

국내외 호흡기 및 인체 마이크로바이옴 연구

최성미,¹ 조상현,² 이하나^{1,3}¹고려대학교 보건과학과, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³고려대학교 보건과학대학 바이오시스템의과학부

Human microbiome studies in Korea

Sungmi Choi,¹ Sang-Heon Cho,² Hana Yi^{1,3}¹Department of Public Health Sciences, Graduate School, Korea University, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³School of Biosystem and Biomedical Science, Korea University, Seoul, Korea

During the second half of the 2000s, the significant impact of human microbiome on human diseases and health conditions was found. Since the Human Microbiome Project, many microbiome studies have been reported in domestic and international references. Gastrointestinal tract microbiome has been most investigated so far, and the association with illness has been demonstrated in many diseases. Recently, the range of study was extended to multiple human organs, such as the respiratory tract, skin, and urogenital tract. Given the scale and speed of research and development in recent years, the role of microbiome in many diseases would be established before long. In this review, we aimed to summarize the current status of microbiome studies in Korea and foreign countries with an emphasis on respiratory tract microbiome. The main concept and analytical methods for microbiome research, associations of microbiome and diseases, and research projects on Korean microbiome are reviewed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:311-320)

Keywords: Microbiota, Gastrointestinal microbiome, Metagenomics, Respiratory airflow, Korea

서론

1990년에 시작하여 27억 달러를 투입하여 진행된 인간게놈프로젝트(Human Genome Project, HGP)가 인간전장유전체 분석을 완료하였을 때,¹ 많은 학자들은 인간 게놈을 “the blueprint for human life”라고 부르며 인간 질병의 난제들을 상당부분 해결해 줄 것으로 기대했다. 그러나 인간게놈의 초안을 확인한 학자들이 직면했던 가장 큰 놀라움은 인간게놈이 예상외로 너무 단순하다는 것이었다. 프로젝트를 시작할 당시 인체의 복잡성을 고려하여 당초 10만개 정도의 유전자가 존재할 것이라고 믿었으나, 결과적으로는 인간이 초파리와 비슷한 2만개 정도의 유전자를 가지고 있다는 것이 밝혀졌다. 이것으로는 인체의 복잡한 생명 현상을 설명하는데 한계가 있었기에 인체에 더불어 공존하고 있는 미생물들과 그들의 유전자에 의해 크게 영향을 받고 있어 이런 다양한 유기체들의 총체를 하나의 생명 현상으로 이해해야 한다는 “superorganism”이라는 개념이 탄생하였다.²

인간게놈 해독이 끝난 직후 이미 일부 과학자들은 마이크로바이옴 연구의 필요성을 깨닫고 연구에 착수하였다. Davies³는 인간게놈 해독이 2001년 2월에 발표된 후 한 달 뒤 *Science*지에 기고를 통해, 우리 몸에 살고 있는 1,000종 이상의 상재균과 이들이 가지고 있는 2-4백만 개의 유전자를 파악하고, 인체와 미생물의 상호작용을 밝혀야만 인체의 건강과 질병을 이해할 수 있다고 주장하였고, 이를 바탕으로 인체 미생물상의 유전자 목록(inventory of microbial genes and genomes)을 작성하는 “세컨드 게놈 프로젝트(A second human genome project)”가 시작되었다.⁴ 이후 인체 마이크로바이옴에 대한 관심은 확대되어 *Nature*와 *Science*지에서는 2010년과 2012년에 핵심 주제로 마이크로바이옴을 다루었으며, 2015년에는 *Nature*지에 마이크로바이옴 특별편이 게재되고, 2016년에는 *Nature* 자매지로 *Nature Microbiology*가 발간 될 정도로, 마이크로바이옴은 최근 생물학계의 가장 큰 이슈로 각광받고 있다. 이처럼 2000년대 후반부터 본격적으로 시작된 마이크로바이옴 연구는 주로 장내 마이크로바이옴을 대상으로 하는 연구가 수행되었으며,

Correspondence to: Hana Yi  <http://orcid.org/0000-0002-4910-122X>
School of Biosystem and Biomedical Science, Korea University, 145 Anam-ro,
Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-3290-5644, Fax: +82-2-940-2849, E-mail: hanayi@korea.ac.kr

*This research was supported by a fund (code: 2015ER660300) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: March 30, 2016 Revised: April 29, 2016 Accepted: May 16, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

최근에는 장 이외에 호흡기를 비롯한 여러 기관에 존재하는 마이크로바이옴 연구가 진행되고 있다. 따라서 본 논문에서는 마이크로바이옴의 개요와 국내외 마이크로바이옴 관련 연구들에 대해 개괄적으로 살펴보고자 한다.

마이크로바이옴의 정의

마이크로바이옴(microbiome)이라는 용어는 노벨 생리의학상 수상자인 Lederberg와 McCray⁵의 2001년 *The Scientist*지 기고를 통해 최초로 정의되었다. 그는 “마이크로바이옴은 인체에 존재하며 우리 몸을 함께 공유하며 살고 있지만 그 동안 건강이나 질병의 원인으로 거의 무시되어 온 상재균·공생균·병원균 등 모든 미생물들의 총합(“the ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms that literally share our body space and have been all but ignored as determinants of health and disease.”)이라고 정의하였으며 현재는 세균(bacteriome)뿐만 아니라 바이러스(virome)와 곰팡이(mycobiome)까지 모든 미생물을 포괄하는 용어로 사용된다. 마이크로바이옴은 마이크로바이오타(microbiota)라는 용어와 혼동하여 쓰이는데 엄밀히 말하자면 마이크로바이오타는 인체에 서식하는 미생물 군집을 유전자 수준이 아닌 개체 수준으로 한정하여 지칭할 때 쓰는 표현이며, 마이크로바이옴은 마이크로바이오타와 그들이 가진 유전정보 전체(“the catalog of these microbes and their genes”)를 통칭한다.⁶

