

항 비만 및 장내 균총 개선 프로바이오틱스 적용 기능성 유제품 개발

Development of Dairy Products Using Probiotics for Antiobesity and Improvement of Gut Microbiome

정재연¹, 강대경², 윤요한³, 임정미¹, 강신호^{1,*}

(Jae Yeon Joung¹, Dae Kyung Kang², Yohan Yoon³, Jung Mi Im¹, Shin Ho Kang^{1,*})

¹서울우유협동조합 중앙연구소, ²단국대학교 동물자원학부, ³숙명여자대학교 식품영양학부

¹R&D Center, Seoul Dairy Cooperative, ²Department of Animal Resources, Science, Dankook University

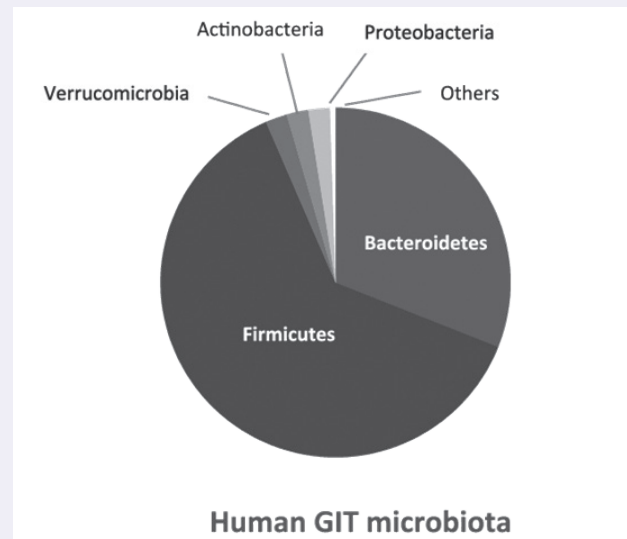
³Department of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University

I. 서론

인체 내에 존재하는 미생물은 10,000종 이상의 서로 다른 미생물로 이루어져 있으며, 약 100조에 달하는 것으로 알려져 있다. 이 중 약 95%는 위장관 내에 위치하며, 이 중에서도 Firmicutes와 Bacteroidetes가 장내 균총의 약 98% 이상을 이루고 있다 (그림 1, 2). 장내 균총을 이루는 미생물은 *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* 등의 유익균 외에도 잠재적 병원성 미생물(potentially pathogenic organism: PPO)이 차지하며, 여기에는 호기성 장내 세균, *Clostridium* spp., *Candida albicans* 등이 포함된다. 여러 가지 질병에서 장내 균총의 이상이 발견되기 때문에 장내 균총의 유지 및 안정은 질병 위험의 감소에 중요한 요소로 여겨지고 있다 (그림 3). 하지만 장내 균총은 유전적 요인뿐만 아니라, 식품, 항생제,

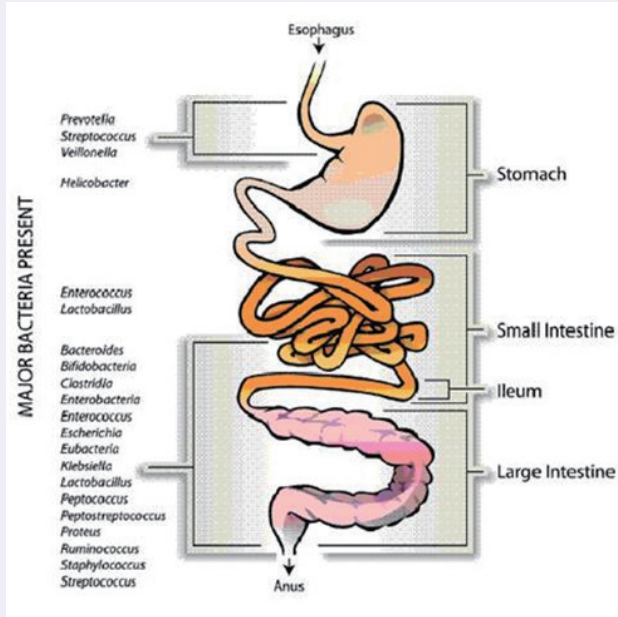
약물 섭취 등의 다양한 환경적 요인에 의해서도 변화하기 때문에 각종 질병을 일으키는데 영향을 줄 수 있다. 또한 장내 균총은 다양한 분해 · 대사 과정에 관여함으로써 독성을 유발하기도 하고, 각종 질병과 관련되는 등 인간의 생

그림 1. 인체 장내 미생물의 구성 (Ogilvie 외, 2012)



*Corresponding author: Shin Ho Kang
R&D Center, Seoul Dairy Cooperative, Ansan 15407, Korea
Tel: +82-31-481-0104
Fax: +82-31-491-9179
Email: shkang@seoulmilk.co.kr

