



스마트애니멀을 이용한 고기능성 프로바이오틱스 탐색기술

Development of Discovering Method for Functional Probiotics using Smart Animal

오상남 · 박미리 · 김영훈*

Sangnam Oh, Mi-Ri Park, and Younghoon Kim*

전북대학교 동물자원과학과

Department of Animal Science, Chonbuk National University

I. 서론

건강보험정책연구원이 최근 4년간(2005~2008) 건강보험 진료비 지급자료를 분석 발표한 내용에 따르면 건강보험 실진료 환자수는 2005년 6만 6천명에서 2008년 10만 1천명으로 나타나 연평균 15.3%씩 증가하고 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 질환으로 인해 국가적으로 매년 38조원의 의료비가 지출되고 있으며, 그 중 비만, 당뇨병·뇌혈관 장애, 아토피 등의 대사성 질환 및 생활 습관병의 점유비율은 계속 증가하고 있어 의료비의 억제는 국가적으로 중요한 사회문제로 대두되고 있다.

소비자의 건강 식생활을 통한 대사성 질환의 예방에 대한 관심은 농산물, 건강식품, 식품의 영양가 및 기능성에 관련된 정보에 대한 욕구로 이어지고 있으며, 사회적으로 크게 요구되는 질병예방과 건강유지에 대한 소비자의 요구

에 대응하여 축산식품의 공급단계 전 영역에 걸쳐 새로운 가치창출의 모델을 만드는 것이 축산식품업계의 최대 실천과제로 고려되고 있다.

최근 한국건강기능식품협회의 ‘향후 소비자의 기능성 선호경향’ 조사자료에 따르면 운동 부족과 서구화된 식단으로 인한 비만인구의 증가를 반영하듯이 소비자 기능성 선호경향에서도 비만에 관련된 기능성 제품에 대한 선호도가 38%로 가장 높게 나타났다. 그 뒤를 이어 면역력 증진(22%), 아토피(14%), 항노화 및 관절건강(류마티스/11%) 등 만성질환의 기능성과 관련된 순으로 소비자 선호도가 높은 것으로 확인되었다. 따라서 향후 고기능성의 동물 식품소재 개발연구는 소비자 맞춤형/밀착형으로 만성질환을 예방하는 방향으로 소비자들의 수요를 충족시킬 수 있도록 시장 타겟을 조정하는 것이 필요한 것으로 판단된다(표 1).

특히, 이러한 특정 타겟을 대상으로 하는 식

Corresponding authors: Younghoon Kim
Department of Animal Science, Chonbuk National University
567 Baekje-Daero, Deokjin-Gu, Jeonju 561-756, Korea
Tel: 82-63-219-5265
Fax: 82-63-270-1624
E-mail: ykeys2584@jbn.ac.kr

표 1. 향후 소비자의 기능성 선호 경향

순위	기능성	비율(%)
1	비만	38
2	면역력 증진	22
3	아토피	14
4	항노화, 관절건강 (류마티스)	11
5	혈행 개선	5
6	위, 장 건강	3
7	항산화 작용	3
8	영양 보급	2
9	피부건강	2
계		100

자료 : 한국건강기능식품협회(2008)

폼소재의 개발은 비만, 당뇨, 고지혈증 등과 같은 대사성 질환, 과민성 대장염, 크론병 등과 같은 면역조절 질환, 영유아 성장 이상과 같은 질병의 병인기전에 대한 근본적인 원인을 찾을 수 있기에 이들 질병에 대한 혁신적 개념의 예방이 가능하여 국민 보건에 크게 기여할 것으로 판단된다.

II. 본 론

1. 프로바이오틱스와 대사성 질환

프로바이오틱스(probiotics)는 사람이나 동물에게 동결건조 분말세포나 발효산물의 형태로 투여하여 숙주의 장내균총을 개선하여 좋은 영향을 주는 단일 또는 복합형태의 생균제를 주로 의미한다. 이러한 프로바이오틱스는 구체적으로 세 가지의 카테고리로 구분되어 있는데, 첫째는 인체의 치료를 목적으로 하는 정장제, 둘째는 사료첨가제로서의 생균제, 그리고 셋째는 식품으로서의 유산균 식품으로 구분할 수 있다.

