

BT분야 전문가가 바라본 분야별 동향을 소개합니다.

# BioINpro

BioIN + Professional

장내미생물의 재발견 :  
마이크로바이옴

2019.10

Vol.68



# 장내미생물의 재발견 : 마이크로바이옴

이정숙 / 한국생명공학연구원 책임연구원

## 1. 개요

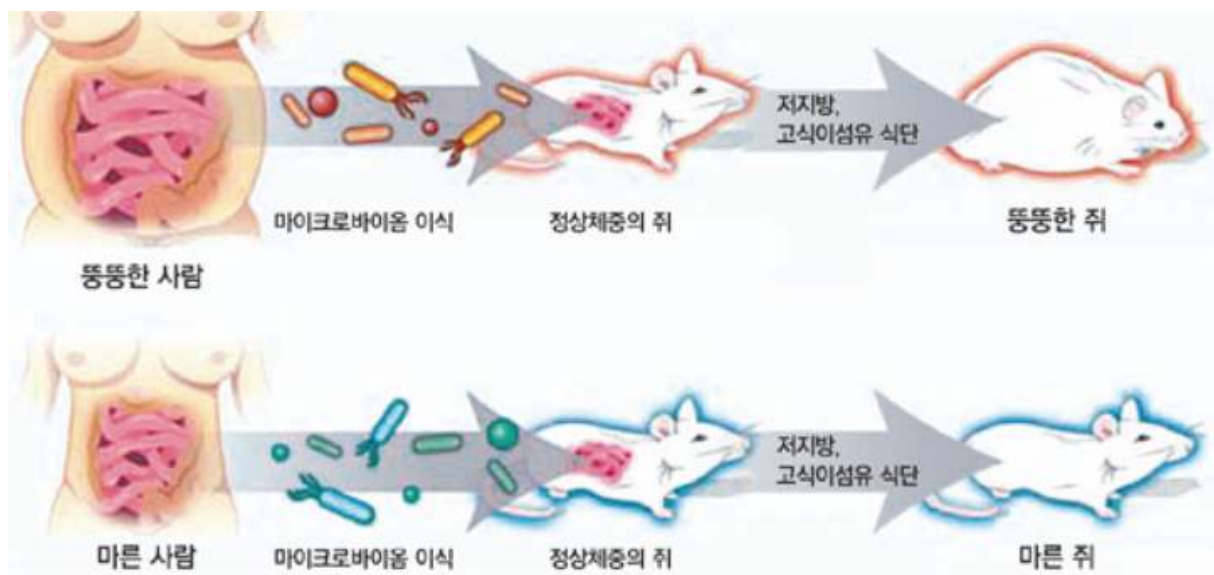
### 가. 마이크로바이옴 개요

마이크로바이옴(microbiome)이란 마이크로바이오타(microbiota)와 게놈(genome)이 합쳐서 만들어진 합성어로, 인간, 동·식물, 토양, 바다, 호수, 암벽, 대기 등 모든 환경에서 서식하거나 공존하는 미생물과 그 유전정보 전체를 포함하는 미생물군집이라고 할 수 있다. 최근에는 다양한 환경에서의 미생물군집을 말하기도 한다. 식물마이크로바이옴, 동물마이크로바이옴, 환경마이크로바이옴, 인체마이크로바이옴, 장내마이크로바이옴, 피부마이크로바이옴 등 다양한 마이크로바이옴에 대한 연구들이 보고되고 있다. 이중에서도 인체마이크로바이옴에 대한 연구가 가장 많이 진행되고 있으며, 인체마이크로바이옴 중에서도 장내마이크로바이옴에 대한 연구가 가장 활발히 진행되고 있다.

