

장내미생물과 퇴행성 뇌질환의 상호작용 특성

오상남¹ · 김영훈¹ · 문용일^{2,*}

¹전북대학교 동물자원학과, ²우석대학교 동물식품자원학과

Characteristics of Interactions between Gut Microbiota and Degenerative Brain Diseases

Sangnam Oh¹, Younghoon Kim¹ and Yong Il Moon^{2,*}

¹Dept. of Animal Science and Institute of Milk Genomics, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

²Dept. of Animal Source Foods, Woosuk University, Wanju, Korea

Abstract

Social needs are increasing due to the increase of degenerative brain diseases because of the aging society. The most common type of degenerative brain diseases is Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which makes most of cases. New scientific challenges indicate that gut microbiota are directly associated with the progress of degenerative brain diseases through triggering metabolic diseases, modulating immune response, and changing diversity of microbial community. A high-valuable strategy is proposed for the management of these disorders and as an adjuvant for psychiatric treatment of degenerative brain diseases and other related metabolic diseases through modulation of the gut microbiota including probiotics.

Keywords

degenerative brain diseases, gut microbiota, probiotics, aging society

서 론

최근 빠르게 고령화가 진행되고 있는 우리나라는 이미 2000년에 65세 노인인구가 전체인구의 7%를 넘으며 고령화 사회에 진입했고, 2026년에는 20%를 넘어 초고령사회에 도달할 것으로 예측되고 있다. 2020년 이후 노인인구가 전체의 20% 이상이 되게 되면 전 세계적으로 퇴행성 뇌질환이 심각한 사회문제로 부상하게 될 전망이다. 퇴행성 뇌질환(degenerative brain disease)은 말 그대로 나이가 들어감에 따라 발생하는 퇴행성 질환 중에서 뇌에서 발생하는 질환을 뜻한다. 현재까지 알려지지 않은 원인으로 뇌와 척수의 특정 뇌세포군이 서서히 그 기능을 잃고, 뇌신경계의 정보전달에 가장 중요한 뇌신경세포의 사멸, 뇌신경세포와 뇌신경세포 사이의 정보를 전달하는 시냅스의 형성이나 기능상의 문제, 뇌신경의 전기적 활동성의 이상적 증가나 감소로 인하여 야기되는 것으로 예측되고 있다.

퇴행성 뇌질환은 노화에 따른 신경퇴화, 유전적, 환경적 요인들로 인해 단백질이 응집되어 신경세포가 사멸하여 야기되는 것으로 알려져 있으나, 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않아 원인 규명을 위한 기초 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 일반적으로 이러한 중추신경계(CNS) 질환 치료 및 개선을 위해

Received: 6월 3일, 2016

Revised: 6월 17일, 2016

Accepted: 6월 20일, 2016

*Corresponding author :
Yong Il Moon, Dept. of Animal
Source Foods, Woosuk
University, Wanju, Korea
Tel: +82-63-290-1488,
Fax: +82-63-291-9312
E-mail: yimoon@woosuk.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다양한 작용기전을 가진 약물군이 치료에 이용되고 있으나, 아직 식품을 통한 장내 미생물과의 상관관계를 연구한 문헌은 거의 없는 실정이다.

본 론

퇴행성 뇌질환 현황

퇴행성 뇌질환은 나타나는 주요 증상과 침범되는 뇌부위를 고려하여 구분할 수 있으며, 알츠하이머병(Alzheimer's disease; AD), 파킨슨병(Parkinson's disease; PD), 헌팅턴병(Huntington's disease; HD), 다발성경화증(Multiple sclerosis; MS), 루게릭병으로 알려진 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 등이 포함된다.