인체를 구성하는 체세포의 수가 약 10^{13} 개 인데 반해 인체에 공생하는 미생물은 10^{14} 개로 superorganism 전체 세포의 90% 이상을 차지한다.⁷ 인체 마이크로바이옴의 95%는 대부분 장을 포함한 소화기관에 존재하지만 호흡기, 생식기, 구강, 피부 등에도 널리 분포한다.⁸ 마이크로바이옴은 체중의 1%–3%를 차지하지만 인간의 건강에 매우 중요한 역할을 하고 있는데,⁸ 예로 마이크로바이옴은 superorganism의 유전적 다양성의 원천이자 면역작용의 중요 요소이며, 약물에 대한 반응을 조절하고 대사에 영향을 주는 기능적 단위이기도 하다. 이런 중요성에 따라 2006년 O’Hara와 Shanahan⁹은 장내 마이크로바이옴을 “제2의 기관(forgotten organ)”이라고 칭하기도 하였다.

마이크로바이옴 분석 기술

현대적인 의미의 마이크로바이옴 연구는 2000년대에 메타게노믹스와 유전자 시퀀싱 기술이 일반화되면서 본격적으로 시작되었다. 대부분의 미생물이 배양되지 않는다는 사실(“the great plate count anomaly”)이 알려진 후,^{10,11} 배양을 통해 미생물상을 분석하는 방법은 더 이상 쓰이지 않고 있다. 일반적인 자연환경의 경우 약 1% 미만의 소수의 미생물들만이 일반적인 실험실 배양 조건에서

배양이 가능하다고 알려져 있는데,^{12,13} 이러한 난배양성은 인체에 살고 있는 미생물에게도 마찬가지이며, 신체 부위에 따라 다르지만 대략 20%–60% 정도의 마이크로바이옴이 배양 불가능하다고 추정된다.¹⁴ 따라서 배양법의 한계를 극복하고 자연환경에 존재하는 미생물 군집을 있는 그대로 유전자 수준에서 해독하기 위해 여러 가지 분자생물학적인 실험 방법들이 개발되었다. 유전자 지문(DNA fingerprinting) 분석법, 마이크로어레이칩 등이 많이 사용되었으나, 가장 최근의 분석 방법은 메타게노믹스이다.

메타게놈(metagenome)이란 Handelsman 등¹⁵이 처음 사용한 용어로 “시료에 존재하는 모든 미생물 유전체의 집합(collective genomes of soil microflora)”이라는 뜻이다. 메타게노믹스(metagenomics) 또는 균유전체학 연구를 위해서는 미생물을 분리 및 배양하는 과정 없이 시료로부터 직접 DNA를 추출한다. 추출한 메타게놈에는 시료에 존재하던 모든 미생물의 유전체 DNA가 섞여있게 되는데, 이를 차세대염기서열 분석법을 통해 염기서열을 확인하여 유전자 수준에서 군집 구조를 분석한다.

메타게노믹스의 목적은 첫째, 시료 내에 어떤 미생물들이 존재하는지를 분석하는 것이고 둘째는 시료 내에서 어떤 대사과정과 기능유전자들이 존재 하는지를 밝히는 것이다. 기능유전자를 보기 위해서는 샷건(whole-genome shotgun) 메타게노믹스 방법을 주로 사용하는데, 기능성 유전자들의 구성을 포함하여 전체 메타게놈 그대로를 볼 수 있다는 점은 장점이지만 시퀀싱 비용이 많이 들고 시퀀스의 동정이 어려운 단점이 있다. 반면 미생물 군집 분석을 하여 어떤 미생물이 존재하는지를 알고 싶을 때는 종 동정을 위한 표지 유전자만을 선택적으로 증폭한 후 그 증폭산물의 염기서열을 분석하는 앰플리콘(amplicon) 메타게노믹스 방법을 사용함으로써 비용 및 분석노력을 크게 절감할 수 있다.

세균 군집분석을 하기 위해서는 16S rRNA 유전자를 마커유전자로 사용하는데, 어떤 시퀀싱 장비를 사용할 것인지에 따라서 사용하는 프라이머가 달라진다. GS Junior를 사용하여 분석하려고 하면 변이부위 V1–V3 부분을 증폭하는 27F와 518R 프라이머를 사용하는데, 454 기술은 reverse primer로부터 거꾸로 시퀀싱을 읽기 때문에 V3에서 시작하여 V1 언저리에 다다르는 400–450 bp 길이의 염기서열 한 가닥이 얻어진다. 이에 비해 MiSeq v3를 이용하여 시퀀싱한다면, V3–V4 부분을 증폭하는 318F와 806R 프라이머를 사용하고 paired-end sequencing을 통해 forward 와 reverse 쪽의 300 bp 길이의 염기서열 한 쌍을 하나로 합쳐서 400 bp 이상의 길이의 염기서열을 산출한다.

시퀀싱 장비에서 산출된 원본 데이터는 실험 및 시퀀싱 과정에서 발생하는 에러들을 포함하고 있다. Polymerase chain reaction 과정에서 증합효소가 원래 가지고 있는 오류와 이중 DNA 간의 키메라 시퀀스 생산, 그리고 시퀀싱 도중 발생하는 호모폴리머 에러(homopolymer) 등, 오류의 진원지는 매우 다양하고 실험법이나 시

퀀싱 장비에 따라 오류 유형도 달라진다. 이렇게 잘못 만들어진 시퀀싱 리드(read)들은 필터링을 통해 걸러지고, 그 후 남은 리드들을 가지고 시퀀스 동정(taxonomic assignment)과 다양성 분석(diversity calculation)을 수행한다. 메타게노믹스를 위한 다양한 생물정보학적 분석 플랫폼들이 개발되어 있는데 그 중 가장 많이 사용되는 프로그램으로는 QIIME,¹⁶ MOTHUR,¹⁷ RPD,¹⁸ PlufoF¹⁹ 등이 있다. 이들 플랫폼은 원본 데이터로부터 분석에 적합한 서열만을 필터링하여 바코드에 따른 분리, 동정, 다양성 계산들을 수행한다.