마이크로바이옴에 대한 본격적인 연구는 2010년 이후부터 시작되었으며, 2014년 세계경제포럼(다보스포럼)에서 세계 10대 유망 미래 기술 중 하나로 인체마이크로바이옴치료제가 선정되면서 인체마이크로바이옴에 대한 관심도가 높아지게 되었다. 인체 내의 많은 미생물들이 비만, 당뇨, 아토피 같은 질환과도 관련이 있다는 보고가 나오면서 인체 내 미생물들의 군집으로서의 마이크로바

이음에 대한 관심도가 증가하게 되었고, 최근에는 노화와 정신질환 등도 인체 내 마이크로바이옴과 관련이 있다는 보고가 나오면서 인체 내 미생물들이 인간의 건강과 질병에 미치는 영향이 크다는 것을 인식하게 되었다.

마이크로바이옴이 인체에 큰 영향을 미친다는 것은 2006년 제프리 고든 박사(워싱턴대학, 미국)의 연구 발표로 인식의 변화를 가져왔다. 제프리 고든박사는 비만 쥐와 마른 쥐의 분변을 각각 무균 쥐에 주입한 결과 비만 쥐의 분변을 주입한 무균 쥐가 마른 쥐의 분변을 주입한 무균 쥐보다 빠른 시간 내에 비만이 되는 것을 확인하고 비만인 사람과 마른 사람의 장내 마이크로바이옴이 다르다는 연구 결과를 2006년 네이처에 발표하였다[1]. 그 후 비만에 대해 불일치하는 여자 쌍둥이의 분변을 무균 쥐에 주입한 결과 비만쌍둥이로 부터 분변을 주입받은 쥐가 마른쌍둥이로부터 분변을 주입받은 쥐보다 빨리 지방이 증가하여 비만이 되는 것을 확인하고 2013년에 사이언스에 발표하였다[2]. 이런 결과들은 장내 마이크로바이옴이 비만과 밀접한 관계를 가지고 있다는 것을 알게 해 주었고, 사람들에게 큰 반향을 일으켰다.



출처 : 동아사이언스

A.W Walker et al., 2013, Science, 341(6150), 1069-1070

## 나. 마이크로바이옴 연구와 NGS 유전체 분석

마이크로바이옴 연구가 비약적으로 발전은 유전체 분석 기술의 발전과 밀접하게 연관되어 있다. 1990년대 진행된 인간게놈프로젝트(Human Genome Project, HGP)는 큰 기대를 모았다. 인간의 모든 유전자의 염기서열이 밝혀지면 질병과 관련된 많은 어려운 문제들이 빠르게 해결될 것이라고 생각하였다. 그러나 인간의 염기서열 분석만으로는 생명현상 전반에 대해 이해하고 문제를 해결하는데 한계가 있다는 것을 인식하게 되었다. 그 후 인체 내에서 공존하고 있는 인체 마이크로바이옴에 관심을 가지게 되었고 이들에 대한 유전체 분석을 시작하였다.

현재 유전체 분석 방법에 널리 사용되고 있는 것은 차세대 염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기술이다. 이 방법은 여러 개의 DNA를 동시에 해독할 수 있는 병렬해독기법으로 기존의 생어방법보다 시간과 비용을 절감시켜 주어 비용대비 효율적으로 연구 결과를 얻을 수 있다.

NGS 분석 기술이 발전하면서 환경샘플로부터 바로 유전체를 분석할 수 있는 메타게노믹스(metagenomics) 연구가 본격적으로 진행되게 되었다. 메타게노믹스는 메타게놈(metagenome)을 분석하는 것인데, 메타게놈이란 ‘균 유전체’라고도 하면 특정 환경샘플에 존재하는 세균, 곰팡이, 바이러스 등 모든 생물체의 모든 유전체를 종합해서 말하는 것으로, 한 종의 유전체가 아닌 특정환경단위별로 포함되는 모든 종의 유전체를 말한다. 메타게놈 연구를 위해서는 미생물을 분리하거나 배양하지 않고 환경샘플에서 바로 DNA를 추출하여, 환경 내에 존재하는 미생물 군집을 분석한다.