장내 미생물들에서의 각종 대사활동은 매우 다양하게 전개되어지며 숙주인 인간의 영양과 건강유지에 매우 중요하게 작용하는 것으로 보

고되고 있다. 장내미생물은 유아기에는 유산균과 비피더스균을 비롯한 프로바이오틱스 세균이 전체 장내균총의 90% 이상을 차지하지만, 노년기가 되면 클로스트리디움(*Clostridium perfringens*)을 비롯한 부패 세균이 증가하여 노화를 촉진하는 것으로 알려져 있다(Mitsuoka, 1990). 더불어 최근에는 이러한 현상이 각종 질병과 깊숙이 연관되어 있다는 사실이 알려져 많은 주목을 받고 있다. 또한, 최근 이러한 장내세균의 역할에 관한 연구 중에서 사람의 장속에서 공생하는 세균이 노화, 비만, 당뇨 등 다양한 대사성 질환과 직접적으로 관련되어 있다는 사실이 밝혀지고 있다. 그 예로 Roesch 등(2009)은 최근의 연구에서 당뇨병과 장내미생물 균총과의 중요한 연관성을 시사했는데, 특히 당뇨병에 저항성을 지니도록 육종한 쥐의 장내미생물 분포를 조사한 결과 *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii* 및 *Bifidobacterium species* 등이 당뇨병에 걸리기 쉽도록 육종한 쥐의 장내미생물 분포에 비해서 월등하게 우점화(predominant)되어 있는 사실을 보고하였다(Roesch et al., 2009). 이러한 과학적인 기초자료를 기반으로 하여 면역증강, 변비예방, 콜레스테롤 저하, 암 예방, 튼튼한 뼈, 에너지 충전, 소화기 건강 등 다양한 대사성 질환 예방을 위한 대안으로 프로바이오틱 유산균을 식품산업에 적용하려는 노력이 많아지고 있는 실정이다.

2. 스마트 애니멀의 필요성 대두

최근 들어 이러한 소비 트렌드에 발 빠르게 대응하기 위하여 산학연을 중심으로 아래와 같은 세 가지 대사성 질환 예방과 관련하여 프로바이오틱스 등 다양한 기능성 식품소재 연구가 활발하게 진행 중에 있다. 하지만 현재까지 대부분의 만성질환 관련 식품소재 연구는 대부분 *in vitro*에서 타겟에 맞는 적절한 세포주를 이용하여 수행되고 있으나 *in vitro* 실험에서 도출된 활성이 실제 인체에 어느 정도 효과가 있



표 2. 스마트 애니멀의 장점과 식품적용 가능분야

구분	장점	적용가능 식품 연구분야
<i>Caenorhabditis elegans</i>	<ul style="list-style-type: none"> · 간단한 기관을 가짐. 특히, 장조직과 신경조직이 인체와 유사함. · Agar위에서 배양함으로써 고체 상태에서의 실험이 가능함. · 스크리닝에 비용 및 노동력이 적게 필요함. · 짧은 세대수를 가짐 (대략 3-4주). · 유전자 조작이 편리함. · 특정 유전자 결손 mutant library 확립. 	항균 항산화/항암 비만 감염질환 면역증강 장기능개선 노화 치매
<i>Drosophila melanogaster</i>	<ul style="list-style-type: none"> · 간단한 기관을 가짐. · 실험실 유지가 간편함. · 스크리닝에 비용 및 노동력이 적게 필요함. · 짧은 세대수를 가짐(대략 8-10주). · 유전자 조작이 편리함 · 특정 유전자 결손 mutant library 확립. 	항균 항산화/항암 면역증강 장기능개선 노화 치매
Zebrafish	<ul style="list-style-type: none"> · 척추동물로써 사람의 유전자와 높은 상동성을 가짐. · 사람이 보유한 대부분의 기관을 가짐. · 스크리닝에 비용 및 노동력이 적게 필요함. · 유전자 조작이 편리함. · 특정 유전자 결손 mutant library 확립. 	항균 감염질환 신경계질환 혈관계질환 면역증강 노화

을지 불분명하며 실제 *in vivo*와의 결과와 부합되지 않는 한계점을 가지고 있다.

