
순창고등학교 미소 동아리 보고서

〈김치 속 마이크로바이옴 분석〉

(2023.03.15.~2023.03.26.)

강○정, 김○은, 김○라, 송○진, 김○나, 김○진, 박○빈, 최○나

송수진, 김어진

목 차

I. 서론	3
II. 본론	4
1. 이론 설명	
가. 마이크로바이옴	4
나. 차세대염기서열 분석(Next Generation Sequencing)	4
다. 마이크로바이옴 활용 분야	6
2. 탐구	
가. PCR(Polymerase Chain Reaction, 중합효소 연쇄 반응)	6
나. 인간 마이크로바이옴과 이를 활용한 치료 방법	8
1) 장내 마이크로바이옴과 정서적 웰빙 간 관계	8
2) 실험에 쓰인 마이크로바이옴 군집	9
3) 장 유형과 개인 맞춤 의료	10
4) 마이크로바이옴 연구 사례	11
5) 수렵채집인과 현대인의 장내 미생물 차이	11
6) 항생제와 미생물 군집 사이의 상관관계	12
7) 항생제 복용에 따른 자폐증 유발	12
8) 장내 미생물과 뇌 사이의 상관관계	13
9) 디스바이오시스	14
III. 결론	15
1. 결론 및 제언	15
2. 출처	15

I. 서론

1) 실험일

: 3월 15일

2) 보고서 작성자

: 송수진, 김어진

3) 실험 장소

: 순창 발효미생물산업진흥원

4) 실험 동기

: 마이크로바이옴이 무엇이고, 어떤 역할을 하는지 궁금했다. 우리가 먹는 김치 속 마이크로바이옴을 분석하기에 앞서 이론적, 기술적인 측면을 이해하기 위해 수업을 듣게 되었다.

5) 실험 목표

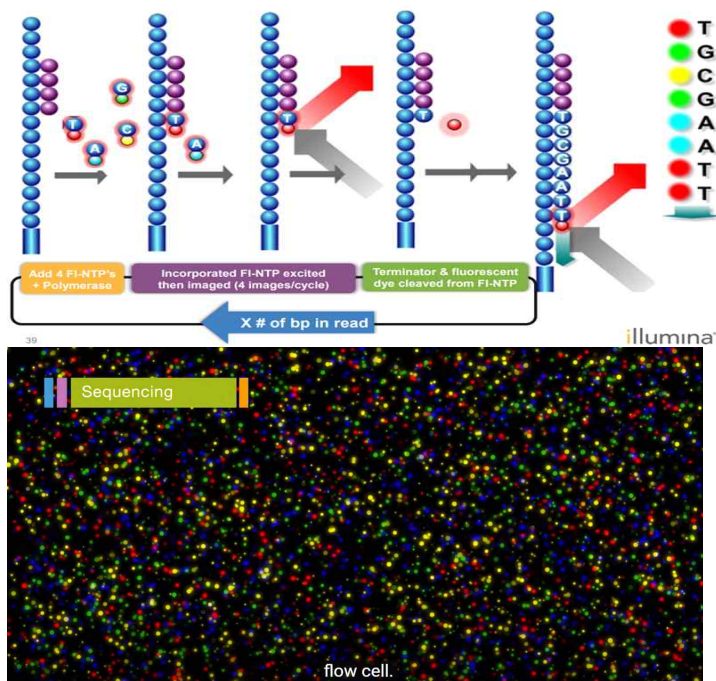
: 마이크로바이옴 분석 방법 이해하기

<Illumina sequencing platform> 방식 <https://www.youtube.com/watch?v=fCd6B5HRaZ8>

- DNA를 프라이머로 증폭하는 방법 이용(PCR)
- 프라이머 부근에 DNA 라이브러리의 복제본이 집락을 이루게 하여, 이를 형광 염료로 표지된 염기를 이용해 분석
- 마이크로바이옴 분석에 가장 일반적으로 활용(많은 양의 데이터, 오류 적음)
- [Illumina genome analyzer]는 DNA의 증폭을 위해 454 GS FLX에서와 같은 emulsion PCR을 이용하는 것이 아닌 bridge amplification이라는 방법을 이용한다. 이 방법은 DNA를 적절한 길이로 잘게 자른 (fragmentation) 후, primer 역할을 하는 adaptor를 양 DNA 말단에 접합시킨다(ligation). 후에 이를 DNA chip과 같은 glass flow cell에 올려주면 표면에 고정되어 있는 primer에 결합하게 되고, 이 상태로 PCR을 하면 고정된 DNA fragment가 대단위 염기서열 분석법을 이용한 인체 장내 미생물의 군집 및 기능 분석 기술이다. Illumina genome analyzer는 DNA의 증폭을 위해 454 GS FLX에서와 같은 emulsion PCR을 이용하는 것이 아닌 bridge amplification이라는 방법을 이용한다. 이 방법은 DNA를 적절한 길이로 잘게 자른 (fragmentation) 후, primer 역할을 하는 adaptor를 양 DNA 말단에 접합시킨다.(ligation) 후에 이를 DNA chip과 같은 glass flow cell에 올려주면 표면에 고정되어 있는 primer에 결합하게 되고, 이 상태로 PCR을 하면 고정된 DNA fragment가 구부러져 주변에 존재하는 free primer에 반대쪽 끝의 adaptor가 결합하여 증폭이 이루어진다. 이러한 과정을 통해 최초의 single DNA fragment는 동일한 sequence를 가지는 하나의 cluster를 형성하게 되며, 처음 DNA에 붙였던 adapter에 sequencing primer를 부착하여 A, C, G, T의 합성을 통한 cyclic sequencing이 진행된다. 이때 DNA polymerase가 붙여나가는 nucleotide의 3'-OH는 한 cycle에 하나의 nucleotide만 붙일 수 있도록 설계되어 있으며, 각각의 nucleotide에는 adenosine(A), cytosine(C), guanine(G), thymine(T) 각각에 다른 색의 형광 tag가 부착되어 있다. 이 방법으로 읽을 수 있는 sequence의 길이는 100~150 bp이며 한 번의 run을 통해 총 4 Gbp 이상의 sequence를 읽어낼 수 있다.