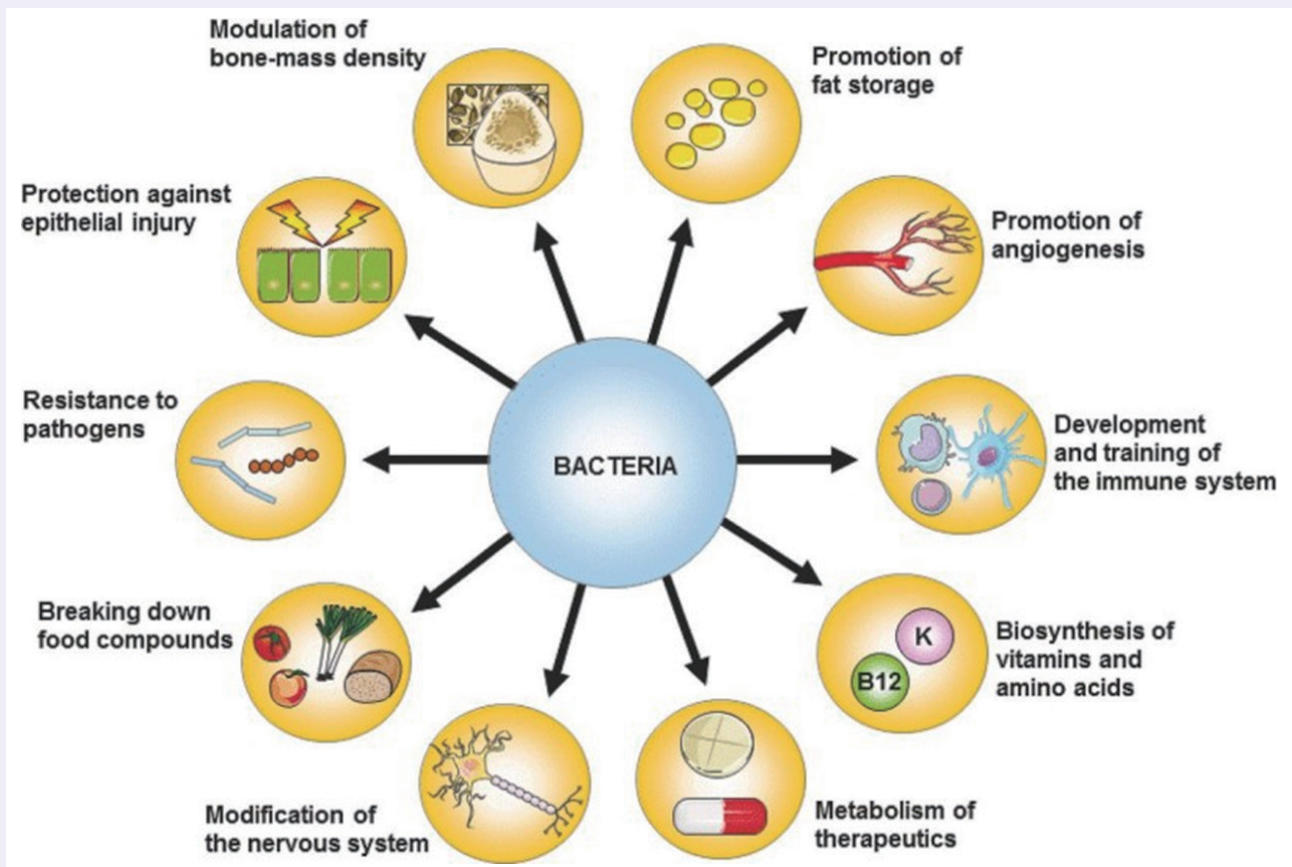
그림 2. 건강한 사람에서의 비 병원성 장내 미생물의 구성 (Madigan and Martinko, 2005)



존에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어 장내 균총의 변화를 조절하면 면역관련 질병과 대사성 증후군 및 관련 질병을 효율적으로 치료하고 예방할 수 있다. 특히, 인체에 유익한 장내 미생물의 활성화 혹은 질병 유발 가능성이 있는 장내 미생물의 억제를 타겟으로 하는 미생물 소재 연구가 세계적으로 주목 받고 있는 중이며, 우리나라 농식품 산업 발전을 위해 장내 균총을 타겟으로 하는 발효 미생물에 대한 연구가 국가적 차원에서 절실히 필요한 실정이다.

장내 균총을 조절하는 방법으로 가장 많이 연구되고 있으며, 소비자들이 손쉽게 접근할 수 있는 방법으로 기능성 프로바이오틱스에 대한 연구 및 수요가 꾸준히 증가하고 있다. 최근 프로바이오틱스는 장 기능 및 면역력 개선, 체지방 감소, 피부 미용 등의 다양한 기능이 확인되면서 새로운 건강 필수품으로 부각되고 있으나, 국내

그림 3. 장내 균총과 다양한 질병 간의 관계성 (Laukens 외, 2016)



에서 판매되고 있는 발효유, 유산균 제제 내 프로바이오틱스 대부분은 외국에서 수입되고 있는 실정이다. 따라서, 본문에서는 서울우유, 숙명여자대학교, 단국대학교 공동연구진이 연구한 한국인 영유아 분변 유래 프로바이오틱스의 항 비만 및 장내 균총 개선 효과 검증 연구 결과를 함께 언급하고자 한다.