인체 마이크로바이옴의 역할

1992년 Bocci²⁰는 장내 마이크로바이옴을 “neglected organ”이라고 표현하며 사실상 우리 몸의 하나의 기관으로 간주할 만큼 인체 면역조절작용에 중대한 역할을 한다고 주장하였고, 1998년 Wold²¹는 알레르기 질환이 증가하는 원인 역시 마이크로바이옴으로 지목하면서 소화기능을 돕는 정도로 간주되었던 장내 마이크로바이옴은 1990년대에 들어서야 비로소 인체 건강상태를 좌우하는 주요 인자로 새로이 인식되게 되었다. 이후 많은 연구를 통해서 마이크로바이옴은 체내에서 영양분 흡수, 약물대사 조절, 면역체계 조절, 뇌/행동 발달 조절 및 감염성 질환 예방 등의 역할을 하고 있는 것으로 밝혀졌다.

1. 영양분 흡수

장내 세균은 주로 Firmicutes와 Actinobacteria에 속하지만 사람마다 장내 마이크로바이옴의 구조는 다르다.²² 동일한 영양분을 섭취하더라도 개체에 따라 영양분 흡수 양상에 차이를 보이는 것은 유전적 차이라고만 여겨졌으나 최근에는 그 원인을 장내 마이크로바이옴 구조에서 찾기도 한다. 마이크로바이옴은 장내강에서의 단당류의 흡수에 관여하고 간에서의 지방 생성에까지 영향을 주는 것이 밝혀졌으며 이를 바탕으로 비만의 원인 가운데 하나로 지목 받았다.²² 이를 기반으로 장내 마이크로바이옴을 사전에 분석하여 영양실조 또는 비만의 가능성이 높은 관찰군을 선별하는 바이오마커의 연구가 국내외에서 진행 중이다.

2. 약물 대사 조절

마이크로바이옴은 다양한 대사 작용 및 효소 작용을 바탕으로 체내에 유입된 약물이거나 발암 물질로부터 인간을 보호하는 기능이 있다.^{23,24} 장내 마이크로바이옴에 의한 탈수산화, 탈카르복실화, 탈알킬화 그리고 탈아미노화 반응과 같은 대사 작용과 효소 작용 등이 보고된 바 있고^{25,26} 마이크로바이옴이 수산염(oxalate)의 대사에 영향을 끼치거나^{27,28} 지방대사 과정에서 사용되는 담즙산의 생성 과정에도 관여하는 것도 연구되었다.²⁹⁻³¹

3. 면역 체계 조절

인체의 면역 시스템은 고전적 개념으로는 외부의 병원성 미생물로부터 인체를 보호하는 것이지만, 인체에는 많은 미생물이 공생하며 복잡한 시스템을 이루고 있기 때문에 면역 체계와 미생물이 상호작용을 통해 면역 시스템을 이루고 있다는 개념으로 확장되고 있다.³² 항체나 면역 세포가 미생물의 기작과 개체 수를 조절하기도 하며, 반대로 마이크로바이옴이 비장이나 흉선과 같은 림프계의 발달에 중요한 역할을 하고 면역 세포의 기능에 영향을 끼치기 때문에³³ 신생아 시기에 장내에 마이크로바이옴이 제대로 형성되지 않으면 면역학적 반응이 정착되지 않아 알레르기가 발생할 가능성이 높다는 것이 밝혀졌다.²¹ 아토피 환자의 피부에서 Gammaproteobacteria의 다양성이 저하되면서 interleukin (IL)-10이 감소되며, 그에 반해 건강인에서는 *Acinetobacter*의 비율이 높아지며 동시에 IL-10의 생산량 높게 관찰되는 등³⁴ 아토피 환자의 면역관용과 마이크로바이옴의 상관성이 보고되었다.

4. 뇌/행동 발달 조절

마이크로바이옴과 그 생성물질은 뇌의 발달과 신경에 영향을 주기도 한다.³⁵ 동물 실험 결과, 무균 쥐에서는 포유류의 운동 통제 및 분노 조절과 관련된 뇌의 2차전령경로(second messenger pathway) 유전자들의 발현이 달라지지만, 정상 마이크로바이옴에 노출된 이후에는 정상 생쥐와 유사한 발현을 보였다.³⁶ 인간을 대상으로 한 연구에서는 장내 유익균으로 알려진 *Lactobacillus*을 비롯한 여러 유산균을 장기간 섭취하였을 경우, 대조군에 비해 우울증과 분노의 정도가 상당수 줄어들었다.^{37,38}

5. 감염성 질환 예방

안정적으로 정착된 인체 마이크로바이옴은 외부 병원균의 침입에 대해 방어막의 역할을 한다. 신생아 시기 모유 수유는 신생아 장내 *Bifidobacterium bifidus*의 비율을 높여 병원균으로부터 신생아를 보호하는 효과가 있다.^{39,40} 아프리카와 아시아의 영아에게 흔히 발생하는 설사증의 경우, 마이크로바이옴에 *Lactobacillus ruminis*이 존재하거나 그 비율이 높을 경우 설사증이 발병하지 않거나 발병하더라도 발병률과 심각도가 낮았으며,⁴¹ 여행자가 여행 중 설사증에 걸리는 그룹과 그렇지 않은 그룹의 장내 마이크로바이옴의 구조도 공통적인 차이를 보였다.⁴²

마이크로바이옴과 질병

1. 비만, 당뇨 및 대사 질환

장내 마이크로바이옴 유형은 크게 2가지 유형, Firmicutes와 Actinobacteria가 높은 경우와 Bacteroidetes의 비율이 높은 경우로 나눌 수 있다.⁴³ 비만인 쥐는 정상 쥐에 비해 Bacteroidetes의 비율이