Sequencing by Synthesis (SBS)

Four channel chemistry



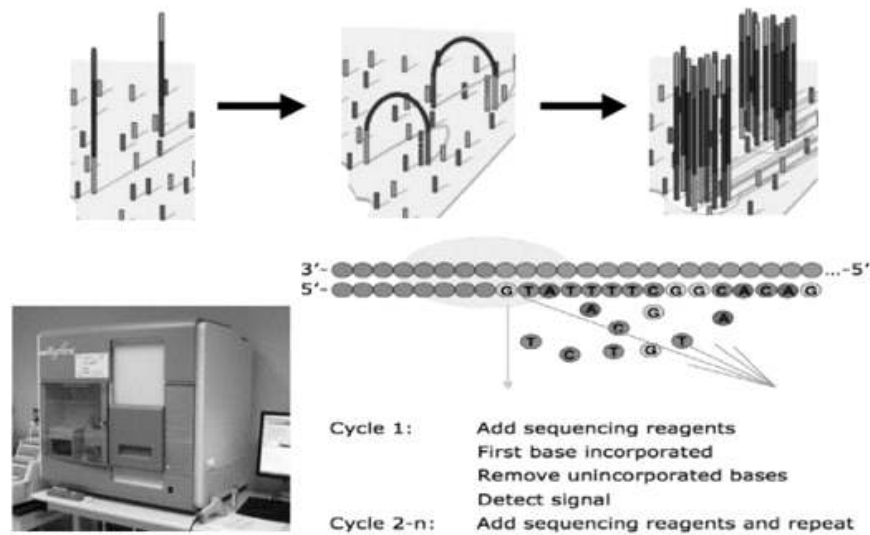


그림 5. Illumina genome analyzer를 이용한 염기서열 분석. (Illumina (http://www.illumina.com/systems/genome_analyzer))

표 2. 주요 NGS 기기의 주요 특성 비교

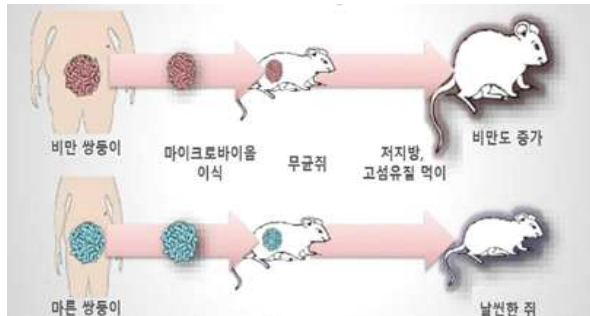
기 술	Roche/454 GS FLX Titanium	Illumina/Genome Analyzer	Life Science/SOLiD
라이브러리 구축 방법	Fragmentation/emPCR	Fragmentation/solid-phase	Fragmentation/emPCR
염기서열 해독 길이	400	100	50
총 분석 염기서열	400 million 이상	4,000 million 이상	7,000 million 이상
분석 시간	8 hr	4 days	7 days
가 격	6억	6억 5천	7억 2천
응용분야	새로운 유전체 분석, resequencing, 발현체 분석, 유전자조절연구, epigenetic changes, 메타지놈 및 미생물 다양성 연구, paleogenomics analysis	Resequencing, 발현체 분석, 유전자 조절 연구, ChIP, 작은 유전체에 대한 새로운 시퀀싱 (paired-end 방법), epigenetic changes	Targeted resequencing, 유전자 발현, microRNA 발굴, ChIP, 전체 유전체 재분석 (resequencing)
장 점	400 bp 이상의 긴 염기서열 해독으로 반복 염기서열 분석에 용이, 분석에 걸리는 시간이 적음	염기서열 분석에 가장 보급된 기기로 장비 운용에 안정성과 효율성이 검증되어 있음	염기서열 분석 과정 자체에 error check 기능이 포함되어 있어 가장 높은 정확도를 보임. SNP와 같은 single point mutation 연구에 탁월함
단 점	시약의 가격이 비쌈. 연속 되는 동일 염기서열분석 시 Error rate가 상대적으로 높음	여러 샘플을 동시에 분석하는데 어려움이 있음	분석시간이 오래 걸림

(Metzker ML, Nature Reviews Genetics, **11**, 31-46, 2010)

다. 마이크로바이옴 활용 분야

- 유전질환 진단, 질병 치료, 과학수사, 축산, 농업 등에 활용
- 마이크로바이옴 이식을 통해서 몸의 특성을 바꿔 질병 치료에 이용할 수 있다.

ex) 대변이식술, 미생물 캡슐



2. 탐구

가. PCR(Polymerase Chain Reaction, 중합효소 연쇄 반응)

: DNA 중합효소를 이용해 DNA 단편의 여러 복제본을 한꺼번에 만드는 방법

- PCR의 단계

1) 변성(denaturation)

온도를 높여 DNA에 열을 가하여 이중나선을 단일가닥으로 분다.

