길항미생물 활성을 이용한 위해미생물 제어

Control of pathogenic bacteria by anti-microbial activity

신동화
Shin, Dong Hwa

(사)한국식품산업진흥포럼
Korea Food Industry Promotion Forum

서론

모든 생명체는 자기 보호와 번식을 위하여 다른 생명체와 공생하거나 반대로 헤치거나 증식하지 못하게 하여 영양분을 독차지 하면서 자기 종족을 번성시키려는 노력을 계속해왔다. 우리 눈에 보이는 동물들은 상대를 먹이로 잡아먹거나 자기 영역에 들어오지 못하게 막는 행동을 하는 것을 쉽게 볼 수 있으며 식물도 자기가 확보한, 땅에 있는 영양분을 뺏기지 않으려 여러 수단을 동원한다. 소나무는 자기 잎을 떨어뜨려 다른 식물(잡초)이 자기 밑에서 자라지 못하게 하며 토양에 있는 양분을 독차지 하는 방법을 사용하고 있으며 식물에 따라서는 특정 물질을 내어 상대가 자기 영역 가까이 침범하는 것을 방해하기도 한다.

미생물의 경우도 예외는 아니어서 영양분을 놓고 치열한 경쟁을 하고 있다. 우리가 잘 알고 있듯이 항생제는 다른 미생물의 증식을 막아 주어진 영양소를 독차지하려는 시도이며 다양한 항균 물질을 분비하는 것도 같은 맥락에서 이해할 수 있다.

지구 위의 생명체들은 기원을 가늠하기 어려운 불가해한 영역이고 신비의 저편에 있다. 우주 생성 140억년 이후 38억 년 쯤에서 이 지구가 출현한 후 계속 변화해왔고, 예상하기는 지금부터 35억 년 전 최초의 생명체가 나타났다고 여겨진다(엔드루, 2007). 생명체가 어떻게 출현했는지는 정확히 밝히기는 쉬운 일은 아니다. 1943년 전자현미경이 발명되면서 오래된 화석 속에서 미생물 형태를 볼 수 있게 되었다. 지구가 생명을 품을 수 있는 여건이 되면서 이 행성이 탄생한 후 7억 5천 만 년 무렵 박테리아 형태의 세포가 제일 먼저 출현하였다(신시아, 2007). 이때부터 스스로 자기 생명체를 복제하여 이어갈 수 있는 터전을 마련하였고 유전적 변화를 계속하여 식물, 동물, 그리고 인간으로 진화 되었으며 지금도 이런 현상은 계속되고 있다.

가장 오래된 박테리아의 화석이 35억년 가량된 것이며 지구역사 초기 11억년 이내에, 그 과정을 아직 알 수 없지

* Corresponding author: Dong-Hwa Shin
Korea Food Inductry Promotion Forum
Tel: +82-01-5280-2570 E-mail: dhshin@jbnu.ac.kr

만 생명체가 났다는 사실을 추론하고 있다. 최초의 세포는 화산분출구에서 열에너지를 얻으며 사는 열을 좋아하는 원시세균(Archae)이거나 현재의 남조류나 녹조류에 가까운 박테리아 세포였다(신시아, 2007). 이들 미생물들은 약 20억 년 동안 효소작용, 질소고정, 광합성, 산소의 생성 등을 통하여 지구의 생명계를 형성하는데 필요한 여건을 만들었다. 이후 지금으로부터 18억 년 전, 미생물은 지구표면을 거의 덮게 된다. 따라서 아직도 이 행성의 주인은 미생물이다.

우리 역사의 대부분 기간 동안 인간은 지구상에 있는 생명체 중 약 99.99%에 달하는 미생물에 대해서 아무것도 모르고 살았다. 눈에 보이지 않아 존재를 확인할 수 없었던 것이 미생물이다. 이 지구상 어느 곳, 공기, 토양, 물, 심지어 지하 수 km까지 존재하는 미생물은 현재 존재하는 모든 생명체의 기원이자 이들의 조상이다. 인간이 미생물을 눈으로 본 것은 1674년 레휀후크에 의해서이며 이후 많은 전염성질환의 원인이 미생물이라는 것을 알아낸 것은 그렇게 오래전 얘기가 아니다. 이들 미생물들의 숫자는 사막의 모래알보다도 많고 지구의 다른 어떤 생명체의 무게보다도 무겁다. 심지어 우리 몸속에도 100조 마리가 넘는 미생물이 우리와 삶을 같이 하고 있으면서 인체의 각종 생리기능에 깊이 관여하고 있다.

이 많은 미생물들은 지구상의 어느 생명체보다도 빠르게 증식하면서 유전적 변화를 하고 있으며 환경이나 생존여건에 따라 빠르게 적응할 수 있는 능력을 갖추고 있다. 이 많은 미생물들은 서로 생존을 위하여 협력하는가 하면 증식을 억제하기도 한다. 이런 기능을 이용하여 미생물을 미생물로 제어하려는 시도가 꾸준히 연구되었고 근래 항생제 남용에 의한 다제내성 균(superbacteria)의 관리에 이들 균들에 대응하는 미생물의 기능을 활용, 제어해야 한다는 이론이 힘을 얻고 있다. 약품저항성 미생물에 의해서 미국에서는 연간 2백만 명이 감염되고 그중 2,300이 목숨을 잃고 있다(FDA, Statement 2018. 12. 18.).