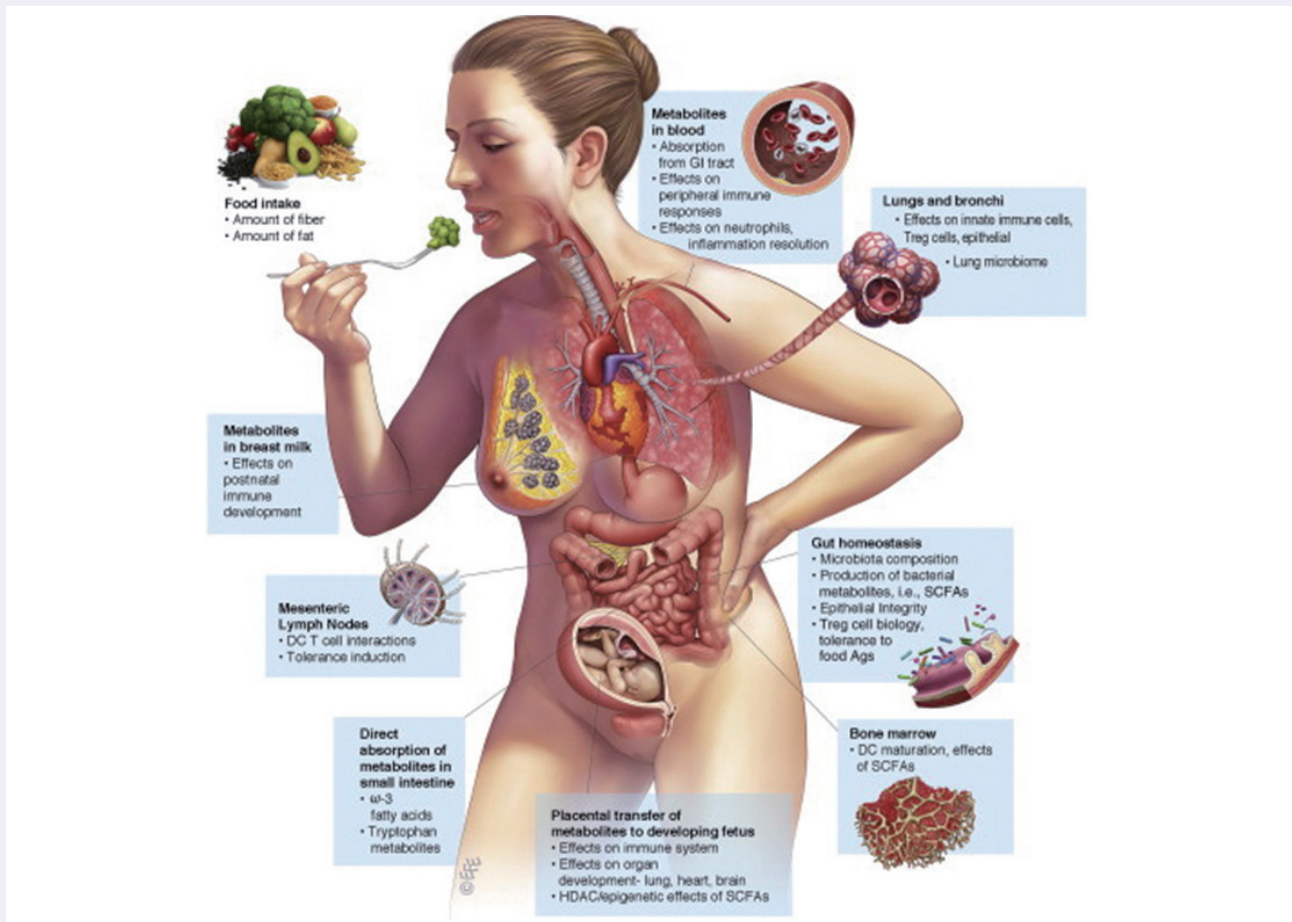
II. 본문

(1) 장내 균총(Gut microbiota)과 식품과의 관련 연구의 중요성

장내 균총이란 인간의 장에 존재하는 전체 미생물 집단을 의미한다. 인간의 장은 광범위한 다량의 미생물

이 군집을 이루고 있으며, 이들 미생물은 인체의 대사기능 및 면역 항상성을 조절하고, 인체의 다양한 생리반응에 핵심으로 작용하는 등 숙주인 인간에게 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 장내 균총의 기본 기능은 외부에서 침입한 병원성 미생물의 서식을 방해하고, 체내에 존재하는 병원성 미생물의 과도한 증식을 억제하는데 있지만, 장내 균총과 에너지 대사, 비만, 당 조절, 신경발달 등의 관련성이 연구됨에 따라 인간 장내 균총 관련 분야는 많은 관심을 받고 있는 상황이다. 이러한 장내 균총의 형성은 환경적으로 어떠한 삶을 살고 있는지, 어떠한 유전자를 갖고 있는지, 질병이나 질환에 따라 다양하게 나타나지만, 무엇보다 그 사람이 수행하는 식이 방법 및 조성, 식품 내 존재하는 미생물의 종류 등에 따라 개인별로 매우 다양하게 이루어지게 된다 (그림 4).

그림 4. 식이방법에 의한 장내 미생물 변화 및 그에 따른 질환과의 관계 (Alison 외, 2014)



Gordon 박사(2009)는 무균 마우스를 사용하여 식이방법(고지방-고당분/저지방-고식이섬유)에 따라 장내 균총이 하루 만에 변화한다는 연구 결과를 발표한 바 있다. 이렇게 형성된 장내 균총은 숙주와 공생적 관계를 이루며 병원성 균의 증식을 억제함으로써 감염에 대한 저항성을 증가시킨다는 보고와 함께 숙주의 면역기능 향상, 장 상피세포 증식 등의 건강에 이로움을 주지만, 정상 장내 균총의 붕괴는 질병을 유발하는 등 숙주의 건강에 악영향을 끼치게 된다. 장내 균총과 숙주인 인간의 건강 간의 밀접한 관련성이 제시되고 있는 만큼 우리 장내 미생물의 종류와 특성을 확인하는 일, 장내 균총의 균형을 올바르게 유지시킬 수 있는 식이조절법을 찾고 이해하는 일은 개인 맞춤형 영양학(personalized nutrition) 관점에서 매우 중요한 과제라고 여겨진다.

(2) 장내 미생물에 의한 다양한 질환 발생 가능성

현재 gut microbiota로 알려진 장내 균총의 유전체에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 이 연구들의 결과는 장내 균총의 유전체가 면역 연관성의 복잡한 질병에 중요한 영향을 미친다는 사실과 질병 성향과의 인과관계를 뒷받침할 수 있는 중요한 증거로 제시되고 있다. 다음으로 장내 미생물에 의한 대표적인 질환에 대해 설명하고자 한다.