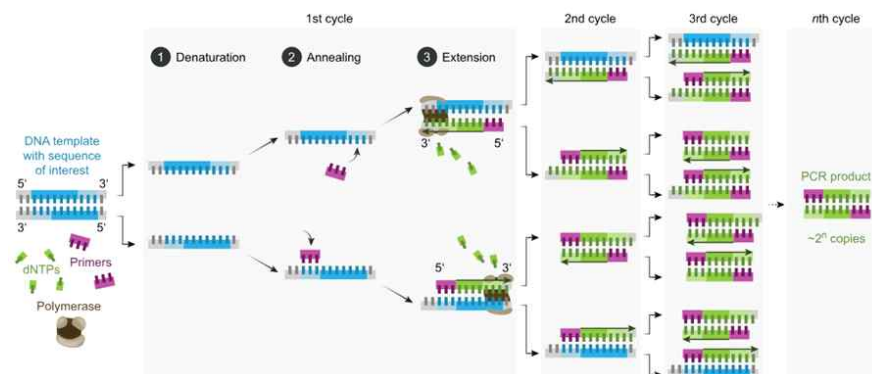
2) 결합(annealing)

프라이머가 결합할 수 있을 정도의 온도를 맞춰 프라이머와 변성된 각각의 DNA 조각이 결합시킨다.

3) 신장(elongation)

Taq 중합효소가 동작 가능한 온도를 만들어 DNA 합성을 실시한다.

→ 1cycle이 끝날 때마다 2배씩 증가



- PCR 기법의 의의

1) 우리 몸의 전체 게놈 중에 연구하고자 하는 유전자가 희귀한데, PCR로 원하는 DNA를 증폭해서 문제 해결할 수 있다.

2) PCR 검사에서 특정 유전자의 DNA를 증폭시켜 바이러스 존재 여부를 확인해서 바이러스가 미량이라도 정확도가 높다.

- 코로나 PCR 검사

PCR(Polymerase Chain Reaction; PCR)은 의심 환자의 침이나 가래 등 가검물에서 RNA를 채취해 진짜 환자의 RNA와 비교해 일정비율 이상 일치하면 양성으로 판정하는 검사방법이다. PCR(중합효소연쇄반응)은 현재 유전물질을 조작하여 실험하는 거의 모든 과정에 사용하고 있는 검사법으로, 검출을 원하는 특정 표적 유전물질을 증폭하는 방법이다. 염기 순서가 동일한 유전물질을 많은 양으로 증폭할 수 있으므로, 인간의 DNA를 증폭하여 여러 종류의 유전질환을 진단하는 데 사용된다. 또한 세균이나 바이러스, 진균의 DNA에 적용하여 감염성 질환의 진단 등에 사용할 수 있다.

나. 인간 마이크로바이옴과 이를 활용한 치료 방법

- 마이크로바이옴 = 미생물 군집

피부 마이크로바이옴, 장내 마이크로바이옴, 생식기 마이크로바이옴 등 각 개체의 기관마다 미생물 군집과 이에 따른 특성(pH 등)이 상이하다.

<용어 설명>

- 장내 마이크로바이옴 (Gut microbiome)

: 장 속에 존재하는 미생물들의 유전자 정보를 총칭해 이르는 말이다.

- 장 유형 (enterotype)

: 장내 미생물 생태계가 미생물의 군집 특징에 따라 구분되는 것을 지칭하며 사람의 장 유형은 우세한 미생물 군집에 따라 프레보텔라(Prevotella) 유형, 박테로이데스(Bacteroides) 유형으로 크게 구분된다.

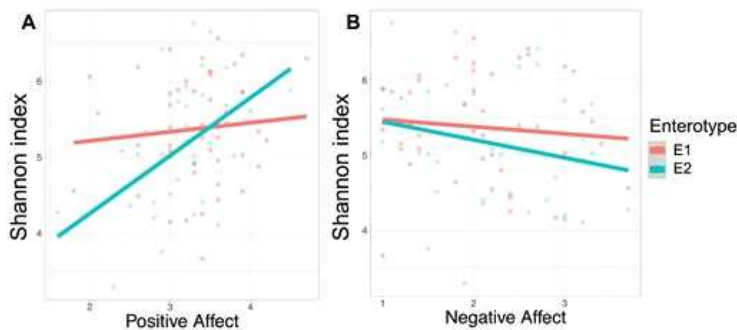
- 장내 미생물 다양성 (gut microbiome diversity)

: 얼마나 많은 종류의 미생물이 장내 서식하는지 나타내며, 장내 미생물 군집의 구성원이 다양할수록 더 많은 기능을 수행할 수 있으며 외부 요인에 적절하게 반응할 수 있으므로 미생물 생태계 안정적인 유지와 관련이 깊다. 일반적으로 높은 다양성 수치는 장내 미생물 군집이 건강하다는 것을 의미한다.