알츠하이머질환(AD)은 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로, 대개 만성적이고 진행성으로 나타나며, 점진적인 기억, 판단, 언어능력 등 지적 기능의 감퇴와 일상생활능력, 인격, 행동양상의 장애를 보인다. 알츠하이머질환의 주요한 신경병리 소견은 해마와 피질에 두 가지 단백질이 응집하여 침착되는 것으로, 신경세포 밖에는 아밀로이드베타 단백질(amyloid beta protein, A β)으로 구성된 노인반(senile plaque; SP)이, 신경세포 안에는 과인산화된 타우단백질로 이루어진 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle; NFT)가 축적된다. AD의 발병 원인과 기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀진 바 없으며, 신경전달물질인 아세틸콜린의 합성 감소, A β 의 침착, 타우(Tau)단백의 과인산화로 인한 신경세포의 손상이 주된 원인으로 알려져 있다.

파킨슨질환(PD)은 알츠하이머질환 다음으로 발병률이 높은 퇴행성 뇌질환으로, 만성적이고 진행성으로 나타나는데, 팔이나 다리, 얼

굴의 떨림이나 마비, 서동, 강직, 자세 불안정 등의 운동성 장애뿐 아니라, 병이 진행됨에 따라 통증, 우울증, 치매 등을 동반하여 환자 본인과 가족에게 극심한 고통을 수반한다. 질병의 정확한 원인은 알려져 있지 않으나, 주로 뇌의 흑질(substantia nigra)의 뉴런이 손상되어 도파민의 생성에 문제가 생겨 발병하는 것으로 알려져 있다. 퇴행성 신경질환 중에서는 파킨슨병(PD)과 알츠하이머병(AD)이 대부분의 시장을 차지하며, 헌팅턴병(HS)과 위축성 측삭 경화증(ALS)은 이환율이 비교적 낮아 관련 시장규모는 작은 실정이다.

2013년 현재 미국 알츠하이머질환자 수는 520만 명으로 추산(500만 명이 65세 이상) 되는데, 2025년이 되면 65세 이상 인구의 40%인 710만 명에 달하고, 2050년에는 1,380만 명으로 급증할 것으로 내다보고 있다. 알츠하이머질환은 미국에서 심장질환, 암에 이어 3번째로 치료비용이 비싼 질환이며, 모든 나이에 걸처서는 6번째, 65세 이상 노인에게는 5번째 주요 사망원인이 되고 있다. 현재 전 세계적으로 치매를 앓고 있는 환자의 수는 3,560만 명에 달하며, 2030년에는 6,570만 명에 이를 것으로 추정된다. 최근 10년간(2000~2010년) 사망원인을 분석한 결과에서도 심장질환을 비롯한 대부분의 질환에 의한 사망은 감소한 반면, 알츠하이머질환으로 인한 사망은 68%로 증가한 것으로 나타나고 있다.

알츠하이머질환을 포함하는 우리나라 치매 환자 수도 2010년 47만 명(65세 이상 인구의 8.8%)에서 2020년 75만 명(9.7%)이 될 것으로 추정하고 있으며, 뇌혈관질환은 지난 10여년간 우리나라 주요 사망원인 중 높은 순위를 고수하고 있으며 특히, 여성의 경우 알츠하이머병이 사망원인으로 증가하고 있는 추세이다(통계청, 2016).

알츠하이머질환의 경우, 2020년까지 연평균 3.4%씩 증가가 예상

Table 1. 우리나라 주요 사망 원인의 추이(2005~2015년)

순위	2005년		2014년		2015년					
	사망원인	사망률	사망원인	사망률	사망원인	사망률	사망자수	구성비	'05 대비	'14 대비
1	악성신생물(암)	133.8	악성신생물(암)	150.9	악성신생물(암)	150.8	76,855	27.9	-	-
2	뇌혈관질환	64.1	심장질환	52.4	심장질환	55.6	28,326	10.3	+1	-
3	심장질환	39.3	뇌혈관질환	48.2	뇌혈관질환	48.0	24,455	8.9	-1	-
4	고의적 자해(자살)	24.7	고의적 자해(자살)	27.3	폐렴	28.9	14,718	5.3	+6	+1
5	당뇨병	24.2	폐렴	23.7	고의적 자해(자살)	26.5	13,513	4.9	-1	-1
6	간질환	17.2	당뇨병	20.7	당뇨병	20.7	10,558	3.8	-1	-
7	운수사고	16.3	만성 하기도질환	14.1	만성 하기도질환	14.8	7,538	2.7	+1	-
8	만성 하기도질환	15.5	간질환	13.1	간질환	13.4	6,847	2.5	-2	-
9	고혈압성질환	9.3	운수사고	11.2	운수사고	10.9	5,539	2.0	-2	-
10	폐렴	8.5	고혈압성질환	10.0	고혈압성질환	9.9	5,050	1.8	-1	-

