

사람의 생애주기와 장내 마이크로바이옴 (성인기 및 노년기)

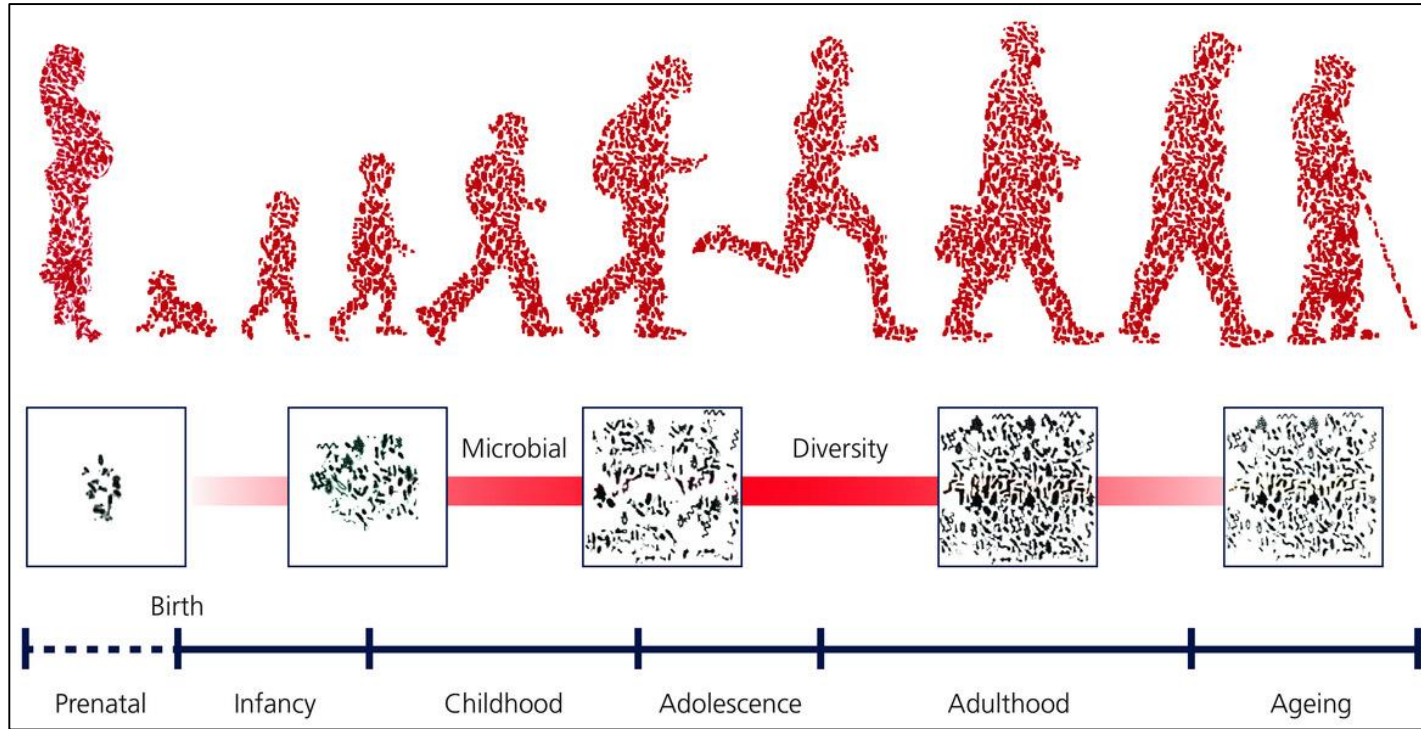
CJ 바이오사이언스

김남일 박사

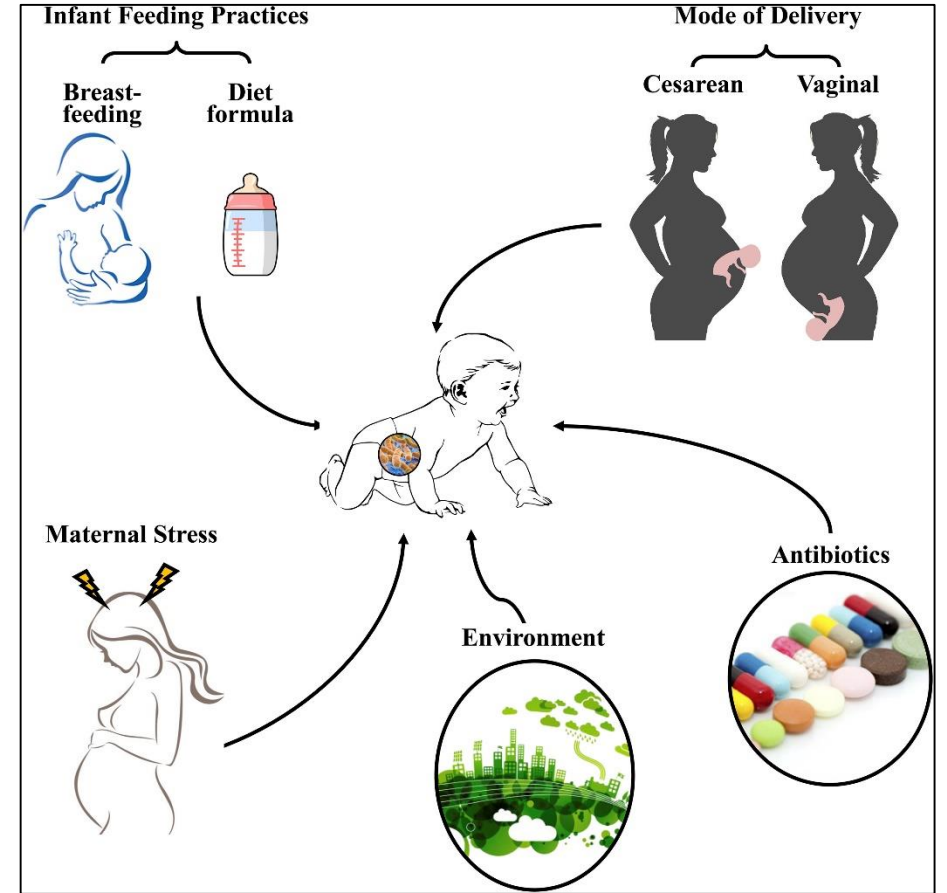
2022.04.22

[목 차]

1. 성인의 마이크로바이옴
2. 식이와 마이크로바이옴
3. 마이크로바이옴과 질병
4. 마이크로바이옴의 활용



Dinan et al. (2017) J Physiol.



Rochellys Diaz Heijtz (2016) Semin Fetal Neonatal Med.

연령별 마이크로바이옴 특징

■ 연령 증가에 따라 마이크로바이옴 다양성 변화

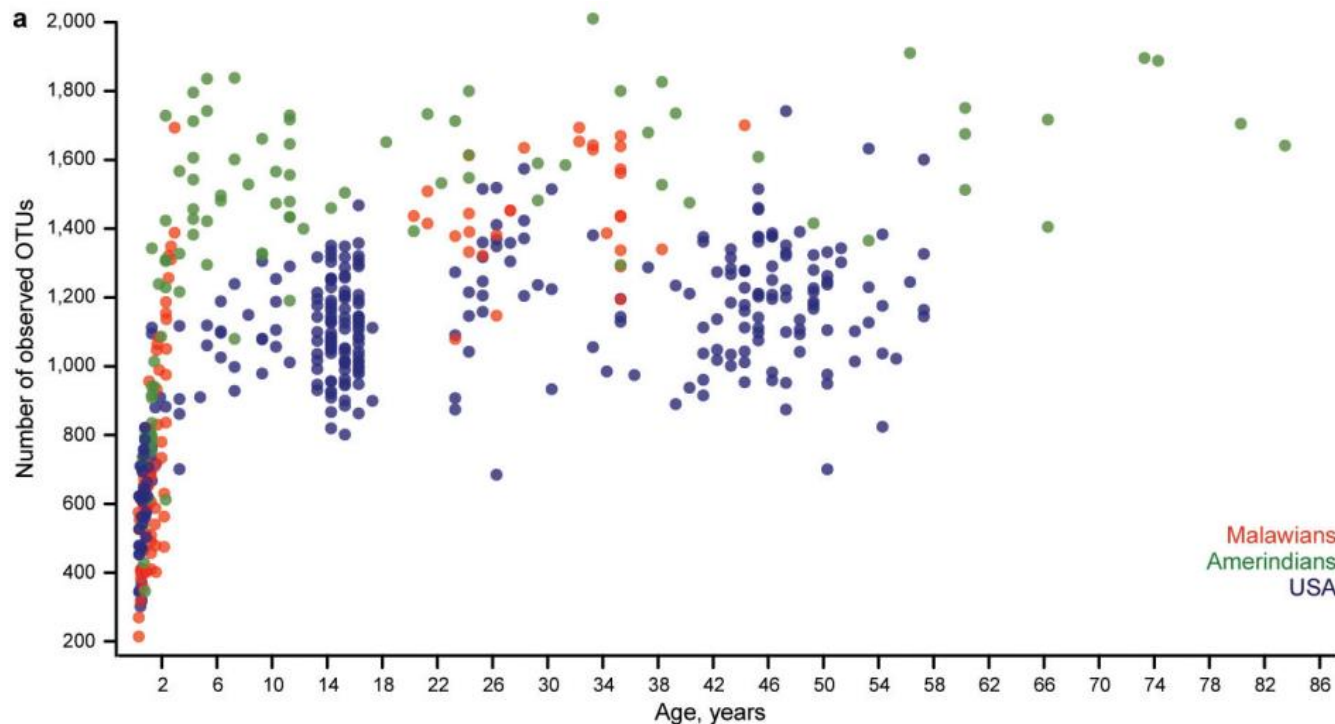
- 생애주기 초기 장내 미생물 수가 급격히 증가함, 이후 노년기 전까지 완만한 상승세를 보임

■ 어린이 (7~12세)의 장내 마이크로바이옴의 기능적 특징

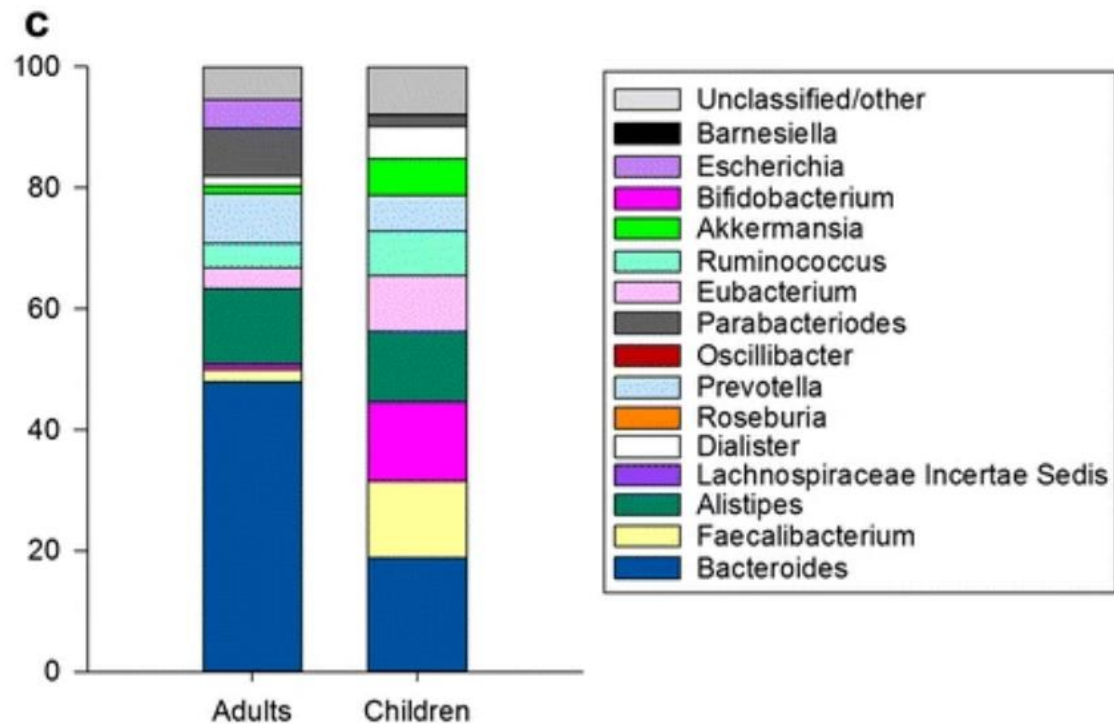
- 비타민 합성, 아미노산 분해 관련 유전자가 많이 분포

■ 청소년기 마이크로바이옴

- 성인에 비해 불안정함, 호르몬의 영향을 받을 것으로 추정함 (Lach et al. (2020) Transl Psychiatry)



Yatsunenکو et al. (2012) Nature.

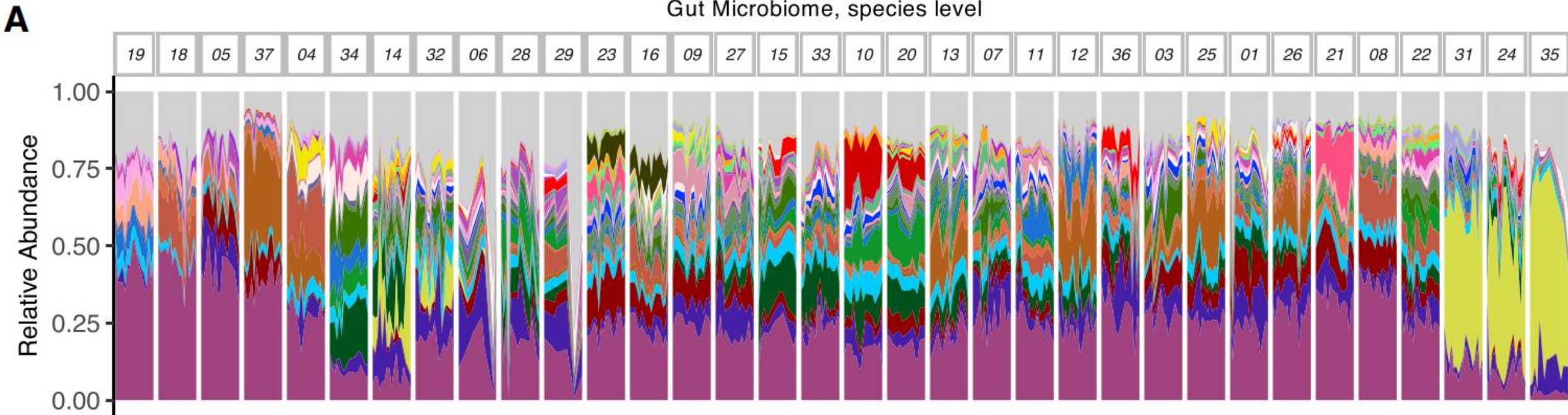


Hollister et al. (2015) Microbiome

성인의 마이크로바이옴

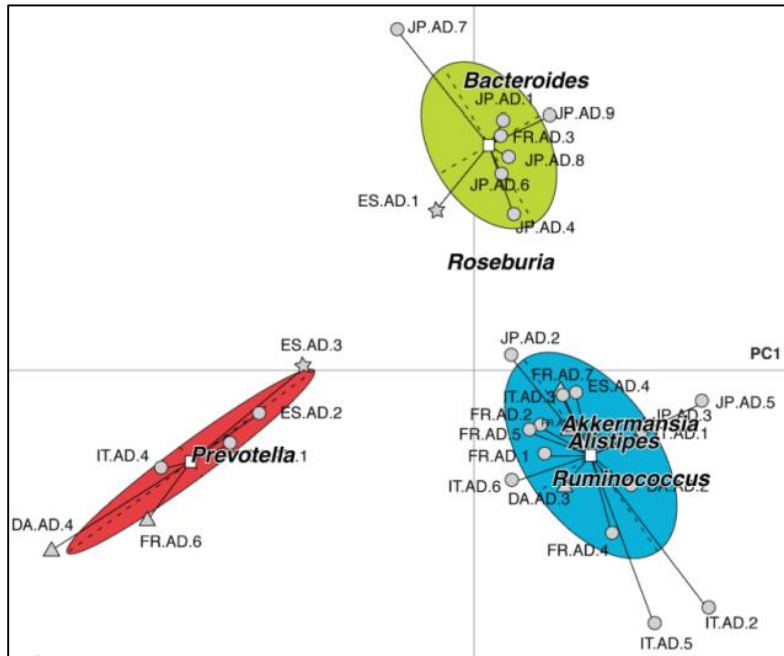
- 성인의 마이크로바이옴은 안정적인 상태를 유지
 - 건강상태와 생활 습관의 변화가 없는 경우, 개인의 장내 마이크로바이옴 변화는 적음
- 유전에 의한 영향은 적음 (일란성/이란성 쌍둥이의 분변 연구 결과) (Yatsunenکو et al. (2012) Nature)
- 다양한 요인에 의해 마이크로바이옴은 바뀌거나 바꿀 수 있음
 - 항생제, 식이습관 등

[여러 개인의 장내 마이크로바이옴, 17일간 추적 관찰]

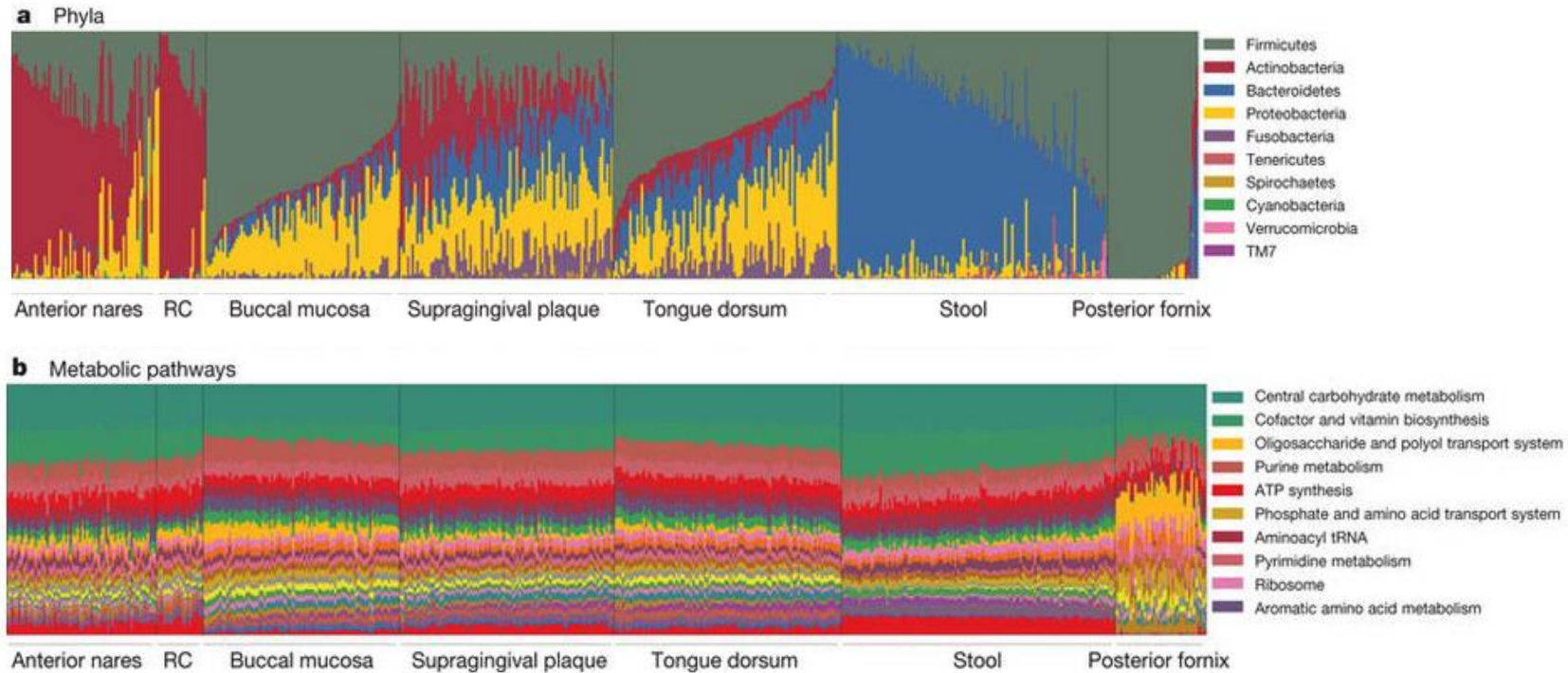


Johnson et al. (2019) Cell Host Microbe

- *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*는 성인의 장내 마이크로바이옴을 구성하는 대표적인 미생물임
 - 국적, 성별, 연령과 무관
- 건강한 성인의 마이크로바이옴은 개인차 존재



Arumugam et al. (2011) Nature.

