

Our Genome and Our other Genome: Understanding humans as Symbionts with Microbes

Heenam Stanley Kim*

The Laboratory of Human-Microbial Genomics, Department of Medicine, College of Medicine, Korea University, Anam-Dong, Seongbuk-Gu, Seoul, Korea

One of the most significant discoveries in life sciences and medicine in recent years is that we humans are symbionts with a large number of microbes. These microbes reside on all over our surface, with the major portion of the population being in the digestive tract. The gut microbiota (microbial community) consists of up to 1,000 species of bacteria and its number exceeds ten-times of that of the human cells. Throughout the history of co-evolution, humans and microbes have become dependent on each other, and as the result developed a complex web of specific interactions. Recent development of the fast and cost-effective next generation sequencing (NGS) technology enabled the researchers to dissect the structure and function of the gut microbiota and their associations with human physiology in much detail. This newly-blooming field of human-microbial genomics will completely change the way we see and treat ourselves.

Key Words: Gut microbiota, Next generation sequencing, Genomics, Metagenomics

서 론

사람은 자신만의 구조와 기능으로는 완전하지 못한 생명체이며, 인체의 총 세포 수 보다 약 10배 이상($\sim 10^{14}$ 개체)의 공생 미생물들과 함께 할 때 비로소 독립적인 생명체로서 살아갈 수 있다. 이러한 서로 다른 생명체 간의 협력 공생관계는 자연계에서는 흔한 일이지만, 사람 자신도 그러한 메커니즘에 의존하는 생명체라는 것을 인식하게 된 것은 최근의 일이다. 장내 미생물에 대한 연구는 현재까지 30여 년간 이어져 왔으나 기술적인 장벽 때문에 일부 배양이 가능한 균주의 발견과 이들의 일부 제한적인 기능 연구에 국한되어 왔다. 최근 들어 배양에 따른 오류(culture-based bias) 없이 전체 미생물 군집(microbiota)의 특징을 자연상태 그대로 대량 분석하는 것

을 가능하게 한 16S rDNA 염기서열 분석법과 메타지노믹스(metagenomics)가 차세대 시퀀싱 기술(next generation sequencing)과 함께 발달하여 장내 미생물에 대한 연구에 활력이 불고 있다. 사람이 미생물과의 공생체라는 점을 전제할 때, 우리는 그 동안 간과했던 많은 것에 대한 올바른 이해가 필요하며, 이러한 발상의 전환이 있을 때 우리의 연구는 더욱 효과적으로 건강한 삶에 기여할 수 있을 것이다. 이 종설에서는 우리의 인생 동반자로서의 미생물에 대한 이해의 폭을 넓히기로 하겠다.

본 론

사람과 공생하는 미생물, 그들은 누구인가?

사람은 다른 모든 포유동물들과 마찬가지로 태어나기 직전까지는 자궁 내에서 무균상태이지만 출생과 더불어 미생물들과의 공생생활을 시작한다(Fig. 1). 아기가 자연 분만에 의해 태어날 경우 산모의 산도(birth canal)를 경유하는 동안 미생물들이 처음 아기에게 전달되며, 그 후 부모, 형제 등과의 가까운 공동생활에서의 접촉을 통해서(대변 등의 오염을 통해) 입을 통해 장으로 전해진다 (1).

Received: May 3, 2012/ Revised: May 17, 2012

Accepted: May 23, 2012

*Corresponding author: Heenam Stanley Kim, Ph. D. Department of Medicine, College of Medicine, Korea University, Anam-Dong, Seongbuk-Gu, Seoul 136-705, Korea.
Phone: +82-2-920-6422, e-mail: hstanleykim@korea.ac.kr