작고 Firmicutes는 높은 비율로 존재한다.⁴⁴ 정상 쥐에게 고지방식을 통해 비만을 유도하면 마이크로바이옴도 비만형으로 변화하며,⁴⁵⁻⁴⁷ 무균의 쥐에 비만 쥐의 장내 마이크로바이옴을 이식하면 체내 지방 축적이 증가하며,²² 동물 모델을 벗어나 인간 쌍둥이를 대상으로 한 실험에서도 앞선 실험과 동일한 결과가 확인되었다.⁴⁶ 이는 미생물의 변화가 물질 대사 과정에 영향을 주어 발생한 결과로, 실제로 무균 쥐의 장에 비만 쥐의 마이크로바이옴을 이식하면 단당류의 흡수가 높아지고 지방 세포의 트리글리세리드 축적되었다.⁴⁶

대사 작용에 관여하는 세균인 *Akkermansia muciniphila*는 점액에 서식하며 뮤신(mucin)을 분해하는 역할을 하는데, 항생제로 이 세균을 제거할 경우 지방이 축적되고 지방 세포가 커졌다.^{48,49} 이는 *A. muciniphila*가 비만과 이형당뇨병을 낮추는 역할을 하고 있다는 증거이며 반대로 2형당뇨를 가진 환자들은 장내 미생물의 균형이 깨지는 것 역시 확인되었다. 일반적으로 존재하는 butyrate 생산 세균들이 줄어들고, 대신 다양한 기회 감염균들이 증가하였으며,⁵⁰ sulfate reduction이나 oxidative stress resistance에 관련된 유전자들도 증가하였다.⁵⁰ 따라서 구조 및 변화 분석을 통해 마이크로바이옴을 2형당뇨 진단 마커로 쓸 수 있을 것으로 기대하고 있다.

2. 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease)

염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 대장성 크론병(Crohn disease)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하는 만성적인 염증성 질환으로 아직까지 발생 기작이 정확히 밝혀지지 않았으나 유전적 요인과 환경적 요인을 비롯하여 마이크로바이옴이 중요 원인 가운데 하나로 알려져 있다.⁵¹

대장성 크론병은 특이하게 무균 쥐에서는 발병하지 않는데⁵² 이것은 장내 마이크로바이옴을 항원으로 인식하여 면역 반응 및 염증이 발생하기 때문으로 예측하였다. 2010년 실시된 40쌍의 쌍둥이 연구에 따르면 회장과 결장 위주의 대장성 크론병을 가진 환자의 장내 마이크로바이옴은 건강한 사람의 장내 마이크로바이옴과 차이를 보였고,⁵³ 대장성 크론병 환자의 분변 샘플에서 OTUs의 수가 현저히 떨어지고 마이크로바이옴의 다양성도 낮았으며, Firmicutes와 Proteobacteria가 상대적으로 많이 분포하는 경향을 보였다.⁵³

3. 인지 장애

장에 존재하는 그람 양성 혐기성 세균이나 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*은 GABA (gamma-aminobutyric acid)의 대사에 영향을 주기 때문에, 마이크로바이옴의 조성 변화가 중추신경의 변화를 야기하여 여러 질환을 야기함이 밝혀졌다.⁵⁴ 그 밖에도 *Cyanobacteria*가 생성하는 saxitoxin, anatoxin 등은 신경 질환을 야기할 수 있는데 특히 노화로 인해 흡수율이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 다른 생성 물질의 영향으로 인해 파킨슨 질환을 발생할 수

있다는 연구 결과가 보고되었다.⁵⁴ 노인성 치매 쌍둥이 연구 결과에서 치아 손실과 치매가 연관이 있다는 보고를 시작으로 구강 세균 구조와 치매의 연관성이 제기되었다.⁵⁵ 구강 세균이 알츠하이머와 관련이 있다는 것이 밝혀졌는데,⁵⁶ 구강 마이크로바이옴이 뇌, 특히 치매에 영향을 주게 된 이유는 첫째, 노화로 인해 구강 마이크로바이옴을 안정화시키는 침의 분비가 줄어들게 되면서 유해한 균이 구강 내에 과도하게 성장하게 되며 둘째, 삼차신경과 후각신경과 같은 신경들이 구강 세균이 뇌로 침입하거나 세균이 분비하는 아밀로이드 등을 뇌로 전달하는 통로로 작용할 수 있기 때문이라고 추측하고 있다.⁵⁷

4. 심혈관계 질환

붉은 육류를 과도하게 섭취하게 되면 붉은 육류에 풍부한 L-carnitine을 장내 미생물이 대사하면서 생기는 물질이 동맥경화를 유발하기 때문에 이후에 그 양을 줄여도 동맥경화가 생길 확률이 높아진다.⁵⁸ 그러나 육류를 섭취하지 않는 채식주의자들은 해당 미생물이 적은 마이크로바이옴 환경을 가지고 있기 때문에 육류를 섭취해도 동맥경화 유발물질이 생기지 않아 질병에 걸리지 않는다.⁵⁸ 구강 마이크로바이옴도 심혈관 질환에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있으며, 따라서 심혈관 질환 예방 및 완화를 위해서도 평소 인체 마이크로바이옴 관리가 필요하는 것을 시사한다.⁵⁷

국외 연구 동향

마이크로바이옴에 대한 연구는 2007년 Human Microbiome Project Jumpstart가 시작되면서 본격적으로 시작되었다. 초기에는 인체 마이크로바이옴 연구가 주를 이루었으나 점차 동물과 환경 내 마이크로바이옴의 대규모 연구로 확장되었으며, 2010년부터는 데이터의 양이 폭발적으로 증가하며 연구의 규모가 확장되었다. 2012년 이후로는 기존의 미국 및 유럽연합 주도의 마이크로바이옴 프로젝트 외에 한국, 프랑스, 호주, 일본 등 개별 국가 수준의 연구들이 시작되었으며 장내 마이크로바이옴뿐만 아니라 호흡기, 피부, 구강, 여성생식기 등으로 연구 대상이 확장되었다(Table 1).