되는 등 뇌·신경계 환자가 꾸준히 증가 추세여서(이천무, 2011) 뇌신경질환을 근본적으로 치료하고 예방하는 혁신적 기술이나 제품에 대한 미래수요는 급증할 전망이다. 전 세계에서 고령화 속도가 가장 빠르게 진행되고 있는 우리나라의 경우도 향후 퇴행성 뇌질환을 비롯한 노인성 질환의 치료 및 예방소재의 수요가 급증할 것으로 전망되고 있다(정안나, 2015).

우리나라는 제1차 뇌연구촉진기본계획(1999~2007)에 이어 제2차 뇌연구촉진기본계획(2008~2017)을 통해 뇌연구 분야간 통합 및 융합연구 추세가 강화되고 있다. 국내의 뇌과학 투자 여건은 생명공학분야에서 차지하는 비중이 미국의 18%, 영국의 20%, 일본의 7%에 비해 4%의 비중으로 그 규모가 작고, 예산증가율 역시 생명공학 증가율의 1/3 수준에 머물러 있는 수준이다.

퇴행성 뇌질환과 장내미생물의 상관관계

최근 장내미생물(Gut microbiota)로 명명되는 장내 존재하는 다양한 미생물 집합체들이 단순히 인간과 공생하는 정도의 역할을 하는 것이 아니라, 병원성 감염예방, 면역과정 조절, 장내 영양흡수 등에 결정적인 역할을 한다는 사실이 최근 새롭게 규명되어진 후, 이들의 인간건강과의 상호작용에 대한 연구가 활발하게 이루어지

고 있다(Kau *et al.*, 2011). 따라서 인체 환경에서 장내미생물 연구는 몸 안 또는 표면에 살고 있는 미생물들에 의해 섭취되는 영양분의 대사작용 기작 규명, 다양한 질병 및 장애에 대한 새로운 이해, 미생물체의 변화에 의한 새로운 진단법 개발, 신규 치료제 개발을 위한 단서 확보 등 새로운 과학적 사실 및 신규 실용화 연구의 초석이 될 것으로 판단되고 있다.

최근 연구에 의하면, 저지방/고탄수화물 식이를 섭취하는 사람의 경우, Firmicutes에 비해 Bacteroidetes의 비율이 높은 것으로 알려져 있으며, 세부적으로 short chain fatty acids(SCFAs)를 발효하는 Saccharide-degrading bacteria(Clostridium cluster XIVa and IV, Bacteroidetes)가 우점하고 있는 것으로 보고되고 있으며(Turnbaugh *et al.*, 2008), 2010년 발표된 연구에 의하면 서구식을 하는 유럽 아이들과 아프리카에서 높은 식이 섬유를 섭취하는 아이들의 장내 미생물 분포 분석 결과, 유럽 아이들에 비해 높은 Bacteroidetes 비율과 높은 SCFAs 생산 비율을 보였으며, 유럽 아이들에게서는 볼 수 없는 Xylanibacter가 발견되었음이 밝혀졌다(De Filippo *et al.*, 2010). 이는, 높은 식이에 따른 장내 미생물 분포 및 군집 현상이 뚜렷한 차이를 보이고 있음을 보여주는 대표적인 사례이며, 이러한 차이가 개개인의 장 건강 및 생활에도