우리 주위에서는 내성이 있는 미생물을 젖산균 등을 이용하여 관리하려는 연구결과가 발표되고 있으며 특히 식중독 미생물의 제어, 고초균의 길항특성을 이용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이는 이이제이(以夷制夷), 즉 오랑캐는 오랑캐로 물리친다는 격언에 어울리는 시도이다.

앞으로 이 분야 연구가 활성화 될 것이며 식품안전관리에서 길항미생물활용과 더 나아가 장내 세균총의 변화까지도 확대되어 우리 건강을 지키는 또 다른 영역이 될 것이다.

본론

길항미생물의 응용분야

모든 생물은 서로의 관계에서 무해 무익한 경우가 대부분이나 동식물 간에도 서로에게 해를 끼치는 예들이 있는데, 특히 미생물에서는 상호보완 관계를 갖는 경우(일부 젖산균)를 제외하고 특정 미생물들은 서로 상대의 증식을 억제하거나 더 나아가서 사멸시키는 경우도 상당히 있다. 대표적인 예가 항생제를 분비하여 상대 균의 성장을 억제하거나 사멸시키기도 한다. 특수한 경우 그 기작은 정확히 밝혀지지는 않았으나 수적으로 우세한 여건이 되면 먹이의 경쟁자를 제압하거나 증식을 억제하는 경우가 있다. 정족수(quorum sensing)이론으로, 상대되는 미생물의 수가 어느 수준에 이르면 길항작용을 하는 예들이 발표되고 있다. 특히 장내 균 총에서 이런 현상이 빈번히 확인되고 있으며 수적으로 불리할 때는 활동을 멈추었다가 일정 집단이 형성되면 활동을 시작하여 여러 기능을 나타내며 경우에 따라서는 자기가 갖고 있는 유전자를 교환하여 외부여건에 대응하기도 한다. 예를 들면 인체 내 감염으로 여러 질병, 즉 피부병, 폐렴, 폐혈증과 여러 화농성 질환 뿐 만 아니라 독소 생성으로 식중독을 일으키는 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)은 *Bacillus subtillis*가 장내에 우점균으로 정착하는 경우 거의 활동을 하지 못하고, 인체의 피부나 코 속 등에서도 발견되지 않는다. 이 균은 리포펩타이드(lipopeptide)인 fengycin을 대사산물로 내어 Staph.를 증식 억제하는 것으로 알려

지고 있다(Piewngam, 2018). 이 논문에서는 methicillin resistance *S. aureus*(MRSA)의 증식저해도 가능함을 제시하고 있다(NIH, 2018). Probiotic으로 알려지고 있는 Bacillus 속 균들은 많은 경우 Staph.의 길항 미생물로 작용하여 장내 균 총의 변화에도 관여한다고 알려지고 있다.

장염 원인 균으로 악명이 높은 *Clostridium difficile*는 항생제 내성이 있고 뚜렷한 치료방법이 없어 미국에서는 2011년 근 50만 명이 고통을 받았으며 한 달에 29,000명이 죽기도 하였다(Gerding, 2015). 이 이유는 장기간 항생제 사용에 의한 내성 때문으로 보이며 관련되는 부 작용으로 장내 유익 균들이 함께 제거됨으로써 발생한 결과로 보고 있다. 더 불행한 것은 치료 후 30%가 재발한다는 것이다. 이 질병을 치료하기 위해서 독성을 제거한 *Clostridium difficile*를 투여한 결과 이 치료를 받은 환자와 위약을 투여한 환자를 비교한 결과 치료 효과가 31% 대 5%로 큰 차이를 보였다. 이는 비 독성 정상적인 균들이 장내에서 우점 균이 되도록 도와준 것이라 여겨졌다. 또 다른 시도로 건강한 사람의 대변을 이식해서 같은 효과를 보고 있다. 이는 건강한 사람의 대변 속에 있는 좋은 미생물이 환자의 장에 들어가 우점 균이 되어 질병치료에 관여했다고 여겨진다. 이와 같은 현상은 미생물 간의 길항작용으로 보이며 앞으로 더 많은 연구가 필요한 분야이다.

미생물간 서로의 증식을 억제하는 현상은 식물의 여러 병을 일으키는 미생물의 제어에 길항미생물을 이용하는 경우가 있고 관련 연구결과가 발표되고 있다. 인삼의 뿌리썩음 병에 효과가 있는 페니바시러스(Paenibacillus)속의 균을 분리하여 포장에 뿌린 결과 묘상에서는 62%, 2년 근에서는 84%의 방제 효과를 보였다(서영화, 2018). 벼 도열병의 억제에도 Bacillus sp. RL-3의 대사산물이 효과가 있음이 밝혀졌고(김규영, 1997), 식물에 여러 감염 병을 일으키는 바이러스에 저항하는 복합저항성작물도 육성하고 있다. 이 방법은 식물체 형질전환 기술을 이용해 바이러스 자체 유전자를 도입, 이 유전정보가 침입한 바이러스에 저항하도록 하는 원리이다(김기홍, 2011). 미생물에 항생제 내성이 생기는 기작은 살모넬라균의 감염에서 그 답을 찾고 있다. 이 균의 침입하면 인체 내 면역반응이 일어나고 균 공격에 따라 침입한 균의 일부가 대기모드에 들어가면서 항생제에 의해서 죽지 않는다. 이들은 지속 생존 세포라 하며(The Science Times, 2018,12) 이들이 내성을 갖게 된다.