1. International Human Microbiome Consortium

다국적 연구자 간 데이터 공유와 비교분석을 위해 2008년 10월 '국제 인체 마이크로바이옴 컨소시엄(International Human Microbiome Consortium, IHMC)'이 조직되었다. 2015년까지 9번의 정기 회의를 통해 각 프로젝트 연구 내용을 공유하고 책자와 뉴스레터를 통해 내용을 전달하였다. 현재 full member로 가입한 나라는 총 9개국이며 observing member는 5개국으로, 이 중 우리나라는 2개 기관이 각각 full member와 observing member로 활동하고 있다.

Table 1. Major international microbiome projects

Country	Project title	Duration	Objective
International	International Human Microbiome Consortium (IHMC)	2010–	Set principles and policies to study microbiome. Mediate projects to generate a comprehensive data resource.
EU	Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)	2008–2011	Construct large catalog of intestinal microbiome and genes of IBD and obesity.
	International Human Microbiome Standards (IHMS)	2011–2015	Establish a standard protocol for human microbiome studies.
USA	NIH Human Microbiome Project (HMP)	2008–2015	Generate resources of the human microbiome. Diagnosis and treatment through a correlation between diseases and microbiome.
	Home Microbiome Project	2012–	Analyze bacterial community in living space.
	Data Analysis and Coordination Center (DACC)	2008–2013	Assist in standard of data pipeline.
	Hospital Microbiome Project	2012–2014	Analyze bacterial community in hospital, and find correlation between the bacteria and patient.
	Microbiome Quality Control Project (MBQC)	2013–	Establish analytic pipeline of human fecal microbiome.
	American Gut Project	2013–	Study of bacterial diversity of the public and construct data resource.
Japan	Japanese Consortium for Human Microbiome (JCHM)	2014–	Study of Japanese specific intestinal microbiome and disease biomarker.
Canada	Canadian Microbiome Initiative (CMI)	2009–	Support seven research teams to conduct a prospective study of diseases by modeling and mapping microbial diversity.
France	MicroObes	2008–2010	Research on obesity and human intestinal microbiome.
	MetaGenoPolis (MGP)	2012–2019	Find the correlation of non-infectious diseases and intestinal microbiome.
Korea	Korean Microbiome Diversity Using Korean Twin Cohort Project	2010–2015	Study on human diseases related microbiome using twin cohort and characterize Korean specific microbiome.
Australia	The Australian Jumpstart Human Microbiome Project	2009	Analyze metagenome of intestinal microbes and Australian specific microbiome.

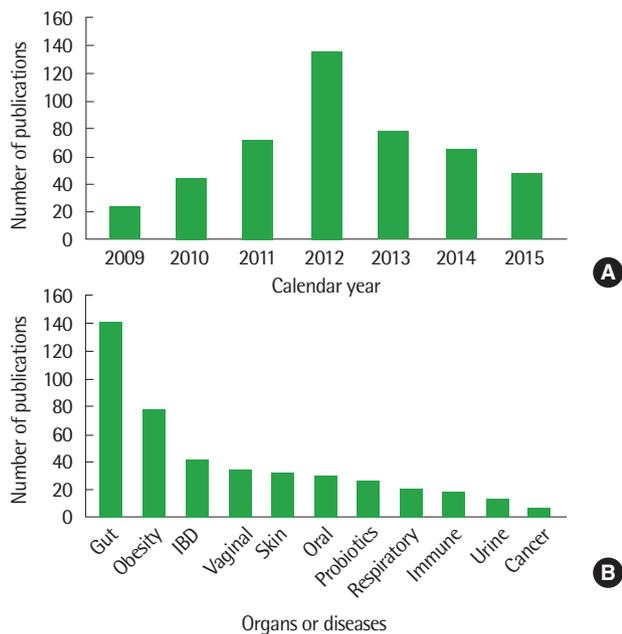


Fig. 1. Number of the publications by National Institutes of Health (NIH) Human Microbiome Project (HMP), USA. Distribution of the publications depending on calendar year (A), and depending on associated organs or diseases (B). Data from the NIH HMP website (<http://hmpdacc.org>).

2. 미국

1) Human Microbiome Project

2007년 미국 국립보건연구원에서 ‘인체 마이크로바이옴 프로젝트(Human Microbiome Project, HMP)’를 발족하였다. 2007년부

터 2012년까지 1단계(phase I)을 완료하였으며, 2016년 현재 2013년부터 진행된 2단계(phase II)의 막바지 연구가 진행 중이다. 2015년까지 발표된 논문은 총 539편이며, 주로 장내 마이크로바이옴과 비만 관련 논문이 많았다(Fig. 1).

1단계 HMP는 인체에 존재하는 미생물의 특성을 규명하고 건강과의 상관성을 설명하는 것을 목표로 했다. 5년간 1억 7,300만 달러(1,900억 원)의 연구비가 지원된 결과, 마커유전자 및 메타게놈을 분석하기 위한 새로운 기술적 접근법 및 표준화된 일련의 분석 파이프라인을 구축하였다.

2단계 HMP는 Integrative HMP (iHMP)라는 프로젝트명으로 2013년에 시작되었다. 1단계 HMP가 “Who is there?” 즉, 우리 몸에 어떤 미생물들이 있는지를 밝히는 것에 목표를 두었다면, 2단계 iHMP는 “What are they doing?” 즉, 인체에 존재하는 미생물들이 어떤 역할을 하는가를 밝히는 것에 목표를 두었다. 3년간 275억 원 규모의 이 프로젝트는 총 15개 연구기관을 중심으로 세가지 중점 질병(조산, IBD, 당뇨병)을 분담하여 연구 중이다.