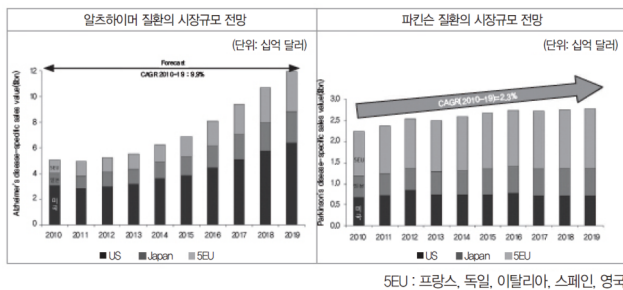


Fig. 1. 주요 퇴행성 뇌질환 치료제의 시장 예측

Source : 뇌과학 연구동향 및 시사점, KISTEP, 2011

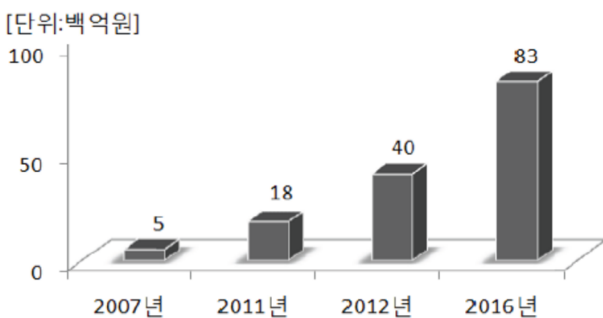


Fig. 2. 국내 치매 치료제 시장 규모

Source : 치매분야 국가연구개발 조사분석보고서, KHIDI, 2015

ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY

You are what you eat

“contact with environmental microorganisms associated with ingested food tailors the metabolic capabilities of our resident gut microbiota”

The bacteria in the human gut provide their host with energy by degrading dietary polysaccharides. Writing in *Nature*, Hehemann *et al.* now show that bacteria present in the gut of Japanese individuals have acquired a carbohydrate-degrading enzyme from marine bacteria that allows them to degrade a polysaccharide found only in seaweed.

While investigating the carbohydrate-active enzymes present in *Zobellia galatjanorum*, a member of the marine Bacteroidetes, Hehemann *et al.* identified five putative enzymes that distantly resembled glycoside hydrolases of the GH16 family but lacked the residues that provide specificity for carbohydrates such as

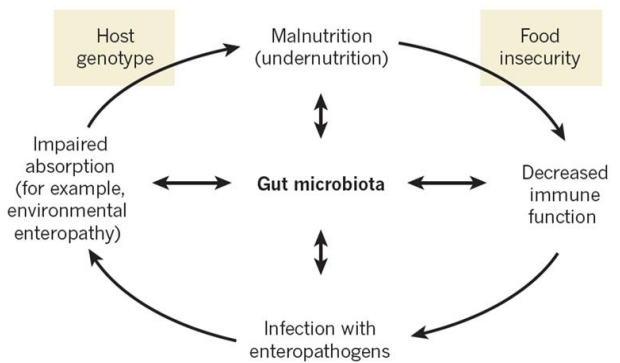


Fig. 3. 식이와 장내 미생물, 면역 시스템 간의 상관관계 제시

Source : Kau *et al.*, 2011

큰 영향을 미칠 것을 시사하고 있다.

반면, 저지방/고칼로리로 특징되는 서구식 식사의 섭취는 대표적인 성인병 중 하나인 비만의 원인으로 알려져 있으며, 장내 미생물 군집에도 부정적인 영향을 주는 것으로 보고되었다. 2009년 Nature에 발표된 논문에 의하면, 저지방/고칼로리 식이 섭취로 인한 비만인과 정상인의 장내 미생물 군집 비교 분석시 차이를 보이며, 비만인에서 상대적인 장내 미생물 종 수 및 다양성의 감소가 뚜렷이 나타났다(Turnbaugh *et al.*, 2009). 또한, 고지방 음식을 먹은 비만 쥐의 장내 미생물을 무균 동물(germ-free mice)에 이식시키면, 지방 형성이 빨라지며, 비만으로 이어지는 것으로 보고되고 있다(Turnbaugh *et al.*, 2008). 한편, 단순 고지방식의 섭취는 장내 미생물 군집의 감소 및 변형으로 이어지며, 인간 미생물체로써의 기능적 역할을 저하시키고, 외부 요인에 반응하는 회복력을 떨어뜨리며, 사람 면역 시스템의 이상으로까지 발전하는 것으로 보고되었으며, 혈액 내 lipopolysaccharide의 양의 증가로 이어지며, 장점막 장벽의 약화로 이어진다. 이로 인해, 변형된 장내 미생물 및 유래 물질의 유입으로 면역 질환 및 인슐린 저항성으로 이어지는 것으로 보고되고 있다.