식중독 균으로 알려진 살모넬라는 암 조직에서 10만 배 가량 잘 자라는 특성이 있다. 이 특성을 이용하여 무독성 살모넬라를 이용하여 암을 치료하려는 시도가 진행되고 있다(민정훈, 2017). 바이러스는 다른 특정 바이러스를 공격하여 감염을 억제하기도 하는데 미국 남캘리포니아 대학 왕핑박사의 연구에 의하면 렌티바이러스 운반체로 에이즈 바이러스를 치료하는 연구결과를 발표하였다. 다른 부작용이 없이 정확히 에이즈 바이러스만 공격한다(이완배, 2011). HIV는 아직까지 정확한 발병기작이 알려지지 않았다. 아토피성 피부염을 일으키는 *Staphylococcus aureus*를 건강한 피부에서 분리한 *Roseomonas mucosa*로 제압하는 실험으로 그 효과를 증명하고 있다. 즉 아토피 염을 미생물로 치료 가능성을 제시하고 있다(NIH, 2018).

미생물로 유해미생물이나 질병원인균을 제어하려는 시도는 다양한 많은 분야에서 착실히 진행되고 있으며 항생제 내성으로 치료 방법이 없는 질병의 경우 기능이 확인된 미생물을 이용한 치료가 새로운 방법으로 제시되고 있다. 또한 작물의 병이나 동물의 질병, 인간에게 발생하여 치료하기 어려운 병원성 균도 특정한 균으로 제어할 수 있는 방법이 제시되고 있다. 특히 식중독 미생물을 미생물로 제어하려는 노력은 식품의 안정성 확보방안으로 폭 넓게 연구되어야 할 것이다.

식중독 미생물의 제어

식중독발생은 여러 요인에 의해서 일어나며 경우에 따라서는 한 가지 요인보다도 복합적인 경우가 많다. 식중독 발생 원인은 크게 나눠 식중독미생물 등 생물학적요인과 농약이나 중금속 등 화학물질, 그리고 천연독성물질과 가공 중 생성되는, 벤조피렌이나 바이오제닉아민 등 유해물

질에 의해서 일어나는 경우이며, 쇠 조각, 유리, 플라스틱 등 이물에 의한 물리적 요인도 포함된다. 이런 식중독발생 원인 중 80-90%를 차지하는 것은 생물학적요인, 즉 식중독미생물기원이며 식중독사고로 생명을 잃는 심각한 경우도 대부분 식중독미생물에 의해서 일어난다.

식중독발생은 선 · 후진국을 막론하고 끊임없이 일어나고 있으며 이는 식품원료와 가공 및 유통과정 중 일어나는 유해미생물의 오염이 원인이며 이를 완전히 차단하는 것은 쉽지 않기 때문이다. 모든 가능한 수단을 동원하여 오염되지 않도록 노력하나 사용하는 모든 식품용 원료를 미생물이나 유해화학물질 등 오염원이 상존하는 자연에서 얻고 있으며 가공, 유통 중 실수나 사람에 의한 오염 또한 완전을 기하기 어려운 처지이다. 따라서 오염원인 미생물을 제어하는 방법이 일상적으로 도입되고 있으며 가장 간단하고 확실한 방법으로 가열처리기법을 활용하고 있다. 열처리가 불가능 한 경우와 원료와 가공물에 오염된 식중독미생물을 완전히 제거하기가 어려운 경우 다른 조치가 필요하다. 이런 필요성에 따라 식중독 미생물을 제어할 수 있는 길항미생물의 활용은 가열처리 등 물리적방법과 함께 중요성이 부각되고 있다.

식중독미생물 제어 한 방법으로 식중독미생물에 항균활성이 있는 길항미생물을 사용 할 수 있는데 이 범주에 드는 균은 주로 probiotic으로 알려진 젖산균이나 Bacillus들을 대상으로 연구되고 있으며 관련논문들이 많이 발표되고 있다. 예를 들면 김치발효 과정에서 대표적인 식중독 미생물 *Listeria monocytogenes*, *Stephylococcus aureus*, *Bacillus cereus*를 접종하여 발효 시킨 결과 김치발효 2~3일 사이에 거의 사멸하는 것을 확인하였다. 단 *Bacillus cereus*만은 저항하는 현상을 보이고 있다. 이 논문에서 확인된 것은 가열처리로 발효가 일어나지 않는 처리 구에서는 식중독의 사멸효과가 일어나지 않았다. 즉 김치발효에 주로 관여하는 젖산균들이 식중독 균의 증식 억제, 더 나아가서 사멸에 직접 관여 했다는 것을 알 수 있다(Kim.Y.S. 2008). 병원성 세균의 생육을 억제 할 수 있는 젖산균을 김치로부터 분리하여 정장용 생균제, 사료 등, 식품첨가물로 사용할 조제 물을 생산할 가능성을 제시하였다. 분리된 항균활성이 있는 원인균은 채소발효식품에 우점 균으로 작용하는 *Lactobacillus plantarum*으로 *Stephylococcus aureus, Esherichia coli, Bacillus cereus, Salmonella typimurium, S. choleraesuis* 등의 생장억제에 관계되며 항생제내성이 있는 것으로 확인되고 있다. 이때 분리된 젖산균을 배양한 배양액을 사용하고 있다(류병희, 2009). 또한 항생제 내성이 있는 병원성미생물의 생장을 효과적으로 억제하는 능력을 보이는 probiotic들이 이들 미생물의 제어에 이용되며 발효식품에서 발견되는 *Bacillus amgloliquefacions* K317 균주를 이용하였고 이 균의 배양물은 MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)에 항균활성을 갖고 있어 관련 질환의 치료에 활용될 수 있다(장영호, 2008). 비슷한 연구결과로 Lactobacillus 균주가 질병원인균인 Streptococcus 등의 증식억제에 관여하여 치료제로 사용가능성을 제시하고 있다(Giancaria, 2008).