1) 비만(Obesity)

- Bacteroidetes가 Firmicutes 보다 적을 경우, 비만일 확률이 높아 특정 세균이 비만에 관여하는 것을 알 수 있다.
- 장내 미생물이 체중 증가를 일으키는 이유는 장내 당질 흡수를 증가시키고, 짧은 지방산 발효를 형성하여 불소화성 음식으로부터 열량을 흡수하기 때문이다.
- 가족이 아닌 비만 그룹 간 미생물의 다양성은 낮은 것으로 조사되어 장내 균총은 환경적 요인에 의해

더 영향 받는 것으로 나타났다(그림 5).

2) 노화(Aging)

- 나이가 들면서 장내 균총 변화가 일어나는데, 신생아일 때 *Bifidobacterium*이 거의 대부분을 차지하고, 이유기일 때 혐기성 세균들이 나타나 성인의 세균총과 비슷해지고, 노년기에 들면서 *Clostridium perfringens*가 크게 증가하여 노화와 밀접한 관련이 있는 세균일 가능성이 있다.
- *C. perfringens*는 독소성 효소(phospholipase, collagenase)를 생성하고, 장관 내 혈관의 투과성을 증가시켜 장염, 설사 등에 영향을 주고, amine류 발암물질을 생성시켜 노화와 관련 가능성이 있다.

3) 염증성 장 질환(Inflammatory bowel disease , IBD)

- 정상적인 기능을 하고 있는 장내 미생물들의 균형이 파괴되는 dysbiosis 현상이 일어나면 염증성 면역반응이 유도되고, 세균이 장내에 정착하여 IBD 반응을 발생시킬 수 있다.
- IBD와 관련 있는 미생물들로는 침습성 대장균, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Chlamydia pneumonia*, *Candida albicans*, Enterotoxigenic *B. fragilis* 등이 알려져 있다 (그림 6).

그림 5. 지방 섭취에 따른 장내 균총의 변화 (Ley 외, 2006)

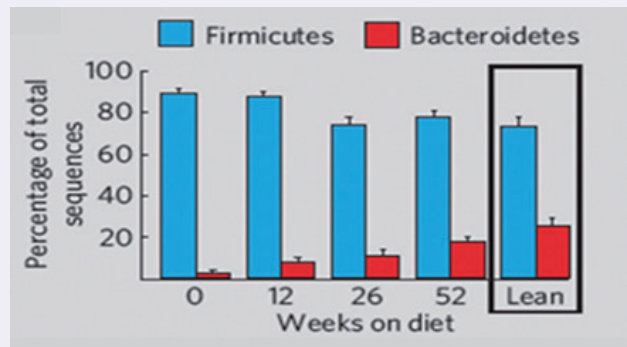
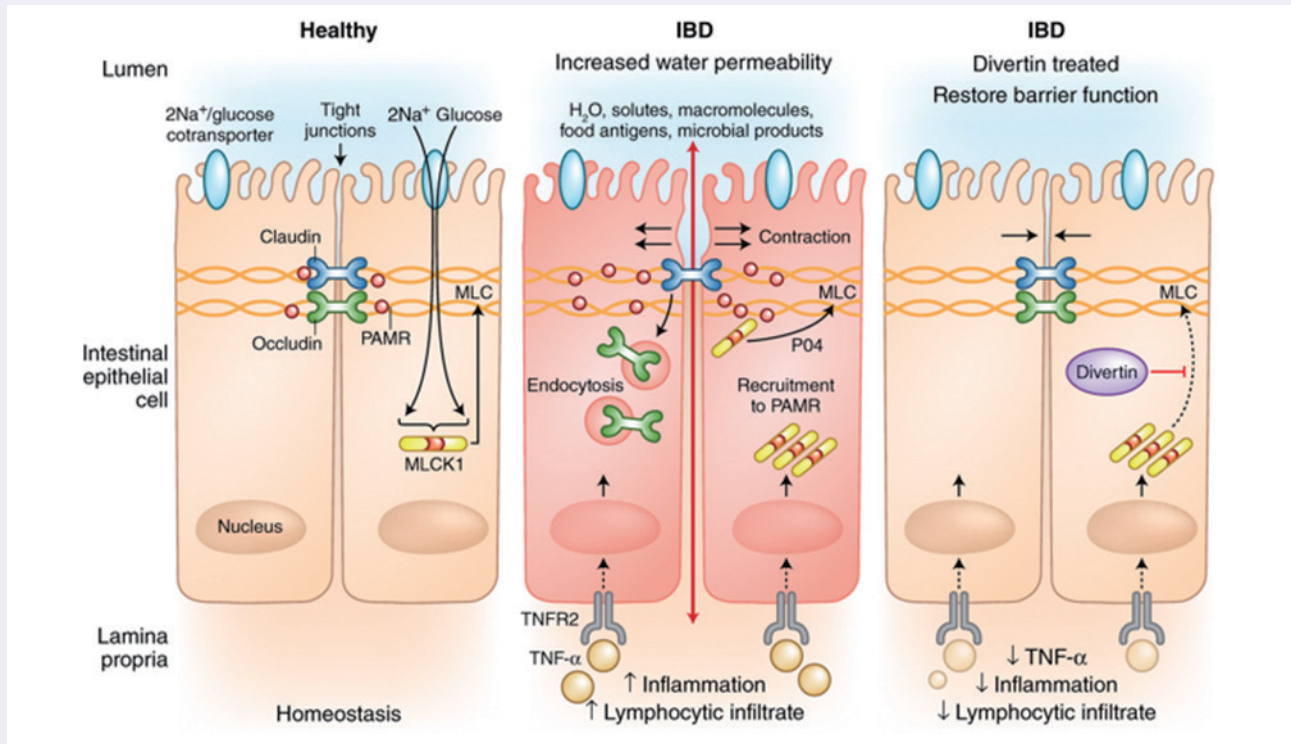