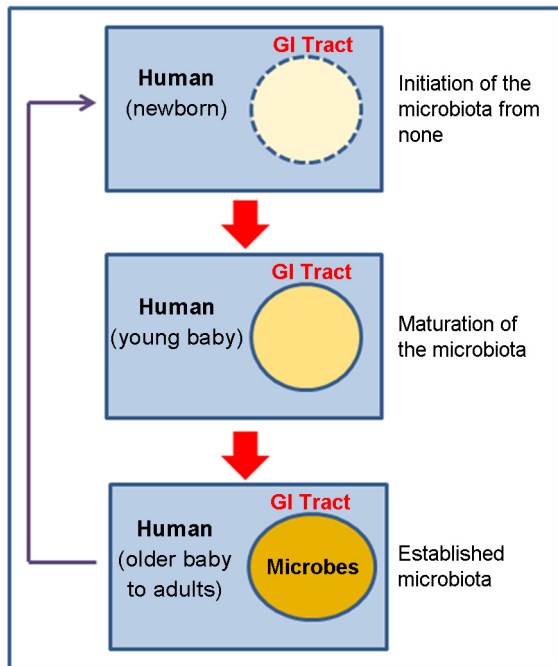


Figure 1. The human-microbe symbiotic cycle in the gastrointestinal (GI) tract. Humans are born without symbiotic microorganisms, but soon receive microorganisms mostly from kinship and the normal microbiota is gradually established.

즉, 태어난 지 며칠 후에는 이미 주위환경으로부터 유래한 미생물들이 신생아의 대변에서 검출되기 시작한다. 엄마의 질을 통과하지 않고 제왕절개로 태어난 아기들의 경우 자연 분만으로 태어난 아기들과 비교해서 장내 구성 미생물의 차이를 보이며 (2, 3), 아기의 유전형질 (genotype)에 따라서도 미생물들의 선택적 정착 및 번성에 차이가 있다는 사람과 쥐를 대상으로 한 연구결과가 발표되었다.

초기에 정착하는 장내 미생물들 중에는 산소를 이용할 수 있는 산소성세균이 많이 포함되어 있으며, 이들의 활동은 장내를 무산소세균(anaerobes)들이 형성되기 좋은 환경으로 만들어 간다. 이후 미생물 군집은 차차 안정적으로 자리를 잡아 가면서 장 성숙을 돕고, 영양분 흡수를 촉진하며, 면역체계의 확립에 관여하는 등 사람의 성장과 건강에 필수적으로 중요한 역할을 한다 (4, 5, 6). 하지만, 생후 약 6개월 까지도 아기들의 장내 미생물 군집은 개인마다 상당히 다르고 매우 다양한 불안정한 양상을 보인다. 이러한 불안정한 양상의 정도는 시간이 감에 따라 덜해지지만 약 1년 가까이 지속된다 (7, 8). 그렇지만 점차 자라면서 어른들의 식생활을 닮아감에 따라 아기들

장내의 미생물 분포도 어른들의 것으로 점차 닮아 간다.

장내의 미생물 군집(microbiota)의 형성은 장이라는 특수 환경, 섭취되는 음식물, 미생물들 간의 복잡한 교류, 그리고 사람과의 상호 이익추구에 직접적인 영향을 받는다 (9, 10). 대장 내의 환경은 산소가 없는 무산소 상태 (anaerobic)이므로 일반 산소성(aerobic) 미생물들은 성장이 어렵고, 무산소세균 중에서도 산소에 노출되어 그들에게 치명적일 수 있는 체외(aerobic condition)를 거쳐 입과 항문 등 경로를 통해 성공적으로 다른 사람의 장에 도달하여 정착할 수 있는 시스템을 갖고 있는 종류들에 한해 기회가 주어진다. 또한 미생물 간에 각각의 생산물 (product)과 이용물(substrate)이 상호 이용이 되는 복잡한 엷물림 먹이 사슬 구조를 형성하는데(food web), 이러한 사회 구조도 특정 종류의 미생물들이 선택되는 압력으로 작용한다.

