

REVIEW ARTICLE

# 장내 미생물 무리와 대장암

권태근

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## Gut Microbiome and Colorectal Cancer

Tae-Geun Gweon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in Korea. A majority of CRCs are caused by progressive genomic alterations referred to as the adenoma-carcinoma sequence. The factors that may increase the risk of CRC include obesity and consumption of a high-fat diet, red meat, processed meat, and alcohol. Recently, the role of gut microbiota in the formation, progression and treatment of CRCs has been investigated in depth. An altered gut microbiota can drive carcinogenesis and cause the development of CRC. Studies have also shown the role of gut microbiota in the prevention of CRC and the impact of therapies involving gut microbiota on CRC. Herein, we summarize the current understanding of the role of the gut microbiota in the development of CRC and its therapeutic potential, including the prevention of CRC and in enhancing efficacy of chemotherapy and immunotherapy. (Korean J Gastroenterol 2023;82:56-62)

**Key Words:** Colorectal cancer; Microbiota; Probiotics; *Fusobacterium nucleatum*

## 서론

대장암은 대장 점막에 유전적, 후성유전적(epigenetic) 변화가 생기고, 샘종-암 경과(adenoma-carcinoma sequence)를 통해 대장암이 발생하게 된다.<sup>1,2</sup> 대장암의 위험인자는 비만, 적색 고기의 과다 섭취, 섬유소 섭취 부족, 운동 부족, 음주 및 흡연 등으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 세균, 바이러스 등 미생물은 발암 물질로 작용하여 암을 유발하기도 한다. 대표적으로 *Helicobacter pylori*, hepatitis B virus, hepatitis C virus, human papilloma virus는 위암, 간세포암, 자궁경부암 발생의 잘 알려진 발암 물질이다.<sup>4</sup> 최근 차세대 염기서열 분석방법

의 발달로 질병과 장내 미생물 무리(intestinal microbiota)의 연관성에 대한 연구가 활성화되고 있다. 본 고에서는 대장암 발생, 예방 및 치료에서 장내 미생물 무리의 역할에 대해 알아보고자 한다.

## 본론

### 1. 대장암 발생

미생물 무리가 발암에 관여하는 기전은 미생물 무리가 염증반응, 대사과정 및 면역체계에 관여하고 미생물 무리가 그 자체로 유전독성(genotoxicity), genomic integration 등의 역할을

Received July 24, 2023. Revised August 4, 2023. Accepted August 6, 2023.

© 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 © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 권태근, 14647, 부천시 원미구 소사로 327, 가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 내과

Correspondence to: Tae-Geun Gweon, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14647, Korea. Tel: +82-32-340-2258, Fax: +82-32-340-2255, E-mail: gweontae@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0884-7228>

Financial support: This research was supported by a grant of the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (grant number: NRF-2021R1G1A1094049), Republic of Korea.

Conflict of interest: None.

하게 되어 암을 유발하게 된다.<sup>4</sup> 미생물 무리 불균형(dysbiosis)은 대장암 발생(development) 및 진행(progression)에 관여한다. 대장암 환자에서는 건강인에 비해 *Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium* 등 악성 종양을 발생하는 세균의 풍부도(abundance)가 증가하는 것으로 알려졌다.<sup>5,7</sup> 특정 미생물 무리가 대장암 발생에 관여하는 기전은 다음과 같다.

### 1) 염증(Inflammation)

만성 염증은 잘 알려진 대장암의 위험인자이다. 만성 염증은 DNA 손상, 장벽손상(barrier dysfunction), 면역 억제 등의 기전으로 대장암 발생에 관여한다.<sup>8</sup> 염증성 장질환은 대장에 원인불명의 염증이 만성적으로 발생하는 질환인데, 염증성 장질환 환자에서 대장암의 발생률은 일반인에 비해 높은 것으로 알려져 있다.<sup>9</sup> 대장암 환자와 건강인의 대변을 쥐에 복용하였던 실험에서 대장암 환자의 대변을 복용하였던 실험군에서 염증반응과 관련된 사이토카인 및 Th1, Th17 cell이 증가하였고, 대장폴립이 유의하게 증가하였다.<sup>10</sup> 대장의 만성 염증으로 인해 발생하는 대장암을 염증 연관 대장암(colitis-associated colorectal cancer)이라고 하며, 다양한 방법의 동물 실험에 의해 기전이 규명되고 있다.<sup>11</sup>