1) 장내 마이크로바이옴과 정서적 웰빙 간 관계

최근 정서적 웰빙을 증진시키는 요소 중 하나로, 장내 미생물의 역할이 각광을 받고 있다. 서울대학교 행복연구센터-천랩 공동연구팀은 한국 정상인을 대상으로 긍정 정서, 부정 정서를 경험하는 정도와 장내 마이크로바이옴의 다양성 척도와의 관계를 측정하였다. 본 연구에서는 정서적 웰빙과 장내 미생물의 구성, 다양성의 관련성을 살펴보고 장 유형의 역할에 관해 규명하고자 하였다. 이를 위하여 한국 정상인 83명에게서 정서적 웰빙 (긍정정서, 부정정서 경험 정도)을 설문문을 통해 측정하고 대변검체를 수집하여 장내 미생물 정보를 얻어 장내 미생물과 심리적 척도 간의 관련성을 분석하였다. 이 관계에 있어 장 유형(Enterotype)의 역할을 탐색하였고, **프레보텔라(Prevotella) 미생물이 우세한 장 유형을 가진 집단에게서 긍정 정서를 많이 경험할수록 장내 미생물 다양성이 높아진다는 사실을 밝혀냈다.** 반면 박테로이데스(Bacteroides) 미생물이 우세한 장 유형은 정서 경험과 장내 마이크로바이옴 간의 관련성이 뚜렷하지 않았다.

본 연구에서는 또한 정서적 웰빙과 관련된 새로운 마이크로바이옴 종류도 밝혀내었다. 라크노스피로세(Lachnospiraceae)과, 그리고 아가토바쿨룸(Agathobaculum), 콜린셀 (Collinsella) 속의 마이크로바이옴이 긍정, 부정정서 정도와 유의미한 관련성을 보였다.



위 그림은 장내 미생물 다양성과 긍정 정서 (Positive Affect) (A에 해당) 그리고 부정 정서 (Negative Affect) (B에 해당) 간의 연관성을 보여준다. 장 유형 (enterotype) 두 가지 중 E2 (초록색)에 해당되는 선은 프레보텔라(Prevotella)속 미생물이 우세한 장 유형을 가진 집단이며 이 집단의 경우 긍정 정서를 많이 경험한다고 보고할수록 장내 마이크로바이옴 다양성이 증가함을 발견할 수 있다. E1 (주황색)에 해당되는 선은 박테로이데스(Bacteroides) 속 미생물이 우세한 장 유형을 나타내며 이 경우 긍정정서, 부정정서와 장내 미생물의 다양성이 뚜렷한 관련을 보이지 않았다.

최근 장-뇌 축의 중요성이 대두되면서 우울, 자폐, 치매 등의 정신 질환과 관련하여 장내 마이크로바이옴의 연구가 활발하게 진행되고 있다. 본 연구는 질병이 없는 건강한 사람에게서도 긍정적인 정서, 웰빙 또한 장내 마이크로바이옴 군집의 건강과 관련이 있다는 결과를 제시하였다. 나아가 이 관계가 장 유형에 따라 다르게 조절된다는 사실을 새롭게 규명했다.

2) 실험에 쓰인 마이크로바이옴 군집

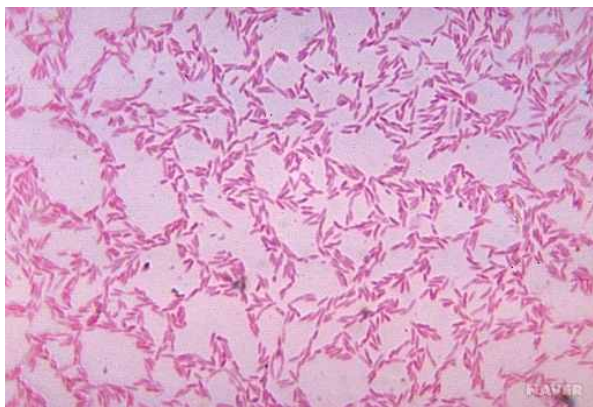
* 프레보텔라(Prevotella)

그람음성(Gram negative)세균으로, 절대혐기성(obligate anaerobic) 바실러스 모양이다. 16S rRNA 유전자 분석을 통하여 일부 박테로이데스(Bacteroides) 종들이 최근에 새로운 프레보텔라 속(genus)에 속하게 되었다. 자연 분만을 한 신생아의 장내 미생물총은 엄마의 질 미생물총과 유사하게 프레보텔라, 락토바실러스가 주종을 이루는데 보통 유익균이 많다. 최근 연구에서 육류를 더 많이 섭취하는 인간과 동물의 군집과 섬유질을 더 많이 섭취하는 군집에서, 전자는 박테로이데스(Bacteroides)가 후자는 프레보텔라(Prevotella)가 더 우점하는 사실이 알려졌으며, 이러한 현상은 다양한 샘플 분석을 통하여 확인되었기 때문에(예: 육류 섭취 이탈리아 어린이 vs. 섬유질 섭취 아프리카 어린이), 프레보텔라가 섬유질 섭취를 많이 하는 생물군의 지표세균으로 사용하려고 하고 있다. 하지만 다른 연구에서 프레보텔라가 인간의 다양한 질병, 특히 만성 염증성질환(chronic inflammatory conditions)과도 연관이 있는 것으로 보고되어 아직 섬유질 섭취의 지표 세균으로 사용하기에는 더 많은 신빙성있는 연구 결과가 확보되어야 할 것이다.

* 박테로이데스(Bacteroides)

박테로이데테스(Bacteroidetes) 문(門, phylum)의 대표적인 세균으로서 인간을 포함한 포유류의 대표적인 장내미생물(gut microbiota)이다. Bacteroides는 인간이나 동물의 장에 서식하고 있으며 동물이 섭취한 식물을 발효하여 acetate와 succinate 등 유기산으로 전환한다. 이 세균군은 식물의 독소를 분해하고, 섬유소를 분해할 수 없는 동물을 도와 식물의 발효산물

을 인간이나 동물이 이용할 수 있도록 한다. Bacteroides를 비롯한 인간의 장내세균은 이러한 점에서 인간이 가지는, 미생물로 구성된 또 하나의 기관이라고도 할 수 있다. 인간 장내세균의 연구 결과 다이어트를 진행 중인 날씬한 사람에게는 Bacteroidetes의 비율이, 비만형 체형에서는 피르미쿠테스(Firmicutes)의 비율이 높은 것으로 나타나 세균이 발효하는 유기산이 중요한 역할을 하고 있는 것을 암시한다.



