

프로바이오틱스 분야의 현주소

(프로바이오틱스의 과거, 현재, 미래)

장 성 재

한국원자력의학원

E-mail: sjsjj@kirams.re.kr

요약문

일반인에게는 '야XX트'라는 일본 유산균 음료 회사의 상호명으로 보다 친숙한 유산균을 포함한 프로바이오틱스(probiotics¹)를 이용한 산업 분야는 변화를 거듭하며 지속적으로 성장을 해나가고 있다. 프로바이오틱스는 식품의 상품성 향상, 혈중 콜레스테롤 농도의 저하, 면역 증진, 영양학적 효능, 유해효소의 합성 억제, 장내 유해세균의 증식 억제, 설사치유 및 정장작용 등의 효능을 가지고 있다고 알려져 있다. 현재 프로바이오틱스를 이용한 시장은 축산업, 유가공 산업을 포함하는 식품산업을 넘어서 제약과 화장품 산업에 이르기까지 그 사용 분야가 매우 폭넓고 다양해지고 있다. 본 동향 리포트에서는 프로바이오틱스의 최신 시장 및 연구 동향, 글로벌 트렌드를 정리하고 국내 현황과의 비교를 통해 관련 연구자 및 산업계에 최신 지견을 소개하고자 한다.

Key Words: 기능성 식품, 발효, 프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 신바이오틱스, 임상 시험

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 프로바이오틱스의 과거
 - 2.2 프로바이오틱스의 현재

¹ 세계건강기구 WHO (the World Health Organization)와 유엔 산하 FAO (the Food and Agriculture Organization of the United Nations)에서는 '충분한 양을 섭취하였을 때 건강에 도움이 되는 살아있는 균' (Probiotics are 'living microorganism which when administered in adequate amount confer a health benefit on the host')이라고 정의하고 있다[1].

2.2.1 프로바이오틱스 산업의 특성과 시장 현황

2.2.2 프로바이오틱스의 응용 분야

2.3 프로바이오틱스의 미래

3. 결론

4. 맺는 말

5. 참고문헌

1. 서론

프로바이오틱스(probiotics)란 단어를 어원에 따라서 해석을 하면 “for life (생명을 위하여)”란 뜻이며, 이는 항생제(antibiotics)의 뜻인 “against life (생명에 반대하여)”와는 정반대되는 말이다. 즉, 항생제는 인체에 위대한 미생물을 제거하기 위해 설계 및 이용된 것에 반해, 프로바이오틱스는 인체에 이로운 미생물을 의도적으로 제공하기 위해서 고안 및 활용하고 있는 것이다. 과거 모회사의 유산균 음료 광고에 많이 등장하였던 러시아 출신의 메치니코프(Ilya Ilyich Metchnikoff) 박사는 1908년에 노벨의학 및 생리학상을 수상했는데, 우리는 그가 대부분 과거 광고에서 본 것과 같이 “발효우유를 먹으면 장수를 한다”거나 “장벽에 낀 숙변이 노화와 발병의 원인이 된다”는 사실을 밝혀내서 노벨상을 수상한 줄로 착각하고 있지만, 사실 그는 인체가 외부의 침입으로부터 몸을 지켜내는 방법인 면역에 대하여 특히, 식세포(phagocytes) 및 식세포 작용(phagocytosis)과 면역계에서 바이러스나 세균과 같은 미생물들을 인체의 체액성 면역계와 세포성 면역계를 통해서 제거한다는 사실을 밝혀낸 공로를 인정받아 노벨상을 수상한 것이다. 메치니코프 박사는 실제로 젖산을 만드는 세균을 오랫동안 섭취해 온 불가리아의 농민들이 장수했다고 주장했다. 하지만, 그가 사망한 후 다른 미생물학자들은 메치니코프박사가 이상화했던 미생물이 인체의 소화기관에서 오랫동안 버티지 못한다는 사실을 과학적으로 증명했다(표 1). 그 후 1930년대 일본의 미생물학자 시로타(代田稔) 박사는 위산에 내성을 가진 *Lactobacillus casei* 라는 균주를 발견했고, 이를 이용해 “야XX트”라는 최초의 유제품을 개발했다. 현재 일본 야쿠르트사는 전세계에서 매년 120억병 이상의 오리지널 야쿠르트 및 유산균 제품을 판매하고 있다.

최근에는 프로바이오틱스라는 용어 이외에 프리바이오틱스(prebiotics)라는 소비자에게는 친숙하지 않는 용어가 종종 사용되고 있는데, 프리바이오틱스란 프로바이오틱스의 먹이가 되는 영양분을 의미하는 것으로 장내의 프로바이오틱스를 활성화시킴으로써 이의 기능을 극대화시킬 수 있다는 개념에서 출발한 것이다. 이미 미국과 유럽 등에서는 프리바이오틱스에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 소비자들의 인식도 긍정적으로 변화하고 있는 추세라고 한다. 또한, 이러한 프로바이오틱스와 그들의 영양분이 되며 기능성 프로바이오틱스를 활성화시킬 수 있는 프리바이오틱스를 동시에 섭취하도록 만든 것이 “신바이오틱스(synbiotics)”라는 새로운 개념으로 장내 미생물총(microbiota)을 종합적으로 관리하여 프로바이오틱스의 기능을 극대화시킴으로써 임상적인 유용성을 확보하기 위한 노력들이 최근 들어 많은 연구가 진행되고 있다.

