비만과 장내세균 불균형

김상만*

녹십자 통합진료센터

Obesity and Dysbiosis

Sang Man Kim*

Green Cross Integrative Medical Center, Seoul, Korea

Recent studies have described an association between obesity and gut microbiota, suggesting that the latter might play a critical role in the development of the former. Possible mechanisms by which gut microbiota can mediate obesity are by changes in gut microbiota which can influence energy absorption, modulate associated enzymes and induce low-grade inflammation. Several studies have reported beneficial effects of lactic acid bacteria (LAB), including anti-obesity effects and improvements in lipid profiles. However, other studies have reported of no beneficial effects of LAB on obesity, or even an increase in obesity. Using probiotics for the improvement of gut microbiota as a treatment for obesity is likely to be more complex than anticipated and may require a long-term complex program (e.g., 4R program: remove, replace, reinoculate, repair) and multiple follow-up evaluations over time.

Key words: Gut microbiota, Obesity, Anti-obesity, 4R program

서론

인간의 장내에는 10^{13} - 10^{14} 개의 세균이 존재하는 것으로 알려져 있다. 이러한 세균들은 인간이라는 숙주에서 소화흡수되는 많은 영양소나 침입하는 병원균에 대한 방어과정을 거치면서 숙주의 안정적인 생리적인 상태를 유지하기 위하여 많은 변이를 거치면서 점진적으로 안정화되었다고 할 수 있다.^{1,2} 최근 장내세균이 숙주의 에너지 균형과 대사기능에 영향을 줄 수 있다는 증거들이 제시되면서 2000년 초반부터 비만과 장내세균에 대한 관심이 지속되어 오다가 2009년 *Nature*지에 Turnbaugh 등³이 비만한 사람과 마른 사람 간의 장내세균은 차이가 있다는 쌍둥이 연구를 계기로 급속하게 많은 연구가 이루어지고 있다. 보고된 연구에 의한 기전은 몇 가지로 요약할 수 있다.

본론

장내세균이 에너지 균형에 어떠한 기전으로 영향을 줄까?

1) 장내세균이 에너지 흡수를 증가시킨다(Energy harvest).

인간은 정상적으로는 소화흡수할 수 없는 다당류(resistant starch, oligosaccharides, inulin 등)를 장내세균들이 갖고 있는 특효효소를 이용하여 분해할 수 있다고 한다.⁴ 이를 통해 이러한 다당류를 에너지 형태로 흡수할 수 있도록 한다는 것이다. 하루에 소비되는 에너지의 1% 이상 몇 년 동안 과잉 섭취하면 에너지 균형이 변화하여 결과적으로 체중이 증가되고 대사이상이 발생한다는 연구⁵에 의하면 장내세균의 변화에 따라 비만이 발생할 수 있다는 것이다. 이러한 증거는 Bäckhed 등⁶의 쥐 실험을 통해서도 연구보고되었으나 어떤 균에 의한 것인가에 대해서는 아직 확실하지 않다.

2) 장내세균 종류의 변화가 비만의 원인이 될 수 있다.

2005년 Ley 등⁷에 의하면 같은 식이를 한 쥐에서 16S ribosomal RNA sequence 분석을 통해 장내세균을 분석하면 비만할수록 Firmicutes종이 상대적으로 증가되어 있고 Bacteroidetes종이 상대적으로 감소되어 있다고 보고하고 있다. 이러한 연구결과는 Ley 등⁸이 Metagenomic biochemical 분석을 통한 연구에서도 같은 결과가 있다고 보고하였으며 12명의 비만인을 무작위로 선택하여 장내세균을 분석했을 때 Bacteroidetes종보다는 Firmicutes종이 상대적으로 많은 것을 관찰할 수 있었다.⁹ 또한 최근 고도비만치료를 많이 적용하는 Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) 수술은 단순히 장기적인 체중감소뿐만 아니라 대사기능이 긍정적으로 개선된다는 보고가 많이 되고 있으며 2013년 Ostro 등¹⁰의 보고에 의하면 수술 후 장내세균주도 변화한다고 보고하였다. 이러한 연구는 비만의 병인 중에 장내세균의 변화가 한 가지 요인이 될 수 있다는 것이다.

3) 장내세균은 에너지 대사에 관여하는 효소를 조정한다.