3. 유럽

1) META genomics of the Human Intestinal Tract

유럽연합 8개국, 15개 기관이 참여하는 ‘인체 장내 메타지노믹스(META genomics of the Human Intestinal Tract)’ 프로젝트는 2008년에 시작되었다. 유럽연합의 행정부 역할을 담당하는 유럽연합 집행위원회(European Commission)에서 4년간 총 약 250억 원을 투입한 본 프로젝트는 IBD 및 비만과 연관된 장내 마이크로바

이온의 역할 파악 및 상관 관계 분석을 목표로 하였다. 그 결과 2010년, 인간 게놈의 150배에 달하는 숫자인 330만 개의 유전자를 발견하여 폭넓은 장내 마이크로바이옴 유전자 카탈로그를 구축하였으며, 2014년에는 사상 최대 규모의 데이터 분석 논문을 발표하였다.

2) International Human Microbiome Standards

12개국에서 8개의 파트너 회사와 15명의 참여자가 인체 마이크로바이옴 분석을 위한 최적의 프로토콜을 정립하기 위하여 ‘유럽 국제 인체 마이크로바이옴 스탠다드(International Human Microbiome Standards)’를 진행하였다. 15명의 자원봉사자는 자신의 인체 내에서 분석에 용이한 샘플을 제공하였으며 각 파트너 회사는 해당 샘플에서부터 최상의 결과를 도출하기 위한 프로토콜을 생성 및 정리하였다. 그 결과 (1) 시료수집 및 핵산 추출, (2) 시퀀싱, (3) 데이터 분석의 3단계 총 14개의 표준운영절차를 정리하여 공개함으로써 마이크로바이옴 연구를 위한 최적화된 분석법을 제공하는 지원 역할을 하였다.

3) 프랑스 MetaGenoPolis

프랑스 정부는 비감염성 질환과 장내 미생물 간의 영향을 입증하고 장내 미생물 간 상호작용의 핵심 요소를 결정하며 모델링하는 새로운 방법 개발하고자 MetaGenoPolis를 발족하였다. 인간 장내 마이크로바이옴의 참조균의 분석 및 유전체 분석을 수행하였으며, 이 과정에서 샘플의 생물정보학적 분석 도구를 개발하고 분석 결과의 데이터베이스를 구축하였다.

4. 아시아

1) 일본 Japanese Consortium for Human Microbiome

도쿄 공업 대학이 주축이 되어 진행되는 Japanese Consortium for Human Microbiome은 일본인 고유의 장내 마이크로바이옴의 특성을 찾고, 일본인만의 데이터베이스의 구축을 하는 것을 목표로 하는 프로젝트다. 이를 활용하여 가장 적절한 질병의 치료법을 찾고 이를 위한 신약과 보조 식품 등을 개발하기 위해 여러 제약회사 및 사업 파트너들과 연구 과제를 수행 중이다.

국내 연구 동향

1. 국내 마이크로바이옴 연구 과제

2011년 5월, 한국은 국제 인체 마이크로바이옴 컨소시엄(IHMC)에 8번째 회원국으로 가입하여 국제적인 수준의 마이크로바이옴 연구를 수행 중에 있다. IHMC 국내 연구팀인 서울대 보건대학원 고광표 교수팀이 미국 연구팀과 함께 흑인, 백인, 한국인 쌍둥이를 대상으로 마이크로바이옴을 분석하여 한국인의 마이크로바이옴 구성이 미국인과는 다르다는 사실을 발표하면서 본격적인 마이크

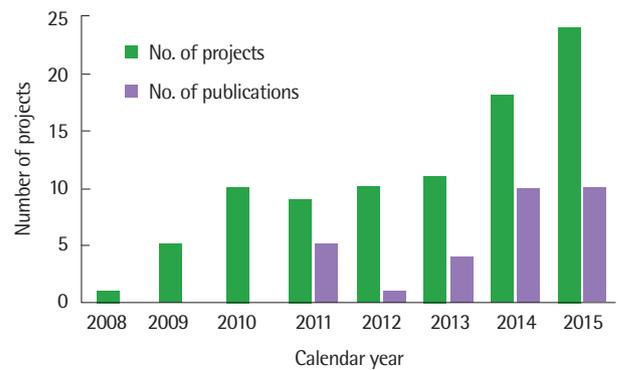


Fig. 2. Count of microbiome research funding and publications in Korea.

로바이옴 연구가 국내에서도 시작되었다. 2016년 1월까지 국내에서 진행되고 있는 국가 연구과제는 42건으로, 특히 2014년 이후부터 과제의 수가 급격히 증가하였으며 추후에도 지속적으로 증가할 것으로 예측된다(Fig. 2). 국제 마이크로바이옴 연구 추세와 마찬가지로 국내에서도 장내 마이크로바이옴 연구가 연구 주제의 대부분을 차지하고 있다. 호흡기 관련 마이크로바이옴 연구는 총 5건으로 호흡기 및 알레르기 질환과 관련된 주요 과제로는 숙명여자대학교 성미경교수 연구팀의 ‘만성 호흡기 알레르기 질환 관련 미생물 군집 분석 및 상호작용 규명’, 서울대학교 유현주교수 연구팀의 ‘마이크로바이옴 조절을 통한 천연물 유래 만성 호흡기 질환 치료제 개발’ 및 고려대학교 윤원석교수 연구팀의 ‘마이크로바이옴 조절을 통한 천연물 유래 만성 호흡기 질환 치료제 개발’ 그리고 서울대 천중식교수 연구팀의 ‘호흡기 감염에서 세균 및 바이러스 메타지놈 분석’ 등이 있다. 그러나 그 연구의 수와 기간이 장내 마이크로바이옴에 비해 많이 부족하기 때문에 많은 지원 및 추가 연구가 필요한 실정이다.