*Fusobacterium*은 혐기성의 그람 음성 간균이며 주로 구강에 서식한다. *F. nucleatum*은 면역 체계와의 상호작용을 통해 염증반응을 활성화하여 대장암 발생에 관여한다.<sup>12</sup> *F. nucleatum*은 대장암의 진행 및 예후에도 관여하는 것으로 알려져 있으며, 대장암에서 가장 연구가 많이 시행된 균주이다. *F. nucleatum*은 대장암 이외에도, 췌장암, 염증성 장질환, 및 인체내의 다양한 감염병을 일으키기도 한다.<sup>12</sup> 미생물 무리는 장관내에 서식하기도 하고 위장관 점막에 서식하기도 하는데,<sup>13</sup> *F. nucleatum*은 장관 내강보다는 대장암 조직에서 풍부하게 관찰된다.<sup>4</sup> 구강에 존재하는 *F. nucleatum*은 잇몸의 점막을 침범하여 혈행으로 대장암 조직에 침투하기도하고, 구강내의 *F. nucleatum*이 위장관을 타고 내려가 장관 벽을 침범하여 대장암 조직에 서식하기도 한다.<sup>14</sup>

*F. nucleatum*은 대장암의 발생 위치와도 연관이 있다는 보고가 있다. Mima 등<sup>15</sup>은 대장암 조직에서 PCR로 *F. nucleatum* DNA정량을 측정하였고, 원위부 대장암에 비해 근위부 대장암에서 *F. nucleatum*의 DNA가 높게 측정되었다.

*F. nucleatum*은 직접적으로 장염을 발생시키지는 않으나, 종양세포에 침착하는 면역세포를 동원하여 염증 반응과 유사한 환경을 조성하여, T cell 매개 면역 반응을 억제하기도 한다.<sup>12</sup> *F. nucleatum*은 어댑터 단백질인 myeloid differentiation protein 88 (MYD88)을 통해 toll-like receptor 4 (TLR4) 신호전달을 활성화한다. 이를 통해 발현 전사 인자(transcription factor)인 nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)가 활성화되고 microRNA21

의 발현이 증가되어 대장암 세포가 증식하게 된다.<sup>16</sup> *F. nucleatum*은 대장상피세포의 베타 카테닌 신호전달을 활성화하여 cyclin D1, MYC 등 종양유전자(oncogene)의 발현을 증가시킨다.<sup>17</sup>

Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)는 독소를 생성하는 세균이다.<sup>18</sup> ETBF가 생성하는 독소는 직접적인 DNA 손상을 일으키지는 않으나, 장염을 일으킴으로써 대장암을 유발한다. 역학 연구에서 대장암 환자에서 ETBF 감염이 높았다는 보고가 있고,<sup>19</sup> 동물실험에서도 ETBF 군집(colonization)이 대장에 염증 반응을 일으키고 원위부 대장에 종양을 발생시킨다고 보고하였다.<sup>18,20</sup>

미생물이 대장암을 유발하는 발생 기전은 주로 동물 실험을 통해 이루어졌다. 대장암에 관련된 동물실험에 널리 이용되는 동물모델은 *Apc*<sup>Min/+</sup> mouse (*APC* 유전자 결핍마우스)이다. 종양억제유전자인 APC 유전자에 변이를 유발하게 되면, 생후 4주 이후부터 대장폴립이 발생하게 되고, 12-20주가 되면, 종양으로 인해 종말증(cachexia)이 발생한다.<sup>21</sup> *Apc*<sup>Min/+</sup> mouse를 이용한 모델에서 종양발생 효과를 극대화하기 위해 발암물질인 azoxymethane과 염증유발 물질인 dextran sulfate sodium를 *Apc*<sup>Min/+</sup> mouse에 복용하기도 한다.