성인을 대상으로 한 16S rDNA 염기서열분석을 통한 연구에서, 사람의 장내 미생물 군집은 *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes*, *VadinBE97*의 총 9문(division)의 미생물로 구성되어 있다 (11, 12). 그러나 이 중 두 개의 문에 속하는 미생물(*Fermicutes*와 *Bacteroidetes*)이 90% 이상을 차지한다 (12). 이와 같은 미생물 분포는 현재까지 지구상에 알려진 총 55개 문 (division)의 세균과 13문의 Archaea, 일반토양이나 해양환경을 구성하는 미생물(microbial community)들이 고도의 다양성(microbial diversity)을 보이는 것에 비해 상당히 단순하다고 할 수 있다. 토양환경의 경우에는 토양의 광범위한 이질성이 미생물들의 다양성 확대에 기여한다 (13). 이에 반해, 장 연동운동으로 인해 고루 섞이는 음식물 성분과 장관의 구조가 장의 부위별로 크게 다르지 않은 환경에서는 상대적으로 미생물의 다양성이 낮게 형성될 것으로 보인다. 또한 동일한 사람의 장 부위별 미생물 군집의 구성을 비교한 연구에서도 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다 (12).

장내 미생물 군집은 개개인에 따라 차이가 있을 수 있으나 수 백 여종에 이르는 세균들로 구성되어 있는 것으로 추정되며, 중심역할을 하는 세균들 (9, 10, 14) 외에, 바이러스(bacteriophages) (15)와 곰팡이(fungi) (4) 등이 어우러져 복잡한 먹이 사슬(food web)을 이루고 있다. 이러한 미생물 군집의 구조는 사람의 유전형질과 여러 환경적 요인들에 따라 결정지어지며, 각 미생물 종간의 균형

의 차이에 따라 사람에게 유리한 형태와 그 반대의 경우가 있다.

건강한 성인들을 상대로 한 연구에서 볼 때 *Fermicutes*와 *Bacteroidetes*가 차지하는 비중과 그에 속하는 구성 세균들에서 개인별 차이가 나타났다 (12). 이는 *Fermicutes*와 *Bacteroidetes* 등이 담당한 기능이 특정 핵심 구성세균으로부터 기인하기 보다는 여러 구성원들의 유전자 저장체(gene pool)를 통해 그룹단위로(redundancy in function) 유지되는 것일 가능성을 시사한다. 또한 장에 많이 존재하는 바이러스나 플라스미드(plasmid), 트랜스포손(transposon) 등의 매개체들을 통한 유전자 전달(horizontal gene transfer)을 통해 많은 중요 유전자가 장내 미생물 사이에 공유될 가능성도 있다 (16). 이와 같은 메커니즘들은 미생물 군집과 인간 모두에게 도움이 되는 미생물 군집의 항상성에 크게 기여할 수 있는 방법이 될 수 있는 것이다.

최근 많은 수의 데이터를 기반으로 장내 미생물 군집의 다양성을 분석한 결과, 모든 사람의 미생물 군집이 세 가지 유형의 범위에 속한다는 것이 발견되었다 (17). 이들 유형은 엔테로타입(Enterotype)이라고 불리며, 어느 종의 세균을 중심으로 수가 특히 증가되었는가를 기준으로 나눌 수 있다. 엔테로타입 1은 *Bacteroidetes*, 엔테로타입 2는 *Prevotella*, 엔테로타입 3은 *Ruminococcus* 중심의 군집 유형이다. 엔테로타입은 국가별 차이 혹은 인간의 체반 특성(나이, 성별 등)과 무관한 것으로 보이며, 식생활(특히 단기 보다는 장기간의 꾸준한 식단)이 매우 중요한 요인인 것으로 알려져 있다 (18). 그러나 이들 엔테로타입의 존재는 현재 논란의 여지가 있으며, 세 유형 중 둘만(엔테로타입 1과 2) 인정하기도 한다 (18).