- 사람 장내 공생균으로 존재하는 Bacteroides biacutus의 혈액 배지 성장 모습

* 라크노스피로세(Lachnospiraceae)

건강한 사람들과 파킨슨병 환자들의 맹장에서 장내 미생물을 분석한 결과, 파킨슨병 환자들의 경우 건강한 사람들에 비해 펩토스트렙토코쿠스(Peptostreptococcaceae), 라크노스피로세(Lachnospiraceae), 버크홀레디아(Burkholderiales)에 속하는 세균들이 더 높은 비율로 존재하고, 기타 여러 미생물들의 비율은 감소한 것으로 나타났다. 혈압 강하 및 콜레스테롤 저하에 관여한다.

3) 장 유형과 개인 맞춤 의료

연구자들은 '장 유형'의 발견도 개인에 대한 맞춤 의료의 요구가 점점 더 커지는 시대에 새로운 의학적 용도로 많은 도움을 줄 수 있지 않을까 하는 기대를 하고 있다. 만일 '장 유형'이 의료계에 쓰인다면, 의사들은 음식이나 약물의 투여를 개인의 장 유형에 맞춰 할 수 있을 테고, 항생제의 대체품을 찾는 데에도 장 유형 정보가 도움을 줄 수 있다고 설명한다. 실제로 장내 생태계의 균형을 망가뜨려 질병을 일으키는 미생물을 제거하는 대신, 유익한 미생물의 생태계를 강화하는 방법을 모색하는 식으로 항생제 요법을 대신해서 질병에 대처할 수 있을 것이다. 하지만 짚고 넘어가야 할 점들도 있다. 첫째는 장내 미생물이 긍정적 영향만을 끼치는 것은 물론 아니라는 점이다. 누구나 다 알다시피 질병을 일으키는 미생물도 있으니, 역시 중요한 것은 이로운 미생물과 해로운 미생물 사이의 '균형'인 것이다. 두 번째로는 이 연구에서 밝힌 장내 미생물 군집에 대한 규명이 인간 유전자와 관련이 있을 수 있다는 것이다. 그렇다면 결국에는 인간 유전체(게놈)와 장 유형의 연관성을 찾는 게 훨씬 더 근본적인 과제가 될 수 있으며 이번 연구 결과는 인간 유전자의 전모를 다 알지 못하는 상황에서 숲이 아닌 나무를 보는 정도의 의미만을 지닐 수도 있다는 것이다. 마지막으로 이 연구가 인간 체질에 대한 새로운 관점을 제시하는 중요한 한 걸음인 것은 분명하지만 아직까지는 빙산의 일각을 보여주었을 뿐이라는 점을 잊지 말아야 할 것이다.

4) 마이크로바이옴 연구 사례

그동안 미생물 연구는 대체로 세 갈래 방향에서 이뤄져 왔는데, 기존에 많이 연구되었던 질병 관련 미생물에 대한 연구, 미생물의 빠른 번식과 성장을 이용한 실험기법 또는 진화론 연구, 그리고 최근 몇 년 새 주목을 받고 있는 장내 미생물 연구가 그것들이다. 그 중에서도 **장내 미생물과 면역력의 상관관계에 대한 연구**가 최근에 많이 발표되고 있다. 어떤 장내 미생물을 없앴더니 면역 관련 물질도 줄어들어 면역력이 약화된다는 연구결과도 있었고, 장내 미생물의 한 종류인 클로스트리디움(Clostridium) 속의 균을 제거했더니 알러지에 대한 감수성이 증가한다는, 한마디로 미생물이 알러지 방어 작용에도 관여한다는 연구도 있었다.

또 장내 미생물이 **신경전달 물질에 변화를 일으켜 성격을 변하게 할 수도 있다**는 연구도 눈길을 끌었다. 스웨덴 카롤린스카 연구소의 연구팀이 행한 이 실험연구에서는 보통 쥐와 장내 미생물이 없는 무균 쥐를 밝은 곳과 어두운 곳이 있는 곳에 놔두고 움직임을 측정했다니 보통 쥐는 대부분 어두운 곳에 머문 반면에 무균 쥐는 밝은 곳과 어두운 곳을 오가는 모습을 보였다고 한다. 이는 무균 쥐가 모험심이 강하고 불안을 덜 느낀다는 것을 보여주는 것으로, 실제로 미생물이 없는 무균 쥐는 불안과 관련된 신경전달 물질(Norepinephrine과 Dopamine)의 기능이 떨어져 있음이 확인되었다.

어린 시절에 너무 깨끗한 환경에서만 자란 아이의 면역력이 좋지 않다는 이야기는 어디에 선가 한 번쯤 들어본 사람들이 많을 것이다. 어린 시절에 어느 정도의 미생물에 노출되는 환경이 필요하다는 것으로, 이를 '**위생 가설(hygiene hypothesis)**'이라고 부르는데, 이런 위생 가설을 지지하는 논문이 최근 <사이언스>에 실렸다. 그 내용을 보면, 어릴 적 미생물에 노출된 경우 자연 면역과 관련한 중요한 면역세포(Natural killer T Cell)의 여러 기능에 긍정적인 영향이 나타나며, 그 영향이 상당히 장기적으로 이어진다는 것이다. 달리 말하면, 어릴 때 흉장난을 하거나 애완동물을 기르는 것처럼 미생물이 풍부한 환경에서 자란 사람은 그렇지 않은 경우보다 강한 면역 능력을 지닌 세포를 획득할 가능성이 높다는 것이다. 반면에 너무 어릴 때에 항생제 치료를 받는다면 오히려 반대 효과를 가져올 수 있다는 의미도 된다고 연구팀은 설명한다.