### 2) Genotoxin

세균과 대사물질이 직접적인 유전자 독성 물질로 작용하여 대장 상피세포에 변형을 일으키는 기전으로 대장암이 발생하기도 한다. 대표적인 세균으로 genomic island polyketide synthase를 표현하는 *pks*<sup>+</sup> *E. coli*가 있고, *pks*<sup>+</sup> *E. coli*는 변이를 유발하는 DNA 산물을 생성하는 콜리박틴(colibactin)을 생성한다.<sup>22</sup> *E. coli*는 장내에서 발견되는 공생균(commensal bacteria)이나 *pks*<sup>+</sup> *E. coli*는 건강인에 비해 대장암 환자의 대변이나 대장암 조직에서 풍부하게 발견된다.<sup>23,24</sup>

동물실험 모델에서도 대장암 환자에서 발견되는 DNA 변이가 동일하게 발견되었다.<sup>25</sup> 동물실험에서 *pks*<sup>+</sup> *E. coli*를 주입하면 세포재생을 억제하고, DNA 손상이 발생하고, 세포의 노쇠화가 일어나며 대장암이 유발되었다.<sup>26,27</sup>

### 2. 바이오마커

앞서 소개한 여러 연구들에서 대장암 환자에서 특정 미생물이 건강인에 비해 증가해 있었고, 이를 토대로 미생물 발현을 대장암 진단의 바이오마커로 이용할 수 있다. 한 연구에서 대변 검체를 이용하여 PCR로 *Fusobacterium*을 분석하였고 fecal immunochemical test (FIT)와 비교하였다. 대장암 환자에서 *Fusobacterium* PCR 결과를 FIT와 병합하였을 때, FIT 단독에 비해 대장암 진단 민감도가 증가하였다(92.3% vs. 73.1%,  $p < 0.001$ ). 같은 연구에서 *Fusobacterium* PCR 결과를 ad-

vanced adenoma에 적용하였을 때 *Fusobacterium* PCR을 FIT와 병합하게 되면 FIT에 비해 민감도를 높일 수 있었다 (38.6% vs. 15.5%,  $p < 0.001$ ). 이 연구에서 *Fusobacterium* PCR 단독으로는 FIT와 비교하여 대장암 진단에 차이가 없었고 (AUC 0.83 vs. 0.86,  $p > 0.05$ ), 병합하였을 때만 FIT와 비교하여 우월한 결과를 보였다.<sup>28</sup>

대변검사는 대변채집에 불편감이 있어, 검사에 순응도가 낮다는 단점이 있다. 대변검체 이외에도 다양한 종류의 검체를 이용한 연구가 이루어졌다. 구강점막의 미생물 무리를 비교한 연구에서, 대장암 환자는 건강인에 비해 구강점막의 *Streptococcus*, *Prevotella*가 유의하게 증가해 있었다.<sup>29</sup> 해당 연구에서 *F. nucleatum*은 차이가 없었다. 하지만 또다른 연구에서는 대장암 환자의 타액에서 *F. nucleatum*이 14명의 대장암 환자에서 100% 발견되었다. 저자들은 타액 및 대장암 조직의 미생물을 분석하였는데, 14명의 환자 중 6명에서 타액 및 대장암 조직에서 동일한 strain이 발견되어 대장암 환자의 *F. nucleatum*이 구강에서 기원한다는 가설을 제시하였다.<sup>30</sup>

Yachida 등<sup>31</sup>은 대장암 환자에서 미생물 무리와 대사체를 분석하였다. 건강인과 비교하여 대장암 환자에서 아미노산 등을 포함한 65개의 대사체 구성에 차이가 있었고, 담즙산의 증가도 관찰되었다. Bosch 등<sup>32</sup>은 대장암, 대장선종, 건강인에서 미생물 무리 및 대변검체의 아미노산, 단백질(protome) 등을 비교하였다. 대장암과 건강인, 대장 선종 및 건강인, 대장암과 대장 선종을 비교하였을 때 단백질의 AUC는 0.98, 0.95, 0.87로 각각 확인되었다.<sup>32</sup>