이러한 *in vitro*의 한계를 극복하기 위하여 직접적으로 *in vivo* 모델을 이용하여 개발된 식품신소재와 대사성 질환에 관한 효능과의 상관관계를 연구하고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 하지만 노화의 경우 활성 식품소재의 효능 검증에 주로 사용되는 마우스 수명이 3년 이하이기 때문에 노화를 평가하기 위한 그 효능을 검토하는데 실험기간이 최소 10년 이상 소요된다는 결정적인 문제점을 가지고 있으며, 또한 장기능 개선과 관련된 미생물 관련 효능 검증의 경우 마우스 장내에 최소 10¹¹⁻¹²개의 미생물들이 존재할 수 있어 식품신소재에 의한 장내 균총(gut microbiota)의 특이적 반응을 분석하기에 매우 힘들다는 치명적인 단점을 내재하고 있다. 특히, *in vivo* 실험의 경우 노동력과 비용이 많이 필요하며 최근 들어 동물복지가 강조되면서 마우스를 이용한 동물실험 수행이 어려운 실정이다. 따라서 마우스를 이용한 *in vivo*

실험의 한계점을 극복할 수 있는 새로운 *in vivo* 모델이 절실히 필요한 시점인 것으로 판단된다.

최근 들어 기존의 마우스 모델의 적용을 대체하기 위하여 무척추동물(*invertebrates*)인 *Caenorhabditis elegans*와 *Drosophila melanogaster* 나 척추동물의 일종인(*vertebrates*)인 Zebrafish 와 같은 농업형 스마트애니멀을 생체모델로 하여 식품신소재의 발굴 및 *in vivo* 활성검증에 적용하려는 시도가 진행되고 있다. 이들은 공통적으로 크기가 작고 세대수가 매우 짧아 실험실에서 관리가 용이하며, 비용이 적게 소요되어 저투자-고효율 high-throughput screenig (HTS)가 가능한 특징을 가지고 있으며 무엇보다 동물실험에 있어 윤리적인 문제가 없다는 장점을 가지고 있다(표 2).

이러한 농업형 스마트 애니멀 모델을 이용한 프로바이오틱스 발굴기술의 개발은 생체 내에서 비만, 당뇨, 고지혈증 등과 같은 만성질환, 장을 타겟으로 하는 과민성 대장염, 크론병 등과 같은 장기능 관련 질환 식품소재를 신속하

게 스크리닝 할 수 있으며 또한, 프로바이오틱스에 의한 장수발효식품과 수명연장과의 상관관계 연구를 위한 신속한 연구기술을 제공함으로써 이들 질병에 대한 혁신적 개념의 예방이 가능하여 국민 보건에 크게 기여할 것으로 판단된다. 본 논문에서는 고기능성 프로바이오틱스 축산식품소재 발굴에 적용이 가장 신속하게 진행 중인 예쁜 꼬마선충 *Caenorhabditis elegans* 와 초파리 *Drosophila melanogaster*를 중심으로 스마트 애니멀의 유용성을 논하고자 한다.

3. 스마트 애니멀의 적용

가. *Caenorhabditis elegans*

예쁜 꼬마선충 *C. elegans*는 동물로서의 많은 특성들을 지니며 배양 및 보존이 간편하며 투명한 몸체를 통해 관찰이 용이하며 유전학적 연구를 위한 다수의 mutant library 및 knock-down 방법이 확립되어 있다(홈페이지 <http://www.cbs.umn.edu/CGC/>). 특히, 한 세대가 3-4 주 이내로 매우 짧은 특성을 가지고 있어 마우스와 비교하였을 때 노화연구에 보다 적합한 모델인 것으로 인식되고 있다(그림 1). 무엇보다

다 중요하게도 *C. elegans*는 인간과 유사한 장환경을 가지고 있으며(Pukkila-Worley and Ausubel, 2012), 인간 유전자들과 높은 유사성을 가지는 장질환 관련 상동 유전자를 보유하고 있는 것으로 나타나고 있다(Irazoqui *et al.*, 2010).

