



갑상선과 장내 마이크로바이옴

서울대학교병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실², (주)천랩³

권슬기^{1,2}, 김남일³, 박영주^{1,2}

Thyroid and Gut Microbiome

Seul Ki Kwon^{1,2}, Namil Kim³ and Young Joo Park^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹, Seoul National University College of Medicine², Chunlab, Inc.³, Seoul, Korea

The gut microbiome affects the enterohepatic recycling of thyroid hormone and the metabolism and absorption of micronutrients including iodine and selenium. Changes in thyroid function trigger changes in the neuro-muscular function of the gut, resulting in a two-way interaction that affects the composition of gut microbiome. In recent years, based on animal experiments and prospective clinical studies, many possibilities have been suggested that the influences in naïve immune cells differentiation or increasing permeability of proinflammatory cytokines and endotoxins to blood due to intestinal integrity disruption may affect the progression of autoimmune thyroid disease or thyroid cancers. In this review, we focused on refining the progression on the hypothesis that there is a link between the gut microbiome and the thyroid gland.

Key Words: Microbiome, Microbiota, Thyroid, Autoimmune disease, Thyroid cancer

서론

인체의 다양한 기관에는 수십 조 개에 이르는 세균, 바이러스, 곰팡이 등의 미생물이 존재하는데, 특정 환경에서 존재하는 미생물 군집(미생물총, microbiota)과 이들의 유전정보 전체, 즉 단일 생명체(미생물)의 유전정보(게놈, genome)들의 집합체를 마이크로바이옴(microbiome)이라고 한다. 인체의 미생물 대부분은 높은 다양성을 가지고 장내에 서식하는 것으로 알려져 있는데, 보고에 의하면 장내 마이크로바이옴은 체중의 약 0.3%를 차지한다.^{1,2)}

미생물을 확인하기 위해서는 전통적으로는 분리, 배양 후 동정하는 방법을 사용하였으나, 실제로 배양이 가능한 미생물은 전체의 1%에도 미치지 않는 것으로 알려

져 있다.³⁾ 그러므로, 메타게노믹스(metagenomics) 방법을 통하여 배양 없이 직접 DNA를 추출하여 미생물을 동정해 짧은 시간에 대부분의 미생물을 구분하는 방법이 널리 사용되고 있다.⁴⁾

메타게노믹스에서 대표적으로 사용되는 표지 유전자로 16S ribosomal RNA (rRNA) gene이 있는데, 이는 원핵생물의 30S 리보솜 소단위체를 구성하는 rRNA로, 특정 종을 구분할 수 있는 초가변영역(hypervariable region)을 포함하고 있어, 이 16SRNA 염기서열분석법을 통하여 체내 마이크로바이옴의 구성을 알아낼 수 있다.⁵⁾ 또한 shotgun 염기서열 분석법으로 전체 유전자를 분석할 수 있는데, 이를 이용하여 마이크로바이옴에 의한 대사경로(metabolic pathway)나 독성인자 등의 기능적 특성을 참고유전자(reference genome)와 비교하여 추론할 수 있다.⁶⁾ 이와 같은 마이크로바이옴을 한 번에 통틀어 분석할

Received May 18, 2021 / Accepted May 20, 2021

Correspondence: Young Joo Park, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4183, Fax: 82-2-764-2199, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.



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.

수 있는 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing, high throughput pyrosequencing, 또는 massive parallel sequencing) 기술이 가능해지면서 최근 장내 마이크로바이옴에 대한 연구가 더욱 활발하게 이루어지고 있다.⁵⁾

인체의 장내 마이크로바이옴의 99%가 세균이며,⁷⁾ 세균의 명명은 상위 분류 체계에서부터 문(phylum), 강(class), 목(order), 과(family), 속(genus), 종(species)의 순서로 한다(Fig. 1). 건강한 사람의 장 내에는 Firmicutes와 Bacteroidetes 문이 가장 많은 비율을 차지하고, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria와 Verrucomicrobia 문이 그 뒤를 따른다.^{8,9)} 속 수준에서는 *Clostridium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*와 *Escherichia*가 가장 많은 비율을 차지하는 균으로 알려져 있다.⁹⁾ 이러한 사람의 장내 마이크로바이옴은 출생 이전부터 모성 전파(maternal transmission)에 의해 영향을 받는다고 알려져 있다.^{10,11)} 장내 마이크로바이옴은 섭취한 영양분과 그 대사 산물, 약물, 비타민의 소화, 흡수, 순환, 합성에 관여하고,¹²⁾ 장벽의 완전성을 유지함으로써 병원체의 투과를 막는 일차 방어벽 역할을 수행한다.¹³⁾

장내 마이크로바이옴은 전 생애 동안 사람의 장 속에서 공생(symbiosis)하면서 식이, 약물, 위생, 신체 활동, 문화적 습성 등의 환경적 인자들에 의해 수많은 변화를 겪게 되는데,^{14,15)} 그 결과 주요 미생물의 감소나 유해한 미생물의 증가 또는 마이크로바이옴 구성의 다양성(diversity)이나 풍부도(richness)의 감소가 발생한 것을 장내 마이크로바이옴 불균형(dysbiosis)이라고 한다.¹⁶⁾ 장내 마이크로바이옴 불균형은 에너지 대사 과정과 그 대사 산물의 변화를 일으키고 면역 세포의 분화에도 영향을 미침으로써 염증성 장 질환이나 대장암과 같은 장내 질환뿐만 아니라, 류마티스 관절염,¹⁷⁾ 천식,¹⁸⁾ 아토피 피부염,¹⁹⁾ 다발성 경화증,²⁰⁾ 당뇨병,²¹⁾ 우울증,²²⁾ 유방암²³⁾과 같은 장 외 질환 발생에도 매우 중대한 역할을 담당

한다. Fig. 1에 각 분류 체계에서 질환과의 연관성이 보고된 마이크로바이옴의 예를 제시하였다.