표 1. 프로바이오틱스의 종류 및 기능

균주명	기능
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	우유 발효용, 장내에 정착하지 않으며, 불가리아의 장수촌에서 메치니코프가 처음으로 분리함
<i>Lactobacillus thermophiles</i>	요구르트의 제조 시 산을 신속하게 합성함.
<i>Lactobacillus casei</i>	액상 요구르트 제조균, 항암효과와 면역강화 기능이 우수, 내산성 유산균이 아닌 일시적 정착균. 치즈에서 처음으로 분리됨
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	장의 정착성이 우수, GG균을 포함하며 <i>L. casei</i> 와 특성이 유사함.
<i>Lactobacillus plantarum</i>	김치의 유산발효를 주도, 항암효과와 면역강화 기능이 우수하지만, 장내 내생균은 아님.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	장내 내생균으로 소장엔 특히 잘 정착, 혈중 콜레스테롤의 감소와 변비를 개선, 산업용으로 많이 이용
<i>Lactobacillus polyfermenticus</i>	장내에서 포자를 형성하여 장까지 도달하는 산업용으로 부각된 균
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidus sp.</i> 와 더불어 인체에 공생하는 3대 유산균 중 하나로 위, 소장, 대장, 질 등에 잘 정착함. 항균물질인 reuterin을 분비, 설사 개선효과가 뛰어나 유아용 프로바이오틱스에 주로 사용
<i>Bifidus sp.</i>	그람양성의 편성 혐기성 세균으로 인체 내에 400여종 존재, 장내 세균의 30~40%, 모유 섭취 유아의 장내 균총 중 10~20% 점유, 프리바이오틱스로 올리고당을 이용, 변비 및 설사 치유, 면역증강, 항종양, 혈중 콜레스테롤 조절, 유당 불내증에 효과
<i>Pediococci parvulus</i>	박테리오신(bactriocin) 생산, 혈중 콜레스테롤 감소 효과
Yeast	<i>Saccharomyces boulardii</i> 가 대표적으로 염증성 장질환, 궤양성 대장염에 치료 및 예방 효과
<i>Akkermansia muciniphila</i>	장내 점액층에 존재하는 점액 분해 세균으로 아미노산 및 비타민 등 합성, 복합 탄수화물의 분해능으로 제2형 당뇨병에 대한 효과 가능성
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	분뇨 미생물총의 5~15% 차지하며 위장에 가장 많이 분포하며 장 표피세포의 주요 에너지원인 낙산(butyrate) 생산 세균

2. 본론

2.1 프로바이오틱스의 과거

유산균(lactic acid bacteria)이란 과거 프로바이오틱스 대신에 많이 사용되었던 개념적 단어로서 미생물 중에서 생육 과정에서 유당(lactose)을 대사하여 유산을 생성하는 세균의 총칭이다. 일반적으로 소비하는 당에 대하여 약 50% 이상의 유산을 대사산물로 생성하는 세균을 유산균이라고 한다. 현대 과학이 발달하기 이전부터 인간은 발효 유제품을 중심으로 한 각종 발효 식품(장류, 김치 등)을 광범위하게 활용해 왔다[2].

과거 유산균의 이용은 1) 유산 발효에 의한 식품 보존성의 향상, 2) 유산을 비롯한

대사산물에 의한 식품 풍미의 증진, 3) 길항물질 등의 생성으로 인체 유해 미생물의 억제를 통한 건강 증진, 4) 비타민과 같은 인체 유용 물질의 합성에 의한 영양 및 건강 증진 효과 등으로 분류할 수 있었으나, 대부분이 현재 사용하는 프로바이오틱스의 응용 분야 중 하나인 건강보조식품의 형태가 대부분이었다.

2.1.1 유산균의 인체에 대한 효능[3, 4]

(1) 정상작용

인간의 장관에는 100종류 100조개의 장내 세균이 서식하고 있으며, 음식물의 소화와 영양분의 흡수를 돕고 감염 억제를 통해 장내 항상성 유지에 기여하는 유익균과 부패물질, 발암물질, 독소를 생산하여 노화를 촉진하거나 각종 질병을 야기하는 유해균²이 상재하고 있다. 장내에 정착한 유산균은 병원성 세균이 소화관 상피에 부착하는 것을 억제하여 질병의 발생을 막아주며, 유산균이 생산하는 유산, 지방산, 항생물질, H₂O₂ 등은 설사를 일으키는 병원성 미생물이나 장내 유해균을 죽이거나 증식을 억제한다. 또한, 여성의 경우 내분비계에서 대장의 운동과 기능을 조절하여 남성에 비해 변비에 걸리기 쉬우며, 나이가 들수록 침과 위액의 분비량이 감소하며 위장의 운동이 약해지는데, 유산균이 생산한 유산과 초산이 장 운동을 증가시켜 변비를 치료할 수 있다.

(2) 면역증강작용

유산균은 면역계에서 병원균을 감지하는 대식세포의 활성화를 통해 세균과 바이러스의 신속한 감지 및 림프구 세포의 분열을 촉진하여 암세포 증식 방지, 분비성 점막 면역의 주요 항체인 IgA (immunoglobulin A)의 생산을 증가시키며 α -인테페론을 생산하게 함으로써 면역력을 증진시켜 질병에 대항하는 효과를 발휘한다. 과거 Kaliomaki 등은 유산균의 알러지 예방 효과를 보고한 바 있으며, Hayashi 등도 아토피성 피부염을 중심으로 그 효과를 입증한 바 있다[5-7]. 또한, 임산부에서 *Lactobacillus casei* GG의 섭취시키는 것은 물론 신생아에게도 지속적으로 급여시킨 결과 아이의 아토피성 피부염이 유의적으로 감소했다는 보고도 있었다. *L. casei* GG는 특히, 과거 rotavirus에 대한 효과적인 경구용 백신으로 사용된 바도 있다[8].

