하는데, 이 과정은 미생물의 7- α -dehydroxylation을 통해 이루어진다.¹³

2. 연령에 따른 장내미생물무리의 발달

연령에 따라 장내미생물무리가 변화한다. 장내미생물무리의 조성은 대체적으로 3단계에 걸쳐 완성된다. 이에 따라 본 종설에서는 출생기, 젖으로만 양육되는 생후 약 6-7개월간의 시기, 그리고 젖과 함께 고형음식을 먹기 시작하면서부터 노년기까지의 단계로 구분해서 기술하기로 한다.

1) 출생기

출생할 때 장관에 정착하는 최초의 균은 조건무산소균이다.¹⁴ 이렇게 정착한 세균들이 산소를 소모하기 때문에 무산소 환경을 만들고, 결과적으로 약 2주 내에 절대무산소균의 정착을 도와준다. 이 단계에서 최초로 정착하는 절대무산소균으로 *Bifidobacterium* spp.와 *Bacteroides* spp.를 들 수 있다. 그런데 제왕절개로 출생한 신생아들은 초기에 외부환경에 분포하는 세균과 피부 미생물무리(예, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp.)에 노출되는 반면,¹⁵ 자연분만에 의해 출생한 신생아는 엄마의 질/대변 미생물무리에 노출된다.¹⁶ 따라서 출생 3일이 되면, 자연분만에 의해 출생한 신생아들은 제왕절개에 의해 태어난 신생아들보다 더 다양하고 많은 *Bifidobacterium* spp.를 갖게 된다.^{17,18}

2) 젖으로만 양육되는 시기

유아기(乳兒期)는 모유 혹은 분유로 양육되는 생후 약 1년간의 시기를 말하는데, 본 종설에서는 고형음식을 먹기 전까지를 대상으로 한다. 이 시기에 오로지 모유를 먹은 아기들은 분유를 먹은 아기들에 비해 장내미생물무리의 다양성은 낮지만, 그 조성은 오히려 더 안정적인 경향을 보여준다.^{19,20} 그리고 모유를 먹은 아기들은 *Bifidobacterium* spp. 비율이 분유를 먹은 아이들에 비해 더 높다.^{19,21,22} 일본에서의 연구에 따르면, 신생아의 대변 미생물 조성은 성인 또는 젖을 떼 아기의 미생물무리와 차이를 보여주고 있었다. 그리고 신생아에서 발견된 염기서열의 약 80%는 *Bifidobacterium* spp.의 서열과 일치했다.²³ 그런데 장내미생물무리의 조성은 지역적인 차이를 보이기도 한다. 즉, 북부 유럽에서는 *Bifidobacterium* spp., 남부 유럽에서는 *Bacteroides* spp.와 *Lactobacillus* spp.가 우세하게 나타나고 있다.¹⁹ 모유에서 발견되는 균주는 이 모유를 먹은 아기의 대변 샘플에서도 검출된다.^{24,25} 그 이유는 이 세균들이 장간막 림프절을 통해 엄마의 장으로부터 유선(mammary gland)으로 이동했기 때문으로 추정된다. 조산아(preterm infant)의 경우, 초기 장내미생물무리 조성은 무산균이 우세한데, 그 이유는 항생제 투여 등과 같은 의료 행위 때문인 것으로 추정된다.²⁶

3) 이유기(離乳期, weaning period) 및 노년기

대체적으로 생후 6-7개월이 되면 젖만으로는 영양이 부족하여, 이것 이외의 음식을 찾게 된다. 고형 음식을 먹기 시작한 이후에는 장내미생물무리의 조성이 성인의 것과 유사하게 변화된다. 즉, 장내미생물무리의 다양성이 증가하고,^{22,27} 무산소균인 Firmicutes의 비율도 증가한다.²⁸ 모유 혹은 분유로 키운 아기들의 미생물무리 조성에는 다르지만, 나이가 들어 갈수록 점차적으로 동일한 조성을 보인다. 따라서 생후 약 18개월이면 차이를 관찰할 수 없고,²² 약 3살이 되면 성인의 미생물무리와 비슷한 조성을 나타낸다.²⁹ 즉, 성장함에 따라 생체 내의 microbiome 용량도 변화한다. 대표적인 예로 비타민 생합성과 관련한 유전자량의 증가를 들 수 있다.²⁹ 장관 내에서 초기에 정착하는 미생물무리 조성 과정에도 영향을 미친다.³⁰ 이런 이론들은 정상적인 장내미생물무리 조성의 변화가 습진(eczema)과 같은 아토피성 질환과 연관될 수 있을 가능성을 제시해 주기도 한다.^{31,32}

노년기가 되면 장내미생물무리의 다양성이 감소한다.³³ 즉, Bifidobacteriaceae의 수가 감소하고, Enterobacteriaceae는 증가한다.³⁴ 65세 이상의 노년기에는 청년기(28-46세)와 비교하여 Bacteroidetes가 더 풍부해지는 반면, Firmicutes는 줄어든다.³⁵ 그렇지만 식습관이나 물리적 활동, 또는 면역기능의 변화가 장내미생물무리의 조성변화와 관련되어 있다는 연구들이 있음에도 불구하고, 아직까지 장내미생물무리의 조성 변화와 건강상태와의 관련성은 확실하지 않다는 점을 지적하고자 한다.

3. 정상적인 장내미생물무리의 조성

장내미생물무리의 조성에 대한 연구결과의 대부분은 대변 샘플로부터 얻은 것이다. 따라서 이들 결과는 대장 말단부(distal colon) 내강에 존재하는 미생물무리를 반영한다고 할 수 있다. 연구방법으로는 대변 샘플로부터 증폭한 small subunit (16S) ribosomal RNA (rRNA)의 염기서열 분석법과 이를 보완하는 metagenomic sequencing을 들 수 있다.^{36,37} 이와 같은 연구방법을 이용해 얻은 연구결과를 종합하면, 건강한 사람의 대장 미생물무리 조성은 5개의 세균문(門, phylum 혹은 division; 예, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia)과 하나의 Archaea (Euryarchaeota)로 구성되어 있다.³⁸ 이 중에서 그람양성균인 Bacteroidetes와 그람양성균인 Firmicutes가 16S rRNA의 90%를 차지하고 있다.³⁹ Bacteroidetes문에 포함되는 속(屬, Genus)에는 *Bacteroides*, *Prevotella*, *Xylanibacter*가 있는데, 이들은 다양한 종류의 glycan 복합체를 분해할 수 있다.

Firmicutes문에 속하는 것으로 *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*와 butyrate 생성균(*Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*)이 있다. Actinobacteria문에는 *Collinsella*, *Bifidobacterium*이 있다. Proteobacteria문에 속하는 대표적인 균으로 장내세균과(*Enterobacteriaceae* family, 科)인 *Escherichia*와 황산염 환원세균(sulphate-reducing bacteria, SRB)인 *Desulfovibrio*가 있다. Verrucomicrobia문은 최근 발견되었는데, 점액을 분해(mucus degradation)할 수 있는 *Akkermansia*가 대표적이다. 또한 Euryarchaeota에는 장내에서 메탄생성에 관여하는 일반적인 *Methanobrevibacter*가 속한다.³⁸ 더 상세한 분류학상 단계로 들어가면 대변 샘플에서 배양되지 않는 것을 포함하여 수백 개 이상의 종(種, species)이 발견된다.⁴⁰

이와 같은 장내미생물무리의 조성은 식이와 환경의 차이 혹은 항생제 복용 등과 같은 외부 요인에 의해 영향을 받는다. 그리고 장내미생물무리의 조성은 특정 질병에 따라 바뀌기도 한다. 이렇게 '조성이 변경되었다'라는 것을 증명하려면, 과연 정상적인 장내미생물무리가 어떻게 구성되어 있는지를 정의 내려야 한다. 그러나 아직까지 정확한 정보를 얻고 있지는 못하다. 그렇지만 최근 몇 년 간의 연구들은 적어도 이 질문에 대한 단서를 제공해 주고 있으므로 이 정보들을 요약한다.

1) 장내미생물무리 중의 우세종(dominant bacterial species)

장내미생물무리 중에서의 우세종을 연구할 때, '계통분류형(phylogroup)'이라는 개념이 등장한다. 이것은 특정 유전자 지표와 유사성이 높은 DNA 염기서열을 지닌 균들을 계통유전학적(phylogenetic)으로 분류한 생물학적 형을 의미한다. 이 용어는 16S rRNA 염기서열 분석을 통해 미생물을 계통적으로 분류하는 과정에서 사용하기 시작했다. 그런데 계통분류형에는 배양 가능한 균뿐 아니라 배양되지 않지만 16S rRNA 염기서열만으로 분류되는 균도 있다는 점을 주목해야 한다.