그림 6. IBD에서 장내미생물의 병원성을 나타내는 기전 (Blander, 2019)



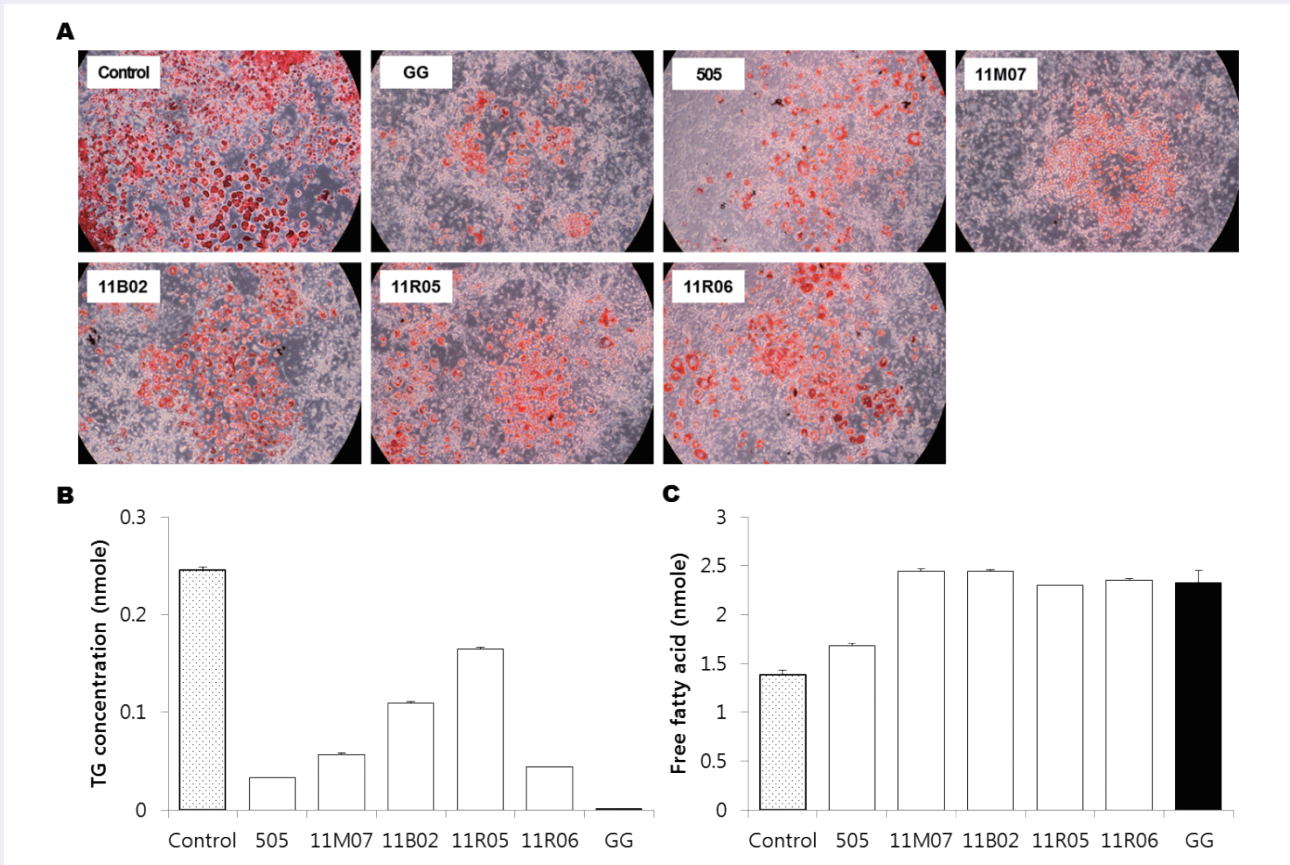
(3) 항 비만 및 장내 균총 개선 프로바이오틱스 적용 유제품 개발

건강한 삶과 건강한 노년에 대한 욕구가 증대되고, 올바른 먹거리를 통한 질병의 예방에 대한 관심이 증대됨에 따라 이와 관련된 건강기능식품 및 소재의 개발이 미래 핵심 산업으로 부상하고 있다. 특히 소비자가 부담 없이 섭취할 수 있는 프로바이오틱스 수요의 증가가 두드러지며, 국내 프로바이오틱스 시장 규모도 2011년에서 2015년까지 연 58%의 빠른 속도로 성장하고 있다. 하지만 국내에서 판매되고 있는 프로바이오틱스 대부분은 외국에서 수입되고 있으며, 국내 일부 업체에서만 자체적으로 기능성 유산균들을 개발하는 연구를 진행하고 있는 추세이다.