(3) 영양학적 가치

대부분의 유산균들은 발육 증식하면서 유산을 생성하며 부산물로 amylase, cellulase, lipase, protease 등 다양한 가수분해 효소를 함께 생산하며 음식의 소화 및 흡수를 돕는다. 유산균은 비타민 B1, B2, B6, B12 등을 합성할 뿐만 아니라 비타민 B1을 파괴하는 효소의 생산균의 생육을 저해하여 장내 비타민 B군의 안정화를 돕는다. 이외에도 유산균은 발효 과정에서 nicotinic acid,

² 장내 유해균: 대장균, 포도상구균, Welchii균, Salmonella, Clostridium 등

inositol, 비타민 K, 비타민 E 등을 생성한다.

(4) 혈중 콜레스테롤 저하

유산균의 섭취 시 발효 산물 중 유기산인 HMG (hydroxy methyl glutarate), orotic acid, uric acid 등에 의한 콜레스테롤 생성의 저하는 잘 알려진 것으로 특히, *Bifidobacterium longum*과 *Lactobacillus acidophilus*의 콜레스테롤 감소 효과가 높은 것으로 보고된 바 있다. 혈중 고콜레스테롤에 의한 심장병, 동맥경화증, 고혈압 및 뇌졸중 등의 혈관계 질환의 예방에 유산균의 섭취는 매우 유익할 것으로 기대된다.

(5) 피부미용 효과

대부분의 사람은 장내에 상당량의 숙변을 가지고 있으며, 숙변 내의 유해세균에 의해 생산되는 다양한 독성물질에 의해 말초성 국소 염증반응이 일어날 수 있다. 유산균의 섭취로 인한 장내 미생물총의 항상성 및 유산균이 생산하는 bacteriocin이라는 천연 항생물질은 피부의 모낭충을 포함하여 여드름균 및 잡균의 번식을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

2.2 프로바이오틱스의 현재

프로바이오틱스는 항생제(antibiotics)에 대비되는 용어로서 Havenar 등의 정의와 같이 "사람이나 동물에게 건조세포나 발효산물의 형태로 투여하여 숙주의 장내 세균총을 개선하여 좋은 영향을 주는 단일 혹은 복합 형태의 생균제"를 말한다[9].

국내에서 "야XX트"라고 대변되었던 유산균에 대한 관심이 점차 높아지고 "프로바이오틱스(probiotics)"라는 외래어의 도입과 "김치 유산균" 등 관련 제품이 다양화하며 프로바이오틱스 시장이 성장하고 있는 추세다. 최근 식품의약품안전처가 발표한 자료에 따르면 2011년 약 405억원대였던 국내 유산균 시장은 2013년 804억원에서 2015년 1,579억원으로 4배이상 성장했으면, 2016년에는 약 2,000억원에 육박하는 등 건강기능식품 분야에서 두드러진 고성장세를 유지하고 있다[10, 11].

2.2.1 프로바이오틱스 산업의 특성과 시장 현황

2.2.1.1 국내 시장

(1) 일반사항

프로바이오틱스를 이용한 시장은 기능성 식품, 식품 첨가물, 동물 의약품, 인체의약품,

화장품 원료, 발효유 등 그 사용이 폭넓고 다양하다. 아직까지는 주로 발효유 등의 Dairy Food & Beverage에 활용되는 비중이 높으며, 세계적인 웰빙 트렌드와 인구 고령화에 따른 건강에 대한 관심이 증가함에 따라서 프로바이오틱스의 수요는 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.

2016년 건강기능성식품 중 고시형 품목 총 53종의 중에서 프로바이오틱스는 홍삼(매출 9,900억)에 이어서 총 매출액 1,903억으로 2위(총매출 중 10.1%)를 차지했으며, 큰 차이 없이 1,843억으로 비타민 및 무기질이 뒤를 이었다(표 2). 프로바이오틱스 제조업체는 101개로 경기지역에 가장 많은 35개 업체가 있었으며, 뒤를 이어 충청도 지역에 33개 업체가 밀집하고 있었다. 건강기능성식품 품목 중 프로바이오틱스 제품은 총 2,124개로 경기 및 강원도 지역에서 각각 953개, 286개의 제품을 생산하고 있었다[11].

표 2. 건강기능성식품 2016년 매출액 상위 5개 품목

구분	매출액(억원)	총매출 증 비율(%)
홍삼	9,899.6	52.4
프로바이오틱스	1,903.1	10.1
비타민 및 무기질	1,842.7	9.7
밀크씨슬(카르두스 마리아누스) 추출물	1,090.7	5.8
EPA 및 DHA 함유 유지	700.4	3.7

[출처: 2016년 건강기능성식품 국내 시장 규모 동향 분석, 한국식품안전관리인증원]

건강기능식품 중에서 위·장 건강용 프로바이오틱스를 원료로 한 제품이 가장 많이 등록되어 있으며 제품명에 ‘프로바이오틱스’ 또는 ‘유산균’이 포함된 제품의 수는 총 1,175개로 조사되었다(2016년 10월 12일 기준, 식약처 홈페이지). 장 건강에 도움을 주는 건강기능식품의 기능성은 크게 3가지로 구분되며 장 건강과 관련된 기능성 원료의 인정 현황은 아래와 같다.

- ① (장내 유익균 증식 및 유해균 억제) 장내 균총에서 유익균이 증가되고 유해균 수가 억제되어 장운동 및 배변활동이 개선된 경우
- ② (면역기능 조절을 통한 장 건강 개선) 면역학적 지표 및 싸이토카인 변화에 의한 염증 유발 상태가 개선된 경우
- ③ (배변활동 개선의 기능성) 대장운동 등이 개선되어 배변횟수, 배출시간이 촉진되고 변의 수분량이 개선된 경우

(2) 국내시장분석

(주)한국야쿠르트는 2008년 메디컬 그룹 나무(Namuh)라는 법인을 설립하고 본격적인 헬스케어 사업에 진출한 이후 현재 국내 유산균 분야 1위(점유율 40% 이상)를 차지하고 있다.