NGS의 발달로 유전체의 염기서열을 빠른 시간 내에 대용량으로 확보하게 되면서, 확보된 염기서열 정보를 해석하는 것이 매우 중요하게 되어 생명정보학(bioinformatics)도 함께 발전하고 있다.

NGS 분석 기술을 통하여 장내 마이크로바이옴에 얼마나 많은 종류의

미생물들이 있는지 확인할 수 있다. 이런 분석을 통해서 인체마이크로바이옴 중 장내 마이크로바이옴에 있는 세균들에 대한 연구가 이루어졌다. 독일의 Peer Bork 등은 인간의 장유형(human enterotype)에 대한 연구 결과를 2011년 네이처에 발표하였다[3]. 이 연구에 따르면 인간의 장유형은 장내 마이크로바이옴 구성에 따라 박테로이스(*Bacteroides*) 타입, 프리보텔라(*Prevotella*) 타입, 루미노코크스(*Ruminococcus*) 타입 등 3가지로 구분된다고 보도했다. 미국 펜실베이니아 연구진들도 건강한 성인 98명을 대상으로 장내 마이크로바이옴을 분석하여 3가지 타입의 장유형에 대해서 2011년 사이언스에 발표하였다[4].

특정 환경샘플에서 얼마나 다양한 미생물이 존재하는지 분석하는 메타게놈분석 외에, 특정 환경의 미생물군집에 존재하는 기능 유전자를 분석하는 유전체 기능 분석(functional genomics)도 NGS 기법을 통해 이루어지고 있다. 유전체 기능 분석은 유전체의 발현 양상과 기능을 분석하는 것으로 타겟에 대해 기능을 나타내는 유전자들을 찾아내는 것이다. 질환과 유전자의 상호관계를 연구하는 면에서 많은 관심을 모으고 있는 분야이다.

이처럼 NGS 유전체 분석 기술은 인간 장내 마이크로바이옴 연구 활성화에 크게 기여하였는데, 널리 사용되고 있는 NGS 장비들은 로슈(Roche), 일루미나(Illumina), 서모피셔사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 퍼시픽바이오사이언스(Pacific Biosciences), 옥스포드 나노(Oxford Nano)등에서 출시되고 있다.

#### 다. 장내 마이크로바이옴 개요

앞서 언급했듯이 마이크로바이옴 연구에서 가장 많은 부분을 차지하고 있는 것이 인체마이크로바이옴 분야이고, 그 중에서도 장내마이크로바이옴이 가장 많은 연구가 이루어지고 있다.

인간의 장유형이 3가지로 구분된다는 보고가 나오면서 장내마이크로바이옴을 조절하여 건강증진과 질병치료에 적용해 보자는 연구들이 진행되고 있다. 3가지 장유형에 대해 살펴보면 다음과 같으며, 식습관과 관련성이 매우 높다는 것을 보여주었다[3,4].