미생물이 가장 많이 분포하고 있는 대장에서의 그들의 주요 역할은 식물성 섬유질(plant cell wall polysaccharides)과 같이 사람 스스로 분해하지 못하는 물질들과 소장점막에서 주로 분비된 글리칸(glycan)들의 분해와 발효(fermentation)이다 (19). 이러한 미생물들의 대사 활동은 특히 맹장(cecum)과 상행결장(ascending colon) 부위에서 가장 왕성하게 이루어지며, 따라서 그 구역에서의 미생물들의 성장이 최고점을 이룬다. 하행결장(descending colon)을 지난 이후의 구역은 발효에 사용할 수 있는 기질(substrates)의 양이 감소한다. 탄수화물 발효의 주 결과는 butyrate, acetate, propionate와 같은 작은 분자의 지방산(short-chain fatty acids)이며 이들은 인체로 쉽게 흡수되

고 각각 다른 부위에서 이용된다. 단백질의 분해의 경우(putrefaction)에서도 마찬가지로 이들 지방산이 생산된다. 또한 이 과정 중에 암모니아, 아민류를 비롯한 각종 독성 물질도 같이 생산된다 (20).

그 외에도 미생물의 발효의 결과 수소(hydrogen)와 메탄(methane)이 발생한다. 이것은 수소의 경우 sulfate-reducing bacteria와 methanogenic archaea, 그리고 상대적으로 비중이 작은 acetogenic bacteria의 세 그룹의 균이 이용하여 제거한다. Sulfate-reducing bacteria와 methanogen들이 수소를 놓고 벌이는 경쟁은 sulfate-reducing bacteria가 대사산물로 만들어 내는 H_2S 가 인체에 독성을 갖고 있으므로 신체에 영향을 미칠 수 있다. 장내에는 *Methanobrevibacter smithii*라고 하는 한 종류의 methanogen이 독보적으로 활동하고 있다. 최근 이 균의 유전체 염기서열이 밝혀졌으므로 (21), 장내에서의 이 균의 역할이 점차 규명될 것으로 보인다. 이 외에도 선별된 많은 장내 세균들의 전체유전체(reference genome)와 많은 수의 사람들에서 기인한 장내 미생물의 메타지놈의 염기서열이 밝혀졌다 (22, 23). 이들은 다른 일반균들과 비교해서 훨씬 더 많은 다양한 영양물질들의 transporter 유전자들을 갖고 있었으며, 특히 *Bacteroides* 종의 경우 각종 탄수화물의 분해에 필요한 유전자들을 다량 보유하고 있었다 (24). 이들 모두의 유전체 정보는 사람 대장 내의 대표적 대사를 이해하는데 크게 도움이 될 것으로 보인다. 이러한 주요 대사 외에도 장내 미생물들의 구성과 섭취된 음식물에 따라 복잡하고 다양한 대사들이 일어날 수 있다. 경우에 따라 이들은 직접 혹은 간접적으로 사람의 건강에 영향을 미칠 수 있으므로 이들에 대한 연구도 중요하다.

공생 미생물들은 사람 몸의 일부인가?

우리는 원시 포유동물을 거쳐서 지금의 인간으로 이르는 약 1억년[소화기를 가진 포유류의 역사인 ~100 million years (25)]의 전체 진화과정 동안 복잡한 구조의 미생물 군집(microbial community)과 서로 영향을 주고 받으며 동반진화(co-evolution)해 왔다. 그 결과 공생 미생물들과 사람은 공동운명체로서 복잡하고 다양한 상호의존과 협조를 이루고 있다. 이들 공생 미생물들은 인간으로부터 좋은 성장환경과 영양을 공급받는 대가로 사람 스스로 소화할 수 없는 영양물질들을 분해해 주고 비타민 등의 필수

영양소들을 생산해 주며 (4, 19, 26), 외부의 병원균들과 독성물질들로부터 인체를 보호해 준다 (4, 20).