지금까지 이런 연구들은 미생물을 주로 질병의 원인인 병원체로 바라보았던 많은 이들에게 **인간과 미생물 사이에 있는 '공생관계'의 중요성을 보여줄 뿐 아니라 미생물이 다양한 역할을 하고 있음을 일깨워 준다**. 미생물에 대한 인식의 전환이 이루어지고 있는 것이다. 또한 미생물과 인체의 상호작용에 관련하는 물질이 발견되고 개발됨으로써, 병원성 미생물을 제어할 수 있는 새로운 해법이 등장할 것이라는 기대도 커지고 있다.

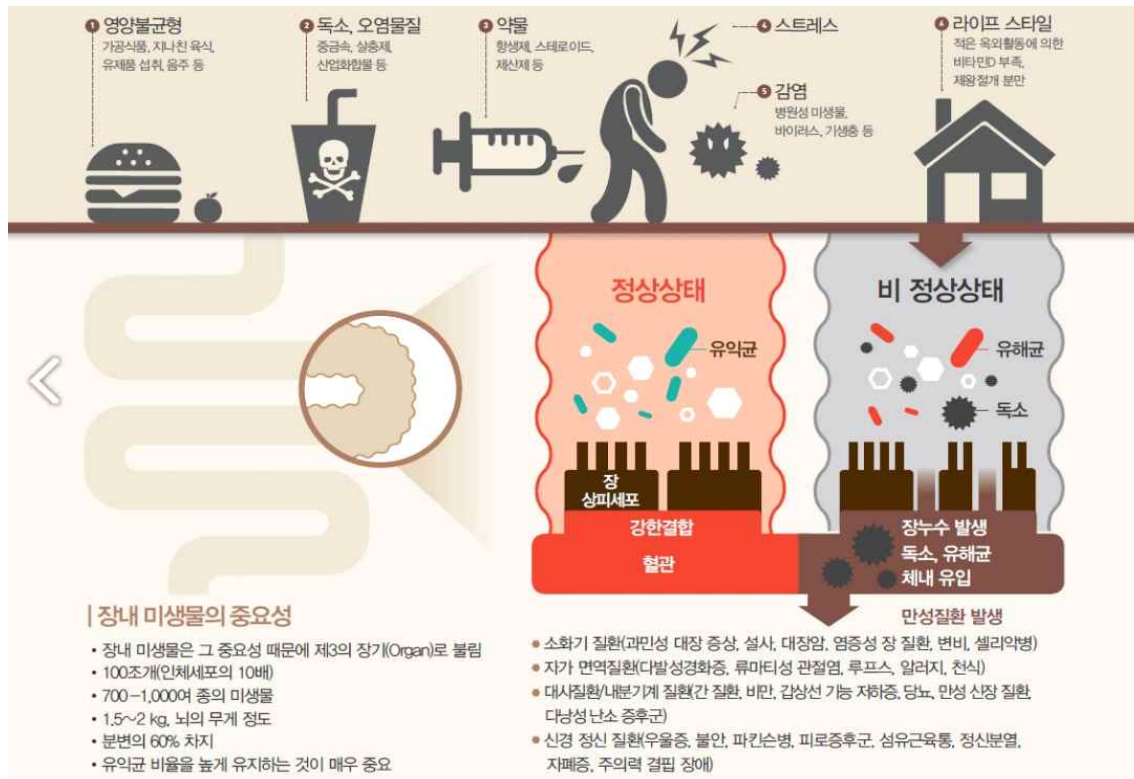
5) 수렵채집인과 현대인의 장내 미생물 차이

아프리카 대륙에 있는 탄자니아 하드자 부족은 지금까지도 수렵채집인의 생활을 유지하고 있다. 직접 채취해 껍질째 먹는 과일이나 열매, 줄기 식물을 주식으로 한다. 미국 스탠퍼드 의대 대학원이 하드자 부족의 장내 미생물을 도시화된 현대인들의 장내 미생물과 비교 분석한 결과, 수렵채집인 하드자 부족은 장내 미생물 다양성이 높고, 균형 잡힌 생태계를 갖추고 있었고 (소위 말하는 건강한 장 상태) 유익한 장내 미생물인 '프레보텔라' 비율이 높다는 것을 발견했다.

수렵채집인에게 많이 발견되는 프레보텔라는 짧은사슬지방산을 만들어내는 장내 미생물로 우리가 먹는 음식 중 채식과 식이섬유, 통곡식을 주로 먹고산다. 우리가 식이섬유와 맥(MAC) 음식을 먹으면 프레보텔라가 이를 받아먹고, 장은 물론 우리의 건강도 지켜준다.