2014년에 다목적 프로바이오틱스 플랜트 공장 완공을 통해 생산량을 확대하였으며, 2016년 갱년기 여성을 위한 건강기능식품을 출시하며 제품 라인을 확장하고 있다. 주요 제품으로는 헛개나무 프로젝트 쿠퍼스, 바이푸드, 바이오리브, LOOK(룩) 등이 있다[10]. 프로바이오틱스 생산업체로 중간재 및 완제품을 국내·외에 OEM/ODM의 형태로 공급하고 있는 (주)셀바이오텍은 국내 프로바이오틱스 시장을 개척한 업체로 평가를 받고 있다. 2013년 공중파 광고 확대로 브랜드 인지도를 확립하였으며, 프로바이오틱스 균주의 듀얼코팅 기술³을 개발해 2016년 한국, 미국, 유럽, 일본, 중국에서 특허를 출원한 바 있다[12]. 주요 제품으로는 듀오락 시리즈가 있다. (주)셀바이오텍의 뒤를 이어 미생물 발효 기술과 공정 및 제조 기술을 보유한 CJ제일제당과 일동제약이 맹추격을 하고 있다. CJ제일제당은 유산균 전문브랜드 'Byo유산균'을 2015년 런칭하며 본격적인 사업 확대에 나섰다, 같은 해 일동제약도 '지큐랩' 브랜드를 선보이고 프로바이오틱스 사업에 본격적으로 뛰어들었다. 식약처에 따르면 현재 프로바이오틱스 관련 93개 회사가 총 1,812개(원료성 포함)의 제품에 대해 허가를 받았다고 한다. 프로바이오틱스 시장이 더욱 확대되고 있는 만큼 원료의 단순 수입보다는 장기적으로 차별화된 기능성 제품을 만들 수 있는 기술력이 우수한 업체가 시장을 선도할 것으로 전망된다.

표 3. 위·장 건강 기능성 원료 인정 현황(2015년 12월 기준)

구분		기능성 원료
위 건강/ 소화기능	인정형 (4개)	감초추출물, 매스틱검, 비즈왁스 알코올, 아티초크 추출물
장 건강	인정형 (10개)	갈락토 올리고당, 대두 올리고당, 카피만노 올리고당 분말, 라피노스, 락투로스 파우더, 이소말토 올리고당, 자일로 올리고당, 밀전분 유래 난소화성 말토덱스트린, 프로바이오틱스(VSL#3) , 무화과 페이스트
	고시형 (17개)	알로에겔, 알로에 전잎, 구아검, 구아검 가수분해물, 글루코만난, 난소화성 말토 덱스트린, 프락토 올리고당, 대두 식이섬유, 밀 식이섬유, 보리 식이섬유, 분말 한천, 아라비아검, 폴리 덱스트로스, 차전자피, 이눌린/치커리 추출물, 프로바이오틱스 , 목이버섯

2.2.1.2 국외 시장

프로바이오틱스는 국내의 경우 유산균 음료에 대한 인식이 강하여 건강기능식품 중에서도 기호품의 성격으로 인식되는 경우가 많지만, 유럽이나 일본 등 선진국에서는 장 건강을 위한 필수품으로 받아들여지고 있다. 세계 시장 규모는 2015년 기준 약 36조원에 육박하였으며, 2020년까지 매년 7% 정도의 증가세를 보여 약 53조원에 이를 것으로 예측된다[13]. 2010년까지는 유럽시장이 가장 큰 규모를 차지했었지만, 이후 아시아/태평양 시장의 규모가 이를 추월하여 가장

³ 단백질로 프로바이오틱스를 코팅 후 다당류를 이용하여 한번 더 코팅한 기술로써 내산성 및 내담즙성을 강화하여 장내 도달률을 향상시키고 단백질이 체내에서 잘 분해되어 장에 도달한 프로바이오틱스가 제 기능을 수행할 수 있도록 개선한 기술

큰 시장 규모를 이루고 있다. 점차적으로 개발도상국인 중국과 인도의 식음료 산업의 팽창과 더불어 시장성이 더욱 증가할 것으로 예측된다.

(1) 미국

미국의 건강기능식품 시장은 2015년 약 404억 달러의 규모로 연평균 7.1% 성장하여 2020년에는 약 569억 달러(약 63조원)에 이를 것으로 전망된다. 이 중에서 식품 보조제(보충제) 시장은 천연물/전통 식품 보조제가 가장 큰 시장을 형성하고 있으며 2015년 약 34.7억 달러(약 3조 9,002억원) 규모를 형성하고 있다[14]. 특히 소화기능이 저하되어 영양분 섭취에 어려움을 겪는 미국인들의 소화 기능 촉진을 위한 보조제로서 프로바이오틱스 제품은 17.2억 달러 규모를 형성하였으며 식품 보조제 분야에서 연평균 14.2%로 가장 높은 성장률을 기록하였다[10].

(2) 일본

일본의 건강기능식품 시장은 2015년에 약 109억 달러(약 12조원) 규모로 연평균 2.3% 성장하여 2020년에는 약 122억 달러(약 14조원)에 이를 것으로 전망된다. 일본 야쿠르트와 메이지 유업이 각각 40%, 20% 정도로 시장 점유율이 높고, 일본 모리나가가 11% 정도를 차지하고 있다.

(3) 유럽

낙농업이 발달한 유럽에서는 이미 1982년부터 유산균 유전자에 대한 체계적인 연구를 통해 프로바이오틱스에 대한 기준을 마련한 바 있다. 특히, 프로바이오틱스를 직접 생산 및 1차 가공하여 다양한 식품 또는 의료회사에 납품하고 있는 업체는 덴마크의 다니스코, 크리스한센, 프랑스의 다농, 스위스의 네슬레 등이다. 스웨덴의 바이오가이아(Biogaia AB), 프로비(Probi AB), 영국의 Probiotics International과 같은 중소기업들이 독자적인 기술을 통해 개발한 균주의 특허를 확보하고 프로바이오틱스 시장에 진출을 시도하고 있다.