그러나 이보다 더 중요한 점은 장내 미생물들이 소화기의 범위를 넘어서서 실제로 거의 모든 생리현상에 직접 혹은 간접적으로 관여한다는 점이다. 즉, 우리가 스스로 진화할 필요가 없는 부분들과 우리가 할 수 없었던 것들을 장내 미생물이 채워주고 있는 것이다. 이들과 함께 우리는 비로소 완전한 한 개체가 되며, 따라서 장내 미생물들은 결국 우리의 또 다른 장기와 같은 존재로 인식될 수도 있다. 이들은 사람 대장의 성숙 (4), 장상피세포의 성장조절 (5), 면역시스템 조절 (6) 등과 같이 사람 존립에 근본적으로 필요한 기능에 매우 중요한 도움을 제공한다. 최근에는 암 (27), 자폐증(autism) (28), 알러지 (29)와 같이 소화기계 질환 (30, 31, 32)을 넘어서는 각종 질병들과의 상관성이 알려지면서 (20) 장내세균들의 사람 생리에서의 역할에 대한 관심이 증가하고 있지만, 아직 이 분야의 연구는 초기에 머물러 있다고 할 수 있다. 앞으로 이 분야에 대한 연구가 더욱 진전될 것으로 보인다.

사람과 공생하는 미생물에 대한 연구 현황

장내 미생물의 연구는 1970년대 전후로 암의 발생빈도와 식생활 습관의 상관관계가 알려지면서 본격적으로 진행되었다. 초기 연구들은 모두 대변 내에 존재하는 미생물들의 인공배양(cultivation)을 기조로 이루어졌으며, 따라서 이들 연구는 장내 미생물의 대부분을 차지하는 배양 조건이 까다로운 균 종을 제외한 일부 배양이 가능한 균 종에 국한될 수 밖에 없었다. 그나마 연구가능 균들의 불균형적인(biased) 샘플링(sampling)과 배양으로 인해 전체 장내세균 군집 내에서의 실제 모습과는 동떨어져 있는 결과를 얻는 경우도 많았다. 따라서 그 동안의 연구결과들 중에는 같은 주제에 대해 서로 반대의 결론에 도달하는 논문들을 쉽게 접할 수 있다. 하지만, 근래 10여 년 사이에 들어 16S rRNA 유전자들의 염기서열을 기조로 한 분자생물학적(molecular biological) 분석 방법들이 도입되면서 이 방면의 연구도 새로운 국면을 맞이하게 되었다(Fig. 2). 즉, 자연상태의 미생물 분포를 손상하지 않으면서 미생물 집단을 동시에 생태적, 기능적으로 연구할 수 있는 다양한 연구 방법이 마련된 것이다. 더욱이, 최근 수년 간은 많은 수의 주요 장내세균에 대한 유전체 염기서열(reference sequences)이 밝혀지고 (21, 33, 34,

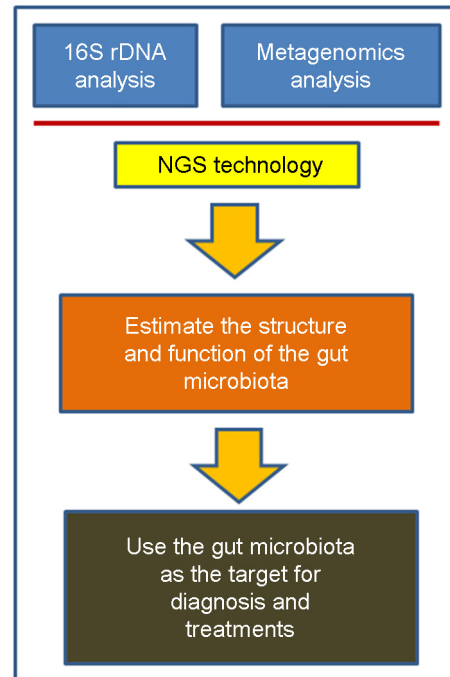


Figure 2. The research of the human microbiota. The NGS technology enabled the 16S rDNA and metagenomics analysis of the microbiota in a high-throughput way. The rich information obtained can be used for the estimation of the structure and the function of the microbiota. Further development of the research field will lead us to the new medicine, which uses the status of the microbiota as the target for diagnosis and treatments.