반면 면이나 빵, 튀김같이 간편화, 서양화된 음식만 먹으면 프레보텔라가 굼주리게 되고, 그 수가 급격히 줄어들게 된다. 그 빈자리를 빠르게 차지하는 것이 '박테로이데스'다. 음식섭취는 장내미생물의 종류와 인간의 건강에 매우 큰 영향을 미친다. 많은 연구에서 프레보텔라는 섬유질이 높은 음식(high-fibre diet)과 연관이 있고, 반면에 박테로이데스(Bacteroides)는 동물성 지방과 단백질이 풍부한 음식의 섭취와 연관이 있는 것으로 보도되었다. 박테로이데스로 인해 장내 미생물 생태계가 깨지게 되고, 질병에 걸릴 위험률이 증가해 건강에 위협이 된다.

장내 미생물과 우리는 공생관계이다. 우리가 거친 곡물류나 씨앗, 껍질째 먹는 과일류 등을 자주 섭취하면, 장내 미생물은 그것들을 '먹이'로 먹고 우리 건강에 도움이 되는 일을 해낸다. 반면 가공식품이나 패스트푸드, 단순 탄수화물 위주로 먹으면 먹이가 없어 굼어 죽게 된다. 장내 미생물 생태계의 균형이 깨지면 우리는 장 관련 질병뿐 아니라 대사성 질환, 우울증, 자폐에 걸릴 위험이 높아진다. 갈수록 간편식과 서구화된 식단을 즐기는 사람들이 많아지고 있고, 이는 건강에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있어 먹거리에 대한 변화가 필요한 상황이다.



6) 항생제와 미생물 군집 사이의 상관관계

항생제(Antibiotics) 치료는 미생물 군집의 연속성에 큰 영향을 미친다. 페니실린(penicillin)과 세팔로스포린(cephalosporin)과 같은 베타락탐(β -lactam)계 항생제들은 그람 양성세균의 세포벽 생성을 억제시키고, 클로람페니콜(chloramphenicol)은 그람 음성세균의 단백질 합성을 제한하며, 아미노글리코사이드 항생제 중의 하나인 스트렙토마이신(streptomycin)은 그람 양성 음성의 모든 세균에 폭넓게 작용한다. 사람에게 항생제를 투여하게 되면 장내 생태계가 매우 불안정해지는데, 이것은 항생제가 다량의 미생물 군집의 활성을 직접적으로 억제하기 때문이다. 투여된 항생제가 장내 환경의 모든 미생물을 억제하여 생태계를 파괴하는 것이

아니라 일부 특별한 미생물 집단만을 억제하지만, 장내 생태계를 구성하는 미생물 간의 상호작용으로 인하여 다른 미생물의 활성화와 구성에도 영향을 주고, 이로써 장내 미생물 간의 균형이 깨지면서 장내 환경이 무너지는 것이다. 이러한 항생제의 영향은 비단 며칠의 짧은 기간 동안만 영향을 주는 것이 아니라 몇 달이나 몇 년에 걸쳐 미생물 군집에 영향을 주게 된다.

7) 항생제 복용에 따른 자폐증 유발

자폐증을 가진 11살 아이들을 대상으로 항생제 복용과 자폐증 상관관계를 연구했다. 아이들은 정상으로 태어나서 15~30개월 경에 자폐증이 생겼으며, 발병 전에 항생제 치료를 한 경험이 있었다. 실험은 자폐증 아이들에게 반코마이신이라는 항생제를 주입하는 것으로 진행되었다. 반코마이신은 메타실린에 내성을 갖게 된 황색 포도균이 퍼지자 1950년대부터 개발하여 사용하던 항생제이다. 실험결과 반코마이신을 주입한 아이들의 자폐증이 완화되었으며, 이는 반코마이신이라는 항생제가 유해한 장내미생물을 죽였기 때문이라고 밝혀졌다. 항생제는 우리몸의 유해균도 죽이지만 유익균도 죽이므로 아이들의 자폐증이 발병한 이유가 항생제가 유익균을 죽였기 때문이라고 유추해볼 수 있다. 실제로 장이 좋지 않은 아이들이 언어, 사회성, 인지, 행동면에서 상대적으로 더 자폐증이 심한 것으로 나타났다.

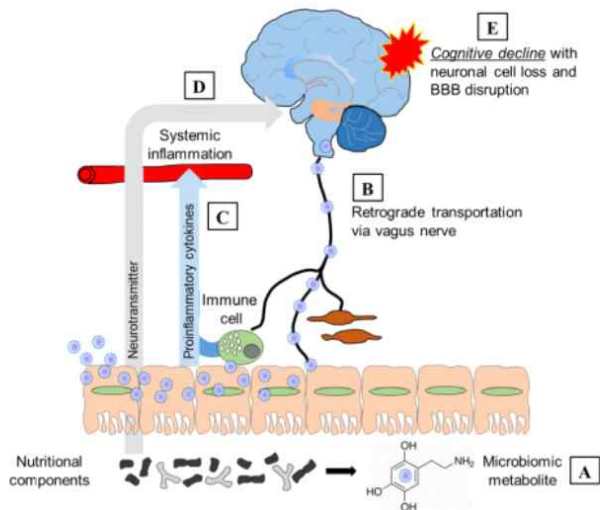
8) 장내 미생물과 뇌 사이의 상관관계

치매(dementia) 환자에서의 장관계 특징은 Bacteroidetes의 현저한 감소 소견을 나타내며, 인지기능장애 환자에게 프로바이오틱스를 12주간 제공하였을 때 인지기능의 유의적인 향상이 보고되었다. 반면, Franceschi 등의 보고에 따르면 헬리코박터균(Helicobacter pylori) 감염은 알츠하이머병 환자에서 장내미생물의 불균형을 야기하며 대사과정 중 생긴 암모니아는 뇌-혈관장벽을 투과함으로써 신경세포에 대한 독성을 일으켜 신경세포 사멸 및 인지기능 저하를 유발하게 된다.