(4) 중국

중국의 건강기능식품 시장은 2015년에 약 163억 달러(약 18조원)의 규모로 연평균 13.8% 성장하여 2020년에는 약 267억 달러 (약 30조원)에 이를 것으로 전망된다. 프로바이오틱스 제품은 주로 약국 등에서 판매하고 있는 실정으로 2009년에 실시한 의료제도 개혁에서 국민건강의 중점을 치료가 아닌 예방에 목적으로 두고 있어 부모들이 자녀들의 면역력 강화와 장내 소화를 돕기 위한 구매가 주를 이루고 있다. 하지만, 아직은 프로바이오틱스에 대한 국민들의 인지도가 낮은 편이지만, 천연 영양 보조식품의 수요가 지속적으로 증가하는 추세로 프로바이오틱스에 대한 소비도 증가할 것으로 예측된다[15].

2.2.2 프로바이오틱스의 응용 분야

현재 과학적으로 기능이 입증되어 건강 기능성 표시가 가능한 내용으로는 1) 로타바이러스성 설사 개선, 2) 항생제 관련 설사 개선, 3) 유당불내증 경감, 4) 유아의 식이성 알러지 증상 경감, 5) 정상작용 등이며, 동물 실험이나 인체를 대상으로 한 연구 내용은 1) 비만 치료, 2) 인슐린 저항성 증후군 치료, 3) 제2형 당뇨병 치료, 4) 비알콜성 지방간 치료, 5) 과민성 대장염, 크론병, 궤양성 재장염 경감, 6) 위장관내 *H. pylori* 증식 억제, 7) 장내 환경 개선 8) 아토피성 알러지 경감, 9) 유아 및 아동의 호흡기 감염증 억제 10) 유당불내증 경감, 11) 발암 위험 저감 또는 항암 효과 등에 대하여 임상 연구를 포함하여 다양하게 진행되고 있다(표 4)[16].

특히, *Lactobacillus acidophilus* La5과 *Bifidobacterium lactis* Bb12의 경우 체지방 감소, 공복시 혈당 감소, 혈중 콜레스테롤 개선(총 지질 및 LDL 콜레스테롤 감소)를 비롯하여 지방간 개선에도 좋은 효과를 보이는 것으로 나타났으며, 단일 보다는 복합 프로바이오틱스의 경우 건강 개선 효과는 두드러지는 양상을 보였다.

2.2.2.1 프리바이오틱스

1995년 김슨 등(Gibson & Roberfroid)은 프로바이오틱스와 유사한 기능을 가진 프리바이오틱스(prebiotics)란 개념을 제안했는데, 프리바이오틱스란 “장에 유익한 미생물의 성장을 선택적으로 활성화하여 숙주의 건강을 개선하는 비소화성 식품성분”을 말한다[17].

프리바이오틱스의 대부분은 올리고당이나 다당체의 형태를 띠는데 대표적인 것은 과거에는 inulin, lactulose, lactitol 등이 비피더스균 등의 유익균의 먹이로 주로 활용되었고, 최근에는 보다 다양하게 AX (arabinoxylan), FOS (fructooligosaccharide), GOS (galacto oligosaccharide), OFS (oligofructose) 등이 활용되고 있다. 특히, 프리바이오틱스의 선택에 있어서는 1) 상부 소화기관에서의 분해 및 흡수에 대한 저항성이 있는 것, 2) 장내 미생물총에 의해 발효 가능한 것, 3) 숙주의 건강에 유익할 것, 4) 프로바이오틱스의 성장에 선택적인 자극이 될 것, 5) 조리 및 가공 시에 안정할 것 등이 매우 중요하다.

최근까지 비만, 인슐린 저항성 증후군, 제2형 당뇨병, 비알콜성 지방간, 과민성 대장염, 크론병, 궤양성 재장염 경감, 위장관내 *H. pylori* 증식 억제, 장내 환경 개선, 유아 및 아동의 아토피성 알러지를 비롯한 호흡기 감염증 억제, 유당불내증, 발암 위험 저감 또는 항암 효과에 이르기까지 매우 다양한 적응증을 대상으로 많은 많은 임상 연구들이 진행되고 있다(표 5). Raffinose, stachyose, ractitol, GOS, isomaltooligosaccharide 등과 같은 프리바이오틱스도 현재 연구 중에 있으나 좀더 인체에 대한 연구가 필요한 실정이다.

2.2.2.2 신바이오틱스

프로바이오틱스의 산업 활용에서 과거 사료첨가용 성분으로 개발되어 프로바이오틱스와 프리바이오틱스를 혼합한 신바이오틱스(synbiotics) 형태의 제품으로 개발되었으며, 생균제의 장내

정착력을 더욱 증진시키는 효과가 기대되어 사료효율의 개선에 주로 활용되어 왔다. 신바이오틱스 관련 수요는 지속적으로 증가하고 있는 실정으로 최근 진행되고 있는 프로바이오틱스 연구는 대부분이 이에 해당한다고 볼 수 있을 정도로 임상 연구도 활발하게 진행되고 있다. 최근까지 비만, 인슐린 저항성 증후군, 제2형 당뇨병 등을 포함한 대사질환[18-19], 비알콜성 지방간, 과민성 대장염, 크론병, 궤양성 재장염 경감, 위장관내 *H. pylori* 증식 억제, 장내 환경 개선, 유아 및 아동의 아토피성 알러지를 비롯한 호흡기 감염증 억제, 유당불내증, 발암 위험 저감 또는 항암 효과에 이르기까지 매우 다양한 적응증을 대상으로 많은 임상 연구들이 진행되고 있는 실정이다(표 6). 특히, 프리바이오틱스 임상 연구에서 높은 효과를 보였던 *L. acidophilus* La-5나 *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12, *L. rhamnosus* GG를 포함한 복합 유산균과 FOS 또는 inulin을 혼합 처리한 신바이오틱스가 최근 주로 임상 연구에 활용되고 있는 것으로 보인다.