35, 36), 장내 미생물 군집의 유전자들을 그대로 분석하는 메타지노믹스(metagenomics) 연구 (12, 37)가 시작되어 장내 미생물들의 구조와 기능에 대한 세부적인 연구가 탄력을 받고 있다. 이러한 최첨단 대용량 동시처리(high throughput) 방법을 이용한 연구는 앞으로 더욱 가속화될 것이며, 미생물학과 의학에 대한 우리들의 종래 통념(paradigm)을 깨고, 지식기반을 한 단계 높이면서, 궁극적으로 사람의 건강을 증진시키고 유지하는 데에 크게 기여할 것으로 기대된다.

치료대상으로서의 장내 공생 미생물

장내 미생물은 다양한 범위의 질병과 밀접한 관계를 맺고 있다. 흥미로운 사실은 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)이나 대장암(colon cancer)과 같은 대장 내의 각종 질병들 외에도 자폐증 (28), 아토피 (38), 비만 (39, 40)과 같이 직접적인 관련이 의심되지 않을만한 질병까지

도 장내 미생물과의 연관성이 입증되어 그 연관된 범위가 넓다는 것이 확인되었다는 점이다. 사람의 장내 미생물은 각 사람마다 구성이 조금씩 다르고 (9), 시간이 흐름에 따라 변화되며 (41), 사람의 미생물에 대한 반응도 개인별 차이가 있다고 알려져 있다 (42). 그 중 비만의 경우 다른 질병들에 비해 좀 더 구체적인 연구가 이루어졌다 (9, 39, 40). 사람과 쥐에서 장내 미생물 군집의 대다수를 차지하는 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*의 비율을 서로 비교한 결과 *Bacteroidetes*의 증가세가 체중 감소와 연관이 있다는 것이 밝혀졌다. 그리고, 또 다른 연구에서는 유전적으로 비만한 쥐들이 마른 쥐들에 비해 음식물로 부터 에너지를 수확하는 능력이 뛰어나다는 것이 밝혀졌다. 이러한 두 종류 쥐들의 특징은 장내 미생물들을 옮겨 전해증으로써 무균 상태에서 성장한 쥐들에게도 전달될 수 있었다. 그러나 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*의 비율만을 비교하는 것은 현상을 너무 단순화 시킨 것이기 때문에 보다 심도 있는 구체적인 연구가 필요하다고 할 수 있다. 현재 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*의 비율과 비만의 직접적인 상관관계를 의심하고 있는 연구자들도 많이 존재한다. 또한 군들을 관련 질병 진단의 바이오마커(biomarker)로서 또는 치료의 목표로서 이용할 수 있음을 인정하는 분위기도 꾸준히 증가하고 있다.

우리가 건강한 장내 미생물 군집들의 공통점을 파악하고, 건강에 문제를 일으킬 수 있거나 반대로 도움을 줄 수 있는 구조와 기능의 차이를 알게 된다면, 이미 안정화된 미생물 군집이 어느 정도 안정적이며 또 우리가 그 구조를 어떻게 원하는 방향으로 변화하도록 유도할 수 있는가 하는 쪽의 연구가 많이 필요하게 될 것이다. 아직은 이러한 연구가 매우 미진하지만, 유산균 등의 프로바이오틱스를 이용하여 장내 미생물의 구성에 긍정적인 영향을 미치려는 시도는 많이 있었다. 그러나 사람을 대상으로 한 실험에서 프로바이오틱 균주들이 장내에 매우 짧은 시간만을 견뎌내는 것으로 나타났다 (43). 또 다른 연구에서는 외부에서 투입된 균들이 일단 정착에 성공하면, 종래의 미생물 군집의 구조에 변형을 주는 것이 확인되었다 (44). 이러한 구조적 변화는 소화나 인간의 장점막의 생리에 영향을 끼칠 수도 있다. 하지만 이와 같은 연구들은 장내 미생물들에 대한 근본적인 이해가 바탕이 되어야 할 뿐만 아니라, 보다 다양하고 체계적인 실험적 접근이 필요하다. 한편 프리바이오틱스는 일반적으로 사람을 비롯한 동물 숙주에 의해서는 소화되지 않으나, 이