또한, 파킨슨병 환자 사후에 뇌에서 분리한 3종의 알파시누클레인(monomer, oligomer, fibril form)을 설치류의 위와 십이지장에 주입하였을 때, 미주신경을 통해 뇌로 역행성수송(retrograde transportation)하는 것으로 보고되었다. 뿐만 아니라, 파킨슨병 설치류 모델에 항생제를 처리하였을 때, 파킨슨병 증상이 호전되었으며 파킨슨병 무균 설치류 동물 모델에 장내미생물을 군집화 하였을 때, 미세아교세포 활성을 통한 파킨슨병 증상이 가속화되는 특징을 보였다. 또한, 장내대사산물인 단쇄지방산(short chain fatty acid, SCFA)을 처리하였을 때 운동장애가 심화되었다. 미세아교세포의 활성 증가 및 파킨슨병 증상 심화는 신경세포 사멸을 통한 인지기능 저하에 관여한다.

알츠하이머병과 파킨슨병 모델에서 뇌-혈관장벽 유지 단백질의 발현 감소 및 뇌-혈관장벽의 기능 이상이 확인되었으며, 이는 장내미생물 불균형과도 밀접한 관련이 있다. 장내미생물 불균형을 통해 생성된 비정상적인 대사산물은 국소적/전신적 염증을 유발하며, Janus kinase (JAK)-STAT 신호전달경로를 통한 전염증성 사이토카인의 일종인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 의 증가가 뇌의 미세소관을 파괴함으로써 뇌-혈관장벽 투과성 증가에 영향을 미친다.

따라서, 장내 미생물 불균형은 다양한 염증성 인자의 활성을 통해 뇌-혈관장벽 구조 및 투과성을 변화시켜 뇌 실질조직을 파괴하고 이는 인지기능 저하에 영향을 미칠 것으로 사료된다.



9) 디스바이오시스

장내미생물은 생태학적인 관점에서 다양성이 높을수록 좋다고 하는데, 디스바이오시스란 장내 미생물의 다양성이 무너진 상태 즉, 마이크로바이옴의 불균형 상태이다. 특징으로는 장내 세균의 종 다양성이 감소한다. 특히 *Prevotella*, *Faecalibacterium* 같은 짧은 사슬 지방산을 생성하는 주요 장내 유익균이 감소하는 문제가 있다, 반대로, 푸소박테리움과 같은 염증 관련 유해균은 증가한다. 따라서, 정상 마이크로바이옴과 다른 종 구성을 나타내고, 전체적으로 장내 세균 양이 감소한다. 문제는 점막의 감소로 leaky gut, 즉 장 염증, 전신 염증, 뇌 염증 등이 발생하고, 이는 다양한 질병으로 전이될 수 있다는 것이다.

디스바이오시스의 해소 방법으로는 먼저, 마이크로바이옴 이식(FMT)가 있다. 대변 속의 미생물을 정제하여 이식하면 원래 몸의 마이크로바이옴이 정상적인 마이크로바이옴으로 변환한다. 이식받는 마이크로바이옴에 병원균이 있을 수 있어서 매우 위험한 기술이다. 또한, 생활습관 개선을 통해서도 디스바이오시스를 해소할 수 있다. 가공식품, 정제 탄수화물 등의 서구화 식단을 피하고, 프로바이오틱스, 기능성식품 등을 섭취하면 장내 유익균이 증가한다. 마지막으로, 항생제, 세균 바이러스(박테리오파지), 마이크로바이옴 치료제 등을 이용하는 방법인데, 아직까지 연구중이며, 상용화되기까지는 시간이 좀 걸린다.

Ⅲ. 결론

1. 결론 및 제언

마이크로바이옴은 우리 몸 속 기관에 있는 미생물 군집을 의미한다. 우리의 성격, 심리, 뇌에 큰 영향을 미치기 때문에 마이크로바이옴을 이식하거나 식습관을 바꾸는 것만으로도 충분히 질환 치료가 가능하다. 수렵채집인처럼 식품을 골고루 섭취하여 다양한 마이크로바이옴 구성을 유지하는 것이 건강 유지에 도움을 준다. 현대인들의 서구적 식습관은 미생물 불균형인 디스바이오시스를 유발하고 여러 질병의 원인이 된다. 현재 뇌질환은 불치의 병으로, 적잖은 경제적 부담과 삶의 질 저하를 초래하는 중대한 문제로 인식된다. 차세대 염기서열 분석 등 발달된 미생물 분석 방법을 이용하여 장내 마이크로바이옴을 연구함으로써 뇌와의 상관관계를 규명해서 다양한 질환에 대한 해결책을 찾아야 한다.

2. 출처

네이버 지식백과

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=933223&cid=43667&categoryId=43667>

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=18828&cid=43659&categoryId=43659>

서울대학교 행복연구센터-천랩 공동연구 - 장내 마이크로바이옴과 정서적 웰빙 간 관계 규명(2020.12.15.)

<https://www.snu.ac.kr/research/highlights?md=v&bbsidx=130347>

천랩

<https://microbiome.chunlab.com/%ED%81%B4%EB%9D%BC%EC%8A%A4/mb/mb0012/10071/>

이웃집과학자(<http://www.astronomer.rocks>)

천종식의 마이크로바이옴 클래스

<https://www.youtube.com/watch?v=x67hfD3AWj0>

장내미생물과 인지기능은 서로 연관되어 있는가?(저자 : 최정현, 진윤희, 김주헌, 홍용근)