이처럼, 저지방/고칼로리로 대표되는 서구식 식습관 유지는 비만 유도 및 당뇨, 장염증(IBM), 대장암, 아토피와 같은 면역 대사 질환을 초래하고, 장내 미생물의 변형으로 이어져 장기적으로는 사람 건강을 위협하는 것으로 알려지고 있다(Penders *et al.*, 2007; Vijay-Kumar *et al.*, 2010). 이는 다음 세대로 전파가 가능하며, 영양분 섭취 방해와 영양 불균형의 원인이 되기도 하지만, 현재까지의 결과를 종합하였을 때 장 microbiota의 역할은 아직까지 단편적이며, 현상적인 측면에서만 연구가 이뤄져 왔다. 따라서 장 microbiota 각 세부 그룹별 기능 및 역할에 대해서는 연구가 필요한 시점으로 판단된다.

최근 식품군 이외에 의약품의 활성 및 독성에도 장내미생물이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 최근 보고에 의하면 대장암 치료를 위한 항암제로 활용이 가능하지만, 심각한 장질환 부작용을 가지고 있는 irinotecan의 경우 장내미생물이 없는 무균동물에 처리하였을 때 그 독성이 LD₅₀ 150 mg/kg 이상으로 관찰되었지만, 정상의 장내미생물 군총이 형성되어 있는 일반 동물에 처리하였을 때는 그 독성이 LD₅₀ 60~80 mg/kg으로 유의적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 이러한 연구결과에 의해 장내미생물이 장 환경에서 서식하면서 생성하는 다양한 생리활성 물질이 장관내 항암제의 독성에 직접적으로 영향을 미치는 것으로 확인되었다(Brandi *et al.*, 2006). 또한, 흥미롭게도 이러한 irinotecan의 경우 대장암, 간암, 폐암, 췌장암 등에 탁월한 항암효능을 가지고 있지만, 이들이 혈관을 통해 소화기관으로 이동할 경우 대장내의 β -glucuronidase를 생

성하는 다양한 장내미생물의 작용에 의해 독성을 나타내는 active 형태로 전환되어 장상피세포의 사멸을 유도하는 특성이 있다는 것이 보고되었다(Patel and Kaufmann, 2010; Wallace *et al.*, 2010). 따라서, 장내미생물을 이용하면 장염, 아토피 등과 같은 면역 관련 질병, 비만, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 고콜레스테롤증 등과 같은 대사성증후군 및 관련 질환을 치료할 수 있거나, 지능(IQ) 개선과 같은 기능성을 목적으로 하는 기능성 식품을 개발할 수 있을 것으로 판단되고 있다. 이러한 이유 때문에 미 보건성에서는 장내 미생물을 타겟으로 하는 기능성식품 개발을 기획과제로 적극 추진하고 있는 실정이다.

흥미롭게도 2000년대 초반까지 장내미생물과 신경정신질환에 대한 연관관계는 거의 알려지지 않았고 관련 연구도 미미하였으나, 2004년 일본 규슈대학의 코가 박사팀이 수행한 연구 “생후 장내미생물의 군집화가 스트레스 관련 뇌-내분비계 축(시상하부-뇌하수체-부신)에 미치는 영향에 대한 동물모델 연구(Sudo *et al.*, 2004)가 최초로 스트레스 관련 신경계와 장내미생물의 연관관계를 설명한 이후 장내미생물이 신경정신질환에 미치는 영향에 대한 연구가 촉발되었다. 그 후 몇몇 선도 연구그룹이 스트레스 유발 쥐 모델에 특정 장내균총을 이식하였을 때 유의한 증상개선 효과를 나타냄을 밝혔고, 심지어 특정 장내균총이 인간의 스트레스 관련 정신질환 증상을 개선할 수 있다는 임상 연구결과들이 속속 발표되면서 본 연구 분야에 대한 중요성이 점차 인식되기 시작하였다.