본 론

장이 갑상선에 미치는 영향 - 장내 마이크로바이옴의 중요성

장과 갑상선 사이의 연관 관계는 1950년대부터 알려졌는데, 위 점막 내 *Helicobacter pylori*에 의한 CD4+ 림프구의 증식이 위의 주 세포(parietal cells)에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 갑상선 세포에서도 H⁺/K⁺ ATPase에 대한 자가반응성 Th1 림프구 활성을 일으킴으로써 갑상선세포의 만성적인 손상을 초래(하시모토 갑상선염)해 갑상선기능저하증을 유발한다고 하여 갑상선-위 증후군(thyrogastric syndrome)이라 불렸다.²⁴⁾ 또한 태생학적으로 갑상선이 원시 장 세포(primitive gut cell)로부터 발달하였기 때문에, 악성 빈혈과 혈액 내 항갑상선항체를 가지고 있는 경우를 자가면역 화생성 위축위염(auto-immune metaplastic atrophic gastritis, AMAG)이라 진단하기도 했다.^{25,26)}

장내 마이크로바이옴의 중요성이 제시되면서, 이의 변화가 갑상선 기능에 영향을 준다는 것이 알려지기 시작했다. 1996년에 발표된 연구에 의하면, 정상 장내 미생물을 가진 백서에 비해서 무균 백서의 혈중 TSH (thyroid stimulating hormone)가 25%까지 증가하였는데,²⁷⁾ 이는 장내 마이크로바이옴이 갑상선호르몬의 장-간 재순환(enterohepatic recycling)과 대사에 영향을 미치기 때문으로 여겨진다.²⁸⁾ 쥐와 인체의 대변에서 베타글루쿠론산분해효소(β -glucuronidase)와 설파타제(sulphatase) 활성이 발견되고, 소장에서 갑상선호르몬의 담즙산염결합(deconjugation)과 재흡수가 이루어지며,²⁹⁾ 장벽에 존재

Rank	Example 1. Beneficial bacteria		Example 2. Potentially harmful bacteria	
Phylum	Firmicutes	Verrucomicrobia	Proteobacteria	Fusobacteria
Class	Clostridia	Verrucomicrobiae	Gammaproteobacteria	Fusobacteriia
Order	Clostridiales	Verrucomicrobiales	Enterobacteriales	Fusobacteriales
Family	Oscillospiraceae	Akkermansiaceae	Enterobacteriaceae	Fusobacteriaceae
Genus	Faecalibacterium	Akkermansia	Escherichia	Fusobacterium
Species	Faecalibacterium prausnitzii	Akkermansia muciniphila	Escherichia coli	Fusobacterium nucleatum
Related diseases	Inflammatory bowel disease Colorectal cancer	Metabolic disorders Inflammatory bowel disease	Colorectal cancer	Colorectal cancer

Fig. 1. Bacterial taxonomy classification.

하는 탈이온효소아이소형(deiodinase isoform)과 오르니틴디카복실라아제(ornithine decarboxylase) 등의 효소에 의해 갑상선호르몬의 전구체인 3-iodothyronamine이 합성된다는 연구 결과 등은 장 또는 장내 마이크로바이옴이 갑상선에 미치는 영향에 대한 근거를 제시하고 있다.³⁰⁾ 한편, T3가 장점막 상피세포의 발달과 분화에 중요한 역할을 수행하고,³¹⁾ 혈중 갑상선호르몬 농도에 따라 장 벽의 근육층 내 글루코사미노글라이칸(glycosaminoglycan)의 침투로 인한 국소 부종이 발생하거나 장의 연동 운동 속도가 달라지는 위장관 신경-운동 기능의 변화가 발생하여, 갑상선기능 환자에서 위장관 증상이 흔히 발생하게 되는데, 이는 갑상선기능 역시 장에 영향을 주면서 장과 갑상선이 상호작용을 하고 있음을 시사한다 (Fig. 2).³²⁾