최근에는 진단율이 개선되고 있지만 멀티오믹스를 이용한 대장암 진단의 제한점은 대사체 분석에 많은 비용이 소요되어 비용대비 효용성이 낮다는 것이다.<sup>33</sup> 대장암은 샘종-암 경과를 통해 비교적 오랜 기간을 통해 발생하게 되므로 적절하게 대장내시경을 시행하게 되면, 전암성 병변인 샘종을 제거함으로써 대장암 발생을 사전에 차단할 수 있다. 우리나라처럼 대장내시경에 대한 접근이 쉬운 나라에서는 대장암 진단을 위한 미생물 검사의 유용성이 크지 않다. 하지만 진단율이 개선되고, 비용 측면에서의 개선이 이루어진다면, 대장내시경을 받기 힘든 고령 환자 등에서 도움이 될 것으로 생각된다.

### 3. 대장암의 예후, 치료 및 예방에 대한 장내미생물의 역할

#### 1) 대장암의 예후와 관련된 미생물 무리의 역할

*F. nucleatum*은 대장암의 진행 과정 및 예후에 관련한다고 알려져 있다.<sup>5,34</sup> Castellarin 등<sup>5</sup>은 *F. nucleatum*이 많이 발견된 대장암 환자에서 대장암에서 임파선 전이가 많이 발견되었다고 보고하였다. 또다른 연구에서 대장암의 병기에 따라 *F. nucleatum*을 분석하였는데, 조기대장암에 비해 진행성 대장암에서

*F. nucleatum*이 더욱 풍부하게 관찰되었다(T1b-T3 vs. Tis and T1a, 9.65% vs. 0.95%).<sup>35</sup>

Mima 등<sup>36</sup>은 대장암 조직에서 *F. nucleatum* DNA 정량을 분석하여 사망률과의 연관성에 대해 연구하였다. *F. nucleatum*이 검출되지 않았던 군에 비해 대장암 병기와 MSI, CIMP, BRAF mutation 등의 예후인자를 보정한 직접적인 대장암 사망률이 *F. nucleatum* DNA가 낮게 측정된 군에서는 1.25, 높은 군에서는 1.58배 높았다.<sup>36</sup>

#### 2) 대장암의 치료와 관련된 미생물 무리의 역할

##### (1) 억제 효과 증진

미생물 무리는 대장암의 치료 과정에 관여하여 예후에 영향을 주기도 한다. 미생물 무리는 직접적으로 항암제가 활성화되는 대사과정에 기여하거나 항암제의 부작용을 나타낼 경우, 간접적으로 이를 억제하기도 하여 항암 치료에 관여한다.<sup>33</sup> 무균쥐를 이용한 동물실험에서 무균쥐는 면역치료, 항암 치료 후에 사이토카인이 적게 생성되었고, 종양의 과사가 적게 발생하였다. 따라서 항암치료가 효과를 나타내기 위해서는 미생물 무리가 적절하게 보존되어야 한다.<sup>37</sup>

폴록스 요법은 5-FU, calcium folinate, oxaliplatin으로 이루어진 항암요법이며 대장암의 1차 항암요법으로 널리 이용된다. 폴록스 요법으로 항암치료를 받는 환자 중 30-50% 정도에서 항암치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>38,39</sup> 대장암으로 항암치료를 받을 때 치료 반응이 있는 경우와 반응이 없는 군에서 미생물 구성이 다르다는 보고가 있다. Hou 등<sup>40</sup>은 대장암 동물 모델을 이용하여 항암치료 효과와 미생물 무리의 연관성에 대해 연구하였다. CT-26 대장암 mouse 모델에서 폴록스 요법으로 항암치료를 하였다. 항암치료 전 대변검체에서 16sRNA 분석으로 미생물 무리 분석을 하였다. 폴록스 요법에 효과가 있었던 군에서는 항암치료 전 *Staphylococcus*, *Jeotgalicoccus*, 및 *Sphingomonas* 등이 풍부하게 관찰되었고, 효과가 없었던 군에서는 *Prevotella*가 풍부하게 관찰되었다.<sup>40</sup> Baldwin 등<sup>41</sup>은 젖산 생성 미생물인 *L. acidophilus*와 *L. casei*의 효과에 대해 연구하였는데, 대장암 세포주에 5-FU와 함께 *L. acidophilus*와 *L. casei*를 투여하면 이들 균주들이 5-FU의 효과를 증진할 수 있다고 보고하였다.