몇몇 공통적인 종들은 대부분의 성인 대변 샘플에서 매우 높은 숫자(우세종)로 검출된다. 예를 들어, 17명의 건강한 사람을 대상으로 한 연구에 따르면 66개의 우세종이 존재하였다. 이 우세종들은 이전에 보고된 4개의 다른 연구에서도 공통적으로 발견되었다.⁴¹ 또한 6명의 비만 남성을 연구한 보고에서 total 16S rRNA sequence의 0.5% 이상을 나타내는 우세종 50개가 발견되었고, 이 중 62%는 배양할 수 있는 종이였다.⁴² 이 연구들을 요약하면, 상위 10개 종 중에서 *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Collinsella aerofaciens*와 *Ruminococcus bromii*는 균배양 결과와 일치하였다. 그런데 장내미생물무리의 우세종은 지역적인 차이(geographical variation)를 보여준다.^{29,43} 무엇보다 차상위 우세종(subdominant bacterial

species)들도 장내미생물무리 집단 내에 있어서 어떤 역할을 담당할 것이라는 점을 간과하지 말아야 한다. 계통학적 차이(phylogenetic variation)를 나타내는 균들의 상대수는 기능적으로 중복성을 지니고 있다. 그러나 처리하기 힘든 기질로부터 에너지를 획득할 수 있는 '핵심종(keystone species)' 또는 '병원균(pathogen)'과 같은 독특한 기능을 갖고 있는 균들은 그 차이가 크다고 할 수 있다. 또한 계통학적 차이를 나타내는 균들의 분포는 개인 간의 건강 상태 차이를 반영하기도 한다.

장내미생물무리가 다양성을 나타낸다는 의미는 배양되지 않는 균도 있다는 점을 나타낸다. 그리고 발표되는 균의 분포도는 배양 유무를 떠나 분자생물학적 기법(culture-independent molecular approach)을 이용하고 있다.⁴⁴ 대표적인 예로 high-throughput sequencing technology를 들 수 있다. 이 기법은 계통학적 군분류보다는 metagenomics를 통해 장내미생물무리의 유전자를 단시간 내에 분석한다. Metagenome이란 어떤 환경으로부터 추출한 total DNA를 말한다. 따라서 인체의 metagenome은 숙주(인체)와 미생물무리의 DNA가 모두 합쳐진 상태이다. 이와 같은 연구기법을 이용해 미생물 집단 내 있는 개개의 미생물 사이에는 유전적으로 많은 차이를 보이고 있음을 알 수 있었다.^{2,35,42} 또한 사람의 장내미생물무리를 소규모로 분류할 수 있는 수준, 즉 특정 'enterotype'으로 나눌 수 있을 가능성을 확인하였다.^{45,46} 그렇지만 사람 장내미생물무리라는 집단 내에서 개개 미생물 간의 차이가 어느 정도인지 아직까지 확실하지 않다. 참고로, 'enterotype'이라 함은 장내에 분포하는 미생물의 우세종에 따라 개인을 장내미생물무리에 따라 분류하는 방법이다. 예를 들어 성별, 국적, 체중, 나이 등과 무관하게 장내미생물무리 중 *Bacteriodes* spp.가 우세한 경우를 enterotype 1, *Prevotella* spp.가 우세한 경우를 enterotype 2, 그리고 *Ruminococcus* spp.가 우세한 경우를 enterotype 3라고 분류한 것이 대표적이다. 그러나 아직까지 이 개념에 대해서는 논란이 많다는 점을 지적하고자 한다.

2) 식이에 의한 장내미생물무리의 조성 변화

건강한 성인의 대변에서 관찰되는 미생물무리의 조성은 오랜 기간 변화하지 않고 안정된 상태를 유지한다. 그러나 음식물 구성요소 중 특정성분을 변화시키면 미생물무리의 조성에 영향을 미칠 가능성이 있다. 대표적인 예로 prebiotics를 들 수 있다.⁴⁷ Prebiotics란 소화되지 않는 음식물 구성요소로, 충분한 양을 섭취했을 때 건강에 유익한 방향으로 작용하는 균들의 성장과 활성을 선택적으로 자극하는 물질을 말한다.⁴⁷ 이것들 중 비소화성 탄수화물(non-digestible carbohydrate)에 속하는 inulin과 galacto-oligosaccharide은 소화효소에 의해 가수분해되지 않는다. 그 대신 특정 장내미생물에 의해서

분해되어 probiotics의 성장과 활성을 유도한다. 한편 probiotics란 살아있는 미생물로 적절한 양을 투여하면 건강에 유익한 방향으로 작용하는 균을 말한다. 대표적인 예로 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*에 속하는 균들을 들 수 있다.

그런데 비만 남성을 대상으로 비소화성 탄수화물의 유형과 구성을 달리하여 3주 동안의 식이요법을 시행한 연구에 따르면, 대변의 미생물무리 조성 변화는 식이 차이보다는 개인차에 따라 달라지는 경향을 보여주었다.⁴² 그렇지만 우세종의 상대적 숫자는 식이요법의 변경에 따라 유의한 차이를 나타내었는데, 특히 소장에서 소화되지 않는 전분(resistant starch)의 섭취에 따라 *Ruminococcus bromii*와 *Eubacterium rectale*가 현저하게 증가하였다. 이러한 변화는 식이요법 시행 수일 내에 관찰되었고, 식이요법을 다른 것으로 바꾸면 대변의 미생물무리 조성도 빠르게 변화되고 있었다. 조성의 변화를 받는 종들은 주로 전분을 이용하는 균들이었지만, 실험자 개인 모두에서 동일종들이 같은 방식으로 반응하는 것은 아니었다.⁴² Galacto-oligosaccharide 또는 inulin을 식이에 보충한 연구에서는 *Bifidobacterium* spp.가 상대적으로 증가하였지만, 몇몇 실험자에서는 이와 같은 현상이 관찰되지 않았다.^{48,49} 결론적으로 소화되지 않는 탄수화물의 섭취를 변화시키면 대변 미생물무리의 구성이 변화되는 것은 확실한 것 같다. 그렇지만 이런 반응들이 모두에게 적용되는 것은 아니고, 각 개인의 장내미생물무리가 초기에 어떻게 구성되어 있느냐에 따라 식이변화에 영향을 받을 것으로 보인다. 또한 영양학적으로 유연성이 뛰어난 특성을 보유한 우세종들은 식이 변화에 의해 영향을 받지 않을 가능성도 있다.⁵⁰

최근 96명의 성인을 대상으로 한 연구에서 2개의 enterotype이 장기적인 식습관과 연관성이 있음을 보여주고 있다.⁴⁶ 즉, 'Prevotella 형'(enterotype 2)은 섬유질 섭취와 관련이 있었고 'Bacteroides 형'(enterotype 1)은 고단백 섭취와 관련이 높았다. 이와 같은 결과는 이론에서 머물던 enterotype이라는 용어가 습관적인 식이섭취에 따라 여러 형으로 분류될 수 있다는 점을 시사해 주고 있다.

각기 다른 식습관을 가진 이탈리아와 아프리카 어린이 사이에 대변 미생물무리에 대한 연구도 있다.⁴³ 즉, 아프리카 어린이에서의 *Prevotella* spp. 비율(enterotype 2)은 이탈리아 어린이보다 높았던 반면, 이탈리아 어린이는 아프리카 어린이보다 *Bacteroides* spp.와 Firmicutes의 비율(enterotype 1)이 높았다. 식이습관을 연구한 결과, 섬유질의 섭취는 이탈리아 어린이보다 아프리카 어린이가 높았던 반면, 이탈리아 어린이는 아프리카 어린이보다 전분과 단백질의 섭취가 높게 관찰되었다. 이와 같은 결과들은 단기간의 식이 변화에 의해 장내미생물무리 조성이 변화할 수 있음과 동시에 장기간의 식습

관도 중요한 인자로 작용한다는 점을 제시해 주고 있다. 따라서 일시적 또는 장기간에 걸친 장내미생물무리 조성 변화도 식습관을 바꾸면 원래 상태로 되돌아 갈 수 있을 것으로 보인다.