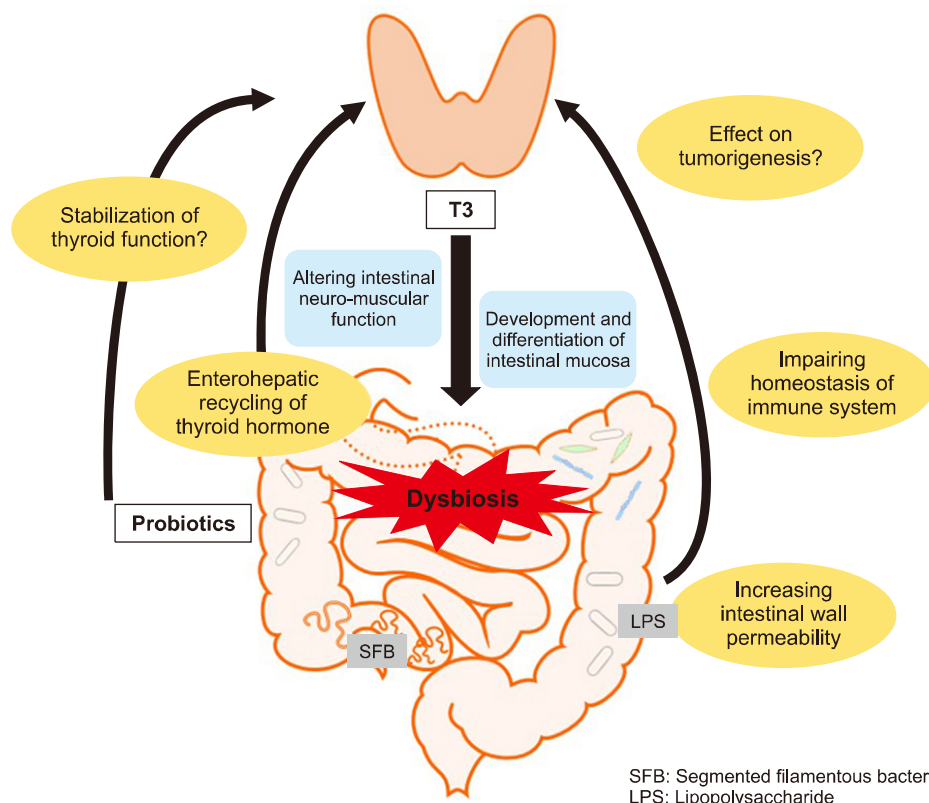
장내 마이크로바이옴과 자가면역 갑상선질환

1) 장내 마이크로바이옴이 면역체계에 미치는 영향

장내 마이크로바이옴과 숙주의 면역체계는 양방향성 관계이다. 숙주 면역체계의 변화는 장내 마이크로바이옴 조성 변화에 중요한 영향을 미치는데, 장내 마이크로바이옴 구성 변화 자체도 거꾸로 선천면역과 적응면역 체계의 변화를 직간접적으로 유발할 수 있다.³³⁾ 무균동

물의 장에서 CD4+와 CD8+ T세포가 감소되고 Th1과 Th2 세포로의 분화에 불균형이 초래되거나,³⁴⁾ Th17 세포로의 분화를 보이지 않고,³⁵⁾ 조절 T세포(regulatory T cell) 분화가 감소됨이 보고되었다.³⁶⁾ *Bacteroides fragilis*라는 균종의 다당류 A 분자를 통해 Th1과 Th2 세포 불균형이 회복되고, 일부 *Clostridium*종에 의하여 조절 T 세포 분화가 정상화된 생쥐의 실험 결과는 장내 마이크로바이옴이 면역체계에 상당한 영향을 미침을 증명해 주고 있다.³⁷⁾ 장내 마이크로바이옴이 효과림프세포와 조절림프세포 사이의 비율을 조절하거나,³⁷⁾ B 세포의 분화와 활성화에도 관여하는 것이 보고되었다.³⁸⁾

포유류에서는 장내 마이크로바이옴이 비타민, 단쇄지방산(short chain fatty acid) 또는 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS), 펩티도글리칸(peptidoglycan)과 같은 물질을 통해 숙주의 면역체계를 조절할 수 있음이 알려져 있다. 대표적인 예로, 그람음성균의 세포벽을 구성하는 요소인 지질다당류(LPS)는 Toll-like receptor 4 (TLR-4)와 nuclear factor- κ B (NF- κ B)를 활성화시키고 내독소의 분비를 자극하며, 단쇄지방산은 히스톤디아세틸라제(histone deacetylase)를 억제하여 γ -interferon (γ -IFN)을 감소시키고 naïve CD4+ T세포와 조절 T세포를 증가시키는 역할을 한다.³⁹⁾ *Sutterella* 균종은 분비 면역글



SFB: Segmented filamentous bacteria
LPS: Lipopolysaccharide

Fig. 2. Interaction between gut microbiomes and thyroid.

로블린 A의 분해에 관여하는 역할을 담당하기도 한다.³⁹⁾

요약하면, 장내 마이크로바이옴의 변화는 이와 같은 기전들을 통하여 장의 점막주변 국소면역세포뿐 아니라, 전신의 염증물질 또는 면역세포에 영향을 미치고, 결국 다양한 장기의 염증 질환 또는 자가면역질환의 발생을 유발하거나 촉진할 수 있다.⁴⁰⁾

2) 그레이브스병과 그레이브스안병증

대표적인 기관 특이 자가면역질환의 하나인 그레이브스병도 다른 자가면역질환들과 마찬가지로 숙주의 유전적 감수성과 여러 환경적 인자들의 상호작용이 면역학적 관용을 벗어나면서 발병하게 된다.⁴¹⁾ 흡연, 특정 바이러스나 세균의 감염, 서구식 식습관, 항균제를 포함한 약제 복용과 신체와 정신적 스트레스 등이 대표적인 환경적 인자에 속하는데, 특이한 점은 이들 환경 인자가 모두 장내 마이크로바이옴의 불균형을 유발할 수 있다는 것이다. 흡연은 장내 Firmicutes와 Actinobacteria 문을 증가시키고 Bacteroidetes와 Proteobacteria 문을 감소시킴으로써 염증성 세포의 분화를 촉진시키고, *Yersinia enterocolitica* 감염은 균의 세포 외막에 존재하는 포린(porin) 단백질에 반응한 B 세포 전구체들의 활성이 갑상선자극호르몬 수용체에 교차반응을 일으켜(molecular mimicry) 그레이브

스병을 유발하기도 한다.^{42,43)} 식이 섬유가 많이 포함된 식사를 할수록 장내 마이크로바이옴에 의한 비소화성 탄수화물 분해산물인 단쇄지방산이 증가하여 장내 산도를 낮추게 되는데, 이는 *Escherichia coli*를 포함한 Enterobacteriaceae 과의 유해균 증식을 억제시키고 유익한 Bacteroidetes 문을 증가시킬 수 있다.^{44,45)} 혈중 노에피네프린의 증가는 스트레스로 인한 신경전달물질 변화의 대표적인 변화로, 이는 장내 *Escherichia coli* 또는 *Campylobacter jejuni* 같은 병원성 세균(pathogen)을 증가시킬 수 있다.⁴⁶⁾