또한, 예쁜 꼬마선충의 장환경은 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*와 *Salmonella* 등과 같은 주요 식중독 병원성 세균뿐만 아니라(Labrousse *et al.*, 2000; Irazoqui *et al.*, 2010a) 최근에는 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*같은 프로바이오틱스 유산균이 부착할 수 있는 것으로 보고되면서 장 microbiota를 위한 새로운 *in vivo* 모델로써 인식되고 있다(Ikeda *et al.*, 2007). 최근 하버드 의과대학 연구진은 *C. elegans* 생체대체모델의 장관을 이용하여 *P. aeruginosa*와 *S. aureus*, 그리고 *Candida albicans* 등 다양한 병원성 미생물의 감염에 따른 장환경의 유전자 변화와 이들의 장환경 부착과 관련된 중요 유전자 및 관련 면역 pathway(Irazoqui *et al.*, 2010a), 그리고 이러한 병원성 세균을 제어하기 위한 신규 항생제 screening에 적용하는 연구를 광범위하게 진행 중에 있다(Moy *et al.*, 2006; Okoli *et al.*, 2009; Pukkila-Worley *et al.*, 2012).

특히, 이미 알려진 사람의 질병 관련 유전자들을 조사한 결과에 의하면 거의 대부분 예쁜 꼬마선충에도 존재함이 밝혀지면서 이러한 장점은 사람의 대사성 질환 관련 유전자의 기능 및 원인 분석을 위해서 예쁜 꼬마선충을 이용한 모델 시스템을 개발하는 것에 대한 논리적 근거를 제공하는 것으로 판단되고 있다. 일례로 병원성 세균의 모델뿐만 아니라 질병에 대한 모델로의 가능성이 제기되면서 세계 최대 제약회사인 Pfizer는 high-throughput *C. elegans* killing assay를 개발하여 알츠하이머 발병의 주요 원인인 amyloid-beta peptide 생성에 관련된 presenilin의 기능을 저해하는 물질을 screening 한 바 있어 여러 제약회사들이 추가적으로 *C. elegans*를 이용할 것으로 예상되고 있다.

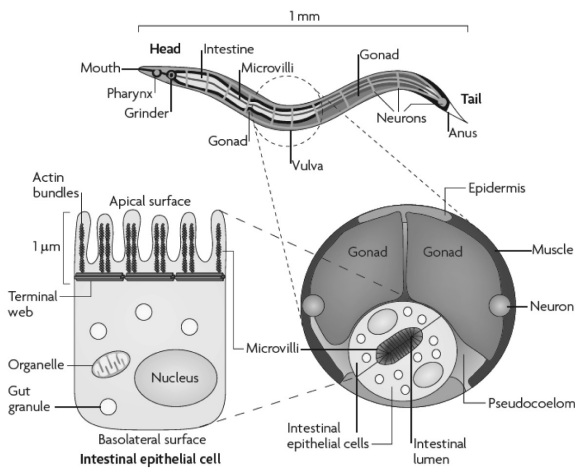


그림 1. 예쁜 꼬마선충의 전체외관과 장구조 도식화(Irazoqui *et al.*, 2010)