2. 마이크로바이옴 연구 논문

2016년 1월 현재까지 국내 연구진이 출간한 마이크로바이옴 관련 연구 논문(SCI급, 리뷰 논문 제외)은 총 29편으로 그 중 호흡기 관련 논문은 4편이다(Fig. 2) (부록: Supplementary Table 1). 2014년 건강인과 바이러스 감염 환자의 상기도 호흡기 마이크로바이옴 구조를 보고한 논문과⁵⁹ 2014년 천식, 만성폐쇄성폐질환, 건강인의 구인두의 마이크로바이옴 구성 차이를 보고한 논문이 있으며⁶⁰ 2014년 만성부비동염 환자의 비강 마이크로바이옴 감소를 보고한 논문⁶¹ 그리고 2015년 코의 곰팡이 군이 알레르기비염에 미치는 영향을 보고한 논문이 있다.⁶²

결론

지금까지 많은 연구를 통해 인체 마이크로바이옴과 질병 간의 상관성이 밝혀졌으며, 마이크로바이옴의 구성 변화를 추적하여 질

환 유발 가능성을 예측하는 진단 마커 개발 가능성이 열렸다. 비만과 심혈관계 질환의 예측 지표가 될 수 있음은 물론,^{63,64} 임신부 장내 마이크로바이옴을 사용하여 조산 가능성을 예측하고⁶⁵ 법의학적인 관점에서 범죄 수사에 활용할 수 있다.⁶⁶

그 중에서도 가장 활발히 연구가 진행되고 있는 분야는 장내 마이크로바이옴 변화를 이용한 치료법들이다. *Clostridium difficile* 감염증의 경우 항생제만 투여한 환자보다 건강인의 장내 마이크로바이옴을 환자에 이식하는 분변 이식법을 시행한 결과 더 높은 완치율과 낮은 재발률을 보이는 것이 알려져 있고⁶⁷⁻⁶⁹ 프로바이오틱스 (probiotics) 섭취는 체중과 신체질량지수(body mass index)를 감소시키고 인슐린 감수성을 높인다는 연구 결과가 보고되어 이를 활용한 비만 및 당뇨병 보조 치료제들의 연구도 활발히 진행 중이다.⁷⁰

최근에는 대부분 장내 마이크로바이옴에 한정되어 있던 기존의 마이크로바이옴과 질병 상관성 연구가 호흡기를 비롯한 여러 인체 기관으로 확장되고 있다. 그러나 아직까지 천식, 만성폐쇄성폐질환 등 만성 호흡기 질환의 예방 및 관리를 위한 마이크로바이옴 연구는 장내 마이크로바이옴에 비교하면 절대적으로 부족하다. 본문에서 살펴보았듯이 국내 호흡기 마이크로바이옴 연구는 현재까지 다섯 건 정도에 그치고 있으며, 대부분 환자와 건강인 사이의 마이크로바이옴 구성 차이를 통해 상관성을 찾으려고 하는 초기 단계의 연구들이 주를 이루고 있다. 또한 질병의 진단 및 치료를 위하여 건강인과 환자를 구별할 수 있는 마커 세균과 유전자를 발굴하는 것 매우 중요하며, 더 나아가 인체의 면역 및 대사 체계와 마이크로바이옴의 상호작용을 밝히기 위해서 인체와 마이크로바이옴의 통합 분석이 필수적이다. 그러나 이러한 유전체-전사체-발현체-대사체 통합 분석을 수행하기 위해서는 상당한 자원 및 분석기술이 뒷받침되어야 하며, 이는 개별 연구자들이 감당하기 어려운 수준이다. 더욱이 호흡기는 국제표준 프로토콜이 정립되어 있는 장내 마이크로바이옴과 달리 아직 시료 채취 위치, 채취 방법 등에서 국제적인 표준화가 이루어지지 않은 상태이기 때문에, 임상 적용을 위한 대규모 연구를 수행하는 것에 한계가 있다.

이러한 이유로 호흡기 마이크로바이옴을 분석하기 위한 연구 방법론 및 중장기 연구전략을 국가적인 차원에서 수립할 필요가 있다. 많은 만성 호흡기 질환 중 연구의 시급성이 요구되는 질병 우선 순위를 정하고, 여러 연구자 간의 결과들을 통합하여 비교할 수 있도록 범용적인 연구방법론을 정립하고, 유기적으로 조직된 연구팀 내에서 통합분석의 역할을 분담함으로써 만성 호흡기 질환의 예방 및 관리를 위한 근원적인 연구 결과를 도출할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300:286-90.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
- Davies J. In a map for human life, count the microbes, too. *Science* 2001; 291:2316.
- Relman DA, Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol* 2001;9:206-8.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet 'omics: a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001;15:8-10.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70 Suppl 1:S38-44.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
- Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13:151-70.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
- Staley JT, Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu Rev Microbiol* 1985;39:321-46.
- Ward DM, Weller R, Bateson MM. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature* 1990; 345:63-5.
- Pace NR. A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science* 1997;276:734-40.
- Torsvik V, Goksoyr J, Daae FL. High diversity in DNA of soil bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1990;56:782-7.
- NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19:2317-23.
- Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol* 1998;5:R245-9.
- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010;7:335-6.
- Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:7537-41.
- Cole JR, Wang Q, Fish JA, Chai B, McGarrell DM, Sun Y, et al. Ribosomal Database Project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Res* 2014;42(Database issue):D633-42.
- Abarenkov K, Tedersoo L, Nilsson RH, Vellak K, Saar I, Veldre V, et al. PlutoF: a web based workbench for ecological and taxonomic research, with an online implementation for fungal ITS sequences. *Evol Bioinform* 2010;6:189-96.
- Bocci V. The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med* 1992;35:251-60.
- Wold AE. The hygiene hypothesis revisited: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998;53(46 Suppl):20-5.
- 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.
- Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest* 2014;124: 4173-81.
- Johnson CH, Patterson AD, Idle JR, Gonzalez FJ. Xenobiotic metabolomics: major impact on the metabolome. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:37-56.

25. Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK. Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog* 2012;4:16.
26. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B, Basit AW. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm* 2008;363:1-25.
27. Miller AW, Dearing D. The metabolic and ecological interactions of oxalate-degrading bacteria in the Mammalian gut. *Pathogens* 2013;2:636-52.
28. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, et al. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. *BJU Int* 2009;103:18-21.
29. Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. The gut microbiome, probiotics, bile acids axis, and human health. *Trends Microbiol* 2014;22:306-8.
30. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:332-8.
31. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:398585.
32. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-23.
33. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-73.
34. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334-9.
35. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015;17:565-76.
36. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3047-52.
37. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755-64.
38. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015;48:258-64.
39. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474:327-36.
40. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007;61:2-8.
41. Pop M, Walker AW, Paulson J, Lindsay B, Antonio M, Hossain MA, et al. Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition. *Genome Biol* 2014;15:R76.
42. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino JF, et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes* 2015;6:110-9.
43. 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.
44. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
45. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-23.
46. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
47. 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.
48. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:9066-71.
49. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014;63:727-35.
50. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
51. Włodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015;17:577-91.
52. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3:521-33.
53. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010;139:1844-54.e1.
54. Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci* 2013;7:153.
55. Gatz M, Pedersen NL. Study of dementia in Swedish twins. *Twin Res Hum Genet* 2013;16:313-6.
56. Miklossy J. Alzheimer's disease: a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011;8:90.
57. Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;43:725-38.
58. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-85.
59. Yi H, Yong D, Lee K, Cho YJ, Chun J. Profiling bacterial community in upper respiratory tracts. *BMC Infect Dis* 2014;14:583.
60. Park H, Shin JW, Park SG, Kim W. Microbial communities in the upper respiratory tract of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014;9:e109710.
61. Choi EB, Hong SW, Kim DK, Jeon SG, Kim KR, Cho SH, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
62. Jung WH, Croll D, Cho JH, Kim YR, Lee YW. Analysis of the nasal vestibule mycobioime in patients with allergic rhinitis. *Mycoses* 2015;58:167-72.
63. Griffin JL, Wang X, Stanley E. Does our gut microbiome predict cardiovascular risk? A review of the evidence from metabolomics. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:187-91.
64. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014;124:4204-11.
65. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:11060-5.
66. Metcalf JL, Xu ZZ, Weiss S, Lax S, Van Treuren W, Hyde ER, et al. Microbial community assembly and metabolic function during mammalian corpse decomposition. *Science* 2016;351:158-62.

67. Emanuelsson F, Claesson BE, Ljungström L, Tvede M, Ung KA. Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective evaluation of 31 patients. *Scand J Infect Dis* 2014;46:89-97.
68. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994-1002.
69. Suwatarat N, Bobak DA. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: What's Old Is New Again? *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:101-3.
70. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639-46.

〈부록〉

Supplementary Table 1. Publications of Korean microbiome research

Title	Journal	Year
Pyrosequencing-based molecular monitoring of the intestinal bacterial colonization in preterm infants	<i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i>	2011
Diversity and abundance of single-stranded DNA viruses in human feces	<i>Appl Environ Microbiol</i>	2011
Comparison of the gut microbiotas of healthy adult twins living in South Korea and the United States	<i>Appl Environ Microbiol</i>	2011
Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing	<i>PLoS One</i>	2011
Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps	<i>PLoS One</i>	2012
Comparison of gut microbiota between sasang constitutions	<i>Evid Based Complement Alternat Med</i>	2013
Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort	<i>PLoS One</i>	2013
Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing	<i>PLoS One</i>	2013
Gene-targeted metagenomic analysis of glucan-branching enzyme gene profiles among human and animal fecal microbiota	<i>ISME J</i>	2013
Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis	<i>Allergy</i>	2014
Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods	<i>Helicobacter</i>	2014
The anti-obesity effect of <i>Ephedra sinica</i> through modulation of gut microbiota in obese Korean women	<i>J Ethnopharmacol</i>	2014
Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota	<i>Appl Environ Microbiol</i>	2014
Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet	<i>Sci Rep</i>	2014
Profiling bacterial community in upper respiratory tracts	<i>BMC Infect Dis</i>	2014
Microbial communities in the upper respiratory tract of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease	<i>PLoS One</i>	2014
An increase in the <i>Akkermansia</i> spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice	<i>Gut</i>	2014
Influence of <i>Panax ginseng</i> on obesity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women	<i>J Ginseng Res</i>	2014
Profiling of the bacteria responsible for pyogenic liver abscess by 16S rRNA gene pyrosequencing	<i>J Microbiol</i>	2014
Refractory <i>Clostridium difficile</i> infection cured with fecal microbiota transplantation in vancomycin-resistant enterococcus colonized patient	<i>Intest Res</i>	2015
Analysis of the nasal vestibule mycobiome in patients with allergic rhinitis	<i>Mycoses</i>	2015
Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing	<i>Nutr Res Pract</i>	2015
Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients	<i>Mol Oral Microbiol</i>	2015
The effect of probiotics on gut microbiota during the <i>Helicobacter pylori</i> eradication: randomized controlled trial	<i>Helicobacter</i>	2015
The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea	<i>Clin Microbiol Infect</i>	2015
Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions	<i>J Dent Res</i>	2015
Comparative analysis of gut microbiota in elderly people of urbanized towns and longevity villages	<i>BMC Microbiol</i>	2015
Genetic associations and shared environmental effects on the skin microbiome of Korean twins	<i>BMC Genomics</i>	2015
Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	2015