이와 같이 다양한 환경 인자에 의한 장내 마이크로바이옴 변화는, 면역세포의 분화와 활성 변화를 통하여 그레이브스병의 발병에 영향을 미칠 수 있을 것으로 여겨진다. 최근 그레이브스병 환자의 장내 마이크로바이옴 변화에 대한 임상연구들의 결과(Table 1)로 그레이브스병 환자의 장내 마이크로바이옴의 풍부도와 다양성이 모두 감소하였고, 그 중 Su 등⁴⁷⁾은 그레이브스병 환자의 장 내에 프로피온산(propionic acid)을 생성하는 역할을 하는 *Bacteroides fragilis* YCH46 균종의 감소와 일부 환자의 대변 내 프로피온산(propionic acid)의 감소, 혈액 내 Th17 세포 증가와 조절 T세포 감소 소견을 보였다고 보고하였다. 저자들은 Th17 세포의 감소와 조절 T세포의

Table 1. Current results of studies about gut microbiome in patients with Graves'disease

1° Author Country, year	Method	Numbers of patients (Controls)	Indices of gut microbial diversity in patients	Increased bacteria in patients' gut	Decreased bacteria in patients' gut
Zhou L. China, 2014	Real-time PCR for 5 targeted genera	14 (7)	Not analyzed	<i>Enterococcus</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>
Ishaq H.M. China, 2018	High-throughput sequencing	10 (10)	No differences	<i>Prevotella</i> 9, <i>Haemophilus</i>	<i>Alistipes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenzae</i>
Yan H.X. China, 2020	High-throughput sequencing	39 (17)	Decreased Shannon diversity index	Bacilli, Lactobacillales, <i>Prevotella</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Veillonella</i>	<i>Ruminococcus</i> , <i>Rikenellaceae</i> , <i>Alistipes</i>
Su X. China, 2020	16S rRNA gene sequencing	58 (63)	Decreased both indices of richness and diversity	7 genera including <i>Prevotella</i>	33 genera including <i>Bacteroides</i> and <i>Alistipes</i>
Jiang W. et al. China, 2021	16S rRNA gene sequencing	45 (59)	Decreased both indices of richness and diversity	<i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i>	<i>Blautia</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Dorea</i> , <i>Eubacterium</i> <i>halli</i> group, <i>Anaerostipes</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Ruminococcus</i> <i>torques</i> group

증가를 통해 항염증작용을 할 것으로 예상되는 *Bacteroides fragilis*가 감소한 것이 그레이브스병의 발병에 기여하는 중요한 기전중의 하나일 것이라고 제시하였다.⁴⁷⁾ 그러나, 분석 대상자 수가 소수이고, 동일균에 대한 상반된 보고들이 존재하는 점, 그레이브스병에 동반된 갑상선호르몬 과다상태가 장내 마이크로바이옴에 영향을 미칠 수 있음을 고려하였을 때, 확실한 인과관계와 기전을 규명하기 위해서는, 보다 많은 추가 연구가 이루어져야 할 것이다.

그레이브스병 환자의 10-50% 정도에서 동반하는 그레이브스 안병증은 안구의 섬유아세포 내에 발현된 갑상선자극호르몬 수용체에 갑상선자극자가항체가 결합하여 안와조직의 리모델링을 유발하는 질환으로,⁴⁸⁾ 이 중 5% 정도는 중등도-중증(moderate-to-severe)의 안병증으로 나타난다.⁴⁹⁾ 그레이브스 안병증은 갑상선기능 이상 상태가 아닌, 면역체계 이상에 의하여 발병하는 것으로 알려져 있다.⁵⁰⁾ 갑상선자극자가항체가 수용체를 통하여 세포 내 신호전달체계를 활성화시킴으로써 안와조직 내 지방생성을 증가시키거나,⁵¹⁾ 수용체 자체에 대한 면역반응을 일으켜 안구조직 내에 Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-1- β , IL-6)과 Th2 (IL-4, IL-10) 세포연관 사이토카인들의 분비를 증가시킨다는 연구 결과들이 제시되고 있으나,⁵²⁾ 아직까지 그 기전은 명확하지 않다. 최근 장내 마이크로바이옴을 포함한 갑상선-안구-장의 연관성이 가능한 기전으로 제시되면서 이에 대한 연구가 다수 보고되고 있다.

Shi 등⁵³⁾이 활동성 그레이브스 안병증 환자에서 장내 마이크로바이옴을 분석, 대조군에 비교하여 장내 Bacteroidetes 문이 증가하고 Firmicutes 문이 감소함을 보고하면서, 이들의 기전적 역할이 제시되었다. 그러나 Firmicutes 문은 그레이브스병 안구내 지방생성량⁵⁴⁾과 유의한 양의 상관관계가 관찰되고,⁵⁵⁾ vancomycin으로 Firmicutes를 포함한 대장의 그람양성균을 제거한 동물 모델에서 그레이브스병과 그레이브스 안병증 발생이 유의하게 감소함이 확인되어,⁵⁶⁾ 그 인과관계는 확인되지 못하였다. 그레이브스병 동물모델에서 안구 내 총 지방과 갈색지방조직 양과 *Akkermansia* 속 사이에 유의한 음의 상관관계가 관찰되었는데,⁵⁶⁾ *Akkermansia* 속은 mucin을 분해하는 데 관여하는 미생물로 알려져,⁵⁷⁾ 안병증과 연관 가능성이 기대되고 있다.