이러한 국제적 연구추세에 발맞추어 국내에서도 예쁜 꼬마선충을 인간 장환경의 대체모델로 사용하여 직접적으로 *in vivo*에서 *E. coli* O157:H7, *S. aureus*, *E. faecalis*, *C. albicans* 등 다양한 병원성 미생물의 감염 모델에 적용하는 시도가 활발하게 진행 중이며(Oh *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2013). 이러한 연구결과는 장관 내 병원성 미생물 유래의 면역능 저하기작에서 다양한 프로바이오틱스 균주의 면역증강 소재의 선발에 신속하게 적용이 가능할 것으로 판단된다. 흥미롭게도 최근 본 저자의 연구진은 인체 유래의 프로바이오틱 균주 같은 유용미생물의 처리에 따른 병원성 미생물의 감염에 대한 예쁜 꼬마선충의 선천면역 및 면역증강 효능을 연구 중에 있다. 최근 이러한 연구결과를 종합하여 발효유 제조에 사용되는 스타터인 *Lactobacillus acidophilus* NCFM의 면역처리를 통해 *E. faecalis*와 *S. aureus*와 같은 Gram positive bacteria에 대해 특이적으로 면역증강을 유도하여 수명연장이 나타나는 것을 실험적으로 증명하였다(Kim and Mylonakis, 2012). 이러한 연구결과는 *C. elegans*의 장환경에서의 프로바이오틱스 면역증강 메커니즘을 규명한 세계최초의 보고이며 이러한 연구결과는 향후 장건강 및 노화, 면역증강 등 대사성 질환과 관련된 기능성 프로바이오틱스의 분리 동정에 신속하게 적용이 가능할 것으로 판단된다.

나. *Drosophila melanogaster*

초파리 *D. melanogaster*는 1910년대에 미국의 모르간 박사가 모델 실험동물로 사용한 이래의 생명과학 분야에서 가장 중요한 실험동물 모델로 사용되어 포유동물 및 인간의 생명현상 이해에 핵심적인 단서들을 제공하고 있다. 초파리는 다른 실험동물에 비해 크게 장소와 비용이 요구되지 않으며, 짧은 세대교번과 많은 자손을 낳기 때문에 인간의 난치성 질병 대한 시간적, 자본적 노력이 적게 들며, 빠른 결과도

출에 유리한 장점을 보유하고 있다(Pandey and Nichols, 2011).

*C. elegans*와 유사하게 인간 질병 유전자와 약 70%의 상동성을 갖고 있으며, 실험적으로 간편하고 비용과 노동력이 적게 소모되는 초파리를 이용하여 보다 빠르게 암 발생 관련 유전자 탐색 및 메커니즘 규명을 통한 효과적인 치료법 개발에 적용이 가능한 것이 알려지면서 모델 실험동물로 초파리의 중요성이 전 세계적으로 인식되고 있으며, 2000년에 초파리의 전 게놈의 해독이 완료되어 초파리를 이용한 실험이 더욱 용이해지고 있는 실정이다. 중요하게도 초파리는 10일~14일 정도로 단기간에 행해지는 세대교대와 더불어 뛰어난 생식능력이 있고, 특히, 초파리 장내 microbiota 구성 미생물은 프로바이오틱스 *Lactobacillus*를 포함하여 종류가 20여종 이내로 단순하여(Chandler *et al.*, 2011; 그림 2) *in vivo* 장내환경에서 미생물간 또는 미생물과 숙주간의 상호작용 메커니즘 연구에 매우 적합하다고 판단되고 있다(Chamilos *et al.*, 2011).

이러한 장점을 활용하여 최근 Centre de Génétique Moléculaire의 Lemaitre 교수팀은 *D. melanogaster* 생체대체모델의 장관을 이용하여 *P. aeruginosa*의 병원성 유전자가 결손된 mutant를 스크리닝하여 중요 유전자 및 관련 면역 pathway에 대한 연구를 진행하였으며(Leulier *et al.*, 2003), 국내의 경우 *Acetobacter pomorum* 같은 장내 상재균의 존재가 초파리에서 insulin/insulin-like growth factor signaling(IIS)를 조절

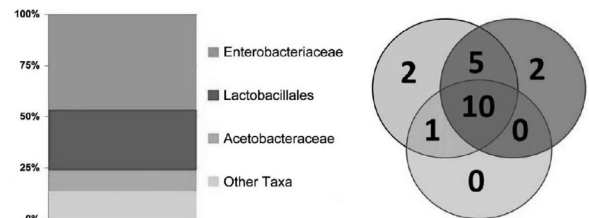


그림 2. 초파리 장 microbiota를 구성하는 미생물 종류(Chandler *et al.*, 2011)

하고 developmental rate, body size, energy metabolism, 그리고 intestinal stem cell activity 와 같은 다양한 숙주 항상성 유지에 영향을 준다고 보고하였다(Shin *et al.*, 2011).