4. 장내 미생물대사(enteric microbial metabolism)

장내미생물의 대사 활동은 숙주 혹은 미생물 자신에게 이익이 될 수도 있고, 해가 될 수도 있다. 즉, 무산소세균무리들의 대사는 서로 다른 생물체들과의 상호작용과 동시에 서로에게 영양을 공급하는 다양한 현상이라고 할 수 있다.¹⁰ 그렇지만 어떤 미생물이 어떤 특정한 대사물을 생성할 것인지에 대해서는 아직까지 알려진 것이 거의 없다. 또한 미생물무리 중의 특정 구성원에 의해 생성되는 대사산물에 덧붙여 장내미생물무리에 속하지 않는 세균에 의해 소모되거나 변환되는 대사산물도 있기 때문에 장내 미생물대사는 대단히 복잡한 과정이라고 할 수 있다. 그렇지만 미생물무리의 조성이 어떻게 되어 있느냐에 따라 장내 미생물대사를 결정하지만, 무엇보다 미생물무리가 이용할 수 있는 기질(substrate)이 중요하다. 그 이유는 특정 기질로부터 생성되는 대사생성물이 장내 미생물대사를 반영하기 때문이다.⁵¹

1) 장내미생물무리에 의한 비소화성 다당체(non-digestible polysaccharide)의 분해

섭취한 음식이 대장에 도달했을 때 비소화성 잔여물들, 특히 식물세포벽(plant cell wall)과 소화가 어려운 전분(저항성 전분[녹말], resistant starch)은 비수용성 입자의 형태를 갖는다.⁵² 장내미생물무리 중 특정 세균들이 이런 구조들을 형성하는 데 관여한다.⁵³ 예를 들어, Firmicutes에 속하는 균종인 *R. bromii*가 대장에 있는 저항성 전분의 분해자로 작용한다고 알려져 있다. 따라서 *R. bromii*에 의해 분해되어 생성되는 대사물질(기질)은 결국 전분-분해 세균(amyolytic bacteria)이 이용할 수 있는 기질이 된다.⁵⁴ 건강성인의 대변분석 결과에 따르면 Ruminococcaceae 혐기서열은 장내용물 중 액체 부분(liquid fraction)보다 입자 부분(particulate fraction)과 관련성이 높았고, *Bacteroides* spp. 혐기서열은 대부분 액체 부분과 관련되어 있었다.⁵⁵ 이와 같은 결과는 특정 미생물이 장내의 비수용성 소화물을 선호하는 경향이 있으며, 그 기질에 대한 분해자로 작용할 것이라는 점을 제시해 준다. 그리고 대장의 *Bacteroides* spp.는 다양한 종류의 glycoside hydrolase 유전자를 보유하고 있지만,⁵⁶ 비수용성보다는 수용성 탄수화물을 이용할 수 있도록 진화한 것으로 추정된다.⁵⁷ 다양한 장내미생물무리에 의한 탄수화물 분해에 대한 연구는 이제 시작에 불과하다. 따라서 연구가 진행됨에 따라 유익한 정보들이 제공될 것으로 전망된다.

2) 장내미생물무리에 의한 숙주-유래 기질(host-derived substrate)의 분해

Mucin (점액소)은 장상피세포를 보호하는 방어막 역할을 한다. 동시에 mucin은 장내미생물무리의 성장을 위한 기질이기도 하다.⁵⁸ 즉, 건강한 대장의 미생물무리의 중요한 구성원인 *Akkermansia muciniphila*는 mucin을 분해하여 영양분을 얻는다. 그리고 마우스 모델에서 *A. muciniphila*는 염증반응을 조절하는 것으로 보고되고 있다는 점에서,^{58,59} 사람숙주에서 유래되는 기질인 mucin은 장점막 보호 역할 뿐만 아니라 건강한 장내 미생물의 조성에도 일정한 역할을 하는 것으로 추정된다. 또한 *Bacteroides* spp.를 비롯한 균들은 숙주로부터 유래하는 다양한 glycan을 이용할 수 있는 능력을 갖고 있다.^{56,60}

3) 장내미생물무리에 의한 단쇄지방산 대사(short-chain fatty acid metabolism)

탄수화물은 사람과 세균세포의 중요한 에너지원이다. 그런데 사람 효소들은 탄수화물 복합체(complex carbohydrate)와 식물성 다당류를 분해하지 못한다. 이와 같이 정상적으로는 소화되지 않는 탄수화물(비소화성 탄수화물, non-digestible carbohydrate; 예를 들어 dietary fiber, cellulose, xylan, resistant starch, inulin)은 대장의 미생물무리에 의해 분해된다(Fig. 1). 즉, 대장의 무산소 환경에서 비소화성 탄수화물은 주로 SCFA (예, acetate, propionate, butyrate)와 gas (예, 수소, 이산화탄소, 메탄, 황화수소[hydrogen sulphide])로 발효된다. 즉, 식이섬유(dietary fiber)와 같은 비소화성 탄수화물은 장내미생물무리에 의해 oligosaccharide와 monosaccharide로 분해되고 최종적으로 이어서 SCFA로 발효된다.³⁸ 참고로, 대장의 SCFA 농도는 약 50-100 mM이다.

생성된 SCFA는 대장조직으로 흡수되어 다양한 목적으로 이용한다. 예를 들어, 대장에서 중요한 음이온(anion)으로 작용할 뿐만 아니라 숙주의 에너지원으로서 butyrate는 장상피세포가 주로 이용하고, acetate 등은 전신적으로 사용된다. 즉, acetate와 propionate는 간과 말초기관으로 이동하여 포도당신합성(gluconeogenesis)과 지방합성(lipogenesis)을 위한 기질이 된다(Fig. 1). 따라서 SCFA 흡수 과정은 음식물이 부족할 때 생명을 유지하기 위한 진화의 결과일 수도 있다.

SCFA는 다양한 면역조절 효과를 나타낸다. 예를 들어, SCFA는 histone deacetylase를 억제하여 장조직의 유전자 발현을 조절한다. 한편 SCFA는 장수용체(gut receptor)인 free fatty acid receptor 2 (FFAR2, 이전의 G-protein-coupled receptor [GPR] 43)와 free fatty acid receptor 3 (FFAR3, 이전의 GPR41)와 같은 G-protein-coupled receptor의 신호 전달과정에 관여하기도 한다.⁶¹ 이 수용체들은 peptide YY와 glucagon-like peptide 1과 같은 식욕감퇴 호르몬(anorectic

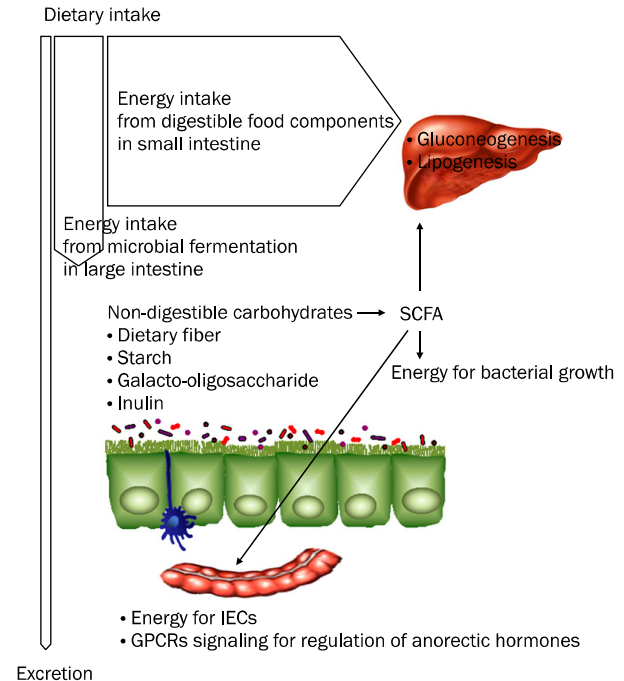


Fig. 1. Energy intake and fermentation of non-digestible carbohydrates by intestinal microbiota in large intestine. Each gram of glucose that is directly absorbed from the small intestine contributes approximately 3.9 kcal to energy intake. Non-digestible carbohydrates that are resistant to digestion in the small intestine contribute energy indirectly as a result of microbial fermentation in the colon to produce short-chain fatty acids (SCFA) and gases. This contribution to the body's energy intake is approximately 1.5 kcal/g glucose because of the lower energy content of SCFA and their incomplete absorption from the colon. Fermentability depends primarily on the structure of the substrate. However, it may be influenced by methods of food preparation and storage, by host physiology, by gut transit, and potentially by the density and species composition of the intestinal microbiota. Fermentation of non-digestible carbohydrates by anaerobic bacteria in the large intestine enables the recovery of only a fraction of the initial energy content for microbial growth. SCFA such as butyrate, acetate, and propionate are absorbed in the colon and butyrate provides energy for intestinal epithelial cells (IECs). Acetate and propionate reach the liver and peripheral organs where they are substrates for gluconeogenesis and lipogenesis.

hormone)을 조절한다(Fig. 1). 따라서 장내미생물무리에 의한 SCFA 생성과 음식섭취 사이는 상호관련성이 있음을 시사해 준다.⁶¹ 이외에도 SCFA에 의한 효과들로는 항암효과(특히 butyrate)와 항염증 기능,^{62,63} 장운동 변화,^{64,65} 에너지 소비의 변화⁶⁶ 등이 보고되고 있다. 앞서 언급한 연구들을 토대로 유추해 보면, 장내미생물무리에 의한 SCFA의 생성속도가 변화하면 생리학적 결과도 달라질 것으로 추정된다. 그 결과 비만 등과 같은 특정 질환이 발현될 가능성이 높다고 할 수 있다.