*F. nucleatum*은 항암치료를 관여하기도 하는데, *F. nucleatum*이 오토파지를 발현하여 항암제 내성을 일으킨다는 기전이 규명되었고, 이를 토대로 *F. nucleatum* 발현이 증가된 환자에서는 항암제 내성이 발생할 수 있는 가능성을 제시하였다.<sup>34</sup>

*F. nucleatum*과 관련된 동물 실험에서 메트로니다졸로 치료 후에 *F. nucleatum*이 감소하고 동시에 종양 세포의 증식도

억제되었다.<sup>42</sup> 저자들은 *F. nucleatum*이 발현된 대장암에서 치료 반응을 향상시키기 위해 항생제를 사용하는 치료전략을 제시하였다. 그러나 항암치료가 효과를 발휘하기 위해서는 미생물 무리가 필요한데, 항생제는 공생균을 광범위하게 없애는 효과가 있어 무분별한 항생제 치료는 항암치료의 효과를 약화시킬 수도 있다는 사실을 염두해야 한다.<sup>37</sup> 박테리오파지는 세균에 침입해서 세균을 죽이는 항균효과를 지닌 바이러스이다. 박테리오파지는 특정 세균에 작용하여 공생균에 영향을 주지 않으면서 목표가 되는 세균을 없앨 수 있다는 장점이 있다. 최근에는 나노 입자를 이용한 박테리오파지 제작 기술이 발달하여 새로운 종류의 박테리오파지에 대한 연구가 이루어지고 있다. Dong 등<sup>43</sup>은 대장암 동물 모델에서 *F. nucleatum*에 선택적으로 결합하는 M13 박테리오파지의 효과에 대한 연구를 시행하였다. 면역관문억제제(immune check point inhibitor)는 폐암, 악성 흑색종, 대장암에서 사용되는 면역치료제이다. 대장암 동물 모델에서 면역관문억제제인 anti-PD-1 및 항암치료제로 치료를 하였을 때 M13 박테리오파지는 실험에 이용된 쥐의 생존률을 높였다고 보고하였다.<sup>43</sup>

## (2) 대변이식

미생물 무리는 anti-PD-1 면역관문억제제의 치료효과에 영향을 미친다. Baruch 등<sup>44</sup>은 anti-PD-1 치료를 받는 악성 흑색종 환자에서 대변이식의 효과에 대해 연구하였다. Anti-PD-1 사용 후 완전 관해를 보인 2명의 악성 흑색종 환자의 대변을 이용하여 대변이식을 시행하였다. Anti-PD-1 치료에 반응이 없었던 10명

의 환자가 대변이식을 받았고, 이후에 Anti-PD-1을 재사용하였고 10명의 환자 중 3명의 환자에서 치료 반응을 보였다.<sup>44</sup>

면역관문억제제 사용 후 장염이 발생할 수 있는데, 심한 경우에는 대장에 심한 궤양을 발생할 수 있으며, 이러한 면역관문억제제 연관 장염(immune check point inhibitor-induced colitis)은 질병 양상이 염증성 장질환과 비슷하여, 정도에 따라 심한 경우에는 스테로이드, 생물학제제 등으로 치료하기도 한다.<sup>45</sup> 대변이식은 스테로이드, 생물학제제 사용 후에도 치료가 되지 않았던 면역관문억제제 연관 장염 치료에도 도움이 되었다.<sup>46</sup> 면역관문억제제 치료와 관련된 대변이식에 대한 연구는 대장암 이외의 암종에서 이루어진 경우가 많았고, 이론적 근거를 토대로 대장암 분야에서의 적용을 기대해 볼 수 있겠다.