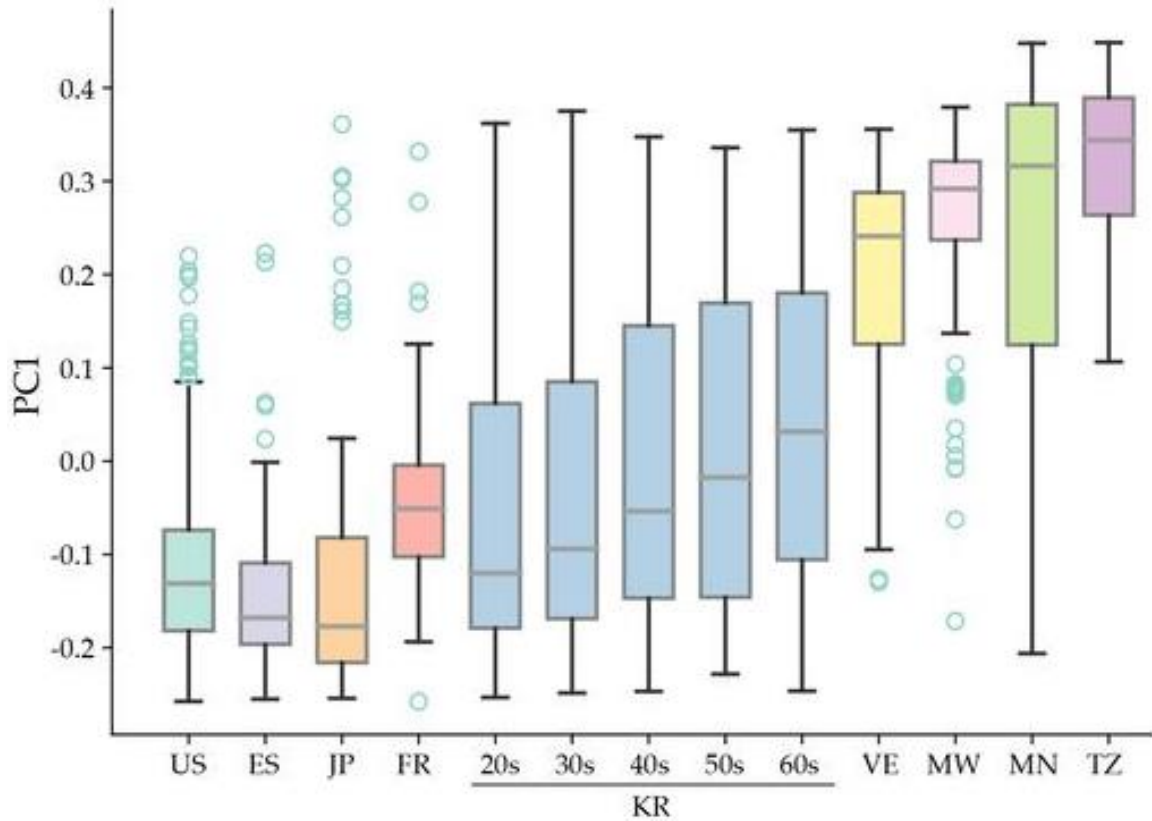


The Human Microbiome Project Consortium (20120) Nature

성인의 마이크로바이옴

■ 연령별, 국가별 장내 마이크로바이옴의 차이

- 성인의 마이크로바이옴은 영유아에 비해 지역에 따른 차이가 큼

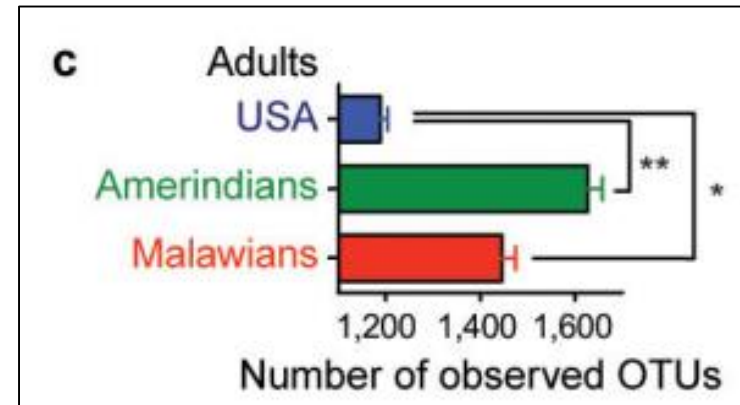


Oh et al. (2022) J Microbiol.

[한국인과 미국인의 주요 마이크로바이옴]

한국인	미국인
<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Prevotella</i>	<i>Blautia</i>
<i>Faecalibacterium</i>	<i>Faecalibacterium</i>
<i>Blautia</i>	<i>Roseburia</i>
<i>Roseburia</i>	<i>Oscillibacter</i>

[미국(도시), 말라위(농촌), 베네수엘라(아마존) 사람의 마이크로바이옴 비교]



Yatsunenکو et al. (2012) Nature.

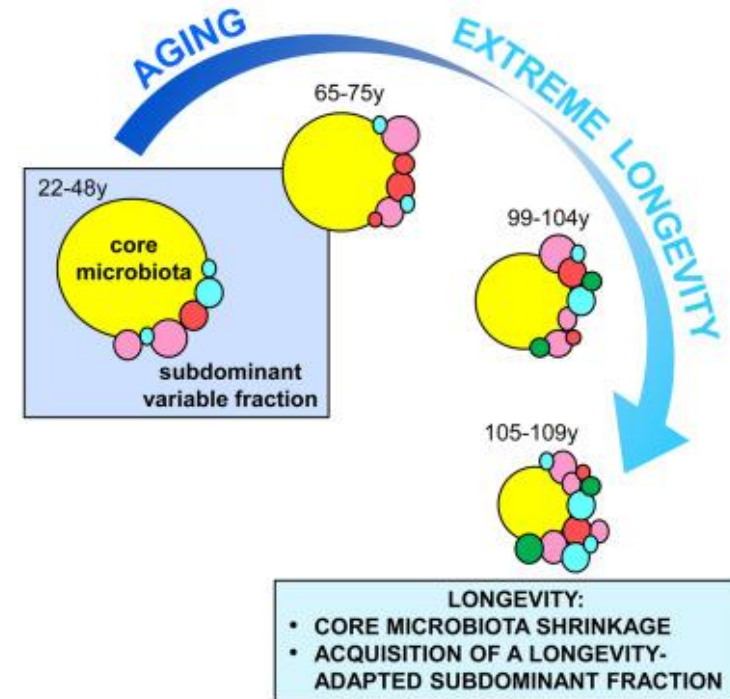
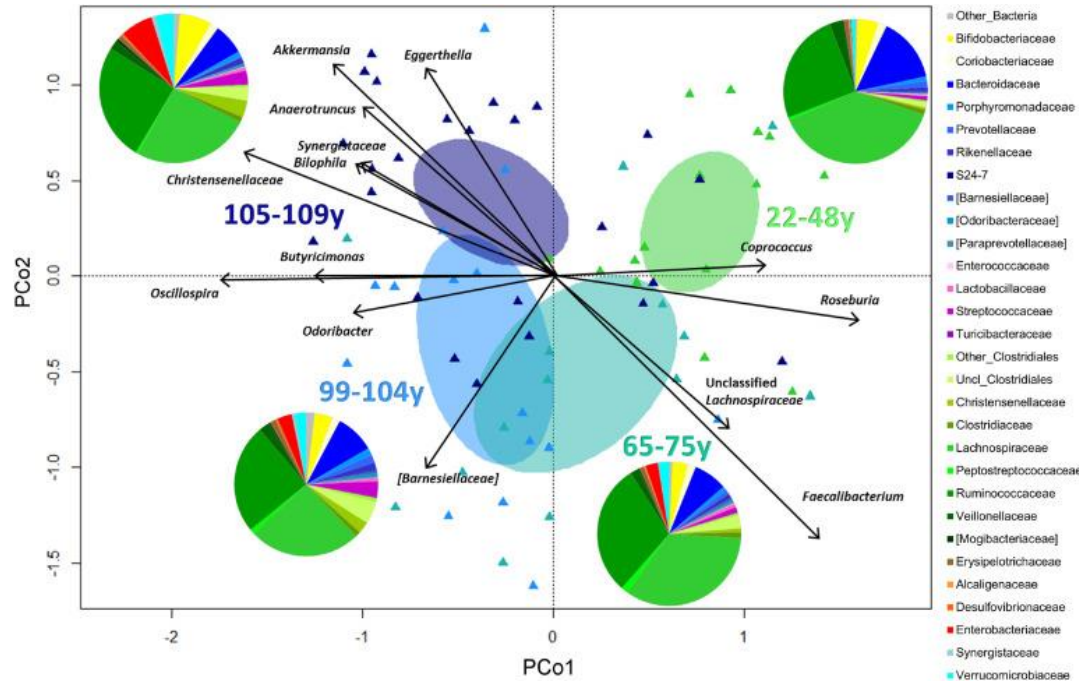
노인의 마이크로바이옴

■ 노화가 진행될수록 장내 마이크로바이옴의 변동성이 커짐

- 다양성 감소, 우점종 변화, 유익한 미생물의 감소
- 대사산물 (SCFAs) 감소

■ 건강한 노인의 경우 *Bacteroides*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* 등의 주요 미생물이 감소

- 핵심 종의 감소에 따른 독특한 장내 마이크로바이옴 조성
- 마이크로바이옴 대사 산물의 변화: 새롭게 자리잡는 미생물들의 대사산물이 항염증, 면역 조절에 관여할 것으로 보임
- 장내 마이크로바이옴의 변화가 꼭 질병 유발을 의미하지는 않음



■ 사람에 따라 미생물의 유전적 특징 및 기능에도 차이가 있음

Published in final edited form as:

Nature. 2013 January 3; 493(7430): 45–50. doi:10.1038/nature11711.

Genomic variation landscape of the human gut microbiome

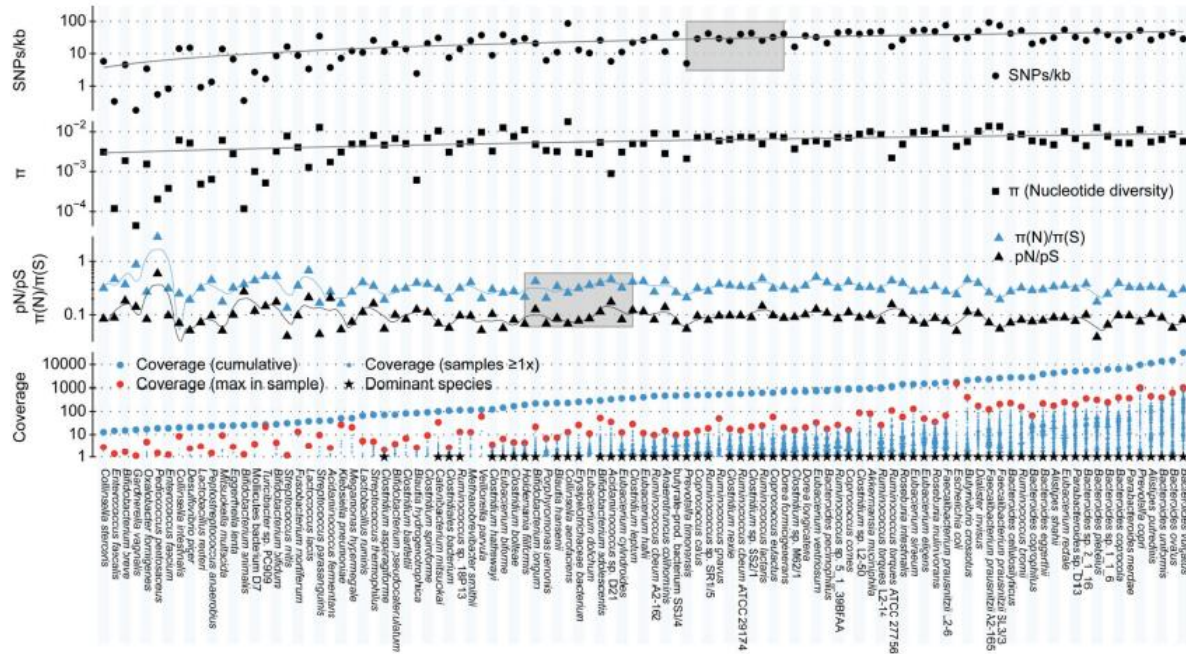
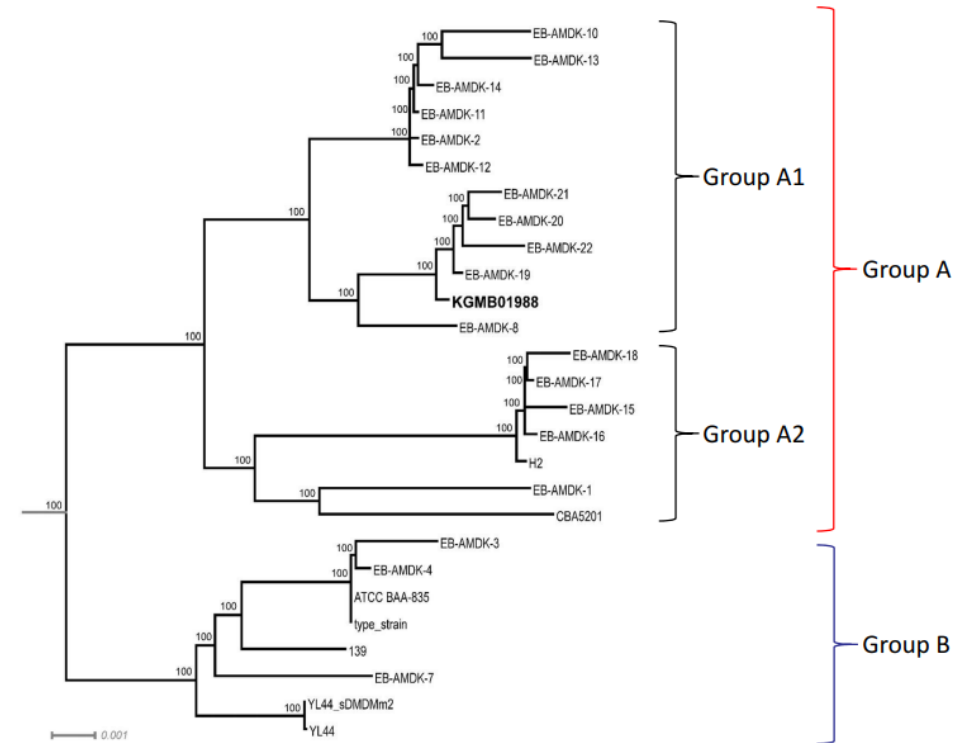


Figure 1. Genomic variation statistics for 101 gut microbial species prevalent in 252 samples from 207 individuals

Schloissnig et al. (2013) Nature

[*Akkermansia muciniphila* 계통분석]



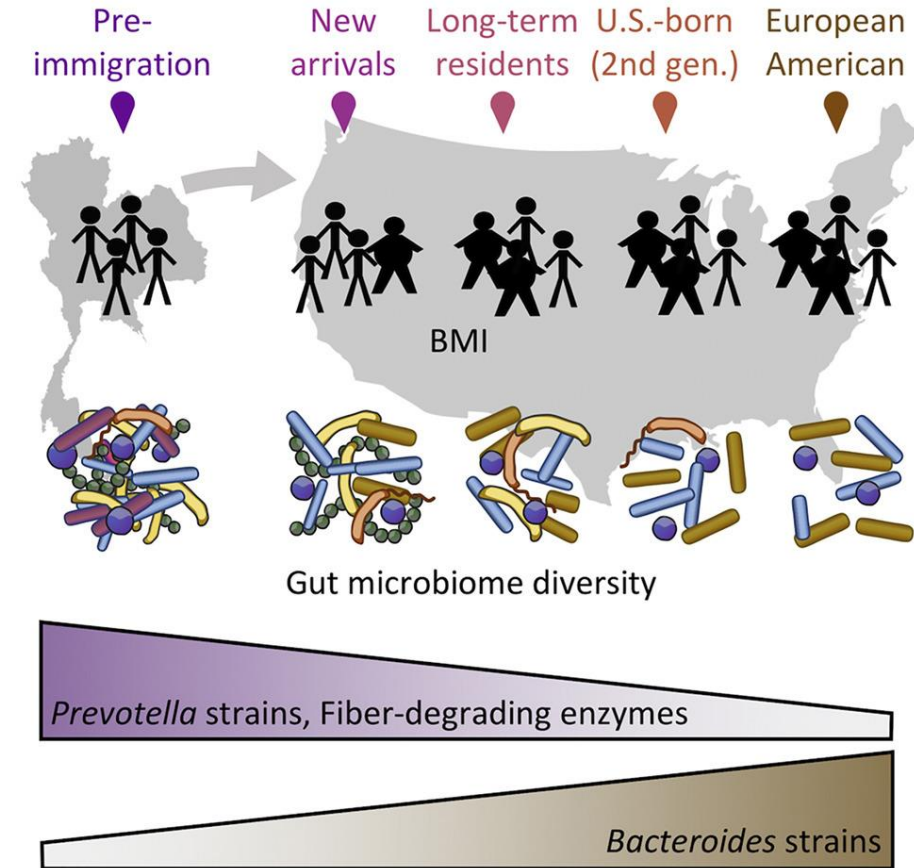
- 같은 *Akkermansia muciniphila* 균주라도 어디에서 분리했는지에 따라 서로 다른 그룹으로 묶임
- 기능적으로도 차이가 있음
- 샘플 source: 한국인/유럽인/중국인 분변, 마우스 분변

Kim et al. (2022) Gut Microbes.