분자세균학이 발달함에 따라 무산소 대사에 중심적 역할을 하는 우세종이 점차 알려지고 있다. 예를 들어, butyrate를

생성할 수 있는 Firmicutes인 *F. prausnitzii*와 *E. rectale*는 건강한 장내미생물무리에서 가장 많은 숫자로 나타난다.^{42,67} 이와 같은 Firmicutes 2종은 모두 butyrate 합성과정에서 butyryl CoA : acetate CoA transferase에 의존하는 경로를 통한다.⁶⁸ 그러나 이 균들은 서로 다른 생태학적 환경(ecological niche, 생태계)을 갖는다. 즉, *E. rectale*과 *Roseburia* spp.는 전분과 같은 식이성 polysaccharide를 이용하는 세균으로 편모(flagella)를 갖고 있다.⁶⁹⁻⁷¹ 이와는 다르게 *F. prausnitzii*는 편모가 없는 세균이며, 식이성 polysaccharide를 이용하지 못한다.⁷² 이와 같이 균에 따라 생태계가 다른 이유는 장내환경이 변화하더라도 butyrate 생성이라는 중요한 대사 과정이 일정하게 유지할 수 있도록 진화된 결과라고 추정된다.⁶⁰

SCFA의 조성은 음식 등과 같은 여러 요인에 의해 변화한다. 예를 들어, 전체 탄수화물 함유량이 낮은 체중감량 식사요법(weight-loss diet)을 받은 사람의 대변 SCFA를 검사한 결과 butyrate 비율이 감소하였다.^{73,74} 또한 이와 같은 식사요법은 butyrate를 생성할 수 있는 *Roseburia* spp.와 *E. rectale* 세균군을 감소시켰다.^{74,75} 이와는 대조적으로 *F. prausnitzii*는 저탄수화물 식사요법(low-carbohydrate diet)을 적용하였을 때 대변 미생물무리에서 거의 변화가 없었다.^{42,73} 한편 장 유속이 빠른 환경에서는 전체 SCFA 농도 증가와 함께 대변 butyrate 농도도 증가하였다.^{64,76,77} 그리고 해부학적 부위에 따른 pH 영향도 SCFA 조성변화에 관여할 것으로 보인다.

장내 미생물 대사에 있어서 lactate, succinate, formate와 같은 산들은 중간체(intermediate)로 작용한다. 건강한 대장에 많이 존재하는 Firmicutes인 *Eubacterium hallii*와 *Anaerostipes* spp.는 lactate와 acetate를 butyrate로 전환시키는 능력을 갖고 있다.⁷⁸ 실험실 연구에서 대변 혼합물(fecal slurry)에서의 *E. hallii*의 숫자는 lactate가 존재할 때 증가하였다.⁷⁹ 그리고 SCFA 생성을 관찰하기 위해 장내미생물무리에 동위원소 ¹³C가 표지된 lactate를 혼합시키면 ¹³C lactate가 butyrate로 분해되는 것이 관찰된다.⁸⁰⁻⁸² 또한 ¹³C 동위원소가 propionate에서도 관찰되는데, 그 이유는 Veillonellaceae에 의해 lactate가 propionate로 전환되기 때문으로 추정된다. 또한 광범위하게 생성된 lactate의 pKa (산 해리 상수)가 낮다는 점을 고려해 볼 때, lactate를 이용할 수 있는 세균(lactate-utilizing bacteria)은 장내미생물무리의 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 할 것으로 보인다.

장내미생물무리의 심한 불균형(dysbiosis, 조성 변화)을 보이는 염증성장질환(inflammatory bowel disease, IBD)에서는 lactate의 축적이 관찰되는데,⁸³ 이것은 pH가 산성으로 바뀐 환경에서 lactate를 이용할 수 있는 세균의 성장이 감소되었기 때문일 것으로 추정된다.⁸⁰ 한편 대변 SCFA에 고농도로

존재하는 acetate는 butyrate를 생성할 수 있는 세균(butyrate-producing bacteria)이 이용하는 중간체이다.⁶⁸

음식물로부터 분해된 아미노산과 숙주로부터 유래된 단백질의 발효는 다양하고 광범위한 산물을 만들어낸다.⁸⁴ 예를 들어 대변의 가지사슬 지방산(branched-chain fatty acid)은 가지사슬 아미노산(branched-chain amino acid) 발효의 지표이며, 이들의 대변 내 농도는 고단백 식사일수록 증가한다.⁷⁵ 단백질의 발효로부터의 생성물에는 잠재적 독성 또는 발암성을 갖는 것들이 있는데, 대표적인 예로 N-nitroso 화합물과 amine, cresol 등을 들 수 있다.¹³

4) 장내미생물무리에 의한 수소 생성 및 처리

수소는 장내의 무산소 생태계를 유지하는 데 중요한 인자로 작용한다. 수소를 제거하면 대장에서 생성되는 가스 화합물의 규모가 감소한다. 그 대신 다른 발효 생성물로 변환되어, 결국 수소를 생성하는 발효세균(hydrogen-producing fermentative bacteria)의 대사에도 영향을 미친다.⁸⁵ 수소 생성을 선호하는 세균(hydrogenotrophic bacteria, hydrogenotroph)이 우세종이냐 아니냐에 따라 건강에 미치는 영향이 크다고 할 수 있다. 즉, 인체에서 생성되는 황화수소는 궤양 치유를 촉진하고 항염증반응 등과 같이 긍정적인 효과를 나타낸다.⁸⁶ 그러나 SRB로부터 만들어지는 황화수소는 독성물질로 간주되고 있다.⁸⁷ 예를 들어 SRB는 IBD의 원인이거나 이 질환의 지속과 밀접한 관련이 있다는 보고들이 많다.⁸⁸ SRB는 lactate를 이용하여 황화수소와 acetate를 생성할 수 있다.⁸⁹

음식물의 장 통과시간(transit time)이 길어지면 장내미생물무리에 의한 메탄 생성이 증가한다.⁷⁶ 메탄 생성 Archaea (methanogenic Archaea)는 수소를 이용할 수 있는 세균 중 약 50%를 차지하는 균이다. 이 methanogenic Archaea는 수소와 이산화탄소, 또는 포름산염(formate)를 이용하여 메탄을 만들어 낸다. 이 때 음식물의 장 통과시간이 길어지면 메탄 생성이 활발히 증가한다.⁹⁰ 한편 초산 생성균(acetogenic bacteria, acetogen)은 수소, 이산화탄소, 포름산염 혹은 탄수화물로부터 acetate를 생성할 수 있다.⁹¹ 25명의 건강인을 대상으로 대장과 직장의 좌우측 생검 샘플을 조사한 연구에 따르면, 3개의 해부학적 부위 모두에서 methanogenic Archaea와 함께 수소를 이용할 수 있는 세균들이 분포하는 것을 발견하였다. 그리고 SRB는 우측 대장과 직장에서 초산 생성균보다 많이 존재하며, 초산 생성균은 좌측 대장과 직장에서 주로 많이 분포하고 있었다.⁹²

5) 장내미생물무리에 의한 식물 함유 화합물질(phytochemical)과 xenobiotic 대사

장내미생물무리는 식물에 함유된 방향성 화합물(aromatic compound)과 식물 세포벽 분해에도 관여한다.⁹³ 예를 들어, 곡물로 이루어진 음식인 cereal bran의 중요 구성원인 ferul-

ic acid는 대변 샘플에서 4-OH phenylpropionic acid로 바뀐 상태로 검출된다.⁷⁵ 또한 의약, 농약, 환경화학물질 등 인공적으로 합성된 유기화학물질인 xenobiotics의 대사에도 관여한다. 오늘날 많은 식물성 화합물과 약물들이 xenobiotics로 사용되고 있다. 그리고 이들 xenobiotics는 간에서 glucuronide와 결합(glucuronide conjugate)한 후, 장관 내로 분비된다. 이 glucuronide는 장내미생물무리가 보유하고 있는 효소 β -glucuronidase에 의해 가수분해되어, 결과적으로 원래의 활성 화합물이 분리된다. 사람 대장에서 발견되는 세균성 *gus* (β -glucuronidase) 유전자 복제본의 대부분은 소수의 세균종에서 유래한 것이다.⁹⁴ 즉, 장내미생물무리라는 집단 내에서 이들 세균종의 변화가 일어날 경우, 결과적으로 장내 *gus* 유전자 활성과 glucuronide conjugate의 절단을 변화시킬 것으로 예상된다. 최근 사람의 장내미생물무리 중 일부의 균에서 β -glucuronidase 활성에 관여하는 다른 유전자가 발견되어서 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁹⁵ 참고로 장내미생물무리의 활성에 의해 형성된 다양한 대사물질들은 혈액에서도 검출되며, 많은 수의 대사물질들은 건강상태 또는 질병에 대한 생물지표(biomarker)로서의 잠재적인 가능성을 갖고 있다.⁹⁶ 따라서 향후 이들 생물지표는 진단에 이용될 가능성이 높다.