이에 따라 본 연구진은 항 비만 및 장내 균총 개선 효과를 나타내는 프로바이오틱스 균주 개발에 대한 연구를 진행하였다. 영유아 분변 및 발효식품으로부터 분리한 *Lactobacillus* 유산균주를 대상으로 체내 안정성 및

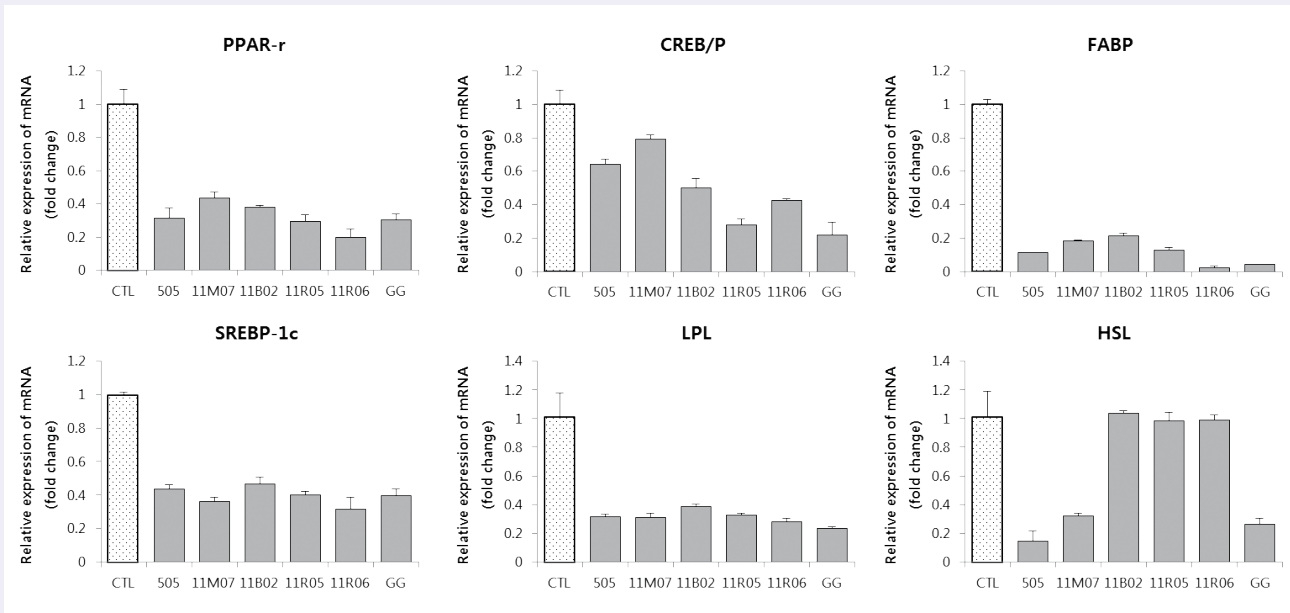
장 부착능력을 평가하였으며, 실질적인 항 비만 및 장내 균총 개선 효과가 있는지를 동물실험을 통해 확인하였다. 생후 7일 이내의 영유아 분변 및 김치로부터 분리한 *Lactobacillus* 균주 중 내산, 내담, 장 부착능 및 α -glucosidase 저해 활성과 cholesterol 제거능이 뛰어난 *Lactobacillus gasseri* 505 균주를 선발하였으며, 대표적으로 사용되고 있는 프로바이오틱스 상업균주인 *Lactobacillus rhamnosus* GG와 비슷한 수준의 활성을 나타내는 것을 확인하였다. 또한 3T3-L1 지방세포에 *L. gasseri* 505 균주를 처리한 결과, 세포 내 중성지방이 효과적으로 감소하였고, 지방 분해산물인 유리지방산이 대조구에 비해 증가하였다 (그림 7). 뿐만 아니라 지방대사와 관련한 유전자(PPAR- γ , FABP, HSL)의 발현이 유의적으로 조절되는 것을 확인할 수 있었다 (그림 8). 이렇게 선발된 *L. gasseri* 505 균주의 섭취를 통한 체중조절 및 장내 균총 개선 효과를 확인하기 위해 고지방 식이로 비만을 유도한 마우스에 10^9 CFU/day의 균주를 경구투여하여 비만 및 장내 균총 개선 효과를 평