한편, 최근 기계학습법으로 장내 마이크로바이옴 차이를 분석하여 안병증을 예측하고자 하는 연구 결과가 발표되었는데, 저자들에 의하면 Cyanobacteria와 Actinobacteria가 70-80%의 정확도로 그레이브스병 환자에서

안병증 여부를 구분하였다.⁵⁸⁾ 그러나 다수 대상자들의 장내 마이크로바이옴 분석이 항갑상선 약제 투여 후에 이루어진 점은 항갑상선제 혹은 이로 인한 갑상선기능 변화가 마이크로바이옴에 미치는 영향을 배제할 수 없다는 제한점이 있다.

그레이브스병과 그레이브스 안병증이 항갑상선제 치료만으로 완치되지 않을 확률이 높은 점⁵⁹⁾을 고려할 때, 향후 장내 마이크로바이옴과 이들의 병인과의 연관성과 원인 마이크로바이옴을 밝혀 이를 교정하는 연구를 통하여, 그레이브스병과 안병증을 예방하고 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

3) 하시모토 갑상선염과 기능저하증

장내 마이크로바이옴 변화와 자가면역성 갑상선염 사이의 연관성은 1988년에 유전적으로 동일한 무균 생쥐와 일반 생쥐 사이의 자가면역 갑상선염에 대한 감수성 차이가 발견되면서 제기되었다.⁶⁰⁾ 이후, 갑상선기능저하증 환자의 소장 내의 대조군에 비해 세균의 과증식이 더 많이 발생함이 보고되었는데, 그 기전으로 갑상선기능저하증에 의해 위장관의 신경-근육 기능이 저하되면서 세균이 과증식하고, 그 결과 위장관 증상이 발생한다고 제시되었다.⁶¹⁾ 한편, 하시모토갑상선염 환자에서 원위 십이지장의 미세용모가 두꺼워지고 인접 미세용모 간의 거리가 증가되면서 장벽의 투과가 증가함이 확인되었는데,⁶²⁾ 장벽의 투과도 증가는 균의 독소나 항원, 대사산물 등의 혈액으로의 이동을 증가시켜 자가면역 갑상선질환의 발생을 촉진시킬 수 있다는 가정을 지지하는 결과이다.⁶³⁾

하시모토갑상선염 환자의 장내 마이크로바이옴의 조성 변화에 대한 연구 결과는 주로 중국인을 대상으로 보고되고 있는데, 장내 마이크로바이옴의 풍부도(richness)는 증가, *Bacteroides*나 *Neisseria* 등의 균이 증가, *Veillonella*나 *Faecalibacterium*의 감소 소견을 보여 그레이브스병과는 다소 차이를 보이고 있다(Table 2). 자가면역갑상선염에서의 장내 마이크로바이옴은 질환의 발생과 진행의 예방적인 면에서도 중요하지만, 갑상선기능저하증이 동반되었을 때 갑상선호르몬의 흡수와 대사에 영향을 미칠 수 있음이 임상적으로 매우 중요한 점으로, 다음 장에서 별도로 고찰하였다.

장내 마이크로바이옴과 Levothyroxine 흡수

Levothyroxine (LT4)는 갑상선기능저하증 환자의 갑상선호르몬 보충요법의 표준치료제로서, 경구 복용 시 위장에서 분비되는 산에 의해 용해되고 공장과 회장에

Table 2. Current results of studies about gut microbiomes in patients with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism

1° Author Country, year	Method	Numbers of patients (Controls)	Indices of gut microbial diversity in patients	Increased microbiomes in patients' gut	Decreased microbiomes in patients' gut
Ishaq H.M. China, 2017	High-throughput sequencing	29 (12)	Increased ACE, Chao1 (indices of richness)	<i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> and <i>Parasutterella</i> (but, all $p > 0.05$)	Veillonellaceae
Zhao F. China, 2018	16S rRNA gene sequencing	28 (16)	No differences	<i>Blautia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus torques</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Dorea</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Eubacterium hallii</i>	<i>Fecalibacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella 9</i> , <i>Lachnospirillum</i>
Liu S. China, 2020	16S rRNA gene sequencing	18 (34)	Decreased both richness and Shannon diversity	<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Intestinimonas</i> , <i>Ruminococcus</i>
Su X. China, 2020	16S rRNA gene sequencing	52 (40)	Increased ACE, Chao1 indices But, decreased Shannon index	<i>Neisseria</i> , <i>Rheinheimera</i>	<i>Veillonella</i> , <i>Paraprevotella</i>
Cayres et al. Brazil, 2021	Real-time PCR for 8 targeted genera	40 (53)	Not analyzed	<i>Bacteroides</i>	<i>Bifidobacterium</i>

서 대부분이 흡수된다.

LT4 흡수에는 음식, 음료, 약제와 위장관의 흡수 능력 등의 여러 요인들이 영향을 줄 수 있고,⁽⁶⁴⁾ LT4의 대사와 배설을 증가시키거나 이화 효소의 활성을 증가시키는 약제들에 의해 갑상선 호르몬의 요구량이 증가될 수도 있다.^(65,66) 갑상선 호르몬의 대사 과정에는 설포트랜스퍼라제(sulfotransferases)와 글루쿠로닐트랜스퍼라제(glucuronyltransferases)가 가역적으로 작용해서 간에서의 갑상선 호르몬 불활성화를 매개하여 요오드타이로닌의 친수성을 증가시킴으로써 담즙과 소변으로의 배설을 촉진시킨다. 이때 장내 마이크로바이옴이 베타글루쿠로니다제(β -glucuronidases)와 설파타제(sulfatase) 효소를 발현하여 담즙으로 배설된 요오드타이로닌 대사체(glucuronidated iodothyronines와 sulfated iodothyronines 대사체)들을 가수분해시켜 친유성탈결합 요오드타이로닌(lipophilic deconjugated iodothyronines)이 장으로 재흡수되도록 하여, 갑상선 호르몬의 장-간 순환을 돕는다.⁽²⁹⁾ 또한 경구로 복용한 LT4는 장벽의 장애물을 통과해야만 전신 순환이 가능한데, 장내 마이크로바이옴은 장벽의 투과력을 조절하는 밀착접합(tight junction) 발현과 장 세포의 형태 및 점액성분 등의 변화를 통해 이 과정에 영향을 미칠 수 있다.⁽⁶⁷⁾ 이러한 기전 등을 통해 장내 마이크로바이옴은 체내 LT4 요구량과 갑상선호르몬의 장-간