식이와 마이크로바이옴

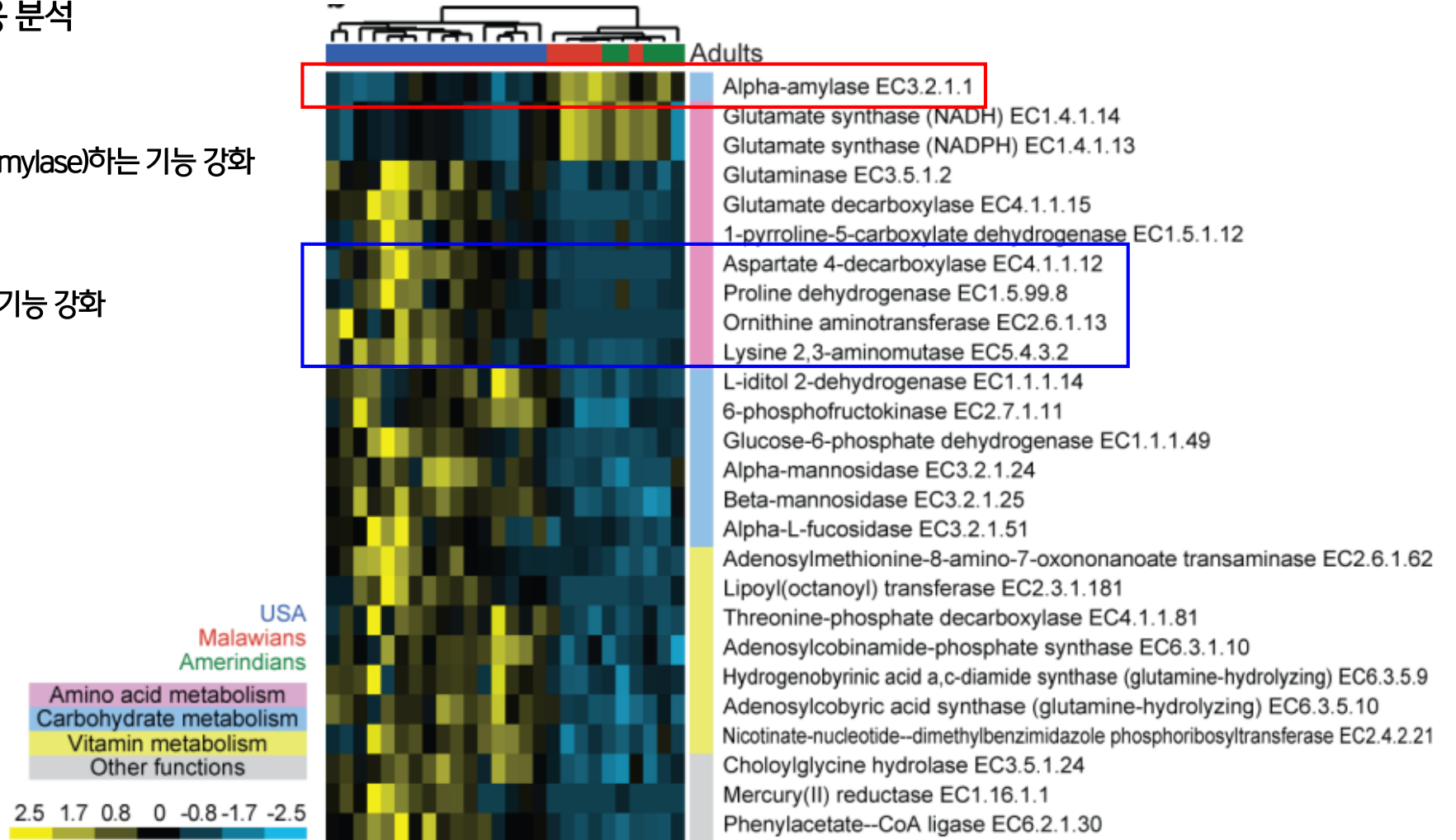


- 카렌 (Karen) 부족이 태국에서 미국으로 이주
 - 시간이 지남에 따라 장내 마이크로바이옴 다양성 감소
 - *Prevotella*가 줄고 *Bacteroides*가 늘어남



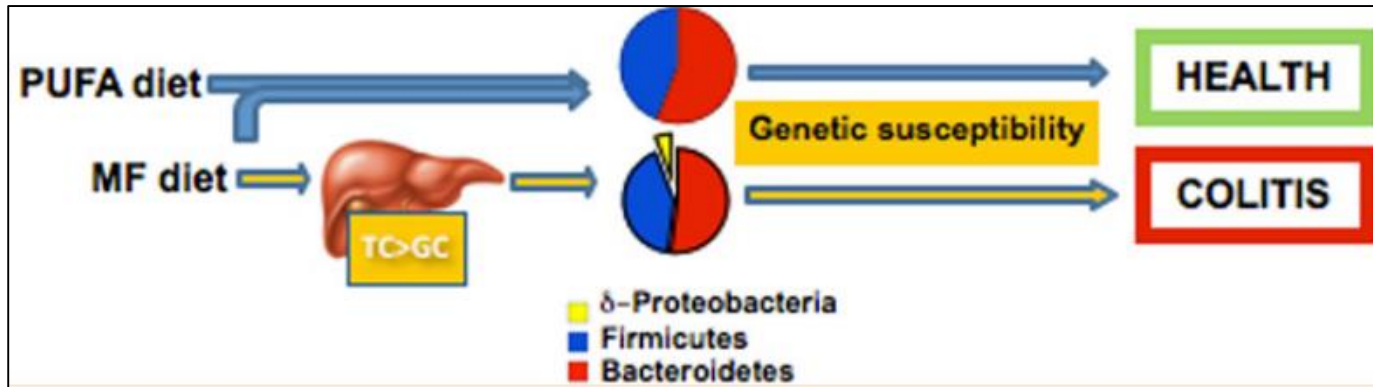
■ 지역별 식생활에 따른 마이크로바이옴 특징을 나타내는 Functional Profile의 차이 발생

- Shotgun sequencing 이용 분석
- 말라위, 아메리카 인디언
 - 옥수수가 풍부한 식단
 - 전분 분해에 관여 (alpha-amylase)하는 기능 강화
- 미국인
 - 단백질이 풍부한 식단
 - 아미노산 분해에 관여하는 기능 강화



■ 식이는 마이크로바이옴 구성에 영향을 줌

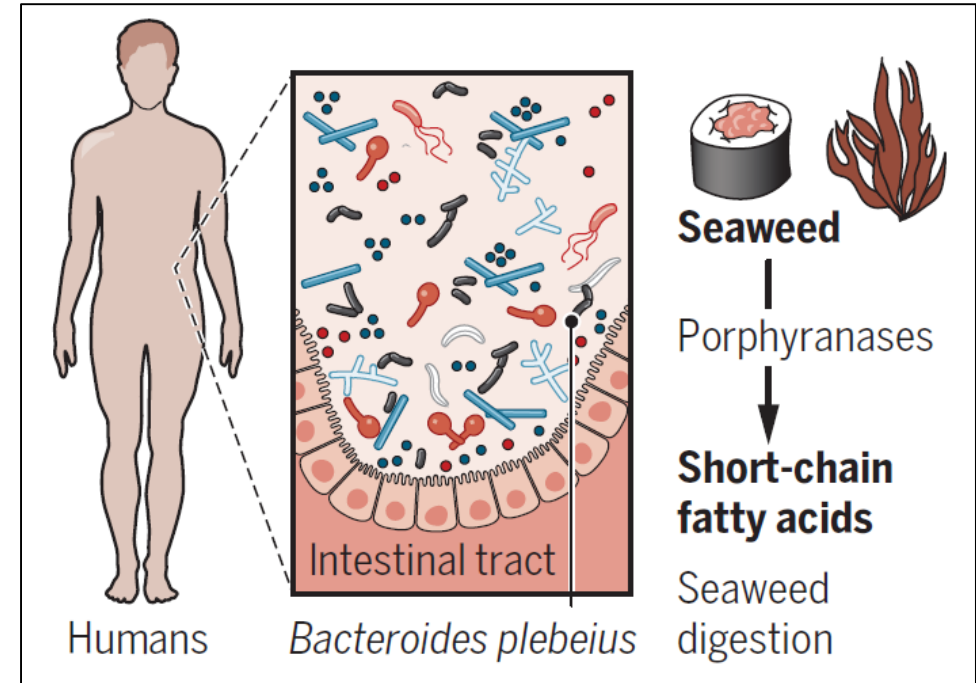
[포화지방이 많은 식단을 섭취한 마우스에서 *B. wadsworthia*가 증가]



* MF diet: 포화지방 식단
 PUFA: 불포화지방 식단

Devkota et al. (2012) Nature

[일본인에서는 많고 미국인에서는 적은 미생물(효소) 사례]

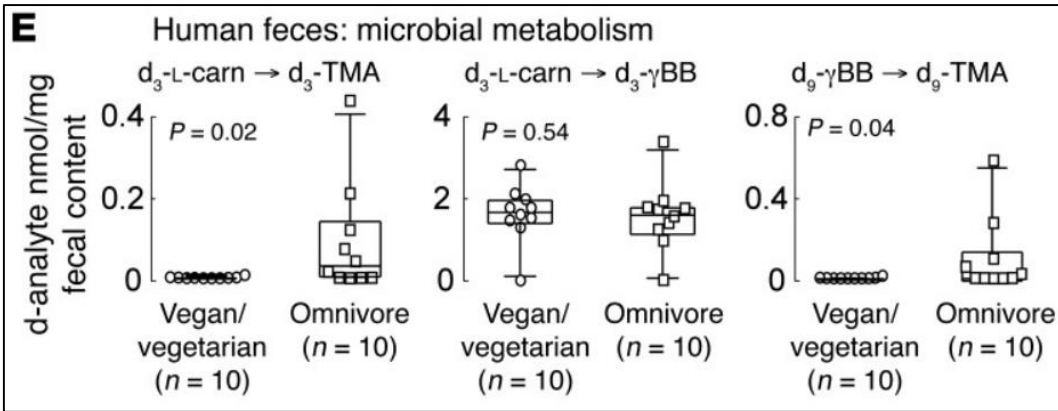
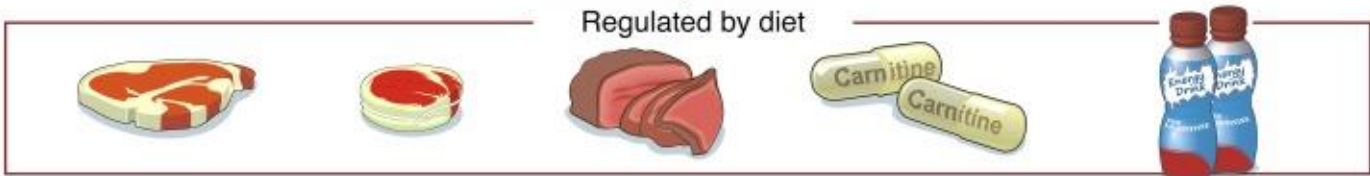
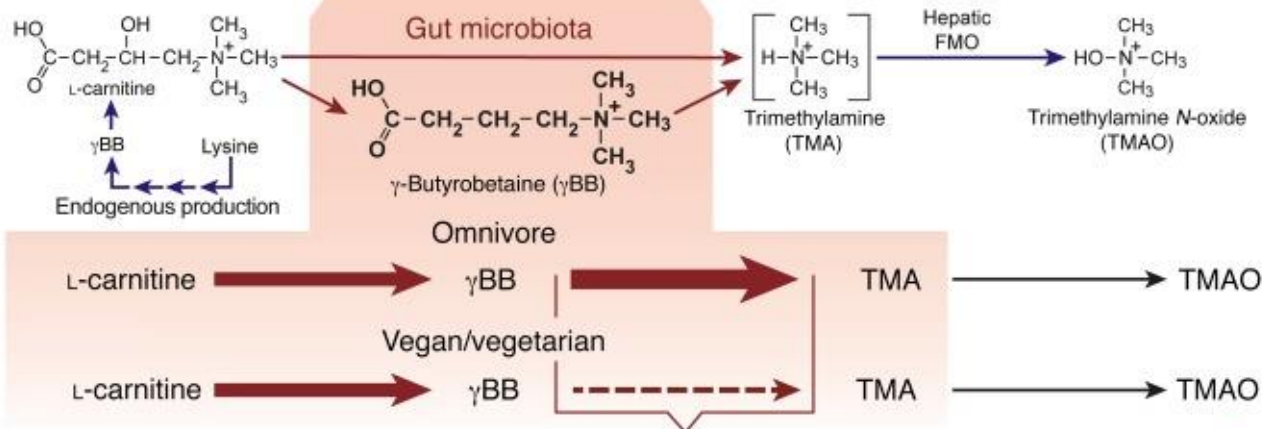
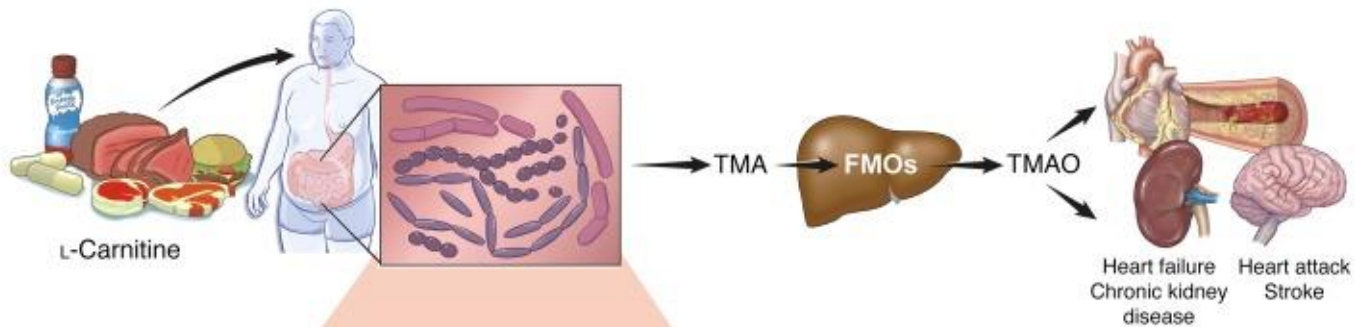


Lynch and Hsiao (2019) Science

식사와 마이크로바이옴

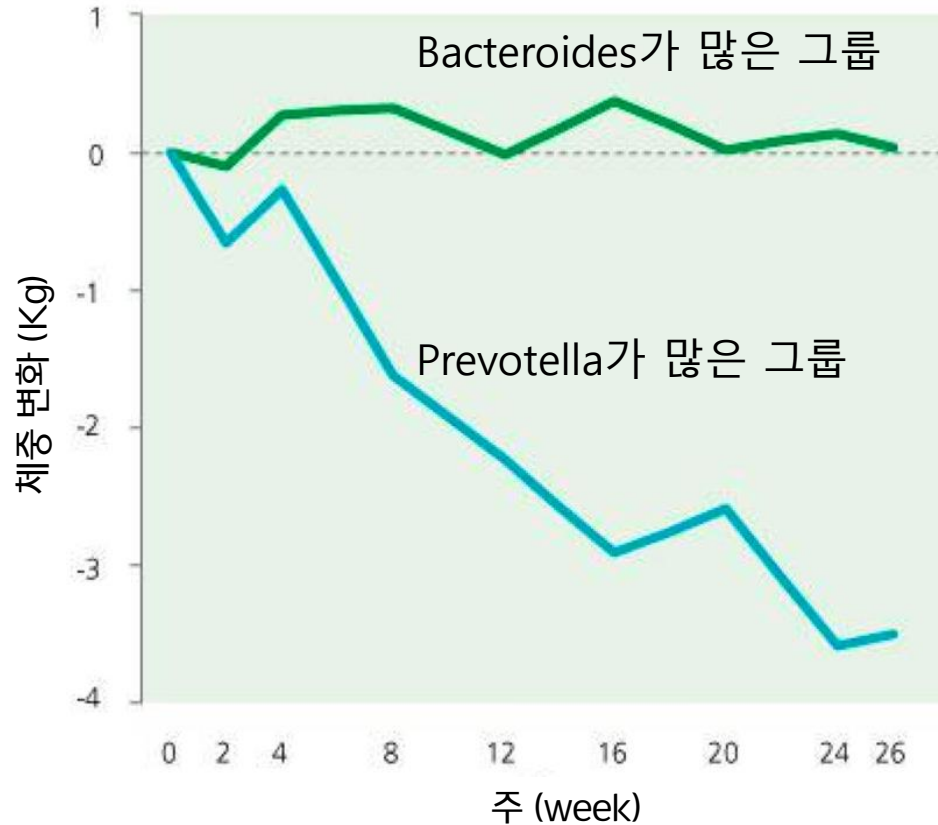
■ 대사 과정에서의 마이크로바이옴의 역할

- 붉은 고기에 풍부한 L-Carnitine은 장내 마이크로바이옴에 의해 TMA (Trimethylamine)로 변환, TMAO 형성
- TMAO는 심혈관질환, 대사 질환 등과 관련



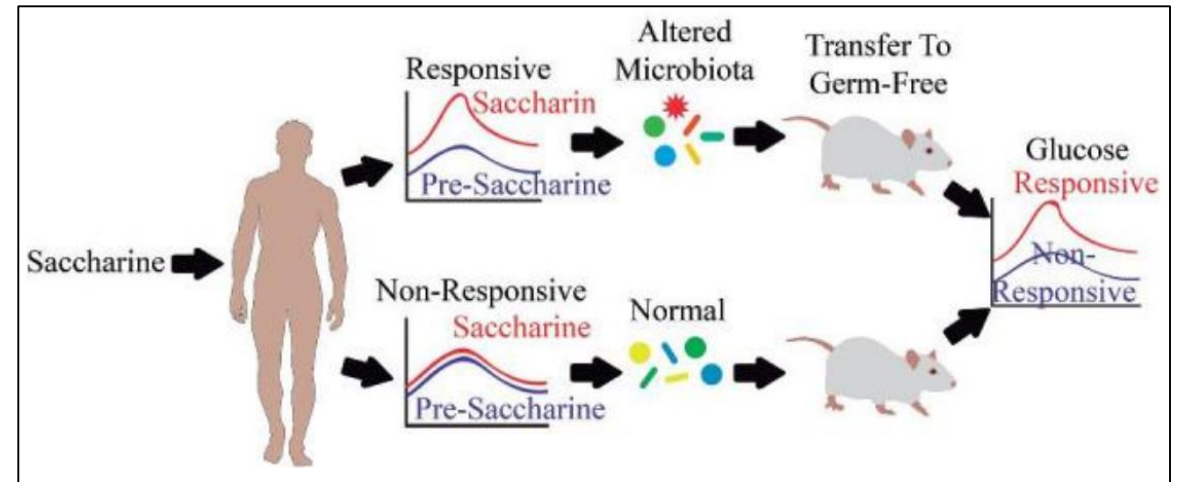
장 유형에 따른 다이어트의 효과 차이

- Dietary Intervention 임상 시험
 - 덴마크인 n=62, 26주
 - New Nordic Diet vs. Average Danish Diet
- Prevotella 유형의 마이크로바이옴을 가진 그룹이 Fiber/Whole grain 위주의 식단에 의한 다이어트 효과가 큼