5. 장내미생물무리에 의한 에너지 수확과 비만

음식물 구성요소 중 소장에서 소화되지 않은 탄수화물(비소화성 탄수화물)로부터 장내 미생물무리에 의해 만들어진 SCFA는 인체에 흡수되어 숙주에게 에너지를 제공한다. 따라서 장내미생물무리는 음식으로부터의 '에너지 수확(energy harvest)'에 기여한다고 할 수 있다.^{97,98} 장내미생물무리에 의한 에너지 수확을 결정하는 인자들이 있다. 예를 들어 음식에 포함된 비소화성 탄수화물의 양, SCFA의 흡수에 영향을 미치는 장내 음식물 통과시간, 소화 정도, 식이성 탄수화물의 발효 등을 들 수 있다.^{39,99} 또한 장내미생물무리의 종 구성도 에너지 공급에 영향을 미칠 수 있다. 이들은 비만과 직접적으로 연관될 가능성이 높다.

1) 식이섬유(dietary fiber), 비소화성 전분이 에너지 수확에 미치는 영향

소장에서 직접 흡수되는 포도당은 약 3.9 kcal/g glucose의 에너지 획득에 기여한다. 그런데 소장에서 소화되지 않는 식이섬유와 전분(녹말, resistant starch)은 대장에서 장내미생물무리에 의한 발효를 통해 SCFA 등으로 변환되어 간접적으로 에너지 획득에 기여한다(Fig. 1). 이러한 형태의 에너지 수확은 대략 1.5 kcal/g glucose로 상당히 낮는데, 그 이유는 SCFA가 갖고 있는 에너지 함량이 낮고 대장에서 불완전하게 흡수되기 때문이다.¹⁰⁰ 그리고 사람이 취득하는 에너지의 약

10%가 장내미생물무리에 의한 발효로 얻어진다고 추정되고 있다.³⁹ 따라서 소장에서 100% 소화가 되는 음식물 대신 소화가 되지 않고 장내미생물무리의 발효를 통해 에너지가 수확되는 물질로 바꿀 경우 총 에너지 섭취량을 감소시킬 수 있을 것이다. 따라서 장내미생물무리에 의한 에너지 수확이 커질 경우 비만이라는 결과로 이어질 가능성이 높다.

음식물 중 비소화성 탄수화물(예, 식이섬유와 비소화성 전분)로부터 얻는 에너지는 섭취한 양과 대장을 통과하는 동안의 발효 정도에 따라 다를 것이다. 이 중 미생물이 발효를 얼마나 잘 할 수 있는가(발효능, fermentability)는 일차적으로 그 기질의 구조에 달려있다. 그리고 음식물 조리법, 숙주의 장내 환경, 음식물 체류시간, 장내미생물무리의 구성과 밀도도 중요한 인자로 작용한다.³⁹

2) 장내미생물무리의 종 구성과 에너지 수확

장내미생물무리라는 관점에서 한 개인의 에너지 수확 정도는 소화하기 어려운 기질(recalcitrant substrate)의 분해에 관여하는 핵심종, 그리고 SCFA 혹은 가스생성물 형성과 관련된 세균종 비율이 좌우한다.⁵⁴ 따라서 이들 핵심종의 변이 또는 세균종 그룹 간의 비율 변화는 에너지 수확에 영향을 미쳐 비만 상태를 결정할 수 있다. 그런데 비소화성 탄수화물에 의한 몰 당 칼로리 수치(calorific value per mole)는 소화성 탄수화물에 비해 낮고, SCFA 흡수와 발효 정도에 비례한다.¹⁰¹ 이와 같은 결과는 소화성 탄수화물을 비소화성 탄수화물로 교체할 경우, 동일한 음식량을 섭취하더라도 숙주에게 전체적인 칼로리 전달을 낮출 것이라는 점을 제시해 준다.

이런 점에 주목하여 장내미생물무리에 의한 에너지 수확과 비만 사이의 관계를 규명하기 위한 연구가 많이 있다. 예를 들어, 비만인 사람들의 장내미생물무리 조성이 세균의 문(phylum) 단계에서 정상인 사람들과 차이를 나타낸다는 결과가 있다. 그렇지만 현 시점에서 장내미생물무리와 비만 사이의 관계는 확실치 않은 것이 사실이다. 즉, 비만인 사람을 대상으로 한 연구 또는 비만모델 마우스 실험에서 Bacteroidetes : Firmicutes 비율이 낮다는 결과를 보고한 연구들이 있지만,^{98,102} 또 다른 사람 연구에서는 이와 반대되거나¹⁰³ 차이가 없다는 결과¹⁰⁴를 보고하고 있다. 따라서 비만을 나타내는 개개인에서 세균종 수준에서의 미세한 변화는 관찰되고 있지만, 이러한 변화가 식이 습관의 차이 또는 숙주의 생리가 변화되어 나타난 결과일 수도 있다는 점을 지적하고자 한다.⁷⁴

그럼에도 불구하고 동물 연구에서 장내미생물무리 조성과 비만 사이에 흥미롭지만 매우 복잡한 연결고리가 관찰된다는 보고들도 있다.⁸⁶ 즉, 무균 마우스(germ-free mice)와 통상적인 장내세균이 존재하는 마우스(conventional mice)에게 고지방 식사를 먹였을 때, 균이 전혀 존재하지 않는 마우스에 비해 일반 마우스에서 비만증(adiposity)과 몸무게가 현저히

증가한다는 결과는 주목할 만하다.¹⁰⁶ 또한 동물 실험을 통해 고지방 식사가 장내미생물무리의 구성에 영향을 줄 수 있음을 보여주는 연구들도 있다.^{106,107} 그리고 비만모델 쥐로부터 얻은 장내미생물무리를 무균 쥐로 옮기면 장내미생물무리의 구성이 변화하고, 이와 더불어 비만 상태와 에너지 획득이 함께 변한다는 연구들도 있다.^{98,108,109} 그렇지만 이와는 반대로 장내세균에 의한 에너지 수확보다는 식이가 어떻게 구성되었는가에 따라 비만상태를 결정할 것이라는 결과도 있음을 밝히고자 한다.¹¹⁰

한편, 고지방 음식섭취는 세균의 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)가 혈액으로 이동하는 현상을 증가시킨다. LPS는 친염증성 물질로 소장 분포하는 5개의 문 중 그람 음성균 *Proteobacteria*로부터 기원되는 것으로 보인다. 그리고 혈액 내에서의 LPS 증가는 고지방 식이에 의해 유발되는 인슐린 저항성의 발현과 관련이 있을 것으로 추정되기도 한다.¹¹¹

3) 음식물의 장 통과시간(transit time)과 장내 환경이 미생물무리의 발효에 미치는 영향

지원자를 대상으로 한 연구에서 음식물의 장 통과시간이 빨라지면 대변 배출, 대변 내 세균총량(fecal bacterial biomass)과 SCFA양이 증가한다.³⁹ 장 통과시간을 조절하는 약제, 예를 들어 통과시간을 촉진시키는 약물(예, 팽창성 설사제인 senna) 혹은 감소시키는 약물(예, codeine, loperamide)들은 장내에 존재하는 비소화성 탄수화물의 양을 변화시킨다.^{76,112} 즉, senna를 복용시킨 지원자에서 cellulose의 배출이 증가된다.¹¹² 이런 점에서 음식물의 장 통과시간은 총 에너지 획득이라는 관점에서 중요하다. 즉, 통과시간이 빨라지면 상부위장관에서의 소화와 흡수가 감소되고, 그 결과 소화되지 않은 음식물 성분들이 대장에 빨리 도달하게 된다. 따라서 장내미생물무리가 이용할 수 있는 기질이 증가하면 미생물총량(microbial biomass)이 함께 늘어난다. 증가한 미생물 집단은 식이섬유와 비소화성 전분의 발효와 분해를 촉진시킨다. 그렇지만 장 체류시간(residence time)이 줄어들기 때문에 전체적으로 발효되는 양과 흡수되는 양이 작을 수밖에 없다.¹¹² 그리고 빠른 장 통과시간이 대변 내 SCFA 농도를 증가시키는 이유는 장내미생물무리의 총량이 늘어나면 SCFA의 생성이 증가하지만, 장 체류시간이 줄어들기 때문에 만들어진 SCFA가 제대로 흡수되지 못하고 배출되기 때문이다.¹¹³