그림 7. *Lactobacillus* 균주 6종을 처리한 3T3-L1 세포에서 지방분해 효과



(A) Oil red O 염색; (B) Triglyceride 농도; (C) Free fatty acid 농도

그림 8. *Lactobacillus* 균주 6종을 처리한 3T3-L1 세포 내 비만조절 관련 유전자 발현



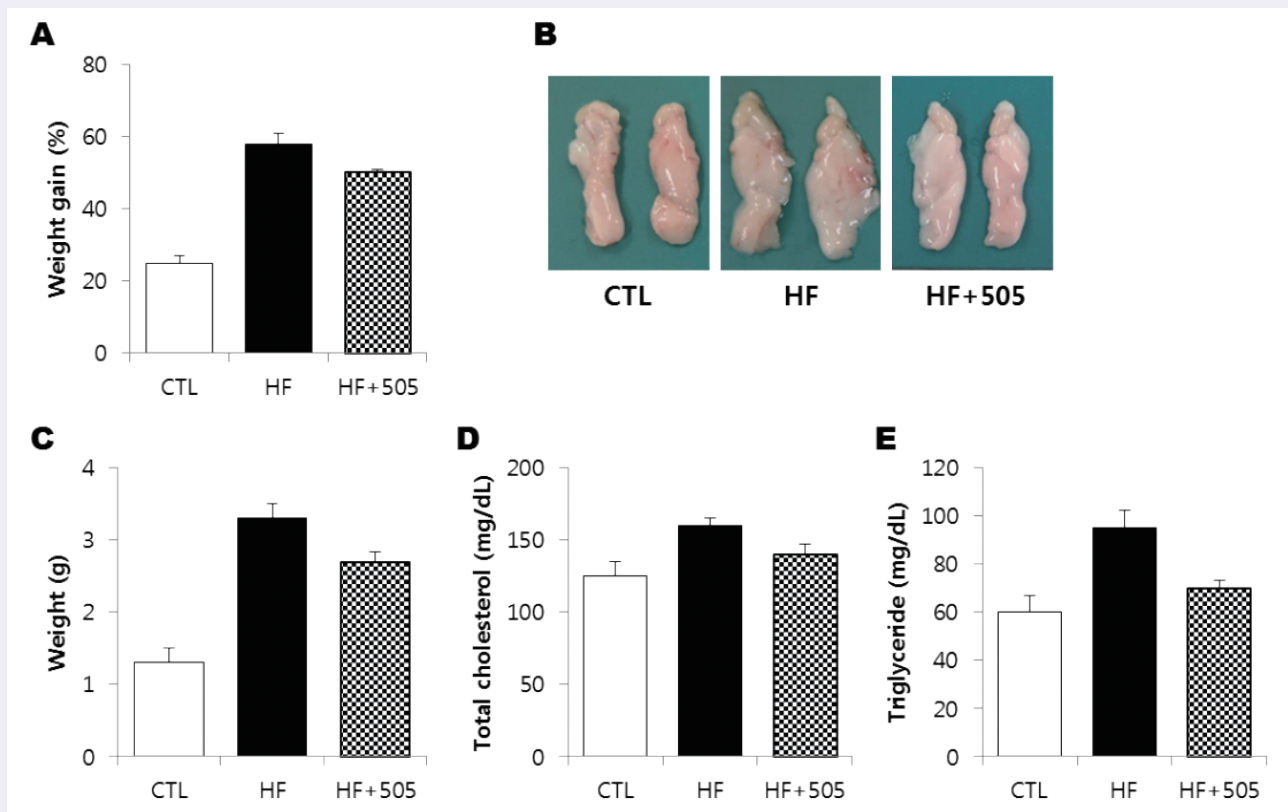
가하였다. 그 결과, *L. gasseri* 505 균주를 섭취한 그룹의 체중이 고지방 식이 그룹에 비해 유의적으로 감소하였으며, 총 지방량 및 혈중 콜레스테롤, 중성지방 농도가 모두 감소하는 경향을 나타내었다 (그림 9). 고지방 식이 및 *L. gasseri* 505 균주의 섭취에 따른 장내 균총의 변화도 관찰되었다. 비만 환자에게서 대체로 높은 F/B 비율(Firmicutes/Bacteroidetes)이 발견되는데, 고지방 식이 그룹의 F/B 비율이 대조구에 비해 높은 경향으로 나타난 반면, *L. gasseri* 505 섭취 그룹에서는 감소하는 경향을 보였다 (그림 10). 이 밖에도 다변량 분석(discriminant analysis of principal components, DAPC)을 통해 그룹간의 미생물 분포 차이를 비교한 결과, 대조구와 고지방 식이 그룹, *L. gasseri* 505 급여 그룹의 각 그룹 내 개체 사이의 미생물 균총이 서로 일관성이 있음을 확인할 수 있었으며, 세 그룹이 각각 먼 거

리에 클러스터링 되는 것으로 볼 때, 고지방 식이와 *L. gasseri* 505의 급여에 의해 장내 균총이 급격히 변화한다는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과에 따르면, 고지방 식이는 지방대사에 영향을 미쳐 내장지방 및 체중의 변화를 일으키며, 장내 균총의 불균형을 유발하는 것으로 나타났다. 하지만 한국인 영유아 분변에서 분리한 프로바이오틱스 유산균주인 *L. gasseri* 505의 섭취는 이와 같은 고지방 식이로 인한 지방대사 및 장내 균총의 불균형을 효과적으로 완화시키는데 도움을 주는 것을 확인하였다. 따라서, 체중 조절 및 장내 균총 개선을 위한 기능성 식품소재로써 활용이 가능할 것으로 사료된다.