## 3) 대장암 발생 예방과 관련된 미생물 무리

### (1) 예방화학요법(Chemoprevention)

대장암 발생에서 아스피린, NSAID, 및 메트포민 등의 약제는 대장암 발생예방 효과가 있다고 알려진 약제이다.<sup>47</sup> *Apc*<sup>Min/+</sup> mouse를 이용한 동물실험에서 아스피린은 대장종양 발생을 억제하였다.<sup>48</sup> 아스피린을 복용한 쥐의 대변에서 유익한 효과를 나타내는 미생물로 알려진 *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*가 풍부하게 발견되었고, 유해한 효과를 나타내는 *B. fragilis*는 적게 발견되었다. 같은 실험에서 *Lysinibacillus sphaericus*는 아스피린을 분해함으로써 아스피린의 종양발생 억제 효과를 감소시켰다.

**Table 1.** The Role of Microbiota in Colorectal Cancer Development and Treatment

Setting	Summary
Development of colorectal cancer	
<i>F. nucleatum</i>	Promote tumor proliferation, the generation of immunosuppressive microenvironments that restrict anti-tumor immunity, and the promotion of colitis-associated cancer
Enterotoxigenic <i>B. fragilis</i>	Secretes a toxin known as the bacteroides fragilis toxin (BFT), that activates proliferative signaling pathways to promote tumor formation
pks <sup>+</sup> <i>E. coli</i>	Encodes for a secondary metabolite named colibactin that causes DNA damage
Modulating the efficacy of chemopreventive interventions	
<i>L. sphaericus</i>	Found to lower the bioavailability of aspirin and salicylic acid, thus impairing the efficacy of aspirin in chemoprevention of colorectal cancer
<i>L. gallinarum</i> , <i>S. thermophilus</i>	Induce apoptosis of tumor cells
Prognosis of colorectal cancer	<i>F. nucleatum</i> was preferentially enriched in late-stage colorectal cancer tissue
Treatment of colorectal cancer	
The role of microbiota	Eliciting the immunological effects of chemotherapy
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy
Bacteriophage	Selectively kill <i>F. nucleatum</i> and potentiate the activity of folinic acid-5-FU-irinotecan chemotherapy
Fecal microbiota transplantation	Improves the activity of immune-checkpoint inhibitors in patients with microsatellite instability-high colorectal cancers
	Treatment of immune-checkpoint inhibitors induced colitis

## (2) 프로바이오틱스

프로바이오틱스는 숙주의 건강에 유익하게 작용하는 미생물을 뜻하며, 젖산(lactic acid)을 생성하는 *Bifidobacterium*, *Streptococcus*는 장내 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 유산균은 장점막에 서식하지는 않고, 유산균에 의해 생성된 대사산물을 통해 장점막의 방어효과를 증가하고 병원균을 억제하는 역할을 한다.<sup>49</sup> 대장암과 관련된 미생물 불균형은 대장암을 유발하는 미생물의 과증식 및 젖산 생성 미생물의 감소와 관련이 있다.<sup>50</sup> 메타지놈 분석에서 대장암 환자의 대변에서 *Lactobacillus gallinarum*, *Streptococcus thermophilus*의 감소가 증명되었다.<sup>51</sup> 동물모델에서 젖산 생성 미생물은 항산화 효소 생성을 증가하여 항염증 작용을 매개할 수 있다고 제시되었다.<sup>52</sup>

동물실험에서 *L. gallinarum*이 대장암 세포의 세포자멸사를 증가시켜 종양발생을 억제하였고, *L. gallinarum* 복용 후에 *L. helveticus*, *L. reuteri* 등의 유산균 성분의 증가도 관찰되었다.<sup>53</sup>