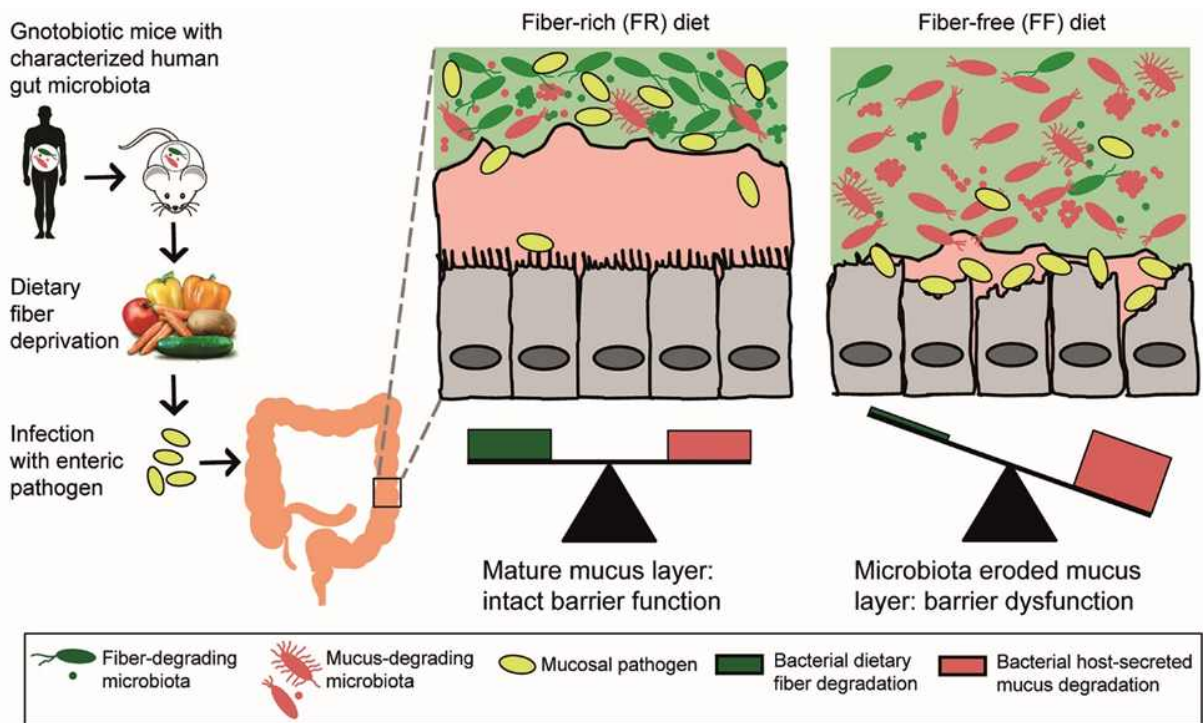
**박테로이스(*Bacteroides*) 타입:** 식이섬유를 많이 섭취하지 않고 고지방식을 하는 사람들에게서 주로 나타나는 타입으로 탄수화물 소화효소를 잘 만들 수 있어 탄수화물 소화를 잘 시키며, 비타민 B7(biotin)을 생산하여 피부병이나 우울증을 예방함

**프리보텔라(*Prevotella*) 타입:** 식이섬유를 많이 섭취하고 지방을 적게 먹는 사람들, 채식주의자들에게서 많이 나타나며, 비타민 B1(thiamine)을 생산하여 각기병을 예방하고 뮤신을 생산하여 장내 점액을 분해함

**루미노코크스(*Ruminococcus*) 타입:** 고지방식이를 하는 사람에게서 많이 나타나며, 이 타입의 경우 당분(glucose) 흡수가 잘 이루어져 비만이 되기 쉬운 타입임

이처럼 장내마이크로바이옴은 인간이 분해할 수 없는 영양소의 분해를 도와 소화되어 흡수할 수 있도록 도와주는 역할을 하고 있으며, 물질대사나 면역체계에도 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 인체 내에서 소화계, 심혈관계, 면역계, 심지어 뇌질환까지도 연계되어 있다는 보고들이 나오면서 장내마이크로바이옴과 인간의 건강과의 밀접한 관계에 대해 관심이 높아지고 있다.

장내마이크로바이옴과 식이섬유의 관계에 대한 연구보고가 2016년 Cell에 보고되었다[5]. 이 논문에서는 식이섬유(dietary fiber)와 장내미생물군총(gut microbiota), 그리고 장내 점막장벽(colonic mucus barrier) 간의 기능적 상호 작용을 설명하고 장내마이크로바이옴이 장에서 병원체에 대한 일차 방어 역할을 한다고 보고했다. 식이섬유 적게 섭취하면 식이섬유를 먹이로 이용하는 미생물종들이 줄어들고, 이어서 식이섬유 분해물질을 이용하는 미생물종도 줄어들게 된다. 이 결과로 장내 점막을 분해하는 미생물종들이 늘어나게 되면서 장내 점막장벽이 무너지게 되어 병원균들이 쉽게 침입할 수 있어서 장건강이 악화되게 된다.