III. 결론

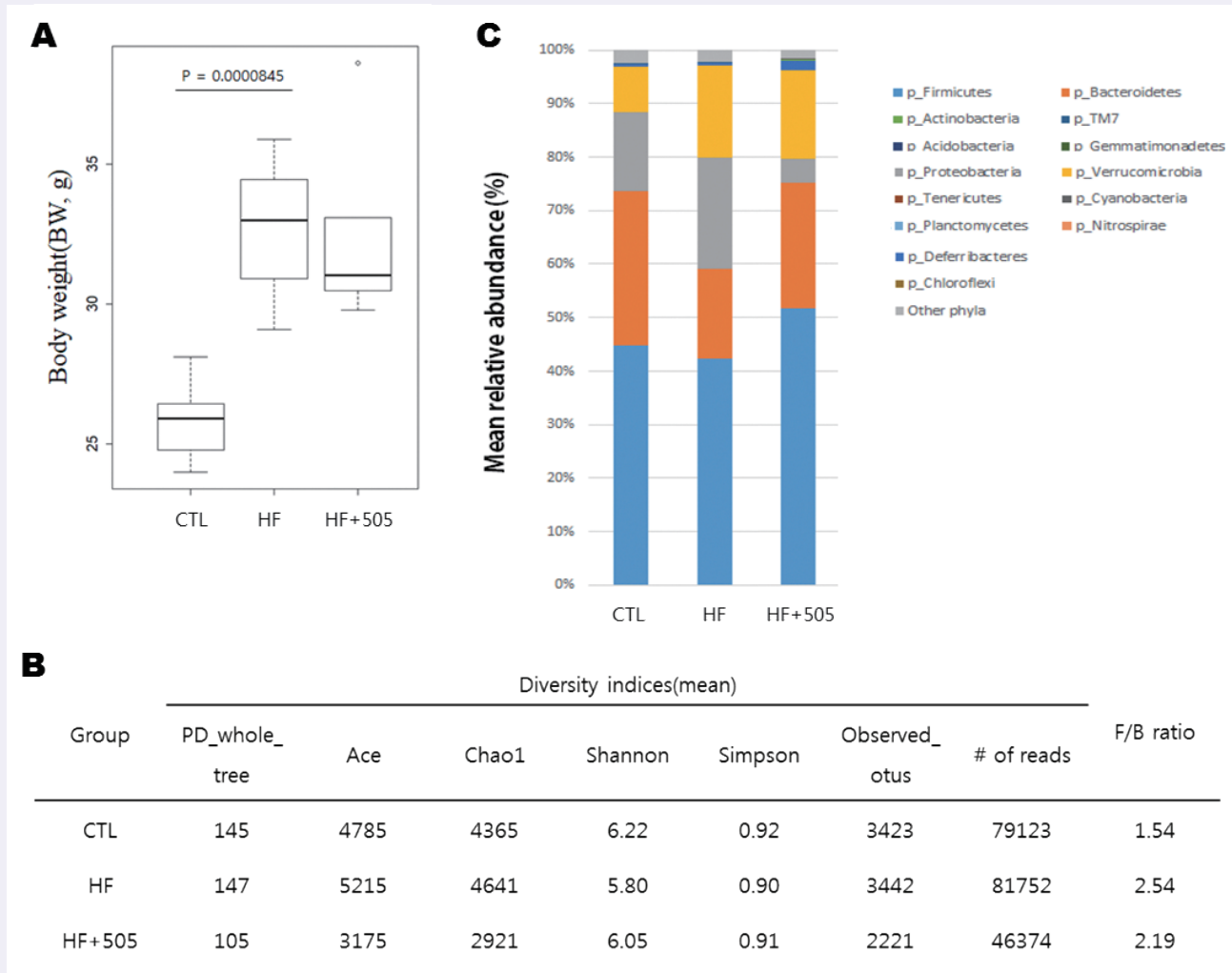
인간의 건강과 장내 미생물 균총은 긴밀하게 연결

그림 9. 고지방 식이 마우스에서 *L. gasseri* 505 균주의 체중조절 효과



(A) 체중 증가율; (B) 고지방지방; (C) 총 지방량; (D) 혈액 내 총 콜레스테롤 농도; (E) 혈액 내 중성지방 농도

그림 10. 고지방 식이 마우스에서 *L. gasseri* 505 균주에 의한 장내 균총 변화



(A) 체중; (B) 장내 미생물 다양성 지수; (C) 문(Phylum) 수준의 장내 미생물 상대적 풍부도 비교

되어 있으며, 장내 균총의 불균형은 대장질환이나 알레르기, 치매, 암 등 다양한 질병을 일으킨다는 연구가 활발히 진행되고 있다. 나아가 미생물을 배양하지 않고도 체내 균총의 모든 유전자를 분석할 수 있는 metagenomics 기술의 발달과 함께 질병의 조기진단 및 장내 균총의 조절을 통한 질병의 예방 및 치료가 가능할 것이라 사료된다. 본문에서는 이러한 장내 균총과 면역 연관성의 복잡한 질병과의 관계, 식이를 통한 장내 균총의 정상화에 대한 연구의 중요성에 대해 언급하였으며, 더불어 한국인 인체 유래 프로바이오틱스의 항 비만 및 장내 균총 개선 효과에 대한 연구결과를 소개함으

로써 특정 질환을 타겟으로 하는 국내 자체 기능성 프로바이오틱스의 개발에 대한 가능성을 제시하였다. 이와 같은 선행연구는 향후 비만 조절 연구에 필요한 장내 미생물 군집 분석에 대한 기초자료로 활용될 것으로 기대되며, 유가공 산업과 연계하여 고부가가치 유제품 및 프로바이오틱스 식품시장의 활성화에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨진다.

IV. 시사

본 연구는 2020년도 정부(농림축산식품부)의 재원으로

로 농림식품기술기획평가원 고부가가치식품기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(318090-03-2-SB010).

참고문헌

1. Ogilvie LA, Hirsch PR. 2012. Microbial ecological theory: Current perspectives. Caister Academic, Norfolk, UK. 1:25-42.
2. Madigan MT, Martinko JM. 2005. Microbial interactions with humans. In Brock biology of microorganisms. Pearson Prentice Hall, Boston, MA, USA. pp 700-725.
3. Laukens D, Brinkman BM, Raes J, Vos MD, Vandenabeele P. 2016. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: Guidelines for optimizing experimental design. FEMS Microbiol Rev 40:117-132.
4. Alison NT, Laurence M, Charles RM. 2014. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. Immunity 40:833-842.
5. Ko JS. 2013. The intestinal microbiota and human disease. Korean J Gastroenterol 62:85-91.
6. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. 2009. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med 1:6-14.
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. 2006. Human gut microbes associated with obesity. Nature 444:1022-1023.
8. Blander JM. 2019. A new approach for inflammatory bowel disease therapy. Nat Med 25:545-546.
9. Lee JY, Kim SG, Shin YK, Oh NS. 2018. Immunomodulatory effects of fermented milk based on synbiotic interaction between *Cudrania tricuspidata* leaf extract and *Lactobacillus gasseri* 505. J Milk Sci Biotechnol 36:39-48.
10. Oh NS, Lee JY, Kim Y. 2016. The growth kinetics and metabolic and antioxidant activities of the functional synbiotic combination of *Lactobacillus gasseri* 505 and *Cudrania tricuspidata* leaf extract. Appl Microbiol Biotechnol 100:10095-10106.