인공감미료 섭취에 대한 반응 차이

- 일부 인공 감미료는 마이크로바이옴 구성에 영향을 줌
- 인공 감미료에 대한 반응 (blood glucose level)은 사람마다 다름

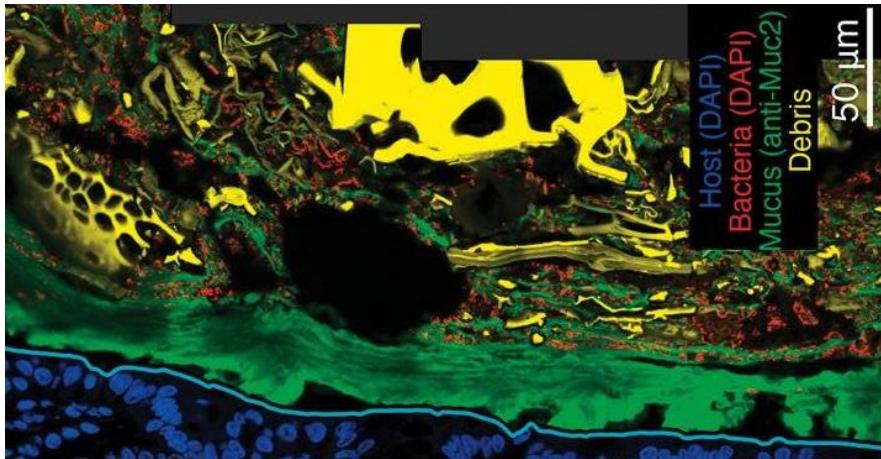


Ruiz-Ojeda et al. (2019) Adv Nutr.
Suez et al. (2014) Nature

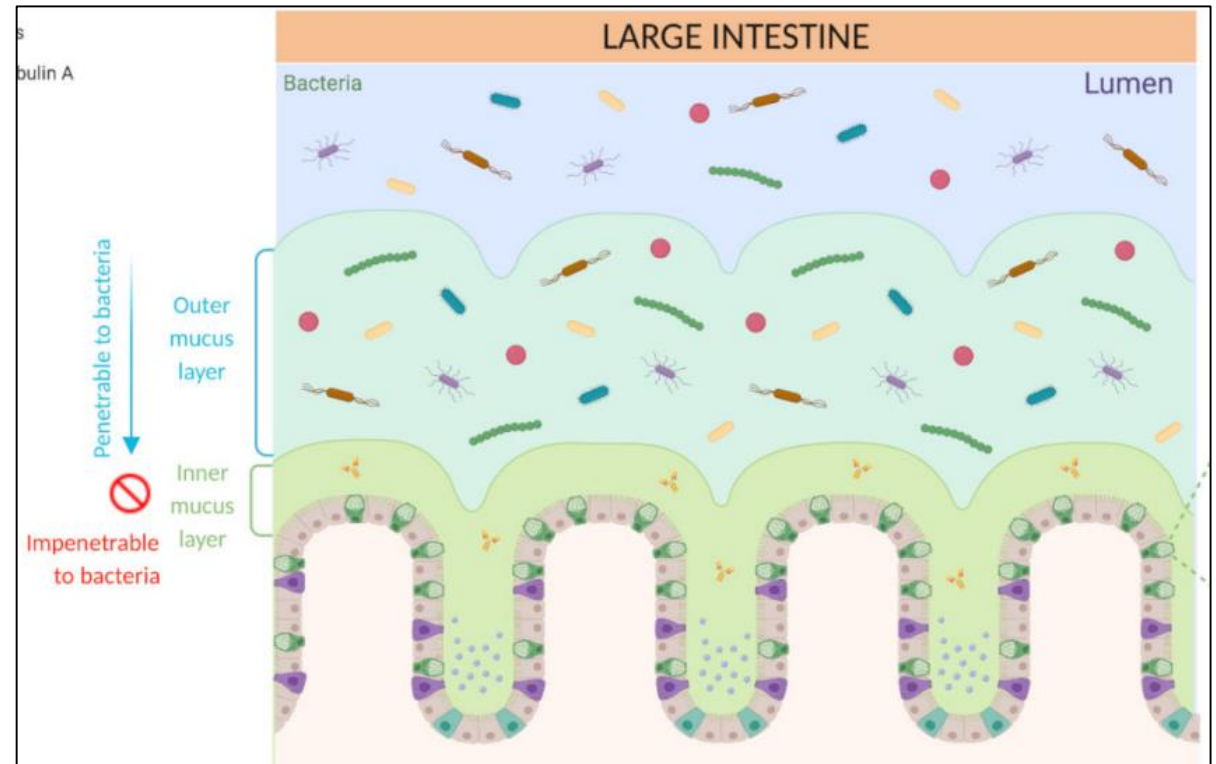
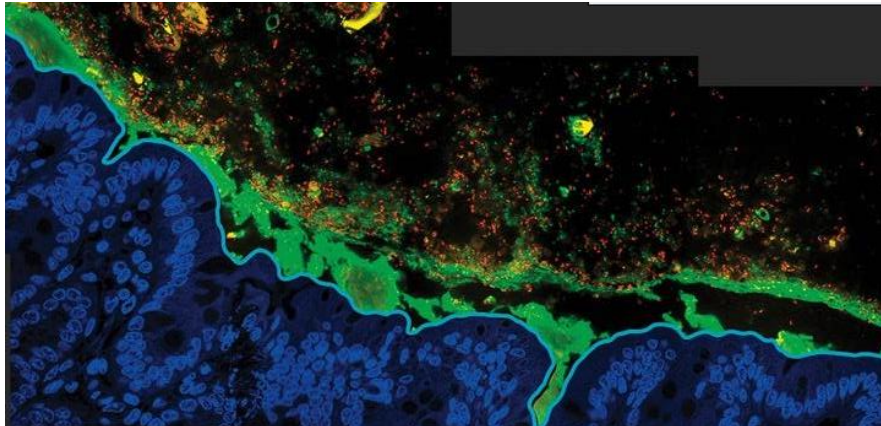
■ 생쥐에서 식이섬유 없는 사료를 먹이면 대장 내 점막 층 (Mucus)이 크게 감소

- Mucus: 외부 물질이나 박테리아로부터 장 상피세포 보호, 면역 체계와 관련
- 세균은 mucus를 더 잘 유도하기도 하고 (*Allobaculum*), 분해하기도 함 (*Proteobacteria*)

[고 식이섬유 사료]



[무 탄수화물 사료]



Paone and Cani (2020) Gut

Tropini et al. (2017) Cell Host Microbe

마이크로바이옴과 질병

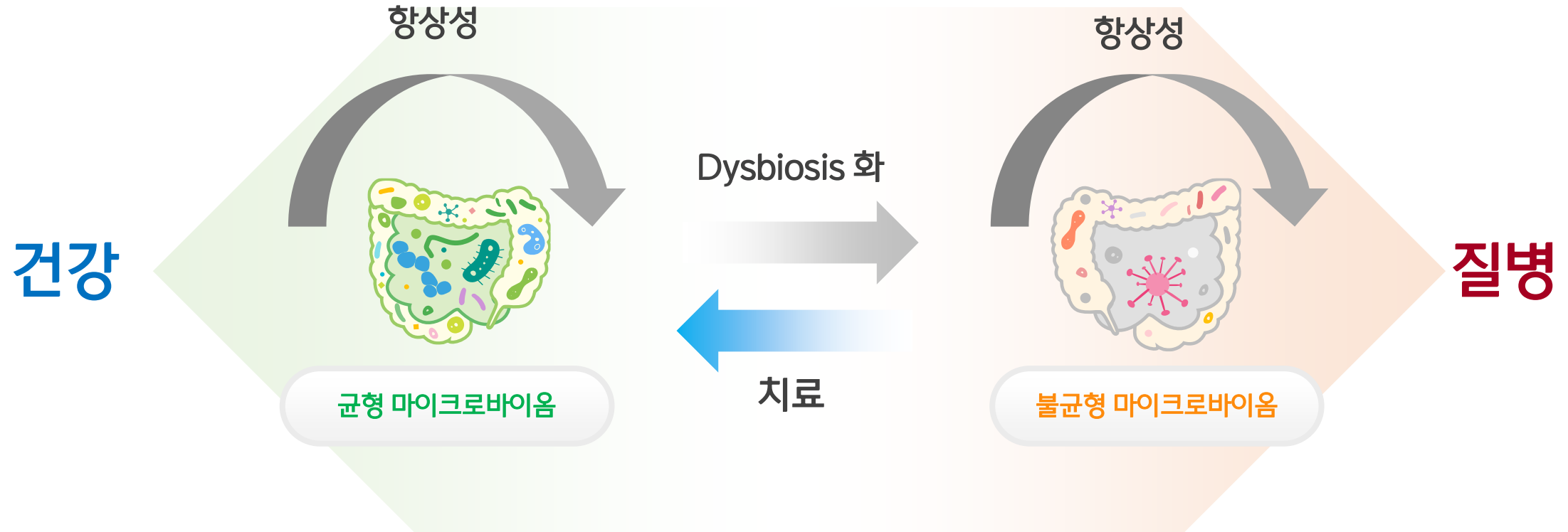


■ Dysbiosis의 특징

- 장내 세균의 양 및 종 다양성 감소
- 건강한 사람의 마이크로바이옴과 다른 종 구성
- 점막 감소, leaky gut → 장 염증, 전신 염증, 뇌 염증

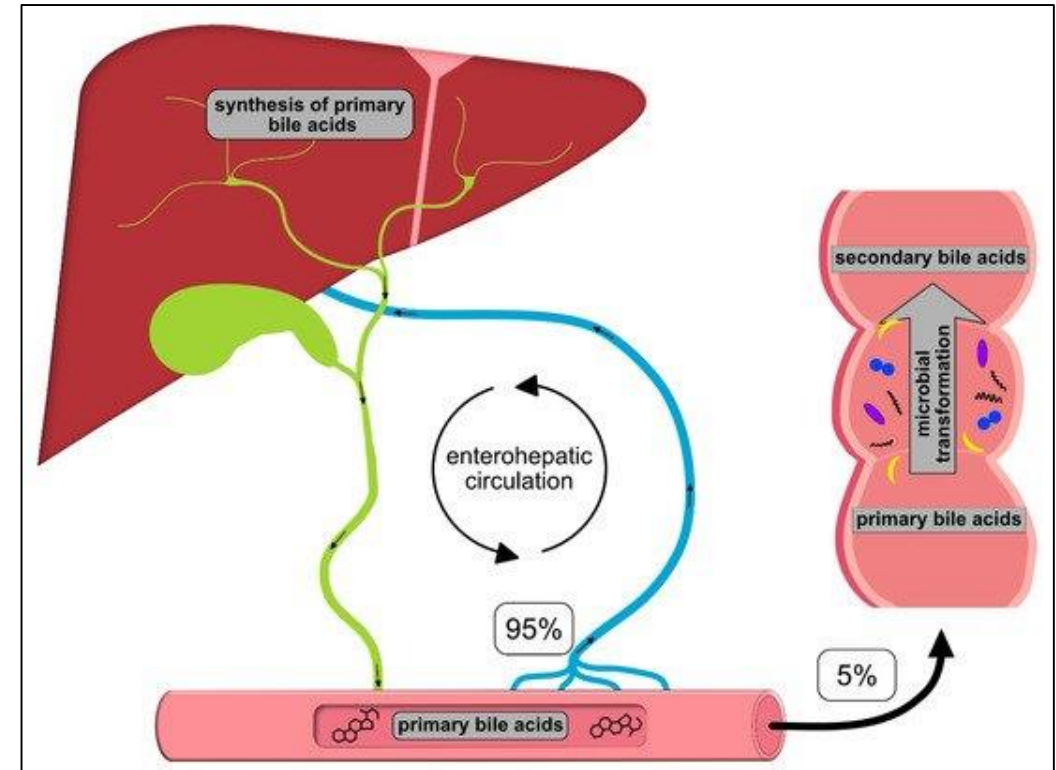
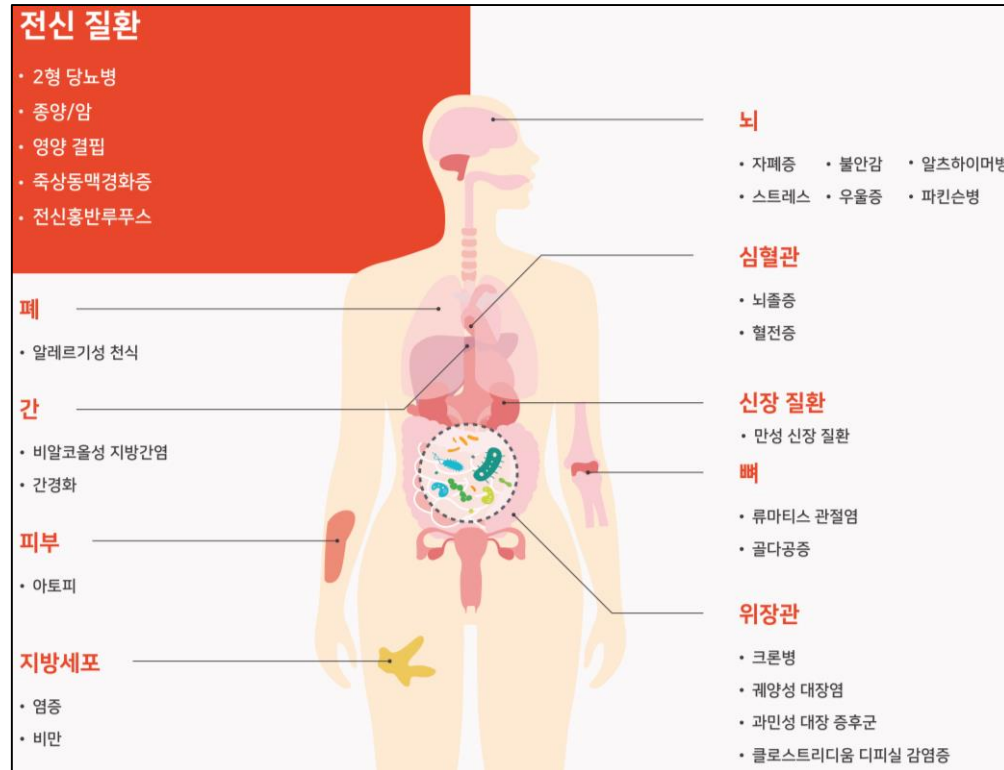
■ Dysbiosis의 주요 원인

- 식단: 정제 탄수화물, 식이섬유 부족, 가공식, 육류 위주
- 항생제
- 스트레스 등 뇌의 영향



■ 주요 장내 세균 감소, 염증 관련 유해균 증가

- SCFAs 생성 장내 세균 감소 (*Prevotella*, *Faecalibacterium* 등 butyrate 생성균 감소)
- 미생물에 의한 2차 담즙산 (Secondary bile acids) 생성량 변화
 - 대부분의 bile acid는 소장에서 재흡수, 일부(5~10%)는 장에서 미생물에 의해 변환 : Deoxycholic acid (DCA), Lithocholic acid (LCA) 등 생성
 - 2차 담즙산: 항균 활성, 세포 독성
 - 2차 담즙산 생성량 변화에 따른 염증 촉진, 병원성 미생물에 대한 저항력 약화 가능



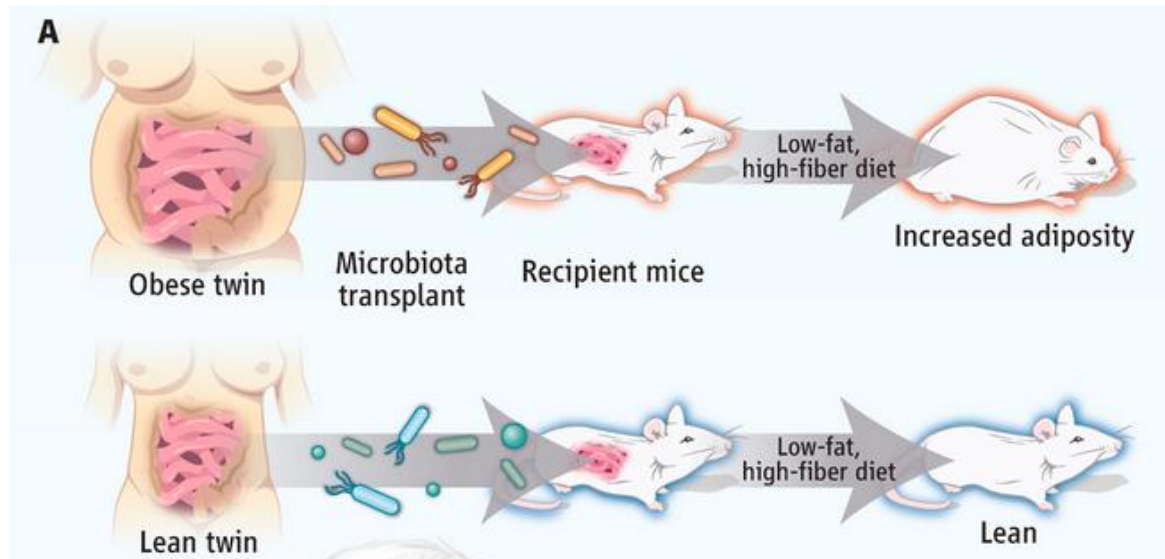
Grüner and Mattner (2021) Int J. Mol. Sci.

장내 마이크로바이옴과 질병과의 관계 연구 ①비만

1. 대변 미생물 이식 (FMT)



2. 비만을 일으키는 마이크로바이옴 (일란성 쌍둥이 연구)



■ 야생 생쥐와 수 십 년간 Clean room에서 교배된 실험용 생쥐의 마이크로바이옴을 비교

Article

Cell

Wild Mouse Gut Microbiota Promotes Host Fitness and Improves Disease Resistance

Stephan P. Rosshart,^{1,*} Brian G. Vassallo,¹ Davide Angeletti,² Diane S. Hutchinson,³ Andrew P. Morgan,⁴ Kazuyo Takeda,⁵ Heather D. Hickman,² John A. McCulloch,⁶ Jonathan H. Badger,⁶ Nadim M. Al-Juburi,⁶ Fernando Pardo-Manuel de Villena,⁴ Jonathan W. Yewdell,² and Barbara Rehermann^{1,7,*}

¹Immunology Section, Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, DHHS, Bethesda, MD 20892, USA

²Laboratory of Viral Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

³Alkek Center for Metagenomics and Microbiome Research, Department of Molecular Virology and Microbiology, Houston, TX 77030, USA

⁴Department of Genetics, Lineberger Comprehensive Cancer Center, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

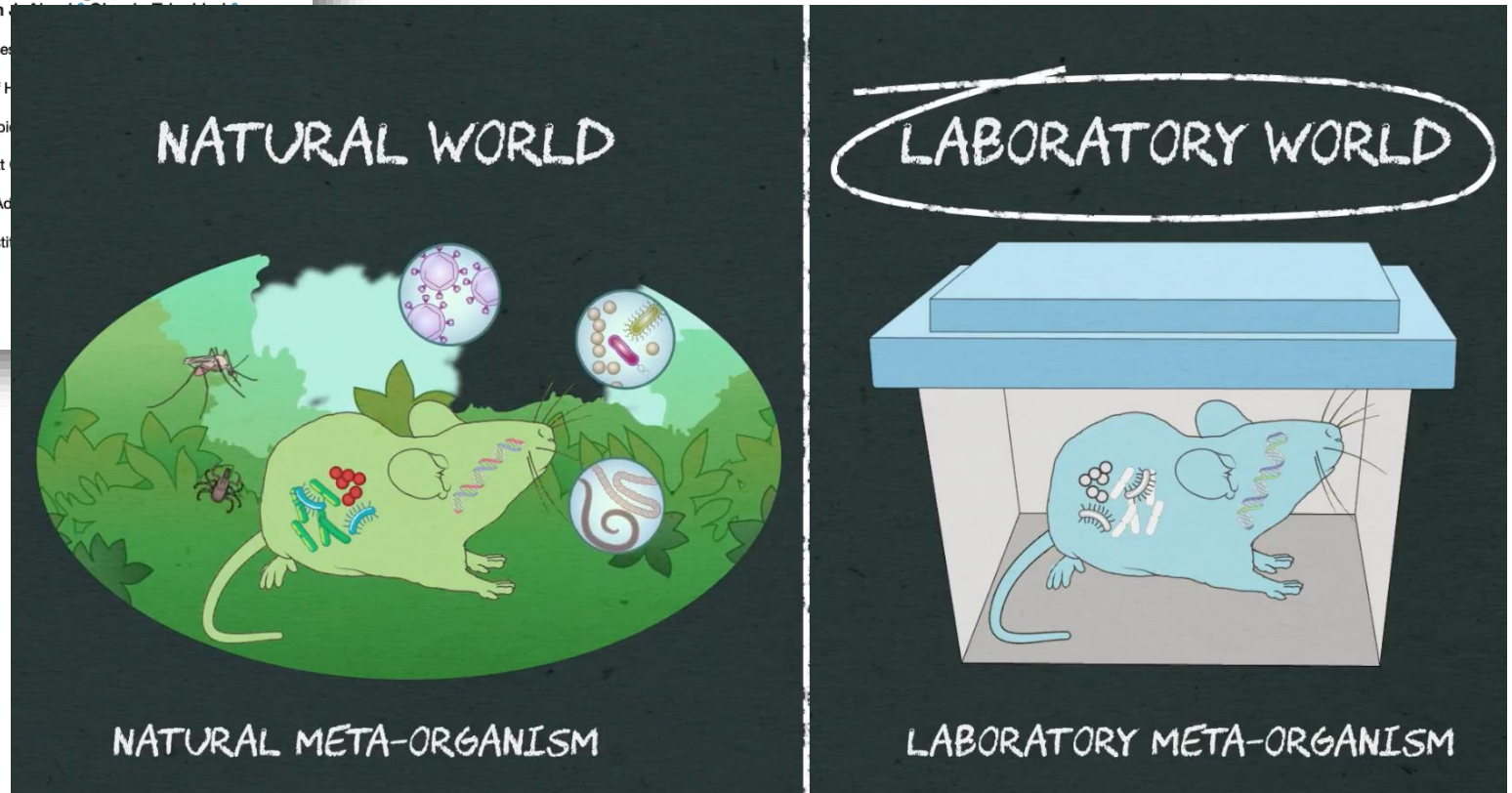
⁵Microscopy and Imaging Core Facility, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD 20993-0002, USA