젖산을 생산하는 젖산균인 *Lactobacillus acidophilus* 8종을 이용하여 식중독미생물인 *Staphylococcus aureus, Esherichia coli*를 대상으로 항균활성을 시험하기 위하여 식품폐기물, 즉 파인애플, 대두청, 양배추나 당밀 등이 들어있는 배지에서 항균활성을 비교한 결과 상당한 항균 효과를 보였고 이 효과는 대사산물에 의한 것으로 설명하고 있다(Pyar H, 2011). 생 토마토 섭취 시 식중독 사고를 일으키는 *Salmonella Newport*와 다른 Salmonella 균종의 증식억제에 식물에 착생한 *Paenibacillus alvei*를 분리하여 이들을 작물재배 시 사용한 결과 90%이상의 토마토에서 관련 식중독이 검출되지 않아 길항효과가 높은 것을 알 수 있었다(Allards, 2014). 자돈의 설사에 관여하는 장내 유해균인 *Esherichia coli* K88을 동물 변으로부터 분리한 무독성 *E. coli*를 투여하여 설사 균을 억제할 수 있는 가능성을 확인하였으며 이 균을 probiotic으로 자돈에 공급할 수 있음을 제안하였다(Setia A, 2009)

몇 종류의 우유와 버터, 치즈, 육제품 등에서 분리

한 효모를 이용하여 Staphylococcus, *Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* 등 식중독이나 화농성원인균의 증식 억제기능을 확인하였고, 균종에 따라서는 항균활성이 뚜렷하였고 그 강도는 서로 달랐고 항균활성을 갖는 대상도 같지 않았다. 대상 효모는 killer toxin을 내는 Candida, Cryptococcus, Kluyveromyces, Debaromyces, Pichia, Williopsis, Zygosaccharimyces 등이었고 *Saccharomyces cerevisiea*는 probiotics으로 분류되면서 K1과 K28 toxin을 생성하여 항균활성을 갖는다(Younis G etal, 2017). Probiotics로 기능하는 대부분의 미생물들은 부패성과 병원성미생물에 항균활성을 갖는다는 연구보고서들이 많이 있으며 특히 젖산생성능력이 강한 *Lactibacillus plantarum*에 대한 연구에서는 폭넓은 병원성미생물에 대한 항균 활성을 보고하고 있다(Diney etal, 2017). 특히 G^+, G^- 균에 대한 넓은 범위에 효과가 있고 *E. coli* O157:H7, 화농성질환 원인균인 *Pseudomonas aeruginosa*, 위염과 관계되는 *Helicobacter pylori*, 식중독균인 *Yersinia enterocolitica, Camphylobacter jejuri* 등 많은 병원성미생물들에 대하여 증식억제효과를 보였다. 또한 특이하게도 Aspergillus, Fusarium, Mucor, Candida 등 곰팡이와 효모 등에도 항균활성을 보이고 있다. 이들 결과에 의하면 *L. plantarum*은 우수한 병원성미생물에 증식억제효과가 있는 probiotic임을 알 수 있다.

식중독미생물에 길항작용을 하는 미생물은 대부분 probiotic으로 알려져 있으며 이들 균들이 항균성물질을 분비하여 식중독 원인균의 증식을 억제하는 것으로 알려지고 있다. Probiotic은 그 자체로서 여러 생리적인 효과뿐만 아니라 식중독 균의 증식억제 기능도 있어 이들의 역할 범위가 넓어지고 있다.

장내 미생물과 길항미생물

인체 내 특히 장내에 존재하는 미생물들이 해내는 여러 독특한 기능들이 속속 밝혀지고 있다. 인간의 장내에서 발견되는 미생물을 크게 마이크로바이옴(microbiome)이라 부르며, 이들의 기능이 인간의 건강과 밀접한 관계가 있으며, 심지어 많은 질병, 또는 정신영역까지 영향을 미친다는 것이 관련연구자들에 의하여 과학적으로 밝혀지고 있다(Collen A. 2016).