결론

건강기능성 특히 퇴행성 뇌질환을 예방 및 개선할 수 있는 프로바이오틱스 미생물자원은 무한한 발굴 가능성을 지닌 자원으로서, 유전체 연구 등 동물 생명공학기술의 발전과 동물 생명공학산업의 부가가치 창출역량이 신장됨에 따라 그 연구재료인 유전자를 담고 있는 미생물자원이 미래선도 자원으로 부각되고 있다. 따라서 자원 확보 경쟁에서 우위를 점하기 위해서는 선진국 수준의 높은 기술 수준이 필요하며, 이를 위해 핵심 원천기술 개발과 새로운 생물자원 탐색 관련 연구 개발 투자가 필요할 것으로 사료된다. 특히, 장내 미생물과 새로운 대사성질환과의 상관관계에 대한 관심과 관련 연구의 증가로 인해 국가적 차원의 고기능성 신규 유용 미생물 자원의 확보가 필요하며, 분자생태학적 기술이 지속적으로 발달함에 따라 기존에 발견되지 못했던 새로운 미생물의 다양성과 중요성이 발견되고 있기 때문에, 무한한 발굴 가능성을 지닌 자원인 장내 미생물 및 프로바이오틱스 미생물 자원을 효율적으로 발굴할 수 있는 기술 개발이 무엇보다 필요할 것으로 예측된다. 고부가가치 미생물 자원 선점을 둘러싼 국제경쟁이 치열한 지금 국내에서는 산업적 활



용성이 높으며, 선진국형 질환을 예방 및 개선시킬 수 있는 미래 고부가 미생물자원의 발굴 및 산업화가 미비하여 대부분의 유용 물질 및 기능성 미생물을 외국에서 수입하므로 퇴행성 뇌질환 예방 및 개선용 미래 고부가 미생물자원의 발굴 및 DB 구축은 수입대체 효과를 증대시키고, 국가 간 자원 경쟁력을 확보할 수 있으며, 향후 포스트 FTA 시대를 대비한 고령친화 선도핵심기술을 보유하는데 기여할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 논문은 2017년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단-전통문화융합연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017M3C1B5907057)받습니다.

References

1. Brandi G, Dabard J, Raibaud P, Di Battista M, Bridonneau C, Pisi AM, Morselli Labate AM, Pantaleo MA, De Vivo A, and Biasco G. (2006) Intestinal microflora and digestive toxicity of irinotecan in mice. *Clin. Cancer Res.* **12**, 1299-1307.
2. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, and Lionetti P. (2011) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 14691-14696.
3. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, and Gordon JI. (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* **474**, 327-336.
4. Patel AG, and Kaufmann SH. (2010) Cancer. Targeting bacteria to improve cancer therapy. *Science.* **330**, 766-767.
5. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, and Stobberingh EE. (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* **56**, 661-667.
6. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, and Koga Y. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* **558**, 263-275.
7. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, and Gordon JI. (2008) Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* **3**, 213-223.
8. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, and Gordon JI. (2009) A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* **457**, 480-484.
9. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE, and Gewirtz AT. (2010) Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* **328**, 228-231.
10. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, and Redinbo MR. (2010) Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science.* **330**, 831-835.
11. 이천무 (2011) 뇌과학연구 동향 및 시사점. 한국과학기술기획평가원(KISTEP), pp 7-8.
12. 정안나 (2015) 치매분야 국가연구개발 조사분석보고서. 한국보건산업진흥원(KHIDI), pp 3-6.
13. 통계청 (2016) 2015년 사망원인통계. pp 8-9.