⁶Cancer and Inflammation Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

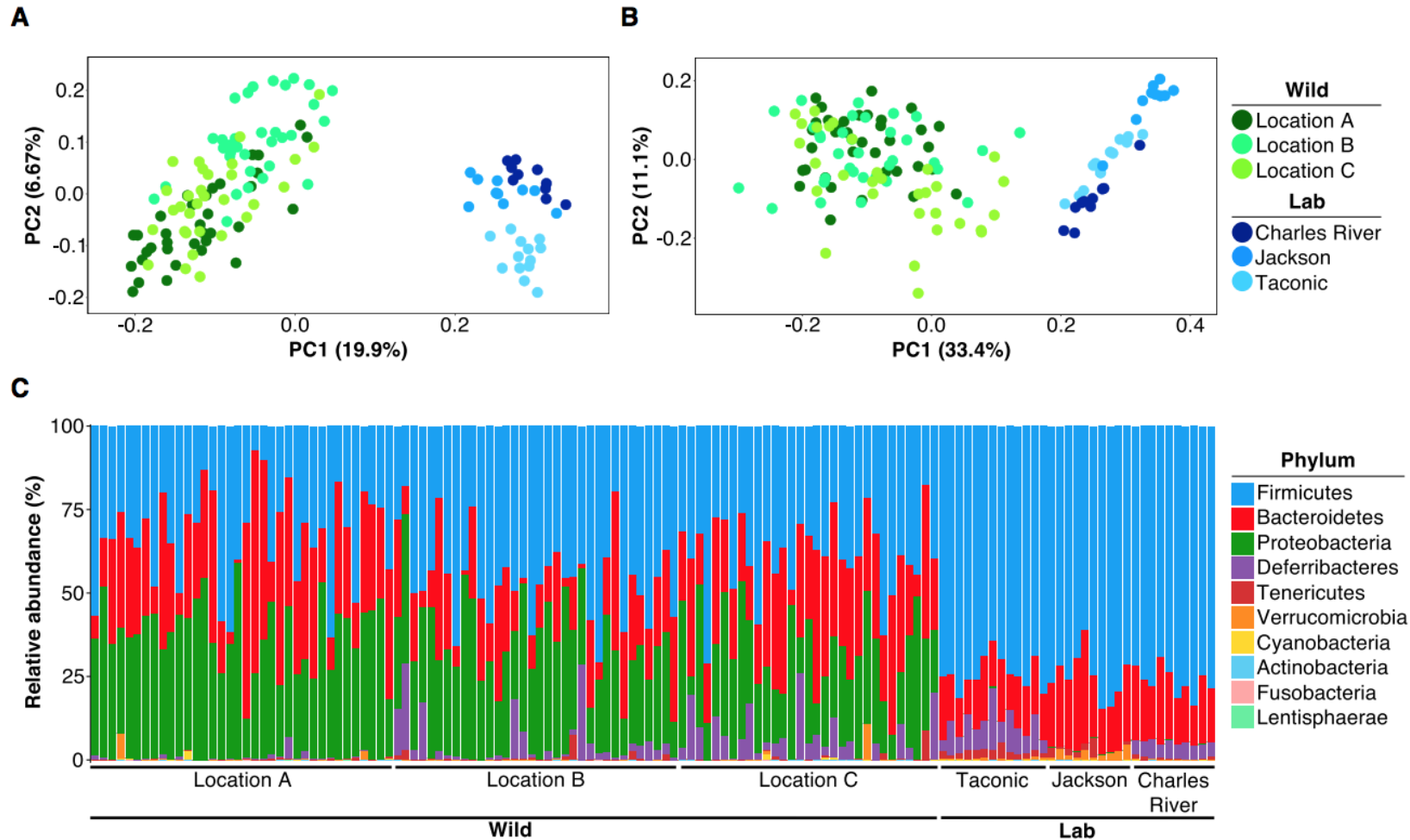
⁷Lead Contact

*Correspondence: stephanpatrick.rosshart@nih.gov (S.P.R.), rehermann@nih.gov (B.R.)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.016>



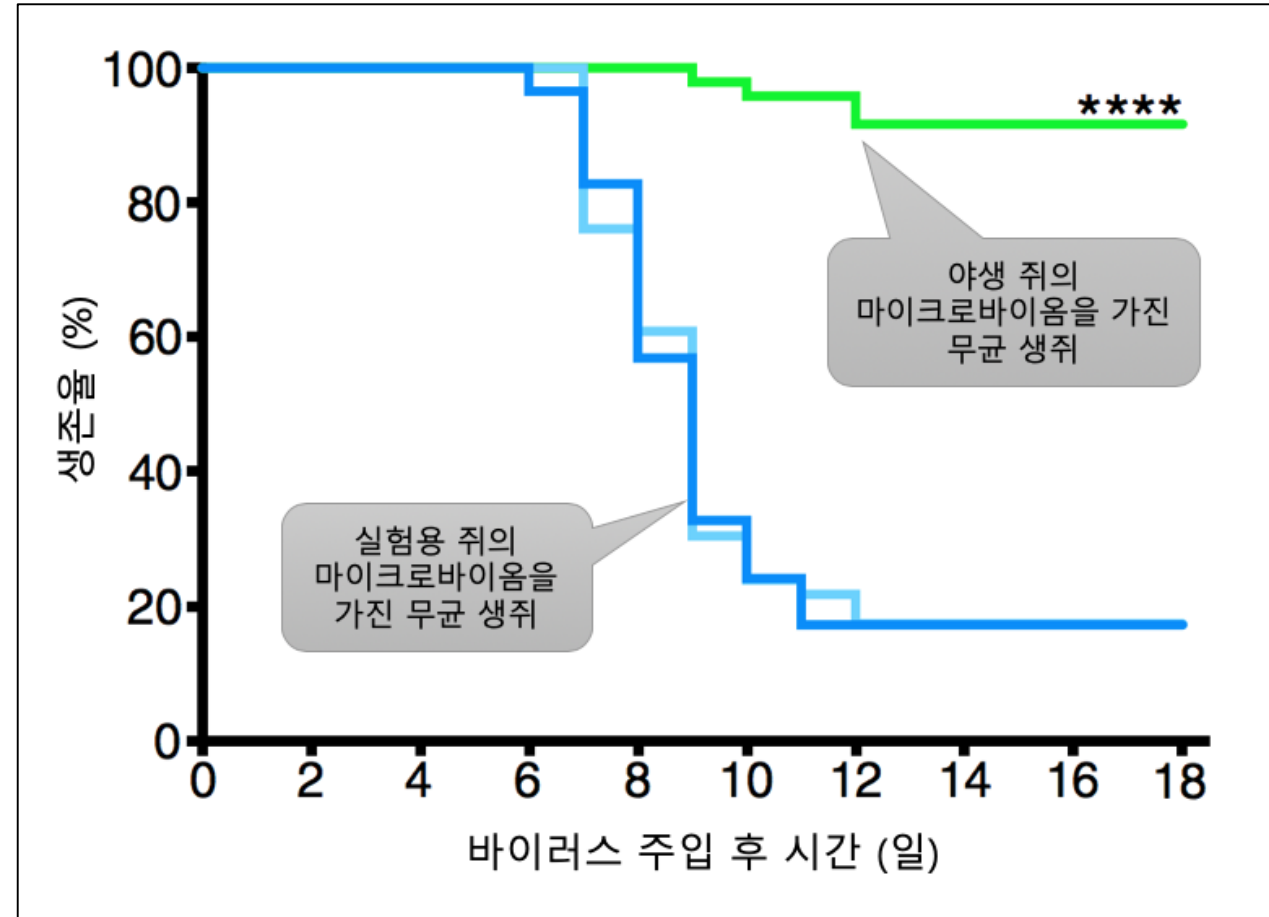
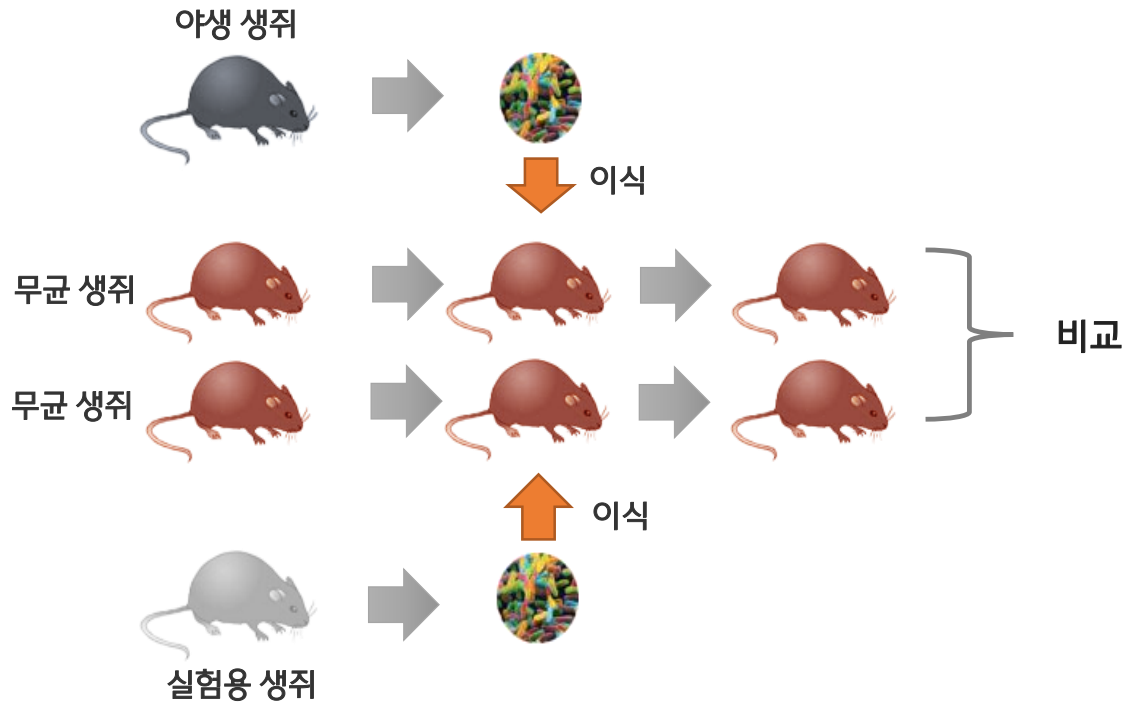
야생 생쥐와 실험용 생쥐의 마이크로바이옴이 크게 차이남 : 실험실 생쥐는 dysbiosis 상태



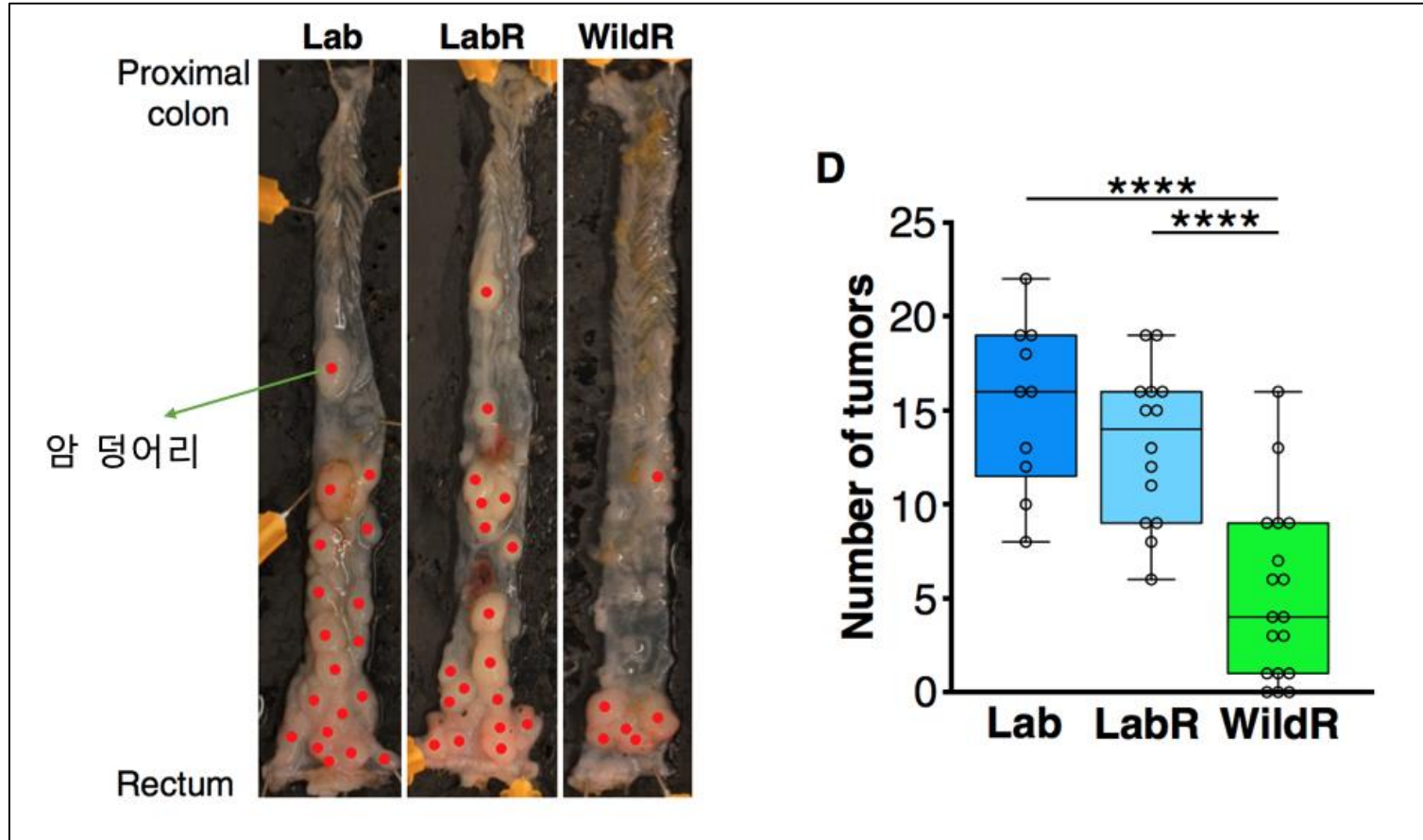
장내 마이크로바이옴과 질병과의 관계 연구 ② 바이러스 저항성, 암

■ Influenza A virus (IAV) 주입에 대한 반응 (마우스 실험)