최근 많은 연구결과에 의하면 장내에 증식하는 미생물들이 건강장수 분야에서 세계적인 관심의 대상이 되고 있다. 유전자정보의 총합인 게놈 기술발달로 우리 장에 있는 미생물의 종류와 특성이 밝혀지면서 더욱 이 분야 연구가 활력을 받고 있다.

장내미생물은 장 세포와 끈임 없이 교신하면서 공생하고 있고, 장의 건강에 관여한다. 장내에 살아있는 미생물들은 서로에 깊은 연관관계가 있으며 보완 혹은 길항작용을 한다고 알려지고 있다(신동화, 2019).

항생제를 복용한 후 속이 불편했던 경험이 있었을 것이다. 우군과 적군을 가리지 않고 모두를 제거해버리는 항생제 특성으로 잘 균형을 이루고 있는 장내 미생물 총의 균형을 깨버린 결과이다. 상태가 좋으면 바로 균형을 되찾을 수도 있지만 그렇지 않을 경우 다른 합병증으로 고생할 수도 있다. 좋은 예가 *Clostridium difficile*에 의한 장 질환인데 이 균은 건강한 사람의 대장 안에 있기도 하나 장내 미생물 균형이 깨지면 활동을 시작하여 장내 면역계를 교란, 심한 염증 반응을 일으키고 설사, 열, 식욕부진, 구토, 대장염 등을 일으킨다. 치료하기 어려운 *C. difficile*에 의한 이상증상을 장내 미생물총을 개선하여 치료하려는 시도가 많은 연구자들에 의해서 시도되고 있다. 즉 분변세균요법(fecal bacteriotherapy) 또는 분변미생물상 이식(fecal microbiota transplantation)이 효과가 있다고 알려져 있다(강석기, 2012).

이와 같은 대변이식은 결국 건강한 사람의 대변 안에 존재하는 미생물을 질환자의 장에 이식하여 병원성 균을 제압하는 것으로 우수 균의 항균활성을 활용하는 것이다. 이와 같은 사례는 Lactobacillus 속 균을 이용한 연구에서 증명되고 있다. *L. bulgericus, L.casei, L. plantarum, L. fermentum*을 활용하여 *E. coli, S, aureus, Shigella dysenteriae, Salmonella paratyphi* 등 식중독 균의 증

식억제효과가 있음을 확인하고 있다(Tebyanian, 2017).

여러 연구 결과를 종합해보면 여러 균종의 probiotic은 식중독 등 병원성미생물에 항균활성이 있으며 그 기작은 bacteriocin 등 항균 물질에 의한 경우와 젖산 등 다른 대사산물에 기인한 것으로 발표되고 있다.

장내 미생물의 정체

모든 생명체, 특히 소화기능을 갖는 동물들의 장내에는 자기생활조건에 맞는 수많은 미생물이 더불어 생존하면서 인간 장내에 살고 있고, 이들 미생물의 숫자는 10조-100조 마리 정도로 추정하고 있다. 인체에 같이 공존하는 미생물 수는 인체의 세포수보다도 10배 정도, 무게만도 성인의 경우 1-2kg에 달하며, 건조한 대변의 50-60%를 점하고 있다(배진우, 2012; 김자현 등, 2017). 미생물의 종류도 100-1,000종에 이르며, 우리가 현재 알고 있는 것은 실제 존재하는 것의 30% 정도 밖에 안 된다는 추론이다. 현대과학은 장내에 존재한 미생물의 생존에 관계없이 유전자정보를 쉽게 확인할 수 있어 죽은 미생물도 동정 가능하여 존재하는 미생물을 확인할 수 있다.

사람의 장내 미생물의 종류와 구성은 인종, 사는 곳, 먹는 것, 환경 등 여러 조건에 의해서 결정되며, 한국인의 장내 미생물도 다른 나라 사람들과 다르다. 심지어 같은 지역에 사는 사람이라 하더라도 먹는 음식과 생활환경에 따라 다르다. 또한 건강한 사람과 질병이 있는 경우, 그리고 마른사람과 비만인 간에도 장내미생물의 구성이 같지 않다. 심지어 마른사람의 변을 비만인의 장에 이식하는 경우 비만치료가 가능하다(Clemens, 2016). 또한 건강한 사람 대변에서 추출한 미생물로 대장염 치료가 가능함을 밝히고 있다(강상범, 2018). 이는 특정미생물이 다른 미생물의 기능에 크게 영향을 준다는 것을 의미한다.

마이크로바이옴 분야는 무한한 잠재력과 가능성을 갖고 있으나, 너무나 많은 균종이 관여 되고 개개인의 신체적 여건에 따라 변화가 심함으로 연구에 어려움이 있다. 이 분야 연구는 아직도 초보단계에 있으며, 더 많은 연구결과들이 축적되어야 마이크로바이옴의 역할을 깊고 폭넓게 구명할 수 있고, 대장에 존재하는 미생물 간 상호역할도 연구되어야 한다.

장 내 미생물의 역할

인간체내에 같이 공생하는 많은 세균들은 숙주와 서로 협력해가면서 모든 생화학적 기능을 동원하여 생명 유지에 책임을 같이 하고 있다. 이들 미생물 총, 즉 마이크로바이옴에는 세균뿐만 아니라, 바이러스, 균류, 원시세균 등도 포함된다. 이들 마이크로바이옴의 유전자들이 인간이 갖고 있는 2만 1,000개의 유전자와 더불어 우리 몸의 모든 생리 화학적작용에 관여하면서 여러 인체생리기능 발현에 도움을 주고 있다.