출처 : Desai et al., A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility, Cell, 167(5) 1339-1353e21, 2016

## 2. 국내 동향

### 가. 정책동향

국제 인체 마이크로바이옴 컨소시엄(International Human Microbiome Consortium, IHMC)은 질병의 원인과 건강유지에 영향을 미치는 인체마이크로바이옴의 역할을 연구하고, 그 지식을 질병예방과 치료에 적용하는데 사용하기 위한 국제적 모임으로, 그 이용에 대해서는 공통된 원칙과 정책에 따른다. 우리나라는 2011년부터 참여하고 있지만, 정보주도의 지원 정책은 부족한 실정이다.

마이크로바이옴에 대한 관심도가 높아지면서 다양한 토론회와 공청회, 연구 발표들이 학계, 산업계 등을 중심으로 진행되고 있다. 2016년에는 한국과학기술한림원이 정책토론회를 통해 한국인 장내미생물 기준(Korean Microbiome reference) 확립과 바이오산업 응용을 위한 범부처 프로젝트 필요하며, 국내 마이크로바이옴 연구 및 산업육성을 위한 5가지 제언을 제시하고 마이크로바이옴 분야의 정책 필요성을 제안했다[6]. 제시된 5가지 제언은 다음과 같다.

1. 국가 차원의 장내 미생물과학과 마이크로바이옴 연구진흥을 위한 계획을 수립해야 한다.
2. 한국인 장내미생물 기준(Korean Microbiome reference)확립이 시급하다.
3. ‘질환과 치료’에 중점을 둔 체계적인 연구추진 전략이 필요하다.
4. 공공성을 기반으로 하는 인프라 시스템의 구축과 활용방안이 요구된다.
5. 성과 활용과 산업화를 위한 국제표준의 설정과 규제 개선이 이루어져야 한다.

2017년 9월에는 과학기술정보통신부 등 관계부처들이 ‘제3차 생명공학 육성 기본계획’을 수립하고 발표했다. 부제는 ‘바이오경제 혁신전략 2025’이다. 기본계획에서는 미래 유망기술 분야로 합성생물학, 유전자교정과 더불어 마이크로바이옴을 선정하고 경쟁형 한우물 연구를 추진해 나가기로 했다[7,8].

## 나. 연구동향

국내에서도 마이크로바이옴의 중요성을 인식하고 부처별로 관련 연구 사업을 진행하고 있다. 한국과학기술기획평가원(KISTEP)의 2018년 기술동향 브리프 ‘휴먼 마이크로바이옴’에서는 2016년도 인체마이크로바이옴 관련 정부 R&D 투자총액은 242억 6천 5백만원으로 BT 분야 전체 투자액인 33,341억원의 0.7%에 해당한다고 보고하였다[9]. 마이크로바이옴 연구의 72%는 과학기술정보통신부가 투자하고 있다.

과학기술정보통신부에서는 바이오의료기술개발사업으로 마이크로바이옴 연구를 지원하고 있다. ‘한국인 장내 마이크로바이옴 बैं킹 표준화 및 지원개발’ 사업 지원을 시작으로 질환과 연계된 인체마이크로바이옴 연구 사업을 확대해 나가고 있다. 2019년에는 소, 돼지 등 경계동물의 장내마이크로바이옴 관련 사업도 시작되었다. 한국인 장내 마이크로바이옴 बैं킹 표준화 및 지원개발’ 사업에서는 건강한 한국인 800명(생애주기별)의 장내마이크로바이옴 연구를 진행하고 있는데 메타게놈분석과 실물자원인 혐기성세균을 확보하여 बैं크를 구축하고, 산학연에 지원하여 국내 마이크로바이옴 연구와 산업화의 활성화를 지원하는 인프라를 구축하고 있다.

다부처사업인 포스트게놈다부처유전체사업에서도 6개 부처별로 유전체 연구과제가 진행되고 있으며 장내 마이크로바이옴 연구도 진행되고 있다.