표 4. 프리바이오틱스 임상 적용용 예시[16]

표적 질병	보고년도	대상	균주명	적용기간	효과
비만	2000	과체중 및 비만 70명	<i>E. faecium</i> , <i>S. thermophilus</i> 2종	8주	체중, 수축기 혈압, LDL-C 감소, 피브리노겐 수준 증가
	2010	BMI 높은 87명	<i>L. gasseri</i> SBT2055	8주	BMI, VFA, 허리둘레, 힙둘레 감소
	2012	비만 성인 50명	<i>L. salivarius</i> Ls-33	12주	효과 없음
	2013	비만 성인 50명	<i>L. salivarius</i> Ls-33	12주	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotellae</i> , <i>Porphyromonas</i> 비율 증가
	2013	내장지방(VFA) 많은 성인 210명	<i>L. gasseri</i> SBT2055	12주	BMI, 동맥 혈압 감소
	2013	비만 성인 40명	<i>L. plantarum</i>	3주	BMI, 동맥 혈압 감소
	2013-2014	BMI 높은 75명	<i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. lactis</i> Bb12, <i>L. casei</i> DN001	8주	BMI, 지방분율, 렙틴 수준 감소 및 PBMCs의 유전자 발현 변화
	2014	과체중 60명	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>S. thermophilus</i>	6주	지질 프로파일, 인슐린 민감성 개선, CRP 감소
	2015	비만 폐경 여성 58명	<i>L. paracasei</i> N19	6주	효과 없음
	2015	과체중 성인 156명	<i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. animalis</i> subsp, <i>lactis</i> Bb12	6주	공복혈당 감소, HOMA-IR 증가
인슐린 저항성 증후군 (IRS)	2012	IRS 환자 28명	<i>L. casei</i> Shirota	12주	효과 없음
	2013	IRS 환자 30명	<i>L. casei</i> Shirota	12주	VCAM-1 수준의 현저한 감소
	2014	IRS 폐경 여성 24명	<i>L. plantarum</i>	12주	포도당, 호모시스테인 수준의 현저한 감소
제2형 당뇨병 (T2D)	2010	T2D 남성 환자 45명	<i>L. acidophilus</i> NCFM	4주	효과 없음
	2011	T2D 환자 60명	<i>L. acidophilus</i> La-5,	6주	TC, LDL-C 개선

			<i>B. lactis</i> Bb12		
	2012	T2D 환자 64명	<i>L. acidophilus</i> La-5, <i>B. lactis</i> Bb12	6주	공복 혈당 감소당, 항산화 상태
	2014	T2D 환자 44명	<i>L. acidophilus</i> La-5, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	8주	HDL-C 수준 증가, LDL-C/HDL-C 비율 감소
	2015	T2D 환자 40명	<i>L. plantarum</i> A7	8주	메틸화 과정, SOD, 8-OHdG 감소
	2015	T2D 환자 45명	<i>L. acidophilus</i> La-5, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	6주	그룹간의 HbA1c, TC, LDL-C 평균값 현저한 차이
비알콜성 지방간 (NAFLD)	2011	NAFLD 소아 환자 20명	<i>L. rhamnosus</i> GG	8주	ALT, PG-PS IgAg 항체 감소
	2011	NAFLD 성인 환자 28명	<i>L. bulgaris</i> , <i>S. thermophilus</i>	12주	ALT, γ -GTP 수준 감소
	2014	NAFLD 환자 72명	<i>L. acidophilus</i> La-5, <i>B. breve</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	8주	ALT, ASP, TC, LDL-C의 혈청 수준 감소
	2014	NAFLD 비만 소아 44명	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>S. thermophilus</i>	16주	지방간 개선, BMI 감소, GLP1/aGLP1 비율 증가
IBS (Irritable bowel syndrome) 장 질환, Helicobacter 제균, IBD (Inflammatory bowel diseases), 설사	2003	<i>H. pylori</i> 감염 환자 16명	<i>L. casei</i> Shirota	6주	대조군에 비해 <i>H. pylori</i> 생장 2배 억제
	2005	<i>H. pylori</i> 감염 환자 59명	<i>L. acidophilus</i> La-5, <i>B. lactis</i> Bb12	6주	<i>H. pylori</i> 에 대한 저해 효과
	2005	중이염, (또는) 호흡기 감염 소아 269명	<i>S. cerevisiae</i>	No data	Placebo 대조군에 비해 설사 3배 감소 부작용 없음
	2005	장급성통증 수유부 신생아 90명	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	6개월	프로바이오틱스 사용 1주후부터 통증 및 증상 경감
	2009	궤양성 대장염 환자 77명	Probiotic VSL#3	12주	Placebo 대조군에 비해 약 3배 증상 완화
아토피성 피부염(AD)	2005	심한 AD 소아환자 53명	<i>L. fermentum</i> VRI 033 PCC™	8주	SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) 감소
	2008	임산부 512명과 신생아 474명	<i>L. rhamnosus</i> HN001	여성 임신 35주~수유 6개월, 신생아 2년	유아 습진의 대체적 감소
	2009	알러지 고위험 소아의 156명 엄마와 아이	<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. lactis</i>	여성 임신 마지막 6주, 아이 12개월	생후 3개월 이내에 프로바이오틱스를 섭취한 최소 2년 동안 습진의 현저한 감소
	2010	AD 소아환자	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	8주	IFN-g와 IL-10 비율의 개선을 동반한 AD 증상의 현저한 감소