장내미생물 분야에서 각광을 받고 있는 것은 프로바이오틱(probiotic)으로 장내 유익 균이라고도 하며 많은 연구를 통하여 인체 내 생체기능들이 과학적으로 밝혀지고 있다. 이미 의성인 히포크라테스가 말한 격언, "모든 질병은 장에서 시작한다"라는 뜻은 장의 기능과 건강이 깊은 관계가 있으며, 당시에는 잘 알지 못하였으나 장의 기능은 결국 장에 함께 있는 미생물과 깊은 관계가 있다는 것이 많은 과학자에 의해서 밝혀지고 있다(KGK, 2018). 장에 있는 미생물들은 인체가 갖고 있는 효소로 분해하기 어려운 식이섬유들을 분해하며, 발효산물은 에너지공급원으로 사용하게 하고 여러 비타민을 생산하는가 하면 면역기능을 조정하기도 한다. 장내 정상세균 총(Ubiosis)의 긍정적 기능과 함께 숙주에 부정적 영향을 주는 이상 균 총(Dysbiosis)이 같이 공존하며 장내여건에 따라 우세 균의 종류가 달라진다. 예를 들면 항생제를 많이 사용하는 경우 무차별적으로 장내세균들을 사멸시켜 균 총의 분포를 다르게 한다. 이 결과, 장내 균 총 이상에 따른 설사와 같은 이상증상이 나타나기도 한다. 일반적인 여행자 설사도 장내 세균 총과 관계있다.

마른체형과 비만형의 장내 균 총, 즉 Bacteroidetes 문에 속하는 Bacteroides(의간균)과 Firmicutes(후벽균)의 구성에 따라서 비만과 마른 체형이 차이가 난다. 이런 구성의 차이를 이용하여 특정 균을 체내에 접종하기 위한 방

법으로 건강하고 마른 체형인의 대변을 이식하여 장내 균분포를 유익한 우점 균으로 변화시키므로 서 비만인 체형 변화를 시도하여 효과를 보고 있다.

또한 염증성 장 질환 환자의 미생물 균 총을 비교해 본 결과, Actinobacteria, Proteobacteria는 증가하고 Bacteroidetes와 Lachnospiraceae는 감소하여 유익 균과 유해 균의 비율이 비정상 상태가 되고, 아토피 피부염 환자의 경우도 장내에 미생물총의 다양성이 낮아지고 이들 다양성 결여가 아토피 질환과 관계가 있다고 본다. 젖산균과 같은 유익 균에 의한 정장작용은 장내에 있는 유익균의 비율을 정상화하고, 유해균의 숫자를 감소시키거나 사멸 시켜 우점 균화 하는 것이다(성문희, 2016).

장내 미생물과 공존하는 길항미생물

우리나라 식단에서 중요한 위치를 점하고 있는 발효식품에서 주요역할을 하는 미생물은 *Bacillus* 속과 젖산균류로 알려져 있으며, 청국장 발효에 관여하는 *Bacillus subtilis*는 poly-ϒ-glutamic acid를 생성하여 생체 내에서 중성지방이나 총 콜레스테롤 수준을 감소시킨다. 또한 아토피 피부염증상을 개선하거나 위 점막 보호기능을 보강한다(성문희, 2016).

김치를 계속 섭취하는 경우, 변에 젖산균 수가 증가하는 현상을 보이는 것을 김치 중 젖산균들이 장에 도달하여 기능을 하면서 생존한다는 것을 알 수 있으며, probiotic으로서 역할을 수행한다고 볼 수 있다(Kim YS et al, 2006).

채식과 발효식품을 상대적으로 많이 먹는 장수마을 거주자들이 도시 거주자들에 비하여 비만 빈도가 높지 않고 대장 질환 억제에 도움이 되는 유익한 장내미생물의 분포가 3-5배 많은 것이 조사결과 밝혀졌다. 이 조사는 농촌 건강장수마을 거주자와 도시거주자의 장내미생물 분포를 조사한 것으로 젖산균함량의 차이가 있었고, 특히 유해균은 도시거주자에서 높은 분포를 보인 반면, 장수마을 거주자에서는 거의 검출되지 않았다. 유익 균으로 확인된 것은 *Lactobacillus, Lactococcus* 등이었고 장내분포에서 차이가 있었다(식품음료신문, 2011.6.13.).

국가에 따라서는 인구의 50%-80%가 *Helicobacter pylori*에 의해서 감염되었다고 알려져 있는데(Fox et al, 2001), 이 세균은 위염, 괴양, 위암을 일으킨다고 알려져 있다(Montecucco et al., 2001). 이런 위험성 때문에 이 세균을 위암의 제1군 발암물질로 규정하였다(International Agency for Research on Cancer-IARC).