최근에는 초파리를 생체 모델로 이용하여 암 치료에 적용하려는 연구가 계속되고 있다. 형질전환 초파리를 이용하여 종양억제(tumor suppressor)와 밀접한 연관이 있는 유전자를 발굴하거나, 기능분석 및 치료제를 개발하거나 초파리를 이용한 아포토시스(apoptosis) 연구를 통해 암세포를 조절하는 유전자 유래의 유전자 암 치료도 함께 진행 중에 있다(Lee *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2006). 이러한 연구를 통해 국내에서도 최근 KAIST에서 초파리 유전자 라이브러리를 구축하였고, 이외에 다양한 연구센터 등에서도 초파리를 암, 당뇨, 비만, 뇌질환 등 각종 대사성 질환 및 난치병 질환의 질병 모델로 광범위하게 적용하고 있는 실정이다. 하지만 국내의 경우 초파리를 이용한 식품소재의 개발분야에서 “레스베라트롤을 포함하는 기능성식품 조성물의 신규한 용도(Novel use of nutraceutical compositions comprising resveratrol)” 1건만이 특허등록 되었을 뿐 식품산업에 적용이 가능한 연구 자료는 매우 부족한 실정으로 사료된다.

III. 결론

현재까지의 스마트 애니멀을 이용한 생체대체모델의 경우 대부분 인간 유전자와의 상동성을 매개로 일부 질병과 관련된 메카니즘 연구에만 활용되고 있을 뿐 아직까지 농축산업 분야에서 농업형 스마트애니멀 생체모델로서의 활용도는 매우 미비한 실정이다. 다른 기술 선진국과 비교하였을 때 국내에서 스마트애니멀을 이용한 고효율 식품신소재 발굴 플랫폼 기술은 초기 개념정립 단계라고 판단된다. 최근 강화되고 있는 동물복지의 측면에서 마우스를 이용한 *in vivo* 실험의 한계점을 극복할 수 있

는 새로운 *in vivo* 모델로써 본 논고에서 제안하는 농업형 스마트애니멀 모델은 저투자-고효율의 프로바이오틱스를 선별할 수 있는 생체모델 시스템으로 발전이 가능할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(과제번호 PJ009769)의 지원에 의해 이루어진 것임.

참고문헌

1. Caenorhabditis Genetics Center (CGC). <http://www.cbs.umn.edu/CGC/>.
2. Chamilos, G., Samonis, G., and Kontoyiannis, D. P. (2011) *Drosophila melanogaster* as a model host for the study of microbial pathogenicity and the discovery of novel antimicrobial compounds. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1246-1253.
3. Chandler, J., A., Lang, J. M., Bhatnagar, S., Eisen, J. A., and Kopp, A. (2011) Bacterial communities of diverse *Drosophila* species: ecological context of a host-microbe model system. *PLoS Genet.* **7**, e1002272.
4. Ikeda, T., Yasui, C., Hoshino, K., Arikawa, K., and Nishikawa, Y. (2007) Influence of lactic acid bacteria on longevity of *Caenorhabditis elegans* and host defense against *Salmonella enterica* serovar *enteritidis*. *Appl. Environ. Microbiol.* **73**, 6404-6409.
5. Irazoqui, J. E., Troemel, E. R., Feinbaum, R. L., Luhachack, L. G., Cezairliyan, B. O., and Ausubel, F. M. (2010a) Distinct pathogenesis and host responses during infection of *C. elegans* by *P. aeruginosa* and *S. aureus*. *PLoS Pathog.* **6**, e1000982.
6. Irazoqui, J. E., Urbach, J., M., and Ausubel, F. M. (2010b) Evolution of host innate defence: insights from *Caenorhabditis elegans* and primitive invertebrates. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 47-58.
7. Kim, Y. and Mylonakis, E. (2012) *Caenorhabditis elegans* immune conditioning with the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus* strain NCFM enhances gram-positive immune responses. *Infect. Immun.* **80**, 2500-2508.
8. Labrousse, A., Chauvet, S., Couillault, C., Kurz, C. L., and Ewbank, J. J. (2000) *Caenorhabditis elegans* is a model host for *Salmonella typhimurium*. *Curr. Biol.* **10**, 1543-1545.
9. Lee, J. H., Cho, H. S., Kim, Y., Kim, J. A., Banskota, S., Cho, M. H., and Lee, J. (2013) Indole and 7-benzoyloxyindole attenuate the virulence of *Staphylococcus aureus*. *Appl.*