복지부에서는 아토피피부염, 천식, 호흡기알레르기 질환 등 질환과 마이크로바이옴과의 상호작용에 대한 연구 활성화를 위하여 로드맵 구축 등을 추진하고 있다.

## 다. 산업동향

장내마이크로바이옴이 비만, 당뇨, 면역, 아토피, 신경계, 암 등 많은 질환과 관련되어 있다는 연구결과는 질환치료와 진단에 마이크로바이옴을 이용하려는 방향으로 진행되고 있다. 이에 따라 글로벌 제약사와 바이오벤처들이 이 시장에 진입하기 위해 빠르게 움직이고 있다. 또한 *Clostridium difficile* 감염증 같은 질환치료를 위해 장내마이크로바이옴 전체를 이용하는 대변이식 기술도 전 세계적으로 확대되고 있다.

국내에서도 대변이식 기술은 병원에서 *Clostridium difficile* 감염증 치료를 위해 진행되고 있고, 제약사들과 바이오벤처들도 장내마이크로바이옴과 연관된 연구와 사업을 진행하고 있다. 국내에서는 아직 본격적인 마이크로바이옴 시장이 만들어지지 않는 않았지만, 장내마이크로바이옴과 관련되어 현재 가장 큰 시장은 유산균으로 대표되는 프로바이오틱스 시장이라고 할 수 있다. 많은 제약사와 바이오벤처들이 프로바이오틱스 시장에서 치열한 경쟁을 하고 있다.

또한 마이크로바이옴을 이용한 면역항암제 등 신약 개발을 위해 국내 제약사와 바이오벤처들이 연구를 진행하고 있다. 종근당바이오, 일동제약, 천랩, 엠디헬스케어, 쉐바이오텍, 고바이오랩, 지놈엔컴퍼니, 비피도, 제노포커스 등이 이에 해당된다.

이처럼 현재 국내의 마이크로바이옴 시장은 프로바이오틱스와 연관된 기능성 제품이 주를 이루고 있지만 향후 비만, 암, 당뇨, 소화기계 질환, 치매 등 뇌 관련 질환 등 다양한 질환의 치료제 개발로 시장이 확대될 것이며, 마이크로바이옴을 이용하는 개인맞춤형 식품이나 치료 등으로 확장될 것이라고 기대하고 있다.

### 3. 결론 및 시사점

마이크로바이옴에 대한 국제적 관심도 증가에 따라 국내에서도 미래 유망기술로 마이크로바이옴을 선정하고 체계적 지원을 위한 정책방안을 마련하고 있다. 마이크로바이옴 분야에서 주도권을 선점하기 위해서는 R&D, 인프라, 산업화 등이 선순환으로 연계되어 나아갈 수 있는 방안 모색이 필요하다.

국내에서는 각 부처별로 마이크로바이옴을 중심으로 하는 R&D, 인프라 구축이 진행되고 있고, 제약사와 바이오벤처를 중심으로도 R&D와 산업화가 추진되고 있다. 그러나 투자, 인프라, R&D, 산업화의 연계성은 미흡한 부분이 있다. 이를 위해서는 정부나 기업도 우리가 주도할 수 있는 분야를 검토하여 전략적 투자를 추진해야 한다. 그리고, 마이크로바이옴 유래 실물 자원의 확보·관리 및 지원하는 실물자원 관리와 마이크로바이옴 유래 정보의 DB 구축, 그리고 마이크로바이옴과 질환과의 연구 기술과 관련된 플랫폼 구축 등 인프라의 확대와 지속적 투자지원도 뒷받침되어야 한다. 인프라와 연계된 R&D와 그 연구결과의 산업화도 체계적으로 진행되어야 한다. 이러한 선순환 시스템을 통하여 글로벌 선도 마이크로바이옴 연구가 진행될 수 있을 것으로 기대한다.