지금까지의 치료방법으로는 항생제 중심이 되었으나, 내성문제로 식품을 통한 치료방법이 대체방법으로 제시되고 있다. 콩 발효식품인 된장추출물과 된장에서 분리된 균이 *H. pylori*를 증식 억제하는 결과를 얻었고, 보균자를 대상으로 식이시험(30g/일, 3회)결과 *H. pybri*의 성장을 억제하는 효과를 보였다(김형락 등, 2007). 같은 경향의 연구결과가 발효한 두유제품에서도 증명되었는데, 두유에 크란베리와 키토산을 넣어 *L. plantarum*으로 발효했을 때 *H. pylori* 증식 억제 효과가 상승되었고, 이는 페놀성 화합물과 복합작용에 의한 것으로 판단되었다. 이 발효제품은 *H. pylori*에 대한 천연방어제로 이용가능성을 제시하였다(Apostolidis et al, 2011).

결론

미생물은 지구상 모든 생명체는 한 미생물체로부터 진화하여 수많은 생명체로 분화하였고 각각의 특성을 유지하면서 현재까지 진화해 왔다고 학자들은 주장한다. 이들 진화 과정에 있는 모든 생명체는 지금도 직접 간접으로 다양한 미생물과 관계를 맺고 있으며 생체 내에서도 큰 영향을 미치고 있다.

미생물들은 인간생활에 다양한 분야에서 영향을 미치고 있는데 무해 무익한 경우가 대부분이다. 그러나 일부는 유익 혹은 유해하게 작용을 하기도 한다. 유익한 분야는 각종 발효식품에 관여하여 새로운 식품을 창조하는가 하면 항생제 등 새로운 물질을 만들어 인간의 건강을 지켜주거나 또는 새로운 물질, 즉 각종 조미료, 식품첨가물 등을 생

산, 우리식생활을 풍요롭게 하고 있다. 유해한 경우는 많은 감염 형 질병이 미생물에 의해서 일어나며 이를 잘 관리하지 못하면 목숨까지 잃는다. 또 다른 측면에서는 대부분의 식품변질과 부패는 미생물에 의해서 일어나며 식중독사고도 미생물이 원인인 경우가 대부분이다.

근래 질병치료를 위하여 다양한 항생제가 사용되고 있는데 이에 대한 부작용이 많이 알려지고 있다. 특히 항생제 과다사용에 의한 다제내성 균에 의한 감염은 치료 방법이 없어 큰 어려움을 주고 있다. 이런 현상은 미생물의 속성으로 환경에 따라 쉽게 유전적 변형을 통하여 스스로 항생제에 적응, 내성을 갖는 것으로 알려지고 있기 때문이다. 질병의 치료는 처음 함유황제제 등 화학물질에서 시작하여 생물학적 치료, 즉 항생물질이 일반화 되었으나 이의 폐해 때문에 새로운 수단을 찾고 있다.

이제 미생물은 미생물로 관리해야한다는 이론이 대두되고 있으며 이런 생각에서 길항미생물에 관심이 쏠리고 있다. 식물의 각종 병 등에 대한 길항미생물 활용이 활발히 연구되어 생물학적 방제가 유용한 처리방법으로 정착되고 있으며 토양에 오염된 유해 미생물을 관리하는데도 길항미생물을 이용하고 있다.

식품분야에서는 식중독 미생물을 제어하기 위해서 여러 균종들이 연구되고 있으며 특히 probiotic에 의한 유해 미생물의 관리는 상당한 효과를 거두고 있다. 대부분 젖산발효에서 식중독 미생물은 성장을 중지하거나 오히려 사멸하는 현상을 보이고 있으며 대장 내에서도 길항기능이 있는 probiotic은 여러 긍정적인 기능과 함께 유해미생물의 증식억제 혹은 사멸시키는 작용들이 발표되고 있다. 아울러 길항 미생물로는 젖산균과 함께 Bacillus가 있으며 일부 효모도 같은 기능이 보고되고 있다. 앞으로 연구결과에 따라서는 효과 있는 새로운 균종이 더 밝혀질 가능성도 있다.

미생물에 대한 연구는 그 범위가 대단히 넓다. 지구상에 있는 식물보다도 숫자에서 비교가 되지 않으며 기능 또한 다양하다. 특히 생육기간 짧아 경제적 측면에서도 비교우위에 있다. 앞으로 미생물에 대한 길항작용과 함께 이들이 분비하는 새로운 물질에 대한 연구도 활성화하여 경쟁력 있는 분야로 선점할 필요가 있다. 특히 학제 간 폭 넓은 교류와 참여를 통하여 연구 효율성을 높여야 한다.