한편, SCFA의 농도 증가는 장내 산성도를 낮춘다.⁶² 산성도가 낮아지면 장내미생물무리의 구성이 변화할 가능성이 있다. 이런 조건에서는 산성도에 민감한 *Bacteroidetes*보다 *butyrate*를 만들어 낼 수 있는 *Firmicutes*에 호의적인 장내 환경이 된다.⁷⁸ 따라서 SCFA의 성분인 *butyrate*의 비율 증가가 장내 산성도를 결정하는 요인이 될 수 있다.⁶⁴

여러 연구결과를 종합해 보면, 음식물 조성(특히 식이섬유 함량)은 장 통과시간에 영향을 준다. 또한 장 통과시간은 미생물무리에 의해 생성되는 대사물질(methane 및 SCFA)에 의해 영향을 받는다. 이 대사물질이 소화능력과 발효능력에 영향을 미친다는 점에서 장 통과시간은 식이로부터의 에너지 획득의 중요한 인자라고 볼 수 있다. 동시에 장내미생물무리의 구성과 세균수도 함께 변화된다는 점에서 장 통과시간과 장내미생물무리의 구성, 에너지 획득은 함께 연결되어 작동되는 장내 시스템일 것 같다. 결론적으로 빠른 장 통과시간(감소된 장 체류시간)은 비소화성 탄수화물의 발효와 흡수를 감소시킬 것이고, 그 결과 장내미생물무리에 의한 에너지 수확을 낮추어 비만상태를 호전시킬 수 있을 것이다.

6. 장내미생물무리에 의한 투과성 조절 및 염증유발

장내미생물무리는 염증을 유발할 수 있는 분자들을 보유하고 있다. 예를 들어 LPS와 펩티도글리칸(peptidoglycan)은 대표적인 염증유발 물질이다. 무균 마우스에 *E. coli*를 정착시키면 지방조직에 대식세포가 침윤되고 활성화되어 친염증성 cytokine (proinflammatory cytokine)의 발현이 증가한다.¹¹⁴ 한편 2형 당뇨병 환자의 혈액에는 LPS 농도가 증가되어 있다.¹¹⁵ 그리고 마우스에게 LPS를 투여하면 지방조직의 염증이 증가하고 인슐린 감수성이 감소한다.¹¹¹ 이와 같은 결과는 장내미생물무리들이 지방조직의 염증을 변화시킴으로써 숙주의 대사과정에 영향을 미칠 가능성을 제시해 준다.

최근 혈액의 LPS 농도는 지방섭취와 관련이 있다는 보고들이 발표되고 있다.^{111,116,117} 즉, 음식물의 지방에 암죽미립(chylomicron) 형태로 LPS가 섭취될 수 있고,¹¹⁸ 혹은 비만인 마우스의 대장 투과성이 증가하는 것으로 미루어 LPS가 장상피세포층을 투과해 혈액순환계로 도달했을 가능성이 있다.¹¹¹ 예를 들어 지방산 합성효소(fatty acid synthase)는 *Fas*라는 유전자에 coding되어 있는데, 이 유전자를 제거한 마우스의 장상피세포에서는 새로운 지방합성(*de novo* lipogenesis)가 일어난다. 이를 위해서는 정상적인 기능을 갖는 방어벽(barrier)이 필요하다.¹¹⁹ 즉, *Fas* 유전자가 소실된 장상피세포(*Fas*-deficient epithelium)는 투과성(permeability)이 증가하고, 결과적으로 장조직 내의 친염증성 cytokine과 혈중 LPS 농도가 증가하였다. 그리고 이런 결과들은 항생제를 투여할 경우 완화되었다. 이와 같은 관찰들은 장내미생물무리, 변화된 장투과성, 숙주대사 과정 사이에 상호작용이 존재함을 시사해 준다고 할 수 있다.

장내미생물무리가 염증을 유발하기 위해서 LPS는 toll-like receptor 4 (TLR4), 펩티도글리칸은 nucleotide-binding oligomerization domain receptor와 결합하여 염증과 관련된 신호전달을 활성화시킨다.^{120,121} 고지방식사를 16주 동안 먹

인 정상마우스에서 비만과 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 포도당 못견딤증(glucose intolerance)과 인슐린 저항성(insulin resistance)이 관찰된다. 그렇지만 조혈세포(hematopoietic cell)에 TLR4 유전자를 제거한 마우스에 고지방식사를 먹일 경우에는 비만은 관찰되지만, 고인슐린혈증은 나타나지 않았고 지방조직 염증도 개선되었다. 이와 같은 결과는 조혈세포의 TLR4 신호전달이 비만 마우스에서 인슐린 저항성 발현에 중요하다는 점을 제시해 준다.¹²² 한편 TLR4 유전자가 제거된 마우스는 장내미생물무리의 조성이 변화되어 있고, 비만, 인슐린 저항성 등과 같은 대사증후군 현상이 관찰된다. 그리고 이런 현상들은 부분적으로 섭취한 음식과 관련되어 있었다.¹⁰⁹

장내미생물무리가 갖고 있는 LPS와 펩티도글리칸을 ‘미생물-연관 분자패턴(microbe-associated molecular pattern, MAMP)’이라고 한다. MAMP는 사람 체내에 존재하는 면역세포의 nucleotide-binding domain and leucine-rich-repeat-containing protein (NLRP)에 의해 인식된다. 그런데 NLRP는 inflammasome complex의 구성분자이기도 하다.¹²³ 비만 마우스의 지방조직에서는 NLRP3 발현이 증가되어 있고, NLRP3 유전자를 제거하면 인슐린 신호전달이 증가한다.¹²⁴ 따라서 장내미생물무리에 의해 NLRP3 발현이 조절된다면, 비만 등과 같은 대사성질환과의 연관성에 대한 실마리를 풀 가능성이 있다.

Inflammasome complex를 구성하는 NLRP3, NLRP6와 apoptosis-associated speck-like protein containing ‘a caspase recruitment domain (CARD)’ (ASC)는 장내미생물생태계를 조절하는 중요한 인자이다. 예를 들어, NLRP6 유전자를 결핍시키면 장내미생물 생태계가 변화하는데, 이것은 결국 장염으로 이어진다.¹²⁵ 또한 inflammasome complex에 NLRP3 혹은 NLRP6가 포함되지 않도록 하면 장내미생물무리와 숙주 사이의 상호작용을 어긋나게 되어 결국 대사증후군(예, non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]와 non-alcoholic steatohepatitis [NASH])이 발현된다.¹²⁶ 장내미생물무리의 조성이 변화하면 TLR4 ligand (예, LPS)와 TLR9 ligand (예, 세균의 DNA)의 흡수가 증가되어, 문정맥(portal vein)을 통해 간으로 전달된다. 따라서 간에서 TLR 신호전달을 차단하면 비만, NAFLD, NASH와 같은 대사증후군의 발현을 억제할 수 있었다.¹²⁶ 이와 같은 관찰들은 식사와 숙주, 그리고 장내미생물무리의 상호작용이 장 투과성을 조절하고, 이것이 어긋났을 때 염증유발물질의 투과가 증가되어 염증신호 전달이 일어나, 결국 질환으로 이어질 수 있음을 시사해 준다.

7. 장질환과 장내미생물무리의 조성 변화

특정 병원균은 장내미생물무리의 조성 변화(dysbiosis)를 만들어 자신의 성장에 적합하도록 숙주반응과 장내 환경을 변화시킨다.¹²⁷ 또한 설사 후 또는 항생제 투여 이후에는 장내미생물무리의 조성이 정상으로 회복된다.¹²⁸ 그렇지만 아직까지 어떻게 이런 회복현상이 나타나는지 알려진 바가 없다. 보고된 결과를 토대로 장질환과 관련된 장내미생물무리의 조성에 대해 간단히 기술한다.