아직까지 마이크로바이옴 주력 시장형성은 미흡하지만, 제약사와 바이오벤처 중심으로 관련 연구를 진행하고 있어, 마이크로바이옴 기반 신약개발 등 기술 발전이 이루어지면 마이크로바이옴을 중심으로 하는 개인맞춤형 헬스케어 시장이 구축되고 확대될 것이다. 이를 대비하여 글로벌 시장을 선도할 수 있는 제품, 역량, 시스템 등 구축에 주력해야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Turnbaugh PJ. Ley RE. Mahowald MA. Magrini V. Mardis ER. Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444:1027-1031.
2. Walker AW. Parkhill J. 2013. Fighting Obesity with Bacteria. *Science*. 341(6150):1069-1070 (2013)
3. Arumugam M1. Raes J. Pelletier E. Le Paslier D. Yamada T. Mende DR. Fernandes GR. Tap J. Bruls T. Batto JM. Bertalan M. Borruel N. Casellas F. Fernandez L. Gautier L. Hansen T. Hattori M. Hayashi T. Kleerebezem M. Kurokawa K. Leclerc M. Levenez F. Manichanh C. Nielsen HB. Nielsen T. Pons N. Poulain J. Qin J. Sicheritz-Ponten T. Tims S. Torrents D. Ugarte E. Zoetendal EG. Wang J. Guarner F. Pedersen O. de Vos WM. Brunak S. Doré J. MetaHIT Consortium. Antolín M. Artiguenave F. Blottiere HM. Almeida M. Brechot C. Cara C. Chervaux C. Cultrone A. Delorme C. Denariáz G. Dervyn R. Foerstner KU. Friss C. van de Guchte M. Guedon E. Haimet F. Huber W. van Hylckama-Vlieg J. Jamet A. Juste C. Kaci G. Knol J. Lakhdari O. Layec S. Le Roux K. Maguin E. Mérieux A. Melo Minardi R. M'rini C. Muller J. Oozeer R. Parkhill J. Renault P. Rescigno M. Sanchez N. Sunagawa S. Torrejon A. Turner K. Vandemeulebrouck G. Varela E. Winogradsky Y. Zeller G. Weissenbach J. Ehrlich SD. Bork P. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473(7346):174-80.
4. Wu GD. Chen J. Hoffmann C. Bittinger K. Chen Y-Y. Keilbaugh SA. Bewtra M. Knights D. Walters WA. Knight R. Sinha R. Gilroy E. Gupta K. Baldassano R. Nessel L. Li H. Bushman FD. Lewis JD. 2011. *Science*. 334(6052):105-108.

5. Desai MS. Seekatz AM. Koropatkin NM. Kamada N. Hickey CA. Wolter M. Pudlo NA. Kitamoto S. Terrapon N. Muller A. Young VB. Henrissat B. Wilmes P. Stappenbeck TS. Núñez Gabriel. Martens EC. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. 2016. Cell. 167(5):1339-1353.e21.
6. 마이크로바이옴 R&D전략을 위한 정책 제언. 2018. 한림원의 목소리 제 63호
7. 제3차 생명공학육성기본계획: 과학기술 기반 바이오경제 혁신전략 2025. 2017.
8. 미래경제의 핵심산업 바이오기술. 2018. 국가연구개발사업 정보 길잡이 제51호
9. 황은혜. 남영도. 김은정. 2018 휴먼 마이크로바이옴. KISTEP 기술동향브리프 2018-03호

2019년  
BioINpro

- 발 행 호 : Vol.68
- 발 행 처 : 한국생명공학연구원 생명공학정책연구센터
- 온라인 서비스 : <http://www.bioin.or.kr>

- ◇ BioINpro는 생명공학 주요 기술별 관련 전문가의 시각에서 작성된 보고서이며, 생명공학 정책연구센터의 공식 견해는 아닙니다.
- ◇ 본 자료는 생명공학정책연구센터 홈페이지(<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 자료의 내용을 인용할 경우 출처를 명시하여 주시기 바랍니다.

34141 대전광역시 유성구 과학로 125(어은동) | Tel. 042-879-8376