*S. thermophilus*는 유제품에서 관찰되는 유산균으로 위장관 점막의 항상성을 유지하는데 역할을 하며 enteroinvasive *E. coli*가 위장관으로 침입하는 것을 방어한다. 동물실험에서 *S. thermophilus* 복용 후에 종양 발생이 유의하게 억제되었고, *S. thermophilus*에 의해 분비된  $\beta$ -Galactosidase가 세포 증식을 억제하고, 종양세포의 세포자멸사를 유발하였다.<sup>54</sup>

프로바이오틱스는 항암치료와 관련된 부작용을 감소할 수 있는 효과도 있다. Osterlund 등<sup>55</sup>은 5-FU를 이용한 항암치료를 받는 환자들을 대상으로 *L. rhamnosus* GG를 24주간 투여하였고, 투여 군에서는 투여받지 않은 군에 비해 항암제 관련 설사가 적게 발생하였다고 보고하였다.

## 결론

미생물 무리 불균형은 위장관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 순환기 질환, 및 신경계 질환에 관련이 있는 것으로 알려졌다.<sup>56,57</sup> 미생물 무리는 대장암 발생에 관여하며, 대장암 예방 및 치료에 관여하기도 한다(Table 1). 미생물 무리가 대장암 발생에 관여하는 기전은 주로 동물실험을 통해 증명되었고, 인간기반 대상의 연구는 많이 이루어지지 않았다. 대장암은 샘종-암 경과를 통해 비교적 오랜 기간을 통해 발생하게 되므로, 대장암 예방에 도움이 되는 프로바이오틱스에 대한 연구는 오랜 기간을 두고 추적 관찰을 해야 하나, 대장내시경의 보급으로 대장암이 발생하기 전에 전암성 병변인 샘종을 제거하게 되면, 대장암 발생을 사전에 차단하는 효과가 있어 이러한 연구를 진행하는데 제한이 있다. 또한 대장암은 식이, 생활습관 등 대장암 발생에 기여하는 인자가 많아, 미생물 무

리에 대한 연구를 시행할 때 이러한 교란변수를 통제하기가 쉽지 않다. 이러한 제한점에도 발달하고 있는 차세대 염기서열 분석 및 메타볼로믹스 등으로 대장암 분야에서 미생물 무리의 역할에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 대장암 분야에서 있어 미생물 무리에 대한 연구는 대장암 진단에서 보다 정확하고 간편한 바이오마커의 개발, 항암치료 및 면역치료의 효과를 증진하는데 미생물 무리가 기여할 수 있는 방법을 규명하는 연구가 기대된다.

## REFERENCES

- Rubio CA. Two intertwined compartments coexisting in sporadic conventional colon adenomas. *Intest Res* 2021;19:12-20.
- Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020;158:291-302.
- Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020;158:322-340.
- Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International cancer microbiome consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut* 2019;68:1624-1632.
- Castellari M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:299-306.
- Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:6528.
- Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017;66:70-78.
- Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol* 2021;21:653-667.
- Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-1452.
- Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice. *Gastroenterology* 2017;153:1621-1633.e6.
- Lee CH, Koh SJ, Radi ZA, Habtezion A. Animal models of inflammatory bowel disease: novel experiments for revealing pathogenesis of colitis, fibrosis, and colitis-associated colon cancer. *Intest Res* 2023;21:295-305.
- Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed Pharmacother* 2017;89:918-925.
- Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev* 2014;260:35-49.
- Ou S, Wang H, Tao Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: From phenomenon to mechanism. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1020583.
- Mima K, Cao Y, Chan AT, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue according to tumor location. *Clin Transl*