Fasting induced adipocyte factor (FIAF)는 지방을 세포 속으로 유입시키는 Lipoprotein lipase (LPL)의 작용을 억제하는 효소인데 장내 세포에서 장내세균에 의하여 FIAF가 억제되면 LPL의 활성도가 증가되어 지방세포 내에 중성지방이 축적된다는 것이고 이와 비슷한 기전으로 체중증가를 방지하는 유전자인 Angioproten-like protein 4 (Angptl4) 유전자의 발현이 관련되어 있다는 연구도 있다. 또한 장내 세균이 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 억제하여 지방산이 산화되어 지방축적을 증가할 수 있다는 것이지만 아직 확실한 근거는 없다.¹¹ 다른 기전으로는 장내세균 발효에 의하여 발생하는 짧은 고리 지방산(Short chain fatty acid, SCFAs)이 장내 상피세포에서 발현되는 G 단백질결합 수용체(G-protein coupled receptor, Gpr41)를 자극함으로써 고지방식을 하면 에너지 생산(Energy yield)이 증가되어 비만해진다고 주장하고 있다.¹² 하지만 최근에 G-protein coupled receptor (Gpr) 41, 43이 발견되고 Propionate에 의하여 발현되는 Gpr-41은 비만과 지방간을 유발하고 Acetate에 의하여 발현되는 Gpr-43은 오히려 근육의 인슐린 감수성을 증가시키고 백색지방의 인슐린 신호화를 억제함으로써 지방축적을 예방한다는 연구가 보고되어 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.¹³

4) 장내세균과 경도염증(Gut microbiota and low-grade inflammation)

고지방 식이를 하는 사람에서 장내세균(그람 음성 세균)은 경도염증을 유발함으로써 비만을 유발할 수 있다는 것이다. 고지방 식이를 하면 IL-1, IL-6, TNF- α , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)과 같은 염증을 유발하는 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)이 증가해서 지속적인 경도염증이 유발되며 이러한 것이 인슐린 저항성

과 비만과 같은 대사이상 원인이 된다고 설명하고 있으며¹⁴ 최근 이 과정에서 인플라마좀(Inflammasome)이 관여한다는 연구가 최근에 많이 이루어지고 있으며 장내세균과 지방간염, 비만에 대해 설명하고 있다.¹⁵ 그람 음성 세균의 세포벽에는 패혈증(Endotoxemia)을 유발하는 지질다당체 Lipopolysaccharide (LPS)로 구성되어 있는데 이것이 고지방 식이를 하게 되면 더욱 증가되어 다양한 조직에서 염증성 사이토카인의 생산을 자극한다는 것이다.¹⁶ 이 과정에서 Bifidobacteria를 장내에 증가시키면 패혈증과 이러한 염증을 감소시킬 수 있다고 보고하고 있다.¹⁷ 또한 쥐 실험에서 그람 음성 세균을 제거하는 항생제 치료로 지질다당체(LPS)를 감소시켜 내당능(glucose tolerance)을 개선할 수 있다고 보고하고 있다.¹⁸

5) 장 투과성(Gut permeability)의 변화

고지방 식이를 하게 되면 LPS를 함유한 그람 음성 세균이 장내에서 증가되고 장내세포를 연결하는 Tight junction ZO (Zonula occludens)-1과 Occludin (Zonulin)의 발현이 감소하면서 장 투과성이 증가된다고 보고하고 있으며¹⁹ 이외에도 장 투과성에 관여하는 endocannabinoid 체계(system)도 고지방 식이와 장내세균에 의해 조절됨으로써 장 투과성이 증가된다고 설명하고 있다.²⁰ 장 투과성이 증가되면 혈청 지질다당체(LPS)가 증가되어 경도염증이 발생되어 인슐린 저항성과 같은 대사 이상이 나타나 비만을 유발한다는 것이다. 이러한 연구에서 장내세균에 의한 대사성 패혈증(metabolic endotoxemia)의 기전을 설명하고 있으며 고지방 식이가 이러한 과정을 더욱 악화시킬 수 있는 주요 원인이 된다는 가설을 뒷받침해 주고 있다.

어떤 장내세균이 비만을 예방할 수 있을까?