- 야생 생쥐의 마이크로바이옴을 이식한 생쥐에서 인플루엔자 바이러스에 대한 저항성 나타남

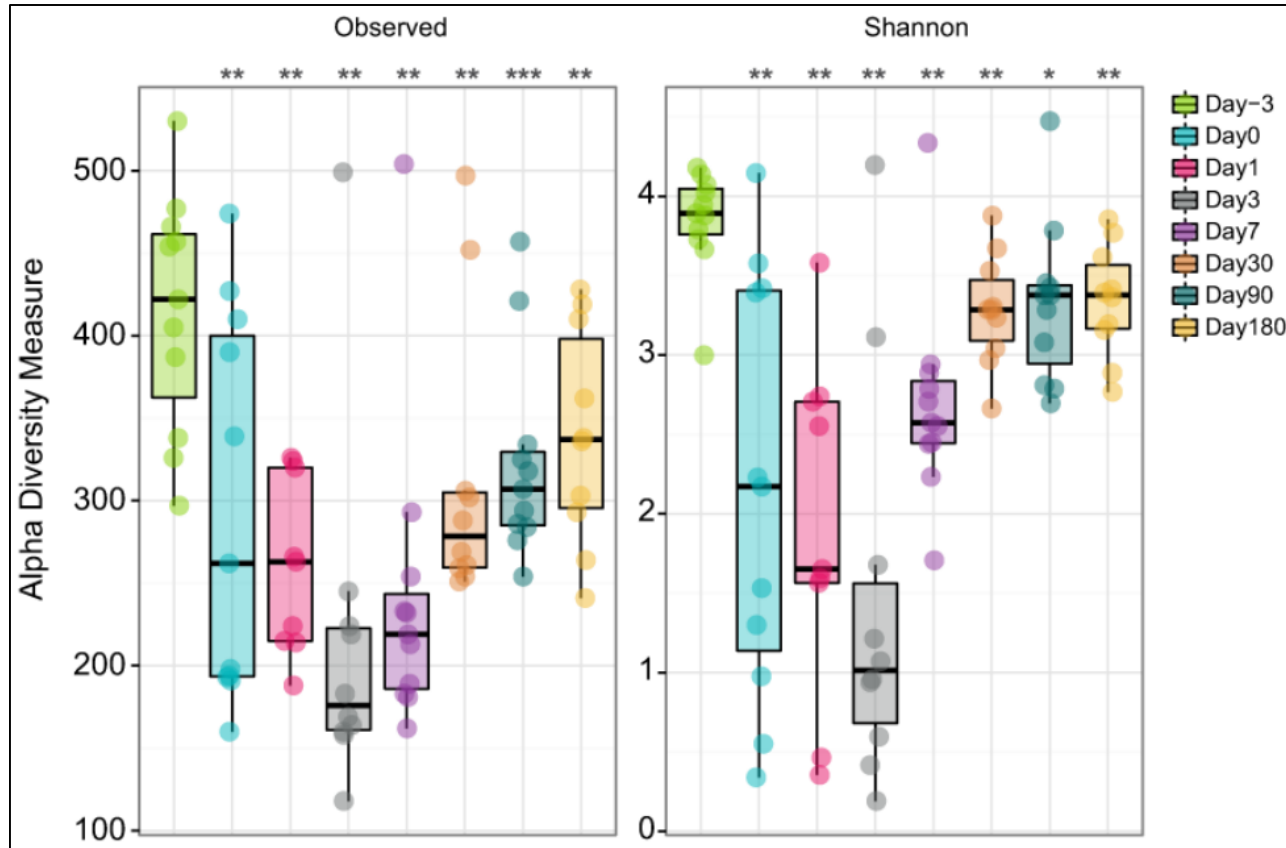


■ 야생 생쥐의 마이크로바이옴을 이식한 생쥐에서 대장암이 현저히 적게 발생함

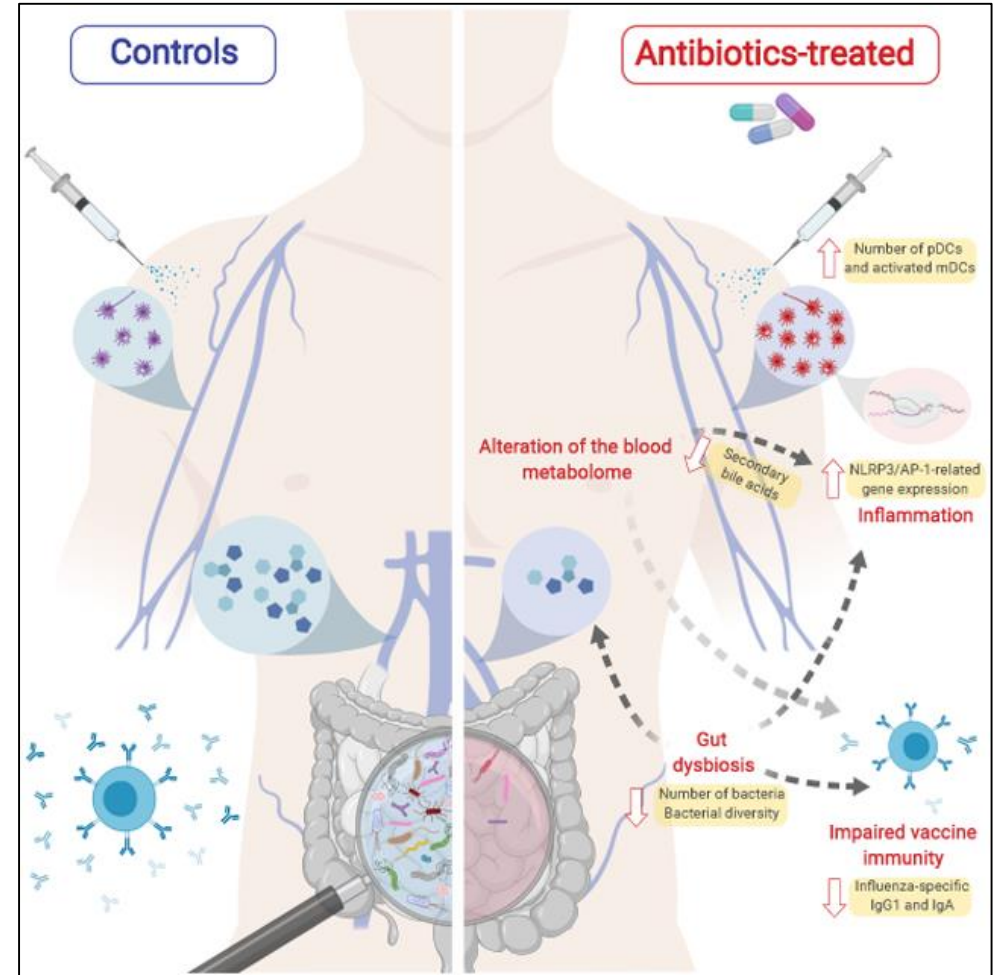


■ Dysbiosis 시 예방 접종에 대한 항체 반응 감소, 염증 증가

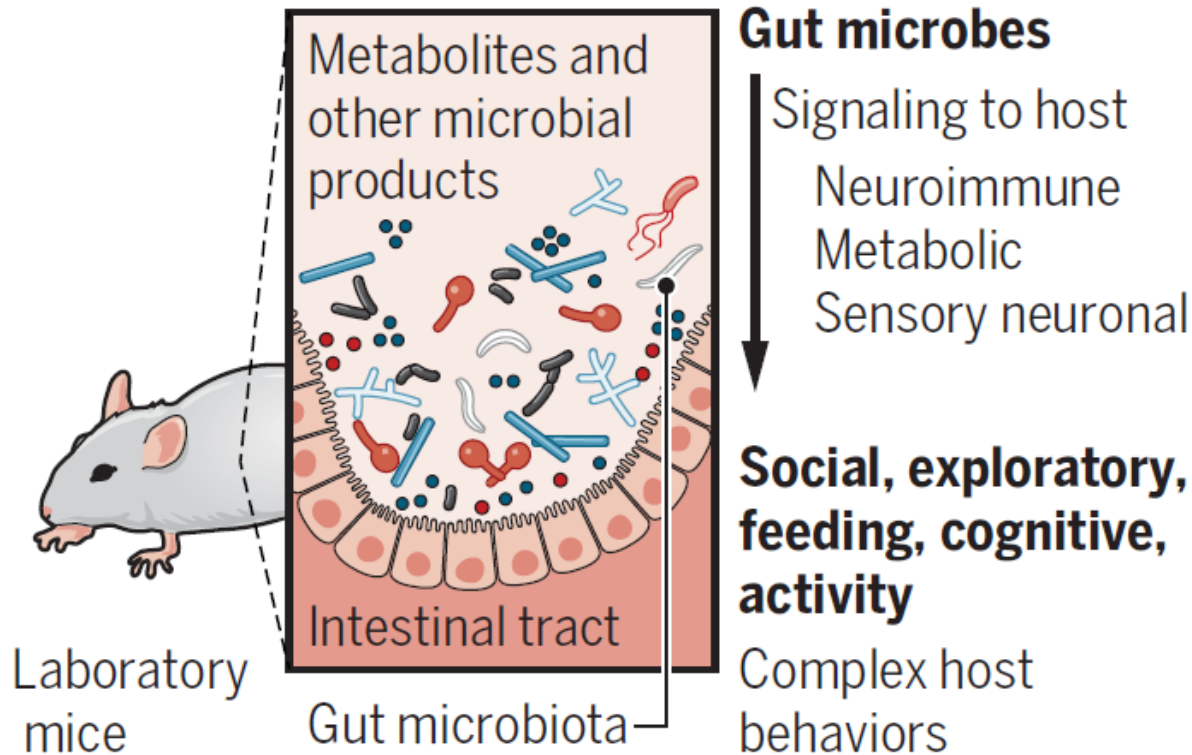
- 인플루엔자 예방접종 전후 5일간 항생제 콕테일 투여: Neomycin, vancomycin, metronidazole



*Observed: Number of OTUs (richness)



- 동물 실험 결과를 통해 장내 마이크로바이옴과 사회성, 학습, 기억 등의 관련성 확인 (Muong et al. (2017) Annu Rev Neurosci.)
 - 감정 (우울증), 인지능력 등과의 관련성에 대한 연구 활발



Lynch and Hsiao (2019) Science

scientific reports

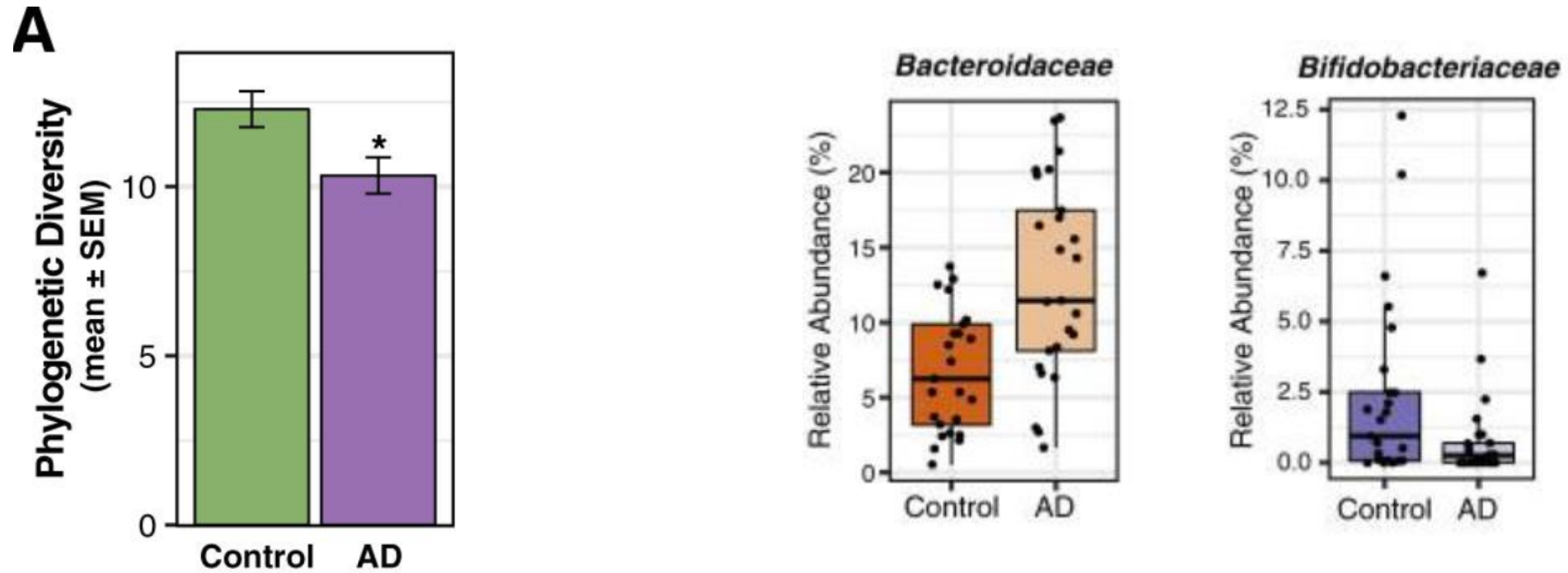
OPEN Emotional well-being and gut microbiome profiles by enterotype

Sung-Ha Lee¹, Seok-Hwan Yoon², Yeonjae Jung², Namil Kim², Uigi Min², Jongsik Chun^{2,3†} & Incheol Choj^{1,4†}

With increasing attention being paid to improving emotional well-being, recent evidence points to gut microbiota as a key player in regulating mental and physical health via bidirectional communication between the brain and gut. Here, we examine the association between emotional well-being and gut microbiome profiles (i.e., gut microbiome composition, diversity, and the moderating role of the enterotypes) among healthy Korean adults (n = 83, mean age = 48.9, SD = 13.2). The research was performed using high-throughput 16S rRNA gene sequencing to obtain gut microbiome profiles, as well as a self-report survey that included the Positive Affect Negative Affect Schedule (PANAS). The cluster-based analysis identified two enterotypes dominated by the genera *Bacteroides* (n = 49) and *Prevotella* (n = 34). Generalized linear regression analysis reveals significant associations between positive emotion and gut microbiome diversity (*Shannon Index*) among participants in the *Prevotella* dominant group, whereas no such relationship emerged among participants in the *Bacteroides* group. Moreover, a novel genus from the family *Lachnospiraceae* is associated with emotional well-being scores, both positive and negative. Together, the current findings highlight the enterotype-specific links between the gut microbiota community and emotion in healthy adults and suggest the possible roles of the gut microbiome in promoting mental health.

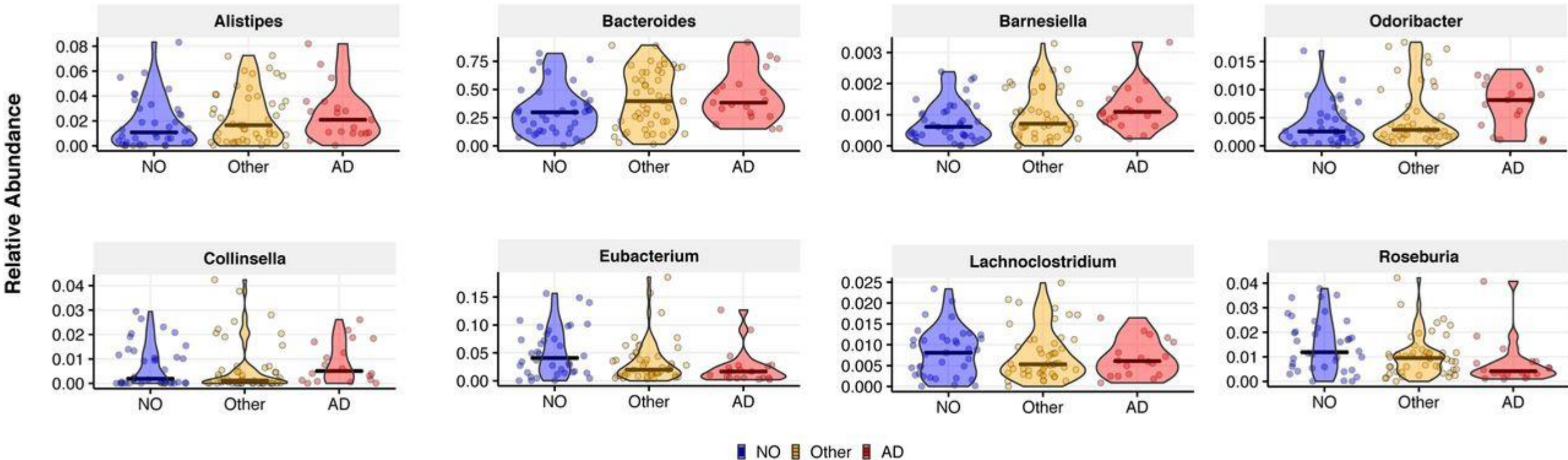
Lee et al. (2020) Sci Rep.

- 알츠하이머 환자군은 정상군에 비해 다양성이 떨어짐
 - 노인의 경우 다양성 저하는 인지기능 저하와 상관관계가 있음 (Badal et al. (2020) Nutrients.)
- 알츠하이머 환자군은 *Bacteroidaceae*가 많고 *Bifidobacteriaceae*가 적음



■ 알츠하이머 환자군의 마이크로바이옴 특징

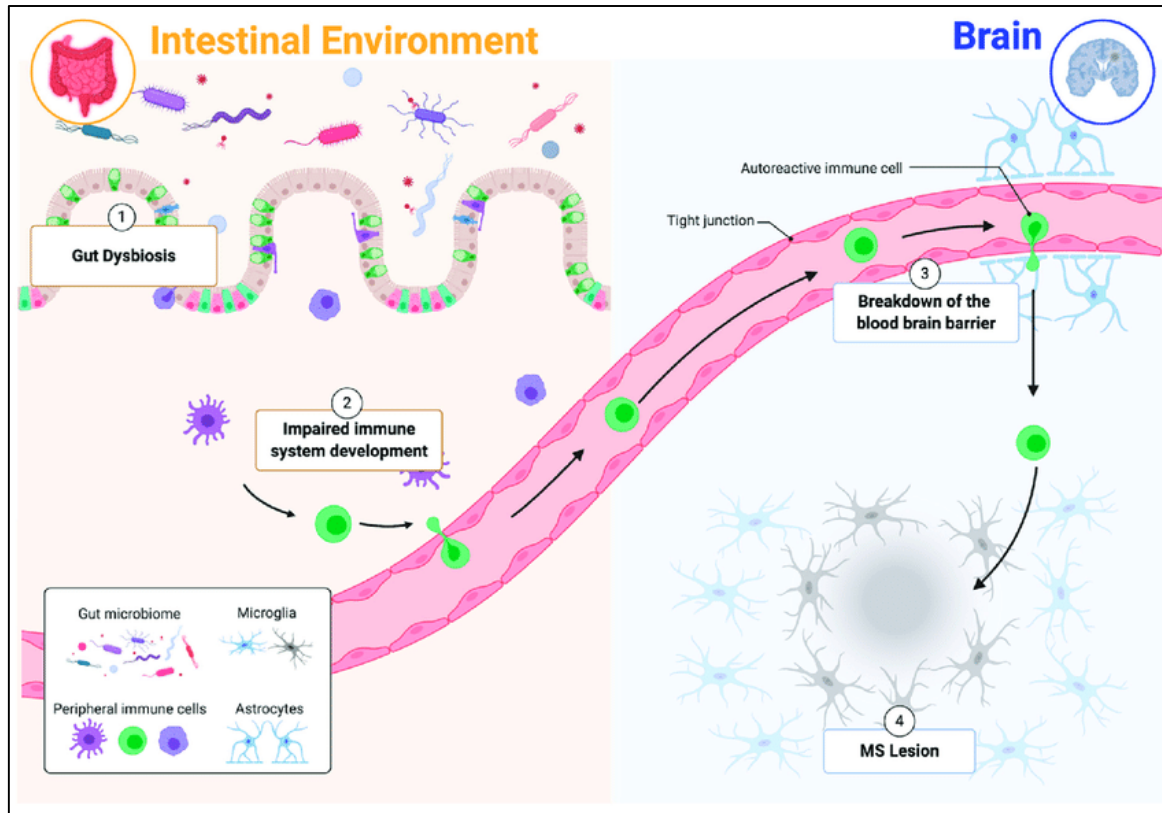
- 정상군에 비해 butyrate를 만드는 박테리아 (*Eubacterium* 등)가 적고, 염증을 일으키는 박테리아가 많음
- 알츠하이머 이외의 치매 환자군의 미생물군집과도 차이가 있음



NO : without dementia
 Other : other dementia types
 AD : Alzheimer's disease

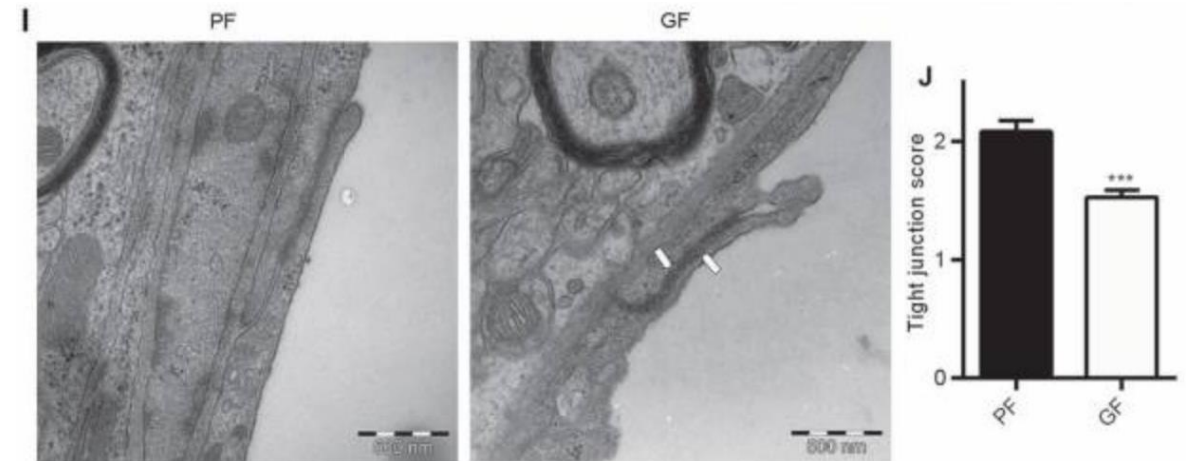
장내 미생물은 알츠하이머 유발 물질 (lipopolysaccharide, amyloid 등)을 생성

- 동물실험에서 lipopolysaccharide (LPS)가 알츠하이머와 유사한 증상 유발함을 확인 (Hausse-Wegrzyniak et al. (2000) Neuroreport.)
- *E. coli*는 amyloid를 만드는 박테리아로 잘 알려져 있음 (Cherny et al. (2005) J Mol Biol.)
- 장내 미생물이 만든 물질들 (SCFAs 등이 뇌혈관 장벽 (Blood brain barrier)의 투과성에 영향을 줌



Chopra et al. (2021) Int J Mol Sci.