- Microbiol. Biotechnol.* **97**, 4543-4552.
10. Lee, J. H., Lee, E., Park, J., Kim, E., Kim, J., and Chung, J. (2003) *In vivo* p53 function is indispensable for DNA damage-induced apoptotic signaling in *Drosophila*. *FEBS Lett.* **550**, 5-10.
 11. Lee, J. H., Koh, H., Kim, M., Park, J., Lee, S. Y., Lee, S., and Chung, J. (2006) JNK pathway mediates apoptotic cell death induced by tumor suppressor LKB1 in *Drosophila*. *Cell. Death. Differ.* **13**, 1110-1122
 12. Leulier, F., Parquet, C., Pili-Floury, S., Ryu, J. H., Caroff, M., Lee, W. J., Mengin-Lecreux, D., and Lemaitre, B. (2003) The *Drosophila* immune system detects bacteria through specific peptidoglycan recognition. *Nat. Immunol.* **4**, 478-484.
 13. Mistuoka, T. (1990) Bifidobacteria and their role in human health. *J. Ind. Microbiol.* **6**, 263-268
 14. Moy, T. I., Ball, A. R., Anklesaria, Z., Casadei, G., Lewis, K., and Ausubel, F. M. (2006) Identification of novel antimicrobials using a live-animal infection model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 10414-10419.
 15. Oh, S., Go, G. W., Mylonakis, E., and Kim, Y. (2012) The bacterial signalling molecule indole attenuates the virulence of the fungal pathogen *Candida albicans*. *J. Appl. Microbiol.* **113**, 622-628.
 16. Okoli, I., Coleman, J. J., Tampakakis, E., An, W. F., Holson, E., Wagner, F., Conery, A. L., Larkins-Ford, J., Wu, G., Stern, A., Ausubel, F. M., and Mylonakis, E. (2009) Identification of antifungal compounds active against *Candida albicans* using an improved high-throughput *Caenorhabditis elegans* assay. *PLoS One.* **4**, e7025.
 17. Pandey, U. B. and Nichols, C. D. (2011) Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol. Rev.* **63**, 411-436.
 18. Pukkila-Worley, R. and Ausubel, F. M. (2012) Immune defense mechanisms in the *Caenorhabditis elegans* intestinal epithelium. *Curr. Opin. Immunol.* **24**, 3-9.
 19. Pukkila-Worley, R., Feinbaum, R., Kirienko, N. V., Larkins-Ford, J., Conery, A. L., and Ausubel, F. M. (2012) Stimulation of host immune defenses by a small molecule protects *C. elegans* from bacterial infection. *PLoS Genet.* **8**, e1002733.
 20. Roesch, L. F., Lorca, G. L., Casella, G., Giongo, A., Naranjo, A., Pionzio, A. M., Li, N., Mai, V., Wasserfall, C. H., Schatz, D., Atkinson, M. A., Neu, J., and Triplett, E. W. (2009) Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J.* **3**, 536-548.
 21. Shin, S. C., Kim, S. H., You, H., Kim, B., Kim, A. C., Lee, K. A., Yoon, J. H., Ryu, J. H., and Lee, W. J. (2011) *Drosophila* microbiome modulates host developmental and metabolic homeostasis via insulin signaling. *Science* **334**, 670-674.
 22. 한국건강기능식품협회 (2008) 국내 상위 38개 업체 대상 조사결과