1) 염증성장질환과 장내미생물무리의 조성 변화

IBD 환자를 대상으로 한 연구에 따르면, 환자들의 장내미생물무리 조성이 건강한 일반인과는 다른 결과를 보고하고 있다.^{129,130} 특히 *F. prausnitzii*와 같은 Firmicutes가 크론 환자의 회장(ileum)에서 감소되어 있다.¹³¹ 또한 *F. prausnitzii* 군수가 낮은 환자들의 경우에는 군수가 높은 환자들보다 외과적 절제술 이후 재발 가능성이 더 높게 나타났다.¹³² *F. prausnitzii*는 항염증 물질을 생성하는 균이라는 점에서, 위의 연구 결과는 장내미생물무리의 조성변화가 IBD와 연관됨을 제시해 준다고 할 수 있다. 그런데 IBD 환자들 중에는, 대단히 작은 수의 *F. prausnitzii*를 가지고 있음에도 불구하고 그 질환으로부터 회복되는 경우가 있다.¹³³ 따라서 *F. prausnitzii* 군수 변화가 단순히 장내 환경의 지표로 나타나는 것인지, 아니면 장내 환경을 능동적으로 변화시키는 주체로 작용하는 것인지 추가적 연구가 필요하다.

Proteobacteria문에 속하는 adherent-invasive *E. coli*, *Campylobacter concisus*와 enterohepatic *Helicobacter* spp.는 IBD의 발병기전과 밀접하게 관련되어 있다는 보고도 있다.¹³⁴ 즉, 부착(adherence)과 침습(invasion)이라는 특성을 갖는 Proteobacteria는 숙주방어기전을 이용하여 점막을 침범증상으로 변화시키고, 장내미생물무리의 조성변화(dysbiosis)를 야기시켜 IBD를 초래할 것으로 추정된다.

2) 과민성 장증후군과 장내미생물무리의 조성 변화

과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)에 대한 연구를 살펴보면, 장내미생물무리의 불균형이 특정 세균종에서 발견되기도 한다.^{135,136} 그러나 아직까지 병인론이라는 관점에서 그 중요성은 확실하지 않다. 이에 대한 내용은 대한소화기학회지 2013년 8월호를 참고하기 바란다.¹³⁷

3) 대장암과 관련된 장내미생물무리의 조성

장내미생물무리는 butyrate의 생성과 식이성 페놀수지(dietary phenolics)의 변환(transformation)을 통해 대장암(colorectal cancer) 예방에 기여한다.¹³ 그러나 장내 미생물에 의해 암 유발물질도 생성될 수 있다. 따라서 친발암성(procarcinogenic)과 항발암성(anticarcinogenic) 사이의 균형은 음식과 xenobiotics 섭취에 따라 달라질 것으로 보고 있다.¹³⁸

또한 암환자 그룹과 건강한 대조군 그룹 사이의 장내미생물무리의 조성 변화도 관찰된다. 즉, 차세대 염기서열 분석법을 이용한 연구에서 대장암 환자에서 butyrate 생성세균이 감소되어 있음을 보고하였다.¹³⁹ 이와 같은 연구는 대장암 치료에 획기적으로 기여할 것으로 전망된다. 그럼에도 불구하고 아직까지 butyrate 생성세균에 의한 대장암 발생은 확실하게 증명되지 않고 있다는 점을 강조하고자 한다.

결 론

오늘날 장내미생물무리는 숙주의 대사과정에 영향을 미치는 중요한 환경적 요인으로 인정되고 있다. 즉, 장내미생물에 의한 대사과정과 이로 인해 발생하는 물질들은 비만 등과 같은 비정상적인 환경과 관련되어 있음을 보여주는 증거들이 많다. 그러나 장내미생물무리의 조성변화가 단지 특정 질병의 단면을 보여주는 것이라는 반론이 있는 것도 사실이다. 본 종설은 정상상태에서 관찰되는 장내미생물무리의 조성에 대해 기술하고, 이의 변화와 관련된 질병을 간단히 언급하였다.

본 종설에서 기술한 연구결과들은 장내미생물무리가 대사 질환 치료를 위한 중요한 목표가 될 가능성을 시사해 주고 있다. 대표적인 예로 왜곡된 장내미생물무리를 건강한 개체로부터 얻은 대변 미생물무리로 대체시키면, *Clostridium difficile* 감염을 성공적으로 치료할 수 있다는 연구들을 들 수 있다.¹⁴⁰⁻¹⁴³ 이러한 접근법은 IBD, IBS, 자가면역질환 등과 같이 아직까지 원인이 정확하게 밝혀지지 않은 질환 치료에 적용될 가능성이 조심스럽게 제기되고 있다.¹⁴⁰ 또한 미래에는 대장 미생물무리에 정상적으로 존재하는 유익한 세균들을 혼합한 제재 개발이 매력적인 방법으로 떠오를 것으로 전망된다. 한편 분자학적 분석법은 장내미생물무리의 다양성이 높음을 보여준다. 대부분의 건강한 성인의 장내미생물무리 집단에서 우세종이 발견되지만, 미생물무리 조성은 개인 간의 차이가 대단히 크다. 또한 섭취하는 음식물에 따라 세균종의 구성이 변화할 뿐만 아니라 미생물무리의 대사생성물도 달라진다. 따라서 장내미생물무리를 조작할 수 있는 식이요법은 건강에 좋은 방향으로 유도할 수 있는 방법으로 각광받고 있다. 그러나 장내미생물무리의 어떤 조성이 건강에 가장 이로운 것인지, 그리고 장기적인 위험을 줄 수 있는 조성은 어떤 것인지를 밝히는 과정들이 필요하다. 이러한 해답을 얻기 위해서는 특정 세균종에 대한 상세한 기능 분석과 미생물무리 집단 내에서의 유전체의 발현 변화에 대한 지식을 축적해야 할 것이다. 이런 방법을 통해 앞으로 장내미생물무리와 특정 질병과의 연관성이 점차 밝혀질 것으로 보인다. 그리고 이러한 지식의 발전은 장내미생물무리와 연관된 질환에 대해 새로운 치료 전략을 제시해 줄 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Kang JS. Journal walk regarding the expanding role of microbiota in our gut. *J Bacteriol Virol* 2011;41:63-64.
2. Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JL. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:776-788.
3. Booijink CC, El-aidy S, Rajilić-stojanović M, et al. High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environ Microbiol* 2010;12:3213-3227.
4. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J* 2012;6:1415-1426.
5. Hartman AL, Lough DM, Barupal DK, et al. Human gut microbiome adopts an alternative state following small bowel transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:17187-17192.
6. Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;54:219-231.
7. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2009;11:2112-2122.
8. Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:3692-3700.
9. Baughn AD, Malamy MH. The strict anaerobe *Bacteroides fragilis* grows in and benefits from nanomolar concentrations of oxygen. *Nature* 2004;427:441-444.
10. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol* 2007;9:1101-1111.
11. Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13580-13585.
12. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011;141:1773-1781.
13. Gill CI, Rowland IR. Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):S73-S87.
14. Eggesbø M, Moen B, Peddada S, et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS* 2011;119:17-35.
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-11975.
16. Karlsson CL, Molin G, Cilio CM, Ahrné S. The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term-a pilot study. *Pediatr Res* 2011;70:282-286.

17. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl 1):13-15.
18. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93:236-240.
19. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:77-84.
20. Klaassens ES, Boesten RJ, Haarman M, et al. Mixed-species genomic microarray analysis of fecal samples reveals differential transcriptional responses of bifidobacteria in breast- and formula-fed infants. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:2668-2676.
21. Harmsen HJ, Wildeboer-veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-67.
22. Roger LC, McCartney AL. Longitudinal investigation of the faecal microbiota of healthy full-term infants using fluorescence in situ hybridization and denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbiology* 2010;156:3317-3328.
23. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res* 2007;14:169-181.
24. Martín R, Jiménez E, Heilig H, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:965-969.
25. Solís G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* 2010;16:307-310.
26. Magne F, Abély M, Boyer F, Morville P, Pochart P, Suau A. Low species diversity and high interindividual variability in faeces of preterm infants as revealed by sequences of 16S rRNA genes and PCR-temporal temperature gradient gel electrophoresis profiles. *FEMS Microbiol Ecol* 2006;57:128-138.
27. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:219-226.
28. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, et al; INFABIO team. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 2011;157(Pt 5):1385-1392.
29. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
30. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes* 2010;1:367-382.
31. Kalliomäki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases—a lack of microbial exposure in early infancy? *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:193-199.
32. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-667.
33. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J* 2010;20:281-291.
34. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 2007;102:1178-1186.
35. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4586-4591.
36. Bae JW. Recent methodological approaches to human microbiome. *J Bacteriol Virol* 2011;41:1-7.
37. Kim HS. Our genome and our other genome: understanding humans as symbionts with microbes. *J Bacteriol Virol* 2012;42:101-107.
38. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242-249.
39. Flint HJ. Obesity and the gut microbiota. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S128-S132.
40. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:577-589.
41. Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009;11:2574-2584.
42. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220-230.
43. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
44. Kim W. Application of metagenomic techniques: understanding the unrevealed human microbiota and explaining the in clinical infectious diseases. *J Bacteriol Virol* 2012;42:263-275.
45. Blaser MJ, Kirschner D. The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. *Nature* 2007;449:843-849.
46. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-108.
47. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104(Suppl 2):S1-S63.
48. Davis LM, 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* 2011;6:e25200.
49. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009;101:541-550.

50. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-1359.
51. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 2007;102:1197-1208.
52. Van Wey AS, Cookson AL, Roy NC, McNabb WC, Soboleva TK, Shorten PR. Bacterial biofilms associated with food particles in the human large bowel. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:969-978.
53. Leitch EC, Walker AW, Duncan SH, Holtrop G, Flint HJ. Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria. *Environ Microbiol* 2007;9:667-679.
54. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J* 2012;6:1535-1543.
55. Walker AW, Duncan SH, Harmsen HJ, Holtrop G, Welling GW, Flint HJ. The species composition of the human intestinal microbiota differs between particle-associated and liquid phase communities. *Environ Microbiol* 2008;10:3275-3283.
56. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ, Gordon JI. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes Sus-like paradigm. *J Biol Chem* 2009;284:24673-24677.
57. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:121-131.
58. van Passel MW, Kant R, Zoetendal EG, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS One* 2011;6:e16876.
59. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2011;2:166.
60. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 2012;3:289-306.
61. Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zac-Varghese SE, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev* 2010;23:135-145.
62. Gassull MA. Review article: the intestinal lumen as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3):90-95.
63. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:104-119.
64. Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut* 1997;41:245-251.
65. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut* 1994;35(1 Suppl):S35-S38.
66. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009;58:1509-1517.
67. Louis P, Young P, Holtrop G, Flint HJ. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol* 2010;12:304-314.
68. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294:1-8.
69. Aminov RI, Walker AW, Duncan SH, Harmsen HJ, Welling GW, Flint HJ. Molecular diversity, cultivation, and improved detection by fluorescent in situ hybridization of a dominant group of human gut bacteria related to *Roseburia* spp. or *Eubacterium rectale*. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:6371-6376.
70. Ramsay AG, Scott KP, Martin JC, Rincon MT, Flint HJ. Cell-associated alpha-amylases of butyrate-producing Firmicute bacteria from the human colon. *Microbiology* 2006;152(Pt 11):3281-3290.
71. Scott KP, Martin JC, Chassard C, et al. Substrate-driven gene expression in *Roseburia inulinivorans*: importance of inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4672-4679.
72. Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, Harmsen HJ, Garcia-Gil LJ, Flint HJ. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:420-428.
73. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009;101:1493-1502.
74. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1073-1078.
75. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1062-1072.
76. El Oufir L, Flourié B, Bruley des Varannes S, et al. Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans. *Gut* 1996;38:870-877.
77. McOrist AL, Miller RB, Bird AR, et al. Fecal butyrate levels vary widely among individuals but are usually increased by a diet high in resistant starch. *J Nutr* 2011;141:883-889.
78. Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:5810-5817.
79. Belenguer A, Duncan SH, Holtrop G, Anderson SE, Lobley GE, Flint HJ. Impact of pH on lactate formation and utilization by human fecal microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:6526-6533.
80. Belenguer A, Holtrop G, Duncan SH, et al. Rates of production and utilization of lactate by microbial communities from the human colon. *FEMS Microbiol Ecol* 2011;77:107-119.
81. Bourriaud C, Robins RJ, Martin L, et al. Lactate is mainly fer-

- mented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J Appl Microbiol* 2005;99:201-212.
82. Morrison DJ, Mackay WG, Edwards CA, Preston T, Dodson B, Weaver LT. Butyrate production from oligofructose fermentation by the human faecal flora: what is the contribution of extracellular acetate and lactate? *Br J Nutr* 2006;96:570-577.
 83. Vernia P, Caprilli R, Latella G, Barbetti F, Magliocca FM, Cittadini M. Fecal lactate and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;95:1564-1568.
 84. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of amino acid fermenting bacteria in the human large intestine: effects of pH and starch on peptide metabolism and dissimilation of amino acids. *FEMS Microbiol Ecol* 1998;25:355-368.
 85. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003;62:67-72.
 86. Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1620-1625.
 87. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006;4:9-14.
 88. Kim JM. Inflammatory bowel diseases and enteric microbiota. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:4-18.
 89. Marquet P, Duncan SH, Chassard C, Bernalier-Donadille A, Flint HJ. Lactate has the potential to promote hydrogen sulphide formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2009;299:128-134.
 90. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 2010;55:2135-2143.
 91. Rey FE, Faith JJ, Bain J, et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010;285:22082-22090.
 92. Nava GM, Carbonero F, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J* 2012;6:57-70.
 93. Possemiers S, Bolca S, Verstraete W, Heyerick A. The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia* 2011;82:53-66.
 94. McIntosh FM, Maison N, Holtrop G, et al. Phylogenetic distribution of genes encoding β -glucuronidase activity in human colonic bacteria and the impact of diet on faecal glycosidase activities. *Environ Microbiol* 2012;14:1876-1887.
 95. Gloux K, Berteau O, El Oumami H, Béguet F, Leclerc M, Doré J. A metagenomic β -glucuronidase uncovers a core adaptive function of the human intestinal microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4539-4546.
 96. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3698-3703.
 97. Na HN, Nam JH. Infectobesity: a new area for microbiological and virological research. *J Bacteriol Virol* 2011;41:65-76.
 98. 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.
 99. Blaut M, Klaus S. Intestinal microbiota and obesity. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(209):251-273.
 100. Roberfroid MB. Caloric value of inulin and oligofructose. *J Nutr* 1999;129(7 Suppl):1436S-1437S.
 101. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr* 2012;107:601-613.
 102. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
 103. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190-195.
 104. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1720-1724.
 105. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-15723.
 106. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137:1716-1724.
 107. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut* 2010;59:1635-1642.
 108. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1:6ra14.
 109. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328:228-231.
 110. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010;104:919-929.
 111. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
 112. Stephen AM, Wiggins HS, Cummings JH. Effect of changing transit time on colonic microbial metabolism in man. *Gut* 1987;28:601-609.
 113. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:729-734.
 114. Caesar R, Reigstad CS, Bäckhed HK, et al. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut* 2012;61:1701-1707.
 115. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol*

- Endocrinol Metab 2007;292:E740-E747.
116. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1219-1223.
 117. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1286-1292.
 118. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009;50:90-97.
 119. Wei X, Yang Z, Rey FE, et al. Fatty acid synthase modulates intestinal barrier function through palmitoylation of mucin 2. *Cell Host Microbe* 2012;11:140-152.
 120. Koh YS. Nucleic acid recognition and signaling by toll-like receptor 9: compartment-dependent regulation. *J Bacteriol Virol* 2011;41:131-132.
 121. Yuk JM, Jo EK. Toll-like receptors and innate immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:225-235.
 122. Saberi M, Woods NB, de Luca C, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell Metab* 2009;10:419-429.
 123. Kim JM. Inflammatory bowel diseases and inflammasome. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:300-310.
 124. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;17:179-188.
 125. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011;145:745-757.
 126. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-185.
 127. Stecher B, Robbiani R, Walker AW, et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:2177-2189.
 128. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156(Pt 11):3216-3223.
 129. Sokol H, Seksik P, Furet JP, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183-1189.
 130. Willing B, Halfvarson J, Dicksved J, et al. Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:653-660.
 131. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:599-608.
 132. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731-16736.
 133. Jia W, Whitehead RN, Griffiths L, et al. Is the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* relevant to Crohn's disease? *FEMS Microbiol Lett* 2010;310:138-144.
 134. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:219-230.
 135. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:828-838.
 136. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-1801.
 137. Ko JS. The intestinal microbiota and human disease. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:85-91.
 138. Boleij A, Tjalsma H. Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012;87:701-730.
 139. Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012;6:320-329.
 140. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;9:88-96.
 141. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:865-875.
 142. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490-496.
 143. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-360.