[무균 쥐에서 Blood Brain Barrier의 tight junction 손상]



PF: pathogen-free
GF: germ-free

Braniste et al. (2014) Sci Transl med.

■ 이민자 대상 다발성 경화증 (multiple sclerosis) 연구

- 영국에서는 다발성 경화증 유병률이 높음
- 이민자들의 MS 발생비율 조사
 - 인도인, 파키스탄인 등 대상
- 어릴때 (15세 미만) 이민 온 경우 성인 이민자에 비해 다발성 경화증 발병 위험이 더 높음

Groffrey Dean and Marta Elian (1997) J Neurol Neurosurg Psychiatry

Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis

Geoffrey Dean, Marta Elian

Abstract

Objectives—Previous studies have shown that multiple sclerosis is very uncommon among Indian and Pakistani immigrants to England but that their children born in the United Kingdom, in the age groups available for study, have a similar risk of developing the disease as occurs in the general British population. The present study was to ascertain if these immigrants who enter England as children below the age of 15, have a higher risk of developing multiple sclerosis than those that enter after this age.

Methods—A search was made in Greater London, the West Midlands, Leicester, Bradford, Halifax, and Huddersfield to find ethnic Indian, Pakistani, and Bangladeshi immigrants to England with multiple sclerosis. During the course of the study some immigrants from the Caribbean with multiple sclerosis were also found. The population at risk by ethnic group and age at entry was not available from the 1991 Census but was available in the annual Labour Force Surveys.

Results—Indian and Pakistani immigrants who entered England younger than 15 had a higher risk of developing multiple sclerosis than those that entered after this age. Caribbean immigrants, who have a higher multiple sclerosis prevalence than Asian immigrants, did not show this difference.

Conclusion—This study confirms previous studies which show that the environment during childhood is a major factor in determining the risk of developing multiple sclerosis.

who had migrated to England, as has been reported among those who did not migrate.⁷⁻⁹ Multiple sclerosis was relatively uncommon among West Indian immigrants but not as uncommon as it was among ethnic Asian immigrants. Children of Asian and West Indian immigrants born in England and Wales, in the age group available for study, had a similar prevalence of multiple sclerosis to that in the general population of England and Wales.^{10 11} Although the number of Asian immigrants with multiple sclerosis from the Indian subcontinent and from East Africa is still small, it is now large enough to ascertain whether these immigrants have a higher risk of developing multiple sclerosis if they migrate to England as children.

Method

The search for Indian, Pakistani, and Bangladeshi patients with multiple sclerosis has been continued since 1972. It has included hospitals in Greater London and the West Midlands and also Leicester, Bradford, Halifax, and Huddersfield; 70% of the ethnic Indian and Bangladeshi, 57% of the Pakistani, and 65% of the West Indians in England live in the areas studied.¹²

The diagnostic indices in the hospitals in the areas under study continued to be searched for patients with multiple sclerosis who had Indian, Muslim, African, or Chinese names or belonged to other than Judeo-Christian religions. Their hospital records were then studied. Other sources were used to identify Asian and Caribbean born patients with multiple sclerosis—that is, repeated enquiries from neurologists, their secretaries, registrars, and general practitioners. As a result, a further group of

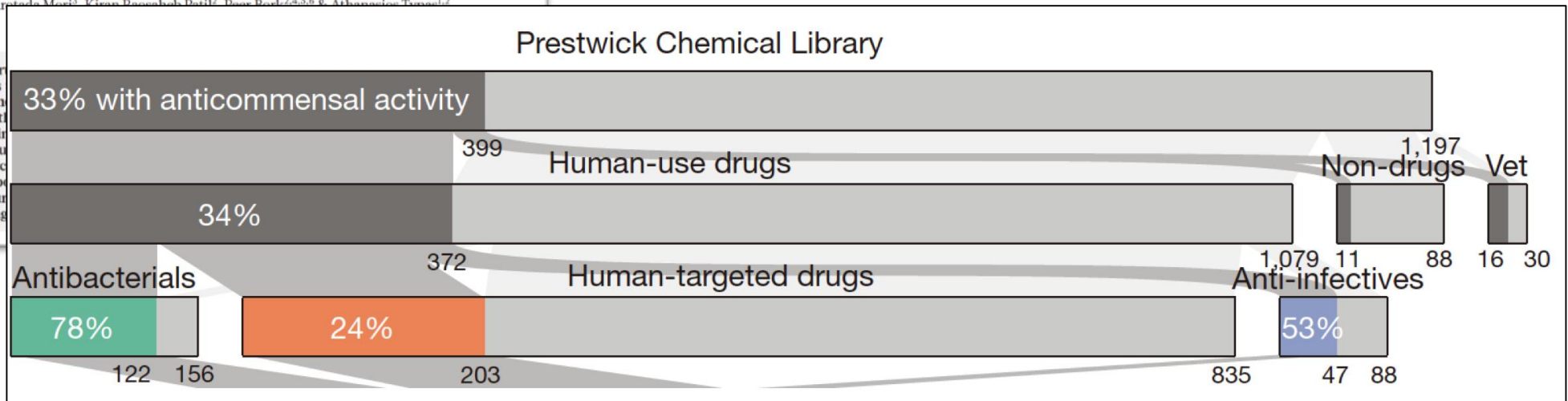
약제에 대한 마이크로바이옴의 반응

■ 40개의 주요 장내 세균의 1,197개 의약품에 대한 반응 조사

- 34%의 인간 대상 약제에 대해서 장내 세균이 반응
- 78%의 항생제에 장내 세균이 반응
- 53%의 항감염 약제에 대해서 장내 세균이 반응



A few commonly used non-antibiotic drugs, but the extent of this phenomenon is representative gut bacterial strains, and therapeutic classes, inhibited the growth of antipsychotics, were overrepresented in on their antibiotic-like side effects in human antibiotics and human-targeted drugs which we verified for some drugs. The present exploration. Our results provide a resource for side effect control and drug repurposing.

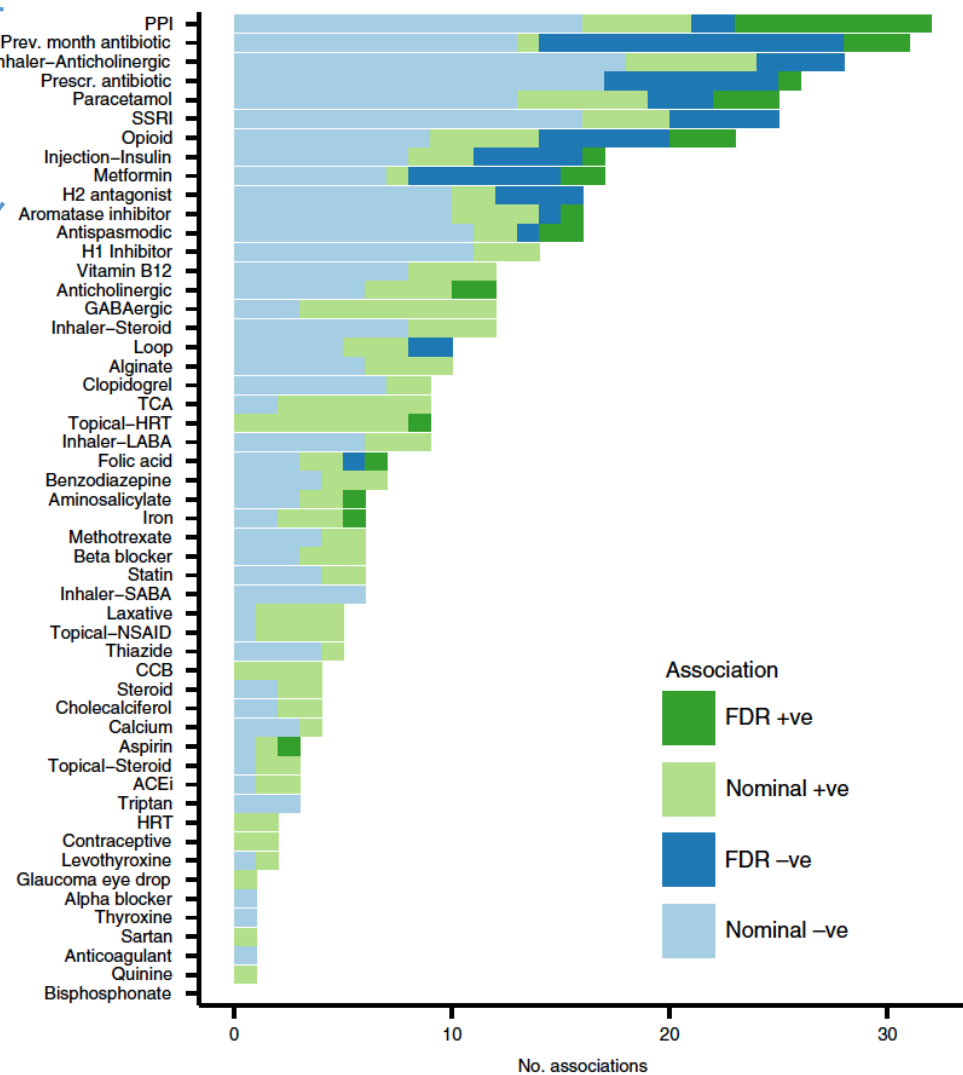


약제에 대한 마이크로바이옴의 반응

■ UK 쌍둥이 코호트 연구

PPI
 Prev. month antibiotic
 Inhaler–Anticholinergic
 Prescr. antibiotic
 Paracetamol
 SSRI
 Opioid
 Injection–Insulin
 Metformin
 H2 antagonist

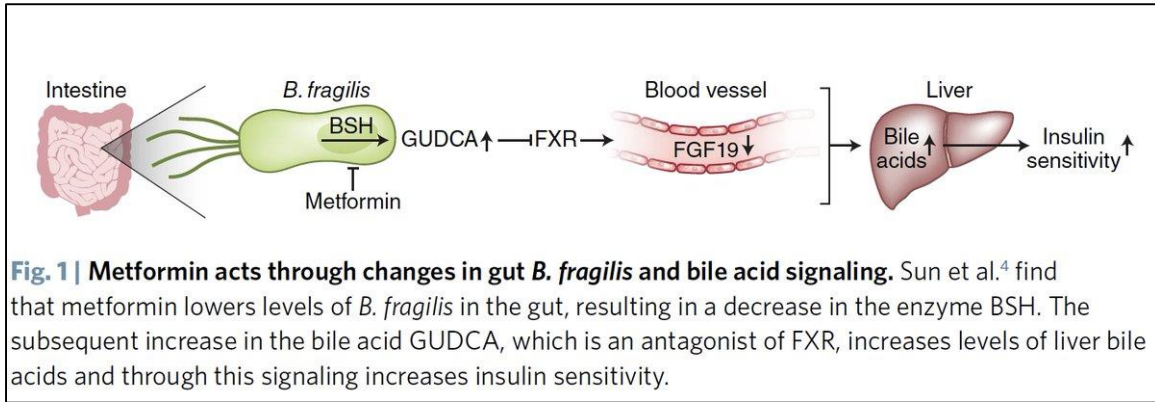
마이크로바이옴과 연관성이 높은 약제



약제에 대한 마이크로바이옴의 반응 사례

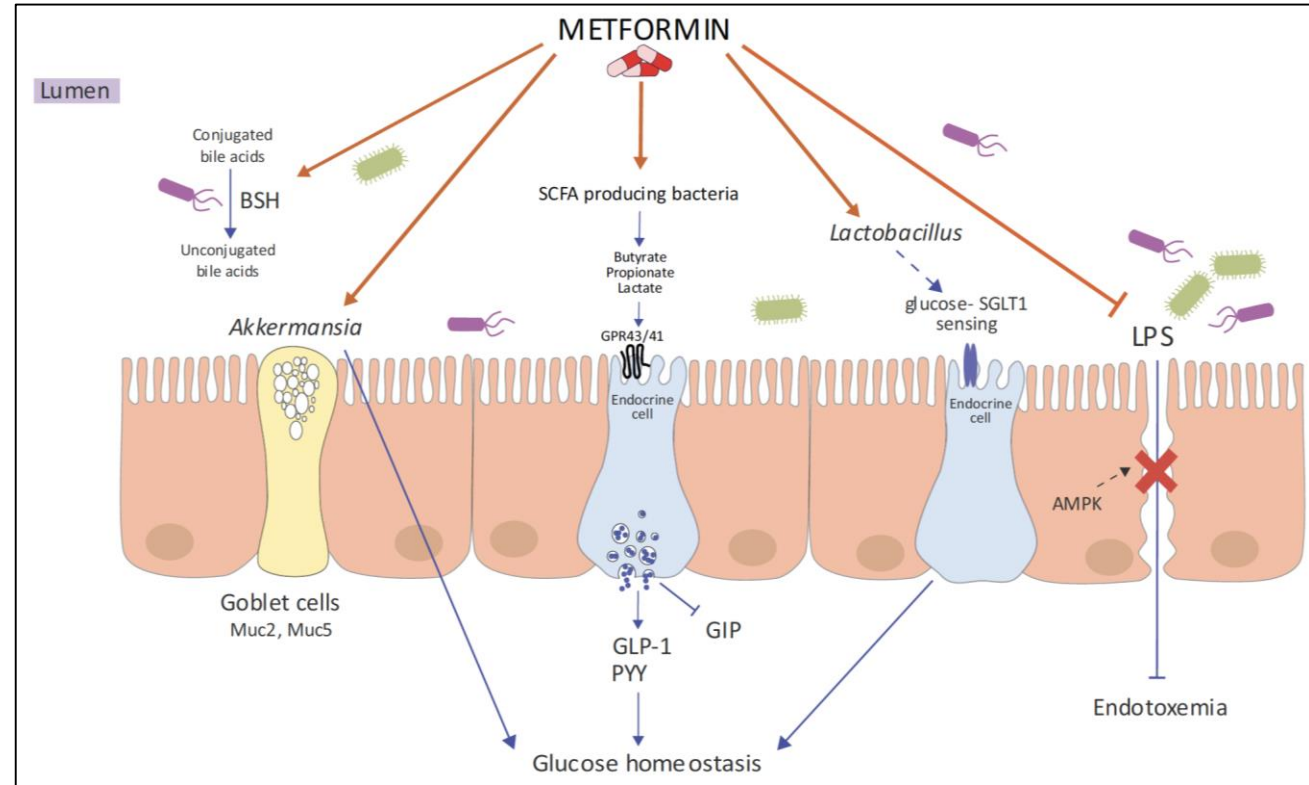
■ Metformin은 마이크로바이옴을 통한 다양한 기전으로 제2당뇨를 예방 또는 치료

- 1957년부터 쓰인 경구용 당뇨병치료제로 전세계적으로 가장 많이 처방되는 약
- 설사, 오심, 구토, 고창, 식욕부진 등 위장관계 부작용 (gastrointestinal trouble)이 있음



Sun et al. (2018) Nature Medicine

Grace L. Guo and Wen Xie (2018) Nature Medicine



Rodriguez et al. (2018) Curr Opin Clin Nutr Metab Care.