로운 장내 미생물들의 성장을 선택적으로 촉진할 수 있는 물질들을 의미한다. 그 예로서, inulin, oligofructose, galacto-oligosaccharides, lactulose 등이 잘 알려져 있다. 이들에 대한 연구도 미래에 프로바이오틱스와 함께 중요한 부분을 차지할 것으로 기대된다. 이미 이들 중 일부는 비피도박테리아(bifidobacteria)와 젖산균(lactobacilli)의 선택적 성장을 촉진하여, 결과적으로 인간의 칼슘흡수를 증진시키고 면역체계를 상승시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

결론

장내 미생물에 대한 연구는 이제 시작 단계에 불과하다고 할 수 있다. 따라서 장내 미생물의 구조와 구성원들의 역할에 대한 연구는 앞으로 계속해서 이루어져야 한다. 그러나 전체적으로 공통적인 구성 틀은 있지만 개개의 사람들마다 어느 정도의 범위 내에서 다양하고 독특한 장내 미생물 구조를 갖고 있다는 점 (8, 9, 37)은 이러한 연구를 복잡하게 하는 가장 큰 요인이다. 따라서 어떤 미생물들이 우리 몸에 살고 있고, 또 이들 미생물들의 다양성(diversity)이 일반인들과 질병을 갖고 있는 사람들 내에서 그리고 그들의 유전형질(genotype), 연령, 성별 등의 차이에 따라 어느 정도인지에 대한 연구가 먼저 이루어져야 할 것이다.

장내 미생물에 대한 30여 년간의 연구는 근래 10여 년 사이에 도입된 16S rRNA 유전자들의 염기서열을 기본으로 한 분자생물학적(molecular biological) 분석 방법을 통해 새로운 국면을 맞이하게 되었다. 즉, 자연상태의 미생물 분포를 손상시키지 않으면서 미생물 집단을 동시에 생태적, 기능적으로 연구할 수 있는 좋은 방법들이 마련된 것이다. 이러한 새로운 연구 방식은 장내 미생물 군집(gut microbiota)의 형성과 구조에 대한 다양한 질문에 답할 수 있는 길을 열어 주었다. 또한 각각의 방법은 강점과 제한점이 있다. 예를 들어 16S rRNA 유전자를 이용하여 미생물들을 조사하는 방법들은 미생물들의 기능면에서는 많은 정보를 줄 수 없다. 한편, 유전체 염기서열을 기반으로 하는 방법들은 미생물들의 생리학적 가능성을 연구하는 중요한 도구를 제시한다. 그 외에도 장내 미생물 군집의 유전자들을 그대로 분석하는 메타지노믹스(metagenomics) 연구 (12, 23, 37)를 통해 장내 미생물들의 구조와 기능에 대한 세부적인 연구가 탄력을 받고 있다.

또한, 꾸준히 늘어나는 미생물들의 전체유전체 염기서열들은 (22) 비교유전체학(comparative genomics)과 생물정보학(bioinformatics)을 이용한 미래의 장내 미생물 군집의 연구에 중요한 자원으로 이용될 것이다.