이전부터 젖산균(Lactic acid bacteria)은 음식을 발효시키거나 병원균을 제거하는 용도(Probiotics)로 사용되어 왔다. 주로 사용되는 균주는 Lactobacillus와 Bifidobacteria이며 Lactobacillus는 대장균과 살모넬라균과 같은 장내 병원균의 활동성을 억제할 수 있으며 최근 연구에서 항비만효과가 있다고 보고하고 있다. Bifidobacterium breve는 이소플라본(isoflavone aglycones)을 발효시켜 지나친 지방의 흡수와 지방세포의 분화(3T3-L1 adipocyte)를 효과적으로 억제하는 것으로 보고하고 있다.²¹ 이외에도 쥐 실험에서 2013년 Lee 등²²에 의하면 L. paracasei가 고지방 식이를 하는 쥐에서 항비만효과가 있다고 보고하였고 2010년 Kadooka 등²³은 L. gasseri SBT2055가 체중, 체질량지수, 허리둘레를 감소시킨다는 보고를 하였다. 대사적인 측면에서도 L. plantarum (LP 14)은 지방세포 크기와 무게를 감소시키고 콜레스테롤과 렵틴의 농도를 감소시킨다고 보고하였다.²⁴ 또한 2013년 Yadav 등²⁵은 VSL#3 (Streptococcus thermophilus, Bifidobacteria, Lactobacilli 몇 개 균주의 혼합체)가 SCFAs를 증가시켜 장내 L-세포

에서 GLP-1의 분비를 자극하여 음식섭취를 줄이고 내당능(glucose tolerance)을 개선시킨다고 보고하였다. 젖산균이 비만을 개선시키는 전체적인 기전은 젖산균이 장내세균주의 변화(Bifidobacteria, Lactobacillus, Bacteroidetes, Proteobacteria, Peptococcaceae > (우세) Firmicutes, Clostridium, Actinobacteria, Rikenellaceae, Propionaceae)를 일으켜서 LPS를 감소시키고 AMPK, SCFAs, FIAF (Angptl4)와 같은 에너지 대사호르몬 및 요소를 변화시키고 장 투과성을 정상화하여 비만을 개선시킨다고 할 수 있다. 하지만 다른 연구에서는 이러한 젖산균이 항비만효과가 없거나 오히려 체중을 증가시킨다고 보고하였다.^{26,27} 한국에서도 김치발효균에 대한 연구가 있었으나 특별한 효과는 관찰되지 않았다.²⁸

결론 및 고찰

비만의 원인은 매우 다양하고 복잡적이다. 단순 에너지 불균형에서 호르몬, 유전 등이 큰 요인이 되고 이에 관련된 많은 요인들이 또한 원인 중에 하나일 것이다. 많은 연구에 의하면 비만의 원인 중에 장내세균불균형이 하나는 될 수 있을 것이다. 그러나 아직 젖산균과 같은 균주를 인체에 접종(inoculation)한다고 비만이 개선된다는 보고는 아직 없다.

그리고, 단순 대사개선이 있다는 몇 가지 균을 복용한다고 비만을 해결하는 열쇠가 될 수는 없을 것이다. 이에 많은 학자들이 주장하는 것을 몇 가지로 요약할 수 있다. 첫째, 장내에는 아주 다양한 세균이 존재하며 아직 밝혀진 것은 8% 정도로 아주 미약하다는 것이다. 그러므로 아직 균주의 정확한 역할을 파악하기 힘들다는 것이다. 그리고 둘째, 이러한 균주들은 서로 공생하면서 살아간다는 것이다. 유해균으로 생각되던 균주도 서로 상생할 수 있는 성장요소를 생산하기 때문에 한 가지 균주를 계속 복용하게 하더라도 그 균주만 살아갈 수 없다는 것이다. 심지어 이러한 것을 개선하기 위해 변 이식(Fecal transplantation)을 주장하는 사람들도 있다. 셋째, 적합한 균주도 개인 간의 차이가 있을 것이라는 것이다. 500년 이상 유제품을 섭취한 인종과 그렇지 않은 인종 간의 장내세균은 수백 년간 거처오면서 적응되어 자리잡은(colonization) 건강한 사람의 장내세균은 다를 것이라고 주장이다. 실제 한국에서의 연구는 이제까지의 서양에서의 연구와는 차이가 있어 연구결과를 발표하기가 어렵다고 한다. 마지막으로 장내세균이 장내환경을 모두 바꿀 수는 없다는 것이다. 장 투과성에 관련된 음식 불내성(food intolerance), 음식 알레르기(food allergy)와 같은 또 다른 원인이 있을 수 있고 유익균이 서식하기 위해서는 적당한 소화된 음식물이 장으로 유입되어야 하는데 위나 췌장에서 적당한 소화효소의 분비가 이루어지지 않으면 유익균이 오래 살지 못하고 이에 적응하는 유해균이 오히려 살아갈 수 있는 환경으로 바뀐다는 것