참고 문헌

1. 강석기 : 독한 병원균, 이이제이 전법으로 무찌른다. 일러스트가 있는 과학에세이(4), 2012.11.16.
2. 김규영 , 김상달 : 토양 길항 세균 Bacillus sp. KL-39 대사산물을 이용한 벼 도열병균 *Pyricularia oryzae*의 생물학적 방제. Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 25(4), 396-402 (1987)
3. 김기홍 : 바이러스 복합저항성작물 유성기술 개발. 정책속보(보도자료) 2011. 5. 6(2011)
4. 김지현, 오평록, 최주현, 윤정하, 김윤석: 마이크로 비옴연구개발 동향 및 농식품분야 적용 전용 전망, ipet보고서(2017.12)
5. 류병희: 병원성세균의 생육을 억제하는 김치에서 분리한 신규 락토바시러스 플란타룸 및 이의 용도. 대한민국 특허청 공개 특허공보(A) 10-2009.0040025(2009.4. 23)
6. 배진우: Relationship between obesity and gut microbiome, pp1-27, symposium proceeding, 한국과학기술한림원 심포지엄(2012.11.29.)(2012)
7. 서영화 : 진안 인삼 농가, 뿌리 썩음병에 길항미생물 효과 톡톡, 뉴스 줌, 2018. 09.08.(2018)
8. 성문희 : 발효식품 미생물과 장내 미생물과학, 제 103회 한림원학토론회, 100세 건강과 장내미생과학: 어디까지 왔나? p56-67, 한국과학기술한림원(2016)
9. 신동화 : 발효식품으로 건강 100세를 맞자(건강 100세, 장수식품 이야기), pp 135-190. (주)한림원.
10. 신시아 브라운(이근영 역) : 빅 히스토리 pp42-73(2007)
11. 엔드루 H. 놀(김명주 역) : 생명, 최초의 30억 년 pp126-131(2003)
12. 이완배 : 에이즈 바이러스 제압, 코메디 닷컴(http://kormedi.com) (2011. 8. 10)
13. 임정준 : 식중독 균으로 암세포 박멸한다. The Science Times(2017. 2. 15)

14. 장영호 : 항생제내성 병원성 미생물 또는 장내 유해 미생물의 성장을 억제하는 바실러스 아미 로리퀴페시어스 K 317, 대한민국 특허청 공개 특허공보(A), 10-2008-0083840(2008.9.19.)

15. Allard S, Eurah A, Strain E, Millner P, Rideout SL, Brown EW, Zheng J : In situ Evaluation of *Paenibacillus alvei* in reducing carriage of *Salmonella Newport* on whole tomato plants. American Society for Microbiology. published online ahead of print on 18 April 2014.

16. Apostolidis E, Kwon YI, Shinde R., Ghaedian R and Shetty K.: Inhibition of *Helicobacter pylori* by fermented milk and soybean milk using selected lactic acid bacteria and link to enrichment of lactic acid and phenolic content, Food Biotechnology, 25, 58-76(2011)

17. Clemens R: Exploring benefits of fecal microbial transplants, Food Technology, p19, Institute of Food Technologist(2018).

18. Diney T, Bee G, Tzanova M, Denev S, Dermendzhieva D and Stoyanova A : Antimicrobial activity of *Lactobacillus plantarum* against pathogenic and food spoilage microorganism : A review. Bulagrian Journal of Veterinary Medicine, ISSN 1311-1477:DOI:10, 15547/bjvm, 1084. 1-16(2017)

19. FDA Statement: Report on declining sales distributution of antimicrobial drugs for food animals, a reflection of improved antimicrobial stewardship(Dec. 18. 2018.)

20. Fox JG and Wang TC.: *Helicobacter pylori*-not a good bug after all !, N. Engl. J. Med, 345, 829-832(2001)

21. FDA Statement:

22. Gerding D : Health Day News, Medicine Plus, May5(2015)

23. Giancaria D : Lacobacilli strains having inhibitoryand/or microbicidal activity against pathogenic microorganisms and amethod for inducing and keeping said activity in Lactobailli cultures. European Patent Applicatioin EP 1 894 996 A1(1999)

24. KGK Science, : Probiotics : From your gut to your brain and everything in between, KGK Science, Inc. (2018.1.15.)

25. Kim YS, Zheng ZB and Shin DH : Kimchi(Korean traditional fermented vegetable product) against *Bacillus cereus, Listeric monocyogenes and Staphylococcus aureus.* J. of Food Protection 71(3) 325-332 (2008).

26. Montecucco C, Rappuoli R: Living dangerously how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach, Nat, Rev, Mol, Cell, Biol, 2, 457-466(2001)

27. NIH Research Matters : Probiotic bacteria block harmful microbe, October 23 (2018)

28. NIH: Bacteria therapy tested for common skin disease. NIH Research matters(2018. 5. 8.)

29. Piewngam P. et al : Pathogen elimination by probiotic Bacillus via signalling interference. Nature, 562(25), 532-511(2018)

30. Pyar H, Peh KK and Liong MT : Inhibitory effect of metabolites from probiotic *Lactobacillus acidophilusstrains* on growth of pathogenic bacteria. J. of pharmacology and Toxicology, 6. 533-540(2011)

31. Setia A, Bhendari SK, House JD, Nyachoti CM and Krause DO : Development and invitro evaluation of an *Esherichia coli* probiotic able to inhibit the growth of pathogenic *Escherichia coli* K88. J. Anim. Sci. 87, 2005-2012(2009)

32. Tebyanian H, Bakhtiari A, Karami A, and Karimink A : Antimicrobial activity of some Lactobacillus species against intestinal pathogenic bacteria. International Letters of Natural Sciences 65, 10-15(2017)

33. The Science Times : 박테리아는 어떻게 면역계를 피하나 (2018. 12. 11.).

34. Younis G, Awad A, Dawod RE, Yousef N : Antimicrobial activity of yeast against some pathogenic bacteria. Veterinary World, EISSN : 2231-0916. 979-983 (2017).