마이크로바이옴의 활용 사례 치료제, 헬스케어

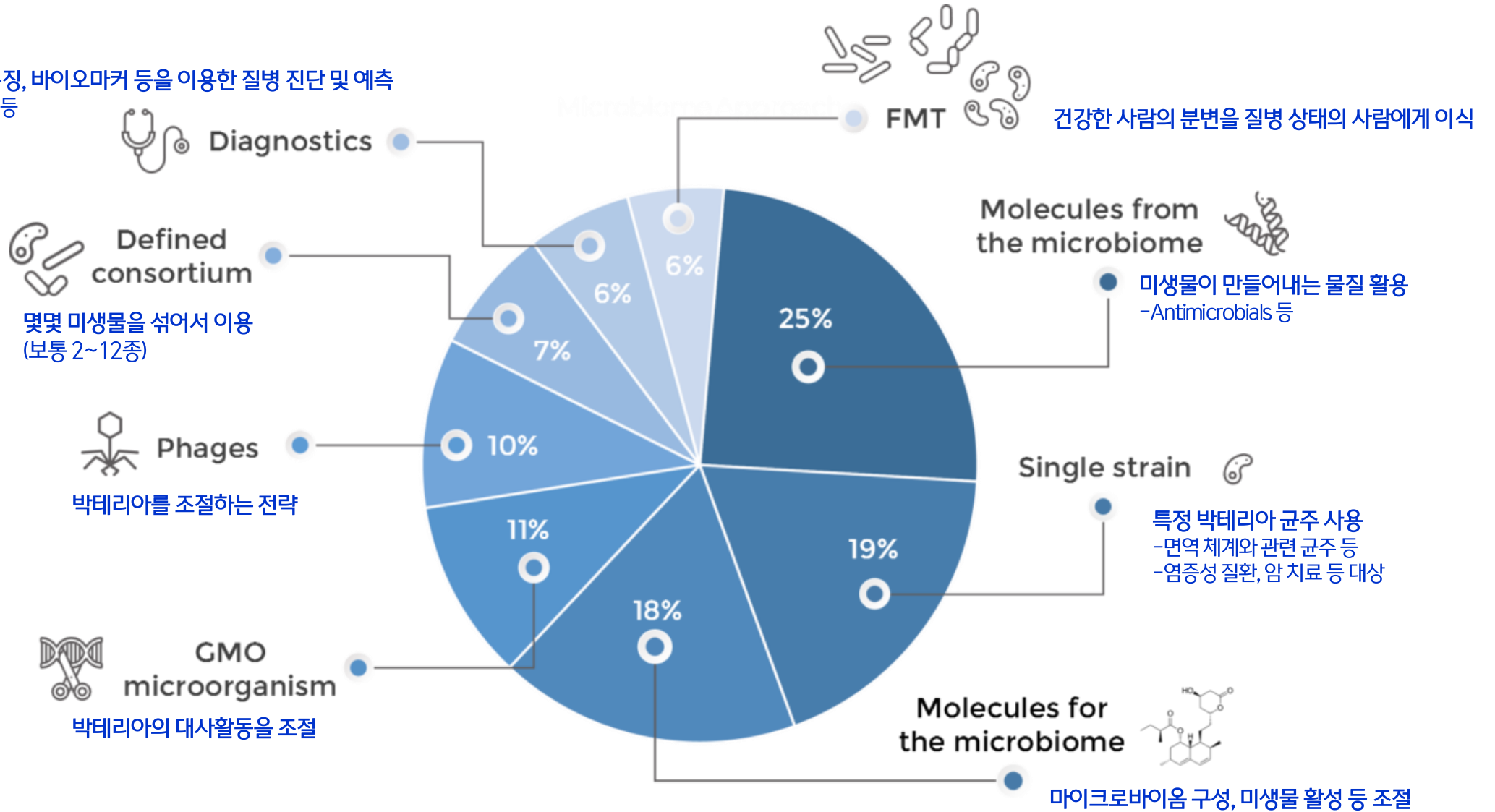


이제 질병의 원인은 3가지

- 장 점막층은 면역 반응에 중요 : 상피 세포와 박테리아의 직접 접촉을 방지
- 미생물간 상호작용은 마이크로바이옴 안정성에 기여함



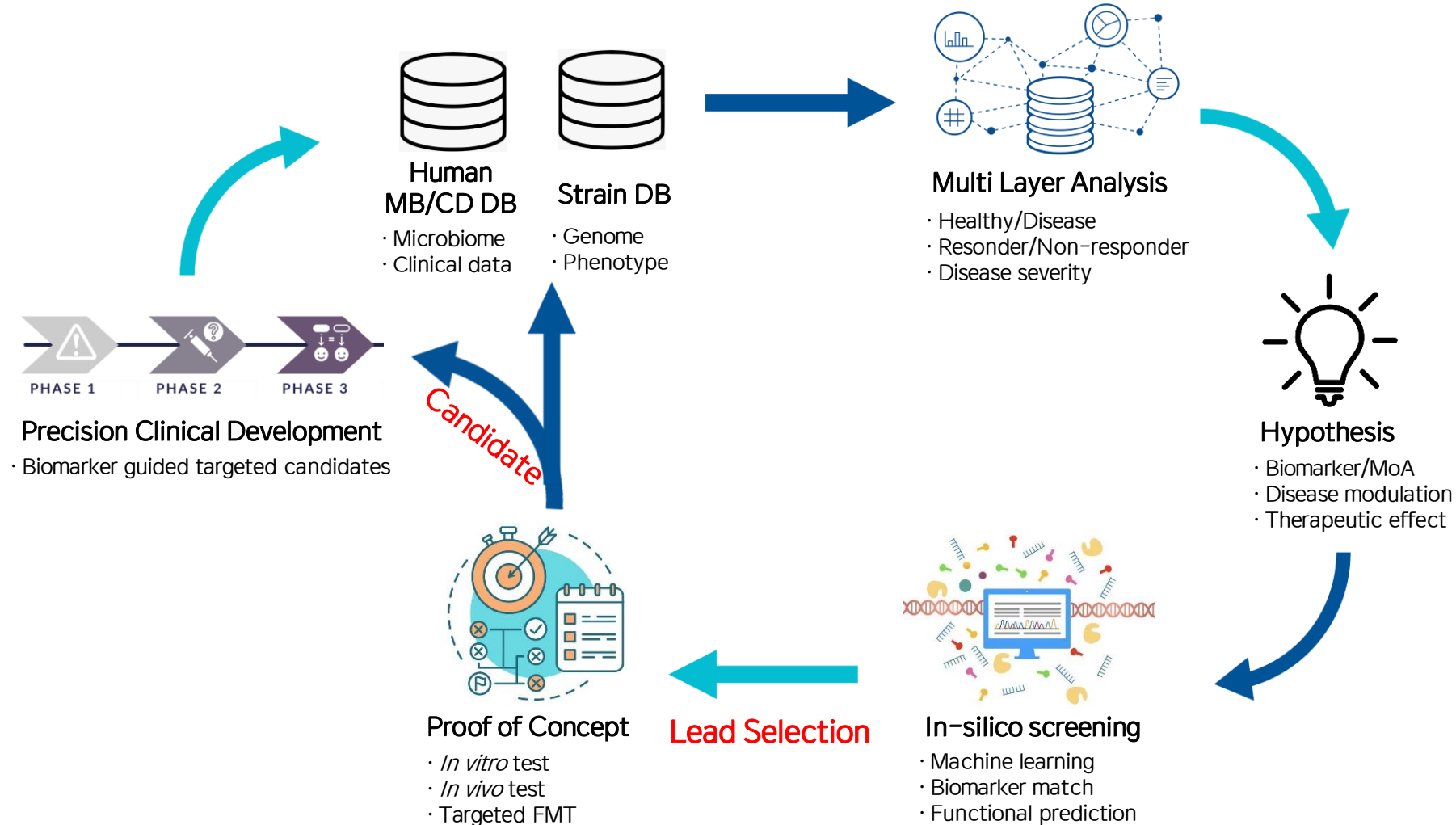
마이크로바이옴 특징, 바이오마커 등을 이용한 질병 진단 및 예측
- 대장암, IBD, 당뇨 등



활용 사례 ① 치료제 개발 - 마이크로바이옴 데이터 기반 접근

■ 마이크로바이옴 분야와 IT 분야 (데이터 관리, 인공지능(AI))의 연계 활발

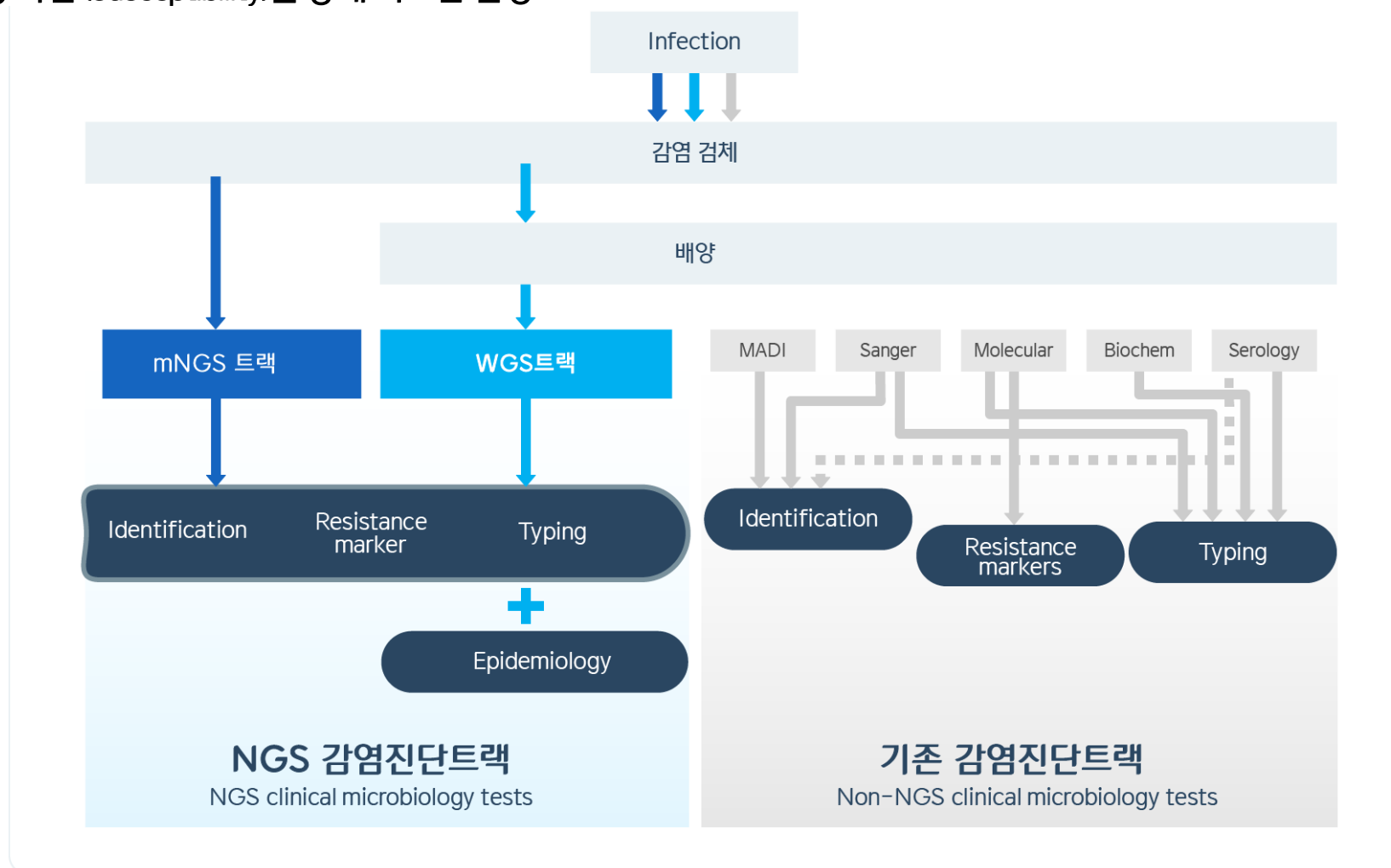
- 마이크로바이옴 연구는 NGS (차세대염기서열분석법) 기술 발전과 함께 발달: 데이터 기반
- Strain DB, Human cohort DB, Multi-omics DB 등 구축



활용 사례 ② 감염병 분야 - 감염진단 및 역학조사

■ 개별 감염 사례에 대해 미생물 배양 없이 한 번의 분석으로 샘플 내 모든 미생물 (Bacteria, Virus, Fungi) 염기서열 분석

- ① 감염 미생물의 종 결정 (Identification)
- ② 종 하위 수준에서 변이유형 정의 (Typing)
- ③ 항생제 감수성 확인 (Susceptibility)을 통해 치료법 결정



■ 개인별 영양 효과 연구

: 사람마다 같은 음식에 대한 혈당 반응이 다름을 확인

1. 데이터 수집

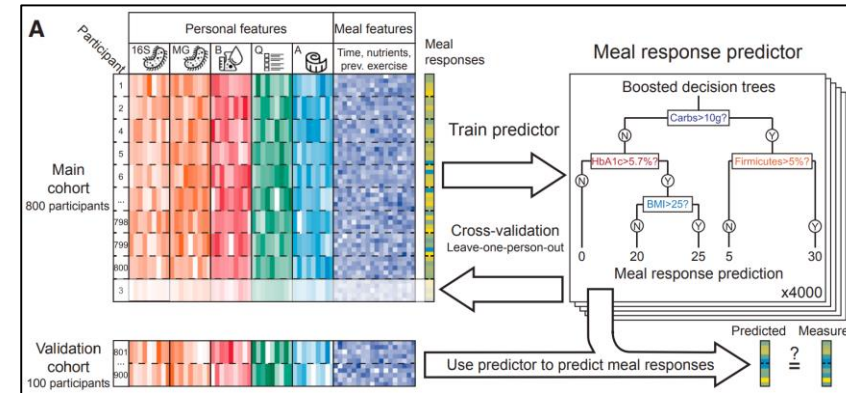
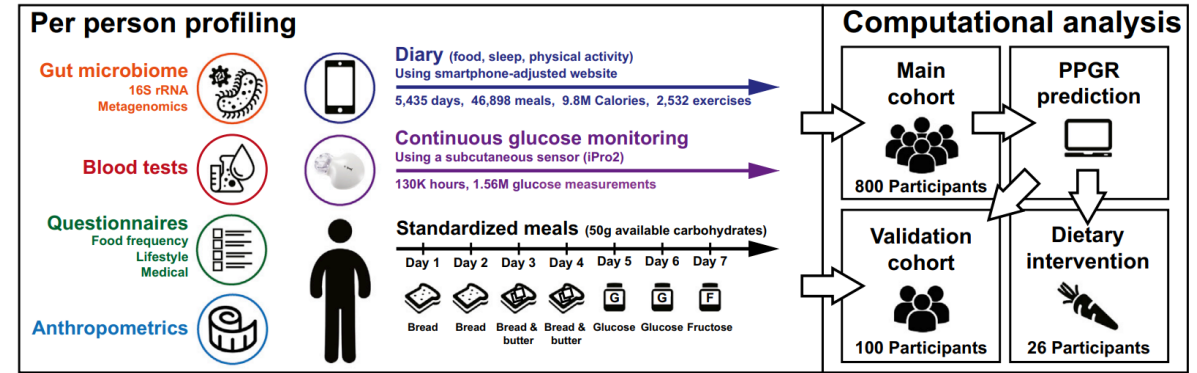
- 800명 모집 연구
- Gut Microbiome, 혈당, 콜레스테롤, 식이내용 등 기록

2. 식이 내용별 개인 혈당 반응 예측 알고리즘 개발

- 수집한 데이터 분석
 - 마이크로바이옴 특징
 - 라이프스타일 (식사, 운동, 수면시간)
 - 당화 헤모글로빈(HbA1c), 총콜레스테롤, HDL

■ 연구결과를 이용한 서비스 제공

- 대사질환 (당뇨, 비만 등) 예방 및 개선
- 식후 혈당 균형 유지 위한 개인 맞춤 영양 가이드라인 제공
- 개인별 식단 처방



Zeevi et al. (2015) Cell

활용 사례 ③ 개인 맞춤형 서비스 - VIOME

장내 마이크로바이옴과 개인의 혈당 반응 연구

1. 데이터 수집

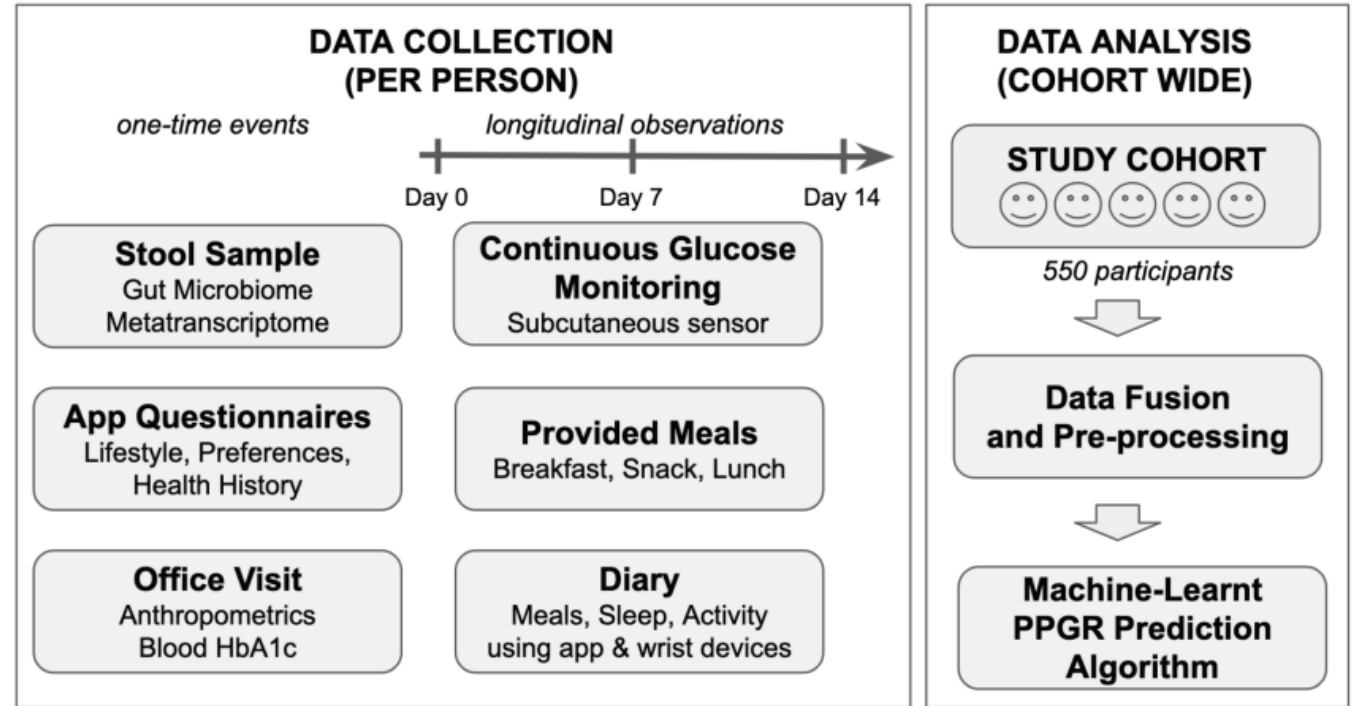
- 550명 모집 연구
- 2주간 추적 관찰, 식사 제공
- 마이크로바이옴 분석 (대변샘플 확보)
- 혈당 측정
- 생활방식 및 건강 기록

2. 식이 내용별 개인 혈당 반응 예측 알고리즘 개발

- 수집한 데이터 분석
 - 마이크로바이옴 특징
 - 영양소

연구결과를 이용한 서비스 제공

- 섭취해야 할 음식 추천, 피하거나 줄여야 할 음식 안내
- 추천 로직의 주요 내용
 - 마이크로바이옴 다양성 증가
 - 유익한 미생물 형성, 유해한 미생물 감소
 - 독성물질 생성 최소화, 염증 최소화



Tily et al. (2019) Diabetes

■ PREDICT program을 통한 연구

1. 데이터 수집

- 마이크로바이옴 분석
- 혈액 검사: Glucose, insulin, Triglyceride 등
- 테스트 식사 제공

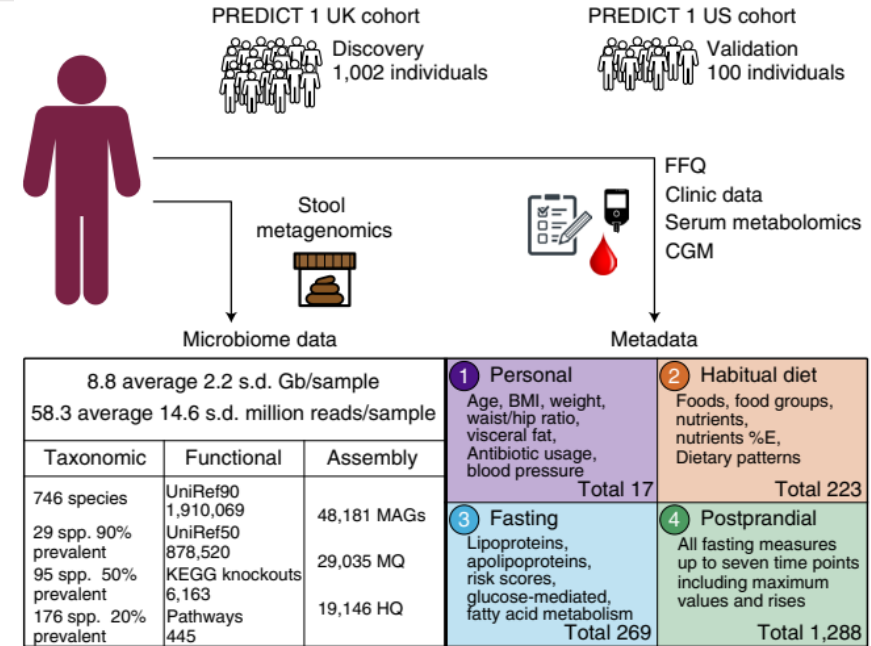
- 1차 연구: 1106명 (2018-19년)
- 2차 연구: 1200명 (2019-20년)

2. 예측 알고리즘 개발

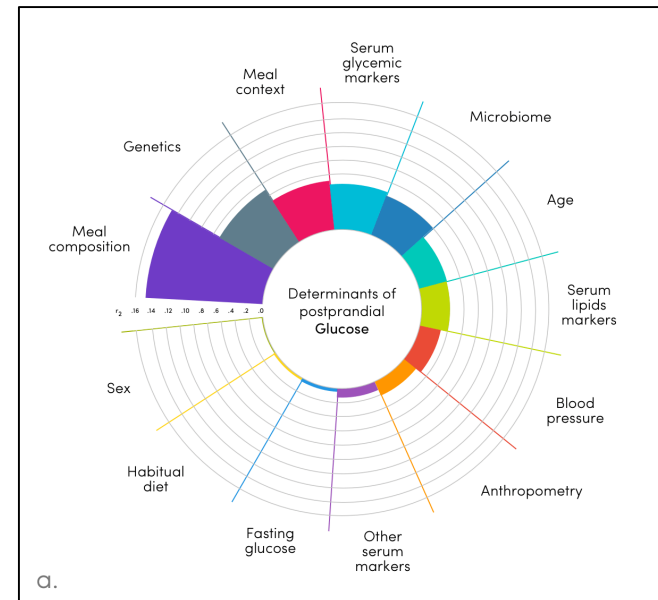
- 마이크로바이옴, 유전체, 기타 측정값과 식후 반응 관계 분석
- Machine learning 모델 개발 및 평가

■ 연구결과를 이용한 서비스 제공

- 개인별 음식 반응 안내
- 유해한 미생물 감소에 효과적인 음식 제안
- 식이에 따른 염증반응 감소를 위한 식단 제안



Asnicar et al. (2021) Nature Medicine



Thank You