이다. 이에 제안하는 것이 4R 프로그램²⁹이다. 유해균을 제거하고(Remove), 음식물을 적절하게 소화할 수 있는 효소를 공급하고(Replace), 유익균을 접종(Reinoculation)하고, 손상된 장점막을 회복시키기 위해 유익균이나 글루타민, 아르기닌 등과 같은 영양소를 공급하여(Repair) 장내균형을 회복시킨다는 개념이다. 하지만 이러한 치료과정은 많은 요인들이 결합되어 있기 때문에 쉽지 않을 것이며 이후에도 이러한 방법이 실제로 비만을 개선하거나 예방하는 효과가 있는지는 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

요 약

최근 장내세균과 비만이 관련되어 있고, 장내세균이 비만에 중요한 역할을 할 수 있다는 많은 연구가 진행되고 있다. 장내세균이 비만의 원인이 될 수 있는 기전으로는 장내세균의 변화가 에너지 흡수에 영향을 주고 에너지에 관련된 효소를 조절하고 장내세균에 의하여 발생하는 지질다당체(LPS)에 의하여 경도염증(low grade inflammation)이 발생하여 에너지 대사에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 실제로 젖산균(Lactic acid bacteria)을 이용한 몇 가지 연구에서는 항비만효과 및 지질대사개선과 같은 긍정적인 효과가 보고되고 있으나, 효과가 없거나 오히려 체중이 증가된다는 보고도 있어 아직 논란의 여지가 많다. 비만치료에 있어 장내세균과 같은 프로바이오틱(probiotics)의 사용은 이전에 시행한 단순한 방법보다는 장점막 회복(4R 프로그램) 등 복합적인 방법을 응용한 장기간 연구가 필요할 것이다.

중심단어: 장내세균, 비만, 항비만효과, 4R 프로그램

Conflicts of Interest

The author has no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

I would like to thank Kyu Nam Kim, Kwang Min Kim (Department of Family medicine, Ajou university, School of medicine), Eun Kyung Suh, M.D. (Chaum Hospital, CHA University).

References

1. Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10452-9.
2. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human

- intestine. *PLoS Biol* 2007;5:e156.
3. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
 4. El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:497-504.
 5. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006;27:750-61.
 6. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
 7. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070-5.
 8. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:5-11.
 9. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
 10. Ostro M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav* 2013;119:92-6.
 11. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:979-84.
 12. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16767-72.
 13. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4:1829.
 14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
 15. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and Obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
 16. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
 17. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
 18. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008;22:2416-26.
 19. Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012;7:e34233.
 20. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010;6:392.
 21. Choi I, Kim Y, Park Y, Seog H, Choi H. Anti-obesity activities of fermented soygerm isoflavones by *Bifidobacterium breve*. *Biofactors* 2007;29:105-12.
 22. Lee BH, Lo YH, Pan TM. Anti-obesity activity of *Lactobacillus* fermented soy milk products. *J Funct Foods* 2013;5:905-13.
 23. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:636-43.
 24. Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:849-56.
 25. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013;288:25088-97.
 26. Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol* 2010;16:3394-401.
 27. Arora T, Anastasovska J, Gibson G, Tuohy K, Sharma RK, Bell J, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet-induced obese mice. *Br J Nutr* 2012;108:1382-9.
 28. Han K, Bose S, Wang JH, Kim BS, Kim MJ, Kim EJ, et al. Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic

syndrome in obese Korean women. *Mol Nutr Food Res* 2015;59: 1004-8.

29. Liska DA, Quinn S, Lukaczer D, Jones DS, Lerman RH. *Clinical nutrition: a functional approach*. 2nd ed. IFM; 2004. p. 209-11.