순환에 영향을 주게 된다. 또한, 직접적인 증거는 아니지만, celiac 병이나 유당 불내성과 같은 위장관 질환을 가진 환자에서 LT4 필요량 증가가 확실히 나타나는 점도,⁽⁶⁸⁾ 질환에 의한 장내 마이크로바이옴 변화가 LT4 흡수 변화에 일부 역할을 할 수 있음을 시사하는 간접적인 근거가 될 수 있겠다.

최근 프로바이오틱스를 섭취하는 경우가 증가하면서, 프로바이오틱스 복용이 LT4의 흡수에 미치는 영향을 파악하는 것이 중요해졌다. *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*을 주로 함유한 프로바이오틱스 섭취와 일차성 갑상선 기능저하증 환자의 LT4 섭취 사이의 연관성을 본 전향적 연구에 따르면, 프로바이오틱스 섭취에 따른 평균 LT4 용량 사이에는 차이가 없었으나, 프로바이오틱스를 규칙적으로 섭취한 군에서 대조군에 비해 LT4 용량의 조절이 필요했던 횟수가 유의하게 적었던 결과를 확인하면서, 프로바이오틱스가 혈중 갑상선호르몬 농도의 안정적 유지에 영향을 줄 가능성을 제시하였다.⁽⁶⁹⁾ 그러나 LT4가 흡수되기 전에 프로바이오틱스를 복용한 경우, 흡수에 영향을 미쳐 혈중 갑상선호르몬 농도가 부족해질 수 있으므로, 이에 대한 주의가 필요하다.

장내 마이크로바이옴과 갑상선 종양

장내 마이크로바이옴은 암의 발생, 진행뿐 아니라, 항암 효과에도 영향을 끼치는 중요한 환경인자로 이해되고 있다. 대표적인 예로 *Helicobacter pylori*가 생산하는 CagA 단백질은 인체 암 발생에 관여하는 것으로 규명된 첫 세균 유래 단백질이고,⁷⁰⁾ *Escherichia coli*의 colibactin과 cytolethal distending toxin (CDT)은 숙주의 DNA를 손상시킴으로써 종양을 유발하고 진행에 관여함이 알려져 있다.⁷¹⁾ 또한 베타글루쿠로니다제(β -glucuronidase)의 활성을 증가시키는 Clostridiales와 *Bacteroides*와 같은 미생물이 과증식하면, 에스트로겐의 장-간 순환 과정에서 자유 에스트로겐(free estrogen)의 재흡수를 촉진시켜 체내 에스트로겐 양(systemic estrogen burden)을 증가시킴으로써, 유방암과 자궁내막암과 같은 호르몬 연관 악성 종양(hormone-driven malignancy)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.^{72,73)}

이와 반대로, 암 발생에 대한 보호 작용을 하는 장내 마이크로바이옴도 다수 보고되고 있다. 장내 마이크로바이옴의 대사 산물인 구연산(citric acid)과 프로피온산(propionic acid)은 숙주 종양 세포의 히스톤디아세틸라제(histone deacetylase)를 억제하면서 항암 효과를 나타내고,⁷⁴⁾ 그람음성균의 지질다당류(LPS)는 숙주 세포의 toll like receptor 4 (TLR4)의 활성을 유도하여 암세포에 대항하는 T세포 매개 면역반응을 활성화시키는데 관여한다.⁷⁵⁾ *Lactobacillus casei*로부터 분리되는 ferricrome은 종양세포의 JNK (c-jun-NH₂-kinase) 경로를 활성화시켜 종양세포의 자멸사를 유도함으로써, 암세포의 성장을 억제하는 역할을 담당하는 것으로 추정되고 있다.⁷⁶⁾

갑상선은 기관의 특성상 장-간 순환에 영향을 받는 암종과는 달리, 미생물에 의한 직접적인 영향을 받을 가능성이 매우 낮고, 갑상선암 환자의 장내 마이크로바이옴에 대한 연구도 상대적으로 많이 부족하다. 그러나, 이미

1972년에 경구로 kanamycin을 복용시켜 장내 마이크로바이옴 결핍을 유발한 백서에서 갑상선의 방사성요오드 섭취율이 대조군에 비교하여 현저히 감소함을 관찰하여 장내 마이크로바이옴이 갑상선암의 발병에 영향을 미칠 가능성이 제기되기도 하였다.⁷⁷⁾

현재까지 보고된 갑상선암 환자에서의 장내 마이크로바이옴 연구는 모두 중국인을 대상으로 진행된 것으로서(Table 3) 장내 마이크로바이옴의 풍부도는 증가, Enterobacteriaceae, *Neisseria*와 같은 유해균의 증가, Prevotellaceae, *Butyricimonas*와 같은 균은 감소된 결과를 보였다.