유당불내증 경감	2003	건강한 유당불내증 성인 15명	<i>S. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. cremoris</i> , <i>L. casei</i> , <i>S. diacetylactis</i> , <i>S. florentinus</i> , <i>L. cremoris</i>	1일	유당 소화 및 내성 개선
	2017	44명	<i>B. animalis</i> subsp. <i>animalis</i> IM386(DSM 26137), <i>L. plantarum</i> MP2026 (DSM 26329)	6주	설사 및 고창(헛배)의 현저한 저하 효과
항암, 암 관련 부작용	2007	자궁경부암 방사선요법 시 설사 경험 63명 환자	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>	7주	설사 감소 및 배변 개선
	2010	대장암 진단받은 환자 150명	<i>L. rhamnosus</i> 573	24주	설사 및 복부 불편감 개선, 장독성에 의해 항암제 용량을 줄인 환자 수 감소
	2011	대장암 환자 100명	<i>L. plantarum</i> CGMMCC No 1258, <i>L. acidophilus</i> LA-11, <i>B. longum</i> BL-88	16일	장점막벽 개선, 감염 합병증 감소

2.3 프로바이오틱스의 미래

앞서 소개한 프로바이오틱스, 프로바이오틱스와 프리바이오틱스, 이를 동시에 투여(섭취)하는 신바이오틱스 관련 임상 연구에서 보여지듯이 프로바이오틱스 균주 자체에 대한 기초 연구를 넘어서 이제는 프로바이오틱스가 살아가는 환경 및 장내 미생물총에 이르기까지 인체에 유용한 효과를 얻기 위하여 종합적 고찰을 통하여 프로바이오틱스를 응용하는 단계에까지 진입한 모양새다. 본 프로바이오틱스의 미래에서는 프로바이오틱스를 사용하여 새롭게 등장한 개념 및 몇몇 최신 연구 동향에 대해서 소개하도록 하겠다.

2.3.1 운동에 의한 천식 치료

2016년 8월 영국 Nottingham Trent University의 Kirsty A. Hunter 박사 연구팀은 운동에 의한 천식 환자들에게 프리바이오틱스가 좋은 치료제가 될 수 있다 보고했다[20]. 연구진은 장내 미생물총과 면역체계, 알러지의 연관관계를 연구한 결과 장 속에 살아있는 미생물들이 호흡기 질환에 있어서 매우 중요한 면역기능과 알러지에 상당한 영향을 미칠 수 있다는 결과를 보고하였다. 3주간 Bimuno-galactooligosaccharide (B-GOS) 보충제를 사용한 결과, C-reactive protein (CRP)과

chemokine CC ligand 17 (CCL17)를 포함한 기도부위 염증에 대한 혈액 속 바이오마커가 감소했고 운동에 의해 유발된 천식에 있어 뚜렷한 향상을 보였다고 한다.

2.3.2 사이코바이오틱스

사이코바이오틱스(psychobiotics)는 프로바이오틱스와 상호작용하여 정신건강에 이익을 주는 물질을 생산하는 세균으로 정의된다. 2016년 11월에 보고된 영국 옥스포드 대학의 연구 결과에 의하며, 장내 미생물들과 두뇌 사이의 의사소통을 조절하여 정신질환을 치료하고 인지능력을 향상시킬 수 있다는 개념을 제안하였다[21]. 이들은 장내 프로바이오틱스의 성장에 도움을 줄 수 있는 프리바이오틱스로 확장하는데 중점을 두고 이들이 어떻게 감성적, 인지적, 체계적, 신경적 변수에 영향을 주고 건강과 질병에 어떤 관련이 있는지를 조사하였다. 비록 쥐를 이용한 실험이었지만, 장내 미생물총이 호르몬과 신경전달물질에 영향을 미쳐 특히, 학습과 기억능력에 연결된 뇌 유래 신경영양 인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)를 증가시킨다고 보고하였다.

2.3.3 장내 미생물 유전체 연구

일반적으로 장내 정상균총(normal flora)은 인체 숙주의 대사과정을 효율적으로 활용하여 안정적인 균집을 형성함과 동시에 숙주와 공생하면서 외부로부터의 위협을 차단하는 기능도 함께 수행한다[22]. 2010년 유럽의 MetaHit 프로젝트는 인간의 장에서 서식하는 미생물 전체의 유전정보를 포괄하는 microbiome(마이크로비옴, 미생물 유전체)을 발표했다. 인간 지놈 프로젝트에 이어 330만개 미생물들의 유전자를 밝혀낸 것이다. 최근 마이크로비옴 연구는 상관관계와 인과관계를 밝히기 위한 실험적 증명을 넘어, 현재까지의 연구 성과를 질환의 예방과 인간의 건강 증진을 위해 적용하기 위한 시도를 향해 나아가고 있다. 마이크로비옴 신약 기술은 2011년, 'Science지 선정- 10대 breakthrough 기술' 및 2014년 '세계경제포럼 선정-미래를 바꿀 10대 떠오르는 기술'에 선정되었다. 최근에도 유효 기능성 미생물의 순수 분리와 발굴 및 효능 평가, 인체 적용 가능성의 탐색과 관련된 연구가 활발히 진행되고 있다. 현재까지의 장내 마이크로비옴 연구가 메타지노믹스(metagenomics)를 위주로 진행되어 왔다면 앞으로는 특정 조건에서 발현되는 미생물 유전자와 단백질을 평가하는 메타전사체(metatranscriptomics), 메타단백질체(metaproteomics), 대사체학(metabolomics) 등과 같은 보다 접근법이 활용되어 보다 통합적인 장내 미생물-숙주 간의 커뮤니케이션에 대한 이해가 가능해질 것이다.