장내의 미생물 군집과 사람의 생존과 관련된 기능적인 연구는 이제 생물학과 기초의학의 새로운 주요 대상으로 떠오르고 있다. 이러한 연구는 앞으로 더욱 가속화될 것이며 결국 미생물학과 의학에 대한 우리들의 종래 통념(paradigm)을 깨고 지식기반을 한 단계 높이면서, 궁극적으로 인간의 건강을 증진시키고 유지하는 데에 크게 기여할 것으로 기대된다. 그 결과 질병을 예방하는 패러다임도 변하게 될 것으로 생각한다. 즉, 미래에는 이들 장내 미생물들을 이해하고, 잘 다스리며, 그들의 구조와 기능을 꾸준히 살핍으로써 우리의 건강상태를 점검하고, 개개인에게 특히 좋거나 해로운 음식들을 선별할 수 있을 것이다. 또한 장내 미생물 구조에 이상이 발생하면 그들을 바람직한 형태로 회복 혹은 변형시킴으로써 각종 질병을 예방하고 치료하는 날이 올 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Mänder R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996;69:30-5.
- 2) Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-21.
- 3) Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
- 4) Savage DC, Dubos R, Schaedler RW. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
- 5) Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-41.
- 6) Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol* 2004;12:562-8.
- 7) Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol* 1982;15:189-203.
- 8) Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
- 9) Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-48.
- 10) Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006;21:517-23.
- 11) Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
- 12) Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-8.
- 13) Zhou J, Xia B, Treves DS, Wu LY, Marsh TL, O'Neill RV, *et al.* Spatial and resource factors influencing high microbial diversity in soil. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:326-34.
- 14) Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006;59:1639-50.
- 15) Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, *et al.* Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol* 2003;185:6220-3.
- 16) Smillie CS, Smith MB, Friedman J, Cordero OX, David LA, David LA, *et al.* Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature* 2011;480:241-4.
- 17) Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
- 18) Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, *et al.* Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
- 19) Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;22:283-307.
- 20) Guamer F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-9.
- 21) Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, Coutinho PM, Henrissat B, Fulton R, *et al.* Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10643-8.
- 22) Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium,

- Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, *et al.* A Catalog of Reference Genomes from the Human Microbiome. *Science* 2010;328:994-9.
- 23) 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;464:59-65.
 - 24) DeVos WM, Bron PA, Kleerebezem M. Post-genomics of lactic acid bacteria and other food-grade bacteria to discover gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2004;15:86-93.
 - 25) Murphy WJ, Eizirik E, O'Brien SJ, Madsen O, Scally M, Douady CJ, *et al.* Resolution of the early placental mammal radiation using Bayesian phylogenetics. *Science* 2001;294:2348-51.
 - 26) Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
 - 27) McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:98-109.
 - 28) Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, *et al.* Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002;35:S6-S16.
 - 29) Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005;307:1920-5.
 - 30) Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, *et al.* Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-93.
 - 31) Hume G, Radford-Smith GL. The pathogenesis of Crohn's disease in the 21st century. *Pathology* 2002;34:561-7.
 - 32) Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, *et al.* Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-42.
 - 33) Kuwahara T, Yamashita A, Hirakawa H, Nakayama H, Toh H, Okada N, *et al.* Genomic analysis of *Bacteroides fragilis* reveals extensive DNA inversions regulating cell surface adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14919-24.
 - 34) Cerdeño-Tárraga AM, Patrick S, Crossman LC, Blakely G, Abratt V, Lennard N, *et al.* Extensive DNA inversions in the *B. fragilis* genome control variable gene expression. *Science* 2005;307:1463-5.
 - 35) Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, *et al.* Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 2007;5:e156.
 - 36) Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, *et al.* A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003;299:2074-6.
 - 37) Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-9.
 - 38) Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
 - 39) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
 - 40) 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;444:1027-31.
 - 41) Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:219-26.
 - 42) Boldrick JC, Alizadeh AA, Diehn M, Dudoit S, Liu CL, Belcher CE, *et al.* Stereotyped and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:972-7.
 - 43) Tannock GW, Munro K, Harmsen HJ, Welling GW, Smart J, Gopal PK. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2578-88.
 - 44) Kuehl CJ, Wood HD, Marsh TL, Schmidt TM, Young VB. Colonization of the cecal mucosa by *Helicobacter hepaticus* impacts the diversity of the indigenous microbiota. *Infect Immun* 2005;73:6952-61.