특이할 점은, Feng 등⁷⁸⁾은 갑상선 환자의 대변 내 여덟 가지의 대사체들(Triglyceride, Phosphatidylcholine, Glucosylceramide, Tauroursodeoxycholic acid, Hexacosanedioic acid, Eruberin A, Epsilon-(gamma-Glutamyl)-lysine)과 다섯 개의 마이크로바이옴(*Lactococcus*, *Prevotella_9*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Megamonas*)의 변화를 함께 고려할 때 갑상선암을 특정하는 정확도가 증가한다는 분석 결과를 보여주었다. 이는 선행 갑상선암 대사체 연구 결과에서 갑상선암 환자의 혈청과 호기 내에 암의 형성과 전이에 관여하는 대사 물질인 gamma-aminobutyric acid와 phenol이 각각 유의한 증가를 보였던 것과 함께 갑상선암의 발생 예측에 장내 마이크로바이옴뿐만 아니라, 그 대사체들도 함께 간접적 마커로써 활용하는 가능성에 대한 기대가 되는 결과이다.^{79,80)}

갑상선암에서 어떤 장내 마이크로바이옴이 발생 및 예후에 영향을 미치는지에 대한 규명은, 예방과 치료뿐만 아니라, 이를 예측하는 유용한 지표로서 임상 적용이 기대되며, 이를 위해서는 다양한 연령과 인종 및 암의 진행상태 등을 고려한 후속 연구가 필요하다.

Table 3. Current results of studies about gut microbiomes in patients with thyroid cancer or thyroid nodules

1° Author Country, year	Method	Numbers of patients (Controls)	Indices of gut microbial diversity in patients	Increased microbiomes in patients' gut	Decreased microbiomes in patients' gut
Feng J. China, 2019	High-throughput sequencing	30 cancer (35)	Increased both Chao (richness) and Shannon index (diversity)	Lactobacillaceae, Clostridiaceae 1, Enterobacteriaceae	Acidaminococcaceae, Prevotellaceae, Bacteroidaceae
Zhang J. China, 2019	High-throughput sequencing	20 cancer 18 nodule (36)	Increased ACE index (richness)	<i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus</i>	<i>Butyricimonas</i> in cancer, <i>Lactobacillus</i> in nodule

결론

아직까지는 갑상선과 장내 마이크로바이옴의 관계에 대한 이해가 불완전하고, 이를 위해서는 보다 많은 연구 결과가 필요하다. 하지만 현재까지 보고된 연구 결과들은 장내 마이크로바이옴 변화와 갑상선의 자가면역, 기능 이상 및 종양 등 다양한 갑상선질환의 발병에 영향을 미치고 있을 가능성을 충분히 제시하고 있다. 추후 보다 많은 근거들을 바탕으로, 장내 마이크로바이옴 분석이 갑상선 질환의 발병과 예후를 예측하고, 장내 마이크로바이옴에 대한 중재를 통해 이를 예방하거나 치료의 효율을 증가시키는 보조적인(adjutant) 미세생태치료(microecological therapy)로 활용될 수 있을 것이라 기대된다.

중심 단어: 미생물무리유전체, 미생물무리, 갑상선, 자가면역 질환, 갑상선암.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Seul Ki Kwon: <https://orcid.org/0000-0002-9239-8284>

Namil Kim: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1468>

Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

References

- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124(4):837-48.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14(8):e1002533.
- Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG. Strategies for culture of 'unculturable' bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2010;309(1):1-7.
- Zoetendal EG, Collier CT, Koike S, Mackie RI, Gaskins HR. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *J Nutr* 2004;134(2):465-72.
- Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012;489(7415):250-6.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312(5778):1355-9.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
- Ko JS. The intestinal microbiota and human disease. *Korean J Gastroenterol* 2013;62(2):85-91.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.
- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* 2016;39(1):1-12.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6(237):237ra65.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7(1):14.
- Khosravi A, Mazmanian SK. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol* 2013;16(2):221-7.
- Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell* 2018;172(6):1198-215.
- Kc D, Sumner R, Lippmann S. Gut microbiota and health. *Postgrad Med* 2020;132(3):274.
- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1024-33.
- Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015;21(8):895-905.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44(6):842-50.
- Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharshmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):26-35.
- Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes* 2017;8(6):607-15.
- Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hamalainen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17(2):260-73.
- Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016;167(4):915-32.
- Ingman WV. The gut microbiome: a new player in breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2019;79(14):3539-41.
- Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, et al. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017;8(70):115691-700.
- Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N,