- Gastroenterol 2016;7:e200.
16. Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- $\kappa$ B, and up-regulating expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017;152:851-866.e24.
  17. Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013;14:207-215.
  18. Chung L, Orberg ET, Geis AL, et al. *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells. *Cell Host Microbe* 2018;23:421.
  19. P  richon B, Lichtl-H  fele J, Bergsten E, et al. Detection of streptococcus gallolyticus and four other crc-associated bacteria in patient stools reveals a potential "driver" role for enterotoxigenic bacteroides fragilis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:794391.
  20. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009;15:1016-1022.
  21. Puppa MJ, White JP, Sato S, Cairns M, Baynes JW, Carson JA. Gut barrier dysfunction in the Apc(Min/+) mouse model of colon cancer cachexia. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1601-1606.
  22. Wilson MR, Jiang Y, Villalta PW, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science* 2019;363:eaar7785.
  23. Dubinsky V, Dotan I, Gophna U. Carriage of colibactin-producing bacteria and colorectal cancer risk. *Trends Microbiol* 2020;28:874-876.
  24. Arthur JC, Perez-Chanona E, M  hlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012;338:120-123.
  25. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature* 2020;580:269-273.
  26. Arthur JC, Gharaibeh RZ, M  hlbauer M, et al. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nat Commun* 2014;5:4724.
  27. Yang Y, Gharaibeh RZ, Newsome RC, Jobin C. Amending microbiota by targeting intestinal inflammation with TNF blockade attenuates development of colorectal cancer. *Nat Cancer* 2020;1:723-734.
  28. Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 2017;66:1441-1448.
  29. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut* 2018;67:1454-1463.
  30. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* 2019;68:1335-1337.
  31. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019;25:968-976.
  32. Bosch S, Acharjee A, Quraishi MN, et al. Integration of stool microbiota, proteome and amino acid profiles to discriminate patients with adenomas and colorectal cancer. *Gut Microbes* 2022;14:2139979.
  33. Dougherty MW, Jobin C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. *Gut Microbes* 2023;15:2185028.
  34. Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 2017;170:548-563.e16.
  35. Zorron Cheng Tao Pu L, Yamamoto K, Honda T, et al. Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer and is consistent throughout the colon. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:433-437.
  36. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016;65:1973-1980.
  37. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013;342:967-970.
  38. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996;7:95-98.
  39. Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging* 1999;14:459-475.
  40. Hou XY, Zhang P, Du HZ, et al. *Prevotella* contributes to individual response of FOLFOX in colon cancer. *Clin Transl Med* 2021;11:e512.
  41. Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz MT, Luquet FM, Lacroix M. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr Cancer* 2010;62:371-378.
  42. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017;358:1443-1448.
  43. Dong X, Pan P, Zheng DW, Bao P, Zeng X, Zhang XZ. Bioinorganic hybrid bacteriophage for modulation of intestinal microbiota to remodel tumor-immune microenvironment against colorectal cancer. *Sci Adv* 2020;6:eaba1590.
  44. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021;371:602-609.
  45. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiome and checkpoint inhibitor colitis. *Intest Res* 2021;19:360-364.
  46. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018;24:1804-1808.
  47. Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020;158:368-388.
  48. Zhao R, Coker OO, Wu J, et al. Aspirin reduces colorectal tumor development in mice and gut microbes reduce its bioavailability and chemopreventive effects. *Gastroenterology* 2020;159:969-983.e4.
  49. Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:429-452.
  50. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol* 2022;28:3370-3382.
  51. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, et al. Multi-cohort analysis of color-

- ectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6:70.
52. Del Carmen S, de Moreno de LeBlanc A, Levit R, et al. Anti-cancer effect of lactic acid bacteria expressing antioxidant enzymes or IL-10 in a colorectal cancer mouse model. *Int Immunopharmacol* 2017;42:122-129.
53. Sugimura N, Li Q, Chu ESH, et al. *Lactobacillus gallinarum* modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumorigenesis. *Gut* 2021; 71:2011-2021.
54. Li Q, Hu W, Liu WX, et al. *Streptococcus thermophilus* inhibits colorectal tumorigenesis through secreting  $\beta$ -galactosidase. *Gastroenterology* 2021;160:1179-1193.e14.
55. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer* 2007;97:1028-1034.
56. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26:26191.
57. Kim SH, Lim YJ. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment. *Intest Res* 2022;20:31-42.