3. 결론

과거 단순한 유산균 음료에서 시작한 프로바이오틱스 이용 연구는 현재 과거의 정장제나 유산균 음료를 통한 단순한 영양 보충의 기능에서 벗어나 대사질환과 아토피성 피부염 개선 및 치료, 면역증강 등 다양한 질병의 치료 및 신경계 질환의 치료에 이르기까지 그 시장성이 급성장하고 있다.

기존의 배양공정 및 엔지니어링 개발에 이어서 수년 전 화제가 되어 온 마이크로캡슐 또는 이중 코팅 기법 등의 신기술과 더불어 최신의 프로바이오틱스와 장내 미생물총(microbiota) 사이의 상호작용 및 커뮤니케이션이 다양한 질병의 연결고리에 관여하며, 이를 조절함으로써 다양한 임상적 효과를 얻을 수 있다는 사실들이 밝혀짐에 따라서 더욱 기대감이 커지고 있는 현재 프로바이오틱스 산업의 미래는 밝다고 볼 수 있다. 하지만, 프로바이오틱스는 활성을 가진 생균을 사용하는 만큼 오남용에 따른 부작용의 가능성은 항상 잠재해 있으므로 그 사용에 있어서 주의가 필요하며, 프로바이오틱스의 복용 및 활용에 있어서 좀더 구체적이고 적절한 가이드라인의 마련이 필요할 것으로 사료된다. 또한, 다음과 같은 내용을 포함한 추가적인 연구가 보강되어야 할 것으로 생각된다.

- ① 표적이 되는 미생물총의 변화를 유도하기 위한 프로바이오틱스의 선택?
- ② 건강 증진을 위해 필요한 프로바이오틱스 또는 미생물총의 변화 수준은?
- ③ 개인별 맞춤형 프로바이오틱스의 필요 또는 수요는 있는지?
- ④ 차세대 프로바이오틱스 및 치료용 미생물은?

4. 맺는 말

최근 프로바이오틱스를 이용한 활용 연구는 프리바이오틱스와 동시에 프로바이오틱스를 적용하는 신바이오틱스의 개념이 대부분으로 다양한 임상 적용이 진행되고 있다. 이는 프로바이오틱스의 작용 기작이 과거에 비해서 명확해지고 관련 연구 분야의 확대와 더불어 적용 가능성 분야의 다양화에 힘입은 것이라는 사실을 알 수 있다. 특히, 최근에 몇몇 프로바이오틱스(*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*)와 프리바이오틱스(inulin, oligofructose)의 경우 안전성이 이미 확보된 것들로 FDA의 승인이 필요 없다고 한다. 본 자료의 표 5~6의 경우 프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 신바이오틱스를 활용한 최근의 다양한 적응증에 대한 임상 시험 관련 정보를 정리한 것으로 관련 연구자들에게 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

5. 참고문헌

- [1] Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. (2001) Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization
- [2] 임번산, Probiotics의 기술 및 시장 동향, 식품기술 제17권 제3호, 2004. 09.
- [3] Fuller R., Probiotics in man and animals, J. Appl. Bacteriol., 1989, 66, 365-378.
- [4] 강태진, 유산균의 효능과 이용, Biowave, 2009, 11(7), 1-20.
- [5] Kalliomaki M., et al., Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial, Lancet, 2001, 357(9262), 1076-1079.
- [6] Kalliomaki M., et al., Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up a placebo-controlled trial, Lancet, 2003, 361(9372), 1869-1871.

- [7] Segawa S, Hayashi A, et al., Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorate the development of dermatitis and inhibits immunoglobulin E production in atopic dermatitis model NC/Nga mice, *Biol. Pharm. Bull.*, 2008, 31(5), 884-889.
- [8] Isolauri E., et al., Improved immunogenicity of oral DxRRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG, *Vaccine*, 1995, 13(9), 310-312.
- [9] Havenar R., et al., Probiotics: a general view. In: Wood BJB, ed. *Lactic acid bacteria in health and disease*. Vol. 1, Amsterdam: Elsevier Applied Science Publishers, 1992.
- [10] 연구성과실용화진흥원, 건강기능식품 시장 동향, S&T Market Report, 2016. 10.
- [11] 한국식품안전관리인증원, 2016 건강기능식품 국내 시장 규모 동향 분석, 2017. 08.
- [12] 서재구 등, 프로바이오틱 제품 개발 동향과 과제, *KSBB Journal*, 2010, 25, 303-310.
- [13] 김용규, 프로바이오틱 개발과 시장 동향, *BRIC VIEW 동향 리포트*, 2016-T13.
- [14] 2015 농식품 해외시장 맞춤형조사: 미국 프로바이오틱스 시장조사, 한국농수산식품유통공사, 2016.
- [15] 2015 농식품 해외시장 맞춤형조사: 중국 프로바이오틱스 시장조사, 한국농수산식품유통공사, 2016.
- [16] Markowiak P. and Sliżewska K., Effects of probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health, *Nutrients*, 2017, 9, 1021-1050.
- [17] Gibson G.R. and Roberfroid M.B., Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, *J. Nutrients*, 1995, 125(6), 1401-1412.
- [18] Evvie S. E., et al. Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics, *Food & Nutri. Res.*, 2017, 61, 1318034.
- [19] Yoo J.Y. and Kim S.S., Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders, *Nutrients*, 2016, 8, 173-192.
- [20] William N.C., et al., A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation, *Br. J. Nutri.*, 2016, 116(5), 798-804.
- [21] Sarkar A., et al., Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals, *Trends in Neurosci.*, 2016, 39(11), 763-781.
- [22] Hooper L.V., et al., A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 9833-9838.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

장성재(2018). 프로바이오틱스 분야의 현주소(프로바이오틱스의 과거, 현재, 미래). *BRIC View* 2018-T09
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2912> (Mar 02, 2018)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.