- Gargano L, et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:92.
- 26) Tudhope GR, Wilson GM. Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Q J Med* 1960;29:513-37.
 - 27) Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 2015;39(4):509-21.
 - 28) Virili C, Centanni M. "With a little help from my friends" - The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Mol Cell Endocrinol* 2017;458:39-43.
 - 29) Hazenberg MP, de Herder WW, Visser TJ. Hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 1988;4(1):9-16.
 - 30) Hoefig CS, Wuensch T, Rijntjes E, Lehmpul I, Daniel H, Schweizer U, et al. Biosynthesis of 3-iodothyronamine from T4 in murine intestinal tissue. *Endocrinology* 2015;156(11):4356-64.
 - 31) Meng S, Badrinarain J, Sibley E, Fang R, Hodin R. Thyroid hormone and the d-type cyclins interact in regulating enterocyte gene transcription. *J Gastrointest Surg* 2001;5(1):49-55.
 - 32) Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* 2009;15(23):2834-8.
 - 33) Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010;107:243-74.
 - 34) Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4(6):478-85.
 - 35) Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122(1):107-18.
 - 36) Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, Konnikova L, Zemmour D, McGuire AM, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORgamma(+) regulatory T cells. *Science* 2015;349(6251):993-7.
 - 37) Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, Wohlfert EA, Blank RB, Zhu Q, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity* 2008;29(4):637-49.
 - 38) Yurkovetskiy LA, Pickard JM, Chervonsky AV. Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues. *Cell Host Microbe* 2015;17(5):548-52.
 - 39) Moon C, Baldrige MT, Wallace MA, D CA, Burnham, Virgin HW, et al. Vertically transmitted faecal IgA levels determine extra-chromosomal phenotypic variation. *Nature* 2015;521(7550):90-3.
 - 40) Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. *Aust Fam Physician* 2017;46(4):206-11.
 - 41) Marino M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2015;38(3):283-94.
 - 42) Hargreaves CE, Grasso M, Hampe CS, Stenkova A, Atkinson S, Joshua GW, et al. *Yersinia enterocolitica* provides the link between thyroid-stimulating antibodies and their germline counterparts in Graves' disease. *J Immunol* 2013;190(11):5373-81.
 - 43) Wang Z, Zhang Q, Lu J, Jiang F, Zhang H, Gao L, et al. Identification of outer membrane porin f protein of *Yersinia enterocolitica* recognized by antithyrotropin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):4012-20.
 - 44) Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwiertz A, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(1):53-60.
 - 45) De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, 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(33):14691-6.
 - 46) Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* 2011;343(1):23-32.
 - 47) Su X, Yin X, Liu Y, Yan X, Zhang S, Wang X, et al. Gut dysbiosis contributes to the imbalance of Treg and Th17 cells in Graves' disease patients by propionic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa511.
 - 48) Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1939-46.
 - 49) Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2325-32.
 - 50) Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1735-48.
 - 51) Kumar S, Nadeem S, Stan MN, Coenen M, Bahn RS. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol* 2011;46(3):155-63.
 - 52) Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, Prummel MF, Wiersinga WM. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2000;121(3):453-7.
 - 53) Shi TT, Xin Z, Hua L, Zhao RX, Yang YL, Wang H, et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest* 2019;42(8):967-78.
 - 54) Berchner-Pfannschmidt U, Moshkelgosha S, Diaz-Cano S, Edelmann B, Gortz GE, Horstmann M, et al. Comparative assessment of female mouse model of Graves' orbitopathy under different environments, accompanied by proinflammatory cytokine and T-cell responses to thyrotropin hormone receptor antigen. *Endocrinology* 2016;157(4):1673-82.
 - 55) Masetti G, Moshkelgosha S, Kohling HL, Covelli D, Banga JP, Berchner-Pfannschmidt U, et al. Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in

- different environments may modulate clinical presentation of disease. *Microbiome* 2018;6(1):97.
- 56) Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, Covelli D, Biscarini F, Horstmann M, *et al.* Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome* 2021;9(1):45.
 - 57) Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Muller 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.
 - 58) Shi TT, Xin Z, Hua L, Wang H, Zhao RX, Yang YL, *et al.* Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2021;44(2):297-310.
 - 59) Kim YA, Cho SW, Choi HS, Moon S, Moon JH, Kim KW, *et al.* The second antithyroid drug treatment is effective in relapsed Graves' disease patients: a median 11-year follow-up study. *Thyroid* 2017;27(4):491-6.
 - 60) Penhale WJ, Young PR. The influence of the normal microbial flora on the susceptibility of rats to experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1988;72(2):288-92.
 - 61) Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, *et al.* Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4180-4.
 - 62) Sasso FC, Carbonara O, Torella R, Mezzogiorno A, Esposito V, Demagistris L, *et al.* Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis. *Gut* 2004;53(12):1878-80.
 - 63) Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol* 2017;8:598.
 - 64) Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, *et al.* Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18(3):293-301.
 - 65) Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbo S, Franceschi F, Greco AV, *et al.* Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(4):451-6.
 - 66) Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 2005;15(8):787-98.
 - 67) Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014;146(6):1525-33.
 - 68) Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, *et al.* Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):E419-22.
 - 69) Spaggiari G, Brigante G, De Vincentis S, Cattini U, Roli L, De Santis MC, *et al.* Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:316.
 - 70) Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(4):196-219.
 - 71) Lara-Tejero M, Galan JE. A bacterial toxin that controls cell cycle progression as a deoxyribonuclease I-like protein. *Science* 2000;290(5490):354-7.
 - 72) Gloux K, Berteau O, El Oumami H, Beguet F, Leclerc M, Dore J. A metagenomic beta-glucuronidase uncovers a core adaptive function of the human intestinal microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4539-46.
 - 73) Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(8).
 - 74) Jan G, Belzacq AS, Haouzi D, Rouault A, Metivier D, Kroemer G, *et al.* Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death Differ* 2002;9(2):179-88.
 - 75) Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, Hinrichs CS, Chieppa M, Cassard L, *et al.* Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J Clin Invest* 2007;117(8):2197-204.
 - 76) Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, *et al.* Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun* 2016;7:12365.
 - 77) Vought RL, Brown FA, Sibinovic KH, McDaniel EG. Effect of changing intestinal bacterial flora on thyroid function in the rat. *Horm Metab Res* 1972;4(1):43-7.
 - 78) Feng J, Zhao F, Sun J, Lin B, Zhao L, Liu Y, *et al.* Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. *Int J Cancer* 2019;144(11):2728-45.
 - 79) Shen CT, Zhang Y, Liu YM, Yin S, Zhang XY, Wei WJ, *et al.* A distinct serum metabolic signature of distant metastatic papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(6):844-52.
 - 80) Guo L, Wang C, Chi C, Wang X, Liu S, Zhao W, *et al.* Exhaled breath volatile biomarker analysis for thyroid cancer. *Transl Res* 2015;166(2):188-95.